



瘤利克膜衣錠 (Lorviqua)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Lorviqua	成分	lorlatinib
建議者	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	25 毫克、100 毫克		
主管機關許可適應症	適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人在使用 (1)crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制劑或(2)以 alectinib 或 ceritinib 作為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化		
建議健保給付之適應症內容	1. 適用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。 2. 需經事前審查核准後使用。 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。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同上。		
建議療程	每日一次口服 100 mg		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告針對本案目標族群 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人，綜合考量國際指引、我國上市與收載情形，與本案申請藥品具有相近治療地位之療效參考品為化學治療。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：針對晚期非小細胞肺癌病人使用 lorlatinib 的療效與安全性評估文獻，本報告尋獲一項第二期、多國多中心、開放設計、單臂臨床試驗，納入患有轉移性非小細胞肺癌且呈現 ALK 或 ROS1 基因重組的成年病人，其中 ALK 陽性病人有 228 位，分為以下 6 組，其中與本案目標病人最相近之組別為 EXP 3B 組、EXP 4 組、EXP 5 組。

1. EXP 1組(N=30)：ALK陽性、未接受過治療之病人。
2. EXP 2組(N=27)：ALK陽性、接受過crizotinib仍疾病惡化之病人。
3. EXP 3 組(N=60)分為兩組：
 - EXP 3A組(N=32)：ALK陽性、接受過crizotinib以及一種或兩種化療(不分是否於crizotinib治療前後給予)仍疾病惡化之病人。
 - EXP 3B組(N=28)：ALK陽性、接受過其他非crizotinib之ALK抑制劑±化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。
4. EXP 4組(N=65)：ALK陽性、接受過兩種ALK抑制劑±化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。
5. EXP 5組(N=46)：ALK陽性、接受過三種ALK抑制劑±化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。

試驗結果顯示 EXP 3B 組、EXP 4-5 組的客觀反應率分別為 32.1%(95% CI：15.9 至 52.4)、38.7%(95% CI：29.6 至 48.5)。安全性部分，與 lorlatinib 治療相關之常見不良事件為高膽固醇血症(81%)及高三酸甘油酯症(60%)。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中收集的兩個病友團體意見：

1. 病友對新治療的期待為能延緩癌細胞產生抗藥性的時間，有更好的療效且減低副作用。
2. 國內使用過本品的 20 位病友表示，治療使病情能穩定受控制，最常見的副作用為血脂症，另常見噁心、嘔吐和腹瀉等，但均可忍受且有處理方式。
3. 本品為口服劑型，方便性佳。

五、成本效益：

1. 建議者提供一份本土藥物經濟學研究，評估 Lorviqua[®] (lorlatinib) 相較於化學治療，用於以 ceritinib 或 alectinib 治療發生惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人的成本效用(cost-utility)，其馬可夫模型納入無惡化(progression free)、疾病惡化(progressed disease)及死亡等 3 個健康狀態，評估期間為 20 年，循環週期為 30 天，療效參數來源為建議者委外執行分析結果，成本參數則僅納入直接醫療成本，並委託國內學者以健保資料庫分析相關費用，另效用參數則是參考已

發表文獻，而基礎案例分析結果之 ICER 為 218.5 萬元/QALY。

2. 有關建議者提交之本土藥物經濟學研究，本報告認為研究主題與設計大致合宜，研究架構完整，但在療效參數的推估上，建議者採用了僅接受 crizotinib 而未使用過其他 ALK 抑制劑病人族群的數據，與本次建議給付之目標族群病人並不相符；此外，建議者並未清楚說明不良事件成本之推估方式，亦未提供模型電子檔，因此本報告難以進行驗證。

六、財務衝擊：

1. 建議者利用人口推估資料、癌症登記年報及相關研究等，預估未來五年本品使用人數為第一年 317 至第五年 355 人，並以臨床試驗之無惡化存活期中位數及本品建議價格，預估本品年度藥費為第一年約 2.87 億至第五年約 3.22 億元，而在扣除可能取代化療費用後，對健保財務影響約第一年增加 2.17 億至第五年增加 2.44 億元。
2. 本報告認為建議者之分析架構清楚且大致合理，本報告重新以民國 99 至 105 年癌登年報之第 IIIB、IV 期新發人數進行人數推估，預估未來五年本品使用人數為第一年 324 至第五年 356 人，本品年度藥費為第一年 2.94 億元至第五年 3.22 億元；此外，本報告另以健保資料庫分析資料推估可能取代的化療相關費用，以此預估本案整體財務影響為第一年增加 2.12 億元至第五年增加 2.33 億元。
3. 建議者假設本品給付後將取代化學治療的使用，但臨床專家表示約有 8 成病人在使用本品惡化後，仍會接受下一線化學治療，本品對減少化療費用支出的影響有限；因此，本報告另外進行此情境之財務影響推估，預估對健保之財務影響為第一年增加 2.77 億至第五年增加 3.04 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 109 年 1 月及 2 月藥品專家諮詢會議審議，初步建議限縮給付於「併有腦轉移之患者」。後續，建議者於同年 3 月依據健保署初核結果更新財務影響資料，依據臨床試驗結果推估腦轉移比例，推估若病人先前先使用 crizotinib 再接續使用 alectininb 或 ceritinib，發生腦轉移的機率為 75%，若病人先前僅接受過 alectininb 或 ceritinib，則發生腦轉移的機率為 46%，以此預估重新推估未來五年使用人數約為第一年 238 人至第五年 164 人，並依初核價格推估年度藥費約為第一年 2.06 億元至第五年 1.41 億元，財務影響為第一年 1.53 億元至第五年 1.05 億元。

本報告認為建議者在腦轉移發生的比例推估上尚屬合理，但因目前並無腦轉移次族群的治療效益資料可供參考，因此本報告認為在用藥時間推估上具有不確定性。本報告依據前次推估之用藥人數及用藥時間，並參考建議者本次推估之發生腦轉移機率，重新推估未來五年使用人數約為第一年 243 人至第五年 164 人，本品藥費約為第一年 2.09

億元至第五年 1.41 億元，扣除可取代的化療藥費後，財務影響為第一年 1.51 億元至第五年 1.02 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Lorviqua	-
主成分/含量	Lorlatinib 25mg、100mg	-
劑型/包裝	膜衣錠	-
WHO/ATC 碼	L01XE44	-
主管機關許可適應症	適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)病人在使用(1)crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制劑或(2)以 alectinib 或 ceritinib 作為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	100 mg QD	-
療程	持續使用直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-

具間接比較 (indirect comparison)	-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	-
目前臨床治療指引建議的首選	-
其他考量因素，請說明：	-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 108 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 CADTH 已將本案藥品排進 11 月 pERC 討論議程。
PBAC (澳洲)	至民國 108 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至民國 108 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 NICE 已正在審理中，預計明年初發表評估報告。

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。

【瘤利剋膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 109 年 03 月 25 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、 疾病治療現況

根據世界衛生組織之國際癌症研究機構所公布之 GLOBOCAN 2018 報告顯示，該年統計新發癌症個案數為 1,810 萬人，而因癌症死亡人數則為 960 萬人[1]。而肺癌佔全部癌症的第一位；根據統計，2018 年共 2,093,876 新發案例(佔 11.6%)以及共 1,761,007 人(18.4%)因肺癌死亡[1]。在臺灣，根據 2016 年公布之癌症登記報表，相較於 2015 年的 13,086 的肺癌個案發生數，2016 年上升至 13,488 個案，增加 3.07%[2]。而 2018 年因氣管、支氣管和肺癌而死亡之人口個案數為 9,388 人，佔全癌症死亡率之 39.8%，為台灣十大癌症死亡率不分性別之首[3]。

依照組織類型、治療策略以及預後反應的不同，肺癌主要可分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 兩大類，前者約佔肺癌之 15%，後者約佔 85%[4]。根據 105 年癌症登記長表資料顯示 NSCLC^a 與 SCLC 發生數各為 10,702 人與 800 人，其中 NSCLC 為第 IIIB 及 IV 期者按整併期別各佔 7% 及 54%[2]。非小細胞肺癌主要分為腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous carcinoma)、腺性鱗狀癌 (adenosquamous

