

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Lorviqua Film-Coated Tablets 25mg、100mg

學名：Lorlatinib

事由：

1. 本案為美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議修訂抗腫瘤藥物含 lorlatinib 成分藥品（如 Lorviqua，以下簡稱本品）用於 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌之健保給付規定，包括(1)建議擴增給付本品比照其他 ALK 抑制劑用於第一線治療，以及(2)建議移除本品用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化者限具腦部轉移之給付條件，詳如內文表 1。
2. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 111 年 11 月函文委託財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 08 月 04 日

---

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織之給付建議

##### (一) 第一線治療

1. 加拿大 CADTH 於 111 年 4 月公告，**建議給付** lorlatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌成年病人第一線治療，惟 lorlatinib 的價格不應高於 alectinib 或 brigatinib，因目前並無證據支持 lorlatinib 獲得加價(cost premium)。
2. 澳洲 PBAC 經 110 年 7 及 12 月兩次會議審議，基於與 alectinib、brigatinib 及 ceritinib 進行成本最小化分析的結果，**建議給付** lorlatinib 用於 ALK 陽性之晚期非鱗狀或非其他特定型別非小細胞肺癌成年病人，且在不增加淨成本的前提下，同意 lorlatinib 的使用線別比照其他 ALK 抑制劑不做設限(a line-agnostic listing)。
3. 英國 NICE 至 111 年 11 月 22 日止，尚未公告相關評估報告。

##### (二) 第二線治療(經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化後)

1. 加拿大 CADTH 於 109 年 1 月公告，**不建議給付** lorlatinib 用於經 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後，疾病仍惡化之 ALK 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人；主因為基於非隨機分派試驗結果及間接比較研究的限制，無法確定 lorlatinib 相較於含鉑化療或最佳支持照護的臨床效益增幅，成本效益估計值亦具很高的不確定性。
2. 澳洲 PBAC 經 108 年 11 月會議審議，基於與 alectinib 進行成本最小化分析的結果<sup>a</sup>，**建議給付** lorlatinib 用於經 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡

<sup>a</sup> 雖然 PBAC 認為 lorlatinib 的使用情境最可能在 alectinib 治療之後，但 PBAC 認為與 alectinib 進行成本效益分析是務實的觀點。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

化的 ALK 陽性之轉移性非鱗狀或非其他特定型別非小細胞肺癌成年病人；此決議考量到臨床上對於可涵蓋更廣的突變範圍和具顱內活性的有效治療方法，仍有很高的需求未被滿足。

- 英國 NICE 於 109 年 5 月公告，在廠商依商業協議提供藥價折扣之前提下，**建議給付 lorlatinib 用於治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人**，且病人必須是(1)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或是(2)以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者；此決議係基於間接比較結果，委員會認為 lorlatinib 相較於含鉑化療可能延長病人無疾病惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)，且 lorlatinib 被認為是生命末期延長壽命的治療方式，故雖然成本效果估計值具不確定性，但很可能落於 NICE 認為可接受的範圍內。

### 二、相對療效及安全性

#### (一) 療效參考品

- 依據民國 111 年 NCCN 及台灣晚期肺癌藥物治療共識建議，本案藥品與 alectinib 及 brigatinib 並列為第一線治療首選，而 ceritinib 或 crizotinib 亦可選用；而在經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化後，指引建議之治療選擇即為本案藥品，若無法取得，則建議使用含鉑化學治療。
- 綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症及健保給付條件後，本報告依線別臚列本案藥品之療效參考品於後表。

第一線治療	alectinib、brigatinib、ceritinib 及 crizotinib
經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化且無腦部轉移病人之治療	含鉑化學治療

#### (二) 第一線治療實證資料

- 與 crizotinib 相比：**依據第 III 期隨機對照試驗 CROWN，lorlatinib 可統計顯著改善 PFS (中位數分別為尚未達到及 9.3 個月，HR 0.28，95% CI 0.19 to 0.41)，亦具顱內治療效益<sup>b</sup>；兩組於健康相關生活品質變化無臨床上明顯差異，常見不良事件各有所異，惟 lorlatinib 組的第三或四級不良事件發生率較高(72% vs. 56%)。
- 與 alectinib、brigatinib 或 ceritinib 相比：**本報告共納入 9 項網絡統合分析研究，PFS 分析結果顯示 lorlatinib 與 alectinib 無顯著差異，可能優於 brigatinib 或 ceritinib；安全性結果則顯示 lorlatinib 發生三級以上不良事件的風險可能高於 alectinib，與 brigatinib 及 ceritinib 無明顯差異。惟研究結果之解讀受限於方法學及試驗間異質性，且各藥品的安全性資料不同，無法據此論斷各藥品相對療效及安全性的優

<sup>b</sup> 基期具腦部轉移者佔 26%，針對 PFS 進行之次族群分析結果顯示，lorlatinib 的效益在基期有無腦部轉移的病人中具一致性。於基期具可測量之腦部病灶次族群中，lorlatinib 組及 crizotinib 組之顱內 ORR 分別為 82% vs. 23%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

劣。

### (三) 有關第二線治療(經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化後)之實證資料

1. 依據 2 項第 II 期單臂試驗(study 1001 及 Lu 等人於中國執行之試驗)，其結果顯示 lorlatinib 用於經至少一種 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化的病人，ORR 分別為 39.6% 及 47.6%；2 項試驗中基期具腦部轉移病人佔比皆達 50% 以上，於基期具可測量之腦部病灶次族群中，顱內 ORR 分別為 56.1% 及 41.7%。
2. **與化療相比：**本報告共納入 1 項配對校正間接比較研究，PFS 及 OS 分析結果顯示 lorlatinib 優於化療，但受限於方法學、分析病人群與本案情境不盡相符及試驗間異質性，故分析結果存在很高的不確定性，宜保守解讀

### 三、成本效益

#### (一) 第一線治療

1. 加拿大 CADTH 於 111 年 4 月公告報告，經 CADTH 重新分析後，推估在廠商提出的 lorlatinib 建議價格下(每錠 100mg 為 337.33 加幣、250mg 為 112.44 加幣)，lorlatinib 相較於 crizotinib、brigatinib 的 ICER 分別為 116,289、147,368 加幣/QALY gained。若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 lorlatinib 須降價 42% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 110 年 12 月的報告中，基於 lorlatinib 與 alectinib 的最低成本分析結果，認為 lorlatinib 的成本效益為可接受，故建議給付，並表示等效劑量校正後之每日 lorlatinib 藥費不應高於現有治療選項。

#### (二) 第二線治療(經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化後)

1. 加拿大 CADTH 於 109 年 1 月公告報告，經 CADTH 重新分析後，推估在廠商提出的 lorlatinib 建議價格下(每錠 100mg 為 337.33 加幣、250mg 為 112.44 加幣)，lorlatinib 相較於合併 pemetrexed，含鉑化療或最佳支持性照護的 ICER 分別為 237,125、153,113 加幣/QALY gained。CADTH 認為不具成本效益。惟須注意此評估情境並不限於本案擬擴增之無腦轉移病人。
2. 澳洲 PBAC 於 108 年 11 月的報告中，基於 lorlatinib 與 alectinib 的最低成本分析結果，認為 lorlatinib 的成本效益為可接受，故建議給付，並建議 lorlatinib 之每日藥費不應高於 alectinib 的每日藥費。惟須注意此評估情境並不限於本案擬擴增之無腦轉移病人。
3. 英國 NICE 於 109 年 5 月公告的報告中，認為 lorlatinib 可符合臨終標準，然而經調整經濟模型假設後，評估 lorlatinib 相較於 PDC(Platinum doublet chemotherapy) 或 ABCP (atezolizumab、bevacizumab、carboplatin 和 paclitaxel) 的 ICER 可能低於 50,000 英鎊/QALY gained，故認為可符合成本效益。惟須注意此評估情境並不限於本案擬擴增之無腦轉移病人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 四、財務影響

- (一) 建議者預估本品擴增給付後，用於第一線治療之臨床地位為取代 alectinib，用於經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化之無腦轉移病人則會取代合併 pemetrexed, 含鉍化療。建議者主要以癌症登記年報人數推估用藥人數，並設定用於第一線之市佔率為 15% 至 35%，於第二線為 95%。
- (二) 本報告對於建議者推估的疑慮為接受治療之病人比例，考量 ALK 陽性病人已有健保給付之標靶治療，以不分基因型病人之治療率（65%）推估其治療情況有低估之虞；此外，因第一線使用本品後若疾病惡化則後線無治療可用，故病人於第一線接受本品的比例應偏低，建議者設定之市佔率有高估之可能性。
- (三) 本報告主要調整接受治療之病人比例以及本品用於第一線治療之市佔率。建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估 (112 至 116 年)	查驗中心推估 (112 至 116 年)
<b>第一線治療</b>		
開始使用本品人數	第一年 47 人至 第五年 127 人	第一年 60 人至 第五年 92 人
本品年度藥費	第一年 0.87 億元至 第五年 5.66 億元	第一年 1.10 億元至 第五年 4.34 億元
藥費財務影響	第一年 0.33 億元至 第五年 2.15 億元	第一年 0.42 億元至 第五年 1.65 億元
<b>第二線治療(經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化之無腦轉移病人)</b>		
開始使用本品人數	第一年 109 人至 第五年 73 人	第一年 122 人至 第五年 123 人
本品年度藥費	第一年 0.90 億元至 第五年 0.61 億元	第一年 0.96 億元至 第五年 0.97 億元
藥費財務影響	第一年 0.62 億元至 第五年 0.42 億元	第一年 0.66 億元至 第五年 0.66 億元
<b>第一線治療+第二線治療(經 ceritinib 或 alectinib 治療惡化之無腦轉移病人)</b>		
開始使用本品人數	第一年 156 人至 第五年 200 人	第一年 182 人至 第五年 215 人
本品年度藥費	第一年 1.77 億元至 第五年 6.27 億元	第一年 2.06 億元至 第五年 5.31 億元
藥費財務影響	第一年 0.95 億元至 第五年 2.56 億元	第一年 1.08 億元至 第五年 2.31 億元

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 3 月藥品專家諮詢會議建議同意擴增給付範圍並建議調降支付價，以及要求建議者提出新的藥品協議方案，以達到無財務衝擊。對此，建議者除了同意本品降價以外，另外提出兩項藥品降價的藥品協議方案，包括 Campto 100mg(成分 irinotecan)及 Vizimpro 15mg、30mg、45mg(成分 dacomitinib)。

本報告據此更新財務影響評估，預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 1.69 億元至第五年 4.35 億元，推估本品 25mg 品項降價後於原給付範圍每年可節省 0.41 億元，預計 Campto 100mg 降價的節省約每年 6,000 萬元，Vizimpro 15mg、30mg、45mg 降價的節省約每年 5,200 萬元，若將上述降價的節省納入估算，並扣除取代藥費後，本報告預估未來五年的財務影響為第一年節省 0.83 億元至第五年節省 0.18 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案藥品 Lorviqua (主成分 lorlatinib, 以下簡稱本品) 於 2020 年 6 月納入健保收載, 現行給付適應症為「適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。而本品經我國主管機關許可適應症已於 2021 年 10 月變更, 核准內容為「適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人」。

此次美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司(以下簡稱建議者)於 2022 年 11 月向衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)建議擴增本品之給付範圍, 包括(一)建議比照現行 ALK 抑制劑給付規定, 擴增給付本品用於第一線治療, 以及(二)建議移除本品用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化者限具腦部轉移之給付條件; 修正草案對照表如表 1。

表 1 本案藥品建議給付規定與原給付規定比較表

建議修訂給付規定	原給付規定
<p>9.81.Lorlatinib (如 Lorviqua) : (109/6/1、<u>100/00/1</u>)</p> <p>1. <u>適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療。(100/00/1)</u></p> <p>(1) <u>需經事前審查核准後使用：</u></p> <p>I. <u>每次申請事前審查之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請。</u></p> <p>II. <u>初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告。</u></p> <p>III. <u>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></p> <p>(2) <u>Lorlatinib 與 alectinib、ceritinib、</u></p>	<p>9.81.Lorlatinib (如 Lorviqua) : (109/6/1)</p>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

建議修訂給付規定	原給付規定
<p><u>crizotinib、brigatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。</u></p> <p>2. <u>適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。(100/00/1)</u></p> <p>(1) 需經事前審查核准後使用。</p> <p>(2) 每次申請事前審查之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。</p>	<p>1. 適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 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，若病情惡化即不得再次申請。</p>

※劃線處為建議修訂規定。

### 二、疾病治療現況

台灣癌症死因的第一名為肺癌，每年有超過 9 千人死於肺癌，此外每年肺癌新發個案約有 1 萬 3 千人[1]。肺癌於 65 至 84 歲族群的發生率最高，而肺癌病人中約有 80 至 90% 屬於非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。在 NSCLC 的病人中最常見的是腺癌，其次為鱗狀細胞癌，最少見的為大細胞癌。NSCLC 通常在疾病晚期時才被診斷出來，最常見的症狀為咳嗽。治療第 I 或 II 期 NSCLC 的方式為完全手術切除，而針對晚期及轉移性 NSCLC 病人則使用全身性治療，傳統治療的化療藥物為含鉑化療 (platinum doublet chemotherapy)，現在則發展出標靶藥物及癌症免疫治療藥物來治療相應的癌症類型[2-4]。

晚期 NSCLC 病人可以依照檢測出的生物標誌物 (biomarker)，選用相對應的標靶藥物或癌症免疫治療藥物進行治療。NSCLC 病人約有 5% 為間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因重排 (gene rearrangement)，而此類 ALK 陽性的病人可使用 ALK 酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI, 後簡稱為 ALK 抑制劑) 進行治療。目前 ALK 抑制劑共有三代，第一代為 crizotinib，第二代為 alectinib、brigatinib、ceritinib 和 ensartinib，第三代則為 lorlatinib。現行美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 及歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的治療指引整理於表 2 及表 3。兩者皆將 lorlatinib 列為第二線治療藥品選擇，其中 NCCN 指引已將 lorlatinib 列入第一線治療藥品選擇，而 ESMO 指引發表時 lorlatinib 用於第一線治療之第三期臨床試驗尚在進行中[3, 4]。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

		第一線			第二線
ALK 基因 重排 陽性 之發 現時 機	尚未 進行 第一 線全 身性 治療	首選 <sup>b</sup>	無 症 狀 惡 化	- 考慮針對病灶進行局部治療。 - 原以 crizotinib 治療，持續以 crizotinib 治療，或轉以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療。 - 原以其他 ALK 抑制劑治療，持續以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療；若 ALK G1202R 突變以 lorlatinib 治療。	
		Alectinib、brigatinib 或 lorlatinib (皆 category 1) <sup>c</sup>			
		其他建議			
	正在 進行 全身 性治 療	Ceritinib (category 1)	疾 病 惡 化	種 類	- 考慮針對病灶進行局部治療。 - 原以 crizotinib 治療，轉以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療。 - 原以其他 ALK 抑制劑治療，持續以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療；若 ALK G1202R 突變以 lorlatinib 治療。 - 參考 NCCN 針對 CNS 癌症的指引。
在特定情況有用					
		Crizotinib (category 1)			
		完成原計畫之全身性治療(包含維持治療)，或打斷治療轉以 alectinib (首選)、brigatinib (首選)、lorlatinib (首選)、ceritinib 或 crizotinib 治療	有 限 的 全 身 性 惡 化	全 身 性 惡 化	- 考慮針對病灶進行局部治療 - 原以 crizotinib 治療，持續以 crizotinib 治療 - 原以其他 ALK 抑制劑治療，持續以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療；若 ALK G1202R 突變以 lorlatinib 治療。 - 或以下方全身性惡化的治療方式進行治療。
					- 原以 crizotinib 治療，轉以 alectinib、brigatinib、ceritinib 或 lorlatinib 治療。 - 原以其他 ALK 抑制劑治療，若未曾使用過 lorlatinib，轉以 lorlatinib 治療。 - 或以腺癌或鱗狀上皮癌的全身性治療方式治療。

<sup>b</sup> NCCN 針對療法的偏好分為三類：首選(preferred)、其他建議(other recommended)及在特定情況有用(useful in certain circumstances)。首選代表該療法具有較優的療效、安全性及證據(在適當的情況下包含可負擔性)；其他建議代表療效較低、毒性較高或證據較不成熟(或者針對類似指標的可負擔性較低)；在特定情況有用則代表可用於特定的病人群。

<sup>c</sup> NCCN 的證據等級共分為 category 1、2A、2B 及 C，category 1 表示具有高度的證據，且 NCCN 一致認為此療法為適當的；category 2A 表示具有較低度的證據，且 NCCN 一致認為此療法為適當的；若未特別指名，證據等級皆為 category 2A。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表 3 ESMO 治療指引（於 2020 年 9 月發表）[4]

第一線	第二線 <sup>d</sup>		第三線
一般建議	全身性惡化	曾以 crizotinib 治療	疾病惡化 含鉑化學治療、 <u>Carboplatin</u> 、 <u>paclitaxel</u> 、 <u>bevacizumab</u> 、 <u>atezolizumab</u> [III, B]
Alectinib [I, A; MCBS 4] <sup>e</sup> 、 Crizotinib [I, B; MCBS 4]、 Ceritinib [I, B; MCBS 4]、 Brigatinib [I, A] 或 Ensartinib [I, A]		Alectinib [I, A; MCBS 4]、 Ceritinib [I, A; MCBS 4] 或 Brigatinib [III, A; MCBS 3]	
具有腦部病灶 <sup>f</sup>	局部惡化	曾以其他 ALK 抑制劑治療	
Alectinib [III, A]、 Brigatinib [III, B] 或 Ceritinib [IV, B]		Lorlatinib [III, A; MCBS 3]	
		↑ 全身性惡化 (則回到上方 二線治療)	

依據 2022 年發布之台灣晚期肺癌藥物治療共識<sup>g</sup>，也提出 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的第一線建議用藥首選為 alectinib、brigatinib 或 lorlatinib，不過也可使用 ceritinib 或 crizotinib。第二線治療則建議，若第一線使用 crizotinib 治療時，第二線可使用 ceritinib、alectinib、brigatinib 或 lorlatinib；若第一線以第二代 ALK 抑制劑治療時，第二線可使用 lorlatinib。依據第一線治療的 ALK 抑制劑種類，當無法取得下一代之 ALK 抑制劑作為二線治療時，則考慮使用含鉑化療，或者以 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 治療[5]。

<sup>d</sup> 第二線建議使用新一代的 ALK 抑制劑（若未使用過）[I, A]。Crizotinib 治療後惡化或無法耐受毒性的病人建議使用 alectinib 或 ceritinib，其他的治療選項為 brigatinib，而 lorlatinib 也具有療效。第二代 ALK 抑制劑治療後惡化的病人，可以使用 lorlatinib。（證據等級如表 3 所示）

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

ESMO 臨床效益量表（ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS）是為了凸顯能夠實質改善癌症病人存活期和/或生活品質的治療方法，且目的為將這些試驗與一些效益有限或僅具邊緣效益的試驗區分出來。MCBS 針對治癒性療法分為 A 至 C 級，對非治癒性療法分為 1 至 5 級；等級落於 A、B、4 或 5 表示此療法具有實質的臨床效益，且需要加速評估此療法的價值與成本效益[6]。

<sup>f</sup> Ceritinib 優於化療[I, B]及 crizotinib [IV, B]；相較於 crizotinib，alectinib [I, A]及 brigatinib [I, B] 是較佳的治療選項。

<sup>g</sup> 2022 年台灣晚期肺癌藥物治療共識由台灣胸腔暨重症加護醫學會、台灣肺癌學會、台灣臨床腫瘤醫學會、中華民國癌症醫學會及台灣免疫暨腫瘤學會共同編撰。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

