

# 樂衛瑪膠囊 (Lenvima®)

## 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	樂衛瑪膠囊	成分	Lenvatinib mesilate
建議者	衛采製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	Lenvatinib mesilate 4mg, 10mg / 膠囊		
主管機關許可適應症	Lenvima®適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者。		
建議健保給付之適應症內容	Lenvima®適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次，每次 24 mg。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
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：建議者申請本案藥品(lenvatinib)為第 1 類新藥，若新藥經擬訂會議審議為突破創新新藥，則不需要核價參考品；若新藥經擬訂會議審議為第 2 類新藥，則綜合主要醫療科技組織及 SMC 報告，我國上市及收載情形以及相關治療指引，合適之療效參考品為 sorafenib 或最佳支持療法(best supportive care, BSC)。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

#### (1) 直接比較

SELECT 試驗中，與安慰劑相比，lenvatinib 組在 PFS 具有統計上顯著改善(HR：0.21, P<0.001)，PFS 中位數在 lenvatinib 組與安慰劑組分別為 18.3 個月與 3.6 個月(治療差異：14.7 個月)。Lenvatinib 組與安慰劑組之 OS 未達到統計上顯著意義(HR：0.80, p=0.1993)，高於 83% 接受安慰劑的病人在疾病惡化時轉至開放性使用

lenvatinib 的情形可能對 OS 結果造成干擾。使用 RPSFT 模型進行跨組(crossover) 校正後，與安慰劑相比之 HR 為 0.53 ( $p=0.0051$ )，但此模型有其限制。pERC 認為 lenvatinib 很可能對 OS 有所助益，但其程度仍不確定，可能介於未校正與校正值之間。SMC 評估報告中則指出 EMA 認為 RPSFT 模型會高估治療效果，結果僅能被視為支持性證據。

#### (2) 間接比較

Lenvatinib 與 sorafenib (DECISION 試驗)的間接比較結果發現 PFS 在統計上 lenvatinib 顯著較佳，OS 則在兩者間沒有顯著差異。但 pERC 與 SMC 評估報告皆指出所使用之 MAIC 有其限制，ESC 亦認為與 sorafenib 進行間接比較的結果具有高度不確定性。PBAC 認為雖然與 sorafenib 相比，lenvatinib 在 PFS 上明顯具有更佳的療效，但在 OS 上並未有統計上顯著的改善時，難以評估 PFS 改善在臨床上的意義。

#### (3) 相對安全性

依據 PBAC 評估報告引用 EMA 之結論，基於間接比較，lenvatinib 與 sorafenib 具有相似的安全性數據。雖然接受 lenvatinib 治療的病人具有更高比率的嚴重不良事件，但因不良事件導致的劑量降低與中斷比率在兩個藥品間相似。

四、 醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、 成本效益：

建議者並未提出國內藥物經濟學研究。其它主要組織成本效益研究報告：建議者提交加拿大是使用分割存活模型 (partitioned survival model) 的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，結果顯示 lenvatinib 比上最佳支持性療法的 ICER 值為 126,235 加拿大元/QALY。澳洲在 2016 年 7 月建議者降價後，認為可使 ICER 值落在 45000~75000 澳幣/QALY。建議者提交 SMC 為比較 lenvatinib 與 sorafenib 用於以放射性碘治療無效的進行性、局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)。在建議者提出的用藥可近性方案下(價格折扣)，以終生為評估期間，lenvatinib 比上 sorafenib 的 ICER 值為 49,525 英鎊/QALY。

六、 財務衝擊：

建議者提供之財務影響分析，若本品收載於健保後，將取代 sorafenib 及 doxorubicin，預期未來五年將有 22 至 50 位病人接受本品治療，本品之年度藥費約為第一年的 6 千 1 百萬至第五年的 2 億 6 千萬元。扣除取代藥費，總體財務影響方面，未來五年將增加第一年年度的 3 千 3 百萬至第五年的 7 千 6 百萬元的支出。本報告認為建議者財務影響分析架構清晰，但無法確認某些參數之正確性。

本報告估計 2018 年至 2022 年之未來五年，符合適應症人數為第一年的 226 人至第五年的 260 人，考慮市佔率後本品的使用人數預估為第一年的 68 人至第五年的 130 人，本品年度總藥費約為第一年的 1 億 9 千萬元至第五年的 3 億 7 千萬元，扣除取代藥費後，得出對於健保財務影響將增加約第一年 1 億元至第五年 2 億元的支出。

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
商品名	樂衛瑪 <sup>®</sup> 膠囊 Lenvima <sup>®</sup> Capsules	蕾莎瓦 <sup>®</sup> 膜衣錠 Nexavar <sup>®</sup> film-coated tablets
主成分/含量	Lenvatinib mesilate / 4mg, 10mg	Sorafenib / 200mg
劑型/包裝	膠囊 / 一盒 20 粒	膜衣錠
WHO/ATC 碼	L01XE29	L01XE05
主管機關許可適應症	Lenvima <sup>®</sup> 適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者。	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)，且須為 Child-Pugh class A 患者。 晚期腎細胞癌(RCC)且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。
健保給付條件	擬訂中	需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。
健保給付價	擬訂中	NT\$928
仿單建議劑量與用法	Lenvima <sup>®</sup> 每日建議劑量為 24 mg (兩粒 10 mg 膠囊加一粒 4 mg 膠囊)，每日一次，隨餐或空腹口服使用。持續使用直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。 Lenvima <sup>®</sup> 使用於東亞族群之建議起始劑量不變，但可能需要較頻繁之劑量調整。	Nexavar <sup>®</sup> 的每日建議劑量為一次 400 毫克(2 顆 200 毫克錠劑)，一天服用 2 次，不與食物一起服用(至少用餐前一小時或用餐後 2 小時)。口服使用，以水吞服。治療應持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。

療程	持續使用直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。 註：依仿單	持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。 註：依仿單
每療程 花費	擬訂中	每日藥費：3,712 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：		相同適應症，已收載於健保。

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）	2016 年 9 月發佈評估報告，pERC 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 lenvatinib 治療局部復發或轉移性、進展性的 RAI-R DTC 病人。治療對象應具有良好的日常體能狀態 (good performance status)，以及於其他方面符合 SELECT 試驗的納入/排除條件，並應持續使用直到疾病惡化或產生無法接受的毒性。
PBAC（澳洲）	PBAC 於 2015 年 11 月、2016 年 3 月與 2016 年 7 月分別發佈評估報告，2016 年 7 月之報告基於可接受的成本效益下建議收載 lenvatinib。 PBAC 認為 lenvatinib 的給付限制應與之前 PBAC 對於 sorafenib 治療 RAI-R DTC 的建議一致(aligned)，包括在治療前有症狀的疾病惡化；或疾病的惡化在重要部位，若持續惡化會有高風險的罹病率或致死率，且在其他方法下無法達到局部控制。
NICE（英國）	至 2017 年 1 月 5 日止查無資料。

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。

## 【樂衛瑪膠囊】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 106 年 3 月 7 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。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

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

### 一、疾病治療現況

據我國 2013 年癌症登記資料，當年甲狀腺惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 3.15%，為當年癌症個案數增加最多的第 3 名，共增加 227 人 (7.84%)[1]。在組織型態上，甲狀腺惡性腫瘤主要分為：(1)分化型(differentiated)，包含乳突型(papillary)、濾泡型(follicular)與 Hurthle 細胞型(Hurthle cell)；(2)髓質型(medullary)；以及(3)未分化型(anaplastic)[2]。分化型甲狀腺癌(differentiated thyroid cancer, 簡稱 DTC)最為常見，占個案數九成以上[2, 3]。我國情形亦相似，2013 年初次診斷為甲狀腺惡性腫瘤者中(共 3,122 人，男性 760 位，女性 2362 位)，以乳突型最多，分別占男性與女性個案之 88.03%與 91.57%；濾泡型次之，分別占男性與女性個案之 6.32%與 4.95%[1]。

DTC 起始治療為手術，接著在一些病人使用放射性碘治療(radioactive iodine, RAI)，並於所有病人進行甲狀腺素(levothyroxine)治療，大部分 DTC 病人在合適治療下，5 年存活率為 97.8%[2]。約 25%病人可能會有局部腫瘤復發或遠端轉移情形。約三分之一遠端轉移的 DTC 對 RAI 治療無效，10 年存活率約 10%。症狀包含與頸部及肺部轉移相關的吞嚥與呼吸困難。頸部病灶的復發造成三分之一與

癌症相關的死亡，其他則為遠端轉移，主要部位為肺部與骨頭[3]。亦有文獻指出對於 RAI 治療無效的 DTC 晚期病人，一些會於 3 至 5 年內死亡，但也有病人具有極慢的疾病進程而可長期存活[4]。

過去對於 RAI 無效的 DTC(以下簡稱 RAI-R DTC)使用化學治療，但其助益有限且具有明顯毒性[3]。美國甲狀腺協會(American Thyroid Association, ATA)之 2015 年甲狀腺結節及 DTC 成年病人的處置指引中指出激酶抑制劑(kinase inhibitors)應考慮用於具有轉移性、快速惡化、具有症狀，及/或有急迫威脅性的疾病情形並無法以其他方法進行局部控制的 RAI-R DTC 病人。由於激酶抑制劑具有明顯的副作用，對生活品質可能造成負面影響，需要降低劑量。雖然與此類藥品相關的死亡風險相對低，但其潛在的致命性治療結果需要限制其使用，尤其當病人不具症狀，或有穩定及進展慢的疾病情形時。因此病人應進行此類治療的相關諮詢，包含潛在風險與好處以及替代治療，包括最佳支持療法(best supportive care, BSC)，以獲得最佳的個人化治療。目前已有 sorafenib 及 lenvatinib 於美國及歐盟核准用於晚期 RAI-R DTC[4]，另外亦有 vandetanib 正在進行臨床試驗<sup>a</sup>[5]。對於 sorafenib 及 lenvatinib 之選擇，建議者送審資料節錄美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2016 年第一版治療指引，指出對於 RAI 治療無效且有轉移的病人，依據轉移部位進行個人化治療。基於第三期臨床試驗結果，lenvatinib 或 sorafenib 可能視為治療進行性和/或有症狀甲狀腺癌的選擇，雖然兩者間未有直接比較證據，但由於 lenvatinib 及 sorafenib 之反應率分別為 65% 及 12%，NCCN 委員認為在此情形下 lenvatinib 為較佳的選擇[6]。

本案藥品 Lenvima<sup>®</sup>的主成分即為 lenvatinib。Lenvatinib 是一種多重標靶酪胺酸激酶抑制劑 (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor)，抑制 VEGFR<sup>b</sup>-1、-2、-3，FGFR<sup>c</sup>-1、-2、-3、-4，PDGFR<sup>d</sup>，以及 RET 和 KIT 信號通路[7]，為口服給予，劑型為膠囊 4 mg 與 10 mg。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) WHO ATC 分類碼[8]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“lenvatinib”，其分類碼為 L01XE，分類層級屬：抗腫瘤藥及免疫製劑(L)，抗腫

