國立臺灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所

碩士論文

Graduate Institute of Health Policy and Management
College of Public Health
National Taiwan University

Master Thesis

臺灣晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者使用 Crizotinib 作為第一線藥物之成本效用分析

Cost-Utility Analysis of Crizotinib as First Line Medication on Late Stage ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Taiwan

劉岡易

Kang-Yi Liu

指導教授：楊銘欽 博士

Advisor: Ming-Chin Yang, Dr. PH

中華民國 105 年 6 月

June 2016

doi:10.6342/NTU201600890

誌謝

時間是賊，但它永遠偷不走我真誠的感謝。

在臺灣大學健康政策管理研究所修業的這兩年，甚覺時光飛逝、歲月如梭，完成論文後，發現人生已然二十六個年頭，一路走來許多歡笑或淚水，相當滿足，心中亦然充滿感激。

謝謝父母給予我足夠支持，讓我能夠順利攻讀碩士學位，也謝謝您們包容我的缺點與不完美，並給予我最真切的意見和撫慰，使我能夠在人生中每個奮鬥的時刻備具信心。謝謝小楊老師願意指導我，並且接納我的不足、悉心給予指導，讓我能在這兩年修業期間，認識新的研究領域及獲得豐厚成長。謝謝湯老師、林醫師兩位口試委員，給予我寶貴的意見以及對於我生涯的鼓勵。謝謝光正老師八年以來的陪伴及支持，並肯定我的成長。謝謝家惠學姊、小嫻學姊、伊帆學姊、飄飄學姊、俊哲學長、Q 寶學長、建智學長、小台、洋蔥圈，無論是在論文撰寫過程或是生活的建議，都相當受用，和大家相處的時光裡，覺得相當快樂自在，時間也過得特別快。謝謝研究夥伴育庭，給予我在資料庫處理時的支持與協助，使我能夠快速的成長。謝謝小影和季軒，在這段時光常伴我至深夜，聽著我的快樂與憂愁。謝謝 R03 的同學們，相處的時光雖短，但卻有許多興趣相投，能夠一起分享著生命中的美好。謝謝上帝，我的牧者、永遠的信仰，使我不致害怕與徬徨。

想說卻還沒說的，還有很多，我會在生命中不斷地覆誦著，並且在生活中時時刻刻表達感謝，也希望在此間建立的每一段關係都能走得長遠、深刻的維持著，讓我不至於失去這麼充實的記憶。

很幸運的，在每段旅程中，都有獨特的人事物陪伴我一起成長茁壯，謝謝這些發生在我生命裡的美好人事物，成就了現在的我。

doi:10.6342/NTU201600890

目錄

誌謝 i
目錄 ii
表目錄 iv
圖目錄 v
摘要 vi
Abstract vii
第一章 緒論 1
第一節 研究背景 1
第二節 研究目的 3
第三節 研究動機與重要性 5
第二章 文獻回顧 6
第一節 臺灣肺癌疾病現況 6
第二節 晚期非小細胞肺癌治療方式 12
第三節 晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌之臨床表現 17
第四節 Crizotinib 的藥物研究 23
第五節 臺灣非小細胞肺癌實證研究 32
第六節 綜合討論 38
第三章 研究材料與方法 40
第一節 研究目的與對象 40
第二節 研究架構 42
第三節 資料來源與選樣流程 44
第四節 統計方法 47
第五節 名詞與變項定義 49
第六節 存活分析與參數分析 55

doi:10.6342/NTU201600890

第七節 成本效用分析 57
第四章 研究結果 63
第一節 病患基本特性 63
第二節 疾病無惡化存活分析 66
第三節 整體存活期分析 73
第四節 成本效用分析 79
第五章 討論 86
第一節、研究方法 86
第二節、重要發現 90
第三節、研究限制 93
第六章 結論與建議 95
第一節、結論 95
第二節、建議 96
參考文獻 97
附錄 108
附錄一 疾病無惡化存活期函數值 108
附錄二 整體存活期函數值 114
附錄三 不良反應及其治療成本 120

doi:10.6342/NTU201600890

表目錄

表 2-1、TNM 分期方法 9
表 2-2、TNM 與臨床期別對照表 10
表 2-3、多國之流行病學資料 11
表 2-4、臨床分期與治療方式 16
表 2-5、ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患存活風險 22
表 2-6、Crizotinib 藥物相關研究整理 30
表 2-7、臺灣地區 ALK 基因變異陽性率之文獻整理 37
表 3-1、自變項操作型定義 52
表 3-2、依變項操作型定義 54
表 3-3、參數操作型定義 60
表 4-1、樣本基本特性 64
表 4-2、模式配適結果 68
表 4-4、整體存活模型配適結果 74
表 4-5、整體存活模型之參數估計 75
表 4-6、定率性分析之 ICER 值（LY） 79
表 4-7、定率性分析之 ICER 值（QALY） 79
表 4-8、多維敏感度分析參數 81
表 4-9、多維敏感度分析後之 ICER 值（LY） 82
表 4-10、多維敏感度分析後之 ICER 值（QALY） 82

doi:10.6342/NTU201600890

圖目錄

圖 3-1、研究架構 43

圖 3-2、資料庫串檔流程 45

圖 3-3、樣本選取流程 46

圖 4-1、臺灣地區晚期非小細胞肺癌病患疾病無惡化存活曲線 67

圖 4-2、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患疾病無惡化存活率 71

圖 4-3、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌用藥疾病無惡化存活差異 72

圖 4-5、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患整體存活率 77

圖 4-6、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌用藥整體存活差異 78

圖 4-7、成本效果平面（Cost-Effectiveness Plane） 84

圖 4-8、成本效果接受曲線（Cost-Effectivenss Acceptability Curve, CEAC） 85

doi:10.6342/NTU201600890

摘要

目的：本研究使用衛生福利部中央健康保險署之觀點，利用經濟評估方法比較晚期 ALK 陽性之非小細胞患者接受 Crizotinib 相較於標準化學治療策略（鉑金類藥物治療組合）之成本效用。

方法：由 2007 至 2013 年之全民健康保險研究資料庫百萬抽樣歸人檔獲得晚期非小細胞肺癌病者之真實資料，分析病患接受化學治療之疾病無惡化存活期（Progression-Free Survival, PFS）與整體存活期（Overall Survival, OS），並使用文獻回顧取得之風險比值（Hazard ratio, HR）模擬晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病患使用新藥 Crizotinib 及標準化學治療藥物組合策略之無設限存活情形及成本差異後，進行成本效用分析及多維敏感度分析，計算遞增成本效果比值（Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER）。

結果：晚期 ALK 基因陽性表現非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 治療策略相對於標準化學治療策略，每增加一個人年壽命（Life-year, LY）將額外付出新台幣 2,565,058.0 元，而每增加一個生活品質調整人年（Quality adjusted life-year, QALY）將額外付出新台幣 4,698,269.3 元。

doi:10.6342/NTU201600890

Abstract

Purpose:

This study aimed to estimate the cost-utility of Crizotinib treatment as first-line medication on late stage ALK positive non-small-cell lung cancer patients compare to current chemotherapy from the payer's perspective in Taiwan.

Methods:

A cost-utility analysis was conducted using a Markov model from the National Health Insurance Administrative perspective. Real-world data and costs were obtained from National Health Insurance Reasearch Database to calculate the progression-free survival and overall survival of late stage NSCLC patients using chemotherapy as main treatment strategy. Then, hazard ratios from literature review were used to simulate the survival conditions seperately for late stage ALK positive NSCLC patients using Crizotinib treatment or chemotherapy.

Results:

Compared to chemotherapy, late stage ALK positive NSCLC patients using Crizotinib treatment as first-line medication resulted in gaining 0.807 life-years (LYs) and 0.440 quality-adjusted life-years (QALYs). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was NT$2,565,058.0 per LY gained and NT$4,698,269.3 per QALY gained.

doi:10.6342/NTU201600890

第一章 緒論

第一節 研究背景

癌症近年來常居國人十大死因首位，肺癌與肝癌侵襲力之強更被視為我國之兩大國病，其中，因肺癌的一年至五年存活率是所有癌症中最低者，故又為所有癌症死亡人數與死亡率之第一名，雖肺癌之致病原因目前尚未藉由研究得知，不過目前已知有許多的因素皆與肺癌之發生有關，如：吸菸、環境暴露與家族史等，這些原因中，吸菸又為最具關係之風險因子，平均而言，吸菸者死於肺癌之機會將比非吸菸者高出十倍有餘，因此，吸菸與過度的二手菸暴露將對於肺部健康產生相當劇烈的危害。

肺癌之早期症狀通常不明顯，約僅有 5~15%之患者能夠及早發現進行治療，因此有高比例之患者在就醫時，都未有疾病意識，且通常於初診斷時，臨床分期上以是末期狀態，難以利用手術切除腫瘤細胞，需要接受化學治療或放射線治療，以縮小腫瘤或控制患部癌細胞擴散。對於接受化學治療的患者而言，在服藥期間因藥物不良反應與副作用的激烈程度常嚴重影響日常的生活，而最為嚴重之不良反應及副作用為噁心、嘔吐、白血球下降、貧血及倦怠等，將令患者之生活品質大打折扣，雖藥物能延長患者壽命，但其並非有品質的存活時間。倘若患者生理素質低下，無法承受藥品激烈的不良反應與副作用時，常常無法利用化療藥物進行有效、積極的治療，此類患者僅能先服藥提高日常體能狀態後，再服用化學藥物控制疾病，但都延誤了治療的時間；若日常體能狀態無法提升或患者年事已高時，僅能選擇支持性療法或是安寧緩和治療減緩生理的疼痛，並無法針對疾病狀態進行有效的控制與治療，於此，對於個人生命與整體社會生產力的損失都是相當遺憾。

肺癌可依組織學將不同的腫瘤細胞型態分為「非小細胞肺癌」與「小細胞肺癌」，其中，非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer）以鱗狀上皮細胞癌、肺腺癌與

doi:10.6342/NTU201600890

大細胞癌為主，此類肺癌之腫瘤細胞對於化學治療的反應較差，常無法利用化學治療或放射線治療等標準治療程序有效的控制疾病，通常皆以手術切除患部腫瘤細胞為原則，但因發現及確診較晚，腫瘤發展已至無法切除之狀態、侵犯至周邊淋巴結或有轉移時，則不適合利用手術治療作為主要的治療處置，此時，僅能利用化學治療藥物或放射線治療進行全身性的治療控制，但化學治療藥劑在腦部的作用效果不佳，若發生腦部轉移，則是治療該疾病相當棘手的狀態。

隨著科技的進步，新藥新科技的研究與發展帶給眾多患者新的希望與福音，標靶藥品的開發不僅提供許多癌症更具有療效的治療選擇，出現不良反應與副作用的機率與嚴重程度大幅的下降，亦可針對腦部轉移的患者做出有效的疾病控制，也提高用藥患者的生活品質，不僅延長壽命，更在此間有較好的生理、心理狀況以應付治療癌症的長期抗戰。對於肺癌的標靶藥品，也是日新月異的發展，目前非小細胞肺癌患者若有特殊的基因表現，如表皮生長因子（EGFR）或間變形淋巴球激酶（ALK），都有對應的標靶藥物提供治療的選擇，其中，患者若為 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌，可以選擇標準的化學藥物治療（鉑金類藥物與化學治療藥劑之治療組合或溫諾平（Vinorelbine）藥物治療組合），若治療效果未達理想，可利用標靶藥物 Crizotinib 進行更進一步的疾病控制，限制腫瘤發展的速度與擴散的狀況。

doi:10.6342/NTU201600890

第二節 研究目的

近年許多癌症標靶新藥陸續出現，為癌症患者提供更為有效且副作用更小的治療方式選擇，但儘管新藥新科技宣稱療效較好，通常費用較傳統治療方式高昂。在資源有限的情況之下，面對如此高昂的醫療費用支出，衛生主管機關與中央健康保險署旋即具有相當大的給付壓力，因此，在資源有限而需求日益增加的狀況下，「醫療科技評估（Health Technology Assessment, HTA）」的發展在近年也開始具有較高的討論聲浪，舉凡預防醫學、疫苗使用、篩檢工具、藥物給付與長期照護模式等領域皆有醫療科技評估的研究與討論，期刊也可找到許多有關此種類的文獻以供探討，醫藥品查驗中心（Center for Drug Evaluation, CDE）在此間亦開始制定臺灣地區醫療科技評估之準則與制度，並將此評估方法作為決策分析與政策制定工具之一，不僅建立了「臺灣醫療科技經濟評審準則」，現在更廣泛用於新藥價格制定、藥價調整等層面，未來對於藥價機制與治療藥物的實證研究分析，更可有系統的檢視與審核。

除了 CDE 外，學界亦成立了台灣藥物經濟暨效果研究學會(TaSPOR)集結眾多藥物經濟評估學者與研究能量，整合不同的研究資源進行醫藥品經濟評估之研究，於民國 95 年底，發表臺灣經濟評估方法學相關指南，為製藥產業、學界及政府部門等欲進行醫藥品經濟評估者提供執行方法之指引，且提供了系統式的經濟評估評價方式，近年來亦發表許多新藥新科技之經濟評估文獻，為決策者提供更充足的資訊，藉以進行政策的制定與修改，在醫療產業此一領域亦扮演相當重要的角色。

HTA 不僅提供了多面向的資訊予決策者進行政策面的決斷依據，如醫療、社會、倫理與經濟面的相關證據，在比較多種不同的選擇方案時，更能以科學、有系統的方式進行方案間的判斷與評價，各國也因其國情、文化與醫療需求等差異，能夠設計符合需求之評斷準則。臺灣的健康保險制度能夠享譽全球，即是我國能夠相對低的資源提供相當高品質的醫療服務，表示我國在制度面之設計能表現出有高

doi:10.6342/NTU201600890

效率的資源配置能力，維持此制度之運行亦戰戰兢兢，於此，更應該重視資源之整合、分配及使用。

臺灣地區針對非小細胞肺癌之醫療科技評估文獻以表皮生長因子（EGFR）之標靶藥物為主，如 Iressa（Erlotinib）、Tarceva（Gefitinib）等，皆有豐富實證資料與統合分析結果可供參考與深入討論，惟間變性淋巴球激酶（ALK）之基因相關研究與其標靶藥物 Crizotinib 之資訊較為缺乏，包括大規模臨床試驗、藥物療效實證研究與經濟評估資訊，對於臺灣地區晚期非小細胞肺癌患者而言，在選擇治療方案時，無法直接快速搜尋以獲得相關知識或建議進行了解與判斷，在心理層面易受打擊與負面影響，進而降低接受積極治療之意願與毅力。

本研究擬利用經濟評估（Economic Evaluation）之方法，探討晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者接受標靶藥物 Crizotinib 或標準化學治療藥物組合（鉑金類藥物組合）之療效差異，並在比較其成本後，探討成本效用分析結果，進行更具體之治療選擇建議，以補足目前臺灣地區對於 ALK 標靶藥物之文獻缺口，並為 Crizotinib 作為非小細胞第一線用藥之成本效用結果進行預測，提供健康保險體系在制定給付標準時之建議與參考。

doi:10.6342/NTU201600890

第三節 研究動機與重要性

本研究擬使用衛生福利部中央健康保險署之觀點，利用經濟評估方法比較晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞患者接受 Crizotinib 或標準肺癌化學治療（鉑金類藥物治療組合）之成本效果差異。

因肺癌之疾病侵襲力強、罹病後存活時間短等因素，其疾病嚴重度嚴重程度極高，文獻亦顯示有高比例之肺癌患者在初次診斷時已屬晚期或發生腦部轉移，在服用化學治療藥物後之治療效果不甚理想，其中，具有間變性淋巴球激酶（ALK）陽性表現之非小細胞肺癌患者，發病年齡可能較輕、不曾有吸菸歷史或較少有菸品暴露，與過去各界理解之肺癌高風險族群定義有相當大之差異，故應重視此類族群之疾病發展情況及預後狀態。

臺灣地區可供 ALK 基因變異陽性之患者選擇治療之標靶藥物 Crizotinib 方於 2015 年受食品藥物管理署核可納入非小細胞肺癌第二線治療藥物，而國外有多數文獻已針對此藥之臨床試驗結果、經濟評估及成本效用分析做出深入研究，惟缺乏臺灣地區之實證資料，故本研究擬針對 Crizotinib 一藥進行成本效用分析之探討，窺究其於全民健保制度下作為治療晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌的第一線用藥之成本效用結果，並納入台灣地區 ALK 基因變異盛行率之敏感度分析，嘗試探討不同基因盛行率與不同藥物價格數值下之經濟評估結果，嘗試填補 ALK 基因變異治療藥物實證文獻缺口，並為日後進行給付內容修訂與藥價修訂等政策提供更充分之訊息與證據。

doi:10.6342/NTU201600890

第二章 文獻回顧

第一節 臺灣肺癌疾病現況

惡性腫瘤（又稱癌症）一直為我國甚為關注之疾病議題，近年亦是高居國人十大死因首位，其中，世界衛生組織於 2014 出版之全球癌症報告(Stewart, 2014)中顯示，2012 年全世界因癌症死亡人數最高者即是肺癌，約佔全球癌症總死亡人數之兩成；在 WHO 發表之 GLOBOCAN 2012 報告中，可發現臺灣肺癌之年齡標準化發生率男性已超過每十萬人口 41.5 人、女性超過每十萬人口 13.6 人，若依地區別進行肺癌發生人口數的檢視，可發現亞洲地區國家發生人數也高於其他地區。於美國，肺癌之年齡標準化死亡率為所有癌症中最高(American Cancer Society, 2015a)，相較於第二名之前列腺癌亦高出甚多；而台灣地區之癌症統計（衛生福利部國民健康署，2015）亦發現，於民國 101 年，肺癌發生率之排名為所有癌症之第三名；癌症別死亡率排名於男性為第二名、女性為第一名。

肺癌，即指位於肺部、支氣管及氣管之惡性腫瘤，依據腫瘤之病理組織學分型，可分為非小細胞肺癌（Non-small-cell lung cancer）與小細胞肺癌（Small-cell lung cancer），分別占所有肺癌患者人數之 85%及 15% (Herbst, Heymach, & Lippman, 2008)，非小細胞肺癌可再依腫瘤組織型態細分為鱗狀表皮細胞癌（Squamous cell carcinoma）及大細胞癌（Large cell carcinoma）與肺腺癌（Adenocarcinoma）三者，鱗狀表皮細胞癌約佔非小細胞肺癌患者總人數之兩成五，其病灶好發於肺部支氣管處，且患者通常具有吸菸習慣；大細胞癌佔患者人數約 15%，可能發生於肺部的任何部位，擴散與病程發展速度都相當快速，此類的非小細胞肺癌分型也因為腫瘤略大致較難以治療；肺腺癌佔患者人數比例最高，依據衛生福利部國民健康署之癌症登記年報統計顯示，台灣地區肺癌患者之組織學型態分布以肺腺癌居多(Herbst et al., 2008; Lemjabbar-Alaoui, Hassan, Yang, & Buchanan, 2015; Warth et al., 2012)，

doi:10.6342/NTU201600890

分別佔男性非小細胞肺癌總人數之 48.74%、女性非小細胞肺癌總人數之 81.52%（衛生福利部國民健康署，2015），此類型之病灶通常與肺臟的外層發現，患者年齡也較其他病理學分型為低(American Cancer Society, 2015a, 2015b)。

非小細胞肺癌之風險因子有多(Shiono, Katahira, Abiko, & Sato, 2015; Ridge, McErlean, & Ginsberg, 2013; American Cancer Society, 2015a, 2015b)，包含菸品使用、二手菸暴露、石棉、胸腔放射線治療、砷暴露、家族病史、飲食、粉狀物吸入等等，其中又以吸菸影響為甚，約有 80%因肺癌死亡之患者都有吸菸習慣，甚至令生活周遭之他人暴露於二手菸之風險(Boyle et al., 2015; Shiono, Katahira, Abiko, & Sato, 2015)，具有吸菸習慣之族群在肺癌手術後之死亡率也較無吸菸者高；研究亦顯示，無吸菸者較吸菸者在肺癌臨床診斷各期都具有更好的整體存活（Overall Survival）。此外，石棉暴露也是肺癌的重要危險因子(Ridge et al., 2013; American Cancer Society, 2015a, 2015b)，但近年臺灣已將石棉列為禁用物質，僅能使用於剎車來令片、石棉瓦、建材填縫帶及複合材中空板此四種用途，故現下暴露石棉之機會較低。其他諸如生活方式、環境因素及工作條件等亦是罹患肺癌之風險因子，但惟吸菸習慣之影響甚為關鍵，故其他風險因子於本研究內不深入討論與贅述。

隨著對癌細胞分子生物學的日漸了解(Herbst et al., 2008; Wong et al., 2009)，近年有許多研究針對特定基因標靶發展新藥（施穎銘、陳育民，2008；徐偉勳、李日翔、林家齊、楊志新，2014），諸如：表皮生長因子接受器（Epidermal growth factor receptor, EGFR）、間變性淋巴球激酶（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）、酪胺酸激酶（Tyrosine kinase inhibitor, TKI）等，其中，間變性淋巴球激酶（後稱 ALK）是嶄新的基因標靶，其基因變異之盛行率相較於歐美地區高加索人種約 6%，亞洲地區較為偏高約為 3 至 11%不等 (Koivunen et al., 2008; 2015b; Soda et al., 2007; X. Zhang et al., 2010) ，有多篇研究發現，多數 ALK 基因變異之非小細胞肺癌之患者，為非吸菸族群且發生疾病時的年齡較低，因此，治療與處置的決策亦須考量病患是否為特殊基因變異之非小細胞肺癌 (Koivunen et al., 2008; Kwak et al., 2010; Shaw

doi:10.6342/NTU201600890

et al., 2009; Shaw et al., 2011; Shaw et al., 2013; Wong et al., 2009) ，以利及早掌握有效的治療措施，把握治療先機。

所有癌症中，新發個案一年至五年存活率最低者即為肺癌(Cancer Research UK Cancer Survival Group, 2014; Ridge, McErlean, & Ginsberg, 2013; 2015b)（台灣癌症登記中心，2013）。依據世界衛生組織報告，近 20 年內，人類之癌症死亡率已增加超過 19%，其中肺癌增加尤甚。不僅如此，依衛生福利部中央健康保險署國人全民健康保險就醫疾病資訊之統計，2014 年之全民健康保險癌症別醫療費用，肺癌高居所有癌症中第二名，共耗用 7421.9 百萬點（申報點數），略低於第一名乳癌，但在醫療資源耗用成長面，肺癌以年申報點數成長率 5.3% 之姿高於乳癌，表肺癌之醫療資源耗用亦有快速增加之趨勢，故對於其疾病控制相關之研究，具有重要性與價值（衛生福利部中央健康保險署，2015）；在存活率方面於英國，肺癌之存活率由一年年齡標準化存活率 32.1%，降至五年年齡標準化存活率 9.5% (Cancer Research UK Cancer Survival Group, 2014)；美國地區之肺癌五年相對存活率為 16.8%；台灣地區肺癌（僅含侵襲癌）不分性別之五年觀察存活率為 16.9%，相較於位居第二之肝癌（25.4%）已有差距，諸多資料表肺癌之存活率皆明顯低於其他癌症，顯示其疾病之侵襲力與嚴重性不可小覷。

肺癌之早期症狀較為不明顯，故容易被患者忽略，因此，僅有約 15%患者是腫瘤分期為初期(American Cancer Society, 2015a)，70%以上的病人經檢查確診罹患肺癌時，腫瘤大小都已經無法直接藉由手術切除病灶，只能先接受以藥物為主的化學治療，或是放射線治療後，再進行手術移除患部腫瘤，若使用 TNM 分期方法（如表一）來檢視臨床期別時(Goldstraw, et al., 2007)，腫瘤於此時都已屬晚期階段（臨床期別為 IIIb 或 IV 期），容易轉移至身體其他器官或組織，屆時治療之處置將更為複雜，故晚期非小細胞肺癌患者治療方針之擬定、規劃與研究甚為關鍵。

doi:10.6342/NTU201600890

表 2-1、TNM 分期方法

T（原發腫瘤）	
TX	腫瘤無法評估
T0	無腫瘤
Tis	原位癌
T1	腫瘤不超過 3 公分（<2 公分標示為 T1a；>2 公分為 T1b）且侵犯程度限於肺葉支氣管
T1	符合下列任一條件： 腫瘤 3-7 公分 侵犯主支氣管，但距氣管隆凸（carina）超過 2 公分 侵犯臟層肋膜 有肺膨脹不全（atelectasis）或阻塞性肺炎（obstructive pneumonitis）
T3	符合下列任一條件： 腫瘤≧7 公分 腫瘤侵犯胸壁（含上肺溝腫瘤）、橫膈、膈神經（phrenic nerve）、中膈肋膜、壁層心包膜 侵犯主支氣管且距氣管隆凸（carina）未達 2 公分 肺臟出現肺膨脹或阻塞性肺炎 同肺葉有另一獨立腫瘤
T4	符合下列任一條件： 腫瘤侵犯中膈、心臟、大血管、氣管、食道、脊椎骨、隆凸 同側不同肺葉有另一獨立腫瘤（獨立發生，非轉移造成）
N（淋巴結轉移）	
NX	淋巴結無法評估
N0	無局部淋巴結轉移
N1	腫瘤轉移至同側支氣管旁或肺門淋巴結，或直接侵犯肺內淋巴結
N2	腫瘤轉移至同側中膈淋巴結或隆凸下淋巴結
N3	腫瘤轉移至對側中膈淋巴結、肺門淋巴結、斜角肌淋巴結（不論同側或對側）或鎖骨上淋巴結

doi:10.6342/NTU201600890

M（遠端轉移）

MX	遠端轉移無法評估
M0	無遠端轉移
M1	侵犯腎上腺、肝臟與骨 M1a：對側肺臟有另一獨立腫瘤或惡性肋膜積水、心包膜積水 M1b：其他遠端轉移

表 2-2、TNM 與臨床期別對照表

臨床期別	TNM 期別
0	Tis, N0, M0
I	T1/T2, N0, M0
II	T1/T2, N1, M0 or T3, N0, M0
IIIa	T1-T3, N2, M0 or T4, N0/N1, M0
IIIb	T1-T4, N3, M0 or T4, N2, M0
IV	T1-T4, N1-N4, M1a/M1b

doi:10.6342/NTU201600890

表 2-3、多國之流行病學資料

	罹病人數	占全球人口比	死亡人數	占全球人口比	五年盛行人口數
全球總和	1825		1590		1893
高度發展地區	758	42%	627	39%	933
低度發展地區	1066	58%	963	61%	960
WHO 非洲分區	18	1%	16	1%	15
WHO 美洲分區	324	18%	262	16%	383
WHO 東地中海分區	33	2%	29	2%	28
WHO 歐洲分區	449	25%	388	24%	476
WHO 東南亞分區	162	9%	146	9%	113
WHO 西太平洋分區	839	46%	748	47%	878
IARC 會員國	794	44%	657	41%	925
美國	214	12%	168	11%	269
中國	653	36%	597	38%	610
印度	70	4%	64	4%	32
歐盟 28 國	313	17%	268	17%	340

單位：千人

※整理自 WHO 發表之 GLOBOCAN 2012 資料

doi:10.6342/NTU201600890

第二節 晚期非小細胞肺癌治療方式

目前廣泛使用之非小細胞肺癌傳統化學治療藥物有多，如鉑類藥物（Cisplatin 與 Carboplatin）、紫杉醇類（Docetaxel 與 Paclitaxel）、愛寧達（Pemetrexed）、溫諾平（Vinorelbine）、健擇（Gemcitabine）等，據 The American Society of Clinical Oncology（ASCO）提出之非小細胞肺癌患者治療指引中，鉑類藥物組合（Platinum-based）作為第一線化學治療方針已相當成熟(Pfister, et al., 2004; Schiller, et al., 2002)，而第二線藥物主要以 Pemetrexed、Docetaxel 與其他 EGFR-TKIs 為主(Gridelli et al., 2008; Weiss & Stinchcombe, 2013)。

