



# 立克癌膠囊 150 毫克 (Zykadia capsules 150 mg)

## 醫療科技評估報告

### 「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Zykadia	成分	Ceritinib
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	150 mg/capsule；膠囊劑		
主管機關許可適應症	ZYKADIA 適用於在 crizotinib 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。		
建議健保給付之適應症內容	ZYKADIA 適用於在 crizotinib 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。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，須經事前審查核准後使用。		
建議療程			
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

### 醫療科技評估報告摘要

#### 摘要說明：

- 一、 參考品：如表一，建議 docetaxel 作為療效參考品，crizotinib 為核價參考品。
- 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）：  
本案藥品僅尋獲單組、非隨機分派設計之臨床試驗，目前尚未有執行直接比較臨床試驗之療效資料發表，欠缺相對療效與安全性證據。
- 四、 醫療倫理：  
本案無醫療倫理議題。
- 五、 成本效益：  
建議者提供之本土經濟評估報告係採用健保署觀點，執行 ceritinib 用於治療使用過 crizotinib 後之 ALK 陽性之 NSCLC 病人之成本效益分析，以經健康生活品質校正人年（quality-adjusted life-years，簡稱 QALYs）為健康效果指標。建議者的分析結



果顯示，基礎方案中，分析時間為五年時，ceritinib 組比上 docetaxel 組可增加 0.82 QALYs，1.04 個生命年（life-years）。其遞增成本效益比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為新台幣 1,614,799 元。

查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

建議者無提供如何完成兩者統合分析之報告，難以確認其函數配適度。Ceritinib 治療時間中位數與療效所引用之臨床試驗不相同，另外選自於法國臨床使用報告，可能無法確定此較短的治療時間可帶來的療效與臨床試驗觀察之療效相同，並使藥費有低估的可能。效用值文獻取自發表之非小細胞肺癌病人的效用值文獻，但病況穩定狀態引用的病人群與適用本品之病人群（晚期非小細胞肺癌病人）有些差距，可能造成效用值高估。敏感度分析部分，因療效部分使用間接比較，需在此多加說明其帶來之不確定性。

#### 六、 財務衝擊：

依據建議者所提供之財務影響分析，若本品納入健保給付後，每年將有約 50-160 名左右的患者可接受本品的治療，第一至第五年年度藥費約為 4 仟萬元至 1 億 3 仟萬元左右。財務影響方面，考慮可取代之現行治療費用後，本品對健保之第一至第五年財務影響約為 3 仟萬元至 1 億元。

查驗中心認為建議者財務影響分析架構大致清楚，並推估過程精確且多有文獻或調查專家意見佐證。惟某些參數使財務影響有高估或低估的可能。查驗中心嘗試校正治療期間、現行治療方式等參數，認為本品若納入健保，第一年到第五年使用本品人數約為 50 人至 160 人，預估本品給付後第一至第五年年度藥費約 6 仟 5 佰萬元至 2 億元，考量可能取代現行可能治療方式後，整體健保第一至第五年之各年度財務影響約為 6 仟萬元至 1 億 9 仟萬元。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Zykadia <sup>®</sup>	Taxotere <sup>®</sup> concentrate and solvent for solution for infusion	Xalkori <sup>®</sup>
主成分/含量	Ceritinib 150 mg/capsule	Docetaxel 20mg/ml	Crizotinib 250 mg、 200 mg/tab
劑型/包裝	膠囊劑/鋁箔盒裝	注射劑	膠囊劑
WHO/ATC 碼	L01XE28	L01CD02	L01XE16
主管機關許可適應症	ZYKADIA 適用於在 crizotinib 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。	乳癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胃腺癌、頭頸癌。	治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛福部核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。
健保給付條件	擬訂中	<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。</p> <p>(3) 早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。</p> <p>2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3. 前列腺癌：於荷爾</p>	<p>1. 適用於已接受一種含 platinum 類第一線化學治療失敗之 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。</p> <p>2. 符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態(brain stabilized)始得使用。</p> <p>腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀 (Asymptomatic brain metastases) 或有腦轉移之臨床症狀 (Symptomatic brain metastases) 經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人(類固醇</p>

		蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。 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。	劑量穩定)」。 3.須經事前審查核准後使用： 事前審查規範請見附錄三
健保給付價	擬訂中	20 mg: 4,235 元 80 mg: 15,976 元 120 mg: 17,601 元	250 mg: 3,156 元/tab 200 mg: 2,722 元/tab
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每日 1 次，於同一時間口服使用 750 mg 的劑量。每日最大建議劑量為 750 mg。必須空腹服用，且在服用前後至少 2 小時內不應進食。根據個人的安全性及耐受性，可能需要暫時中斷 Zykadia 和/或減少劑量。	75 mg/m <sup>2</sup> 每 3 週給藥 1 次。	建議劑量療程為 250 毫克每日兩次(每日 500 毫克)連續服用。治療應持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
療程	只要病患仍從治療得到臨床效益，即應持續治療。	每 3 週為一療程，持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。	持續至病情惡化或出現無法接受的毒性反應為止。
每療程花費	擬訂中	若以體表面積 1.62 m <sup>2</sup> 計算，需約 120 mg。 17,601 元-25,410 元/每 3 週	176,736 元/每 4 週
參考品建議理由 (請打勾“✓”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			
具間接比較			

(indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	治療目標病人群目前使用最多的健保給付藥品	
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		ATC 分類前五碼與藥理作用相同

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 104 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	至民國 105 年 3 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 105 年 3 月 18 日，仍在評估中。

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。

## 【立克癌膠囊 150 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 5 月 9 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

#### （一）非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）

衛生福利部國民健康署於 2015 年 2 月公佈的癌症登記報告顯示，2012 年我國惡性腫瘤發生個案數為 96,694 人，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 12.09%，按年齡標準化發生率排序在台灣 10 大癌症排名第四位。2012 年台灣共有 43,665 人死於惡性腫瘤，占有所有死亡人數的 28.39%，其中肺、支氣管及氣管惡性腫瘤當年死亡人數為 8,587 人，每 10 萬人口年齡標準化死亡率為 25.02，為 10 大癌症死亡率之首[1]。

肺癌大致可分為非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小細胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）兩大類，前者約佔所有肺癌的 85%，其餘大多是小細胞肺癌。非小細胞肺癌依組織病理學主要有四種類型，分別為腺癌（adenocarcinoma）、鱗狀細胞癌（squamous carcinoma）、腺性鱗狀癌（adenosquamous carcinoma）以及大細胞癌（large cell carcinoma）[2]。依據衛生

福利部國民健康署的癌症登記報告，2012 年我國初次診斷為肺、支氣管及氣管惡性腫瘤者共計 11,692 人，其中小細胞癌約占 7.58%，在其餘組織型態分布，男、女性患者均以腺癌最多（7,213 人，占 61.69%），其次依序為鱗狀細胞癌（1,909 人，占 16.33%）、腺性鱗狀癌（159 人，占 1.36%）、大細胞癌（134 人，占 1.15%）[1]。

肺癌的分期，可以衡量疾病的程度，也被用來決定治療方式和評估疾病的預後。TNM 分期系統 (Tumor-Node-Metastasis) 是被國際廣泛接受的非小細胞型肺癌的分期系統，是由國際肺癌研究協會 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 依據一個回溯性分析的結果所建立，再經由美國癌症聯合會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 和國際防癌聯盟 (the International Union Against Cancer, UICC) 所驗證。依據 2010 年第七版的分期標準為最新的版本，主要依據原始腫瘤的特性 (T)，是否有區域性的淋巴結侵犯 (N)，以及是否有遠端轉移 (M)，由這三者綜合判定肺癌的期別 (第 I 期至第 IV 期)。晚期 (第 IV 期) 的非小細胞肺癌，即為腫瘤有遠處轉移或出現下列其中任一現象：惡性肋膜積水、心包膜積水、肋膜腫瘤或腫瘤轉移至對側肺。詳細分期請見附錄一[3]。

手術、放射線治療、化學藥品治療及標靶藥品治療為目前非小細胞肺癌常見的治療方式，一般會依據癌細胞類型、疾病分期及病人的體能狀況 (performance status) 等因素考量，採單獨或合併使用多種治療方式。對於晚期的非小細胞肺癌，通常會給予病人全身性治療，化療、放療及標靶治療為主要的治療方式，只有在單一部位轉移才會考慮進行手術切除。若病人體能狀況不佳，則會考慮針對病患的症狀，而非以延長生命為目的的緩和性安寧治療。

## (二) ALK 基因重組 (ALK rearrangement)

基因變異在肺癌治療上扮演非常重要的角色，許多研究顯示肺癌的基因突變與對藥品的反應是相關的。除了已知的上皮生長因子接受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 及 KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) 突變以外，2007 年首度於非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 病患發現棘皮動物微小管相關蛋白樣 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4) 和間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 於第二對染色體中發生反轉 (inversion) (Inv (2) (p21p23))，形成融合基因 EML4-ALK。EML4 的 N 端部分與 ALK 的蛋白質激酶區段融合形成 EML4-ALK 融合蛋白，會不斷活化間變性淋巴瘤激酶因而產生癌化。在 NSCLC，ALK 除了與 EML4 外，還可與不同基因 (如 TFG、KIF5B 等) 形成融合基因，但最後的結果都是使得間變性淋巴瘤激酶不斷活化，因此這類基因變異在 NSCLC 統稱為 ALK 基因重組 (ALK rearrangement) [4, 5]。

ALK 基因重組 (+) 之肺癌為 NSCLC 的一種分子亞型，約占 NSCLC 患者的 2~7% [5-12]。在臺灣，依據林口長庚紀念醫院陳等人分析 64 位非小細胞肺癌病人腫瘤檢體，顯示 EML4-ALK 融合基因佔 4.69% (3/64) [13]。

ALK 基因重組之肺癌其有獨特的臨床病理特徵，有 ALK 基因重組的病人相對年紀較輕、較無吸菸史，且大多數為肺腺癌 (adenocarcinoma) 患者 [14]，此外，ALK 基因重組很少與 EGFR 或 KRAS 突變同時存在。因為在東亞的肺腺癌有相當高的比例具 EGFR 突變，臨床上病人腫瘤基因檢測會以 EGFR 突變為優先，若 EGFR 沒有發現突變可進一步檢測 ALK 基因重組 [4]。目前 ALK 基因重組的檢測，以螢光原位雜交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 為標準方法，其他檢測方法還包括使用反轉錄 PCR (reverse transcription polymerase chain reaction of cDNA, RT-PCR) 進行放大後再直接定序以及免疫組織染色 (immunohistochemistry, IHC) [5, 6]。

