

# 截剋瘤<sup>®</sup>膠囊 250 毫克/200 毫克 (Xalkori<sup>®</sup> Capsules 250mg/200mg)

## 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	Xalkori	成分	crizotinib
建議者	輝瑞大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	輝瑞大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	200 mg 膠囊劑 250 mg 膠囊劑		
衛生署許可適應症	曾接受一種含鉑化療處分之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。 註：仿單建議 ALK 檢驗必須採用精確且經過驗證的 ALK 檢驗方法來篩選出適合使用 Xalkori 治療的患者。ALK 陽性 NSCLC 的評估應由可熟練操作特殊檢驗技術的實驗室來進行。		
建議健保給付之適應症內容	曾接受一種含鉑化療處方之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量療程為 250 毫克每日兩次(每日 500 毫克)連續服用。治療應持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。特定病患在出現客觀的病情惡化現象之後，視個別狀況而定，或許可考慮延長治療，但尚未證實可獲得任何額外的效益。 視個人的安全性與耐受性而定，可能會須要中斷給藥及(或)降低劑量。當必須降低劑量時，應將 Xalkori 的劑量降低至 200 毫克每日兩次。若須進一步降低劑量，則應依據個人的安全性與耐受性將劑量調整至 250 毫克每日一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

## 醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 參考品：本品建議者以突破創新新藥案送件，若審議認為本品為突破創新新藥，則不必有核價參考品。若不被認定為突破創新新藥，查驗中心建議以 pemetrexed 或 docetaxel 作為核價參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請詳見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

本品與 pemetrexed、及與 docetaxel 的相對療效證據為來自同一項臨床試驗之次族群分析：經文獻搜尋查獲一項隨機分派、活性對照臨床試驗 PROFILE 1007。此試驗收錄包含台灣、日本、中國、香港、南韓在內 21 個國家的 347 位 ALK 陽性、非小細胞肺癌病人，以 1:1 方式隨機分派為 crizotinib 組(173 位)或化學治療組(174 位)；化學治療組中，接受 pemetrexed 占 57% (99/174)，接受 docetaxel 占 41% (72/174)。試驗 1007 的主要療效指標是經獨立放射審核小組（(independent radiology review, IRR) 確認之無惡化存活期；無惡化存活期定義為自隨機分派到 IRR 確認疾病惡化或死亡的時間；次要療效指標包括整體存活期、腫瘤反應率(部份反應或完全反應)、安全性、病人自評結果（patient-reported outcomes）。

1. 主要療效指標 PFS：以 ITT 族群分析，crizotinib 組和化學治療組之中位數無惡化存活期依序為 7.7 個月（95% CI: 6.0~8.8）和 3.0 個月（95% CI: 2.6~4.3），風險比率為 0.49（95% CI: 0.37~0.64,  $p < 0.001$ ），具顯著差異。
2. 主要療效指標次族群分析：
  - i. Crizotinib 與 pemetrexed 相比較：crizotinib 組(7.7 個月)顯著比 pemetrexed 組(4.2 個月)有較長的中位數無惡化存活期，風險比率為 0.59（95% CI: 0.43~0.90,  $p < 0.001$ ）。
  - ii. Crizotinib 與 docetaxel 相比較：crizotinib 組(7.7 個月)顯著比 docetaxel 組(2.6 個月)有較長的中位數無惡化存活期，風險比率為 0.30（95% CI: 0.21~0.43,  $p < 0.001$ ）。
3. 次要療效指標 OS：至 2012 年 3 月 30 日分析為止，crizotinib 組的整體存活期中位數為 20.3 個月（95% 信賴區間下界為 18.1 個月，上界尚未達到），化學治療組為 22.8 個月(95% 信賴區間下界為 18.6 個月，上界尚未達到)，風險比率為 1.02(95% CI: 0.68~1.54,  $p = 0.54$ )。
4. 次要療效指標 response rate：Crizotinib 組和化學治療組之腫瘤反應率中位數時間依序為 6.3 個月（95% CI: 4.4~48.4）和 12.6 個月(95% CI: 5.0~37.1)。反應維持時間的中位數依序為 32.1 個月（95% CI: 2.1~72.4）和 24.4 個月（95% CI: 3.0~43.6）。
5. 相對安全性指標：crizotinib 組比化學治療組較常見的不良事件為視覺障礙（如視力障礙、閃光、模糊）、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、肝臟轉胺酶值升高、水腫、上呼吸道感染、味覺異常、頭暈。化學治療組比 crizotinib 組較常見的不良事件為疲憊、掉髮、呼吸困難、紅疹。Crizotinib 組發生 3 例與治療相關死亡（1 例為心室性心律不整，2 例為間質性肺病或肺炎），化學治療組發生 1 例與治療相關死亡（敗血症）。

6. 病人自評結果顯示 crizotinib 組自基線點的症狀（掉髮、咳嗽、呼吸困難、疲憊、胸痛、手臂或肩痛、其他部位疼痛）改善程度顯著較化學治療組多。針對咳嗽、呼吸困難、胸痛的複合性指標而言，crizotinib 組顯著比化學治療組較晚發生症狀惡化情形，crizotinib 組為 5.6 個月，化學治療組為 1.4 個月，風險比率為 0.54(95% CI: 0.40~0.71,  $p < 0.001$ )。就整體生活品質而言，crizotinib 組顯著比化學治療組改善程度較多 ( $p < 0.001$ )。
- 四、 醫療倫理：無本土相關資料可供參考；但加拿大 pCODR 曾參酌該國病人代表團體以下相關意見：現行化學藥物治療對晚期非小細胞肺癌病人壽命的延長僅止於有限範圍，而且許多病人並不適合接受化學藥物治療。相對於現有非小細胞肺癌病人的治療，療效、便利性、或副作用的改善是重要的考量。病人代表指出 crizotinib 有較小的副作用，易於處置。
- 五、 成本效益：無本土資料可供參考。
- 六、 財務衝擊：依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，第一年至第五年約有 60 至 200 名個案將接受本品治療，根據廠商之建議價格，第一年至第五年間本品之藥費為 1.1 億元至 3.7 億元，廠商並未考慮取代其他現有治療的費用，預估第一年至第五年間將為健保帶來的預算衝擊即為藥費 1.1 億元至 3.7 億元。此分析架構雖清楚，但部份參數及假設可能有高估或低估的情形，少數參數則未提供參考實證來源；查驗中心嘗試對相關參數及假設進行修訂，包括人口數、肺癌發生率成長趨勢、使用 FISH 檢測之 ALK 陽性率、取代 docetaxel 及 pemetrexed 可能節省之藥費等參數及假設，重新推估 crizotinib 納入健保後第一年至第五年之年藥費約為 1.6 億元至 6.7 億元，考量取代其他現有治療後，預估本品可能帶來約 1.4 億元至 5.8 億元的預算衝擊。

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	參考品 2
商品名	Xalkori <sup>®</sup> Capsules 250 mg/200 mg	Alimta <sup>®</sup> for Injection	Taxotere <sup>®</sup> concentrate and solvent for solution for infusion
主成分/含量	crizotinib 250 mg crizotinib 200 mg	pemetrexed 100 mg 及 500 mg	docetaxel 40 mg/ml, 0.5 ml 及 2 ml
劑型/包裝	膠囊劑 鋁箔盒裝或塑膠瓶裝	凍晶注射劑	注射劑
WHO/ATC 碼	L01XE16	L01BA04	L01CD02
衛生署許可適應症	曾接受一種含鉑化療處分之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。	1.併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥。 2.Alimta 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。 3.單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第二線治療用藥。 4.與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。
健保給付條件	擬訂中	1.限用於 (1)與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。	1.乳癌： (1)局部晚期或轉移性乳癌。 (2)與 anthracycline 合

		<p>(2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患（顯著鱗狀細胞組織型除外）之單一藥物治療。</p> <p>(3)與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用。</p>	<p>併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。</p> <p>(3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。</p> <p>2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。</p> <p>4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。</p>
健保給付價	擬訂中	100 mg: 7,824 元 500 mg: 35,209 元	0.5 ml: 4,770 元 2 ml: 17,949 元
仿單建議劑量與用法	250 毫克每日兩次	500 mg/m <sup>2</sup> 每 3 週給藥 1 次	75 mg/m <sup>2</sup> 每 3 週給藥 1 次
療程	持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。	每 3 週為一療程，持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。	每 3 週為一療程，持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
每療程花費*	擬訂中	63,617 元/每 3 週	30,498 元/每 3 週
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。

\*參考品療程花費之計算係依據 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查結果， $\geq 19$  歲男性及女性的身高/體重分別為 168.7 公分/69 公斤及 156.2 公分/56.6 公斤，以 Mosteller formula 計算，男性病人體表面積為 1.8 平方公尺，女性則為 1.57 平方公尺，並依 2010 年肺癌新發個案男女比例予以加權平均。

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)	民國 101 年 10 月 4 日 pCODR 不推薦收載。 民國 102 年 5 月 2 日 pCODR 建議收載 crizotinib 做為 ALK 陽性，且 ECOG 體能狀態小於等於 2 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。
PBAC (澳洲)	民國 102 年 8 月 2 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 102 年 8 月 2 日止仍在評估中，未公佈最後決議。

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

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 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 的縮寫；

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

# 【截剋瘤®膠囊 250 毫克/200 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 102 年 8 月 16 日

前言：

近年來世界各國紛紛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。唯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

我國衛生福利部國民健康署在 2013 年 2 月公佈來自全國 206 家 50 床以上申報醫院所申報的個案分析結果，顯示 2010 年全國惡性腫瘤發生個案數為 90,649 人，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數的 11.71%，當年男性與女性的發生率排名皆高居第三順位。2010 年全國惡性腫瘤死亡人數 41,046 人，占當年所有死亡人數的 28.36%，其中肺、支氣管及氣管惡性腫瘤為癌症死因之首，2010 年死亡人數為 8,194 人，占當年全部惡性腫瘤死亡人數的 19.96%，分別是女性第一順位癌症死因和男性第二順位癌症死因[1]。

依照組織類型、治療策略和預後反應的不同，肺癌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，前者大約佔所有肺癌的 13%，後者約佔 87%。非小細胞肺癌主要有三大類型：1). 肺腺癌 (adenocarcinoma)，包括支氣管肺泡細胞癌 (bronchoalveolar carcinoma)、2). 鱗狀細胞肺癌 (squamous cell carcinoma) 及 3). 大細胞肺癌 (large cell carcinoma)[2, 3]。依據我國國民健康署 2010 年報告，細胞學或組織病理證實為肺、支氣管及氣管惡性腫瘤的個案共計 9,884 位，依組織型態區分，非小細胞

肺癌共申報 9,017 筆，占全部肺癌 91.23%，(腺癌 5,896 筆，占 59.65%；鱗狀細胞癌 1,881 筆，占 19.03%；大細胞癌 64 筆，占 0.65%；其他型態 1,176 筆，占 11.90%)[1]。台灣癌症登記中心發表收錄 76 家台灣醫療院所申報的資料分析結果，顯示 2010 年非小細胞肺癌經臨床與病理整併期別的 8,264 筆申報案例中，IIIA 期申報 770 筆(占有非小細胞肺癌 9.32%)，IIIB 期申報 735 筆(占有非小細胞肺癌 8.90%)，IV 期申報 4,951 筆(佔所有非小細胞肺癌 59.92%)[4]。

癌症分期是肺癌非常重要的預後指標，目前國際所採用的分期標準是美國癌症聯合會 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 的版本[2]。依據 AJCC 2010 年第七版分期標準，基本架構仍是依據腫瘤本身的大小及相關情況(簡稱 T)，淋巴結是否轉移及嚴重程度(簡稱 N)，及是否有遠處器官的轉移(簡稱 M)，三者綜合判斷以決定肺癌的期別[2]。簡而言之第 I 期腫瘤仍處於肺部，未侵犯至鄰近組織與淋巴腺；第 II 期腫瘤已侵犯至鄰近組織，或轉移至肺門淋巴腺；第 IIIA 期腫瘤已侵犯至鄰近組織，且已轉移至肺門淋巴腺，或雖未侵犯鄰近組織，但已轉移至同側縱膈淋巴腺；第 IIIB 期腫瘤已侵犯至重要鄰近器官，或出現惡性肋膜積水，或具廣泛性縱膈淋巴腺轉移；第 IV 期為已發生遠處器官之轉移。詳細分期請見表三[5]。

表三 肺癌分期<sup>a</sup>

Stage	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0

<sup>a</sup> T, primary tumor; M, distant metastasis; T1a, tumor  $\leq$  2cm in greatest dimension; T1b, tumor  $>$  2cm but  $\leq$  3cm in greatest dimension; T2a, tumor  $>$  3cm but  $\leq$  5cm in greatest dimension; T2b, tumor  $>$  5cm but  $\leq$  7cm in greatest dimension; T3, tumor  $>$  7cm or one that directly invades any of the following: chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus  $<$  2cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe; T4, tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe; N0, no regional lymph node metastases; 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); M1a, separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant (or pericardial) effusion; M1b, distant metastasis.



