



羅思克 200 毫克膠囊 (Rozlytrek 200mg hard capsules)

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	Rozlytrek 200mg hard capsules	成分	Entrectinib
建議者	羅氏大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	羅氏大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	膠囊劑；每顆含 200 毫克		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>ROS1</i>陽性之非小細胞肺癌 適用於治療<i>ROS1</i>陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人 2. <i>NTRK</i>基因融合陽性之實體腫瘤 適用於治療<i>NTRK</i>基因融合陽性之實體腫瘤的成人病人，並應符合以下條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 具<i>NTRK</i>基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation) (2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病狀(severe morbidity) (3) 於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項 		
建議健保給付之適應症內容	<i>ROS1</i> 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>單獨使用於<i>ROS-1</i>陽性之晚期非小細胞肺癌患者。</u> 2. <u>須經事前審查核准後使用：</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) <u>需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合診斷之<i>ROS-1</i>突變檢測報告。</u> (2) <u>每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥4週後，需追蹤胸部X光或電腦斷層等影像檢查評估療效，往後每4週做胸部X光檢查，每隔8週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部X光或電腦斷層)，若病情惡化即不得再次申請。</u> 3. <u>Entrectinib與crizotinib用於<i>ROS-1</i>陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或</u> 		

	<u>耐受不良之情形外，不得互換。</u> 4. <u>每日最大劑量限600 mg。</u>
建議療程	建議劑量為 600 mg，每日口服一次，可與食物併服或空腹服用，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：本報告在綜合考量 ATC 分類、治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品之參考品可為 crizotinib，藥品比較資料詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

本報告另摘述前述組織評估報告中論及的臨床相關議題如後。

(一)有關 entrectinib 與 crizotinib 的相對療效及安全性，參考澳洲 PBAC 評估報告，其指出基於單純性(naïve)間接比較本質上存在的可傳遞性(transitivity)議題及試驗間可觀的異質性(包括病人基本特性、用藥時間及資料追蹤時間等)，難以解讀證據資料；最終澳洲 PBAC 認為推論 entrectinib 的療效不劣於 crizotinib 是合理的，而 entrectinib 相較於 crizotinib 有數值上較多的嚴重不良事件發生，雖無法做出結論，但兩者安全性資料(safety profile)不同，且整體而言可能沒有實質性差異(詳如內文表四)。

(二)腦轉移與 ROS1 陽性非小細胞肺癌病人預後不佳有關，而 crizotinib 的 CNS 穿透力差；澳洲 PBAC 指出雖然資料顯示 entrectinib 具有 CNS 臨床活性，但現無充足證據判定 entrectinib 治療是否可為具 CNS 轉移的病人帶來臨床上有意義的改善。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告在此呈現 1 篇整合分析 entrectinib 之 3 項進行中第 I 或 II 期試驗 (ALKA-372-001、STARTRK-1 及 STARTRK-2)的發表文獻結果，療效可評估族群定義為「前述 3 項試驗所收納的 ROS1 融合陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人，且 entrectinib 使用劑量為每日一次 600 毫克並追蹤至少 12 個月者」，病人可接受過除 ROS1 抑制劑外的抗癌治療；主要療效指標為盲性中央獨立審查(BICR)評估的整體反應率(ORR)及反應持續時間(DOR)。截至 107 年 5 月的分析結果摘述如後，另詳如內文表五及表六整理。

(一) 療效可評估族群共 53 人，36%為亞裔，38%於基期時具有經 BICR 判定之 CNS 疾

病，68%曾接受過至少 1 線全身性治療。

- (二)於追蹤時間中位數為 15.5 個月時，在療效可評估族群中，經 BICR 判定之 ORR 為 77%，DOR 中位數為 24.6 個月，PFS 中位數為 19.0 個月，至 CNS 惡化時間及 OS 中位數尚無法估計(於資料截止時，有 34%病人發生 CNS 惡化，17%死亡)。
- (三)在基期時具有經 BICR 判定之 CNS 疾病的 20 位病人中，顱內反應率為 55%，顱內反應持續時間中位數為 12.9 個月，無顱內疾病惡化存活期中位數為 7.7 個月^a，PFS 中位數為 13.6 個月。
- (四)在安全性可評估族群中(共 134 人)^b，34%病人發生第三或第四級治療相關不良事件，以體重增加(7%)及嗜中性白血球減少症(4%)最為常見；11%病人發生嚴重治療相關不良事件，以中樞神經系統異常(3%)及心臟異常(2%)最為常見；5%病人因治療相關不良事件停止治療，未有治療相關死亡事件發生。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊；為彌補現有醫療倫理議題之不足，本報告於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告及自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台收集到的病友意見供作參考：

- (一)澳洲 PBAC 及英國 NICE 評估報告論及的病友意見：對於 *ROS-1* 陽性非小細胞肺癌病人，其治療選擇仍未充足，尤其是伴隨腦轉移的病人，而不適合或不耐受當前治療的病人也有取得替代治療選擇的需求。
- (二)自中央健康保險署病友意見分享平台收集的病友意見：截至民國 110 年 3 月 16 日止，共接獲 2 個病友團體分享，包括癌症希望基金會透過網路問卷蒐集到 20 位病友(其中 2 位為 *ROS1* 陽性)與 7 位主要照顧者的意見，以及台灣癌症基金會透過電話訪談蒐集到具有本品使用經驗之 2 位病友的意見；綜合整理如後：
1. 與 *ROS1* 陽性晚期肺癌相關訊息：在過去沒有標靶治療的情況下，治療以化療為主。
 2. 有 2 位肺癌病友在化療無效後透過臨床試驗接受本品治療，目前疾病控制良好，雖有下肢水腫、便秘及體重上升等副作用，但對生活的影響不大。
 3. 與晚期肺腺癌相關訊息：癌症治療所導致的疲倦勞累、腹瀉、口腔黏膜破損、食慾不振、疼痛、皮膚疹、甲溝炎、掉髮等副作用，對病友的生活品質、身心健康、日常活動、工作及社交等多重面向造成影響，照顧者也因為陪伴病人而需捨棄原有生活習慣並承受情緒壓力。罹癌同時造成病友及其家庭之經濟負擔。肺腺癌病友及主要照顧者多數期望新藥可改善治療帶來的副作用並可有效控制疾病。

五、成本效益：

- (一)澳洲 PBAC 建議收載 entrectinib 用於局部晚期或轉移性 *ROS1* 陽性非鱗狀細胞或其他未註明型之非小細胞肺癌病人；PBAC 基於最低成本分析結果，並考量接受治療之病人族群不大，故而認定 entrectinib 不會對於財務產生顯著性的影響。

^a Any progressive disease outside the brain was censored, unless the patient continued treatment beyond progression.

^b 不同於療效可評估族群，安全性可評估族群未限制 entrectinib 使用劑量及病人追蹤時間。

(二) 英國 NICE 建議於符合商業協議條件下，可收載 entrectinib 用於 *ROS1* 陽性晚期非小細胞肺癌病人；NICE 推估 entrectinib 相較於 pemetrexed 合併 platinum 的 ICER 介於 37,910 至 42,572 英鎊/QALY gained 之間，此 ICER 低於 NICE 對於臨終治療之建議閾值 (50,000 英鎊/QALY gained)。

六、財務衝擊：

(一) 建議者預期本品納入健保給付後，將取代 Xalkori® 的市場，推估未來五年本品使用人數於第一年約為 50 人至第五年約為 230 人，本品年度藥費第一年約為 8,700 萬元至第五年約為 3.31 億元；而 Xalkori® 年度藥費將減少第一年約為 8,700 萬元至第五年約為 3.36 億元。因此，在本品年度藥費扣除 Xalkori® 年度藥費減少支出後，預估未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 500 萬元。

(二) 本報告認為雖本案用藥病人數推估具有部分不確定性，但財務影響推估主要影響因子為病人用藥時間的推估。建議者假設本品用藥時間較 Xalkori® 少 0.3 個月，因而呈現財務節省之結果，但本報告認為若本品與 Xalkori® 的病人用藥時間相同，則本案對健保不會產生節省或增加的財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 110 年 1 月藥品專家諮詢會議建議之本品核價，以及民國 109 年 12 月調降之被取代藥品健保價格進行財務影響預估更新。預估未來五年本品使用人數為第一年約 50 人至第五年約 220 人，年度藥費於第一年約 7,800 萬元至第五年約為 2.96 億元，扣除被取代藥品年度藥費減少支出後，預估未來五年整體財務影響為第一年約 0 元至第五年節省約 460 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
商品名	羅思克® 200 毫克膠囊 Rozlytrek® 200mg hard capsules	截剋瘤® 膠囊 Xalkori® Capsules
主成分/含量	Entrectinib/ 200 毫克	Crizotinib/ 200mg, 250mg
劑型/包裝	膠囊劑/ HDPE 瓶裝	膠囊劑/鋁箔盒裝、塑膠瓶裝
WHO/ATC 碼	L01XE56	L01XE16
主管機關許可適應症	適用於治療 <i>ROS1</i> 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的	適用於治療 <i>ROS-1</i> 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者。

(僅列載本案 相關內容)	成人病人。	
健保給付 條件 (僅列載本案 相關內容)	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 單獨使用於 <i>ROS-1</i> 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。 2. 須經事前審查核准後使用： <ol style="list-style-type: none"> (1) 需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合診斷之 <i>ROS-1</i> 突變檢測報告。 (2) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每隔 8 週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)，若病情惡化即不得再次申請。 3. 每日最大劑量限 500 mg。
健保給付價	擬訂中	2,562 元
仿單建議劑 量與用法	建議劑量為 600 毫克，每日口服一次，可與食物併服或空腹服用。	建議劑量療程為 250 毫克每日兩次(每日 500 毫克)連續服用。
療程	使用 Rozlytrek 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	治療應持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
每療程 花費	擬訂中	每月 153,720 元 (250 毫克每日兩次)
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)	於民國 109 年 10 月 27 日止，查無公開評估報告。
PBAC (澳洲)	於民國 109 年 7 月公告， 建議給付 entrectinib 用於治療「 <i>ROS1</i> 陽性、局部晚期(stage IIIB)或轉移性(stage IV)之非鱗狀(non-squamous)或非其他特定(not otherwise specified)的非小細胞肺癌」病人。 【給付條件】 (1)治療必須作為單一療法；(2)必須是非鱗狀非小細胞肺癌或非其他特定的非小細胞肺癌；(3)病人的 WHO 體能狀態必須為 2 分(含)以下；(4)病人必須具有 <i>ROS1</i> 基因重組(rearrangement)的證據，定義為透過熒光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)檢測有 15% (含)以上陽性細胞；(5)病人先前不得接受過 <i>ROS1</i> 酪胺酸激酶抑制劑的治療；或病人必須已經對 <i>ROS1</i> 酪胺酸激酶抑制劑產生不耐受而必須永久停藥。 【參考品：crizotinib】
NICE (英國)	於民國 109 年 8 月公告， 建議給付 entrectinib 在其上市許可範圍內，用於治療「未曾使用過 <i>ROS1</i> 抑制劑的 <i>ROS1</i> 陽性晚期非小細胞肺癌成人病人」，惟廠商須依商業協議(commercial arrangement)提供簡單折扣(simple discount)病人可近性方案(patient access scheme)。 【參考品：pemetrexed, platinum (含鉑化學治療)】^c

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；

^c 因 crizotinib 以癌症藥物基金給付，未被建議作為目標給付病人群的例行使用(routine commissioning)，故未被 NICE 列為此次評議的主要參考品。

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

【羅思克 200 毫克膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 110 年 04 月 01 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

依照組織型態，肺癌主要分為小細胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)兩大類。其中，非小細胞肺癌佔 80 至 85%，包含腺癌(adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)、大細胞癌(large cell [undifferentiated] carcinoma)及其他較少見的亞型[1]。

依據美國癌症聯合會 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第八版癌症分期標準，以腫瘤本身的大小及相關情況(T)、淋巴結是否轉移及嚴重程度(N)、是否有遠處器官的轉移(M)，三者綜合判斷以決定 NSCLC 的期別[2, 3]，分為第 0 至 IV 期[2, 4]。

本案藥品標的之 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌病人普遍為年輕(平均小於 50 歲)且未抽菸者，各國統計中發現非小細胞肺癌中 *ROS1* 融合(fusion)的比率大約為 1 至 3% [5-8]，我國國立台灣大學醫學院附設醫院分析 NSCLC 腺癌族群，顯示 *ROS1* 陽性的比率為 2.4% [9]。另外，文獻指出癌細胞腦轉移(brain metastases)常見於非小細胞肺癌[10, 11]，而 *ROS1* 陽性的非小細胞肺癌病人也常有中樞神經轉移(CNS metastases) [12, 13]。

一般而言，非小細胞肺癌常用的治療方式包括手術、放射線治療、化學藥物、標靶藥物、免疫療法等，視病人疾病狀態考量單獨或合併治療[4][14-19]。而針對晚期(advanced)或轉移性(metastatic)非小細胞肺癌病人的治療，常應考慮分子遺傳特徵，常見如 *EGFR* 基因突變、*ALK* 基因重組、*ROS1* 基因融合或重組、*BRAF* 基因突變、*NTRK* 基因融合等[20]。

針對 *ROS1* 陽性晚期或轉移性非小細胞肺癌病人，本報告摘要目前國內外相關臨床診療指引之治療建議如後。

(一) 美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

參考 2020 年美國 NCCN 非小細胞肺癌臨床診療指引第八版，彙整對於 *ROS1* 基因重組陽性晚期或轉移性非小細胞肺癌病人之全身性治療建議如後表整理 [15]。