在治療方面，近年研究發現 ALK 抑制劑可非常有效的抑制 ALK 基因重組陽性細胞的生長。對於 ALK 基因重組陽性的非小細胞肺癌，一般建議採用 ALK 抑制劑作為初始治療。若在基因檢測結果出來前即有系統性全身治療的需要，則建議先接受全身性化學治療，等基因檢測結果出來後，再依據腫瘤對化學治療的反應情形以及考量後續維持治療的副作用，再重新評估治療計畫。對於已先接受化學治療的患者，目前尚未有研究指出開始使用 ALK 抑制劑的最佳時機 [5]。

現有的 ALK 抑制劑包括第一代的 crizotinib、及第二代 ALK 抑制劑 ceritinib 與 alectinib<sup>a</sup> [5]。雖然 crizotinib 臨床上治療 ALK 基因重組陽性非小細胞肺癌有顯著療效，但在接受一段時間的治療後仍會有產生抗藥性的問題。相關研究指出，已知的抗藥性機轉包括約有三分之一為產生 ALK 基因突變 (如 L1196M、G1269M)，ALK 融合基因的擴增 (amplification of the ALK fusion gene)，或替代傳訊路徑 (alternative signaling pathways) 的活化 (如 EGFR、IGF1R)。體外試驗的結果顯示，第二代 ALK 抑制劑 ceritinib 抑制 ALK 的強度約為 crizotinib 的二十倍，不管對 crizotinib 有感受或抗藥性，ceritinib 都能有顯著的抑制活性。Ceritinib 現已核准用於曾接受 crizotinib 治療後惡化或無法耐受的 ALK 陽性非小細胞肺癌。Alectinib 同樣也是第二代 ALK 抑制劑，已獲得 US FDA 與日本核准上市 [4, 5]。

### (三) 臨床診療指引

針對 ALK 基因重組陽性非小細胞肺癌之治療，彙整相關臨床診療指引之治療建議，摘錄如後：

<sup>a</sup> 目前 alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) 僅於 US FDA (U S Food and Drug Administration) 及日本獲得許可上市 [15]。

## 1. 美國 NCCN

2016 年美國國家癌症資訊網 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 非小細胞肺癌臨床診療指引[6]，針對 ALK 基因重組陽性 NSCLC 之治療建議如後：

ALK 陽性 NSCLC 治療之建議內容	證據與共識分類 <sup>b</sup>
<p><u>ALK 基因重組陽性之第一線治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 在進行第一線化學治療前發現有 ALK 突變：使用 crizotinib 治療<sup>c</sup>。</li> <li>■ 在進行第一線化學治療中發現有 ALK 突變：中斷化學治療或完成計畫的化學治療後，轉換至 crizotinib 治療。</li> </ul>	<p>1</p> <p>2A</p>
<p><u>ALK 基因重組陽性之後線治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 無症狀之疾病惡化：持續使用 crizotinib 治療 (若經放射學評估有疾病快速惡化或威脅器官功能，則應換藥)，或轉換至 ceritinib 或 alectinib 治療。</li> <li>■ 有症狀之疾病惡化           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 腦轉移：考慮局部治療(全腦放射治療)，並持續使用 ALK 抑制劑或轉換至 ceritinib 或 alectinib 治療。</li> <li>○ 系統性局部病灶：考慮局部治療，並持續使用 ALK 抑制劑治療。</li> <li>○ 系統性多顆病灶：使用 ceritinib 或 alectinib 治療。</li> </ul> </li> </ul>	<p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p>

若 ALK 基因重組陽性病人在使用第一線及第二線 ALK 抑制劑治療之後仍然持續惡化，則建議依循一般晚期或轉移性 NSCLC 之腺癌或鱗狀細胞癌第一線治療選擇。針對晚期或轉移性 NSCLC 之治療選擇，相關建議摘錄如後：

<sup>b</sup> NCCN 臨床診療指引對證據和共識的分類 (Categories of Evidence and Consensus)，融合三級證據等級跟專家共識程度：

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. (高證據度，高共識)

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，高共識)

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，低共識)

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. (任何證據度，專家意見統一)

<sup>c</sup> 對於體能狀態 (performance status) 0~4 分的患者。

晚期或轉移性 NSCLC 治療之建議內容	證據與共識分類 <sup>d</sup>
<p><u>第一線治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 相較於 cisplatin/gemcitabine，cisplatin/pemetrexed 對非鱗狀癌的病人顯示有較佳的療效和較低的毒性。</li> <li>■ 相較於 cisplatin/pemetrexed，cisplatin/gemcitabine 對鱗狀癌的病人有較佳的療效。</li> <li>■ 雙藥治療處方為首選，增加第三種細胞毒性藥品雖可增加腫瘤反應率，但不能延長存活期。以單一藥品治療對特定病人可能是合適的。</li> <li>■ 治療 1~2 個療程後須評估腫瘤之反應，之後每 2~4 個療程評估一次。</li> </ul>	<p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p>
<p><u>後線治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 病人若在第一線治療間或治療後疾病仍然持續惡化，下列為已證實的第二線治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nivolumab 與 docetaxel 相比可以改善存活期。</li> <li>○ 在 PD-L1 陽性腫瘤，pembrolizumab 與 docetaxel 相比可以改善整體存活期。</li> <li>○ Docetaxel 優於 vinorelbine 或 ifosfamide。</li> <li>○ 在腺癌和大細胞癌的病人，pemetrexed 與 docetaxel 療效相當，但毒性較低。</li> <li>○ 相較於單獨使用 docetaxel，ramucirumab 合併 docetaxel 可以改善存活期。</li> <li>○ Erlotinib 優於最佳支持性治療（best supportive care）。</li> </ul> </li> </ul>	<p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p>

## 2. 歐洲 ESMO

歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2014 年

<sup>d</sup> NCCN 臨床診療指引對證據和共識的分類（Categories of Evidence and Consensus），融合三級證據等級跟專家共識程度：

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.（高證據度，高共識）

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.（低證據度，高共識）

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.（低證據度，低共識）

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.（任何證據度，專家意見統一）

8 月發佈的臨床診療指引[16]，針對轉移性非小細胞肺癌之治療選擇建議<sup>e</sup>如後：

轉移性 NSCLC 治療選擇之建議內容	證據等級 <sup>f</sup>	建議強度 <sup>g</sup>
<b>第一線治療</b>		
■ 標準的第一線化學治療是含鉑的雙藥化學治療處方。	I	A
■ 對於曾接受第 3 代化學治療處方（包括 gemcitabine 和 taxanes）的非鱗狀癌病人，cisplatin 應是治療選擇。	I	B
■ 對於非鱗狀癌的病人，pemetrexed 優先於 gemcitabine 或 docetaxel 治療。	II	A
■ 不管在任一線治療，pemetrexed 應限用於非鱗狀 NSCLC。	I	A
■ 對於非鱗狀組織型態且體能狀態 0~1 分之 NSCLC 患者，在排除禁忌症之後，可給予 bevacizumab 合併 paclitaxel/carboplatin 之治療處方。	I	A
■ 對於非鱗狀 NSCLC 患者，可考慮 bevacizumab 合併其他含鉑化療處方治療。	I	A
■ 只有在對含鉑藥品有禁忌症時，才考慮合併第 3 代化療藥品不含鉑的治療處方。	I	A
■ 應在病人有良好體能狀態時開始化學治療，對大多數病人而言，建議給予 4 個療程，上限最多 6 個療程。	II	B
■ 對於 ALK 基因重組陽性的非小細胞肺癌病人，應使用 crizotinib 治療。	I	A

<sup>e</sup>歐洲腫瘤醫學會於 2014 年 8 月發佈此臨床指引時，ceritinib (Zykadia®) 尚未獲得歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 之上市許可，ceritinib (Zykadia®) 於 2015 年 5 月經 EMA 有條件的核准上市 (conditional approval)。

<sup>f</sup>證據等級 (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 with demonstrated heterogeneity.
- III: Prospective cohort studies.
- IV: Retrospective cohort studies or case-control studies.
- V: Studies without control group, case reports, experts opinions.

<sup>g</sup>建議強度 (grades of recommendation)

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

轉移性 NSCLC 治療選擇之建議內容	證據等級 <sup>f</sup>	建議強度 <sup>g</sup>
<p><u>第二線治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 對於第一線化療後臨床上或放射學上疾病惡化且體能狀態 0~1 分的病人，應給予第二線化療。</li> <li>■ 第二線治療選擇，可考慮使用 pemetrexed（只可用於非鱗狀組織型態）或 docetaxel。 Erlotinib 可作為不清楚 EGFR 狀態或為原生型，且體能狀態 0~2 分病人的額外治療選擇。</li> <li>■ 對於 EGFR 突變活化型（敏感性）的病人，皆應給予 EGFR TKI 作為第二線治療。</li> <li>■ 對於 ALK 基因重組陽性的非小細胞肺癌病人，若先前未接受過 crizotinib，應使用 crizotinib 作為第二線治療。</li> </ul>	  I  II  I  I	  B  B  A  A

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

立克癌膠囊 Zykadia<sup>®</sup> capsules (ceritinib) 150 毫克之有效成分為 ceritinib，為口服、高度選擇性且強效的 ALK 抑制劑。NSCLC 中之 ALK 易位決定了形成的融合蛋白表現以及後續的 ALK 傳訊異常。在大多數的 NSCLC 案例中，EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like-4) 為 ALK 的易位伙伴 (translocation partner)；這會產生由 ALK 的蛋白質激酶區段與 EML4 的 N 端部分融合形成的 EML4-ALK 融合蛋白質。Ceritinib 在體外及體內均會抑制 ALK 的自體磷酸化反應、ALK 媒介之下游訊息傳遞蛋白質的磷酸化反應，以及 ALK 依賴性的癌細胞增生[17]。本品於 2015 年 12 月 3 日經主管機關許可之適應症為「ZYKADIA 適用於在 crizotinib 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」[18]。