目前各國針對非小細胞肺癌規劃之臨床治療指引，建議癌症分期第 I 與 II 期之患者以手術切除患部腫瘤細胞作為主要治療處置，視預後情況增加短期化學治療或放射線治療(Scott, Howington, Feigenberg, Movsas, & Pisters, 2007)；於臨床分期第 III 期時，腫瘤大於第 I 及第 II 期之狀態，且於患部之疾病進展較為惡劣，通常以手術切除患部腫瘤細胞搭配化學治療或放射線治療，若不可切除，則同時使用化學治療與放射線治療作為治療處置(Robinson, Ruckdeschel, Wagner, & Stevens, 2007)；臨床分期 IIIb 期後（IIIb 及 IV 期）之患者，通常稱為末期或晚期患者，其腫瘤通常已發展至不可切除之狀態，此時以化學治療作為主要處置方針(Herbst, et al., 2008; Jett, Schild, Keith, & Kesler, 2007; Network, 2015; American Cancer Society, 2015a, 2015b; Socinski, et al., 2007)（臺灣癌症臨床研究合作組織，2014）。對於 IIIb 期之非小細胞肺癌患者，已無法單獨仰賴手術切除患部腫瘤細胞而痊癒，目前較為適當之治療方式為化學治療、放射線治療及化學藥物合併放射線治療，治療之選擇以病人之腫瘤位置及表現能力狀況決定之(Azzoli et al., 2009; Herbst et al., 2008; Lemjabbar-Alaoui et al., 2015; Ridge et al., 2013; Shi & Sun, 2015; American Cancer Society, 2015b)。另，有統合分析之研究顯示，以含鉑藥物為主之化學治療合併放射線治療，相較單獨使用放射線治療之患者，能減少 10%之死亡風險(Non-Small-

doi:10.6342/NTU201600890

Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995)；臨床分期第 IV 期之患者，若不選擇進行積極治療，通常以緩和性化療與支持性療法為主，嘗試減輕治療期間之不適以度過生命尾聲，但多數研究顯示，隨機分派試驗中，接受含鉑藥物等積極化學治療之臨床分期第 IIIb 及 IV 期病患，仍能延長短期存活時間(Ranson, et al., 2000; Roszkowski et al., 2000; Spiro, et al., 2004)；但高齡族群通常因為治療耐受程度較差，故不使用化療作為主要療法（如表二）。

Schiller 於 2002 年發表之文章內(Schiller et al., 2002)進行四種鉑金類藥物與抗癌瘤藥物之治療組合之使用方式探討並嘗試比較治療效果之差異：Cisplatin 與 Paclitaxel、Cisplatin 與 Gemcitabine、Cisplatin 與 docetaxel 及 Carboplatin 與 Paclitaxel，其研究結果發現，分別接受四種不同化學藥物治療之非小細胞肺癌病患於存活時間並無達到統計上顯著差異，另外，出現藥物毒性、副作用及不良反應之情形也略為相同，此結果表示化學治療藥物組合在非小細胞肺癌患者之治療效果面並無過多差異，惟應考量服藥患者之身體狀況、日常體能與藥物耐受性後，選擇不同藥物組合。

Spiro 於文中表示(Spiro, et al., 2004)，若晚期非小細胞肺癌患者接受化學治療，的確可以延長其生存時間，但同時亦考量到患者接受化學治療後，生活品質會因服藥期間受藥力影響所產生之副作用與不良反應而大打折扣，且有部分患者因為生理狀況與日常體能狀態較為低下，不適合接受化學治療，須在化學治療療程前接受部分藥物提高體能狀況，以因應化學治療所產生的不適感，而延誤疾病治療的黃金時間，故開發新的藥品，增加治療時的選擇、提供更佳的療效、減低治療時之副作用與不良反應，都是時下重要的考量。

隨著科技日漸進步與對癌細胞分子生物學的了解，目前已可針對癌細胞的特殊基因缺陷或是特殊的基因表現形態而研究開發基因標靶藥物以更有效的對應及剋制腫瘤細胞。標靶治療（Targeted-therapy）即是利用基因標靶藥物攻擊癌細胞上特定基因標的，有效的對應腫瘤細胞，且對於生活品質的損失也能較傳統化學治療

doi:10.6342/NTU201600890

為輕，非小細胞肺癌之病程發展雖較小細胞肺癌略緩慢，但對於化學治療藥物之反應較差，難以在接受化學治療藥物的處置中獲得有效的病情管理，因此標靶治療已是對應晚期非小細胞肺癌之新選(Awad & Shaw, 2014; Lange et al., 2014; Lemjabbar-Alaoui et al., 2015; Sculier, Berghmans, & Meert, 2015)（施穎銘、陳育民，2008；徐偉勳等，2014）。目前，對於肺部腫瘤相關之基因標靶研究有多，且仍有相當數量之研究正如火如荼進行，據文獻(Shi & Sun, 2015)（徐偉勳等，2014），臺灣地區已在使用之肺癌標靶有表皮生長因子接受器（EGFR）及間變性淋巴球激酶（ALK）二種，部分對應 EGFR 之藥品已納入健保給付；ALK 基因變異陽性藥物 Crizotinib 已於民國 104 年受食品及藥物管理署核准使用，且費用高昂，仍於自費階段，以下分列兩肺癌基因標靶及對應藥物說明：

(1) 表皮生長因子接受器（EGFR）是一於細胞表面之蛋白質，可幫助細胞成長及分裂，部分非小細胞肺癌細胞擁有較正常細胞更多的表皮生長因子接受器，導致腫瘤成長快速(Carlson et al., 2008; Gridelli et al., 2014; Sculier et al., 2015)。現有多數藥品能夠針對此標靶進行訊號阻斷，使癌細胞停止生長，於治療晚期非小細胞肺癌相當具有成效，不僅可作為第一線藥物，亦可於化療無明顯成效時介入治療。現行之藥品有 Erlotinib (Tarceva®)、Afatinib (Giotrif®)及 Gefitinib (Iressa®)三項，其中 Erlotinib 及 Gefitinib 二藥之研究資料與文獻較為豐富(Carlson et al., 2008; Lange et al., 2014; Mitsudomi et al., 2010; Rosell et al., 2012; Sculier et al., 2015; S. Wang et al., 2013)，其結果多較傳統化學治療方法更具成本效用；此外文獻也提出 Afatinib 之相關研究較為缺乏，故較無背景資料參考。

(2) 間變性淋巴球激酶（ALK）變異常發現非吸菸或輕微菸品使用族群，與一般群眾廣泛認知的肺癌高風險族群有差異，因此病識感較差，不易因為輕微症狀而進行深入的檢查，致延誤就醫，因此，此類族群在初診斷為肺癌時，臨床分期

doi:10.6342/NTU201600890

常是末期階段 F。此基因使其患者有較高的機會罹患肺腺癌(Gainor et al., 2015; Gridelli et al., 2014; American Cancer Society, 2015b)（廖唯昱、施金元、余忠仁，2014），在正常情況下，ALK 基因於人體內處於休止狀態（陰性表現），但若 ALK 基因表現出現變異陽性，容易會發生基因錯位並與受其他基因誘導進行融合，如：EML4（Echinoderm microtubule-associated protein-like4）等（常記為 EML4-ALK 融合蛋白），將促使癌細胞製造及分化不具正常基因表現之融合蛋白(Chiarle, Voena, Ambrogio, Piva, & Inghirami, 2008)，可令增幅腫瘤生長速度並快速發展疾病病程，易導致癌細胞轉移至其他組織細胞或器官，而常見之轉移器官為腦部，亦是標準化學治療藥物之藥效難以發揮作用之部位，故 ALK 基因變異陽性之晚期非小細胞肺癌患者若經診斷發現有腦部轉移時，通常難以抉擇治療藥物之組合。雖肺癌腫瘤細胞有多種基因變異陽性表現形態之可能性，但同一非小細胞肺癌病患身上僅可能出現 ALK 或 EGFR 其中一種基因變異陽性類型，表此二基因變異類型屬互斥型態(Sahu, Prabhash, Noronha, Joshi, & Desai, 2013; Takahashi et al., 2010)，僅鮮少患者（低於 1%）會出現 2 種或以上之陽性表現形態。此基因變異陽性表現或變異常見於女性、非吸菸或輕微菸品使用之肺腺癌患者族群(Fu et al., 2015; Y. Wang, Wang, Xu, Qu, & Liu, 2014)，對於此基因變異陽性表現之非小細胞肺癌患者，許多的治療指引皆以標靶治療作為主要的治療方式(Gregory A. Masters et al., 2015; Jett et al., 2007; Socinski et al., 2007)，目前亦有標靶藥物可以使用，如 Crizotinib，並且仍有其他開發中藥物正在進行臨床試驗(Cameron & Solomon, 2015b)。

本研究係探討晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者用藥情況之比較，故不再針對表皮生長因子（EGFR）與相關治療藥物著墨。目前針對 ALK 基因變異之非小細胞肺癌患者有兩種藥物可供使用：第一代 ALK 標靶藥物 Crizotinib 與第二代新藥 Ceritinib 兩藥，其中，我國已於 2015 年核准 Crizotinib 上市，做為第

doi:10.6342/NTU201600890

二線治療藥物使用（ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者需接受過鉑金類第一線治療藥物治療失敗後，方可使用），於下章節內將中完整敘述本研究主要探討藥物 Crizotinib 之藥物效果臨床試驗結果、成本效用分析之經濟評估研究、各種族間 ALK 基因變異陽性率及不同篩檢工具效果比較之探討與文獻討論。

表 2-4、臨床分期與治療方式

臨床分期	主要治療方式	次要治療方式
第 I & II 期	手術	化學治療 放射線治療
第 IIIa 期	手術與化學治療 手術與放射線治療	同時進行化學治療與放射線治療
第 IIIb 期	化學治療 放射線治療	同時進行化學治療與放射線治療
第 IV 期	化學治療	緩和治療、支持性療法
第 IV 期高齡患者或 生理狀況不佳者	緩和治療 支持性療法	N/A

※整理自臨床治療指引文獻

doi:10.6342/NTU201600890

第三節 晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌之臨床表現

非小細胞肺癌對於化學治療藥物之反應較小細胞肺癌差，但晚期非小細胞肺癌患者僅能依靠化學治療控制病程，除此之外，各種不同之基因表現容易影響患者病程發展之速度，而 ALK 基因變異亦是影響患者病情之主要因子。

Morodomi 等人(Morodomi, et al., 2014)於 2009 年四月至 2012 年三月間，在日本九州癌症中心針對 ALK 基因與 EGFR 基因不同表現狀況之非小細胞肺癌病患進行觀察，排除腫瘤組織學分型為鱗狀上皮細胞癌後，不論期腫瘤臨床分期共收錄 428 名非小細胞肺癌患者，並依病患之基因表現進行分類，分別觀察各組接受化學治療之存活狀況。此試驗內，所有的病患無論基因表現皆服用以鉑金類藥物為基礎之標準化學治療藥物組合（Platinum doublet），並比較各組對於藥物之反應狀況與疾病無惡化存活期（PFS）差異，研究結果發現，無特殊基因表現之病患組（Wild-type）對於化學治療藥物之反應優於 ALK 基因變異陽性（ALK+）病患組，而其中 EGFR+組對於鉑金類藥物組合之治療反應是三組中最佳者。

在存活狀況方面，此研究以中位數疾病無惡化存活期（Median PFS）進行比較，發現 ALK+組、EGFR+組與 Wild-type 組分別為 105 天（95%CI 為 57-161 天）、186 天（95%CI 為 149-330 天）與 154 天（95%CI 為 101-227 天），ALK+與 EGFR+之存活情況差異相對於 Wild-type 組皆達到統計上之顯著意義（P 值分別為<0.001 與 0.0121），ALK+組在三組中之存活情況最差，EGFR+組較佳，結果也和藥物反應結果有相同之現象，EGFR+病患使用化學藥物治療時，幾乎沒有疾病惡化（Progressive disease）的現象，而 ALK+組在服用藥物時出現疾病惡化之比例最高，這也是作者認為 EGFR+組之存活情況優於 Wild-type 組的主要原因。就此結果，作者在文後建議，在為病患進行治療策略的規劃時，必須先考量病患是否有影響病程發展的特殊基因表現，故在診療時，必須對於病患之基因進行篩檢，以確知何種藥物最能有效針對病患病況進行控制。

doi:10.6342/NTU201600890

ALK 基因變異常見於非吸菸或輕微吸菸之患者族群，故 Yang 等(Yang et al., 2012)即針對由梅約診所肺癌臨床追蹤世代（Mayo Clinic Lung Cancer Cohort）選出 300 名無吸菸的史肺腺癌患者，利用與免疫組織化學染色法（Immunohistochemical stain, IHC）與螢光原位雜合技術（Fluorescence in situ Hybridization, FISH）測定基因變異狀況，比較不同基因測定工具下定義之 ALK 基因變異陽性（ALK+）非小細胞肺癌患者之存活情形。研究中將 IHC 分類為陰性（IHC0、IHC1+）、弱陽性（IHC2+）與陽性（IHC3+）；FISH 分為陰性（FISH-）與陽性（FISH+）分別表示以兩種不同篩檢工具篩檢病患 ALK 基因之表現狀況（若 IHC 呈現陽性與弱陽性或 FISH 呈現陽性，則病患屬於 ALK+；反之，則為 ALK 正常表現），並利用 Cox 比例風險模式（Cox proportional hazards models）分析 ALK 基因變異陽性與陰性患者在 5 年疾病無惡化存活期（5-year PFS）之差異。

研究發現，由 FISH 定義之 ALK+病患約佔整體樣本之 8.2%；由 IHC 陽性與弱陽性定義之 ALK+病患約佔 10.7%，其中 IHC 陽性（3+）佔 6.0%、IHC 弱陽性（2+）佔 4.7%；如以聯集之標準（IHC2+, IHC3+, FISH+）定義，則有 11.3%之病患被定義為 ALK+。研究將此三大定義標準分別以 Cox 比例風險模式進行分析，發現以 IHC3+定義之 ALK+相對於 ALK-在五年內病情有較高的機率產生惡化，以確診年齡、性別、臨床期別與治療前惡化與否進行校正後，得到之風險比值（Hazard Ratio, HR）達 2.14（P 值為 0.021）；若以 FISH+定義之 ALK+病患，HR 為 1.95（P 值為 0.0303）；以聯集概念定義之 ALK+病患，HR 為 2.0（P 值為 0.0208），可發現無論以何種篩檢工具定義之 ALK+病患相對於 ALK-病患之 5 年 PFS 都顯著較差，且經校正後，病症之臨床分期已不為影響因子，確知 ALK 基因變異為陽性表現的非小細胞肺癌有較為快速的病情發展與高死亡風險。

此外，該文章亦針對腫瘤發生位置探討 ALK+相對於 ALK-之病患 5 年 PFS 之風險差異，結果發現腫瘤原發位置對於 PFS 之影響皆沒有達到統計上顯著差異，

doi:10.6342/NTU201600890

但發現 ALK+之病患發生腫瘤轉移至胸外部、腦部、肝臟與骨等處都達到統計上顯著，可確知 ALK+之病患相較於 ALK-者較容易發生腫瘤轉移，加速病程。

Zhang 等人(Zhang et al., 2010)則是利用聚合酶連鎖反應（PCR）針對了廣東綜合醫院附設醫學研究中心（Medical Research Center of Guangdong General Hospital）所納入之 103 名非小細胞肺癌患者進行 EML4-ALK 融合基因表現之測定，並探討 ALK 基因變異陽性表現之病患在基本特性方面是否與 ALK 正常表現之病患有差異，而研究結果發現，ALK 基因變異陽性表現之病患相對於 ALK 正常表現者發病年齡較輕（P 值為 0.03）、未有吸菸史（P 值為 0.03）且有高比例為肺腺癌（P 值為 0.04），而 ALK 基因變異與 EGFR 基因變異呈現互斥現象，研究中並未發現任一患者兩種基因皆呈現陽性反應，與其他文獻之結果相符。

此研究亦針對 ALK 基因變異陽性與正常表現之病患進行存活之觀察，發現 ALK 基因正常表現之患者中位數整體存活期（Median OS）為 50.5 個月，而 ALK 基因變異陽性表現者之存活與 ALK 正常表現者並未達到統計上顯著差異，作者推論此結果可能係因 ALK+樣本不足無法觀察到中位數 OS 所致。

同樣在中國，Zhou 與研究團隊(Zhou et al., 2013) 則在 2007 年一月至 2010 年十二月於廣州醫學大學附設醫院（Hospital of Guangzhou Medical University）就醫之 488 名非小細胞肺癌患者，以 IHC 測定患者之腫瘤基因表現後，依基因表現狀況與腫瘤分期分類以討論存活情形。研究發現 488 名病患之中，有 28 名病患的 ALK 基因變異呈現陽性反應，且女性、年青（小於 60 歲者）與非吸菸者相對於男性、高齡（大於 60 歲）與吸菸者，有較高的機會發現此基因呈現陽性反應，且差異達到統計上顯著意義。

此研究中多數患者是在臨床分期上屬末期患者，且都是接受含鉑藥物為主搭配抗癌瘤藥物之標準化學治療藥物組合（如：Platinum-Gemcitabine、Vinorelbine、Docetaxel 或 Pemetrexed）進行病情控制，且都穩定服用 2 至 4 周期以上之化學藥物治療才納入研究進行觀察，經 Kaplan–Meier 存活分析（Kaplan–Meier survival

doi:10.6342/NTU201600890

analysis）後，發現臨床分期 IIIA 以上之 ALK+相對於 ALK-病患在疾病無惡化存活期（PFS）分別為 6 個月與 16 個月，且疾病惡化之風險比值（HR）為 4，差異到達統計上顯著意義（P 值為 0.006），

在韓國，Kim 等(Kim et al., 2012)於延世癌症中心（Yonsei Cancer Center）進行為期 4.5 年之研究，探討不同基因表現之非小細胞肺癌患者使用不同治療策略下的存活情況，病患基因特殊表現以 FISH 篩檢結果定義，區分為 ALK 基因變異陽性、EGFR 陽性、KRAS（v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog）陽性與正常基因表現（Wild-type, WT），並使用 Kaplan-Meier 方法進行疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）之估計，且以 Cox 迴歸模式（Cox regression model）對於性別、年齡、腫瘤組織學分型及日常體能狀況進行校正，以獲得調整後的風險。研究結果發現，若病患為臨床分期第四期之晚期非小細胞肺癌（腫瘤已有轉移情況），在服用標準化學治療藥物組合之治療策略下，ALK 基因變異陽性、EGFR 陽性、KRA 陽性相對於 Wild-type 之患者，PFS 調整後的風險比值（Adjusted hazard ratio, AHR）分別為 1.573（95%CI 為 0.815~3.036）、0.767（95%CI 為 0.536~1.099）與 0.665（95%CI 為 0.246~1.798），皆沒有達到統計上的顯著差異，而其中，疾病惡化風險較基因表現正常病患高者，僅 ALK 基因變異陽性之晚期非小細胞肺癌病患（中位數 PFS 分別為 5.9 個月與 5.0 個月）。

在整體存活期（OS）方面，其計算是由診斷為 IV 期非小細胞肺癌當日起估計至死亡日止，並發現 ALK 基因變異陽性、EGFR 陽性、KRAS 陽性相對於 Wild-type 之病患，其死亡的調整後風險比值（AHR）分別為 2.735（95%CI 為 1.329~5.626）、0.623（95%CI 為 0.404~0.960）與 2.208（95%CI 為 0.876~5.564），可明顯看出 ALK 基因變異陽性相對於基因正常表現之病患在死亡之風險已達到統計上顯著差異（P 值為 0.006），而中位數 OS 分別為 14.3 個月與 33.3 個月（ALK 基因變異陽性與 Wild-type）。

doi:10.6342/NTU201600890

作者亦在研究中發現，ALK 病患之確診年齡較基因正常表現之病患為低、較多非吸菸族群，且該研究中之 ALK 基因變異陽性表現率為 8.3%，結果與現下多數實證文獻所得相符，作者也並未發現同一患者有兩種以上之基因變異陽性表現狀況，表示基因之表現僅會出現一種陽性反應，而 EGFR 基因在族群內有較高的陽性率，因此作者建議，若非小細胞肺癌病患經基因篩檢為 EGFR 正常（陰性）表現，可進一步進行 ALK 基因變異的篩檢，確知是否為 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌，以利規劃更為有效之治療策略，避免因特殊基因變異或表現而影響存活與預後狀況。

本章節主要回顧文獻以歸納 ALK 變異陽性之非小細胞肺癌與基因正常表現（Wild-type）之非小細胞肺癌在使用標準化學治療藥物下的存活情況差異，並了解其存活指標之風險比值，惟可惜之處係無法由期刊蒐集臺灣本土之實證文獻供參考，但此狀況亦突顯時下對於特殊基因表現之非小細胞肺癌研究的缺口，望後續實證文獻可探討不同基因表現族群在存活方面的差異，以提供更周延完整之資訊。

doi:10.6342/NTU201600890

表 2-5、ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患存活風險

作者	研究族群	存活差異
Morodomi, et al (2014)	國立九州癌症中心內 428 名晚期非小細胞肺癌病患（排除鱗狀上皮細胞癌），依病患基因表現分類討論存活。	Median PFS： (1) ALK+/-：105 vs. 154 天 (2) EGFR+/-：186 vs. 154 天
Yang, et al (2012)	由梅約診所肺癌臨床追蹤世代選出 300 名無吸菸史之肺腺癌患者，利用 IHC 與 FISH 測定基因變異狀況，並對不同基因表現族群存活情形進行的觀察性研究（Observational study）。	HR of 五年 PFS： (1) 使用 IHC 定義之 ALK+/-：2.14 (2) 使用 FISH 定義之 ALK+/-：1.95 (3) 使用 IHC 及 FISH 同時定義之 ALK+/-：2.00 (皆已控制年齡、性別、臨床期別與治療前惡化情形)
Zhang, et al (2010)	於廣東綜合醫院附設醫學研究中心所納入之 103 名非小細胞肺癌病患，以 PCR 測定基因表現，探討 ALK 基因變異陽性表現與正常（陰性）表現患者之存活差異。	Median OS： ALK-：50.5 個月 (ALK+因樣本不足，無法觀察中位數整體存活期)
Zhou, et al (2013)	於廣州醫學大學附設醫院就醫之 488 名非小細胞肺癌患者，並以 IHC 測定患者之腫瘤基因表現後，依基因表現狀況與腫瘤分期分類以討論存活情形。	Median PFS： (1) Ia 期 ALK+患者皆存活至 5 年 (2) IIIa 期 ALK+ vs. ALK-：6 vs. 16 個月(HR=4.0)
Kim, et al (2011)	延世癌症中心（Yonsei Cancer Center）收錄之 229 名非小細胞肺癌患者，且皆未有吸菸史，而 ALK 基因變異狀況以 FISH 之篩檢結果定義。	Median PFS： ALK+/-：5.0 vs. 5.9 月(HR=4.583) Median OS： ALK+/-：14.3 vs. 33.3 個月(HR=2.735) (風險比率皆已控制年齡、性別及日常體能狀況)

※ALK：間變性淋巴球激酶、EGFR：表皮生長因子、FISH：螢光原位雜合技術、HR：風險比值、IHC：免疫組織化學染色法、Median：中位數、OS：整體存活期、PFS：疾病無惡化存活期

doi:10.6342/NTU201600890

第四節 Crizotinib 的藥物研究

依 Drummond 等人合著之《Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes》（2005）一書中知，經濟評估（Economic evaluation）之方法為對不同之方案間進行成本與結果之分析，以衡量並評價資本投入與產出的關係，其主要之功能係為分配有限資源以發揮最大生產力之分析。評估方法可依測量之變項種類分為數種：僅考量成本或結果變項的成本分析（Cost analysis）、效果分析（Efficacy analysis），與同時考量成本及結果的成本效果分析（Cost-effectiveness analysis）、成本效用分析（Cost-utility analysis）、成本效益分析（Cost-benefit analysis），而目前針對 Crizotinib 一藥之研究多為效果分析（Efficacy analysis），並且多數研究之結果皆發現 Crizotinib 在晚期非小細胞肺癌之患者具有比傳統化學治療以鉑化物為基礎之藥物組合有更好的療效，並延長病患壽命(Awad & Shaw, 2014; Cameron & Solomon, 2015b; Khozin et al., 2015; Rothschild & Gautschi, 2013; Solomon et al., 2014; Timm & Kolesar, 2013)。本節將針對晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌標靶藥物 Crizotinib 之相關研究進行說明。

Shaw 與其研究團隊於 The New England Journal of Medicine（NEJM）發表之文獻(Shaw et al., 2013)係將 Crizotinib 一藥作為晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者第二線用藥之第三期臨床試驗，試比較其藥物與第二線非小細胞肺癌化學治療藥物組合(Pemetrexed 或 Docetaxel)在兩項病患存活指標：整體存活率(Overall survival, OS）與疾病無惡化存活率（Progression-free survival, PFS）上之差異，並探討藥物不良反應的發生狀況，已確知病患服藥後之生活品質狀況。

此試驗為一多國多中心之隨機分派臨床試驗，347 位病患由臺灣、日本、中國、香港與南韓等 21 國家收錄，並以日常體能狀態(評估自 ECOG performance status)、是否為亞洲人與腦部轉移與否分層，隨機分派至兩治療決策組別，分別接受 ALK 標靶新藥 Crizotinib 或化學藥物（Pemetrexed 或 Docetaxel）治療之，並由獨立放射審核小組（Independent radiology review, IRR）確認病患疾病進展狀況，主要為確認

doi:10.6342/NTU201600890

病患接受治療後，藥物對於非小細胞肺癌之控制能力與病患存活的改善，以兩組間疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）的比較作為指標進行分析，另，次要的療效指標則包括腫瘤反應率（Objective response rate, ORR）、不良反應情形（Adverse events, AE）與病人自評結果（Patient-reported outcomes）。

病患於試驗開始時，以隨機方式分派至指定組別接受藥物治療，研究期間，若原分派至化學治療藥物組之病患經確診發現有腫瘤惡化之情形發生後，得跨組至 Crizotinib 組，接受標靶藥物治療，此時，Crizotinib 應是作為第三線藥物使用。此試驗結果的主要指標以意圖治療分析法（Intention-to-treat, ITT）分析，以 Kapan-Meier 方法估計後，發現 Crizotinib 組與化學治療藥物組之中位數疾病無惡化存活期分別為 7.7 個月（95%信賴區間為 6.8~8.8 個月）和 3.0 個月（95%信賴區間為 2.6~4.3 個月），兩組之風險比值（Hazard ratio, HR）為 0.49 且 P 值（p-value）小於 0.001，已達統計上顯著差異。若以藥物分別討論，接受 Pemetrexed 或 Docetaxel 治療之患者，中位數疾病無惡化存活期分別為 4.2 個月與 2.6 個月，風險比值（HR）分別為 0.59 與 3.0，皆亦達到統計上顯著差異，表 Crizotinib 藥物實能有效延長病患存活時間，並控制病情惡化。

在整體存活期（OS）方面，研究時間歷經約 2 年之資料收集（西元 2010 年二月始至 2012 年三月止）後，發現 Crizotinib 組與化學治療藥物組的中位數整體存活期分別為 20.3 個月（95%信賴區間下界為 18.1 個月，上界未達到）與 22.8 個月（95%信賴區間下界為 18.6 個月，上界未達到），風險比值（HR）為 1.02 且 P 值（p-value）為 0.54 未達到統計顯著。此結果可能係因原經隨機分派至化學治療組之患者，經發現腫瘤惡化後，可跨組至 Crizotinib 組接受標靶藥物治療，以意圖治療分析法（ITT）分析之結果，係使用研究設計開始時之隨機分派組別進行分析，容易因為跨組之情形而受到干擾，此因也是文章內對於化學治療藥物組總體存活時間較 Crizotinib 組長之結果的解釋。

doi:10.6342/NTU201600890

最後，研究結果內說明 Crizotinib 較常發生的不良反應事件（AE）通常為等級一（Grade 1），如：視覺障礙（如視力模糊或散光等）、腹瀉、噁心、味覺異常、嘔吐、便祕、上呼吸道感染等；而化學藥物治療組較常見的不良反應事件為疲勞、掉髮、呼吸困難、皮膚紅疹等。病人自評結果顯示 Crizotinib 組接受藥物治療後症狀自基線點之改善（Overall change from Baseline in symptoms）程度較化學治療藥物組為多，且差異亦達到統計上顯著，改善之症狀包括咳嗽、呼吸困難、疼痛等，表示 Crizotinib 對於症狀之緩解作用較傳統化學治療藥物優異。

2014 年於 NEJM，由 Solomon 與研究團隊發表之文獻(Solomon et al., 2014)則將 Crizotinib 作為晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者之第一線用藥，比較其與標準化學治療用藥 Pemetrexed 和鉑金類藥物（Cisplatin 或 Carboplatin）組合之系統性治療（Systemic treatment）的療效（Efficacy）差異，主要的結果變項：疾病無惡化存活期（PFS）、整體存活期（OS）係討論病人接受藥物後，存活時間與藥物的疾病控制能力，而次要的結果變項包括：腫瘤反應率（Objective response rate, ORR）、不良反應情形（Adverse events, AE）與病人自評結果（Patient-reported outcomes）， 用以確知藥物在對於病患生活品質之影響及副作用出現之情形。

