

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：修訂抗癌藥物含 lorlatinib 成分藥品(如 Lorviqua)之給付規定

學名：lorlatinib

事由：

1. Lorviqua[®]現行給付於「在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議（民國 112 年 8 月）決議擴增 Lorviqua[®]於「ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療」和「在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。
2. 台灣肺癌學會（以下簡稱建議者）及台灣武田藥品工業股份有限公司建議擴增給付 lorlatinib 成分藥品（如 Lorviqua）於「一線在 ceritinib、alectinib 或 brigatinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）協助評估財務影響，俾利後續討論。

完成時間：民國 112 年 10 月 14 日

評估結論

一、臨床治療指引建議

美國國家癌症資訊網指引與歐洲腫瘤醫學會指引皆建議 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人在第一線接受 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化後，以 lorlatinib 後續第二線治療。

二、主要醫療科技評估組織建議

來源	給付建議與主要理由
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 109 年 1 月公告不建議給付 lorlatinib 用於經 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後，疾病仍惡化之 ALK 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人。
PBAC (澳洲)	於民國 110 年 12 月公告建議給付 lorlatinib 用於 ALK 陽性之局部晚期或轉移性的非鱗狀或非特定組織型態 NSCLC 成年病人，且不對使用線別設限(a line-agnostic listing)。
NICE (英國) *	於民國 109 年 5 月公告在英國廠商依商業協議提供藥價折扣之前提下，建議給付 lorlatinib 用於治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人，且病人必須是(1)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者，或是(2)以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者。
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；	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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。
 *當時 NICE 尚未建議 brigatinib 用於第一線治療。目前英國國民保健體系 (National Health Service England) 政策允許第一線使用 brigatinib 病人第二線使用 lorlatinib 治療。

三、臨床試驗

針對本案情境，本報告摘錄 lorlatinib 兩項單組試驗中相關次族群分析結果摘錄如後。Study 1001 試驗之探索性分析顯示，8 位先接受 brigatinib 後使用 lorlatinib 的受試者客觀反應率為 37.5% (95%信賴區間 8.5 to 75.5)，無惡化存活期 (PFS) 中位數為 2.8 個月(95%信賴區間 1.4 to 未達)；Lu et al. 2022 試驗中，2 位先接受 brigatinib 後使用 lorlatinib 的受試者客觀反應率為 100% (95%信賴區間 15.8 to 100)。兩項試驗前一線使用 alectinib 或 ceritinib 結果如下表。兩項試驗次族群分析受限於試驗設計、缺乏比較性結果和整體存活期 (OS) 結果、次族群人數較少且分析不具統計效力、多數病人的治療線數與本案情境有差距，故其結果需謹慎解讀。

探索性分析	全球性 (study 1001)			中國(Lu et al. 2022)		
	前線使用之第二代 ALK 抑制劑			前線使用之第二代 ALK 抑制劑		
第二代 ALK 抑制劑 (人數)	Alectinib (62 人)	Brigatinib (8 人)	Ceritinib (47 人)	Alectinib (18 人)	Brigatinib (2 人)	Ceritinib (11 人)
客觀反應率, % (95% CI)	40.3 (28.1 to 53.6)	37.5 (8.5 to 75.5)	40.4 (26.4 to 55.7)	50.0 (26.0 to 74.0)	100.0 (15.8 to 100)	45.5 (16.7 to 76.6)
無惡化存活期中 位數, 月(95% CI)	5.5 (4.1 to 7.1)	2.8 (1.4 to NR)	6.9 (5.5 to 11.1)	6.2 (2.7 to NR)	無資料	無資料

ALK, anaplastic lymphoma kinase; CI, confidence interval; NR, not reached。

四、財務影響

- 建議者提出將 lorlatinib 第二線治療的前線用藥增列 brigatinib，即接受第一線 brigatinib 治療後惡化者可接受第二線 lorlatinib。建議者預期修訂給付後，brigatinib 於第一線治療市占率會增加，可取代 alectinib 及 lorlatinib；於第二線治療可取代化療，而原已接受第一線 brigatinib 者則會新增第二線 lorlatinib 藥費。其以癌症登記年報及本土文獻推估 ALK 陽性之 NSCLC 病人數，並假設修訂前及修訂後各藥品之市占率，再依各藥品之臨床試驗數據推估藥費及財務影響。
- 本報告對於建議者推估之評論如後：
 - 有關建議者設定之臨床地位，本報告認為臨床上應會視病人情況選擇用藥，建議者假設第一線 brigatinib 會取代每人藥費較高之 lorlatinib 進而達到藥費節省效果，本報告對此存有疑慮，故另假設本品僅會取代 alectinib，並設定

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

brigatinib 與 alectinib 之使用時間為一致；

- (2) 每月藥費計算部分，建議者以每月 28 天計算本報告認為略有低估疑慮，故改以每月 30 天進行計算；
 - (3) 本報告以臨床試驗中接受第一線 brigatinib 者之無惡化曲線來推估第二線接受 lorlatinib 之人數，並依 112 年 8 月藥品共同擬訂會議決議之健保支付價推估第二線 lorlatinib 藥費。
3. 建議者與本報告之未來五年(113 至 117 年)推估結果如後表。

項目	建議者推估	本報告推估
第一線 brigatinib 增加人數	60 人至 101 人	60 人至 101 人
第一線 brigatinib 增加藥費 (A)	0.63 億元至 2.00 億元	0.68 億元至 2.18 億元
第二線 lorlatinib 增加藥費 (B)	0.23 億元至 0.32 億元	0.14 億元至 0.25 億元
可取代之藥費(C)	0.71 億元至 2.43 億元	0.68 億元至 2.18 億元
財務影響 (D=A+B-C)	第一年增加 0.15 億元至 第五年節省 0.1 億元	第一年增加 0.14 億元至 第五年增加 0.25 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於2020年6月給付lorlatinib (Lorviqua[®])於「在ceritinib或alectinib治療中惡化且併有腦部轉移之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者」[1]。於2023年8月之全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第63次會議(以下簡稱第63次藥品共擬會議)決議擴增lorlatinib用於「ALK陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療」和「在ceritinib或alectinib治療中惡化之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者」[2]。

台灣武田藥品工業股份有限公司及台灣肺癌學會(台灣肺癌學會以下簡稱建議者)分別於2023年8月及2022年11月向健保署建議將擴增lorlatinib於「一線在ceritinib、alectinib或brigatinib治療中惡化之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者」,即擴增lorlatinib做為第一線使用brigatinib治療之ALK陽性晚期非小細胞肺癌病人之第二線治療。健保署於2023年9月函請醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)進行財務衝擊評估,以供後續研議參考。本報告彙整建議者所提建議給付規定、第63次藥品共擬會議決議之給付規定與現行給付規定於表1。