<sup>a</sup> 受試者為具有局部晚期或轉移性 DTC，並對放射性碘治療無效或不適合的成年病人。

<sup>b</sup> vascular endothelial growth factor receptors：血管內皮生長因子受體

<sup>c</sup> fibroblast growth factor receptors：成纖維細胞生長因子受體

<sup>d</sup> platelet-derived growth factor receptors alpha：血小板衍生生長因子受體  $\alpha$

瘤藥(L01)，其他抗腫瘤藥(L01X)，蛋白激酶抑制劑(L01XE)藥物。在 L01XE 層級之下，共有 38 種不同成分，包括 imatinib、gefitinib、erlotinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、vandetanib、afatinib、bosutinib、vemurafenib、crizotinib、axitinib、ruxolitinib、ridaforolimus、regorafenib、masitinib、dabrafenib、ponatinib、trametinib、cabozantinib、ibrutinib、ceritinib、lenvatinib、nintedanib、cediranib、palbociclib、tivozanib、osimertinib、alectinib、rociletinib、cobimetinib、midostaurin 及 olmutinib。

## (二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[9]

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，與本案申請藥品具相同 ATC 碼(L01XE)之 37 種成分，經查詢僅有 sorafenib 可使用的在本案討論之適應症範圍內。若以適應症查詢，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：甲狀腺癌」，共得到 10 筆許可證資料。其中包含注射劑、膜衣錠與膠囊等不同劑型，成分分別為 streptococcus pyrogene su strain tx with pn g potassium、sorafenib、sodium iodide I-131 及 thyrotropin alfa，其中僅有 sorafenib 適用於本案申請適應症：「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性分化型甲狀腺癌(DTC)」。

## (三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[10]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成份名稱：sorafenib」，獲得 1 筆資料。

## (四) 中央健康保險署藥品給付規定[11]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-106 年版」第 9 節抗腫瘤藥物規定，sorafenib (如 Nexavar®)用於治療放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性分化型甲狀腺癌(RAI-R DTC)，需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

## (五) 具有相近治療地位之藥品

與本案藥品 ATC code: L01XE 相關並具有相近治療地位之藥品為 sorafenib，於我國上市與健保給付的情形如下：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 /單位含量	健保給付現行條件
L01XE05	轉移性或無法手術切除且不適合局	膜衣錠 /	需經事前審查核准



sorafenib	部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)，且須為 Child-Pugh class A 患者。 晚期腎細胞癌(RCC)且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。	200 mg	後使用，每次申請之療程以3個月為限，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。
-----------	--	--------	--

### 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)	2016 年 9 月 20 日。
PBAC (澳洲)	2015 年 11 月、2016 年 3 月、2016 年 7 月。
NICE (英國)	至 2017 年 1 月 5 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2016 年 9 月 9 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商第一次送審資料於 2017 年 1 月 4 日(查驗中心開始進行評估的第 1 日)收訖。 廠商送審資料補件於 2017 年 1 月 17 日收訖。

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

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)於 2016 年 9 月發佈評估報告，pERC (pCODR 專家審查委員會)建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 lenvatinib 治療局部復發或轉移性、進展性的 RAI-R DTC 病人。治療對象應具有良好的日常體能狀態(good performance status)，以及於其他方面符合 SELECT 試驗的納入/排除條件，並應持續使用直到疾病惡化或產生無法接受的毒性。

pERC 作此建議是基於與安慰劑相比，lenvatinib 在無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 具有臨床與統計上有意義的改善及可處理的毒性，對於整體存活期 (overall survival, OS) 可能有所助益，且此病人族群確有未滿足的臨床需求。為平衡 lenvatinib 的潛在好處與風險須慎選病人，pERC 同意給付條件應符合 SELECT 試驗的納入/排除條件。

## 1. 臨床療效與安全性

### (1) 直接比較

pERC 引用 SELECT 試驗，以放射性碘治療無效之局部復發或轉移性、進展性的 DTC 病人為受試者，比較 lenvatinib (每日口服 24 mg 加上 BSC, n=261) 與安慰劑 (加上 BSC, n=131) 的療效與安全性。95% 以上病人為美國東岸癌症臨床研究合作組織日常體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG-PS) 0 或 1 分，大部分病人之前未接受過 TKI 治療 (lenvatinib 組：74.7%，安慰劑組：79.4%)。

主要療效指標為 PFS，與安慰劑相比，lenvatinib 組在 PFS 具有統計上顯著改善 (HR：0.21,  $P < 0.001$ )，PFS 中位數在 lenvatinib 組與安慰劑組分別為 18.3 個月與 3.6 個月 (治療差異：14.7 個月)。OS 及客觀反應率 (objective response rate, ORR) 為次要療效指標，在更新的分析中，lenvatinib 組與安慰劑組之 OS 未達到統計上顯著意義 (HR：0.80,  $p = 0.1993$ )。pERC 指出高於 83% 接受安慰劑的病人在疾病惡化時轉至開放性 (open-label) 使用 lenvatinib 的情形可能對 OS 結果造成干擾。校正跨組 (crossover) 後，與安慰劑相比之 HR 為 0.53 ( $p = 0.0051$ )，但其校正方式具有其限制。Lenvatinib 組的 OS 中位數尚未達到，安慰劑組為 19.1 個月。相對於安慰劑，pERC 認為 lenvatinib 很可能對 OS 有所助益，但其程度仍不確定，可能介於未校正與校正值之間。Lenvatinib 組及安慰劑組的 ORR 則分別為 64.8% 及 1.5%。此試驗並未測量病人的生活品質。

與安慰劑組相比，lenvatinib 組有更高比率的病人發生：因不良事件退出治療 (lenvatinib：14.2%，安慰劑：2.3%)；與治療相關的嚴重不良事件 (lenvatinib：30.3%，安慰劑：6.1%)；經歷至少一件第三級以上治療後出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) (lenvatinib：75.9%，安慰劑：9.9%)。最常見第三級以上與治療相關的不良事件為高血壓、蛋白尿與腹瀉，其中相當大比率為高血壓，可被處理且一般沒有症狀。Lenvatinib 組因為高頻率的不良事件導致劑量中斷 (lenvatinib：83.1%，安慰劑：18.3%) 或降低 (lenvatinib：68.2%，安慰劑：4.6%)，但在 TKI 使用熟悉的情形下可能可更有效的處理 lenvatinib 的劑量與毒性。另外，lenvatinib 組的治療期間中位數 (13.8 個月) 短於 PFS 中位數，可能顯示 lenvatinib 需要頻繁的監測與追蹤。6 位接受 lenvatinib 的病人因為與治療相關的不良事件死亡，安慰劑組則沒有。

### (2) 間接比較：sorafenib

pCODR 臨床評估報告 (pCODR Clinical Guidance Report) 引用以 sorafenib 治療 RAI-R DTC 病人的 DECISION 試驗 (參考品為安慰劑)，指出由於納入/排除條

件不同<sup>c</sup>，與 DECISION 試驗相比，SELECT 試驗有更多病人具有更嚴重的疾病惡化情形，其證據為安慰劑組病人的 PFS 中位數在 SELECT 試驗(3.6 個月)較短(DECISION 試驗：5.8 個月)。在 DECISION 試驗，sorafenib 組的 PFS 中位數為 10.8 個月，安慰劑組為 5.8 個月(HR：0.59， $p < 0.0001$ )。OS 中位數未在 sorafenib 組達到，安慰劑組為 36.5 個月，經過跨組校正 HR 為 0.69。Lenvatinib 與 sorafenib 的間接比較使用 MAIC(matched-indirect comparison)，結果發現 PFS 在統計上 lenvatinib 顯著較佳(HR：0.33)，OS 則在兩者間沒有顯著差異。但 pERC 同意 MAIC 方法有其限制，仍須更多研究以確認 MAIC 校正的 PFS 結果。

### (3) 臨床需求

pERC 指出僅有少數病人為 RAI-R DTC，但其無法治癒，90% 病人會在診斷後 10 年內死亡。目前在加拿大對於這族群並無標準治療，且並未有省份收載 sorafenib，這群病人有其治療需求。臨床專家認為此族群的治療選擇非常有限，sorafenib 提供之好處有限，並有明顯的不良事件。符合 lenvatinib 治療條件的病人僅佔所有甲狀腺癌病人的 10-20%。另外，也需 lenvatinib 收集資料以進一步確認其毒性，尤其是高血壓與胃腸道毒性，以瞭解對病人生活品質的影響。

### 2. 病人觀點

病人指出控制甲狀腺癌最重要的面向在於延緩疾病惡化與症狀控制。Lenvatinib 的正面影響包括延緩疾病惡化、改善疾病症狀及減少副作用，負面影響包括疲倦、體重減輕、食慾降低與血壓升高。整體而言，pERC 同意 lenvatinib 符合病人對此疾病與治療所重視的條件：具有可處理的副作用、經由口服給予，以及延緩疾病惡化。

### 3. 相關議題

- (1) 生活品質與理想劑量：在 SELECT 試驗中 lenvatinib 組具有高比率的劑量調整與中斷，pERC 指出需要收集相關證據以定義 lenvatinib 對於病人生活品質的影響，以決定理想的劑量。
- (2) 藥品毒性的風險：相對於安慰劑，lenvatinib 具有明顯的毒性風險，有開立 TKI 經驗的腫瘤專科醫師應處方 lenvatinib 及監測病人。

## (二) PBAC (澳洲) [13-15]

<sup>c</sup> SELECT 與 DECISION 試驗納入病人條件如下：

- RECIST 定義的疾病惡化在 SELECT 及 DECISION 試驗分別為過去 13 個月內及過去 14 個月內。
- 放射性碘治療時具碘親和力(iodine-avid)的病人在放射性碘治療後，SELECT 試驗定義 12 個月內疾病惡化(以 RECIST 確認)為 RAI-R DTC，DECISION 試驗則為 16 個月。
- 病人之前若有接受過一種 TKI 治療(One prior treatment regimen with a TKI)，在 SELECT 試驗被納入，在 DECISION 試驗被排除。

PBAC 於 2015 年 11 月、2016 年 3 月與 2016 年 7 月分別發佈評估報告，2015 年 11 月報告指出在適用病人族群與價格等因素需要再討論，決定暫緩(defer)收載 lenvatinib 用於治療 RAI-R DTC 病人，2016 年 3 月報告則因重新送審資料的 lenvatinib ICER 值過高，且適用病人族群未有理想的定義，故拒絕收載；2016 年 7 月報告指出廠商提出新價格，PBAC 基於可接受的成本效益下建議收載。2016 年 3 月與 7 月的報告於療效及安全性部分並無太大更動。

#### 1. 給付規定

PBAC 認為 lenvatinib 的給付限制應與之前 PBAC 對於 sorafenib 治療 RAI-R DTC 的建議一致(aligned)，包括在治療前有症狀的疾病惡化；或疾病的惡化在重要(critical)部位，若持續惡化會有高風險的罹病率或致死率，且在其他方法下無法達到局部控制；以及使用 RECIST 標準評估反應以進行後續治療。