該研究為一多國多中心的第三期開放式臨床試驗，共在 27 個國家、122 個機構進行非小細胞病患之選取，共計有 343 位病患進入研究，其中，亞洲國家包括：臺灣、中國、南韓、香港、日本等，試驗時間為 2011 年 1 月起至 2013 年 7 月止，共計約 2.5 年。此研究採隨機方式，依日常體能狀態（評估自 ECOG performance status）、是否為亞洲人與是否有腦部轉移分層後，將病患分派至兩個組別，分別接受 Crizotinib（Crizotinib 組）或鉑金類藥物與 Pemetrexed 的系統性治療（化學治療藥物組），研究開始後，若原分派至化學治療藥物組之患者經確診後發現腫瘤惡化情形，可跨組至 Crizotinib 組接受標靶藥物治療，此時，Crizotinib 應是作為第二線藥物使用。

doi:10.6342/NTU201600890

藥物之療效以意圖治療分析法（ITT）進行分析，並以以 Kapan-Meier 方法估計存活曲線後，發現 Crizotinib 組在中位數疾病無惡化存活率的表現，顯著優於化學治療藥物組，分別為 10.9 個月（95%信賴區間為 8.3~13.9 個月）與 7.0 個月（95%信賴區間為 6.8~8.2 個月），兩組之風險比值（HR）為 0.45 且 P 值（p-value）小於 0.001，達到統計上顯著意義，不僅如此，HR 值在各分層次族群（Subgroup）指標面，皆傾向 Crizotinib 組，表 Crizotinib 在延長存活時間與疾病控制能力確實優於傳統標準化學治療藥物。然，Crizotinib 組與化學治療藥物組在整體存活期（OS）之表現就未達到統計顯著，兩組之風險比值（HR）為 0.82（95%信賴區間為 0.54~1.26）且 P 值（p-value）為 0.36，文中以實驗設計中跨組用藥之因素，作為干擾整體存活情況之解釋。

研究結果亦對於藥物常見不良事件（AE）進行統計，發現 Crizotinib 組常見之不良事件為視覺障礙（如視力模糊或散光等）、腹瀉、噁心、水腫等；而化學藥物治療組較常見的不良反應事件為疲勞、掉髮、呼吸困難、食慾下降、水腫等，病人以 QLQ-C30、QLQ-LC30 及 EQ-5D 問卷詢問之自評結果顯示 Crizotinib 組接受藥物治療後症狀改善程度較化學治療藥物組為多，因此文中推論使用 Crizotinib 治療不僅能降低非小細胞肺癌病患罹病時的不適徵狀（Symptoms），如咳嗽、胸痛、食慾下降、便秘及暈眩等，也得以增進病患用藥時的生活品質（Quality of life, Qol），如肢體功能、認知功能與情緒管理等構面。

Atherly 與 Camidge 一文 (Atherly & Camidge, 2012) 則使用經濟評估方式探討 Crizotinib 藥品價格與 ALK 基因變異篩檢工具之差異，並在 2012 年於 British Journal of Cancer（BJC）發表，使用文獻回顧與專家意見方式建立健康經濟評估模式（Health economic modeling）探討晚期非小細胞肺癌患者使用不同基因檢測方式篩檢 ALK 基因變異與 Crizotinib 藥物價格對患者生活品質的影響，並以提升每個生活品質調整人年（Quality-adjusted life-year, QALY）所需之成本進行方案間結果比較，最後，以篩檢工具價格及藥物價格進行敏感度分析，討論不同藥物價格下，提升每個

doi:10.6342/NTU201600890

QALY 所需成本的變化情形。文中以不同非小細胞肺癌病患族群討論接受 ALK 基因變異篩檢之成本效用分析結果，選定探討的四個族群分別為：晚期非小細胞肺癌患者（Advanced NSCLC）、晚期肺腺癌患者（Advanced stage adenocarcinoma）、不曾吸菸之晚期肺腺癌患者（Advanced stage adenocarcinoma/ never smokers）、已知具有 EGFR 及 KRAS 基因野生型之不曾吸菸之晚期肺腺癌患者（Advanced stage adenocarcinoma/ never smokers/ EFGR and KRAS wild type），其 ALK 基因變異陽性率分別為 1.6、3.7、13.7 及 35.9%，且經估計後發現，若 ALK 基因變異陽性率愈高，使用篩檢工具確診 ALK 基因變異狀況愈能達到成本效用。文中發現，若 ALK 基因變異陽性患者盛行率小於 5%、藥物價格落於每月 5000 元美金以內且篩檢價格落於每人 600 至 1400 元美金以內時，成本效用分析之結果幾乎不可能低於 100000 元美金/QALY，表示使用此藥物對於健康保險財務衝擊會相當激烈。

文中最後以定率性敏感度分析（Sensitivity analysis）表示，若某特定族群內 ALK 基因變異陽性之盛行率愈高，篩檢的價格對於結果的影響會愈小，表示此時藥物的價格是影響成本效用分析結果的主要因子。作者在討論不同篩檢工具時，亦談論到不同工具間敏感度與特異度可能影響篩檢的精確性，若陽性率過低，容易漏掉許多罹病的患者並導致治療時間的延誤，因此，在考量篩檢工具價格時，應同時評估該篩檢工具之優劣，並以此作為選用不同篩檢工具間的次要議題。

Djalalov 等(Djalalov, et al., 2014)利用加拿大公共衛生體系（Canadian Public Health, Ontario）之政府部門觀點進行成本效果分析（Cost-utility analysis, CUA），以馬可夫模型（Markov model）探討安大略省 EML4-ALK 基因篩檢與非小細胞肺癌新藥 Crizotinib 做為第一線用藥之成本與效果關係，模式中使用來自安大略省癌症登記與癌症新藥贊助計畫資料（Ontario Cancer Registry and Cancer Care Ontario New Drug Funding Program, CCO NDFP）所計算取得之死亡率、疾病病程及轉移機率等資料進行模型之設定，排除鱗狀細胞癌後，加拿大地區非小細胞肺癌患者 ALK 基因變異之盛行率為 3.4%；而化學治療病患之參數係由 CCO NDPP 中 8,113 名患

doi:10.6342/NTU201600890

者之真實資料計算而得。經計算後，發現 Crizotinib 作為 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者第一線治療與標準化學治療相比，遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為 $250{,}632$ 元加幣$/QALY$、$148{,}011$ 元加幣$/LY$（Life-year, LY），皆高於世界衛生組織定義之閾值，在兩種介入在生活品質校正人年（QALY）上之差異為 0.379；在生存年（LY）的差異為 0.642，顯示 Crizotinib 能夠延長病患壽命並在治療期間給予病患較好之生活品質，惟藥品價格與化學治療成本差異懸殊，造成 ICER 值過高。文末則以敏感度分析探討模式之參數設定對於研究結果之影響，發現 Crizotinib 之藥品價格與實際之藥物治療效果是研究結果最大與第二重大影響參數，表示可因藥物降價而使結果達到世界衛生組織建議之成本效用閾值。

Costa (Costa, et al., 2015)利用 Crizotinib 藥物的第二與第三期臨床試驗資料進行回溯性研究（Retrospective exploratory analysis），將患者分為三大類：已接受過腫瘤腦部轉移之放射線治療、未曾接受過腫瘤腦部轉移之放射線治療與未經腦部轉移診斷，並嘗試探討比較 Crizotinib 在病患是否有放射線治療史下的藥物療效，研究發現，主要療效指標變項如：疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）、客觀腫瘤反應率（ORR）與疾病無惡化存活期（PFS）方面，有經過腫瘤腦部轉移放射線治療之患者皆有較好的表現，但兩組指標差異未達到統計上顯著。作者建議，相關領域研究者於日後可以進行大規模之臨床試驗，更進一步探討 Crizotinib 藥物與其他 ALK-TKI 在治療接受腦部轉移放射線治療患者之療效差異，提供更具信服力之證據。

在藥物安全性方面，Girard 等(Girard et al., 2015)回顧了數篇臨床試驗並歸納了所有不良反應與副作用的發生情況並提出醫師須提醒用藥患者應注意之處。研究發現，副作用之出現情況會隨用藥時間而遞減，用藥的第一周期（以 28 天作為周期單位），副作用在 80%的患者身上出現，而到了第五周期後，副作用僅在低於一半的用藥患者身上出現。不良反應則以視覺模糊（Visual disorder）為主，發現有

doi:10.6342/NTU201600890

60%之用藥患者有此症狀，作者也針對此問題建議醫師應在給予病患使用 Crizotinib 前，應提醒患者注意服藥時的視覺狀況，避免因視覺功能失調而前往眼科就醫；噁心（Nausea）與腹瀉（Diarrhea）在第一周期時，出現之情況相似，但在第二周期後，腹瀉之患者數目減少許多，但症狀之嚴重度不高，可僅針對患者進行症狀治療，即無需要注意之處。男性患者出現性腺功能衰退（Hypogonadism）之機率非常之高，睪固酮（Testosterone）的血中濃度相對於未使用 Crizotinib 之患者有顯著差異（$P < 0.0002$），亦低於臨床上之閾值（Threshold），且近乎所男性患者皆有此症狀出現，作者建議醫師必須要用藥前即告知男性患者會有高機率會發生此情況，並建議用藥患者須進行追蹤，以確保血中睪固酮之補充。

另外，Ceritinib 是 ALK 第二代之新藥(Cameron & Solomon, 2015a; Cooper, Chim, Chan, & Durand, 2015; Richly et al., 2015)，當患者對於 Crizotinib 出現抗藥性或反應不佳時可以使用，同時亦可作為第一線用藥。Gainor 與研究團隊(Gainor et al., 2015)則比較兩種 ALK-TKI（Crizotinib、Ceritinib）之療效差異，發現兩種藥物作為 ALK 變異陽性非小細胞肺癌第一線治療藥物時，療效沒有統計上顯著差異，且若患者服藥後出現 ALK 抗藥性變異時，疾病無惡化存活期之中位數有明顯下降，因此，可針對出現 ALK 抗藥性變異之患者，進行更進一步之研究，但 Ceritinib 藥品單位價格較 Crizotinib 更為高昂(Gainor et al., 2015)，當作為非小細胞肺癌第一線用藥時，預期將更難以達到經濟評估之成本效用（Cost-effectiveness）。

doi:10.6342/NTU201600890

表 2-6、Crizotinib 藥物相關研究整理

作者	研究族群	研究設計	介入／對照	ICER 數值 / 結果變項數值	其他
Atherly (2012)	研究探討四種不同族群： (1) 晚期非小細胞肺癌患者 (2) 晚期肺腺癌患者 (3) 不曾有吸菸史的晚期肺腺癌患者 (4) 已知具有 EGFR 及 KRAS 基因野生型（Wild-type）之不曾吸菸之晚期肺腺癌患者	利用不同藥物價格與篩檢方式進行之成本效果分析	篩檢價格為每人每次 1400 元或 600 元美金、藥品價格為每月 10000 美金、5000 美金或 1000 美金	ALK 基因變異盛行率為 5%且篩檢成本為每人每次 1400 元美金時，每增加 1 個單位的 QALY 需要： (1) 154217 元美金（藥價為 10000 元美金每月） (2) 93976 元美金（藥價為 5000 元美金每月） (3) 26506 元美金（藥價為 1000 元美金每月）	(1) 此成本效用分析以文獻回顧方式探討不同患者族群間 ALK 基因變異之盛行率，並發現盛行率愈高，愈具成本效用。 (2) 文中結論指出，若 ALK 基因變異盛行率小於 5%，此藥物介入將難以具有成本效用。
Shaw (2013)	(1) ALK 基因變異之晚期非小細胞肺癌患者 (2) 已接受過非小細胞肺癌鉑金類藥物治療，但病情仍然惡化者 (3) 患者樣本來源為多國多中心，亞洲區國家有臺灣、中國、日本及南韓	隨機分派、控制組與對照組人數為 1：1 之臨床試驗	Crizotinib 單一藥物治療／Pemetrexed 或 Docetaxel 其一	控制組與對照組數值： (1) PFS：7.7 個月／3.0 個月（HR 為 0.49） (2) OS：20.3 個月／22.8 個月（HR 為 1.02，未達到統計顯著差異） (3) ORR：65% ／20%	(1) 此試驗為 Crizotinib 之療效（Efficacy）試驗 (2) Crizotinib 於此試驗屬第二線治療藥物 (3) 此試驗容許化療藥物組因病情惡化而跨組接受 Crizotinib 治療（此時 Crizotinib 為第三線藥物使用）
Solomon (2014)	(1) ALK 基因變異之晚期非小細胞肺癌患者 (2) 未曾接受過任何非小細胞肺癌藥物治療者 (3) 患者樣本來源為多國多中心，亞洲區國家有臺灣、中國、日本及南韓	隨機分派、控制組與對照組人數為 1：1 之臨床試驗	Crizotinib 單一藥物治療／鉑金類藥物組合（Cisplatin 或 Carboplatin 其一併用 Pemetrexed 或 Docetaxel）	控制組與對照組數值： (1) PFS：10.9 個月／7.0 個月（HR 為 0.45） (2) OS：HR 為 0.82（未達到統計顯著差異） (3) ORR：74% ／45%	(1) 此試驗為 Crizotinib 之療效（Efficacy）試驗 (2) Crizotinib 於此試驗屬第一線治療藥物 (3) 此試驗允許接受化療藥物組之患者因疾病惡化而跨組接受 Crizotinib 藥物治療

doi:10.6342/NTU201600890

作者	研究族群	研究設計	介入／對照	ICER 數值 / 結果變項數值	其他
Djalalov (2014)	(1) ALK 基因變異之晚期非小細胞肺癌患者（排除鱗狀細胞癌） (2) 未曾接受過任何非小細胞肺癌藥物治療者 (3) 樣本來自加拿大安大略省癌症登記資料	馬可夫模型之成本效果分析	Crizotinib 單一藥物治療／鉑金類藥物組合（Cisplatin 合併 Gemcitabine）	ICER 值為： (1) 250,632 元／$QALY$ (2) 148,011 元／LY	(1) 此研究將 Crizotinib 作為第一線藥物使用 (2) 敏感度分析顯示 Crizotinib 之藥品價格與藥物治療效果為研究結果最大影響之因素
Costa (2015)	(1) ALK 基因變異之晚期非小細胞肺癌患者 (2) 患者樣本來源為多國多中心，亞州地區國家有臺灣、中國、日本及南韓 (3) 以有、無接受腦部轉移（Brain Metastases, BM）放射線治療或未經腦部轉移確診，將患者分為三組	比較性試驗	曾進行腦部轉移治療（BM）／未接受腦部轉移治療（non-BM）／未確診是否有腦部轉移（Not detected）	BM 與 non-BM 組數值： (1) DCR：65%／63% (2) ORR：46%／53% (3) PFS：13.5／8.3 個月 Not detected 組： (1) DCR：71% (2) ORR：55% (3) PFS：9.9 個月	(1) 樣本來自 Crizotinib 第二與第三期兩篇臨床試驗，共 888 位患者 (2) 此文主要為比較 Crizotinib 藥物在有（無）接受過腦部轉移放射線治療患者之藥物療效
Gainor (2015)	(1) ALK 基因變異之晚期非小細胞肺癌患者 (2) 病患來源為美國麻州、新加坡、義大利與澳洲	比較性試驗	Crizotinib 單一藥物治療／Ceritinib 單一藥物治療	Crizotinib 與 Ceritinib 組： PFS：8.2／7.8 個月 Ceritinib 組內，ALK 抗藥性變異（有／無）：PFS：5.4／6.5 個月	研究發現兩藥物療效無差異，但使用 Ceritinib 之患者資料仍缺乏，作者建議可進行 ALK-TKIs 間比較之大規模臨床試驗

※名詞：ALK：間變性淋巴球激酶、DCR：疾病控制率、HR：風險比值、EGFR：表皮生長因子、LY：生命年、PFS：疾病無惡化存活期、ORR：腫瘤反應率、OS：整體存活期、QALY：生活品質校正人年、TKI：酪胺酸激酶抑制劑

doi:10.6342/NTU201600890

第五節 臺灣非小細胞肺癌實證研究

晚期非小細胞肺癌雖仍以化學治療作為主要的治療處置，但臨床試驗結果證明標靶藥物之療效較好、不良反應之發生情況較輕微，故對於標靶藥物之討論聲浪日漸增加，徐偉勳等人(徐偉勳 et al., 2014)說明許多非小細胞肺癌目前正在研究之特殊致癌基因，包括 KRAS、NRAS、BRAF 等都是目前標靶研究主要的方向，而表皮生長因子（EGFR）與間變性淋巴球激酶（ALK）則為時下廣泛討論的兩種基因，且 ALK 目前已有數種上市藥物可供使用，臺灣地區已於民國 104 年九月起，核准 Crizotinib 作為非小細胞肺癌第二線治療藥物，為非小細胞肺癌末期患者燃起治療希望。

ALK 基因的重新排列組合若呈現陽性反應（記為 ALK(+)），容易使腫瘤細胞增長快速，致病程發展不易控制，目前多數研究已證實 ALK 基因變異與 EGFR 基因變異屬互斥狀態，僅會有一種基因呈現陽性反應，而 EGFR 基因變異陽性之盛行率高於 ALK 基因變異陽性盛行率，故可針對 EGFR 基因呈現陰性表現之患者進行篩檢，進一步確診是否為 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌，以更精確的設計治療處置方針，不延誤治療之黃金時間，於此，Hsu 等人(K.-H. Hsu et al., 2015)進行臺灣地區肺腺癌患者之基因篩檢，由 2011 年八月至 2013 年 11 月止，共收納 1772 名肺腺癌患者進入研究。研究設計分為兩組世代族群（Cohort），第一組進行 EGFR、KRAS、HER2 與 BRAF 的基因篩檢，第二組則是針對 EGFR 野生型（EGFR-wild type）之患者近一步確認是否為 EML4-ALK 融合基因變異陽性反應。研究結果發現，在第一個世代族群內的 1772 名肺腺癌患者中 EGFR、KRAS、HER2 與 BRAF 的基因呈現陽性反應之人數與分率分別為 987 人（55.7%）、93 人（5.2%）、36 人（2.0%）與 12 人（0.7%），以 EGFR 為最常見之陽性基因型態；在第二組世代族群的 259 人皆為 EGFR 野生型，並共有 29 人呈現 EML4-ALK 融合基因變異陽性反應，表 ALK 基因變異陽性率約為 9.8%，略高於過去文獻回顧之數值（約

doi:10.6342/NTU201600890

6%)。此研究亦將性別、吸菸狀態作為基因重新排列之可能影響因子進行分析，發現性別與吸菸狀況皆不會影響基因重新排列組合之情形，但研究指出，EML4-ALK 融合基因在年輕肺癌患者的個案中，較容易呈現陽性反應，故針對年輕患者應特別留意基因的陽性表現，以安排規劃更加切合患者疾病狀況的治療方式。

Hsu 與研究團隊(Hsu, Hung, Wang, Ng, & Chen, 2015)亦發現相同的結果。此研究共收錄 80 名患者，腫瘤組織分型皆為肺腺癌，研究主要分為兩步驟：第一步先針對所有患者以螢光原位雜合技術（Fluorescence in situ hybridization, FISH）進行 EGFR 基因測試，確知患者 EGFR 基因表現狀態；第二步驟將再次針對患者進行基因測試，確知 ALK 基因表現狀態。研究者針對患者進行 FISH 測試後，發現具有 EGFR 基因變異（Mutant）者共有 40 人，另外 40 名患者基因表現為 EGFR 野生型（Wild-type），再針對 80 名患者進行基因測試以檢測 ALK 基因變異是否呈現陽性反應後，發現 EGFR 突變表現之 40 名患者中，無人屬於 ALK 基因變異陽性反應；而 EGFR 野生型的 40 名患者中，有 6 名患者呈現 ALK 基因變異陽性反應，表兩種基因互斥表現結果與諸多文獻敘述相符。

文中亦表示，若將患者以年齡區分，分為 64 歲以上與 64 歲（含）以下，可發現年輕族群的肺腺癌患者有較高的比例為 ALK 基因變異陽性反應，與許多文獻之結果相似。總體而言，80 名肺腺癌患者中，共有 6 名患者呈現 ALK 基因變異陽性反應（7.5%），但若以 EGFR 基因表現型區分患者後，40 名 EGFR 野生型表現之患者中，6 名 ALK 基因變異陽性表現者即佔 15%，因此，文後建議日後研究僅需針對 EGFR 野生型之患者進行 FISH 測試，了解是否為 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌即可。但，此文章患者之病理學分期多屬第 I 與 II 期患者，與其他臨床試驗患者之分期狀況略不相同，望日後研究可再收錄更多末期患者進行探討，更深入了解臺灣地區非小細胞肺癌 ALK 基因表現狀況。

了解非小細胞肺癌關鍵治療基因標的後，Wu 等人(Y. C. Wu et al., 2013)即針對 ALK 基因變異篩檢之方法進行討論，主要內容分為兩部分，首先，比較三種基因

doi:10.6342/NTU201600890

篩檢方法：反轉錄聚合酶鏈式反應（Reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR）、螢光原位雜合技術（Fluorescence in situ hybridization, FISH）與免疫組織化學染色法（Immunohistochemical stain, IHC）篩檢 ALK 基因變異之能力；第二，針對已發表之非小細胞肺癌基因研究文章進行統合分析，比較各地區非小細胞肺癌關鍵治療基因之情況。研究結果顯示，研究收錄的 312 名非小細胞肺癌患者中，共有 13 名患者經 RT-PCR 確診發現 ALK 基因變異呈現陽性反應，若將 RT-PCR 作為篩檢之黃金標準，FISH 測試之敏感度（Sensitivity）較低（58.33%），但具有良好之特異度（Specificity）（99.32%）；IHC 染色法則有較高的敏感度，但特異度較低（91.67% & 79.52%），三種不同工具之篩檢能力各有所長應適其所用，但，RT-PCR 不僅能檢測出 EML4-ALK 之表現狀況，更能區分其多樣性種類，因此，作者於文後討論時建議，應使用 RT-PCR 作為 ALK 的診斷檢測之工具，最能準確了解患者之基因表現情況。

文末之統合分析歸納了 18 篇已發表之非小細胞肺癌基因篩檢研究，皆以 RT-PCR 作為主要的篩檢工具，亞洲地區國家包括日本、中國（含香港）、韓國皆有數篇研究比較 RT-PCR、FISH 及 IHC 三種方法間之篩檢情況，探討各篩檢工具效果之差異，包括工具之敏感度及特異度與成本等，惟臺灣地區僅一篇研究（此篇）供參考佐證。此研究中，作者亦針對研究所納入之 312 位非小細胞肺癌患者之臨床基本特性進行探討，發現 EGFR 與 KRAS 兩基因和 ALK 基因變異屬互斥狀態，兩者間惟一種基因表現呈現變異陽性狀態，研究亦發現，女性的 ALK 基因變異陽性率較男性為高，差異達到統計顯著水準（6.99% & 1.78%），結果與多數研究雷同；唯一較其他文獻較為不同之部分，即是本研究所研究探討之 312 名患者中，僅有 13 名屬 ALK 基因變異陽性，因此所估計出之 ALK 基因變異陽性率為 4.17%，略低於上述其他研究。

Wu 等人(Wu et al., 2012)於 2005 年六月至 2009 年 12 月於臺灣地區醫學中心內納入 116 名非小細胞肺癌患者進行研究，主要探討 EGFR 野生型患者在具有

doi:10.6342/NTU201600890

EML4-ALK 融合基因變異陽性表現時，存活情形是否與未有陽性表現者有差異，研究亦針對患者之吸菸狀況進行討論。研究皆選定腫瘤組織學分行為肺腺癌之患者做為研究樣本，當所有患者進入研究後，若 EML4-ALK 融合基因若呈現陽性表現時，則投以鉑金類藥物組合（Platinum-based doublet chemotherapy）進行治療；EML4-ALK 融合基因若未呈現陽性，則分為兩組分別投以鉑金類藥物組合或 EGFR-TKIs（Erlotinib 或 Gefitinib）進行治療，結果發現，具有 EML4-ALK 融合基因變異陽性反應的患者對上未有 EML4-ALK 融合基因變異陽性反應之患者在總體存活期之表現為 14.7 個月與 10.3 個月（P= 0.009），達到統計上顯著差異，表若患者為 EGFR 野生型且具有 EML4-ALK 融合基因變異陽性表現時，存活狀況會優於未有基因變異陽性表現者，文中亦發現，吸菸者與非吸菸者在存活方面並沒有顯著差異，皆與過去文獻所論述的狀況相左。

在 EML4-ALK 融合基因盛行率方面，此文發現 EML4-ALK 融合基因變異陽性盛行率約為 5%，輕度或非吸菸者經確診為非小細胞肺癌後，已可發現約有 35.8% 之患者為 EML4-ALK 融合基因變異陽性反應，與過去文獻得到相似的結果。此文未針對 EML4-ALK 融合基因變異陽性非小細胞肺癌患者提供 Crizotinib 進行治療，因此無法提供 Crizotinib 相關之臨床證據，但在使用鉑金類藥物組合作為化學治療藥物的成效上卻與其他文獻有相異之狀況出現。

針對第一線化學治療藥物間療效之比較，Liao 等人(Liao et al., 2015)利用臺灣地區癌症登記資料進行分析，其研究主要為討論 2790 位於 2004 至 2007 年間罹患晚期肺部鱗狀上皮細胞癌之病患，在使用不同第一線鉑金類化學治療藥物組合（Platinum-based doublet）時，藥物之治療效果是否有差異，其所選定之藥物組合為：鉑金類藥物（Cisplatin 或 Carboplatin 其一）加上抗癌瘤藥品（Gemcitabine、Docetaxel、Paclitaxel、或 Vinorelbine 其一），共八種治療組合。研究結果發現，在整體存活期（OS）表現上，各藥物治療組合皆沒有達到統計上顯著差異，而各組間之年齡、性別、癌症期別與接受的治療種類皆對治療結果無顯著影響，意即使用

doi:10.6342/NTU201600890

不同鉑金類藥物治療組合之療效幾近相同；惟在高齡族群方面，使用鉑金類藥物搭配 Docetaxel 藥物之患者人數較少，作者於回顧藥品作用機制後，臆測係因為 Docetaxel 一藥之副作用與不良反應較為激烈，年長者可能因為生理功能或日常體能狀況無法負荷服藥時的不適感，故此組別樣本人數較少，但仍未對研究結果造成大幅影響。

該研究結果中，亦發現使用 Cisplatin 之人數顯著高於 Carboplatin 組別人數，係因多數研究發現服用 Cisplatin 之治療效果顯著優於服用 Carboplatin 之患者，故 Cisplatin 係作為鉑金類藥物治療組合之主體。作者在文後表示，此文獻主要研究內容僅至藥品療效之結果指標，並未針對藥物成本進行更進一步之探討，故建議日後研究者在進行藥品間比較時，可使用經濟評估之方法，同時考量成本與效果進行成本效用分析，會得到更多資訊以評判不同藥物治療組合間之差異。

此外，前述章節之文獻回顧發現，高齡患者接受積極治療仍可能延長存活時間並改善生活品質，而 Chou 一文中(Chou et al., 2010)即針對診斷年齡超過 80 歲之高齡非小細胞肺癌患者共 245 位進行研究，其中有 139 位患者接受標準治療方式，如手術、化學治療或放射線治療；另外 10 名患者則接受以維持生理狀態、減輕罹病痛苦之支持性療法（Supportive care），並試比較存活時間與一年期存活率之差異。研究發現，中位數存活期在治療組與支持性療法組之表現為 8 個月與 3 個月，兩組內依日常體能狀態（評估自 ECOG performance status）評分 0-2 分之第 IIIb 及第 IV 期之患者在接受化學治療、放射線治療與支持性療法時，中位數存活期分別為 7 個月、6 個月及 4 個月；僅以第 IV 期病患之治療結果討論時，可發現若患者接受標準治療與支持性療法之中位數存活期則為 8 個月與 3 個月，各治療結果差異雖未達到統計上顯著意義，但可發現高齡非小細胞肺癌患者若接受積極治療時，仍可延長存活時間。

此研究並未考量患者藥物使用情形，亦未將化學治療之藥物種類分裂討論。若能夠納入接受標靶治療之患者進入研究嘗試比較，如 EML4-ALK 融合基因或 EGFR

doi:10.6342/NTU201600890

陽性表現等，可期會增加更多的參考資訊與研究價值，並提供臺灣地區使用標靶藥物（如 Crizotinib、Erlotinib 等藥物）之實證證據。

表 2-7、臺灣地區 ALK 基因變異陽性率之文獻整理

作者	研究族群	研究族群 ALK 基因變異陽性率
Hsu, et al (2015)	EGFR 野生型（Wild-type）之非小細胞肺癌（腫瘤組織學分型為肺腺癌）患者	9.8%
Hsu, et al(2015)	EGFR 野生型（Wild-type）之非小細胞肺癌（腫瘤組織學分型為肺腺癌）患者	15% （40 名患者中有 6 位 ALK 基因變異呈現陽性）
Wu, et al (2013)	(1) 非小細胞肺癌患者（未細分腫瘤組織學分型） (2) 依性別分類進行比較	整體陽性率 4.17% 女性為 6.99% 男性為 1.78%
Wu, et al (2012)	非小細胞肺癌患者 （未細分腫瘤組織學分型）	約 5%

doi:10.6342/NTU201600890

第六節 綜合討論

我國罹患肺癌之人數節節攀升，近年來已高居國人十大死因之首位，國際間也因為肺癌侵襲力之強，而對於此癌症有更深入的討論與研究。公共衛生領域主張早期發現早期治療，但因肺癌早期症狀較不明顯，故臺灣地區非小細胞肺癌患者通常初診斷時有高比例末期患者（臨床分期第 IIIb 或第 IV 期），該期別無法以手術切除患部腫瘤，故治療模式以鉑金類藥物搭配一化學治療藥物之系統性治療為主，使患者須承受化學治療所產生較多的不適感，雖能延長存活時間，但藥物不良反應與副作用之重對其生活品質有大幅的影響；標靶藥物的發展，能不僅有效提高藥物對於腫瘤細胞的疾病控制能力，更降低藥物治療期間所產生的不良反應與副作用，可改善病人的生活品質，因此，標靶治療已是目前熱門的討論主題及研究方向。