#### (一) 本案藥品介紹

本案藥品 lorlatinib 為口服標靶藥品，是一種具有腦穿透性 (brain penetrant) 的第三代 ALK 抑制劑。其開發的目的為促進穿透入中樞神經系統 (central nerve system, CNS) 以及解決使用 crizotinib 後產生之抗藥性。在體外試驗中觀察到 lorlatinib 對 ALK 及 ROS1 等酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 具有活性。Lorlatinib 同時也對其他由第一及二代 ALK 抑制劑造成之 ALK 酶的突變形式 (包含 G1202R 和 I1171T 突變體) 具有活性。Lorlatinib 的總體抗腫瘤活性與 ALK 磷酸化的抑制有關，且具劑量依賴性 (dose-dependent)。

本案藥品經衛生福利部許可適應症現為「適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人」，而健保收載之給付適應症為「適用在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。依據本案建議者設定之給付條件，建議本案藥品可擴增至「1. 適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療」，且建議從現行給付條件中刪去「併有腦部轉移」此項限制，擴增為「2. 適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」，修正草案詳見表 1。

#### (二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站[7]，查詢到本案申請藥品 lorlatinib 的 ATC 分類代碼為 L01ED05，屬於 L01ED 類 ALK 抑制劑。ATC 前五碼同屬 L01ED 尚有 4 種成分，皆為口服劑型，包含：crizotinib、ceritinib、alectinib、brigatinib，上述藥品皆具有我國藥品許可證，且皆已收載於健保。

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[8]，以「非小細胞肺癌」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，並將註銷狀態設定為「未註銷」。將查得之藥品合併前述指引的建議用藥，再參考健保用藥品項查詢[9]結果後，依據本案建議者建議擴增給付之 2 項適應症，分述與本案藥品具相近治療地位之藥品於後。

##### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療

除本案藥品外，現行美國、歐洲及台灣之治療指引皆建議 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療包括第一代 (crizotinib) 及第二代 (ceritinib、alectinib、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

brigatinib 及/或 ensartinib) 之 ALK 抑制劑，其中我國尚未核准 ensartinib，其餘 4 項藥品則皆已收載於我國健保且可作為 ALK 陽性晚期 NSCLC 第一線治療，相關藥品資訊臚列於表 4。

表 4 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 (第一線治療)

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 (詳見附錄一)
L01ED05 Lorlatinib (本案藥品)	適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人。	膜 衣 錠	25、100 毫克	適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。
L01ED01 Crizotinib	治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。(後略)	膠 囊 劑	200、 250 毫 克	1. 適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。 2. 單獨使用於 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。
L01ED02 Ceritinib	治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。(後略)	膠 囊 劑	150 毫 克	適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。
L01ED03 Alectinib	適用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者。	膠 囊 劑	150 毫 克	適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。
L01ED04 Brigatinib	適用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人。	膜 衣 錠	30、 90、180 毫克	1. 適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療。 2. 適用於在 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。

### 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人

現行美國及歐洲的治療指引建議以第二代 ALK 抑制劑治療後，若疾病發生局部惡化，建議考慮進行局部治療以及延續使用第二代 ALK 抑制劑，或轉以本案藥品治療；若為全身性的惡化時，則建議轉以使用本案藥品進行治療。台灣晚期肺癌藥物治療共識亦建議在使用第二代 ALK 抑制劑治療後惡化後，使用本案藥品治療；當無法取得下一代之 ALK 抑制劑時，則建議使用含鉑化療藥品，此外也可考慮使用 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel。

在我國現行健保給付規定下，於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且「無」腦部轉移之 ALK 陽性的 NSCLC 病人僅能使用含鉑化療藥品，故本報告認為此適

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

應症的相近治療地位藥品為含鉑化療藥品，並於表 5 彙整健保已收載且可用於 ALK 陽性晚期 NSCLC 的化療藥品。

表 5 健保已收載可用於治療 ALK 陽性晚期 NSCLC 之化療藥品

化療藥品	Paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、 <u>tegafur/gimeracil/oteracil</u> 、vinorelbine、pemetrexed、cisplatin、carboplatin、etoposide
------	---

#### 四、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）	用於第一線治療：於 2022 年 4 月公告。 用於第二線治療：於 2020 年 1 月公告。
PBAC（澳洲）	用於不分線別治療：於 2021 年 7 月、12 月公告。 用於第二線治療：於 2019 年 11 月公告。
NICE（英國）	用於第一線治療：至 2022 年 11 月 22 日止查無相關報告，評估作業正進行中，預計明年初發表評估報告。 用於第二線治療：於 2020 年 5 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）： 用於第一線治療：於 2022 年 3 月公告。 用於第二線治療：於 2020 年 3 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2022 年 11 月收訖。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

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

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

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

#### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 第一線治療[10]

##### (1) 給付建議

CADTH 於 2022 年 4 月公告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議給付 lorlatinib 用於 ALK 陽性的局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人的第一線單一治療，且須符合下列條件：

初始條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限用於 18 歲以上 ALK 陽性的 NSCLC 成年病人且符合： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 局部晚期(第 IIIB 期且不適合多模式[multimodality]治療)或轉移性(第 IV 期)NSCLC。</li> <li>• 未針對晚期或轉移性 NSCLC 進行全身性治療過。<sup>h</sup></li> </ul> </li> <li>2. 病人需有良好體能狀態。</li> <li>3. 具有嚴重急性或慢性醫療或心理狀況者不得使用。</li> </ol>
更新條件	應每 2 至 3 個月進行臨床評估，且每 2 至 6 個月進行影像學評估來決定是否繼續治療。
停止條件	依照 RECIST(1.1 版)條件或依臨床判定為疾病惡化時 <sup>i</sup> 或無法耐受藥物毒性時應停止使用。
處方條件	最初應以具有治療 ALK 陽性 NSCLC 經驗的腫瘤科醫師開立處方，但之後可由病人的醫療團隊於社區給藥。
價格條件	Lorlatinib 的費用需協商至不超過以 alectinib 或 brigatinib 治療 ALK 陽性局部晚期或轉移性 NSCLC 的費用。

##### (2) 建議理由

- A. CROWN 試驗的證據指出在治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人上，lorlatinib 比 crizotinib 能夠具臨床意義的延緩疾病惡化，且可有效治療或預防腦轉移。
- B. Lorlatinib 符合藉由延緩疾病惡化及有可管理的副作用以增進疾病控制的病人需求。
- C. 對健康照護系統來說，Pfizer Canada 提出的 lorlatinib 價格並不具有良好的價

<sup>h</sup> pERC 同意當 ALK 陽性之晚期 NSCLC 病人以其他 ALK 抑制劑治療後，疾病無惡化但無法耐受其毒性時，可以轉換以 lorlatinib 治療。因為不同 ALK 抑制劑所產生的毒性皆不同，當病人使用另一種 ALK 抑制劑時，副作用可能較少。pERC 也同意當病人開始以化療進行第一線治療後才確診 ALK 陽性的話，確診後馬上轉成以 lorlatinib 治療是合理的。

<sup>i</sup> 臨床實務中，當病人出現少數轉移時，可以在完成局部惡化的治療後，再繼續原來的第一線 ALK 抑制劑治療。pERC 同意以 lorlatinib 治療的病人採用此治療方式是合理的。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

值。pERC 認為目前的證據不足以支持 lorlatinib 的價格比 alectinib 及 brigatinib 的高。

### (3) 參考品

參考品包括第一代 ALK 抑制劑的 crizotinib，以及第二代 ALK 抑制劑的 alectinib 或 brigatinib。因 alectinib 及 brigatinib 的療效皆優於 crizotinib，且各省主管單位多數資助 alectinib 及 brigatinib，因此最主要的參考品為 alectinib 及 brigatinib。

### (4) 參考證據及其評議

A. Lorlatinib 與 crizotinib 的直接比較證據來自 CROWN 試驗，此為跨國、開放式作業的第 III 期隨機對照試驗 (randomized control trial, RCT)。試驗目的為針對未曾治療過的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人，比較 lorlatinib 與 crizotinib 的相對療效與安全性。

- (a) 開放式作業設計使得健康相關生活品質 (Health-related quality of life, HRQoL) 及安全性結果的偏差風險較高。此試驗正進行中，整體存活期 (overall survival, OS) 的資料尚未成熟。受限於受試者的 ECOG 體能狀態<sup>j</sup>多為 0 或 1 分，PFS 外推到體能狀態較差者的療效不明。且研究中排除了潛在心血管疾病者及肝、腎、胰臟或骨髓功能不佳者，而此類病人用藥的安全性結果可能更差。
- (b) 試驗結果顯示在無疾病惡化存活期 (progression free survival, PFS) 上，lorlatinib 相對於 crizotinib 具有較優且有臨床意義的治療效益。在探索性次要指標的部分，顱內相關的療效結果也被認為具有臨床意義。而 OS 的資料尚未成熟，且可能受不同後線治療的干擾而難以解讀。
- (c) 在多數不良事件的類別中，lorlatinib 相對於 crizotinib 的不良事件比率較高；但並未造成較多的劑量調整、治療中斷及治療終止。且病人及醫師團體也認為這些副作用是可管理的。
- (d) Lorlatinib 與 crizotinib 在健康相關生活品質 (Health-related quality of life, HRQoL) 沒有明顯的差異。雖然此為探索性分析的結果且可得的測量工具無法反應疾病與治療方式對病人認知功能的影響，但基於各項分析具一致性結果，pERC 可以接受 lorlatinib 對病人生活品質沒有造成負面影響。

<sup>j</sup> 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status performance status, ECOG PS) 為一範圍 0 至 5 分的量表，用來評估日常生活的活動能力。0 分代表與罹病前的體能狀態相似；2 分代表能夠行走與自理，但不能工作，且清醒時的臥床時間小於 50% 的清醒時間；5 分代表死亡。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

B. Lorlatinib 與 alectinib 和 brigatinib 缺乏直接比較證據，而間接比較證據來自 4 項研究，分別為 Chuang et al. [11]、Wang et al. [12]、Ando et al. [13] 與 Pfizer Canada 提交給 CADTH 之研究。

- (a) 此 4 項研究間接比較 lorlatinib、alectinib、brigatinib、crizotinib、ceritinib、ensartinib 或化療用於 ALK 陽性之晚期 NSCLC 第一線治療的相對療效與安全性。4 項研究皆無 HRQoL 的分析，主要參考的療效指標為 PFS。
- (b) Lorlatinib 比起 brigatinib 可能具有較好的 PFS 及顱內療效，且毒性沒有明顯差異。Lorlatinib 與 alectinib 在 PFS 與顱內療效上可能沒有明顯差別，但 lorlatinib 有較多的毒性。但這些間接比較結果受限於方法學上（如：試驗設計及 alectinib 劑量不同）及臨床上（如：過去治療方式的比率及具有腦部轉移的病人比率）的異質性影響，pERC 無法依此做出決定性的結論。

### (5) 其他考量

加拿大 CADTH 針對 ALK 陽性晚期 NSCLC 的標準第一線治療為 alectinib 及 brigatinib。不同 ALK 抑制劑的副作用皆不同，lorlatinib 可以增加無法耐受其他 ALK 抑制劑毒性的病人的治療選項，也可以增進腦部病灶的疾病控制和減少腦部放射治療的需求。

## 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人[14]

### (1) 給付建議

CADTH 於 2020 年 1 月公告，pERC 不建議給付用於經 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後，疾病仍惡化之 ALK 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人。

### (2) 不建議理由

因證據來自非隨機對照試驗的非計劃分析且統計分析計劃無設定假說，故 pERC 對 lorlatinib 的淨臨床效益（net clinical benefit）沒有信心。再加上缺乏對決策重要的效果指標（如 OS、PFS 及生活品質）的可靠比較資料，pERC 無法確定 lorlatinib 與其他可能治療方式的比較結果。此外，pERC 認為 lorlatinib 與化療或最佳支持性治療相比並不符合成本效益，且具很高的不確定性。

### (3) 參考品

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

考量當時的第一線治療選項為 crizotinib 或 alectinib，第二線治療則可能為 alectinib、ceritinib 或含鉑化療，第三線治療包含單一化療或免疫療法，此外最佳支持性照護也被認為是這類病人的治療選項之一。最終用來進行成本效益分析的參考品為含鉑化療及最佳支持性照護。

### (4) 臨床證據及評議

參考的臨床證據為開放性作業的第 II 期單臂試驗 (study 1001) 的 EXP3B 至 EXP5 次族群，並以無定錨配對調整間接比較法 (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 來與含鉑化療進行比較，也以統合分析法來與最佳支持性照護進行比較。

- A. Study 1001 的部分，pERC 提到客觀反應率 (objective response rate, ORR) 是一個具不確定性的存活期替代指標。而因為缺少比較組，次要療效指標 (PFS、無事件存活期、OS 及生活品質) 的結果難以解讀。pERC 指出 lorlatinib 的毒性似乎是可控制的，並且與其他 ALK 抑制劑的安全性特性一致，但因缺乏比較組，使得結果難以解讀。
- B. 由於 study 1001 的統計分析計畫中無特定假設，所以試驗的人數不具有足夠的檢定力來檢測主要及次要指標是否具有統計顯著性。鑒於證據的侷限性，pERC 對淨臨床效益沒有信心。
- C. 無定錨 MAIC 存在許多限制，且比較的病人群有接受過含鉑化療，與此次申請的給付適應症不同，也與 study 1001 的試驗設計不同。統合分析中則包含了 NSCLC 病人，非此次申請的 ALK 陽性族群。pERC 認為應謹慎解讀這些結果，與現有療法相比，不確定 lorlatinib 的相對療效大小為何。

### (5) 其他考量

按照 Pfizer Canada 提交的價格，在與化療或最佳支持照護相比下，lorlatinib 不具成本效益。由於缺乏直接比較證據，而且間接比較的結果具侷限性，所以成本效益的估計結果具有很高的不確定性。

## (二) PBAC (澳洲)

### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 第一線治療[15]

#### (1) 給付建議

歷經 2021 年 7 及 12 月兩次會議審議，PBAC 建議收載 lorlatinib 用於 第 IIIB 期 (局部晚期) 或第 IV 期 (轉移性) 具有 ALK 基因重排的非鱗狀或非其他特



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

定型別(not otherwise specified type)之 NSCLC 病人做為不分線別(line-agnostic)<sup>1</sup>治療；詳細給付條件如後：

- 必須做為單一療法。
- 疾病必須為非鱗狀或非其他特定型別的 NSCLC。
- 病人的 WHO 體能狀態必須在 2 分以下。
- 須有證據顯示病人的腫瘤為 ALK 基因重排，且定義方式為以螢光原位雜交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 檢測出具有 15% 以上的陽性細胞。
- 疾病在治療後應無惡化，才可繼續使用此藥物。

### (2)建議理由

- A. 因為 lorlatinib 與替代療法相比，預計不能提供實質性和臨床相關性的療效改善或毒性降低，且由於存在替代療法，預計不能解決高度和緊迫的未滿足的臨床需求，故此建議是在成本最小化的基礎上提出。
- B. PBAC 評估認為，如果 lorlatinib 與成本最低的替代療法進行成本最小化分析，則其成本效益可接受。換句話說，當擴增給付 lorlatinib 至任一線別的治疗時，PBS 的淨成本不得增加。
- C. 由於給付不分線別的 lorlatinib 會影響治療順序的改變，而非導致使用量增加，故 PBAC 認為給付不分線別的 lorlatinib 的相關支出不增加支出上限 (expenditure caps)，此情境是合適的。

### (3)參考品

Lorlatinib (100 毫克，每天 1 次)的替代療法為 alectinib (600 毫克，每天 2 次)、brigatinib (180 毫克，每天 1 次)和 ceritinib (750 毫克，每天 1 次)。Pfizer Australia 提出的主要參考品 (alectinib) 及補充參考品 (brigatinib) 被認為是合理的。

經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 並提到 lorlatinib 用於第一線治療將會延後 alectinib 或 brigatinib 的使用至後線治療(displace)，雖然第二代 ALK 抑制劑用於第三代之後的臨床效益尚不明確，但此舉反映了臨床診療指引且可能在臨床實務中發生。

### (4)臨床證據及評議

臨床證據主要來自 Pfizer Australia 提交之 lorlatinib (CROWN 試驗) 與

<sup>1</sup> PBS 將 crizotinib、alectinib、brigatinib 及 ceritinib 皆收載為不分線別 (不限制用於任一線治療) 使用

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

alectinib (ALEX 試驗) 以 crizotinib 作為共同參考品進行的間接比較研究，此外也有與 brigatinib 進行間接比較。

- A. CROWN 及 ALEX 試驗的偏差風險 (risk of bias) 大致上皆為低，但由於 2 項研究皆為開放式作業設計，在生活品質與不良事件結果的偏差風險皆高。
- B. 此間接比較的偏差風險也高，因為納入的試驗有傳遞性 (transitivity) 的議題存在，包含追蹤時間和受試者基期特性不同。納入試驗的受試者基期特性在 CNS 病灶、ECOG 體能狀態及癌症期別並不相似，而這些累積起來的不同可能使得結果偏向 lorlatinib。
- C. 間接比較結果顯示 lorlatinib 的 PFS 優於 alectinib (hazard ratio [HR] 0.56, 95% confidence interval [CI]: 0.34 to 0.93)，但此結果受限於間接比較的性質、試驗之間受試者與疾病的特徵不同以及 lorlatinib 的資料較不成熟。Lorlatinib 與 alectinib 在 OS 上沒有明顯差別，但偏向 lorlatinib (HR 0.95, 95% CI: 0.47 to 1.90)，但此結果受限於 OS 資料皆不成熟、追蹤時間不同且受到臨床實務、基期的預後風險及疾病惡化後治療方式不同的干擾。PBAC 認為宣稱 lorlatinib 的相對療效不劣於 alectinib 是合理的。
- D. Lorlatinib 與 alectinib 的毒性特性不同，高血脂症 (hyperlipidemia) 和中樞神經系統的不良事件更常見於使用 lorlatinib 的病人。PBAC 則認為不良的認知反應及視力改變最具臨床意義。而 lorlatinib 的安全性問題可以藉由劑量中斷、劑量減少及標準醫療管理 (standard medical management) 加以控制。
- E. Lorlatinib 與 alectinib 在因不良事件治療終止及嚴重不良事件上沒有明顯差異，但 lorlatinib 有風險增加的趨勢。Lorlatinib 產生 3 級以上不良事件的風險較 alectinib 高。PBAC 認為目前的證據不足以支持 lorlatinib 的安全性不劣於 alectinib，並且因為 lorlatinib 的不良事件特性不同，認為此宣稱具不確定性。
- F. 宣稱 lorlatinib 的 PFS 不劣於 brigatinib 是合理的。但由於兩項試驗的 OS 資料皆尚未成熟、且無間接比較安全性結果，故無法支持 lorlatinib 的 OS 及安全性不劣於 brigatinib 的說法。

### 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人[16]

#### (1) 給付建議

PBAC 於 2019 年 11 月審議會議的結論為建議給付 lorlatinib 作為單一療法使用於 ALK 陽性的轉移性 (第 IV 期) NSCLC 病人，且這些病人在使用 crizotinib 和至少一種其他 ALK 抑制劑治療後，或在使用 crizotinib 以外的 ALK 抑制劑治療後疾病惡化 (即，做為二線和後續治療)，詳細給付條件如下：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 必須做為單一療法。
- 病人必須具備 ALK 基因重排的證據。
- 疾病必須為非鱗狀或非其他特定型別的 NSCLC。
- 病人的 WHO 體能狀態必須在 2 分以下。
- 必須在以 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療後疾病惡化。
- 疾病在治療後應無惡化，才可繼續使用此藥物。