#### 2. 臨床地位

病人若患有碘放射治療無效的局部晚期或遠端轉移 DTC，存活期中位數為 2.5-3.5 年，並有與頸部疾病及肺部轉移相關的明顯症狀與合併症風險。目前對於這群病人並無可行的積極治療，lenvatinib 被提出為碘放射治療後疾病惡化時使用。對於有症狀且疾病快速惡化的 RAI-R DTC 病人，PBAC 同意其具有有效治療的臨床需求。

#### 3. 參考品

PBAC 指出目前在 PBS 並無收載治療 RAI-R DTC 的藥品，BSC 為合適參考品，但因為 sorafenib 正進行相同適應症送審，故亦為參考品。PBAC 並指出 Endocrine Society of Australia 並未對 lenvatinib 與 sorafenib 間表示出偏好。

#### 4. 證據之考量

SELECT 試驗結果已於 pCODR 章節敘述，lenvatinib 組與安慰劑組的 PFS 中位數差異為 14.7 個月，分析 ITT 族群則在 OS 上沒有統計上顯著差異。若與 sorafenib 進行對照(DECISION 試驗<sup>f</sup>)，PBAC 亦指出 SELECT 試驗之病人具有較嚴重的疾病情形，包括納入腦部轉移病人以及 ECOG-PS 為 0 者比例較低。經由間接比較，lenvatinib 相對於安慰劑增加之 PFS (HR:0.21)顯著大於 sorafenib 相對於安慰劑增加之 PFS (HR:0.59)，lenvatinib 的 PFS 中位數較 sorafenib 增加 11.8 個月，在 OS 則無統計上顯著差異，但 PBAC 的次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為與 sorafenib 進行間接比較的結果具有高度不確定性。PBAC 則認為雖然比起 BSC 與 sorafenib，lenvatinib 在 PFS 上明顯具有更佳的療效；但當在 OS 上，相對於這兩個參考品並未有統計上顯著的改善時，難以評估 PFS 改善在臨床上的意義。PBAC 也認為高比率的安慰劑組病人轉至 lenvatinib 治療，對 OS 結果造成影響，但指出之後的臨床試驗不太可能改善 OS 數據的可靠性。

基於直接比較證據，與安慰劑相比，每 100 位接受治療的病人中：在 lenvatinib

<sup>f</sup> DECISION 試驗：安慰劑組與 sorafenib 組病人可於疾病惡化時被解盲，開始開放期 sorafenib 治療。在第一次 data cut-off 前，有 71.4% 安慰劑組病人轉至 sorafenib 治療。26.6% sorafenib 組病人在疾病惡化後持續接受 sorafenib 治療。

治療下，多了 27 位病人可能經歷嚴重不良事件，多了 39 位病人可能有第三級以上的高血壓，及多了 3 位病人可能有第三級以上的手足症候群；在 sorafenib 治療下，則多了 11 位病人可能經歷嚴重不良事件，多了 7 位病人可能有第三級以上的高血壓，以及多了 20 位病人可能有第三級以上的手足症候群。歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)結論認為基於間接比較，lenvatinib 與 sorafenib 具有相似的安全性數據。雖然接受 lenvatinib 治療的病人具有更高比率的嚴重不良事件，但因不良事件導致的劑量降低與中斷比率在兩個藥品間相似，指出大部分接受 lenvatinib 治療產生的 TEAE 可以被適當處理而避免提早治療中斷。PBAC 同意與 BSC 相比，lenvatinib 具有較差的安全性數據；並可能與 sorafenib 具有相似的安全性數據。

### (三)NICE (英國)

針對收載 lenvatinib 與 sorafenib 用於碘放射治療後的分化型甲狀腺癌之評估報告正在進行中，預計發表時間為 2018 年 3 月[16]。在評估範圍內，適用病人族群預計為患有進行性、局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌，並對碘放射治療無效的成年病人。Lenvatinib 與 sorafenib 互為參考品，BSC 亦為參考品[17]。

### (四)其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [3]

2016 年 9 月發佈評估報告，建議收載 lenvatinib 治療患有以放射性碘治療無效的進行性、局部晚期或轉移性 DTC 的成年病人。此建議考量了用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)對於 lenvatinib 成本效益的幫助；並在蘇格蘭 NHS 下用藥可近性方案持續可行，或是給付價格相同或更低的條件下。

#### (1)臨床療效

SELECT 試驗在年齡、性別、種族、地區、腫瘤尺寸、組織型態、是否 BRAF 或 RAS 突變、以及之前是否接受過 VEGFR 標靶治療的次族群分析發現在 PFS 指標上，與原來的治療結果相似。更新的 PFS 中位數(data cutoff: 2015 年 8 月 31 日)在 lenvatinib 組及安慰劑組分別為 19.4 及 3.7 個月(HR: 0.24)。安全性數據方面，SMC 引用 Lenvima®的歐洲公共評估報告(European public assessment report for Lenvima®)指出 lenvatinib 的嚴重不良事件包括腎衰竭與功能不全、心衰竭、顱內出血、可逆性後腦病變、肝衰竭及動脈栓塞。另外，相對於 sorafenib，SMC 表示歐洲公共評估報告基於間接比較發現兩者具有相似的安全性數據，但 lenvatinib 有較高的高血壓、蛋白尿與腸胃道事件，sorafenib 則有較高比率的手足症候群、發疹、脫髮及 TSH 上升情形。

Lenvatinib 之臨床療效議題如下：

- 大量病人由安慰劑組轉至 lenvatinib 治療，試驗結果利用 RPSFT 分析以校正跨組，結果發現相對於安慰劑，lenvatinib 在 OS 上具有顯著改善。EMA 指出 RPSFT 模型有嚴重限制，會高估治療效果，結果僅能被視為支持性證據。
- SELECT 試驗中，90%接受 lenvatinib 治療的病人有不良事件並導致劑量減少或中斷。在實務上，可能需要進行監測以快速偵測並有效處理以避免劑量降低或中斷，其可能造成療效受到影響。
- 96%病人為 ECOG-PS 0-1 分，試驗結果在 PS 較差的病人身上的適用性有限。
- 與其重要參考品，sorafenib (DECISION 試驗)，進行間接比較結果發現對於之前沒有接受過 VEGFR 標靶治療的 RAI-R DTC 病人，lenvatinib 於 PFS 在統計上顯著優於 sorafenib，OS 則在兩個試驗數據皆不成熟，並可能受到干擾，在統計上沒有顯著差異。但以上結果受限於所使用 MAIC 的缺陷，包括試驗間納入條件、疾病惡化評估與 PFS 分析的異質性。
- 臨床專家意見指出 lenvatinib 可能取代 sorafenib 作為疾病惡化 RAI-R DTC 病人的第一線治療。

## (2)病人與專家參與

對於 lenvatinib 的價值，舉行病人與專家參與(patient and clinician engagement, PACE)會議，病人代表與臨床專家提出的重點如下：

RAI-R DTC 是一罕見癌症並顯著減少壽命。病人有轉移情形，其對於標準治療無效，並有與肺轉移相關的喘氣(breathlessness)與咳嗽，以及骨骼疾病導致的疼痛(difficult pain syndromes)。目前的治療選擇有限，傳統化學治療被認為效果不彰，sorafenib 是現在僅有可行的有效治療，對於不適合、無法耐受或在接受 sorafenib 後疾病惡化的病人而言並無治療選擇。相對於 sorafenib，lenvatinib 被視為在 PFS 上表現較好，並有更易處理的副作用。疾病穩定或病灶萎縮可預期減少呼吸短促與疼痛症狀，改善生活品質與長度。臨床醫師表示使用 lenvatinib 後伴隨著的快速反應(6-8 週內)與腫瘤變小的個人經驗。

口服治療對於大部分的病人及其家屬造成的負擔相當有限，副作用(如高血壓、蛋白尿)可在門診被適當處理。PACE 參與者認為 lenvatinib 是 RAI-R DTC TKI 治療的第一選擇，此外，目前使用 sorafenib 的病人在產生無法耐受或疾病惡化時可被預期轉至 lenvatinib 治療。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1)搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	Differentiated thyroid cancer
<b>Intervention</b>	Lenvatinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	未設限

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 23 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

### A. Pubmed 搜尋結果

得文獻 61 篇。經過標題與摘要閱讀後共獲得 4 篇文獻：2 篇臨床試驗；1 篇系統性回顧並與 sorafenib 進行間接比較之文獻摘要<sup>§</sup>[18]；以及 1 篇文獻摘要以多準則決策分析(Multicriteria Decision Analysis, MCDA)探討 lenvatinib 用於 RAI-R DTC 治療的價值。

2 篇臨床試驗中，1 篇為 SELECT 試驗，已於前述，另一篇則是 SELECT 試驗的延伸，分析 lenvatinib 治療對腫瘤尺寸的影響。261 位接受 lenvatinib 治療的病人中，有部分或完全反應的共 169 位；92 位沒有反應的病人中，76 位在基礎期後有至少一次腫瘤評估的病人納入分析。結果發現接受 lenvatinib 治療的病人，腫瘤尺寸的最大變化比率中位數為-42.9% (有反應者：-51.9%，無反應者：-20.2%)，腫瘤尺寸變小在初次評估時最為明顯(隨機分派後 8 週，改變比率中位數為-24.7%)，之後的變化率雖小但持續(每個月為-1.3%)[19]。

一篇文獻摘要利用 MCDA (EVIDEM framework)探討 lenvatinib 用於 RAI-R DTC 治療的價值。此架構整合 12 個量性及 7 個質性準則(criteria)，針對法國、義大利與西班牙設計，參考品為觀察與等待(watch and wait)及 sorafenib。結果發現對於 lenvatinib 價值貢獻最多的 4 個準則為相對療效(16-22%)、疾病嚴重度(16-22%)、未滿足需求(14-21%)，及證據品質(14-20%)，其貢獻度依不同參考品與國家有所差異。對於 lenvatinib 價值具有負向貢獻的準則，包含相對安全性(與觀察與等待相比)及相對經濟結果。Lenvatinib 的整體價值在不同國家與參考品中為正面，會因不同個案、國家與權重方法有所變異[20]。

### B. Embase 搜尋結果

得文獻 215 篇，經過標題與摘要閱讀，去除重複之文獻後，共得 9 篇。與 SELECT 試驗相關之次族群分析共 8 篇。另外 1 篇文獻是與 sorafenib 進行比較

<sup>§</sup> 此文獻並未下載到全文，pCODR 及 PBAC 之評估報告已有與 sorafenib 之間接比較結論，發表日期亦相近 (此文獻 epub date 為 2016 年 10 月；pCODR 發表日期為 2016 年 9 月)，故不採用。

[21]，分析族群為需治人數(number needed to treat, NNT)，為會議摘要，發表日期為 2015 年，早於本案主要醫療科技組織評估報告，故不採用。

8 篇由 SELECT 試驗延伸之次族群分析，皆為會議摘要，其中在 3 個次族群分析：(1)是否接受過 VEGF 治療[22]；(2)BMI (過輕或正常、過重，及肥胖)[23]；(3)不同定義的 RAI-R DTC [24]；皆發現組別間具有相似的療效結果。