治療建議		證據與共識分級
確認 <i>ROS1</i> 基因重組 陽性	於第一線療法前：優先選用 crizotinib ^{註2} 或 entrectinib ^{註2} ；其他建議包括 ceritinib ^{註2}	(Category 2A) ^{註1}
	於第一線療法期間：完成全身性治療(含維持治療)，或中斷療程並以 crizotinib (優先)或 entrectinib (優先)或 ceritinib 接續治療	(Category 2A)
	↓ 疾病惡化(progression) ^{註3}	
	後續治療使用 lorlatinib 或其他全身性治療方案(包含化學治療合併或未合併免疫治療或標靶治療)	(Category 2A)

^{註1} Category 1：基於高等級證據，NCCN 一致認為該介入(intervention)是適當的；

Category 2A：根據較低等級的證據，NCCN 一致認為該介入是適當的；

Category 2B：根據較低等級的證據，NCCN 認為該介入是適當的；

Category 3：基於任何等級的證據，NCCN 對於該介入是否適當存在重大分歧。

^{註2} 適用於體能狀態(performance status) 0 至 4。

^{註3} 留意停用酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)後，部分病人可能出現復燃現象(flare phenomenon)，若有發生重新開始使用 TKI。

(二) 英國國家健康與照顧卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

依據 2020 年 10 月英國 NICE 針對非鱗狀癌(腺癌、大細胞癌)及非小細胞肺癌(非其他特定[non-otherwise specified])病人更新的臨床全身性治療流程圖，有關 *ROS1* 陽性之治療建議第一線為 crizotinib 或 entrectinib，在疾病進展後，可選用鉑類藥品併用 pemetrexed 等治療方案[17, 18]。

(三) 歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)

參考 2020 年 9 月歐洲 ESMO 針對轉移性非小細胞肺癌更新的臨床治療指引 [19]，彙整針對 *ROS1* 基因重組陽性非小細胞肺癌之治療建議如後表整理。

治療建議	證據及建議等級 ^a
建議使用 crizotinib 作為第一線治療	[III, A]
若未曾接受 crizotinib 治療，可考慮使用 ceritinib	[III, C]
若於第一線治療未使用 crizotinib，可提供 crizotinib 作為第二線治療	[III, A]
若於第一線治療曾使用 crizotinib，可提供含鉑化療作為第二線治療	[IV, A]
基於臨床前研究及第 I/II 期臨床試驗資料顯示，lorlatinib、reprotrectinib 及 entrectinib 具有抗 <i>ROS1</i> 活性	[III, B]
Entrectinib 獲得上市許可用於治療 <i>ROS1</i> 突變陽性非小細胞肺癌病人，若病人先前未曾使用其他 <i>ROS1</i> 抑制劑	[III, B]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Rozlytrek[®] 之主成分為 entrectinib，屬於原肌球蛋白受體激酶 (tropomyosin receptor tyrosine kinases, TRK) TRKA、TRKB 和 TRKC (分別由神經營養性原肌球蛋白受體激酶[neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK] 基因 *NTRK1*、*NTRK2*、和 *NTRK3* 編碼而來)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1, ROS1) 及間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的抑制劑[21]。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之網頁，查得 entrectinib 之 ATC 分類碼為 L01XE56 [22]。ATC 分類碼前五碼同為「L01XE」(蛋白激酶抑制劑[protein kinase inhibitors]) 之藥品成分共有 53 項。

^a ESMO 證據等級及建議等級分級

證據等級	I	證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析
	II	證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析
	III	證據來自前瞻性世代研究 (prospective cohort study)
	IV	證據來自回溯性世代研究(retrospective cohort study)或病例對照研究(case-control study)
建議等級	A	強烈建議(strongly)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益
	B	一般建議(generally)，中至強度的療效證據但臨床效益有限
	C	選擇性建議(optional)，療效及臨床效益未能證實勝過其缺點(如副作用或較高花費)可能帶來的風險

以「L01XE」作為藥理治療分類(ATC 碼)關鍵字，於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁搜索，目前取得我國藥品許可適應症核准用於「非小細胞肺癌」且註銷狀態為「未註銷」之成分共有 10 種，其中只有 crizotinib (Xalkori®) (L01XE16)與本案藥品 entrectinib (Rozlytrek®)取得「治療 *ROS-1* 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」之許可適應症[23]。另以「ROS」作為適應症關鍵字，再次進行搜索，結果亦同前。

依據健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》內容，針對「*ROS-1* 陽性之晚期非小細胞肺癌」治療，目前僅查獲 crizotinib 具適用之藥品給付規定[24]。另於「健保用藥品項查詢」網頁輸入成分「crizotinib」可得兩筆資料，分別為截剋瘤膠囊 200 毫克及 250 毫克[25]。

綜合上述資訊及前一章節所摘要之臨床治療指引建議內容，在「*ROS-1* 陽性的晚期非小細胞肺癌」第一線藥品治療範疇，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為 crizotinib，彙整相關藥品資訊於表三，供作參考。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(僅列載 *ROS-1* 陽性非小細胞肺癌相關內容)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L01XE16 Crizotinib	適用於治療 <i>ROS-1</i> 陽性的晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者。	膠囊劑	200 mg 、250 mg	<ol style="list-style-type: none"> 單獨使用於 <i>ROS-1</i> 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。 須經事前審查核准後使用： <ol style="list-style-type: none"> 需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合診斷之 <i>ROS-1</i> 突變檢測報告。 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每隔 8 週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部 X 光或電腦斷層)，若病情惡化即不得再次申請。 每日最大劑量限 500mg。

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 2020 年 10 月 27 日查詢結果為審核中。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 8 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：預計於 2021 年 1 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 10 月 22 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)

至 2020 年 10 月 27 日止，於 CADTH 公開網頁查詢 entrectinib (Rozlytrek®) 用於 *ROS-1* 陽性晚期非小細胞肺癌之相關醫療科技評估報告，結果查獲 1 筆正審核中的相關資料，惟未有公告最終建議之預估日期資訊。

(二) PBAC (澳洲) [26]

澳洲 PBAC 於 2020 年 7 月 3 日公告與本案相關之公開摘要文件(public summary document)，建議收載 entrectinib (Rozlytrek®) 用於治療 *ROS1* 陽性、局部晚期(stage IIIB)或轉移性(stage IV)之非鱗狀(non-squamous)或非其他特定(not otherwise specified)的非小細胞肺癌病人。

1. 給付條件^d

^d 於 entrectinib 納入給付的同時，將連動調整 crizotinib 用於 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌之起始治療給付條件：增列「病人先前不得接受過 *ROS1* 酪胺酸激酶抑制劑的治療；或病人必須已經對

- (1) 治療必須作為單一療法
- (2) 必須是非鱗狀非小細胞肺癌或非其他特定的非小細胞肺癌
- (3) 病人的 WHO 體能狀態必須為 2 分(含)以下
- (4) 病人必須具有 *ROS1* 基因重組(rearrangement)的證據，定義為透過螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization, FISH)檢測有 15% (含)以上陽性細胞
- (5) 病人先前不得接受過 *ROS1* 酪胺酸激酶抑制劑的治療；或病人必須已經對 *ROS1* 酪胺酸激酶抑制劑產生不耐受而必須永久停藥。

2. 給付理由

- (1) PBAC 認為 entrectinib 的臨床療效不劣於(non-inferior) crizotinib，兩者具有相似的無惡化存活期(progression-free survival, PFS)與整體存活期(overall survival, OS)，且安全性可能沒有實質上的差異。
- (2) *ROS1* 陽性之非小細胞肺癌高達 36%病人在初診斷時就具有中樞神經系統轉移(central nervous system [CNS] metastasis)，此類病人預後不良且生活品質不佳。現行治療中僅有 crizotinib 可以使用且其對中樞效果較差，雖仍無明確證據證實 entrectinib 可顯著對中樞神經系統轉移病人帶來有臨床意義的改善，但須考量對於現行治療不適合或不耐受的病人缺乏其他藥物可以選擇。
- (3) 基於證據資料顯示 entrectinib 在先前用過 *ROS1* 抑制劑治療的病人中缺乏治療反應^e，PBAC 認為限制 entrectinib 用於未曾接受過 *ROS1* 抑制劑治療的病人，以及對 *ROS1* 抑制劑已產生不耐受性的病人是合適的。
- (4) 在財務影響推估方面，建議者假設 entrectinib 與 crizotinib 的治療期間相同；儘管此假設存在一定的不確定性，但基於此疾病的罕見性，PBAC 認為此不確定性對於 entrectinib 納入給付的財務影響評估可能影響很小。經由最低成本分析結果，預期 entrectinib 納入給付並不會造成財務衝擊(cost-neutral)。

3. 臨床需求

- (1) 對於 *ROS1* 陽性的非小細胞肺癌病人，特別是對於不適合或不耐受 crizotinib 的病人，臨床上需要其他治療選擇。
- (2) 對於取得兼具全身性和持久中樞活性(CNS activity)的 *ROS1* 抑制劑，臨床上仍有未滿足的需求。

4. 參考品

「*ROS1* 酪胺酸激酶抑制劑產生耐受性而必須永久停藥」。

^e Entrectinib 的兩項第 I 期試驗(ALKA 及 STARTRK-1)允許納入曾接受過 crizotinib 或 certitinib 治療的病人；廠商送審資料顯示在 25 位具有 *ROS-1* 陽性或 *ALK* 陽性固態腫瘤的病人中，entrectinib 用於曾接受過 *ROS1* 抑制劑(crizotinib)或 *ALK* 抑制劑(crizotinib 或 certitinib)的病人未能達到客觀反應(即，無臨床活性)。

建議者與 PBAC 皆認定 crizotinib 為主要參考品。另外，建議者提出兩者之等效劑量為 entrectinib 600 mg 每日一次和 crizotinib 250 mg 每日兩次，對此 PBAC 接受此等效劑量。

5. 臨床證據考量觀點

廠商提交 entrectinib 與 crizotinib 之單純性(naïve)間接比較結果。

Entrectinib 的證據資料來自三項單臂(single arm)研究(ALKA、STARTRK-1 和 STARTRK-2)的彙整分析，分析族群為未使用過 ROS1 抑制劑的 *ROS1* 陽性晚期非小細胞肺癌病人族群(n=53)。Crizotinib 的證據資料來自五項單臂研究，包括 PROFILE 1001 (n=53)、Wu 2018 (n=127)、EUCROSS (n=34)、METROS (n=26) 及 AcSé (n=37)。前述臨床試驗資訊摘要於表四。

相對療效部分，PBAC 指出鑑於單純性間接比較本質上存在的可傳遞性(transitivity)議題，以及試驗間可觀的異質性(如病人基本特性[包括但不限於體能狀態、先前治療次數、CNS 轉移比例、亞裔佔比]、疾病特徵、追蹤時間等)，很難解釋結果。總體而言，entrectinib 和 crizotinib 在 PFS 及 12 個月整體存活率的結果相當。OS 的部分，儘管 entrectinib 的中位數數值難以取得，但可用數據表明其 OS 的 Kaplan-Meier (KM)曲線軌跡與 crizotinib 研究相似。

相對安全性部分，建議者同樣提交單純(naïve)間接比較的結果，並宣稱 entrectinib 不劣於 crizotinib，並於次委員會會議前的廠商回應(Pre-Sub-Committee Response, PSCR)提出在此種罕見癌症的背景中進行的藥品-藥品直接比較的臨床試驗是不易達成的。PBAC 最終認為，雖然 entrectinib 比 crizotinib 就數值上有更多的嚴重不良事件，但鑑於治療時間、研究族群中的異質性、不良事件的因果關係問題、不同的安全性指標等方面的差異，很難就 entrectinib 和 crizotinib 的相對安全性得出明確的結論，且兩者的安全性資料(safety profile)不同，整體而言 PBAC 認為兩者安全性可能沒有實質性差異。

整體而言，PBAC 認為與 crizotinib 相比，預計 entrectinib 不會在療效或降低毒性方面帶來實質性臨床相關的改善，並預計不會解決高度緊急的問題。

表四 PBAC 納入臨床證據考量之相關臨床試驗資訊

試驗	研究族群/(追蹤時間中位數)	樣本數
Entrectinib		
ALKA	患有 <i>TRKA/B/C</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 分子轉變的晚期/轉移性實質固態瘤病人	58 (PAS ^{††1} : 9)
STARTRK-1	患有任何局部晚期或轉移性實質固態瘤的病人，最好具有 <i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 分子轉變	76 (PAS ^{††1} : 7)

STARTRK-2	患有局部晚期或轉移性實質固態瘤的病人，並攜帶 <i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 基因重組	207 (PAS ^{註1} : 37)
Pooled data 主要分析集 (PAS)	<i>ROS1</i> NSCLC療效評估分析集 ^{註2} ，包括來自上述三項entrectinib研究的相關次族群（至2018年10月數據，追蹤時間中位數為20.6個月）	53
Crizotinib^f		
PROFILE 1001	晚期 <i>ROS1</i> 陽性NSCLC病人（16.4個月/62.6個月）	50 / 53
Wu 2018	東亞晚期 <i>ROS1</i> 陽性NSCLC病人（21.4個月）	127
EUCROSS	歐洲晚期 <i>ROS1</i> 陽性NSCLC病人（20.6個月）	34 ^{註3}
METROS	義大利晚期 <i>ROS1</i> 陽性NSCLC病人（21.0個月）	26
AcSé	晚期 <i>ROS1</i> 陽性NSCLC病人（未報告追蹤時間）	37

療效指標皆考慮ORR, PFS和OS。

試驗設計皆為第I至II期、單臂(single arm)、開放式作業(open-label)。

^{註1} 主要分析集(Primary analysis set, PAS)：此處標示有納入Pooled data之主要分析集人數。

^{註2} 療效評估分析集(efficacy evaluable analysis set)：定義為*ROS1*陽性且未使用過*ROS1*抑制劑的NSCLC病人，病人需在基期(baseline)時可測量到疾病，並自反應起始(onset of response)後至少追蹤12個月或在資料截斷日(2018年5月31日，clinical cut-off date [CCOD])前已終止研究治療的病人。