### (2)建議理由

PBAC 的建議主要依據為如果 lorlatinib 與 alectinib 相比成本最低時，則其成本效益是可以接受的。做出建議時，PBAC 考量到有很高的臨床需求（可以涵蓋更廣的突變範圍和具有顱內活性的有效治療方法）未被滿足。

### (3)參考品

Pfizer Australia 提出的主要參考品為 alectinib，且 ceritinib 及 brigatinib 也為可能的參考品。PBAC 認為 lorlatinib 的使用情境最可能在 alectinib 之後，而非取代 alectinib，且 lorlatinib 可能取代化療或將化療延至更後線使用。PBAC 基於務實的觀點，認為可藉由與 alectinib 相比，來了解 lorlatinib 的成本效益。此外，PBAC 認為化療也為潛在之參考品，但因此病人族群的存活不佳，臨床上使用化療的比例不高。

### (4)臨床證據及評議

參考的臨床證據為 study 1001 的 EXP2 至 EXP5 次族群結果以及與 alectinib、ceritinib 及 brigatinib 進行的間接比較研究（無調整間接比較[naïve comparison]及無定錨 MAIC）。

- 雖然缺乏相對療效的證據，PBAC 對 lorlatinib 的顱內活性帶來的臨床效益感到滿意。但提交的證據並不支持 lorlatinib 對於 ALK 抑制劑產生之突變具有活性，而是藉由提出 lorlatinib 的藥理學特性可能會對此類突變提供有意義的臨床療效，以此生理學的原理來說明 lorlatinib 可做為第二線治療。
- 在間接比較的部分，因無調整間接比較法缺乏共同的比較品，無法依此得出 lorlatinib 不劣於其他參考品此結論。無定錨 MAIC 存在許多方法學問題，也不滿足分析假設，且分析人數非常少，因此未能克服傳遞性（transitivity）議題，亦無法提供有用的比較結果。
- PBAC 認為提交的證據並不支持 lorlatinib 不劣於其他參考品此說法，但認為說明 lorlatinib 與 alectinib 具有相似療效是合理的。
- Lorlatinib 比 alectinib 有較多的 3 級以上不良事件和嚴重不良事件，但不良

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

事件導致之治療終止的比率相似；但較 ceritinib 或 brigatinib 的這些不良事件來得低。PBAC 認為所有 ALK 抑制劑皆有不同的安全性特性而難以比較，但彼此之間可能無明顯差異。

### (5) 其他考量

- A. PBAC 建議 lorlatinib 的每日成本（100 mg/day）不應高於 alectinib 的每日成本（1200 mg/day），也不應高於 ceritinib 的每日成本（750 mg/day）。
- B. PBAC 認為在 alectinib 之後使用 lorlatinib 所產生的財務影響具有不確定性，建議藉由風險分擔協議及支出上限來管理。且認為在根據推估的 lorlatinib 使用量來增加支出上限後，此二藥物共享此上限是合理的。

### (三) NICE（英國）

#### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療[17]

至 2022 年 11 月 22 日止，在 NICE 之公開網頁以關鍵字 lorlatinib 查詢，未查獲 lorlatinib 用於未治療之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的醫療科技評估報告。但相關評估作業正進行中，預計於 2023 年 3 月 29 日發布評估報告。NICE 建議的參考品為 crizotinib、alectinib、ceritinib 及 brigatinib。

#### 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人[18]

##### (1) 給付建議

NICE 於 2020 年 5 月公告，在廠商依商業協議提供藥價折扣之前提下，建議給付 lorlatinib 作為治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人的選項，且病人必須是以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者。

##### (2) 建議理由

Lorlatinib 與含鉑化療的間接比較結果顯示，lorlatinib 可以延緩疾病惡化的時間，且可能存活較久。並認為 lorlatinib 符合 NICE 的標準，是一種在生命末期延長壽命的治療方式。雖然成本效益的分析方式與結果具不確定性，其最可能的估計值落在 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，故建議給付 lorlatinib。

##### (3) 參考品

主要參考品為含鉑化療及 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin,

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

paclitaxel。

### (4) 臨床證據及評議

委員會參酌的主要證據資料為 Pfizer 提交的 Study 1001 的 EXP2 至 EXP5 次族群結果以及 Study 1001 與化療（化療資料來自 ALUR、ASCEND-5、PROFILE 1001 及 PROFILE 1005 試驗）的間接比較結果。

Pfizer 依照 NICE 的建議之以 MAIC 與其他兩種間接比較方法（無調整間接比較法及擬合參數曲線的方式）進行了 6 項研究，用以比較 lorlatinib 與化療的相對療效。MAIC 是以 ECOG 體能狀態、有無腦部轉移、是否為亞裔及性別進行配對後，再分析 PFS 及 OS。審查委員會認為 MAIC 可能因配對的變項不足，使得同以 MAIC 法進行的第 1 項（EXP2-3A）與第 2 項（EXP3B-5）研究的 HR 並不相似，並認為此二項研究結果不可靠且不適合作為決策使用。委員會在進行決策時僅參考第 5 項研究，此研究以獨立的擬合曲線估計不同療法的 FPS 和 OS，然後在不調整受試者基期特性的情況下進行比較，但委員會同樣認為此研究的不確定性高。此外，由於化療組的治療藥物包含含鉑化療與單一化療，而兩者的臨床療效不同，故依此調整了 20% 的 HR，最終以 0.8 進行成本效益分析。

### (5) 其他考量

為了使病人活得更久，和避免腦轉移帶來嚴重後果，需要能夠穿透腦部以及克服 ALK 抗藥性突變的有效治療方法。委員會注意到 lorlatinib 將是病人接受化療前的另一線 ALK 抑制劑治療。委員會認為 ALK 陽性 NSCLC 病人的臨床需求尚未得到滿足，第三代 ALK 抑制劑將使病人明顯受益。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）

##### (1) 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療[19]

SMC 於 2022 年 3 月公告建議給付 lorlatinib 做為單一療法用於未使用過 ALK 抑制劑治療的 ALK 陽性晚期 NSCLC。且此建議僅適用於病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）協議提供的成本效益結果持續可得的情況下。

建議理由為 lorlatinib 針對此適應症增加了 ALK 抑制劑的治療選項。Lorlatinib 是經由孤兒藥途徑而被接受用於此適應症。此藥品是以簡化提交（abbreviated submission）送審，報告中無進一步提供參考品及參考證據等資料。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

(2) 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人[20]

### A. 給付建議

SMC 於 2020 年 3 月公告，建議給付 lorlatinib 做為單一療法用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人，且病人需為以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及至少一項其他 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者。此建議僅適用於 PAS 協議提供的成本效益結果持續可得的情況下。

此藥品是經由臨終條款管道申請（end of life process）送審，且被接受作為臨時使用（interim basis），需持續進行追蹤且於未來重新進行再評估。

### B. 建議理由

此建議基於一項針對已治療過的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人進行的第 I 及 II 期單臂試驗的相應次族群分析，結果顯示 lorlatinib 的 ORR 約為 40%。

### C. 參考品

主要參考品為化療。

### D. 臨床證據及評議

臨床證據來自 study 1001 的 EXP3B-5 次族群結果，和以 MAIC 法間接比較 lorlatinib 與化療的研究。在 study1001 的部分，SMC 引用歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）的審查報告指出，在接受其他 ALK 抑制劑治療後疾病惡化的病人中，lorlatinib 在 ORR、PFS 及 OS 的效益具有臨床相關性，而在穩定 CNS 疾病的方面則具有高度臨床相關性。但由於試驗缺乏對照組，任何治療效果的大小都是未知的。Study 1001 的選擇性偏差（selection bias）的風險很高，生活品質與安全性的結果則是表現性偏差（performance bias）及偵測性偏差（detection bias）的風險很高。獨立中央審查與研究調查人員對 ORR 的分歧比率很高，而可能損害數據的穩健性。間接比較的結果顯示，與化療相比，lorlatinib 在 PFS 及 OS 皆有顯著改善。但此結果受限於：化療的病人群與送審的適應症不同、缺乏以含鉑化療治療的比較資料、研究結果受到未在研究中配對的預後因子與效應修飾因子干擾、且疾病惡化後的治療方式也會干擾 OS 的結果。

### E. 其他考量

以常規可及的 ALK 抑制劑治療後惡化的標準治療方式是含鉑化療，但其益

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

處不大且對顱內轉移的效果有限(ORR 約為 21%)。在以 crizotinib 治療後惡化，而接受化療者的存活期約為 5.4 至 20 個月。因此 lorlatinib 符合 SMC 對此適應症的生命晚期標準。對於使用 ALK 抑制劑疾病惡化的病人，進一步的標靶藥物的需求未被滿足。

### 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>	1. 未曾使用 ALK 抑制劑的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人 2. alectinib 或 ceritinib 治療後惡化的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人
<b>Intervention</b>	lorlatinib
<b>Comparator</b>	1. alectinib、ceritinib、brigatinib、crizotinib 2. 含鉑化療
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	臨床試驗、隨機對照試驗、系統性文獻回顧與統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 11 月 29 日止，以「ALK 陽性 NSCLC」和「lorlatinib」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略如附錄二。

#### (2) 搜尋結果

在 Cochrane、PubMed 及 Embase 資料庫分別搜尋到 51、290 及 896 筆，共 1,237 筆資料，在排除重複者後，餘 917 筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，並排除與 PICOS 不相符者，初步納入 75 筆資料。納入之研究分成以下 4 類進行說明：

A. 用於第一線治療的直接比較研究：共有 1 項 CROWN 試驗，包含 21 筆資料，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在排除 2 筆無試驗結果的試驗登錄資料、2 筆未報告試驗結果的摘要及 1 筆試驗結果簡介後，最終納入 16 篇資料，包含 3 筆期刊論文[21-23]、1 筆含試驗結果之登錄資料[24]及 12 筆研討會摘要[25-36]。本報告綜合上述文獻，並輔以 EMA 的審查報告[37]，將相關重點擷取於後。

- B. 用於第一線治療的間接比較研究：共有 16 筆資料，包含 13 筆期刊論文、3 筆研討會摘要。在排除 3 筆研討會摘要(因未揭露詳細研究方法或結果已另發表於期刊)，並進一步排除了 2 筆未限制用於為第一線治療之文獻、1 筆無進行間接比較之文獻及 1 筆僅討論有無吸菸者的相對療效之文獻後，最終納入 9 篇網絡統合分析[11-13, 38-43]，並將研究方法及結果彙整於後。
- C. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的臨床試驗：共有 36 筆資料，在排除 2 筆無試驗結果的試驗登錄資料、6 筆第 I 期試驗之文獻、1 筆觀察性研究文獻後，最終納入 27 筆資料，包含 10 筆期刊論文[44-53]、16 筆研討會摘要[54-68]及 1 筆文章更正[69]。而上述文獻共屬 2 項第 II 期單臂臨床試驗，其中 1 項全球性試驗 (study 1001) 已於前份 lorlatinib 醫療科技評估報告中呈現。本報告將擷取相關重點，並參考 2 筆試驗登錄資料[70, 71]補充相關數據，來整理並更新 2 項試驗的結果於後。
- D. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的間接比較研究：1 項 MAIC 間接比較研究，包含期刊論文及研討會摘要各一筆，本報告僅摘述期刊論文之內容[72]。

### (3) 用於第一線治療的直接比較研究

目前僅有 lorlatinib 與 crizotinib 用於第一線治療的直接比較研究，缺乏 lorlatinib 與第二代 ALK 抑制劑的直接比較證據。CROWN 試驗也是目前支持 lorlatinib 用於第一線治療的唯一一項證據，以下將根據搜得之文獻，摘述此試驗的結果。

#### A. CROWN 試驗之研究設計[21, 22]

此跨國性、開放式作業、第 III 期隨機對照試驗，其目的為探討 lorlatinib 與 crizotinib 用於第一線治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人的相對療效與安全性。試驗納入了經病理學或細胞學確認為局部晚期或轉移性的 NSCLC，且經免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry assay) 檢測為 ALK 陽性的成年病人。病人必須未曾接受過全身性治療，且具有至少一個符合 RECIST<sup>m</sup>定義的顯外病灶。試驗中也納入具有無症狀的 CNS 轉移病灶的病人。受試者的 ECOG 體能狀態需介於 0 至 2 分，且具有合適的骨髓、胰臟、腎臟及肝臟功能。而試驗中排除

<sup>m</sup> 固體腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation criteria in Solid Tumors, RECIST, version 1.1) 是一種用來評估病人接受標靶或化學治療後的療效的標準。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

近期內接受放射療法、手術或服用含 CYP3A 的食品或藥物者，以及排除具有脊髓壓迫、心血管疾病風險、急性感染或其他嚴重急性或慢性的醫療或心理狀況者。

受試者依照是否為亞裔以及是否有腦部轉移進行分層，並以 1 比 1 隨機分派至每日口服 1 次 100 毫克的 lorlatinib 組或每日口服 2 次 250 毫克的 crizotinib 組；每次療程皆為 28 天且不允許轉換組別治療，且每 8 周評估腫瘤 1 次。主要療效指標為遮盲之獨立中央審查的 PFS，次要指標為研究調查人員評估的 PFS、OS、客觀反應 (objective response rate, ORR)、顱內客觀反應 (intracranial objective response rate, IC-ORR)、PFS2 (自隨機分派至第一種後續治療的無惡化存活期)、安全性、生活品質 (使用 EORTC 的 QLC-C30 及 QLQ-LC13 量表)<sup>n</sup> 及其他基因檢測。

納入統計階層分析的指標為獨立中央審查的 PFS 及 OS。PFS 預計在 133 及 177 人發生疾病惡化或死亡時進行分析；當 PFS 的分析結果通過療效邊界時，便進行第一次 OS 分析，而第二次與最終之 OS 分析將分別在 139 及 198 人死亡時進行。第一次期中分析設定的 PFS 統計顯著水準為單邊檢定 0.0081。

### B. CROWN 試驗之受試者基期資料[21, 22, 37]

於 2017 年 5 月至 2019 年 2 月的期間，共收納 296 位受試者，lorlatinib 組與 crizotinib 組分別為 149 與 147 人。Lorlatinib 組有 4 人退出試驗，而 crizotinib 組有 5 人未接受治療，8 人退出試驗及 3 人因整體健康惡化停止治療。而此退出情形有可能造成偏差，並影響 crizotinib 組的表現(under-performance)[37]。

受試者的平均年齡為 57 歲，59% (175 人) 為女性，亞裔族群的比率為 44% (130 人)。兩組受試者在年齡、種族、抽菸狀態及腦部病灶的基期特性上是平衡的，但 lorlatinib 組的男性稍微較多 (lorlatinib vs. crizotinib: 44% vs. 38%)，crizotinib 組胸膜轉移的人較多 (lorlatinib vs. crizotinib: 43% vs. 53%) 且 ECOG 體能狀態為 2 分者較多 (lorlatinib vs. crizotinib: 2% vs. 6%) [37]。

### C. CROWN 試驗之相對療效[21, 22, 35-37]

此試驗共發表了兩個資料截止時間 (2020 年 3 月及 2021 年 9 月) 的分析結

<sup>n</sup> 生活品質指標使用歐洲癌症研究與治療組織 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的癌症生活品質核心問卷 (Quality of Life of Cancer Patients Questionnaire, QLC-C30) 及肺癌生活品質問卷 (QLQ-LC13)，以及使用 EQ-5D-5L 問卷 (EuroQol 5-dimension 5-level, EQ-5D-5L)。QLC-C30 或 QLQ-LC13 問卷的整體生活品質及功能構面的分數較高表示生活品質較好，但症狀分數及財務負擔分數較高表示症狀的表現及財務負擔較大[22]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果。截至 2020 年 3 月 lorlatinib 組與 crizotinib 組的追蹤時間中位數分別為 18.3 及 14.8 個月，lorlatinib 組共有 4 人退出試驗，crizotinib 組共有 20 人退出試驗或無法追蹤；而截至 2021 年 9 月的追蹤時間中位數分別為 36.7 個月及 29.3 個月。療效分析結果彙整於表 6，主要分析結果顯示 lorlatinib 在獨立中央審查之 PFS 及 ORR 上的療效皆統計上優於 crizotinib (HR 0.28, 95% CI: 0.19 to 0.41, 單邊 p <0.0001; OR 2.25, 95% CI: 1.35 to 3.89, 單邊 p=0.0005)，而最新的 PFS 分析也呈現相似的結果。於 2 次的分析中，lorlatinib 組的 PFS 皆未達中位數，crizotinib 的 PFS 中位數為 9.3 個月。ORR 的結果可能因為未考量多重檢定，而有 type 1 error 膨脹的問題。而 2 組在 OS 上沒有差異 (HR 0.72, 95% CI: 0.41 to 1.25)，但 OS 的資料尚未成熟且尚無發表更新的 OS 結果。

EMA 的審查報告指出 OS 結果受到試驗後的治療方法的影響，crizotinib 組主要以第二代 ALK 抑制劑（多為 alectinib 及 brigatinib）作為第一種後續治療，而若疾病繼續惡化者，則再使用 lorlatinib 作為第二種後續治療；lorlatinib 組的後續治療則主要為第二代 ALK 抑制劑，也可能使用化療。PFS2 的結果則可用於了解第一線以 lorlatinib 治療後，後續治療的反應以及產生之抗藥性突變可能造成的影響。在缺乏 OS 的狀況下，可用來評估第一線治療以及後續可及的治療方法的臨床相關性。截至 2021 年 9 月止，lorlatinib 組及 crizotinib 組分別有 91 人 (61%) 及 12 人 (8%) 持續原來的治療藥物，而分別有 33 人 (22%) 及 103 人 (70%) 接受後續治療。Lorlatinib 組及 crizotinib 組後續以 ALK 抑制劑治療的比率分別為 64% 及 93%，化療則分別為 36% 及 3%。PFS2 的分析結果顯示，第一線使用 lorlatinib 比上 crizotinib 可以延緩至第一種後線治療疾病惡化的時間 (HR 0.45, 95% CI: 0.30 to 0.67)。但 PFS2 未納入統計分析階層中，可能有 type 1 error 的問題[36, 37]。

表 6 整體相對療效結果[21, 35, 37]

指標	2020 年 3 月		2021 年 9 月	
	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
獨立中央審查之 PFS 相關指標				
疾病惡化或死亡, 人(%)	41 (28)	86 (59)	NA	
中位數, 月(95% CI)	NR (NR, NR)	9.3 (7.6, 11.1)	NR (NR, NR)	9.3 (7.6, 11.1)
HR (95% CI)	0.28 (0.19, 0.41)		0.27 (0.18, 0.39)	
單邊 p 值	<0.0001		NA	
12 個月無惡化比率(95% CI)	78 (70, 84)	39 (30, 48)	78 (70, 84)	38 (29, 47)
24 個月無惡化比率(95% CI)	NA		68 (60, 75)	22 (14, 30)
36 個月無惡化比率(95% CI)	NA		64 (55, 71)	19 (12, 27)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

