

癌能畢膜衣錠 180 毫克、90 毫克、30 毫克 (Alunbrig 180 mg、90 mg、30 mg)

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	Alunbrig 180 mg、90 mg、30 mg	成分	Brigatinib
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	180 mg、90 mg、30 mg /膜衣錠		
主管機關許可適應症	ALUNBRIG 適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。		
建議健保給付之適應症內容	在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。</u> 2. <u>須經事前審查核准後使用。</u> 3. <u>每次申請以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。</u>		
建議療程	前 7 天口服 90 mg，一天一次；若在前 7 天可耐受 90 mg，則增加劑量為口服 180 mg，一天一次。持續給予直至疾病惡化或發生無法接受的毒性。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較、間接比較證據、健保給付規定^a及諮詢相關領域專家後，本報告認為本案藥品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：(如表二)

摘述主要醫療科技評估組織論及的觀點於下，供作參考 (詳如報告內文整理)：

1. 第二期臨床試驗的證據有限 (非比較性研究且以腫瘤反應作為主要指標)，而現已有正在進行的第三期臨床試驗探討 brigatinib 用於這群病人的療效，預期於 110 年 12 月完成主要分析，可提供與 alectinib 相比的相對療效結果。
2. 由於 ceritinib、alectinib 的可及性，較少病人以 crizotinib 作為起始治療，因此在 crizotinib 治療後適用 brigatinib 的病人族群逐漸縮小。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

1. 臨床試驗

針對 brigatinib 用於接受 crizotinib 治療時疾病惡化或無法耐受的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的相對療效與安全性評估，本報告未獲得 brigatinib 與安慰劑或活性藥品的直接比較結果；主要臨床證據來自於 2 項開放性臨床試驗 (ALTA 及 Study 101)。

- (1) ALTA 為第 II 期試驗，病人隨機分派至每日口服 brigatinib 90 mg (A 組，n= 112) 或每日口服 brigatinib 180 mg (B 組，n= 110)^b；27% 為亞洲人。於追蹤期約兩年時，B 組病人經試驗主持人評估之 confirmed ORR 為 56% (主要療效指標)，反應持續時間中位數為 13.8 個月；結果詳如內文表三。B 組中有 73 位病人 (68%) 於基礎期具有腦轉移，於追蹤期中位數 11 個月時，經獨立評估委員會評估之 confirmed intracranial ORR，於基礎期時有可測量 (n= 18) 和不可測量 (n= 55) 之腦轉移病人中分別為 67% 及 18%；結果詳如內文表四。
- (2) Study 101 為第 I/II 期試驗，僅有 25 位病人 (18%) 在 crizotinib 治療後接受 brigatinib 且符合我國仿單核准的劑量療程，12% 為亞洲人；主要結果顯示 confirmed ORR 為 76%，反應持續時間中位數為 26.1 個月。

2. 間接比較研究

本報告摘錄 1 篇間接比較研究，以呈現 brigatinib 與 ceritinib 及 alectinib 用於 crizotinib 治療無效之 ALK 陽性 NSCLC 病人的相對療效，雖在我國現行健保給付情境下，此研究未能提供適切的比較資訊，仍彙整其結果以供參考；結果詳如內文表五。

四、醫療倫理：

雖無系統性之相關資料可參考，於此呈現主要醫療科技評估組織評估報告中之病

^a 健保給付規定 crizotinib、ceritinib、alectinib 用於 ALK 陽性之晚期 NSCLC 時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。

^b 與我國仿單建議之劑量療程相同：前 7 天每日口服 90 mg，之後每日口服 180 mg，故本報告僅參考 B 組的臨床結果。

人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

NICE 病人專家強調生活品質改善、更佳的症狀處置、能延長的存活對病人及其家屬而言相當重要。CADTH 及 NICE 委員會認為對 crizotinib 治療不耐受或惡化之 ALK 陽性 NSCLC 病人，仍有需求取得毒性較可處理的有效治療選擇。

五、成本效益

1. 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採健保署觀點，分析接受 crizotinib 治療惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人接受 Alunbrig® (brigatinib) 治療的成本效益，比較治療策略為 alectinib，並建立包含惡化前期、惡化期及死亡等 3 個健康狀態的馬可夫模型，分析期間為終身，推估 brigatinib 相較於 alectinib 之 ICER 為新台幣 173.9 萬元/QALY。

本報告認為建議者在比較策略的選擇上與目前健保給付現況不相符，因健保已給付 alectinib、crizotinib 及 ceritinib 用於第一線治療，因此目前較為合適之比較策略為化學治療，但建議者並對此情境進行分析；此外，在療效參數的推估上，建議者並未提供其執行之網絡統合分析研究，因此本報告難以進行驗證。

2. 其他經濟評估報告

- (1) 加拿大 CADTH 於 108 年 8 月的報告中不建議收載 brigatinib 用於經 crizotinib 治療後惡化或無法耐受的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者之治療，其成本效益分析推估校正後之 brigatinib 相較於 alectinib 的 ICER 下限為 122,344 加幣/QALY，brigatinib 相較於 ceritinib 的 ICER 下限為 118,280 加幣/QALY，並且基於臨床相對療效的不確定性，認為尚無法確認 brigatinib 的成本效益。
- (2) 英國 NICE 於 108 年 3 月的報告中建議收載 brigatinib 用於 crizotinib 治療後惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者。雖然廠商推估的 ICER 高於 50,000 英鎊/QALY，但因 crizotinib 不再是第一線治療的主要選擇，因此預期 brigatinib 的使用族群將會縮小。

六、財務衝擊

1. 建議者預估在本品納入給付後，未來五年使用人數為第 1 年約 50 人至第 5 年約 30 人，年度藥費為第 1 年約 1.05 億元至第 5 年約 0.85 億元，整體財務影響為第 1 年約 0.85 億元至第 5 年約 0.76 億元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：

- (1) 使用人數推估：建議者只納入每年新發個案，未考量復發病人也可能使用本品。
- (2) 藥費推估：在本品藥費計算上，建議者每月僅計算 28 日藥費，可能會有所低估；而在取代藥費上，建議者未將 pemetrexed 常併用之 cisplatin 藥費納入，此外建議者假設所有病人均會在下一線使用 docetaxel，如此可能會高估 docetaxel 的藥費。
3. 本報告在校正用藥人數及相關藥費的推估後，重新推估未來五年本品使用人數為第 1 年約為 60 人至第 5 年約為 30 人，年度藥費為第 1 年約 1.26 億元至第 5 年約 0.91 億元，整體財務影響為第 1 年約 0.99 億元至第 5 年約 0.78 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 109 年 4 月藥品專家諮詢會議對本品的初核價格進行財務影響推估的更新，未來五年本品使用人數為第 1 年約為 60 人至第 5 年約為 30 人，年度藥費為第 1 年約 1.04 億元至第 5 年約 0.75 億元，整體財務影響為第 1 年約 0.77 億元至第 5 年約 0.63 億元。此外，建議者另提出藥品給付協議方案，但因涉及商業機密，本報告不予揭露。

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
商品名	癌能畢®膜衣錠 ALUNBRIG® film coated tablets	無合適參考品
主成分/含量	brigatinib / 180 mg、90 mg、30 mg	-
劑型/包裝	膜衣錠 / PCTFE 鋁箔盒裝及塑膠瓶裝 (HDPE)	-
WHO/ATC 碼	L01XE43	-
主管機關許可適應症	ALUNBRIG 適用於在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	前7天口服90 mg，一天一次；若在前7天可耐受90 mg，則增加劑量為口服180 mg，一天一次。	-
療程	持續給予 ALUNBRIG，直至疾病惡化或發生無法接受的毒性。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>加拿大 CADTH 於民國 108 年 8 月發佈評估報告，不建議收載 brigatinib 用於接受 crizotinib 時疾病惡化或對其無法耐受的 ALK 突變陽性之局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人。</p> <p>【參考品】 alectinib、ceritinib、或含鉑雙藥化學治療</p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 由於第二期臨床試驗的證據有限，相對於參考品，brigatinib 並未有令人滿意的淨臨床效益。 ◆ 雖然 pERC 對 brigatinib 的腫瘤治療反應有信心，但無法確定與其他治療的相對療效，因為在一些重要結果(如 OS、PFS、生活品質)並無穩健的比較數據。 ◆ 由於在 crizotinib 治療時疾病惡化或無法耐受時，有其他可行的治療，故 pERC 不確定 brigatinib 是否可解決未滿足的臨床需求。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 2 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	<p>NICE 於民國108年3月發佈評估報告，建議僅在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品的前提下，收載brigatinib用於接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC成年病人。</p> <p>【參考品】 ceritinib</p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 臨床試驗間接比較的證據顯示與 ceritinib 相比，brigatinib 有更長的 OS 及 PFS。 ◆ 相對於現有治療，brigatinib 可能對腦轉移更有療效與最佳的耐受性。 ◆ 成本效果估計有不確定性，最合理的估計值在 NICE 一般認為對臨終治療(end-of-life treatment)可接受範圍的上限(higher end)，但由於 crizotinib 不再被視為 ALK 陽性晚期 NSCLC 的第一線治療，因此 brigatinib 的適用族群小且會再下降。考量此特殊情形，建議收載 brigatinib 用於接受過 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 成年病人。

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。

【癌能畢膜衣錠 180 毫克、90 毫克、30 毫克】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 109 年 05 月 26 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

根據衛生福利部國民健康署公佈之 2016 年癌症登記報告，當年度我國肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生人數為 13,488 人，發生率排名於男性(n= 7,661)及女性(n= 5,827)均為癌症第 3 位；當年度死因為此惡性腫瘤者共 9,372 人，死亡率排名於男性(n= 5,961)及女性(n= 3,411)均為第 1 位。肺癌主要分為小細胞肺癌 (small cell lung cancers, SCLC) 與非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancers, NSCLC)。癌症登記長表資料顯示 NSCLC^a 與 SCLC 發生數各有 11,225 人與 856 人，其中 NSCLC^a 為第 IIIB 及 IV 期者按整併期別各佔 6.4%(n= 720)及 51.9%(n= 5,821)[1]。文獻指出 ALK 陽性約佔 NSCLC 的 3%至 7%，一般而言，病人傾向有較年輕、無吸菸、組織學類型屬肺腺癌的特性[2]。