^a 2015 年癌症登記年報的使用名詞：小細胞癌除外之上皮癌

carcinoma)、大細胞癌(large cell carcinoma)；其中以腺癌比例最高。國人在肺癌的流行病學表現與國外病人略微不同，如女性肺癌發生率較高；西方國家男性因肺癌死亡率約女性之 7 至 8 倍，但在國內僅 1.8 倍；亦或在歐美國家肺癌病人中 85% 為吸菸者，但在國內則不到 50%；由於大多數為腺癌，而肺腺癌的表現多以周邊型居多，早期大多無症狀，因此容易延遲診斷[4]。

非小細胞肺癌的基因突變包括表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)突變及間變性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重組、ROS1、BRAF 及 HER2 等。本案藥品即與 ALK 基因重組相關，ALK 可因基因的異常而活化，而染色體的重組則與 ALK 基因的斷裂相關，斷裂後 ALK 之 3'部分與其他基因的 5'部分連結，形成一個融合基因。而在非小細胞肺癌可見的 ALK 融合基因為 *EML4*、*KIF5B*、*KCL1* 和 *TFG*；其中又以 *EML4-ALK* 最為常見(約 80%)。ALK 基因重組的檢測共三種，螢光原位雜交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)^b、免疫組織化學染色法(immunohistochemistry, IHC)以及 PCR；而 FISH 為常用的標準方法[5]。

非小細胞肺癌的治療是依據腫瘤期別 (tumor stage)、細胞型態(histology)、分子特性(molecular characteristics)與病人體能狀態(performance status)決定。早期的 NSCLC(第 I-IIIa 期)以治癒為目標(curative intent)，主要先以手術切除後依照病理分期輔以輔助性化療或放療(adjuvant chemotherapy or radiotherapy)；但晚期 NSCLC(第 IIIb-IV 期)則難以痊癒，以緩和治療為主(palliative intent)，目標在於延長生命、維持生活品質與減少治療的副作用。而少數單一轉移(solitary metastasis)可以手術切除或根治性放療治療(definitive irradiation)[4]。

而針對 ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人之治療，國際指引建議如後：

1. 2019 年美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)之非小細胞肺癌指引[6]
 - (1) 第一線標靶治療：alectinib (優先選擇)、brigatinib、ceritinib 或 crizotinib 擇一使用。(Category 1)^c
 - (2) 針對第一線標靶治療如 crizotinib 治療後疾病惡化時建議可繼續使用 crizotinib，或是轉換接受 ceritinib、alectinib 或 brigatinib 治療；如仍持續惡化可考慮轉換成 lorlatinib。(Category 2A)^d
 - (3) 而針對第一線標靶治療如 ceritinib、brigatinib 或 alectinib 後如疾病惡

^b US FDA 於 2011 年核准 Abbott Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit 做為檢測方法

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

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

化時，除可繼續接受 ceritinib、brigatinib 或 alectinib 治療，亦可轉換成 lorlatinib。(Category 2A)

2. 2019 年歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)針對晚期轉移性非小細胞肺癌所更新指引建議[°][7]
 - (1) 針對 ALK 陽性病人建議第一線 ALK 抑制劑為 crizotinib (I, A)、ceritinib (I, B)、alectinib (I, A)或 brigatinib (I, B; EMA 尚未核准)。
 - (2) 當病人出現中樞神經症狀時，建議使用 alectinib (III, A)、brigatinib (III, B)、ceritinib (IV, B)。治療選項上的優先順序應為 alectinib 優於 crizotinib (I, A)、ceritinib 優於化療(I, B)以及 crizotinib (IV, B)、brigatinib 優於 crizotinib (I, B)。
 - (3) 針對 ALK 陽性病人且接受過 crizotinib 而疾病惡化之病人，建議給予 alectinib (I, A)、ceritinib (I, A)、brigatinib (III, A)或 lorlatinib (III, A)。
 - (4) 而針對使用第二代 ALK 抑制劑後仍疾病惡化之病人，建議使用 lorlatinib (III, A)。

本案藥品 lorlatinib 為第三代 ALK 抑制劑，其化學結構中的巨環化合物(macrocylic)與之前其他兩代的 ALK 抑制劑之非環狀化合物(acyclic)不同。前幾代容易產生抗藥性，但本案藥品能藉由優化化學結構、提高親脂性，提升穿透血腦障壁(brain blood barrier, BBB)功能而改善中樞神經的症狀。Lorlatinib 能克服其他 ALK 抑制劑 ceritinib、alectinib、brigatinib)所造成的抗藥性，根據一項研究顯示，使用 crizotinib 後約 20%會產生抗藥性。反觀，在使用第二代 ALK 抑制劑後約超過一半的病人都會產生抗藥性。經 Ceritinib 治療後，約 54%的檢體被測出抗藥性，其中 17%有超過兩種以上的基因突變；最常見的是 ALK G1202R(21%)和 F1174C/L(16.7%)。使用 alectinib 治療後，最常見的突變也是 G1202R(29%)；而使用 brigatinib 治療後，產生抗藥性的比例約 71%，與前兩者相似的是，最常

[°] ESMO 採用的證據等級(Levels of evidence)與建議等級(Grades of recommendation)如下：

Levels of evidence

- I. Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well conducted randomised trials without heterogeneity
- II. Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials demonstrated heterogeneity
- III. Prospective cohort studies
- IV. Retrospective cohort studies or case-control studies
- V. Studies without control group, case reports, expert opinions

Grades of recommendation

- A. Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B. Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C. Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events and costs, ...), optional
- D. Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E. Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

見的突變亦為 G1202R。Lorlatinib 是唯一可對抗呈現 G1202R 的 ALK 抑制劑基因突變的藥品。此外，該研究亦顯示 crizotinib 與其他第二代的抗藥性不同[8, 9]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 lorlatinib (Lorviqua[®])獲得主管機關核可適應症為「適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人在使用(1)crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制劑或(2)以 alectinib 或 ceritinib 作為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化」。但本適應症是依據腫瘤反應率及反應持續時間獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。本次申請納入健保給付條件為：

1. 適用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。
2. 需經事前審查核准後使用。
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。

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[10]進行搜尋，查獲本案藥品 lorlatinib 之 ATC 代碼為 L01XE44，屬於 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ ANTINEOPLASTIC AGENTS / OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS/ Protein kinase inhibitors 類別，同類別共 47 筆資料；其中 crizotinib (L01XE16)、ceritinib (L01XE28)、alectinib (L01XE36) 以及 brigatinib (L01XE43)與本案藥品相似，為 ALK 抑制劑，治療非小細胞肺癌。

其次在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[11]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：晚期非小細胞肺癌」共查獲 20 筆資料，除本案藥品外，另有 alectinib、ceritinib、crizotinib、brigatinib、dabrafenib、tremetinib、pembrolizumab、nivolumab、durvalumab。另外鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌」共查獲 17 筆資料，其中包括 pemetrexed、docetaxel、paclitaxel 等藥品。綜合國際指引、我國許可適應證及健保給付現況，與本案藥品相近治療地位之藥品如表三所示：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位	健保現行給付條件
L01BA04 Pemetrexed	1.併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞癌(顯著鱗狀細胞	注射劑 /100mg 、500mg	9.26.Pemetrexed (如 Alimta)： (95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、106/11/1)