指標	2020 年 3 月		2021 年 9 月	
	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=147
研究調查人員評估之 PFS				
中位數, 月(95% CI)	NR (NR, NR)	9.1 (7.4, 10.9)	NR (NR, NR)	9.1 (7.4, 10.9)
HR (95% CI)	0.21 (0.14, 0.31)		0.19 (0.13, 0.27)	
單邊 p 值	<0.0001		NA	
OS				
中位數, 月(95% CI)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NA	
HR (95% CI)	0.72 (0.41, 1.25)		NA	
CNS 無惡化存活期				
HR (95% CI)	0.07 (0.03, 0.17)		NA	
單邊 p 值	<0.0001		NA	
獨立中央審查之 ORR				
OR, n (%)	113 (76)	85 (58)	115 (77)	86 (59)
95% CI	68, 83	49, 66	70, 84	50, 67
Odds ratio (95% CI)	2.25 (1.35, 3.89)		NA	
單邊 p 值	0.0005		NA	
Complete response, 人(%)	4 (3)	0	NA	
Partial response, 人(%)	109 (73)	85 (58)	NA	
有腦部轉移之受試者 <sup>o</sup>	Lorlatinib N=38	Crizotinib N=40	Lorlatinib N=37	Crizotinib N=39
IC-OR, n (%)	25 (66)	8 (20)	24 (65)	7 (18)
95% CI	49, 80	9, 36	48, 80	8, 34
Odds ratio (95% CI)	8.41 (2.59, 27.23)		NA	
Complete intracranial response	23 (61)	6 (15)	22 (60)	5 (13)

NA, not available, 無資料; NR, not reached, 未達; CI, confidence interval; PFS, progression free survival; HR, hazard ratio; CNS, central nervous system; OS, overall survival; OR, objective response; IC-OR, intracranial OR。

在顱內療效的分析顯示, lorlatinib 相較於 crizotinib 可以延緩 CNS 惡化的時間; 在有腦部轉移的受試者中, lorlatinib 的 IC-ORR 優於 crizotinib (表 6)。

獨立中央審查之 PFS 的次族群分析結果顯示無論在是否有腦轉移、性別、年齡是否為 65 歲以上、以及是否曾經抽菸的組別中, lorlatinib 相較於 crizotinib 的療效皆具有一致性。是否有腦轉移與種族的次族群分析結果列於表 7。

<sup>o</sup> 依 2020 年 3 月擷取數據, 於基期具可測量之腦部病灶次族群中, 顱內 ORR 分別為 82% vs 23%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表 7 次族群分析結果[21, 23, 35, 37]

指標	2020 年 3 月		2021 年 9 月	
	Lorlatinib	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib
有腦部轉移之受試者	N=38	N=40	N=37	N=39
PFS 中位數, 月(95%CI)	NA	NA	NR (18.2, NR)	7.2 (3.7, 9.2)
HR (95% CI)	0.20 (0.10, 0.43)		0.21 (0.10, 0.44)	
無腦部轉移之受試者	N=111	N=107	N=112	N=108
PFS 中位數, 月(95%CI)	NA	NA	NR (NR, NR)	11.0 (9.0, 14.6)
HR (95% CI)	0.32 (0.20, 0.49)		0.29 (0.19, 0.44)	
亞裔 <sup>p</sup>	N=66	N=65		
PFS, HR (95% CI)	0.47 (0.27, 0.82)		NA	
非亞裔	N=83	N=82		
PFS, HR (95% CI)	0.19 (0.11, 0.32)		NA	

NA, not available, 無資料; NR, not reached, 未達; CI, confidence interval; PFS, progression free survival; HR, hazard ratio。

在生活品質 (EORTC QLC-C30 量表) 的部分, 截至 2020 年 3 月, 共分析了 288 位受試者的病人通報結果, lorlatinib 與 crizotinib 組的整體生活品質的基礎值分別為 64.6 分 (95% CI 61.0 to 68.2) 與 59.8 分 (95% CI 56.0 to 63.5)。與基礎值相比, lorlatinib 組的生活品質平均進步分數高於 crizotinib 組 (預期平均變化量的差異為 4.65 分[95% CI 1.14 to 8.16]), 但此差異並不具臨床意義 ( $\geq 10$  分)。以不同的功能構面來看, lorlatinib 與 crizotinib 組皆沒有明顯的差異, 在生理、腳色、情緒及社會構面上呈現偏好 lorlatinib 的傾向, 而認知構面上則呈現偏好 crizotinib 的傾向。整體生活品質的差異並不具臨床相關性, 且此結果受限於開放性作業設計, 須謹慎解釋此結果[21, 22, 37]。

#### D. CROWN 試驗之相對安全性結果[21, 22, 37]

在 296 位受試者中, 共有 291 人至少服用一次研究藥品, 整體的安全性結果列於表 8; 不良事件的結果同樣受限於開放式作業設計, 而可能使安全性結果存在偏差。相較於 crizotinib 組, lorlatinib 組常見的不良事件為高膽固醇血症、高三酸甘油酯症、水腫、體重增加、周邊神經病變、認知影響、貧血、高血壓、情緒影響及高血脂症, 認知與情緒的不良事件的結果與過去的研究一致。而

<sup>p</sup> 期刊文獻及 EMA 報告中的受試者基期特性中, 亞裔皆為 130 人 (日裔 48 人、韓裔 21 人、華裔 49 人及其他 12 人), 但於次族群分析中兩份資料分析的亞裔人數皆為 131 人, 無法解釋此差異。另有兩篇研討會摘要探討亞洲國家的 120 位受試者 (日本 48 人、韓國 21 人、中國 20 人、台灣 16 人、新加坡 8 人及香港 7 人) 的療效與安全性結果, 因為此研究未就亞裔人數差異提供任何說明, 故不列入主要結果呈現[30, 34]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

crizotinib 常見的不良事件則為腹瀉、噁心、視力障礙、嘔吐、alanine aminotransferase (ALT) 升高、疲勞、便秘、aspartate aminotransferase (AST) 升高、食慾下降、味覺障礙和心搏過緩。

Lorlatinib 組與 crizotinib 組在任何不良事件 (100% vs. 99%)、嚴重不良事件 (34% vs. 27%)、不良事件導致之劑量減低或治療中斷 (53% vs. 50%)、不良事件導致之治療終止 (7% vs. 9%)、死亡 (5% vs. 5%) 的比率上為相近的。Lorlatinib 發生 3 和 4 級不良事件的比率較 crizotinib 高 (72% vs. 56%)，主要是三酸甘油酯上升 (20% vs. 0%)、體重上升 (17% vs. 2%)、膽固醇上升 (16% vs. 0%) 與高血壓 (10% vs. 0%)。

截至 2021 年 9 月的安全性結果也呈現相似的情形 (表 8)，lorlatinib 與 crizotinib 組在第 3 和 4 級不良事件的比率分別為 76% 與 57%，不良事件導致之治療終止分別為 7% 及 10%，沒有其他新的不良事件的信號出現[35]。

表 8 不良事件結果[21, 37]

不良事件	Lorlatinib N=149	Crizotinib N=142
任何不良事件, 人(%)	149 (100)	140 (99)
3 級不良事件, 人(%)	87 (58)	67 (47)
4 級不良事件, 人(%)	21 (14)	12 (8)
死亡, 人(%)	7 (5)	7 (5)
嚴重不良事件, 人 (%)	51 (34)	39 (27)
不良事件導致之劑量減低或治療中斷, 人(%)	79 (53)	71 (50)
不良事件導致之治療終止, 人(%)	10 (7)	13 (9)

#### (4) 用於第一線治療的間接比較研究

Lorlatinib 與 alectinib、brigatinib 及 ceritinib 僅有間接比較研究探討其相對療效與安全性結果。搜得之 9 項間接比較研究及其設計方法整理於表 9。各項研究依據其目的進行了系統性文獻回顧，並多使用網絡統合分析來間接比較第一代、第二代、第三代 ALK 抑制劑或化療的療效或安全性，而各研究中納入之試驗皆大同小異。所有納入之 RCT 列於下方：

- Crizotinib vs. 化療：PROFILE 1014、PROFILE 1029（亞洲）試驗；
- Ceritinib vs. 化療：ASCEND-4 試驗；
- Alectinib vs. crizotinib：ALEX、ALESIA（亞洲）、J-ALEX（日本，僅日本使用 300 毫克之 alectinib）試驗；

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Brigatinib vs. crizotinib：ALTA-1L 試驗；
- Ensartinib vs. crizotinib：eXalt3 試驗；
- Lorlatinib vs. crizotinib：CROWN 試驗。

研究使用的分析方法多為貝氏機率的網絡統合分析，2 項研究使用頻率機率的網絡統合分析，1 項研究未說明分析方法，但根據其引用之資料推論可能為網絡統合分析。Lorlatinib 與 alectinib 及 brigatinib 進行間接比較的共同比較品為 crizotinib；但 lorlatinib 與 ceritinib 進行間接比較時，則要通過兩項比較品（crizotinib 與化療）才可得到相對療效結果。此外，lorlatinib、brigatinib 和 ceritinib 皆僅有一項試驗的資料，且整體間接比較的網絡較為稀疏，使得間接比較的不確定性較高。在納入的試驗之間，研究設計方法以及受試者的基期特性仍存在異質性，在腦轉移比例、種族、曾否接受過全身性治療等效應修飾因子的比率不一。再加上間接比較的性質，使得這些分析結果的偏差風險較高。

此 9 項研究的 PFS 結果、次族群 PFS 結果及 3 級以上不良事件結果整理於表 10，考量到各個試驗的 OS 資料不一定成熟、試驗的追蹤時間不一致且試驗後的治療方式不同，使得 OS 結果難以解釋，故不在此呈現。

從間接比較 PFS 的分析結果可看到，在 7 項 lorlatinib 比上 alectinib 的研究中，HR 皆有偏好 lorlatinib 的傾向，但皆沒有顯著差異；這些結果說明 lorlatinib 與 alectinib 的 PFS 沒有明顯差異。8 項 lorlatinib 比上 brigatinib 的研究中，HR 也皆有偏好 lorlatinib 的傾向，其中 6 項研究 lorlatinib 的 PFS 顯著優於 brigatinib；綜合上述結果，可以說明 lorlatinib 的 PFS 與 brigatinib 沒有明顯差異，但仍難對 lorlatinib 的療效是否優於 brigatinib 下定論。在 5 項 lorlatinib 比上 ceritinib 的研究中，HR 也皆有偏好 lorlatinib 的傾向，且其中 4 篇顯示 lorlatinib 顯著優於 ceritinib；故此結果可以說明兩者的 PFS 沒有差異，但也無法輕易定論 lorlatinib 的 PFS 是否優於 ceritinib。此外，考量到前述的研究限制，需謹慎地解讀這些比較結果。

表 10 也呈現了是否為亞裔、是否有腦轉移的次族群的 PFS 結果。整體而言，各研究之間的 HR 估計值差異更大且 95% 信賴區間或可信區間（credible interval, CrI）更寬，顯示次族群分析結果的不確定性更高。在種族的部分觀察到，亞裔族群的 lorlatinib 比上 alectinib 的 PFS 沒有統計上明顯差異，但 HR 有偏好 alectinib 的傾向，與整體結果相反；brigatinib 的部分，除了 Wang et al. 的研究為 lorlatinib 的 PFS 較優外，其餘 5 項研究的結果皆為偏好 brigatinib 的傾向；再來有 3 項研究顯示亞裔的 lorlatinib 的 PFS 較 ceritinib 佳。而在有腦部轉移者的部分，各篇研究分析結果差異性較大，整體來說 lorlatinib 與 alectinib 和 brigatinib 的 PFS 沒有明顯差異；不過在 ceritinib 的部分，3 篇研究中有 2 篇顯示 lorlatinib 的 PFS 優於 ceritinib。無腦部轉移者的 PFS 比較結果則與整體的結果較為相似。在各個臨

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

床試驗中，原本的次族群分析的檢定力可能不足以鑑別是否具有療效，也無法確定各試驗間的次族群的基期特性是否相似，是否符合間接比較的假設，宜謹慎解讀此結果。

在3級以上不良事件的部分，6篇研究中有4篇顯示 lorlatinib 發生3級以上不良事件的風險可能較 alectinib 高，2篇雖顯示沒有明顯差別，但安全性傾向 alectinib。7篇研究的結果顯示 lorlatinib 和 brigatinib 的安全性沒有明顯的差別，其中6篇安全性為偏好 brigatinib 的傾向。4篇研究的結果顯示 lorlatinib 和 ceritinib 的可能沒有明顯的差別，且皆為偏好 lorlatinib 的傾向。雖然在部分研究的結果中看到 lorlatinib 的3級以上不良事件較 alectinib 差，但還須考慮到不同 ALK 抑制劑的不良事件特性不同，較難以單一類型的不良事件比較結果來說明安全性的優劣。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表 9 統整用於第一線治療 ALK 陽性的晚期 NSCLC 之間接比較研究

作者 (年代)	研究目的	病人群	治療方法及對照品	測量指標	試驗 類型	納入試驗	間接比 較方法
Ando et al. (2021) [13]	比較 lorlatinib 及 alectinib 用於未曾治療過的 ALK 陽性晚期非 NSCLC 的療效與安全性。	18 歲以上經組織學或細胞學確認為晚期或轉移性的 ALK 陽性 NSCLC 成年病人；具有至少一個以 RECIST 標準評估的病灶；ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分；且未曾使用過 ALK 抑制劑。	Alectinib (合併 300 及 600 毫克)、brigatinib、ceritinib、crizotinib、lorlatinib、chemotherapy。	PFS、OS、ORR、三級以上不良事件、嚴重不良事件和其他種類之不良事件。	第 III 期比較性 RCT	PROFILE 1014、PROFILE 1029、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ACEND-4、ALTA-1L、CROWN。	貝氏機率的網絡統合分析
Chuang et al. (2021) [11]	為了解哪一種 ALK 抑制劑在 PFS、反應率及 3 級以上不良事件上最具效益。	未以 ALK 抑制劑治療過的 ALK 陽性的晚期或轉移性 NSCLC 成年病人。	Alectinib (300 毫克)、alectinib (600 毫克)、brigatinib、crizotinib、lorlatinib、ensartinib。	PFS、ORR 和三級以上不良事件等。	第 II 及 III 期 RCT	ALEX、J-ALEX、ALESIA、CROWN、ALTA-1L、Exalt3。	頻率機率的網絡統合分析
Ma et al. (2021) [38]	為提供選擇 ALK 陽性 NSCLC 病人的第一線治療時的證據。	經組織或細胞學診斷確認為 ALK 陽性的晚期(III/IV 期或復發)NSCLC 病人。	第一線使用 alectinib (300 毫克)、alectinib (600 毫克)、brigatinib、ceritinib、crizotinib、ensartinib、lorlatinib 及化療。	PFS、OS、ORR、3 級以上不良事件。	第 II 及 III 期 RCT	PROFILE 1014、PROFILE 1029、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ASCEND-4、ALTA-1L、CROWN、eXalt3。	貝氏機率的網絡統合分析
Peng et	探討用於 ALK 陽性的	經組織或細胞學診斷確認	第一線使用	PFS、OS、CNS 惡	第 III	PROFILE 1014、PROFILE	貝氏機率



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

作者 (年代)	研究目的	病人群	治療方法及對照品	測量指標	試驗 類型	納入試驗	間接比 較方法
al. (2021) [39]	晚期 NSCLC 病人的第一線治療的相對療效和安全性，以了解最佳的臨床選擇	為 ALK 陽性的晚期(III/IV 期或復發)NSCLC 病人。	alectinib(合併 300 及 600 毫克)、brigatinib、ceritinib、crizotinib、ensartinib、lorlatinib 及化療。	化、3 級以上不良事件和嚴重不良事件。	期 RCT	1029、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ASCEND-4、ALTA-1L、CROWN、eXalt3。	的網絡統合分析
Tao et al. (2022) [40]	探討用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人的第一線治療的相對療效和安全性，並進行分組分析，以了解最佳的臨床選擇	經組織學確認之 ALK 陽性的 NSCLC 病人。	第一線使用 alectinib(合併 300 及 600 毫克)、brigatinib、ceritinib、crizotinib、lorlatinib、ensartinib 及化療	PFS、OS、ORR、3 級以上不良事件。	第 II 及 III 期 RCT	PROFILE 1014、PROFILE 1029、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ASCEND-4、ALTA-1L、CROWN、eXalt3。	貝氏機率的網絡統合分析
Wang et al. (2021) [12]	探討 alectinib、brigatinib 及 lorlatinib 中，何者為第一線治療 ALK 陽性 NSCLC 病人的最佳選擇	未以化療或 ALK 抑制劑治療過的 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人。	Lorlatinib、alectinib(合併 300 及 600 毫克)、brigatinib、crizotinib。	PFS、OS、ORR、不良事件。	RCT	ALEX、ALESIA、J-ALEX、ALTA-1L、CROWN。	貝氏機率的網絡統合分析
Wen et al (2022) [41]	比較用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人的第一線治療的相對療效與安全性。	要進行第一線治療的 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人。	Alectinib(合併 300 及 600 毫克)、brigatinib、ceritinib、crizotinib、ensartinib、lorlatinib	PFS、OS、ORR、3 級以上不良事件、不良事件導致之治療中斷、治療終止	第 III 期 RCT	PROFILE 1014、PROFILE 1029、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ASCEND-4、ALTA-1L、CROWN、	貝氏機率的網絡統合分析

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

作者 (年代)	研究目的	病人群	治療方法及對照品	測量指標	試驗 類型	納入試驗	間接比 較方法
			及化療。	與劑量降低等。		eXalt3。	
Wu et al. (2021) [42]	探討不同 ALK 抑制劑用於未曾治療過的 ALK 陽性 NSCLC 亞裔病人的相對療效。	未曾使用 ALK 抑制劑的 ALK 陽性的晚期或轉移性 NSCLC 亞裔病人。	Alectinib (300 毫克)、alectinib (600 毫克)、brigatinib、crizotinib、ensartinib、lorlatinib。	PFS、ORR。	第 II 及 III 期 RCT	ALEX、J-ALEX、ALESIA、ALTA-1L、CROWN 及 eXalt3。	頻率機率的網絡統合分析
Yu et al. (2022) [43]	評估 brigatinib 相較於其他 ALK 抑制劑用於第一線治療 ALK 陽性 NSCLC 病人的相對療效與安全性。	未曾使用 ALK 抑制劑的 ALK 陽性 NSCLC 病人。	Alectinib、brigatinib、ceritinib、crizotinib、ensartinib 及 lorlatinib (包含以化療作為共同參考品)。	PFS、OS、ORR、3 級以上不良事件、不良事件導致的治療終止與劑量降低。	第 III 期 RCT	PROFILE 1014、PROFILE 1029、ALTA-1L、ALEX、J-ALEX、ALESIA、ASCEND-4、CROWN 及 eXalt3。	未提及

縮寫：ALK，anaplastic lymphoma kinase；NSCLC，non-small cell lung cancer；RCT，randomized controlled trial；PFS，progression free survival；OS，overall survival；ORR，objective response rate。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表 10 統整間接比較研究的 PFS 及 3 級以上不良事件

