

# 肺欣妥膜衣錠 15 毫克、30 毫克、45 毫克 (VIZIMPRO Film-coated Tablets 15 mg, 30 mg, and 45 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	VIZIMPRO Film-coated Tablets 15 mg, 30 mg, and 45 mg	成分	Dacomitinib
建議者	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	膜衣錠，每錠 15、30 與 45 毫克		
主管機關許可適應症	做為單一療法，適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人的第一線治療。		
建議健保給付之適應症內容	限單獨使用具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>限單獨使用具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。</u> 2. <u>使用注意事項：</u> (1) <u>用於第一線用藥：病例應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。</u> (2) <u>每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。</u> (3) <u>本藥品與 gefitinib (如 Iressa)、erlotinib (如 Tarceva) 及 afatinib (如 Giotrif) 不得併用。</u> (4) <u>使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</u>		
建議療程	建議劑量為每日一次，每次 45 毫克，直到疾病惡化或出現無法		

	接受的毒性為止。
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：詳如表一。

綜合考量 ATC 分類、許可適應症、健保收載現況、療效實證比較資料、臨床治療指引建議後，本報告認為本品的主要參考品為與本品進行直接比較試驗的 gefitinib。

#### 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

另摘錄評議過程中相關論點於下，供作參考。

- (一) Dacomitinib 可提供病人額外的第一線治療選擇。相較於 gefitinib，dacomitinib 可顯著改善 PFS，但常見不良事件的發生率較高。
- (二) 加拿大 CADTH 接獲廠商提交的網絡統合分析結果顯示 dacomitinib 與其他 TKI（gefitinib、erlotinib 與 afatinib）相比，傾向於有改善的 OS 與 PFS 結果；英國 NICE 證據審查小組執行的網絡統合分析結果顯示 dacomitinib 與 afatinib 在改善 PFS 與 OS 的表現均無統計上顯著差異。但基於各試驗間的受試者特性（亞裔及腦部轉移病人佔比）與追蹤時間、後續治療等差異，各主要醫療科技評估組織皆認為無法藉此得出穩健的結論。

#### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

##### （一）直接比較試驗

本報告納入一項多國、多中心、開放式作業、第三期隨機對照試驗（ARCHER-1050），以呈現 dacomitinib 與 gefitinib 的相對療效與安全性。其受試對象為具有 EGFR 突變（exon 19 缺失或 exon 21 L858R 取代）且未經治療的晚期非小細胞肺腺癌成年病人，但排除具腦部轉移病史者。共納入 452 名受試者，亞裔佔 77%。

1. 主要療效指標方面，dacomitinib 組相較於 gefitinib 組可統計上顯著延長由獨立審查中心評估之 PFS，中位數分別為 14.7 個月及 9.2 個月（HR 0.59，95% CI 0.47 至 0.74， $p < 0.0001$ ）。在預設的階層統計檢定中，由於兩組 ORR 未達統計上顯著差異（75% 比 72%），故未正式針對 OS 進行檢定，兩組中位數分別為 34.1 個月及 26.8 個月（HR 0.760，95% CI 0.582 至 0.993）；其他療效評估結果詳如內文表

五。

2. PFS 及 OS 的次族群分析大致顯示相似的結果，其中值得注意的是亞裔族群似有較佳的 PFS 結果，但 OS 的結果則未顯示出亞裔與非亞裔族群有統計上明顯差異。

	PFS	OS
亞裔 (346 人)	0.51 (0.39 to 0.66)	0.812 (0.595 to 1.108)
非亞裔 (106 人)	0.89 (0.57 to 1.39)	0.721 (0.433 to 1.201)
Exon 19 del (267 人)	0.55 (0.41 to 0.75)	0.880 (0.613 to 1.262)
Exon 21 L858R (185 人)	0.63 (0.44 to 0.88)	0.707 (0.478 to 1.045)

\* Dacomitinib 相較於 gefitinib 的分析結果, HR (95% CI)。

3. 在生活品質方面，dacomitinib 相較於 gefitinib 顯著改善胸部疼痛，其他症狀控制在兩組間則為相似；另外，在不良事件方面，dacomitinib 組的生活品質相對較顯著受到腹瀉與口內炎影響。
4. 相較於 gefitinib 組，dacomitinib 組較常發生嚴重不良事件（27% vs. 22%），常見不良事件為腹瀉、甲溝炎與痤瘡樣皮膚炎；其中需調降劑量的比例亦較高（66% vs. 8%）；因不良事件退出試驗的比例則分別為 10% 及 7%。

## (二) 間接比較研究

本報告共納入 3 篇網絡統合分析研究，以提供 dacomitinib 與其他 EGFR TKI 的間接比較資訊。針對 dacomitinib 與 afatinib 相比，各研究結果皆顯示 dacomitinib 傾向有較佳的 PFS 及 OS 結果，但大多未有統計顯著差異。針對 dacomitinib 與 osimertinib 相比，由於 FLAURA 試驗之 OS 結果於各研究分析時尚未發表，多未能進行比較；而 PFS 比較結果則顯示 osimertinib 傾向有較佳結果，其中值得注意的是，在 Jia-Zhou Lin 等人於 2018 年發表的研究中，dacomitinib 為最佳治療的機率在全體及各次族群分析皆次於 osimertinib，僅在亞裔次族群分析優於 osimertinib。

## 四、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資料。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述主要醫療科技評估組織評估報告中所彙集的病友意見供作參考：肺癌的各種症狀如疼痛、虛弱與極度疲勞均對於日常生活產生非常嚴重的負面影響，病人與照護者對於治療的需求在於減輕症狀、維持生活品質以及停止或減緩病程。而本品能夠提供病人額外的第一線治療選擇。

此外，本案藥品於衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台接獲 1 筆由病友團體透過網路問卷蒐集的調查結果，提供 31 位肺癌病友對於肺癌治療困境及新治療期待的回覆意見。其中有 61% 病友期待新藥能有較佳的療效，39% 期待能改善副作用；整體而言，由於肺癌病人對抗癌細胞擴散的情況相當嚴峻，肺癌病友對藥物療效的重視程度高於副作用的減少；且由於肺癌已經發展相當多口服標靶藥物，癌細胞對藥物產生抗藥性成為肺癌病友最大的恐懼。

## 五、成本效益

### (一) 國內藥物經濟學研究

建議者提交一份國內藥物經濟學研究，以健保署觀點，評估 dacomitinib 用於 EGFR 突變晚期 NSCLS 第一線治療的成本效益，比較策略為 gefitinib、afatinib 及 erlotinib，另外，相對療效參數推估主要參考 ARCHER 1050 試驗及間接比較研究結果，成本參數主要納入直接醫療成本，並參考健保給付價格進行試算；此研究之基礎案例分析結果顯示，dacomitinib 相較於 gefitinib、afatinib 及 erlotinib 的 ICER 值分別為 103 萬元/QALY、97 萬元/QALY 及 135 萬元/QALY，而單因子敏感度分析顯示，dacomitinib 的整體存活時間相對風險比之推估對成本效益分析結果影響較大，dacomitinib 相對 gefitinib 及 erlotinib 的 ICER 值推估上限會超過 250 萬/QALY。

本報告認為建議者所提出國內藥物經濟學研究之研究主題與設計大致合宜，但因其部分相對療效參數係採用間接比較結果，本報告認為會因納入分析的不同試驗間受試者族群的差異性，而導致間接比較結果的不確定性；此外，建議者也未說明其推估之療效、安全性以及效用值參數是否能反映本土國情。

### (二) 其他經濟評估報告

加拿大 CADTH 於 108 年 5 月公告的評估報告中，指出依廠商申請價格估算，dacomitinib 相較於 gefitinib 未具成本效益，因此認為需調降價格。而英國 NICE 於 108 年 8 月公告的評估報告中，指出在廠商提供更大的折價後，dacomitinib 相較於 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 之校正後 ICER 應可低於 30,000 英鎊/QALY。

## 六、財務衝擊

(一) 建議者利用人口數推估資料及肺癌發生率等參數進行病人數推估，並假設其中約有兩成病人不會接受藥物治療，且依市場調查資料推估本品市占率有限，預估未來五年 (109 年到 113 年) 本品使用人數約為 260 人至 290 人；建議者進一步以 ARCHER 試驗之用藥時間推估本品平均使用 14.7 個月，預估本品年度藥費為第一年約 1.16 億元至第五年約 1.59 億元，並參考市場調查資料及臨床試驗資料推估 gefitinib(Iressa<sup>®</sup>)、erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>)及 afatinib(Giotrif<sup>®</sup>)的市占率及用藥時間，預估被本品取代的藥費合計為第一年約 1 億元至第五年約 1.1 億元，以此預估本品對健保整體財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 5,000 萬元。

(二) 本報告直接利用癌症登記資料中非小細胞肺癌人數統計資料推估目標族群人數，以及將評估時間校正為 110 年到 114 年，並依建議者推估本品市占率，預估未來五年本品使用人數約為第一年約 280 人至第五年約 330 人，年度藥費為第一年約 1.25 億元至第五年約 1.79 億元；而在取代藥費推估上，本報告參考 ARCHER 1050 試驗將 gefitinib 的用藥時間由 11 個月校正為 9.2 個月，以此預估本品取代 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 的藥費合計為第一年約 9,900 萬元至第五年約 1.17 億元，因此整體財務影響為第一年約 2,500 萬元至第五年約 6,200 萬元。此外，本報告認為建

議者財務影響推估最主要的不確定參數為本品市占率，因此若將本品市占率調高為 1 倍進行敏感度分析時，財務影響會提高為第一年約 5,100 萬至第五年約 1.23 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 109 年 6 月健保署藥品專家諮詢會議對本品之初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1.12 億元至第五年約 1.61 億元，對健保財務影響為第一年約 1,300 萬元至第五年約 4,400 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Vizimpro <sup>®</sup>	Iressa <sup>®</sup> （以研發廠牌為例）
主成分/含量	Dacomitinib 45 mg, 30 mg, 15 mg	Gefitinib 250 mg
劑型/包裝	膜衣錠；塑膠瓶裝、鋁箔盒裝	膜衣錠；鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01XE47	L01XE02
主管機關許可適應症	做為單一療法，適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人的第一線治療。	<ol style="list-style-type: none"> <li>適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。</li> <li>適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線治療。</li> </ol>
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> <li>限單獨使用於           <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)具有 EGFR -TK 基因突變之局部侵犯性或轉移(即第Ⅲ B、Ⅲ C 或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。</li> <li>(2)(略)</li> </ol> </li> </ol>

		<p>2. 使用注意事項</p> <p>(1)用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR -TK 基因突變檢測報告。</p> <p>(2)用於第二線以上用藥：(略)</p> <p>(3)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。</p> <p>(4)本藥品與 erlotinib (如 Tarceva) 及 afatinib (如 Giotrif)不得併用。</p>
健保給付價	擬訂中	1,037 元/錠
仿單建議劑量與用法	<p>建議劑量為每日一次口服 45 毫克。</p> <p>可伴隨食物或空腹服用。應避免同時併用氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 與 dacomitinib。可使用局部作用型制酸劑取代 PPI，或若是使用組織胺第 2 型 (H2) 受體拮抗劑者，在服用 H2 受體拮抗劑前至少 2 小時或使用後 10 小時，再服用 dacomitinib。</p>	劑量為 250 mg 錠劑，口服，每天一次，可空腹或與食物併用。
療程	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
每療程花費	擬訂中	每 4 週 29,036 元或 每 30 天 31,110 元
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
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)	於民國 108 年 5 月 31 日公告，有條件建議收載 dacomitinib 作為帶有表皮生長因子受體(EGFR)(exon 19 缺失或 exon 21 L858R 取代)突變之局部晚期且無法切除或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療，且病人需有良好的體能狀態，治療應持續至發生無法接受之毒性反應或疾病惡化。 ※收載條件：成本效果改善至可接受的程度。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 3 月 3 日止查無資料。
NICE (英國)	於民國 108 年 8 月 14 日公告，若廠商同意按照商業協議的藥價折扣供給藥品，則建議收載 dacomitinib 用於未曾接受治療的帶有表皮生長因子受體(EGFR)突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人。