表1 Lorlatinib用於ALK陽性的晚期非小細胞肺癌第二線治療之給付規定對照表

本次建議者建議修訂擴增之給付範圍	第63次藥品共擬會議決議之給付規定	現行健保給付規定(查詢時間:2023/9/18)
適用於 <u>一線</u> 在ceritinib、alectinib或brigatinib治療中惡化之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者。	9.81.Lorlatinib (如Lorviqua):(109/6/1、○/○/1) 1.(略) 2.適用於在ceritinib或alectinib治療中惡化之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者。(109/6/1、○/○/1)	9.81.Lorlatinib (如Lorviqua):(109/6/1) 1.適用於在ceritinib或alectinib治療中惡化且併有腦部轉移之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 2.(略)
註:建議者與第63次藥品共擬會議決議差異處以底線呈現。		

本報告針對以brigatinib做為ALK突變陽性之轉移性非小細胞肺癌第一線治療時惡化,第二線使用lorlatinib情境整理臨床指引建議、各主要醫療科技評估組織建議,並輔以查驗中心已完成的醫療科技評估報告中所納入之臨床試驗[3, 4],針對第一線使用brigatinib治療之病人群體後續使用lorlatinib之試驗結果綜整相對療效實證。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一) 臨床診療指引

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 屬肺癌的一種，晚期 NSCLC 可依照生物標志物 (biomarker) 檢測結果選用相對應的標靶藥物或癌症免疫治療藥物進行治療。間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 基因重排 (gene rearrangement) 陽性 (以下簡稱 *ALK* 陽性) 的晚期 NSCLC 病人可使用 *ALK* 酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI, 以下簡稱 *ALK* 抑制劑) 進行治療[5, 6]。

2023 年第 3 版之美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 及 2023 年 1 月發表之歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的診療指引，針對 *ALK* 陽性晚期 NSCLC 的第二線治療建議整理於表 2，2 項國際診療指引皆建議在 brigatinib 治療後惡化使用 lorlatinib 進行第二線治療[5, 6]。

表 2 NCCN 及 ESMO 針對 *ALK* 陽性晚期 NSCLC 的第二線治療建議[5, 6]

	NCCN (建議等級皆為 category 2A [§])	ESMO
crizotinib 治療後惡化	<u>全身性惡化時</u> ：使用 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療、其他化學治療或標靶治療合併化學治療	Alectinib [I, A; MCBS 4] [†] Brigatinib [III, A; MCBS 4] [†] Ceritinib [I, A; MCBS 4] [†]
在 crizotinib 以外之 <i>ALK</i> 抑制劑治療後惡化	<u>全身性惡化時</u> ：lorlatinib (若未曾使用過)、其他化學治療或標靶治療合併化學治療	Lorlatinib [III, A; MCBS 4] [†]

[§] NCCN 的證據等級共分為 category 1、2A、2B 及 C，category 1 表示具有高度的證據，且 NCCN 一致認為此療法為適當的；category 2A 表示具有較低度的證據，且 NCCN 一致認為此療法為適當的；以上建議若未特別說明，證據等級皆為 category 2A。

[†] ESMO 的證據等級共分為 I 至 V 級，I 表示證據來自大型且偏差風險低之隨機分派試驗或來自綜合此類試驗且試驗間異質性 (heterogeneity) 低之統合分析；II 表示證據來自小型或有偏差風險的臨床試驗、或具有試驗間異質性之統合分析；III 表示證據來自前瞻性世代研究。建議等級共分為 A 至 E 級，A 表示具有很強的證據支持療效有實質(substantial)臨床效益，為強烈推薦 (strongly recommended)；B 表示具有強或中等的證據支持療效為有限(limited)的臨床效益，為一般推薦 (generally recommended)。

ESMO 臨床效益量表 (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) 針對治癒性

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療法分為 A 至 C 級，對非治癒性療法分為 1 至 5 級；等級落於 A、B、4 或 5 表示此療法具有實質的臨床效益，且需要加速評估此療法的價值與成本效益。

(二) ALK 抑制劑於我國收載之現況

根據現行之給付規定，可用於第一線治療 ALK 陽性晚期 NSCLC 之 ALK 抑制劑包含 crizotinib、ceritinib、alectinib 和 brigatinib；第 63 次藥品共擬會議決議擴增 lorlatinib 於第一線治療，惟尚未正式生效。目前可用於第一線治療之 4 項 ALK 抑制劑中，經 ceritinib 和 alectinib 治療後惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人可使用 lorlatinib 治療；經 crizotinib 治療後惡化者可使用 brigatinib；而 brigatinib 治療後惡化者則無 ALK 抑制劑可使用。第 63 次藥品共擬會議決議擴增之 lorlatinib 給付規定中，給付條件限制為經 ceritinib 和 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人，未納入 brigatinib 治療後惡化之病人。故使用 brigatinib 作為第一線治療之病人，現健保並未給付可用於第二線治療之 ALK 抑制劑[1, 2]。

(三) 主要醫療科技評估組織報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE^a之最新相關醫療科技評估報告，而主要醫療科技組織之給付建議與主要理由整理於表 3。CADTH 不建議給付 lorlatinib 用於 ALK 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人之第二線或後續治療；PBAC 建議給付 lorlatinib 不分線別 (line-agnostic) 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人；NICE 建議給付 lorlatinib 用於在(1)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或(2)以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人。

三個主要醫療科技評估組織中，CADTH 不建議給付 lorlatinib 於第二線或後續治療，未個別針對 brigatinib 治療後惡化提出建議或說明。PBAC 之最新給付建議可讓 ALK 陽性晚期 NSCLC 成年病人，在以 brigatinib 治療惡化後使用 lorlatinib 治療；此外 PBAC 過去 (2019 年 11 月) 的報告也建議給付 lorlatinib 用於 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療後惡化之 ALK 陽性轉移性 NSCLC 病人。而 NICE 在評估 lorlatinib 案件的當下 (2020 年)，lorlatinib 之許可適應症為以 alectinib 或 ceritinib 做為第一線 ALK 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及至少一項其他 ALK

^a 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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

抑制劑治療後，疾病惡化之 *ALK* 陽性的晚期 NSCLC 成年病人；且 NICE 於 2021 年 1 月建議給付 brigatinib 用於第一線治療^b，故 NICE 僅建議第一線使用 crizotinib 且第二線使用 brigatinib 治療後惡化之病人，可以使用 lorlatinib 作為後續治療的選項。總結來說，查無 NICE 對第一線使用 brigatinib 治療後惡化之病人的 lorlatinib 相關評議資訊。但在英國國民健康體系（National Health Service, NHS）England 的政策下，第一線使用 brigatinib 治療之病人，第二線可使用 lorlatinib 治療[7, 9-12]。

表 3 主要醫療科技評估組織之給付建議與主要理由[7, 9, 10]