^{註3} 接受至少一劑研究治療的病人中，只有86% (30/34)的病人納入療效分析；3例因不符合納入標準而被排除在外，1例因基期評估不充分而被排除在外。

6. 消費者意見

- (1) PBAC 接獲的消費者意見支持 PBS 收載 entrectinib，並強調針對 *ROS1* 陽性 NSCLC 病人替代治療選擇的必要性，特別是在病人不適合或不耐受當前治療的情況下。此些意見描述 entrectinib 標靶治療的益處，包括延長存活期、改善生活品質、因較化學療法有較佳耐受性而可減少就診次數、具有潛在的抗 CNS 轉移活性。
- (2) Peter MacCallum 癌症中心、澳大利亞稀有癌症(Rare Cancers Australia)和澳大利亞肺基金會(Lung Foundation Australia)表達支持 entrectinib 納入健保給付用於 *ROS1* 陽性 NSCLC 病人，並表明可以穿透 CNS 的治療方法對於此病

^f 節錄澳洲 PBAC 評估報告中彙整之 crizotinib 單組試驗療效及安全性結果如下。

(Crizotinib)	PROFILE 1001	Wu 2018	EUCROSS	METROS	AcSé
追蹤時間中位數	62.6 個月	21.4 個月	20.6 個月	21.0 個月	未報告
OS 中位數	51.5 個月	32.5 個月	無法估計	無法估計	17.2 個月
12 個月 OS rate	79%	83%	83%	79%	約 60%
PFS 中位數	19.3 個月	15.9 個月	20.0 個月	22.8 個月	5.5 個月
治療期間中位數	22.4 個月	18.4 個月	未報告	15.2 個月	---
第三至第四級 TRAE	30.2%	25.2%	23.5%	30.8%	---
嚴重 TRAE	3.8%	未報告	14.7%	0%	---
因 TRAE 停止治療	1.9%	0.8%	未報告	6%	---
因 TRAE 死亡	0 人	0 人	1 人	0 人	---

TRAE, treatment-related adverse events.

人族群將是有益的，並指出轉移常發生在腦部。

- (3) 澳大利亞醫學腫瘤學小組(Medical Oncology Group of Australia, MOGA)表達了對 entrectinib 的支持，並根據已發布的 ALKA-STARTRK-1 和 STARTRK-2 彙整分析結果將其歸類為“PBS 優先給付”的治療藥物之一。另外，MOGA 提出 ESMO 對 entrectinib 評估臨床獲益量表(ESMO-MCBS)^g得分為 3 分。

(三) NICE (英國) [27]

英國 NICE 於 2020 年 8 月 12 日公告與本案相關之評估報告，建議收載 entrectinib (Rozlytrek[®])在其上市許可範圍內，用於治療未曾使用過 ROS1 抑制劑的 ROS1 陽性晚期非小細胞肺癌成人病人，惟廠商須依協議的病人可近性方案(patient access scheme)，提供簡單折扣(simple discount)。

1. 給付理由

- (1) 有關 entrectinib 用於 ROS-1 陽性晚期非小細胞肺癌的證據資料來自一個小規模且沒有對照組的臨床試驗，納入病人先前大多接受過治療，而證據資料顯示 entrectinib 可以有效縮小腫瘤及延緩疾病惡化。
- (2) 兩項間接比較結果顯示，與 pemetrexed, platinum 之化療組合相比，entrectinib 具臨床療效，但由於證據資料來自不同的 NSCLC 病人族群，此間接比較結果具有不確定性。
- (3) 作為可延長生命的臨終治療選擇，entrectinib 之成本效果估計值在 NICE 可接受範圍內。

2. 臨床需求

- (1) 委員會意識到病人將樂見可延遲化療的口服治療選擇。
- (2) 病人專家認為目前對於 ROS-1 陽性非小細胞肺癌仍有顯著未被滿足的臨床需求，尤其是伴隨腦轉移的病人。

3. 參考品

- (1) Crizotinib 獲建議以癌症藥物基金給付，做為 ROS-1 陽性成人非小細胞肺癌的治療選擇，而依據 NICE 治療指引，在使用 crizotinib 治療發生疾病惡化

^g European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)：歐洲醫學腫瘤學會臨床獲益量表，此量表對抗癌藥物臨床療效評分為 1 至 5 分；其中，4 和 5 分代表臨床獲益達顯著水準。

後，建議使用 pemetrexed, platinum 化療組合；此外，對於使用 pemetrexed, platinum 化療組合誘導治療後未發生疾病惡化的病人，建議使用 pemetrexed 作為維持治療。

- (2) 因為 crizotinib 不被 NICE 建議作為此情況的例行使用(routine commissioning)，根據《NICE 關於評議新癌症產品的立場聲明：處理在癌症藥物基金中的參考品和治療順序 (NICE's position statement on appraising new cancer products: handling comparators and treatment sequences in the Cancer Drugs Fund)》，pemetrexed, platinum 是此次評議的主要參考品。

4. 臨床證據考量觀點

(1) Entrectinib 臨床證據

委員會主要參考第二期單臂籃型試驗(single-arm basket trial) STARTRK-2 中，78 位確診為 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌的病人次族群(未限制最短追蹤期)數據，病人於基期時具可測量疾病、使用與仿單相符的劑量(600 mg)且先前未接受過 *ROS1* 抑制劑。其存活數據尚未成熟，而基於保密原則，此部分數據並未公開。

廠商主要呈現總和了 ALKA、STARTRK-1 及 STARTRK-2 三個試驗的彙整分析(pooled analyses)，此分析排除於 STARTRK-2 試驗中追蹤時間少於 12 個月的病人。於截至 2019 年 5 月的更新數據，因追蹤時間延長，總分析人數為 94 人(而非原始送件資料的 53 人)，結果顯示 entrectinib 的整體反應率(overall response rate)為 73.4%，PFS 中位數為 16.8 個月。

整體而言，委員會認為 STARTRK-2 試驗次族群對於英國臨床實務具有代表性，但該籃型試驗中納入的 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌病人為數不多且結果尚未成熟；不過委員會同意 entrectinib 具有高整體反應率，並可延緩疾病惡化。

另外，委員會同意 entrectinib 在有腦轉移的病人中有高顱內整體反應率。STARTRK-2 試驗次族群數據基於保密原則，並未公開，而彙整分析(至少追蹤 6 個月的病人，n= 161)結果顯示在基期時具有可測量的中樞神經系統病灶的病人中，entrectinib 的顱內整體反應率為 79.2%。

(2) 間接比較證據

有關 entrectinib 與 pemetrexed, platinum (PEM, PLAT)的間接比較，由於缺乏 *ROS-1* 陽性非小細胞肺癌病人資料，廠商及 NICE 證據審查小組(Evidence review group, ERG)使用 *ALK* 陽性非小細胞肺癌病人資料作為替代(proxy data)；對此，臨床專家及委員會表示同意，但認為據此得到的間接比較結果具有不確定性。

建議者以 entrectinib 之 STARTRK-2 試驗次族群(n= 78)與 crizotinib 之 PROFILE 1001 試驗(晚期 ROS1 陽性 NSCLC 病人, n= 53)資料進行匹配校正間接比較, 以得到 crizotinib 存活曲線; 接續, 以 PROFILE 1014 試驗ⁱ中校正轉換組別治療後的風險比(hazard ratio, HR), 套用至 crizotinib 存活曲線, 以估算 PEM, PLAT 的 OS 及 PFS。

ERG 認為 PROFILE 1014 試驗中, PFS 的等比例風險假設(proportional hazards assumption)不穩固, 故認為應謹慎解讀 PFS 的任何 HR 數值; 此外, ERG 亦對 entrectinib 與 crizotinib 匹配校正間接比較的結果提出疑慮, ERG 認為 entrectinib 與 crizotinib 具有相似療效, 故傾向假定兩者的 OS 及 PFS 相當。基於前述理由, ERG 以 entrectinib 之 STARTRK-2 試驗次族群(n=78)與 ceritinib 之 ASCEND-4 試驗^j進行匹配校正間接比較, 以推估 PEM, PLAT 存活曲線; 然而, 由於在 ASCEND-4 試驗中, PEM, PLAT 組有高比例病人後續接受 ceritinib 治療, 故此結果可能會高估 PEM, PLAT 相較於 entrectinib 的 OS 及 PFS。

建議者及 ERG 的間接比較結果皆顯示 entrectinib 與 PEM, PLAT 的 PFS 結果相似; OS 結果的部分, entrectinib 結果並未公開, 而 PEM, PLAT 以 ERG 算法為 39.2 個月, 以建議者算法則為 15.6 個月; 最終, 臨床專家及委員會認為真實情況應介於兩者算法之間。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 10 月 27 日止, 於 SMC 公開網頁查詢 entrectinib (Rozlytrek[®]) 用於 ROS-1 陽性晚期非小細胞肺癌之相關醫療科技評估報告, 結果查獲 1 筆正審核中的相關資料, 預計於 2021 年 1 月公告。

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:

ⁱ PROFILE 1014 試驗(n=343)於 ALK 陽性非小細胞肺癌病人比較 crizotinib 與 PEM, PLAT (未使用 PEM 作為維持治療), 其中 PEM, PLAT 組有 84% 病人後續接受 crizotinib 治療。

^j ASCEND-4 試驗(n=375)於 ALK 陽性非小細胞肺癌病人比較 ceritinib 與 PEM, PLAT (有使用 PEM 作為維持治療), 其中 PEM, PLAT 組有 43% 病人後續接受 ceritinib 治療。

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

Population	納入條件： <i>ROS1</i> 陽性的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人 排除條件：無
Intervention	Entrectinib
Comparator	未設限
Outcome	整體存活期、無惡化存活期、生活品質、安全性與不良事件等指標皆列入考慮
Study design	臨床試驗(clinical trial)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)、系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、臨床療效比較性文獻

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 11 月 4 日，以「entrectinib」、「non-small-cell lung cancer carcinoma」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 34 筆資料，於 Embase 共尋獲得 47 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 0 筆 Cochrane Review 及 7 筆試驗資料；經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複或不符合本案主題者後，本報告無查獲隨機對照試驗、系統性文獻回顧或統合分析類型之文獻資料，而最終納入的 2 筆文獻資料，分別為 ALKA、STARTRK-1 及 STARTRK-2 等三項第一至第二期試驗的彙整分析結果[28]及匹配校正後間接比較 entrectinib 和 crizotinib 的結果[29]。

A. ALKA、STARTRK-1 及 STARTRK-2 彙整分析[28]

a. 目的

針對局部晚期或轉移性 *ROS1* 融合陽性非小細胞肺癌病人，評估其使用 entrectinib 的療效與安全性。

b. 病人族群與特性

以三項 entrectinib 試驗中挑選出符合療效及安全性評估分析標準之樣本，試驗資訊參見表五。

I. 療效評估(Efficacy-evaluable)分析集：n= 53

i. 納入條件

成人(18 歲以上)患有局部晚期或轉移的 *ROS1* 融合陽性非小細胞肺癌病人，至少使用每日一次 600 毫克口服 entrectinib，並追蹤 12 個月以上。

ii. 基期資訊

療效評估分析集中共含 53 人，平均年紀為 53 歲(95% CI：46 至 61)；女性多於男性，共 34 人(64%)；亞裔僅次於白人，共 19 人(36%)。體能狀態方面，以 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)^k 量表評分，其中 0 分有 20 人(38%)、1 分 27 人(51%)、2 分 6 人(11%)。當考量不同 *ROS1* 融合型態，其中有 21 人(40%) 為 *CD74-ROS1*，比例最高。另外，在試驗前有 17 個人(32%)未接受過全身性治療。此 53 人之中，在基期時依據研究者評估具中樞神經轉移的病人有 23 人(43%)，在試驗前有接受過中樞神經轉移治療有 8 人(35%)；而依據盲性中央獨立評估委員會(blinded independent central review, BICR)判定者有 20 人(38%)，。

II. 安全性評估(Safety)分析集：n= 134

安全性評估分析集中，納入至少接受一劑 entrectinib 的病人，除了療效評估的樣本外，額外納入 47 位追蹤小於 12 個月、27 位曾使用過其他 *ROS1* 抑制劑、3 位 ECOG 體能狀態兩分(含)以上、1 位 *ROS1* 生物標誌檢查不合格^l的病人。

c. 主要療效指標結果

主要療效指標為 BICR 判定之客觀反應率(objective response rate, ORR)及反應持續時間(duration of response, DOR)，結果參見表六。

在 53 位病人中，有 3 例(6%)達完全反應、38 例(72%)達部分反應、1 例(2%)維持病情穩定，並且接受 entrectinib 治療的病人(包括基期時具中樞神經轉移病灶者)大多數在目標病灶中有腫瘤消退(disease regression)。在整體綜合療效評估有反應的 41 位病人中，BICR 評估的反應持續時間中位數為 24.6 個月(95% CI：11.4 至 34.8)。

d. 次要療效指標結果

^k Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)：美國東岸癌症臨床研究合作組織，此指該機構提出對於體能/功能的測量表，從無症狀到長期完全臥床，共分為 0 至 5 分，一般認定 2 分(含)以下較適合接受化學治療。

^l 有納入安全性評估者與療效評估者相比，除上述敘述外還少了 3 人，然於該文獻中未交代。

關鍵次要療效指標為 BICR 判定之無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)；其他原先定義好的次要療效指標包括在基期時有中樞神經系統疾病的病人群中經 BICR 判定之顱內反應、顱內反應持續時間、顱內無惡化存活期，以及在基期時有可測量之中樞神經系統疾病的病人群中評估之至中樞神經系統惡化的時間，結果參見表六。