^a 105 年癌症登記年報的使用名詞：小細胞癌除外之上皮癌。

ALK陽性晚期NSCLC之治療，美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)之NSCLC指引(2020年第二版)建議^b第一線治療為ALK抑制劑，包括crizotinib、ceritinib、alectinib、brigatinib，建議等級均為category 1，其中偏好(preferred)^c alectinib。病人若在接受第一線治療時疾病惡化，依症狀與病灶情況選擇下一線治療^d(建議等級均為category 2A)：以ALK抑制劑而言，crizotinib治療惡化時建議可繼續使用crizotinib或轉換ceritinib、alectinib、brigatinib治療，若疾病再惡化則建議lorlatinib或其他全身性治療^e；若是以ceritinib、alectinib、brigatinib作為第一線治療惡化時可繼續使用原藥品^f，疾病再惡化則轉換lorlatinib或其他全身性治療[3]。

歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於2019年9月更新指引^g，針對第IV期ALK陽性之NSCLC建議crizotinib[I, A]、ceritinib[I, B]、alectinib[I, A]、brigatinib[I, B]可作為第一線治療，偏好alectinib，而brigatinib則尚未被歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)核准用於第一線治療；若疾病惡化，第一線為crizotinib治療者建議轉換ceritinib[I, A]、alectinib[I, A]、brigatinib[III, A]，第一線接受至少一種crizotinib以外的ALK抑制劑者則轉換接受lorlatinib治療[III, A]；若疾病再惡化，則接受含鉑化學治療或合併carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab治療^h [4, 5]。

目前我國食品藥物管理署已許可用於治療ALK陽性晚期NSCLC的ALK抑制劑包括 crizotinib、ceritinib、alectinib、brigatinib、lorlatinib[6]，其中收載於健保的成分為 crizotinib、ceritinib、alectinib，而基於現行健保給付規定，此3個成分於我國僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。而在免疫檢查點(PD-1、PD-L1)抑制劑(pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab)用於晚期NSCLC部分，我國健保目前僅給付於EGFR/ALK腫瘤基因為原生型的成年病人[7]。

^b NCCN 治療指引之證據與建議分級如下。Category 1 (Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)：高證據等級，高共識；Category 2A (Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)：證據等級較低，高共識。

^c 基於該介入措施有較佳的療效、安全性及相關證據，且情境適當時是可負擔的。

^d 症狀與病灶情況是指惡化時有無症狀；若有症狀，又分為腦轉移及全身性症狀，其中全身性症狀再細分為局部病灶(isolated lesion)及多處病灶(multiple lesion)。依症狀與病灶的下一線治療選擇包括局部治療、ALK抑制劑、化學治療、免疫治療，不同機轉藥品適用情境不同，而本案藥品為ALK抑制劑，故本處主要摘錄適用ALK抑制劑之治療情境及其後線的治療建議。

^e 化學治療與免疫治療，治療選擇依組織型態及體能狀態而異。

^f 如果惡化時有多處病灶，建議轉換lorlatinib或其他全身性治療。

^g ESMO 治療指引以證據(I至V)與建議(A至E)分級，以下說明本段落摘錄的證據(I、III)與建議(A、B)等級。證據等級部分，I：證據至少來自一項方法學品質良好之大型隨機對照試驗(低偏差風險)或有執行良好且不具異質性之隨機試驗的統合分析；III：前瞻性世代研究。建議等級部分，A：療效有強力證據且有明顯的臨床效益，強力推薦(strongly recommended)；B：療效有強力或中等證據但臨床效益有限，一般推薦(generally recommended)。

^h 尚未取得EMA核准。

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)制定的ATC編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“brigatinib”，獲得1項分類碼“L01XE43”，分類層級屬：Antineoplastic and Immunomodulating Agents (L)，Antineoplastic Agents (L01)，Other Antineoplastic Agents (L01X)，Protein kinase inhibitors (L01XE)藥品。除本品外，在L01XE層級下，共有52種成分。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[6]

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，查詢與本案藥品具相同ATC前五碼(L01XE)之52種成分，其中crizotinib、ceritinib、alectinib、lorlatinib於我國有ALK陽性晚期NSCLC之許可適應症。若於許可證查詢鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：非小細胞肺癌」，共獲得100筆資料，其中與本案藥品具類似許可適應症可用於治療ALK陽性晚期NSCLC的成分亦為上述4個成分。

(三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[9]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，經查詢 crizotinib、ceritinib、alectinib、lorlatinib，僅有 lorlatinib 尚未納入健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定[7]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定」第9節抗腫瘤藥物規定，crizotinib、ceritinib、alectinib給付用於ALK陽性之晚期NSCLC，且三者僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。

(五) 具有相近治療地位之藥品

基於我國之藥品許可適應症與國際指引，ceritinib 及 alectinib 與本案藥品具有相近治療地位，但依健保給付規定，ceritinib 及 alectinib 無法作為 crizotinib 治療時惡化之下一線治療。而在後續治療中，lorlatinib 尚未納入健保給付，免疫檢查點抑制劑(pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab)僅給付用於 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型的晚期 NSCLC。綜合考量國際指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位者為化學治療。

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)	2019 年 8 月 1 日。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	2019 年 3 月 20 日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2019 年 6 月 10 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2020 年 1 月 20 日(查驗中心開始進行評估的第一日)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) [10]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2019 年 8 月發佈評估報告，專家審查委員會 (pCODR expert review committee, pERC) 不建議收載 brigatinib 用於接受 ALK 抑制劑 (crizotinib) 時疾病惡化或對其無法耐受的 ALK 突變陽性之局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人。

pERC 給予此建議是由於第二期臨床試驗的證據有限，相對於 alectinib、ceritinib、或單一化學治療，brigatinib 並未有令人滿意的淨臨床效益。雖然 pERC 對 brigatinib 的腫瘤治療反應有信心，但無法確定與其他治療的相對療效，因為在一些重要結果 (如整體存活期 [overall survival, OS]、無惡化存活期 [progression free survival, PFS]、生活品質) 並無穩健的比較數據。由於在 crizotinib 治療時疾病惡化或無法耐受時，有其他可行的治療，故 pERC 不確定 brigatinib 是否可解決未滿足的臨床需求。pERC 指出 brigatinib 的抗腫瘤活性、可處理的副作用及提供額外的治療選擇符合病人價值，但相對於其他治療，委員會無法對 brigatinib 提供的效益進行結論。此外，由於經濟模型中採用的遞增存活效益尚不確定，pERC 無法對 brigatinib 的成本效果 (相對於 alectinib、ceritinib 或單一化療) 給予結論。

評估報告指出目前 ALK 陽性之局部晚期或轉移性 NSCLC 的第一線治療ⁱ為 crizotinib；當病人對 crizotinib 治療不耐受或惡化時，第二線治療包括 alectinib、ceritinib、含鉑雙重化學治療；第三線治療選擇則包含單一化學治療(如 docetaxel、pemetrexed)或免疫治療。pERC 認為雖然對 crizotinib 治療不耐受或惡化之 ALK 陽性 NSCLC 病人有其他治療選擇，但仍持續有需求以取得毒性較可處理的有效治療選擇。

1. 臨床試驗

評估報告納入 2 項開放性臨床試驗，包括 1 項第二期臨床試驗(ALTA)及 1 項第 1/2 期臨床試驗(Study 101)，ALTA 提供主要的臨床證據，輔以 Study 101 的次族群資料。ALTA 是仍在進行中的第二期臨床試驗，評估 brigatinib 單一治療用於 crizotinib 治療時惡化的 ALK 陽性 NSCLC 病人之療效與安全性；病人隨機分派至每日口服 brigatinib 90 mg (A 組, n= 112)或每日口服 brigatinib 180 mg (B 組, n= 110)^j。基於加拿大衛生部 (Health Canada) 核准的劑量療程，僅以 ALTA 的 B 組進行審閱。而在 Study 101，僅有 18.2% (25/137)病人在 crizotinib 治療後接受 brigatinib 且符合加拿大衛生部核准的劑量療程。

(1) ALTA 試驗：B 組

ALTA 試驗 B 組的病人都接受隨機分派的劑量療程^k。病人的納入條件為 18 歲以上、患有局部晚期或轉移性 ALK 陽性 NSCLC、試驗主持人確認為接受 crizotinib 時疾病惡化、依據固體腫瘤反應評估標準 1.1 版(RECIST v1.1)評估有至少一個可測量的病灶、足夠的器官與血液功能、美國東岸癌症臨床研究合作組織狀態(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) ≤ 2 ；主要排除條件為(曾)患有間質性肺部疾病或與藥品相關之肺炎、有症狀的中樞神經系統轉移且神經學方面不穩定或需增加皮質類固醇劑量、接受過 crizotinib 以外的 ALK 抑制劑、或在 brigatinib 首次治療前 3 天內接受 crizotinib 治療。

病人特性方面，年齡中位數為 56.5 歲、27% 為亞洲人、43% 有吸菸史；ECOG PS 為 0、1、2 分者各有 41%、51%、8%；98.2% 病人為腺癌，基礎期有腦轉移的病人佔 67.5%；73.6% 病人之前接受過化學治療。主要療效指標是由試驗主持人評估的確認客觀治療反應率(confirmed objective response rate, cORR)^l。試驗結果方面，pCODR 發佈的臨床指引報告[13]將 ALTA 試驗結果進行整理；另外，

ⁱ pCODR 於 2020 年 1 月 30 發佈之 lorlatinib (Lorbrena)評估報告指出 ALK 突變陽性之晚期 NSCLC 的第一線治療為 crizotinib 或 alectinib[11]。