	<p>組織型除外)之第一線化療用藥。 2.單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。 3.單一藥物是治療局部或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。 4.與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。</p>	<p>1. 限用於</p> <p>(1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</p> <p>(2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀組織型除外)之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1)</p> <p>(3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。(98/9/1)</p> <p>2.每 4 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(103/4/1、103/9/1、106/11/1)</p>
<p>L01CD01 Paclitaxel</p>	<p>轉移性乳癌 ABRAXANE 用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種 anthracycline。非小細胞肺癌：對於無法手術或放射治療的患者，ABRAXANE 併用 carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。胰腺癌 ABRAXANE 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。</p>	<p>凍晶注射劑/ 30mg、60mg、90mg、100mg、150mg、300mg</p> <p>9.5.Paclitaxel 成分注射劑： (88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1)</p> <p>9.5.1.Paclitaxel 成分注射劑： (108/11/1)</p> <p>限用於</p> <p>1.晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)</p> <p>2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)</p> <p>3.已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。(91/4/1、94/1/1)</p> <p>4.腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)</p> <p>5.卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)</p>

			<p>9.5.2.Albumin-based paclitaxel (如 Abraxane) : (108/11/1)</p> <p>限併用 gemcitabine, 做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。</p>
<p>L01CD02 Docetaxel</p>	<p>乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。</p> <p>(一)乳癌：1、單獨使用，適用於治療局部晚期或轉移性且前次化學治療失敗之乳癌患者。2、與 capecitabine 併用於治療對化學治療包括 anthracycline 無效之局部晚期或轉移性乳癌患者。3、與 doxorubicin 併用適用於局部晚期或轉移性乳癌且先前未曾接受過化學治療之患者。4、與 trastuzumab 併用，可用於治療腫瘤 HER2 過度表現且先前未曾接受過化學治療之轉移性乳癌患者。5、與 doxorubicin 和 cyclophosphamide 併用適用於可手術切除具有淋巴結轉移及無淋巴結轉移乳癌患者之術後輔助療法。對於可接受手術切除且無淋巴結轉移乳癌患者，輔助療法僅限用於遵照國際標準對早期乳癌之主要治療方式建議接受化學治療病患。(二)非小細胞肺癌：1、適用於對鉑之化學療法治療失敗之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。2、與 cisplatin 併用適用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。</p>	<p>注射劑/ 20mg、 80mg</p>	<p>9.3.Docetaxel : (87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1)</p> <p>1.乳癌：</p> <p>(1)局部晚期或轉移性乳癌。</p> <p>(2)與anthracycline合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)</p> <p>(3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide併用 doxorubicin的化學輔助療法。(101/9/1)</p> <p>2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3.前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。</p> <p>4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與cisplatin及5-fluorouracil併用，作為放射治療前的引導治療，限使用4個療程。(100/1/1)</p> <p>5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)</p>

	<p>本品與 carboplatin 併用為另一含鉑之治療選擇。</p> <p>(三)前列腺癌：與 prednisone 或 prednisolone 併用適用於荷爾蒙治療無效之轉移性前列腺癌。</p> <p>(四)胃腺癌：與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於晚期胃腺癌患者、包括胃食道接合處之腺癌，且先前未曾接受過化學治療之患者。</p> <p>(五)頭頸癌：與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用適用於頭頸局部進行鱗狀細胞癌患者放射治療前之引導性化療。</p>		
L01BC05 Gemcitabine	<p>非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌、GEMCITABINE 與 PACLITAXEL 併用，可使用於曾經使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。用於曾經使用含鉑藥物(PLATINUM-BASED)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。</p>	<p>凍晶注射劑/ 200mg 、 1000mg</p>	<p>9.4.Gemcitabine (如 Gemzar) : (92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1) 限用於 1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。 2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1) 3.Gemcitabine與paclitaxel併用，可使用於曾經使用過anthracycline之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1) 4.用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少6個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1) 5.無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。(105/2/1)</p>
L01XA01 Cisplatin	<p>抗惡性腫瘍劑。</p>	<p>注射劑/ 50mg、 100mg</p>	<p>未訂定給付條件</p>
L01CA04 Vinorelbine	<p>非小細胞肺癌、轉移性乳癌。</p>	<p>注射劑 /10mg 、50mg</p>	<p>9.9.Vinorelbine : (91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1) 1.限用於：</p>

		軟膠囊 劑 /20mg 、30mg	(1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。 (2)病理分期第二期及第三期前半(stageII & stageIIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多使用4療程(106/11/1)。 2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。
L01XE44 Lorlatinib (本案藥品)	LORVIQUA 適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人在使用(1)crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制劑或(2)以 alectinib 或 ceritinib 做為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化。	膜衣錠 /25mg 、100mg	建議收載中

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 CADTH 已將本案藥品排進 11 月 pERC 討論議程。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 NICE 已正在審理中，預計明年初發表評估報告。
其他實證資料	至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 SMC 已正在審理中，預計明年初發表評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

在加拿大 CADTH 公開網站[12]搜尋「lorlatinib」，至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但已見 CADTH 將其排進 11 月 pERC 討論議程。

(二) PBAC (澳洲)

在澳洲 PBAC 公開網站[13]搜尋「lorlatinib」，至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告。

(三) NICE (英國)

在英國 NICE 公開網站[14]搜尋「lorlatinib」，至 2019 年 10 月 25 日止未查獲相關醫療科技評估報告；但 NICE 已接受建議者送件且進行審理中，預計明年初發表評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭)

在蘇格蘭 SMC 公開網站[15]搜尋「lorlatinib」，至 2019 年 10 月 25 日止並未查獲相關醫療科技評估報告；但 SMC 已接受建議者送件且進行審理中，預計明年初發表評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：ALK 陽性晚期非小細胞肺癌 排除條件：非 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌
Intervention	lorlatinib
Comparator	不設限

Outcome	不設限
Study design	Randomized controlled trials, clinical trials, systematic review and meta-analysis.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 29 日，以「lorlatinib」、「advanced or metastatic non-small cell lung cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 電子資料庫上，「lorlatinib」、「advanced or metastatic non-small cell lung cancer」等關鍵字進行搜尋共得到 24 篇文獻，進一步從中篩選獲得 2 篇隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字及條件之相關文獻，共得 148 篇文獻，進一步從中篩選獲得 RCT 及臨床試驗 21 篇、統合分析(meta-analysis)及系統性文獻回顧(systematic review)2 篇。於 Cochrane Library 搜尋是否有針對「lorlatinib」、「advanced or metastatic non-small cell lung cancer」之 Cochrane Reviews 文獻類型，並未找到相關文獻。

合併以上三個文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻後，共納入 3 篇臨床試驗文獻作為參考。

臨床試驗

I. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial[16]

Shaw 等人於 2017 年發表之多國多中心、第一期、單臂及開放設計臨床試驗。收納的試驗族群為 ALK 陽性或 ROS1 陽性的晚期非小細胞肺癌病人。試驗族群每日口服一次 lorlatinib 10 至 200mg 或每日口服兩次 lorlatinib 35 至 100mg (21 天為一週期)。此試驗評估 lorlatinib 之安全性、最高耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)以及抗腫瘤活性。

結果顯示，納入試驗的 54 位病人中，41 位為 ALK 陽性(77%)，12 位為 ROS1 陽性(23%)，1 位的 ALK 及 ROS1 狀態未被確認；39 位病人出現腦轉移。常見的不良事件為高膽固醇血症(72%)、高三酸甘油脂症(39%)、周邊神經病變(39%)、周邊水腫(39%)。ALK 陽性病人客觀反應率(objective response rate, ORR)為 46% (95%CI: 31 至 63)；ROS1 陽性病人(其中包含 7 位已使用過 crizotinib)之 ORR 為 50% (95%CI: 21 至 79)；無論是腦轉移或是具抗藥性病人皆對 lorlatinib 有反應。由於未測得最高耐受劑量，因此建議在第二期試驗給予每日一次口服 lorlatinib

100 mg。

小結

在這第一期藥物增量的試驗中，lorlatinib 對晚期 ALK 陽性或 ROS1 陽性之非小細胞肺癌具全身性及顱內療效，其中多數的病人都有中樞神經系統的轉移以及使用過兩種以上的 TKI 抑制劑但失敗的情形。因此，lorlatinib 也許可以提供對現行已經有的二代 ALK 抑制劑且具抗藥性另一個有效治療選項。

II. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study[17]