Ceritinib 的 ATC 分類碼為 L01XE28，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ other antineoplastic agents/protein kinase inhibitors 類別，ATC 分類同屬 L01XE 者尚有其他 31 種成份，其中 gefitinib、erlotinib、crizotinib、afatinib 已獲得我國上市許可用於肺癌之治療，但僅有 crizotinib 之適應症與本案藥品相近用於「治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」[19]。

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》作業平台網頁[18]下，以「ALK 陽性」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，除本案藥品外僅有 crizotinib 200 毫克與 250 毫克，共 2 個品項之 1 種成分之適應症與本案申請藥品相近可用於「ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者」。但除本品外，無他種藥品核可適用於經「crizotinib 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」。另以「非小細胞肺癌」作為適應症關鍵字查詢，除本品外，共有 10 種成分符合適應症，分別為 docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、pemetrexed、vinorelbine、gefitinib、erlotinib、afatinib、bevacizumab、nivolumab 的相關藥品，惟皆非限定於 ALK 陽性的非小細胞肺癌病人。

表三 與本案藥品相近用於 ALK 陽性非小細胞肺癌患者之藥品

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
L01XE1 Crizotinib	治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛福部核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。	膠囊劑	200 mg/cap、 250 mg/cap	<ol style="list-style-type: none"> <li>適用於已接受一種含 platinum 類第一線化學治療失敗之 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。</li> <li>符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態 (brain stabilized) 始得使用。 腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀 (Asymptomatic brain metastases) 或有腦轉移之臨床症狀 (Symptomatic brain metastases) 經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人 (類固醇劑量穩定)」。</li> <li>須經事前審查核准後使用： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。</li> <li>(2) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢</li> </ol> </li> </ol>

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
				查一遍，評估療效，往後每四週 做胸部 X 光檢查，每隔八週需追 蹤其作為評估藥效的影像（如胸 部 X 光或電腦斷層）。 (3)每次處方以 4 週為限。
alectinib	我國尚未 上市			

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 3 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 3 月 18 日止，仍在評估中。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2016 年 1 月公告。 Cochrane/PubMed 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)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) [20] 和加拿大腫瘤藥物共同評議組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) [21] 公開網頁，尋獲 1 份經專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 評議於 2015 年 12 月公告之報告。以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

##### 1. 委員會建議

委員會不建議給付 ceritinib 單獨治療使用於經 crizotinib 治療惡化或不耐受之 ALK 陽性局部晚期或轉移性 NSCLC 病人。

委員會的建議理由是基於考量到報告發表當時臨床試驗的證據有限，ceritinib 的淨臨床效益仍具不確定性。雖已知腫瘤對 ceritinib 的治療有反應，但仍無法得知 ceritinib 與其他治療方式（包括最佳支持性治療）相比，在一些重要療效指標的結果，如整體存活率、無疾病惡化存活期及生活品質。

## 2. 實證資料

委員會決策參酌的主要療效與安全性證據，包括由 pCODR 進行的系統性文獻回顧所尋獲的 2 項非隨機分派、多中心、單組、開放式作業之第一期與第二期臨床試驗，ASCEND-1 與 ASCEND-2，以及病人代表團體（patient advocacy groups 與各省主導團體（provincial advisory groups, PAG）提出的意見。

根據 ASCEND-1 與 ASCEND-2 試驗的結果（請參見本報告三、（四）及（五）），與現有標準第二線化學治療藥物（如 docetaxel、pemetrexed）之歷史對照相比，ceritinib 用於曾接受過 ALK 抑制劑的 NSCLC 病人，似乎有較佳的整體反應率以及無疾病惡化存活期，其生活品質在治療期間也並無惡化。然而，委員會也考量到在報告發表當時，僅有第一期與第二期臨床試驗之結果，尚未有與其他治療方式比較療效與安全性之證據。且腫瘤反應率與整體存活期之間的相關性仍具不確定性。

病人代表團體的意見提到，根據 2015 年加拿大癌症統計，肺癌是加拿大男性和女性癌症死亡的首要原因，其 5 年存活率只有 17%，較全部癌症的 5 年存活率為低（63%）。肺癌的主要症狀包括疲勞、食慾不振、喘、咳嗽、疼痛及痰中帶血。在加拿大的晚期肺癌病人，不論 ALK 基因重組狀態，大多數都會接受化療做為第一線治療，其整體反應率大約 20~30%，只有約三分之二的病人能暫時改善症狀和生活品質；然而，化療常伴隨嚴重的副作用，且須經常的血液檢測及回診對藥物毒性做處置，都會給病人及照顧者帶來很大的負擔與不便。針對現已有接受 crizotinib 治療的病人表示，使用 crizotinib 後看到很快的腫瘤反應，因此期望使用 ceritinib 也能有相同或更好的反應。對於已使用過 ceritinib 的病人，認為 ceritinib 和 crizotinib 相比能夠穿過血腦障壁，因而對腦轉移有效，且其副作用大多可併用藥物來處理。

各省主導團體則提出一些可能會影響實施 ceritinib 給付用於 NSCLC 病人的因素，在臨床部分，包括目前針對這類病人的標準治療為化學治療與 crizotinib，以及，現在仍缺乏關於 ceritinib 比較性研究的證據，以及第三期臨床試驗的結果。

## (二)PBAC (澳洲)

至 2016 年 3 月 18 日止，於澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網頁[22]，查無 ceritinib 用於 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者的相關評估報告或給付條件。

## (三)NICE (英國)

於英國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 之公開網頁，尋獲一項與本案相關之評估現正進行中[23]。NICE 自 2015 年以單一科技評價 (single technology appraisal, STA) 的方式，進行 ceritinib 使用於先前曾治療過的 ALK 陽性 NSCLC 的相關評估，並曾於 2016 年 1 月發佈最終評議結果。然而，NICE 因為發現證據審查小組 (Evidence Review Groups, ERG) 在情境分析的相關錯誤，NICE 於 2016 年 2 月公告撤回先前發佈的最終評議。

## (四)其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

於蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 之公開網頁，尋獲 1 份於 2016 年 1 月公告之評估報告[24]與本案相關，以下重點摘要該份報告療效部份內容以供參考。

##### A. 委員會建議

委員會建議收載 ceritinib 作為曾接受過 crizotinib 治療的晚期 ALK 陽性 NSCLC 病人之治療用藥。委員會的建議是根據 2 項非比較性之第一期與第二期臨床試驗的結果，對於先前接受過 crizotinib 治療的晚期 ALK 陽性 NSCLC 病人，使用 ceritinib 治療能有顯著的腫瘤反應率，整體存活期中位數約 15~17 個月；然而目前仍缺乏比較性的研究證據。委員會考慮到病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 可以改善 ceritinib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案的情況下而建議的。

##### B. 相對療效與安全性證據

委員會決策參酌的療效與安全性證據，主要包括 2 項非比較性之第一期與第二期臨床試驗，即 ASCEND-1 與 ASCEND-2 試驗（請參見本報告「電子資料庫相關文獻」及「建議者提供之資料」段落之整理），而尚未有關於 ceritinib 相對療效與相對安全性的比較性證據。

ASCEND-1 與 ASCEND-2 試驗此 2 項試驗之主要療效指標皆為整體反應率（overall response rate, ORR），為針對腫瘤反應的測量，未必能直接反映病人的健康效益；在無疾病惡化存活期（progression-free survival, PFS）以及整體存活期（overall survival, OS）的數據相對較不完整。針對接受過 crizotinib 治療後惡化的病人，第一期與第二期臨床試驗的結果顯示，使用 ceritinib 治療能有臨床顯著的無疾病惡化存活期（分別為 6.9 與 5.7 個月）及整體存活期（分別為 16.7 與 14.9 個月）；相較於過去的回溯分析結果顯示，接受全身性化學治療（如 docetaxel）的整體存活期中位數為 5.4 個月（95% CI 3.8 to 12.3）。

Ceritinib 為口服投予，不須花時間等待無菌配置及靜脈輸注；然而，曾有病人使用 ceritinib 發生心電圖 QT 間期延長、間質性肺病、高血糖、肝轉氨酶指數上升、心搏過緩的案例。因此病人須定期評估及處置可能需要中斷或減少劑量的不良事件。

#### C. 病人與臨床醫師參與（Patient and Clinician Engagement, PACE）

ALK 陽性的 NSCLC 在末期的典型表現為腦部轉移，會對病人的生活品質造成深遠的影響，且產生的症狀也很難以緩解。對於這些病人，目前沒有其他經實證的第三線治療選擇，治療通常給予 off-label 化學治療或最佳支持性治療。臨床醫師表示，對於先前接受過治療的晚期病人，使用 ceritinib 治療的反應是相當大的，且可減少腫瘤相關症狀及改善生活品質，特別是在腦轉移患者的抗腫瘤活性。相對於 crizotinib 對血腦障壁的穿透性較差，ceritinib 在腦轉移腫瘤的改善，能讓病人能回到工作與家庭，對病人的生活品質有很大的影響。另外，ALK 陽性的晚期 NSCLC 病人族群是相對較少的，因此也讓臨床研究的進行具有挑戰性。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、療效測

量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：曾接受 crizotinib 治療的 ALK 陽性的 晚期非小細胞肺癌患者 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	ceritinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 18 日，以 non-small cell lung cancer、anaplastic lymphoma kinase、ceritinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

在系統性文獻回顧與統合分析部份，搜尋 PubMed 文獻資料庫及 Cochrane Library 電子文獻平台之 Cochrane Database of Systematic Reviews 和 Database of Abstracts of Reviews of Effect 子資料庫，未尋獲針對 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者，使用 ceritinib 的相關系統性文獻回顧或統合分析類文獻。

由於經電子資料庫搜尋，並未尋獲與本案相關之隨機分派對照試驗文獻資料；因此放寬搜尋條件，以臨床試驗之研究設計類型，搜尋 PubMed 電子資料庫平台。經篩選標題與摘要，獲得 2 篇與本案相關的療效評估文獻，包含 1 項第一期臨床試驗，分別為：

- ASCEND-1 劑量漸增試驗之初始結果：決定 ceritinib 之最大耐受劑量 (maximum tolerated dose)、安全性、藥物動力學與抗腫瘤活性之結果[25]。
- ASCEND-1 試驗中 NSCLC 病人之延伸期追蹤分析結果：針對 ASCEND-1 試驗中的 NSCLC 病人，延伸追蹤使用 ceritinib 建議劑量 750 mg 之抗腫瘤活性與安全性結果[26]。