作者 (年分)	Lorlatinib vs. ALK 抑制劑	PFS HR (95% CrI/CI)	次族群的 PFS 間接比較				三級以上不良事件 RR (95%CrI/CI) <sup>&amp;</sup> 或 odds ratio (95%CrI/CI)
			亞裔 HR (95% CrI/CI)	非亞裔 HR (95% CrI/CI)	有腦轉移 HR (95% CrI/CI)	無腦轉移 HR (95% CrI/CI)	
Ando et al. (2021) [13]	Alectinib 合併劑量	0.74 (0.47, 1.18)	1.42 (0.75, 2.71)	0.39 (0.20, 0.77)*	0.54 (0.23, 1.29)	0.71 (0.40, 1.23)	1.92 (1.49, 2.48) <sup>&amp;*</sup>
	Brigatinib	0.57 (0.33, 1.00)*	1.15 (0.46, 2.86)	0.35 (0.17, 0.73)*	1.00 (0.33, 2.98)	0.45 (0.23, 0.86)*	1.18 (0.90, 1.55) <sup>&amp;</sup>
	Ceritinib	0.22 (0.13, 0.37)*	0.30 (0.14, 0.64)*	0.23 (0.11, 0.49)*	0.16 (0.06, 0.40)*	0.28 (0.15, 0.52)*	NA
Chuang et al. (2021) [11]	Alectinib 600 毫克	0.68 (0.42, 1.08)	NA	NA	0.75 (0.34, 1.66)	0.74 (0.42, 1.30)	1.62 (1.24, 2.12) <sup>&amp;*</sup>
	Alectinib 300 毫克	0.76 (0.45, 1.28)	NA	NA	2.51 (0.28, 22.37)	0.82 (0.40, 1.66)	2.09 (1.48, 2.95) <sup>&amp;*</sup>
	Brigatinib	0.57 (0.34, 0.95)*	NA	NA	0.79 (0.33, 1.94)	0.49 (0.27, 0.91)*	1.07 (0.84, 1.37) <sup>&amp;</sup>
	Ceritinib	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Ma et al. (2021) [38]	Alectinib 600 毫克	0.68 (0.23, 2.12)	NA	NA	NA	0.15 (0.02, 1.25)	3.46 (0.35, 38.24)
	Alectinib 300 毫克	0.75 (0.21, 2.69)	NA	NA	NA	0.17 (0.02, 1.76)	5.59 (0.36, 81.05)
	Brigatinib	0.57 (0.16, 2.05)	NA	NA	NA	0.10 (0.01, 1.04)	1.67 (0.12, 24.25)
	Ceritinib	0.22 (0.05, 0.89)*	NA	NA	NA	0.04 (0.00, 0.51)*	0.46 (0.02, 8.59)
Peng et al. (2021) [39]	Alectinib 合併劑量	0.82 (0.26, 2.98)	NA	NA	NA	NA	4.26 (1.22, 15.53)*
	Brigatinib	0.57 (0.13, 2.58)	NA	NA	NA	NA	1.69 (0.36, 7.91)
	Ceritinib	0.22 (0.04, 1.14)	NA	NA	NA	NA	0.84 (0.13, 5.53)
Tao et al. (2022) [40]	Alectinib 合併劑量	0.86 (0.71, 1.05)	1.08 (0.83, 1.4)	NA	0.99 (0.29, 4.43)	0.9 (0.72, 1.14)	2.70 (0.61, 12.5)
	Brigatinib	0.79 (0.63, 0.98)*	1.09 (0.78, 1.53)	NA	0.91 (0.18, 5.05)	0.74 (0.57, 0.96)*	0.81 (0.14, 5.26)
	Ceritinib	0.52 (0.41, 0.65)*	0.59 (0.42, 0.83)*	NA	0.44 (0.07, 3.17)	0.58 (0.44, 0.76)*	0.29 (0.04, 2.17)
Wang et al.	Alectinib 合併劑量	0.65 (0.42, 1.01)	1.39 (0.72, 2.69)	0.39 (0.20, 0.77)*	0.67 (0.29, 1.56)	0.72 (0.40, 1.28)	NA

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

作者 (年分)	Lorlatinib vs. ALK 抑制劑	PFS HR (95% CrI/CI)	次族群的 PFS 間接比較				三級以上不良事件 RR (95%CrI/CI) <sup>&amp;</sup> 或 odds ratio (95%CrI/CI)
			亞裔 HR (95% CrI/CI)	非亞裔 HR (95% CrI/CI)	有腦轉移 HR (95% CrI/CI)	無腦轉移 HR (95% CrI/CI)	
(2021) [12]	Brigatinib	0.57 (0.34, 0.95)*	0.39 (0.20, 0.77)*	0.35 (0.18, 0.69)*	0.80 (0.31, 2.06)	0.49 (0.27, 0.90)*	NA
	Ceritinib	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wen et al (2022) [41]	Alectinib 合併劑量	0.66 (0.41, 1.04)	1.2 (0.65, 2.3)	0.39 (0.20, 0.77)*	0.71 (0.31, 1.6)	0.76 (0.43, 1.32)	3.39 (1.84, 6.30)*
	Brigatinib	0.58 (0.35, 0.96)*	1.3 (0.62, 2.9)	0.34 (0.17, 0.66)*	0.80 (0.30, 2.1)	0.52 (0.29, 0.93)*	1.24 (0.62, 2.51)
	Ceritinib	0.22 (0.13, 0.37)*	0.30 (0.14, 0.64)*	0.23 (0.11, 0.49)*	0.15 (0.06, 0.40)*	0.28 (0.15, 0.53)*	0.72 (0.33, 1.56)
Wu et al. (2021) [42]	Alectinib 600 毫克	NA	1.16 (0.61, 2.22)	NA	NA	NA	NA
	300 毫克	NA	1.27 (0.66, 2.44)	NA	NA	NA	NA
	Brigatinib	NA	1.23 (0.57, 2.70)	NA	NA	NA	NA
	Ceritinib	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Yu et al. (2022) [43]	Alectinib	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Brigatinib	0.58 (0.35, 0.96)*	1.25 (0.56, 2.78)	NA	0.80 (0.31, 2.04)	NA	1.10 (0.53, 2.33)
	Ceritinib	NA	NA	NA	NA	NA	NA

縮寫：NA，not available，無資料；ALK，anaplastic lymphoma kinase；PFS，progression free survival；HR，hazard ratio；RR，risk ratio；CrI，credible interval；CI，confidence interval。

\* 分析結果達統計顯著性。

& 表示結果為 RR，無標示則為 odds ratio。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

#### (5) 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的臨床試驗

搜得的資料中缺乏 lorlatinib 與其他治療方式用於後線治療的直接比較性臨床試驗。與用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化相關之臨床試驗共 2 項，皆為第 II 期單臂試驗。一項為全球性的 study 1001，此試驗結果已於前份 lorviqua 醫療科技評估報告中呈現，此處將更新療效結果並補充次族群資料；其他非針對本案探討重點（例如：針對 CNS 轉移者、ALK 變異[variants]或突變、或疾病惡化後的分析等）或內容重複的文獻及摘要皆不再進行摘述。另一項為在中國執行，由 Lu et al.所發表之研究。摘述 2 項研究與本案相關(曾以 ceritinib 或 alectinib 治療)之資訊於表 11。

表 11 探討 lorlatinib 用於後線治療之研究的試驗設計與結果

研究	全球性(study 1001)[44, 46, 49, 53]	中國(Lu et al.)[51, 71]
<b>試驗設計</b>		
設計	開放式作業的第 I 和 II 期單臂試驗，其中第 II 期試驗共分 EXP1 至 6 組。(細節已於前份評估報告說明，本報告僅呈現曾以 ceritinib 或 alectinib 治療之組別。)	開放式作業的第 II 期單臂試驗，試驗中分 2 組，cohort 1 為以 crizotinib 治療後惡化，cohort 2 為以第二代 ALK 抑制劑治療後惡化。(僅呈現 cohort 2)
受試者	ALK 陽性或 ROS1 陽性的轉移性 NSCLC 成年病人，且具備下列條件：至少有一處顱外病灶、ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分、且具有合適的骨髓、腎臟、胰臟及肝臟功能。若有腦部轉移之病人，須為無症狀。(本報告僅呈現 ALK 陽性轉移性 NSCLC 的結果。)	以 ALK 抑制劑治療後惡化的 ALK 陽性晚期或轉移性 NSCLC 病人，且具備下列條件：至少有一處未曾治療過之顱外病灶、ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分、且具有合適的骨髓、腎臟、胰臟及肝臟功能。
收案時間	2015 年 9 月至 2016 年 10 月	2019 年 4 月至未知
資料截止時間	2019 年 5 月	2020 年 8 月
治療藥物	每日口服一次 100 毫克 lorlatinib，一次療程為 21 天，使用直到疾病惡化、無法耐受毒性或退出試驗。	每日口服一次 100 毫克 lorlatinib，一次療程為 21 天，使用直到疾病惡化或出現試驗計畫書中之事由。
主要療效指標	獨立中央審查之 ORR 及 IC-ORR，依據 RECIST 標準；前 30 個月為每 6 周評估一次，之後每 12 周評估一次。	Cohort 1 的獨立中央審查之 ORR，依據 RECIST 標準；為每 6 周評估一次。
次要及其他指標	整體與顱內的反應時間、至腫瘤反應時間、PFS、OS、安全性、CNS 惡化及非 CNS 惡化的累積發生率等。	Cohort 2 的獨立中央審查之 ORR，及兩組之 IC-ORR、整體與顱內的反應時間、至腫瘤反應時間、PFS、OS 及安全性等。
總試驗人數	第 II 期：275	109

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

基期資料摘要(僅呈現與曾使用過 ceritinib 或 alectinib 相關的結果)				
組別 (過去治療藥物)	EXP3B 至 5 (至少 1 種第二代 ALK 抑制劑)	EXP3B (1 種第二代 ALK 抑制劑)	EXP4 至 5 (2 種以上 ALK 抑制劑)	cohort 2 (至少 1 種第二代 ALK 抑制劑)
人數	139	28	111	42
年齡, 中位數(範圍)	52 (29, 83)	54 (33, 77)	51 (29, 83)	54 (19, 77)
女性, 人(%)	78 (56)	16 (57)	62 (56)	23 (55)
種族, 人(%)				
亞洲人	53 (38)	16 (57)	37 (33)	42 (100)
非亞洲人	73 (53)	9 (32)	64 (58)	0
不明	13 (9)	3 (11)	10 (9)	0
腦部轉移, 人(%)	95 (68)	13 (46)	82 (74)	21 (50)
ALK 抑制劑, 人(%)	前一次使用之 ALK 抑制劑			曾使用之 ALK 抑制劑
Alectinib	62 (45)	13 (46)	49 (44)	18 (43)
Brigatinib	8 (6)	1 (4)	7 (6)	3 (7)
Ceritinib	47 (34)	13 (46)	34 (31)	11 (26)
Crizotinib	18 (13)	0	18 (16)	26 (62)
Other	4 (3)	1 (4)	3 (3)	11 (26)
化療, 人(%)	93 (67)	12 (43)	81 (73)	16 (38)
結果				
追蹤時間中位數, 月(95% CI)	追蹤 PFS: 30.6 (26.2, 33.8) 追蹤 OS: 35.4 (34.2, 36.3)			追蹤 PFS: 9.7 (8.2, 12.4)
OR, n (%)	55 (39.6)	12 (42.9)	43 (38.7)	20 (47.6)
95% CI	31.4, 48.2	24.5, 62.8	29.6, 48.5	32.0, 63.6
PFS 中位數, 月(95% CI)	6.6 (5.4, 7.4)	5.5 (2.9, 8.2)	6.9 (4.2, 8.3)	5.6 (2.9, 9.7)
OS 中位數, 月(95% CI)	20.7 (16.1, 30.3)	38.5 (12.3, NR)	19.2 (15.4, 30.2)	NR (10.3, NR)
有可測量之顱內病灶	N=57	N=9	N=48	N=12
IC-OR, n (%)	32 (56.1)	6 (66.7)	26 (54.2)	5 (41.7)
95% CI	42.4, 69.3	29.9, 92.5	39.2, 68.6	15.2, 72.3
事後分析				
分析族群(人數)	以 EXP3B 至 5 進行(N=139)			cohort 2 (N=42)
種族	亞裔(N=53)	非亞裔(N=73)		/
OR, n (%)	25 (47.2)	22 (30.1)		
95% CI	(33.3, 61.4)	(19.9, 42.0)		
PFS 中位數, 月(95% CI)	6.9 (5.4, 11.0)	5.5 (4.0, 6.9)		

縮寫：NA，not available，無資料；NR，not reached，未達；CI，confidence interval；OR，objective response；IC-OR，intracranial OR；PFS，progression free survival；OS，overall survival。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

兩項研究皆未分別對有腦部轉移與無腦部轉移者分析 ORR 及 PFS，所以無法得知有腦部轉移及無腦部轉移者在療效上是否相似。其中 Study 1001 有分別針對有腦部轉移和無腦部轉移者分析 CNS 惡化、非 CNS 惡化、及死亡的累積發生機率 (cumulative incidence rate, CIR)。雖然 EXP3B 至 5 組的分析結果顯示無論基期是否有腦部轉移，CNS 惡化的 CIR 在字面上皆較非 CNS 惡化的 CIR 低[46]，但由於缺乏對照組，較難解讀此結果。

Study 1001 的次族群分析結果顯示，亞裔 (包含台灣) 與非亞裔族群在 ORR 與 PFS 與整體受試者的結果相似 (表 11); 日裔的次族群分析結果則不再細述[48]。此外，兩項研究皆有針對使用不同的第二代 ALK 抑制劑治療惡化的受試者進行分析。與本案適應症較相符的分析結果顯示，以 alectinib 或 ceritinib 治療惡化的受試者的 ORR 與 PFS 結果也與整體受試者的結果相似[49, 51]。

在生活品質的部分，Lu et al. 的研究沒有報告生活品質的部分，而 study 1001 有補充亞裔族群的生活品質與安全性的事後分析。這些結果也同樣受限於開放式作業設計。Study 1001 中分析了 162 位受試者的生活品質結果，其中 64 人為亞裔。大多數受試者 EORTC QLQ-C30 量表的平均整體分數及各功能構面的分數都呈現進步或穩定的狀態。整體來說亞裔與非亞裔的平均整體分數沒有明顯的差異 [53]。

Study 1001 的亞裔族群和 Lu et al. 的研究的安全性結果列於表 12，結果與其他發表的研究[21, 44]大致相似。Study 1001 的亞裔族群分析的是第一及二期試驗中，至少曾以 1 種 ALK 抑制劑治療後惡化且有使用 100 毫克 lorlatinib 的亞裔病人；Lu et al. 的研究是分析 cohort 1 和 2 的受試者。其中 Lu et al. 的研究觀察到分別有 18 位 (17%) 和 18 位 (17%) 受試者有 QT 延長和高血糖的不良事件，但多屬於 1 和 2 級，其中高血糖有 3 位 (3%) 屬 3 級不良事件[51, 53]。

表 12 探討 lorlatinib 用於後線治療之研究的安全性結果[51, 53]

治療相關之不良事件	Study 1001 亞裔族群 N=108	中國 N=109
任何不良事件, 人(%)	102 (94)	107 (98)
3 級不良事件, 人(%)	48 (44)	33 (30)
4 級不良事件, 人(%)	7 (6)	15 (14)
嚴重不良事件, 人(%)	11 (10)	9 (8)
不良事件導致之劑量減低, 人(%)	21 (19)	13 (12)
不良事件導致之治療中斷, 人(%)	39 (36)	28 (26)
不良事件導致之治療終止, 人(%)	3 (3)	1 (1)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (6) 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的間接比較研究

有關 lorlatinib 與含鉑化療用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的 ALK 陽性晚期 NSCLC 病人的間接比較，僅搜尋到一項相關研究 (Smith et al.)。由於 study 1001 為單臂試驗，故 Smith et al. 以 MAIC 來間接比較 lorlatinib 與化療用於第二線之後的治療的 PFS 及 OS。而 MAIC 的分析假設是：不同研究的結果的差異可以完全由預後因子及效應修飾因子的不平衡來解釋。然後藉由配對來調整不同研究的預後因子及效應修飾因子造成的干擾，來進行療效的間接比較。納入之研究資料為 study 1001 (分為 EXP2-3A 及 EXP3B-5 兩組)、ALUR 及 ASCEND-5 試驗、Lin et al. 的回溯性觀察研究和 Ou et al. 的研究 (資料來自 PROFILE 1001 及 PROFILE 1005 試驗)。配對的因子包含 ECOG 體能狀態、是否有腦部轉移、種族、性別和年齡。由於各研究的肺腺癌比率皆高、以及 study 1001 無蒐集吸菸狀態的資料，故未調整此 2 項因子[72]。

間接比較結果摘述於表 13，結果顯示 lorlatinib 的 PFS 和 OS 皆優於化療，但此結果存在很高的不確定性，須謹慎解讀。納入分析的研究中，皆有部分病人已接受過化療，且不同研究接受化療的比率不一 (例如：Lin et al. 為約 19%、Ou et al. 為約 97%)，故分析之病人群並不完全符合此適應症之情境，也存在研究間的異質性。ALUR 及 ASCEND-5 試驗納入以 crizotinib 及含鉑化療治療惡化的病人，Ou et al. 研究納入 crizotinib 治療惡化並排除 crizotinib 的最佳客觀反應為疾病惡化的病人，上述研究的病人皆非第二代 ALK 抑制劑治療惡化的病人，故與本案目標病人群不同，也與 Study 1001 中的 EXP3B-5 組的病人相異。EXP3B-5 及 Lin et al. 的研究較符合此適應症的目標病人群，但考量到 Lin et al. 研究為回溯性地觀察此類病人的臨床治療結果，無限制納入病人的疾病嚴重度而有可能與 study 1001 受試者的疾病嚴重度不同，也缺乏 ECOG 體能狀態的資料來進行調整，且因為部分病人以病歷資料來定義疾病惡化，而在評估 PFS 方式上缺乏一致性。此外，ALUR 及 ASCEND-5 試驗使用的化療為 pemetrexed 或 docetaxel 單一療法，不完全符合此適應症之參考品；Ou et al. 的研究沒有說明治療藥物，而無法判斷是否符合此情境。此間接比較研究配對的項目可能不足、不一定有滿足 MAIC 的假設、且目標病人群和參考品與本適應症不完全相符，使得分析結果的內在效度及推廣到本案目標病人群的外推性皆具有很高的不確定性[72-76]。

表 13 Lorlatinib 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化的間接比較結果[72]

Study 1001 組別	比較組之文獻	間接比較方法 HR (95% CI)	
		無調整法	MAIC
Lorlatinib vs. pemetrexed 或 docetaxel 單一療法		PFS	
EXP3B-5	ALUR 及 ASCEND-5 試驗	0.36 (0.27, 0.47)	0.36 (0.30, 0.44) <sup>#</sup>



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Study 1001 組別	比較組之文獻	間接比較方法 HR (95% CI)	
		無調整法	MAIC
EXP2-3A	ALUR 及 ASCEND-5 試驗	0.22 (0.15, 0.34)	0.22 (0.15, 0.31) <sup>#</sup>
lorlatinib vs. 含鉑化療(platinum, pemetrexed)		PFS	
EXP3B-5	Lin et al. (回溯性觀察研究)	0.37 (0.23, 0.57)	0.40 (0.29, 0.55) <sup>\$</sup>
			0.40 (0.30, 0.53) <sup>&amp;</sup>
lorlatinib vs. 全身性治療		OS	
EXP3B-5	Ou et al. (PROFILE 1001 及 PROFILE 1005 試驗)	0.30 (0.18, 0.50)	0.43 (0.27, 0.60) <sup>#</sup>
EXP2-3A	Ou et al. (PROFILE 1001 及 PROFILE 1005 試驗)	0.12 (0.05, 0.27)	0.16 (0.05, 0.36) <sup>#</sup>

縮寫：HR，hazard ratio；CI，confidence interval；PFS，progression free survival；OS，overall survival。

<sup>#</sup>配對 ECOG 體能狀態、性別、種族及是否有腦部轉移。

<sup>\$</sup> 配對年齡、性別、種族及是否有腦部轉移。

<sup>&</sup>配對性別、種族及是否有腦部轉移。

#### (四) 建議者提供之資料

建議者共提供了 6 篇期刊文獻、1 篇試驗期中報告及 2 篇委託研究是利用 MAIC 法探討 lorlatinib 比上其他 ALK 抑制劑及化療用於經 ALK 抑制劑治療後惡化之 ALK 陽性 NSCLC 病人的相對療效；後 3 篇資料未公開發表，故不在此敘述。6 篇期刊文獻中，5 篇臨床療效文獻皆已於「電子資料庫相關文獻」章節中說明，最後 1 篇文獻為探討經第一代及第二代 ALK 抑制劑治療惡化的 ALK 陽性 NSCLC 病人的 ALK 抗藥性基因突變情形與可能的機轉，以及體外藥物實驗結果[77]。該研究呈現的不同 ALK 抗藥性基因突變的藥物活性結果，有待設計良好的臨床試驗提供相關臨床證據。