療效評估集的 53 例病人中，有 25 例發生 PFS 事件，BICR 評估之中位數為 19.0 個月(95% CI：12.2 至 36.6)。另外，至數據時間切點時，53 名病人中有 9 名(17%)死亡；45 名(85%)病人在 12 個月追蹤時存活；43 名(82%)在 18 個月追蹤時存活。至數據時間切點時，53 例病人中有 18 例(34%)發生中樞神經系統惡化事件。於追蹤時間中位數為 15.5 個月(IQR 8.3 至未評估)時，中樞神經系統惡化時間的中位數尚無法估算(95% CI：15.1 至未評估)。

在 BICR 判定的 20 例中樞神經轉移病人中，11 例發生 PFS 事件，整體無惡化存活期中位數為 13.6 個月(95% CI：4.5 至未評估)，而在沒有中樞神經轉移的 30 例病人中(根據研究者評估)，14 例發生 PFS 事件，無惡化存活期中位數為 26.3 個月(95% CI：15.7 至 36.6)。11 名(55%，95% CI：32 至 77)有顱內反應，且大多數於基期時具可測量的顱內轉移之病人均有腫瘤消退現象(disease regression)。其中，在基期可被測量到中樞轉移且沒有接受過放射治療(radiotherapy)或在 entrectinib 治療前兩個月內沒有接受放射治療的共有 7 例，其中 5 例(71%)出現顱內反應、2 例(29%)沒有顱內反應，而在 entrectinib 治療前兩個月內有接受放射治療的 5 名病人中，有 4 名(80%)有顱內反應。20 例中樞神經系統轉移病人的顱內反應持續時間中位數為 12.9 個月(95% CI：5.6 至未評估)，顱內無惡化存活期中位數為 7.7 個月(95% CI：3.0 至 19.3；13 例有疾病惡化事件)^m。

e. 次族群分析結果

針對不同基因融合型態的 *ROS1* 非小細胞肺癌，該研究中發現有 86%的 *CD74-ROS1* 病人對治療有反應，而 non-*CD74-ROS1* 有 65%的病人有治療反應，未知型態的病人則有 83%有治療反應，統計上無顯著差異。治療時間方面，上述三組基因融合型態的病人都無差異，中位數分別為 14.6 個月(IQR 17.2 至 18.1)、14.2 個月(IQR 3.1 至 15.4)及 21.5 個月(IQR 13.0 至 20.2)。

f. 安全性結果

安全性分析集包含 134 個病人，其治療時間中位數為 8.3 個月(IQR 4.6 至 14.6)。不論因果關係，所有 134 例病人皆有回報至少一件治療後出現的不良事件，且多數嚴重程度為第一或第二級。研究者估計有些不良事件是由於同時抑制

^m Any progressive disease outside the brain was censored, unless the patient continued treatment beyond progression.

TRKA/B/C 所繼發的：3 名(2%)因精神錯亂、抑鬱和精神狀態改變等不良事件而降低劑量；20 例(15%)因廣義的神經系統疾病而降低劑量，最常見的是頭暈(8 人[6%])和感覺異常(3 人[2%])。

與治療相關的不良事件(詳如表七)中，大部分為第一或第二級(79 人[59%])。第三級治療相關不良事件發生於 41 人(31%)，第四級治療相關不良事件發生於 5 人(4%)；其中，最常見的第三、四級不良事件為體重增加(10 人[7%])及嗜中性白血球低下(5 人[4%])，並且沒有因不良事件而死亡的案例。嚴重不良事件發生率為 11%，其中最為常見的事件為神經系統疾患(4 人[3%])及心臟疾患(3 人[2%])。

整體與治療相關的不良事件造成 46 人(34%)降低劑量及 7 人(5%)停止治療(discontinuation)。

g. 結論

Entrectinib 擁有全身性及顱內活性，並且安全性可被接受，亦可長期觀察到該藥品對疾病的控制，為一項有潛力治療 *ROS1* 陽性 NSCLC 病人的藥品。另外，文末也強調 *ROS1* 融合檢測對於晚期非小細胞肺癌的重要性。

表五 Entrectinib 臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗	試驗設計	介入	研究族群	納入條件	排除條件
ALKA-372-001 [30]	Phase I / 單臂 (single arm) / 開放 式作業(open-label) / 2 個中心/義大利	一日一次 100、200、 400、800、 1200、1600 mg	患有 <i>TRKA/B/C</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 分子轉變的晚期/ 轉移性實質固態瘤病人。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 預期壽命至少 3 個月 ➤ 允許事前有癌症治療(不 包括 <i>ROS1</i> 抑制劑) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 有其他先前的癌症 病史或目前有第二 個活動性惡性腫瘤
STARTRK-1 [31, 32]	Phase I / 單臂/開放 式作業/ 10 個中心 / 美國、西班牙、南 韓	一日一次 100、200、 400、600、800 mg	患有任何局部晚期或轉 移性實質固態瘤的病 人，最好具有 <i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 分子轉變。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 預期壽命至少 3 個月 ➤ 允許事前有癌症治療(包 括 <i>crizotinib</i>、<i>ceritinib</i> 和 研究藥物) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ QTc 間隔延長 ➤ 感染 ➤ 腸胃疾病 ➤ 間質性肺疾病、間質 性纖維化或 TKI 誘 發的肺炎病史
STARTRK-2 [33]	Phase II / 單臂/開放 式作業/ 大於 150 個 中心/ 15 個國家	一日一次 600 mg	患有局部晚期或轉移性 實質固態瘤的病人，並攜 帶 <i>NTRK1/2/3</i> 、 <i>ROS1</i> 或 <i>ALK</i> 基因重組。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 預期壽命至少 4 週 ➤ 允許事前有癌症治療(不 包括經過批准或研究中 的 <i>ROS1</i> 抑制劑) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 第 2 級以上周圍神 經病變

縮寫：TKI, tyrosine kinase inhibitor 酪氨酸激酶抑制劑。

ALKA-372-001: EudraCT number, 2012-000148-88；數據期間為 Oct 26, 2012 到 March 27, 2018。

STARTRK-1: clinicaltrials.gov number, NCT02097810；數據期間為 Aug 7, 2014 到 May 10, 2018。

STARTRK-2: clinicaltrials.gov number, NCT02568267；數據期間為 Nov 19, 2015 到 May 31, 2018 (進行中)。

表六 研究結果療效之比較資訊

	療效評估分析集 (n= 53)	基期有中樞轉移者 (n= 23)*	基期無中樞轉移者(n= 30)*
達整體反應, n ; % (95% CI)	41 ; 77% (64 至 88)	17 ; 74% (52 至 90)	24 ; 80% (61 至 92)
最佳整體反應 (best overall response)			
完全反應, n (%)	3 (6%)	0	3 (10%)
部分反應, n (%)	38 (72%)	17 (74%)	21 (70%)
疾病穩定, n (%)	1 (2%)	0	1 (3%)
疾病惡化, n (%)	4 (8%)	4 (17%)	0
無完全反應或無惡化, n (%)	3 (6%)	0	3 (10%)
資料遺漏或無法評估, n (%) [§]	4 (8%)	2 (9%)	2 (7%)
反應持續時間中位數, 月(95% CI)	24.6 (11.4 至 34.8)	12.6 (6.5 至未評估)	24.6 (11.4 至 34.8)
無惡化存活期中位數, 月(95% CI)	19.0 (12.2 至 36.6)	13.6 (4.5 至未評估)	26.3 (15.7 至 36.6)
		基期有中樞轉移者 (n= 20)[‡]	
達顱內整體反應, n ; % (95% CI)		11; 55% (32 至 77)	
最佳顱內反應 (best intracranial response)			
完全反應, n (%)		4 (20%)	
部分反應, n (%)		7 (35%)	
疾病穩定, n (%)		0	
疾病惡化, n (%)		3 (15%)	
無完全反應或無惡化, n (%)		4 (20%)	
資料遺漏或無法評估, n (%) [§]		2 (10%)	

*此處中樞神經疾病狀態由研究者評估：基期有中樞神經系統轉移者共23人、無中樞神經系統轉移者共30人。

‡此處中樞神經疾病狀態由BICR評估：基期有中樞神經系統轉移者共20人。

§資料遺漏或無法評估原因包括缺乏基期後檢查結果、缺少子集檢查(missing subsets of scans)、或病人在獲得足夠的檢查以評估或確認反應之前即停藥。

表七 ROSI 融合陽性 NSCLC 病人中與 entrectinib 治療有關的不良事件(n= 134)

不良事件列表	第 1 至 2 級	第 3 級	第 4 級
味覺障礙	56 (42%)	1 (<1%)	0
暈眩	43 (32%)	1 (<1%)	0
便秘	44 (33%)	0	0
腹瀉	35 (26%)	3 (2%)	0
體重增加	26 (19%)	10 (7%)	0
疲勞	32 (24%)	0	0
感覺異常(Paraesthesia)	23 (17%)	0	0
噁心	23 (17%)	0	0
周邊水腫	22 (16%)	0	0
肌痛	19 (14%)	2 (2%)	0
嘔吐	19 (14%)	0	0
血肌酐增加	17 (13%)	1 (<1%)	0
Aspartate aminotransferase 升高	14 (10%)	2 (2%)	0
Alanine aminotransferase 升高	13 (10%)	3 (2%)	0
感覺過敏(Hyeraesthesia)	12 (9%)	1 (<1%)	0
關節痛	12 (9%)	1 (<1%)	0
貧血	11 (8%)	1 (<1%)	0
高尿酸血症	11 (8%)	0	1 (<1%)
皮疹	9 (7%)	2 (1%)	0
搔癢	9 (7%)	1 (<1%)	0
周圍感覺神經病變	8 (6%)	1 (<1%)	0
認知障礙	8 (6%)	1 (<1%)	0
肌肉無力	6 (4%)	1 (<1%)	0
低血壓	6 (4%)	1 (<1%)	0
嗜中性白血球低下(Neutropenia)	5 (4%)	5 (4%)	0
嗜中性白血球數目減少	5 (4%)	3 (2%)	0
共濟失調(Ataxia)	5 (4%)	1 (<1%)	0
發熱(Pyrexia)	5 (4%)	1 (<1%)	0
發音困難(Dysarthria)	4 (3%)	1 (<1%)	0
皮膚疼痛	4 (3%)	1 (<1%)	0
淋巴球數目減少	2 (1%)	1 (<1%)	0
血肌酸磷酸激酶升高	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
低磷血症	2 (1%)	1 (<1%)	0
姿勢性低血壓	2 (1%)	1 (<1%)	0
心電圖 QT 延長	1 (<1%)	1 (<1%)	0
澱粉酶增加	1 (<1%)	1 (<1%)	0

不良事件列表	第 1 至 2 級	第 3 級	第 4 級
脫水	0	2 (1%)	0
邊緣性腦炎(Limbic encephalitis)	0	0	1 (<1%)
肛門直腸疾患	0	0	1 (<1%)
心肌炎	0	0	1 (<1%)
肌陣攣	0	1 (<1%)	0
缺氧	0	1 (<1%)	0
高血壓	0	1 (<1%)	0
心衰竭	0	1 (<1%)	0

不良事件使用《國際醫學用語辭典 Adverse events were encoded using Medical Dictionary for Regulatory Activities》第 21 版進行編碼。

B. MAIC 間接比較 entrectinib 與 crizotinib、pemetrexed, platinum 及化學治療 [29]

a. 目的與方法

此研究目的為進行 entrectinib 與其他 *ROS1* 融合陽性非小細胞肺癌替代療法的間接比較。其以 crizotinib 和化學治療為參考品，透過系統性文獻回顧及可行性評估 (feasibility assessment)，以挑選出進行匹配調整間接比較 (Matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 的參考品相關試驗。基於已知的預後/預測因素 (prognostic/predictive factors) 進行匹配，而情境分析 (scenario analyses) 用於處理參考品試驗中未報告的干擾因子。

b. 納入的試驗與臨床指標選擇

共進行兩套系統性文獻回顧，分別針對(1) *ROS1* 融合陽性 NSCLC、(2) *ALK* 陽性 NSCLCⁿ，以篩選出與 entrectinib 進行間接比較之參考品 (crizotinib、pemetrexed, platinum 並接續 pemetrexed 維持治療、化學治療 [pemetrexed 或 docetaxel]) 的試驗證據，並以 entrectinib 的彙整分析 (ALKA、STARTRK-1、STARTRK-2) 與之進行後續比較。

評估指標考量整體存活期 (OS)、無惡化存活期 (PFS)、客觀反應率 (ORR) 及因不良事件 (AEs) 而中止治療比例；依評估指標彙整 entrectinib 與參考品進行間接比較所納入之試驗及病人族群如表八。

c. 權重調整

整合過去文獻，最終以年紀、性別、美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (ECOG)、抽菸史、納入試驗時的疾病狀態作為匹配 (matching) 的考量因素；當與 crizotinib 相比時，額外考量先前治療史 (未曾或曾接受治療)。另外，該研究假設 *ALK* 或 *ROS1* 重組 NSCLC 病人，在其他特徵已被考慮的情況下，便不會影響預後或治療反應。重新加權後的結果呈現於表九。

療效指標計算方面，針對整體存活率 (OS) 和無惡化存活期 (PFS) 計算了加權後的 Kaplan-Meier 曲線，因此可以得到在既定的時間長度內的整體生存率及無疾病惡化存活率；entrectinib 世代研究 (cohort) 和參考品文獻證據的風險比 (HR) 使用加權後的 Cox 比例風險模型；客觀反應率 (ORR) 和因不良事件 (AEs) 而中止治療比例使用加權後的勝算比 (OR)。