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。

# 【肺欣妥膜衣錠 15 毫克、30 毫克、45 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 08 月 10 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

肺癌泛指發生於肺、支氣管與氣管之惡性腫瘤，為常見且高死亡率之癌症，根據衛生福利部發布之癌症登記報告[1]，2016 年台灣肺癌新診斷人數為 13,488 人，發生率為所有癌症別第三順位；因肺癌死亡人數為 9,372 人，死亡率在男性與女性族群均為所有癌症別第一順位。其診斷分類依照組織類型、治療策略和預後反應的不同，主要分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer) 和非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 兩大類，其中後者有三大主要類型：肺腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma) 與大細胞肺癌 (large cell carcinoma)。於 2016 年度，此三類肺癌之發生率共約佔肺癌總發生率之 83%，其中又以肺腺癌佔 68% 為最高[1]。若以新診斷案例之分期呈現，2016 年度報告中非小細胞肺癌依照臨床與病理整併期別的 11,225 筆案例中，第 III 期佔 1,472 例 (13.11%)，第 IV 期佔 5,821 例 (51.86%) [2]。

癌症分期是重要的預後指標，現行採用的肺癌分期標準是以美國癌症聯合委員會 (American Joint Committee of Cancer, AJCC) 於 2018 年公告啟用的第八版



癌症分期手冊[3, 4]，其基本架構延續過去版本，以腫瘤(T)本身的大小及位置、是區域淋巴結轉移(N)的侵犯程度與遠端器官轉移(M)的發生做為分期的綜合判斷依據，分期請參考表三。各項目詳細分期請如附錄一。

表三、美國癌症聯合委員會肺癌分期表

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a to c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a to c	N2	M0
	T2a to b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a to c	N3	M0
	T2a to b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

T: primary tumor; N: regional lymph nodes; M: distant metastasis

隨分子生物學的研究發展，除了早期的化學治療與放射治療，針對具有特定基因表現腫瘤的標靶治療亦陸續上市。常見用於非小細胞肺癌標靶治療的生物標記 (biomarker) 包括 EGFR、ROS1、BRAF、NTRK、HER2、MET、RET、RAS、PIK3CA、AKT1 和 PTEN 等[5]。其中表皮生長因子受體 (epidermal growth factor

receptor, EGFR) 發生變異的機率與人種、性別、吸菸習慣以及腫瘤類別高度相關，在女性、亞洲人以及肺腺癌的病人族群發生率顯著較高[6]。而一項 2004 年的研究亦指出台灣肺腺癌的病人 EGFR 突變的盛行率可達 55% [7]。若再細分 EGFR 突變的類型，第 19 外顯子缺失 (exon 19 deletion) 和第 21 外顯子 L858R 置換 (exon 21 L858R substitution) 約佔所有 EGFR 突變類型的 90% [8]。

非小細胞肺癌依照不同的分期與生物標記表現可使用手術、化學藥物治療 (以下簡稱化療)、放射治療 (以下簡稱放療) 與標靶治療。整體而言，第 I 期病人的首選治療為手術，若無法接受手術則可以放療；第 II 期病人亦以手術為首選，但依照手術中對於腫瘤型態、淋巴轉移、癌細胞殘存等因素，可搭配輔助治療 (adjuvant therapy) 如放療、化療等；第 III 期病人的治療主要依照腫瘤的位置、大小、可否手術切除、是否完全切除癌細胞以及特殊基因表現等因素排定一系列的療程，包括標靶治療、手術後評估搭配化療/放療的輔助療法、化療/放療後再手術切除或是根治性(definitive)放射治療加化療等；第 IV 期病人的治療需加入癌細胞遠端轉移的考量，以及病人既有疾病、體能狀況、病理組織與分子遺傳特徵等因素，以決定化療、放療、標靶治療或支持性療法等不同處置方式[9]。

根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2020 年 2 月發布之指引，具 EGFR 突變之已轉移或晚期非小細胞肺癌的第一線治療建議如下[9]: EGFR 突變的病人若已開始第一線全身性治療，可先完成療程。或可直接轉為使用 osimertinib( 首選)、erlotinib、afatinib、gefitinib、dacomitinib 或合併 erlotinib, ramucirumab 治療，或是非鱗狀細胞癌且無咳血症狀之病人可使用合併 erlotinib, bevacizumab 治療，直到病情惡化。

根據歐洲腫瘤醫學會 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 於 2018 年發布並於 2019 年 9 月更新之指引，具 EGFR 突變之已轉移或晚期非小細胞肺癌的第一線治療建議如下[10]: 診斷出第 IV 期具 EGFR 突變之非小細胞肺癌後，第一線治療可使用 osimertinib、gefitinib、erlotinib (可併用 bevacizumab 或 ramucirumab)、afatinib、dacomitinib 或合併 gefitinib, carboplatin, pemetrexed 治療，直到病情惡化。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本品 dacomitinib 是一種全人體表皮生長因子受體 (HER) (EGFR/HER1、HER2 和 HER4) 抑制劑，合併抗突變 EGFR 外加外顯子 19 缺失或外顯子 21 之 L858R 取代的作用。Dacomitinib 選擇性且不可逆地結合至其 HER 家族標靶，以提供更長時間的抑制。Dacomitinib 於 2019 年 12 月 5 日經主管機關核准上市，共有 3 種規格含量 (45 mg/tablet、30 mg/tablet 和 15 mg/tablet)，許可適應症為「做為單一療法，適用於具有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人的第一線治療」[11]。美商惠氏藥廠 (亞洲) 股份有限公司

台灣分公司(以下簡稱建議者)建議健保給付之適應症內容進一步定義病人期別為「第ⅢB、ⅢC或Ⅳ期」,且限縮腫瘤型態為「肺腺癌」,三種規格含量皆提出收載申請。

本品 ATC 碼為 L01XE47,分類屬於 WHO ATC/DDD 目錄中抗癌與免疫調節劑(L)→抗癌藥(L01)→其他抗癌藥物(L01X)→蛋白質激酶抑制劑(L01XE);在 L01XE 分類下,共列出 53 種成分[12]。

進一步於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁[11]搜尋,以與本品 ATC 前五碼「L01XE」相同之 52 種主成分為關鍵字,其中 37 種主成分已獲得我國藥品許可證;而另以「EGFR」做為適應症關鍵字並限制註銷狀態為「未註銷」,共獲得 15 種主成分(49 筆許可證);以「非小細胞肺癌」做為適應症關鍵字並限制註銷狀態為「未註銷」,共獲得 101 筆許可證。經逐筆檢視,僅 gefitinib、erlotinib、afatinib、osimertinib 與本品同樣獲准單獨用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌第一線治療之適應症。此外,bevacizumab 獲准合併療法之適應症,可併用 erlotinib 作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體(EGFR)活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。其相關許可適應症與給付規定詳如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市[11]與給付狀況[13]

ATC 分類碼/ 成分名	我國許可適應症 (與肺癌相關適應症)	劑 型	單位含量	健保現行給付條件 (與本建議案相關內容)
L01XE47 Dacomitinib (本案藥品)	做為單一療法,適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人的第一線治療。	膜 衣 錠	45 mg/tablet; 30, mg/tablet; 15 mg/tablet	建議收載中
L01XE02 Gefitinib	適用於先前已接受過化學治療後,但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)病患之第一線治療。	膜 衣 錠	250 mg/tablet	1. 限單獨使用於 (1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移(即第ⅢB、ⅢC 或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療,需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材

				<p>檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。</p> <p>(2)(略)</p> <p>2. 使用注意事項</p> <p>(1)用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR -TK 基因突變檢測報告。</p> <p>(2)(略)</p> <p>(3)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。</p> <p>(4)本藥品與 erlotinib（如 Tarceva）及 afatinib（如 Giotrif）不得併用。</p>
L01XE03 Erlotinib	<p>適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線治療。</p> <p>適用於已接受 4 個週期含 platinum-based 第一線化學療法且尚未惡化的局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。</p> <p>適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。</p>	膜衣錠	25 mg/tablet; 100 mg/tablet; 150 mg/tablet	<p>1. 限單獨使用於</p> <p>(1)適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移(即第ⅢB、ⅢC 或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。</p> <p>(2)~(4)(略)</p> <p>2. 使用注意事項</p>

				<p>(1)~(3)(略)</p> <p>(2)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。</p> <p>(3)本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 及 afatinib (如 Giotrif)不得併用。</p>
L01XE13 Afatinib	<p>適用於具有 EGFR TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療。</p> <p>適用於在含鉑類化學治療期間或之後惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌 (NSCLC)患者。</p>	膜衣錠	<p>20 mg/tablet;</p> <p>30 mg/tablet;</p> <p>40 mg/tablet;</p> <p>50 mg/tablet</p>	<p>1. 限單獨使用於：</p> <p>(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性(即第 III B、III C 期或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。</p> <p>(2)(略)</p> <p>2. 使用注意事項</p> <p>(1)用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性肺腺癌之第一線治療：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。</p> <p>(2)(略)</p> <p>(3)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記</p>

				<p>錄治療後相關臨床資料如追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。</p> <p>(4)使用本藥品後，除因耐受性不良否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。</p> <p>(5)本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 及 erlotinib (如 Tarceva)不得併用。</p>
L01EX35 Osimertinib	<p>適用於腫瘤具表皮生長因子受體 (EGFR) 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。</p> <p>適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。</p>	膜衣錠	40 mg/tablet; 80 mg/tablet	建議收載中
L01XC07 Bevacizumab	<p>與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。</p> <p>併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。</p>	注射劑	25 mg/ml	<p>無肺癌相關給付規定。</p> <p>限用於轉移性大腸或直腸癌、惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤。</p>

### 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)	於 2019 年 5 月 31 日公告，有條件建議收載。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 3 月 3 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2019 年 8 月 14 日公告，有條件建議收載。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)：於 2019 年 9 月 9 日公告，有條件建議收載。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 2 月 17 日收到建議者提出的送審資料。

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [14]

於 2020 年 3 月 3 日以「dacomitinib」為關鍵字於 CADTH/pCODR 網站搜尋，獲得一筆紀錄。此案為 pCODR 針對 dacomitinib 用於具 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人第一線治療之評估報告，內容摘錄如下：

Dacomitinib 在加拿大取得的許可適應症為用於具第 19 外顯子缺失或是第 21 外顯子 L858R 取代之 EGFR 突變局部晚期且無法切除或轉移性非小細胞肺癌成年病人第一線治療。加拿大建議者(Pfizer Canada Inc.)以相同的適應症申請給付。

pERC 評估 dacomitinib 時所參考的文獻主要為一項 dacomitinib 對照 gefitinib 之多國、多中心、隨機分派、開放性、第三期臨床試驗 ARCHER-1050，以及加拿大建議者提交的一項網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA)，以額外提供與合併 pemetrexed, cisplatin 療法、afatinib、erlotinib 及 osimertinib 之比較結果。

pERC 依序檢視了 ARCHER-1050 的受試者納入/排除條件、疾病無惡化存活期 (progression free survival, PFS)、整體反應率 (overall response rate, ORR) 與整體存活時間 (overall survival, OS)。其符合條件的受試者對象為 18 歲以上的新診斷或復發性(完成前導性或輔助治療後無疾病間隔[disease-free interval]至少 12

個月)非小細胞肺癌成年病人,須具有第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代之 EGFR 突變且尚未經治療。但排除有腦部轉移病史之病人。