^j 前 7 天每日口服 90 mg，之後每日口服 180 mg。

^k 病人持續接受治療至疾病惡化、無法接受的毒性或退出試驗；如果病人疾病惡化，在試驗主持人之決定下，仍可繼續接受治療[12]。

^l cORR 定義為依據 RECIST v1.1，確認達完全或部分治療反應(complete or partial response)的病人比率(於初步治療反應的 4 週後進行確認[confirmed ≥ 4 weeks after initial response])。

ALTA 試驗的 2 年追蹤結果於 2019 年 11 月發表[14]，統整如表三。

表三 ALTA 試驗 B 組之療效結果[13, 14]

ALTA 試驗 B 組 (n= 110)		
資料截斷日期 (data cut-off date)	2016 年 2 月 29 日	2017 年 9 月 29 日
追蹤期中位數	8.3 個月	24.3 個月
治療期間中位數	8.4 個月	17.1 個月
每日劑量強度中位數	174 mg	169 mg
主要療效指標		
試驗主持人評估之 cORR	54% (97.5% CI : 43 至 65)	56% (97.5% CI : 45 至 67)
達完全反應	n= 4 (4%)	n= 5 (5%)
達部分反應	n= 55 (50%)	n= 57 (52%)
反應持續時間(duration of response)中位數	11.1 個月 (95% CI : 至 13.8)	13.8 個月 (95% CI : 10.2 至 19.3)
次要療效指標		
IRC 評估之 cORR	53% (95% CI : 43 至 62)	56% (95% CI : 47 至 66)
達完全反應	n= 5 (5%)	n= 6 (5.5%)
達部分反應	n= 53 (48%)	n= 56 (51%)
反應持續時間中位數	13.8 個月 (95% CI : 9.3 至 NR)	15.7 個月 (95% CI : 10.2 至 19.3)
PFS		
試驗主持人評估之 PFS 中位數	12.9 個月 (95% CI : 11.1 至 NR)	15.6 個月 (95% CI : 11.1 至 21.0)
試驗主持人評估之 1 年 PFS	NA	58% (95% CI : 47 至 67)
IRC 評估之 PFS 中位數	15.6 個月 (95% CI : 11.0 至 NR)	16.7 個月 (95% CI : 11.6 至 21.4)
IRC 評估之 1 年 PFS	-	61% (95% CI : 49 至 70)
OS		
OS 中位數	NA	34.1 個月 (95% CI : 27.7 至 NR)
1 年 OS	80% (95% CI : 67 至 88)	80% (95% CI : 71 至 87)
2 年 OS	-	66% (95% CI : 56 至 74)
IRC : independent review committee (獨立評估委員會) ; NR : not reached ; NA : not available		

ALTA 試驗 B 組中，73 位病人於基礎期具有腦轉移，至 2016 年 5 月 31 日 (data cut-off date)，追蹤期中位數為 11.0 個月，治療期中位數為 10.5 個月。18

位病人於基礎期有可測量的腦轉移(measurable brain metastasis，定義為中樞神經病灶 ≥ 10 mm)，55 位病人於基礎期有不可測量之腦轉移(non-measurable brain metastasis)。pCODR 臨床指引報告將此腦轉移次族群病人進行整理，另有 1 篇發表之文獻探索性分析 brigatinib 用於腦轉移病人之結果[15]，統整如表四。

表四 ALTA 試驗 B 組中腦轉移病人之療效結果[13, 15]

ALTA 試驗 B 組：基礎期具有腦轉移(無症狀)者 (n= 73)		
資料截斷日期 (data cut-off date)	2016 年 5 月 31 日	2017 年 9 月 29 日
試驗主持人評估之 cORR	59% (95% CI : 47 至 70) n= 43	NA
試驗主持人評估之 DCR* ¹	86.3% (95% CI : 76.2 至 93.2) n= 63	NA
試驗主持人評估之 PFS 中位數	12.9 個月 (95% CI : 9.3 至 NR)	NA
1 年 OS 比率	85% (95% CI : 73 至 92)	NA
OS 中位數	NR (95% CI : 17.8 至 NR)	NA
IRC 評估之顱內 PFS 中位數	18.4 個月 (95% CI : 12.8 至 NR)	18.4 個月 (95% CI : 12.6 至 23.9)
基礎期有可測量的腦轉移者 (measurable brain metastasis at baseline) (n= 18)		
IRC 評估之 iORR* ²	67% (95% CI : 41 至 87) , n= 12	67% (95% CI : 41 至 87) , n= 12* ³
顱內完全反應	n= 0	n= 0
顱內 DCR	83% (95% CI : 59 至 96) , n= 15	83% (95% CI : 59 至 96) , n= 15
基礎期有不可測量的腦轉移者(non-measurable brain metastasis at baseline) (n= 55)		
IRC 評估之 iORR* ²	18% (95% CI : 9 至 31) , n= 10	NA
顱內完全反應	n=10	NA
顱內 DCR	85% (95% CI : 73 至 94) , n= 47	NA
IRC : independent review committee (獨立評估委員會) ; NR : not reached ; NA : not available		
* ¹ DCR(disease control rate) : 疾病控制比率 ; 定義為基於 RECIST v1.1 , 最佳治療反應達完全反應、部分反應或疾病穩定的病人比率[16]。		
* ² iORR : 確認客觀顱內治療反應率(confirmed intracranial ORR)。		
* ³ 12 位有顱內反應者 , 顱內反應持續時間為 16.6 個月(95% CI : 3.7 至未達到)。		

病人報告結果(patient reported outcome)方面，ALTA 以 EORTC-QLQ-30^m測

^m EORTC-QLQ-30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-30 version 3) : 歐洲癌症研究及治療組織之癌症生活品質核心問卷。

量生活品質。治療開始後，健康相關之生活品質上升至第 7 個月，而後下降，但平均分數仍高於基礎期平均分數。pERC 指出雖然結果顯示 brigatinib 對生活品質並無不利影響，但有些病人在治療第 1 年的生活品質分數明顯下降，pERC 認為基於試驗為開放性設計、缺乏對照組及追蹤時間不足，生活品質結果相當具有不確定性。

安全性方面，ALTA 試驗 B 組的所有病人均有至少 1 件不良事件，最常見的治療後出現的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAEs)為噁心(40%)、腹瀉(38%)、咳嗽(34%)及頭痛(27%)。65.5% (n= 72)病人有三級或以上的不良事件，51% (n= 56)發生嚴重 TEAE，18% (n= 20)病人經歷與治療相關的嚴重 TEAE。因 TEAE 而降低治療劑量、中斷治療、退出試驗者分別有 30%、59%、11%。另外，ALTA 試驗中，包括 A 組及 B 組(n= 219)，有些病人通報早發性肺部不良事件(所有級別與三級或以上分別有 6%與 3%)，無案例發生在 B 組劑量上升至 180 mg 後；50%病人之後可再接受 brigatinib 治療。pERC 同意 brigatinib 的毒性是可處理的且與一般第二線 ALK 抑制劑的安全性數據一致，但由於 ALTA 試驗中所有病人均接受相同治療，不易解讀因 brigatinib 造成的安全性事件。

(2) Study 101

Study 101 是一多組別的第 1/2 期臨床試驗，僅有 18.2%病人(25/137)在 crizotinib 治療後接受 brigatinib 且符合加拿大衛生部核准的劑量療程(前 7 天每日口服 90 mg，之後每日口服 180 mg)。這 25 位病人中，年齡中位數為 57 歲、12% 為亞洲人、ECOG PS 為 0、1 分者各有 40%、60%；96%病人為腺癌，68%接受過化學治療。至 2016 年 5 月 31 日(data cut-off date)，ORR 為 80%(95% CI: 59.3 至 93.2)ⁿ。至 2017 年 2 月 21 日(data cut-off date)，PFS 中位數為 16.3 個月(95% CI: 9.2 至 28.1)，1 年 PFS 比率為 62%(95% CI: 40 至 78)；OS 中位數為 29.5 個月(95% CI: 21.4 至未達到)，1 年 OS 比率估計為 84% (95% CI: 63 至 94)，2 年 OS 比率估計為 64%(95% CI: 42 至 79)。安全性方面，送審資料提供符合加拿大衛生部核准劑量(不論是否接受過 crizotinib)數據(n= 28)，其中 96%發生至少一件不良事件，71.4%病人有三級或以上的不良事件，42.9%發生嚴重 TEAE，10.7%病人經歷與治療相關的嚴重 TEAE。因 TEAE 而降低治療劑量、中斷治療、退出試驗者分別有 21.4%、53.6%、10.7%。

(3) 討論

雖然 pERC 認為 brigatinib 於 ALTA 及 Study 101 觀察到客觀腫瘤反應，但顧慮非比較性研究造成的偏差及以腫瘤反應作為主要測量效益，並指出在大部分的實體腫瘤(solid tumor)，ORR 是具不確定性的存活替代指標；且無臨床試驗提供

ⁿ 76% (n= 19)為確認治療反應(cORR)，Kaplan-Meier 估計反應持續時間中位數為 26.1 個月[17]。

PFS 比較結果，在目前有多種 ALK 抑制劑可行的情境下，PFS 為選擇治療的主要決定因素。基於缺乏比較數據與重要長期臨床結果(如 OS、PFS、生活品質)，pERC 認為相對於其他治療，brigatinib 提供的效益程度尚不清楚；此外，之前 pCODR 評估此線治療是基於第三期確認性隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)，而目前已有正在進行的第三期臨床試驗探討 brigatinib 用於這群病人的療效，未來可能提供相對於標準照護(alectinib)的療效結果。

2. 間接比較

廠商提供一間接比較(indirect treatment comparison, ITC)，將 brigatinib 與其他治療(如 alectinib、ceritinib、化學治療、crizotinib 再治療、最佳支持療法)比較用於 crizotinib 治療時疾病惡化之 ALK 陽性 NSCLC 者，其中 crizotinib 再治療未於臨床實務上使用。無定錨的配對調整間接比較(unanchored matching-adjusted indirect comparison, unanchored MAIC)顯示與 ceritinib、alectinib、化學治療相比，brigatinib 於統計上顯著改善 PFS；OS 方面，brigatinib 相對於 ceritinib 亦有統計上顯著改善，但相對於 alectinib 或化學治療則得到不一致的結果。安全性方面，因不良事件停止治療的情形，brigatinib 與 ceritinib 或化學治療相比並無差異，與 alectinib 相比則得到不一致的結果；第三或四級之不良事件部分，brigatinib 較 alectinib 的發生率低，與 ceritinib 無差異，與化學治療相比則得到不一致的結果。此間接比較的主要限制包括採用 unanchored MAIC 及重複計數接受 brigatinib 治療者，使得療效與安全性比較結果可能有所偏差，且無法量化與確認偏差方向，故此估計可能高估或低估 brigatinib 的真實治療效果。