來源	給付建議與主要理由
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 1 月 CADTH/pCODR 公告不建議給付 lorlatinib 用於經 crizotinib 及至少一項其他 <i>ALK</i> 抑制劑治療後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後，疾病仍惡化之 <i>ALK</i> 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人。 主要理由：基於非隨機分派試驗結果及間接比較研究的限制，無法確定 lorlatinib 相較於含鉑化療或最佳支持照護的臨床效益增幅，成本效益估計值亦具很高的不確定性。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 12 月 PBAC 公告建議給付 lorlatinib 用於 <i>ALK</i> 陽性之局部晚期或轉移性的非鱗狀或非特定組織型態 (not otherwise specified type) NSCLC 成年病人，且不對使用線別設限(a line-agnostic listing)。 主要理由：基於與 alectinib、brigatinib 及 ceritinib 進行成本最小化分析的結果，且在不增加淨成本的前提下，同意不分線別給付。
NICE (英國)	於 2020 年 5 月 NICE 公告在英國廠商依商業協議提供藥價折扣之前提下，建議給付 lorlatinib 用於治療 <i>ALK</i> 陽性的晚期 NSCLC 成年病人，且病人必須是(1)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 <i>ALK</i> 抑制劑治療後，疾病仍惡化者，或是(2)以 crizotinib 及至少一項其他 <i>ALK</i> 抑制劑治療後，疾病仍惡化者。

^b Lorlatinib 用於曾以 *ALK* 抑制劑治療後惡化之 *ALK* 陽性晚期 NSCLC 案件 (TA628) 的評估報告中，lorlatinib 之許可適應症為「以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 *ALK* 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及至少一項其他 *ALK* 抑制劑治療後，疾病惡化之 *ALK* 陽性的晚期 NSCLC 成年病人」，當時在治療途徑中 *ALK* 陽性晚期 NSCLC 之第一線治療藥品為 alectinib、ceritinib 和 crizotinib，而 brigatinib 則用於 crizotinib 治療後惡化之病人[7]。NICE 於 2021 年 1 月建議給付 brigatinib 用於 *ALK* 陽性晚期 NSCLC 的第一線治療 (TA670) [8]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>主要理由：基於間接比較結果，委員會認為 lorlatinib 相較於含鉑化療可能延長病人無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 及整體存活期 (overall survival, OS)，且 lorlatinib 被認為是生命末期延長壽命的治療方式，雖然成本效果估計值具不確定性，但很可能落於 NICE 認為可接受的範圍內。</p>
--	---

(四) 臨床試驗

參考過去查驗中心關於 lorlatinib 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 之第二線治療的 HTA 評估報告[3, 4]，與本案適應症相關之臨床試驗共有 2 項由 Pfizer 公司資助之全球性的 study 1001 和中國 Lu 等人發表之單臂試驗[13, 14]，研究設計摘錄於表 4。

表 4 Study 1001 和 Lu 等人之臨床試驗設計與病人基礎特性[13, 14]

	全球性(study 1001)	中國(Lu et al.)
試驗設計	開放式作業的第 I 和 II 期單臂試驗，第 II 期試驗共分 EXP1 至 EXP6 組，其中 EXP3B 至 EXP5 組為使用過第二代 ALK 抑制劑 (包含 alectinib、brigatinib、ceritinib 等) 之 ALK 陽性的轉移性 NSCLC 病人；本報告僅呈現 EXP3B 至 EXP5 組的結果。	開放式作業的第 II 期單臂試驗，試驗分 2 組，cohort 1 為以 crizotinib 治療後惡化，cohort 2 為以 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療後惡化。本報告僅呈現 cohort 2 的結果。
受試者	ALK 陽性或 ROS1 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人，且具備下列條件：至少有一處顱外病灶、ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分。若有腦部轉移之病人，須為無症狀。	以 ALK 抑制劑治療後惡化的 ALK 陽性晚期或轉移性 NSCLC 病人，且具備下列條件：至少有一處未曾放療過之顱外病灶、ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分。
治療藥物	每日口服一次 100 毫克 lorlatinib，一次療程為 21 天，使用直到疾病惡化、無法耐受毒性或退出試驗。	每日口服一次 100 毫克 lorlatinib，一次療程為 21 天，使用直到疾病惡化或出現試驗計畫書中之事由。
主要療效指標	獨立中央審查之 ORR 及 IC-ORR，依據 RECIST 版本 1.1；前 30 個月為每 6 週評估一次，之後每 12 週評估一次。	Cohort 1 的獨立中央審查之 ORR，依據 RECIST 版本 1.1；為每 6 週評估一次。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	全球性(study 1001)	中國(Lu et al.)
次要及其他指標	整體和顱內之治療反應時間(duration of response)、PFS、OS、安全性等。	Cohort 2 的獨立中央審查之 ORR，兩組之治療反應時間、IC-ORR、PFS、OS 及安全性等。
病人數與基礎特徵	EXP3B 至 EXP5 組共納入 139 位病人，年齡中位數為 52 歲，44% 為男性，38% 為亞裔，68% 有腦轉移，28 人曾使用過 1 線第二代 ALK 抑制劑，65 人曾使用過 2 線 ALK 抑制劑，46 人曾使用過 3 線 ALK 抑制劑，45% 前一線使用 alectinib、6% 前一線使用 brigatinib、34% 前一線使用 ceritinib、13% 前一線使用 crizotinib	Cohort 2 共納入 42 位病人，年齡中位數為 53.5 歲，60% 未曾吸菸，71% 為肺腺癌，38% 曾使用過 1 線 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑，62% 曾使用過至少 2 線 ALK 抑制劑，18 人曾使用過 alectinib、3 人曾使用過 brigatinib、11 人曾使用過 ceritinib、26 人曾使用 crizotinib
ALK, anaplastic lymphoma kinase; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ORR, objective response rate; IC-ORR, intracranial ORR; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PFS, progression free survival; OS, overall survival		

此 2 項臨床試驗針對曾接受過至少 1 種 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑之 ALK 陽性晚期或轉移性 NSCLC 病人之 lorlatinib 主要療效結果與探索性分析結果整理於表 5。在探索性分析的部分，試驗中 lorlatinib 使用情境多作為第 3 線以上之 ALK 抑制劑治療，與本案之使用情境不同，此外也缺乏比較性療效結果和 OS、受限於試驗設計、分析不具統計效力與人數過少，故在結果解讀上具不確定性。安全性則缺乏探索性的次族群結果。

表 5 Study 1001 和 Lu 等人之試驗結果

	全球性(study 1001)	中國(Lu et al.)
組別 (人數)	EXP3B 至 EXP5 組結果(139 人)	cohort 2 結果(42 人)
追蹤時間中位數, 月(95% CI)	PFS: 30.6 (26.2 to 33.8) OS: 35.4 (34.2 to 36.3)	PFS: 9.7 (8.2 to 12.4) OS: 12.2 (11.0 to 12.8)
ORR, % (95% CI)	39.6 (31.4 to 48.2)	47.6 (32.0 to 63.6)
PFS 中位數, 月 (95% CI)	6.6 (5.4 to 7.4)	5.6 (2.9 to 9.7)
OS 中位數, 月 (95% CI)	20.7 (16.1 to 30.3)	NR (10.3 to NR)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	全球性(study 1001)			中國(Lu et al.)		
探索性分析	前線使用之第二代 ALK 抑制劑			前線使用之第二代 ALK 抑制劑		
第二代 ALK 抑制劑 (人數)	Alectinib (62 人)	Brigatinib (8 人)	Ceritinib (47 人)	Alectinib (18 人)	Brigatinib (2 人)	Ceritinib (11 人)
ORR, % (95% CI)	40.3 (28.1 to 53.6)	37.5 (8.5 to 75.5)	40.4 (26.4 to 55.7)	50.0 (26.0 to 74.0)	100.0 (15.8 to 100)	45.5 (16.7 to 76.6)
PFS 中位數, 月 (95% CI)	5.5 (4.1 to 7.1)	2.8 (1.4 to NR)	6.9 (5.5 to 11.1)	6.2 (2.7 to NR)	無資料	無資料