試驗主要的療效指標為 PFS,結果顯示 dacomitinib 組相較於 gefitinib 組有統計上顯著的延長。其他療效指標方面,ORR 未有顯著差異,dacomitinib 組在 OS 的延長(34.1 個月比 26.8 個月)雖達到 p 值小於 0.05,但基於其統計策略之條件設定<sup>b</sup>,此結果不被視為具有顯著差異。加拿大建議者提交的 NMA 結果則顯示,dacomitinib 與其他 TKI (gefitinib、erlotinib 與 afatinib)相比,一致傾向於有改善的 OS 與 PFS 結果;但 pERC 亦指出不同試驗之間受試者族群的差異性(納入或排除腦部轉移病人)與 NMA 結果的不確定性(信賴區間寬廣且包含 null 值),使其無法很有信心地從 NMA 結果得到結論。

ARCHER-1050 試驗中,dacomitinib 組發生三級以上不良事件的機率較高(51%比 30%),常見不良事件為皮膚反應與腹瀉。臨床指引小組(clinical guidance panel)指出 dacomitinib 組的受試者相較於對照組調降劑量的比率較高,此結果應納入療效比較的考量,另指出醫師與病人均應完整了解本品毒性的處置,並應考慮額外的毒性監測。

兩位加拿大醫師(分別來自 Cancer Canada Ontario 與 Lung Cancer Canada [LCC])提供了臨床意見,其均認為 dacomitinib 具有與現行療法相近的安全性與病人耐受性,另顯著改善 PFS;即使使用本品必須先進行伴隨式診斷,但對肺癌病人進行 EGFR 突變檢驗在加拿大已是標準程序;整體而言,本品能夠提供病人另一種選項,但若未在價格方面有明顯的競爭優勢,不會全面替代現有療法。此外,醫師亦認為若用於治療有腦部轉移的病人族群,osimertinib 相較於本品是更適當的品項。兩個病友團體(分別來自 Ontario Lung Association 與 LCC)提供了病人意見,其強調疼痛、虛弱與極度倦怠是肺癌影響日常生活最大的症狀,而現有的療法包括類固醇、放療、化療甚至肺移植都只能提供有限度的緩解,且昂貴又有其他副作用。pERC 亦發現病人與照護者都希望能夠在最不影響日常生活的狀況下接受治療;此外,病人對於不斷上升的藥費也表達擔憂,認為應該要有更多市場競爭機制以維持醫療系統的永續性。

針對給付 dacomitinib 用於具第 19 外顯子缺失或是第 21 外顯子 L858R 取代之 EGFR 突變局部晚期且無法切除或轉移性非小細胞肺癌成年病人第一線治療,直到發生無法接受之毒性反應或疾病惡化之建議,pERC 認為本品相較於 gefitinib 在 PFS 獲得顯著改善,毒性是可處理的但並非不顯著,且未明顯減損生活品質,惟未有足夠證據支持 OS 的改善。基於前述結果,pERC 認為 dacomitinib 具淨臨床效益,加上可在家口服接受治療,係符合病人族群之需求。但建議者提出之建

<sup>b</sup> ARCHER-1050 試驗設計為依序檢定 PFS、ORR 及 OS;若 PFS 具統計顯著差異,將接續檢定 ORR;若 ORR 具統計顯著差異,再接續檢定 OS。



議給付價相較於 gefitinib 無法達到成本效果要求，且由於與 afatinib 及 erlotinib 之間接比較結果具有不確定性，亦不被認為具有成本效果；因此 pERC 評估結論為本品須在成本效果改善至可接受程度後，始建議給付。

## (二) PBAC (澳洲)

至 2020 年 3 月 3 日止，澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 未釋出相關評估報告。

## (三) NICE (英國) [15]

2020 年 3 月 3 日在 NICE 網站以「dacomitinib」為關鍵字搜尋，獲得 1 筆 dacomitinib 用於未經治療之 EGFR 突變非小細胞肺癌病人之報告，其療效評估內容摘錄如下：

Dacomitinib 在英國的許可適應症為局部晚期或遠端轉移之 EGFR 突變非小細胞肺癌成年病人的第一線治療。

NICE 評估本品時，用於相同適應症的 TKI 藥品已有 erlotinib、gefitinib 與 afatinib。其中第二代 TKI 藥品 afatinib 因其可延長 PFS 的特性，是英格蘭國民健康服務 (National Health Service, NHS) 臨床使用量最多的品項，但同時因其較常發生不良事件的特性，通常僅用於具有良好體能狀態的病人；臨床專家認為 dacomitinib 也將處於這樣的情況。不過，考量 erlotinib 及 gefitinib 也是臨床實務中會使用的藥品，NICE 認為 erlotinib、gefitinib 與 afatinib 均可做為 dacomitinib 的比較品。

NICE 評估 dacomitinib 時主要的參考資料為一項多中心、開放性的第三期隨機分派臨床試驗 ARCHER-1050。其受試者納入條件為未經治療的局部晚期或遠端轉移之 EGFR 突變 (exon 19 deletion 或 exon 21 L858R substitution) 非小細胞肺癌成年病人，並以獨立審查委員會評估之 PFS 做為主要療效指標，OS、ORR、反應時間、不良事件、至治療失敗時間與健康相關生活品質做為次要療效指標。相較於比較品申請給付時提供的文獻<sup>c</sup>，僅有 dacomitinib 提供以 gefitinib (第一代 EGFR-TKI) 做為對照組之文獻資料；整體而言，評議委員會認為 ARCHER-1050 為一項設計完善並具有高證據品質的試驗。

試驗執行方面，證據審查小組 (evidence review group, ERG) 注意到 dacomitinib 組相較於 gefitinib 組的女性受試者比例較高 (分別佔 64.3% 及 55.6%)，

<sup>c</sup> 比較品 erlotinib、gefitinib 與 afatinib 均僅提供與化療相比的文獻資料。

而過去有些研究顯示女性使用 EGFR-TKI 的效果優於男性，因此可能導致研究結果有利於 dacomitinib 組。但臨床醫師不認為性別是重要的因素。整體而言，評議委員會仍認為受試者分配達到平衡。

ARCHER-1050 試驗結果顯示 dacomitinib 相較於 gefitinib 能夠顯著改善 PFS（中位數分別為 14.7 個月及 9.2 個月，HR<sup>d</sup> 0.589，95% CI<sup>e</sup> 0.47 至 0.74），探索性分析亦顯示 OS 的改善（兩組中位數分別為 34.1 個月及 26.8 個月，HR 0.760，95% CI 0.58 至 0.99）。雖然廠商強調從 Kaplan-Meier 整體存活曲線上可看到 dacomitinib 組與 gefitinib 組在第 11 個月有交叉（可能在第 36 個月也有），可能代表 dacomitinib 使用於特定次族群的效果較差，但評議委員會仍認同 dacomitinib 相較於 gefitinib 能夠改善 PFS 與 OS。然而針對 OS 的改善，評議委員會亦指出受試者在停用試驗藥品後，後續接受治療的種類與比例未能反映英國臨床實務情況，因此不確定後續療法如何影響兩組之間的 OS 結果。

安全性方面，評議委員會注意到在常見不良事件方面，dacomitinib 相較於 gefitinib 有較高的發生率，亦有較多受試者必須調低劑量（分別有 66.1% 及 8.0%）。與 afatinib 的經驗類似，第二代的 EGFR-TKI 都會造成較多的不良事件，臨床專家亦表示充分了解兩代藥品間的差異，會依據病人的 ECOG 體能分數<sup>f</sup>選擇藥物，而這些不良事件在臨床上雖能有效控制，但也減損病人生活品質。評議委員會認同 dacomitinib 會造成較多不良事件且有較高比例的受試者必須調降劑量，並認為不良事件對病人生活品質的影響及連帶耗用的醫療資源皆應在成本效果分析中充分表現。

評議委員會針對 ARCHER-1050 試驗的外推性進行評估，認為其結果能夠充分反映英國國情。試驗中針對 EGFR 突變雖只納入第 19 外顯子缺失與第 21 外顯子 L858R 取代兩種類型，但這兩種突變約占 EGFR 突變的 90%，且大多數試驗也僅納入這兩種類型的病人。雖然亞裔族群為主要受試者族群，且研究中針對種族的次族群分析結果顯示 dacomitinib 相對於 gefitinib 在亞裔族群更顯著改善 PFS，但 OS 的結果未顯示出亞裔與非亞裔族群有明顯差異。評議委員會認為 ARCHER-1050 研究設計很重要的特點為排除了腦部轉移的病人，但 EGFR 突變的病人有一定比例會發生腦部轉移，且這類病人的預後通常較差。相較於 ARCHER-1050，afatinib 與 gefitinib 對照的 LUX-Lung 7 試驗未排除腦部轉移的病人，而其受試者中有 16% 為腦部轉移的病人。

建議者進行了一項網絡統合分析以比較 dacomitinib 與其他比較品(erlotinib 及 afatinib)，其研究方法採用 fractional polynomial network meta-analysis 以反應治

<sup>d</sup> 風險比 (hazard ratio, HR)。

<sup>e</sup> 95% 信賴區間 (95% confidence interval)。

<sup>f</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

療過程中隨時間變化的風險比。基於臨床專家意見及過去評議結果，評議委員會同意建議者對於 gefitinib 與 erlotinib 療效相等的假設。而關於 dacomitinib 與 afatinib 的比較，廠商採用 LUX-Lung 7 試驗結果；對此 ERG 關心兩試驗之間病人背景資料的差異，特別是不同的亞裔族群佔比以及是否納入腦部轉移的病人；另外以 fractional polynomial 外推 PFS 與 OS 的結果可能有 overfitting 的風險。因此評議委員會認為此項 NMA 的結果具有高度不確定性。ERG 另外以固定效益 (fixed-effects) 模式進行了一項 NMA，納入 ARCHER-1050 與 LUX-Lung 7 兩項研究，比較 dacomitinib 與 afatinib 的療效，其結果顯示兩者在改善 PFS 與 OS 的表現均無顯著差異 (PFS HR 0.80, 95% CI 0.57 to 1.12; OS HR 0.88, 95% CI 0.61 to 1.29)，但同時也指出由於兩項試驗的受試者背景資料差異，其作出的分析結果具有不確定性。

根據以上研究證據的檢視，NICE 表示在建議者能夠依照其商業協議（藥價折扣為商業機密）供給藥品的條件下，建議給付 dacomitinib 用於 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人之第一線治療。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [16]

SMC 於 2019 年 9 月 9 日發布一份 dacomitinib 做為單一療法，用於 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人第一線治療的評估報告。

其評估的文獻來源主要為一項多國多中心、開放性、隨機分派第三期臨床試驗 (ARCHER-1050)。其收納受試者的標準為新確診或復發之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人，具有第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代之 EGFR 突變，必須有至少一處可測量病灶且 ECOG 體能分數為 0 或 1 分。受試者隨機分派至接受每日 dacomitinib 45 mg 或 gefitinib 250 mg 口服治療直到疾病惡化、更換療法、無法忍受的毒性、低順服性 (non-compliance)、退出試驗或死亡為止。隨機分派的分層因子包括種族 (日裔、中國裔、其他亞裔與其他) 與 EGFR 突變類型 (第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代)。

其主要療效指標為由獨立審查中心 (independent radiological central, IRC) 評估之 PFS，結果顯示 dacomitinib 相較於 gefitinib 顯著延長 PFS (中位數 14.7 個月 vs 9.2 個月, HR 0.59, 95% CI 0.47 to 0.74,  $p < 0.0001$ )。次族群分析結果亦有相似的結果，除了在非亞裔族群中，HR 0.89 (95% CI 0.57 to 1.39) 未達統計顯著。次要療效指標方面，ORR 在 dacomitinib 與 gefitinib 組分別為 75% 與 72% ( $p=0.388$ )；OS 追蹤結果顯示 dacomitinib 組與 gefitinib 組中位數分別為 34.1 個