ⁿ 考量 *ROS1* 融合陽性 NSCLC 病人族群資料有限，故基於 *ALK* 與 *ROS1* 激酶結構 (kinase domain) 及臨床表現具相似性，當需要時，此研究將以 *ALK* 陽性病人族群證據作為替代 (proxy)。

d. 情境分析

由於 crizotinib 之 PROFILE 1001 試驗未報告具中樞神經系統轉移的病人比例，該研究假設了以下三種情境：情境 1：假設 PROFILE 1001 有 18.1% 病人具中樞神經系統轉移(參考 Wu *et al.* 2018 [34]數據)；情境 2：假設 PROFILE 1001 有 24.64% 病人具中樞神經系統轉移(真實世界資料[real-world data, RWD]小組以 Flatiron 資料庫分析結果)；情境 3：假設 PROFILE 1001 在療效分析集有 43.4% 病人具中樞神經系統轉移，在安全性分析集有 50% 病人具中樞神經系統轉移(採用 entrectinib 彙整分析中的百分比)。

e. 療效指標結果(詳如表十)

I. 整體存活期(OS)

在 entrectinib 與 crizotinib 的比較中，儘管缺乏統計學上的意義，但可以觀察到 entrectinib 傾向有更好的趨勢。基於 MAIC 的 HR 結果，與 crizotinib 相比 entrectinib 可以降低死亡風險，風險比(95% CI)如下：情境 1:0.471 (0.112 至 1.034)；情境 2：0.504 (0.134 至 1.066)；情境 3：0.609 (0.164 至 1.273)。

與 pemetrexed, platinum (含維持治療)相比，使用 entrectinib 治療可顯著降低死亡風險(HR：0.478；95% CI：0.167 至 0.918)。

而與化學療法(pemetrexed 或 docetaxel)相比，entrectinib 同樣顯著降低死亡風險(HR：0.434；95% CI：0.157 至 0.755)。

II. 無疾病惡化存活期(PFS)

在 PROFILE 1001 中，尚不清楚 PFS 為研究者評估(IA)還是 BICR，因此以兩種情境單獨比較。假設採用 BICR，三種情境下的 HR 均接近 1，這表明 entrectinib 與 crizotinib 兩種療法的疾病惡化風險可能相似；風險比(95% CI)如下：情境 1:0.939 (0.529 至 1.427)；情境 2:0.960 (0.561 至 1.448)；情境 3:1.046 (0.640 至 1.603)。當假定為 IA 時，entrectinib 治療比起 crizotinib 治療可能有更高的疾病惡化風險；風險比(95% CI)如下：情境 1：1.286 (0.840 至 1.819)；情境 2：1.346 (0.902 至 1.863)；情境 3 (達統計顯著差異)：1.535 (1.063 至 2.107)。

關於 entrectinib 與 pemetrexed, platinum (含維持治療)的比較，entrectinib 的無疾病惡化存活期中位數為 19 個月，pemetrexed, platinum 並接續 pemetrexed 維持治療則為 8 個月，顯示 entrectinib 治療可顯著降低惡化風險，其風險比為 0.411 (95% CI：0.258 至 0.607)。

與化學治療(pemetrexed 或 docetaxel)相比，entrectinib 亦顯著降低惡化風險

(HR : 0.214 ; 95% CI : 0.137 至 0.306)。其中，entrectinib 病人的無疾病惡化存活期中位數為 26.3 個月，而化療組為 2.8 個月。

III. 客觀反應率(ORR)

在 PROFILE 1001 中，三種不同中樞神經系統轉移情境下，entrectinib 的匹配調整客觀反應率均顯著比 crizotinib 高，表明 entrectinib 可能更有效；勝算比 (95% CI) 為：情境 1 : 2.735 (1.365 至 8.566)；情境 2 : 2.641 (1.318 至 7.686)；情境 3 : 2.426 (1.219 至 7.017)。客觀反應率為：情境 1，81% vs 62%；情境 2 : 81% vs 62%；情境 3 : 80% vs 62%。

在 ASCEND-4 中，與 pemetrexed, platinum (含維持治療)(27%)相比，entrectinib 的匹配調整後客觀反應率明顯更高(80%)。

最後，在 PROFILE 1007 中，與化學治療(20%)相比，entrectinib (73%)的客觀反應率顯著更高。

f. 安全性結果(詳如表十一)

安全性評估中以 134 例病人評估因不良事件而中止治療的情形。

Entrectinib 與 crizotinib 相比，因不良事件而導致的經匹配調整後的中止治療比例有較低的傾向；勝算比(95% CI)如下：情境 1 : 0.896 (0.231 至 1.910)；情境 2 : 0.874 (0.250 至 1.826)；情境 3 : 0.793 (0.290 至 1.444)。可看出估計的勝算比信賴區間很大，因此認為此估計存在不確定性。

Entrectinib 與 pemetrexed, platinum (含維持治療)相比，兩種治療因不良事件而中止治療發生率可能相似(OR : 0.969 ; 95% CI : 0.424 至 1.695)，且有相似比例的病人因 AEs 而中止治療(entrectinib : 8.3% ; pemetrexed, platinum (含維持治療) : 8.6%)。

Entrectinib 與化學治療相比，entrectinib (8.7%)比化療(9.8%)因不良事件中止治療的比例低，然而結果沒有統計學上的意義。

g. 研究限制

總結作者提出關於此研究的限制，大致可分類為以下兩點：(1)匹配及校正的誤差，主要由盛行率不高所致的樣本數太小、基期資訊不完整導致有些干擾因素不能考慮(如：其他疾病)；(2)納入分析的數據相對尚不成熟，目前所發表的文獻結果仍存在不確定性。

h. 結論

該分析顯示與 crizotinib 相比，entrectinib 可改善整體存活並顯著增加客觀反應率，而無疾病惡化存活期和因不良事件而中止治療方面則無差異或僅有微小差異。與 pemetrexed, platinum 及化學治療相比，entrectinib 與 OS，PFS 和 ORR 改善相關。該結果認為 entrectinib 有作為 *ROS1* 融合陽性 NSCLC (包括中樞神經轉移) 病人新療法的潛力。

表八 建議作為 entrectinib 間接比較的參考品與試驗

療效指標	參考品/試驗 ^{註1}	試驗研究族群
整體存活期(OS)	Crizotinib/ PROFILE 1001	<i>ROS1</i> NSCLC
	<u>Pemetrexed, platinum</u> (含維持治療) / ASCEND-4	<i>ALK+</i> NSCLC
	化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) / PROFILE 1007	<i>ALK+</i> NSCLC
無惡化存活期 (PFS) ^{註2}	Crizotinib/ PROFILE 1001	<i>ROS1</i> NSCLC
無惡化存活期 (PFS) BICR	<u>Pemetrexed, platinum</u> (含維持治療) / ASCEND-4	<i>ALK+</i> NSCLC
	化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) / PROFILE 1007	<i>ALK+</i> NSCLC
客觀反應率(ORR)	Crizotinib/ PROFILE 1001	<i>ROS1</i> NSCLC
	<u>Pemetrexed, platinum</u> (含維持治療) / ASCEND-4	<i>ALK+</i> NSCLC
	化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) / PROFILE 1007	<i>ALK+</i> NSCLC
因不良事件(AEs)中止治療比例	Crizotinib/ PROFILE 1001	<i>ROS1</i> NSCLC
	<u>Pemetrexed, platinum</u> (含維持治療) / ASCEND-4	<i>ALK+</i> NSCLC
	化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) / PROFILE 1007	<i>ALK+</i> NSCLC

上述臨床試驗代碼：PROFILE 1001: clinicaltrials.gov number, NCT00585195; ASCEND-4: clinicaltrials.gov number, NCT01828099; PROFILE 1007: clinicaltrials.gov number, NCT00932893; ALKA-372-001: EudraCT number, 2012-000148-88; STARTRK-1: clinicaltrials.gov number, NCT02097810; STARTRK-2: clinicaltrials.gov number, NCT02568267.

^{註1} PROFILE 1007：為隨機、開放式作業、第三期試驗，其中 172 人接受 crizotinib 治療；171 人接受化學治療。PROFILE 1001 及 ASCEND-4 試驗資訊參見前述《澳洲 PBAC》及《英國 NICE》報告章節。

^{註2} 不確定 PROFILE 1001 研究中無疾病惡化存活期(PFS)是由研究者評估(IA)或盲性中央獨立評估委員會(BICR)。

表九 以研究族群基期特性做權重計算及調整

介入	樣本數 (有效樣本數)	年紀(歲)	女性(%)	ECOG (%)	未曾抽菸比例 (%)	未治療過比例 (naïve)(%)	第四期-中樞神經系統轉移
Entrectinib vs crizotinib							
情境 1：假設 PROFILE 1001 有 18.1% 病人具中樞神經系統轉移(參考 Wu <i>et al.</i> 2018 [34] 數據)							
Entrectinib	53	53.55	64.15	11.32	58.49	13.21	43.40
Entrectinib 重新加權(reweighted)	53 (34.18)	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	18.10
Crizotinib	53	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	18.10
情境 2：假設 PROFILE 1001 有 24.64% 病人具中樞神經系統轉移(RWD 小組以 Flatiron 資料庫分析結果)							
Entrectinib	53	53.55	64.15	11.32	58.49	13.21	43.40
Entrectinib 重新加權(reweighted)	53 (37.33)	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	24.64
Crizotinib	53	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	24.64
情境 3：假設 PROFILE 1001 在療效分析集有 43.4% 病人具中樞神經系統轉移；在安全性分析集有 50% 病人具中樞神經系統轉移(使用 entrectinib 彙整分析中的百分比)							
Entrectinib	53	53.55	64.15	11.32	58.49	13.21	43.40
Entrectinib 重新加權(reweighted)	53 (40.22)	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	43.40
Crizotinib	53	55.00	56.60	1.89	75.47	13.21	43.40
Entrectinib vs <u>PEM, PLAT</u> (含維持治療)							
Entrectinib	53	53.55	64.15	11.32	58.49	5.66	43.40
Entrectinib 重新加權(reweighted)	53 (47.50)	54.00	60.96	5.88	65.24	2.67	33.16
<u>PEM, PLAT</u> (含維持治療)	187	54.00	60.96	5.88	65.24	2.67	33.16
Entrectinib vs 化學治療(pemetrexed 或 docetaxel)							
Entrectinib	53	53.55	64.15	11.32	58.49	5.66	43.40
Entrectinib 重新加權(reweighted)	53 (36.09)	49.00	55.17	8.05	63.79	9.20	34.48
化學治療	174	49.00	55.17	8.05	63.79	9.20	34.48

縮寫：ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group 美國東岸癌症臨床研究合作組織；RWD：Real-world data 真實世界數據。

表十 比較 entrectinib 與參考品的 OS、PFS、ORR

參考品(樣本數)	參考品	Entrectinib	Entrectinib	Entrectinib (reweighted)	效應大小 (Effect size)
OS	事件數	權重總和	事件數	中位數(月) (95% CI)	HR (95% CI)
Crizotinib 情境 1 (53 人)	16	39.98	5.30	NR (NR 至 NR)	0.471 (0.112 至 1.034)
Crizotinib 情境 2 (53 人)	16	42.57	5.92	NR (NR 至 NR)	0.504 (0.134 至 1.066)
Crizotinib 情境 3 (53 人)	16	44.91	7.16	NR (NR 至 NR)	0.609 (0.164 至 1.273)
<u>PEM, PLAT</u> (含維持治療) (187 人)	59	49.83	7.56	NR (NR 至 NR)	0.478 (0.167 至 0.918)
化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) (174 人)	47	42.26	6.80	NR (NR 至 NR)	0.434 (0.157 至 0.755)
PFS	事件數	權重總和	事件數	中位數(月) (95% CI)	HR (95% CI)
Crizotinib – BICR 情境 1 (53 人)	26	39.98	16.39	26.326 (19.023 至 NR)	0.939 (0.528 至 1.427)
Crizotinib – BICR 情境 2 (53 人)	26	42.57	17.28	26.316 (15.737 至 NR)	0.960 (0.561 至 1.448)
Crizotinib – BICR 情境 3 (53 人)	26	44.91	18.05	19.023 (15.737 至 NR)	1.046 (0.640 至 1.603)
Crizotinib – IA 情境 1 (53 人)	26	39.98	22.48	17.708 (15.507 至 NR)	1.286 (0.840 至 1.819)
Crizotinib – IA 情境 2 (53 人)	26	42.57	24.32	17.511 (14.489 至 NR)	1.346 (0.902 至 1.863)
Crizotinib – IA 情境 3(53 人)	26	44.91	27.05	15.507 (12.222 至 NR)	1.535 (1.063 至 2.107)
<u>PEM, PLAT</u> (含維持治療) – BICR (187 人)	117	49.83	21.57	19.023 (15.737 至 NR)	0.411 (0.258 至 0.607)
化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) (174 人)	134	42.32	20.26	26.316 (13.635 至 NR)	0.214 (0.137 至 0.306)
ORR	達反應人數	權重總和	達反應人數	客觀反應比例(%)	OR (95% CI)
Crizotinib 情境 1 (53 人)	33	39.98	32.73	81.86	2.735 (1.365 至 8.566)
Crizotinib 情境 2 (53 人)	33	42.57	34.63	81.33	2.641 (1.318 至 7.686)
Crizotinib 情境 3 (53 人)	33	44.91	35.93	80.01	2.426 (1.219 至 7.017)
<u>PEM, PLAT</u> (含維持治療) (187 人)	50	49.83	40.08	80.44	11.270 (6.151 至 28.148)
化學治療(pemetrexed 或 docetaxel) (174 人)	34	43.26	31.73	73.36	11.337 (5.496 至 39.059)