(二) PBAC (澳洲)

至 2020 年 2 月 26 日止，查無 brigatinib 用於 ALK 陽性晚期 NSCLC 之評估報告。

(三) NICE (英國) [18]

NICE 於 2019 年 3 月發佈評估報告，建議僅在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品的前提下，收載 brigatinib 用於接受過 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 成年病人。

建議理由為於接受過 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人，目前 ceritinib 為下一線治療。基於臨床試驗間接比較的證據顯示與 ceritinib 相比，brigatinib 有更長的 OS 及 PFS。另外，相對於現有治療，brigatinib 可能在腦轉移更有療效與最佳的耐受性。成本效果估計有不確定性，最合理的估計值在 NICE 一

般認為對臨終治療(end-of-life treatment)可接受範圍的上限(higher end)，但由於crizotinib不再被視為ALK陽性晚期NSCLC的第一線治療，因此brigatinib的適用族群小且會再下降。考量此特殊情形，建議收載brigatinib用於接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC成年病人。

1. 臨床需求

病人專家強調生活品質改善、更佳的症狀處置、能延長的存活對病人及其家屬而言相當重要。臨床專家則表示相對於現行治療，如果此額外治療選擇可提供更佳的耐受性是有好處的。委員會結論認為如果brigatinib相對於現行治療有更佳的耐受性，則為有用的治療選擇。

2. 治療路徑與相關參考品

委員會瞭解對於未接受過治療的ALK陽性晚期NSCLC病人，crizotinib、ceritinib、alectinib均為治療選擇。臨床專家解釋由於ceritinib、alectinib的可及性，較少病人以crizotinib作為起始治療，因此在crizotinib治療後適用brigatinib的病人族群小且會再下降。委員會注意到NICE建議ceritinib用於接受crizotinib治療時惡化的NSCLC病人，因此認為在接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC病人，ceritinib是唯一的相關參考品。

3. 臨床證據

評估報告亦以ALTA試驗B組(n=110)及Study 101中在crizotinib治療後接受brigatinib且符合加拿大衛生部核准劑量(n=25)之病人作為臨床證據，兩項試驗之主要設計與結果已於前述，此處說明評估報告的討論議題。

首先，委員會認為即使多數病人接受過化學治療，ALTA試驗B組及Study 101的次族群病人證據足以外推於英國的臨床實務。第二，ALTA試驗中，若疾病惡化但經由試驗主持人認定有臨床效益時，可繼續接受brigatinib治療，臨床專家認為此陳述可反應於英格蘭的臨床實務，疾病惡化後繼續治療是因其可能控制肺部以外的病灶。雖然ALTA試驗的治療期間及PFS曲線並不支持所有病人在疾病惡化後會持續接受治療，但委員會接受在一些情境下，放射顯影疾病惡化後持續治療是英國臨床實務中常見的。第三，由於沒有與參考品(ceritinib)的直接比較證據，間接比較是唯一評估brigatinib與ceritinib相對療效的方式^o。在不同方式下執行的統合分析結果顯示相對於ceritinib，brigatinib可延長OS及PFS，且治療差異達統計顯著。委員會指出結果顯示與ceritinib相比，brigatinib於OS可改善16至19個月，PFS可改善9至10個月；但因單組試驗設計之不確定性，須謹慎解讀結果。

^o 依我國現行健保規定，ceritinib不為本報告之合適參考品，故以下僅將結果進行摘述，有關執行方式(如納入之臨床試驗及組別[brigatinib參考之試驗為ALTA及Study 101；ceritinib參考之試驗為ASCEND-2及ASCEND-5]、間接比較分析方法等)等細節則不在此多作說明。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

2019年6月發佈之評估報告建議收載brigatinib用於接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC成年病人，此建議考量了用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)對brigatinib成本效果的幫助，並以在蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)下PAS持續可行或是有相同或更低的收載價格為條件。

評估報告亦以 ALTA 試驗 B 組(n= 110)及 Study 101 中在 crizotinib 治療後接受 brigatinib 且符合加拿大衛生部核准劑量(n= 25)之病人作為臨床證據，並提出數個討論議題。首先，兩項試驗均缺乏安慰劑或活性對照，因此相對療效未知。第二，由於半數 ALK 陽性 NSCLC 病人在疾病惡化時具有腦轉移，故腦轉移的有效治療尤其重要，ALTA 試驗納入 18 位於基礎期有可測量之腦轉移者，但病人樣本數相當少，解讀時需謹慎。第三，有數個因素可能影響到試驗結果的外推性，例如 ALTA 試驗排除 ECOG> 2 與有症狀的中樞神經系統轉移，亦排除有明顯、無法控制的心血管疾病者。此外，接受 brigatinib 治療的病人有發生高血壓與心搏過緩之情形，故須監測血壓與心跳。

安全性方面，除了早發性肺部事件，brigatinib的安全性數據符合作為ALK抑制劑的預期，產品特性摘要(summary of product characteristics, SPC)建議應監測病人新發或惡化的呼吸道症候群（例如呼吸困難、咳嗽），尤其是在治療的第一週。作為額外的風險最小化方式，病人會獲得一張病人警示卡以強調brigatinib的肺部不良事件風險以及執行上市後安全性研究。

SMC 諮詢的臨床專家認為由於中樞神經系統的穿透性及疾病控制期間的改善，brigatinib 是一治療上的進步。而在病人與臨床專業共同參與會議(Patient and Clinician Engagement [PACE] meeting)，指出在接受過 crizotinib 治療者，brigatinib 可有效控制症狀及延長 PFS 與 OS；臨床醫師則指出雖然沒有直接比較，但相對於現行治療(ceritinib)，brigatinib 在 PFS、OS、耐受性(尤其在噁心)可能較有優勢；此外，brigatinib 有良好的中樞神經系統穿透性，可能有控制及降低腦轉移發生的潛力。而在臨床實務上，由於第一線使用 alectinib 增加，僅有少數病人符合 brigatinib 用於 crizotinib 治療之後。

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：

Population	在 crizotinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人
Intervention	brigatinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	臨床試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 4 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

PubMed、EMBASE、Cochrane Library 電子資料庫分別獲得 111 篇、648 篇、71 篇文獻，經標題與摘要閱讀，排除重複之文獻，針對本案目標病人群，本報告共得 6 篇文獻，其中 5 篇為臨床試驗及其相關分析，1 篇為間接比較研究。

A. 臨床試驗

5 篇臨床試驗中，3 篇為 ALTA 試驗及其相關分析 (2 年追蹤結果與病人通報結果 [patient-reported outcome]) [12, 14, 20]、1 篇為 Study 101 [21]、1 篇將 ALTA 及 Study 101 的腦轉移病人做次族群分析 [15]。除了 ALTA 試驗的病人報告結果外，其他 4 篇文獻之重點已摘錄於本報告「CADTH/pCODR (加拿大)」章節，以下僅摘錄 ALTA 試驗之病人通報結果。

此文獻探討 ALTA 試驗的病人報告結果及生活品質，以 EORTC QLQ-C30 收集數據，並以重複測量的混合線性模式 (Linear mixed model for repeated measures) 分析其中的整體健康狀態/生活品質 (global health status / Quality of Life, GHS/QoL)。結果顯示 ALTA 試驗 B 組病人 (n=103) 自基礎期的整體平均改變量為 6.2 (95% CI: 3.1 至 9.2)；於第 5 療程時 (n=85) 達最大改善程度，達改善及維持穩定者各有 35.6% 及 52.2%。GHS/QoL 於治療結束及最後一劑治療後 30 天的平均分數與基礎期分數相似，僅有不到 10% 病人在 GHS/QoL 發生有意義的惡化 [20]。

B. 間接比較

一篇文獻探討brigatinib與ceritinib及alectinib用於crizotinib治療無效之ALK陽性NSCLC病人的相對療效[22]，然而參考品不符合我國現行健保給付情境，故僅簡要摘錄相關設計及結果。研究納入5項臨床試驗(ALTA試驗B組[brigatinib]；ASCEND-1及ASCEND-2[ceritinib]、NP28761及NP28673[alectinib])，以unanchored^P MAIC (matching adjusted indirect comparison)進行估計結果如表五；與ceritinib相比，brigatinib於PFS及OS表現較佳；與alectinib相比，brigatinib有較佳的PFS結果。

表五 brigatinib相對於ceritinib及alectinib之療效結果

	Brigatinib	Ceritinib	Brigatinib	Alectinib
臨床試驗	ALTA	ASCEND-1	ALTA	NP28761
PFS 中位數	15.7 個月 (15.6 個月) HR= 0.38 (95% CI:0.26 至 0.57)	6.9 個月	17.6 個月 (16.7 個月) HR= 0.56 (95% CI : 0.36 至 0.86)	8.2 個月
OS 中位數	NA	NA	27.6 個月 (27.6 個月) HR= 0.70 (95% CI : 0.42 至 1.16)	22.7 個月
臨床試驗	ALTA	ASCEND-2	ALTA	NP28673
PFS 中位數	18.3 個月 (16.7 個月) HR= 0.33 (95% CI:0.20 至 0.56)	7.2 個月	17.6 個月 (16.7 個月) HR= 0.61 (95% CI : 0.40 至 0.93)	8.9 個月
OS 中位數	27.6 個月 (27.6 個月) HR= 0.33 (95% CI:0.17 至 0.63)	14.9 個月	27.6 個月 (27.6 個月) HR= 0.66 (95% CI : 0.39 至 1.09)	26.0 個月
HR : hazard ratio ; NA : not available 說明： (1) Brigatinib 數據同時呈現配對前後 PFS 及 OS 中位數(括號內為配對前數值)，而 HR 呈現配對後 brigatinib 數據相對於 ceritinib 或 alectinib 結果。 (2) PFS 以 IRC 評估之結果為主，僅 ALTA 試驗與 ASCEND-1 試驗擷取試驗主持人評估之結果。				