月與 26.8 個月 (HR 0.76, 95% CI 0.58 to 0.99), 但因為 ORR 差異未達顯著, 因此未計算 OS 分析結果之 p 值。其他次要療效指標如反應持續時間中位數 (median duration of response) 與至治療失敗時間 (time to treatment failure) 均顯示 dacomitinib 組的數值較長於 gefitinib 組。

另外建議者提供了間接比較的資料, 以 CTONG 0901 試驗結果為背景, 假設 gefitinib 與 erlotinib 的療效無顯著差異; 並且進行一項 fractional polynomial NMA, 使用 ARCHER-1050 與 LUX-Lung 7 兩項試驗的結果比較 dacomitinib 與 afatinib 的 PFS 與 OS。根據其分析結果, 建議者認為 dacomitinib 在這兩項指標上優於其他三項參考品。

安全性方面, dacomitinib 與 gefitinib 的嚴重不良事件發生率分別為 27% 與 22%, 其中與治療相關者則為 9.3% 與 4.5%; 治療中斷的發生率分別為 78% 與 54%, 因毒性而必須調整劑量的比率則為 dacomitinib 組 66% (38% 降為每日 30 毫克, 28% 降為每日 15 毫克) 與 gefitinib 組 8.0% (降為隔日服用一次)。常見的不良事件中, dacomitinib 組發生的機率均高於 gefitinib 組, 如腹瀉 (87% vs 56%)、甲溝炎 (62% vs 20%)、痤瘡狀皮膚炎 (49% vs 29%) 與口腔炎 (44% vs 18%)。Dacomitinib 與 gefitinib 最常見的嚴重不良事件為疾病惡化 (3.5% vs 4.9%)、嚴重腹瀉 (2.2% vs 0%) 與肋膜積水 (2.2% vs 0.9%)。

EGFR-TKI 是目前有 EGFR 突變之局部晚期或轉移的非小細胞肺癌第一線療法, 蘇格蘭目前已給付 gefitinib、erlotinib 與 afatinib 三種成分, 另 osimertinib 亦已於評估本案前獲得相同適應症許可。委員會認為 dacomitinib 的主要試驗 ARCHER-1050 具有幾項限制: 首先其為開放性試驗, 雖然 PFS 由獨立審查中心評估可避免偏誤, 但其他主觀指標如生活品質與不良事件仍無法避免; 且其 OS 評估未分析後續療法之比較, 亦可能對結果產生影響; 受試者的排除條件包括第 19 外顯子缺失與第 21 外顯子 L858R 取代以外的 EGFR 突變類型以及發生腦部轉移的病人, 委員會認為這些因素使得研究的結果外推性受到限制。

委員會認為在參考品比較上, dacomitinib 缺乏與 erlotinib 及 afatinib 的直接比較, 而後兩者在蘇格蘭都較 gefitinib 更廣泛使用。建議者執行一項 fractional polynomial NMA 間接比較並認為 dacomitinib 的 PFS 與 OS 均優於其他三個參考品; 但此分析具有數項限制, 包括不同試驗之間的設計與追蹤時間長度均不相等, 且受試者的納入排除條件亦不相同, 特別是 ARCHER-1050 未納入腦部轉移的病人, 與 LUX-Lung 7 亞洲族群的比例不同以及停藥後後續治療選擇的差異均使 OS 分析結果的不確定性提高。而 NMA 未納入比較的生活品質與安全性亦可能具有臨床意義。綜合以上考量, 委員會認為間接比較的不確定性高, 無法得出 dacomitinib 優於 afatinib 的結論。

整體而言，dacomitinib 若納入給付可提供此類適應症病人多一個第一線治療的選項，相對於 gefitinib，雖然 dacomitinib 會增加安全性的風險但亦顯著延長 PFS，委員會建議在與廠商完成病人用藥可近性方案（patient access scheme）協議後將本品納入 NHSScotland 給付。

## 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	具 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 成年病人
Intervention	Dacomitinib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機分派試驗、系統性文獻回顧或統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 3 月 3 日，以 dacomitinib、Vizimpro、EGFR mutation、non-small cell lung cancer（NSCLC）等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### (2) 搜尋結果

在 PubMed、Embase 與 Cochrane Library 搜尋後，共獲得 116 篇文獻，排除與本品無關以及不符研究設計條件之文獻後，共納入兩篇臨床試驗研究結果與三篇網絡統合分析，共五篇文獻。

#### 隨機分派臨床試驗

兩篇臨床試驗研究結果為 ARCHER-1050 臨床試驗相關研究報告[17, 18]，為本品第三期隨機分派臨床試驗，其內容摘錄如下：

此研究為一項多國多中心、隨機分派的開放性第三期臨床試驗。受試者納入標準為具有 EGFR 突變之新診斷或復發性<sup>§</sup>第 IIIB/IV 期非小細胞肺腺癌成年病人，

<sup>§</sup> 完成前導性或輔助治療後無疾病間隔（disease-free interval）至少 12 個月才出現疾病復發。

應至少有一個病灶為未經放射治療且依照 RESIST 1.1<sup>h</sup>評估為可測量者。其中 EGFR 突變限於第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代兩種類型，且不限是否有 T790M 突變；年齡限制在日本與韓國為 20 歲以上，其他國家為 18 歲以上；ECOG 體能評分應為 0 或 1 分。排除條件包括病灶混有小細胞肺癌、非典型 EGFR 突變類型、腦部/軟腦膜轉移病史、瀰漫性肺炎或間質性肺病、曾使用過其他 EGFR-TKI 或未控制的心血管疾病。

受試者以 1:1 的比例隨機分派至接受每日一次 dacomitinib 45 mg 或 gefitinib 250 mg 的治療，其隨機分派加入種族（日裔、中國裔、其他亞裔與其他種族）以及 EGFR 突變類型（第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代）的分層。每次治療以 28 天為一個週期，若有第 3 級以上與治療相關之不良事件，dacomitinib 可調降劑量至 30 或 15mg；gefitinib 組可調整頻次為每兩天一次。治療終點為疾病惡化、改用其他治療方法、無法忍受的毒性、病人無順服性（non-compliance）、病人退出試驗或死亡。試驗設計的主要療效指標為由獨立審查中心評估之無惡化存活時間（PFS），次要指標包括醫師評估之 PFS、獨立審查中心與醫師評估之客觀緩解率（objective response rate, ORR）、整體存活率（OS）、30 個月存活率、安全性指標與病人生活品質。

此研究共納入 227 名 dacomitinib 組受試者與 225 名 gefitinib 受試者，其中亞裔分別佔 75% 與 78%。兩組受試者在性別分布有較明顯差異，dacomitinib 組的女性受試者比例較高（64% vs 56%），其他特性如年齡、種族、疾病分期與 EGFR 突變類型分布均相近。治療時間中位數在 dacomitinib 組與 gefitinib 組分別為 15.3 個月與 12 個月，PFS 追蹤時間中位數分別為 22.1 個月與 23.0 個月。

由獨立審查中心評估的 PFS 顯示，dacomitinib 組中位數達到 14.7 個月（95% CI 11.1 to 16.6），gefitinib 組為 9.2 個月（95% CI 9.1 to 11.0），風險比為 0.59（95% CI 0.47 to 0.74,  $p < 0.0001$ ），達到統計上顯著差異，PFS 的次族群分析亦顯示一致的傾向。而客觀緩解率之結果，dacomitinib 組與 gefitinib 組分別為 75% 與 72%（ $p = 0.4234$ ），未達統計上差異。進一步以 EGFR 突變類型區分評估客觀緩解率，在第 19 外顯子缺失次族群 dacomitinib 組與 gefitinib 組的客觀緩解率分別為 76% 與 70%（ $p = 0.2541$ ）；在第 21 外顯子 L858R 取代次族群則分別為 73% 與 74%（ $p = 0.9025$ ）。

整體存活期在另一篇文獻中[18]報告，dacomitinib 組與 gefitinib 組追蹤時間中位數分別達到 31.1 與 31.4 個月後，兩組分別有 103 人（45.4%）與 117 人（52.0%）死亡。整體存活率中位數分別為 34.1 個月（95% CI 29.5 to 37.7）與 26.8 個月（95% CI 23.7 to 32.1），風險比為 0.760（95% CI 0.582 to 0.993）。雖然研究設計未納入足夠人數的受試者進行具效力的次族群分析，但初步分析結果仍顯示在不同次族

<sup>h</sup> Response evaluation criteria in solid tumors version 1.1。

群之間 dacomitinib 組延長 OS 的效果大致傾向較佳。Dacomitinib 組與 gefitinib 組的 OS 中位數在亞裔次族群分別為 34.2 個月 (95% CI 30.1 to NR<sup>i</sup>) 與 29.1 (95% CI 25.2 to NR)，風險比 0.812 (95% CI 0.595 to 1.108)。在停止試驗用藥的受試者中，dacomitinib 組分別有 63/113 (55.8%) 與 22/113 (19.5%) 名受試者繼續使用化學治療與第三代 EGFR-TKI；gefitinib 組分別有 80/140 (57.1%) 與 25/140 (17.9%) 名受試者使用化學治療與第三代 EGFR-TKI。

表五、ARCHER-1050 之療效指標結果比較

	Dacomitinib	Gefitinib	風險比 (95% CI)	p 值
Data cutoff date: 2016 年 7 月 29 日				
治療時間中位數 (月)	15.3	12.0	-	-
追蹤時間中位數 (月)	22.1	23.0	-	-
PFS 中位數 (月)	14.7	9.2	0.59 (0.47 to 0.74)	<0.0001
男性	-	-	0.72 (0.51 to 1.02)	-
女性	-	-	0.50 (0.37 to 0.67)	-
亞裔	-	-	0.51 (0.39 to 0.66)	-
非亞裔	-	-	0.89 (0.57 to 1.39)	-
Exon 19 del	16.5	9.2	0.55 (0.41 to 0.75)	-
Exon 21 L858R	12.3	9.8	0.63 (0.44 to 0.88)	-
客觀緩解率 (%)	75%	72%	-	0.4234
反應持續時間中位數 (月)	14.8	8.3	0.40 (0.31 to 0.53)	<0.0001
Data cutoff date: 2017 年 2 月 17 日				
追蹤時間中位數 (月)	31.1	31.4	-	-
OS 中位數 (月)	34.1	26.8	0.760 (0.582 to 0.993)	-
亞裔	34.2	29.1	0.812 (0.595 to 1.108)	0.1879
非亞裔	29.5	20.6	0.721 (0.433 to 1.201)	0.2073
Exon 19 del	34.1	NR	0.880 (0.613 to 1.262)	0.4862
Exon 21 L858R	32.5	23.2	0.707 (0.478 to 1.045)	0.0805

安全性方面，嚴重不良事件發生率在 dacomitinib 組為 27%，常見不良事件為腹瀉(87%)、甲溝炎(62%)、痤瘡樣皮膚炎(49%)及口腔炎(44%)，常見嚴重不良事件為痤瘡樣皮膚炎 (14%)、嚴重腹瀉 (8%) 與甲溝炎 (7%)；嚴重不良事件發生率在 gefitinib 組為 22%，常見不良事件為腹瀉(56%)、ALT 上升(39%)與 AST<sup>j</sup> 上升(36%)，常見嚴重不良事件為 ALT 上升 (8%) 與 AST 上升 (4%)。劑量調整方面，dacomitinib 組共有 150 人 (66%) 降低劑量，其中 87 人 (38%) 降到每天 30 mg，63 人 (28%) 降至每天 15 mg；gefitinib 組則有 18 人 (8%) 將劑

<sup>i</sup> NR: not reached

<sup>j</sup> ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase

量調整為每兩天服用 250 mg。試驗過程中，dacomitinib 組共有 22 人（10%）因不良事件退出試驗，主要因為皮膚與皮下症狀與腸胃道症狀，並且有兩人分別因為嚴重腹瀉與肝膽疾病死亡；gefitinib 組則有 5 人（7%）因不良事件退出試驗，主要因為 AST 與 ALT 上升，有一人因乙狀結腸憩室炎併發肺炎死亡。另外在試驗期間，dacomitinib 組有 1 名受試者發生腦部轉移，gefitinib 組有 11 名。