縮寫：BICR: blinded independent central review (盲性中央獨立評估委員會); HR: hazard ratio (風險比); IA: investigator assessed (研究者評估); OR: odds ratio (勝算比); ORR: objective response rate (客觀反應率); OS: overall survival (整體存活期); PFS: progression-free survival (無疾病惡化存活期)。

註 1：Crizotinib 情境 1 參考 NICE TA529, Wu et al. 2018 [34, 35]；Crizotinib 情境 2 參考 NICE TA529, Flatiron [35]；Crizotinib 情境 3 參考 NICE TA529, entrectinib 彙整分析[28, 35]；PEM + PLAT (含維持治療)參考 Soria et al. 2017 [36]；化學治療參考 Shaw et al. 2013 [37]。

註 2：粗體數值為有統計顯著差異者。

註 3：OS、PFS (HR)效益大小<1 及 ORR (OR)效益大小>1 代表和參考品相比，結果偏好 entrectinib。

表十一 比較 entrectinib 與參考品的因不良事件而中止治療情形

參考品(樣本數)	參考品出現不良事件 (AEs)而中止治療，n (%)	Entrectinib 權重總和	Entrectinib 出現不良事件 (AEs)而中止治療，n (%)	OR (95% CI)
Crizotinib 情境 1 (53 人)	4 (7.54)	93.38	6.36 (6.81)	0.896 (0.231 至 1.910)
Crizotinib 情境 2 (53 人)	4 (7.54)	101.63	6.77 (6.66)	0.874 (0.250 至 1.826)
Crizotinib 情境 3 (53 人)	4 (7.54)	115.85	7.04 (6.08)	0.793 (0.290 至 1.444)
PEM, PLAT (含維持治療) (187 人)	16 (8.56)	122.49	10.18 (8.31)	0.969 (0.424 至 1.695)
化學治療(pemetrexed 或 docetaxel)(174 人)	17 (9.77)	114.64	9.93 (8.66)	0.876 (0.383 至 1.618)

註：OR <1 代表和參考品相比，結果偏好 entrectinib。

(五) 建議者提供之資料

本案為羅氏大藥廠股份有限公司建議Rozlytrek® (entrectinib)納入健保給付，其建議給付適應症同主管機關核准適應症，為「*ROS1* 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人」。建議者提出之建議給付條件中註明須經事前審查核准後使用，且與 crizotinib 僅能擇一使用，詳細條件參見前述《「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要》。

建議者提供 2 篇與建議收載藥品療效或安全性相關之臨床研究，分別為 entrectinib 整合分析 ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2 試驗的結果[28]，及建議參考品 crizotinib 之 RROFILE 1001 臨床試驗結果[38]，兩篇文獻相關重點參見前文，於此不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 entrectinib 目前於我國主管機關取得的許可適應症包括「*ROS1* 陽性之非小細胞肺癌」及「*NTRK* 基因融合陽性之實體腫瘤」，而本次建議給付用於「*ROS1* 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人」。

建議者提出之建議給付規範與目前國內唯一獲健保收載用於治療「*ROS-1* 陽性的晚期非小細胞肺癌」的 crizotinib 相似，設定條件包含須單獨使用、檢具 *ROS1* 突變檢測報告、須定期追蹤、設定每日最大劑量限制；另建議 entrectinib 與 crizotinib 除非不良反應或不耐受否則只能單一選擇使用，不得互換。

依據臨床指引，目前建議用於 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌作為第一線治療選擇的藥品包括 crizotinib、ceritinib 及本案藥品(entrectinib)；其中 ceritinib 尚未於我國取得本案相關適應症(*ROS1* 陽性非小細胞肺癌)。

綜合臨床指引建議、ATC 分類碼、國內許可適應症、健保收載情形及相關療效文獻資料，本報告認為本案藥品之主要療效參考品應為同樣能針對 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌給予治療且已於我國收載於健保的 crizotinib。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

對於 entrectinib 給付使用於「*ROS1* 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人」病人，加拿大 CADTH 仍在審核中，而澳洲 PBAC 與英國 NICE 一致認為 entrectinib 於中樞神經方面的治療結果有機會提供有需要的病人更有效治療選擇，

並且建議給付。

澳洲建議 entrectinib 給付用於治療「*ROS1* 陽性、局部晚期(stage IIIB)或轉移性(stage IV)之非鱗狀或非其他特定的非小細胞肺癌」病人；英國則是建議用於「未曾使用過 *ROS1* 抑制劑的 *ROS1* 陽性晚期非小細胞肺癌成人」。澳洲與英國皆提及給付限制於有 *ROS1* 突變檢測報告且病人應未使用其他 *ROS1* 抑制劑(或不耐受)，與本案建議者建議之給付條件相符。

相對療效與安全性方面，澳洲 PBAC 提出之參考品為 crizotinib，與本案評估情境相同，藉由 3 項 entrectinib 單臂試驗之彙整分析及 4 項 crizotinib 單臂試驗進行單純性(naïve)間接比較；然而，基於單純性間接比較中存在諸多不確定性且試驗間存在可觀的異質性，最終 PBAC 認為推論 entrectinib 的療效不劣於 crizotinib 是合理的，而兩者安全性資料(safety profile)不同，但整體而言可能沒有實質性差異。另一方面，英國 NICE 在考量了英國現有藥品的給付情形及對於參考品挑選的原則後，提出的參考品為 pemetrexed, platinum，與本案評估情境不同；整體而言，NICE 委員會同意 entrectinib 具有高整體反應率，並可延緩疾病惡化。

(三) 相對療效與安全性

基於本案藥品只有 Phase I/II 單臂研究及彙整的結果，在與其他參考品比較方面僅有間接比較研究結果可供參考，因此可能產生的偏差及限制不容忽視。然考量此類型病人的稀少性，在此仍以現階段有的文獻結果探究 entrectinib 之臨床相對療效及安全性。

根據一篇整合分析 entrectinib 之 3 項進行中第 I 或 II 期試驗(ALKA-372-001、STARTRK-1 及 STARTRK-2)的發表文獻，療效可評估族群為「前述 3 項試驗所收納的 *ROS1* 融合陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人，且 entrectinib 使用劑量為每日一次 600 毫克並追蹤至少 12 個月者」，病人可接受過除 *ROS1* 抑制劑外的抗癌治療；主要療效指標為盲性中央獨立審查(BICR)評估的整體反應率(ORR)及反應持續時間(DOR)。截至 2018 年 5 月(蹤時間中位數為 15.5 個月)，療效可評估族群共 53 人，經 BICR 判定之 ORR 為 77%，DOR 中位數為 24.6 個月，PFS 中位數為 19.0 個月，至 CNS 惡化時間及 OS 中位數尚無法估計(於資料截止時，有 34%病人發生 CNS 惡化，17%死亡)。在基期時具有經 BICR 判定之 CNS 疾病的 20 位病人中，顱內反應率為 55%，顱內反應持續時間中位數為 12.9 個月，無顱內疾病惡化存活期中位數為 7.7 個月，PFS 中位數為 13.6 個月。

根據 MAIC 文獻，除了比較 entrectinib 與 crizotinib 對於 *ROS1* 陽性非小細胞肺癌的相對療效與安全性，並另假定藥物治療成效不受病人為 *ALK* 陽性或 *ROS1* 陽性影響，而進一步比較了 entrectinib 與 pemetrexed, platinum 及化學治療(pemetrexed 或 docetaxel)的相對療效與安全性，惟本案最終參考品選擇為

crizotinib，故與其他藥品之比較於下列不再贅述，相關結果可參見 章節三.(四).2.(2).B。

以 MAIC 研究之整體存活期、無疾病惡化存活期及客觀反應率探究 entrectinib 與 crizotinib 的相對療效。首先，與 crizotinib 比較死亡風險，發現 entrectinib 有降低死亡風險的傾向，在不同中樞神經轉移比例的情境下，風險比(95% CI)分別為 0.471 (0.112 至 1.034)、0.504 (0.134 至 1.066)、0.609 (0.164 至 1.273)。在無疾病惡化存活方面，不論是以 BICR 或研究者評估數據，皆無看出 entrectinib 優於 crizotinib 之處；以 BICR 評估時，兩藥品疾病惡化風險為相似(HR 接近 1)；以研究者評估時，entrectinib 的治療甚至可能有更高的疾病惡化風險，尤其在假設 PROFILE 1001 有 43.4% 中樞神經轉移時，風險比(95% CI)為 1.535 (1.063 至 2.107)，並且達統計顯著差異。最後，考量兩藥品對於 *ROS1* 陽性 NSCLC 治療的客觀反應率時，entrectinib 在假設不同情境下的數值均顯著比 crizotinib 高，這顯示 entrectinib 可能更有效；客觀反應率在不同情境下分別為 81% vs 62%、81% vs 62%、80% vs 62%；而勝算比(95% CI)則分別為 2.735 (1.365 至 8.566)、2.641 (1.318 至 7.686)、2.426 (1.219 至 7.017)。

安全性部分，與 crizotinib 相比，entrectinib 因不良事件而導致的中止治療機率有較低的傾向，在假設不同情境之下，勝算比(95% CI)分別為 0.896 (0.231 至 1.910)、0.874 (0.250 至 1.826)、0.793 (0.290 至 1.444)，然由於此信賴區間範圍很大，此部分的不確定性仍有待商榷。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告(包括澳洲 PBAC 及英國 NICE)中收集之病人及消費者意見。

1. 認為目前對於 *ROS-1* 陽性尤其伴隨腦轉移的非小細胞肺癌病人在治療的選擇上仍未充足。
2. 針對 *ROS1* 陽性 NSCLC 病人，強調可取得替代治療選擇的必要性，特別是在病人不適合或不耐受當前治療的情況下。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 10 月 27 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 8 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)：至 2020 年 10 月 27 日止，查無相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫。

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫。

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫。

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 的縮寫。

SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。

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)

經查詢 CADTH 網站，有關 Rozlytrek® (entrectinib) 作為 ROS1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer) 成年病人第一線治療使用，案件尚在評估中。截至 2020 年 10 月底尚未

公布 entrectinib 相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲) [26]

澳洲 PBAC 於 2020 年 7 月公告對 entrectinib 之評估決議。PBAC 建議收載 entrectinib 用於治療局部晚期 (第 IIIB 期) 或轉移性 (第 IV 期) ROS1 陽性非鱗狀細胞 (non-squamous) 或其他未註明型 (not otherwise specified type) 之非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 病人。

經濟評估部分, 廠商遞交一份最低成本分析 (cost-minimization analysis) 報告, 以 entrectinib 為介入策略, crizotinib 為比較策略。廠商依據 entrectinib 不劣於 crizotinib (non-inferiority) 在無惡化存活期 (progression-free survival, 以下簡稱 PFS) 之表現, 故假定兩種治療時間長度相同。藥品費用部分, 則參考 crizotinib 之市場公開價格, 並將 entrectinib 訂定與 crizotinib 相同之出廠價 (ex-manufacturer price), 另外未考量其他成本與成本抵銷 (cost-offsets)。結果顯示, 假設當 entrectinib 納入健保藥品給付後 (Pharmaceutical Benefits Scheme, 以下簡稱 PBS), 將不會產生任何費用的增加, 因為 entrectinib 之藥費成本將可完全被 crizotinib 之替代成本抵消。

PBAC 認為雖主要的不確定是在於 entrectinib 與 crizotinib 治療時間相同的假設上, 然考量接受治療之病人族群不大, 應不會對於財務產生顯著性的影響。故而 PBAC 最終建議收載 entrectinib 用於局部晚期或轉移性 ROS1 陽性非鱗狀細胞或其他未註明型之非小細胞肺癌病人。

3. NICE (英國) [27]

英國 NICE 於 2020 年 8 月 12 日公告對 entrectinib 之評估決議。NICE 建議於符合商業協議 (commercial arrangement) 內容之條件下, 可收載 entrectinib 用於治療 ROS1 陽性晚期非小細胞肺癌 (advanced non-small cell lung cancer) 病人。

經濟評估部分, 採用成本效果分析 (cost-effectiveness analysis) 方法, 以 entrectinib 為介入策略, pemetrexed 合併 platinum 為比較策略。研究審查團隊估算結果顯示, 相較於 pemetrexed 合併 platinum 治療, entrectinib 之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER) 為每增加 1 個 (quality-adjusted life year, 以下簡稱 QALY), 需花費約 37,910 至 42,572 英鎊; 廠商依自行所推估之無惡化存活期與整體存活期 (overall survival, 以下簡稱 OS) 進行分析, 估算 entrectinib 之 ICER 為每增加 1 個 QALY 需花費約 21,607 至 23,457 英鎊。

委員會認為因受限於資料的不完整與不確定性, 使得研究審查團隊估算結果

高於廠商所提供之 ICER，然而即使委員會最終採用較高的 ICER 估算結果，此 ICER 仍低於 NICE 對於臨終治療（end-of-life treatment）之建議閾值（50,000 英鎊/QALY gained）。故而 NICE 最終建議，於符合商業協議內容之條件下，收載 entrectinib 用於 ROS1 陽性晚期非小細胞肺癌病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[39]

經查詢 SMC 網站，entrectinib 用於未曾接受過 ROS1 抑制劑之 ROS1 陽性晚期非小細胞肺癌病人，案件尚在評估中。預計於 2021 年 1 月公布相關醫療科技評估報告。

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：

Population	‘non-small cell lung cancer’
Intervention	‘Rozlytrek’ OR ‘entrectinib’
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	‘cost-consequence analysis’ OR ‘cost-benefit analysis’ OR ‘cost-effectiveness analysis’ OR ‘cost-utility analysis’ OR ‘cost studies’

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 11 月 6 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依據附錄二之搜尋策略，於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻

資料庫進行搜尋，經檢視摘要內容，排除重複文獻、非經濟評估研究後，共 2 篇研討會論文摘要納入參考。相關內容如下：

A. Cost-utility of entrectinib versus crizotinib in ROS1 and NSCLC patients [40]

此篇研究採用成本效用分析 (Cost-utility analysis)，以 entrectinib 為治療策略，crizotinib 為比較策略，採用曲線下面積模型 (area under the curve model, 以下簡稱 AUC 模型) 進行分析。結果顯示，相較於 crizotinib 治療，entrectinib 治療之遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER) 為每增加 1 個生命年 (life year)，需花費約 5.4 萬歐元；遞增成本效用比值 (Incremental cost-utility ratio, 以下簡稱 ICUR) 為每增加 1 個經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, 以下簡稱 QALY)，需花費約 8 萬歐元。

B. Cost-utility AUC model adapted to Italian clinical practice for evaluation of entrectinib versus standard of care in ROS1 and NSCLC patients [41]

此研究與上述研究，採用相同分析方法與模型，唯一不同是以 pemetrexed 為主的化學治療做為比較策略。分析結果顯示，相較於 pemetrexed 為的主化學治療，entrectinib 治療之 ICER 為每增加 1 生命年需花費約 5.7 萬歐元；ICUR 為每增加 1 QALY 需花費約 8.2 萬歐元。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2017 年癌症登記報告顯示，肺、支氣管及氣管新發個案數為 14,282 人，粗發生率為每 10 萬人口約 60.6 人，年齡標準化發生率為每 10 萬人口約 37 人，為當年度十大癌症發生率排名第三高；粗死亡率為每 10 萬人口約 39.2 人，年齡標準化發生率為每 10 萬人口約 22.8 人，位居當年度十大癌症死亡率榜首。相較於 2016 年癌症新發個案人數，2017 年之肺、支氣管及氣管癌新發個案數多增加 794 名，增加百分比為 5.89%，為癌症個案數增加排名第三[42]。

依據 2019 年各類癌症健保前十大醫療支出統計顯示，肺、支氣管及氣管之總醫療費用約為 164 億元 (假設一點值為一元)，五年平均成長率為 9.7%，其中藥品花費約 76 億元 (假設一點值為一元)，屬癌症健保醫療支出中排名第一[43]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考 WHO ATC/DDD Index 與全民健保藥物給付項目及支付標準，經綜合考量後提出以下之核價參考品建議。

本品於 WHO ATC/DDD Index 2020 為「L01XE56」，屬「L01X：Other antineoplastic agents / L01XE：Protein kinase inhibitors」類別，同屬 L01XE 類還包含其他 52 種成分[22]。經查詢西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢系統，如上述同屬 L01XE 類共有 93 筆紀錄、34 種成分，其中 10 種成分核可用於非小細胞肺癌之相關適應症[23]。若對比全民健保藥品給付規定，目前具相同特定基因 ROS-1 核可適應症，並為健保收載項目僅 crizotinib (ATC 分類碼為 L01XE16) [25]。據此，本報告認為 Xalkori® (crizotinib) 為本品合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者申請本品納入健保給付，用於治療 ROS1 陽性之晚期非小細胞肺癌病人，預計將取代 Xalkori® 的部分市場。建議者推估未來五年(2021 年至 2025 年) 本品使用人數第一年約 50 人至第五年約 230 人，預計本品年度藥費第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.31 億元。建議者推估本品納入健保給付後，Xalkori® 年度藥費將減少第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.36 億元。因此，在本品年度藥費扣除 Xalkori® 年度藥費減少支出後，預估未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 500 萬元。

建議者採用之主要假設與理由說明如下：

1. 臨床使用地位

建議者預期本品納入給付後，將取代 Xalkori® 的部分市場。

2. 目標族群推估

建議者依據建議健保給付之適應症「ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者」，認為本品之目標族群應包括：(1)新診斷之局部晚期（第 IIIB 期）或轉移性（第 IV 期）非小細胞肺癌病人，以及(2)早期（第 I 至 IIIA 期）非小細胞肺癌復發病人。各目標族群之人數推估分述如下：

(1) 新診斷之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人

建議者依據國民健康署公布 2013 年至 2017 年癌症登記年報中[40, 42, 44-46]，局部晚期（第 IIIB 期）或轉移性（第 IV 期）小細胞除外之上皮癌肺癌新發診斷人數，計算複合成長率為 2.37%，以此推估未來五年（2021 年至 2025 年）新發病人數為第一年約 7,400 人至第五年約 8,200 人。

(2) 早期非小細胞肺癌復發病人

建議者依據 2013 年至 2017 年癌症登記年報中[40, 42, 44-46]，早期（第 I 期至 IIIA 期）小細胞除外之上皮癌肺癌新發診斷人數，計算各期別複合成長率分別為第 I 期 16.9%、第 II 期 2.63%與第 IIIA 期 0.06%；另參考 2014 年 Sasaki 發表之非小細胞肺癌病人三年內復發率，分別為第 I 期 12.6%、第 II 期 37.6%與第 IIIA 期 33.9%[47]，推算未來五年早期非小細胞肺癌病人復發人數為第一年約 990 人至第五年約 1,500 人。

建議者考量並非所有病人皆會接受常規治療，所以根據 2017 年癌症登記年報中，小細胞除外之上皮癌肺癌新發診斷人數，於扣除接受緩和治療、未治療、其他治療與拒絕治療之病人，計算第一期至第四期新發診斷病人接受常規治療比例為 91.4%[42]。因本品建議健保給付規定為特定基因 ROS-1 陽性病人，建議者依據市場調查資料結果顯示多數醫院以「同步檢測」流程為主，故以「同步檢測」進行目標族群人數估算，並另以「序列檢測」流程進行敏感度分析。另外，參考臨床專家意見指出接受 ROS1 檢測比例約為 80 至 90%，故以檢測比例 85% 進行人數估算；以及依據 2014 年 Chen 等人針對台大醫院肺腺癌病患進行檢測，其結果顯示 ROS1 陽性比例約為 2.4%[9]。

綜合以上所述，建議者計算新診斷之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人與早期非小細胞肺癌復發病人人數，於考量接受常規治療、ROS1 同步檢測與 ROS1 陽性比例後，推估未來五年新用藥之目標族群第一年約為 160 人至第五年約為 180 人。

3. 本品使用人數推估

建議者依自行預估之本品市占率，以及依照 2019 年 Drilon 發表本品三個主要臨床試驗合併結果顯示，中位數無惡化存活期 (median progression-free survival) 為 19 個月，設定為本品治療時間長度[48]。因此，本品年度使用人數應計算：(1) 當年度本品新使用人數，以及(2)前年度本品使用，當年繼續使用人數。據此，推估未來五年本品使用人數於第一年約為 50 人至第五年約為 230 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單建議之用法用量與建議給付價格，以及本品臨床試驗中

位數無惡化存活期 19 個月，設定為本品治療時間長度為 19 個月[48]。於各年度分別計算當年度新用藥者之 12 個月本品藥費，以及前年度使用當年續用者之 7 個月本品藥費，再加總計算整體本品年度藥費。據此，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.31 億元。

5. 被取代藥品的年度藥費支出減少

建議者依自行預估 Xalkori® 之市占率，以及其仿單建議之用法用量與健保給付價格，另參考 Xalkori® 之樞紐試驗結果顯示中位數無惡化存活期 19.3 個月[49]，設定 Xalkori® 治療時間長度為 19.3 個月。同本品年度藥費計算方式，於各年度先分別計算當年度 Xalkori® 新用藥者之 12 個月藥費，以及前年度使用 Xalkori® 當年續用者 7.3 個月之藥費，再計算被取代藥品的整體年度藥費。據此，預估本品納入健保給付後，將減少 Xalkori® 年度藥費為第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.36 億元。

6. 其他醫療費用

建議者評估本品與 Xalkori® 皆為口服藥品，故本品納入健保給付後，不會對於其他醫療科技費用產生影響。

7. 財務影響

若本品納入健保給付後，建議者將本品年度費用扣除被取代藥品的年度藥費減少支出，推估未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 500 萬元。

8. 敏感度分析

建議者另針對序列檢測、ROS1 檢測率、Xalkori® 治療時間分別進行單因子敏感度分析，分析結果如下所述：

- (1) 敏感度分析一：當病人採「序列檢測」時，其 ROS1 陽性率將調整為 1.54%，則未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 320 萬元。
- (2) 敏感度分析二：當 ROS1 檢測率下降為 80% 時，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 470 萬元。
- (3) 敏感度分析三：當 ROS1 檢測率上升為 90% 時，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 530 萬元。
- (4) 敏感度分析四：Xalkori® 治療時間縮短為 15.9 個月，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年增加約 5,200 萬元。
- (5) 敏感度分析五：Xalkori® 治療時間延長為 20.0 個月，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 1,700 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且說明完整，相關參數設定有提供參考依據，然部分參數存有一定的不確定性，如：常規治療比例、ROS1 檢測率、Xalkori® 治療時間長度等，都可能造成本品財務影響推估之不確定性。因此，以下將針對相關內容進行討論，並透過其他參考文獻與資訊進行調整。

1. 臨床使用地位

本報告參考本品於 WHO ATC/DDD Index 之類別[50]，以及全民健保藥品給付規定，目前「ROS1 陽性之晚期非小細胞肺癌病人」收載項目[51]。據此，本報告認為建議者設定本品將取代 Xalkori® 應屬合理。

2. 目標族群推估

建議者對於目標族群推估使用之參數，皆有附上引用參數出處與推估流程，本報告於驗證建議者參數之合理性時，針對以下內容進行討論：

(1) 常規治療比例

建議者依據 2017 年癌症登記年報，以整體新發診斷之非小細胞肺癌病人常規治療比例進行目標族群推估[42]。本報告評估本品建議健保給付之適應症為「晚期」非小細胞肺癌患者，且認為癌症病人接受常規治療比例與癌症期別具關連性，故參考 2017 年癌症登記年報，但調整以第 IIIB 與 IV 期非小細胞肺癌病人計算常規治療比例 86.9%[42]。

(2) 基因檢測流程與比例

建議者依據市場調查與專家意見，設定非小細胞肺癌基因檢測流程採用「同步檢測」，以及基因檢測比例 85% 進行目標族群人數估算。為驗證此推估之合理性，本報告參考臨床醫師諮詢紀錄，以及 2017 年癌症登記年報長表申報癌症之特定因子分布統計表進行討論[52]。

於基因檢測流程部分，查驗中心諮詢之臨床醫師認為，病人於確診非小細胞肺癌後，為避免延誤病人治療，建議應採「同步篩檢」進行所有可能之基因檢測，然實則台灣各家醫院作法不一。而依據 2017 年癌症登記年報長表申報癌症之特定因子分布統計表中，新發診斷之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌病人，接受 EGFR 基因突變檢測與 ALK 基因轉位突變檢測比例分別為 96.2% 與 58%[52]。據此，本報告認為於 2017 年基因檢測多數應仍採取「序列檢測」流程，但考量非小細胞肺癌治療進展，且自 2019 年特定基因 ROS1 藥品開始給付，臨床醫師為避免延誤病人治療，則可能調整以「同步檢測」流程為主。

再則，建議者假設當基因檢測採取「序列檢測」流程時，則 ROS1 陽性率將

調整為 1.54%，因缺乏此數據推導說明，以及未搜尋到相關參考文獻，故本報告難以驗證此數據之正確性。本報告參考國外文獻指出非小細胞肺癌 ALK 基因轉位突變比例約為 4%[53]，比較 2017 年癌症登記年報長表申報資料中，採「序列檢測」流程下第 IIIB 至 IV 期肺腺癌病人 ALK 基因轉位突變比例約為 4.4%[52]，未受基因檢測程序而影響最終 ALK 基因轉位突變比例估算。據此，本報告認為採行「同步篩檢」或「序列檢測」應對於 ROS1 陽性率推估影響不大。因此，本報告最終仍維持建議者假設之「同步篩檢」進行估算。

於基因檢測比例部分，本報告參考 2017 年癌症登記年報長表申報癌症之特定因子分布統計表中，新發診斷之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌病人，接受 EGFR 基因突變檢測比例為 96.2%[52]。本報告評估癌症登記年報長表目的為收載「各醫院癌症分期與詳細治療或復發」等照護資料，且癌症登記年報長表實則未收錄所有肺癌病人資訊，故而認為整體晚期非小細胞肺癌病人之檢測比例，應低於此統計表之 96.2%。所以，本報告認為建議者採用之參數應屬合理，但仍以此突變檢測比例 96.2% 進行敏感度分析。

綜合以上所述，本報告參考建議者目標族群推估參數，調整常規治療比例為 86.9%，重新推估未來五年新用藥之目標族群第一年約為 150 人至第五年約為 170 人。

3. 本品使用人數推估

由於影響本品市佔率因素相當多，本報告難以驗證建議者假設之合理性，故暫以建議者假設本品市佔率，同考量本品中位數無惡化存活期[48]，病人用藥會超過 1 年，推估未來五年本品使用人數於第一年約為 50 人至第五年約為 220 人。

4. 本品年度藥費

本報告依據本品仿單建議用法用量與建議給付價格，同建議者以本品臨床試驗中位數無惡化存活期 19 個月[48]，計算本品年度藥費。然若考量本品須經健保事前審查核准使用，及其核准治療療程以三個月為期限，本報告推測基於中位數無惡化存活期 19 個月，於實際臨床使用上，本品最高可能將延長使用至 21 個月後才會停止使用。故本報告仍維持本品中位數無惡化存活期 19 個月進行年度藥費計算，但另以 21 個月治療期進行敏感度分析。綜合所述，未來五年本品年度藥費為第一年約 8,300 萬元至第五年約 3.17 億元。