另外針對年齡、TSH 及轉移部位與數量進行之次族群分析簡述如下：

- 年齡 (年輕病人： $\leq 65$  歲，老年病人： $>65$  歲)與 lenvatinib 治療對 RAI-R DTC 病人 OS 的影響：

結果發現 OS 中位數在安慰劑組的年輕病人、lenvatinib 組的年輕與老年病人皆未達到，安慰劑組的老年病人為 18.4 個月。在 lenvatinib 組中的年輕與老年病人在 OS 上無顯著差異，但在安慰劑組年輕族群 OS 顯著較佳(HR：0.48，P=0.010)。造成此差異的可能原因，經由檢定在不同年齡組別的基礎期 ECOG-PS、先前的 VEGF 治療、安慰劑組病人轉至接受 lenvatinib 的比例，及接受 SELECT 試驗後抗癌治療的特性，皆無統計上顯著差異。但老年病人確實有統計上不顯著但較大的基礎期病灶累積中位數(老年人：64.9 mm；年輕人：58.3 mm)。由以上結果可知，安慰劑組中，老年病人比年輕病人具有更差的 OS，而這年齡效果可經由 lenvatinib 治療而改善[25]。

- 以轉移部位與數量進行次族群分析：

388 位(99.0%)病人有大於 1 處的轉移部位。有 1、2、3 及 4 處轉移的病人中，PFS 中位數在 lenvatinib 組分別為未達到、18.3 個月、16.5 個月及 11.0 個月；在安慰劑組分別為 3.7 個月、3.7 個月、3.6 個月及 2.0 個月。在腦部、骨頭、肝、肺及淋巴結的轉移，反應率都大於 50%；在 PFS 部分，除了腦部轉移病人，所有的病人皆獲得助益[26]。另外一篇文獻則指出對於特定轉移部位之治療反應進行次族群分析。結果發現在 lenvatinib 治療後，與基礎期相比，病人在所有目標部位(肺、肝、淋巴結與骨頭)有腫瘤萎縮情形；腫瘤自基礎期的變化百分比(percent change)以及病灶總和的平均最大變化(mean maximum change in sum of target lesions)，lenvatinib 組顯著較安慰劑組佳[27]。

- 探索性評估 TSH 值對於 SELECT 試驗的療效與安全性可能的影響：

基礎期 TSH 中位數在 lenvatinib 組及安慰劑組分別為 0.05 及 0.04 mIU/L，所有病人都接受合併用藥 levothyroxine。接受 lenvatinib 治療的病人在初次評估時(第 15 天，第一週期)，TSH level 與基礎期相比已上升，並在第二週期時達到高峰，但在第四週期後穩定下降，在試驗結束時，TSH 中位數為 0.08 mIU/L；安慰劑組則沒有與 lenvatinib 組一致的變化。5 位病人有 lenvatinib 相關的甲狀腺機能亢進，以及 9 位病人有 lenvatinib 相關的甲狀腺機能減退，所有事件的級數為 1-2 級。並無證據顯示 TSH 會影響 lenvatinib 治療的反應[28]。

- 分析 RAI-R DTC 病人反應期間(duration of overall response)：

data cutoff 為 2015 年 8 月 31 日，並進行次族群分析(年齡、性別、腫瘤型態、基礎期疾病負擔與 ECOG、轉移部位，以及先前的 VEGF 治療)。結果發現 PFS



中位數在 lenvatinib 組與安慰劑組分別為 19.4 個月與 3.7 個月。157 位(60.2%)病人對 lenvatinib 治療有反應，反應期間中位數為 30 個月；3 位(2.3%)病人對安慰劑有反應，反應期間中位數為 14.7 個月。除了較大的疾病負擔(腫瘤尺寸  $\leq 35\text{mm}$ : NE; 35-60mm: 27.5 個月; 60-92mm: 18.0 個月;  $> 92\text{mm}$ : 15.7 個月)，以及肝轉移(有：15.7 個月，無：31.3 個月)，對 lenvatinib 治療的反應期間在不同次族群間相似[29]。

### C. Cochrane 搜尋結果

得文獻 22 篇。經過標題與摘要閱讀，去除重複之文獻後，共得 7 篇。其中 2 篇是與 sorafenib 進行比較，一篇為會議摘要，使用方式為 MAIC[30]，另一篇為統合分析[31]，發表日期皆為 2015 年，早於本案主要醫療科技組織評估報告，故不贅述。另外 5 篇為 SELECT 試驗延伸之次族群分析，皆為會議摘要，其中在日本、北美洲及歐洲的次族群分析中，發現結果與全體族群在療效及安全性上相似[32-34]。

- 針對組織特性的臨床結果進行次族群分析。組織型態分為乳突型(n=259)及濾泡型(n=133)。結果發現兩種組織型態的病人皆由 lenvatinib 治療獲得好處，乳突型在 lenvatinib 組及安慰劑組的 PFS 中位數 16.4 個月及 3.5 個月(HR: 0.27); 濾泡型在 lenvatinib 組未達到，安慰劑組為 3.7 個月(HR: 0.10)[35]。
- 在 261 位接受 lenvatinib 治療的病人中，169 位(64.8%)達到客觀反應，其中 93 人發生在初次腫瘤評估時(早期反應者)，76 位在初次腫瘤評估後(晚期反應者)。初次客觀反應的中位數時間在早期與晚期反應者分別為 1.9 與 3.8 個月。除了在骨頭轉移比率、大於 4 處轉移部位、以及腫瘤負擔中位數外，兩組的基礎期基本特性相似。不論何時達到反應，PFS 結果相似[36]。

## (五)建議者提供之資料

### 1. 建議健保給付規範

同仿單核准適應症，建議者並未提出其他健保給付條件。

### 2. 參考文獻

本案建議者提供 SELECT 臨床試驗文獻、lenvatinib 用於治療 RAI-R DTC 的 FDA 核准摘要，以及一篇系統性文獻回顧。此篇系統性文獻回顧引用 Kawalec 等人的文章，其以 Bucher 法進行 lenvatinib 與 sorafenib 的間接比較，結果發現 lenvatinib 的 PFS 改善程度顯著優於 sorafenib(HR=0.36,  $p<0.05$ )，兩者安全性數據相似；另外參考 Tremblay 等人以 MAIC 方法進行間接比較，在 PFS 上，lenvatinib 相較於 sorafenib 的 HR 為 0.33。

### 3. 參考品比較

建議者指出為 sorafenib 為參考品，其為目前唯一納入健保給付的甲狀腺癌用藥。

### 4. 國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料

建議者指出在 SELECT 試驗，次族群分析發現無論病人之人種，lenvatinib 同樣能顯著延長 PFS。雖然在主要醫療科技評估組織評估報告與 SELECT 試驗文獻並未提及種族次族群分析結果，但一篇以 SELECT 試驗中的日本人(共 40 人)進行次族群分析的文獻摘要指出其臨床結果與整體受試者族群相似，除了在不良事件頻率與劑量調整情形有些許不同[32]，在 Lenvima®仿單上，亦提及在使用於東亞族群之建議起始劑量不變，但可能需要較頻繁之劑量調整 [37]。

#### 四、療效評估結論

本案申請藥品 lenvatinib 此次申請之許可適應症為「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)」。結論摘要來自 pCODR、PBAC 及 SMC 醫療科技評估報告，及其他相關實證資料。

##### (一) 臨床治療地位與療效參考品

##### 1. 臨床治療地位

###### (1) 臨床地位

由醫療科技評估組織之評估報告可知目前 RAI-R DTC 病人的治療選擇有限，並無可行的積極治療，傳統化學治療被認為效果不彰，目前已有 sorafenib 及 lenvatinib 核准用於晚期 RAI-R DTC。雖然建議者引用 NCCN 2016 年第一版治療指引指出由於 lenvatinib 及 sorafenib 之反應率分別為 65%及 12%，NCCN 委員認為在此適應症下 lenvatinib 為較佳的選擇，SMC 亦在臨床療效議題中提及臨床專家意見指出 lenvatinib 可能取代 sorafenib 作為疾病惡化 RAI-R DTC 病人的第一線治療，然而也有 PBAC 指出 Endocrine Society of Australia 並未對 lenvatinib 與 sorafenib 間表示出偏好。

###### (2) 建議指引

pERC 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 lenvatinib 治療 RAI-R DTC 病人。治療對象應具有良好的日常體能狀態，以及於其他方面符合 SELECT 試驗的納入/排除條件，並應持續使用直到疾病惡化或產生無法接受的毒性。

PBAC 認為 lenvatinib 的給付限制應與之前 PBAC 對於 sorafenib 治療 RAI-R DTC 的建議一致，包括在治療前有症狀的疾病惡化；或疾病的惡化在重要部位，若持續惡化會有高風險的罹病率或致死率，且在其他方法下無法達到局部控制。

SMC 則建議收載 lenvatinib 治療 RAI-R DTC 病人，並在蘇格蘭 NHS 下用藥可近性方案持續可行，或是給付價格相同或更低的條件下。

##### 2. 療效參考品

綜合主要醫療科技組織及 SMC 報告，以及我國上市及收載情形，合適之療效參考品為 sorafenib。另外，美國甲狀腺協會之 2015 年甲狀腺結節及 DTC 成年

病人的處置指引中指出雖然與激酶抑制劑相關的死亡風險相對低，但其潛在的致命性治療結果需要限制其使用，尤其當病人不具症狀，或有穩定及進展慢的疾病情形時，因此 BSC 亦可視為參考品。

## (二) 臨床相對療效實證與安全性

### 1. 相對療效

#### (1) 直接比較

SELECT 試驗中，與安慰劑相比，lenvatinib 組在 PFS 具有統計上顯著改善 (HR: 0.21,  $P < 0.001$ )，PFS 中位數在 lenvatinib 組與安慰劑組分別為 18.3 個月與 3.6 個月 (治療差異: 14.7 個月)。Lenvatinib 組與安慰劑組之 OS 未達到統計上顯著意義 (HR: 0.80,  $p = 0.1993$ )，高於 83% 接受安慰劑的病人在疾病惡化時轉至開放性使用 lenvatinib 的情形可能對 OS 結果造成干擾。使用 RPSFT 模型進行跨組 (crossover) 校正後，與安慰劑相比之 HR 為 0.53 ( $p = 0.0051$ )，但此模型有其限制。pERC 認為 lenvatinib 很可能對 OS 有所助益，但其程度仍不確定，可能介於未校正與校正值之間。SMC 評估報告中則指出 EMA 認為 RPSFT 模型會高估治療效果，結果僅能被視為支持性證據。

#### (2) 間接比較

Lenvatinib 與 sorafenib (DECISION 試驗) 的間接比較結果發現 PFS 在統計上 lenvatinib 顯著較佳，OS 則在兩者間沒有顯著差異。但 pERC 與 SMC 評估報告皆指出所使用之 MAIC 有其限制，ESC 亦認為與 sorafenib 進行間接比較的結果具有高度不確定性。PBAC 認為雖然與 sorafenib 相比，lenvatinib 在 PFS 上明顯具有更佳的療效，但在 OS 上並未有統計上顯著的改善時，難以評估 PFS 改善在臨床上的意義。