#### 五、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案藥品 lorlatinib (Lorviqua<sup>®</sup>)獲得主管機關核可適應症現為「適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人」，而健保現行給付適應症為「適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。建議者建議擴增本品之給付規範於「1. 適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療；2. 適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人的第一線治療

參考 NCCN、ESMO 及台灣之治療指引，第一項建議擴增之給付適應症的相近治療地位藥品為第一和二代之 ALK 抑制劑；經查詢健保目前收載可用於此適應症之藥品，建議合適療效參考品為 crizotinib、ceritinib、alectinib 和 brigatinib。

### 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人

治療指引對於此項建議擴增族群之治療建議選擇為第三代之 ALK 抑制劑（即本案藥品），若無法取得時可選用癌症免疫治療藥物、含鉑化療藥物或其他化療藥物；經考量健保現行可用於此適應症之藥品，除本品限用於腦部轉移者外，其他可用之藥品皆為化療藥品，故建議合適療效參考品為含鉑化療藥品。

### (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療

英國 NICE 的評估作業正進行中，預計於 2023 年 3 月發布評估報告；加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 分別於 2021 年 12 月與 2022 年 4 月有條件建議給付 lorlatinib 用於 ALK 陽性的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成年病人的第一線單一治療；以上建議皆須透過給付協議改善成本效果。各組織的建議理由彙整如下：

- (1) 主要選用來評議的參考品為 alectinib 及 brigatinib。主要參考的直接比較證據為 CROWN 試驗，並認為 lorlatinib 較 crizotinib 能夠的延緩疾病惡化，且可有效治療或預防腦轉移；參考的間接比較證據為該國廠商提交之研究及/或 3 項期刊論文（Chuang et al.、Wang et al.、Ando et al.）進行之網絡統合分析，據此結果皆認為目前證據資料不足以支持 lorlatinib 的價格比 alectinib 及 brigatinib 的高。
- (2) 在給付價格上，皆建議須協商至 lorlatinib 的治療價格不超過 alectinib、brigatinib 的治療價格，而 PBAC 亦將 ceritinib 列為進行成本最小化分析的比較品項。
- (3) 給付建議方面則限制病人需有良好的體能狀態且當疾病惡化或無法耐受藥物毒性時需停止使用。此外，CADTH 限制具有嚴重急性或慢性醫療或心理狀況者不得使用。其中 PBAC 將 lorlatinib 比照其他 ALK 抑制劑列為不分線別的單一治療。

#### 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

僅 CADTH 於 2020 年 1 月公告為不建議給付；PBAC 及 NICE 則分別於 2019 年 11 月及 2020 年 5 月公告有條件建議給付 lorlatinib 作為單一療法使用於經 crizotinib 和至少一種其他 ALK 抑制劑治療後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後疾病惡化的 ALK 陽性晚期或轉移性 NSCLC 成年病人；以上建議皆須透過給付協議改善成本效果。各組織給付決策重點整理如下：

- (1) CADTH 不建議的理由為對 lorlatinib 的單臂試驗及間接比較研究呈現的相對療效結果沒有信心，且與化療和最佳支持性治療相比不符合成本效益。
- (2) PBAC 與 NICE 建議給付之理由說明如下：PBAC 認為當 lorlatinib 的治療成本與 alectinib 相比最低時，其成本效益可接受，並認為尚有很高的臨床需求未被滿足；NICE 則基於間接比較結果認為 lorlatinib 相較於化療可以延緩疾病惡化的時間，並可能存活較長，再加上符合臨終條款，使得成本效益分析結果落在可接受範圍內。
- (3) CADTH 及 NICE 根據治療情境選擇化療或最佳支持性照護做為主要參考品。PBAC 則基於實務考量選擇 alectinib 做為主要參考品，用以了解 lorlatinib 的成本效益。
- (4) 在給付條件的部分，其中 PBAC 限制 NSCLC 癌症的期別須為轉移性（第 IV 期），但並未限於以 ceritinib 或 alectinib 治療惡化此條件，而是開放經 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化的病人。
- (5) 3 個組織參考的證據為 lorlatinib 的第 I 和 II 期單臂試驗（study 1001）以及各國廠商提交的間接比較研究。CADTH 對這些證據呈現的療效結果沒有信心。PBAC 對 lorlatinib 的顛內活性帶來的臨床效益到滿意，但認為這些證據並不支持 lorlatinib 不劣於其他參考品此說法，並認為 lorlatinib 與 alectinib 具有相似療效。NICE 則基於間接比較結果，認為 lorlatinib 相較於化療可以延緩疾病惡化的時間，但此結果的不確定性高。

### (三) 相對臨床療效與安全性

#### 1. 用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 的第一線治療

##### (1) 直接比較研究：與 crizotinib 相比

主要證據來自開放式作業的第 III 期隨機對照試驗（CROWN），此試驗探討 lorlatinib 與 crizotinib 用於未治療過的 ALK 陽性之晚期 NSCLC 成年病人的相對療效與安全性。受試者須未曾接受過全身性治療且 ECOG 體能狀態介於 0 至 2 分。主要療效指標為經獨立中央審查之無惡化存活期（PFS），次要指標為整體存活期（OS）。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗共納入 296 位受試者，在 lorlatinib 組與 crizotinib 組的追蹤時間中位數分別為 18.3 及 14.8 個月時，lorlatinib 組的 PFS 未達中位數，crizotinib 組的 PFS 中位數為 9.3 個月，且 lorlatinib 相較於 crizotinib 可以延緩疾病惡化的時間 (HR 0.28, 95% CI: 0.19 to 0.41, 單邊  $p < 0.0001$ )；但 OS 的資料尚未成熟，lorlatinib 組與 crizotinib 組的 OS 皆為未達中位數，且兩組沒有明顯差異 (HR 0.72, 95% CI: 0.41 to 1.25)。而最新的數據(追蹤時間中位數分別為 36.7 個月及 29.3 個月)中，lorlatinib 組的 PFS 依然未達中位數，PFS 的比較結果與原來相似，但無更新 OS 的數據。

在生活品質 (EORTC QLC-C30 量表) 的部分，與基礎值相比，lorlatinib 組的整體生活品質平均進步分數高於 crizotinib 組 (預期平均變化量的差異為 4.65 分 [95% CI: 1.14 to 8.16])，但此差異並不具臨床意義 ( $\geq 10$  分)。開放式作業的設計可能對病人通報結果及安全性結果造成偏差，須謹慎解讀。

在 291 位有使用試驗藥品的受試者中，兩種 ALK 抑制劑的不良事件的特性不同，不過兩者在發生嚴重不良事件、不良事件導致之劑量減低或治療中斷、不良事件導致之治療終止及死亡的比率上為相近的。但 lorlatinib 發生 3 和 4 級不良事件的比率較 crizotinib 高 (72% vs. 56%)，主要是三酸甘油酯上升 (20% vs. 0%)、體重上升 (17% vs. 2%)、膽固醇上升 (16% vs. 0%) 與高血壓 (10% vs. 0%)。

### (2) 間接比較研究：與 alectinib、brigatinib 及 ceritinib 相比

本報告於電子資料庫共搜得 9 篇針對 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人，探討第一線治療方法的相對療效與安全性之網絡統合分析。主要參考的指標為 PFS 及 3 級以上不良事件比率，相關的數據詳如內文表 10。整體來說 lorlatinib 與 alectinib 相比，在 PFS 上沒有明顯的差別；lorlatinib 的 PFS 有可能優於 brigatinib 或 ceritinib，但鑒於非所有研究的結果皆為一致，加上試驗間存在異質性以及間接比較之性質可能造成之偏差，無法依此下定論，但可能可以說明 lorlatinib 與 brigatinib 和 ceritinib 沒有明顯差別。安全性的部分，lorlatinib 發生 3 級以上不良事件分析的機率有可能較 alectinib 高，但也非一致之結果，並考量間接比較之限制，也無法下定論；而 lorlatinib 與 brigatinib 和 ceritinib 在 3 級以上不良事件上沒有明顯差別。間接比較結果的不確定性較高，宜謹慎解讀。

## 2. 用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人

### (1) 單臂試驗

本報告於電子資料庫共搜得 2 項 lorlatinib 的開放式作業之第 II 期單臂試驗，一項為全球性之 study1001，且已於前份醫療科技評估報告中呈現，另一項為在

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中國執行之試驗 (Lu et al.)。兩項試驗納入未治療及/或 ALK 抑制劑治療後惡化之 ALK 陽性的晚期或轉移性 NSCLC 病人，本報告僅擇取經至少一項 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化的病人之結果。觀察指標為客觀反應率 (ORR)、PFS、OS 和安全性等。

截至最新發表之研究數據，study 1001 與中國的試驗的追蹤時間中位數分別為 35.4 個月和 9.7 個月，使用至少一種 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化的受試者分別有 139 人和 42 人，ORR 分別為 39.6% 和 47.6%，PFS 中位數分別為 6.6 和 5.6 個月，OS 中位數分別為 20.7 個月與未達中位數。Study 1001 中僅使用一種 crizotinib 以外之 ALK 抑制劑治療惡化的受試者的 PFS 中位數為 5.5 個月，OS 中位數為 38.5 個月。在生活品質部分，study 1001 受試者的 EORTC QLQ-C30 量表分析結果顯示，平均整體分數及各功能構面的分數都呈現進步或穩定的狀態，但受限於開放式作業，結果有偏差的風險。上述結果皆因缺乏比較組，而難以解讀。

安全性的部分，整體來說與之前的研究結果相似，但中國的試驗有觀察到其他常見的治療相關不良事件，如分別有 18 位 (17%) 和 18 位 (17%) 受試者有 QT 延長和高血糖的不良事件，其中高血糖有 3 人 (3%) 屬 3 級不良事件。

### (2) 間接比較研究：與含鉑化療相比

本報告於電子資料庫共搜得 1 項以配對調整間接比較研究法 (matching-adjusted indirect comparison) 比較 lorlatinib 與化療用於 ALK 抑制劑治療後惡化的 ALK 陽性的 NSCLC 病人的相對療效。研究中有一項分析較符合此適應症之情境，該項分析比較 lorlatinib 與含鉑化療用於第二代 ALK 治療後惡化的病人的 PFS。雖然分析結果顯示 lorlatinib 的 PFS 優於含鉑化療 (HR 0.40 [95% CI: 0.29 to 0.55])，但由於含鉑化療的比較資料來自觀察性研究，2 項研究的方法學與病人群的異質性高，使得此分析結果的不確定性高，需保守解讀。

### (四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集之相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織報告中蒐集的病友相關意見。

1. 加拿大 CADTH 報告中的病人意見指出，希望有其他治療選項可以改善疾病症狀、延緩疾病惡化、延長生命、有可管理的副作用、維持生活品質及維持病人的功能性及獨立性。有腦部轉移的病人指出，可以涵蓋腦部轉移的有效治療選項不足。使用過 lorlatinib 的病人說明其副作用是可管理的，其中約一半有經歷認知或記憶喪失的情形。部分病人回報使用後症狀進步、疾病穩

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

定且有功能上的進步。

2. 澳洲 PBAC 所接獲的消費者意見 (consumer comments) 提到需要其他的治療選項，並描述了 lorlatinib 的好處，如：改善生活品質、可接受的安全性，用於後線治療可以延遲化療開始及有更長的存活期。其中一個組織調查了病人對不良事件的重視程度，依最關心到最不關心依序為：高三酸甘油酯症、體重增加、疲勞、視力障礙、水腫、貧血和認知影響。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 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，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)	第一線治療：於 2022 年 4 月公告。 第二線治療：於 2020 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	不分治療線別(含第一線)：於 2021 年 7 月、12 月公告。 第二線治療：於 2019 年 11 月公告。
NICE (英國)	第一線治療：至 2022 年 12 月 25 日止，尚未公開。 第二線治療：於 2020 年 05 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 第一線治療：於 2022 年 3 月公告。 第二線治療：於 2020 年 3 月公告。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

##### (1) lorlatinib 用於第一線治療

加拿大藥品及醫療科技評估機構(CADTH)於 2022 年 4 月完成一份 lorlatinib 用於第一線、單獨治療 ALK 陽性局部晚期(無法治癒)或轉移非小細胞肺癌成年病人的醫療科技評估報告[10]，此報告建議有條件給付 lorlatinib，給付條件詳見本報告療效評估段落彙整表格。

在經濟評估部分，廠商提交了一份採用分割存活模型(partitioned survival model)的成本效用研究，加拿大支付價格為 lorlatinib 100 mg 每錠 337.33 加幣以及 lorlatinib 25mg 每錠 112.44 加幣，每 28 天的費用為 8,982 加幣，模型介入策略為使用本品，比較策略共三組，分別為 crizotinib、alectinib、brigatinib，以公共醫療照顧付費者(public health care payer)觀點，分析期間為 30 年；在療效參數的部分，本品與 crizotinib 的療效參數來自 CROWN 試驗的 PFS、IC-PFS、OS 及治療時間，alectinib、brigatinib 相較於 Crizotinib 在 PFS 及 OS 的相對療效(hazard ratio, HR)來自間接比較網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)，alectinib、brigatinib 的治療時間引用發表文獻數據，本品相較於 crizotinib 的評估結果為每

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

增加一個 QALY 需多花費 128,964 加幣；整體而言，CADTH 認為廠商經濟評估模型包含以下限制：

- I. 由於 CROWN 試驗的存活數據尚不成熟，使得 CADTH 委員認為外推至所有治療藥品的長期存活評估具有不確定性。
- II. CADTH 委員考慮到間接比較所納入分析的研究數量有限且研究之間具有異質性，例如研究設計及收案條件不同，因此認為廠商間接比較具不確定性。
- III. 廠商的模型假設 lorlatinib 的存活優勢可長期維持，未考慮到療效隨著時間而遞減的可能性，使療效評估結果可能偏向使用 lorlatinib。
- IV. CADTH 諮詢的專家認為廠商評估模型中的 alectinib、brigatinib 的存活優勢及治療時間缺乏表面效度，並預期兩藥應具相當療效。
- V. 部分模型假設如：中樞神經惡化的處理費用、後線治療的分布、劑量強度等並未符合加拿大臨床照顧情況。

CADTH 校正上述限制後，重新評估結果為 lorlatinib 相較於 crizotinib 的 ICER 為 116,289 加幣/QALY gained，lorlatinib 相較於 brigatinib 的 ICER 為 147,368 加幣/QALY gained，若要使 lorlatinib 用於第一線的 ICER 達到 50,000 加幣/QALY gained 以符合成本效益，則 lorlatinib 的價格至少需調降 42%。

### (2) lorlatinib 用於第二線以上治療

CADTH 於 2020 年 1 月完成一份 lorlatinib 用於 crizotinib 及至少一種 ALK 抑制劑之後，或經 ceritinib 或 alectinib 治療後惡化的 ALK 陽性、轉移性非小細胞肺癌成年病人的醫療科技評估報告[14]，此報告最終不建議給付。本報告摘述其中的經濟評估內容，如後：

在經濟評估部分，廠商提交了一份採用分割存活模型(partitioned survival model)的成本效用研究，加拿大支付價格為 lorlatinib 100 mg 每錠 337.33 加幣以及 lorlatinib 25mg 每錠 112.44 加幣，每 28 天的費用為 8,958.38 加幣，模型介入策略為使用 lorlatinib，比較策略為合併 pemetrexed，含鉑化療及最佳支持性照護，以公共醫療照顧付費者觀點，基礎方案分析的分析期間為 5 年，情境分析為 3 年；模型設計將病人的健康狀態分為無惡化期、疾病惡化期和死亡共三個階段。在療效參數的部分，lorlatinib 的療效參數來自第二期單臂臨床試驗(Trial 1001:EXP3B-5 族群)的存活及無惡化存活數據，合併 pemetrexed，含鉑化療的 PFS 基於廠商執行的無定錨配對調整間接比較法 (unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，此研究納入 Trial 1001 的 lorlatinib 治療數據及 ALUR 試驗與 ASCEND-5 試驗的化療組數據，並假設整體存活率的相對療效與無惡化



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

存活率的 HR 相同，此假設與 NICE TA422 相同，且經 PROFILE 1014 試驗與其他文獻支持；在模型開始時，經濟評估模型設定最佳支持性照護組的病人已在疾病惡化期，因此不需要使用無疾病惡化數據，最佳支持性照護組整體存活期的相對療效來自直接比較病人的平均存活數據，此數值與其他統合分析結果相近，據此將本品整體存活數據換算為最佳支持性照護組整體存活期。藥品的費用估算依據過去 CADTH 相關評估報告及加拿大公開文獻，效用值參數來自 Trial 1001 試驗蒐集的 EORTC QLQ-C30 數據再轉換為 EQ-5D-3L 數據，醫療利用來自公開文獻與專家意見。廠商遞送的評估報告結果顯示本品相較於併用 pemetrexed，含鉑化療，每增加一個 QALY 需多花費 133,791 加幣；相較於最佳支持性照護，每增加一個 QALY 需多花費 116,003 加幣；整體而言，CADTH 認為廠商經濟評估模型包含以下限制：

- I. 本品與化療之間的相對療效來自間接比較結果，以致整體評估結果具不確定性。
- II. 本品與最佳支持性照護的相對療效，此參數參考的文獻納入非小細胞肺癌第一線治療的病人，並非 ALK 基因陽性、經過治療失敗的病人族群，因此增加廠商評估結果具不確定性。
- III. 經濟評估模型僅納入與治療相關 3 級或 4 級的不良事件，其他 3 級或 4 級的不良事件以及 1 級或 2 級的不良事件並未納入，有可能會影響評估結果。
- IV. 對於效用值參數採用 Trial 1001 試驗蒐集數據再轉換為 EQ-5D-3L 的方式，亦有可能對整體評估結果造成不確定性。
- V. 在每週期之醫療費用，廠商採用的文獻來自全部肺癌病人，其中包括早期病人的醫療費用，而本品可能使用病人族群的病情可能較為嚴重，若採用全部病人的費用數據，整體財務影響評估結果將利於本品。

CADTH 校正上述限制後，重新評估結果為 lorlatinib 相較於合併 pemetrexed，含鉑化療的 ICER 為 237,125 加幣/QALY gained，lorlatinib 相較於最佳支持性照護的 ICER 為 153,113 加幣/QALY gained。CADTH 認為 lorlatinib 相較於合併 pemetrexed，含鉑化療或最佳支持性照護皆不具成本效益，且因缺乏直接比較數據，故結果具相當大的不確定性。另須留意，報告中並未依據病人是否已經發生腦轉移進行次族群分析，此為整體病人之結果，評估情境與本案申請擴增不具腦部轉移病人的二線治療不完全相同。

### 2. PBAC (澳洲)

#### (1) lorlatinib 用於第一線治療

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

澳洲藥品給付諮議委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 最初在 2021 年 7 月會議的公開摘要文件 (Public Summary Document), 考量當時 TGA 審核尚未完成, 因此未建議給付。其後於 2021 年 12 月的補充資料中[15], 建議 lorlatinib 用於不分治療線別 (line-agnostic) 第 III 期 (局部晚期) 或第 IV 期 (轉移性) 具有 ALK 基因重排的非鱗狀細胞或非其他特定型別之非小細胞肺癌, PBAC 評估若 lorlatinib 的費用低於最便宜的替代治療選項, 基於最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA) 能夠接受給付 lorlatinib 的成本效益, 最終建議給付。經濟評估相關內容摘要如下:

廠商提交了一份成本最小化分析 (CMA), 假設 lorlatinib 與 alectinib 在療效和安全性具不劣性(non-inferiority), 詳如後表。

評估架構	摘要說明
療效	基於目前實證, 假設 lorlatinib 的療效不劣於 alectinib
安全性	基於目前實證, 假設 lorlatinib 的安全性不劣於 alectinib
證據基礎	間接比較隨機對照試驗的 OS 與 PFS
等效劑量	每日 lorlatinib 100 mg 相當於每日兩次 alectinib 600 mg
直接醫療費用	lorlatinib 與 alectinib 的每日藥費相同
其他費用支出或節省	無評估額外費用支出或節省

廠商假設兩種藥物的平均治療持續時間相同, 並依據 CROWN 試驗和 ALEX 試驗藥品用量及藥品仿單建議用量, 假設等效劑量(equi-effective doses)為「每天一次 lorlatinib 100 mg」相當於「每天兩次 alectinib 600 mg」, 但兩組的 PFS 和毒性/耐受性方面的潛在差異可能會不同程度的影響治療時間, 使得廠商假設兩組治療時間相同具不確定性。

廠商遞送的評估資料並未將額外費用納入估算, 然而, 安全性的間接比較結果呈現 lorlatinib 在安全性上劣於 alectinib, 故成本最小化分析(CMA)未估算藥物副作用的處理費用, 可能導致分析結果偏向有利於 lorlatinib。ESC 認為廠商採用成本最小化分析(CMA)應屬合宜, 但也注意到 lorlatinib 可能增加的副作用處理費用並未納入估算。

PBAC 接受廠商選擇 alectinib 做為成本效益分析的比較品, 但評估 brigatinib 及 ceritinib 亦為可能的治療選項, PBAC 注意到沒有證據支持 lorlatinib 的療效優於其他治療選項, 因此認為 lorlatinib 的治療成本應低於其他治療選項。

在成本最小化分析相關假設, PBAC 評估等效劑量為每天一次 lorlatinib 100

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

mg、每天兩次 alectinib 600 mg、每天一次 brigatinib 100 mg、每天一次 ceritinib 750 mg，以上四者相同。PBAC 注意到此與過去評估給付 lorlatinib 及 brigatinib 的設定一致，PBAC 認為雖有不確定性，考慮到並無其他可靠的方式估算治療時間長短，故仍建議給付，並表示等效劑量校正之每日 lorlatinib 藥費不應高於現有治療藥品。

### (2) lorlatinib 用於第二線以上治療

PBAC 在 2019 年 11 月會議的公開摘要文件 (Public Summary Document)，建議 lorlatinib 用於經 crizotinib 及至少另外一種 ALK 抑制劑治療，或經 crizotinib 以外的 ALK 抑制劑治療後惡化的 ALK 基因陽性之第 IV 期 (轉移性) 非小細胞肺癌病人[16]。

有關經濟評估的部分，廠商宣稱 lorlatinib 的療效及安全性不劣於 alectinib，故提交最低成本分析，並假設等效劑量為每天一次 lorlatinib 100 mg 相當於每天兩次 alectinib 600 mg。PBAC 基於最低成本分析的評估結果認為能夠接受 lorlatinib 的成本效益，並建議 lorlatinib 的每日藥費不應高於 alectinib 的每日藥費。另須留意，報告中並未依據病人是否已經發生腦轉移進行次族群分析，此為整體病人之結果，評估情境與本案申請擴增不具腦部轉移病人的二線治療不完全相同。

## 3. NICE (英國)

### (1) lorlatinib 用於第一線治療

至 2022 年 12 月 25 日止，英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 針對 lorlatinib 用於未經過治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌成年病人的醫療科技評估報告尚未完成。

### (2) lorlatinib 用於第二線以上治療

NICE 於 2020 年 5 月公開 lorlatinib 相關醫療科技評估報告[18]，建議 lorlatinib 給付於曾以 alectinib 或 ceritinib 做為第一線 ALK TAI 治療、或以 crizotinib 及至少一種其他的 ALK TAI 治療後疾病仍惡化的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人。NICE 表示做出此給付建議的前提為在廠商須依商業協定提供藥價折讓。

有關經濟評估的部分，因 lorlatinib 與比較品的價格受商業協定影響，因此報告並未提供成本效益分析結果，因此本報告不予以摘述，惟報告提到委員會認

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 lorlatinib 相較於含鉑雙重化學治療(Platinum doublet chemotherapy, PDC)，或相較於 ABCP( atezolizumab、bevacizumab、carboplatin 和 paclitaxel)，每增加一個 QALY 需要多增加的費用可能低於 50,000 英鎊，但成本效益的推估方法及結果具不定性。委員會考量本案可符合臨終標準(end of life criteria)，認為 lorlatinib 相較於 PDC 或 ABCP 可符合成本效益，故同意給付 lorlatinib。另須留意，報告中並未依據病人是否已經發生腦轉移進行次族群分析，此為整體病人之結果，評估情境與本案申請擴增不具腦部轉移病人的二線治療不完全相同。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

##### (i) lorlatinib 用於第一線治療

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2022 年 3 月公開相關評估報告[19]，建議蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 收載 lorlatinib 單獨用於未接受過 ALK 抑制劑治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人。上述建議之前提為須符合蘇格蘭健保局 (NHS Scotland) 核准的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)，使得在蘇格蘭給付 lorlatinib 具成本效益。此報告並未提供成本效益分析相關內容。

##### (ii) lorlatinib 用於第二線以上治療

SMC 於 2020 年 3 月公開相關評估報告[20]，建議蘇格蘭 NHS 給付 lorlatinib 做為單一治療用於 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人，且病人需為以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及另一 ALK 抑制劑治療後，疾病仍惡化者。

在經濟評估的部分，廠商提供了一份成本效用分析，目標族群設定 ALK 陽性的晚期 NSCLC 成年病人，且病人需為以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療後，或以 crizotinib 及另一 ALK 抑制劑治療後惡化者。模型比較 lorlatinib 相較於含鉑雙重化療(carboplatin/cisplatin 合併 pemetrexed)之成本效益；SMC 的臨床專家表示含鉑雙重化療為適合的比較品。

經濟分析採用分割存活模型(partitioned survival model)，設定健康狀態分為惡化前(pre-progression)、惡化後(post-progression)及死亡(death)，模型設定每一循環週期為 30 天，評估時間為 20 年，病人的起始年紀為 52.5 歲。模型所採用之療效參數，主要由單臂第二期試驗 Study 1001 提供了病人的基礎特性包括年齡、體重及性別，以及 lorlatinib 組的無惡化存活數據與整體存活數據、治療時間、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

lorlatinib 組在無惡化存活期的效用值、安全性數據。在含鉑雙重化療組的療效參數來自 ALUR、ASCEND-5 及 PROFILE 1001/1005。這些試驗用藥為單一、不特定的藥品，用以推估含鉑雙重化療組的療效，其中含鉑雙重化療組的無惡化存活數據來自 ALUR、ASCEND-5，整體存活數據來自 PROFILE 1001/1005。由於 lorlatinib 與含鉑雙重化療之間沒有直接比較證據，因此療效參數採用間接比較結果。基礎分析結果顯示 lorlatinib 相較於含鉑雙重化療，在已經將用藥可近性協議(PAS)納入考量後，每增加一個 QALY 需多花費 38,209 英鎊，敏感度分析結果顯示若採用 EXP-3B:5 的 PFS 及 OS，每增加一個 QALY 需多花費 44,769 英鎊。

針對廠商提出的經濟評估，委員會提出多點研究限制，包含 lorlatinib 的療效證據來自單臂二期試驗，缺乏 lorlatinib 與含鉑雙重化療之直接比較證據，故以間接比較的資料作為經濟評估模型的參數，仍存在一些限制；然而，委員會最終做出同意給付之決議，並規劃給付後執行再評估。另須留意，報告中並未依據病人是否已經發生腦轉移進行次族群分析，此為整體病人之結果，評估情境與本案申請擴增不具腦部轉移病人的二線治療不完全相同。

### (二) 疾病負擔

依據 2019 年癌症登記年報[78]，於 2019 年肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數共 16,233 人，男性發生個案年齡中位數為 67 歲，列在男性十大癌發生率症的第 2 位，女性發生個案年齡中位數為 65 歲，列在女性十大癌發生率症的第 2 位；2018 年男性死亡個案共 6,190 人、女性死亡個案共 3,511 人，分列在男性、女性十大癌症死亡率的第 1 位。

「氣管、支氣管和肺癌」列 2021 年全民健保惡性腫瘤醫療支出「排名前十大癌別之醫療費用支出統計表」之首[79]，2021 年的就醫人數共 81,044 人、藥費共 126 億點、醫療花費共 228 億點，2021 年每人平均藥費為 156,061 點、每人平均醫療費用 282,515 點。2017 年至 2021 年之間的年成長率：就醫人數 7.19%、藥費 20.26%、醫療費用 14.67%。

### (三) 財務影響

#### 1. 建議者之財務影響推估

建議者預估本案生效後的財務影響相關假設，如後：

##### (1) 臨床使用地位

建議者評估本品給付於第一線治療將取代 alectinib，而給付本品在非腦轉病

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人的第二線治療，則會取代合併 pemetrexed,含鉑化療，皆為取代關係。

### (2) 目標族群

為了推估晚期非小細胞肺癌治療人數，建議者首先採用國家發展委員會人口中推計及國民健康署癌症登記線上查詢系統之發生率，推估未來五年(2023 至 2027 年)的肺癌發生人數約 19,000 人到 22,000 人；接著，參考 2019 年癌症登記報告的組織型態與疾病分期數據，並參考文獻評估早期病人的復發率，預估未來五年晚期、非小細胞肺癌病人數約 10,920 人至 12,560 人；最後，建議者表示 2019 年癌症登記報告書之晚期非小細胞肺癌病人治療率 64.98%，據此推估未來五年晚期、非小細胞肺癌接受治療的病人數約 7,100 人至 8,160 人。

承上，建議者按本次申請擴增的給付條件，分別估算 ALK 陽性、晚期非小細胞肺癌接受第一線治療及第二線治療、無發生腦轉移的病人數，詳如後述：

- 第一線治療病人數：建議者參考台灣文獻評估 ALK 陽性率 4.69%，並依專家意見假設接受基因檢驗率 95%，故推估未來五年晚期非小細胞肺癌、ALK 陽性之新發個案數為第一年 320 人至第五年 360 人。
- 第二線治療、無發生腦轉移的病人數：建議者評估當第一線治療使用本品的病人惡化後，不會再次接受本品治療，故先扣除第一線治療使用本品者；針對其餘第一線接受 alectinib、brigatinib、ceritinib 的病人，建議者參考 EXP-3B 試驗假設病人發生腦轉移比例約 46%，以及各 ALK TKI 試驗中接受 alectinib、brigatinib、ceritinib 的病人在惡化前死亡比例約 3%至 7%，扣除腦轉移及在惡化前死亡的個案數後，建議者預估未來五年第二線治療、無發生腦轉移的病人數為第一年 115 人至第五年 77 人。

### (3) 本品用藥人數

建議者自評第一線治療本品市占率約 15%至 35%，第二線治療市占率約 95%，據此預估未來五年本品如後表。

項目	建議者評估本品新增用藥人數
第一線治療	第一年 47 人至第五年 127 人
第二線治療(無發生腦轉移)	第一年 109 人至第五年 73 人
合計	第一年 156 人至第五年 200 人

### (4) 本品年度藥費

本品用於第一線治療，建議者依據間接比較文獻結果指出，本品與 alectinib

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用於亞洲病人的一線治療無統計上顯著差異，再根據 ALEX 研究結果 alectinib 的 PFS 中位數為 34.8 個月，假設本品的治療時間同樣為 34.8 個月，以本品低規格量品項(lorlatinib 25mg)健保支付價 1,256 元，每日使用 4 錠，預估未來五年本品用於一線治療的年度藥費為第一年 8,700 萬元至第五年 5.66 億元。

用於第二線治療部分，建議者依據文獻評估本品用於二線治療的 PFS 中位數 5.5 個月，用以評估本品用於二線治療時間 5.5 個月，每日使用 4 錠，以 lorlatinib 25mg 健保支付價 1,256 元，預估未來五年本品用於二線治療的年度藥費為第一年 9,030 萬元至第五年 6,080 萬元。

項目	建議者評估本品年度藥費
第一線治療	第一年 8,700 萬元至第五年 5.66 億元
第二線治療(無發生腦轉移)	第一年 9,030 萬元至第五年 6,080 萬元
合計	第一年 1.77 億元至第五年 6.27 億元

### (5) 可取代之年度藥費

建議者假設本品一線治療可取代 alectinib，以健保支付價、ALEX 試驗本品的 mPFS 為 34.8 個月，預估取代 alectinib 的年度藥費為第一年 5,400 萬元至第五年 3.52 億元。

用於第二線治療，建議者依據文獻合併使用 pemetrexed,含鉑化療的 mPFS 為 3.2 個月，換算療程使用 4.57 個療程，再依據國民營養健康狀況變遷調查結果及癌症登記報告書性別比例換算病人的體表面積為 1.72 平方公尺，預估第二線可取代 pemetrexed,含鉑化療的年度藥費為第一年 2,850 萬元至第五年 1,920 萬元。

項目	建議者評估本品可之取代年度藥費
第一線治療	第一年 5,400 萬元至第五年 3.52 億元
第二線治療(無發生腦轉移)	第一年 2,850 萬元至第五年 1,920 萬元
合計	第一年 8,250 萬元至第五年 3.70 億元

### (6) 其他醫療費用

建議者評估本品用於第二線治療另可節省化療藥品的輸注費用、藥事服務費及發生白血球低下時所用的 GCSF 藥費，推估未來五年醫療費用第一年省 156 萬元至第五年省 105 萬元。

### (7) 財務影響

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

用於第一線治療，建議者以本品新增藥費扣除可取代之年度藥費，預估未來五年本品用於一線的藥費財務影響為第一年 3,300 萬元至第五年 2.15 億元；用於第二線治療，建議者評估可節省 pemetrexed、含鉑化療藥費、注射費用及處理副作用的 GCSF 費用，預估未來五年本品用於二線的總額財務影響為第一年 6,020 萬元至第五年 4,060 萬元；合計未來五年總額財務影響為第一年 9,320 萬元至第五年 2.55 億元。

### 2. 本報告之評論與校正

本報告對於建議者之財務影響評論，如後：

#### (1) 臨床使用地位

根據現行健保給付規定，本品在第一線治療可能取代 alectinib、brigatinib、ceritinib 和 crizotinib，本報告分析 2022 年健保資料庫發現絕大多數病人第一線為使用 alectinib，因此認為建議者假設取代藥品為 alectinib 屬合理。

本品做為第二線用於無腦轉移病人，在現有給付情境中病人主要接受化療，因此當本案生效後，對健保當年度的財務影響而言，本品為取代化療；然而就病人整體病程，本案生效將使化療使用時機由二線延後為三線，屬新增關係，本報告另對此假設進行情境分析。

#### (2) 目標族群

對於建議者採用國家發展委員會人口推估及國民健康署癌症登記線上查詢系統推估未來五年晚期非小細胞肺癌病人數，本報告評估應屬合宜；然而，對於建議者依據癌症登記報告書數據假設病人接受治療比率約 65%，本報告認為建議者未清楚交代晚期病人治療率的估算方式，又考慮到 ALK 陽性病人則有健保給付的標靶治療，與不具基因突變病者不同，不適合採用不分基因型態病人的治療率去推估 ALK 陽性病人的治療情況；本報告依據健保資料庫 ALK TKI 用藥人數重新評估 ALK 病人治療率約 85%，預估未來五年 ALK 陽性、晚期非小細胞肺癌第一線治療新發個案數，在第一年約 400 人至第五年約 460 人。

於第二線治療、非腦轉移的病人族群，扣除第一線已經使用本品病人數後，依據 ALEX 試驗及 ASCEND-4 試驗的無惡化存活數據，並依據健保資料庫分析第一線使用 alectinib、brigatinib、ceritinib 的病人數，換算未來五年可能使用本品於第二線治療的病人數後，再參考 EXP-3B 試驗假設病人基期未有腦轉移比例約 46%，最終預估未來五年尚未使用本品的第二線治療非腦轉病人數，約為每年 120 人。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (3) 本品用藥人數

第一線治療：本報告考慮健保給付規範，第一線使用本品的病人，在疾病進展惡化後無法接受其他 ALK TKI 治療，但第一線使用 alectinib、ceritinib 的病人，在發生腦轉移後可以接受本品治療，本報告認為第一線使用本品的比例應偏低；此外，第二線治療人數的估算過程會扣除第一線已使用本品之人數，故第一線之本品市占率設定會影響第二線治療人數及其財務影響。綜上，本報告評估第一線使用本品的比例應較建議者之設定低，故假設使用率約 15% 至 20%，據此預估未來五年開始使用本品做為第一線治療的病人數每年約 60 人至 92 人；由於本品使用時間為 34.8 個月，若累計跨年度使用本品之人數，則約為第一年 60 人至第五年 245 人。

第二線治療用於無腦轉移：沿用建議者的市占率假設，本報告預估未來五年使用本品做為第二線治療之非腦轉移病人數，每年約 120 人。

### (4) 本品年度藥費

本報告依據健保支付價，以 lorlatinib 25mg 每錠 1,256 元，每日使用 4 錠進行計算。

第一線治療：本報告對於建議者依據亞洲病人數據的間接比較研究，評估本品與 alectinib 用於亞洲病人的一線治療無顯著差異，故假設本品使用時間依據 ALEX 試驗中 alectinib 無惡化存活期中位數 34.8 個月，本報告認為大致合理，據此預估未來五年本品第一線治療年度藥費於第一年 1.10 億元至第五年 4.34 億元。

第二線治療用於無腦轉移：對於建議者依據 EXP-3B 試驗的無惡化存活期，假設本品使用時間中位數 5.5 個月，本報告注意到 EXP-3B 試驗雖未單獨納入尚未出現腦部轉移個案，但受限於 lorlatinib 用於經過第二代 TKI 治療惡化後的試驗極少，因此本報告沿用 EXP-3B 試驗數據推估本品使用時間，預估未來五年本品使用於第二線治療、非腦轉移的年度藥費為第一年約 9,600 萬元至第五年約 9,700 萬元。

### (5) 可取代之年度藥費

第一線治療：本報告評估目前已給付的一線治療藥物雖另有 alectinib、brigatinib、ceritinib 和 crizotinib，分析健保資料庫發現絕大多數病人第一線使用 alectinib，因此本報告假設取代藥品為 alectinib，依據 ALEX 試驗評估使用時間為 34.8 個月，依健保支付價估算未來五年取代藥品的年度藥費用為第一年約

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6,830 萬元至第五年約 2.70 億元。

第二線治療用於無腦轉移：對於建議者計算取代化療費用的相關假設，本報告評估大致合宜，假設本品可以取代化療的情境下，未來五年第二線非腦轉移病人使用本品可取代的藥品年度藥費約為每年 3,000 萬元。

### (6) 其他醫療費用

對於建議者評估本品用於第二線，另可節省化療藥品的輸注費用、藥事服務費及發生白血球低下時所用的 GCSF 藥費，本報告注意到 ALIMTA 仿單建議當用藥病人的 ANC 最低值 < 500 mm<sup>3</sup> 且血小板數最低值 > 50,000 mm<sup>3</sup>，需調整下一週期 pemetrexed 及 cisplatin 劑量至前次劑量的 75%，考量 pemetrexed 及 cisplatin 每週費用約 5 萬元至 6 萬元，建議者未考慮發生白血球低下亦需要降低化療劑量，在可取代的化療藥費部分應亦會減少，因此本報告認為將發生白血球低下納入估算不一定具節省效益。另外，因輸注費用及藥事服務費對整體財務分析結果的影響甚小，因此本報告僅以藥費觀點進行財務影響分析。