國內外對於非小細胞肺癌標靶基因的研究已如火如荼進行，藥物的開發亦非常快速，針對間變性淋巴球激酶（ALK）陽性表現之非小細胞肺癌患者，目前已有 Crizotinib 一藥可供患者選擇，且有第二代新藥 Ceritinib 正在進行臨床試驗，第三代新藥也在陸續開發當中。國外對於 Crizotinib 藥物的療效研究已相當豐富，不僅有數篇多國多中心之臨床試驗，許多國家使用其國內實證資料對於 Crizotinib 藥物療效及成本效用分析等進行討論與研究，結果亦發表於國際重要期刊 (Cao, Xiao, Qiu, Ye, & Lin, 2014; Gautschi, Schefer, Riklin, Strobel, & Diebold, 2013; Guo, et al., 2014; S. Kim et al., 2013; Kwak et al., 2010; Mok, et al., 2014; Niu & Wu, 2015)。

於我國，Crizotinib 藥物在民國 104 年正式受衛生福利部食品藥物管理署（tFDA）核可納入治療非小細胞肺癌之第二線藥物，給付金額為每顆 3156 元新台幣（以藥品成分 250 mg 為例），患者每日需服用 2 劑，雖對於 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者提供新的治療選擇，但對於健康保險體系的財務必然有所衝擊，需有相關文獻針對財務衝擊以及藥物成本效用進行研究與探討，以利日後修訂藥品給付價格與藥物適用族群之訂定。我國之健保資料庫能提供完整的患者用藥資訊，望此

doi:10.6342/NTU201600890

藥納入給付，實際用於 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者後，研究者可利用 104 年後之健保資料庫探索 Crizotinib 於臺灣地區非小細胞肺癌患者之治療效果。

目前 Crizotinib 一藥係作為晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者之第二線用藥，患者需接受過鉑金類化學治療藥物組合治療，且發現效果不彰後，方可使用，但多數文獻支持晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者於第一線治療時，即使用 Crizotinib 作為第一線治療藥物，以把握黃金治療時間，故臺灣地區應有相關研究以確知此藥作為第一線藥物時的成本效用，但相關研究仍然缺乏。臺灣地區目前對於 ALK 基因變異之盛行率已有部分文獻發表，但對於非小細胞肺癌標靶治療仍以表皮生長因子（EGFR）為主，對於間變性淋巴球激酶（ALK）作為藥物標的之研究仍屬匱乏。多數研究皆發現，ALK 基因變異陽性表現在亞洲人種、女性、未吸菸或輕微吸菸族群都有較高之發現可能，因此，不僅針對 ALK 基因變異陽性盛行率之研究於我國相對重要，相關藥物的大規模臨床試驗或是成本效用分析更勢在必行，文獻回顧後發現在藥物第三期多國多中心之隨機臨床試驗具有臺灣地區之樣本納入，但仍缺乏大規模之研究確知臺灣民眾對於藥物治療效果之反應，日後研究應加速填補此文獻缺口。

本研究擬使用經濟評估方法針對晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者使用 Crizotinib 藥物治療之成效進行探討，當 Crizotinib 作為第一線藥物使用時，討論其藥物療效相較於接受化學治療之患者是否具有統計上顯著差異，並歸納使用藥物之成本後，計算 Crizotinib 之成本效用，以了解此藥物達到成本效用之可能性，作為未來給付此藥作為第一線治療藥物之決策參考。

doi:10.6342/NTU201600890

第三章 研究材料與方法

本章將說明本研究之研究材料與方法，依次分為七小節：研究目的與對象、研究架構、資料來源與選樣流程、統計方法、各變項之操作型定義、存活分析方法及成本效用評估方法，詳細內容如後。

第一節 研究目的與對象

本研究利用全民健康保險研究資料庫之資料，以中央健康保險署之觀點針對臺灣地區晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者使用標準化學治療藥物組合與 ALK 標靶新藥 Crizotinib 進行成本效用分析，並探討此族群患者在使用兩種不同治療策略後，於存活情況與疾病控制層面之差異，並計算成本與結果之遞增比值（Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER）是否低於成本效用閾值。

經濟評估研究之研究目的與對象常可使用 PICOS 方式表達，PICOS 係由五個英文單字，分別取其字首之英文字母組成，以表示研究設計之不同部分：首先，P（Problem 或是 Population）表示該研究欲討論之問題（通常為某疾病）或欲討論之目標族群；I（Intervention）係指研究主要欲討論之介入策略，通常為疾病治療新藥、檢驗檢查技術、公共衛生介入或治療策略的改變等；C（Comparator）為 Intervention 相比較之介入方式，通常會以現有的最佳處置作為比較組，若現下並無其他介入方式可供解決問題，則可選擇以無接入作為比較組進行研究；O（Outcome）表示研究選擇以何種結果面指標，來探討不同介入後的成果；最後，S 則表示研究方法，端看研究以何種方式進行，如模擬、RCT 等。

本研究之 PICOS 以下表表示：

doi:10.6342/NTU201600890

P	晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者
I	Crizotinib
C	標準化學治療藥物組合
O	疾病無惡化存活期、整體存活期
S	模擬方法

doi:10.6342/NTU201600890

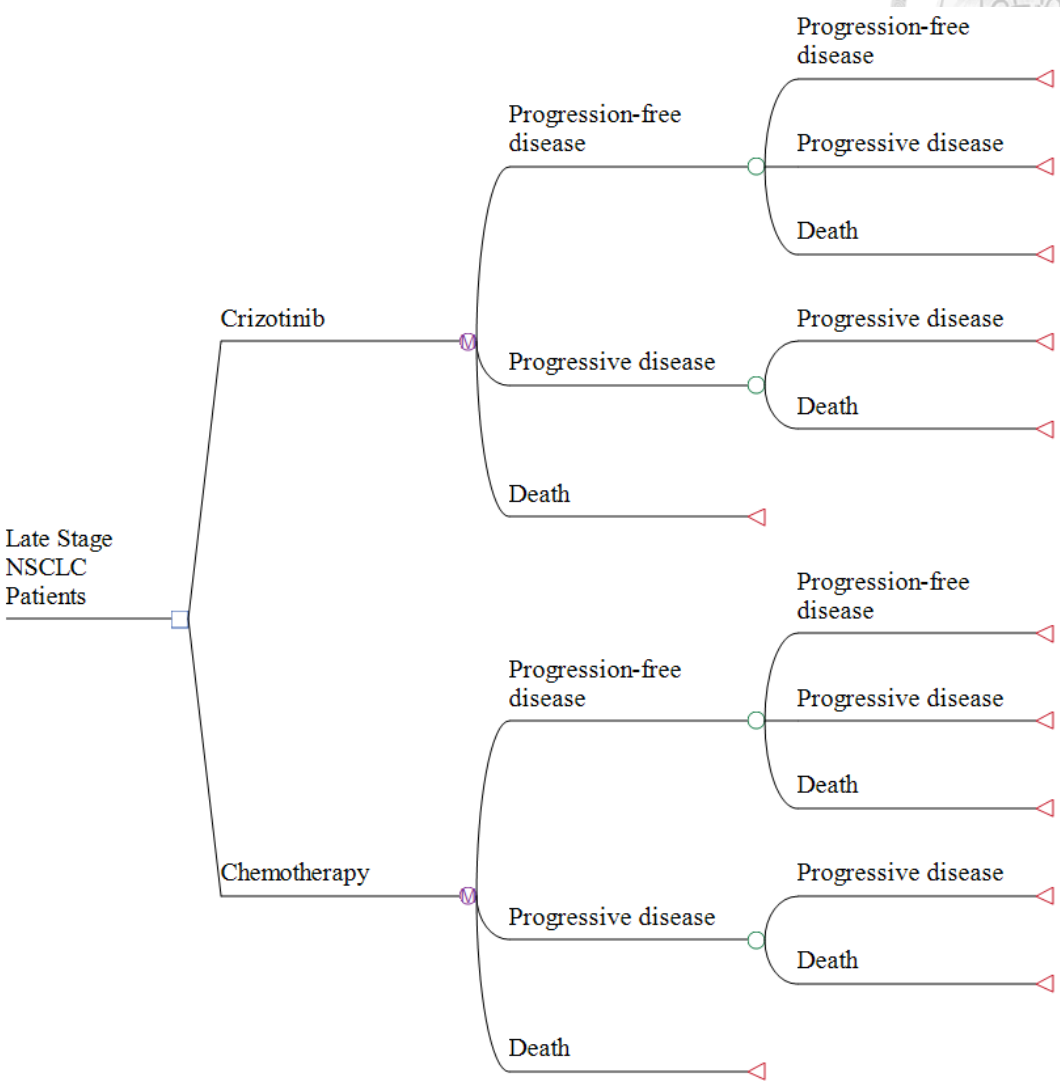
第二節 研究架構

本研究從中央健康保險署之觀點探討患者若為晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者，選擇接受兩種不同治療策略之成本效果分析（架構如下圖所示），研究選定之兩策略分別為： ALK 基因變異陽性標靶藥物 Crizotinib；另一為標準化學治療藥物組合（Chemotherapy）。研究期間在患者接受治療策略介入後開始，期間內對疾病惡化狀況（Progressive-disease）與死亡情況（Death）兩結果面進行觀察，並在研究結束後計算兩組患者疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）兩結果面之差異。

本研究欲探討晚期非小細胞肺癌患者若 ALK 基因變異呈現陽性反應時，使用 ALK 基因變異陽性標靶新藥 Crizotinib 與標準非小細胞肺癌化學治療藥物組合之差異，並討論患者接受治療後的疾病控制與存活情況，分別以疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）表示並比較之。因為 Crizotinib 一藥為衛福部於民國 104 年方核准使用之非小細胞肺癌新藥，故未能由全民健康保險研究資料庫之資料獲取患者用藥之真實資料，因此本研究採模擬方式（Simulation）進行，由資料庫定義出晚期非小細胞肺癌患者，並估計相關的參數後，嘗試模擬出使用新藥之情況，再行比較兩種策略的成本與結果。

doi:10.6342/NTU201600890

圖 3-1、研究架構



doi:10.6342/NTU201600890

第三節 資料來源與選樣流程

資料來源

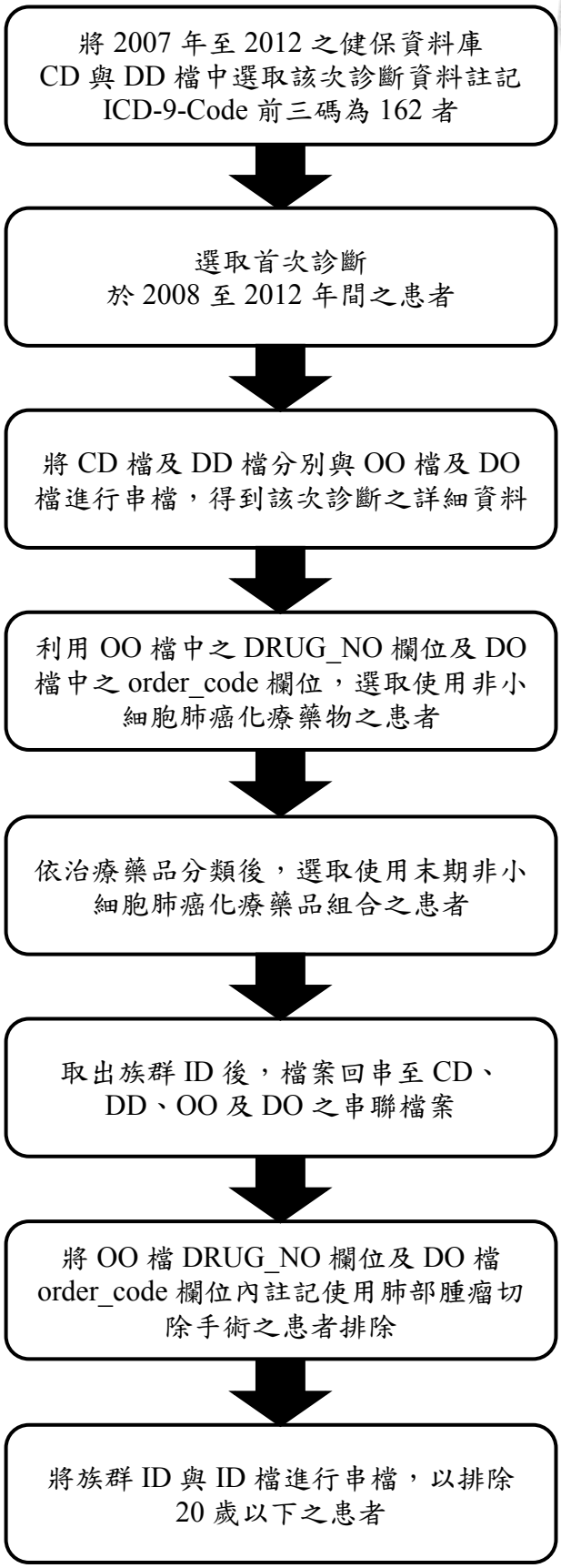
本研究使用 2007 年至 2013 年之全民健康保險資料庫百萬抽樣歸人檔之資料，使用之資料檔為門診處方及治療明細檔（CD）、住院醫療費用清單明細檔（DD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用醫令清單明細檔（DO）、承保資料檔（ID）、重大傷病證明明細檔（HV）及醫事機構基本資料檔（HOSB）檔，共七項。

選樣流程

晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌患者之臨床定義為：由醫師診斷後認定臨床分期為 IIIb 與 IV 期之非小細胞肺癌且經基因測定方式確認 ALK 基因變異呈現陽性反應之患者，但因資料庫內無提供患者之臨床分期資訊，本研究以文獻回顧方式確知，患者若為晚期非小細胞肺癌，治療方式以化學治療為主，且無法經由手術切除患部腫瘤，故以治療策略與用藥定義患者，當患者經確診為非小細胞肺癌後，即接受由鉑金類藥物與抗癌瘤藥物合併使用之治療策略（鉑金類藥物含 Cisplatin 與 Carboplatin 任一；抗癌瘤藥物指全民健康保險給付規定之非小細胞肺癌化學治療藥物：Gemcitabine、Vinorelbine、Urail、Paclitaxel、Docetaxel、Pemetrexed 五項擇一）者，即為本研究選取之病患族群，並排除接受手術與年齡小於二十歲之患者，選樣方式如後圖所示。另外，全民健康保險資料庫內未有病患接受基因測定之資訊，故本研究再以文獻回顧所得之風險比值差異將由資料庫定義的病患族群死亡及疾病惡化風險推算至晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌病患。

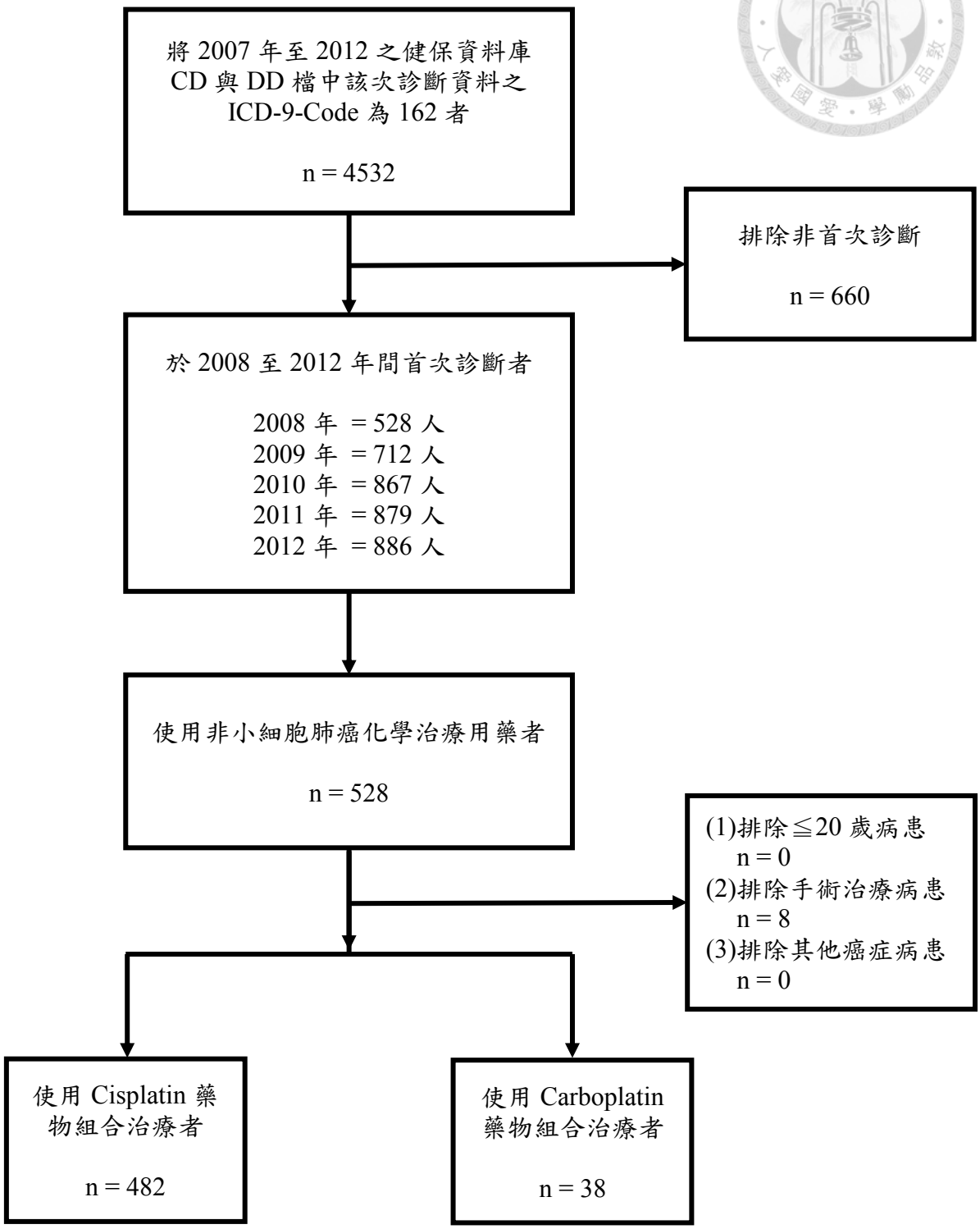
doi:10.6342/NTU201600890

圖 3-2、資料庫串檔流程



doi:10.6342/NTU201600890

圖 3-3、樣本選取流程



doi:10.6342/NTU201600890

第四節 統計方法

本研究自 2008 年 1 月 1 日起觀察至 2013 年 12 月 31 日為止，共六年，其中分為五個世代進行觀察，分別為首次診斷年份為 2008 年者、首次診斷年份為 2009 年者、首次診斷年份為 2010 年者、首次診斷年份為 2011 年者及首次診斷年份為 2012 年者，使用 SAS9.4 版與 Microsoft Excel 2013 版作為研究工具，其中，由 SAS9.4 進行資料處理並挑選研究樣本後，首先針對研究對象基本特質進行描述性統計，再以 Kaplan-Meier 方法繪製存活曲線，繪製出晚期非小細胞肺癌之疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）之存活曲線。

因本研究研究之對象為 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌病患，故需針對晚期非小細胞肺癌病患基本特性進行控制後，取得風險進行推估，因考量 Cox 比例風險模型（Cox proportional hazard model）配適本研究之樣本可能具有誤差，故轉持保守態度以加速失敗時間模型（Accelerated failure time model, AFT）進行母數模型（如：Weibull、Lognormal、gamma、exponential、logistic distribution 等模型）之配適，並選擇配適度高之機率分布作為樣本之風險曲線之分布狀態(Bender, Augustin, & Blettner, 2005; Cox, Chu, Schneider, & Muñoz, 2007; Gerdtham & Zethraeus, 2003; Royston, 2001; Sy & Taylor, 2000)。待配適完成後取得模式之變項參數（Coefficient），代入基底值個案特性（Baseline characteristic）取得基底風險值（Base case risk），並依文獻回顧取得之風險比值（HR）進行換算推估，以模擬繪製完整之存活曲線與存活分析，並試算及比較晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者使用 Crizotinib 與標準化學治療藥物組合在存活時間之差異。

在取得無設限（censored）之存活狀況後，以決策樹（Decision tree）方式進行模擬分析，模擬大樣本狀況下的用藥與存活狀況，並計算遞增成本效果比值（ICER）且將重要變項進行靴環法（Bootstrap）估計後進行之多維敏感度分析（Multivariable sensitivity analysis），觀察兩不同用藥策略下的成本及效果差異。

doi:10.6342/NTU201600890

本研究欲進行之健康經濟評估及模擬方法有數項前提假設（Assumptions），分列如下：

(1) ALK 基因變異陽性（ALK+）之晚期非小細胞肺癌病患與 ALK 基因正常表現（ALK-）之基底值個案特性（Baseline characteristic）相同。

(2) ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌使用化學治療藥物之平均成本與 ALK 基因正常之非小細胞肺癌患者相同。

(3) 文獻歸納取得之藥物使用及基因表現族群之風險比值（HR）與臺灣地區病患族群實際之風險比值相等。

(4) 文獻回顧之生活品質（Quality of life, QoL）參數及權重皆與臺灣地區病患族群實際之生活品質相等。

(5) 經模擬後之存活曲線所取得之結果變項（PFS 與 OS）與實際族群之存活結果相等。

(6) 病患使用 ALK 基因標靶藥物 Crizotinib 時，用藥方式皆為理想狀況，不受生理功能或其他因素影響服藥劑量。

上述假設係因本研究利用全民健康保險資料庫資料之資料限制無法獲取該部分之資訊，故採以文獻回顧之方法進行資料蒐集，後續研究將在上述假設之下進行分析。

doi:10.6342/NTU201600890

第五節 名詞與變項定義

本研究對於患者基本特性進行描述性統計，有關患者基本特性變項及名詞說明，分述如下：

自變項

(1) 年齡：患者確診時之年齡，使用患者首次確診之該筆 CD 檔內 ID_BIRTHDAY 與 FUNC_DATE 兩欄位，並取其差值後，除以 365.25 即得到患者確診時年齡，並以無條件捨去法捨去小數點後數值，取得足歲年齡。

(2) 性別：患者確診時之性別，使用患者首次確診之該筆 CD 檔內 ID_SEX 欄位，M 為男性；F 為女性。

(3) 前一年醫療利用：患者由確診日起往前推算 365 日之醫療利用總和，由患者首次確診之該筆 CD 檔內就醫日期（FUNC_DATE）欄位回推 365 日內 CD 檔與 DD 檔之門診與住院資訊，由 CD 檔內合計點數（T_AMT）欄位與 DD 檔醫療費用（MED_AMT）欄位加總獲得，並假定每點點值為新台幣一元，且排除因其他癌症產生之醫療費用。經統計後發現，前一年醫療費用之最小值與最大值為 7052 元至 1226645 元，進一步分為五組，第一組為 5000 以下；第二組為 50001 至 100000 元；第三組為 100001 元至 250000 元；第四組為 250001 元至 500000 元以及第五組為 500001 元以上。

(4) 共病症指數：研究者關心之主要疾病外所有其他共存疾病，以 Deyo 等於 1992 年，以查爾森共病症指數（Charlson Comorbidity Index, CCI）所發展之指標分數版本(Deyo, Cherkin, & Ciol, 1992)，考慮疾病權重數所發展之加權共病症指標。本研究之探討對象為腫瘤患者，故不考慮其他除肺部外之身體腫瘤所貢獻之權重數。經統計後，本研究所發現最高共病症指標大於 10，進一步分為五組，第一組為 0；第二組為 1~2；第三組為 3~6；第四組為 7~10；第五組為 11 以上。

doi:10.6342/NTU201600890

(5) 就醫層級：患者確診時之就醫層級，以患者確診日之該筆 CD 或 DD 檔案之醫事機構代號（HOSP_ID）回串該年度之 HOSB 檔，並以 HOSB 檔中特約類別欄位（HOSP_CONT_TYPE）定義患者就醫層級。若患者有跨院就醫，則以第一筆用藥診斷日期之醫事機構為準。依此方式，對於就醫層級分為三組：1 為醫學中心；2 為區域醫院而 3 為地區醫院。

(6) 死亡：本研究之死亡定義有三種，分述如下：

i. HV 檔之死亡註記為為 Y 者。

ii. DD 檔之轉歸代碼為 A 或 4，表患者並為自動出院及死亡，且往後觀察 6 個月後，若患者皆無診斷資料，則定義患者死亡。

iii. ID 檔內退保日期（ID_OUT_DATE）欄位。

iv. 若欄位間之日期有所衝突，則依上述定義順序為主，依次選擇之。

v. 依此方式，死亡情況分為：0 為存活；1 為死亡。

(7) 用藥組合：因癌症用藥以 28 天療程為單位，故本研究檢視非小細胞肺癌病患首次用藥日起 28 天內之用藥組合作為第一線藥物使用依據，並分兩大類：Cisplatin-based 與 Carboplatin-based 表以不同含鉑藥物為主之治療策略，且該策略搭配全民健保給付規定抗癌瘤藥物內之晚期非小細胞肺癌用藥：Gemcitabine、Vinorelbine、Urail、Paclitaxel、Docetaxel、Pemetrexed 五項擇一。若病患使用 Cisplatin-based，則本變項為 0；若使用 Carboplatin-based，則本變項為 1。

(8) 疾病惡化：本研究以資料庫方式獲得樣本並進行統計分析，無法確知醫師之醫囑或患者之臨床分期資訊，故以藥品使用與治療策略定義疾病惡化情形。若患者由檢驗檢查後發現腫瘤惡化，並於檢驗檢查後 14 天內由使用第一線治療藥物（鉑金類藥物治療組合）換用至第二線治療藥物（Docetaxel、Pemetrexed、Erlotinib 或 Gefitinib 擇一）時，則為疾病惡化。依此方式，疾病惡化情況分為：0 為無惡化；1 為疾病惡化。

doi:10.6342/NTU201600890

(9) 權屬別：不同類型之醫療院所制定之臨床醫療指引（Protocol 或 Guideline）會有所不同，故需納入模型之中以利分類。本研究以 CD 檔與 DD 檔內醫事機構代碼（HOSP_ID）後兩碼作為病患就醫之醫療院所權屬，共分為 11 類：署、市立醫院、縣市立醫院、公立醫學院校附設醫院、軍方醫院（民眾診療）、榮民醫院、社團法人醫院、財團法人醫院、宗教財團法人醫院、私立醫學院校附設醫院、其他法人附設醫院、私立醫院。

依變項

(1) 疾病無惡化存活期：此變項表示患者自確診日起，疾病無惡化之存活時間。「疾病無惡化」意指患者疾病狀況因藥物或介入而受妥適控制，未有惡化情況，且患者並未發生死亡事件。疾病無惡化存活期之計算為個案從研究開始至事件發生之觀察時間作為存疾病無惡化存活時間，若事件未發生，則以總觀察時間作為疾病無惡化存活時間，本研究因資料限制僅能觀察至 2013 年 12 月 31 日止，故至研究終點尚未觀察到事件發生者，則視為無事件發生。