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; NR, not reached; ALK, anaplastic lymphoma kinase

(五) 建議者提供之資料

台灣肺癌學會向健保署建議擴增 lorlatinib 給付規定建議公文附件包含 NCCN 及 ESMO 之診療指引，並提供 2 項回溯性單組世代研究於研討會發表之海報資料 (Descourt 等人、Jahanzeb 等人)。本報告根據上述資料進一步蒐得此 2 項研究之期刊文獻[15, 16]，並以期刊文獻的資料為基礎進行摘述；並不再贅述國際診療指引內容。

Descourt 等人和 Jahanzeb 等人之研究設計與結果摘錄於表 6，此 2 項回溯性世代研究為主要在探討 brigatinib 治療結果或用藥情形。Descourt 等人的研究為武田 (Takeda) 製藥公司資助之回溯性單組世代研究，旨在探討 brigatinib 之療效，並分析了後續 lorlatinib 治療之療效。研究納入法國提早取得計畫 (French Early-Access Program, FEAP) 的 183 位病人，其中共有 68 位病人在 brigatinib 治療後有接受 lorlatinib 治療，追蹤時間中位數為 30 個月，lorlatinib 之治療時間 (duration of treatment, DOT) 中位數為 5.3 個月 (95% CI 3.6 to 7.6)，OS 中位數為 14.1 個月 (95% CI 10.3 to 19.2)。Jahanzeb 等人的研究為 ARIAD 製藥公司資助 (其為武田製藥公司的子公司) 之回溯性單組世代研究，其旨在探討美國的 brigatinib 真實世界治療情形和劑量。而研究納入接受 brigatinib 治療之成年病人，但由於使用資料為零售和藥局的處方資料，缺乏病人診斷或非口服治療藥物等資訊，考慮到美國之 brigatinib 許可適應症為 ALK 陽性 NSCLC，故收納到其他癌別病人的可能性較小。Jahanzeb 等人納入之病人在進入研究時，有 81% 曾接受過其他 ALK 抑制劑治療，之後才接受 brigatinib 治療。而研究結果顯示在 413 位接受過 brigatinib 治療的病人中，有 57 位接受 lorlatinib 作為後續治療的病人，至治療終止時間 (time to treatment discontinuation, TTD) 中位數為 8.0 個月 (95% CI 3.9 to 未達)。

建議者並未進行系統性文獻回顧，直接提供兩項觀察性研究，本報告無法確

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

認是否可完整代表當下可得的實證狀態。上述 2 項研究受限於回溯性研究設計，主要探討之藥品皆非 lorlatinib，且研究皆為單組設計而缺乏比較性結果，缺乏病人種族或其他基礎特徵資訊，也缺乏客觀反應率 (objective response rate, ORR)、PFS、安全性或健康相關生活品質等結果，再者納入之病人多接受過線別較多之 NSCLC 治療，而與本案擴增適應症不完全相符 (brigatinib 用於第一線治療後第二線使用 lorlatinib)，而使得在結果解讀上具不確定性[15, 16]。

表 6 建議者提供之觀察性研究設計與結果

項目	Descourt 等人(法國)	Jahanzeb 等人(美國)
研究設計	回溯性單組世代研究	回溯性單組世代研究
研究目的	探討 brigatinib 用於 ALK 陽性晚期 NSCLC 之療效。	探討美國的 brigatinib 真實世界治療情形和劑量。
資料來源	法國提早取得計畫 (French Early-Access Program, FEAP)。	IQVIA 病人中心的縱貫處方申報資料庫 (Longitudinal Patient Centric Prescription Claims Database, LRx)，處方資料來自零售、長照機構和藥局。
資料時間	2016 年 8 月至 2021 年 2 月	2017 年 4 月至 2020 年 9 月
病人群	曾接受過 1 種 ALK 抑制劑治療之 ALK 陽性晚期 NSCLC 成年病人，且納入 FEAP 中。	接受 brigatinib 治療之成年病人，並在用藥前具有 1 年之資料，用藥後有 1 個月之資料。
治療藥品	主要為 brigatinib。	主要為 brigatinib
觀察指標	主要療效指標為 brigatinib 的研究者評估之 PFS； 次要療效指標為 brigatinib 的 ORR、DOT、OS 和後續治療之療效(包含 DOT 和 OS)。	主要研究指標為 brigatinib 之治療和用藥情形，次族群分析為探討前線使用不同 ALK 抑制劑者之 brigatinib 治療情形。
病人數與基礎特徵	最終分析 183 位病人，年齡中位數為 60 歲，41% 為男性，16% 正在吸菸，97% 為肺腺癌，曾以 ALK 抑制劑治療的線別中位數為 2 線；曾接受 1 線、2 線、3 線、4 線和 >5 線全身性治療(含化療)的比例分別為 8%、26%、40%、14% 和 12%。	最終分析 413 位病人，年齡中位數為 58 歲，42% 為男性，51% 曾使用過 crizotinib、16% 曾使用過 ceritinib、59% 曾使用過 alectinib、5% 曾使用過 lorlatinib、19% 未曾使用過 ALK 抑制劑，35% 曾使用 crizotinib 加上另一 ALK 抑制劑。
接受 lorlatinib 治療	共 106 人(58%) 在 brigatinib 治療後有接受後線治療，其中 92	共 167 人停止 brigatinib 治療，其中 100 人有再接受其他 ALK 抑制

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項目	Descourt 等人(法國)	Jahanzeb 等人(美國)
為後線治療之病人	人有取得臨床資料。 共 68 位有接受 lorlatinib 治療，追蹤時間中位數為 30 個月；其中 75% 為接在 brigatinib 後使用，25% 在兩者之間有接受過其他 ALK 抑制劑和/或化療。	劑治療。 共 57 人接受 lorlatinib 治療，16 人重新使用 brigatinib，13 人接受 alectinib 治療，10 人接受 ceritinib 治療，4 人接受 crizotinib 治療。
lorlatinib 治療時間中位數	DOT 5.3 個月 (95% CI 3.6 to 7.6)	TTD 8.0 個月 (95% CI 3.9 to NR)
開始 lorlatinib 治療後之 OS 中位數	14.1 個月 (95% CI 10.3 to 19.2)	無資料
ALK, anaplastic lymphoma kinase; PFS, progression free survival; ORR, objective response rate; DOT, duration of treatment; OS, overall survival; TTD, time to treatment discontinuation; NA, not reached; CI, confidence interval.		