病人自述生活品質以 QLQ-C30、QLQ-LC13 及 EQ-5D 三項問卷作為評估方法，超過 90% 的受試者完成絕大多數的題目。試驗以指標分數差異大於 10 分作為具有臨床意義的界線。在症狀改善上，dacomitinib 在胸部疼痛減輕的表現優於 gefitinib（-10.24 vs -7.44， $p=0.0235$ ），其他症狀則兩者改善的幅度相似。但在不良事件的表現上，dacomitinib 的腹瀉（19.88 vs 7.32， $p<0.0001$ ）與口內炎（15.09 vs 3.51， $p<0.0001$ ）相較於 gefitinib 顯著影響病人的生活品質。病人自述生活品質的綜合評分結果則認為 dacomitinib 相較於 gefitinib 對於生活品質負面影響較大（0.20 vs 4.94， $p=0.0002$ ），但未達臨床上的顯著差異。相關結果詳如表六。

表六、病人自述生活品質差異

	Dacomitinib	Gefitinib	p 值
胸部疼痛	-10.24	-7.44	0.0235
呼吸困難	-4.89	-4.81	0.9411
咳嗽	-13.61	-12.28	0.3440
手臂肩膀疼痛	-5.58	-4.34	0.2854
其他部位疼痛	-4.05	-5.49	0.3288
腹瀉	19.88	7.32	<0.0001
口內炎	15.09	3.51	<0.0001

分數為與基期相比之結果，減少表示生活品質改善

整體而言，作者認為 dacomitinib 提供優於 gefitinib 的療效，其效果主要展現在 PFS 與反應持續時間的顯著延長。安全性方面，dacomitinib 引起的不良事件數量與嚴重度都高於 gefitinib，受試者必須調降劑量的比例也顯著較高，但作者認為發現的不良事件大都可透過預防性投藥或事後治療得到有效控制。而此研究的限制包括開放性試驗可能造成的偏誤、未納入具腦部轉移病史的病人、dacomitinib 組的女性受試者比例偏高。但作者認為透過獨立審查中心判斷腫瘤反應與透過次族群分析結果解讀，以上限制均不致於造成研究結果的嚴重誤差。

#### 系統性文獻回顧暨統合分析

納入評估的 3 篇網絡統合分析中，有 1 篇比較所有具 EGFR 突變之晚期非小細胞肺癌適應症第一線療法的相對療效並進行次族群分析；另 2 篇比較不同 EGFR-TKI 用於 EGFR 突變非小細胞肺癌第一線治療之相對療效，其中 1 篇有進



行次族群分析，1 篇僅收錄針對 EGFR 突變非小細胞肺癌病人的臨床試驗。

### 1. Yi Zhao (2019)[19]

此篇網絡統合分析納入以具有 EGFR 突變之第 III/IV 期或復發非小細胞肺癌病人為受試者的隨機對照試驗，比較至少兩種第一線療法並且至少包含以下一種療效或安全性指標：PFS、OS、ORR 或三級以上不良事件。並排除 EGFR 突變非小細胞肺癌僅作為次族群研究、以 EGFR-TKI 做為維持治療或輔助治療或化療之接續治療、或納入未經監管機關許可療法之臨床試驗。此分析最後納入 18 項臨床試驗<sup>k</sup>共 4,628 名受試者，進行療效與安全性比較，並針對 EGFR 突變類型（第 19 外顯子缺失或第 21 外顯子 L858R 取代）進行次族群分析。

所有臨床試驗均納入 PFS 與 OS 分析，10 項臨床試驗納入客觀反應率分析，11 項臨床試驗納入嚴重不良事件分析。整體而言，osimertinib 在 PFS 與 OS 均為最優傾向的藥品，而三級以上不良事件發生率則以 afatinib 最高。本品與其他 EGFR-TKI 在研究中的比較結果詳如表七及表八，若數字小於 1 表示比較結果前者傾向優於後者。

表七、全體 EGFR-TKI 療效與安全性比較

EGFR-TKI 比較	Hazard Ratio (95% CI)
無惡化存活期 (PFS)	
Osimertinib vs <b>Dacomitinib</b>	0.74 (0.55 to 1.00)
<b>Dacomitinib</b> vs Afatinib	<b>0.70 (0.52 to 0.95)</b>
<b>Dacomitinib</b> vs Erlotinib	<b>0.65 (0.48 to 0.87)</b>
<b>Dacomitinib</b> vs Gefitinib	<b>0.59 (0.47 to 0.75)</b>
整體存活期 (OS)	
<b>Dacomitinib</b> vs Osimertinib	1.21 (0.83 to 1.76)
Afatinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.10 (0.79 to 1.54)
Erlotinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.33 (0.94 to 1.87)
三級以上不良事件	
Osimertinib vs <b>Dacomitinib</b>	0.33 (0.05 to 2.17)
<b>Dacomitinib</b> vs Afatinib	1.33 (0.20 to 7.72)
<b>Dacomitinib</b> vs Erlotinib	1.75 (0.27 to 9.00)
<b>Dacomitinib</b> vs Gefitinib	2.48 (0.60 to 10.32)

<sup>k</sup> 共納入 osimertinib、dacomitinib、afatinib、erlotinib、gefitinib、icotinib、erlotinib 合併 bevacizumab 治療、gefitinib 合併 pemetrexed 複方化療、以 pemetrexed 為主的化療及不含 pemetrexed 的化療。以下主要針對台灣已給付之 EGFR-TKI 呈現比較結果。

表八、EGFR 突變類型分析之次族群比較

第 19 外顯子缺失	
無惡化存活期 (PFS)	Hazard Ratio (95% CI)
Osimertinib vs <b>Dacomitinib</b>	0.73 (0.50 to 1.06)
<b>Dacomitinib</b> vs Afatinib	0.72 (0.48 to 1.07)
<b>Dacomitinib</b> vs Erlotinib	<b>0.64 (0.42 to 0.96)</b>
<b>Dacomitinib</b> vs Gefitinib	<b>0.55 (0.41 to 0.74)</b>
整體存活期 (OS)	
<b>Dacomitinib</b> vs Afatinib	1.33 (0.70 to 1.81)
<b>Dacomitinib</b> vs Erlotinib	0.75 (0.43 to 1.30)
<b>Dacomitinib</b> vs Gefitinib	0.88 (0.60 to 1.27)
第 21 外顯子 L858R 取代	
無惡化存活期 (PFS)	Hazard Ratio (95% CI)
<b>Dacomitinib</b> vs Osimertinib	1.21 (0.76 to 1.90)
Afatinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.24 (0.77 to 1.99)
Erlotinib vs <b>Dacomitinib</b>	<b>1.66 (1.02 to 2.69)</b>
Gefitinib vs <b>Dacomitinib</b>	<b>1.58 (1.11 to 2.25)</b>
整體存活期 (OS)	
Afatinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.43 (0.87 to 2.38)
Erlotinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.30 (0.71 to 2.38)
Gefitinib vs <b>Dacomitinib</b>	1.41 (0.95 to 2.08)

此研究結果顯示 osimertinib 與 gefitinib 合併 pemetrexed 複方化療為兩種傾向於提供最佳療效的第一線療法，而 EGFR-TKI 的安全性整體而言又高於化療。而此研究的限制如同多數 NMA，受限於不同臨床試驗的設計差異、追蹤時間長短而具有不可避免的異質性，且此研究收錄的 FLAURA 試驗 (osimertinib vs gefitinib 或 erlotinib) 當時的 OS 數據仍未達到研究終點，因此選擇以 PFS 做為主要研究指標。

## 2. Jia-Zhou Lin (2018)[20]

此研究以 5 種 EGFR-TKI<sup>1</sup> 為比較對象，納入以不同 EGFR-TKI 直接比較或 EGFR-TKI 與化療比較，用於 EGFR 突變非小細胞肺癌病人第一線治療的試驗並排除 EGFR-TKI 與化療的複合式療法，進行不同 EGFR-TKI 在全體與次族群的 PFS 分析。最後共納入 9 項臨床試驗，作者先進行異質性分析，發現高異質性的主要來源是 EGFR-TKI 與化療比較的試驗。

<sup>1</sup> 以 gefitinib 與 erlotinib 為標準治療，與 afatinib、dacomitinib 及 osimertinib 進行比較。

研究將 gefitinib 與 erlotinib 共同視為標準療法，在全體與次族群中，針對 PFS 結果，分別與 osimertinib、dacomitinib 及 afatinib 進行比較以及優勢比序；結果顯示除了在亞裔族群中 dacomitinib 為最具優勢的成分 (P-score 75, HR 0.75, 95% CI 0.43 to 1.29) 之外，全體或是其他次族群比序均以 osimertinib 為最優，dacomitinib 為次優，分析結果詳如表九。

表九、EGFR-TKI 之 PFS 全體與次族群分析

	N	Rank1 p-score, % HR (95% CI)	Rank2 p-score, % HR (95% CI)	Rank3 p-score, % HR (95% CI)
Total	3,145	Osimertinib 91 0.71 (0.54 to 0.95)	<b>Dacomitinib</b> 78 0.80 (0.60 to 1.06)	Afatinib 46 0.96 (0.86 to 1.17)
Female	1,749	Osimertinib 88 0.67 (0.46-1.00)	<b>Dacomitinib</b> 79 0.74 (0.50 to 1.09)	Afatinib 44 0.97 (0.75 to 1.26)
Asian	2,421	<b>Dacomitinib</b> 75 0.75 (0.43 to 1.29)	Osimertinib 71 0.77 (0.45 to 1.34)	Afatinib 65 0.84 (0.60 to 1.17)
Nonsmoker	1,876	Osimertinib 87 0.71 (0.50 to 1.01)	<b>Dacomitinib</b> 81 0.75 (0.52 to 1.06)	Afatinib 40 1.01 (0.79 to 1.29)
Del19*	1,560	Osimertinib 91 0.69 (0.54 to 0.90)	<b>Dacomitinib</b> 78 0.77 (0.59 to 1.00)	Afatinib 49 0.92 (0.77 to 1.11)

\* Del19: 第 19 外顯子缺失

作者認為，EGFR-TKI 在女性、亞裔與非吸菸者族群的效果更高，但整體而言 dacomitinib 與 afatinib 與第一代 EGFR-TKI 在 PFS 未能呈現統計上的顯著差異。研究限制方面，不同試驗之間的異質性偏高且納入研究的試驗較少，而由於 FLAURA 試驗時程的關係，此研究未能呈現整體存活期的結果。

### 3. Franek (2019)[21]

此研究以比較 6 種 EGFR-TKI<sup>m</sup>與合併 erlotinib、bevacizumab 治療為研究目標，納入以 EGFR 突變局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人為受試者之隨機分派臨床試驗。其指標必須包括 OS 與 PFS。

研究納入 15 項臨床試驗，包括 2,690 名受試者，並且在基本網路 (base case network) 中僅納入 osimertinib、afatinib、dacomitinib、gefitinib 與 erlotinib 等 5 種 EGFR-TKI 共 5 個臨床試驗<sup>n</sup>進行比較，其中 FLAURA 試驗截至此研究進行為止仍無 OS 資訊，因此 osimertinib 僅納入 PFS 比較。

<sup>m</sup> Gefitinib、erlotinib、icotinib、afatinib、dacomitinib 與 osimertinib。

<sup>n</sup> ARCHER 1050、ENSURE、FLAURA、LUX-Lung 6 與 LUX-Lung 7。

PFS 比較中，osimertinib 為最優選項，顯著優於 afatinib、erlotinib 與 gefitinib，並且傾向優於 dacomitinib；而 dacomitinib 顯著優於 gefitinib 及 erlotinib，傾向優於 afatinib。OS 比較中，dacomitinib 傾向優於 afatinib、erlotinib 與 gefitinib，但無統計顯著差異。分析結果詳如表十。