### (7) 財務影響

採用藥費觀點，本品藥費扣除取代藥費後，依據健保支付價評估本案的財務影響，如後表：

項目	本報告財務影響分析結果(藥費觀點)
第一線治療	第一年 4,170 萬元至第五年 1.65 億元
第二線治療、無腦轉移	第一年 6,580 萬元至第五年 6,640 萬元
合計	第一年 1.08 億元至第五年 2.31 億元

### (8) 敏感度分析

- 情境一：若沿用建議者設定本品用於第一線治療之較高的市占率，為第一年 15% 至第五年 35%，則本案未來五年的財務影響為第一年 1.08 億元至第五年 3.30 億元。
- 情境二：本報告評估就病人整體病程而言，本案生效可能使化療使用時機由二線延後為三線，因此，若假設本品擴增第二線治療、無腦轉移病人並不會取代化療費用的情境下，則本案未來五年的財務影響為第一年約 1.38 億元至第五年 2.62 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 3 月藥品專家諮詢會議同意擴增給付範圍並建議調降支付價，以及要求建議者提出新的藥品協議方案，以達到無財務衝擊。對此，建議者除了同意本品降價以外，另外提出兩項藥品降價的藥品協議方案，包括化療藥 Campto 100mg(成分 irinotecan、藥品代碼 BC22473221)及 Vizimpro 15mg、30mg、45mg(成分 dacomitinib、藥品代碼 BC27769100、BC27770100 及 BC27771100)。

本報告更新支付價格重新進行財務影響評估，預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 1.69 億元至第五年 4.35 億元，另外，本品現行給付第二線治療之腦轉移病人族群部分，按 2023 年 4 月藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議公告本品 2022 年申報費用 2.28 億元，推估本品 25mg 品項降價後每年可節省 0.41 億元。參考 2022 年 1 月至 2023 年 3 月前申報量資料，預計 Campto 100mg 降價的節省約每年 6,000 萬元，Vizimpro 15mg、30mg、45mg 降價的節省約每年 5,200 萬元。將上述降價的財務節省納入估算，並扣除取代藥費後，本報告預估未來五年第一、二線的財務影響為第一年節省 0.83 億元至第五年節省 0.18 億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 肺癌防治 . 衛生福利部國民健康署 .  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=4050>. Published 2019.  
Accessed December 22, 2022.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(8): 1623-1640.
3. NCCN guideline - Non-Small Cell Lung Cancer version 6. National Comprehensive Cancer Network.  
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.  
Published 2022. Accessed December 7, 2022.
4. Planchard DP, S.; Kerr, K.; Novello, S.; Smit, E. F.; Faivre-Finn, C.; Mok, T. S.; Reck, M.; Van Schil, P. E.; Hellmann, M. D.; Peters, S.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology.  
<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Published 2020.  
Accessed December 7, 2022.
5. 2022 台灣晚期肺癌藥物治療共識 . 台灣肺癌學會 .  
[https://www.tlcs.org.tw/download.php?db=secretariatn\\_notice&the\\_no=czoZoiIyODAiOw==&fi=1](https://www.tlcs.org.tw/download.php?db=secretariatn_notice&the_no=czoZoiIyODAiOw==&fi=1). Published 2022. Accessed December 7, 2022.
6. ABOUT THE ESMO-MCBS. European Society for Medical Oncology.  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/about-the-esmo-mcbs>. Accessed December 2, 2022.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2022. Accessed December 22, 2022.
8. 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>. Published 2022. Accessed December 22, 2022.
9. 健保用藥品項網路查詢服務 . 衛生福利部中央健康保險署 .  
[https://www.nhi.gov.tw/QueryN\\_New/QueryN/Query1](https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1). Published 2022.  
Accessed December 22, 2022.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

10. CADTH Reimbursement Recommendation - Lorlatinib (Lorbrena). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0249%20Lorbrena%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>. Published 2022. Accessed December 22, 2022.
11. Chuang CH, Chen HL, Chang HM, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8).
12. Wang L, Sheng Z, Zhang J, et al. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naïve/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Chemotherapy* 2022; 34(2): 87-96.
13. Ando K, Manabe R, Kishino Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15).
14. pCODR Expert Review Committee Final Recommendation - Lorlatinib (Lorbrena). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10183LorlatinibN\\_SCLC\\_FnRec\\_ApprovedbyChair\\_Post\\_30Jan2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10183LorlatinibN_SCLC_FnRec_ApprovedbyChair_Post_30Jan2020_final.pdf). Published 2020. Accessed December 22, 2022.
15. Public Summary Document - Lorlatinib (Lorviqua®) - December 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/lorlatinib-psd-december-2021.pdf>. Published 2021. Accessed December 22, 2022.
16. Public Summary Document - Lorlatinib (Lorviqua®) - November 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/lorlatinib-psd-november-2019.pdf>. Published 2019. Accessed December 22, 2022.
17. Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID3896]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10812>. Published 2022. Accessed December 22, 2022.
18. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA628]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta628/resources/lorlatinib-for-previously-tre>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- ated-alkpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82609023975109.  
Published 2020. Accessed December, 2022.
19. Medicines advice - lorlatinib 25mg and 100mg film-coated tablets (Lorviqua®) [SMC2415]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6730/lorlatinib-lorviqua-abbreviated-final-feb-2022-for-website.pdf>. Published 2022. Accessed December 22, 2022.
  20. Medicines advice - lorlatinib 25mg and 100mg film-coated tablets (Lorviqua®) [SMC2239]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5145/lorlatinib-lorviqua-final-february-2020-for-website.pdf>. Published 2020. Accessed December 22, 2022.
  21. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(21): 2018-2029.
  22. Mazieres J, Iadeluca L, Shaw AT, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib versus crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 174: 146-156.
  23. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *Journal of clinical oncology* 2022: JCO2102278-.
  24. Nct. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052608> 2017.
  25. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F, et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1180-S1181.
  26. Bearz A, Martini JF, Jassem J, et al. Efficacy of Lorlatinib in Treatment-Naïve Patients (pts) with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Relation to EML4-ALK Variant Type and ALK Mutations. *Cancer Research* 2021; 81(13 SUPPL).
  27. Mazieres J, Iadeluca L, Shaw A, et al. MA11.08 Patient-Reported Outcomes from the Randomized Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib versus Crizotinib in ALK+ NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(3): S175-S176.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

28. Solomon BJ, Mok TSK, Hayashi H, et al. 1199P Dose modification for the management of CNS adverse events in the phase III CROWN study of lorlatinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of oncology* 2021; 32: S957-S958.
29. Soo RA, Martini JF, Van Der Wekken AJ, et al. Early circulating tumor (ct) DNA dynamics and efficacy of lorlatinib: analysis from the CROWN study. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
30. Zhou Q, Kim HR, Soo R, et al. 1197P First-line lorlatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer: asian subgroup analysis of CROWN. *Annals of oncology* 2021; 32: S955-S956.
31. Bearz A, Felip E, Mazieres J, et al. Long-term intracranial safety and efficacy analyses from the phase III CROWN study. *Annals of Oncology* 2022; 33: S998-S999.
32. Bearz A, Martini JF, Jassem J, et al. Phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (Pts) with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Comprehensive plasma and tumor genomic analyses. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
33. Liu G, Iadeluca L, Reisman A, Blackhall F, Mazieres J. 1104P Health-related quality of life (HRQOL) in patients with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase III CROWN study. *Annals of oncology* 2022; 33: S1056-.
34. Qing Z, Kim HR, Soo RA, et al. Updated analyses from the CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in Asian patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1007.
35. Solomon B, Bauer T, Mok T, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research* 2022; 82(12).
36. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology* 2022; 40(16).
37. Assessment report - Lorviqua - Lorlatinib - Procedure No. EMEA/H/C/004646/II/0015. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>. Published 2022. Accessed December 13, 2022.
38. Ma HC, Liu YH, Ding KL, et al. Comparative efficacy and safety of first-line

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 1278.
39. Peng L, Lu D, Xia Y, et al. Efficacy and Safety of First-Line Treatment Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 754768.
  40. Tao J, Zheng C, Zhang C, et al. First-line treatments for patients with advanced ALK gene rearrangements in NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. *J Int Med Res* 2022; 50(11): 3000605221132703.
  41. Wen Y, Jiang T, Wu X, Peng H, Ren S, Zhou C. Front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer and ALK fusion: a network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 17588359221116607.
  42. Wu KL, Chen HL, Tsai YM, et al. First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for ALK-Positive Lung Cancer in Asian Populations: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(19).
  43. Yu Y, Zhu F, Zhang W, Lu S. Comparison of Efficacy and Safety of Brigatinib in First-Line Treatments for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. *J Clin Med* 2022; 11(11).
  44. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1654-1667.
  45. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(16): 1370-1379.
  46. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2020; 15(1): 55-65.
  47. Peters S, Shaw AT, Besse B, et al. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 144: 10-19.
  48. Seto T, Hayashi H, Satouchi M, et al. Lorlatinib in previously treated anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer: Japanese subgroup analysis of a global study. *Cancer Science* 2020; 111(10): 3726-3738.
  49. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 620-630.
50. Dagogo-Jack I, Oxnard GR, Evangelist M, et al. Phase II Study of Lorlatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Cancer and CNS-Specific Relapse. *JCO Precis Oncol* 2022; 6: e2100522.
  51. Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety From a Phase 2 Study in People's Republic of China. *J Thorac Oncol* 2022; 17(6): 816-826.
  52. Ou SI, Solomon BJ, Shaw AT, et al. Continuation of Lorlatinib in ALK-Positive NSCLC Beyond Progressive Disease. *J Thorac Oncol* 2022; 17(4): 568-577.
  53. Soo RA, Huat Tan E, Hayashi H, et al. Efficacy and safety of lorlatinib in Asian and non-Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: Subgroup analysis of a global phase 2 trial. *Lung Cancer* 2022; 169: 67-76.
  54. Felip Font E, Shaw AT, Solomon BJ, et al. Efficacy and safety of lorlatinib in patients (pts) with ALK1 non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with 2nd-generation ALK TKIs. *Annals of Oncology* 2017; 28: v478-v479.
  55. Shaw AT, Ou SH, Felip E, et al. Efficacy and Safety of Lorlatinib in ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (pts) with >1 Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI): a Phase 1/2 Study. *Journal of clinical oncology Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO United states* 2017; 35(15 Supplement 1) (no pagination).
  56. Solomon B, Shaw A, Ou S, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK+/ROS1+Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11): S1756.
  57. Solomon B, Shaw A, Ou S, et al. Phase 2 study of lorlatinib in patients with advanced ALK+/ROS1+ non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11): S1756.
  58. Bauer T, Shaw A, Johnson M, et al. Brain Penetration of Lorlatinib and Cumulative Incidence Rates for CNS and Non CNS Progression from a Phase 1/2 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(10): S382-S383.
  59. Peters S, Shaw AT, Besse B, et al. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes (PROs) in patients (Pts) with advanced ALK1 or ROS11 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2018; 29: viii504-viii505.
  60. Shaw AT, Martini JF, Besse B, et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and ALK kinase

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- domain mutations. *Cancer Research* 2018; 78(13).
61. Camidge DR, Solomon BJ, Felip E, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in the post second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) setting. *Annals of Oncology* 2019; 30: v608.
  62. Felip E, Solomon BJ, Besse B, et al. Safety of lorlatinib in subgroups of patients from a phase I/II trial. *Annals of Oncology* 2019; 30: v633-v634.
  63. Shaw AT, Martini JF, Besse B, et al. Early circulating tumor (ct)DNA dynamics and efficacy of lorlatinib in patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37.
  64. Bauer TM, Martini JF, Besse B, et al. Impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research* 2020; 80(16 SUPPL).
  65. Ou SI, Solomon B, Shaw A, et al. Lorlatinib in patients with ALK+ NSCLC treated beyond initial disease progression. *Annals of Oncology* 2020; 31: S842.
  66. Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. P45.08 Lorlatinib for Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety Data from a Phase 2 Study in China. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(10): S1088-S1089.
  67. Solomon BJ, Martini JF, Bearz A, et al. 1196P Pre-existing and acquired mechanisms of resistance to lorlatinib in previously treated patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2021; 32: S955.
  68. Soo R, Lin C, Kim D, et al. P84.09 Asian Subgroup Analysis of a Phase II Study Evaluating Lorlatinib Efficacy in Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(3): S660.
  69. Correction to Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study (The Lancet Oncology (2018) 19(12) (1654–1667), (S1470204518306491)(10.1016/S1470-2045(18)30649-1)). *The Lancet Oncology* 2019; 20(1): e10.
  70. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations. In: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970865>.
  71. Pfizer. A Study of Lorlatinib in ALK Inhibitor-Treated ALK-Positive NSCLC in China. In: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909971>; 2019.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

72. Smith S, Albuquerque de Almeida F, Inês M, Iadeluca L, Cooper M. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Lorlatinib Versus Chemotherapy for Patients With Second-Line or Later Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in Health* 2022.
73. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; 29(6): 1409-1416.
74. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874-886.
75. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 415-422.
76. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, et al. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 258-265.
77. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(10): 1118-1133.
78. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 108 年癌症登記報告.
79. 癌症費用排行. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D). Accessed Dec. 22, 2022

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

#### 附錄一 ALK 抑制劑之給付規定

9.50.Crizotinib (如 Xalkori)：(104/9/1、106/11/1、107/5/1、108/7/1、108/9/1、108/12/1、110/7/1、111/2/1、111/8/1)

1. 適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。(106/11/1、111/8/1)
2. 單獨使用於 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(108/9/1)
3. 須經事前審查核准後使用：
  - (1)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。
  - (2)初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告，或 ROS-1 突變檢測報告。(107/5/1、108/9/1、111/2/1)
  - (3)再次申請時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。(108/12/1)
4. Crizotinib 與 ceritinib、alectinib、brigatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。(108/7/1、108/12/1、111/8/1)
5. Crizotinib 與 entrectinib 用於 ROS-1 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耐受不良之情形外，不得互換。(110/7/1)
6. 每日最大劑量限 500mg。(108/9/1)

9.59.Ceritinib(如 Zykadia)：(106/9/1、106/11/1、108/7/1、108/12/1、111/2/1、111/8/1)

1. 適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。(108/7/1、111/8/1)
2. 須經事前審查核准後使用：
  - (1)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。
  - (2)初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告。(108/7/1、111/2/1)
  - (3)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。(108/12/1)
3. Ceritinib 與 crizotinib、alectinib、brigatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

<p>耐受不良之情形外，不得互換。(108/7/1、108/12/1、111/8/1)</p> <p>4. 每日最大劑量限 450mg。(108/7/1)</p>
<p>9.60.Alectinib(如 Alecensa)：(106/11/1、108/12/1、111/2/1、111/8/1)</p> <p>1. 適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療。(108/12/1、111/8/1)</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用：</p> <p>(1)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。</p> <p>(2)初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告。(108/12/1、111/2/1)</p> <p>(3)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。</p> <p>3. Alectinib 與 ceritinib、 crizotinib、 brigatinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。(108/12/1、111/8/1)</p> <p>4. 每日最大劑量限 1200mg。(108/12/1)</p>
<p>9.81.Lorlatinib (如 Lorviqua)：(109/6/1)</p> <p>1. 適用於在 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化且併有腦部轉移之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用。</p> <p>3. 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，若病情惡化即不得再次申請。</p>
<p>9.82.Brigatinib(如 Alunbrig)：(109/8/1、111/8/1)</p> <p>1. 適用於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌第一線治療。(111/8/1)</p> <p>(1)需經事前審查核准後使用：</p> <p>I. 每次申請事前審查之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請。</p> <p>II. 初次申請時需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30105B 規定之 ALK 突變檢測報告。</p> <p>III. 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。</p> <p>(2)Brigatinib 與 alectinib、 ceritinib、 crizotinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌第一線治療時，僅得擇一使用，除因病人使用後，發生嚴重不良反</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

應或耐受不良之情形外，不得互換。

2. 適用於在 crizotinib 治療中惡化之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。
  - (1) 需經事前審查核准後使用。
  - (2) 每次申請事前審查之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。
3. 每日最大劑量限 180mg。(111/8/1)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 11 月 29 日)		
#1	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	67,233
#2	nsclc	88,535
#3	lung cancer*	312,439
#4	lung carcinoma	185,692
#5	lung neoplasm*	324,945
#6	lung tumor*	210,810
#7	lung tumour*	26,799
#8	non small cell*	146,343
#9	nonsmall cell*	63,614
#10	non-small cell*	81,684
#11	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10)	88,674
#12	#1 OR #2 OR #11	101,955
#13	anaplastic lymphoma kinase	6,880
#14	alk	13,520
#15	anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase	6,880
#16	CD246	10
#17	CD 246	1,068
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	15,524
#19	lorlatinib* OR lorlatinib* OR lorbrena* OR lorviqua* OR PF-06463922 OR PF06463922 OR PF-6463922 OR PF6463922 OR OSP71S83EU OR TE9WI16FEU	419
#20	#12 AND #18 AND #19	290
Embase (搜尋日期：2022 年 11 月 29 日)		
#1	'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer'	208453
#2	nsclc	104796
#3	'lung cancer'/exp OR 'lung cancer'	509715
#4	'lung carcinoma'/exp OR 'lung carcinoma'	267455
#5	'lung neoplasm'/exp OR 'lung neoplasm'	526859
#6	'lung tumor'/exp OR 'lung tumor'	527863
#7	'lung tumour'/exp OR 'lung tumour'	526987
#8	'non small cell'	172149
#9	'nonsmall cell'	6953
#10	'non-small cell'	172164

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

#11	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10)	172035
#12	#1 OR #2 OR #11	218462
#13	'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase' OR (anaplastic AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma) AND ('kinase'/exp OR kinase))	13865
#14	alk	26594
#15	'anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase' OR (anaplastic AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma) AND ('receptor'/exp OR receptor) AND ('tyrosine'/exp OR tyrosine) AND ('kinase'/exp OR kinase))	3241
#16	cd246	25
#17	'cd 246'	10
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	30457
#19	'lorlatinib'/exp OR lorlatinib OR lorlatinib OR 'lorbrena'/exp OR lorbrena OR 'lorviqua'/exp OR lorviqua OR 'pf06463922'/exp OR 'pf 06463922' OR 'pf06463922'/exp OR pf06463922 OR 'pf 6463922'/exp OR 'pf 6463922' OR 'pf6463922'/exp OR pf6463922 OR osp71s83eu OR te9wi16feu	1364
#20	#12 AND #18 AND #19	896
Cochrane (搜尋日期：2022 年 11 月 29 日)		
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4878
#2	nsclc	10971
#3	lung cancer*	23196
#4	lung carcinom*	50
#5	lung neoplasm*	76
#6	lung tumor*	663
#7	lung tumour*	663
#8	non small cell*	15226
#9	nonsmall cell*	10356
#10	non-small cell*	15226
#11	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9 OR #10)	14694
#12	#1 OR #2 OR #11	15737



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

#13	alk OR "anaplastic lymphoma kinase" OR "anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase" OR "CD 246" OR "CD246"	1775
#14	lorlatinib* OR lorlatinib* OR lorbrena* OR lorviqua* OR PF-06463922 OR PF06463922 OR PF-6463922 OR PF6463922 OR OSP71S83EU OR TE9WII6FEU	54
#15	#12 AND #13 AND #14	51