台灣武田藥品工業股份有限公司提供之資料包含 NCCN 及 ESMO 之診療指引、10 筆臨床試驗文獻和 1 筆觀察性研究資料。10 筆臨床試驗文獻分別為 alectinib、brigatinib、ceritinib、crizotinib 和 lorlatinib 的第一線治療和第二線治療臨床試驗，觀察性研究為 brigatinib 之第 III 期隨機對照試驗 (ALTA-1L) 中 brigatinib 組病人之回溯性世代研究。本報告於此不再贅述國際診療指引內容和 lorlatinib 第二線治療臨床試驗之結果，僅簡要說明 ALTA-1L 及其觀察性研究內容[17]，但觀察性研究為非公開資料，故不在本報告提及結果。

ALTA-1L 是一項由 Ariad 製藥公司資助之第 III 期多國、開放式作業、隨機對照試驗，其旨在探討 brigatinib 比上 crizotinib 用於未曾以 ALK 抑制劑治療之 ALK 陽性的局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人之療效和安全性。主要療效指標為盲性獨立審查委員會判讀之 PFS，而治療終止後的後續治療方式則由醫師與病人共同決定。試驗中，brigatinib 組共收納 137 位病人，年齡中位數為 58 歲，50% 為男性，43% 為亞裔，2% 正在吸菸，92% 為肺腺癌，36 人曾接受過化療。ALTA-1L 試驗的最終分析說明 brigatinib 組的 PFS 中位數為 24 個月，共 78 人終止治療，其中 46 人 (59%) 有進行後續之全身性治療，22 人 (28%) 有使用 lorlatinib 治療[17]。

台灣武田藥品工業股份有限公司提供之回溯性、多國之觀察性研究則是探討

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ALTA-1L 試驗的 brigatinib 組的後續治療方式與結果。研究納入終止治療之 brigatinib 組病人，觀察的結果為後續治療類型和後續治療之 ORR、TTD 和 PFS，但研究結果未公開。

(六) 療效評估結論

1. 現行 NCCN 與 ESMO 診療指引皆建議 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人在第一線接受 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化後，使用 lorlatinib 進行後續第二線治療。
2. 在主要醫療科技評估組織報告的部分：
 - CADTH 於 2020 年 1 月公布之不建議給付 lorlatinib 用於第二線或後續治療之情境。
 - PBAC 於 2021 年 12 月公告建議給付 lorlatinib 用於 ALK 陽性之晚期非鱗狀或非特定組織型態(not otherwise specified type)NSCLC 成年病人，並不對使用線別設限 (a line-agnostic listing)，故可用於第一線使用 brigatinib 治療後惡化的病人。
 - NICE 於 2020 年 5 月建議給付 lorlatinib 作為經(1)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者，或是(2)以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者之 ALK 陽性晚期 NSCLC 成年病人的選項，由於 lorlatinib 之許可適應症不包含用在第一線以 brigatinib 治療後惡化的病人，故無此情境之資訊。但在 NHS England 的政策下，第一線使用 brigatinib 治療之病人，第二線可使用 lorlatinib 治療。
3. 在臨床證據部分，缺乏比較性研究之證據；且觀察性研究非經系統性文獻搜尋而得，故不確定證據之完整性。證據共有 2 項 lorlatinib 第 II 期單臂試驗，其有進行 brigatinib 治療後之 lorlatinib 療效的探索性次族群分析，和 3 項建議者提供之回溯性單組世代研究。
 - 2 項單臂試驗之探索性分析顯示，lorlatinib 用於 brigatinib 之後的客觀反應率 (ORR) 為 37.5% (95% CI 8.5 to 75.5, 8 人) 和 100% (95% CI 15.8 to 100, 2 人)，無惡化存活期 (PFS) 中位數為 2.8 個月 (95% CI 1.4 to 未達, 8 人)，但受限於試驗設計、缺乏比較性結果和整體存活期 (OS)、分析不具統計效力、次族群人數較少、多數病人的治療線數與本案情境有差距，故在解讀結果上具不確定性。
 - 2 項公開之回溯性研究結果顯示 lorlatinib 用於 brigatinib 之後的治療時間中位數為 5.3 個月 (95% CI 3.6 to 7.6, 68 人) 和 8.0 個月 (95% CI 3.9 to 未達, 57 人)，OS 中位數為 14.1 個月 (95% CI 10.3 to 19.2, 68 人)，但受限於回溯性研究設計，lorlatinib 非主要探討藥品，缺乏比較性結果、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人種族或基礎特徵資訊、ORR、PFS、安全性或健康相關生活品質等結果，多數病人的治療線數與本案情境有差距，而使得在解讀結果上具不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

(一) 建議者之財務影響推估

建議者預估本案生效後的財務影響相關假設，如後：

1. 臨床使用地位

現行健保規定¹限制 lorlatinib 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者，建議者預期本案生效後，lorlatinib 第二線治療將用於 ceritinib 或 alectinib 或 brigatinib 治療中惡化的病人，此將改變第一線治療各種 ALK 藥品使用比例及第二線治療各種 ALK 藥品使用比例，詳如後述：

第一線治療：建議者評估 brigatinib 擴增後主要取代 alectinib、少部分取代 lorlatinib，不影響現有 ceritinib 及 crizotinib。

第二線治療

建議者評估 brigatinib 擴增第一線將取代部分的 lorlatinib 第一線治療，這些病人在原情境第二線接受傳統化療、新情境則接受 lorlatinib 做為第二線治療，因此預估新增 lorlatinib 做為第二線治療取代原來二線的傳統化療，為取代關係。

然而，建議者沒有估算在原情境第一線使用 brigatinib 後的第二線化療費用，但有估算在新情境第一線治療使用 brigatinib 後第二線使用 lorlatinib 的費用，對此，本報告推估建議者應是考量原來第二線的化療是可延後在 lorlatinib 後的第三線治療使用，即病人第一線 brigatinib、第二線 lorlatinib、第三線化療，此部分建議者雖未提出說明討論，但就財務分析方式而言為新增關係。

綜上，建議者預估本案生效後，brigatinib 於第一線為取代 alectinib 及 lorlatinib，於第二線為新增 lorlatinib 並取代化療。

2. 目標族群

晚期病人數：建議者參考 2016 至 2020 年的癌症登記報告及早期病人復發率文獻[18]，推估未來五年(2024 至 2028 年)晚期、非小細胞肺癌病人數約 11,150 人至 13,530 人，並參考癌登報告資料，假設 NSCLC 中肺腺癌佔 80%，據此，

¹ 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議(2023 年 8 月)紀錄

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估未來五年非小細胞肺癌晚期肺腺癌的病人數約 8,920 人至 10,820 人。

第一線治療：建議者參考台灣文獻[19]評估 ALK 陽性率 4.69%，並依過去 HTA 報告假設接受基因檢驗率 95%，故推估未來五年晚期非小細胞肺癌、ALK 陽性之第一線治療個案數為第一年約 400 人至第五年約 480 人。

第二線治療：建議者參考專家建議約 70% 接受第一線治療者將疾病進展至第二線治療，建議者以當年新增使用第一線治療人數乘以 70%，預估未來五年第二線開始治療人數為第一年 279 人至第五年 338 人。