ASCEND-1 試驗為第一期臨床試驗，共包含 2 段試驗期間，首先為劑量漸增期，用以測定最大耐受劑量、劑量限制毒性及藥物動力學結果；接續是使用建議劑量 750 mg 的延伸期，評估 ceritinib 之抗腫瘤活性與安全性結果。劑量漸增期之初始結果與本案較不相關於此不贅述，以下將重點摘要 ASCEND-1 試驗延伸期之研究設計與追蹤分析結果：

## A. ASCEND-1 試驗中 NSCLC 病人之延伸期追蹤分析結果[25-27]

### a. 研究設計

ASCEND-1 試驗為一多中心、單組、開放式作業之第一期臨床試驗，於北美、歐洲、亞太之 11 個國家的 20 個臨床試驗中心進行。試驗之主要目的在於測定 ceritinib 之最大耐受劑量，次要目的為評估 ceritinib 之安全性、藥物動力學與抗腫瘤活性。試驗包含劑量漸增期以及使用建議劑量 750 mg 的延伸期。

該研究為針對 ASCEND-1 試驗中 NSCLC 病人之延伸期追蹤，評估 ceritinib 使用於曾接受 ALK 抑制劑，與未曾接受過 ALK 抑制劑治療的病病人之抗腫瘤活性與安全性結果。該研究由廠商支持完成。

### b. 受試對象

ASCEND-1 的受試對象為年齡 18 歲以上、患有局部晚期或轉移性 ALK 基因異常之惡性腫瘤病人（針對 NSCLC 病人，需以螢光原位雜交（FISH）檢測顯示 $\geq 15\%$  腫瘤細胞呈 ALK 易位陽性）。且經過標準治療後疾病惡化或無有效的標準治療，ECOG 日常體能狀態<sup>h</sup>為 0~2 分，預期壽命 $\geq 12$  週。納入延伸試驗期之病人至少需有 1 個可經實體腫瘤反應評估標準 RECIST 1.0 版（response evaluation criteria in solid tumors）量測的病灶。

ASCEND-1 的受試對象並不限於 NSCLC 的病患，該研究為針對 ASCEND-1 試驗中患有 NSCLC 病人群之延伸期追蹤分析。

### c. 治療方式：

試驗藥品為 ceritinib（LDK378）口服每日 750 mg，於空腹時服用，以 21 天為 1 治療周期。持續試驗藥品治療直到病情惡化、出現無法接受的副作用或病患撤回同意為止。治療期間出現劑量限制毒性者，可進行劑量調整；劑量限制毒性定義為任何 grade 3 以上不良事件，造成病人無法接受到一個治療周期中 75% 以上的預定治療劑量；劑量調降每次可調 150 mg/day，

<sup>h</sup> 美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG）日常體能狀態（performance status, PS）評估標準，可用於斷病患的行為能力狀況，評估分數的高低代表病患生活品質的良好與否，可作為癌症治療前與治療後病情改善的評估。

0: Normal activity fully ambulatory

1: Symptoms, but nearly fully ambulatory

2: Some bed time, but needs to be in bed less than 50% of normal daytime

3: Needs to be in bed more than 50% of normal daytime

4: Unable to get out of bed

5: Dead

最多可調降 3 次，之後則需中斷治療。調降劑量後則不可再調增劑量。

#### d. 結果測量指標

ASCEND-1 試驗於延伸期的次要療效指標包括整體反應率（overall response rate, ORR），其定義為達到完全反應（complete response, CR）或部分反應（partial response, PR）的病人比例，必須在第一次達到反應標準之後 4 週以上再次評估確認；其他結果指標還包括反應持續時間（duration of response, DoR）、無疾病惡化存活期（progression-free survival, PFS）以及安全性。此外，該研究之探索性試驗指標（exploratory endpoints）包含整體存活期（overall survival, OS）、治療至腫瘤反應時間（time to response, TTR）。

腫瘤反應將由試驗主持人和盲性獨立審查委員會（blinded independent review committee, BIRC）評估，腫瘤評估乃依據 RECIST 1.0 版加以評估。

療效與安全性之評估，將納入至少接受過 1 次 ceritinib 750 mg 劑量的 ALK 基因重組陽性 NSCLC 病人進行統計分析。

#### e. 研究結果

- 於 2011 年 1 月 24 日至 2013 年 7 月 31 日間，試驗總共納入 255 位至少接受過 1 次 ceritinib 建議劑量 750 mg 的病人。ALK 陽性的 NSCLC 病患 246 人，其中有 83 位（34%）未曾接受過 ALK 抑制劑治療，163 位（66%）曾接受過 ALK 抑制劑治療，整體而言，兩組病人基礎臨床特性相近。
- 163 位曾接受過 ALK 抑制劑治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人，其年齡中位數為 52 歲（範圍：24~80 歲），54% 病患為女性，多數為高加索人（66%）或亞洲人（29%），絕大多數為腺瘤（93%）且從不吸菸或是已戒菸（97%），腦轉移的病人佔有 60.1%。這 163 位病人於納入本試驗之前皆曾使用 crizotinib，其中 137 位（84%）病人除 crizotinib 外，還曾接受一種以上的化學治療。
- Ceritinib 之治療期間中位數為 38.6 週（範圍：0.4~105.9），平均每日劑量中位數 664.2 mg（範圍：607.8 至 750.0），相對劑量強度中位數為 82.8%（範圍：70.6 至 97.5）。治療期間有 74%（181/246）的病人曾中斷至少 1 次劑量；62%（152/246）的病人有調降劑量。
- 至試驗結束日期為止（2014 年 4 月 14 日），追蹤期間中位數為 11.1 個月。依據試驗主持人評估的結果，對於未曾接受過 ALK 抑制劑、與曾接受過 ALK 抑制劑治療的病人，整體反應率（ORR）分別為 72%（60/83）與 56%（92/163）；治療至腫瘤反應時間（TTR）中位數均為 6.1 週。反應持續時間（DoR）中位數分別為 17 個月與 8.3 個月；無疾病惡化存

活期 (PFS) 分別為 18.4 個月與 6.9 個月。在整體存活期 (OS)，未曾接受過 ALK 抑制劑組尚未達到可估算的存活期中位數，而曾接受過 ALK 抑制劑治療的病人，其整體存活期為 16.7 個月。(療效指標結果請參見表四)

表四 ASCEND-1 試驗主持人評估之 ALK 陽性 NSCLC 病人接受 ceritinib 治療之療效結果

療效指標	未曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=83 人)	曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=163 人)
腫瘤反應		
完全反應，n (%)	1 (1.2)	3 (1.8)
部分反應，n (%)	59 (71.1)	89 (54.6)
疾病穩定，n (%)	14 (16.9)	29 (17.8)
疾病進展，n (%)	0	16 (9.8)
未知反應，n (%)	9 (10.8)	26 (16.0)
整體反應率，n (%)	60 (72.3)	92 (56.4)
[95% CI]	[61.4-81.6]	[48.5-64.2]
反應持續時間，中位數(月)	17	8.3
無疾病惡化存活期，中位數(月)	18.4	6.9
整體存活期，中位數(月)	NE	16.7

NE：無法估算

- 針對腦轉移病人的療效分析，未曾接受過、與曾接受過 ALK 抑制劑治療的病人，在基期時有腦轉移者分別佔 31.3% (26/83) 與 60.1% (98/163)。這些病人全身治療反應 (whole-body response) 的整體反應率 (ORR)、反應持續時間 (DoR) 與無疾病惡化存活期 (PFS)，與整體受試者的結果一致。(針對腦轉移病人的全身治療反應結果，請參見表五)

表五 ASCEND-1 試驗主持人評估之腦轉移病患接受 ceritinib 治療之全身治療反應結果

療效指標	未曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=26 人)	曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=98 人)
整體反應率，n (%)	19 (73.1)	50 (50.1)
[95% CI]	[52.2-88.4]	[40.7-61.3]

療效指標	未曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=26 人)	曾接受過 ALK 抑制劑治療之病人 (n=98 人)
反應持續時間，中位數(月)	12.6	6.9
[95% CI]	[5.5-NE]	[5.4-8.3]
無疾病惡化存活期，中位數(月)	9.7	6.9
[95% CI]	[4.6-NE]	[4.9-8.4]

NE：無法估算

- 在安全性部分，246 位接受過 ceritinib 建議劑量 750 mg 的受試者，所有皆曾發生過不良事件，其中 238 位（97%）發生的不良事件疑似與治療藥物相關，117 位（48%）曾發生嚴重不良事件，26 位（11%）病人因不良事件而停止使用 ceritinib。
- 最常見的不良事件為腸胃道不適（腹瀉、噁心、嘔吐），發生於 243 位（99%）病患，但大多為 grade 1-2，且經投予症狀控制藥物或劑量調整後皆能改善；grade 3-4 的腹瀉與噁心，各發生於 15 位（6%）病人。常見的 grade 3-4 實驗室檢查數據異常包括肝丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase, ALT）增加、天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase, AST）增加。

### (五)建議者提供之資料

建議者於其藥物納入健保給付建議書自評立克癌膠囊 150 毫克 Zykadia<sup>®</sup>（ceritinib）屬「非突破創新新藥」，建議健保給付之適應症「ZYKADIA 適用於在 crizotinib 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」並建議以 Xalkori<sup>®</sup>（crizotinib）作為參考品。因本品之目標族群為曾使用過 crizotinib 者，查驗中心認為以 crizotinib 作為本案申請藥品之療效參考品並不合適。

建議者提出三份文獻結果以呈現 Zykadia<sup>®</sup>（ceritinib）之療效與安全性表現，包括臨床試驗 ASCEND-1、臨床試驗 ASCEND-2 及一項法國使用 ceritinib 之 real world 觀察性研究之證據，惟建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。三項研究中僅有 ASCEND-1 試驗之結果已於期刊發表，其相關重點已整理於本報告「電子資料庫相關文獻」段落，於此不再贅述。另二項研究 ASCEND-2 試驗[28]及法國使用 ceritinib 之 real world 觀察性研究之證據[29]，其研究成果目前僅發表於壁報論文。以下將重點摘要其研究設計、療效與安全性結果：

#### 1. ASCEND-2 試驗[28, 30]

### (1) 研究設計

ASCEND-2 試驗為一多中心、單組、開放式作業之第二期臨床試驗，試驗之主要目的為藉由評估整體反應率，證實 750 mg ceritinib 於局部晚期或轉移性 ALK 陽性 NSCLC 且先前接受過化學治療與 crizotinib 治療的病人之抗腫瘤活性。該研究由廠商贊助。