Stage	T	N	M
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b

隨分子生物學的快速發展，透過分子致病機轉、訊息傳遞路徑與代謝體等分子機制的理解與發現，腫瘤組織的分子遺傳特徵成為癌症治療與預後的另一項重要依據。如同其他癌症，非小細胞肺癌也和基因突變或異常有關，近年研究較多者如 EGFR、KRAS、ALK、PIK3CA、BRAF、HER2、p16INK4a、p53 等，近年針對這些標的相繼研究發展出新的癌症治療策略與藥物，即為分子標靶治療（molecular-targeted therapy）[3, 6-9]。除已知表皮生長因子接受器（epidermal growth factor receptor, EGFR）在非小細胞肺癌扮演重要的角色外，近年研究顯示間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因也可能發生移位（translocation），而 ALK 基因移位與棘皮動物微管結合類蛋白 4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4）基因融合後，活化所產生的融合蛋白會導致癌細胞的形成、增生與轉移[9]。非小細胞肺癌病人發生 ALK 基因重組的比率大約介於 3%至 7%[8-11]。依據林口長庚紀念醫院陳等人分析 64 位非小細胞肺癌病人腫瘤檢體，顯示其中 3 例檢測結果為 EML4-ALK 基因，發生率為 4.69%[12]。ALK 基因移位鮮少與 EGFR 突變同時發生，ALK 基因移位傾向發生在較年輕、不抽菸、腺癌細胞形態、更晚期的非小細胞肺癌病人身上[11, 13]。

手術、放射線治療（以下簡稱放療）、化學藥物治療（以下簡稱化療）及標靶藥物治療為非小細胞肺癌最常採用的治療方式。一般而言，第 I 期病人根治的最佳選擇是手術；第 II 期病人外科手術仍是首要選擇，惟考量腫瘤大小、侵犯部位、淋巴結轉移、手術邊緣有無癌細胞殘存等因素，可能搭配手術前輔助性化學治療（neoadjuvant chemotherapy）、輔助性化學治療（adjuvant chemotherapy）、或放射線治療等不同治療策略；第 IIIA 期治療是根據腫瘤的部位、手術切除的可行性與手術邊緣有無癌細胞殘存來訂定治療流程，對可切除的腫瘤可先手術切除再追加放療或合併化療，或術前先給予化療或同步性化學放射治療後再予切除；對無法切除的腫瘤，則應施予徹底性放射治療加化療，當治療有效時再考慮追加手術切除的可行性；第 IIIB 期可先行化學治療或同步化學放射治療後，再視病人整體身體功能決定是否進行手術切除；第 IV 期治療除考慮腫瘤侵犯情形外，須同時考量病人既有疾病、體能狀況、病理組織與分子遺傳特徵、病人意願等因素，以決定化療、標靶治療、放療或支持性療法等治療處置[6]。傳統化學治療藥品包括含鉑（platinum）藥品（如 cisplatin、carboplatin）與非含鉑藥品（如 etoposide、mitomycin、ifosfamide、topotecan、irinotecan、paclitaxel、docetaxel、vinblastine、vinorelbine、gemcitabine、pemetrexed）。標靶治療藥品包括作用在 EGFR 的酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors, TKIs），如 gefitinib、erlotinib；阻斷 EGFR 的單株抗體 cetuximab；阻斷血管內皮細胞生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的單株抗體 bevacizumab；作用於 ALK 基因的 crizotinib[11]。針對晚期（advanced）或轉移性（metastatic）非小細胞肺癌之相關臨床診療指引治療建議，摘錄於下：

## 美國

依據 2013 年美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network）非小細胞肺癌臨床診療指引，針對晚期或轉移性非小細胞肺癌的第一線治療選擇有以下相關建議[11]：

- 晚期或復發的非小細胞肺癌，且 ECOG 體能狀態<sup>b</sup>為 0 至 1 分者適於以 bevacizumab 合併化學藥品、或單用化學藥品治療。Bevacizumab 應持續使用至疾病惡化為止[建議強度 2A<sup>c</sup>]。

<sup>b</sup> 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態評分（ECOG Performance Status）[14]:

Grade0: Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.

Grade1: Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.

Grade2: Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours

Grade3: Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.

Grade4: Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.

Grade5: Dead.

<sup>c</sup> NCCN categories of Evidence and Consensus[15]:

- Cetuximab 合併 vinorelbine/cisplatin 治療是體能狀態為 0 至 1 分者的選項之一[建議強度 2B]。
- EGFR 突變病人的第一線治療為 erlotinib[建議強度 2A]。
- ALK 陽性反應病人的第一線治療為 crizotinib[建議強度 2A]。
- 相較於 cisplatin/gemcitabine，cisplatin/pemetrexed 對非鱗狀組織型態病人顯示有較佳的療效和較低的毒性[建議強度 2A]。
- 相較於 cisplatin/pemetrexed，cisplatin/gemcitabine 對鱗狀組織型態病人有較佳的療效[建議強度 2A]。
- 雙藥治療處方為首選，增加第三種細胞毒性藥品雖可增加腫瘤反應率，但不能延長存活期[建議強度 2A]。
- 對於體能狀態 2 或是老人以單一藥品治療或以含鉑藥品合併治療是合理的[建議強度 2A]。
- Cisplatin 或 carboplatin 合併任一 paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、etoposide、vinblastine、vinorelbine、pemetrexed 或 albumin bound paclitaxel 等藥品，已經證實具有療效[建議強度 2A]。
- 由可得的數據若顯示具有療效與可耐受的毒性，則新化學藥品與非鉑類藥品的合併處方(如 gemcitabine 與 docetaxel; gemcitabine 與 vinorelbine) 可作為治療策略的選項[建議強度 2A]。

若在第一線治療間或治療後疾病仍然持續惡化，建議以 docetaxel、pemetrexed、或 erlotinib 單藥處方做為二線治療。Docetaxel 優於 vinorelbine 或 ifosfamide。Pemetrexed 對腺癌和大細胞型態的病人與 docetaxel 療效相當，但毒性較低。Erlotinib 優於最佳支持性治療 (best supportive care)。以上建議強度皆為 2A。

## 歐洲

依據歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)的 2012 年臨床診療指引，針對第 IV 期非小細胞肺癌的第一線治療建議擷錄於下[13]：

- 針對非鱗狀細胞組織型態腫瘤和曾以第 3 代化學治療處方(包括 gemcitabine 和 taxane 類)治療的病人，cisplatin 應是治療選擇[證據等級 I；建議強度 B<sup>d</sup>]。

---

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

<sup>d</sup> Levels of evidence[16]:

- Pemetrexed 與 gemcitabine 是非鱗狀細胞組織型態腫瘤的治療首選[證據等級 II；建議強度 B]。Pemetrexed 在非小細胞肺癌的任一線治療僅能用於非鱗狀細胞組織型態腫瘤。
- 在排除禁忌症之後，bevacizumab 合併 paclitaxel/ carboplatin 處方或可提供予非鱗狀細胞組織型態腫瘤和體能狀態為 0 至 1 分者治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- bevacizumab 合併其他含鉑化療處方或能做為非鱗狀細胞組織型態腫瘤的治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 不含鉑合併第 3 代藥品處方的治療，只能用於治療對含鉑藥品有禁忌症的病人[證據等級 I；建議強度 A]。
- 具活化型 EGFR 突變的腫瘤，應以 TKI (gefitinib 或 erlotinib) 做為第一線治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 具 EGFR 突變且體能狀態為 3 至 4 者可考慮以 EGFR TKI 治療[證據等級 II；建議強度 A]。
- EGFR 原生型 (wild-type) 的病人，不建議以 EGFR TKI 做為第一線治療[證據等級 I；建議強度 A]。
- 對於發生 ALK 移位的非小細胞肺癌病人，應考慮以 crizotinib 治療。

第一線化學治療後，無論在臨床上或是放射線學上疾病惡化者，若體能狀態在 0 至 2 分，應給予第二線化學治療。可考慮以 pemetrexed (除鱗狀細胞型態腫瘤之外) 或 docetaxel 做為二線治療[證據等級 I；建議強度 B]。erlotinib 可做為 EGFR 原生型病人且體能狀態為 0 至 3 分者之治療選擇[證據等級 II；建議強度 B]。具活化型 EGFR 突變的腫瘤，若先前未接受過 EGFR TKI 治療，則應以 EGFR TKI 做為二線治療[證據等級 I；建議強度 A]。

## 台灣

- 
- I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
  - II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
  - III Prospective cohort studies
  - IV Retrospective cohort studies or case-control studies
  - V Studies without control group, case reports, experts opinions
- Grades of recommendation:
- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
  - B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
  - C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
  - D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
  - E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

2013 年 7 月 25 日於公開網路搜尋我國非小細胞肺癌之相關臨床診療指引，得國家衛生研究院[17]、中山醫學大學附設醫院[18]、阮綜合醫院[19]、台北醫學大學署立雙合醫院[20]、台中榮民總醫院[21]、衛生福利部彰化醫院[22]、屏東基督教醫院[23]、亞東紀念醫院[24]等機構於公開網路發表之指引或共識，除國家衛生研究院《非小細胞肺癌臨床指引 2004 年版》、衛生福利部彰化醫院《肺癌臨床治療準則 2008 年版》未針對第 IV 期或晚期非小細胞肺癌的標靶治療或第二線治療提供治療建議外，各指引針對第 IV 期或晚期非小細胞肺癌的標靶治療相關建議擷錄於下：

- 台中榮民總醫院《肺癌治療原則/2011.11 版》針對 EML4-ALK 融合基因陽性的非小細胞肺癌病人，若體能狀態為 0 至 2，建議第一線治療選擇：1).以 crizotinib 治療；或 2). 含鉑的雙藥化療合併或不合併 bevacizumab 治療。若體能狀態為 3 至 4，建議選擇 1).以 crizotinib 治療；或 2).採最佳支持療法[21]。針對第 IV 期鱗狀細胞組織型態腫瘤的一線治療建議為雙藥治療處方，二線治療為 taxanes 類藥品。針對第 IV 期非特定型態的腫瘤經第一線治療仍惡化時，建議第二線治療為 docetaxel、pemetrexed、或含鉑處方（當第一線治療使用標靶藥物時）、或 gefitinib/erlotinib。
- 中山醫學大學附設醫院《肺癌診療原則/2012/12/11 Version 7.0》針對第 IV 期晚期非小細胞肺癌的第二線治療建議為 gefitinib 或 erlotinib 標靶治療，或 docetaxel、pemetrexed、或其他單藥處方[18]。
- 亞東紀念醫院《非小細胞肺癌臨床指引/ v.1.2012》針對第 IV 期非鱗狀細胞組織型態的病人，建議檢測 EGFR 與 ALK 基因，若 ALK 陽性則建議以 crizotinib 治療[24]。
- 阮綜合醫院《非小細胞肺癌治療共識/2012.05.15 審閱 v6》建議無法切除的臨床分期第 IIIB 期與第 IV 期之腺癌病患有基因突變者可直接選擇標靶治療[19]。
- 台北醫學大學署立雙合醫院《肺癌診療準則/2013 一校三院診療指引共識版》建議臨床分期為 T4N2-3、T1-4N3、或 M1a-b 者，標靶治療可做為初步治療的一項選擇；病理分期為第 IV 期者，視病患體能狀況予以化療或標靶治療[20]。
- 屏東基督教醫院《非小細胞肺癌治療指引/修訂日期：2010/10/04》針對 M1 期病人建議依據病人年齡、性別、組織型態學、體能狀況、副作用、曾接受過的治療、病人喜好、及分子生物標記選擇病人的治療處方[23]。
- 聖馬爾定醫院《肺癌診療指引/102.02 修訂》建議緩和性（palliative）化療處方，除以 cisplatin 為基礎的雙藥治療處方外，navelbine、bevacizumab、gefitinib、erlotinib、mitomycin c、ifosfamide、irinotecan 亦是可考慮的藥品[25]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Xalkori<sup>®</sup>之主成份為 crizotinib，是一種作用於 ALK、肝細胞生長因子接受體 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-Met) 等受體之酪胺酸激酶 (receptor tyrosine kinases) 的選擇性小分子抑制劑[26, 27]。依民國 102 年 3 月 1 日發證之藥品許可證，核定之適應症為「曾接受一種含鉑化療處分之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。」。輝瑞大藥廠股份有限公司建議 Xalkori<sup>®</sup>於全民健康保險藥價基準收載包括 200 mg/capsules 和 250 mg/capsules[28]。