(2) 整體存活期：患者自確診日起至死亡止之存活時間。整體存活期之計算進考慮死亡事件發生與否進行判斷，觀察每位個案自研究開始至事件發生之存活時間，若未有事件發生，則以觀察時間作為存活時間。本研究因資料限制僅能觀察至 2013 年 12 月 31 日止，故至研究終點尚未觀察到事件發生者，則視為無事件發生。

doi:10.6342/NTU201600890

自變項之操作型定義如下表內所示：

表 3-1、自變項操作型定義

變項	操作型定義	變項屬性
年齡	年齡（Age）=「首次確診之就醫日期（FUNC_DATE）」-「患者出生日期（ID_BIRTHDAY）」並無條件捨去小數點後數值，以求得足歲年齡。	連續
性別	使用患者首次確診之該筆 CD 檔內 ID_SEX 欄位，M 為男性；F 為女性。	類別
前一年醫療利用	(1) 由首次確診回推 365 日內 CD 檔與 DD 檔資訊，將 CD 檔內合計點數（T_AMT）欄位與 DD 檔醫療費用（MED_AMT）欄位加總獲得並排除因其他癌症產生之費用。 (2) 此變項共分五組：第一組為 5000 以下；第二組為 50001 至 100000 元；第三組為 100001 元至 250000 元；第四組為 250001 元至 500000 元以及第五組為 500001 元以上。	類別
共病症指數	以 Deyo 等(Deyo et al., 1992)定義之共病症指數（Charlson Comorbidity Index, CCI）共有 17 項共病症類別計之，分為五組：第一組為 0；第二組為 1~2；第三組為 3~6；第四組為 7~10；第五組為 11 以上。	類別
就醫層級	(1) 以 HOSB 檔特約類別欄位(HOSP_CONT_TYPE）定義就醫層級。若患者有跨院就醫，則以第一筆用藥診斷日期之醫事機構為準。 (2) 此變項共分 3 類：1 為醫學中心；2 為區域醫院而 3 為地區醫院。	類別

doi:10.6342/NTU201600890

表 3-1、自變項操作型定義（續）

變項	操作型定義	變項屬性
用藥組合	以 28 天用藥療程為單位，檢視病患首次用藥日起 28 天內之用藥組合作為第一線藥物使用依據，並分兩大類，如下： (1) Cisplatin-based：病患使用之鉑金類治療策略中，以含鉑藥物 Cisplatin 與其他數種抗癌瘤藥物中擇一搭配使用。 (2) Cisplatin-based：病患使用之鉑金類治療策略中，以含鉑藥物 Cisplatin 與其他數種抗癌瘤藥物中擇一搭配使用。 (3) 抗癌瘤藥物為健保給付之晚期非小細胞肺癌用藥：Gemcitabine、Vinorelbine、Urail、Paclitaxel、Docetaxel、Pemetrexed	類別
死亡	(1) HV 檔之死亡註記為為 Y 者。 (2) DD 檔之轉歸代碼為 A 或 4，且往後觀察 6 個月後，患者皆無診斷資料。 (3) ID 檔內退保日期（ID_OUT_DATE）欄位。 (4) 若欄位間之日期有所衝突，則依上述定義順序為主，依次選擇之。 (5) 死亡情況分為：0 為存活；1 為死亡。	類別

doi:10.6342/NTU201600890

表 3-1、自變項操作型定義（續）

變項	操作型定義	變項屬性
疾病惡化	(1) 患者若在檢驗檢查 14 天內由第一線治療藥物(鉑金類治療藥物組合）換用至第二線治療藥物：Docetaxel、Pemetrexed 或 EGFR-TKI（Erlotinib、Gefitinib）則視為疾病惡化。 (2) 疾病惡化情況分為：0 為無惡化；1 為疾病惡化。	類別
權屬別	以 CD 檔與 DD 檔內醫事機構代碼（HOSP_ID）後兩碼作為病患就醫之醫療院所權屬，共分為 11 類：署、市立醫院、縣市立醫院、公立醫學院校附設醫院、軍方醫院（民眾診療）、榮民醫院、社團法人醫院、財團法人醫院、宗教財團法人醫院、私立醫學院校附設醫院、其他法人附設醫院、私立醫院。	類別

依變項之操作型定義如下表內所示：

表 3-2、依變項操作型定義

名詞或變項	操作型定義	變項屬性
疾病無惡化存活期（PFS）	(1) 個案從研究開始至事件發生之觀察時間作為存疾病無惡化存活時間。 (2) 若事件未發生，則以總觀察時間作為疾病無惡化存活時間。	連續
整體存活期（OS）	(1) 每位個案自研究開始至事件發生之存活時間。 (2) 若未有事件發生，則以總觀察時間作為存活時間。	連續

doi:10.6342/NTU201600890

第六節 存活分析與參數分析

本研究採 Alistair M. Gray（2010）所著《Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare》一書中所建議之存活分析模擬方法(Gray, Clarke, Wolstenholme, & Wordsworth, 2010)，分析晚期 ALK 基因變異陽性之非小細胞肺癌病患使用新藥 Crizotinib 與標準化學治療藥物組合（Chemotherapy）之存活情況差異，求知沒有設限（censored）資料之存活曲線，以利成本效用分析之參數估計，而存活狀況之指標分為疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）進行比較，分析步驟詳列如下：

(1) 利用全民健康保險資料庫中定義之非小細胞肺癌病患存活狀況以 Kaplan-Meier 方法取得存活曲線，但此存活曲線具有部分設限資料，故須進行後續模擬方法求解無設限之存活資料。

(2) 利用加速失敗時間模型（Accelerated failure time model, AFT）所獲得之存活模式（自變項如前一節所述）配適五種不同之母數機率分布（Weibull、Lognormal、Logistic、Exponential 與 Gamma 分布）(Bender et al., 2005; Cox et al., 2007; Gerdtham & Zethraeus, 2003; Royston, 2001; Sy & Taylor, 2000)，並比較其配適完成之赤井信息法則（Akaike Information Criterion, AIC）與貝葉斯信息法則（Bayesian Information Criterion, BIC）分數，因 AIC 與 BIC 是評估統計模型與衡量統計模型「配適（Goodness of Fit）」資料之優良性指標，若 AIC 與 BIC 較低，則模式較擬合該特定之母數機率分布。

(3) 本研究選擇 AIC 與 BIC 分數最小之機率分布作為符合該存活曲線之最佳模式，並將所選定之基底值個案特性（Baseline character）代入此模式取得基礎風險值（Base case risk）。

(4) 通常基底風險值為一常數，但本篇以存活曲線最佳模式下取得之基底風險值後，作為所有晚期非小細胞肺癌個案之基礎風險，並以文獻回顧取得之

doi:10.6342/NTU201600890

風險比值（HR）參數，模擬推估取得本研究欲探討之研究對象（晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患）之存活狀況。

(5) 在取得目標族群存活狀況後，利用文獻回顧得知之用藥風險差異，推算出使用 Crizotinib 之晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患與使用標準化學治療藥物組合之病患的存活曲線。

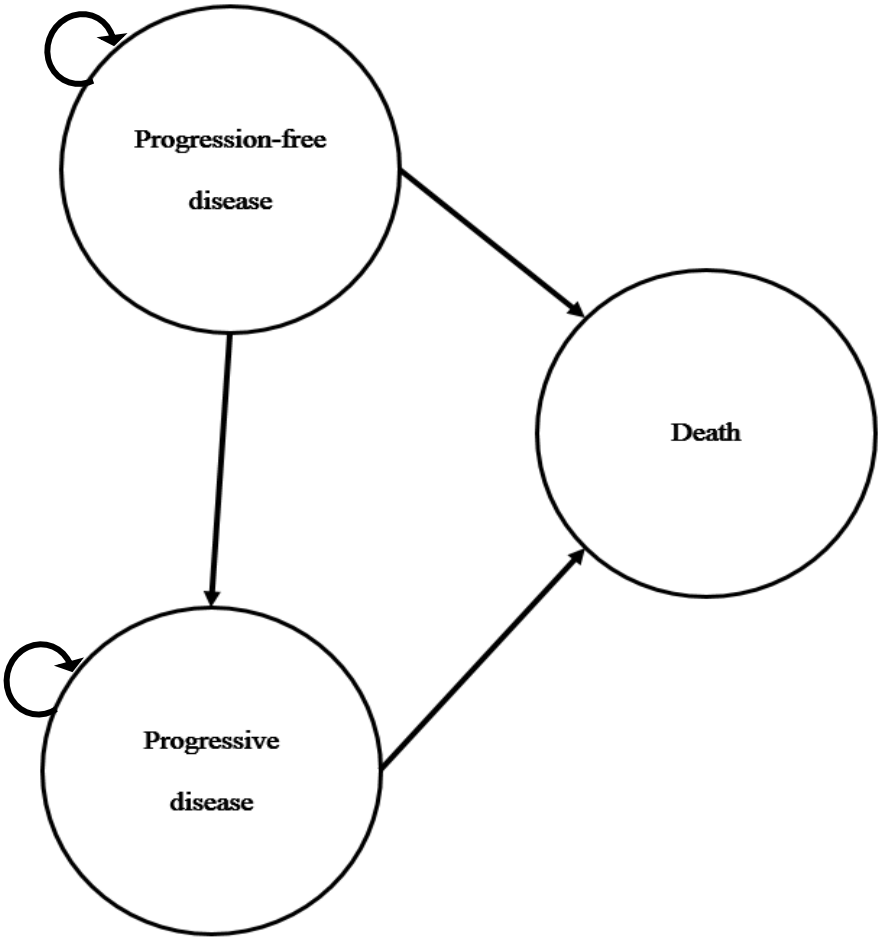
(6) 在取得晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌患者使用 ALK-TKI 藥物 Crizotinib 與標準化學治療藥物組合之存活曲線後，以機率函數之方式計算求知無設限資料下之存活函數，作為研究之結果變項以利後續分析與討論。

doi:10.6342/NTU201600890

第七節 成本效用分析

本研究將上述模擬方法獲得之無設限存活函數配合由全民健康保險資料庫獲得之成本分析結果，進行馬可夫模型（Markov model）之大樣本模擬分析，其病程發展架構如下圖（圖 3-4）所示，樣本於各觀察週期內可能由疾病無惡化（Progression-free）狀態發展至疾病惡化（Progressive disease）狀態或死亡（Death），或可能已發展至疾病惡化狀態後再發展至死亡。

圖 3-4、馬可夫模型架構



在成本方面，除考量藥品成本外，應對於副作用及不良反應之照護成本進行討論。首先，在疾病惡化前，標準化學治療策略下之成本以全民健保資料庫之 CD 檔

doi:10.6342/NTU201600890

中用藥明細點數小計（DRUG_AMT）與 DD 檔中藥費（DRUG_AMT）兩欄位進行累計並分析；Crizotinib 治療策略則以全民健保給付規定之核定價格進行計算，用藥情形視患者生理狀況與藥物適應情形而定，可能出現多種不同之用藥情形，但本研究無法確知真實用藥狀況，故假定患者皆是服用理想之用藥方式：每日使用 250 毫克（mg） Crizotinib 兩劑作為藥物成本之計算；在疾病惡化後，兩組（新藥 Crizotinib 與標準化學治療策略組）病患皆投以 Docetaxel、Pemetrexed 及 EGFR-TKI（Erlotinib、Gefitinib），施行相同之治療策略，上述成本皆以全民健保資料庫之 CD 檔中用藥明細點數小計（DRUG_AMT）與 DD 檔中藥費（DRUG_AMT）兩欄位進行累加計算後取得。藥品不良反應之成本則以文獻回顧方式了解各不良反應發生之機率，並以全民健保資料庫進行該不良反應照護成本之計算，作為該治療策略發生不良反應之成本，此外，若成本參數變動過大，將以靴環法（Bootstrap）進行重複抽樣，校正過大的變異，再納入模式進行估計。

在效用（Utility）方面，本研究因無法由資料庫取得病患在不同疾病狀態下之生活品質或效用值，故將引用 Djalalov 等(Djalalov et al., 2014)使用來自安大略省癌症登記與癌症新藥贊助計畫資料（Ontario Cancer Registry and Cancer Care Ontario New Drug Funding Program, CCO NDFP）進行之研究所計算取得之疾病病程及生活品質等資料，包括病患使用 Crizotinib 藥物、標準化學治療藥物及轉移後之二線用藥時之生活品質效用值進行生活品質參數之估計（如表 3-3）。

由馬可夫模型模擬分析獲得之結果，將依 Drummond 等人（2005）著作之《Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes》一書中建議之經濟評估方法進行比較。該書中指出，經濟評估（Economic evaluation）之方法可依測量之變項種類分為三種：成本效果分析（Cost-effectiveness analysis）、成本效用分析（Cost-utility analysis）、成本效用分析（Cost-benefit analysis）(Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, & Stoddart, 2005)。三種分析方法成本單位皆為金額，而不同處在於：效果單位為自然單位；效用單位

doi:10.6342/NTU201600890

為「生活品質校正後人年（Quality-adjusted life years, QALYs）」或「失能校正人人年（Disability-adjusted life-years, DALYs）」；效益單位為金額，而成本效果分析在於評測各方案間之成本與效果之比值，其方法有二：

(1) Cost-effectiveness ratio（C / E ratio）：表各方案每獲得一單位結果，需付出多少成本金額。

(2) Incremental cost-effectiveness ratio（ICER）：表兩方案相比，新方案每多得到一單位結果，需付出比舊方案增加之成本金額。

本研究因有兩介入方案（新藥 Crizotinib 與標準化學治療 Chemotherapy）須比較，故使用 ICER 值作為比較方案間成本效果值之指標，最後將獲得之 ICER 值與國際間認可之 ICER 閾值（Threshold）進行比較，若低於閾值，則表有達成本效用（果）；反之，則表無法達到成本效用（果）。國際間認可之 ICER 閾值有下列兩項：

(1) 英國國家健康與照護卓越研究院（The National Institution of Health and Care Excellence, NICE）所制定之經濟評估指引中(Devlin & Parkin, 2004; McCabe, Claxton, & Culyer, 2008)提及之 ICER 閾值為每單位 QALY 三萬英鎊（30000 英鎊/QALY），約為新台幣 135 萬元。

(2) 英國國家健康與照護卓越研究院（NICE）對於生命末期（End-of-life）之新藥新科技有較高的 ICER 閾值建議(NICE, 2013; Shah et al.,2014; Trowman et al., 2011)，若該新藥新科技滿足三項條件：患者餘命小於 24 個月、該新藥新科技是針對較小的患者族群且至少能延長患者 3 個月壽命，則建議之 ICER 閾值為每單位 QALY 五萬英鎊（50000 英鎊/QALY），約新台幣 225 萬元。

(3) 世界衛生組織（World Health Organization, WHO）所定義之 ICER 閾值(Evans, Lim, Adam, & Edejer, 2005; Marseille, Larson, Kazi, Kahn, & Rosen, 2015; World Health Organization, 2002, 2014)為每單位 DALY 在一倍人均國內生產毛額（Gross Domestic Product per capita, GDP per capita）以內，為非常具有成本效

doi:10.6342/NTU201600890

果；三倍以內為具有成本效果。而臺灣一年之人均 GDP 約為 65 萬元新台幣，故三倍人均 GDP 為 195 萬元新台幣（1950000 元新台幣/DALY）。

模式之觀察週期因考量晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病患之病程發展較為快速且觀察期間較為緊湊，故以一個月為觀察週期，共觀察 5 年（計 60 個週期）。在進行模擬時，各週期之成本與效果值都將進行折現（Discount to present value）計算，將利用英國國家健康與照護卓越研究院（NICE）《Guide to the methods of technology appraisal 2013》(NICE, 2013)一文中建議之折現率，將醫療照護成本與健康結果之折現率皆訂為每年 3.5%進行估計，最後，將以上述各參數之分布狀況或最大值與最小值進行多維敏感度分析。

表 3-3、參數操作型定義

參數		操作型定義	定義
成本參數	Crizotinib 之藥品成本	使用 Crizotinib 藥物每日 250 毫克兩次之藥品費用	CD 檔中用藥明細點數小計（DRUG_AMT）與 DD 檔中藥費欄位（DRUG_AMT）
	標準化學治療藥品成本	使用晚期非小細胞肺癌標準化學治療藥物（鉑金類藥物組合）之藥品費用	CD 檔中用藥明細點數小計（DRUG_AMT）與 DD 檔中藥費欄位（DRUG_AMT）
	第二線治療藥品成本	使用晚期非小細胞肺癌第二線化學治療用藥（Erlotinib、Docetaxel 等）之藥品費用	CD 檔中用藥明細點數小計（DRUG_AMT）與 DD 檔中藥費欄位（DRUG_AMT）

doi:10.6342/NTU201600890

參數		操作型定義	定義
不良反應成本	Crizotinib 藥品不良反應	使用 Crizotinib 藥物而產生之藥品不良反應，等級 3 以上且發生率大於 5%者	成本由 CD 檔內合計點數（T_AMT）欄位與 DD 檔醫療費用欄位（MED_AMT）合計；發生機率則由隨機臨床試驗(Solomon et al., 2014)取得。
	標準化學治療藥品不良反應	使用標準化學治療藥物而產生之藥品不良反應，等級 3 以上且發生率大於 5%者	成本由 CD 檔內合計點數（T_AMT）欄位與 DD 檔醫療費用欄位（MED_AMT）合計；發生機率則由隨機臨床試驗(Solomon et al., 2014)取得。
	第二線治療藥品之不良反應	使用第二線化學治療藥物而產生之藥品不良反應，等級 3 以上且發生率大於 5%者	成本由 CD 檔內合計點數（T_AMT）欄位與 DD 檔醫療費用欄位（MED_AMT）合計；發生機率則由文獻回顧取得(Carlson et al., 2008; Zhang et al., 2012)。
生活品質參數	Crizotinib 治療時之生活品質	病患接受 Crizotinib 做為治療藥物時的生活品質權重	引用 Djalalov(Djalalov et al., 2014)一文之研究結果

doi:10.6342/NTU201600890

參數		操作型定義	定義
	標準化學治療時之生活品質	病患接受以標準化學治療藥物做為治療藥物時的生活品質權重	引用 Djalalov(Djalalov et al., 2014)一文之研究結果
	第二線治療時生活品質	病患接受以第二線化學治療藥物做為治療藥物時的生活品質權重	引用 Djalalov(Djalalov et al., 2014)一文之研究結果
存活函數	疾病無惡化	病患於研究觀察期間內未有發生疾病惡化或死亡事件	由本研究模擬分析獲得之疾病無惡化存活期函數取得疾病無惡化機率
	疾病惡化	病患於研究觀察期間內發生疾病惡化事件	由本研究模擬分析獲得之疾病無惡化存活期函數扣除整體存活期函數，取得疾病惡化機率
	死亡	病患於研究觀察期間內發生死亡事件	由本研究模擬分析獲得之整體存活期函數取得死亡機率
折現率	成本折現	成本折現率	參照英國國家健康與照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, 2012, 2013)之指引
	健康結果折現	健康結果折現率	同上

doi:10.6342/NTU201600890

第四章 研究結果

本章說明研究結果，分為四小節，分別為：病患基本特性、疾病無惡化存活期、整體存活期與成本效果分析，詳細內容如下列內容所示。

第一節 病患基本特性

本研究總個案數為 520 位，其中以男性病患較多，共 303 位（佔 58%），全體個案之平均（標準差）年齡為 60 歲（11.3 歲）、中位數為 61 歲，且經常態分布檢定後發現，本研究樣本之年齡分布不為常態分布，而呈現為一左偏之雙峰分布樣態（年齡集中在高齡區段），兩高峰分別位於 40 至 45 歲及 70 至 75 歲之區間，而年齡全距為 26 至 90 歲；病患所選擇之就醫地點集中在醫學中心及區域醫院，分別佔總人數之 64%與 33%，僅有 3%之患者在地區醫院就診。

本研究用藥組合以含鉑藥物使用作為主要分類依據，共分為兩大類，第一類為 Cisplatin 與其他抗癌瘤藥物之治療組合，共有 482 人，使用人數佔整體之 93%；第二類則為 Carboplatin 與其他抗癌瘤藥物之治療組合，佔整體之 7%，此用藥之情形與文獻回顧所得之用藥比例相符合，皆是以 Cisplatin 作為晚期非小細胞肺癌標準化學治療藥物組合之含鉑藥品。因本研究之個案族群屬年齡較高、疾病病程較晚期之病患，故共病症指數亦有偏高之情形，可發現共病症指數為 7~10 分之類別，共有 227 人（30%）、共病症指數低於 2 分之個案僅佔總個案數之 20%，且可發現個案確診日回推前一年之醫療利用總和亦有偏高之趨勢，可反映出個案因為共病症較多，進而使用較多之醫療資源。

doi:10.6342/NTU201600890

表 4-1、樣本基本特性

變項名稱	類別	人數	百分比
性別	男性	303	58%
	女性	217	42%
年齡	平均數	61.0 ± 11.3	
	全距	26 - 90	
初診斷年	2008	60	12%
	2009	100	19%
	2010	116	22%
	2011	126	24%
	2012	118	23%
就醫層級	醫學中心	335	64%
	區域醫院	170	33%
	地區醫院	15	3%
用藥組合	Cisplatin-based	482	93%
	Carboplatin-based	38	7%
共病症指數	0	54	7%
	1~2	98	13%
	3~6	127	17%
	7~10	227	30%

doi:10.6342/NTU201600890

表 4-1、樣本基本特性（續）

變項名稱	類別	人數	百分比
	＞10	14	2%
前一年醫療費用	≦50000	25	3%
	50001~100000	80	10%
	100001~250000	271	35%
	250001~500000	125	16%
	≧500000	19	2%
	平均數	205018.8 ± 1422198.0	
	全距	7052 - 1226645	
權屬別	署、市立醫院	19	4%
	縣市立醫院	4	1%
	公立醫學院校附設醫院	70	13%
	軍方醫院（民眾診療）	18	3%
	榮民醫院	101	19%
	社團法人醫院	12	2%
	財團法人醫院	222	43%
	宗教財團法人附設醫院	8	2%
	私立醫學院校附設醫院	52	10%
	其他法人附設醫院	1	0%
	私立醫院	13	3%
總個案數		520	

※Cisplatin-based：Cisplatin 加上任一抗癌瘤藥物、Carboplatin-based：Carboplatin 加上任一抗癌瘤藥物

doi:10.6342/NTU201600890

第二節 疾病無惡化存活分析

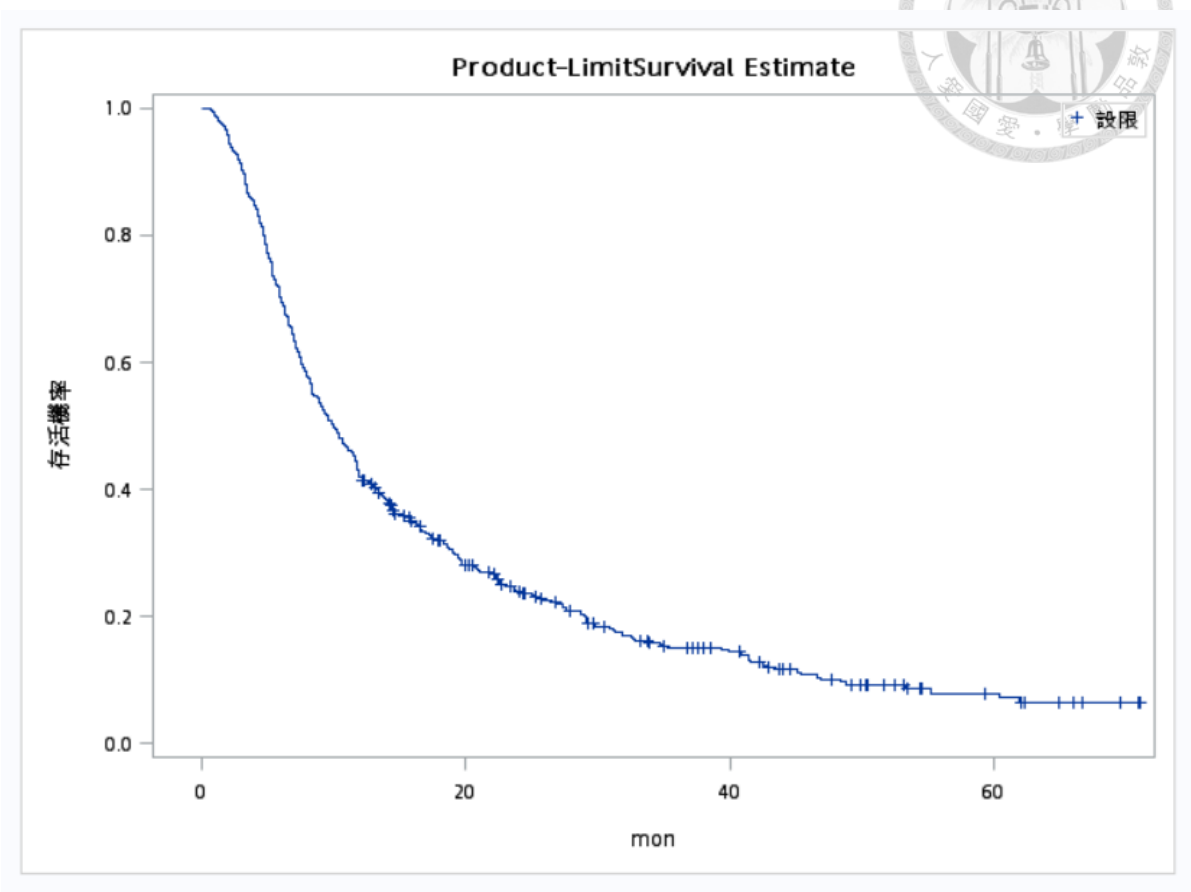
本研究之存活分析依結果變項種類分為疾病無惡化存活期（PFS）與整體存活期（OS）兩指標，採 Alistair M. Gray（2010）所著《Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare》一書中所建議之存活分析模擬方法，進行存活分析之模擬，利用真實資料所估計之存活模型，推估無設限資料下病患之存活狀態，其分析與模擬結果，分列詳述於本節「疾病無惡化存活分析」與下節「整體存活分析」。

疾病無惡化存活期之定義為「個案從研究開始至事件發生之觀察時間作為存疾病無惡化存活時間」，故個案或有發生死亡（Death）或疾病惡化（Progressive disease）皆視為事件（Event）發生，而設限（Censored）資料表示樣本發生某不可抗力原因（拒絕用藥、失去聯繫、無法繼續追蹤等）而致使研究者無法繼續追蹤觀察（Loss to follow-up），本研究若有設限狀況發生則觀察至無法追蹤（設限）為止，研究發現，在研究樣本設限資料比例為 16.73%的情形下，使用全民健保資料庫所獲得之五年真實資料（2008 年至 2012 年）分析出之存活曲線如下圖（圖 4-1）所示，中位數疾病無惡化存活期（Median PFS）為 9.33 個月（95%之信賴區間為 8.4～10.73 個月）、一年疾病無惡化存活率為 41.35%、五年疾病無惡化存活率為 8.62%。

此分析結果表示臺灣地區臨床分期為第 IIIb 至 IV 期之非小細胞肺癌病患為 EGFR 基因正常表現之時之存活情形，而此族群內隱含 ALK 基因變異陽性表現與正常表現之晚期非小細胞肺癌病患，故需再以模擬方式求得晚期 ALK 基因變異陽性表現之非小細胞肺癌病患疾病惡化狀況，於模擬前，需取得本研究之存活模型屬於何種機率分布，以求知無設限之存活曲線，故先進行模型之配適。

doi:10.6342/NTU201600890

圖 4-1、臺灣地區晚期非小細胞肺癌病患疾病無惡化存活曲線



雖 Cox 風險比例模型（Cox Proportional Hazard Model）為研究存活情況時最常使用之模式，但本研究進行配適時，因考量 Cox 風險比例模型乃基於風險比例不隨時間推移影響（時間與風險相互獨立）之條件假設，且不能指定研究模型為特定的母數機率分布，故不使用 Cox 風險比例模型，而是利用加速失敗時間模型（Accelerated failure time model, AFT）進行模型的配適，本研究選用之母數機率分布共五種，分別為 Weibull、Lognormal、Logistic、Exponential 與 Gamma 分布，皆屬存活分析之常用之母數分布，而最佳配適結果則以赤井信息法則（Akaike Information Criterion, AIC）與貝葉斯信息法則（Bayesian Information Criterion, BIC）進行評判，選擇 AIC 與 BIC 最小之母數機率分布作為最佳之配適結果，並利用該母數機率分布模型之參數值進行模擬。

doi:10.6342/NTU201600890

在疾病無惡化存活期（PFS）方面，本研究最佳之配適結果如下表（表 4-2）所示，發現 Gamma 分布之 AIC 為 1416.62、BIC 為 1450.65，是五種母數機率分布中最小值，應為本研究樣本最合適之母數機率分布，故以 Gamma 分布建立存活模型，進行晚期 ALK 基因變異陽性表現非小細胞肺癌病患之存活分析。

表 4-2、模式配適結果

機率分布	對數概度	配適指標	值
Gamma	-700.311	AIC	1416.62
		BIC	1450.65
Lognormal	-711.341	AIC	1436.68
		BIC	1466.46
Exponential	-759.237	AIC	1530.47
		BIC	1555.99
Weibull	-758.403	AIC	1530.8
		BIC	1560.58
Logistic	-1878.983	AIC	3771.96
		BIC	3801.74

本研究之存活模型在 Gamma 分布下之各變項參數如下表所列，年齡、共病症指數及前一年醫療利用為連續變項；類別變項如：性別以「女性」為參考組、權屬別以「私立醫院」為參考組、醫院層級以「地區醫院為參考組」、藥物組合以「Cisplatin 化學藥物治療組合」為參考組。研究利用 SAS9.4 版中之 Lifereg 語法進行參數之估計，當利用 Lifereg 語法估計存活模型時，其模型之機率函數可寫為

$$S(t) = Pr(T > t\,|x_c) = Pr(T_0 > exp(-x_c'\beta_c)\,t)$$

表示於時間點 t 下之存活機率$S(t)$可記為$exp(-x_c'\beta_c)\,t$，亦可用作為該變項之風險比率（Hazard rate），因此在 Lifereg 語法所估計之該變項變數與模式估計值之乘積

doi:10.6342/NTU201600890

需要進行對數及負數轉換，進而才能求得該變項變數變動下的風險比率，如年齡之估計值為－0.015，則表示若年齡每增加一歲，疾病惡化的風險即為 1.015 倍，以此類推。