### (2) 受試對象

ASCEND-2 的受試對象為年齡 18 歲以上、患有局部晚期 (stage IIIB) 或轉移性 (stage IV) ALK 陽性之 NSCLC 病人 (需以螢光原位雜交 (FISH) 檢測顯示  $\geq 15\%$  腫瘤細胞呈 ALK 易位陽性)。且先前接受過化學治療 (最多三線，至少一種含鉑化療處方) 與 crizotinib 治療 (crizotinib 須為接受試驗藥物 ceritinib 前最後使用之抗腫瘤治療) 後惡化者。病人須為 WHO 日常體能狀態為 0 至 2 分，且有可經實體腫瘤反應評估標準 RECIST 1.1 版量測的病灶。

### (3) 治療方式

試驗藥品為 ceritinib (LDK378) 口服每日 750 mg。持續治療直到出現無法接受的副作用、病患或試驗主持人決定中止治療、開始新的抗癌治療或死亡為止。

### (4) 結果測量指標

主要療效指標為由試驗主持人評估之整體反應率 (ORR)。

次要療效指標包括由試驗主持人評估及 BIRC 評估之反應持續時間 (DoR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、治療至腫瘤反應時間 (TTR)；由 BIRC 評估之整體反應率 (ORR)。以及安全性、無疾病惡化存活期 (PFS)、整體存活期 (OS)、病人報告效果 (patient reported outcome, PRO)。

### (5) 研究結果

- 於 2012 年 12 月 4 日至 2013 年 9 月 11 日間，試驗總共納入 140 位先前接受過含鉑化學治療與 crizotinib 治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人，至少接受過 1 次 ceritinib 建議劑量 750 mg。病人的年齡中位數為 51 歲 (範圍：29 至 80 歲)，50% 病人為女性，多數病人為高加索人 (60%) 或亞洲人 (37.9%)，絕大多數為腺瘤 (92.1%)，全部患者 (100%) 皆為轉移性 (stage IV) NSCLC。140 位受試者先前都曾接受過含鉑化療處方

以及 crizotinib 治療，43.6%的病患曾接受 2 種化療，34.3%曾接受 3 種化療，22.1%曾接受超過 3 種以上化療。追蹤期間中位數為 11.3 (範圍：0.1 至 18.9) 個月。

- Ceritinib 之治療期間中位數為 8.8 個月 (範圍：0.1 至 19.4)，相對劑量強度中位數為 84.9%(範圍：37.5 至 100.0)。治療期間有 75.7%(106/140)的病患曾中斷至少 1 次劑量，其中因不良事件造成的劑量中斷佔 85.8% (91/106)。
- 在主要療效指標，試驗主持人評估之整體反應率(ORR)為 38.6% (95% CI: 30.5 to 47.2)，與 BIRC 評估之整體反應率(ORR)結果相似(35.7%)。(療效指標結果請參見表六)
- 在次要療效指標，試驗主持人評估之治療至腫瘤反應時間 (TTR) 中位數為 1.8 個月 (範圍：1.6 至 5.6)，反應持續時間 (DoR) 中位數為 9.7 個月 (95% CI 7.1 to 11.1)，無疾病惡化存活期 (PFS) 為 5.7 個月 (95% CI 5.4-7.6)，由 BIRC 評估之結果皆能支持上述結果。

表六 ASCEND-2 之腫瘤反應率結果

療效指標	試驗主持人評估之結果* (n=140 人)	BIRC 評估之結果* (n=140 人)
腫瘤反應		
完全反應, n (%)	4 (2.9)	-
部分反應, n (%)	50 (35.7)	50 (35.7)
疾病穩定, n (%)	54 (38.6)	38 (27.1)
非完全反應/非疾病進展, n (%)	-	22 (15.7)
疾病進展, n (%)	19 (13.6)	15 (10.7)
未知反應, n (%)	13 (9.3)	15 (10.7)
整體反應率, n (%)	54 (38.6)	50 (35.7)
[95% CI]	[30.5-47.2]	[27.8-44.2]
疾病控制率(CR+PR+SD), n (%)	108 (77.1)	88 (62.9)
[95% CI]	[69.3-83.8]	[53.4-70.9]

\* 針對 full analysis set 分析之結果

- 針對腦轉移病人的療效分析，在基期時伴隨有腦轉移的患者佔 71.4% (100/140)，其中 72% (72/100) 先前曾接受過腦部放射治療。Ceritinib 使用於腦轉移病人的全身治療反應 (whole-body response)，不論是由試驗主持人或 BIRC 評估之結果，皆與整體受試者的結果一致。(針對腦轉移病人的全身治療反應結果，請參見表七)

表七 ASCEND-2 腦轉移病患接受 ceritinib 治療之全身治療反應結果

療效指標	試驗主持人評估之結果 (n=100 人)	BIRC 評估之結果 (n=100 人)
整體反應率，n (%)	33 (33)	32 (32)
[95% CI]	[23.9-43.1]	[23.0-42.1]
疾病控制率，n (%)	74 (74)	64 (64)
[95% CI]	[54.3-82.3]	[53.8-73.4]
反應持續時間，中位數(月)	9.2	9.3
[95% CI]	[5.5-11.1]	[5.5-12.9]
無疾病惡化存活期，中位數(月)	5.4	6.8
[95% CI]	[4.7-7.2]	[5.4-7.4]

- 針對 20 位由試驗主持人評估有腦轉移且有腦部目標病灶之次群組分析，使用 ceritinib 治療的顱內反應 (intracranial response) 結果顯示，其整體顱內反應率 (overall intracranial response rate, OIRR) 為 45.0% (95% CI 23.1 to 68.5)，顱內疾病控制率 (intracranial disease control rate, IDCR) 為 80.0% (95% CI 56.3 to 94.3)。(針對腦轉移病人且有腦部目標病灶的顱內反應結果，請參見表八)

表八 ASCEND-2 腦轉移且有腦部目標病灶病患接受 ceritinib 治療之顱內反應

療效指標	試驗主持人評估之結果 n=20	BIRC 評估之結果 n=33
有腦部目標病灶		
腫瘤反應		
完全反應，n (%)	2 (10.0)	1 (3.0)
部分反應，n (%)	7 (35.0)	12 (36.4)
疾病穩定，n (%)	7 (35.0)	15 (45.5)
疾病進展，n (%)	3 (15.0)	-
未知反應，n (%)	1 (5.0)	5 (15.2)
整體顱內反應率，n (%)	9 (45.0)	13 (39.4)
[95% CI]	[23.1-68.5]	[22.9-57.9]
顱內疾病控制率，n (%)	16 (80.0)	28 (84.8)
[95% CI]	[56.3-94.3]	[68.1-94.9]

- 在安全性部分，所有接受過 ceritinib 的受試者皆曾發生不良事件，其中 11 位 (7.9%) 病人因不良事件而停藥，58 位 (41.4%) 病人需劑量調降或中斷。最常見的不良事件為噁心 (81.4%)、腹瀉 (80.0%) 與嘔吐 (62.9%)，大多數為 grade1-2。發生嚴重不良事件者有 57 位 (40.7%)。
- 病人報告效果 (PRO) 分析的部分，肺癌症狀評估量表 (lung cancer symptom scale, LCSS) 結果顯示，病人的肺癌相關症狀相較於基期時都

有改善，雖然腸胃道症狀是較差的，但大多數腸胃不適都是輕微且可併用藥物來處理。癌症生活品質核心問卷（QLQ-C30）的結果也顯示，治療期間健康相關的生活品質並無惡化。整體而言，接受 ceritinib 治療期間，病人的肺癌相關症狀以及生活品質並沒有惡化，僅在治療末期因疾病惡化而呈現較差的狀況。

## 2. 法國使用 ceritinib 之 real world 觀察性研究證據[29]

在藥品未取得上市許可證前，法國允許暫時使用授權制度（temporary authorization for use, ATU）讓需要使用到藥品的病人，可以早點使用到藥品。該研究納入的患者為無法進入 ceritinib 臨床試驗，而以 ATU 使用到 ceritinib 的病人。納入 ATU 的病人條件不像臨床試驗般嚴格篩選，所以為 real world 臨床處置及藥品使用的分析。

結果該研究共納入 169 位先前曾接受過 crizotinib 之 ALK 陽性 NSCLC 病人，每日接受 ceritinib 750 mg 治療，ceritinib 之治療期間中位數為 6 個月（範圍：0.4 至 22.0）。在 ATU 中分析 ceritinib 的療效結果顯示，其整體反應率（ORR）為 53.5%，疾病控制率（DCR）為 75.0%。在安全性的結果顯示，其常見的不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐與肝轉氨酶指數異常。ATU 所顯示的療效與安全性證據，與 ASCEND-1 和 ASCEND-2 的數據具有一致性。

## 四、療效評估結論

### 1. 療效參考品

本案申請藥品立克癌膠囊 Zykadia®（ceritinib）150 毫克之主管機關許可適應症與建議者申請給付適應症同為「適用於在 crizotinib 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」。除本案申請藥品之外，於我國具有「ALK 陽性非小細胞肺癌」適應症之藥品僅有 crizotinib，惟本案申請藥品之適應症為用於經「crizotinib 治療中惡化或無法耐受」者，因此目前並未有其他藥品成分於我國具有相同許可適應症。

經由電子資料庫文獻搜尋，本案藥品之相對療效與安全性證據，僅尋獲單組、非隨機分派設計之臨床試驗，目前尚未有執行直接比較臨床試驗之療效資料發表。

依據臨床治療指引建議，針對 ALK 陽性 NSCLC 病人，在使用 ALK 抑制劑如 crizotinib 和本案藥品後若仍持續惡化，則建議依循一般晚期或轉移性 NSCLC 之治療選擇。一般而言，第一線化療以含鉑的雙藥化療處方為首選，對於非鱗狀

癌的病人，pemetrexed 優先於 gemcitabine 或 docetaxel 治療。後線治療則可考慮使用 pemetrexed 或 docetaxel 單獨治療。