Crizotinib 的 ATC 分類碼為 L01XE16，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ other antineoplastic agents/protein kinase inhibitors 類別[29]。ATC 分類同屬 L01XE 者尚有其他 20 種成分：imatinib<sup>e</sup> (L01XE01)、gefitinib<sup>f</sup> (L01XE02)、erlotinib<sup>g</sup> (L01XE03)、sunitinib<sup>h</sup> (L01XE04)、sorafenib<sup>i</sup> (L01XE05)、dasatinib<sup>j</sup> (L01XE06)、lapatinib<sup>k</sup> (L01XE07)、nilotinib<sup>l</sup> (L01XE08)、temsirolimus<sup>m</sup> (L01XE09)、everolimus<sup>n</sup> (L01XE10)、pazopanib<sup>o</sup> (L01XE11)、vandetanib (L01XE12)、afatinib (L01XE13)、bosutinib (L01XE14)、vemurafenib (L01XE15)、axitinib<sup>p</sup> (L01XE17)、ruxolitinib (L01XE18)、ridaforolimus (L01XE19)、regorafenib (L01XE21)、masitinib (L01XE22)，其中 8 項主成分 (vandetanib、afatinib、bosutinib、vemurafenib、ruxolitinib、ridaforolimus、

<sup>e</sup> imatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患慢性骨髓性白血病、惡性胃腸道基質瘤、費城染色體陽性急性淋巴性白血病、骨髓發育不全症候群/骨髓增生性疾病、系統性肥大細胞增生症、嗜伊紅性白血球增加症候群、慢性嗜伊紅性白血病、或隆突性皮膚纖維肉瘤之病人。

<sup>f</sup> gefitinib 許可證適應症內容為「IRESSA 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。IRESSA 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。」

<sup>g</sup> erlotinib 許可證適應症內容為「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。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。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。」

<sup>h</sup> sunitinib 許可證適應主要族群為罹患腸胃道間質腫瘤、腎細胞癌、或胰臟神經內分泌腫瘤之病人。

<sup>i</sup> sorafenib 許可證核可適應症主要族群為罹患腎細胞癌、或晚期肝細胞癌之病人

<sup>j</sup> dasatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病、費城染色體陽性急性淋巴性白血病、或慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病之病人。

<sup>k</sup> lapatinib 許可證核可適應症主要族群為罹患乳癌之婦女。

<sup>l</sup> nilotinib 許可證核可適應症主要族群為罹患慢性期及加速期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病之病人。

<sup>m</sup> temsirolimus 許可證核可適應症主要族群為罹患細胞癌之病人。

<sup>n</sup> everolimus 許可證核可適應症主要族群為罹患乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、腎細胞癌、或結節性硬化症相關腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤之病人、或預防腎臟或心臟移植的成人病患之免疫器官排斥作用。

<sup>o</sup> pazopanib 許可證核可適應症主要族群為罹患腎細胞癌之病人。

<sup>p</sup> axitinib 許可證核可適應症主要族群為罹患晚期腎細胞癌之病人。

regorafenib、masitinib) 在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[28]查無上市核可，10 項主成分(imatinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、axitinib) 適應症核可治療疾病範圍未包含肺癌。Gefitinib 和 erlotinib 雖適應症核可用於治療肺癌病人，然依據核可仿單說明 gefitinib 為 EGFR 酪胺酸激酶之專一性抑制劑[30]，erlotinib 可抑制 EGFR 酪胺酸激酶的細胞內磷酸化作用，但對於其它酪胺酸激接受體是否有特異抑制作用則尚未完全釐清[31]，gefitinib 和 erlotinib 並無治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人之適應症。

以「ALK」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[28]的適應症欄位，除本品外，無核可適用於「非小細胞肺癌」的藥品。以「非小細胞肺癌」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[28]適應症欄位，並限制註銷狀態為未註銷，除本品外，得 44 筆許可適應症符合「非小細胞肺癌」、主成分分別為 paclitaxel、gemcitabine、docetaxel、vinorelbine、pemetrexed、gefitinib、erlotinib、bevacizumab 的相關藥品，惟皆非針對 ALK 陽性的病人。

基於核可適應症、健保署給付規定、臨床診療指引、crizotinib 的第三期隨機分派、活性藥品對照之臨床試驗，查驗中心建議以 pemetrexed 或 docetaxel 作為療效參考品。

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、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)	2012 年 10 月 4 日 pCODR 不推薦收載。 2013 年 5 月 2 日 pCODR 建議收載 crizotinib 做為 ALK 陽性且 ECOG 體能狀態小於等於 2 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 8 月 2 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2013 年 8 月 2 日止仍在評估中，未公佈最後決議。
其他	SMC(蘇格蘭)於 2013 年 4 月 5 日公佈不予推薦的決議。 於 2013 年 8 月 2 日搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 的結果。 建議者提供之資料。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 的縮寫。pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 的縮寫。

## (一)CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同審查組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 在 2012 年 10 月 4 日首次公佈委員會不推薦收載 crizotinib 的決議[32]。2013 年 5 月 2 日再次公佈決議[33]，crizotinib 的成本效益若為可接受的範圍，則建議收載 crizotinib 做為 ALK 陽性，且 ECOG 體能狀態小於等於 2 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。

pCODR 的專家審查委員會 (Expert Review Committee) 在 2012 年 10 月 4 日不推薦收載的決議，是由於來自廠商 2 項非隨機分派臨床試驗 (PROFILE 1001 和 PROFILE 1005) 的證據尚不足以顯示 crizotinib 的臨床淨效益 (net clinical benefit)，委員會亦無法依此判斷 crizotinib 比較其他治療在整體存活期、無惡化存活期、生活品質等重要的結果指標的差異[32]。

2013 年 5 月 2 日報告於療效的再評估，委員會除第一次廠商送件提供的 2 項非隨機分派臨床試驗結果外，也依據一項隨機分派、開放式作業 (open-label)、活性藥品對照 (pemetrexed 或 docetaxel 的標準化學治療) 的第 III 期臨床試驗 (PROFILE 1007) 以及系統性文獻回顧的結果。以下擷錄委員會考量 crizotinib 作為第 2 線治療的相關療效與安全性要點：

### 1. 病人族群：

除少部分病人的 ECOG 體能狀態為 2 分外，試驗 1001、1005 和 1007 病人群的體能狀態大多為 0 至 1 分[33]。

除試驗 1001 有 15 位 (13%) 接受 crizotinib 治療的病人是屬於第一線治療外，其餘試驗 1001 病人以及試驗 1005 和 1007 的病人先前皆曾接受過全身性治療[33]。

### 2. 主要療效結果：

委員會審議的主要療效包括無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS)。根據試驗 1007 的獨立放射審核小組 (independent radiology review, IRR) 評估，crizotinib 組顯著比較標準化學治療組有較長的無惡化中位數存活期，依序為 7.7 個月和 3.0 個月，風險比率 (hazard ratio, HR) 為 0.49，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 介於 0.37 至 0.64。委



員會認為在無惡化存活期的改善程度兼具統計學上和臨床上的意義。委員會也針對計畫事前規劃的整體存活率期中分析結果未達到統計上顯著差異討論，於此委員會注意到標準化學治療組的病人有相當大的比率（64%）由於疾病惡化而轉換至 crizotinib 治療組，整體存活期的分析可能因此而有偏差[33]。

委員會仍認為來自非隨機分派臨床試驗的結論（PROFILE 1001[34]和 PROFILE 1005[35]），其證據的強度會因研究設計內生性的偏差而受限。雖然試驗 1001 和 1005 顯示 crizotinib 有一定程度的客觀反應率（objective response rate, ORR），根據研究者評估的 ORR 分別為 61.2%和 49.6%[32]，惟尚未確證客觀反應率可作為整體存活率的替代性指標[32, 33]，此外肺癌的標準結果指標是整體存活期或無惡化存活期的相對療效，但試驗 1001 和 1005 的研究結果並未提供此部分證據[33]。

### 3. 生活品質

委員會根據來自病人代表團體（patient advocacy groups）對 crizotinib 的意見，了解能改善生活品質對病人有其重要性。試驗 1007 顯示 crizotinib 組顯著比較標準化學治療組在整體生活品質自基線點的改善程度較多，估計差異達 9.84（95% CI: 5.39~14.28）；在 EORTC<sup>q</sup> QLQ-C30<sup>f</sup>/QLQ-LC13<sup>s</sup>問卷的症狀與功能（不含認知功能）部分，crizotinib 組顯著比較標準化學治療組改善程度較多。委員會認為 crizotinib 組相較於標準化學治療組，在病人生活品質的改善程度上兼具統計學上和臨床上的意義[33]。

### 4. 安全性

Crizotinib 組較常出現的不良事件包括噁心、嘔吐、頭暈、視覺障礙、和水腫，委員會評估 crizotinib 組一般出現的不良事件是可接受的毒性，也可為病人耐受。Crizotinib 組比較標準化學治療組有較多的嚴重不良事件（基於非揭露性資訊，pCODR 未公佈詳細比率）[33]。

### 5. 需求：

委員會了解非小細胞肺癌病人以化學藥物治療可改善整體存活率和生活品質，惟改善程度有限，且大部分罹患轉移性疾病病人的無惡化存活期大約是 4 個月。委員會也注意到將有多數的病人需要篩檢 ALK，但預期僅有少數病人 ALK

<sup>q</sup> EORTC 為歐洲癌症治療與研究組織（European Organization for Research and Treatment of Cancer）之縮寫。

<sup>f</sup> QLQ-C30 為癌症生活品質核心問卷，共計 30 題次，總分介於 0 至 100 分，症狀題分數愈高表示愈嚴重，生活品質題分數愈高表示整體品質較佳。

<sup>s</sup> QLQ-LC13 為肺癌生活品質問卷，共計 13 題次，總分介於 0 至 100 分，症狀題分數愈高表示愈嚴重。

檢查會是陽性而成為 crizotinib 治療的候選人。在尚未知道 ALK 基因是否異常前，即使 ALK 基因異常的病人，其治療方法也和其他肺癌病人一樣，並沒有證據能支持 ALK 基因異常的病人會對其他標準治療沒有反應[33]。

## 6. 病人基準價值

病人代表團體表示現行化學藥物治療對晚期非小細胞肺癌病人壽命的延長僅止於有限範圍，而且許多病人並不適合接受化學藥物治療。委員會注意到對許多病人而言，肺癌的症狀干擾這些病人的日常生活，能改善生活品質或整體存活率等病人相關結果指標的治療有其價值。委員會了解改善生活品質對病人而言是重要的，而試驗 1007 在生活品質上具有臨床和統計上的顯著改善，符合病人價值[33]。

病人代表團體表示相對於現有非小細胞肺癌病人的治療，療效、便利性、或副作用的改善是重要的考量。病人代表指出 crizotinib 有較小的副作用，易於處置。委員會了解 crizotinib 為口服治療，能改善 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人之治療便利性，相較於靜脈注射的化學藥物治療，口服治療可能較便於病人治療，且較不需要醫療人員與照護者的時間和人力需求[33]。

### (二)PBAC (澳洲)

至 2013 年 8 月 2 日止，於澳洲國家藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的《澳洲治療用品登記目錄》(Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG[36]) 搜尋網頁查無 crizotinib 藥物登記，於澳洲衛生暨老年部 (Department of Health and Ageing[37]) 和健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS[38]) 公開網站，皆查無 crizotinib 於藥品給付顧問委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 的相關評估資料。

### (三)NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 自 2011 年底，以單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 方式，正進行 crizotinib 用於先前曾接受過治療且具 ALK 融合基因的非小細胞肺癌患者<sup>t</sup>的相關評估，惟目前仍未公佈決議，結果預計於 2013 年 9 月公告。建議者於本《藥物納入全民健康保險給付建議書》第八、英國、澳洲及加拿大三