存活模型估計結果（表 4-3）可發現各變項之估計值多為負值，表該變項之變數相對於參考組而言，疾病惡化之風險較高，在藥物組合方面，使用 Cisplatin 之病患惡化風險會低於使用 Carboplatin 之病患，同文獻回顧之結果；在醫院層級方面，醫學中心與區域醫院病患的疾病惡化風險都低於地區醫院，符合院所層級提高，醫療品質提高之現狀。在取得各變項之模型參數估計值後，將代入選定之基底值個案特性（Baseline characteristic）以取得疾病惡化之基底風險值（Base case risk），而基底個案特性為力求符合晚期 ALK 基因變異陽性表現非小細胞肺癌病患的原貌，年齡與性別將選用 Solomon 與研究團隊(Solomon et al., 2014)在 NEJM 所發表之 Crizotinib 第三期臨床試驗中樣本的年齡及性別變數，以「52 歲女性」作為基底個案特性；在其餘變項方面，連續變項以平均值（Mean）、類別變項以眾數（Mode）方式作為基底個案特性，代入配適完成後以 Gamma 分布為基礎之存活模型，結果為 2.2447，進行轉換後取得晚期非小細胞肺癌病患疾病惡化之基底風險值 0.1060，並繪製存活曲線。

因無法由資料庫內取得晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患之真實資料以統計存活情形，故本研究於文獻回顧時，整理多篇非小細胞肺癌病患在 ALK 基因變異不同表現情形之下的存活風險比值（HR）進行換算，其中僅 Yang 與研究團隊(Yang et al., 2012)的風險比值統計結果有針對病患之腫瘤臨床期別進行控制，故本研究在疾病無惡化存活期（PFS）之模擬使用該文獻中較為嚴格之定義（IHC 與 FISH 同時出現 ALK 基因變異陽性表現）之結果進行風險比率的換算。在風險比值為 2.00 之下，可知晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患之風險值為 0.2120，在各時間點下之存活機率則以上述公式取得（各時間點之存活機率如附件所示），並進行存活曲線繪圖。

doi:10.6342/NTU201600890

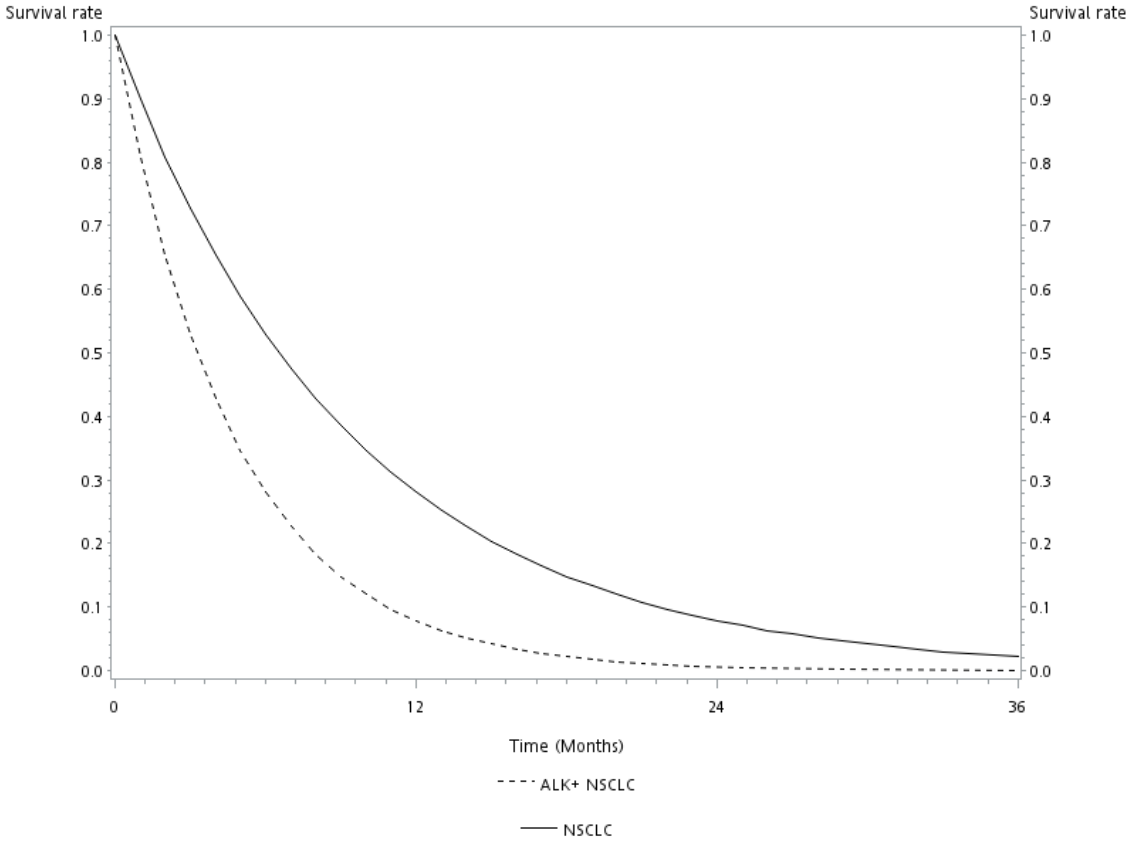
表 4-3、疾病無惡化存活期模型之參數估計

最大概度參數估計值的分析						
參數	自由度	估計值	標準誤差	95% 信賴界限		卡方
截距	1	3.530	0.493	2.564	4.496	51.310
性別	1	-0.163	0.090	-0.340	0.013	3.280
年齡	1	-0.015	0.004	-0.023	-0.007	12.970
前一年醫療利用	1	-0.060	0.052	-0.163	0.042	1.320
共病症指指數	1	-0.056	0.015	-0.086	-0.026	13.640
藥物組合	1	0.147	0.174	-0.195	0.488	0.710
權屬別						
署、市立醫院	1	-0.234	0.355	-0.929	0.461	0.440
縣市立醫院	1	0.337	0.578	-0.797	1.470	0.340
公立醫學院校附設醫院	1	-0.091	0.314	-0.707	0.525	0.080
軍方醫院（民眾診療）	1	-0.137	0.372	-0.867	0.593	0.140
榮民醫院	1	0.085	0.316	-0.534	0.703	0.070
社團法人醫院	1	-0.198	0.395	-0.973	0.577	0.250
財團法人醫院	1	-0.018	0.289	-0.583	0.548	0.000
宗教財團法人附設醫院	1	-0.217	0.449	-1.098	0.663	0.230
私立醫學院校附設醫院	1	0.059	0.323	-0.574	0.691	0.030
其他法人附設醫院	1	0.385	1.022	-1.618	2.388	0.140
私立醫院	0	0.000				
醫院層級						
醫學中心	1	0.039	0.272	-0.493	0.572	0.020
區域醫院	1	0.159	0.273	-0.376	0.695	0.340
地區醫院	0	0.000				

doi:10.6342/NTU201600890

ALK 基因變異陽性與 ALK 基因正常之晚期非小細胞肺癌病患之存活曲線如下圖（圖 4-2），此為兩組病患使用標準化學治療（含鉑藥品與抗癌瘤藥品治療組合）時的存活曲線，可發現兩組（ALK 基因變異陽性與正常表現）之中位數疾病無惡化存活期分別為：3.3 個月與 6.5 個月，而一年之疾病無惡化存活機率分別為 12.01%及 31.17%，ALK 基因變異陽性病患之疾病無惡化存活率更在 22 個月後即低於 1%，可發現疾病惡化之情形相當快速，表示非小細胞肺癌病患若 ALK 基因變異陽性反應時，使用標準化學治療之治療成效較標靶藥物策略相對不佳。

圖 4-2、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患疾病無惡化存活率



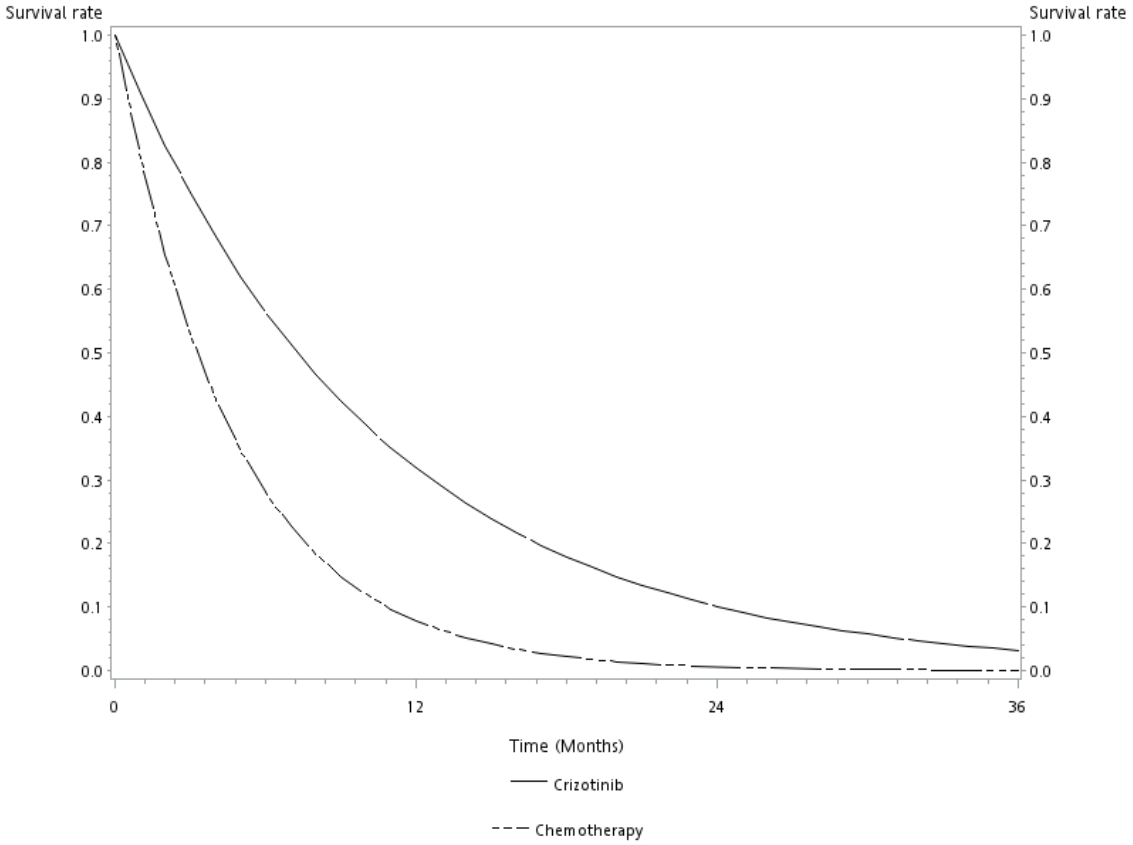
在取得晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患使用標準化學治療之存活情形後，即可利用第三期臨床試驗比較性試驗之風險比值（HR）結果推算晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患在使用不同藥物下的疾病無惡化存活期差異，研究發現（圖 4-3），病患使用新藥 Crizotinib 與標準化學治療下的中位數疾病無惡化

doi:10.6342/NTU201600890

存活期（Median PFS）分別為 7.7 個月與 3.3 個月，若晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 作為第一線治療藥物時，其存活狀況將會優於 ALK 基因變異正常之晚期非小細胞肺癌病患，表示此藥物可大幅改善 ALK 基因變異陽性病患之存活狀況。

在五年疾病無惡化存活率方面，晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患若使用 Crizotinib，其存活機率約為 0.32%，雖提高不多，但已較原使用標準化學治療組病患的 0%有更好的表現。Crizotinib 組之各年度疾病無惡化存活率分別為：第一年 35.0%、第二年 10.1%、第三年 3.2%，而 Crizotinib 組之病患在第 50 個月的時候，疾病無惡化存活機率會低於 1%。

圖 4-3、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌用藥疾病無惡化存活差異

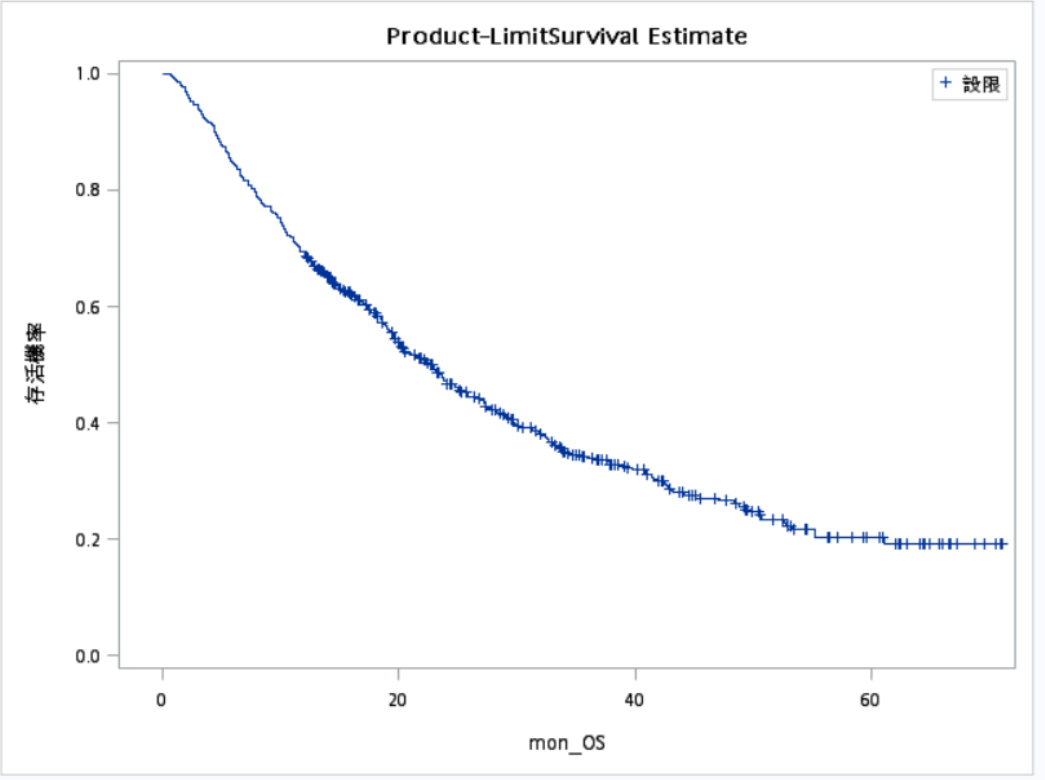


doi:10.6342/NTU201600890

第三節 整體存活期分析

在整體存活率（OS）之計算，則以病患在研究期間「有無發生死亡事件」進行計算，因並非所有病患都在研究期間內都可觀察至事件發生，故設限資料即是至研究結束日期（2013 年 12 月 31 日）止，病患若無死亡事件發生，則視為未死亡。研究發現，在研究樣本設限資料比例為 16.73%的情形下，使用全民健保資料庫在五年間（2008 年至 2012 年）蒐集個案之真實資料後分析出之存活曲線如下圖（圖 4-4）所示，中位數整體存活期（Median OS）為 22.57 個月（95%之信賴區間為 19.70～25.20 個月）、一年存活率為 69.23%、五年存活率為 20.19%。另外，此分析結果內隱含 ALK 基因變異陽性表現與正常表現之晚期非小細胞肺癌病患，故需再以模擬方式求得無設限資料之晚期 ALK 基因變異陽性表現之非小細胞肺癌病患整體存活狀況。

圖 4-4、臺灣地區晚期非小細胞肺癌病患整體存活曲線



doi:10.6342/NTU201600890

整體存活率之機率分布考量到時間與存活機率不一定互相獨立，故採同疾病無惡化存活率之配適方式，利用加速失敗時間模型（Accelerated failure time model, AFT）進行模型的配適，而本研究選用之母數機率分布共五種，為 Weibull、Lognormal、Logistic、Exponential 與 Gamma 分布，皆屬存活分析之常用之母數分布，而最佳配適結果則以赤井信息法則（AIC）與貝葉斯信息法則（BIC）進行評判，選擇 AIC 與 BIC 最小之母數機率分布作為最佳之配適結果，並利用該母數機率分布模型之參數值進行模擬，模型之配適結果如下：

表 4-4、整體存活模型配適結果

機率分布	對數概度	配適指標	值
Lognormal	-669.278	AIC	1376.556
		BIC	1457.379
Gamma	-669.107	AIC	1378.216
		BIC	1463.292
Weibull	-678.349	AIC	1394.698
		BIC	1475.521
Exponential	-681.128	AIC	1398.257
		BIC	1474.826
Logistic	-1657.057	AIC	3352.115
		BIC	3432.938

不同於疾病無惡化存活率，整體存活率（OS）之機率分布配適結果較傾向 Lognormal 分布，故在參數估計值之分析，將以 Lognormal 分布之參數估計為準，並依其結果代入選定之基底值個案特性（Baseline characteristic）以取得疾病惡化之基底風險值（Base case risk）。

doi:10.6342/NTU201600890

表 4-5、整體存活模型之參數估計

最大概度參數估計值的分析						
參數	自由度	估計值	標準誤差	95% 信賴界限		卡方
截距	1	4.689	0.628	3.458	5.920	55.730
性別	1	-0.548	0.113	-0.770	-0.327	23.520
年齡	1	-0.019	0.005	-0.028	-0.009	13.290
前一年醫療利用	1	0.017	0.064	-0.109	0.143	0.070
共病症指指數	1	-0.074	0.019	-0.112	-0.037	15.360
藥物組合	1	0.066	0.213	-0.351	0.483	0.100
權屬別						
署、市立醫院	1	-0.482	0.424	-1.312	0.349	1.290
縣市立醫院	1	-0.379	0.743	-1.834	1.077	0.260
公立醫學院校附設醫院	1	-0.198	0.381	-0.944	0.549	0.270
軍方醫院（民眾診療）	1	-0.220	0.451	-1.103	0.663	0.240
榮民醫院	1	0.137	0.380	-0.607	0.882	0.130
社團法人醫院	1	-0.376	0.476	-1.308	0.557	0.620
財團法人醫院	1	-0.023	0.345	-0.700	0.654	0.000
宗教財團法人附設醫院	1	-0.388	0.538	-1.444	0.667	0.520
私立醫學院校附設醫院	1	-0.033	0.388	-0.793	0.727	0.010
其他法人附設醫院	1	-0.363	1.210	-2.734	2.007	0.090
私立醫院	0	0.000	.	.	.	.
醫院層級						
醫學中心	1	0.213	0.333	-0.439	0.864	0.410
區域醫院	1	0.250	0.332	-0.401	0.901	0.570
地區醫院	0	0.000	.	.	.	.

doi:10.6342/NTU201600890

本研究之整體存活模型在 Lognormal 分布下之各變項參數如上表（表 4-5）所列，年齡、共病症指數及前一年醫療利用為連續變項；類別變項如：性別以「女性」為參考組、權屬別以「私立醫院」為參考組、醫院層級以「地區醫院為參考組」、藥物組合以「Cisplatin 化學藥物治療組合」為參考組。研究利用 SAS9.4 版中之 Lifereg 語法進行參數之估計，故該變項變數與模式估計值之乘積需要進行對數及負數轉換，進而才能求得該變項變數變動下的風險比率，如年齡之估計值為－0.019，則表示若年齡每增加一歲，疾病惡化的風險即為 1.019 倍，以此類推。

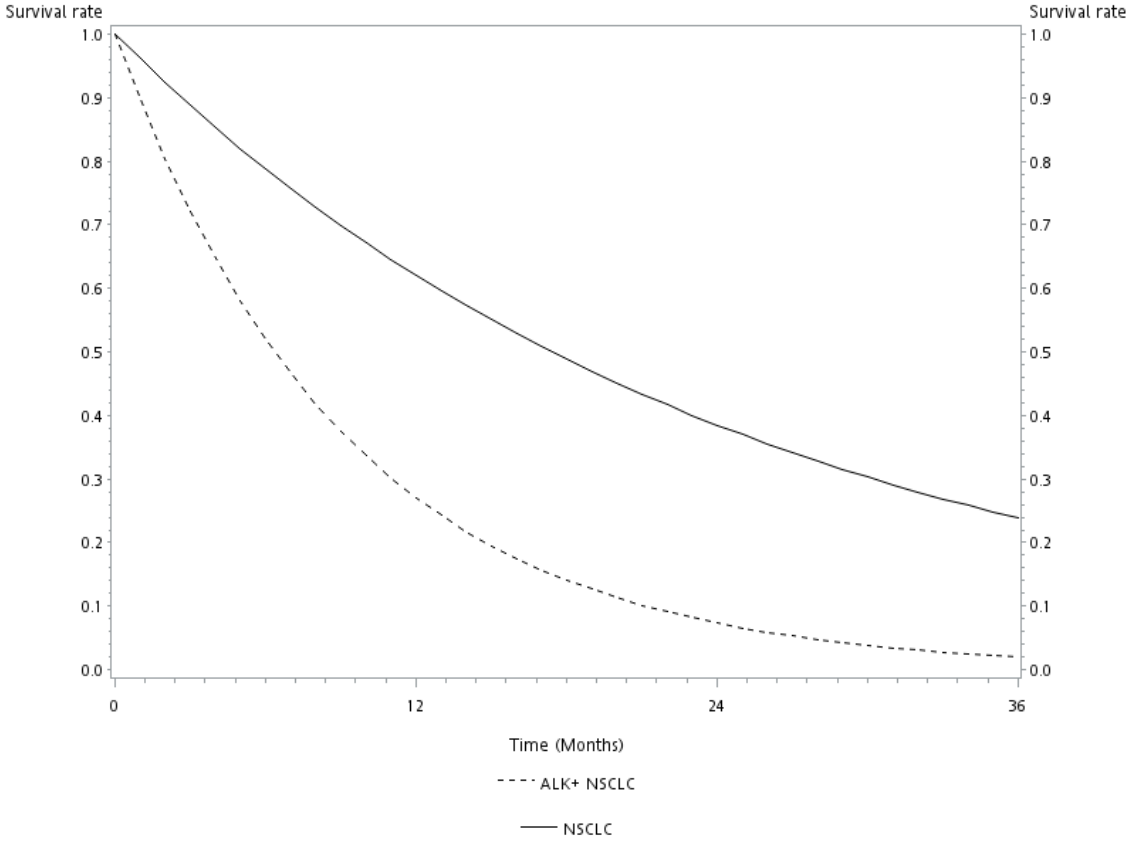
在取得各變項之模型參數估計值後，將代入選定之基底值個案特性（Baseline characteristic）以取得疾病惡化之基底風險值（Base case risk），而基底個案特性為力求符合晚期 ALK 基因變異陽性表現非小細胞肺癌病患的原貌，年齡與性別將選用 Solomon 與研究團隊發表(Solomon et al., 2014)在 NEJM 所發表之 Crizotinib 第三期臨床試驗中樣本的年齡及性別變數，以「52 歲女性」作為基底個案特性；在其餘變項方面，連續變項以平均值（Mean）、類別變項以眾數（Mode）方式作為基底個案特性，代入配適完成後以 Lognormal 分布為基礎之存活模型，結果為 3.2236，進行轉換後取得晚期非小細胞肺癌病患疾病惡化之基底風險值 0.0398，而晚期 ALK 基因變異陽性與正常表現之病患在使用標準化學治療之整體存活率風險比值（HR）則使用 Kim 等(H. R. Kim et al., 2012)於南韓延世癌症中心（Yonsei Cancer Center）進行之研究結果代入，因其研究結果為文獻回顧文章中唯一觀察至病患整體存活中位數之研究，且有利用 Cox 風險比例模型針對年齡、性別及日常體能狀況進行控制後取得之風險比例，故本研究在進行整體存活期模擬時，將採用此結果進行分析。

晚期 ALK 基因變異陽性表現與正常表現之非小細胞肺癌病患之整體存活率差異如下圖（圖 4-5）所示，研究結果發現，兩組（ALK 基因變異陽性與正常表現）之中位數整體存活期分別為 6.3 個月與 18.7 個月，且兩組之五年整體存活率分別

doi:10.6342/NTU201600890

為 0.15%與 9.17%，差異更甚疾病無惡化存活期，可知兩組間在接受標準化學治療藥物組合時，ALK 基因變異陽性晚期非小細胞肺癌病患之治療成效並不理想。

圖 4-5、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患整體存活率



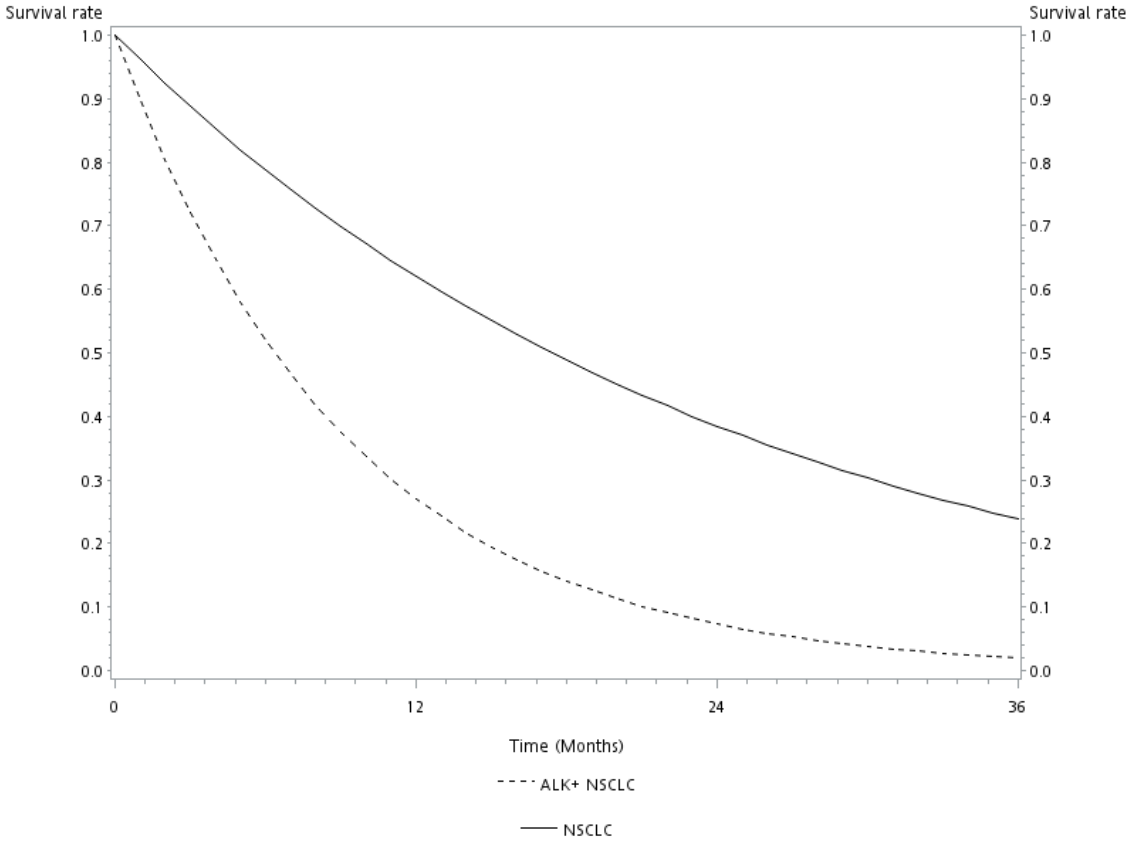
在估計晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 之整體存活期時，本研究使用 Solomon 與研究團隊(Solomon et al., 2014)在 NEJM 所發表之 Crizotinib 第三期臨床試驗中晚期 ALK 陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 與標準化學治療之疾病無惡化存活率風險比值進行換算。首先，因該研究允許化學治療組之病患在疾病惡化時，得跨組至 Crizotinib 組接受治療，此時，Crizotinib 作為第二線用藥，其藥物效果亦會影響病患在存活方面之估計，其次，因無其他文獻能夠提供晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 與化學治療藥物之療效差異，故本研究仍以該臨床試驗中之結果進行，而整體存活率之風險差異通常較疾病無

doi:10.6342/NTU201600890

惡化存活之風險差異為大，故本研究使用疾病無惡化存活之風險比值替代整體存活率之風險比值，以估計病患使用兩種介入策略之整體存活率差異，但可預期，此風險比值將會利於接受標準化學治療病患之存活狀況。

晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌使用新藥 Crizotinib 與標準化學治療之整體存活差異如下圖（圖 4-6）所示，兩組（接受 Crizotinib 與化學治療藥物）之中位數整體存活期分別為 14.1 個月與 6.4 個月，差異為 8.3 個月，但因此整體存活率會低估病患使用 Crizotinib 之整體存活，故差異應亦受模擬結果之低估。然，儘管如此，研究獲得之晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患服用 Crizotinib 之一年整體存活率為 34.25%、五年存活率為 0.47%；服用標準化學治療藥物組合之一年存活率為 27.07%、五年存活率為 0.15%，並將結果顯示於附錄。

圖 4-6、晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌用藥整體存活差異



doi:10.6342/NTU201600890

第四節 成本效用分析

本研究於上述存活分析章節獲得疾病無惡化存活期與整體存活期之結果後，為進行成本效用（Cost-Utility）之探討，將上述無設限之存活分析結果以決策樹模型（Decision tree）進行模擬，取得 ALK 基因變異陽性之晚期非小細胞肺癌病患在大樣本時的用藥與存活情況。