Solomon 等人於 2018 年公布之第二期、多國多中心、開放設計、單臂臨床試驗結果。納入條件為經組織學或細胞學證實為轉移性非小細胞肺癌且呈現 ALK 或 ROS1 基因重組的成年病人，無症狀且未經治療或經治療的中樞神經系統轉移亦可納入評估，且 ECOG performance status 0-2 及骨髓、胰臟、腎臟、肝臟功能正常。排除條件為，脊椎壓迫、任何正在進行之細菌性、菌類或病毒性感染、嚴重心臟疾病、其他疾病如無法控制之高血糖所造成的急性胰臟炎亦或是結石、間質性肺病、精神疾病、3 年內曾罹患其他癌症、急性腸胃炎、慢性腹瀉、胃間隔術或胃繞道術、心臟衰竭等。

病人(N=275)被分為 6 組，以下為各組病人特性：

- (1) EXP 1 組(N=30)：ALK 陽性、未接受過治療之病人。
- (2) EXP 2 組(N=27)：ALK 陽性、接受過 crizotinib 仍疾病惡化之病人。
- (3) EXP 3 組 (N=60)：分為兩組：
 - EXP 3A 組(N=32)：ALK 陽性、接受過 crizotinib 以及一種或兩種化療(不分是否於 crizotinib 治療前後給予)仍疾病惡化之病人。
 - EXP 3B 組(N=28)：ALK 陽性、接受過其他非 crizotinib 之 ALK 抑制劑 ± 化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。
- (4) EXP 4 組(N=65)：ALK 陽性、接受過兩種 ALK 抑制劑 ± 化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。
- (5) EXP 5 組(N=46)：ALK 陽性、接受過三種 ALK 抑制劑 ± 化療(不限次數)仍疾病惡化之病人。
- (6) EXP 6 組(N=47)：ROS1 陽性、接受過任何治療仍疾病惡化之病人。

病人需持續 21 天(一個治療週期)接受每日一次口服 lorlatinib 100mg；追蹤時間為第 1、8、15 及 21 天，之後轉為每 3 週追蹤一次、達到 38 個治療週期後可降至每 6 星期回診追蹤一次。治療時間前 30 個月每 6 星期病人須由影像學追蹤(CT scan 或 MRI)，之後改為每 12 個星期追蹤至疾病惡化為止。主要療效評估

指標為腫瘤客觀反應(objective tumor response)^h以及顱內腫瘤反應(intracranial tumor response)。次要療效評估指標為：反應持續時間(duration of response)ⁱ、顱內反應持續時間、腫瘤初始反應時間(time to first tumor response)^j、無疾病惡化存活(progression free survival)、安全性與耐受性、病人心情上的變化、是否出現自殺傾向、行為上的變化、是否出現認知異常等。本文獻呈現全部 ALK 陽性病人(EXP 1–EXP5)之療效^k以及全 6 組(EXP1–EXP6)之安全性評估，結果顯示：

表四、ALK 陽性病人療效結果[17](EXP 1 至 EXP 5)

	EXP 1	EXP 2-3A	EXP 3B	EXP 4-5*	pooled EXP 2-5
整體反應分析					
病人數	30	59	28	111	198
最佳客觀反應					
完全反應§	1(3%)	1(2%)	1(4%)	2(2%)	4(2%)
部分反應§	26(87%)	40(68%)	8(29%)	41(37%)	89(45%)
疾病穩定	2(7%)	10(17%)	10(36%)	38(34%)	58(29%)
客觀疾病惡化	1(3%)	6(10%)	7(25%)	20(18%)	33(17%)
無法辨識	0	2(3%)	2(7%)	10(9%)	14(7%)
確診客觀反應 病人數 (% ; 95% CI) †	27 (90.0%; 73.5–97.9)	41 (69.5%; 56.1–80.8)	9 (32.1%; 15.9–52.4)	43 (38.7%; 29.6–48.5)	93 (47.0%; 39.9–54.2)
中位數腫瘤初 始反應時間 月(IQR)	1.4 (1.3–2.7)	1.4 (1.3–2.6)	1.4 (1.4–2.7)	1.4 (1.4–2.9)	1.4 (1.3–2.7)
中位數整體腫 瘤反應持續時 間 月(95% CI) ‡	NR (10.0–NR)	NR (11.1–NR)	NR (4.1–NR)	NR (5.5–NR)	NR (11.1–NR)
中位數追蹤反 應時間 月(IQR)※	6.9 (5.6–12.5)	6.9 (4.2–7.0)	7.0 (5.6–8.3)	7.2 (5.6–9.8)	6.9 (5.6–8.3)
顱內反應分析					
病人數 ‖	3	23	9	49	81
顱內最佳客觀反應					
完全反應§	0	5(22%)	1(11%)	10(20%)	16(20%)

^h Objective tumor response: confirmed complete response or partial response

ⁱ Duration of response: time from the first documentation of objective tumour response to the first documentation of disease progression or to death from any cause.

^j Time to first tumor response: time from first dose to first documentation of objective tumour response

^k ROS1 陽性病人療效結果(EXP 6 組)將個別發表於另一篇文獻

	EXP 1	EXP 2-3A	EXP 3B	EXP 4-5*	pooled EXP 2-5
部分反應§	2 (67%)	15 (65%)	4 (44%)	16 (33%)	35 (43%)
疾病穩定	1 (33%)	3 (13%)	0	17 (35%)	20 (25%)
客觀疾病惡化	0	0	3 (33%)	4 (8%)	7 (9%)
無法辨識	0	0	1 (11%)	2 (4%)	3 (4%)
確診客觀顱內 反應病人數 (% ; 95% CI) †	2 (66.7%; 9.4–99.2)	20 (87.0%; 66.4–97.2)	5 (55.6%; 21.2–86.3)	26 (53.1%; 38.3–67.5)	51 (63.0%; 51.5–73.4)
中位數顱內腫 瘤初始反應時 間 月 (IQR)	2.0 (1.2–2.7)	1.4 (1.3–1.4)	1.4 (1.4–2.6)	1.4 (1.3–3.1)	1.4 (1.3–2.7)
中位數整體顱 內腫瘤反應持 續時間 月(95% CI)‡	NR (NR–NR)	NR (8.4–NR)	NR (4.1–NR)	14.5 (6.9–14.5)	14.5 (8.4–14.5)

EXP1 未接受治療病人群；EXP2-3A 曾接受 crizotinib 合併或不合併化療病人群；EXP 3B 曾接受非 crizotinib 之 ALK 抑制劑合併或不合併化療病人群；EXP 4-5 曾接受 ≥2 種 ALK 抑制劑合併或不合併化療病人群；pooled EXP 2-5 曾接受 ≥1 種 ALK 抑制劑合併或不合併化療病人群。

*Lines of therapy; if the same TKI was given twice, it was counted as two previous lines of treatment.

§ confirmed response

† Using exact method based on binomial distribution

‡ Using Brookmeyer and Crowley method

※ Estimates are based on the reverse Kaplan-Meier method with 95% CIs based on the Brookmeyer and Crowley method

|| Number of patients with at least one measurable CNS lesion at baseline.