(五) 建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

建議者建議之 brigatinib 健保給付範圍同其適應症，須經事前審查核准後使用；每次申請以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後

^P 因各藥品數據皆取自單臂試驗 (single arm trial)，缺乏共同參考品 (common comparator)。

相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請⁹。

2. 參考文獻

建議者提供6篇與本案藥品相關之文獻，其中相對療效與安全性之文獻共2篇；1篇為brigatinib與ceritinib及alectinib用於crizotinib無效後的間接比較[22]，已於前述，但ceritinib及alectinib作為參考品不符合我國現行健保給付情境；1篇則為brigatinib與crizotinib用於第一線治療之臨床試驗[23]，與本次申請健保給付之範圍不符。

3. 參考品比較

建議者以 IRC 評估之 PFS 為療效指標，將(1) brigatinib 與 alectinib 間接比較結果[22]及(2) alectinib 與化學治療(pemetrexed 或 docetaxel)之直接比較結果[數據取自 ALUR 試驗]進行換算，據此推論 brigatinib 相較於化學治療可明顯降低疾病惡化風險。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織給付建議

pCODR於2019年8月發佈評估報告，不建議收載brigatinib用於接受crizotinib時疾病惡化或對其無法耐受的ALK陽性之局部晚期或轉移性NSCLC成年病人。療效考量是基於第二期臨床試驗的證據有限，雖然PERC對brigatinib產生的腫瘤治療反應有信心，但無法確定與其他治療的相對療效，因為在OS、PFS、生活品質等指標並無穩健的比較數據。

NICE 於2019年3月發佈評估報告，僅在廠商依據商業協議提供藥品的前提下，建議收載brigatinib用於接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC成年病人。SMC於2019年6月發表評估報告，亦建議收載brigatinib用於接受過crizotinib治療的ALK陽性晚期NSCLC成年病人，此建議考量了PAS對brigatinib成本效果的幫助，並以在蘇格蘭NHS下PAS持續可行或是有相同或更低的收載價格為條件。然而基於英格蘭及蘇格蘭的NHS臨床實務，評估的參考品為ceritinib，與我國現行健保給付情境不同。

⁹ ALTA 試驗設計為病人持續接受 brigatinib 治療至疾病惡化、無法接受的毒性或退出試驗；如果病人疾病惡化，在試驗主持人之決定下，仍可繼續接受治療。當追蹤期中位數為 24.3 個月時，ALTA 試驗 B 組的治療期間中位數為 17.1 個月，IRC 及試驗主持人評估之 PFS 中位數分別為 16.7 個月及 15.6 個月。

至 2020 年 2 月 26 日止，於 PBAC 網站查無 brigatinib 用於 ALK 陽性晚期 NSCLC 之評估報告。

(二) 療效參考品

針對本案目標病人群，考量國際臨床指引、我國許可適應症與健保給付規定 (crizotinib、ceritinib、alectinib 健保給付用於 ALK 陽性之晚期 NSCLC 時三者僅得擇一使用)，與本案藥品具有相近治療地位的藥品為化學治療。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

針對 brigatinib 用於接受 crizotinib 治療時疾病惡化或無法耐受的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的相對療效與安全性評估，並未獲得 brigatinib 與其他活性藥品對照的直接比較結果，目前一項進行中的第三期 RCT 探討 brigatinib 相對於 alectinib 用於本案病人群之療效與安全性[24]。本報告的主要臨床證據來自於兩項臨床試驗 (ALTA 及 Study 101)，均無安慰劑或活性藥品作為對照。

ALTA 為第二期臨床試驗，病人隨機分派至每日口服 brigatinib 90 mg (A 組) 或每日口服 brigatinib 180 mg (B 組)[†]。基於我國食品藥物管理署核准的劑量療程，僅參考 B 組的臨床結果。而在 Study 101，僅有 25 位病人在 crizotinib 治療後接受 brigatinib 且符合我國食品藥物管理署核准的劑量療程。

1. 臨床療效

(1) ALTA 試驗 B 組 (n= 110)

追蹤期中位數為 24.3 個月時，試驗主持人評估之 cORR (主要療效指標) 為 56% (97.5% CI: 45 至 67)，達完全及部分治療反應的病人各有 5% 及 52%，反應持續時間中位數為 13.8 個月；由於此試驗為開放式作業，此結果在 IRC 評估之 cORR (56%，95% CI: 47 至 66；反應持續時間中位數為 15.7 個月) 獲得支持。次要療效指標部分，IRC 評估之 PFS 中位數為 16.7 個月 (95% CI: 11.6 至 21.4)；OS 中位數為 34.1 個月 (95% CI: 27.7 至未達到)，1 年 OS 比率為 80% (95% CI: 71 至 87)，2 年 OS 比率為 66% (95% CI: 56 至 74)；相關結果整理如表三。

ALTA 試驗 B 組中，73 位病人於基礎期具有腦轉移，至 2016 年 5 月 31 日 (data cut-off date)，追蹤期中位數為 11.0 個月，治療期中位數為 10.5 個月。18 位病人於基礎期有可測量的腦轉移 (定義為中樞神經病灶 ≥ 10 mm)，IRC 評估之

[†] 前 7 天每日口服 90 mg，之後每日口服 180 mg。

確認客觀顱內治療反應率(confirmed intracranial ORR)為67%(95% CI:41至87, n=12)。55位病人於基礎期有不可測量之腦轉移,IRC評估之確認客觀顱內治療反應率為18%(95% CI:9至31, n=10);相關結果整理如表四。

(2) Study 101(n= 25)

至2016年5月31日(data cut-off date),76%(n= 19)病人具有確認治療反應(cORR),Kaplan-Meier估計其反應持續時間中位數為26.1個月。至2017年2月21日(data cut-off date),PFS中位數為16.3個月(95% CI:9.2至28.1),1年PFS比率為62%(95% CI:40至78);OS中位數為29.5個月(95% CI:21.4至未達到),1年OS比率估計為84%(95% CI:63至94),2年OS比率估計為64%(95% CI:42至79)。

2. 安全性

ALTA試驗B組的所有病人均有至少1件不良事件,最常見的TEAEs為噁心(40%)、腹瀉(38%)、咳嗽(34%)及頭痛(27%)。另外,包括A組及B組(n= 219),有些病人通報早發性肺部不良事件(所有級別與三級或以上分別有6%與3%),無案例發生在B組劑量上升至180mg後。

pCODR及SMC評估報告均認為brigatinib的安全性數據符合其他ALK抑制劑,但pERC認為ALTA試驗中所有病人均接受相同治療,不易解讀因brigatinib造成的安全性事件;SMC則指出SPC建議應監測病人呼吸道症候群的新發或惡化,尤其是在治療的第一週。

(四) 醫療倫理

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

NICE病人專家強調生活品質改善、更佳的症狀處置、能延長的存活對病人及其家屬而言相當重要。CADTH及NICE委員會認為對crizotinib治療不耐受或惡化之ALK陽性NSCLC病人,仍有需求取得毒性較可處理的有效治療選擇。

五、成本效益評估

(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情境的藥物經濟學研究，採健保署觀點，以成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 方法，評估 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人在接受 crizotinib 治療惡化後使用 Alunbrig® (brigatinib) 相較於 alectinib 之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	用於經 crizotinib 治療後的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人病人
介入策略	brigatinib
比較策略	alectinib
模型架構	以分段存活模型 (partitioned survival model) 進行分析，並將疾病狀態分為惡化前期 (preprogression)、惡化期 (progressed) 及死亡 (death)，並以 28 天為一週期
評估期間	以終生為評估期間
折現	對成本及效果進行 3% 的折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境敏感度分析

基於 brigatinib 僅有單臂臨床試驗，於相對療效參數部分，建議者以公司內部執行之網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 作為基礎分析數值，並以 ALTA 第二期臨床試驗 (NCT02094573) 或 ALTA 試驗與第一/二期的 Study 101 臨床試驗 (NCT01449461) 合併結果，透過母數存活模型 (parametric survival modeling) 來外推整體存活期 (overall survival, OS) 及無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)；另，建議者以 ALTA 試驗及 Study 101 進行亞裔族群與非亞裔族群的種族特異性分析，顯示在療效及安全性上並無種族差異；成本部分納入直接醫療費用，包含藥品費用、治療及不良事件衍生的藥費、藥事服務費及檢測相關費用等；效用值以 brigatinib 試驗中收集之 EORTC-QLQ-C30 健康相關生活品質，並參考已發表文獻轉化為 EQ-5D 效用值進行評估。

基礎分析結果顯示，brigatinib 相較於 alectinib，其遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 約花費新台幣 173.9 萬元。

2. 查驗中心評論

此份報告的研究設計大致合宜，除進行資料庫分析外，也針對相對療效、安全性相關參數，進行亞洲與非亞洲族群之種族特異性的分析，有助於瞭解我國非小細胞肺癌病人之健保支出及治療效果。然而，該報告存有部分疑義與限制，查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如後：

- (1) 比較策略：建議者本次建議給付 brigatinib 用於經 crizotinib 治療後的 ALK 陽性非小細胞肺癌患者，並於國內藥物經濟學研究中設定 alectinib 為比較策略。然，依據現行健保給付規定，ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人可使用 crizotinib、ceritinib 及 alectinib 等作為第一線或後續治療，且僅能擇一使用，故使用健保給付之 crizotinib 治療後，無法再使用健保給付的 alectinib 治療，因此，於現行給付規定下，alectinib 較可能被用於第一線治療，並非合適比較品。
- (2) 參數使用：基礎分析中的相對療效及 alectinib 相關參數來自建議者內部的網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA)，然，於送審資料中並未提供此份 NMA 的完整報告，難以進行研究執行品質的評估。
- (3) 敏感度分析：現行健保給付規定下，化學治療為較合適之比較策略，故認為廠商應設定化療為比較品進行額外的情境分析，以呈現不同情境下可能的 ICER，也較能符合政策需要。
- (4) 分析結果之正確性：廠商並未提供可操作之分析模板，以致無法進一步驗證結果計算之正確性。