在定率性分析（Determanistic analysis）部分，在以一萬人之大樣本進行決策樹模型模擬五年之存活情況後，可得到 Crizotinib 組之每人平均治療成本為每年新台幣 2,484,552.34 元，並可獲得 1.605 年的壽命成長，經生活品質權重換算後為 0.839 年的生活品質調整人年（QALYs）；而標準化學治療（Chemotherapy）策略下，平均每人每年僅需花費新台幣 412,107.76 元的治療成本，獲得 0.798 年的壽命成長，經校正後為 0.402 的生活品質調整人年，並可計算遞增成本效果比值（ICER），發現每人年成長之成本為新台幣 2,569,024.5 元；每 QALY 增長之成本為新台幣 4,744,307.0 元（如表 4-6）。

表 4-6、定率性分析之 ICER 值（LY）

介入策略	成本	成本差	LYs	LY 差	ICER
Crizotinib 藥物	$2,484,552.34		1.605		
標準化學治療藥物	$412,107.76	$2,072,444.6	0.798	0.807	$2,569,024.5

表 4-7、定率性分析之 ICER 值（QALY）

介入策略	成本	成本差	QALYs	QALY 差	ICER
Crizotinib 藥物	$2,484,552.34		0.839		
標準化學治療藥物	$412,107.76	$2,072,444.6	0.402	0.437	$4,744,307.0

doi:10.6342/NTU201600890

而多維敏感度分析（Multivariable sensitivity analysis）部分，各項成本參數由全民健康保險資料庫進行統計後，因變異過大且不為常態分布，故無法以 95%信賴區間進行敏感度分析，故本研究以靴環法（Bootstrap）將各參數進行 1000 次抽後放回之取樣，得到各參數平均值的平均（Mean of means）及變異數，作為多維敏感度分析之參數估計；若係由文獻取得之參數，則視文獻有無提供參數變異狀況，若無，則以文獻提供之最大值與最小值進行估計。

在 Crizotinib 藥物成本方面，因無法預期 Crizotinib 作為第一線用藥之核價結果，本研究將 Crizotinib 作為第二線用藥之價格取上下各 5%作為參數估計之最大值與最小值，並在此區間內進行重複抽樣。在標準化學治療藥物成本及第二線化學治療用藥成本方面，以全民健保資料庫取得每人用藥成本後，以靴環法進行抽樣，每次抽取 520 個樣本計算平均值，重複進行 1000 次後，取得平均值的平均及變異數，作為敏感度分析之參數估計。服藥過程中之生活品質，則以 Djalalov 等人(Djalalov et al., 2014)利用混和模式（Mixed-model regression）統計服藥過程及等級三以上之不良反應發生情況下之生活品質結果作為參數估計，該文內並無告知生活品質權重之分布狀況為何種母數分布，故本研究直接以最大值及最小值進行敏感度分析之參數變動範圍。

發生不良反應之治療成本亦作為治療策略下的成本項目，本研究以 Solomon 與研究團隊(Solomon et al., 2014)進行的臨床試驗結果作為藥物不良事件發生機率之依據；而第二線治療之不良事件發生機率則以 Zhang 等人進行之臨床試驗與 Carlson 等人進行之研究(Carlson et al., 2008; Zhang et al., 2012)作為依據進行運算，不良反應的選擇則以等級三以上且發生機率前三高者，作為該策略下的不良反應成本計算。Crizotinib 之不良反應為轉氨酶升高（Elevated transaminases）、嗜中性白血球低下（Neutropenia）及肺動脈栓塞（Pulmonary embolism）；標準化學治療之不良反應則為嗜中性白血球低下（Neutropenia）、貧血（Anemia）及血小板過低（Thrombocytopenia）；而第二線化學治療之不良反應，則以嗜中性白血球低下

doi:10.6342/NTU201600890

（Neutropenia）、呼吸困難（Dyspnea）及皮疹（Rash）為主（如附錄三），經靴環法計算後，三種治療方式下之不良反應成本分別為每人每月花費新台幣 510.0 元、1784.37 元及 782.54 元治療因服藥產生的不良反應（如表 4-7）。

表 4-8、多維敏感度分析參數

參數	平均值	標準差	機率分布	最大值	最小值
Crizotinib 治療藥物成本	189360	-	-	198828	179892
標準化學治療藥物成本	34516.97	2676.2	常態分布	-	-
第二線化學治療藥物成本	50404.96	7236.0	常態分布	-	-
使用 Crizotinib 時之生活品質	0.5668	-	-	0.680	0.453
使用標準化學治療時之生活品質	0.5353	-	-	0.642	0.428
使用第二線治療時之生活品質	0.4668	-	-	0.576	0.363
Crizotinib 藥物不良反應成本	510.00	-	-	-	-
標準化學治療藥物不良反應成本	1784.37	-	-	-	-
第二線治療藥物不良反應成本	728.54	-	-	-	-

本研究以多維敏感度分析將上述參數以機率性（Probabilistic）或上下界區間同時變動後，同樣使用一萬人樣本進行分析，發現 Crizotinib 組每人平均治療成本為新台幣 2,481,724.04 元，並可多獲得 1.605 年的壽命（LY）成長，經生活品質權重校正後，為 0.846 年的生活品質調整人年（QALYs）；標準化學治療藥物組之每人平均成本為新台幣 412,479.28 元，可多獲得 0.798 年的 LY 成長，經生活品質權重

doi:10.6342/NTU201600890

換算後為 0.406 年的 QALY。在比較兩種介入方法之遞增成本效果比值（ICER）時，發現每人年（LY）成長需要額外支出新台幣 2,565,058.0 元；每每生活品質校正人年（QALY）增長之成本為新台幣 4,698,269.3 元（表 4-8）。

表 4-9、多維敏感度分析後之 ICER 值（LY）

介入策略	成本	成本差	LYs	LY 差	ICER
Crizotinib 藥物	$2,481,724.04		1.605		
標準化學治療藥物	$412,479.28	$2,069,244.8	0.798	0.807	$2,565,058.0

表 4-10、多維敏感度分析後之 ICER 值（QALY）

介入策略	成本	成本差	QALY	QALY 差	ICER
Crizotinib 藥物	$2,481,724.04		0.846		
標準化學治療藥物	$412,479.28	$2,069,244.8	0.406	0.440	$4,698,269.3

進行多維敏感度分析後，可以成本效果平面（Cost-Effectiveness Plane）可表示效果及成本差異之狀況，橫軸表示效果差（Difference in effectiveness）而縱軸表示成本差（Difference in cost），圖形上各點表示在不同的效果差值下，兩方案間投入成本之差異，依本研究統計之成本效果平面（圖 4-7）可發現，所有的差異結果都集中於縱軸上方，表示效果差異極小時，Crizotinib 策略所需之成本遠大於標準化學治療策略，約略落於新台幣二百一十萬附近；而效果差異散佈於 0.3 至 0.6 間，表示 Crizotinib 之治療效果較標準化學治療策略而言，確實可延長病患壽命，提升部分的生活品質，其效果差異皆為正值，表 Crizotinib 治療策略在晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌個案使用之治療結果優於標準化學策略。

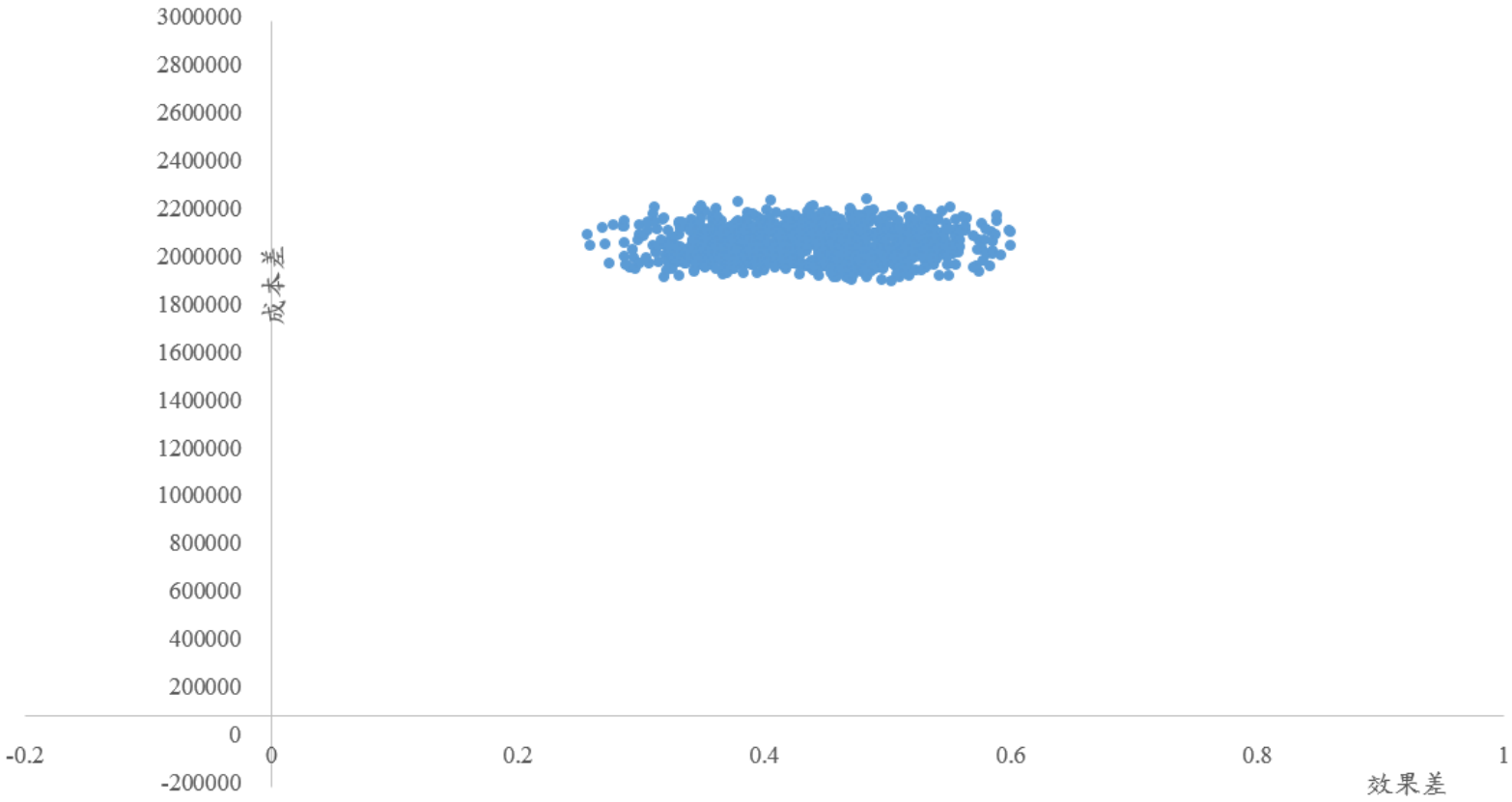
成本效果接受曲線（Cost-Effectivenss Acceptability Curve, CEAC）可表示在不同之最高願付價格（Ceiling ratio）下（橫軸）兩方案之可接受機率（Probability to

doi:10.6342/NTU201600890

accept），且機率以縱軸表示，各願付價格可和英國國家健康與照護卓越研究院所建議之成本效果閾值（Threshold）比較，閾值之隱含意義為最大可接受之機會成本，即衡量在此機會成本下，投入之成本是否值得，故願付價格亦常以閾值表示。圖中（圖 4-8）可以發現在最高願付價格為新台幣二百五十萬元以下時，Crizotinib 策略之可接受機率幾乎為零，而隨著願付價格上升，Crizotinib 策略之可接受機率也同樣上升，至最高願付價格略高於新台幣四百五十萬元時，兩方案之可接受機率相等（各為 50%），而當願付價格超過新台幣五百五十百萬元時，Crizotinib 策略之可接受機率即高於百分之九十，表 Crizotinib 具有成本效用之可能性超過 90%。

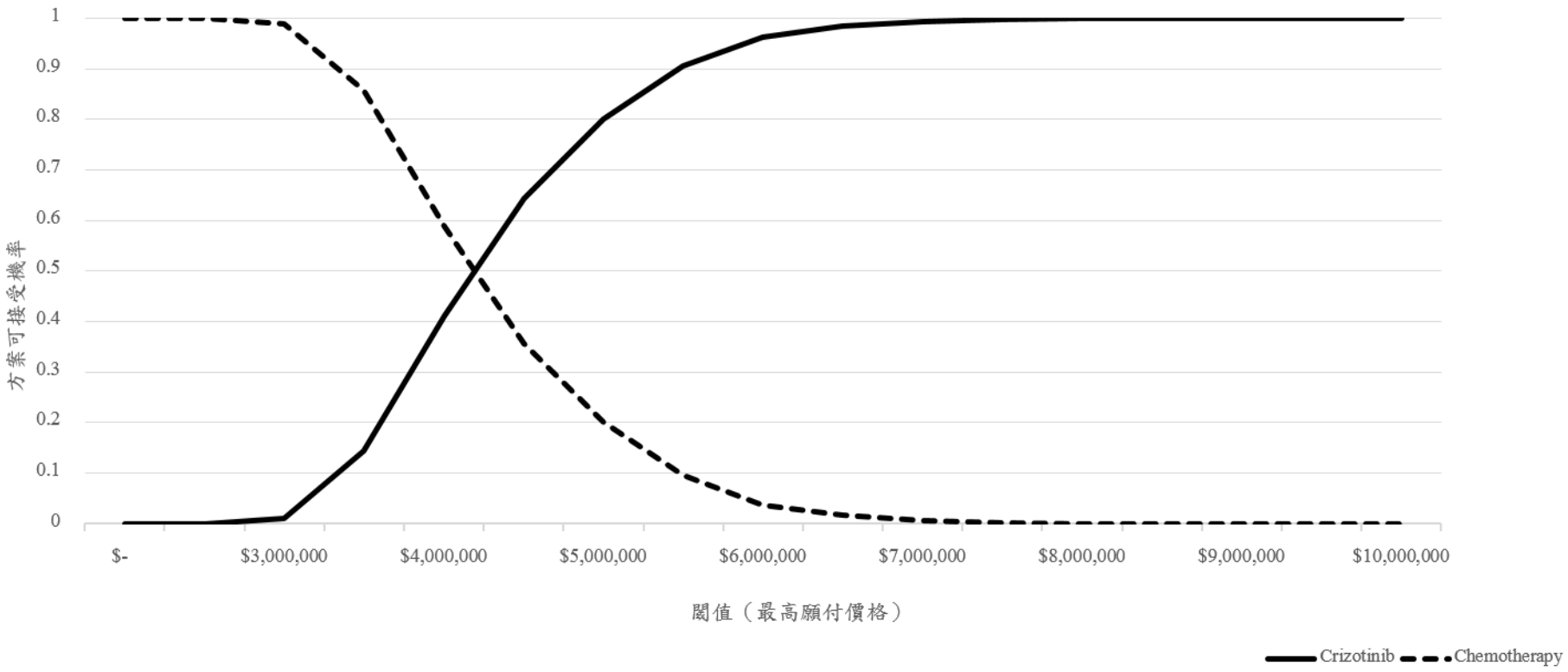
doi:10.6342/NTU201600890

圖 4-7、成本效果平面（Cost-Effectiveness Plane）



doi:10.6342/NTU201600890

圖 4-8、成本效果接受曲線（Cost-Effectivenss Acceptability Curve, CEAC）



doi:10.6342/NTU201600890

第五章 討論

本章將針對研究使用之資料、研究結果之重要發現、研究方法及限制進行討論，依次共分為三節：研究方法、重要發現及研究限制，各節內容詳述如後。

第一節、研究方法

(一) 研究資料

本研究使用 2007 年至 2013 年之全民健康保險資料庫百萬抽樣歸人檔之資料進行研究，使用之資料檔為門診處方及治療明細檔（CD）、住院醫療費用清單明細檔（DD）、門診處方醫令明細檔（OO）、住院醫療費用醫令清單明細檔（DO）、承保資料檔（ID）、重大傷病證明明細檔（HV）及醫事機構基本資料檔（HOSB）檔，共七項。該資料檔案為全臺灣所有就醫病患使用門診、住院等醫療服務之申報檔案，相當周延完整，可用以進行大規模之分析，且百萬抽樣歸人檔依地區、性別、年齡等重要變項進行抽樣，不易受到人口學特質的抽樣誤差干擾研究結果，具有足夠的樣本代表性，但全民健康保險資料庫百萬抽樣歸人檔內僅能使用 ICD-9-CM 判定病患罹患肺癌，並無法進一步確知病患腫瘤之組織學分型，以更加精細的區分腺癌或是腫瘤型的癌症對於病患的存活造成影響。

此外，本研究之目的為探討晚期 ALK 基因陽性之非小細胞肺癌病患使用兩種不同治療策略下的治療成本及結果，但全民健康保險資料庫百萬抽樣歸人檔內沒有特定變項可區分病患的臨床分期或以腫瘤分期推算，更無從確知病患基因是否有特殊表現型以精準定義目標族群，故本研究以 ICD-9-CM 診斷碼為 162 判定患者確診為肺癌後，以晚期非小細胞肺癌用藥找出目標病患，並排除使用手術治療之患者，盡力符合臨床上對於晚期非小細胞肺癌病患之治療準則。

doi:10.6342/NTU201600890

(二) 研究方法

本研究主要使用之研究方法有二，分別為：存活曲線、函數模擬方法與成本效用分析方法，分述如下：

1. 存活曲線、函數模擬方法

存活分析中常採用 Cox 比例風險模型(Cox proportional hazards model)以描述個案存活情況之分析方法，但本研究因考量風險與時間不一定為比例關係，在不滿足比例風險假設（proportional hazards assumption）之前提下，採保守態度利用 Alistair M. Gray（2010）所著《Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare》一書中所建議之存活分析模擬方法(Alastair M. Gray et al., 2010)，使用加速失敗時間模型（Accelerated failure time model, AFT）建構平滑的曲線函數，並將所獲得之存活模式配適五種不同之母數機率分布（Weibull、Lognormal、Logistic、Exponential 與 Gamma 分布），選擇 AIC 與 BIC 較低的母數分布作為存活曲線及函數的分布狀況。

加速失敗時間模式（AFT）對於研究資料主要之假設有二：第一，模式內之自變項影響必須終其研究期間皆不改變；第二，存活時間必須符合特殊的母數分配(Swindell, 2009)，在本研究之資料樣態下，疾病無惡化存活期（PFS）較符合 Gamma 分配，而整體存活期（OS）較符合 Lognormal 分配，且在線性模式估計下，其自變項之係數皆非浮動的係數，故自變項對於風險值的影響效果皆固定，符合加速失敗時間模式之主要假設，此外，加速失敗時間模式的假設較 Cox 比例風險模型寬鬆，不必滿足比例風險的假設情境，且加速失敗時間模式利用母數分析之優點，可依據資料之集中及分散趨勢進行統計分析，提高統計上模式的檢定力（Power）。

doi:10.6342/NTU201600890

本研究利用加速失敗時間模式建構之平滑存活曲線可利用 AIC 及 BIC 值判定資料較符合何種母數分配，但晚期非小細胞肺癌相關研究皆以醫院內臨床資料收集為主，較少使用全民健康保險資料庫抽樣檔進行分析，故對於本研究模型配適結果 AIC 及 BIC 值的大小，較無文獻證據可供比較。

2. 成本效用分析方法

本研究利用前述存活模擬方法求得之存活機率函數進行兩策略成本與效果之比較，進行成本效用分析。

在計算疾病無惡化存活期時，本研究利用文獻回顧獲得的風險比值，將晚期非小細胞肺癌病患之存活函數換算至晚期 ALK 基因陽性表現非小細胞肺癌病患之存活函數，可能與真實之存活情況有所不同，但因無個案臨床資訊，故此推估方式為現行較佳之統計方法，更能直接以資料庫推算特殊基因表現型病患之存活情形；在整體存活期方面，因臨床試驗之研究設計有惡化後換藥之跨組情形（Cross-over），影響整體存活之結果表現甚多，故使用文獻回顧獲得之整體存活期風險比值，將低估真實用藥情況下的整體存活期。

在成本之計算方面，因 Crizotinib 藥物受臺灣地區健康保險制度核定為晚期 ALK 基因陽性表現非小細胞肺癌病患第二線用藥，所核付之價格同樣為第二線用藥之價格，該價格應與 Crizotinib 做為第一線用藥之核價有所差異，但本研究僅能使用第二線價格上下變動 5% 進行敏感度分析，可能與臺灣地區全民健康保險核付 Crizotinib 做為晚期 ALK 基因陽性表現非小細胞肺癌第一線用藥之實際價格不同。此外，因臺灣地區並無針對晚期非小細胞肺癌病患使用不同治療策略下的生活品質分析研究，故難以獲得臺灣地區病患在不同疾病狀態下的生活品質權重以校正壽命，獲得生活品質校正人年（QALY），本研

doi:10.6342/NTU201600890

究僅能透過文獻回顧方法，使用他國進行之生活品質分析研究結果進行 QALY 之計算，亦可能錯估病患用藥的治療效果及疾病狀態下的生活品質。

doi:10.6342/NTU201600890

第二節、重要發現

在模擬存活曲線及函數方面，本研究獲得之晚期非小細胞肺癌病患疾病無惡化存活狀況略低於 Solomon (Solomon, et al., 2014)一文之研究結果：Solomon 等發現晚期 ALK 基因陽性表現之非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 治療策略時，中位數疾病無惡化存活期為 10.9 個月，而本研究之統計結果為 7.7 個月；另外，在標準化學治療策略下 Solomon 等之研究結果顯示中位數疾病無惡化存活期為 7.0 個月，而本研究之模擬結果為 3.3 個月，此差異可因為臨床試驗之研究過程中，對於研究個案之觀察、照護模式及病情追蹤皆較實際狀況緊湊密集，故研究所獲得之存活狀況容易高於實際用藥之情況，但臺灣地區尚缺乏研究使用全民健康保險資料庫結合癌症登記資料進行大規模晚期非小細胞肺癌病患存活情形之調查，僅有部分文獻提供特定醫療院所之觀察行研究結果，因此本研究缺乏相關真實資料可供參考。

在整體存活期方面，Solomon 等發現病患使用 Crizotinib 或標準化學治療用藥並無顯著差異，但其臨床試驗中允許隨機分派至標準化學治療策略組的病患在發現疾病惡化後，跨組至新藥組接受 Crizotinib 治療以利病情控制，且該文之藥物療效分析以意圖治療分析法（Intention-to-treat, ITT）分析，故整體存活期之研究結果將偏好（Favor）標準化學治療策略之藥物療效，造成兩介入策略（Crizotinib 與標準化學治療藥物組合）在整體存活期面並無顯著差異。本研究因資料受限，僅獲得 Solomon 一文進行臨床試驗以提供 Crizotinib 與標準化學治療策略之臨床療效結果差異，而整體存活期較疾病無惡化存活期而言，為寬鬆之存活定義，通常整體存活期之風險比值皆較疾病無惡化存活期之風險比值為高，故本研究於模擬分析時，使用該文疾病無惡化存活期之風險比值（HR）差異進行兩介入方案間整體存活期之估計，獲得兩介入方案之中位數整體存活期分別為：14.1 個月及 6.4 個月。兩組介入方案差異僅 8.3 個月之原因，可歸因於多國多中心臨床試驗之風險比值係偏好標準化學治療策略結果所致。

doi:10.6342/NTU201600890

Djalalov 等人(Djalalov et al., 2014)以 Crizotinib 第一期臨床試驗之藥物療效推估 Crizotinib 疾病惡化機率時，將該臨床試驗以 Kaplan-Meier 方法取得之疾病無惡化存活期配適（Fit）特殊母數分布後，發現 Weibull 分布適合該疾病無惡化存活曲線，但本研究模擬之結果為 Gamma 分布，但 Gamma 分布與 Weibull 分布之 AIC 及 BIC 值相異甚微，表模式之配適程度相近，但本研究仍選擇以 AIC 及 BIC 值最小者作為存活函數模擬之結果，雖與 Djalalov 等人之文章不同，但此差異應可歸因於實際資料之存活情形不同所致。另外 Djalalov 等人進行馬可夫模型進行成本效用分析之結果發現，Crizotinib 相對於標準化學治療藥物組合，每增加一個生活品質校正人年（QALY）需要額外付出 250,632 元加幣（CAD），若以一元加幣兌換 25 元新台幣之穩定匯率而言，相當於新台幣 6,265,800 元，但本研究之研究結果發現，臺灣地區晚期 ALK 基因陽性表現之非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 治療策略相對於標準化學治療用藥策略之遞增成本效果比值為新台幣 4,698,269.3 元。詳細探討研究過程與結果後發現 ICER 計算結果差異之原因可能有二，第一、Djalalov 等人在計算 Crizotinib 藥物成本時，使用之上下界變動範圍為定率性分析值之 30%，而相較本研究僅使用定率性分析變動 5%作為藥品價格之變化範圍，容易影響敏感度分析結果之趨勢，造成遞增成本效果比值差異；第二、在衡量第二線化學治療藥物成本時，Djalalov 等人僅使用 Pemetrexed 藥物作為疾病惡化後之第二線用藥，且價格為每周期 5900 元加幣，相當於新台幣 147,500 元，遠高出本研究第二線治療藥物之成本（每周期約新台幣五萬元），當病患使用標準化學治療組合因藥物療效不佳時，容易產生疾病惡化並轉用第二線化學治療用藥而增加成本，但僅使用 Pemetrexed 作為晚期非小細胞肺癌第二線用藥較為不合理，依「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」所列舉之收載藥品，臺灣地區全民健保所核定之晚期非小細胞肺癌第二線用藥可於「第九節、抗癌瘤藥物」內所查明，包括 Erlotinib、Gefitinib、Docetaxel 單方藥物、Pemetrexed 單方藥物等，皆可做為晚期非小細胞肺癌第二線治療用藥使用，非同於 Djalalov 等人在研究模式之設計，僅使用 Pemetrexed 一藥

doi:10.6342/NTU201600890

進行分析，此結果亦可以解釋兩介入策略下人年（LY）成長之遞增成本效果比值（ICER）差異原因。

本研究於成本效用分析求取遞增成本效果比值（ICER）後，繪製了成本效果平面圖（CE Plane）及成本效果接受曲線（CEAC）。成本效果平面中顯示結果落點集中於縱軸（成本差異，Difference in cost）之上方、橫軸（效果差異，Difference in effectiveness）之中心，表示成本差異過大與效果差異小是令遞增成本效果比值如此大的原因，但晚期非小細胞病患之存活率本遠低於其他晚期癌症患者，若病患具有特殊基因表現，會令存活率低於無特殊基因表現之晚期非小細胞肺癌，本研究若以生活品質校正人月（Quality-adjusted life-months, QALMs）進行探討時，可發現 QALM 差異接近中位數疾病無惡化存活期，因此可知 Crizotinib 在療效面不僅可延長病患壽命，亦可提升部分生活品質。另外，成本效果接受曲線表示不同最高願付價格（Willingness-to-pay 或 Ceiling ratio）下，兩方案之可接受機率，在願付價格略高於新台幣四百五十萬元時，兩方案之接受機率相等，若願付價格高於新台幣五百萬元時，Crizotinib 策略之接受機率將高於標準化學治療策略。。

doi:10.6342/NTU201600890

第三節、研究限制

本研究利用 2007 年至 2013 年之全民健康保險資料庫百萬抽樣歸人檔之資料進行研究，探討晚期 ALK 基因表現陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 之成本效用分析，在進行資料庫統計、模擬存活函數及成本效用分析過程中有兩大項研究限制分別為資料庫之限制與研究方法之限制，如下所列：

(一) 資料庫限制

(1) 腫瘤之組織學分型可能在罹病、疾病惡化與存活機率有所不同，惟健保資料庫內並無欄位註記病患之腫瘤組織學分型，故無法納入控制變項進行討論。但臨床試驗中，病患多為肺腺癌（Adenocarcinoma）型態之肺癌，且文獻回顧之內容亦發現 ALK 基因變異陽性較常發現於該腫瘤組織學型態中，故此狀況對於存活分析之結果應不具太大影響。

(2) 若欲以全民健康保險資料庫和癌症登記資料進行串檔分析病患之腫瘤臨床狀況，須於衛生福利部統計處的衛生福利資料科學中心內進行，考量到時間及經費因素後，僅能以全民健康保險資料庫進行分析，並使用藥物及臨床治療策略回推樣本之腫瘤臨床分期狀況，以定義資料庫樣本。

(3) 本研究在進行新發個案定義時，發現以門診、住院檔案定義前一年未有肺癌相關診斷者作為新發個案，與直接以重大傷病檔案（HV 檔）定義之新發個案有些許誤差，由於全民健康保險資料庫原非為執行各項醫療服務之研究而設計，係以行政考量而登錄病患就醫之申報檔案，雖有相關申報規定，但仍可能發生誤歸類(misclassification)之情形，且可能在病患就醫進行檢查時，為獲得更高的支付額，醫院或醫師確有誘因增加申報（Up-coding），造成資料庫內可能存有錯誤的申報檔案，使分析產生誤差（賴美淑，2002）。唯本研究以用藥方式定義病患族群，較為精準，故錯誤歸類或增加申報的情形可能較少。

doi:10.6342/NTU201600890

(二) 研究方法限制

(1) 本研究使用之存活分析模擬方法，係先以各自變項建構模型後，將該模型配適特定母數分配而獲得各時間下之存活機率，該存活機率所對應之基底風險值（Baseline risk）應考量到樣本特性（各自變項數值之平均值），而當樣本特性改變時，基底風險值相應改變將會影響存活機率之運算數值，故在考量外推性時，應注意樣本特性是否具有可比較性。