NR: Not reported

在安全性分析上，共 184 位接受至少一種 ALK 抑制劑治療病人，這些病人對於生活品質改善的反應大多為「改善許多」(72 位，39%)或「穩定維持」(78 位，42%)。而與 lorlatinib 治療相關之常見不良事件為高膽固醇血症(N=224/275, 81%)、高三酸甘油酯症(N=166, 60%)、水腫(N=119, 43%)以及周邊神經病變(N=82, 30%)。大多數不良反應皆為輕度(grade1-2)，少數為 grade 3 不良反應。最常見的 grade 3-4 不良反應為高膽固醇血症以及高三酸甘油酯症(各為 N=43, 16%)。其中共 19 位病人(7%)通報嚴重不良反應；最常見的原因是認知異常(N=2, 1%)。在 275 位病人中，共 83 位(30%)曾經中斷治療以及 61 位(22%)曾經減少劑量；中斷治療以及減少劑量最常見原因為水腫(6%以及 7%)。永久中斷治療病人數極少(N=7, 3%)，其原因是發生認知異常。同樣的，在 275 位病人中共 107 位病人(39%)

通報過中樞神經相關症狀，常見原因為認知改變(N=62, 23%)、情緒變化 (N=60, 22%)以及口語表達能力改變(N=23, 8%)，大多為輕度不良反應。

小結

針對未接受過治療以及至少接受過一線 ALK 抑制劑病人，lorlatinib 對於顱內腫瘤最高可達到 87%的客觀反應率以及最高 69.5%之整體客觀反應率。而對於未接受過治療之病人能達到 90%的整體客觀反應率以及 66.7%的顱內容觀反應率。對於接受第一代的 crizotinib 或其他第二代的 ALK 抑制劑且疾病惡化之 ALK 陽性病人，lorlatinib 可望提供後續治療的另一選項。

III. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor[18]

此為韓國於 2019 年發表之臨床試驗，共納入 12 位病人確診晚期非小細胞肺癌，其中 10 位病人(83%)為 ALK 陽性，其餘 2 位病人(17%)為 ROS1 陽性。試驗中 lorlatinib 是以恩慈療法為理由申請，12 位病人中有 1 位病人因嚴重肺炎而無法接受 lorlatinib，且於治療 5 天後死亡，因此並無法將其納入分析。剩下 11 位病人接受每日一次口服 lorlatinib 100mg。

病人特性為中位數年齡 55 歲(36-76 歲)，大部分病人為女性(67%)且非吸菸者(67%)。12 位病人中僅一位為鱗狀細胞癌，其他病人為腺癌。8 位病人在納入試驗時已有腦轉移(67%)，其中 5 位病人曾接受腦部放射線治療。全部 12 位病人皆曾接受第一線 crizotinib 治療後(中位數治療時間為 17.3 個月[2.3-51.1 個月])，在第一線治療疾病惡化後，10 位 ALK 陽性病人繼續接受第二線 ALK 抑制劑，如 alectinib、ceritinib 或 brigatinib，中位數治療時間為 9.6 個月(2.4-21.5 個月)。另 2 位 ROS1 陽性病人並未接受第二線 ALK 抑制劑。在接受第一線 crizotinib 治療後，無論是 ALK 或 ROS1 陽性病人皆呈現 100%的客觀反應率。但接受第二線 ALK 抑制劑之 ALK 陽性病人，僅達到 70%的客觀反應率。

在 ALK 陽性的病人中，最後僅有 9 位接受(1 位因肺炎被排除)lorlatinib 治療，其中共 6 位(67%)達到部分反應，2 位(22%)達到疾病穩定。而 ROS1 陽性病人在接受 lorlatinib 治療後，1 位達到部分反應，另 1 位達到疾病穩定。接受 lorlatinib 後，中位數腫瘤初始反應時間為 1.6 個月(1.3 至 2.1 個月)。11 位病人之中位數治療時間為 5.8 個月(1.3 至 16.5 個月)，中位數反應時間為 5 個月(1 至 15.1 個月)。中位數無疾病惡化存活期為 6.5 個月(1 至 16.5 個月)，而中位數整體存活期尚未達到。在腦轉移的病人中有 3 位可以影像學追蹤腫瘤大小，在接受治療後，1 位病人(33%)達到完全反應，2 位(67%)達到部分反應，顱內腫瘤對於治療反應達 100%。

在安全性評估上，最常見不良事件為高膽固醇血症(83%)，在出現輕度不良反應(grade1-2)時並未降低劑量。

小結

本研究為第一項分析 lorlatinib 用於罹患晚期非小細胞肺癌之亞洲族群之療效與安全性。相較於 crizotinib 以及 alectinib，lorlatinib 為第三代 ALK/ROS1 抑制劑，可輕易穿透 BBB 到達腦部，作用於腦部的腫瘤。相較於其他已發表之臨床試驗(當時為第一期臨床試驗，客觀反應率為 42%，中位數反應時間為 11.7 個月)，本臨床試驗的客觀反應率為 64%、疾病控制率為 91%以及中位數反應時間為 5 個月，雖然後者看起來比另一個臨床試驗具差異性，但這可能是因追蹤時間較短所導致。雖然最常見的不良事件如高膽固醇血症占多數(83%)，但這些病人並不需要使用降膽固醇藥品，亦不需要降低或中斷 lorlatinib 治療。對於 ALK 陽性病人且罹患晚期非小細胞肺癌病人，lorlatinib 可望延長存活時間。

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供 3 篇文獻、1 篇摘要及 2 篇委託研究以供本報告參考。除了摘要外，3 篇文獻中，臨床試驗已於前述；1 篇描述第三代 ALK 抑制劑的結構以及 lorlatinib 相關臨床地位與治療設計[19]，研究顯示，由於 lorlatinib 的新設計可使其展現高度抗腫瘤的活性，且由於容易穿透 BBB，可讓其作用於顱內腫瘤，優於其他 TKI 抑制劑，可望對未來 TKI 抑制劑的臨床地位以及病人未滿足之需求帶來更多的治療選擇；另 1 篇則為了探究如何克服腫瘤對第二代 ALK 抑制劑的抗藥性的策略，分析了 103 個使用 ALK 抑制劑後疾病仍惡化的檢體，同時檢測新一代 ALK 抑制劑(lorlatinib)在 ceritinib 抗藥性之相關活性，該研究證明 lorlatinib 可對抗所有單一抗藥性，且是唯一可保留活性對抗 G1202R 的 ALK 抑制劑[9]。另兩篇委託研究，因為未公開發表，故不在此敘述。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

本案藥品 lorlatinib (Lorviqua[®])獲得主管機關核可適應症為「適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人在使用(1)crizotinib 和後續至少一種其他的 ALK 抑制劑或(2)以 alectinib 或 ceritinib 作為第一種 ALK 抑制劑治療非小細胞肺癌發生惡化」。本次申請納入健保給付條件為：

1. 適用於 ceritinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非

小細胞肺癌患者。

2. 需經事前審查核准後使用。
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。

由於在本案藥品評估期間中，alectinib (Alescensa[®])經 10 月藥品共同擬訂會議討論通過修訂給付為第一線用藥，且三種第一線用藥 crizotinib、alectinib、ceritinib 間僅能擇一使用。查詢各指引針對第二代 TKI 抑制劑使用後疾病惡化之建議用藥時，多為本案藥品亦或是化療，因此以本次申請條件而言，本案藥品之合適比較品為化療。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

目前本案藥品尚在各主要醫療科技評估組織進行評估中(澳洲 PBAC 並未查獲任何討論本案藥品相關議程)，尚未有最終給付建議。

(三) 相對療效與安全性

與本案相關之臨床試驗為一項第二期、多國多中心、開放設計、單臂臨床試驗。共納入 275 位病人，將其分為 6 組，最後一組為 ROS1 陽性病人，其療效成果將於個別文獻發表，因此此試驗僅納入 5 組(EXP 1-EXP 5)進行療效分析，但於安全性分析納入全 6 組。

結果顯示，在未接受過治療之 ALK 陽性病人中，全身性腫瘤客觀反應率為 90%，而顱內腫瘤客觀反應率為 67%。而對於接受過 crizotinib、非 crizotinib 之其他 ALK 抑制劑合併化療與否，其(pooled EXP 2-5)整體腫瘤客觀反應率為 47% 而顱內腫瘤客觀反應率為 63%。中位數整體腫瘤初始反應時間於各組反應皆為 1.4 個月；而中位數顱內腫瘤初始反應時間於 EXP1 組為 2 個月，其他各組皆為 1.4 個月。在安全性分析上，共 184 位接受至少一種 ALK 抑制劑治療病人，這些病人對於生活品質改善的反應大多為「改善許多」(72 位，39%)或「穩定維持」(78 位，42%)。與 lorlatinib 治療相關之常見不良事件為高膽固醇血症(81%)、高三酸甘油脂症 (60%)、水腫(43%)以及周邊神經病變 (30%)。最常見的 grade 3 至 4 不良反應為高膽固醇血症以及高三酸甘油脂症(各為 16%)。共 19 位病人(7%)通報嚴重不良反應；最常見的症狀是認知異常(1%)。在 275 位病人中，共 83 位(30%)曾經中斷治療以及 61 位(22%)曾經減少劑量；中斷治療以及減少劑量最常見原因為水腫(6%以及 7%)。永久中斷治療病人數極少(3%)，其原因是認知異常。