### 2. 相對安全性

#### (1) 直接比較

與安慰劑組相比，lenvatinib 組有更高比率的病人發生：因不良事件退出治療、與治療相關的嚴重不良事件、經歷至少一件第三級以上治療後出現的不良事件。在三級以上與治療相關的不良事件中，高血壓與蛋白尿最為常見。Lenvatinib 組因為高頻率的不良事件導致劑量中斷或降低，但在 TKI 使用熟悉的情形下可能可讓 lenvatinib 劑量與毒性更有效的處理。

PBAC 指出基於直接比較證據，與安慰劑相比，每 100 位接受治療的病人中：在 lenvatinib 治療下，多了 27 位病人可能經歷嚴重不良事件，多了 39 位病人可能有第三級以上的高血壓，及多了 3 位病人可能有第三級以上的手足症候群；在 sorafenib 治療下，則多了 11 位病人可能經歷嚴重不良事件，多了 7 位病人可能有第三級以上的高血壓，以及多了 20 位病人可能有第三級以上的手足症候群。

#### (2) 間接比較

PBAC 評估報告引用 EMA 之結論，基於間接比較，lenvatinib 與 sorafenib 具有相似的安全性數據。雖然接受 lenvatinib 治療的病人具有更高比率的嚴重不

良事件，但因不良事件導致的劑量降低與中斷比率在兩個藥品間相似，指出大部分接受 lenvatinib 治療產生的 TEAE 可以被適當處理而避免提早治療中斷。

SMC 則表示歐洲公共評估報告基於間接比較發現 lenvatinib 與 sorafenib 具有相似的安全性數據，但 lenvatinib 有較高的高血壓、蛋白尿與腸胃道事件，sorafenib 則有較高比率的手足症候群、發疹、脫髮及 TSH 上升情形。

### (三) 醫療倫理

本案無特殊之醫療倫理考量。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 9 月 20 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 11 月、2016 年 3 月及 2016 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2017 年 2 月 14 日查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2016 年 9 月 9 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2016 年 9 月公布加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 針對 Lenvima® (lenvatinib mesilate) 用於分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 進行評估之報告，建議在成本效益改善至可接受的條件下，收 lenvatinib 用於治療局部復發或轉移性、進展性的經碘放射治療無效的分化型甲狀腺癌 (radioactive iodine refractory differentiated thyroid carcinoma, RAI-R DTC) 病人。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

在建議者所提交的經濟學主要分析係比較 lenvatinib 與最佳支持性療法用於碘-131 放射治療無效的分化型甲狀腺癌患者的差異，次要分析則係比較與 sorafenib 的差異。納入的病患為放射性碘治療無效之進行性，且為局部復發或轉移性之分化型甲狀腺癌成人患者，病患的日常體能狀態以美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）的標準評為 0 至 2 分，且在前 13 個月內即病有惡化的現象。本分析是一個成本效用分析（cost-utility analysis, CUA），使用的模型為分割存活模型（partitioned survival model），幣值皆為 2016 年的加拿大元，基礎分析中的評估期間（time horizon）為 10 年，採取公共付費者（public payer）的觀點，使用安大略省衛生和長期護理部（Ontario Ministry of Health and Long-Term Care）作為例子。分割存活模型分為四個狀態，分別為穩定期、反應期、惡化期和死亡，每個月健康狀態都會進行轉移，而治療會持續進行至病情惡化。Lenvatinib 與最佳支持性療法比較的整體存活（overall survival, OS）與無惡化存活（progression free survival, PFS）資料來自 SELECT 試驗；而 lenvatinib 與 sorafenib 在 OS 及 PFS 的間接比較則是基於 DECISION 試驗，此外效用值的來源為一篇蒐集一般英國大眾的資料而獲得效用值的文獻。建議者主要分析的結果，lenvatinib 比上最佳支持性療法的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為每個健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）花費 126,235 加拿大元。

pCODR 的臨床專家認為整個模型的設計完善，且所提出的假設合理，而因模型本身特性所產生的限制亦無法避免。在主要分析中的比較治療為最佳支持性療法是合適的，因為在加拿大對於此疾病治療目前未有其他方式納入給付。在次要分析中與 sorafenib 的比較上在某些指引中被提及，儘管目前在加拿大並未被納入給付。此外，SELECT 試驗的交叉（cross-over）設計以及其結果可能對於評估 lenvatinib 真正的益處會是一個挑戰。

本報告針對以下幾個項目進行重新的評估，第一項為整體存活的部分，因為所使用之風險比值（hazard ratio, HR）有其不確定性存在，因此另以信賴區間之最大及最小值分別計算。第二項為評估期間，原模型假設為 10 年，但本報告認為此時間實際上比此疾病大部分患者的存活時間還要來的長，因此改用 7 年進行評估，除了與實際狀況較符合外，在 sorafenib 討論中所使用的評估期間亦是如此。第三項為藥品浪費的部分，建議者並未考慮到此，因此改以每個患者使用含有 24 mg 藥品為一個的包裝進行計算。第四項為不同含量的包裝在定價上的差異，原分析係使用大包裝的訂價進行計算，但是並未考慮到患者若使用兩個總量相同的小包裝，反而價錢會較低的狀況，因此進行修正。最後一項為效用值的部分，建議者是使用的文獻中未經過校正的效用值，本報告改以校正後的效用值進行計算。此外本報告亦針對相關參數進行單因子及多因子的敏感度分析，結果顯示整體存活的風險比值造成 ICER 值有較多的不確定性

存在。本報告對於 ICER 的最佳預測值為 133,980 加拿大元至 294,275 加拿大元，此二數值分別係以風險比值信賴區間的上下限值代入而得。當在這個範圍內並且將模型的評估期間改為 7 年，且風險比值為 0.53 時，最佳的預測值為 176,281 加拿大元，比建議者提出的預測值高出約每 QALY 50,046 加拿大元，且結果也顯示當使用新的定價結構可以使得 ICER 值更為改善。

此外本報告亦針對財務影響重新評估，影響此最大的幾個因子為病患的數量、藥品的價格、藥品的使用量，以及預估的市佔率。重新評估的指標有以下幾項，第一項為藥品價格，改用較便宜的兩個小包裝組合取代較貴的一個大包裝。第二項為市佔率的重新評估，有鑑於 lenvatinib 會是唯一的新治療選擇，市佔率應該會更高，重新以市佔率 70% 進行計算，財務影響將變為將近兩倍。

## 2. PBAC (澳洲) [13-15]

澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2016 年 7 月時公布針對 Lenvima<sup>®</sup> (lenvatinib mesilate) 用於分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer) 進行評估之報告。建議者分別於 2015 年 11 月及 2016 年 3 月時兩次申請 lenvatinib 用於經碘放射治療無效的分化型甲狀腺癌 (radioactive iodine refractory differentiated thyroid carcinoma, RAI-R DTC) 患者，但皆因 PBAC 認為不符合成本效益而都未被接受。此次建議者提供了藥品價錢的降價，將可以使 ICER 值落在每個 QALY 花費 45,000 至 75,000 澳幣。此次建議者並未對病患人數的部分進行調整，建議者認為此病患數可以反映澳洲目前的現況，使用的病患人數是基於 SELECT 試驗、有參與建議者治療計畫的病人，以及澳洲醫學中心以接受放射碘治療但未進入試驗或計畫中的患者。此外建議者亦提出風險分攤方案 (risk sharing arrangement, RSA)。

PBAC 建議將 lenvatinib 納入給付，用於治療經碘放射治療無效的分化型甲狀腺癌患者，PBAC 認為新申請的藥品價格所得到的 ICER 值的成本效益可以接受，限制 lenvatinib 的給付限制應與之前 PBAC 對於 sorafenib 治療 RAI-R DTC 的建議一致，包括在治療前有症狀的疾病惡化；或疾病的惡化在重要部位，若持續惡化會有高風險的罹病率或致死率，且在其他方法下無法達到局部控制；以及使用 RECIST 標準評估反應以進行後續治療。PBAC 表示建議者提出的病患人數確實可以反映澳洲目前的現況，並且給予後續提出的風險分攤方案一個合理的基礎，亦接受建議者所提出之風險分攤方案。

## 3. NICE (英國)

針對收載 lenvatinib 與 sorafenib 用於碘放射治療後的分化型甲狀腺癌之評估報告正在進行中，預計發表時間為 2018 年 3 月[16]。在評估範圍內，適用

病人族群預計為患有進行性、局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌，並對碘放射治療無效的成年病人。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [3]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 9 月公布針對 Lenvima<sup>®</sup> (lenvatinib mesilate) 用於分化型甲狀腺癌進行評估之報告。SMC 建議 lenvatinib 用於治療以放射性碘治療無效的進行性、局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成年病人，此建議考量了用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 對於 lenvatinib 成本效益的改善。本部分將會把重點放在最終經濟學指引報告，報告之內容摘要如下。

建議者提交了一個比較 lenvatinib 與 sorafenib 用於以放射性碘治療無效的進行性、局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，本報告的臨床專家認為此為合理的比較品。分析的模型係使用分割曲線下面積存活模型 (partitioned area under the curve survival model)，有疾病穩定期/無反應、治療反應期、疾病惡化期及死亡四個健康狀態。評估期間為 10 年，但 SMC 要求補上以終身為評估期間為基礎分析的結果，建議者亦有補上。lenvatinib 與 sorafenib 的 OS 與 PFS 資料來自個別藥物的第三期樞紐試驗，分別為 SELECT 試驗及 DECISION 試驗。效用值的預估係使用描述甲狀腺癌患者的健康狀況予 100 位英國一般大眾的時間交換法研究 (time trade-off study)。此模型中包括藥品的獲得價格以及口服給予的費用，此部分將處理因藥物毒性而需減低劑量的部分考慮進去，資料是基於臨床試驗的結果。藥物副作用的處置費用亦被算入，但納入計算的部分僅有住院的部分，而疾病處置費用則包含門診及住院的部分。在建議者提出的用藥可近性方案下，藥品的價格會得到折扣，在以終生為評估期間的基礎分析中，會得到 lenvatinib 比上 sorafenib 的 ICER 值為每 QALY 49,525 英鎊。SMC 認為雖然在成本效益的比值上本品分析的結果較高，但有鑑於本品符合其孤兒藥的定義，因此 SMC 可以接受其分析中存在的確定性。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病



人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	Differentiated thyroid cancer
<b>Intervention</b>	Lenvatinib
<b>Comparator</b>	Sorafenib
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 2 月 14 日，以 (關鍵字) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

## (2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane、Embase 以及 Airtiti 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻及無法調閱全文的文獻後，查獲兩篇[38, 39]與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究。