5. 被取代藥品的年度藥費支出減少

本報告依據建議者自行預估 Xalkori® 之市占率，以及其仿單建議用法用量與建議給付價格，同建議者參考 Xalkori® 樞紐試驗之中位數無惡化存活期 19.3 個月

[48]，設定 Xalkori[®] 治療時間長度為 19.3 個月，計算被取代藥品的年度藥費支出減少費用。同上所述，本報告亦考量 Xalkori[®] 須經健保事前審查核准使用，審查核准療程以每三個月為期限；以及目前 Xalkori[®] 已發表臨床試驗證據顯示，Xalkori[®] 中位數無惡化存活期範圍為 5.5 個月至 22.8 個月[49, 54-57]。故調整 Xalkori[®] 治療時間長度進行敏感度分析。綜合所述，預估本品納入健保給付後，將減少 Xalkori[®] 年度藥費為第一年約 8,300 萬元至第五年約 3.21 億元。

6. 其他醫療費用

建議者評估本品納入健保給付後，不會對於其他醫療科技費用產生影響。本報告認為本品與被取代藥品之投予頻率與方式相仿；再則，目前本品與被取代藥品之安全性證據，因受限於研究族群與追蹤時間異質性[54]，目前無法顯示未來是否會衍生因不良反應而導致其他醫療科技費用產生，故認為建議者假設應屬合理。

7. 財務影響

綜合以上所述，將本品年度費用扣除被取代藥品的年度藥費減少支出，推估未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 480 萬元。

8. 敏感度分析

考量部分參數存有一定的不確定性，本報告針對 ROS1 檢測率、考量審查核准療程情境、Xalkori[®] 中位數無惡化存活期分別進行單因子敏感度分析，分析結果如下所述：

- (1) 敏感度分析一：當 ROS1 檢測率上升為 96.2% 時，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 540 萬元。
- (2) 敏感度分析二：考量本品與被取代藥品審查核准療程情境下，調整本品與被取代藥品使用時間皆為 21 個月時，未來五年整體財務影響為第一年至第五年皆為 0 元。
- (3) 敏感度分析三：Xalkori[®] 治療時間縮短為 5.5 個月，未來五年整體財務影響為第一年 4,500 萬元至第五年增加約 2.23 億元。
- (4) 敏感度分析四：Xalkori[®] 治療時間同本品設定為 19 個月時，未來五年無財務影響。
- (5) 敏感度分析五：Xalkori[®] 治療時間延長為 22.8 個月，未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 6,100 萬元。

七、經濟評估結論

1. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 相關報告：加拿大 CADTH 至 2020 年 10 月止，無本品相關評估報告；澳洲 PBAC 於 2020 年 7 月公告評估決議，建議收載本品；英國 NICE 於 2020 年 8 月公告本品評估決議，依據商業協議內容，可收載本品；蘇格蘭 SMC 至 2020 年 10 月止，無本品相關評估報告。
2. 核價參考品選擇上，本報告參考 WHO ATC/DDD Index 與全民健保藥物給付項目及支付標準，認為 Xalkori®（crizotinib）為本品合適之核價參考品。
3. 依據建議者提供之財務影響分析，預期本品將取代 Xalkori® 的部分市場。據推估本品使用人數第一年約 50 人至第五年約 230 人，預計本品年度藥費第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.31 億元。建議者推估本品納入健保給付後，Xalkori® 年度藥費將減少第一年約 8,700 萬元至第五年約 3.36 億元。因此，在本品年度藥費扣除 Xalkori® 年度藥費減少支出後，預估未來五年整體財務影響為第一年 0 元至第五年節省約 500 萬元。
4. 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且說明完整，相關參數設定有提供參考依據，然目前臨床上仍缺乏本品與 Xalkori® 療效之直接比較，再則受限於研究樣本數關係，使得 Xalkori® 治療成效於各臨床試驗間成果不一，故而造成整體財務影響推估不確定性。本報告經調整部分數據，另考量 Xalkori® 治療時間不一進行敏感度分析。整體而言，若本品與 Xalkori® 的病人用藥時間相同，則本案將不會對健保造成財務影響。

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 2021 年 1 月藥品專家諮詢會議建議之本品核價更新財務影響預估，預估未來五年本品使用人數為第一年約 50 人至第五年約 220 人，年度藥費於第一年約 7,800 萬元至第五年約為 2.96 億元；另外，被取代藥品藥費亦依 2020 年 12 月調降之健價格進行調整，預估被取代藥品年度藥費減少支出於第一年約 7,800 萬元至第五年約 3.01 億元，故整體財務影響第一年約為 0 元至第五年約節省 460 萬元。

參考資料

1. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 2020; 156(6): 649-658.
2. 喜開悅 75mg 針筒裝注射劑(SKYRIZI 75mg /0.83ml Pre-filled syringe) 醫療科技評估報告: 財團法人醫藥品查驗中心; 2019.
3. TNM classification 8th edition - The Radiology Assistant. <https://radiologyassistant.nl/chest/lung-cancer/tnm-classification-8th-edition>. Accessed October 26, 2020.
4. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version. National Institutes of Health : National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. Accessed October 26, 2020.
5. Zhang Q, Wu C, Ding W, et al. Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Thoracic cancer* 2019; 10(1): 47-53.
6. Park S, Ahn B-C, Lim SW, et al. Characteristics and outcome of ROS1-positive non-small cell lung cancer patients in routine clinical practice. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(9): 1373-1382.
7. Mehta A, Saifi M, Batra U, Suryavanshi M, Gupta K. Incidence of ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Carcinoma in India and Efficacy of Crizotinib in Lung Adenocarcinoma Patients. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2020; 11: 19.
8. Simon GR, Costa RR, Gandara DR. Pharmacogenomics in Lung Cancer: Predictive Biomarkers for Chemotherapy. In: IASLC Thoracic Oncology: Elsevier; 2018:466-478. e463.
9. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014; 9(8): 1171-1179.
10. Khalifa J, Amini A, Popat S, Gaspar LE, Faivre-Finn C. Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11(10): 1627-1643.
11. DEMPKE WC, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain metastases in NSCLC—are TKIs changing the treatment strategy? *Anticancer research* 2015; 35(11): 5797-5806.

12. Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(11): 1717-1726.
13. Remon J, Besse B. Brain metastases in oncogene-addicted non-small cell lung cancer patients: incidence and treatment. *Frontiers in oncology* 2018; 8: 88.
14. How Is Lung Cancer Diagnosed and Treated?. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/diagnosis_treatment.htm. Accessed October 26, 2020.
15. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 8.2020 — September 15, 2020. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed October 23, 2020.
16. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2020.
17. Lung cancer: diagnosis and management. NICE National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>. Accessed October 23, 2020.
18. Systemic anti-cancer therapy: management options for people with non-squamous (adenocarcinoma, large cell undifferentiated) carcinoma and non-small-cell carcinoma (non-otherwise specified) – October 2020 update. NICE National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/systemic-anticancer-therapy-management-options-for-people-with-nonsquamous-adenocarcinoma-large-cell-undifferentiated-carcinoma-and-nonsmallcell-carcinoma-nonotherwise-specified-pdf-6722110909>. Accessed October 23, 2020.
19. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>. Accessed November 30, 2020.
20. Lecia V Sequist JWN. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed October 26, 2020.
21. 中文仿單：羅思克® 膠囊 100 毫克、膠囊 200 毫克(衛部藥輸字第 027864 號、衛部藥輸字第 027865 號)。 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52027865&Seq=001&Type>

- =9. Accessed October 22, 2020.
22. ATC/DDD Index 2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed October 27, 2020.
 23. 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://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed October 27, 2020.
 24. Aguiar JP, Cardoso Borges F, Murteira R, et al. [safety] Using a cancer registry to capture signals of adverse events following immune and targeted therapy for melanoma. *International journal of clinical pharmacy* 2018; 40(4): 852-861.
 25. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed October 27, 2020.
 26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document-Entrectinib: Capsule 200 mg; Rozlytrek®. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/entrectinib-capsule-200-mg-rozlytrek>. Accessed October 22, 2020.
 27. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance-Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643>. Accessed October 22, 2020.
 28. Drlon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21(2): 261-270.
 29. Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, Aziez A, Daigl M. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *Journal of comparative effectiveness research* 2020; 9(15): 861-876.
 30. Braud FGD, Niger M, Damian S, et al. Alka-372-001: First-in-human, phase I study of entrectinib – an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor – in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl): 2517-2517.
 31. Patel MR, Bauer TM, Liu SV, et al. STARTRK-1: Phase 1/2a study of entrectinib, an oral Pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15_suppl): 2596-2596.
 32. STARTRK-1.NCT02097810.Clinical trial.gov
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810?term=NCT02097810&dr aw=2&rank=1>. Accessed November 9, 2020.
 33. STARTRK-2.NCT02568267.Clinical trial.gov
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267?term=NCT02568267&dr aw=2&rank=1>. Accessed November 9, 2020.

34. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(14): 1405-1411.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance-Crizotinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta529>. Accessed November 6, 2020.
36. Soria J-C, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017; 389(10072): 917-929.
37. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(25): 2385-2394.
38. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(7): 1121-1126.
39. entrectinib (Rozlytrek). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2294/>. Accessed October 27, 2020.
40. 102 年 癌 症 登 記 年 報 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Published 2016. Accessed October 29, 2020.
41. Bellone M, Zaniolo O, Martinelli E, Marcelli G, Orfanos P, Pradelli L. PCN152 COST-UTILITY AUC MODEL ADAPTED TO ITALIAN CLINICAL PRACTICE FOR EVALUATION OF ENTRECTINIB VERSUS STANDARD OF CARE IN ROS1+ NSCLC PATIENTS. *Value in Health* 2019; 22: S465.
42. 106 年 癌 症 登 記 報 告 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=12235>. Published 2020. Accessed October 29, 2020.
43. 108 年 各 類 癌 症 健 保 前 10 大 醫 療 支 出 統 計 (109.07.23 新 增) . 衛 生 福 利 部 中 央 健 康 保 險 署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D. Accessed November 19, 2020.
44. 103 年 癌 症 登 記 年 報 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Published 2017. Accessed October 29, 2020.

45. 104 年 癌 症 登 記 年 報 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 .
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published 2017. Accessed October 29, 2020.
46. 105 年 癌 症 登 記 報 告 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 .
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2018. Accessed October 29, 2020.
47. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, et al. Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Oncol Lett* 2014; 7(4): 1300-1304.
48. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21(2): 261-270.
49. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology* 2019; 30(7): 1121-1126.
50. ATC/DDD Index 2020. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 13, 2020.
51. 藥品給付規定-第九節 抗癌瘤藥物(109.10.26 更新). 衛生福利部中央健康保險署 .
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed November 18, 2020.
52. 癌症期別與治療分析年度報告-民國 106 年長表申報 16 種癌症 特定因子 (SSF) 分布 統計 表 . 台 灣 癌 症 登 記 中 心 .
http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Y106_SSF.pdf. Accessed November 20, 2020.
53. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009; 4(12): 1450-1454.
54. Entrectinib: Capsule 200 mg; Rozlytrek® . Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/entrectinib-capsule-200-mg-rozlytrek>. Published 2020. Accessed October 27, 2020.
55. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(24): 7312-7319.

56. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(12): 1985-1991.
57. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(21): 1963-1971.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋紀錄

資料庫	搜索日期	項次	搜索條件	篇數
PubMed	2020/11/04	#1	"Entrectinib"OR"Rozlytrek"	132
		#2	"Lung Neoplasms"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	235497
		#3	lung[All Fields] AND (neoplasms[All Fields] OR cancer[All Fields] OR neoplasm[All Fields] OR carcinoma[All Fields])	368167
		#4	#2 OR #3	375925
		#5	#1 AND #4	54
		#6	#1 AND #4 AND ("ROS1" OR "ROS-1" OR "ROS 1")	34
納入篇數				2
EMBASE	2020/11/04	#1	'entrectinib'/exp OR entrectinib	545
		#2	lung AND cancer	565803
		#3	lung AND 'carcinoma'	180866
		#4	lung AND 'malignant neoplasm'	37438
		#5	#2 OR #3 OR #4	603384
		#6	#1 AND #5	330
		#7	#6 AND [systematic review]/lim	14
		#8	#6 AND [meta analysis]/lim	5
		#9	#6 AND [controlled clinical trial]/lim	45
		#10	#7 OR #8 OR #9	59
		#11	#10 AND 'ros*'	47
納入篇數				2
Cochrane Library	2020/11/04	#1	"non small-cell lung cancer"	12272
		#2	Entrectinib	11
		#3	#1 AND #2	7
納入篇數				0

附錄二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	搜索日期	項次	搜索條件	篇數
CRD	2020.11.06		Results for: (entrectinib) OR (Rozlytrek)	0
INAHTA	2020.11.06		(entrectinib) OR (Rozlytrek)	0
Cochrane	2020.11.06	#1	"non-small cell lung cancer"	12,272
		#2	"entrectinib" OR "Rozlytrek"	11
		#3	"Cost-consequence analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "cost-effectiveness analysis" OR "cost-utility analysis" OR "Cost studies"	0
		#1	"non-small cell lung cancer"	58,649
Pubmed	2020.11.06	#2	(entrectinib) OR (Rozlytrek)	132
		#3	"Cost-consequence analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "cost-effectiveness analysis" OR "cost-utility analysis" OR "Cost studies"	428,400
		#4	#1 AND #2 AND #3	2
		#1	"non-small cell lung cancer"	136,300
Embase	2020.11.06	#2	(entrectinib) OR (Rozlytrek)	546
		#3	"Cost-consequence analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "cost-effectiveness analysis" OR "cost-utility analysis" OR "Cost studies"	235,936
		#4	#1 AND #2 AND #3	3