綜合上述，建議者提出之藥物經濟學研究雖於比較品設定不完全符合我國現行健保給付情境，但有於內文中說明原因，並針對種族特異性提出相關證據與說明，故認為整體資訊尚稱充分，能部分反映 brigatinib 在我國情境下用於 crizotinib 治療後惡化的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人病人的成本效益。

(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 /Cochrane/PubMed 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 2019 年 8 月 1 日公告，不建議收載 brigatinib 用於經 ALK 抑制劑 (crizotinib) 治療後惡化或無法耐受的 ALK

	陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者之治療。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 1 月 22 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2019 年 3 月 20 日公告，建議收載 brigatinib 用於 crizotinib 後，對 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者之治療。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2019 年 6 月 10 日公告，並建議收載 brigatinib 用於先前曾接受過 crizotinib 的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 2 份成本效用研究摘要

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [10]

pERC 於 2019 年 8 月 1 日公告，不建議收載 brigatinib 用於經 ALK 抑制劑 (crizotinib) 治療後惡化或無法耐受的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者之治療。主要基於臨床療效證據仍不足，且遞增存活效益 (incremental survival benefits) 上仍具有不確定性，以致於無法對其成本效益做出結論。

廠商提供一份成本效用分析及一份成本效果分析，目標族群為先前曾接受過 ALK 抑制劑 (crizotinib) 治療，且惡化或無法耐受的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者。以 brigatinib 作為介入策略，並以 alectinib、ceritinib 或單一藥物的化學治療 (pemetrexed) 作為比較策略。在成本效用分析所使用的參數部分，以無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、整體存活期 (overall survival, OS) 及效用值 (utilities) 作為主要臨床指標；成本考量藥費、pemetrexed 的醫事服務費 (administration cost)、不同健康狀態的疾病管理費 (disease management cost)、不良事件 (adverse event, AE) 費用及臨終 (end-of-life) 費用，但未考量後續治療的費用。而 brigatinib、alectinib、ceritinib 及 pemetrexed 的 28 天療程藥費，分別為 9,435.00 加幣、9,445.32 加幣、7,280.00 加幣及 663.56 加幣，廠商基礎案例分析之評估結果為，brigatinib 當與 alectinib 相比時的 ICERs 為 37,733 加幣/QALY，當與 ceritinib 相比的 ICERs 為 64,285 加幣/QALY。

EGP 調整相關參數後重新估算 ICERs，更新 alectinib 的整體存活期，從 18.8 個月變為 29.1 個月，也因此，brigatinib 相較於 alectinib 的風險比值 (hazard ratio, HR) 也從 1.62 降為 1.35；另，考量經配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 有其自身限制，再進行網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 會增加額外的限制，故採用 MAIC 結果；存活曲線推估也採用較保守的 gamma 模型來取代 log-logistic 模型；不良事件費用部分也調整了 3 級或以上的

非主要不良事件費用、提高專家訪視及追蹤的頻率等；另以接受治療時間（time on treatment）來進行評估，避免低估惡化後仍持續接受治療的時間。而 EGP 重新針對相對療效所進行的單因子敏感度分析結果顯示，brigatinib 與 alectinib 相比時的 ICERs 值下限為 122,344 加幣/QALY，與 ceritinib 相比的 ICERs 值下限為 118,280 加幣/QALY。

pERC 指出，基於臨床相對療效的不確定性，EGP 所重新估算的 ICERs 值下限仍高於廠商估算的基礎案例 ICERs 值。而 pCODR 方法學小組和 EGP 也都提出多項限制，包含非定錨式的效果估計（unanchored effect estimates）存在著無法預期的偏差、brigatinib 與比較品的相對療效具不確定性。儘管間接比較的結果顯示 brigatinib 相較於其他比較品時，有較好的 PFS 和 OS，但基於上述限制，EGP 重新估計的 ICER 仍有不確定性，並選擇不進行 ICER 上限值的估計。最終，pERC 認為 brigatinib 的臨床療效證據不足，且經濟評估上仍具有不確定性，無法對其成本效益做出結論，因此不建議收載 brigatinib 用於經 ALK 抑制劑（crizotinib）治療後惡化或無法耐受的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者之治療。

2. PBAC（澳洲）

至 2020 年 1 月 22 日止查無資料。

3. NICE（英國）[18]

於 2019 年 3 月 20 日公告，建議收載 brigatinib 用於 crizotinib 治療惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者。儘管廠商提供的成本效益估計具不確定性，較合適的估計值應考慮在對臨終治療的情境，但因為 crizotinib 不再是第一線被考慮的治療，因此，brigatinib 的使用族群在未來的可能會縮小，故在此情境下考慮收載 brigatinib。

在經濟評估的部分，廠商提供的經濟模型是以 ceritinib 做為比較品，相對療效參數來自 MAIC 間接比較結果，並納入 brigatinib 的 ALTA 試驗以及 ceritinib 的 ASCEND-2 與 ASCEND-5 試驗資料。OS 是以指數函數來推估，PFS 則是透過 gompertz 函數來推估，考量 ALTA 試驗中，治療時間（time on treatment）較 PFS 多 1.53 個月，故將 PFS 額外加上 1.53 個月計算，且假設在停止治療後，無論 PFS 或 OS 皆會有停止治療後的持續效益。健康相關生活品質（health-related quality of life）來自 ALTA 試驗，並根據相關資料假設惡化後停止治療的效用值會減少 0.15。成本估計納入藥事服務費、配藥成本、劑量調整費用及監測費用等，且於最初提供的模型中，假設不會有藥品浪費的問題，而後修改為實際使用劑量為預期劑量的一半。最終，廠商估計 brigatinib 相較於 ceritinib 的 ICER 高於 50,000 英鎊/QALY。

ERG 認為在試驗的追蹤時間還太短的情況下，外推的 OS 具不確定性，且基於適切性及臨床專家意見，較傾向以 log-logistic 分布來估計 OS；PFS 則以指數函數來估計會有較好的適切性。針對 1.53 個月的額外治療時間，ERG 提出在 ASCEND-2 試驗中，惡化後仍持續接受治療的時間為 3.1 個月，並以 ALTA 試驗中，治療時間較 PFS 額外加 1.53 個月。而針對在治療停止後的延續效益部分，ERG 調整死亡率估算方式。最終，ERG 估計 brigatinib 相較於 ceritinib 的 ICER 會高於 50,000 英鎊/QALY

委員會最終基於廠商於停藥後持續的治療效益部分具不確定性，認為其提供的基礎分析並不適合做為決策考量。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

SMC (蘇格蘭) 於 2019 年 6 月 10 日公告，並建議收載 brigatinib 用於先前曾接受過 crizotinib 的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者。主要基於用藥可近性協議 (patient access scheme, PAS) 可以提升 brigatinib 的成本效益，而這樣的建議取決於 PAS 可持續被使用或提出相等或更低的收載價格。

在經濟評估的部分，廠商提供了一份成本效用分析，目標族群依據許可適應症設定，為先前曾接受過 crizotinib 的局部晚期或轉移性 ALK 陽性非小細胞肺癌成人患者。以分段存活模型進行評估，並分為惡化前期、惡化期及死亡等三個健康狀態，每週期 28 天，患者的基本狀態來自 ALTA 試驗，評估期間為終生，另以 5 年和 10 年進行情境分析。整體存活期和無惡化存活期是主要的臨床指標，brigatinib 的臨床參數來自 ALTA 和 study101 的合併分析及單獨 ALTA 試驗的結果；ceritinib 的臨床參數來自 ASCEND-2 及 ASCEND-5 兩個試驗，並以 gompertz 外推 PFSINV 和 OS 的臨床效果。廠商以上述資料進行配對校正間接比較 (matching adjusted indirect comparisons, MAICs)，並納入所有 brigatinib 與 ceritinib 的資料，以 MAICs Full 的隨機效果統合分析 (random effects meta-analysis) 作為 OS 的基礎分析參數，而於 PFS 則使用 brigatinib 的合併分析與 ASCEND-2 試驗比較的 MAIC full 結果作為基礎分析參數。考量 ALTA 試驗中，治療時間 (time on treatment) 有超過惡化時間的狀況，因此超過惡化時間的治療也被納入模型中評估。健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的資料來自 ALTA 試驗，以 EORTC-QLQ-C30 問卷進行收集，並透過相關公式轉化為 EQ-5D 的效用值，另透過混合效果回歸模型 (mixed-effect regression model) 預測不同健康狀態的效用值，並考量 3/4 級的不良事件來估計效用值的減少。成本納入治療成本、醫事服務費、伴隨治療的相關成本、治療中 (on-treatment) 與停止治療 (off-treatment) 的相關資源使用成本、不良反應相關成本與臨終照護費用等。

另廠商有提出病人用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)。整體來說，在未考量 PAS 的情況下，廠商以 brigatinib 相較於 ceritinib 的基礎分析結果為，增加 1.58 個生命年 (life years)、增加 1.12 個經生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 及整體成本增加 62,155 英鎊，而遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為 55,260 英鎊。

針對廠商提出的經濟評估，委員會提出幾點討論，包含缺乏 brigatinib 與 ceritinib 直接比較的證據，故以間接比較的資料作為經濟評估模型的參數，然而，此間接比較仍存在一些限制；另，ALTA 試驗的追蹤期間中位數為 24.3 個月，時間上還不夠成熟；而在外推存活參數的部分，廠商以 gompertz 分布進行基礎分析，但 AIC 和 BIC 的標準，gompertz 分布並非最佳的曲線，以此參數曲線會有一些不確定性；另在模型中，ceritinib 的臨床參數是透過 MAIC 統合分析結果，並以 brigatinib 結果進行校正而得，以致此 HRs 具有潛在的不確定性。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：non-small cell lung cancer 排除條件：未設限
Intervention	Brigatinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 27 日，以 non small cell lung cancer、brigatinib 及(cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-benefit analysis)作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋後，並無尋獲與本品有關之成本效益研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 份以成本效用分析進行之經濟評估研究摘要。