第一篇研究[38]為比較 lenvatinib 與 sorafenib 兩個藥物用於經放射碘治療無效復發的分化型甲狀腺癌患者的成本效益研究。此分析是使用馬可夫模型 (Markov model)，健康狀態轉換的參數分別是使用 SELECT 試驗與 DECISION 試驗中的結果，這兩個試驗分別為 lenvatinib 與 sorafenib 與安慰劑比較的第三期臨床試驗。評估期間為終生，每兩個月為一個週期，存活率的資料有針對兩個安慰劑組進行校正。直接的醫療花費與效用值的資料是來自 Redbook、Healthcare Cost and Utilization Project、Medicare Fee Schedule 與一些已發表的文獻，所有的成本校正到 2015 年的美元，折現率為每年 3%。單因子機率敏感度分析亦於分析中呈現。結果顯示以安慰劑治療 (851,256 美元) 的成本最高，接著為 lenvatinib (197,374 美元)，最後是 sorafenib (164,371 美元)，因此安慰劑為成本最高但療效最差的治療方式，成本最高的原因係因為安慰劑治療伴隨許多輔制治療照護的

成本。當願意支付門檻 (willingness-to-pay threshold) 為每個 QALY 100,000 美元時，以 lenvatinib 治療會是最具成本效益的方式，與 sorafenib 相比為每增加 1 個 QALY 需付出 79,118 美元，分析的結果將會對於 lenvatinib 及 sorafenib 的價錢，以及當繼續以 lenvatinib 治療的健康效用值的改變敏感。

第二篇研究[39]是希望估計在美國使用 lenvatinib 用於經放射碘治療無效復發的分化型甲狀腺癌患者的 ICER 值。本篇研究亦是以 sorafenib 做為比較品，並且使用的 PFS 及 OS 資料也是來自 SELECT 試驗與 DECISION 試驗。分析是使用分割存活模型 (partitioned survival model)，評估期間為 10 年。效用值的資料來源為一篇美國針對分化型甲狀腺癌患者進行的問卷型研究，其他醫療費用的成本是從許多資料庫中而得。結果顯示 lenvatinib 與 sorafenib 比較中，所增加的生命年與 QALY 分別為 0.58 與 0.55。當 lenvatinib 的費用為每天 438 美元，而 sorafenib 的費用為每天 411 美元，則 ICER 值為每生命年 98,172 美元，與每個 QALY 103,925 美元，因此當願意支付門檻為每個 QALY 150,000 美元時，以 lenvatinib 治療才會具有成本效益。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之資料並無其他成本效益之研究。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

分化型甲狀腺癌包含了乳頭狀癌與濾泡性腺癌，為最主要的甲狀腺癌，占所有甲狀腺癌患者的 90% 以上。依照衛生福利部國民健康署公布的癌症登記報告顯示，2013 年的新發生分化型甲狀腺癌患者約有 2,997 人[40]。患者主要會經由甲狀腺手術切除術治療，接著會依照術後評估病理分期與風險，決定是否進一步以放射性碘 ( $I^{131}$ ) 治療以降低復發或轉移的機率，此疾病以化學治療的幫助有限。

### (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 L01XE29，屬「L01X: other antineoplastic agents」的「L01XE: protein kinase inhibitors」類[8]，目前同分類下的藥品共有 38 個，包括 imatinib、gefitinib、erlotinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、vandetanib、afatinib、bosutinib、vemurafenib、crizotinib、axitinib、ruxolitinib、ridaforolimus、regorafenib、masitinib、dabrafenib、ponatinib、trametinib、cabozantinib、ibrutinib、ceritinib、lenvatinib、nintedanib、cediranib、palbociclib、tivozanib、osimertinib、alectinib、rociletinib、cobimetinib、midostaurin 及 olmutinib，經查詢食品藥物管理署藥物許可證後，僅有 sorafenib (ATC 編碼為 L01XE05) 可使用於相同之適應症範圍內，亦即「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性分化型甲狀腺癌」，因此本報告認為 sorafenib 應為本品之適當核價參考品。

### (三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若將本品收載於健保後，將做為放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌患者的選擇，預期未來五年將有 22 至 50 位病人接受本品治療，本品之年度藥費約為第一年的 6 千 1 百萬至第五年的 2 億 6 千萬元。因本品之臨床使用定位為取代關係，因此在財務影響方面，未來五年將增加第一年年度的 3 千 3 百萬至第五年的 7 千 6 百萬元的支出。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品收載於健保後，將取代 sorafenib 及

doxorubicin，用於治療放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者，因此在臨床使用地位上為取代關係。

2. 病人數推估：建議者依據國家發展委員會「2016年至2061年人口推估數據-中推估」取得2017到2021年人口數，並利用國健署癌症登記線上互動查詢系統提供之2006年到2010年癌症粗發生率計算癌症發生成長率，並推估2017到2021年粗發生率，為第一年的8.93%至第五年的12.27%。接著在依據2013年癌症登記年報顯示甲狀腺癌病人中有95.9%為分化型甲狀腺癌（包含乳頭狀癌與濾泡性癌），因此建議者推估分化型甲狀腺癌患者為第一年的2,021人至第五年的2,911人。
3. 目標族群推估：依照建議給付規範，建議者依據Jonklass等人在美國進行曾進行大規模的甲狀腺癌登錄研究，約68%到75%的患者會接受放射性碘治療，以平均值71.5%進行計算，最後依Marcia S Brose等人專家審查的結果，復發或轉移性的比例小於5%，建議者以5%進行計算。因此建議者推估未來的目標族群為第一年的72人至第五年的100人。
4. 原情境之年度總藥費：建議者依據目前健保已給付甲狀腺癌藥品組合之市佔率和每年平均費用，並依建議者公司內部預估的結果，認為因傳統化學治療對甲狀腺癌療效不佳，因此95%均會採用sorafenib做為治療首選，故分別以sorafenib與doxorubicin的市佔率為95%及5%進行計算，因此在原情境中，建議者預估年度總藥費約為第一年的9千3百萬元至第五年的1億3千萬元。
5. 新情境之年度總藥費：當在納入新藥Lenvima<sup>®</sup>後，建議者假設市佔率將為第一年的30%至第五年的50%，因此預估未來Lenvima<sup>®</sup>為第一年的22人至第五年的50人。建議者以每日1次，每次3顆的用法用量進行計算，並乘以一年365天的治療天數，得到未來Lenvima<sup>®</sup>的年度總藥費約為第一年的6千1百萬元至第五年的1億4千萬元；將被取代的現有治療的費用算入後，新情境中所有藥品之年度總藥費約為第一年的1億3千萬元至第五年的2億1千萬元。
6. 財務影響：建議者將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費相減後，得出對於健保財務影響將增加約第一年3千3百萬元至第五年7千6百萬元的支出。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清晰，但在引用文獻時來源標註不清楚，因此無法確認某些參數之正確性。本報告之評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為新藥納入健保給付後在臨床使用地位上為取代關係為合理。
2. 病人數推估：建議者推估分化型甲狀腺癌患者人數的方式為使用國家發展委員會預估之未來人口數，乘上以國建署癌症登記線上系統所得出的

粗發生率，但本報告認為此方式因為經過兩個步驟的推算及預估，恐有失真之疑慮產生，此外建議者推估之未來五年為 2017 年至 2021 年，但本報告認為今年已經為 2017 年，改以 2018 年至 2022 年作為預估應該較為合適。因此本報告直接從國建署 2009 年至 2013 年之癌症登記報告中，得到分化型甲狀腺癌（即包含乳頭狀癌與濾泡性腺癌）的每年新發生患者人數，再以線性回歸之方式得出 2018 年至 2022 年之分化型甲狀腺癌患者人數為第一年的 3,949 人至第五年的 4,546 人。

3. 目標族群推估：本報告依舊以建議者使用之 Jonkclass 等人[41]的研究估計接受放射性碘治療的人數。但在局部侵犯性或轉移性癌症接受化療人數的部分，因為建議者並未清楚說明所引用之文獻是哪一篇，本報告亦驗證其正確性，因此改以 SMC 得報告中之數據[3]，報告中指出約有 25% 的患者會局部復發或轉移，而其中轉移性的患者中 1/3 會成為放射碘治療復發的患者，因此本報告改用 8% 進行計算。經重新估算後推估未來五年的目標族群為第一年的 226 人至第五年的 260 人。
4. 原情境之年度總藥費：本報告認為建議者對於原情境之治療組合之推估應屬合理，以本報告重新算出之目標族群人數重新預估，原情境年度總藥費約為第一年的 2 億 9 千萬元至第五年的 3 億 4 千萬元。
5. 新情境之年度總藥費：本報告認為建議者預估之市佔率以及用法用量應屬合理，並以此參數計算，得到未來 Lenvima<sup>®</sup> 為第一年的 68 人至第五年的 130 人，Lenvima<sup>®</sup> 的年度總藥費約為第一年的 1 億 9 千萬元至第五年的 3 億 7 千萬元；將被取代的現有治療的費用算入後，新情境中所有藥品之年度總藥費約為第一年的 4 億元至第五年的 5 億 3 千萬元。
6. 財務影響：本報告將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費相減後，得出對於健保財務影響將增加約第一年 1 億元至第五年 2 億元的支出。

## 七、經濟評估結論

加拿大藥品及醫療科技評估機構、澳洲藥品給付諮詢委員會，以及蘇格蘭藥物委員會，都建議在成本效益改善至可接受的條件下，或是在用藥可進行方案下，收載 Lenvima<sup>®</sup> 用於治療局部復發或轉移性、進展性的經碘放射治療無效的分化型甲狀腺癌（radioactive iodine refractory differentiated thyroid carcinoma, RAI-R DTC）病人。

綜合而言，本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清晰，但在引用文獻時來源標註不清楚，因此無法確認某些參數之正確性。本報告將有疑慮之部分修改過後重新進行分析，得知若將本品納入健保給付用於「放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌」，2018 年至

2022 年之未來五年，「放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌」人數為第一年的 226 人至第五年的 260 人，進一步考慮市佔率後，未來 Lenvima<sup>®</sup> 的使用人數預估為第一年的 68 人至第五年的 130 人，Lenvima<sup>®</sup> 的年度總藥費約為第一年的 1 億 9 千萬元至第五年的 3 億 7 千萬元，最後將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費相減後，得出對於健保財務影響將增加約第一年 1 億元至第五年 2 億元的支出。

## 參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 102 年癌症登記報告.  
[http://www.hpa.gov.tw/File/Attach/5191/File\\_6166.pdf](http://www.hpa.gov.tw/File/Attach/5191/File_6166.pdf). Published 2016. Accessed January 5, 2017.
2. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2014; 12(12): 1671-1680; quiz 1680.
3. Scottish Medicines Consortium (SMC). lenvatinib 4mg and 10mg hard capsules (Lenvima® )  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lenvatinib\\_Lenvima\\_FINAL\\_Sept\\_2016\\_amended\\_30.09.16\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lenvatinib_Lenvima_FINAL_Sept_2016_amended_30.09.16_for_website.pdf). Published 2016. Accessed January 5, 2017.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2016; 26(1): 1-133.
5. ClinicalTrials.gov. Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer (VERIFY).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876784>. Published 2017. Accessed January 24, 2017.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2016 Thyroid Carcinoma.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Published 2017. Accessed January 24, 2017.
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372(7): 621-630.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017.  
[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed January 13, 2017.
9. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 13, 2017.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.  
[http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu\\_id=712&WD\\_ID=831](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831). Accessed January 13, 2017.
11. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定-106 年版.  
[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/32003\\_2\\_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/32003_2_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5)