表十、Dacomitinib 與其他 EGFR-TKI 之 PFS 與 OS 比較

無疾病惡化存活期(PFS)	HR (95% CI)
Dacomitinib vs osimertinib	1.31 (0.96 to 1.81)
Dacomitinib vs afatinib	0.80 (0.57 to 1.13)
Dacomitinib vs erlotinib	0.48 (0.25 to 0.91)
Dacomitinib vs gefitinib	0.59 (0.47 to 0.74)
整體存活期(OS)	
Dacomitinib vs afatinib	0.89 (0.61 to 1.29)
Dacomitinib vs erlotinib	0.81 (0.45 to 1.47)
Dacomitinib vs gefitinib	0.76 (0.58 to 0.99)

安全性指標部分，作者認為各項臨床試驗之間報告方式有所差異，無法進行分析。

作者最後結論認為無論是 osimertinib 或是 dacomitinib 均有顯著或是傾向於較佳的療效，因此應將兩者納入 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人之第一線治療使用。

#### (五) 建議者提供之資料

建議者提供之資料包括兩篇 ARCHER-1050 臨床試驗之研究結果[17, 18]、一篇網絡統合分析[21]與兩篇研討會海報。由於建議者提供之資料均已於電子資料庫搜尋文獻中摘錄，或非由同儕審查之期刊文獻，因此不在此贅述。

### 四、療效評估結論

#### (一) 療效參考品

根據國際治療指引建議，適用於「第一線治療具 EGFR 突變之局部晚期或轉移性肺腺癌成人病人」的藥品成分包括 gefitinib (可併用 carboplatin 及 pemetrexed)、erlotinib (可併用 bevacizumab 或 ramucirumab)、afatinib、

osimertinib 與本案藥品。

目前於我國取得許可適應症用於「第一線治療具 EGFR 突變之局部晚期或轉移性肺腺癌成人病人」的藥品成分包括 gefitinib、erlotinib（可併用 bevacizumab）、afatinib、osimertinib 與本案藥品，而其中已獲得我國健保給付者包括 gefitinib、erlotinib 與 afatinib，osimertinib 則建議收載中。

本案藥品之 ATC 分類碼為「L01XE47」，而上述四項已給付或收載中藥品成分之 ATC 分類前五碼皆同為「L01XE」（屬於用作抗腫瘤製劑之蛋白質激酶抑制劑）。

此外，本報告於「電子資料庫相關文獻」之搜尋結果共獲得 1 項符合 PICOS 的直接比較試驗（ARCHER-1050 試驗），其比較品為 gefitinib。間接比較方面共獲得 3 篇網絡統合分析，其中納入比較之藥品包括 gefitinib、erlotinib、afatinib 與 osimertinib（建議收載中）。

綜合上述資料，本報告認為本案藥品之主要療效參考品為 gefitinib。

## （二）主要醫療科技評估組織之給付建議

### 1. CADTH/pCODR（加拿大）

pCODR 於 2019 年 5 月 31 日發布之評估報告結論，在建議者能夠改善成本效果至可接受程度的條件下，建議收載 dacomitinib 用於具第 19 外顯子缺失或是第 21 外顯子 L858R 取代之 EGFR 突變局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人第一線治療，直到發生無法接受之毒性反應或疾病惡化。

### 2. PBAC（澳洲）

截至 2020 年 3 月 3 日為止，PBAC 未發表針對 dacomitinib 之評估報告。

### 3. NICE（英國）

NICE 於 2019 年 8 月 14 日發布之評估報告結論，在建議者能夠依照商業協議之折扣供給藥品的條件下，建議給付將 dacomitinib 用於 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人之第一線治療。

### 4. SMC（蘇格蘭）

SMC 於 2019 年 9 月 9 日發布之評估報告結論，在建議者提供能夠促進本品成本效果之病人藥品可近性計畫的前提下，建議給付 dacomitinib 用於 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人之第一線治療。

### (三) 相對療效與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 等電子資料庫，以 dacomitinib、EGFR mutation、non-small cell lung cancer (NSCLC) 等關鍵字搜尋後，獲得 1 項直接比較證據 (ARCHER-1050 試驗) 與提供間接比較證據之網絡統合分析共 3 篇。

1. ARCHER-1050 為一項多國多中心、開放性隨機分派臨床試驗，評估具有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人接受 dacomitinib 或 gefitinib 作為第一線治療之療效、安全性與生活品質評估。

分析結果指出，dacomitinib 組相較於 gefitinib 組，延長無惡化存活期有顯著效果(中位數 14.7 個月 vs 9.2 個月, HR 0.59, 95% CI 0.47 至 0.74)。兩組的客觀反應率相近，但 dacomitinib 的反應時間較長 (14.8 個月 vs 8.3 個月,  $p < 0.0001$ )，另 dacomitinib 相較於 gefitinib 有較長的整體存活期 (34.1 個月 vs 26.8 個月)，但未進行統計檢定分析。次族群分析結果指出療效指標在各次族群的表現大致與全體族群的分析結果相似。

安全性分析顯示 dacomitinib 的嚴重不良事件發生機率較 gefitinib 高 (27% vs 22%)，常見不良事件為腹瀉、甲溝炎與瘡癤樣皮膚炎。其因為不良事件而需要降低劑量的比例亦較 gefitinib 高 (66% vs 8%)，其中 38% 降至使用每日 30 mg 的治療劑量，28% 降至使用每日 15 mg 之最低治療劑量。Dacomitinib 組共有 2 名受試者因不良事件導致死亡，1 名為未治療的嚴重腹瀉，1 名為未治療的肝膽疾病；gefitinib 組有 1 名受試者因乙狀結腸憩室炎併發肺炎死亡。

病人自述生活品質方面，兩組的生活品質皆有提升，dacomitinib 在胸口疼痛的症狀緩解效果優於 gefitinib，但腹瀉與口內炎的不良事件則較顯著影響病人生活品質。

整體而言，作者認為 dacomitinib 能提供優於 gefitinib 的療效，其效果主要展現在 PFS 與反應時間長度的顯著延長。安全性方面，dacomitinib 引起的不良事件數量與嚴重度都高於 gefitinib，受試者必須調降劑量的比例也較高，但不良事件大都可透過預防性投藥或事後治療得到有效控制。

2. 本報告共納入三篇間接比較之網絡統合分析，其主要比較對象均為現有已給付之 EGFR-TKI、dacomitinib 以及 osimertinib。綜合三篇文獻結論，osimertinib 可提供最佳療效，而 dacomitinib 亦能提供顯著或傾向優於現

有品項之療效，其中 Jia-Zhou Lin (2018)的次族群分析中，dacomitinib 在亞裔族群治療的建議排序為第一，優於 osimertinib。

#### (四) 醫療倫理

綜合整理各醫療科技評估組織報告，肺癌的各種症狀如疼痛、虛弱與極度疲勞均對於日常生活產生非常嚴重的負面影響。而病人與照護者對於治療的需求在於減輕症狀、維持生活品質以及停止或減緩病程。而本品作為與其他 EGFR-TKI 相同藥理機轉的藥品，能夠提供病人一種雖會產生可耐受範圍的不良事件但可以延長無惡化存活期的治療選項，蘇格蘭 SMC 接獲的病人意見指出使用過本品的病人能夠回到與確診前相仿的生活品質。

## 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

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析(cost-effectiveness analysis)及成本效用分析(cost-utility analysis)，經濟評估模型設定如下：

項目	內容
目標族群	新診斷或是復發轉移 EGFR 基因突變的非小細胞肺癌(肺腺)患者
介入策略	dacomitinib
比較策略	gefitinib、erlotinib、afatinib
模型架構	分段存活模型(partitioned survival model)，模型週期(cycle)為 28 天，依疾病狀態分為無惡化(progression free survival, PFS)、疾病惡化(post-progression survival, PPS)及死亡(death)
研究觀點	健保署
評估期間	終身，模型設定 15 年
折現	年折現率 3%
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

模型參數來源包括 dacomitinib 三期臨床試驗、國內外文獻以及健保資料庫分析結果：相對療效參數主要來自 ARCHER 1050 試驗，此試驗為 dacomitinib 三期臨床試驗，模型納入 dacomitinib 與 gefitinib 的相對療效參數；另外建議者引用間接比較文獻，以呈現 dacomitinib 與 afatinib(或 erlotinib)的療效差異。成本部分，模型僅納入直接成本，包含第一線治療藥費、追蹤治療費用、後續治療藥費，成本項目單價主要參考健保給付價格，而其使用量數據則參考臨床試驗。效用參數部分來自 ARCHER 1050 試驗，另外採用已發表文獻中不同疾病狀態之效用值。分析結果主要以遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratios)呈現，並進行單維、機率性及情境敏感度分析。

基礎案例評估模型模擬 dacomitinib 使用者之總醫療成本為新台幣 1,128,591 元且生活品質校正人年為 2.04 年、gefitinib 之總醫療成本為新台幣 803,041 元且生活品質校正人年為 1.70 年、afatinib 之總醫療成本為新台幣 912,784 元且生活品質校正人年為 1.81 年、erlotinib 之總醫療成本為新台幣 684,203 元且生活品質校正人年為 1.69 年。基礎分析結果顯示，dacomitinib 相較於 gefitinib、afatinib、



erlotinib，ICER 值為每增加一經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）預估會增加健保醫療費用約 96 萬/QALY(vs. gefitinib)、92 萬/QALY(vs. afatinib)、127 萬/QALY(vs. erlotinib)；從單因子敏感度分析結果可知，相對療效參數對分析結果較具影響力，dacomitinib 相對 gefitinib 及 erlotinib 的 ICER 值上限值會超過 250 萬/QALY；在情境敏感度分析中，若將評估時間由 15 年說縮短為 7 年，給付 dacomitinib 的成本效益較差，ICER 值增加為 103 萬/QALY(vs. gefitinib)、97 萬/QALY(vs. afatinib)、135 萬/QALY(vs. erlotinib)；若間接比較之分析方式採用 Fractional polynomial NMA，則對於 dacomitinib 相較於 erlotinib 的評估結果影響最大，ICER 約 190 萬/QALY(vs. erlotinib)。

## 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為研究主題與設計大致合宜，模型所採用的假設與參數多有詳細說明，惟該報告仍有部分疑義與限制，使結果在我國情境上有不確定性，相關評論如後：

- (1) 藥品相對療效推估部分參考一項間接比較研究，但本報告考量不同試驗間受試者族群的差異性，認為可能會導致此間接比較結果的不確定性。
- (2) 建議者未討論、說明模型採用之療效、安全性以及效用值參數是否足以反應台灣臨床治療現況。
- (3) 本報告注意到評估報告所列 Gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>)單價與目前健保價略有不同，但受限建議者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。

## (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 2019 年 5 月 31 日公告，有條件建議給付。
PBAC (澳洲)	2020 年 3 月 3 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2019 年 8 月 14 日公告，有條件建議給付。
其他醫療科技評估	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2019 年 8 月 9 日公

組織	告，有條件建議給付。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	未提供

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) [14]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2019 年 5 月 31 日公布一份 pCODR 專家審查會議 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 最終建議報告，報告中指出 dacomitinib 作為 EGFR 突變之無法切除或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療，在成本效益降至可接受之程度後建議收載給付。此報告之相關經濟評估內容，摘要重點如後：