Choi 等人針對 brigatinib、alectinib 與 crizotinib 等三成分進行成本效果與成本效用分析，以 Bucher 方法比較三種藥品在無惡化存活期(PFS)的風險比(hazard ratio, HR)，並建構一個兩個健康狀態（病程惡化及死亡）的馬可夫模型，根據試驗的整體存活曲線，以 Weibull 分布外推預測病人終生的存活曲線。成本納入藥費、不良事件處理費用、疾病惡化與追蹤等費用。效果評估指標包括無惡化存活生命年（PFS LY）與無惡化存活經生活品質校正生命年（PFS QALY），並估算遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratios, ICER）與遞增成本效用比值（Incremental cost-utility ratios, ICUR）；分析觀點為付費者觀點。根據其結果顯示，當 brigatinib 與 crizotinib 比較時，其 ICER 為美金 769,800 元/PFS LY，而 ICUR 為美金 1,219,949 元/PFS QALY[25]。

Alkhatib 等人針對 brigatinib、alectinib 與 crizotinib 等三成分進行成本效果與成本效用分析，以 Bucher 方法比較三種藥品在中樞神經疾病無惡化存活期（CNSPFS）的風險比（hazard ratio, HR），並建構一個包含兩個健康狀態（病程惡化及死亡）的馬可夫模型，根據試驗的整體存活曲線，以 Weibull 分布延展、預測病人終生的存活曲線。成本納入藥費、不良事件處理費用、疾病惡化與追蹤等費用。效果評估指標包括中樞神經疾病無惡化存活生命年（CNSPFS LY）與中樞神經疾病無惡化存活經生活品質校正生命年（CNSPFS QALY），並估算遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratios, ICER）與遞增成本效用比值（Incremental cost-utility ratios, ICUR）；分析觀點為付費者觀點。根據其結果顯示，當 brigatinib 分別與 alectinib 及 crizotinib 比較時，其 ICER 為美金 1,124,100 元/CNSPFS LY、美金 798,683 元 /CNSPFS LY，而 ICUR 為美金 1,686,150 元 /CNSPFS QALY、美金 1,198,025 元 /CNSPFS QALY[26]。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據我國 2016 年癌症登記年報，「肺、支氣管及氣管」部位癌症之發生率為第三位，僅次於乳癌及結直腸癌，當年度發生人數為 13,488 人；死亡率則位

居第一，共 9,372 人死於此類型惡性腫瘤。肺癌主要分為小細胞肺癌（small cell lung cancers, SCLC）與非小細胞肺癌（non-small cell lung cancers, NSCLC），並以非小細胞肺癌為主，當年度共 11,225 人，其中第 IIIB、IV 期者各佔 6%、52%。第 IV 期非小細胞肺癌新發個案之治療方式，以標靶治療(31.3%)、化療(17.1%)、非同步放療與標靶治療（10.6%）為最多[1]。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2020 編碼[8]為 L01XE43，而同屬「L01XE Protein kinase inhibitors」類其他成分尚有其他 53 種成分，經查詢健保用藥查詢系統[9]，上述成分有 27 種已納入健保給付，其中同樣用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌之成分僅有 alectinib、ceritinib 及 crizotinib 等 3 項。

另於 2020 年 1 月 31 日搜尋西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[6]，並設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：ALK」，尋獲 18 筆資料，共 10 種成分；以查詢條件「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：非小細胞肺癌」進行搜尋，尋獲 100 筆資料，共 23 種成分；另經健保用藥品項查詢系統搜尋，並考量可用於 ALK 陽性之限制下，排除如 pemetrexed、docetaxel 或 gemcitabine 等化學治療藥物後，符合條件的成分包含 crizotinib、ceritinib 及 alectinib 等 3 項。

整體而言，考量本品僅能作為 crizotinib 惡化後之治療，故綜合 ATC 編碼觀點及同藥理作用或同治療類別，並考量本品無直接比較的臨床試驗，認為本品無合適的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者假設本品未來納入健保給付後，作為 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者，在接受第一線 crizotinib 治療後惡化或無法耐受族群的治療，會對整體健保財務造成第 1 年約 0.85 億元，而後第 2 年約 1.46 億元至第 5 年約 0.76 億元的影響；其中會使用本品的患者數為第 1 年約 50 人，而後第 2 年約 60 人至第 5 年約 30 人；本品年度藥費第 1 年約為 1.05 億元，而後第 2 年約為 1.68 億元至第 5 年約為 0.85 億元；被取代藥費第 1 年約為 0.2 億元，而後第 2 年約為 0.22 億元至第 5 年約為 0.09 億元。

1. 臨床地位

建議者假設本品納入健保給付後，會作為 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者

在接受第一線 crizotinib 治療後惡化或無法耐受的治療，對於健保而言為「取代關係」。

2. 目標族群估計

建議者根據癌症登記年報中，2006 年至 2016 年間「肺、支氣管及氣管惡性腫瘤」的新發患者人數推估未來 5 年的新發患者數，並參考 2016 年癌症年報中晚期比例約 58% [1]，相關研究指出非小細胞肺癌患者中約有 5% 患者為 ALK 陽性[12]，相關資料指出之 crizotinib 治療後約有 70% 可接受第二線治療，以及參考臨床專家指出 crizotinib 在第一線的市占率會逐年遞減，假設 crizotinib 的第一線市占率約為 30% 至 10%，據此，預估未來目標族群患者數第 1 年約 70 人至第 5 年約 30 人。

3. 本品使用人數估計

建議者考量本品納入給付第 1 年，仍有部分醫院尚未進藥，因此假設 1 年本品市占率為 75%，而後市占率皆為 100%。以此推估未來 5 年使用本品人數第 1 年約 50 人，而後第 2 年約 60 人至第 5 年約 30 人。

4. 本品年度藥費

本品一個療程為 28 日，起始 7 天為每日使用一次 90 毫克劑型，而後為每日一次 180 毫克劑型，建議者設定每月會使用一個療程進行藥費計算，並以本品建議價格預估每月療程費用。另依據一篇與 alectinib 間接比較的研究，以其中 17.6 個月的無惡化存活期推估病人用藥時間，以此預估未來 5 年本品年度藥費第 1 年約為 1.05 億元，而後第 2 年約為 1.68 億元至第 5 年約為 0.85 億元。

5. 取代藥費

建議者經諮詢臨床專家，認為在原情境的治療途徑下，crizotinib 治療後惡化的患者，會接受化學治療，而平均每一種化療的處方時間約為 3 個月至 4 個月。因此，建議者假設本品納入健保給付後，會取代 crizotinib 治療惡化後的第一線化療 pemetrexed 及第二線化療 docetaxel 的治療。

建議者另依據衛生福利部統計處 2005-2008 年調查結果，以 19-64 歲一般人平均體重及身高，根據 Du Bois 公式計算體表面積約為 1.68 平方公尺。

因此，在療程費用計算部分，建議者以 28 日為 1 個月計算 pemetrexed 及 docetaxel 的療程費用，考量 pemetrexed 的建議劑量為 500 毫克/平方公尺，docetaxel 的建議劑量為 75 毫克/平方公尺，以此推估 pemetrexed 的每月藥費約為 8 萬元，而 docetaxel 的每月藥費約為 3 萬元，並依據諮詢臨床專家結果，取 3.5

個月的治療時間計算藥費。預估未來 5 年取代藥費於第 1 年約為 0.2 億元，而後第 2 年約為 0.22 億元至第 5 年約為 0.09 億元。

6. 財務影響

依循上述使用本品人數、新藥年度藥費及取代藥費的估計，建議者預估若本品納入健保給付後，未來 5 年所產生的財務影響於第 1 年約為 0.85 億元，而後第 2 年約為 1.46 億元至第 5 年約為 0.76 億元。

建議者提供的財務影響分析架構清楚。然而，本報告認為部分假設與參數使用仍具有疑慮，以致對整體財務影響產生不確定性，如僅以新發人數估計目標族群、本品的療效參數來自間接比較結果及取代藥品設定等。本報告針對建議者提供的財務影響分析細部評論如下：

1. 臨床地位

考量目前 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者的第一線治療包含 alectinib、ceritinib 或 crizotinib，且僅能擇一治療，因此，現行第二線治療主要為化學治療。故本報告認為建議者假設本品納入健保給付後，對於健保而言為「取代關係」應屬合理。

2. 目標族群估計

建議者根據 2016 年癌登年報資料，估計非小細胞肺癌病人中約有 58% 為晚期病人，本報告經參考癌登年報，同意建議者之假設[1]；另，建議者依據國外文獻假設 ALK 為陽性的比例約占 NSCLC 病人中的 5%，本報告經參考國內相關文獻，顯示 ALK 陽性比例大致接近於 5%[27]，故認為建議者假設屬合理。然而建議者在非小細胞肺癌病人數的估計上，從「肺、支氣管及氣管惡性腫瘤」的新發患者人數，以層層參數計算其中屬於非小細胞肺癌病人數，可能會造成人數估計上的不確定性；且建議者僅計算新發患者的人數，本報告經諮詢臨床專家，考量 IIIA 期的患者仍可能復發至晚期，故認為建議者在未考量復發病人的情況下，可能會低估目標族群。

據此，本報告以 2010 年至 2013 年癌登年報肺癌章節中非小細胞癌病人數及 2014 年至 2016 年癌登年報肺癌章節中小細胞癌除外之上皮癌病人數進行推估[1]，並根據國外文獻假設 IIIA 期別病人於二年、三年及五年的復發率[28]，依據建議者假設 NSCLC 病人中約有 5% 屬 ALK 陽性比例進行推估。另，本報告經諮詢臨床專家，認為建議者假設 crizotinib 未來於 ALK 陽性非小細胞肺癌患者的市占率及 crizotinib 治療後仍會持續接受後線治療的患者比例應屬合理。