本案申請藥品適用於曾接受過 crizotinib 治療者，而 crizotinib 於我國之給付條件限用於「已接受含鉑類第一線化學治療失敗」者（crizotinib 之健保給付規定請參見附錄三），因此本品之目標病人群為接受過含鉑雙藥化療及 crizotinib 者，本報告認為 pemetrexed 或 docetaxel 與本案藥品具類似臨床治療地位。另外，經諮詢臨床醫師，本品之目標病人群於先前第一線化療時，以接受含鉑類藥物合併 pemetrexed 治療佔最大宗，與臨床指引之建議一致。因此在 crizotinib 治療惡化或無法耐受後，可能大多會考慮使用先前未使用過的藥物作治療。綜合考量臨床指引建議、我國主管機關許可適應症、健保署給付規定以及我國臨床使用情形，查驗中心認為 docetaxel 或可作為本案之療效參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 加拿大 CADTH 於 2015 年 12 月公佈的評估報告，不建議給付 ceritinib 單獨治療使用於經 crizotinib 治療惡化或不耐受之 ALK 陽性局部晚期或轉移性 NSCLC 病人。委員會基於考量到報告發表當時臨床試驗的證據有限，ceritinib 的淨臨床效益仍具不確定性。雖已知腫瘤對 ceritinib 的治療有反應，但仍無法得知 ceritinib 與其他治療方式相比的相對療效結果。
- (2) 蘇格蘭 SMC 於 2016 年 1 月公佈的評估報告，建議收載 ceritinib 作為曾接受過 crizotinib 治療的晚期 ALK 陽性 NSCLC 病人之治療用藥。委員會根據 2 項非比較性之第一期與第二期臨床試驗 ASCEND-1 與 ASCEND-2 的結果，使用 ceritinib 治療能有顯著的腫瘤反應率，整體存活期中位數約 15 至 17 個月；然而目前仍缺乏比較性的研究證據。委員會考慮到病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）可以改善 ceritinib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供病人可近性方案的情況下而建議的。
- (3) 至 2016 年 3 月 18 日止，查詢澳洲 PBAC 未有與本案相關之評估報告可供參考；於英國 NICE 尋獲一項與本案相關之評估現正進行中。

## 3. 相對療效與安全性

經 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台的文獻搜尋，以及建議者提供之資料，ceritinib 用於曾接受過 crizotinib 治療的 ALK 陽性晚期非小細胞肺癌患者的相對療效與安全性證據，主要源自 2 項臨床試驗，及 1 項 real world 觀察性研究；分別為第一期臨床試驗 ASCEND-1、第二期臨床試驗 ASCEND-2（壁報論文），及法國使用 ceritinib 之 real world 觀察性研究證據（壁報論文）。3 項

研究皆為單組、非隨機分派設計，目前尚未尋獲已發表之比較性療效資料與本案相關。以下將重點摘要其研究設計、療效與安全性結果：

### (1) ASCEND-1 試驗中 NSCLC 病人之延伸期追蹤分析結果

ASCEND-1 試驗為一多中心、單組、開放式作業之第一期臨床試驗，該延伸期追蹤分析針對 ASCEND-1 試驗中 NSCLC 病患，評估 ceritinib 使用於曾接受與未曾接受過 ALK 抑制劑治療的病人的抗腫瘤活性與安全性結果。

試驗總共納入 246 位局部晚期或轉移性 ALK 陽性的 NSCLC 病人，每日接受 ceritinib 750 mg 治療；其中有 163 位（66%）曾接受過 crizotinib 治療。研究結果顯示，對於曾接受過 crizotinib 治療者，使用 ceritinib 治療之整體反應率（ORR）為 56.4%（95%CI 48.5 to 64.2），反應持續時間（DoR）中位數為 8.3 個月，無疾病惡化存活期（PFS）為 6.9 個月（95%CI 5.6 to 8.7），整體存活期（OS）為 16.7 個月（95%CI 14.8-NE）。針對腦轉移病人的療效分析，與整體受試者的結果具有一致性。

### (2) ASCEND-2 試驗

ASCEND-2 試驗為一多中心、單組、開放式作業之第二期臨床試驗。試驗總共納入 140 位先前接受過含鉑化學治療與 crizotinib 治療的 ALK 陽性 NSCLC 病人，每日接受 ceritinib 750 mg 治療。全部患者（100%）皆為轉移性（stage IV）NSCLC。

療效結果顯示，試驗主持人評估之整體反應率（ORR）為 38.6%（95%CI 30.5 to 47.2），反應持續時間（DoR）中位數為 9.7 個月（95% CI 7.1 to 11.1），無疾病惡化存活期（PFS）為 5.7 個月（95% CI 5.4 to 7.6），由 BIRC 評估之結果皆能支持上述結果。針對位腦轉移病人（100 人）的療效分析，其全身治療反應（whole-body response）結果，與整體受試者結果一致；對有腦部目標病灶（20 人）之次群組分析，使用 ceritinib 治療的整體顱內反應率（OIRR）為 45.0%（95% CI 23.1 to 68.5）。

病人報告效果（PRO）分析的部分，整體而言，接受 ceritinib 治療期間，病人的肺癌相關症狀以及生活品質並沒有惡化，僅在治療末期因疾病惡化而呈現較差的狀況。在安全性部分，最常見的不良事件為腸胃不適，如噁心、腹瀉與嘔吐等。

### (3) 法國使用 ceritinib 之 real world 觀察性研究證據

在藥品未取得上市許可證前，法國允許暫時使用授權制度（temporary

authorization for use, ATU) 讓需要使用到藥品的病人，可以早點使用到藥品。該研究納入 169 位以 ATU 使用到 ceritinib，且先前曾接受過 crizotinib 之 ALK 陽性 NSCLC 病人，每日接受 ceritinib 750 mg 治療。在 ATU 中分析 ceritinib 的療效結果顯示，其整體反應率(ORR)為 53.5%，疾病控制率(DCR)為 75.0%。在安全性的結果顯示，其常見的不良反應為腹瀉、噁心、嘔吐與肝轉氨酶指數異常。ATU 所顯示的療效與安全性證據，與 ASCEND-1 和 ASCEND-2 的數據具有一致性。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

## 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

建議者提供之本土經濟評估報告係採用健保署觀點，執行 ceritinib 用於治療使用過 crizotinib 後之 anaplastic lymphoma kinase (以下簡稱 ALK) 陽性之非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, 以下簡稱 NSCLC) 病人之成本效益分析，以經健康生活品質校正人年 (quality-adjusted life-years, 簡稱 QALYs) 為健康效果指標。此模型採用之介入策略為 ceritinib 每日劑量為口服 5 顆膠囊 (750mg)。另依據建議者所執行之臨床試驗 ASCEND-2 研究，相對劑量強度以 80% 為考量。比較策略為 docetaxel 每三週給藥一次，劑量為 75 mg/m<sup>2</sup>，依台灣病人體表面積以 1.62m<sup>2</sup> 來計算，故每三週所需劑量為 120mg。

此分析採用之模型考慮的健康狀態分為：病況穩定 (stable disease)、病況惡化 (progressive disease) 與死亡 (death)。分析時間為五年，QALYs 與成本皆以 3% 為年折現率進行折現。

以下陳述各重要參數及結果：

#### (1) 療效參數

模型應用的比較療效證據，建議者間接比較 ceritinib 與 docetaxel 之無疾病進展惡化存活期 (progression free survival, 以下簡稱 PFS) 與整體存活期 (overall survival, 以下簡稱 OS)，但建議者並無提供其間接比較之研究報告。另外，建議者所採用之 ceritinib 之 PFS 與 OS 估計值是根據來自臨床試驗 ASCEND-1 與 ASCEND-2 之自行彙總數據。Docetaxel 之 PFS 與 OS 估計值，由 crizotinib 與化學治療 (pemetrexed 或 docetaxel) 療效比較之第三期臨床試驗而來。效用值引用已發表之文獻之台灣肺癌病人效用值。

#### (2) 醫療成本

藥費方面，ceritinib 依建議者建議之健保給付價格，docetaxel 藥品費用同 2016 年 3 月健保給付價格。Ceritinib 組治療中位數為 6 個月，引用已發表之法國臨床使用報告；docetaxel 組使用時間為 2.72 個月，引用已發表文獻之第三線化學單方治療之無疾病進展惡化存活期。其餘醫療費用來自主要來自健保署公布之醫療成本單價，包括診察費用、監測費用 (CT scan、X ray、MRI...)。此外，建議者諮詢臨床醫師每項目大約每月使用次數，估計出不同健康狀態之每月醫療花費。

### (3) 成本效益分析結果

建議者的分析結果顯示，基礎方案中，分析時間為五年時，ceritinib 組比上 docetaxel 組可增加 0.82 QALYs，1.04 個生命年 (life-years)。其遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為新台幣 1,614,799 元。

單維敏感度分析顯示，在建議者改變 PFS、OS 分布函數、藥費、其他醫療花費、效用值範圍及折現率，ICER 值可能介於新台幣 949,333 元~新台幣 2,030,715 元。其中，其關鍵驅動因子 (key driver) 為 ceritinib 藥價。

## 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的經濟評估報告，查驗中心認為該報告的研究主題與研究設計與建議者建議給付規定大抵相近，惟存有部分疑義與限制，若要援引前述報告結果宜先釐清相關細節。

查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整該報告的疑義與限制如下：

建議者無提供如何完成兩者統合分析之報告，難以確認其函數配適度。Ceritinib 治療時間中位數與療效所引用之臨床試驗不相同，另外選自於法國臨床使用報告，可能無法確定比較短的治療時間可帶來的療效與臨床試驗觀察之療效相同，並使藥費有低估的可能。效用值文獻取自發表之非小細胞肺癌病人的效用值文獻，但病況穩定狀態引用的病人群與適用本品之病人群 (晚期非小細胞肺癌病人) 有些差距，可能造成效用值高估。敏感度分析部分，因療效部分使用間接比較，需在此多加說明其帶來之不確定性。

## (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 3 月 18 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 3 月 18 日止，仍在評估中。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告: 於 2016 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：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) [21]

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,以下簡稱 pERC) 在 2015 年 12 月公布 ceritinib 評議結果，不建議收載此品項用於 anaplastic lymphoma kinase (以下簡稱 ALK) 陽性局部惡化且無法接受治癒性療法之非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, 以下簡稱 NSCLC) 病人、無法耐受或使用 crizotinib 仍有疾病病程進展之轉移性非小細胞肺癌病人。