<sup>t</sup> 原文：Crizotinib for the treatment of previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene

國醫藥科技評估資料小節內說明廠商就英國 NICE 此案仍在上訴中。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2013 年 4 月 5 日公佈的決議，說明在第 III 期臨床試驗的分析結果顯示 crizotinib 用於治療先前已有治療經驗的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人，相較於標準化學治療顯著增加無惡化存活期，然而委員會不能接受廠商就此健康獲益所提出的治療成本，且提交的經濟分析數據也不夠穩健，故不推薦蘇格蘭的國民保健服務 (National Health Service, NHS) 收載 crizotinib。委員會考量的參考品包括 docetaxel、pemetrexed、和最佳支持性治療，以下擷錄委員會針對療效與安全性證據的考量：

在療效與安全性證據，委員會考量試驗 1001、1005、和 1007 的結果。試驗 1007 結果顯示 crizotinib 組顯著比標準化學治療組 (pemetrexed 或 docetaxel) 改善無惡化存活期 4.7 個月。依據實際治療分析族群 (as treated population) 的次族群分析，顯示 crizotinib 組比 docetaxel 次族群增加 5.1 個月的無惡化存活期，比 pemetrexed 次族群增加 3.5 個月的無惡化存活期。兩項單組的臨床試驗 (1001 和 1005) 顯示，crizotinib 針對 ALK 陽性非小細胞肺癌病人的客觀反應率依序為 61% 和 60%，試驗 1001 包含部分先前未曾接受任何化學治療的病人群。

試驗 1007 的整體存活率沒有統計上顯著差異，這可能是因數據尚未完備，以及期中分析時受到 62% 接受標準化學治療的病人轉換至 crizotinib 組治療的干擾所致，廠商送件資料針對此部分提供了兩種校正分析方法。

委員會說明 crizotinib 獲得歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency) 有條件上市許可，以便滿足醫療的迫切需求 (unmet medical need)。歐洲藥品管理局要求提供第 III 期臨床試驗進一步的療效與安全性分析，包括惡化後治療的結果分析，以及 3 項臨床試驗針對種族差異的療效分析和嚴重肝功能異常個案的回顧分析。

委員會針對第 III 期臨床試驗病人群的治療結果是否足以代表蘇格蘭病人的議題討論。

臨床專家指出無論第 1 線或第 2 線治療，大約有 70% 的病人不適合接受化學藥物治療。採用 crizotinib 治療需要病人檢測 ALK 基因，這涉及醫療服務的資源與計畫。

為了比較 crizotinib 與最佳支持性治療(best supportive care, BSC)的整體存活率，納入 4 項研究以固定效應貝氏多重比較統合分析(fixed effects Bayesian mixed treatment comparison)，並以 IPTCW (inverse probability of treatment and censoring weighted) 方法校正跨組治療 (cross-over) 的效應。多重比較統合分析結果顯示 crizotinib 顯著比最佳支持性治療有較佳的整體存活率；但是以多重比較統合分析的研究限制包括僅納入少數研究，且最佳支持性治療研究為 10 年前的治療；若以 RPSFT (rank preserving structural failure time) 方法校正跨組治療可能是較實際的做法，但結果顯示 crizotinib 與最佳支持性治療之間沒有顯著差異。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：曾接受一種含鉑化療處方之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 排除條件：未設限。
<b>Intervention</b>	crizotinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	整體存活率、無惡化存活期
<b>Study design</b>	randomized controlled trial、meta-analysis、或 systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 8 月 2 日，以 (crizotinib 和 lung cancer) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

#### A. 隨機分派臨床試驗

搜尋 Cochrane Central Register of Controlled Trials ( Issue 7 of 12, July 2013 ) , 未獲得相關臨床試驗文獻。於 EMBASE 文獻資料庫限制搜尋 randomized controlled trial 相關文獻，得 76 篇文獻；另於 PubMed 文獻資料庫限制文獻類型為 Clinical Trial，得 8 篇文獻。以上搜尋所得文獻以 PICOS 篩選標題與摘要，確認 1 篇文獻[39]符合，此篇亦為加拿大 pCODR、蘇格蘭 SMC、和建議者於《藥物納入全民健康保險給付建議書》第十一、證明突破創新新藥之療效顯著性小節內所引用之第 III 期隨機分派臨床試驗 1007 ( A8081007 或 NCT00932893 )。以下擷錄試驗 1007[39, 40]相關研究設計、療效與與安全性結果：

受試對象：納入病人須經中央實驗室以螢光原位雜交技術 ( fluorescence in situ hybridization, FISH ) 檢測為 ALK 融合基因陽性的局部晚期 ( locally advanced ) 或轉移性 ( metastatic ) 非小細胞肺癌 ( 經組織學或細胞學確診 ) 病人。

- 至少 18 歲；
- 在 1 種含鉑化療藥物處方治療後仍惡化者；
- 可使用實體腫瘤反應評估標準 ( response evaluation criteria in solid tumors, RECIST ) 測量者；
- ECOG 體能狀態為 0 至 2 分；
- 先前曾接受治療、或未治療但無症狀，處於穩定狀態的腦部轉移。

研究設計：試驗 1007 為一隨機分派、開放作業方式、活性藥品對照的 III 期臨床試驗。自 2010 年 2 月至 2012 年 2 月篩選來自包括台灣、日本、中國、香港、南韓在內 21 個國家的病人。病人依 ECOG 體能狀態分數、有無腦部轉移、先前有無接受 EGFR 抑制劑治療分層隨機分派為口服 crizotinib 組或靜脈注射化學治療組。主要療效指標是經獨立放射審核小組 ( IRR ) 確認之無惡化存活期；無惡化存活期的定義是指自隨機分派到 IRR 確認疾病惡化或死亡的時間；主要依據意圖治療分析 ( intention-to-treat, ITT ) 族群。次要療效指標包括整體存活期、腫瘤反應率、安全性、病人通報結果 ( patient-reported outcomes )。隨機分派至化學藥物治療的組別若出現 RECIST 定義的疾病惡化現象，可以轉換至試驗 1005 ( NCT00932451 ) 接受 crizotinib 治療。

治療方式：

- crizotinib 組：一天 2 次，每次口服 crizotinib 250 mg，每 3 週為 1 療程。
- 化學治療組：每 3 週為 1 療程。每次靜脈注射 pemetrexed 每平方米體表面積 500 mg ( 於每療程第 1 天注射，滴注時間須超過 10 分鐘 ) 或 docetaxel 每平方米體表面積 75 mg ( 於每療程第 1 天注射，滴注時間須超過 1 小時 )。

研究結果：

- 1). 試驗篩選期，共計 4967 位第 IIIB 期或第 IV 期的病人接受 ALK 基因檢測，其中 588 人檢測結果為陽性，陽性比率為 11.8% (588/4967)。
- 2). 347 位病人被隨機分派為 crizotinib 組 (173 位) 或化學治療組 (174 位)；化學治療組中，接受 pemetrexed 占 57%(99/174)，接受 docetaxel 占 41% (72/174)。病人年齡中位數為 49 至 51 歲，小於 65 歲者依序占 84%和 87%。女性約占 55.9%；亞洲人種約占 45.2%；從未抽菸者占 63.1%；組織型態為腺癌者占 94.5%；ECOG 體能狀態分數為 0 至 1 分者占 91.1%；局部晚期性疾病僅占 6.6%；出現腦部轉移者占 34.6%。
- 3). Crizotinib 組和化學治療組中至少接受 1 劑所分派藥品治療的實際治療分析 (as treated, AT) 族群依序為 172 人和 171 人 (pemetrexed 為 99 人；docetaxel 為 72 人)。至截止日 (2012 年 3 月 30 日)，crizotinib 組和化學治療組的中位數追蹤時間依序為 12.2 個月和 12.1 個月。接受分派治療藥品的中位數時間依序為 31 週和 12 週。
- 4). 主要療效指標分析顯示在 ITT 族群分析下，crizotinib 組和化學治療組經 IRR 確認之中位數無惡化存活期依序為 7.7 個月 (95% CI: 6.0~8.8) 和 3.0 個月 (95% CI: 2.6~4.3)，風險比率為 0.49 (95% CI: 0.37~0.64,  $p < 0.001$ )。
- 5). 主要療效指標次族群分析顯示，crizotinib 組顯著比 pemetrexed 次族群有較長的中位數無惡化存活期，依序為 7.7 個月比 4.2 個月，風險比率為 0.59 (95% CI: 0.43~0.90,  $p < 0.001$ )；crizotinib 組顯著比 docetaxel 次族群有較長的中位數無惡化存活期，依序為 7.7 個月比 2.6 個月，風險比率為 0.30 (95% CI: 0.21~0.43,  $p < 0.001$ )。
- 6). 次要療效指標
  - a、 IRR 確認之腫瘤反應率：在 ITT 族群分析下，crizotinib 組顯著比化學治療組有較高的 IRR 確認之腫瘤反應率，依序為 65% (95% CI: 58~72%) 和 20% (95% CI: 14~26%)。在實際治療分析族群分析下，crizotinib 組顯著比 pemetrexed 次族群有較高的腫瘤反應率，依序為 66%(95% CI: 58~73%)和 29%(95% CI: 21~39%)；crizotinib 組顯著比 docetaxel 次族群有較高的腫瘤反應率，依序為 66%(95% CI: 58~73%)和 7%(95% CI: 2~16%)，以上分析之 p 值皆小於 0.001。
  - b、 腫瘤反應率：Crizotinib 組和化學治療組自隨機分派至腫瘤達到部份反應或完全反應的中位數時間依序為 6.3 個月 (95% CI: 4.4~48.4) 和 12.6 個月 (95% CI: 5.0~37.1)。反應維持時間的中位數依序為 32.1 個月 (95% CI: 2.1~72.4) 和 24.4 個月 (95% CI: 3.0~43.6)。
  - c、 整體存活期：至截止日，ITT 族群共發生 96 例死亡，其中 crizotinib 組死亡案例占 28% (49/173)，化學治療組死亡案例占 27% (47/174)。crizotinib 組和化學治療組各有 49% (85/173) 與 16%

(28/174) 的病人繼續接受原分派藥品治療。化學治療組共有 64% (112/174) 的病人轉換成接受 crizotinib 治療。中位數整體存活期依序為 20.3 個月(95% 信賴區間下界為 18.1 個月, 上界尚未達到) 和 22.8 個月 (95% 信賴區間下界為 18.6 個月, 上界尚未達到), 風險比率為 1.02 (95% CI: 0.68~1.54,  $p = 0.54$ )。

- d、安全性指標：在相對安全性方面，crizotinib 組比化學治療組至少高於 5% 的常見不良事件為視覺障礙（如視力障礙、閃光、模糊）、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、肝臟轉胺酶值（aminotransferase）上升、水腫、上呼吸道感染、味覺異常、頭暈。除轉胺酶值上升外，其餘多為第 1 至第 2 級的不良事件。化學治療組比 crizotinib 組至少高於 5% 的常見不良事件為疲憊、掉髮、呼吸困難、紅疹。Crizotinib 組發生第 3 或第 4 級不良事件較高（ $\geq 3$ ）的項目為轉胺酶值升高（27 例）、肺栓塞（9 例）、呼吸困難（7 例）、肺炎（6 例）、低血鉀症（6 例）、心電圖 QT 間期延長（6 例）、嗜中性白血球低下症（23 例）；化學治療組發生第 3 或第 4 級不良事件較高（ $\geq 3$ ）的項目為嗜中性白血球低下症（33 例）、貧血（9 例）、白血球減少症（8 例）、疲憊（7 例）、呼吸困難（5 例）。針對第 3 或第 4 級的嗜中性白血球低下症（neutropenia），crizotinib 組占 13%（23/172），化學治療組占 19%（33/171）位病人；化學治療組有較多的病人發生嗜中性白血球低下症相關的發燒症狀。
- e、安全性指標：至截止日，crizotinib 組有 3 例與治療相關的死亡（1 例為心室性心律不整，2 例為間質性肺病或肺炎），化學治療組有 1 例與治療相關的死亡（敗血症）。此外 crizotinib 組有 1 位病人發生肝功能不全達到 Hy's law，隨後發生肝衰竭。