3. brigatinib 用藥人數

第一線治療：建議者自評在給付條件放寬前第一線治療 brigatinib 的市占率約 10% 至 12%，預估未來五年原情境 brigatinib 的用藥人數約 40 人至 58 人，在給付條件放寬後第一線治療 brigatinib 的市占率約 25% 至 33%，預估未來五年新情境 brigatinib 第一線開始用藥人數約 100 人至 159 人，預估未來五年 brigatinib 一線開始治療的用藥人數，第一年新增 60 人至第五年新增 101 人。

第二線治療：建議者評估現行給付情境與本案擴增後的給付情境，第一線使用 crizotinib 的病人數皆為每年 4 人，這些病人在第二線治療後接受 brigatinib，參考專家建議約 70% 接受第一線治療者將疾病進展第二線治療，因此預估第二線治療 brigatinib 用藥人數為每年使用 3 人，本案修訂後不影響 brigatinib 第二線治療人數。

合計第一、二線：建議者預估未來五年 brigatinib 開始治療的用藥人數，第一年新增 60 人至第五年新增 101 人。

項目	建議者預估 brigatinib 每年開始用藥人數		
	(原情境)	(新情境)	差異
第一線	第一年 40 人至 第五年 58 人	第一年 100 人至 第五年 159 人	第一年新增 60 人至 第五年新增 101 人
第二線	每年 3 人	每年 3 人	不影響
合計			第一年新增 60 人至 第五年新增 101 人

4. brigatinib 年度藥費

第一線治療：建議者依據 ALTA-1L 試驗[17]的盲化獨立審查委員會(BIRC/IRC)評估的 PFS 數據，假設 brigatinib 使用 24 個月、使用 28 天/月，原情境 brigatinib

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用於第一線治療的年度藥費為 0.42 億元至 1.16 億元，新情境 brigatinib 用於第一線治療的年度藥費為 1.05 億元至 3.16 億元，預計未來五年 brigatinib 用於第一線治療第一年新增 0.63 億元至第五年新增 2.00 億元。

第二線治療：建議者依據試驗 crizotinib 治療失敗後使用 brigatinib 的 PFS 數據[20]，假設使用 15.6 個月，評估現行給付情境與本案擴增後的給付情境皆為第一年 314 萬元至第五年 545 萬元，並無財務影響。

合計第一、二線：建議者預估未來五年 brigatinib 年度藥費第一年新增 0.63 億元至第五年新增 2.00 億元。

項目	建議者預估 brigatinib 年度藥費		
	(原情境)	(新情境)	差異
第一線	第一年 0.42 億元至 第五年 1.16 億元	第一年 1.05 億元至第 五年 3.17 億元	第一年 0.63 億元至 第五年 2.00 億元
第二線	第一年 314 萬元至 第五年 545 萬元	第一年 314 萬元至第 五年 545 萬元	不影響
合計			第一年 0.63 億元至 第五年 2.00 億元

5. 新增 lorlatinib 第二線治療藥費

建議者評估原情境第一線使用 brigatinib 的病人約 40 人至 58 人，這些病人在本案生效後將會新增 lorlatinib 第二線治療，參考專家意見接受後線治療比例約 70%，因此，建議者評估未來五年新增 lorlatinib 第二線治療人數為 33 人至 46 人，以 lorlatinib 100mg 目前健保支付價每錠 4,525 元，EXP-3B 試驗的無惡化存活期[21]，假設 lorlatinib 使用時間中位數 5.5 個月，因此建議者推估本案生效後，未來五年 lorlatinib 第二線藥費增加 2,300 萬元至增加 3,200 萬元。

6. 可取代之年度藥費

建議者假設未來五年 ALK 晚期病人第一線治療的市佔率，詳見後表：

第一線治療	未來五年市占率《建議者》		藥品使用時間 《建議者》
	現行	修訂給付規定後	
Crizotinib	1%-1%	1%-1%	10.9 個月
Ceritinib	4%-4%	4%-4%	16.6 個月

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Alectinib	70%-48%	57.5%-29.5%	25.7 個月
Brigatinib	10%-12%	25%-33%	24 個月
Lorlatinib	15%-35%	12.5%-32.5%	36.7 個月

第一線治療

- 人數估算：建議者評估 alectinib 第一年市占率降低 12.5%至第五年降低 18.5%、lorlatinib 每年降低 2.5%，評估未來五年 alectinib 第一線開始治療人數第一年減少 50 人至第五年減少 90 人、lorlatinib 減少 10 人至減少 12 人。
- 費用估算：以 alectinib 健保支付價每錠 390 元、2017 年發表 ALEX 試驗獨立審查委員會(IRC)評估 PFS 中位數 25.7 個月[22]，建議者預估取代 alectinib 的年度藥費為第一年 0.52 億元至第五年 1.86 億元；以 lorlatinib 100mg 健保支付價每錠 4,525 元、2023 年發表 CROWN 試驗[23]，假設使用 36.7 個月，預估取代 lorlatinib 第一線治療費用為第一年 0.15 億元至第五年 0.52 億元，合計第一線治療取代藥費第一年共 0.68 億元至第五年共 2.39 億元。

第二線治療

- 人數估算：建議者預估原情境第一線開始 lorlatinib 治療的病人數為第一年 60 人至第五年 169 人，新情境的第一線開始 lorlatinib 治療的病人數降為第一年 50 人至第五年 157 人，上述第一線原先使用 lorlatinib 轉而使用 brigatinib，影響的病人數為第一年 10 人至第五年 12 人，參考專家意見接受後線治療比例約 70%，建議者上述原先第一線接受 lorlatinib 病人惡化後接受二線化療的影響病人數減少 7 人至 8 人。
- 費用估算：建議者依據文獻接受 pemetrexed 病人的 PFS[24]，假設接受 pemetrexed 含鉑化療約 2.9 個月，依健保支付價以及臨床試驗用法評估第二線取代化療費用第一年 339 萬元至第五年 388 萬元。

合計第一、二線：建議者預估未來五年取代藥品年度藥費第一年 0.71 億元至第五年 2.43 億元。

7. 財務影響

第一線治療：建議者以 brigatinib 新增藥費扣除取代 alectinib 及 lorlatinib 之年度藥費，藥費財務影響為第一年省 472 萬元至第五年省 3,840 萬元。

第二線治療：建議者評 lorlatinib 第二線藥費增加 2,300 萬元至增加 3,200 萬

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

元，節省 pemetrexed，含鉑化療藥費第一年省 339 萬元至第五年省 388 萬元，二線治療財務影響為第一年增加 1,960 萬元至第五年 2,820 萬元。