其中，經濟部分評論敘述如下：

建議者送交一份使用分段存活模型 (partitioned survival model)之成本效用分析(cost-utility analysis)，此模型包含三種健康狀態：疾病穩定期 (stable disease)、疾病進展期 (progressive disease) 及死亡。此研究比較 ceritinib 組與最佳支持性療法 (best supportive care) 組、pemetrexed 組、加拿大先前曾接受過 ALK 抑制劑之 ALK 陽性非小細胞肺癌歷史對照組 (historical controls) 及 docetaxel 組之成本效用。pERC 認為此模型設計適當，但因缺乏適當的療效比較資料，成為此研究之研究限制。另外，pERC 也提出此分段存活模型無法精確檢視到治療對疾病進展後之存活率 (post-progression survival) 影響，此種研究限制造成無法得知治療後所帶來的後續效應。

在療效參數中，pERC 討論到皆非從藥品-藥品直接比較（head-to-head comparison）得來。又歷史對照組之資料是由加拿大六個癌症中心所得的病例回顧（chart review）而來，在這樣有限的樣本數下，pERC 認為此資料可外推至加拿大其他地方之可能性不高。

基於療效證據的不確定性較高，pERC 不建議收載 ceritinib。

## 2. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC（蘇格蘭）[24]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC）於 2016 年 1 月發布的第 1097/15 號建議，建議收載 ceritinib 用於先前已使用過 crizotinib 的 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病人。SMC 因考量建議者提出病人用藥可近性計畫（patient access scheme，以下簡稱 PAS），會增加成本效益，故此建議在 PAS 有效期間或收載價格比 PAS 的價格更低之下有效。

此建議中，經濟部份如下：

建議者送交一份成本效用分析，比較 ceritinib 與最佳支持性療法用於先前已使用過 crizotinib 的 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病人之成本效用。此研究使用分段存活之半馬可夫模型（partitioned survival semi-Markov model），健康狀態分為無疾病惡化期（progression-free survival，以下簡稱 PFS）、疾病進展期（progressive disease）及死亡。在無疾病惡化期，依臨床研究的結果分為完全反應（complete response）、部分反應（partial response）及疾病穩定（stable disease）。建議者假設治療反應與效用值呈現正相關，故無疾病惡化期之效用值較高，此研究模型分析時間為十年。

此模型使用的療效參數主要採用自間接比較（indirect comparison）ceritinib 與最佳支持性療法、全身性化學療法（systemic anti-cancer therapy）。在 ceritinib 組，採用的資料由 ASCEND 第一期及第二期臨床試驗而來，至於在最佳支持性療法組及建議者設立的 docetaxel 情境分析（docetaxel scenario analysis）中的整體存活率（overall survival）由已發表的臨床效益之回溯性研究（retrospective study）得來。整體存活期中位數方面，ceritinib 組為 15.64 個月，最佳支持性療法組為 2.2 個月。docetaxel 情境分析中，設定 30% 的病人接受 docetaxel 治療，整體存活期中位數為 3.9 個月。因分析時間設為 10 年，建議者使用適合度檢定（goodness-of-fit）、外在效度（external validity）等方式，決定整體存活率由 Weibull curve、無疾病惡化率由 log-logistic 統計方式外推。效用值部分，建議者由 ASCEND-2 試驗得到資料，並藉由已發表之轉換公式將 EORTC-QLQ-C30 資料轉換為 EQ-5D 值。藥費方面，ceritinib 組藥物費用主要取決於無疾病惡化期長短，最佳支持性療法組並沒有包含治療性療法之費用。另外，在健康狀態之費用中，疾病進展前醫療費用包含癌症護士訪視費、門診費用、檢驗費用及處置費用。疾病進展後之費用類似疾病進展前之費用項目，但還另外加了一些藥物費用（如類

固醇、嗎啡等)及安寧療護 (terminal care) 費用。

在因 PAS 折扣之價格下，建議者預測在基礎方案中，ceritinib 組之每一經健康生活品質校正生年 (quality-adjusted life-year, 以下簡稱 QALY) 需花費英鎊 50,908 元。影響結果較大的參數為藥物費用。在情境分析中，docetaxel 情境分析之每一 QALY 需花費英鎊 52,000 元。敏感度分析中，此研究結果對整體存活率預測值及治療期間長短較為敏感。

SMC 提到此研究有幾點限制，如臨床上 crizotinib 治療失敗的病人，可能會使用 docetaxel 或 pemetrexed 治療。建議者使用情境分析，假設使用 docetaxel 治療的病人增加至 50%、70% 及 100%，其遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, 以下簡稱 ICER 值) 會分別增加為英鎊 53,000 元、英鎊 53,000 元及英鎊 55,000 元。因療效參數由間接比較而來，若 ceritinib 組整體存活率增加假設降低 10%、20% 及 30%，則 ICER 值分別會增加為英鎊 54,000 元、英鎊 57,000 元及英鎊 61,000 元，建議者在 docetaxel 情境分析中也使用同樣的假設再次分析，同樣也發現 ICER 值有增加的趨勢。另外，在基礎分析中，ceritinib 組的用藥時間為無疾病惡化期時間，其中位數約為 7 個月，但在 ASCEND 試驗中，治療中位數約為 8.8 個月，會使 ICER 值增加為英鎊 62,000 元。

SMC 認為，在組合式的情境分析中，使用較為保守之效用值 (使無疾病惡化期及疾病惡化期之效用值差異縮短)、臨床試驗中真實的 ceritinib 使用時間及降低 ceritinib 組之整體存活率 10%，ceritinib 組與最佳支持性療法組相比之下之 ICER 值為英鎊 71,000 元；若將最佳支持性療法組之接受 docetaxel 治療比例設為 50%，則 ceritinib 組 ICER 值會增加為英鎊 76,000 元。

### 3. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	ALK-positive non-small cell lung cancer
<b>Intervention</b>	ceritinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限

Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-minimization analysis; cost-benefit analysis; cost analysis(Taiwan only).
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 3 月 7 日，以 ceritinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

無符合條件之文獻。

## 4. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無提供。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

根據目前公布最新之民國 101 年癌症登記年度報告[1]，該年肺癌（非小細胞癌）新發個案數為 9,202 人。肺癌目前為十大癌症發生人數的第二位，僅次於大腸癌之後[32]。依據癌症登記年度報告中對癌症期別與治療方式的分析，新發肺癌（非小細胞癌）個案的癌症期別(整併臨床與病理期別)以第 IV 期為主，占 59.67%，第 III/IV 期則約占 76%，另有約 0.29% 不知期別。第 I 期的非小細胞肺癌病人以手術為主要的治療方式（72.7%），第 II 期的病人則以手術合併化療為主（48.5%），第 IIIA 期的病人以手術化療（27.9%）為主要的治療方式，第 IIIB 期的病人以化療（24.4%）為主，第 IV 期的病人則以化療（21.3%）及標靶治療（23.4%）為主。

### (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 L01XE28，屬「L01X：OTHER antineoplastic agents」的「L01XE：protein kinase inhibitors」類，而同屬 protein kinase inhibitor 類的藥品共有 32 項。[19]經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[18]，僅有另外四種成分於我國取得許可證且核可適應症可用以治療肺癌病人，包括 gefitinib、erlotinib、afatinib 和 crizotinib。除本案申請藥品之外，於我國具有「ALK 陽性非小細胞肺癌」適應症之藥品僅有 crizotinib，惟本案申請藥品之適應症為用於經「crizotinib 治療中惡化或無法耐受」者，因此目前並未有其他藥品成分於我國具有相同許可適應症。

若考慮本品治療病人族群及藥理機轉，目前我國健保收載用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌病人之 ALK 抑制劑藥品僅有 crizotinib，查驗中心建議以 crizotinib 為核價參考品的首選。

### (三)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，若本品納入健保給付後，每年將有約 50-160 名左右的患者可接受本品的治療，第一至第五年年度藥費約為 4 仟萬元至 1 億 3 仟萬元左右。財務影響方面，考慮可取代之現行治療費用後，本品對健保之第一至第五年財務影響約為 3 仟萬元至 1 億元。

另外廠商針對治療期間（5.7-6.9 個月）、本品價格、劑量強度及藥物順從率

(70%-100%) 做敏感度分析，第五年之藥費介於新台幣 6 仟 4 佰萬~1 億 6 仟萬之間。

建議者採用的主要假設與理由臚列如下：

1. 臨床使用定位：

建議者申請之本品給付適應症為「Zykadia 適用於在 crizotinib 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。」，為目前 crizotinib 治療失敗後之可能用藥。

2. 可能的市場規模：

(1) 符合適應症範圍的病人數推估：

建議者由台灣癌症登記報告中，預估 2017-2021 年每年非小細胞肺癌晚期病人數，並引用文獻假設所有 ALK 陽性的非小細胞肺癌患者之組織形態屬於肺腺癌 (Lung adenocarcinoma)，並由癌登報告中肺腺癌人數之比例、ALK 陽性於肺腺癌中之比例及 crizotinib 之可能市場滲透率來計算出使用 crizotinib 之病人數。

(2) 可能會使用本品的人數

建議者基於可能使用 crizotinib 之病人數，再以 crizotinib 臨床試驗中資料能接受二線治療的比例 70%，及自行假設的 ceritinib 第一至第五年市占率計算，預計未來五年間 (2016~2020 年)，每年可能使用 ceritinib 病人數約為 50 至 160 人。

3. 藥費成本

建議者以建議藥價、臨床試驗中之相對劑量強度資料、藥物順從率及法國臨床使用報告之治療期間為 6 個月來計算可能藥費。

4. 原情境健保支出：

建議者以多國病歷回顧之回溯性研究，就其結果之療法種類及其所占市占率，以台灣的健保支付價來計算原情境健保支出。

查驗中心對於建議者所作之財務影響分析的評論如下：

建議者財務影響分析架構清楚，推估過程精確且多有文獻或調查專家意見佐證，查驗中心唯有以下幾點存有疑慮：

1. 本品使用人數：

基於目前流行病學資料及相關假設計算之，加上市占率難以估計，故此處可能具有不確定性。

2. 藥費成本：

建議者基於國外臨床使用數據假設治療期間為 6 個月，但因目前尚無台灣真實數據可參考，查驗中心經諮詢臨床醫師後，認為假設與臨床試驗相當之使用時

間會較合理，能真實反應其所假設的療效所需之藥費。考慮病人治療背景特性後與目前欲給付範圍可能較接近者，故採用 ASCEND-2 試驗發表之資料，certinib 治療中位數時間 8.8 個月來計算。[28]