- %81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E5%93%81%E7%B5%A6%E4%BB%98%E8%A6%8F%E5%AE%9A-106%E5%B9%B4%E7%89%88(%E6%95%B4%E4%BB%BD%E5%B8%B6%E8%B5%B0).pdf. Accessed January 13, 2017.
12. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Lenvatinib (Lenvima) DTC – pERC Final Recommendation.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_lenvatinib\\_lenvima\\_dtc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenvatinib_lenvima_dtc_fn_rec.pdf). Published 2016. Accessed January 5, 2016.
  13. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). LENVATINIB; capsule, 4 mg and 10 mg, Lenvima® ; November 2015 PBAC Meeting.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/lenvatinib-psd-november-2015.pdf>. Published 2015. Accessed January 5, 2017.
  14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). LENVATINIB; capsule, 4 mg and 10 mg, Lenvima® ; March 2016 PBAC Meeting.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/lenvatinib-psd-march-2016.pdf>. Published 2016. Accessed January 5, 2017.
  15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). LENVATINIB; capsule, 4 mg and 10 mg, Lenvima® ; July 2016 PBAC Meeting.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/lenvatinib-psd-july-2016.pdf>. Published 2016. Accessed January 5, 2017.
  16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine [ID1059].  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10101>. Published 2017. Accessed January 5, 2017.
  17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10101/documents/final-scope>. Published 2016. Accessed January 5, 2017.
  18. Kawalec P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T, Kozka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert review of anticancer therapy* 2016; 16(12): 1303-1309.
  19. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101(11): 4103-4109.
  20. Wagner M, Khoury H, Bennetts L, et al. Appraising the Value of Lenvatinib for Radio-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (Rr-Dtc): A Multi-Country Study Applying Holistic Multicriteria Decision Analysis (McdA). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*



- 2015; 18(7): A477-478.
21. Tremblay G, Li X, Abouzaid S, Pelletier C. Number-needed-to-treat (NNT) analysis of therapies in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) using indirect comparison. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2015; 25: A266-A267.
  22. Newbold K, Elisei R, Taylor MH, et al. Efficacy and safety of lenvatinib for the treatment of patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer with and without prior VEGF-targeted therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15).
  23. Tahara M, Wirth L, Brose MS, et al. Efficacy and safety of lenvatinib by body mass index in patients with 131i-refractory differentiated thyroid cancer from the phase 3 select study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2015; 25: A275-A276.
  24. Kiyota N, Robinson B, Shah M, et al. Defining 131I-refractory differentiated thyroid cancer: Efficacy and safety of lenvatinib by 131I-refractory criteria in the SELECT trial. *European Journal of Cancer* 2015; 51: S578.
  25. Brose MS, Schlumberger M, Tahara M, et al. Effect of age and lenvatinib treatment on overall survival for patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer in SELECT. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15).
  26. Young L, Habra M. Outcomes by site of metastasis for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib versus placebo: Results from a phase 3, randomized trial. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2016; 12: 134.
  27. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Responses in specific metastases following treatment with lenvatinib (LN): Results from the phase 3 SELECT trial. *Annals of Oncology* 2016; 27.
  28. Sherman SI, Schlumberger M, Tahara M, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and outcomes from the randomized, double-blind, phase 3 study of (e7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Endocrine Reviews* 2015; 36.
  29. Gianoukakis AG, Mathias EG, Dutcus C, Kalantari P, Yoon S. Response to lenvatinib treatment in patients with radioiodinerefractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): Updated results from SELECT. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34.
  30. Tremblay G, Pelletier C, Forsythe A, Majethia U. Matching-adjusted indirect treatment comparison and survival extrapolation in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (rai-refractory DTC): Updated analysis. *Value in health* 2015; 18(7): A435. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/135/CN-01164135/frame.html>.
  31. Ye X, Zhu Y, Cai J. Relationship between toxicities and clinical benefits of newly

- approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: A meta-analysis of literature. *Journal of cancer research and therapeutics* 2015; 11(6 Supplement): 185-190. DOI: 10.4103/0973-1482.168182. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/802/CN-01176802/frame.html>.
32. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer science* 2015; 106(12): 1714-1721. DOI: 10.1111/cas.12826. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/610/CN-01169610/frame.html>.
33. Habra MA, Schlumberger M, Wirth L, et al. Phase 3 study of (e7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT): Results and subgroup analysis of patients from North America. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2014; 24: A100-a101. DOI: 10.1089/thy.2014.2410.abstracts. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/841/CN-01077841/frame.html>.
34. Newbold K, Robinson B, Schlumberger M, et al. Phase 3 study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT): Results and subgroup analysis of patients from Europe. *European Thyroid Journal* 2014; 3: 213. DOI: 10.1159/000365244. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/517/CN-01103517/frame.html>.
35. Elisei R, Schlumberger M, Tahara M, et al. Subgroup analysis according to differentiated thyroid cancer histology in phase 3 (SELECT) trial of lenvatinib. *Oncology Research and Treatment ( varpagings)* 2015; 38: 25-26. DOI: 10.1159/000439070. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/175/CN-01136175/frame.html>.
36. Newbold K, Sherman S, Wirth LJ, et al. The influence of time to objective response on lenvatinib clinical outcomes in the phase 3 SELECT trial. *European Journal of Cancer ( varpagings)* 2015; 51: S577. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/271/CN-01136271/frame.html>.
37. 樂衛瑪膠囊-中文仿單.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52026934>. Published 2016. Accessed February 2, 2017.
38. Huang W, Chen L, Cao V, et al. Cost effectiveness of lenvatinib, sorafenib, and placebo in treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Value in*

- Health* 2016; 19(3): A204.
39. Tremblay G, Pelletier C, Copher R, Forsythe A, Majethia U. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib as a treatment for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer in The United States. *Value in Health* 2016; 19(3): A151.
  40. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 102 年癌症登記報告; 2016.
  41. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2006; 16(12): 1229-1242.

**附錄**

附錄一 臨床試驗之設計與病人條件比較(詳細內容請見試驗全文)

試驗代號	試驗設計	收納總數	試驗組 / 對照組治療	主要納入 / 排除條件
SELECT[7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase 3 trial</li> <li>• randomized</li> <li>• double-blind</li> <li>• multicenter</li> <li>• placebo-controlled</li> </ul>	N = 392	<p>2:1</p> <p>Lenvatinib</p> <p>daily dose of 24 mg per day in 28-day cycles</p> <p>(n = 261)</p> <p>Placebo</p> <p>(n = 131)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At the time of disease progression, patients in the placebo group could receive open-label lenvatinib</li> </ul>	<p>Inclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18 years of age or older</li> <li>2. measurable pathologically confirmed DTC</li> <li>3. evidence of iodine-131–refractory disease, according to at least one of the following criteria:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• at least one measurable lesion without iodine uptake on any iodine-131 scan</li> <li>• at least one measurable lesion that had progressed according to the RECIST version 1.1 criteria within 12 months after iodine-131 therapy despite iodine-131 avidity at the time of treatment</li> <li>• cumulative activity of iodine-131 that was &gt; 600 mCi</li> </ul> </li> <li>4. independently reviewed radiologic evidence of progression within the previous 13 months</li> <li>5. received no prior therapy with a tyrosine kinase inhibitor or had received one prior treatment regimen with a tyrosine kinase inhibitor</li> </ol>

附錄二 研究結果療效比較資訊(詳細內容請見試驗全文)

試驗代號	病人特性	療效	安全性																																																														
SELECT[3, 7, 13]	<p>Baseline Characteristics in the ITT Population</p> <table border="1" data-bbox="353 387 947 1278"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lenvatinib</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (yr)</td> <td>64</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Europe</td> <td>131 (50.2%)</td> <td>64 (48.9%)</td> </tr> <tr> <td>  North America</td> <td>77 (29.5%)</td> <td>39 (29.8%)</td> </tr> <tr> <td>  Other</td> <td>53 (20.3%)</td> <td>28 (21.4%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS: 0 or 1</td> <td>248 (95.0%)</td> <td>129 (98.5%)</td> </tr> <tr> <td>One prior treatment regimen with a TKI</td> <td>66 (25.3%)</td> <td>27 (20.6%)</td> </tr> <tr> <td>Histologic subtype</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Papillary</td> <td>132 (50.6%)</td> <td>68 (51.9%)</td> </tr> <tr> <td>  Poorly differentiated</td> <td>28 (10.7%)</td> <td>19 (14.5%)</td> </tr> <tr> <td>  Follicular</td> <td>53 (20.3%)</td> <td>22 (16.8%)</td> </tr> <tr> <td>  Hürthle cell</td> <td>48 (18.4%)</td> <td>22 (16.8%)</td> </tr> <tr> <td>Metastatic lesions</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  bony</td> <td>104 (39.8%)</td> <td>48 (36.6%)</td> </tr> <tr> <td>  pulmonary</td> <td>226 (86.6%)</td> <td>124 (94.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		Lenvatinib	Placebo	Median age (yr)	64	61	Region			Europe	131 (50.2%)	64 (48.9%)	North America	77 (29.5%)	39 (29.8%)	Other	53 (20.3%)	28 (21.4%)	ECOG PS: 0 or 1	248 (95.0%)	129 (98.5%)	One prior treatment regimen with a TKI	66 (25.3%)	27 (20.6%)	Histologic subtype			Papillary	132 (50.6%)	68 (51.9%)	Poorly differentiated	28 (10.7%)	19 (14.5%)	Follicular	53 (20.3%)	22 (16.8%)	Hürthle cell	48 (18.4%)	22 (16.8%)	Metastatic lesions			bony	104 (39.8%)	48 (36.6%)	pulmonary	226 (86.6%)	124 (94.7%)	<p><b>Data cutoff: 2013.11.15</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The median PFS was 18.3 months in the lenvatinib group and 3.6 months in the placebo group (HR: 0.21; P&lt;0.001).</li> <li>The response rate was 64.8% in the lenvatinib group (4 complete responses) and 1.5% in the placebo group (P&lt;0.001).</li> <li>The median OS was not reached in either group.</li> </ul> <p><b>Data cutoff: 2014.06.15</b>[13]</p> <table border="1" data-bbox="978 775 1532 1070"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Median OS</th> <th rowspan="2">HR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>lenvatinib</th> <th>placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>not estimable</td> <td>not estimable</td> <td>0.80 (0.57, 1.12)</td> </tr> <tr> <td>RPSFT</td> <td>not estimable</td> <td>19.1 months</td> <td>0.53 (0.34, 0.82)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Data cutoff: 2015.08.31</b>[3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The median PFS was 19.4 months in the lenvatinib group and 3.7 months in the placebo group (HR: 0.24; P&lt;0.001)</li> </ul>		Median OS		HR (95% CI)	lenvatinib	placebo	ITT	not estimable	not estimable	0.80 (0.57, 1.12)	RPSFT	not estimable	19.1 months	0.53 (0.34, 0.82)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Treatment-related adverse effects (any grade), which occurred in more than 40% of patients in the lenvatinib group: <ul style="list-style-type: none"> <li>hypertension (67.8%)</li> <li>diarrhea (59.4%)</li> <li>fatigue or asthenia (59.0%)</li> <li>decreased appetite (50.2%)</li> <li>decreased weight (46.4%)</li> <li>nausea (41.0%)</li> </ul> </li> <li>Discontinuations of the study drug because of adverse effects occurred in 14.2% patients who received lenvatinib and 2.3% patients who received placebo.</li> <li>6 of 20 deaths that occurred during the treatment period were considered to be drug-related in the lenvatinib group</li> </ol>
	Lenvatinib	Placebo																																																															
Median age (yr)	64	61																																																															
Region																																																																	
Europe	131 (50.2%)	64 (48.9%)																																																															
North America	77 (29.5%)	39 (29.8%)																																																															
Other	53 (20.3%)	28 (21.4%)																																																															
ECOG PS: 0 or 1	248 (95.0%)	129 (98.5%)																																																															
One prior treatment regimen with a TKI	66 (25.3%)	27 (20.6%)																																																															
Histologic subtype																																																																	
Papillary	132 (50.6%)	68 (51.9%)																																																															
Poorly differentiated	28 (10.7%)	19 (14.5%)																																																															
Follicular	53 (20.3%)	22 (16.8%)																																																															
Hürthle cell	48 (18.4%)	22 (16.8%)																																																															
Metastatic lesions																																																																	
bony	104 (39.8%)	48 (36.6%)																																																															
pulmonary	226 (86.6%)	124 (94.7%)																																																															
	Median OS		HR (95% CI)																																																														
	lenvatinib	placebo																																																															
ITT	not estimable	not estimable	0.80 (0.57, 1.12)																																																														
RPSFT	not estimable	19.1 months	0.53 (0.34, 0.82)																																																														