(四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份本土情境的藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品 Lorviqua® (lorlatinib) 相較於化學治療，用於以 ceritinib 或 alectinib 治療發生惡化病人之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的成本效用(cost-utility)。研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	用於曾接受一種或一種以上 ALK 抑制劑治療發生惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病人(不包含僅接受 crizotinib 而未使用過其他 ALK 抑制劑者)
介入策略	lorlatinib
比較策略	pemetrexed 合併含鉑化療(cisplatin 或 carboplatin)
模型架構	使用分段存活模型(partitioned survival model)，疾病狀態分為無惡化(progression free)、疾病惡化(progressed disease)及死亡(death)，以 30 天為一週期
評估期間	以終生為評估期間，模型中設定為 20 年
折現	對成本與效果折現，折現率設定為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境敏感度分析

由於 lorlatinib 僅有一單臂(single-arm)、第二期臨床試驗，此研究透過母數存活函數(parametric survival curve)來外推試驗追蹤期間之後的 OS 與 PFS，相對療效參數則引用建議者委外執行之 matching-adjusted indirect comparisons(MAIC)分析結果；成本部分僅納入直接成本，包含藥品、靜脈注射、追蹤治療、後續治療、臨終照護等費用，本品藥費係根據臨床試驗中病人的使用劑量分布來計算，並委託國內學者分析健保資料庫中目標族群的相關醫療費用；效用參數來自 lorlatinib 試驗期間收集無惡化期的生活品質，並參考已發表文獻中不同疾病狀態之效用值。

基礎分析結果顯示，lorlatinib 相較於化學治療，其 ICER 值為每增加一經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 預估會增加健保醫療費用約 218.5 萬元；從單因子敏感度分析結果可知，追蹤治療費用、折現率及效用值參數對分析結果較具影響力；在情境敏感度分析中，增加 lorlatinib 藥價、

使用 pemetrexed 學名藥會使本品 ICER 值增加。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為研究主題與設計大致合宜，研究架構完整，模型所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源，建議者另有提供 MAIC 完整報告內容，有助於相關參數之驗證。惟該報告仍有部分疑義與限制，可能使結果在反映我國情境上有不確定性或資訊受侷限情形，相關評論如後：

- (1) 基礎分析的相對療效參數係引用 lorlatinib 試驗中病人族群為 EXP 2-3A(僅接受 crizotinib 而未使用過其他 ALK 抑制劑) 之 MAIC 分析結果，與本案擬給付之目標族群 EXP 3B-5 (曾接受 crizotinib 以外的 ALK 抑制劑如 ceritinib、alectinib，或 2 種以上 ALK 抑制劑) 不相符；建議者雖於模型中假設各病人族群間的化療療效、相對療效為相同，然而從既有文獻可知，pemetrexed 用在 crizotinib 後與用在第二代 ALK 抑制劑後之 PFS 有所差異[20-22]，故本報告認為此假設具不確定性，且建議者亦未於情境分析中呈現調整相對療效參數的結果。本報告認為應於基礎分析中選擇符合本案目標族群之參數進行分析，以確實反映我國給付情境。
- (2) 不良事件成本之推估方式較不明確，若係以不良事件發生率與期間來估算，建議者未進一步說明費用部分的參考來源及推估結果；若係將其合併計算至追蹤治療費用，報告中僅呈現不同疾病狀態之總成本，然而介入策略與比較策略在各不良事件的分布有所差異，所衍生出的費用可能有所不同，報告中對此未有相關說明。本報告認為不良事件成本推估之正確性仍有待確認。
- (3) 相對療效、安全性相關參數取自國外臨床試驗，由於尚未有公開文獻探討或證實種族間是否具顯著差異，故較難瞭解國外數據引用於我國之適切性。本報告考量各相關試驗及 MAIC 配對後之樣本中約有 20 至 30% 為亞裔族群，認為在可接受範圍。

綜合上述，建議者提出之成本效用分析研究主題與設計符合建議者主張且合理，然而模型中所用之參數在品質與反映國情適切程度上仍有部分限制之處，整體資訊參考程度有限，僅能部分反映 lorlatinib 在我國情境下用於 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的成本效益。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2019 年 10 月 25 日止查無資料，但已見 CADTH 將本案藥品排進 11 月 pERC 討論議程。

2. PBAC (澳洲)

至 2019 年 10 月 25 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2019 年 10 月 25 日止查無資料，預計於 2020 年 3 月公告評估結果。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2019 年 10 月 25 日止查無資料，預計於 2020 年第一季公告評估結果。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法

說明如下：

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

Population	納入條件：non-small cell lung cancer 排除條件：未設限
Intervention	lorlatinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 10 月 25 日，以 lorlatinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，並無查獲相關經濟研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據我國 2016 年癌症登記年報[2]，「肺、支氣管及氣管」部位癌症之發生率為第三位，僅次於乳癌及結直腸癌，當年度發生人數為 13,488 人；死亡率則位

居第一，共9,372人死於此類型惡性腫瘤。肺癌主要分為小細胞肺癌（small cell lung cancers, SCLC）與非小細胞肺癌（non-small cell lung cancers, NSCLC），並以非小細胞肺癌為主，當年度共11,225人，其中第IIIB、IV期者各佔6%、52%。第IV期非小細胞肺癌新發個案之治療方式，以標靶治療(31.3%)、化療(17.1%)、非同步放療與標靶治療（10.6%）為最多。根據衛生福利部中央健康保險署之統計[23]，2018年氣管、支氣管和肺癌之就醫人數為65,960人，合計醫療費用約為150億元，其中藥費約69.6億元。

(二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，則本報告建議核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為 L01XE44[10]，屬「L01X：other antineoplastic agents」的「L01XE：protein kinase inhibitors」類，而同屬此類的藥品尚有另外 46 項。經查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁[24]，其中有 6 種成分獲健保給付於非小細胞肺癌，包含 gefitinib、erlotinib、afatinib、crizotinib、certinib、alectinib，而給付於 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者僅有 crizotinib、certinib、alectinib。由於本案藥品申請之適應症內容為「在 certinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受者」，故上述 3 項藥品之臨床治療地位與本品不同。綜合上述，本報告認為本案藥品無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

針對 Lorviqua[®] (lorlatinib) 納入健保給付用於「在 certinib 或 alectinib 治療中惡化或無法耐受之 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」，建議者考量前一線藥品 alectinib 於近一年內可能改變給付為第一線 ALK TKI 用藥，進而影響本品的給付定位，故分別分析下列兩種情境之財務影響：

- (1) 情境一：alectinib 仍給付為第二線用藥，本品做為第二、三線治療；
- (2) 情境二：alectinib 改變給付為第一線用藥，本品做為第二線治療。

由於在本案藥品評估期間，alectinib 經 2019 年 10 月藥品共同擬訂會議討論已通過修訂給付為第一線用藥，且三種 ALK 抑制劑 crizotinib、certinib、alectinib 僅得擇一使用，故本報告僅呈現情境二之分析結果及評論。

建議者估計本品納入給付做為第二線 ALK TKI 用藥時，於 2020 至 2024 年，

本品使用人數為 317 至 355 人，年度藥費約為第一年 2.87 億元至第五年 3.22 億元，總額財務影響約為第一年增加 2.17 億元至第五年 2.44 億元。其採用之主要假設與理由如後：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品納入健保給付後，將取代化療藥物「pemetrexed 併用 cisplatin」之部分市場。