- 7). 病人自評結果 EORTC QLQ-C30 與 QLQ-LC13 問卷的分析結果，顯示 crizotinib 組自基線點症狀（掉髮、咳嗽、呼吸困難、疲憊、胸痛、手臂或肩痛、其他部位疼痛）減少程度顯著較化學治療組多。針對咳嗽、呼吸困難、胸痛的複合性指標而言，crizotinib 組顯著比化學治療組較晚發生症狀惡化情形，依序為 5.6 個月和 1.4 個月，風險比率為 0.54(95% CI: 0.40~0.71,  $p < 0.001$ )。就整體生活品質而言，crizotinib 組顯著比化學治療組改善程度較多（ $p < 0.001$ ）。

## B. 系統性文獻回顧

於 PubMed 文獻資料庫限制文獻類型為 Meta-Analysis，得 1 篇文獻；限制文獻類型為 Systematic Reviews，得 8 篇文獻；搜尋 Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2013)，未獲得相關系統性文回顧或統合分析文獻。以上共 9 篇文獻，搜尋所得文獻以 PICOS 篩選標題與摘要，排除重複 1 篇

與 7 篇一般性回顧文獻，餘 1 篇敘述性系統性文獻回顧。

此篇系統性文獻回顧係透過系統性搜尋，彙整 crizotinib 相關臨床試驗分別就藥理、藥物動力學、各期臨床試驗、診斷檢測、藥品劑量建議、不良事件與交互作用等議題論述，其中於各期臨床試驗小節內所引用的臨床試驗為試驗 1001、試驗 1005、試驗 1007，以及 1 項回溯性比較 ALK 陽性病人有無接受 crizotinib 治療的療效比較性研究，1 項以 crizotinib 做為第 1 線治療、仍進行中的第 III 期臨床試驗（試驗 1014/A8081014/ NCT01154140）。此篇亦為建議者於本《藥物納入全民健康保險給付建議書》第十一、證明突破創新新藥之療效顯著性小節所引用之文獻（原文請見建議書附件 11-1），不贅述於此。

### (五)建議者提供之資料

依據建議者提供於《藥物納入全民健康保險給付建議書》附件 8 亞洲人整理小節，茲將客觀反應率和無惡化存活期數據彙整於表四：

表四 亞洲人與非亞洲人的療效

試驗	ORR 客觀反應率(%/95% CI)				PFS 無惡化存活期(months/95% CI)			
	亞洲人		非亞洲人		亞洲人		非亞洲人	
1001	n=39		n=104					
NCT0058	ORR=76.9		ORR=54.8		-	-	-	-
5195[34]	(60.7~88.9)		(44.7~64.6)		-	-	-	-
1005	n=93		n=166					
NCT0093	ORR=70		ORR=54		-	-	-	-
2451[41]	(60~79)		(46~62)		-	-	-	-
	Crizotinib 組	化學治療組	Crizotinib 組	化學治療組	Crizotinib 組	化學治療組	Crizotinib 組	化學治療組
1007	n=79	n=78	n=94	n=96	n=79	n=78	n=94	n=96
NCT0093	ORR=75	ORR=22	ORR=57	ORR=18	PFS=8.1	PFS=2.8	PFS=7.1	PFS=3.2
2893	-	-	-	-	(5.6~10.8)	(2.6~5.6)	(5.6~9.7)	(2.3~4.4)
					HR=0.53 (0.36~0.76)		HR=0.45(0.30~0.66)	

註：ORR 為客觀反應率（objective response rate）之縮寫；PFS 為無惡化存活期（progression-free survival）之縮寫。

建議者於本《藥物納入全民健康保險給付建議書》第五、本品於國外最新之給付規定小節提供英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund<sup>u</sup>）所收載

<sup>u</sup>英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund）的推行時間從 2011 年 3 月至 2014 年止，年度



crizotinib 的核可使用條件如下：

Crizotinib 用以治療 ALK 陽性晚期或轉移性非小細胞肺癌病人，須符合下列所有條件[43]：

- 第一個療程的申請與處方，須由接受過全身性抗腫瘤治療訓練與認證的資深專科醫師（consultant specialist）提出；
- 必須是 ALK 陽性晚期或轉移性非小細胞肺癌；
- 第一線合併化學治療後的第二線或後線治療。

#### 四、療效評估結論

1. 基於核可適應症、健保署給付規定、臨床診療指引、crizotinib 的第三期隨機分派、活性藥品對照之臨床試驗，查驗中心建議以 pemetrexed 或 docetaxel 作為療效參考品。
2. 加拿大 pCODR 在 2013 年 5 月 2 日決議若 crizotinib 的成本效益為可接受範圍，則建議收載 crizotinib 做為 ALK 陽性，且 ECOG 體能狀態小於等於 2 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。
3. 至 2013 年 8 月 2 日止，於澳洲 PBAC 查無相關評估報告；英國 NICE 評估中，尚未公佈決議。
4. 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 4 月 5 日公佈不推薦 crizotinib 用於蘇格蘭國民保健服務。
5. 查驗中心經系統性文獻搜尋篩選符合 PICOS 之隨機分派、活性對照臨床試驗與加拿大 pCODR 和蘇格蘭 SMC 主要評估的依據相同，皆為試驗 1007 (PROFILE 1007)。此試驗收錄包含台灣、日本、中國、香港、南韓在內 21 個國家的 347 位 ALK 陽性、非小細胞肺癌病人。病人以 1:1 方式隨機分派為 crizotinib 組（173 位）或化學治療組（174 位）；化學治療組中，接受 pemetrexed 占 57%（99/174），接受 docetaxel 占 41%（72/174）。以下擷錄重要結果指標分析結果：
  - a、主要療效指標分析顯示在 ITT 族群分析下，crizotinib 組和化學治療組經 IRR 確認之中位數無惡化存活期依序為 7.7 個月（95% CI: 6.0~8.8）和 3.0 個月（95% CI: 2.6~4.3），風險比率為 0.49（95% CI: 0.37~0.64,  $p < 0.001$ ）。

---

經費為 2 億英鎊，用於負擔英格蘭病人使用未核可或未受英國 NICE 推薦癌症藥物所需之費用。藥物支付清單（National Cancer Drugs Fund List）視 NICE 收載藥物的情況而變更，基金可負擔時間長度則視經費狀況。病人須經專科醫師評估，並了解有關治療的優缺點後，始可由專科醫師提出申請送交委員會（Cancer Drugs Fund panel）審核。推薦藥物名單主要由 4 大區域的衛生策略當局（Strategic Health Authority）提供，各地病人可能接受的藥物因而不盡相同 [42]。

- b、主要療效指標次族群分析：
- i. Crizotinib 與 pemetrexed 相比較：crizotinib 組(7.7 個月)顯著比 pemetrexed 組(4.2 個月)有較長的中位數無惡化存活期，風險比率為 0.59 (95% CI: 0.43~0.90,  $p < 0.001$ )。
  - ii. Crizotinib 與 docetaxel 相比較：crizotinib 組(7.7 個月)顯著比 docetaxel 組(2.6 個月)有較長的中位數無惡化存活期，風險比率為 0.30 (95% CI: 0.21~0.43,  $p < 0.001$ )。
- c、次要療效指標 OS：至 2012 年 3 月 30 日分析為止，crizotinib 組的整體存活期中位數為 20.3 個月 (95% 信賴區間下界為 18.1 個月，上界尚未達到)，化學治療組為 22.8 個月 (95% 信賴區間下界為 18.6 個月，上界尚未達到)，風險比率為 1.02 (95% CI: 0.68~1.54,  $p = 0.54$ )。
- d、次要療效指標 response rate：Crizotinib 組和化學治療組之腫瘤反應率中位數時間依序為 6.3 個月 (95% CI: 4.4~48.4) 和 12.6 個月(95% CI: 5.0~37.1)。反應維持時間的中位數依序為 32.1 個月 (95% CI: 2.1~72.4) 和 24.4 個月 (95% CI: 3.0~43.6)。
- e、相對安全性指標：crizotinib 組比化學治療組較常見的不良事件為視覺障礙 (如視力障礙、閃光、模糊)、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、肝臟轉胺酶值升高、水腫、上呼吸道感染、味覺異常、頭暈。化學治療組比 crizotinib 組較常見的不良事件為疲憊、掉髮、呼吸困難、紅疹。Crizotinib 組發生 3 例與治療相關死亡 (1 例為心室性心律不整，2 例為間質性肺病或肺炎)，化學治療組發生 1 例與治療相關死亡 (敗血症)。
- f、病人自評結果顯示 crizotinib 組自基線點的症狀 (掉髮、咳嗽、呼吸困難、疲憊、胸痛、手臂或肩痛、其他部位疼痛) 改善程度顯著較化學治療組多。針對咳嗽、呼吸困難、胸痛的複合性指標而言，crizotinib 組顯著比化學治療組較晚發生症狀惡化情形，crizotinib 組為 5.6 個月，化學治療組為 1.4 個月，風險比率為 0.54 (95% CI: 0.40~0.71,  $p < 0.001$ )。就整體生活品質而言，crizotinib 組顯著比化學治療組改善程度較多 ( $p < 0.001$ )。
6. 醫療倫理：加拿大 pCODR 參酌該國病人代表團體以下相關意見：現行化學藥物治療對晚期非小細胞肺癌病人壽命的延長僅止於有限範圍，而且許多病人並不適合接受化學藥物治療。相對於現有非小細胞肺癌病人的治療，療效、便利性、或副作用的改善是重要的考量。病人代表指出 crizotinib 有較小的副作用，易於處置。

## 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 /Cochrane/PubMed 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2012 年 10 月 4 日 pCODR 不推薦收載。 2013 年 5 月 2 日 pCODR 建議各省在可接受的成本效益下，收載 crizotinib 做為 ALK 陽性、且 ECOG 體能狀態小於 3 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。
PBAC (澳洲)	至 2013 年 8 月 2 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2013 年 8 月 2 日止仍在評估中，未公佈最後決議。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)於 2013 年 4 月 5 日公佈不予推薦的決議。 英國癌症藥物基金查無評估報告可供參考。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2 篇診斷相關之經濟效益評估研究。

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 (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同審查組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 在 2012 年 10 月 4 日首次公佈對收載 crizotinib 的決議，專家審議委員會 (Expert Review Committee, pERC) 因臨床療效證據不足而拒絕收載 crizotinib[32]。2013 年 5 月 2 日再次公佈決議[33]，專家審議委員會確認 crizotinib 在臨床上可帶來的效益，但因 crizotinib 的成本效益具有不確定性，因此建議加拿大各省的新藥收載決策者應依據該省的成本結構及藥品核價協議來考量

crizotinib 的成本效益，並在其成本效益為可接受的範圍下，收載 crizotinib 做為 ALK 陽性，且 ECOG 體能狀態小於 3 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。

pCODR 決議中有關經濟評估之內容摘錄如下：

廠商提交一份 crizotinib 與現行標準治療相比的成本效果分析及成本效用分析，分別評估 crizotinib 作為第 1 線治療及第 2 線治療的成本效益，針對的病人群為 ALK 陽性的局部晚期（locally advanced）或轉移之非小細胞肺癌病人。以下僅針對有關 crizotinib 作為第 2 線治療的成本效益評估進行說明：

Crizotinib 作為第 2 線治療的相對療效參數包括無惡化存活期及整體存活期取自 PROFILE 1007 的試驗結果，效用權重參數亦來自該試驗。納入分析的成本包含藥費及監測費用、不良事件、疾病進展及緩和照護等相關醫療費用；crizotinib 200 毫克及 250 毫克的申請給付價均為 146.67 加幣，依據每天二次 250 毫克的建議用量計算，每日藥費成本為 293.33 加幣，28 天的藥費成本為 8,213.34 加幣。

專家審議委員會對於廠商所作的經濟評估結果及 pCODR 的經濟指導小組（Economic Guidance Panel）對廠商分析所作的重新分析結果進行審慎商議，尤其是對效用參數及模式中的追蹤時間作了較深入的討論，由於這些參數存在有較高的不確定性，使得 crizotinib 相較於現行標準治療的增加成本效果比（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）亦具有高度不確定性，但最後委員會考量在各參數可能的變動範圍內，以目前廠商的申請價格而言，crizotinib 可能並不符合成本效益。相關討論如下：