合計第一、二線：建議者推估未來五年財務影響為第一年增加 1,490 萬元至第五年節省 1,020 萬元。

(二) 本報告之評論與校正

本報告對於建議者之財務影響評論，如後：

(1) 臨床使用地位

本報告認為本案對健保署的財務而言，同時具有新增與取代關係，然而，本報告評估部分假設具不確定性，因此予以調整，如後：

第一線治療：建議者評估 brigatinib 可取代 alectinib 與 lorlatinib，其中，本報告注意到建議者基於假設 brigatinib 可取代 lorlatinib，並依據試驗的 PFS 評估 brigatinib 用藥時間短於 lorlatinib，因而評估可為健保財務帶來節省效益，但本報告對於此假設具有疑慮，因本報告認為臨床醫師及病人在選擇治療藥品時，是基於病人的病情做出判斷，lorlatinib 與 brigatinib 的不同之處，在於 lorlatinib 可能有較高的副作用且試驗的 PFS 中位數尚無法得知，因此，本報告評估新情境與原情境在第一線治療選擇 lorlatinib 的病人數是一致的，本報告評估第一線治療使用 brigatinib 只會取代 alectinib。

第二線治療：由於本報告評估 brigatinib 第一線治療不會取代 lorlatinib，因此預估本案不影響 lorlatinib 第一線治療病人的後續(第二線)治療。另外，對於建議者預期原情境 brigatinib 第一線治療惡化後接續第二線的化療，在新情境延後在第二線 lorlatinib 後的第三線治療使用，本報告認為可以接受，因此評估原情境第一線治療使用 brigatinib 的病人，在新情境將增加第二線治療時使用 lorlatinib，此部分為新增關係。

綜上，本報告預估本案取代第一線治療的 alectinib 與新增第二線治療的 lorlatinib。

(2) 目標族群

對於建議者參考 2016 年至 2020 年的癌症登記報告書、早期病人復發率文獻[18]、依據文獻假設 ALK 陽性率 4.69%，並假設接受基因檢驗率 95%，推估未來五年晚期非小細胞肺癌、ALK 陽性之新發個案數為第一年 400 人至第五年 480 人，本報告參考健保資料 ALK 用藥人數，評估建議者之推估應屬合理。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) brigatinib 用藥人數

第一線治療：本報告參考 2022 年健保 brigatinib 新用藥人數，評估建議者預估原情境 brigatinib 的用藥人數約 40 人至 58 人，大致合理；在新情境，本報告沿用建議者市占率假設，預估未來五年新情境 brigatinib 第一線治療人數約 100 人至 159 人，預估未來五年 brigatinib 新增開始治療的用藥人數，第一年 60 人至第五年新增 101 人。

第二線治療：有關第二線治療使用 brigatinib 人數，建議者評估現行給付情境與本案擴增後的給付情境，第一線使用 crizotinib 的病人數皆為每年 4 人，依據專家意見假設 70% 病人可以在第二線治療使用 brigatinib，因此預計本案生效前後皆每年 3 人。對此，本報告參考健保資料庫分析 2022 年 brigatinib 第二線之後的新用藥人數 19 人，因此假設未來五年評估第二線治療使用 brigatinib 由第一年 19 人逐年下降至第五年 3 人，本案生效前後皆相同。

合計第一、二線：本報告預估本案新增 brigatinib 每年開始用藥約 60 人至 101 人，詳如下表。

本報告預估 brigatinib 每年開始用藥人數			
項目	(原情境)	(新情境)	差異
第一線	第一年 40 人至 第五年 58 人	第一年 100 人至 第五年 159 人	第一年新增 60 人至 第五年新增 101 人
第二線	第一年 19 人至 第五年 3 人	第一年 19 人至 第五年 3 人	無差異
合計			第一年新增 60 人至 第五年新增 101 人

(4) brigatinib 年度藥費

第一線治療：本報告同樣依據 ALTA-1L 試驗[17]，假設 brigatinib 使用 24 個月，以 brigatinib 180MG 支付價 3,120 元、每年使用 365 天²，預估原情境 brigatinib 用於第一線治療的年度藥費為 4,560 萬至 1.26 億元，新情境 brigatinib 用於第一線治療的年度藥費為 1.14 億元至 3.44 億元，因此評估本案新增 brigatinib 第一線治療藥費第一年 0.68 億元至第五年 2.18 億元。

第二線治療：本報告同樣依據試驗的 PFS 數據使用 15.6 個月[20]，以 brigatinib 180MG 支付價 3,120 元，評估本案生效前後原情境與新情境的 brigatinib 第二線

² 與建議者不同之處，在於建議者是以每月使用 28 天估算藥費。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療藥費是一致的，未來五年 brigatinib 第二線治療藥費第一年 0.28 億元至第五年 610 萬元。

合計第一、二線：本報告預估未來五年 brigatinib 年度藥費第一年新增 0.68 億元至第五年新增 2.18 億元。

項目	本報告預估 brigatinib 年度藥費		
	(原情境)	(新情境)	差異
第一線	第一年 0.46 億元至 第五年 1.26 億元	第一年 1.14 億元至第 五年 3.44 億元	第一年 0.68 億元至 第五年 2.18 億元
第二線	第一年 0.28 億元至 第五年 610 萬元	第一年 0.28 億元至第 五年 610 萬元	無差異
合計			第一年 0.68 億元至 第五年 2.18 億元

(5) 新增 lorlatinib 第二線治療藥費

對於建議者評估原情境一線使用 brigatinib 的病人約 40 人至 58 人，再參考專家意見接受後線治療比例約 70%，因而評估未來五年新增 lorlatinib 第二線治療人數為 33 人至 46 人。本報告檢視 ALTA-1L 試驗中接受 brigatinib 的病人只有 4 位 (2.92%) 死亡中斷治療[17]，因此評估建議者應是低估接受 ALK 病人接受二線治療比例，但本報告參考文獻[23]呈現第一線治療 brigatinib 的 1-yr PFS :69%、2yr-PFS:48%、3-PFS:43%、4-PFS:36%，評估第一線治療 brigatinib 的在五年內的惡化比例約 70%；本報告考量自 2022 年 8 月起 brigatinib 擴增於第一線治療，故納入自 2022 年起 brigatinib 用於第一線治療病人在治療五年內惡化的病人數，假設惡化比例第一年 31%，第二年 21%，第三年 5%，第四年 7%，第五年維持 7%，本報告據此推估未來五年新增 lorlatinib 第二線治療人數為 21 人至 37 人，以 lorlatinib 100mg 健保支付價每錠 4,117 元³，EXP-3B 試驗的無惡化存活期[21]，假設 lorlatinib 使用時間中位數 5.5 個月，因此本報告推估本案生效後，未來五年 lorlatinib 第二線藥費增加 1,430 萬元至增加 2,510 萬元。

值得注意的是，本次建議者檢附真實世界研究的期中分析報告，顯示在第一線使用 brigatinib 後，第二線使用 ALK 抑制劑(包括 lorlatinib)的病人可能長期維持無惡化狀態，若真如此則本案新增的 lorlatinib 藥費可能更多，但考量建議者僅提供投影片，相關資訊不夠充足，因此本報告無法採用數據進行估算。

³ 依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議(2023 年 8 月)紀錄，與建議者不同之處，在於建議者是以現行健保支付價