2. 符合給付條件之病人數推估

建議者根據國發會之人口推計數據，以及癌症登記年報之肺癌發生率、非小細胞肺癌佔比、第 IIIB 與 IV 期佔比推估肺癌晚期新發人數，並參考國外文獻計算早期病患發生遠端復發之人數，藉此推估晚期 NSCLC 病人數；建議者進一步以接受藥物治療比例、接受 ALK 基因檢測率、本土 ALK 基因突變比例(4.7%)[25]，推估 ALK 陽性晚期 NSCLC 之用藥人數。

由於本品做為 ceritinib、alectinib 之接續治療，建議者依照市場觀察，假設 ceritinib、alectinib 於第一線用藥市場之市佔率分別為 10%、90%，並根據此二藥品之臨床試驗中病人因死亡而中斷治療之參數，推估未來五年可接受本品做為第二線治療之病人數約第一年 330 人至第五年 370 人。

3. 本品使用人數推估：建議者預期僅有少部分病人不接受本品治療，在市佔率為 95% 的假設下，推估本品使用人數為第一年 317 人至第五年 355 人。

4. 本品年度藥費：建議者根據 lorlatinib 第二期臨床試驗中，符合給付適應症之病人族群 EXP 3B，於試驗期間之劑量分佈來計算藥費，並以其無惡化存活期中位數(5.5 個月)做為本品的使用療程。依建議給付價計算後，估計本品年度藥費約為第一年 2.87 億元至第五年 3.22 億元。

5. 可取代之年度藥費：建議者預期本品將取代化療組合「pemetrexed 併用 cisplatin」。其以肺癌病人性別比例加權計算體表面積，並依化療之仿單建議用法計算每療程藥費，使用療程則根據國外文獻摘要中目標族群接受化療的無惡化存活期中位數(2.9 個月)[26]，約為 4 個化療療程。依現行給付價計算後，推估可取代的化療藥費約為每年 6,900 萬至 7,800 萬元。

6. 可節省之其他醫療費用：建議者假設本品納入健保給付後，可節省因注射化療藥品相關的住院費用，並以住院診察費、病房費等估算每天的住院費用，推估可節省的其他醫療費用約每年 49 至 55 萬元。

7. 財務影響：建議者預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年，對健保的整體財務影響約為第一年增加 2.17 億元至第五年增加 2.44 億元。

8. 敏感度分析：建議者另對本品劑量進行敏感度分析，當本品用量調整為仿單建議之最大劑量時(口服 100mg，每日一次)，本品年度藥費約為 3.35 億至 3.75 億元，整體財務影響約為第一年增加 2.65 億至第五年增加 2.97 億元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，且附有參數依據並清楚說明，本報告針對建議者之估算評論如下：

1. 臨床使用地位

根據最新健保給付規定，ALK 陽性之晚期 NSCLC 病人第一線接受 ceritinib 或 alectinib 治療失敗後不得轉用其他 ALK 抑制劑，故下一線的治療選項為化學治療，其中又以「pemetrexed 併用含鉑化療」為臨床診療指引[27, 28]與國內專家之建議選項。由於本品與化學治療同為我國所給付的第二線治療選項，故本品給付後屬於取代關係為合理。

然而，本報告經諮詢臨床專家，晚期 NSCLC 病人接受本品做為第二線治療發生惡化後，下一線仍有機會選擇化學治療，意即本品可能僅延後化學治療的使用。若以晚期 NSCLC 病人的整體病程來考量，本品納入給付後將屬於新增關係，故本報告另對此假設進行情境分析。

2. 符合給付條件之病人數推估

建議者根據國內統計數據、國內外文獻參數及專家意見，推估 ALK 陽性晚期 NSCLC 之用藥人數。本報告檢視各項參數來源後，認為建議者之參數引用大致合理，本報告另以 2010 至 2016 年癌登年報之第 III B、IV 期新發人數進行推估，並透過文獻參數推估第 III A 期之復發人數[29]，所得結果與建議者相當接近，故認為其病人數推估在合理範圍內。

在第二線 ALK 抑制劑之使用人數推估上，建議者未將已給付藥品 crizotinib 考量於第一線 ALK 抑制劑市場，假設所有病人在第一線皆接受 ceritinib 或 alectinib 而可接續使用本品。本報告經諮詢國內臨床專家意見，綜合考量各藥品之臨床療效、給付價格、能否接續使用 TKI 等因素後，可預期未來主要將以第二代 ALK 抑制劑為優先治療選項。因此，本報告同意建議者假設並依此推估病人數，推估第一年約 340 人至第五年 375 人可接受第二線治療。

3. 本品使用人數推估：經諮詢臨床專家，由於新藥為口服 TKI，相對於注射化療較具投藥方便性，可預期幾乎所有病人在第一線 TKI 惡化後會接受本品，故本報告依建議者之市占率假設進行估算，推估本品使用人數為第一年 324

人至第五年 356 人。

4. 本品年度藥費：建議者以本品臨床試驗之使用劑量分布與 PFS 推估藥費，本報告經驗證後，認為建議者之藥費推估為合理。本報告根據上述使用人數，推估本品年度藥費為第一年 2.94 億元至第五年 3.22 億元。
5. 可取代之年度藥費：建議者依化療仿單用法與國外文獻參數計算本品取代「pemetrexed 合併 cisplatin」之藥費。本報告另以 105 年癌登年報中「小細胞癌除外之上皮癌」病人之性別比加權計算體表面積，並將化療注射劑用量取至整數計算。假設病人接受 4 個化療療程，推估可取代的化療藥費約為 7,800 萬至 8,600 萬元。
6. 可節省之其他醫療費用：建議者假設本品可節省因注射化療藥品所衍生的住院費用。本報告認為建議者每年僅計算住院一天會低估節省費用，且經諮詢臨床專家，大多數病人於門診注射化療藥品。故本報告以靜脈血管內化學藥物注射費用、藥事服務費來估算門診費用，另分析健保資料庫中 NSCLC 病人接受 pemetrexed 每次住院費用(不含化療藥品)之中位數，並以病人每年接受 4 個療程來推估，估計可節省的其他醫療費用約每年 340 萬至 370 萬元。
7. 財務影響：預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年，對健保的整體財務影響約為第一年增加 2.12 億元至第五年增加 2.33 億元。
8. 敏感度分析：本報告亦調整本品用量至仿單建議之最大劑量時，推估本品年度藥費約為 3.43 億至 3.76 億元，取代化療藥費及其他醫療費用後，整體財務影響約為第一年增加 2.61 億至第五年增加 2.86 億元。
9. 情境分析：就晚期 NSCLC 病人的整體病程而言，接受本品做為第二線治療惡化後，下一線仍可能選擇化學治療，故本品納入給付後可能僅延後化學治療的使用，此假設情境下本品的臨床地位屬於新增關係。考量病人在各線治療中會因死亡或其他原因而中斷治療，本報告經諮詢臨床專家後，假設約有八成患者接受本品治療惡化後下一線可能繼續接受化療，據此推估本品納入給付後對健保之財務影響約為第一年增加 2.77 億至第五年增加 3.04 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者提供一份國內藥物經濟學研究，以健保署觀點，評估本品 Lorviqua[®] (lorlatinib) 用於以 ceritinib 或 alectinib 治療發生惡化之 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌的成本效用。基礎分析結果顯示，lorlatinib 相較於化學治療之 ICER 值為 218.5 萬元/QALY。本報告認為該報告的研究架構完整，對於各假設與參數多有詳細說明，然而模型中引用的相對療效參數，其病人族群與本案擬給付之目標族群不符，且不良事件成本推估之正確性尚有待確認，故分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受侷限情形，整體資訊參考程度有限。
2. 本報告至 2019 年 10 月 25 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 查無相關醫療科技評估報告。
3. 財務影響部分，建議者預估 2020 至 2024 年有 317 至 355 人使用本品，本品年度藥費為 2.87 億至 3.22 億元，財務影響約第一年增加 2.17 億至第五年增加 2.44 億元。本報告認為建議者之分析架構清楚且大致合理，將可取代的化療藥費與其他醫療費用之計算稍做調整後，推估本品使用人數為 324 至 356 人，年度藥費約為 2.94 億至 3.22 億元，對健保之總額財務影響約第一年增加 2.12 億至第五年增加 2.33 億元。
4. 本報告於情境分析中，考量病人接受本品發生惡化後仍有機會選擇化療，故本品可能僅延後化療的使用，以晚期 NSCLC 病人整體病程而言本品將屬於新增關係。本報告假設有八成患者會接受下一線化學治療，推估在此假設情境下，本品對健保之財務影響約為第一年增加 2.77 億至第五年增加 3.04 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2020 年 1 月及 2 月藥品專家諮詢會議審議，考量本案藥品具明顯的財務衝擊，初步建議限縮給付於「併有腦轉移之患者」，且建議者同意簽訂藥品給付協議的前提下同意給付，並提出初核價格。後續，建議者於同年 3 月依據健保署初核結果更新財務影響資料，健保署再次請本中心協助財務影響評估。