- (1) 分析時間長短：廠商模式中採用的分析時間為 5-6 年，但經濟指導小組諮詢 pCODR 的臨床指導小組（Clinical Guidance Panel）意見後，則選用了 2-3 年作為模式分析時間；廠商認為經濟指導小組所採用的 2-3 年偏低，專家審議委員會則認為廠商採用的 5-6 年對於晚期轉移的肺癌病人而言太長，最後，專家審議委員會認為 3-4 年的模式分析時間應較為恰當，可將 crizotinib 所有可能相關的成本及效益包含於模式中。
- (2) 效用權重：廠商模式中採用的效用權重來自 PROFILE 1007 的試驗結果，然而試驗結果中所觀察到 crizotinib 與現行標準治療二組的平均效用權重差異相當大，遠高於經濟指導小組自過去文獻中所取得的效用權重差異，且無法得到合理解釋；專家審議委員會考量一般而言，與取自過去文獻相較，使用來自試驗結果的效用權重就方法學而言是較佳的選擇，但由於該試驗結果無法提供足夠的資訊供經濟指導小組作驗證，因此專家審議委員會決定分別採用來自試驗結果和來自過去文獻的效用權重參數來作最終分析。

另外，省諮詢團體（Provincial Advisory Group）亦提及有關藥費的議題，由於廠商所建議的 200 毫克及 250 毫克的 crizotinib 藥價均相同，省諮詢團體認為

如此將會使得實際用藥減少時，卻無法得到相對應的藥費節省；專家審議委員會亦認為不同含量 crizotinib 卻有相同的藥價，將使得用藥劑量增加至需要超過一顆藥品時，藥費會大幅地增加，且容易造成藥品的浪費。

綜合而言，專家審議委員認為廠商所作 crizotinib 用於 ALK 陽性的局部晚期或轉移之非小細胞肺癌病人的第 2 線治療經濟評估具有高度不確定性，且在各參數可能的變動範圍內，以目前廠商的申請價格而言，crizotinib 可能並不符合成本效益。但由於加拿大各省的成本結構及與廠商的藥品價格協議可能不同，因此 pCODR 建議各省的新藥收載決策者應依據該省的成本情境來考量 crizotinib 的成本效益，並在其成本效益為可接受的範圍下，收載 crizotinib 做為 ALK 陽性，且 ECOG 體能狀態小於 3 分的晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。

此外，由於 ALK 基因突變比率相當低，因此需作 ALK 基因檢測的病人數遠遠高於 ALK 陽性的病人數，致使專家審議委員認為收載 crizotinib 可能具有可行性上的挑戰。除了需檢測人數遠高於陽性人數的考量外，ALK 突變檢測的成本亦具有不確定性，甚至可能使整體檢測成本超越 crizotinib 的治療成本，且 ALK 突變檢測目前在加拿大仍無法取得，前述問題皆使專家審議委員認為收載 crizotinib 的可行性較低，但委員同時認為，若能以較符合成本效益的方式來進行 ALK 突變檢測，且配合品管的措施，將可有助於降低整體的預算衝擊。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2013 年 8 月 2 日止查無澳洲 PBAC 針對 crizotinib 所進行之醫療科技評估資料。

## 3. NICE (英國)

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 目前仍在進行對 crizotinib 用於先前曾接受過治療且具 ALK 融合基因的非小細胞肺癌患者的醫療科技評估，已於 2013 年 3 月公布初步的評議諮詢報告 (appraisal consultation document) [44]，供各界提供進一步意見，並預訂於 2013 年 9 月公布最後決議。

在 NICE 公布的初步評議諮詢報告中，評議委員會認為 crizotinib 相較於 docetaxel 最可能的增加成本效果比介於每 QALY 63,800 英鎊至 181,100 英鎊之間，相較於最佳支持療法則是介於每 QALY 51,700 英鎊至 80,500 英鎊之間，即使應用 NICE 的臨終條款<sup>a</sup> (end-of life considerations)，仍遠高於 NICE 可接受的

<sup>a</sup>NICE 為了能將可延長臨終病人壽命的治療給予較高的價值，因此制定了臨終條款(End-of-life considerations)，考量的條件包括(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命(小於 24 個月)、(2)病人數少(2,000 人)、(3)該治療可延長病人至少三個月的壽命，若符合此臨終條款，病人臨終期間的壽命

成本效果比，因此 NICE 評議委員會在評議諮詢報告中作出不建議收載的初步建議，預訂在徵詢廠商及其他相關利害團體對此報告的意見後，於 2013 年 9 月才會公布最後決議。

在 NICE 證據回顧小組 (Evidence Review Group, ERG) 對 crizotinib 所作的報告中，提及 ALK 基因的檢測流程是收載 crizotinib 的重要環節，但最佳的檢測流程仍不清楚；其中討論到的議題包括：

- (1) 不同檢測的搭配使用：Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit (以下簡稱 FISH) 是目前唯一經過驗證過可用以檢測 ALK 融合基因突變的檢測方法，亦是目前公認檢測 ALK 基因突變的黃金標準，除了 FISH 外，其他可用於檢測 ALK 基因突變的方法包括使用 ALK 特異抗體的免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, 以下簡稱 IHC)、CIST、逆轉錄聚合酶鏈式反應 (reverse transcription-PCR, 以下簡稱 RT-PCR)、次世代定序 (Next Generation Sequencing, 以下簡稱 NGS) 等方法，這些檢測方法的正確率雖略遜於 FISH，但應用這些檢測方法與 FISH 搭配使用，例如先進行 IHC 檢測，陽性者再接受 FISH 檢測的序列檢定策略，亦是可能考慮的檢測流程。
- (2) 接受 ALK 基因篩檢的病人選擇：為了減少需要接受 ALK 基因篩檢的病人數，挑選 ALK 基因陽性的高危險群，如肺腺癌病人及 EGFR 基因陰性者，是可能病人篩選條件。然而由於部份非肺腺癌病人亦可能具有 ALK 基因突變，若僅限定肺腺癌病人才可接受 ALK 基因篩檢，則限制了部份非肺腺癌的 ALK 陽性病人接受 crizotinib 治療的機會。礙於目前對於非肺腺癌病人群的 ALK 突變盛行率仍不清楚，因此難以對不同篩檢策略的成本效益進行良好評估。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2013 年 4 月 5 日公佈決議[45]，並不建議將 crizotinib 納入蘇格蘭的國民保健服務 (National Health Service, NHS) 作為 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人的第 2 線治療。SMC 作出不建議的理由為，雖然 crizotinib 相較於現行標準治療顯著增加病人的無惡化存活期，但 SMC 認為 crizotinib 的藥費成本相較於 crizotinib 帶來的健康效益仍偏高，無法為 SMC 所接受，且廠商提供的經濟評估分析亦不夠穩健。目前廠商已再次向 SMC 提出 crizotinib 的給付申請，目前仍在審議中，預訂於 2013 年 10 月 7 日公布評議結果[46]。

---

可獲得較高的權重，此舉將可使 ICER 值降低。

SMC 決議中有關經濟評估之內容摘錄如下：

廠商提交一份 crizotinib 與最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 相比的成本效用分析，同時在情境分析時以 crizotinib 與蘇格蘭臨床常見的二種第 2 線治療相比，包括 docetaxel 及 pemetrexed，而其中 crizotinib 與 docetaxel 相比的成本效用分析為 SMC 最感興趣的評估，因為 docetaxel 為 SMC 的臨床專家最常提到的第 2 線治療。由於許多晚期非小細胞肺癌病人並未接受現行的第 2 線治療，因此與最佳支持療法相比亦是 SMC 感興趣的評估之一。

廠商提交的決策模式為一馬可夫決策模式，包含疾病惡化前、疾病惡化後、及死亡等階段，追蹤時間為 15 年以包含大多數病人的終身觀察期間。模式中的臨床效益參數來自臨床試驗，此外，亦透過間接比較來取得 crizotinib 與最佳支持療法間的相對療效參數。效用參數亦來自臨床試驗中，以 EQ-5D 方式測量而得。資源耗用包含藥費及治療相關醫療成本，亦包含 ALK 的檢測成本，並以 FISH 檢測法 113 英鎊作為基礎估計值。

分析結果顯示，crizotinib 相較於 docetaxel 的增加成本效果比為每 QALY 42,295 英鎊 (增加成本為 40,954 英鎊，增加 0.97 個 QALY)；crizotinib 與最佳支持療法相比的增加成本效果比為每 QALY 36,691 英鎊 (增加成本為 49,806 英鎊，增加 1.36 個 QALY)；機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis) 的結果顯示，在每 QALY 30,000 英鎊的閾值下，crizotinib 相較於 docetaxel 約有 10% 的機會為符合成本效益的治療選擇。

SMC 認為廠商所作的分析有幾項限制，諸如：模式所預測的長期存活率係來自非對照研究，可能具有偏差；成本效益結果易受跨組治療 (cross-over) 進行校正所採用的方法選擇所影響，而目前仍無公認較佳的校正方法學；排除 ALK 的檢測成本，增加成本效果比減少不到 1,000 英鎊；與最佳支持療法相比的間接比較仍有病人群可比較性不足的問題。

綜合前述討論，SMC 認為 crizotinib 雖可帶來臨床效益，但其增加成本效果比過高，尤其是在考量了其它額外的不確定性之後，又使增加成本效果比上升。因此，SMC 認為 crizotinib 不具成本效益，不建議收載。

此外，SMC 提到，ALK 和 EGFR 基因突變有互斥的傾向，因此 ALK 陽性的非小細胞肺癌病人可能不會是 EGFR 陽性治療的標靶藥物，如 erlotinib，的目標族群。

## (2) 英國癌症藥物基金 (National Cancer Drugs Fund)

建議者於本《藥物納入全民健康保險給付建議書》第五、本品於國外最新之

給付規定小節提供英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund）所收載的癌症藥物，crizotinib 已包含其中，用以治療 ALK 陽性晚期或轉移性非小細胞肺癌病人，然查驗中心並未查獲有關 crizotinib 的相關評估資料可供參考[2]。該基金為一暫時性藥物給付基金，用於負擔英格蘭病人使用未核可或未受英國 NICE 推薦癌症藥物所需之費用。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/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>	曾接受一種含鉑化療處方之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 排除條件：未設限。
<b>Intervention</b>	Crizotinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2013 年 7 月 30 日，以 crizotinib 及 cost、cost-effectiveness、economic evaluation 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

經前述搜尋策略分別於 CRD、Cochrane、PubMed、Embase 尋獲 4、3、10、及 66 篇文獻，經標題及摘要閱讀後共尋獲 3 篇 crizotinib 用於治療晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病人的成本效益分析[47-49]，內容擷錄於下：

Atherly 等人[47]對各種不同的 ALK 篩檢策略進行成本效用分析，在 ALK 陽性病人接受 crizotinib 後可增加 0.83 個 QALY，相當於延長約 10 個月處於良好生



活品質的生命年的假設下，比較運用不同的 ALK 篩檢策略在不同的病人族群中的增加成本效果比。該研究納入比較的 ALK 檢測方法包括 FISH、RT-PCR、及 IHC（3 分以上為陽性）等三種檢測方法，依據文獻回顧及專家意見，FISH、RT-PCR、及 IHC 三種檢測方法的成本分別為 1,400 美元、875 美元及 600 美元，而 RT-PCR 及 IHC 相較於作為黃金標準的 FISH，敏感度分別為 70% 及 80%。分析中納入的病人族群定義則包括(1)所有晚期非小細胞肺癌病人、(2)晚期肺腺癌病人、(3)未曾抽菸的晚期肺腺癌病人、及(4)未曾抽菸的晚期肺腺癌病人，且 EGFR 和 KRAS 基因皆未突變等四種，下表為這四種接受篩檢的病人族群定義下，ALK 的陽性率、及每千名晚期非小細胞肺癌病人需接受 ALK 檢測、檢出 ALK 陽性、與未檢出的 ALK 陽性人數。隨著限定條件增多，需接受 ALK 檢測的病人數大幅減少，但也增加了 ALK 陽性病人未被檢測出的機會。

接受篩檢的 病人族群定義	ALK 陽性率	每千名晚期非小細胞肺癌病人		
		需接受 ALK 檢測的人數	檢出 ALK 陽性人數	未被檢出 ALK 陽性人數
(1)晚期非小細胞肺癌	1.6%	1,000	16	0
(2)晚期肺腺癌	3.7%	390	14	2
(3)未曾抽菸的晚期肺 腺癌	13.7%	58	8	8
(4)未曾抽菸且 EGFR/ KRAS 基因皆未突 變的晚期肺腺癌	35.9%	20	7	9