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(6) 可取代之年度藥費

第一線治療：對於建議者以 alectinib 健保支付價每錠 390 元、2017 年發表 ALEX 試驗獨立審查委員會(IRC)評估 alectinib 的 PFS 中位數 25.7 個月[22]估算取代藥費，本報告考慮到 ALEX 試驗研究者評估 alectinib 的 PFS 中位數為 34.8 個月[25]，另本報告亦注意到 ALTA-1L 試驗試驗獨立審查委員會(IRC)評估 brigatinib 的 PFS 中位數為使用 24 個月、研究者評估 alectinib 的 PFS 中位數為 30.8 個月[17]，不管是 alectinib 或是 brigatinib，同一種藥品在兩種評估方式下所評估的 PFS 中位數都有不小差距，因此本報告認為使用臨床試驗數據推估使用時間皆有疑慮，特別是建議者直接採用兩個試驗數值推估可能有節省效益，對整體評估結果造成不確定性，故本報告保守假設 alectinib 與 brigatinib 使用時間一致，以 brigatinib 180MG 每日藥費與 alectinib 每日藥費相同，因此評估取代 alectinib 年度藥費與 brigatinib 一線治療所新增年度藥費相同，預計未來五年的取代 alectinib 的年度藥費為第一年 0.68 億元至第五年 2.18 億元。

第二線治療：本報告預期原情境第二線化療將延後在新情境第二線 lorlatinib 後的第三線治療使用，因此第二線治療無取代藥費。

合計第一、二線：本報告預估未來五年 brigatinib 取代 alectinib 之年度藥費第一年 0.68 億元至第五年 2.18 億元。

(7) 財務影響

本報告評估本案新增 brigatinib 藥費第一年 0.68 億元至第五年 2.18 億元，取代 alectinib 之年度藥費亦為第一年 0.68 億元至第五年 2.18 億元，lorlatinib 第二線藥費增加 1,430 萬元至增加 2,510 萬元，整體而言，本案生效的藥費財務影響為第一年增加 1,430 萬元至增加 2,510 萬元，由於不影響其他醫療服務支出，因此預估藥費財務影響與健保總額財務影響相同。

(8) 敏感度分析

本案基於全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議(2023 年 8 月)紀錄進行估算，若未來 lorlatinib 的健保支付價未調降與給付條件沒有擴增非腦轉移病人族群的第二線治療，敏感度分析以現行 lorlatinib 100mg 健保支付價每錠 4,525 元，參考 EXP-3B 試驗發生腦轉移比例約 46%[21]，則本案造成的財務影響為第一年 750 萬元至第五年 1,270 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準 - 第九節 抗腫瘤藥物(112.09.01更新) 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC82MTM3L2NoYXA5XzExMjA4MzEucGRm&n=Y2hhdDlfMTEyMDgzMS5wZGY%3d&ico%20=.pdf>. Published 2023. Accessed September 18, 2023.
2. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議紀錄 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNTQ1MDMvMTEyMDgxN1%2flhajmsJHlgaXlurfkv53pmqrol6XnianlhbHlkIzmk6zoqILmnIPorbDol6Xlk4Hpg6jliIbnrKw2M%2basoeacg%2bitsOe0gOmMhF8xMTIwNjcyMjUxLnBkZg%3d%3d&n=MTEyMDgxN1%2flhajmsJHlgaXlurfkv53pmqrol6XnianlhbHlkIzmk6zoqILmnIPorbDol6Xlk4Hpg6jliIbnrKw2M%2basoeacg%2bitsOe0gOmMhF8xMTIwNjcyMjUxLnBkZg%3d%3d&ico%20=.pdf>. Published 2023. Accessed September, 2023.
3. 醫療科技評估報告 - 報告案_第 2 之(2)案_Lorviqua (lorlatinib) . 財團法人醫藥品查驗中心 . <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNTQ0MDgv5aCx5ZGK5qGIX%2besrDLkuYsoMinmoYhfbG9ydmlxdWHvvIhsb3JsYXRpbmli77yJLnBkZg%3d%3d&n=5aCx5ZGK5qGIX%2besrDLkuYsoMinmoYhfbG9ydmlxdWHvvIhsb3JsYXRpbmli77yJLnBkZg%3d%3d>. Published 2023. Accessed September, 2023.
4. 醫療科技評估報告 - 討論案 5_Lorviqua. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNDEyNzIv6Yar55mC6KmV5Lyw5aCx5ZGKX2xvcnZpcXVhLnBkZg%3d%3d&n=6Yar55mC6KmV5Lyw5aCx5ZGKX0xvcnZpcXVhLnBkZg%3d%3d>. Published 2020. Accessed September, 2023.
5. NCCN Guidelines® - Non-Small Cell Lung Cancer version 3.2013. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published 2023. Accessed September 18, 2023.
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
7. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA628]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta628/resources/lorlatinib-for-previously-treated-alkpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82609023975109>. Published 2020. Accessed December, 2022.
 8. Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor [TA670]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta670>. Published 2021. Accessed September 18, 2023.
 9. pCODR Expert Review Committee Final Recommendation - Lorlatinib (Lorbrena). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10183LorlatinibN_SCLC_FnRec_ApprovedbyChair_Post_30Jan2020_final.pdf. Published 2020. Accessed December 22, 2022.
 10. Public Summary Document - Lorlatinib (Lorviqua®) - December 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/lorlatinib-psd-december-2021.pdf>. Published 2021. Accessed December 22, 2022.
 11. Systemic anti-cancer therapy: treatment options for people with ALK positive non-squamous non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/nonsquamous-pathway-alk-positive-pdf-402835974342>. Published 2023. Accessed September 21, 2023.
 12. Public Summary Document - Lorlatinib (Lorviqua®) - November 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/lorlatinib-psd-november-2019.pdf>. Published 2019. Accessed December 22, 2022.
 13. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 620-630.
 14. Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety From a Phase 2 Study in People's Republic of China. *J Thorac Oncol* 2022; 17(6): 816-826.
 15. Descourt R, Pérol M, Rousseau-Bussac G, et al. Brigatinib for Pretreated,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib Efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study. *Cancers* 2022; 14(7).
16. Jahanzeb M, Lin HM, Wu Y, et al. Real-World Efficacy and Tolerability of Brigatinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with Prior ALK-TKIs in the United States. *Oncologist* 2022; 27(9): 790-798.
 17. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 2021; 16(12): 2091-2108.
 18. Dzedzic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orłowski T. Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Surgical Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer* 2016; 17(5): e157-e167.
 19. Chen T-D, Chang I-C, Liu H-P, et al. Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. *Chang Gung Med J* 2012; 35(4): 309-317.
 20. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2020; 15(3): 404-415.
 21. Soo RA, Huat Tan E, Hayashi H, et al. Efficacy and safety of lorlatinib in Asian and non-Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: Subgroup analysis of a global phase 2 trial. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2022; 169: 67-76.
 22. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(9): 829-838.
 23. Ou SI, Lee ATM, Nagasaka M. From preclinical efficacy to 2022 (36.7 months median follow -up) updated CROWN trial, lorlatinib is the preferred 1st-line treatment of advanced ALK+ NSCLC. *Critical reviews in oncology/hematology* 2023; 187: 104019.
 24. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(9): 1589-1597.
 25. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31(8): 1056-1064.