廠商提供成本效用分析及成本效果分析，模型依據臨床路徑假設疾病狀態分為無惡化(progression free survival, PFS)、疾病惡化(post-progression survival, PPS) 及死亡(death)，比較品包括 gefitinib、erlotinib 以及 afatinib，模型假設循環週期是 28 天，而各藥品的每週期(28 天)治療成本分別為 dacomitinib 是 2,384.67 加幣、gefitinib 是 1,674.76 加幣、erlotinib 是 1993.60 加幣、afatinib 是 2,052.40 加幣。

pERC 認為依廠商申請價格估算，dacomitinib 相較於 gefitinib 未具成本效益，並且廠商的經濟評估模型具有其他限制，可能高估無惡化存活期，低估藥物使用率；pERC 認為依廠商申請價格估算，dacomitinib 相較於 erlotinib、afatinib 同樣未具成本效益。調整 dacomitinib 價格可改善給付 dacomitinib 之成本效益，pERC 已認可 dacomitinib 之臨床效益，若調整藥物價格或費用結構，將使 dacomitinib 相較於其他 TKI (tyrosine kinase inhibitors) 藥物具成本效益。

pERC 另外指出可能造成藥物費用浪費的可能性，由於 dacomitinib 常見須要減低使用藥量之情況，而 dacomitinib 不同藥物含量訂以相同藥價，若病人需要劑量調整的時候，而前次治療提供的藥物尚未用完，即可能造成藥物費用浪費。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 3 月 3 日止，查無 dacomitinib 用於 EGFR 突變之無法切除或轉移性非小細胞肺癌之評估報告。

## 3. NICE (英國) [15]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care

Excellence, NICE) 於 2019 年 8 月公告的醫療科技評估報告 [TA595] 建議 dacomitinib 作為 EGFR 突變且無法切除或轉移性非小細胞肺癌成人病患之第一線治療，係將廠商提出還款固定比例藥費之商業協議納入給付考量。

廠商提交之經濟評估報告，分析方法是成本效用分析及成本效果分析，採用分析模型是分段存活模型(partitioned survival model)，疾病狀態分為無惡化(progression free survival, PFS)、疾病惡化(post-progression survival, PPS)及死亡(death)。模型假設第一線治療比較藥品包括 dacomitinib、gefitinib、erlotinib、afatinib，後續治療藥物為 osimertinib (如果 T790M 突變) 或化學治療。委員會認為模型有將後續治療藥物的費用納入考量，卻未評估後續治療藥物的臨床效益。然而，委員會評估整體模型架構大致合理。

廠商原始基礎案例分析採用廣義伽瑪分布(generalized gamma)以外推 ARCHER 1050 試驗中接受 gefitinib 組的無疾病惡化存活期，假設 erlotinib 與 gefitinib 具相等療效，另外以分段多項式網路綜合分析法(fractional polynomial network meta-analysis)以獲知 dacomitinib 與 afatinib 相對應於 gefitinib 的隨時間變動危險比(Hazard Ratio, HR)。委員會對於廠商遞送之無疾病惡化存活期模型提出疑慮，並認為以此推估的 ICER 具高度不確定性。生活品質的部分，廠商依據 ARCHER 1050 試驗數據，用以假設無疾病惡化期中 dacomitinib 或 gefitinib 使用者的效用值；基於安全性數據分析結果相似，另外廠商假設效用值 afatinib 與 dacomitinib 相同、erlotinib 與 gefitinib 相同。

ERG 調整原始基礎案例模型，改用 log-normal 外推 gefitinib 組的無疾病惡化存活期，並以分段多項式網路綜合分析(fractional polynomial network meta-analysis)外推估其他比較品之無疾病惡化存活期。然而，afatinib 的外推結果依舊不合理，因此 ERG 改採用在 36 個月之後，afatinib 的無疾病惡化存活為 dacomitinib 與 gefitinib 之平均值，並且另外進行敏感度試驗，以驗證相關結果，最終，委員會認為 ERG 的分析方式較為合適。

廠商更新經濟評估模型，再次分析結果為若 dacomitinib 給付於英國，ICER 值將低於 30,000 英鎊/QALY，落在可建議接受給付的範圍，更新內容包括廠商提供更大的折價(還款)、依據委員會修改無疾病惡化存活模型以及調整效用值參數。ERG 同樣更新經濟評估模型之基礎分析結果，ICER 值依然超過 30,000 英鎊/QALY，惟部分情境敏感度分析之 ICER 值低於 30,000 英鎊/QALY。委員會綜合比較廠商與 ERG 之經濟評估報告後，評估 ICER 值應低於 30,000 英鎊/QALY，因此接受於英國給付 dacomitinib 應具成本效益。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [16]

SMC(蘇格蘭)於2019年8月9日公告,並建議收載 dacomitinib 用於 EGFR 突變之無法切除或轉移性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)之第一線治療。主要考量用藥可近性協議 (patient access scheme, PAS) 可提升給付 dacomitinib 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在無法切除或轉移性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)之第一線治療。模型比較 dacomitinib 相較於 gefitinib、erlotinib、afatinib 之成本效益;模型設定評估時間為15年可能太長,另訂評估時間為10年,以進行情境敏感度分析。經濟模型之疾病狀態分為無惡化(progression free survival, PFS)、疾病惡化(post-progression survival, PPS)及死亡(death),經濟評估循環為每週期28天。

模型所採用之療效參數,主要由 ARCHER 1050 試驗,提供 dacomitinib 相較於 gefitinib 之相對療效,其中整體存活期和無惡化存活期是主要的臨床指標,另外提供藥品的間接比較結果,用以呈現 dacomitinib 與 afatinib(或 erlotinib)的療效差異。afatinib 的療效參數來自 LUX-Lung7 試驗,以 gefitinib 作為間接比較的參考;erlotinib 的療效參數來自 CTONG 0901 試驗,假設 erlotinib 與 gefitinib 具相同治療效果。模型以於 ARCHER 1050 試驗之 gefitinib 治療組數據以外推 PFS 與 OS 的臨床效果,採用廣義伽瑪分布 (generalized gamma)。

健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的資料來自 ARCHER 1050 試驗,以 EQ-5D-3L 問卷進行收集,提供病人無疾病惡化之效用值,模型假設 dacomitinib 與 afatinib 之效用值較低(生活品質較差),erlotinib 與 gefitinib 效用值較高(生活品質較佳),另外模型參考已發表文獻假設疾病惡化之效用值。

成本納入藥費成本、藥物相關處置費用、門診診察費、癌症照護伴隨治療的相關成本、檢查費用、第3級或是第4級不良反應相關成本與臨終照護費用等。第2線治療費用、第3線治療費用皆有納入模型分析。

評估模型將用藥可近性協議(PAS)涉及比較品的秘密協議內容,故無法公開揭露成本效益分析結果。

針對廠商提出的經濟評估,委員會提出幾點研究限制,包含缺乏 dacomitinib 與 afatinib 或 erlotinib 之直接比較的證據,故以間接比較的資料作為經濟評估模型的參數,仍存在一些限制;另外,基礎方案分析採用廣義伽瑪分布(generalized gamma)外推,略有疑慮,然而,最終委員會接受給付 dacomitinib 之決議。

## 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>	納入條件： non-small cell lung cancer
<b>Intervention</b>	dacomitinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 3 月 17 日、2020 年 3 月 19 日，以 (dacomitinib、cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，僅查獲相關一篇經濟研究壁報論文。

Yu 等人與廠商共同發表之成本效益分析[22]，此研究比較中國具 EGFR 突變之晚期非小細胞肺癌病人第一線治療接受 dacomitinib 或 gefitinib 的成本效益；模型採用分段存活模型 (partitioned survival model)，疾病狀態分為無惡化 (progression free survival, PFS)、疾病惡化 (post-progression survival, PPS) 及死亡 (death)；療效參數來自 ARCHER 1050 試驗，成本費用與效用值 (生活品質參數) 則來自公開文獻，研究結果為病人使用 dacomitinib 相較於使用 gefitinib，增加 0.3377 個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)、醫療支出增加 6,665 美元，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratios, ICER) 為 19,737 美元/QALY。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供其他藥物經濟學文獻。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據我國 2016 年癌症登記報告[1]，2016 年之肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 12.74%、死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 19.62%。發生率的排名為第三位，僅次於乳癌及結直腸癌，當年發生人數為 13,488 人(男性 7,661 人、女性 5,827 人)，年增率 3.07%；死亡率則位居第一，共 9,372 人死於此類型惡性腫瘤。男、女性患者的組織形態分布以腺癌最多，分別占男性個案之 54.80%，女性個案之 85.55%。2016 年非小細胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLC) 個案數共 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。

健保署公告 2018 年氣管、支氣管與肺癌就醫人數為 65,960 人，醫療費用高達 150 億元，其中藥費支出為 69.6 億元[23]。

### (二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

Dacomitinib 建議給付範圍為 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性之肺腺癌病患之第一線治療，查詢 WHO ATC/DDD Index 2020，Dacomitinib 之編碼為 L01XE47，列屬「L01XE: protein kinase inhibitors」類，同樣給付於 EGFR-TK 基因突變肺腺癌病患第一線治療的同機轉藥物包括 gefitinib、erlotinib、afatinib；其中，gefitinib 與本品有進行直接比較試驗。綜合上述，本報告建議以 gefitinib、或 erlotinib 或 afatinib 作為核價參考品。

### (三) 財務影響

針對 Vizimpro® (dacomitinib) 納入健保給付用於「EGFR-TK 基因突變晚期肺腺癌病患第一線治療」，建議者評估納入健保給付後 dacomitinib 使用人數約為第

一年 250 人至第五年 290 人，年度藥費約為第一年 1.16 億元至第五年 1.59 億元；扣除取代其他藥品治療費用後，對健保的財務影響為第一年 1,620 萬元至第五年 4,700 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列，如後：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品將取代 gefitinib(Iressa<sup>®</sup>)、erlotinib(Tarceva<sup>®</sup>) 及 afatinib(Giotrif<sup>®</sup>)。
2. 符合適應症病人數：建議者以病人數推估法計算未來符合適應症人數，推估年度為 2020 年至 2024 年，評估方式主要依據健保給付範圍，參考多項政府公開資訊，估算符合適應症病人數約 3,200 人至 3,600 人，細節說明如後：
  - (1) 我國肺癌病人數：建議者採用國家發展委員會人口推估（至 2065 年）中推計，估計 2020 年到 2024 年的總人口數將介於 2,350 萬到 2,360 萬之間，並參考國民健康署癌症登記線上查詢系統之癌症初發生率，推估未來五年肺癌發生率，換算未來五年的肺癌發生人數約 15,000 人至 17,000 人。
  - (2) 晚期非小細胞肺癌病人數：針對新診斷病人的評估方式，建議者參考 2016 年癌症登記報告書統計非小細胞型態、第 IIIB 期與第 IV 期占比，預估 2020 年到 2024 年新診斷晚期非小細胞肺癌的病人數約 8,100 人至 9,100 人；復發病人的評估方式，建議者同樣參考 2016 年癌症登記報告書，依據其中早期(第 I 期、第 II 期與第 IIIA 期)占比，另外參考文獻之遠端轉移比例，預估 2020 年到 2024 年屬於復發之晚期非小細胞肺癌的病人數約 1,300 人至 1,500 人。
  - (3) 晚期肺腺癌用藥病人數：建議者參考 2016 年癌症登記報告書之晚期非小細胞肺癌之用藥治療率，預估 2020 年到 2024 年晚期非小細胞肺癌用藥人數中，新診斷約有 6,800 人至 7,600 人，復發約有 1,100 人至 1,200 人。進一步考量給付限制用於肺腺癌型態，建議者依據 2016 年癌症登記報告書之肺腺癌發生率，預估晚期肺腺癌用藥治療人數約 6,000 人至 6,700 人。
  - (4) EGFR 突變比例病人數：建議者參考台灣文獻，評估肺腺癌的 EGFR 突變比例約 55.7%，藉此推估晚期 NSCLC 病人數約 3,350 人至 3,750 人，並進一步考慮接受 EGFR 基因檢測率，最終推估 EGFR 基因突變之晚期肺腺癌使用藥物治療病人數約為第一年 3,200 人至第五年 3,600 人。
3. 本品使用人數：建議者依據市調公司藥品銷售數據，考慮目前健保已給付三項同機轉藥物於相同適應症，未來亦有其他類似機轉藥物(如 osimertinib)獲健保給付，故評估本品擬取代市場規模有限(市佔率不高)，假設未來五年間使用人數約 260 人至 290 人。
4. 年度藥費：建議者依照 ARCHER 數據，預估本品使用病人平均使用 14.7 個月，再依建議者提出之建議給付單價、仿單建議劑量，估算本品未來五年度藥費約為第一年 1.16 億元至第五年 1.59 億元。
5. 可取代之年度藥費：建議者假設本品將取代 gefitinib(Iressa<sup>®</sup>)、erlotinib(Tarceva<sup>®</sup>)及 afatinib(Giotrif<sup>®</sup>)，用法用量依據仿單建議，使用時間則依據