### 3. 藥物順從率：

建議者藥費計算時，使用藥物順從率校正可能藥費，但並無說明理由，查驗中心難以評估其假設正確性，且開方後健保給付即產生費用，肺癌末期病人病程較快，運用藥物順從率可能較不適當。經查證 101 年癌症登記年報中，非小細胞肺癌晚期（IIIB 期與 IV 期）不積極治療者比例（以緩和治療與未治療者估計之）約為 8%，若建議者預估計此比例，其預估值可能有使藥費低估之虞。[1]

### 4. 現行治療：

建議者採用多國病歷回顧之回溯性研究，得到可能治療選項，並依其報告之市占率，就台灣健保給付價來計算其藥費成本。但其中有些治療選項台灣目前尚未給付，外推至台灣其治療比例可能與現狀不符。查驗中心經諮詢臨床醫師後，得到目前台灣主要治療選項，並重新計算本品尚未納入給付之原情境可能的藥費成本（以 105 年 4 月 1 日公布之健保藥價為準）。[33]

綜合上述，查驗中心嘗試校正治療期間、現行治療方式等參數，認為本品若納入健保，第一年到第五年使用本品人數約為 50 人至 160 人，預估本品給付後第一至第五年年度藥費約 6 仟 5 佰萬元至 2 億元，考量可能取代現行可能治療方式後，整體健保第一至第五年之各年度財務影響約為 6 仟萬元至 1 億 9 仟萬元。考量目前無相關國內處方型態研究及本品臨床使用經驗，許多參數估計具有不確定性，可能會影響此財務影響結果。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者針對本案遞送一份國內藥物經濟學研究，建議者的分析結果顯示，分析時間為五年時，ALK 陽性之非小細胞肺癌病人於基礎方案中，接受 ceritinib 組比上 docetaxel 組可增加 0.82 QALYs，1.04 個生命年 (life-years)。其遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為新台幣 1,614,799 元。
2. 查驗中心認為建議者所提出的國內藥物經濟學研究報告的研究主題與研究設計與其建議給付規定大抵相近，惟存有部分疑義與限制。建議者無提供如何完成 ceritinib 與 docetaxel 之相對療效的統合分析報告，難以確認其適當性。Ceritinib 治療時間中位數與療效所引用之臨床試驗不相同，另外選自於法國臨床使用報告，可能無法確定此較短的治療時間可帶來的療效與臨床試驗觀察之療效相同，並使藥費有低估的可能。在效用值方面引用的病人群與適用本品之病人群有些差距，可能造成效用值高估。
3. 加拿大 CADTH 不建議收載本品，蘇格蘭 SMC 建議收載使用於先前已使用過 crizotinib 的 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病人。澳洲 PBAC、英國 NICE 至 2016 年 3 月 18 日止查無資料。
4. 財務影響分析方面，查驗中心認為建議者財務影響分析架構大致清楚，並推估過程精確且多有文獻或調查專家意見佐證。惟某些參數使財務影響有高估或低估的可能。查驗中心嘗試校正治療期間、現行治療方式等參數，認為本品若納入健保，第一年到第五年使用本品人數約為 50 人至 160 人，預估本品給付後第一至第五年年藥費約 6 仟 5 佰萬元至 2 億元，考量可能取代現行可能治療方式後，整體健保第一至第五年之各年度財務影響約為 6 仟萬元至 1 億 9 仟萬元。

## 參考資料

1. 中華民國 101 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署  
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Portal/File/StatisticsFile/201504290915220898/101%E5%B9%B4%E7%99%8C%E7%97%87%E7%99%BB%E8%A8%98%E5%B9%B4%E5%A0%B1.pdf>. Accessed March 17, 2016.
2. Thomas KW, Gould MK. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
3. Thomas KW, Gould MK. Tumor node metastasis (TNM) staging system for non-small cell lung cancer. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
4. 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. 臺灣醫學 2014; 18(6): 661-666.
5. Shaw AT, Solomon B. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2016.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines® ) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Accessed March 8, 2016.
7. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-566.
8. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(13): 4275-4283.
9. Boland JM, Erdogan S, Vasmatazis G, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Human pathology* 2009; 40(8): 1152-1158.
10. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia (New York, NY)* 2008; 10(3): 298-302.
11. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14(20):

- 6618-6624.
12. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009; 115(8): 1723-1733.
  13. Chen TD, Chang IC, Liu HP, et al. Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. *Chang Gung medical journal* 2012; 35(4): 309-317.
  14. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(26): 4247-4253.
  15. Alectinib. Truven Health Analytics. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Published 2016. Accessed March 14, 2016.
  16. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25 Suppl 3: iii27-39.
  17. 立克癌膠囊 150 毫克仿單. 台灣諾華股份有限公司. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(aehstuzjxzexdm55rxzqpan1\)\)/ShowFile.aspx?LicId=52026674&Seq=001&Type=9](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(aehstuzjxzexdm55rxzqpan1))/ShowFile.aspx?LicId=52026674&Seq=001&Type=9). Accessed March 7, 2016.
  18. 藥物、醫療器材、含化妝品許可證查詢作業. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(aehstuzjxzexdm55rxzqpan1\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(aehstuzjxzexdm55rxzqpan1))/H0001.aspx). Accessed March 7, 2016.
  19. ATC/DDD Index 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 7, 2016.
  20. Zykadia for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/zykadia-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-details>. Accessed March 18, 2016.
  21. pCODR Homepage. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). <https://www.cadth.ca/pcodr/find-a-review>. Accessed March 18, 2016.
  22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed March 18, 2016.
  23. Lung cancer (non-small-cell, anaplastic lymphoma kinase positive, previously

- treated) - ceritinib [ID729]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag478>. Accessed March 18, 2016.
24. Scottish Medicines Consortium (SMC) [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1097\\_15\\_ceritinib\\_Zykadia/ceritinib\\_Zykadia](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1097_15_ceritinib_Zykadia/ceritinib_Zykadia). Accessed March 18, 2016.
  25. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2014; 370(13): 1189-1197.
  26. Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2016.
  27. ClinicalTrials.gov. A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01283516?sect=X01256>. Accessed March 31, 2016.
  28. Mok T, Spigel D, Felip E, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ)[poster]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33, 2015 (suppl; abstr 8059).
  29. Cadranel J, Cortot A, Lena H, et al. 3062 Ceritinib following crizotinib in ALK-positive (+) advanced NSCLC patients (pts): Results from the French Temporary Authorization for Use (ATU) experience. *European Journal of Cancer* 2015; 51, Supplement 3: S616-S617.
  30. ClinicalTrials.gov. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib. U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01685060?term=LDK378&rank=3>. Accessed March 31, 2016.
  31. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(25): 2385-2394.
  32. 101 年新發生癌症人數及排名. 衛生福利部國民健康署. <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/News/News.aspx?No=201504140001>.

Published 2015. Accessed Mar. 17th, 2016.

33. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.

[http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu\\_id=703](http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703).

Published 2016. Accessed Apr. 1st, 2016.

## 附錄

### 附錄一、肺癌分期[3]

<b>Primary tumor (T)</b>	
T1	Tumor $\leq 3$ cm diameter, surrounded by lung or visceral pleura, without invasion more proximal than lobar bronchus
T1a	Tumor $\leq 2$ cm in diameter
T1b	Tumor $> 2$ cm but $\leq 3$ cm in diameter
T2	Tumor $> 3$ cm but $\leq 7$ cm, or tumor with any of the following features:
	Involves main bronchus, $\geq 2$ cm distal to carina
	Invades visceral pleura
	Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor $> 3$ cm but $\leq 5$ cm
T2b	Tumor $> 5$ cm but $\leq 7$ cm
T3	Tumor $> 7$ cm or any of the following:
	Directly invades any of the following: chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium, main bronchus $< 2$ cm from carina (without involvement of carina)
	Atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung
	Separate tumor nodules in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades the mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, or with separate tumor nodules in a different ipsilateral lobe
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
<b>Distant metastasis (M)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural

	nodules or malignant pleural or pericardial effusion		
M1b	Distant metastasis (in extrathoracic organs)		
<b>Stage groupings</b>			
Stage IA	T1a-T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a or M1b

## 附錄二、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2016/03/18	1 ( "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/genetics"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/drug effects"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/genetics"[Mesh] ) OR "non-small cell lung cancer"[tiab] OR "NSCLC"[tiab]	54468
		2 "anaplastic lymphoma kinase"[NM] OR "anaplastic lymphoma kinase"[tiab] OR "ALK"[tiab]	5756
		3 "ceritinib"[NM] OR "ceritinib"[tiab]	130
		4 #1 AND #2 AND #3	101
		5 #4 AND inprocess[sb]	30
		6 #4 AND Filters: Randomized Controlled Trial	0
		7 #4 AND Filters: Clinical Trial	3
		8 #4 AND Filters: Meta-Analysis	0
		9 #4 AND Filters: Systematic Reviews	3
Cochrane Library	2016/03/18	"ceritinib":ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	0

### 附錄三、crizotinib 之健保給付規範

#### Crizotinib (如 Xalkori) (104/9/1)：

1. 適用於已接受一種含 platinum 類第一線化學治療失敗之 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。
2. 符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態 (brain stabilized)始得使用。  
腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀(Asymptomatic brain metastases)或有腦轉移之臨床症狀(Symptomatic brain metastases)經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人(類固醇劑量穩定)」。
3. 須經事前審查核准後使用：
  - (1) 需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
  - (2) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像（如胸部 X 光或電腦斷層）。
  - (3) 每次處方以 4 週為限。

## 附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2016.03.07	#1 (ceritinib or Zykadia) #2 ("cost effectiveness" or "cost benefit" or "cost utility" or "cost minimization" or "economic evaluation") #3 ALK-positive non-small cell lung cancer #4 #1 AND #2 AND #3	4	0
Cochrane Library	2016.03.07	ceritinib or Zykadia Limited to 'economic evaluation'	0	0
INAHTA	2016.03.07	ceritinib	0	0
CRD	2016.03.07	(ceritinib or Zykadia) AND (ALK-positive non-small cell lung cancer) AND (cost effectiveness or cost benefit or cost utility or cost minimization or economic evaluation)	2	0