研究結果顯示，以 FISH 作為 ALK 的檢測方法時，若將所有的晚期非小細胞肺癌病人皆納入篩檢，相較於不篩檢的增加成本效果比為每 QALY 106,707 美元，並不符合成本效益，若將條件限定在晚期肺腺癌，則增加成本效果比大幅下降至每 QALY 46,144 美元，若再進一步限定未曾抽菸及 EGFR/KRAS 基因未突變，則 FISH 檢測的增加成本效果比再分別下降至每 QALY 12,462 美元及每 QALY 4,756 美元。另外，在三種 ALK 的檢測方法中，採用 IHC 較 FISH 更符合成本效益。

另一篇 Djalalov 等人的研究僅以摘要形式發表[48]，該研究以加拿大安大略省的政府觀點對 ALK 篩檢結合 crizotinib 治療相較於無篩檢搭配現行標準治療進行成本效用分析，結果顯示 ALK 篩檢結合 crizotinib 治療相較於無篩檢搭配現行標準治療的增加成本效果比為每 QALY 385,438 加幣，並不符合成本效益。

Gay-Molina 等人所進行的研究亦以僅以摘要形式發表[49]，該研究以墨西哥公共付費者的觀點，對 crizotinib 相較於現行化學治療對 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人的成本效用分析，納入考量的現行化學治療包括 gemcitabine+cisplatin

(GC)、pemetrexed+cisplatin (PC)、及 docetaxel+cisplatin (DC)。納入分析的成本包括治療前醫療成本、藥費、疾病監測及不良事件的醫療成本，並未包含 ALK 的檢測費用，追蹤期間為 6 年，折現率為 5%。結果顯示 crizotinib 相較於其他的化學治療有較佳的存活（crizotinib：3.2 個生命年；其他治療為 1.34-1.74 個生命年），DC 相較於 GC 佔有絕對優勢，而 crizotinib 及 PC 相較於 GC 的增加成本效果比則為每生命年 42,106 美元及 56,776 美元。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者於本《藥物納入全民健康保險給付建議書》第九、經濟效益評估文獻摘述小節中提及，搜尋 PubMed 及 Cochrane 學術資料庫，至 2013 年 5 月 31 日止查無 crizotinib 相關的經濟效益文獻，僅查得 2 篇診斷相關之經濟效益評估研究[48, 49]，此二篇研究皆已包含於查驗中心所搜尋的文獻中，故不在此贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據目前公布最新之民國 99 年癌症登記年度報告[1]，肺癌年發生率為每十萬人 45.83 人（該年新發個案數為 10,615 人），目前為十大癌症發生率的第四位，僅次於女性乳癌、結直腸癌、肝癌之後。民國 99 年時之肺癌年死亡率為每十萬人 35.38 人，為十大癌症死亡率的第一位。在腫瘤組織形態上，不論男性或女性個案皆以非小細胞肺癌為主要的腫瘤組織形態，但男性個案中以非小細胞肺癌中的腺癌（44.1%）及鱗狀細胞癌（24.8%）為主，女性個案則主要以腺癌（74.9%）為主。依據癌症登記年度報告中對癌症期別與治療方式的分析[4]，新發肺癌個案的癌症期別（整併臨床與病理期別）幾乎均集中在第 III 期以上，且以第 IV 期為主，佔 61.3%，第 III/IV 期則約佔 80%，另有約 1.3% 不知期別。第 I 期的非小細胞肺癌病人以手術為主要的治療方式（72.5%），第 II 期的病人則以手術合併化療為主（37.6%），第 IIIA 期的病人以手術化療（22.3%）及化療（22.5%）為主要的治療方式，第 IIIB 期的病人則化療（35.2%）及同步化療放療（27.5%）為主，第 IV 期的病人則有將近一半（48.3%）以化療為主。長期趨勢分析顯示[50]，不論男女性，肺癌之年齡標準化發生率逐年不斷上升，但年齡標準化死亡率則呈現下降趨勢。我國肺癌的好發年齡在 50 歲之後，男性新發個案之年齡中位數為 71 歲，女性則為 67 歲。在相對存活率方面，以 2003 年診斷的肺癌個案為例，其 1、3、及 5 年的相對存活率在男性分別為 64.6%、13.6% 及 9.7%，女性個案則為 45.7%、20.0%、及 12.5%[51]。

## (二)核價參考品之建議

本品以第一類新藥進行收載之建議；若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議其核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 L01XE16，屬「L01XE：protein kinase inhibitors」類，而同屬此類的藥品尚有另外 20 種成分，經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[28]，僅有另外二種成分於我國取得許可證且核可適應症可用以治療肺癌病人，包括 gefitinib 和 erlotinib。然依據核可仿單說明 gefitinib 為 EGFR 酪胺酸激酶之專一性抑制劑[30]，erlotinib 可抑制 EGFR 酪胺酸激酶的細胞內磷酸化作用，但對於其它酪胺酸激接受體是否有特異抑制作用則尚未完全釐清[31]，因此，gefitinib 和 erlotinib 並不適合用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。另外以「非小細胞肺癌」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[28]適應症欄位，在限制註銷狀態為未註銷後，除本品外查得 44 筆許可適應症符合「非小細胞肺癌」之藥品，其主成分分別為 paclitaxel、gemcitabine、docetaxel、vinorelbine、pemetrexed、gefitinib、erlotinib、bevacizumab 的相關藥品，其中 docetaxel 及 pemetrexed 與本品之間有直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗，且此二種化學治療藥品皆可作為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的第二線治療化學藥品，治療地位與本品相近。綜合而言，查驗中心認為 docetaxel 及 pemetrexed 與本品雖為不同藥理作用、不同治療類別的藥品，但考量其臨床治療地位與本品相近，且二者間有符合本次建議納入給付之適應症之直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗，查驗中心乃建議可以選擇 docetaxel 及 pemetrexed 作為本品之核價參考藥品，二者無優先順序之別。

## (三)財務影響

依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，第一年至第五年約有 60 至 200 名個案將接受本品治療，根據廠商之建議價格，第一年至第五年間本品之藥費為 1.1 億元至 3.7 億元，廠商並未考慮取代其他現有治療的費用，預估第一年至第五年間將為健保帶來的預算衝擊即為藥費 1.1 億元至 3.7 億元。

廠商採用的主要假設與理由分列如下：

1. 晚期非小細胞肺癌人數：首先依據行政院主計處及行政院經建會所作的 2012-2060 年人口預估，以 2013-2016 年平均人口年增長率 2% 計算，第一年至第五年台灣總人口數約為 2,300 萬至 2,500 萬人。再依據 2010 年癌症登記

資料取得肺癌年發生率 0.04%、非小細胞肺癌比例為 88.5%、及晚期非小細胞肺癌比例為 78.1%等參數，推估本品納入後第一年至第五年晚期非小細胞肺癌人數。

2. 晚期非小細胞肺癌病人 ALK 基因異常比例：依據 Chen 等人的研究[52]，在非小細胞肺癌病患中 4.7%為 ALK 陽性。
3. 進行 ALK 基因檢測的病人比例：依據 Wu 等人的研究[53]，約 15%的病人能進行採樣且有足夠檢體進行 FISH 的 ALK 基因檢測，廠商以此數值作為第一年接受 ALK 基因檢測的參數，並假設往後會逐年增加至 70%。
4. 假設給付前一年已有 25 名經檢測為 ALK 基因異常的晚期非小細胞肺癌病人。
5. 確診為 ALK 基因異常之個案進入二線治療的比例：假設為 85%。
6. 依據臨床試驗結果假設平均每年療程為 8 個月。

查驗中心針對廠商前述假設的評論如下：

1. 查驗中心查詢行政院經建會所作的 2012-2060 年人口預估[54]，未來五年的總人口數的中推估值仍維持在 2,300 萬人，略低於廠商所作之假設。然而，廠商以 0.04%作為未來五年的肺癌發生率，並未考量肺癌發生率有逐年增加之趨勢，因此有低估的可能性。
2. 依據 Chen 等人的研究[52]，在非小細胞肺癌病患中有 4.7%為 ALK 陽性，然而 Chen 等人所用於檢測 ALK 陽性比例的方法為 RT-PCR 及 IHC，並非目前公認的黃金標準 FISH，且依據文獻，RT-PCR 及 IHC 相較於 FISH 可能會遺漏 20-30%的 ALK 陽性個案，誤判為陰性，因此查驗中心認為未來採用 FISH 進行 ALK 基因檢測時所偵測到的 ALK 陽性比例可能會高於廠商所使用的 4.7%。若暫以遺漏 25%的 ALK 陽性個案作回推，使用 FISH 進行 ALK 基因檢測所得到的 ALK 陽性率約為 6.25%，略高於廠商原來使用的假設。
3. 有關給付前一年已有 25 名經檢測為 ALK 基因異常的晚期非小細胞肺癌病人的假設，及確診為 ALK 基因異常之個案進入二線治療的比例為 85%的假設，廠商並未說明假設之依據，較難判斷其合理性。
4. 廠商並未將其他可能被取代的治療費用納入，如 docetaxel 及 pemetrexed 之治療費用，廠商的預算衝擊又將因此而高估。由於 docetaxel 及 pemetrexed 皆為注射劑，需依照病人體表面積給予不同劑量，查驗中心遂依據 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查結果[55]， $\geq 19$  歲男性及女性的身高/體重分別為 168.7 公分/69 公斤及 156.2 公分/56.6 公斤，以 Mosteller formula 計算[56]求得男性病人體表面積為 1.8 平方公尺，女性約為 1.57 平方公尺，分別計算 docetaxel 及 pemetrexed 所需的劑量及藥費，再依 2010 年肺癌新發個案之男女比例予以加權平均。最後求得 docetaxel 及 pemetrexed 每三週的平均藥費分別約為 30,498 元及 63,617 元。治療期間依臨床試驗中化療組之疾病無惡化期之中位數約 3 個月作計算，假設接受化療的病人平均將接受 5 次（第 0、21、42、63、及 84 天接受輸注治療）的 docetaxel 及 pemetrexed 治療，則費用分

別為 152,490 元及 318,085 元。

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構雖清楚，但部份參數及假設可能有高估或低估的情形，少數參數則未提供參考實證來源；查驗中心嘗試對相關參數及假設進行修訂，包括人口數、肺癌發生率成長趨勢、使用 FISH 檢測之 ALK 陽性率、取代 docetaxel 及 pemetrexed 可能節省之藥費等參數及假設，重新推估 crizotinib 納入健保後第一年至第五年之年藥費約為 1.6 億元至 6.7 億元，考量取代其他現有治療後，預估本品可能帶來約 1.4 億元至 5.8 億元的預算衝擊。

## 七、經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，目前僅有加拿大 pCODR 已公布評估結果，建議加拿大各省的新藥收載決策者應依據該省的成本結構及藥品核價協議來考量 crizotinib 的成本效益，並在其成本效益為可接受的範圍下，收載 crizotinib；英國 NICE 則預訂於 2013 年 9 月公布最後的決議。
2. 蘇格蘭 SMC 亦曾對本品進行評估，評議結果亦因本品偏高的 ICER 值及不夠穩健的經濟評估分析而建議不予收載，目前廠商已再次提出申請，預訂於 2013 年 10 月會再度公布新的 SMC 評議結果。
3. 英國 NICE 目前仍在對本品進行評估，而英國癌症藥物基金目前已給予本品暫時給付，但查無相關評估資料可供參考。
4. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，查驗中心認為 docetaxel 及 pemetrexed 與本品雖為不同藥理作用、不同治療類別的藥品，但考量其臨床治療地位與本品相近，且二者間有符合本次建議納入給付之適應症的直接比較（head-to-head comparison）隨機臨床對照試驗，因此查驗中心乃建議可以選擇 docetaxel 及 pemetrexed 作為本品之核價參考藥品，二者無優先順序之別。
5. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保後，第一年至第五年約有 60 至 200 名個案將接受本品治療，根據廠商之建議價格，第一年至第五年間本品之藥費為 1.1 億元至 3.7 億元，廠商並未考慮取代其他現有治療的費用，預估第一年至第五年間將為健保帶來的預算衝擊即為藥費 1.1 億元至 3.7 億元。查驗中心認為廠商的預算衝擊分析架構雖清楚，但部份參數及假設可能有高估或低估的情形，少數參數則未提供參考實證來源；查驗中心嘗試對相關參數及假設進行修訂，包括人口數、肺癌發生率成長趨勢、使用 FISH 檢測之 ALK 陽性率、取代 docetaxel 及 pemetrexed 可能節省之藥費等參數及假設，重新推估 crizotinib 納入健保後第一年至第五年之年藥費約為 1.6 億元至 6.7 億元，考量取代其他現有治療後，預估本品可能帶來約 1.4 億元至 5.8