## 附錄四 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2017.01.23	#1 differentiated thyroid cancer  #2 lenvatinib  #1 AND #2	61	4
EMBASE	2017.01.23	#1 differentiated thyroid cancer  #2 lenvatinib  #1 AND #2	215	9
Cochrane Library	2017.01.23	#1 differentiated thyroid cancer  #2 lenvatinib  #1 AND #2	22	7

## 附錄五 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2016	20170214	"lenvatinib" Limited to "economic evaluation"	0
PubMed 1950-2016	20170214	((("lenvatinib"[Supplementary Concept] OR "lenvatinib"[All Fields]) AND ("cell differentiation"[MeSH Terms] OR ("cell"[All Fields] AND "differentiation"[All Fields]) OR "cell differentiation"[All Fields] OR "differentiated"[All Fields]) AND ("thyroid neoplasms"[MeSH Terms] OR ("thyroid"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "thyroid neoplasms"[All Fields] OR ("thyroid"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "thyroid cancer"[All Fields]))) AND ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[All Fields]) AND ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])	0
Embase 1950-2016	20170214	'differentiated thyroid cancer' AND lenvatinib AND 'cost effectiveness analysis'	5

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Lenvima capsules

學名：lenvatinib mesilate

事由：衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)已於 106 年 1 月 4 日函文財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)協助進行 Lenvima<sup>®</sup> (lenvatinib)用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者治療的醫療科技評估作業，且該藥品建議案業經 106 年 4 月藥品專家諮詢會議討論。此次，由於建議者衛采製藥股份有限公司再次提出申復並更新申請資料，因此健保署於 106 年 11 月 17 日再次函文本中心協助更新財務預估資料。

完成時間：民國 106 年 12 月 26 日

---

### 評估結論

1. 建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，以成本效用模型 (cost-utility model) 來評估 Lenvima<sup>®</sup> (lenvatinib) 的成本效益；分析結果為 Lenvima<sup>®</sup>相較於 Nexavar<sup>®</sup>的 ICER 值為每生命年 1,320,531 元及每 QALY 2,100,114 元。本報告認為該經濟評估報告的研究主題與研究設計符合建議者主張，與申請之給付範圍相符，研究架構完整，並對研究方法與結果皆有詳細說明，但由於建議者可能低估藥品成本，以及以具有不確定性之間接比較研究來推估部分療效參數，且未說明部分參數推估是否能反映本土國情，致其成本效益分析結果具有不確定性。
2. 建議者推估若本品納入健保給付，未來五年使用本品人數為第一年 45 人至第五年 93 人，本品年度藥費為第一年約 9 千 7 百萬至第五年約 2 億元，對健保財務影響為第一年增加約 3 千 6 百萬元至第五年增加約 7 千 4 百萬元。本報告在校正目標族群人數及放射性碘治療復發比率等參數後，推估未來五年使用本品人數為第一年 68 人至第五年 130 人；當本品價格為建議者此次建議價時，本品年度藥費第一年約 1 億 4 千萬元至第五年約 2 億 8 千萬元，扣除所取代的 Nexavar<sup>®</sup>藥費，對健保財務影響為第一年增加約 5 千 9 百萬元至第五年增加約 1 億 1 千萬元；當本品價格為 2017 年 4 月專家會議建議價格時，預估本品年度藥費第一年約 9 千 2 百萬元至第五年約 1 億 8 千萬元，對健保財務影響第一年增加約 427 萬元至第五年增加約 819 萬元。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於2017年1月4日接到健保署函文，希望本中心協助進行Lenvima® (lenvatinib)用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者治療的醫療科技評估作業。衛采製藥股份有限公司（以下簡稱衛采公司）送審資料補件於2017年1月17日收訖，而本中心於同年3月7日完成評估報告並發文健保署，並經健保署2017年4月藥品專家諮詢會議討論。

2017年11月17日本中心再次接到健保署函文，轉知衛采公司針對健保給付價格進行申復並提供更新資料，希望本中心更新財務預估資料。

### 二、療效評估

略。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

##### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，以成本效用模型（cost-utility model）來評估 Lenvima<sup>®</sup>（lenvatinib）對於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人患者的成本效益。

此研究採用的分段存活模型（partitioned survival model）將疾病分為 4 個狀態，分別為疾病穩定期、反應期、疾病惡化期以及死亡。介入策略與比較策略分別為 Lenvima<sup>®</sup> 及 Nexavar<sup>®</sup>（sorafenib），兩種治療策略的每日的使用劑量皆採用臨床試驗中的平均劑量進行計算。模型中療效證據包含整體存活期（overall survival, OS）、疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS）以及不良反應事件，而療效參數推估的參考資料包含 SELECT 及 DECISION 臨床試驗結果，以及建議者執行之間接比較研究結果。此研究的療效結果指標是採用生命年（life year, LY）與經健康生活品質校正人年（quality-adjusted life year, QALY），但由於 Lenvima<sup>®</sup> 之第二期及第三期臨床試驗中並無效用值的相關資料，因此建議者以系統性文獻回顧方式取得生活品質的相關資訊，而 Nexavar<sup>®</sup> 的效用值資訊則是來自其臨床試驗。此研究的評估指標以遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）呈現，評估期間為 10 年，模型使用的循環週期為 1 個月，成本與效果每年的折現率皆為 3%。

分析結果顯示，Lenvima<sup>®</sup> 組平均花費約為 220 萬元，可以獲得 3.58 個生命年或 2.31 個 QALY；Nexavar<sup>®</sup> 組平均花費約為 844 萬元，可以獲得 2.34 個生命年或是 1.71 個 QALY，在費用上 Lenvima<sup>®</sup> 組比 Nexavar<sup>®</sup> 組高出約 130 萬元；而成本效益分析結果為 Lenvima<sup>®</sup> 相較於 Nexavar<sup>®</sup> 的 ICER 值為每生命年 1,320,531 元，或每 QALY 2,100,114 元。另於成本效益可接受曲線（cost-effectiveness acceptability curve, CEAC）顯示，當願付價格達 1,103,507 元時，Lenvima<sup>®</sup> 具有經濟效益的機率為 52%，大於 Nexavar<sup>®</sup> 的 48%；若以 3 倍平均每人實質國內生產毛額（gross domestic product, GDP），亦即以 2,332,509 元作為最大願付價格時，Lenvima<sup>®</sup> 具有成本效益的機率為 89.2%。而以機率敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis, PSA）模擬 1,000 次後，Lenvima<sup>®</sup> 比上 Nexavar<sup>®</sup> 的 ICER 平均值為 2,458,137 元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，本報告認為該報告的研究主題與研究設計符合建議者主張，與其申請之給付範圍相符，研究架構完整，且對於方法與結果皆有詳細說明。

不過在治療策略每日劑量的選擇上是使用試驗中的平均劑量計算，而非建議者所提出之每日使用劑量，致其估算之成本恐有低估之可能性。此外，在參數的使用上，除了直接取用兩藥品臨床試驗的結果外，研究中亦使用建議者自己進行的間接比較，但基於兩藥品臨床試驗中，病患族群特性及治療背景的差異性，使用此間接比較的結果放入分析當中會有其不確定性存在，因此在其適當性上有所疑慮。且因為本研究為建議者依據呈送英國 NICE 之研究報告修改而成，因此在許多參數，並沒有對種族差異性，或是臺灣國情的適切性進行說明，亦無提供相關來源或證據。整體而言，此研究提供了有一定參考價值的資訊，但研究的結果可能無法完全反映出納入健保後臺灣的實際狀況。

#### (二)財務影響

本次建議者調降 Lenvima<sup>®</sup> 之建議給付價格，建議健保署以十國最低價加算 4% 核定給付價格。經建議者重新預估，若將本品收載於健保，用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌的患者，本品之治療地位為取代關係，當納入給付後將會部分取代現有的治療方式。建議者預期 2018 年至 2022 年將有 45 至 93 位病人接受本品治療，本品未來五年的年度藥費約為第一年的 9 千 7 百萬元至第五年的 2 億元。在財務影響方面，未來五年將約增加第一年的 3 千 6 百萬元至第五年的 7 千 4 百萬元的健保支出。

建議者此次財務影響之分析架構及邏輯皆與上次建議資料相同，因此本報告亦使用前次估算之財務分析模型，校正目標族群人數及放射性碘治療復發比率等參數，並以本次建議者提出之價格以及 2017 年 4 月健保署藥品專家會議建議核定之價格，分別估算財務影響。本報告估算，2018 年至 2022 年，放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌患者使用本品的人數為第一年 68 人至第五年 130 人；以建議者本次建議價格計算，預估未來五年 Lenvima<sup>®</sup> 的年度總藥費約為第一年的 1 億 4 千萬元至第五年的 2 億 8 千萬元；將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費相減後，得出對於健保財務的影響，將增加約第一年 5 千 9 百萬元至第五年 1 億 1 千萬元的支出；若改以 2017 年 4 月健保署藥品專家會議建議核定之價格計算，預估未來五年 Lenvima<sup>®</sup> 的年度總藥費約為第一年的 9 千 2 百萬元至第五年的 1 億 8 千萬元，對於健保財務影響增加約第一年 427 萬元至第五年 819 萬元的支出。