LUX-Lung 7 試驗、ENSURE 試驗，另外參酌 2017 年市場調查各藥品市佔率，最終評估取代藥品年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 1.1 億元。

6. 整體財務影響：建議者預估 dacomitinib 納入健保給付後，對健保的整體財務影響第一年約 2,000 萬元至第五年約 5,000 萬元。
7. 敏感度分析：建議者採用 ARCHER 1050 試驗亞洲人數據，假設 dacomitinib 使用時間為 16.5 個月，參考其他文獻假設 gefitinib(Iressa<sup>®</sup>)、erlotinib(Tarceva<sup>®</sup>) 及 afatinib(Giotrif<sup>®</sup>)[24]使用時間分別為 13.7 個月、14.0 個月以及 19.1 個月，財務負擔評估結果為第 1 年可以省下約 3,400 萬，第 2 年至第 5 年則增加 820 萬至 900 萬。

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，相關參數假設具清楚論述，同時檢附 Excel 檔案，以利相關驗證工作順利進行，本報告針對建議者之估算評論如下：

### 1. 臨床使用地位

建議者本次申請 dacomitinib 給付於「EGFR-TK 基因突變肺腺癌病患第一線治療」，考量健保已經給付於相同適應症範圍的 TKI 藥物(包括：gefitinib、erlotinib 及 afatinib)，本報告注意到健保已將 gefitinib 學名藥納入給付，然參考 2018 年健保申報數量，gefitinib 學名藥的使用率仍低，因此建議者所設定的臨床地位應屬合理。

### 2. 使用人數估計

建議者引據癌症登記報告書，以推估符合適應症之用藥人數，本報告參考癌症年報，認為建議者分析架構合理，惟建議者評估時間設為 2020 年到 2024 年，本報告調整為 2021 年至 2025 年。

針對建議者評估受限於醫院進藥時程，其他競爭品納入健保給付，因此保守預估本品納入健保給付後之市佔率，但本報告注意到 EGFR 突變的晚期非小細胞肺癌之新藥 osimertinib 即將納入健保給付，且其第一線治療給付條件限縮於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第 IV 期) 肺腺癌病患，因此本品可能與 osimertinib 及現有給付藥品(包括：gefitinib、erlotinib 及 afatinib)瓜分第一線治療市場，故本報告認為目前本品市佔推估具有不確定性，現行資訊尚無法準確推估使用人數。

另外，建議者引用全部晚期非小細胞肺癌之用藥治療比例，以假設符合本品健保給付規定的病人約有兩成不會接受藥物治療，可能未注意到本品另有 EGFR 突變之給付限制，因這些基因突變的病人可申請 TKI 用藥治療，用藥比例應高於非小細胞肺癌病人族群，因此本報告認為建議者可能低估本品使用人數。本報



告調整相關參數並參考國民健康署癌症登記線上查詢系統，依非肺小細胞癌於 2012 年至 2016 年各分期病人數成長趨勢，以推估 2021 年至 2025 年新發以及復發晚期非小細胞肺癌病人數，倘若依照建議者市占率，預估本品的使用人數於給付後第 1 年約 280 人至第 5 年約 330 人。

### 3. 本品年度藥費

本報告估算方式為治療首年使用 12 個月，次年使用 2.7 個月(按 ARCHER 1050 試驗 PFS 為 14.7 個月)，以及建議給付價格，並依照建議者假設市占率，預估 dacomitinib 給付後第一年年藥費約 1.25 億元至第五年約 1.79 億元。

### 4. 取代藥費

建議者假設 dacomitinib 將取代 gefitinib、erlotinib 及 afatinib，各藥品之市占率係依據市調公司提供資料；對此，本報告以健保資料庫分析晚期肺腺癌第一線使用藥物比例，確認建議者假設之 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 市占率應屬合宜。

另在藥品使用時間上，建議者評估依據 LUX-Lung 7 試驗、ENSURE 試驗假設 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 使用時間約 11 個月，本報告檢視 LUX-Lung 6 試驗、LUX-Lung 7 試驗、ENSURE 試驗之納入亞洲病人比例，評估建議者預估 erlotinib 及 afatinib 使用時間，並認為 gefitinib 使用時間應該採用 ARCHER 1050 試驗數據較為合宜，假設為 9.2 個月。因此本報告經校正 gefitinib 使用時間後，推估 dacomitinib 取代 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 的年度藥費為第一年約 9,900 萬元到第五年約 1.17 億元。

### 5. 財務影響

若依建議者市占率估計給付 dacomitinib 的財務影響，預估本品給付後第一年約 2,500 萬至第五年約 6,200 萬元；本報告評估 dacomitinib 的財務分析具高度不確定性；因此本報告另調高本品市占率進行敏感度分析，本報告評估年度費用與財務影響如後：

		Dacomitinib 藥費 (第一年至第五年)	財務影響 (第一年至第五年)
基礎案例分析		1.25 億至 1.79 億	2,500 萬至 6,200 萬
敏感度 分析	市佔率 增加 0.5 倍	1.87 億至 2.68 億	3,800 萬至 9,200 萬
	市佔率 增加 1 倍	2.49 億至 3.58 億	5,100 萬至 1.23 億

## 七、經濟評估結論

### 1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提交一份國內藥物經濟學研究，以健保署觀點，評估 dacomitinib 用於 EGFR 突變晚期 NSCLC 第一線治療的成本效益。基礎分析結果顯示，dacomitinib 相較於 gefitinib、afatinib、erlotinib，ICER 值分別為 96 萬元/QALY(vs. gefitinib)、92 萬元/QALY(vs. afatinib)、127 萬元/QALY(vs. erlotinib)；本報告認為該報告的研究架構完整，整體資訊尚稱充分。

### 2. 主要醫療科技評估結果

加拿大 CADTH、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 皆同意，在調降 dacomitinib 價格或提出財務分擔方案的前提下，建議給付 dacomitinib 用於 EGFR 陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的第一線治療。

### 3. 財務影響評估

建議者評估納入健保給付後 dacomitinib 使用人數約為第一年 250 人至第五年 290 人，年度藥費約為第一年 1.16 億元至第五年 1.59 億元；扣除取代其他藥品治療費用後，對健保的財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 5,000 萬元。

本報告評估 dacomitinib 的財務分析主要的不確定性為市占率推估；若依建議者假設市占率，本報告校正部分參數後，預估年度藥費介於 1.25 億元至 1.79 億元，財務影響為第一年約 2,500 萬至第五年約 6,200 萬元；若調高市占率為一倍時，財務影響亦將提高一倍，為第一年約 5,100 萬至第五年約 1.23 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2020 年 6 月健保署藥品專家諮詢會議對本品之初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1.12 億元至第五年約 1.61 億元，對健保財務影響為第一年約 1,300 萬元至第五年約 4,400 萬元。

## 參考資料

1. 105 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227> Published 2018. Accessed March 03, 2020.
2. 中華民國 105 年台灣癌症登記資料庫：長表申報 15 種癌症期別與治療方式分析. In: 衛生福利部國民健康署, ed.; 2019.
3. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer Nature; 2017.
4. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(2): 93-99.
5. Lecia V Sequist, Joel W Neal. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. In: Rogerio C Lilenbaum M, FACP, ed. UpToDate: Wolters Kluwer; 2020.
6. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-78993.
7. Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004; 10(24): 8195-8203.
8. Li AR, Chitale D, Riely GJ, et al. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn* 2008; 10(3): 242-248.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Published 2020. Accessed March 03, 2020.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up††FootnotesApproved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2018. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v1–v27. *Annals of Oncology* 2018; 29: iv192-iv237.
11. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理

- 署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 05, 2020.
12. ATC/DDD Index 2019. [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE47&showdescription=yes](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE47&showdescription=yes). Published 2019. Accessed March 02, 2020.
  13. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed March 05, 2020.
  14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed March 03, 2020.
  15. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed March 03, 2020.
  16. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk>. Accessed March 03, 2020.
  17. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(11): 1454-1466.
  18. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(22): 2244-2250.
  19. Zhao Y, Liu J, Cai X, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2019; 367: 15460.
  20. Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? *Medicine* 2018; 97(30): e11569.
  21. Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future oncology (London, England)* 2019; 15(24): 2857-2871.
  22. Yu Y, Luan L, Zhu F, et al. PCN164 COST-EFFECTIVENESS OF DACOMITINIB VS. GEFITINIB AS FIRST-LINE TREATMENT FOR EGFR MUTATION POSITIVE ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER IN CHINA. *Value in Health* 2019; 22: S467-S468.
  23. 癌症費用排行. 衛生福利部中央健康保險

署 .[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D). Accessed March. 20, 2019.

24. Kim Y, Lee S-H, Ahn JS, Ahn M-J, Park K, Sun J-M. Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib. *Cancer Res Treat* 2019; 51(2): 502-509.

## 附錄

### 附錄一 肺癌 TNM 分期系統第八版說明

T: primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not in the main bronchus)
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Tumor $\leq 1$ cm in greatest dimension
T1b	Tumor $> 1$ cm but $\leq 2$ cm in greatest dimension
T1c	Tumor $> 2$ cm but $\leq 3$ cm in greatest dimension
T2	Tumor $> 3$ cm but $\leq 5$ cm or tumor with any of the following features: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina</li> <li>• Invades visceral pleura</li> <li>• Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung</li> </ul>
T2a	Tumor $> 3$ cm but $\leq 4$ cm in greatest dimension
T2b	Tumor $> 4$ cm but $\leq 5$ cm in greatest dimension
T3	Tumor $> 5$ cm but $\leq 7$ cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor $> 7$ cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed

N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant Metastasis	
M1	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Single extrathoracic metastasis
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs

## 附錄二 療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2020/3/3		
#1		((non small cell lung cancer) OR (nscle)) AND ((metastatic) OR (metastasis) OR (advanced) OR (EGFR))	2519
#2		EGFR TKI	120
#3		(dacomitinib) OR (vizimpro)	13
#4		#2 AND #3	131
#5		#1 AND #4	116
Embase	2020/3/3		
#1		non small cell lung cancer	6760
#2		'epidermal growth factor receptor' AND 'protein tyrosine kinase inhibitor'	264
#3		Dacomitinib	74
#4		#2 OR #3	331
#5		#1 AND #4	226
Cochrane	2020/3/3		
#1		dacomitinib OR vizimpro	76
#2		egfr tki	675
#3		non small cell lung cancer	13191
#4		#1 AND #2	734
#5		#3 AND #4	608*

\* 5 reviews, 5 protocols and 598 trials



## 附錄三、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2020/03/19	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]))	262,149
		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] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]	82,168
		3. "dacomitinib"[Supplementary Concept] OR	210

		"dacomitinib"[All Fields]	
		1 and 2 and 3	1
Embase	2020/03/17	Dacomitinib	8
Cochrane Library	2020/03/17	'non small cell lung cancer'/exp AND 'dacomitinib'/exp AND 'cost effectiveness analysis'/exp	1
CRD	2020/03/17	Dacomitinib	1