億元的預算衝擊。

## 參考資料

1. 中華民國 99 年癌症登記報告. 行政院衛生署國民健康局. <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNet/Portal/File/StatisticsFile/201305061037065219/99年癌症登記報告.pdf>. Published 2013. Accessed July 22, 2013.
2. Lung Cancer. National Cancer Institute, National Institutes of Health. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung>. Accessed July 22, 2013.
3. 曾嶽元. 非小細胞肺癌的回顧與標靶治療現況. *生物醫學* 2010; 3(1): 332-350.
4. 中華民國 99 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. 行政院衛生署國民健康局. [http://cph.ntu.edu.tw/uploadimages/CA15\\_LF99\\_20130412.pdf](http://cph.ntu.edu.tw/uploadimages/CA15_LF99_20130412.pdf). Published 2013. Accessed July 22, 2013.
5. Lung Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer. <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/lung12x15.pdf>. Published 2010. Accessed July 22, 2013.
6. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). National Cancer Institute, National Institutes of Health. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional>. Accessed July 22, 2013.
7. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute, National Institutes of Health. <http://www.cancer.gov/dictionary?expand=%23>. Accessed July 26, 2013.
8. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The Introduction of Systematic Genomic Testing for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7(12): 1767-1774 1710.1097/JTO.1760b1013e3182745bcb.
9. 蕭暉議, 姜乃榕, 謝興邦. 間變性淋巴瘤激酶(ALK)抑制劑：肺癌新突破. *台灣癌症醫學會雜誌* 2011; 27(4): 143-156.
10. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(18): 1693-1703.
11. Non-Small Cell Lung Cancer v.2.2013. National Comprehensive Cancer Network. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Published 20103. Accessed July 1, 2013.
12. Chen T, Chang I, Liu H, et al. Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. *Chang Gung medical journal* 2012; 35(4):

- 309-317.
13. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(suppl 7): vii56-vii64.
  14. ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group. [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html). Accessed July 30, 2013.
  15. NCCN categories of Evidence and Consensus. National Comprehensive Cancer Network. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/categories\\_of\\_consensus.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp). Accessed July 30, 2013.
  16. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013.
  17. 臺灣癌症臨床研究合作組織. 肺癌臨床指引：非小細胞肺癌臨床指引. 財團法人國家衛生研究院. [http://www.nhri.org.tw/NHRI\\_ADM/userfiles/file/tcog/nsclc\(1\).pdf](http://www.nhri.org.tw/NHRI_ADM/userfiles/file/tcog/nsclc(1).pdf). Published 2004年4月. Accessed July 25, 2013.
  18. 肺癌多科醫療團隊編修. 肺癌診療原則 (2012/12/11 Version 7.0). 中山醫學大學附設醫院. <http://web.csh.org.tw/web/cancer/wp-content/uploads/2013/01/2013-Glun.pdf>. Accessed July 25, 2013.
  19. 非小細胞肺癌治療共識 (2012.05.15 審閱 v6). 阮綜合醫療社團法人阮綜合醫院. <http://www.yuanhosp.com.tw/ezcatfiles/ucan04/img/img/339/1-4-2-2012.pdf>. Accessed July 25, 2013.
  20. 肺癌團隊修訂. 肺癌診療準則 (一校三院診療指引共識版). 台北醫學大學署立雙合醫院. [http://www.shh.org.tw/cancer/c\\_introduce/癌症指引\\_2013/肺癌診療指引.pdf](http://www.shh.org.tw/cancer/c_introduce/癌症指引_2013/肺癌診療指引.pdf). Published 2013. Accessed July 25, 2013.
  21. 肺癌治療之方針 (修訂日期：2011.11). 台中榮民總醫院. <http://www.vghtc.gov.tw/GipOpenWeb/wSite/public/Attachment/f1329900910726.pdf>. Accessed July 25, 2013.
  22. 厚生腫瘤中心. 肺癌臨床治療準則 (第一版). 衛生福利部彰化醫院. <http://www.chhw.mohw.gov.tw/public/ufile/ufile/3a8342d54e817ca8060b3cd272645d4a.pdf>. Published May 21, 2008. Accessed July 25, 2013.
  23. 非小細胞肺癌治療指引 (修訂日期：2010/10/04). 屏東基督教醫院. [http://www.ptch.org.tw/ipfcc/plandata/p2/data/p1\\_b\\_04b.pdf](http://www.ptch.org.tw/ipfcc/plandata/p2/data/p1_b_04b.pdf). Published 2010. Accessed July 25, 2013.
  24. 非小細胞肺癌臨床指引 (v.1.2012). 亞東紀念醫院.



- <http://depart.femh.org.tw/indge/user/guideline/2012-Non-Small> Cell Lung Cancer.pdf. Accessed July 25, 2013.
25. 肺癌診療指引 (102.02 修訂). 財團法人天主教聖馬爾定醫院. [http://www.stm.org.tw/STM\\_library/ebm/modules/mydownloads/2013\\_癌症診療指引/2013\\_肺癌診療指引.pdf](http://www.stm.org.tw/STM_library/ebm/modules/mydownloads/2013_癌症診療指引/2013_肺癌診療指引.pdf). Accessed July 25, 2013.
  26. 中文仿單：截剋瘤®膠囊 250 毫克，膠囊 250 毫克 (衛署藥輸字第 025939 號，衛署藥輸字第 025938 號). [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(c4ajqe55uorson453yfgvzfu\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=001&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(c4ajqe55uorson453yfgvzfu))/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=001&Type=9). Accessed July 31, 2013.
  27. 英文仿單：Xalkori® Capsules 200 mg、250 mg (衛署藥輸字第 025939 號，衛署藥輸字第 025938 號). [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(c4ajqe55uorson453yfgvzfu\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=002&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(c4ajqe55uorson453yfgvzfu))/ShowFile.aspx?LicId=02025938&Seq=002&Type=9). Accessed July 31, 2013.
  28. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(c4ajqe55uorson453yfgvzfu\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(c4ajqe55uorson453yfgvzfu))/H0001.aspx). Accessed July 31, 2013.
  29. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed July 31, 2013.
  30. 中文仿單：艾瑞莎 膜衣錠 250 公絲 (衛署藥輸字第 023808 號). [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(kev4r3uxoitvci45aecicj45\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02023808&Seq=004&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(kev4r3uxoitvci45aecicj45))/ShowFile.aspx?LicId=02023808&Seq=004&Type=9). Accessed July 31, 2013.
  31. 中文仿單：得舒緩® 膜衣錠 25 毫克/100 毫克/150 毫克. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(kev4r3uxoitvci45aecicj45\)\)/ShowFile.aspx?LicId=02024406&Seq=003&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(kev4r3uxoitvci45aecicj45))/ShowFile.aspx?LicId=02024406&Seq=003&Type=9). Accessed July 31, 2013.
  32. Xalkori for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review. [http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalko\\_rinsclc-fn-rec.pdf](http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalko_rinsclc-fn-rec.pdf). Published October 4, 2012. Accessed July 11, 2013.
  33. Xalkori for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review. [http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalko\\_riresub-fn-rec.pdf](http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalko_riresub-fn-rec.pdf). Published May 2, 2013. Accessed July 11, 2013.
  34. Camidge DR, Bang Y-J, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The Lancet Oncology* 2012; 13(10): 1011-1019.
  35. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr 7533.

36. Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG). Commonwealth of Australia. <https://www.ebs.tga.gov.au/>. Accessed August 2, 2013.
37. Welcome to the Department of Health and Ageing. Commonwealth of Australia. <http://www.health.gov.au/>. Accessed August 2, 2013.
38. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed August 2, 2013.
39. 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.
40. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene. ClinicalTrial.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00932893>. Accessed August 5, 2013.
41. Hida T, Shi Y, Ahn M-J, Liu X. O-027: Exploratory subgroup analysis of crizotinib efficacy and safety in Asian and non-Asian patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) enrolled in a global phase II study. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7(11): S454.
42. The Cancer Drugs Fund. NHS England. <http://www.england.nhs.uk/ourwork/pe/cdf/>. Accessed August 7, 2013.
43. National Cancer Drugs Fund List. NHS England. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/07/ncdf-list.pdf>. Accessed August 7, 2013.
44. NICE. Lung cancer (non-small-cell, anaplastic lymphoma kinase fusion gene, previously treated) - crizotinib: appraisal consultation document. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave28/3/Consultation/DraftGuidance>. Published 2013. Accessed Jul 15, 2013.
45. SMC. crizotinib (Xalkori). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/865\\_13\\_crizotinib\\_Xalkori/crizotinib\\_Xalkori](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/865_13_crizotinib_Xalkori/crizotinib_Xalkori). Accessed Jul 30, 2013.
46. SMC. Forthcoming Submission: crizotinib (Xalkori). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/crizotinib\\_Xalkori](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/crizotinib_Xalkori). Accessed Jul 30, 2013.
47. Atherly AJ, Camidge DR. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *British journal of cancer* 2012; 106(6): 1100-1106.
48. Djalalov S, Hoch JS, Beca J, et al. Cost-effectiveness of EML4-ALK fusion testing in combination with crizotinib treatment for patients with advanced

- non-small cell lung cancer living in ontario. *Value in Health* 2013; 16(3): A142.
49. Gay-Molina JG, Sanchez-Kobashi R, Mucino-Ortega E, Gutierrez-Colin CI, Galindo-Suarez RM. Economic analysis of the use of crizotinib, a tyrosine kinase alk inhibitor, in the treatment of alk positive non-small cell lung cancer in the Mexican setting. *Value in Health* 2012; 15(7): A422.
  50. 台灣癌症登記中心. 統計分析: 年齡標準化發生率長期趨勢. <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B2>. Accessed Jul 30, 2013.
  51. 台灣癌症登記中心. 統計分析--癌症五年相對存活率(僅含侵襲癌). <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B3>. Accessed Jul 30, 2013.
  52. Chen TD, Chang IC, Liu HP, et al. Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. *Chang Gung medical journal* 2012; 35(4): 309-317.
  53. Wu SG, Kuo YW, Chang YL, et al. EML4-ALK translocation predicts better outcome in lung adenocarcinoma patients with wild-type EGFR. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2012; 7(1): 98-104.
  54. 行政院經濟建設委員會. 「中華民國 2012 年至 2060 年人口推計」報告 <http://www.cepd.gov.tw/m1.aspx?sNo=0000455>. Published 2012. Accessed Jul 30, 2013.
  55. 潘文涵, 杜素豪. 台灣營養健康狀況變遷: 中央研究院; 2010.
  56. Body Surface Area Calculator for Medication Doses. <http://www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm>. Accessed Jul 30, 2013.

**附錄**

## EMBASE 文獻資料庫搜尋策略與結果

No.	Query	Results
#5	'crizotinib'/exp OR crizotinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) AND randomized AND controlled AND trial	76
#4	randomized AND controlled AND trial	427993
#3	'crizotinib'/exp OR crizotinib AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	969
#2	'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)	58498
#1	'crizotinib'/exp OR crizotinib	1479

## PubMed 文獻資料庫搜尋策略與結果

Search	Query	Items found
#8	Search #1 AND #4 Filters: Systematic Reviews	8
#7	Search #1 AND #4 Filters: Meta-Analysis	1
#6	Search #1 AND #4 Filters: Clinical Trial	8
#5	Search #1 AND #4	241
#4	Search #2 OR #3	225251
#3	Search lung cancer	225251
#2	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	28796
#1	Search crizotinib	310

## EMBASE 經濟評估文獻資料庫搜尋策略與結果

No.	Query	Results
#5	#1 AND #4	66
#4	#2 OR #3	305361
#3	economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)	297298
#2	'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness'	105819
#1	'crizotinib'/exp OR crizotinib	1479

## PubMed 經濟評估文獻資料庫搜尋策略與結果

Search	Query	Items found
#3	#1 AND #2	10
#2	Search cost	556209

#1	Search crizotinib	310
----	-------------------	-----