建議者針對限縮條件「併有腦轉移之患者」重新估算使用人數。其根據 lorlatinib 第二期臨床試驗中，本案目標族群（EXP3B、EXP4-5）在基期時具有腦轉移（brain metastases, BM）的比例，並考量 ALK 抑制劑給付條件修訂之過渡期，假設前三年尚有部分病人為使用 crizotinib 後接續使用 alectininb 或 ceritinib，其 PFS 可接近三年，故前三年採病人族群 EXP4-5 之比例 75% 計算；後兩年則主要為僅接受過 alectininb 或 ceritinib 的病人，採病人族群 EXP-3B 之 46% 計算，重新推估使用人數約為第一年 238 人至第五年 164 人。建議者另根據初核價格調整藥費後，推估本品藥費為第一年 2.06 億元至第五年 1.41 億元，藥費財務影響為第一年 1.53 億元至第五年 1.05 億元。

由於第二代 ALK 抑制劑 ceritinib、alectininb 分別於 2019 年 7 月、12 月給付為第一線用藥，考量其用於第一線的 PFS 可達 2-3 年，且 alectininb 做為第一線用藥對於 CNS 惡化具有顯著效益（相較於 crizotinib）^a，故本報告同意後續年度以第二代 ALK 抑制劑做為第一線用藥的病人可能有較低的 BM 比例。本報告同樣採 lorlatinib 第二期臨床試驗之 BM 比例（75%、46%）計算，推估本品使用人數為第一年 243 人至第五年 164 人。

本品使用療程部分，本報告僅搜尋到一篇 lorlatinib 第二期臨床試驗的延伸分析^b，顯示在基期時具有 BM 者的非中樞神經系統惡化（non-CNS progression）發生率低於不具有 BM 者，然而其發生 CNS 惡化的比例卻較高。由於 lorlatinib 用於此限縮族群在整體疾病惡化的效益尚未確立，目前亦無針對此限縮族群的 PFS 臨床數據可參考，故本報告仍以整體族群的 PFS（5.5 個月）來計算。推估本品藥費為第一年 2.09 億元至第五年 1.41 億元，扣除可取代的化療藥費後，藥費財務影響為第一年 1.51 億元至第五年 1.02 億元。

^a Peters, Solange, et al. "Alectininb versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 377.9 (2017): 829-838.

^b Bauer, Todd M., 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." *Targeted Oncology* (2020): 1-11.

參考資料

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
2. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 105 年癌症登記報告. In: 衛生福利部國民健康署. 2016 ed. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>; 2016.
3. 衛生福利部統計處. 107 年國人死因結果統計. 衛生福利部統計處. Published 2019. Accessed Oct. 21, 2019.
4. 柯獻欽, 鄭高珍. 晚期非小細胞肺癌之化學治療與標靶治療. *內科學誌* 2018; 2018(29): 143-152.
5. 廖唯昱, 施金元, 余忠仁. " ALK" (anaplastic lymphoma kinase)抑制劑在有" ALK" 融合蛋白表現肺癌病人的治療. *台灣醫學* 2014; 18(6): 661-666.
6. Network NCC. NCCN Guidelines Version 7.2019 Non-Small Cell Lung Cancer Published 2019. Accessed Oct. 08, 2019.
7. ESMO. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO. Published 2019. Accessed Oct. 18, 2019.
8. 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 discovery* 2016; 6(10): 1118-1133.
9. Pfizer. 瘤利剋膜衣錠 25 毫克、100 毫克. Pfizer. Published 2018. Accessed Oct. 30, 2019.
10. WHO. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Published 2019. Accessed Oct. 21, 2019.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. Published 2019. Accessed Oct. 18, 2019.
12. CADTH. Lorlatinib (Lorbrena) for Non-Small Cell Lung Cancer. CADTH. Published 2019. Accessed Oct. 24, 2019.
13. PBAC. PBS The Pharmaceutical Benefits Scheme. PBAC.PBS. Published 2019. Accessed Oct. 24, 2019.
14. NICE. Lorlatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID1338]. NICE. Published 2019. Accessed Oct. 24, 2019.
15. SMC. Lorlatinib (Lorviqua). SMC. Published 2019. Accessed Oct. 24, 2019.
16. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer

- with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(12): 1590-1599.
17. 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. *The Lancet Oncology* 2018; 19(12): 1654-1667.
 18. Lee J, Sun JM, Lee SH, et al. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clinical lung cancer* 2019; 20(3): 215-221.
 19. Basit S, Ashraf Z, Lee K, Latif M. First macrocyclic 3(rd)-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: Clinical and designing strategy update of lorlatinib. *European journal of medicinal chemistry* 2017; 134: 348-356.
 20. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, et al. Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2019.
 21. Novello S, Mazieres J, Oh I-J, 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. *Annals of Oncology* 2018; 29(6): 1409-1416.
 22. Shaw AT, Kim TM, Crinò 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. *The Lancet Oncology* 2017; 18(7): 874-886.
 23. 癌症費用排行 . 衛生福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23C660CAACAA159D. Accessed Oct. 22, 2019.
 24. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed Oct. 22, 2019.
 25. Chen T-D, Chang I-C, Liu H-P, et al. Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. *Chang Gung Med J* 2012; 35(4): 309-317.
 26. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, et al. Efficacy of platinum-pemetrexed

- combination chemotherapy in ALK+ non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK TKIs. In: American Society of Clinical Oncology; 2019.
27. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. ESMO. Published 2018. Accessed Oct. 22, 2019.
 28. Lung cancer: diagnosis and management. NICE. Published 2019. Accessed Oct. 22, 2019.
 29. Dziejic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orłowski T, Group PLCS. Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Surgical Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer* 2016; 17(5): e157-e167.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋策略

	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2019/10/29	#1	("7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile"[Supplementary Concept] OR "7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile"[All Fields] OR "lorlatinib"[All Fields]) AND (advanced[All Fields] AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]))	24
		#2	#1 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	0
		#3	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	2
		#4	selected	2
Embase	2019/10/29	#1	('lorlatinib'/exp OR lorlatinib) AND ('advanced non-small cell lung cancer' OR (advanced AND 'non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)))	148
		#2	#1 AND 'randomized controlled trial'/de	21
		#3	#2 AND 'meta analysis'/de	2
		#4	selected	1
Cochrane Library	2019/10/29	#1	lorlatinib	15
		#2	#1 AND Cochrane Review	0
		#3	selected	0

附錄二、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2019.10.25	#1 non-small cell lung cancer #2 lorlatinib #3 cost #1 AND #2 AND #3	0	0
EMBASE	2019.10.25	#1 non-small cell lung cancer #2 lorlatinib #3 cost #1 AND #2 AND #3	9	0
Cochrane Library	2019.10.25	#1 non-small cell lung cancer #2 lorlatinib #3 cost #1 AND #2 AND #3	1	0
CRD	2019.10.25	#1 non-small cell lung cancer #2 lorlatinib #3 cost #1 AND #2 AND #3	0	0