因此，本報告經調整非小細胞肺癌病人數估計，並考量復發至晚期的病人數後，預估未來 5 年經 crizotinib 治療後，仍會繼續接受後續治療的 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者人數第 1 年約有 80 人至第 5 年約有 30 人。

3. 本品使用人數估計

建議者認為本品納入健保給付後，除第一年會因為醫院進藥問題，市占率為 75% 外，未來會假設市占率會達 100%。本報告考量本品為 crizotinib 後唯一標靶治療，故認為較高的市占率假設應屬合理。經以上述參數計算後，預估未來 5 年使用本品的人數於第 1 年約為 60 人至第 5 年約為 30 人。

4. 本品年度藥費

建議者以與 alectinib 的間接比較結果作為計算依據，考量比較品與目前我國健保情境有所差異，認為此間接比較參數之使用具不確定性，故調整為本品臨床試驗 PFS 結果進行計算。另，建議者於藥費計算上以 28 天療程假設為每月天數，考量以此方式計算會有藥費低估的情形，故本報告調整每月天數為 365/12 進行藥費計算。經上述參數調整後，預估未來 5 年本品的年度藥費於第 1 年約為 1.26 億元，而後於第 2 年約為 1.90 億元至第 5 年約為 0.91 億元。

5. 取代藥費

建議者假設在本品尚未納入健保給付前，ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人會在使用 crizotinib 之後，會以單以 pemetrexed 作為第二線治療，且所有病人在惡化後皆會接受第三線的 docetaxel 單一藥物治療。本報告考量本品的無惡化存活期中位數達 16.7 個月，確實可能會於 1 年中取代第二線及第三線的化學治療，然本報告認為並非所有患者皆會持續接受第三線治療，因此建議者可能會高估取代藥費；而在第二線化學治療選擇上，經諮詢臨床專家，認為第二線的化學治療通常仍會合併 cisplatin 與 pemetrexed 進行治療，故認為建議者在未納入 cisplatin 藥費的情況下，可能會低估第二線化學治療的費用。

本報告經諮詢臨床專家意見，考量每一線治療後，約有 70% 患者會繼續接受下一線治療進行計算，並調整第二線治療為 cisplatin 合併 pemetrexed 的治療組合，另依據相關文獻，假設 cisplatin 合併 pemetrexed 治療的 PFS 約為 4.6 個月[29]，而 docetaxel 治療的腫瘤惡化時間 TTP 約為 8.5 週進行藥費計算[30]，預估未來 5 年取代藥費於第 1 年約為 0.27 億元，而後第 2 年約為 0.30 億元至第 5 年約為 0.12 億元。

6. 財務影響

本報告經調整相關參數與計算方式，如調整非小細胞肺癌病人數推估方式、納入復發病人數、以本品臨床試驗 PFS 進行計算、調整第二線化療組合為合併使用 cisplatin 與 pemetrexed、假設非所有患者皆會持續接受第三線治療及調整一個月天數約為 30 日進行後續計算，預估未來 5 年本品所造成的財務影響於第 1 年約為 0.99 億元，而後於第 2 年約為 1.60 億元至第 5 年約為 0.78 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，以健保署觀點，評估 brigatinib 用於 crizotinib 治療發生惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的成本效用。基礎分析結果顯示，brigatinib 相較於 alectinib 之 ICER 值為 173.9 萬元/QALY。本報告認為該報告的研究架構完整，雖以 alectinib 作為比較策略並不符合現行我國情境，但對於各假設與參數多有說明，且有提出種族特異性之相關說明，整體資訊尚稱充分。

2. 其他經濟評估報告

(1) 加拿大 CADTH

pERC 於 2019 年 8 月 1 日公告，不建議收載 brigatinib 用於經 ALK 抑制劑 (crizotinib) 治療後惡化或無法耐受的 ALK 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人患者之治療。主要基於臨床療效證據仍不足，且遞增存活效益上仍具有不確定性，以致於無法對其成本效益做出結論。

(2) 澳洲 PBAC

至 2020 年 1 月 22 日止查無資料。

(3) 英國 NICE

NICE 於 2019 年 3 月 20 日公告，建議收載 brigatinib 用於 crizotinib 後，對 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者之治療。儘管廠商提供的成本效益估計具不確定性，較合適的估計值應考慮在對臨終治療可接受的情境，但因為 crizotinib 不再是第一線被考慮的治療，因此，brigatinib 的使用族群在未來可能會縮小，故在此情境下考慮收載 brigatinib。

(4) 蘇格蘭藥物委員會 SMC

SMC 於 2019 年 6 月 10 日公告，並建議收載 brigatinib 用於先前曾接受過 crizotinib 的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成人患者。主要基於用藥可近性方案

(patient access scheme, PAS) 可以提升brigatinib的成本效益，而這樣的建議取決於PAS可持續被使用或提出相等或更低的收載價格。

3. 財務影響評估

建議者預估brigatinib作為ALK陽性晚期非小細胞肺癌患者，在接受第一線crizotinib治療後惡化或無法耐受族群的治療，會對整體健保財務造成第1年約0.85億元，而後第2年約1.46億元至第5年約0.76億元的影響。本報告認為建議者僅考量新發患者會有人數低估的情形，另調整取代藥品後重新估計財務影響，推估未來財務影響第1年約為0.99億元，而後於第2年約為1.60億元至第5年約為0.78億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依2020年4月藥品專家諮詢會議對本品的初核價格更新財務影響預估，預估未來5年使用本品的人數第1年約為60人至第5年約為30人，年度藥費於第1年約為1.04億元，而後於第2年約為1.57億元至第5年約為0.75億元；取代藥費於第1年約為0.27億元，而後第2年約為0.30億元至第5年約為0.12億元，因此整體財務影響於第1年約為0.77億元，而後於第2年約為1.27億元至第5年約為0.63億元。

此外，建議者另提出藥品給付協議方案，因內容涉其商業機密，本報告不予揭露。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 105 年癌症登記報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2018. Accessed January 31, 2020.
2. Qin A, Gadgeel S. The Current Landscape of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) in Non-Small Cell Lung Cancer: Emerging Treatment Paradigms and Future Directions. *Targeted oncology* 2017; 12(6): 709-718.
3. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Published 2019. Accessed January 31, 2020.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538>. Published 2019. Accessed January 31, 2020.
6. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 20, 2020.
7. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed January 30, 2020.
8. Methodology. WCCfDS. ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 20, 2020.
9. 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/QueryN/Query1.aspx>. Accessed January 20, 2020.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Brigatinib (Alunbrig) NSCLC – pERC Final Recommendation. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC_FnRec_approvedbyChair_NOREDACT_Post_01AUG2019_final.pdf. Published 2019. Accessed January 20, 2020.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lorlatinib (Lorbrena) NSCLC – pERC Final Recommendation. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10183LorlatinibNSCLC_FnRec_ApprovedbyChair_Post_30Jan2020_final.pdf. Published 2020. Accessed January 31, 2020.

12. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(22): 2490-2498.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Brigatinib (Alunbrig) NSCLC – Final Clinical Guidance Report. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10167BrigatinibNSCLC_fnCGR_NOREDACT_POST01AUG2019_final.pdf. Published 2019. Accessed February 7, 2020.
14. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodriguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Nature communications* 2019.
15. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(26): 2693-2701.
16. Kim ea. Clinical Study Protocol_A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib. https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2016.71.5904/suppl_file/protocol_2016.715904.pdf. Accessed February 19, 2020.
17. 癌能畢膜衣錠 _ 仿單 . <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027730>. Accessed February 21, 2020.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta571>. Published 2019. Accessed January, 2020.
19. Scottish Medicines Consortium. brigatinib (Alunbrig). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-ful-l-smc2147/>. Published 2019. Accessed January 20, 2020.
20. Lenderking WR, Lin H, Speck RM, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in advanced ALK+ non-small-cell lung cancer trial of brigatinib (ALTA). *Future oncology (London, England)* 2019; 15(24): 2841-2855.
21. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of

- brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(12): 1683-1696.
22. Reckamp K, Lin HM, Huang J, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Current medical research and opinion* 2019; 35(4): 569-576.
 23. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(21): 2027-2039.
 24. Nct. An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Participants Who Have Progressed on Crizotinib. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596866> 2018.
 25. Choi B, Alkhatib NS, Pae E, et al. Economic evaluation crizotinib, alectinib and brigatinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(no. 15_suppl).
 26. Alkhatib NS, Choi B, Pae E, et al. Economic evaluation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors brigatinib, alectinib and crizotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis for intracranial metastasis-related progression free survival (CNSPFS). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37({Chen, 2012 #7}{Chen, 2012 #7}no. 15_suppl).
 27. 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.
 28. Dzedzic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orłowski T, Group PLCS. 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.
 29. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, et al. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2019.
 30. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing

chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(12): 2354-2362.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2020.02.04	#1 Non-small cell lung cancer OR NSCLC #2 brigatinib #1 AND #2	111
EMBASE	2020.02.04	#1 Non-small cell lung cancer OR NSCLC #2 brigatinib #1 AND #2	648
Cochrane Library	2020.02.04	#1 Non-small cell lung cancer OR NSCLC #2 brigatinib #1 AND #2	71

附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2020.02.27	1	((("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] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields]) OR ("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 "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields])) OR ("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 "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields])	261,466
		2	"carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields])	81,543

			AND "cancer"[All Fields] OR "non small cell lung cancer"[All Fields]	
		3	"brigatinib"[Supplementary Concept] OR "brigatinib"[All Fields]	140
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane Library	2020.02.27	1	(brigatinib) AND (non small cell lung cancer) AND (cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis or cost-benefit analysis) in Title Abstract Keyword	0
CRD	2020.02.27	1	Results for: (brigatinib) AND (non small cell lung cancer) AND (cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis or cost-benefit analysis) IN DARE, NHSEED, HTA	0