(2) 在間接成本之衡量，本研究僅以定率性方式納入藥物不良反應之照顧成本，包含門診、住院服務及藥品費用等，未將間接成本同樣納入多維敏感度分析進行討論，係因考量各藥物發生不良反應之類別與機率在各國家之實際發生狀況及臨床試驗結果不盡相同，若以多維敏感度分析進行探討會增加模式之複雜度，且需要實際之臨床資料輔助分析才能較為精準，故本研究僅以定率性分析方式納入。

(3) 本研究使用臺灣地區全民健康保險資料庫進行研究，並引用多項風險比值參數進行存活模式之模擬分析，故本研究計算獲得之成本效用分析結果僅得對於臺灣地區晚期 ALK 基因變異陽性非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 一藥之情況進行預測，外推至其他國家或地區時需要謹慎闡釋其結果。

doi:10.6342/NTU201600890

第六章 結論與建議

本章將整合研究方法及結果進行結論，依次分為兩小節：結論與政策建議，詳細內容分述如下：

第一節、結論

本研究之目的旨在討論晚期 ALK 基因陽性表現之非小細胞肺癌病患選擇使用 Crizotinib 藥物做為第一線治療策略相對於標準化學治療策略之成本效用，在模擬病患存活狀況及統計介入策略之成本後，本研究發現結果如下：

(1) 晚期 ALK 基因陽性表現之非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 治療策略與標準化學治療治療策略的中位數疾病無惡化存活期（Median PFS）分別為 7.7 個月與 3.3 個月，差異為 4.4 個月。

(2) 晚期 ALK 基因陽性表現之非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 治療策略與標準化學治療治療策略之中位數整體存活期（Median OS）分別為 14.1 個月與 6.4 個月，差異為 8.3 個月。

(3) Crizotinib 藥物治療策略相對於標準化學治療策略，每人年（LY）成長需要額外支出新台幣 2,565,058.0 元；每生活品質校正人年（QALY）增長之成本為新台幣 4,698,269.3 元。

(4) 當願付價格（或閾值）超過新台幣四百五十萬元時，Crizotinib 治療策略之可接受機率即高於標準化學治療策略。

綜上所述，本研究所獲得之遞增成本效果比值（ICER）在與世界衛生組織與英國國家健康與照護卓越研究院所建議之成本效果閾值(Threshold)比較後，皆較為高。

doi:10.6342/NTU201600890

第二節、建議

本研究係癌症用藥之經濟評估研究，對於後續研究有部分建議，詳細內容如下所列：

本研究利用全民健康保險資料庫進行晚期非小細胞肺癌病患定義，後續研究可針對如何利用 ICD-9-CM、藥物及檢驗檢查進行更精確之定義，發展除癌症登記檔案外，使用全民健康保險資料庫進行肺癌相關研究之途徑。

在模擬分析方面，本研究利用加速失敗時間模式進行存活函數之模擬，係因假定時間與風險並無比例關係，後續研究亦可針對疾病惡化、存活甚至罹病機率進行更為詳細之探討，提供更充分之證據讓研究者進行方法學之選擇，雖本研究利用 AIC 及 BIC 值進行模式配適之指標判定，若後續研究能進行更為深入之討論，定能利用更精細之角度，判定母數分配與存活函數間之關係；成本效用分析面可針對各用藥策略進行不良反應之細緻探討，將臺灣地區晚期非小細胞肺癌病患使用標準化學治療藥物之不良反應發生率進行討論，將不良反應之間接成本納入多維敏感度分析之變項進行更周延詳實之討論，建構更為完整之成本效用分析模式。

最後，臺灣地區對於非小細胞肺癌病患之生活品質討論甚為缺乏，進行經濟評估之研究時，往往僅能利用國外已成熟之生活品質研究進行推論，若後續研究能將此文獻缺口充實，定能提升癌症用藥之經濟評估方法之證據力量，為政策分析及決策提供更佳之證據。

doi:10.6342/NTU201600890

參考文獻

中文文獻

台灣癌症登記中心，2013。癌症五年相對存活率統計。引自：http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Survival_97_101.pdf

施穎銘、陳育民，2008。非小細胞肺癌的標靶治療。[Targeted Therapy in Non-small Cell Lung Cancer]。*內科學誌，19*（1），8-13。

徐偉勳、李日翔、林家齊、楊志新，2014。肺癌嶄新標靶治療研究現況。*台灣醫學，18*（6），688-694。

廖唯昱、施金元、余忠仁，2014。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，18*（6），661-666。

臺灣癌症臨床研究合作組織，2014。肺癌臨床指引。*國家衛生研究院*。

衛生福利部中央健康保險署，2015。2014 年國人全民健康保險就醫疾病資訊。

衛生福利部國民健康署，2015。中華民國 101 年癌症登記年報。引自：http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Stat/StatisticsShow.aspx?No=201504290001

賴美淑，2002。以健保申報醫療利用資料，建立台灣糖尿病人世代追蹤實證研究計畫第一年（三年計畫）。

外文文獻

Alastair M. Gray, Philip M. Clarke, Jane L. Wolstenholme, & Wordsworth, S. (2010). Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare.

Atherly, A. J., & Camidge, D. R. (2012). The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *Br J Cancer, 106*(6), 1100-1106. doi: 10.1038/bjc.2012.60

Awad, M. M., & Shaw, A. T. (2014). ALK Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer Crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol, 12*(7), 429-439.

doi:10.6342/NTU201600890

Azzoli, C. G., Baker, S., Jr., Temin, S., Pao, W., Aliff, T., Brahmer, J., Giaccone, G. (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol, 27*(36), 6251-6266. doi: 10.1200/jco.2009.23.5622

Bender, R., Augustin, T., & Blettner, M. (2005). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine, 24*(11), 1713-1723. doi: 10.1002/sim.2059

Cameron, L., & Solomon, B. (2015a). New Treatment Options for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol, 16*(10), 367. doi: 10.1007/s11864-015-0367-z

Cameron, L., & Solomon, B. (2015b). New Treatment Options for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol, 16*(10), 49. doi: 10.1007/s11864-015-0367-z

Cao, Y., Xiao, G., Qiu, X., Ye, S., & Lin, T. (2014). Efficacy and safety of crizotinib among Chinese EML4-ALK-positive, advanced-stage non-small cell lung cancer patients. *PLoS One, 9*(12), e114008. doi: 10.1371/journal.pone.0114008

Carlson, J. J., Reyes, C., Oestreicher, N., Lubeck, D., Ramsey, S. D., & Veenstra, D. L. (2008). Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer, 61*(3), 405-415. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.12.023

Chiarle, R., Voena, C., Ambrogio, C., Piva, R., & Inghirami, G. (2008). The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer, 8*(1), 11-23. doi: http://www.nature.com/nrc/journal/v8/n1/suppinfo/nrc2291_S1.html

Chou, K. T., Chen, Y. M., Lin, K. C., Tsai, C. M., Lee, Y. C., & Perng, R. P. (2010). Non-Small-Cell Lung Cancer in Patients Older than Eighty Years. 台灣癌症醫誌, *26*(1), 3-11.

Cooper, M. R., Chim, H., Chan, H., & Durand, C. (2015). Ceritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for non-small-cell lung cancer. *Ann Pharmacother, 49*(1), 107-112. doi: 10.1177/1060028014553619

Costa, D. B., Shaw, A. T., Ou, S. H., Solomon, B. J., Riely, G. J., Ahn, M. J., Crino, L. (2015). Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. doi: 10.1200/jco.2014.59.0539

doi:10.6342/NTU201600890

Cox, C., Chu, H., Schneider, M. F., & Muñoz, A. (2007). Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Statistics in Medicine, 26*(23), 4352-4374. doi: 10.1002/sim.2836

Devlin, N., & Parkin, D. (2004). Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ, 13*(5), 437-452. doi: 10.1002/hec.864

Deyo, R. A., Cherkin, D. C., & Ciol, M. A. (1992). Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol, 45*(6), 613-619.

Djalalov, S., Beca, J., Hoch, J. S., Krahn, M., Tsao, M. S., Cutz, J. C., & Leighl, N. B. (2014). Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol, 32*(10), 1012-1019. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1186

Evans, D. B., Lim, S. S., Adam, T., & Edejer, T. T. (2005). Evaluation of current strategies and future priorities for improving health in developing countries. *Bmj, 331*(7530), 1457-1461. doi: 10.1136/bmj.38658.675243.94

Fu, S., Wang, H. Y., Wang, F., Huang, M. Y., Deng, L., Zhang, X., Shao, J. Y. (2015). Clinicopathologic characteristics and therapeutic responses of Chinese patients with non-small cell lung cancer who harbor an anaplastic lymphoma kinase rearrangement. *Chin J Cancer, 34*(9), 404-412. doi: 10.1186/s40880-015-0032-8

Gainor, J. F., Tan, D. S., De Pas, T., Solomon, B. J., Ahmad, A., Lazzari, C., Shaw, A. T. (2015). Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res*. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3009

Gautschi, O., Schefer, H., Riklin, C., Strobel, K., & Diebold, J. (2013). Experience in integrating ALK testing and crizotinib into the routine treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie, 36*(6), 342-347. doi: 10.1159/000351163

Gerdtham, U.-G., & Zethraeus, N. (2003). PREDICTING SURVIVAL IN COST-EFFECTIVENESS ANALYSES BASED ON CLINICAL TRIALS. *International Journal of Technology Assessment in Health Care, 19*(03), 507-512. doi: doi:10.1017/S0266462303000436

Girard, N., Audigier-Valette, C., Cortot, A. B., Mennecier, B., Debieuvre, D., Planchard, D., Barlesi, F. (2015). ALK-rearranged non-small cell lung cancers: how best to

doi:10.6342/NTU201600890

optimize the safety of crizotinib in clinical practice? *Expert Rev Anticancer Ther, 15*(2), 225-233. doi: 10.1586/14737140.2014.986103

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A., Rami-Porta, R., Sobin, L. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology, 2*(8), 706-714. doi: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a

Gregory A. Masters, Sarah Temin, Christopher G. Azzoli, Giuseppe Giaccone, Sherman Baker Jr, Julie R. Brahmer, . . . Johnson, D. H. (2015). Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol, 33*(30), 3488-3515. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1342

Gridelli, C., Ardizzoni, A., Ciardiello, F., Hanna, N., Heymach, J. V., Perrone, F., De Marinis, F. (2008). Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol, 3*(4), 430-440. doi: 10.1097/JTO.0b013e318168c815

Gridelli, C., de Marinis, F., Cappuzzo, F., Di Maio, M., Hirsch, F. R., Mok, T., Ciardiello, F. (2014). Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or ALK gene rearrangement: results of an international expert panel meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer, 15*(3), 173-181. doi: 10.1016/j.cllc.2013.12.002

Cancer Research UK Cancer Survival Group, London School of Hygiene and Tropical Medicine (2014). Lung cancer survival statistics. Available

Group, N.-s. C. L. C. C. (1995). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. . *Bmj, 311*(7010), 899-909.

Guo, Y., Ma, J., Lyu, X., Liu, H., Wei, B., Zhao, J. (2014). Non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation in Chinese male never-smokers is characterized with early-onset. *BMC Cancer, 14*, 834. doi: 10.1186/1471-2407-14-834

Herbst, R. S., Heymach, J. V., & Lippman, S. M. (2008). Lung cancer. *N Engl J Med, 359*(13), 1367-1380. doi: 10.1056/NEJMra0802714

Hsu, K.-H., Ho, C.-C., Hsia, T.-C., Tseng, J.-S., Su, K.-Y., Wu, M.-F., Chang, G.-C. (2015). Identification of Five Driver Gene Mutations in Patients with Treatment-

doi:10.6342/NTU201600890

Naïve Lung Adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One, 10*(3), e0120852. doi: 10.1371/journal.pone.0120852

Hsu, S. C., Hung, T. H., Wang, C. W., Ng, K. F., & Chen, T. C. (2015). Anaplastic lymphoma kinase translocation is correlated with anaplastic lymphoma kinase expression and mutually exclusive with epidermal growth factor receptor mutation in Taiwanese non-small cell lung cancer. *Pathol Int, 65*(5), 231-239. doi: 10.1111/pin.12268

Jett, J. R., Schild, S. E., Keith, R. L., & Kesler, K. A. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest, 132*(3 Suppl), 266s-276s. doi: 10.1378/chest.07-1380

Khozin, S., Blumenthal, G. M., Zhang, L., Tang, S., Brower, M., Fox, E., . . . Pazdur, R. (2015). FDA Approval: Ceritinib for the Treatment of Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-3157

Kim, H. R., Shim, H. S., Chung, J. H., Lee, Y. J., Hong, Y. K., Rha, S. Y., Cho, B. C. (2012). Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer, 118*(3), 729-739. doi: 10.1002/cncr.26311

Kim, S., Kim, T. M., Kim, D.-W., Go, H., Keam, B., Lee, S.-H., Heo, D. S. (2013). Heterogeneity of Genetic Changes Associated with Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology, 8*(4), 415-422. doi: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318283dcc0

Koivunen, J. P., Mermel, C., Zejnullahu, K., Murphy, C., Lifshits, E., Holmes, A. J., Janne, P. A. (2008). EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res, 14*(13), 4275-4283. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0168

Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., Iafrate, A. J. (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med, 363*(18), 1693-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448

Lange, A., Prenzler, A., Frank, M., Golpon, H., Welte, T., & von der Schulenburg, J. M. (2014). A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulm Med, 14*, 192. doi: 10.1186/1471-2466-14-192

doi:10.6342/NTU201600890

Lemjabbar-Alaoui, H., Hassan, O., Yang, Y. W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.08.002

Liao, B. C., Shao, Y. Y., Chen, H. M., Shau, W. Y., Lin, Z. Z., Kuo, R. N., Lai, M. S. (2015). Comparative effectiveness of first-line platinum-based chemotherapy regimens for advanced lung squamous cell carcinoma. *Clin Lung Cancer, 16*(2), 137-143. doi: 10.1016/j.cllc.2014.09.004

Marseille, E., Larson, B., Kazi, D. S., Kahn, J. G., & Rosen, S. (2015). Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ, 93*(2), 118-124. doi: 10.2471/blt.14.138206

McCabe, C., Claxton, K., & Culyer, A. J. (2008). The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics, 26*(9), 733-744.

Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, & Stoddart, G. L. (2005). Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes (3rd edition).

Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I., Tsurutani, J., Fukuoka, M. (2010). Gefi tinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *lancet, 11*, 121-128. doi: 10.1016/s14702045(09)70364-x

Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Solomon, B. J., Nakagawa, K., Mekhail, T., Blackhall, F. H. (2014). First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 32*(15_suppl), 8002-.

Morodomi, Y., Takenoyama, M., Inamasu, E., Toyozawa, R., Kojo, M., Toyokawa, G., Ichinose, Y. (2014). Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Res, 34*(7), 3825-3830.

National Institute for Health and Care Excellence (2012). Methods for the development of NICE public health guidance (third edition).

National Institute for Health and Care Excellence (2013). NICE consults on new draft recommendations for lung cancer drug.

doi:10.6342/NTU201600890

National Institute for Health and Care Excellence(2013). Guide to the methods of technology appraisal 2013.

Network, N. C. C. (2015). Non-Small Cell Lung Cancer. *NCCN Guidelines for Patients*.

Niu, F.-Y., & Wu, Y.-L. (2015). Personalized treatment strategies for non-small-cell lung cancer in Chinese patients: the role of crizotinib. *Onco Targets and Therapy, 8*, 999-1007. doi: 10.2147/OTT.S64664

Pfister, D. G., Johnson, D. H., Azzoli, C. G., Sause, W., Smith, T. J., Baker, S., Jr., Somerfield, M. R. (2004). American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol, 22*(2), 330-353. doi: 10.1200/jco.2004.09.053

Ranson, M., Davidson, N., Nicolson, M., Falk, S., Carmichael, J., Lopez, P., Thatcher, N. (2000). Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst, 92*(13), 1074-1080.

Richly, H., Kim, T. M., Schuler, M., Kim, D. W., Harrison, S. J., Shaw, A. T., Solomon, B. (2015). Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood, 126*(10), 1257-1258. doi: 10.1182/blood-2014-12-617779

Ridge, C. A., McErlean, A. M., & Ginsberg, M. S. (2013). Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol, 30*(2), 93-98. doi: 10.1055/s-0033-1342949

Robinson, L. A., Ruckdeschel, J. C., Wagner, H., Jr., & Stevens, C. W. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest, 132*(3 Suppl), 243s-265s. doi: 10.1378/chest.07-1379

Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Paz-Ares, L. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 13*(3), 239-246. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70393-x

Roszkowski, K., Pluzanska, A., Krzakowski, M., Smith, A. P., Saigi, E., Aasebo, U., Berille, J. (2000). A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients

doi:10.6342/NTU201600890

with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer, 27*(3), 145-157.

Rothschild, S. I., & Gautschi, O. (2013). Crizotinib in the treatment of non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer, 14*(5), 473-480. doi: 10.1016/j.cllc.2013.04.006

Royston, P. (2001). The Lognormal Distribution as a Model for Survival Time in Cancer, With an Emphasis on Prognostic Factors. *Statistica Neerlandica, 55*(1), 89-104. doi: 10.1111/1467-9574.00158

Sahu, A., Prabhash, K., Noronha, V., Joshi, A., & Desai, S. (2013). Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer, 2*(2), 91-97. doi: 10.4103/2278-330x.110506

Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., Johnson, D. H. (2002). Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine, 346*(2), 92-98. doi: doi:10.1056/NEJMoa011954

Scott, W. J., Howington, J., Feigenberg, S., Movsas, B., & Pisters, K. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest, 132*(3 Suppl), 234s-242s. doi: 10.1378/chest.07-1378

Sculier, J. P., Berghmans, T., & Meert, A. P. (2015). Advances in target therapy in lung cancer. *Eur Respir Rev, 24*(135), 23-29. doi: 10.1183/09059180.00011014

Shah, Koonal K., Tsuchiya, Aki, Wailoo, Allan J. (2014). Valuing health at the end of life: an empirical study of public preferences. *The European Journal of Health Economics, 15*(4), 389-399.

Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. J., Janne, P. A. (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med, 368*(25), 2385-2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886

Shi, Y., & Sun, Y. (2015). Medical management of lung cancer: Experience in China. *Thorac Cancer, 6*(1), 10-16. doi: 10.1111/1759-7714.12168

Shiono, S., Katahira, M., Abiko, M., & Sato, T. (2015). Smoking is a perioperative risk factor and prognostic factor for lung cancer surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg, 63*(2), 93-98. doi: 10.1007/s11748-014-0461-3

doi:10.6342/NTU201600890

American Cancer Society (2015a). Cancer Facts & Figure 2015. Available from http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf

American Cancer Society (2015b). Lung Cancer (Non-Small Cell). Available from http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf

Socinski, M. A., Crowell, R., Hensing, T. E., Langer, C. J., Lilenbaum, R., Sandler, A. B., & Morris, D. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest, 132*(3 Suppl), 277s-289s. doi: 10.1378/chest.07-1381

Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Mano, H. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature, 448*(7153), 561-566. doi: 10.1038/nature05945

Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Blackhall, F. (2014). First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine, 371*(23), 2167-2177. doi: doi:10.1056/NEJMoa1408440

Spiro, S. G., Rudd, R. M., Souhami, R. L., Brown, J., Fairlamb, D. J., Gower, N. H., West, P. (2004). Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax, 59*(10), 828-836. doi: 10.1136/thx.2003.020164

Stewart, B. W., Wild, C. P. (2014). World Cancer Report 2014. Available from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/

Swindell, W. R. (2009). ACCELERATED FAILURE TIME MODELS PROVIDE A USEFUL STATISTICAL FRAMEWORK FOR AGING RESEARCH. *Experimental gerontology, 44*(3), 190-200. doi: 10.1016/j.exger.2008.10.005

Sy, J. P., & Taylor, J. M. G. (2000). Estimation in a Cox Proportional Hazards Cure Model. *Biometrics, 56*(1), 227-236. doi: 10.1111/j.0006-341X.2000.00227.x

Takahashi, T., Sonobe, M., Kobayashi, M., Yoshizawa, A., Menju, T., Nakayama, E., Date, H. (2010). Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol, 17*(3), 889-897. doi: 10.1245/s10434-009-0808-7

Timm, A., & Kolesar, J. M. (2013). Crizotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm, 70*(11), 943-947. doi: 10.2146/ajhp120261

doi:10.6342/NTU201600890

Trowman, R., Chung, H., Longson, C., Littlejohns, P., Clark, P.(2011). The National Institute for Health and Clinical Excellence and its role in assessing the value of new cancer treatments in England and Wales. *Clin Cancer Res, 17*(15), 4930-5.

Wang, S., Peng, L., Li, J., Zeng, X., Ouyang, L., Tan, C., & Lu, Q. (2013). A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One, 8*(3), e55917. doi: 10.1371/journal.pone.0055917

Wang, Y., Wang, S., Xu, S., Qu, J., & Liu, B. (2014). Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One, 9*(10), e110617. doi: 10.1371/journal.pone.0110617

Warth, A., Muley, T., Meister, M., Stenzinger, A., Thomas, M., Schirmacher, P., Weichert, W. (2012). The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol, 30*(13), 1438-1446. doi: 10.1200/jco.2011.37.2185

Weiss, J. M., & Stinchcombe, T. E. (2013). Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist, 18*(8), 947-953. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0096

Wong, D. W., Leung, E. L., So, K. K., Tam, I. Y., Sihoe, A. D., Cheng, L. C., Pik Wong, M. (2009). The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer, 115*(8), 1723-1733. doi: 10.1002/cncr.24181

World Health Organization, W. (2002). The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life.

World Health Organization, W. (2014). Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE).

Wu, S.-G., Kuo, Y.-W., Chang, Y.-L., Shih, J.-Y., Chen, Y.-H., Tsai, M.-F., Yang, P.-C. (2012). EML4-ALK Translocation Predicts Better Outcome in Lung Adenocarcinoma Patients with Wild-Type EGFR. *Journal of Thoracic Oncology, 7*(1), 98-104. doi: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182370e30

Wu, Y. C., Chang, I. C., Wang, C. L., Chen, T. D., Chen, Y. T., Liu, H. P., Huang, S. F. (2013). Comparison of IHC, FISH and RT-PCR methods for detection of ALK rearrangements in 312 non-small cell lung cancer patients in Taiwan. *PLoS One, 8*(8), e70839. doi: 10.1371/journal.pone.0070839

doi:10.6342/NTU201600890

Yang, P., Kulig, K., Boland, J. M., Erickson-Johnson, M. R., Oliveira, A. M., Wampfler, J., . . . Yi, E. S. (2012). Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol, 7*(1), 90-97. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823c5c32

Zhang, L., Ma, S., Song, X., Han, B., Cheng, Y., Huang, C., Wang, M. (2012). Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 13*(5), 466-475. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70117-1

Zhang, X., Zhang, S., Yang, X., Yang, J., Zhou, Q., Yin, L., Wu, Y.-l. (2010). Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer, 9*, 188-188. doi: 10.1186/1476-4598-9-188

Zhang, X., Zhang, S., Yang, X., Yang, J., Zhou, Q., Yin, L., Wu, Y. L. (2010). Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer, 9*, 188. doi: 10.1186/1476-4598-9-188

Zhou, J. X., Yang, H., Deng, Q., Gu, X., He, P., Lin, Y., He, J. (2013). Oncogenic driver mutations in patients with non-small-cell lung cancer at various clinical stages. *Ann Oncol, 24*(5), 1319-1325. doi: 10.1093/annonc/mds626

doi:10.6342/NTU201600890

附錄

附錄一 疾病無惡化存活期函數值

晚期非小細胞肺癌病患對應 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病患

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
0	0.105959323	1	1
1	0.105959323	0.899461234	0.809030512
2	0.105959323	0.809030512	0.65453037
3	0.105959323	0.727691583	0.52953504
4	0.105959323	0.65453037	0.428410005
5	0.105959323	0.588724694	0.346596765
6	0.105959323	0.52953504	0.280407359
7	0.105959323	0.476296241	0.226858109
8	0.105959323	0.428410005	0.183535132
9	0.105959323	0.385338192	0.148485522
10	0.105959323	0.346596765	0.120129318
11	0.105959323	0.311750354	0.097188284
12	0.105959323	0.280407359	0.078628287
13	0.105959323	0.252215549	0.063612683
14	0.105959323	0.226858109	0.051464602
15	0.105959323	0.204050075	0.041636433
16	0.105959323	0.183535132	0.033685145

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
17	0.105959323	0.165082736	0.02725231
18	0.105959323	0.148485522	0.02204795
19	0.105959323	0.133556971	0.017837464
20	0.105959323	0.120129318	0.014431053
21	0.105959323	0.108051664	0.011675162
22	0.105959323	0.097188284	0.009445562
23	0.105959323	0.087417093	0.007641748
24	0.105959323	0.078628287	0.006182407
25	0.105959323	0.070723096	0.005001756
26	0.105959323	0.063612683	0.004046573
27	0.105959323	0.057217142	0.003273801
28	0.105959323	0.051464602	0.002648605
29	0.105959323	0.046290414	0.002142802
30	0.105959323	0.041636433	0.001733593
31	0.105959323	0.037450357	0.001402529
32	0.105959323	0.033685145	0.001134689
33	0.105959323	0.030298482	0.000917998
34	0.105959323	0.02725231	0.000742688
35	0.105959323	0.024512396	0.000600858
36	0.105959323	0.02204795	0.000486112
37	0.105959323	0.019831277	0.00039328
38	0.105959323	0.017837464	0.000318175

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
39	0.105959323	0.016044108	0.000257413
40	0.105959323	0.014431053	0.000208255
41	0.105959323	0.012980173	0.000168485
42	0.105959323	0.011675162	0.000136309
43	0.105959323	0.010501356	0.000110278
44	0.105959323	0.009445562	0.000089219
45	0.105959323	0.008495917	0.000072181
46	0.105959323	0.007641748	0.000058396
47	0.105959323	0.006873456	0.000047244
48	0.105959323	0.006182407	0.000038222
49	0.105959323	0.005560836	0.000030923
50	0.105959323	0.005001756	0.000025018
51	0.105959323	0.004498886	0.000020240
52	0.105959323	0.004046573	0.000016375
53	0.105959323	0.003639736	0.000013248
54	0.105959323	0.003273801	0.000010718
55	0.105959323	0.002944657	0.000008671
56	0.105959323	0.002648605	0.000007015
57	0.105959323	0.002382318	0.000005675
58	0.105959323	0.002142802	0.000004592
59	0.105959323	0.001927368	0.000003715
60	0.105959323	0.001733593	0.000003005

doi:10.6342/NTU201600890

ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 對應標準化學治療

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
0	0.105959323	1	1
1	0.105959323	0.809030512	0.909042537
2	0.105959323	0.65453037	0.826358333
3	0.105959323	0.52953504	0.751194875
4	0.105959323	0.428410005	0.682868095
5	0.105959323	0.346596765	0.620756145
6	0.105959323	0.280407359	0.564293741
7	0.105959323	0.226858109	0.512967013
8	0.105959323	0.183535132	0.466308835
9	0.105959323	0.148485522	0.423894566
10	0.105959323	0.120129318	0.385338192
11	0.105959323	0.097188284	0.350288807
12	0.105959323	0.078628287	0.318427426
13	0.105959323	0.063612683	0.289464075
14	0.105959323	0.051464602	0.263135157
15	0.105959323	0.041636433	0.23920105
16	0.105959323	0.033685145	0.21744393
17	0.105959323	0.02725231	0.197665781
18	0.105959323	0.02204795	0.179686603
19	0.105959323	0.017837464	0.163342766
20	0.105959323	0.014431053	0.148485522

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
21	0.105959323	0.011675162	0.134979655
22	0.105959323	0.009445562	0.122702248
23	0.105959323	0.007641748	0.111541563
24	0.105959323	0.006182407	0.101396025
25	0.105959323	0.005001756	0.0921733
26	0.105959323	0.004046573	0.083789451
27	0.105959323	0.003273801	0.076168175
28	0.105959323	0.002648605	0.069240111
29	0.105959323	0.002142802	0.062942206
30	0.105959323	0.001733593	0.057217142
31	0.105959323	0.001402529	0.052012816
32	0.105959323	0.001134689	0.047281862
33	0.105959323	0.000917998	0.042981224
34	0.105959323	0.000742688	0.039071761
35	0.105959323	0.000600858	0.035517893
36	0.105959323	0.000486112	0.032287275
37	0.105959323	0.00039328	0.029350507
38	0.105959323	0.000318175	0.026680859
39	0.105959323	0.000257413	0.024254036
40	0.105959323	0.000208255	0.02204795
41	0.105959323	0.000168485	0.020042525
42	0.105959323	0.000136309	0.018219507

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
43	0.105959323	0.000110278	0.016562307
44	0.105959323	0.000089219	0.015055842
45	0.105959323	0.000072181	0.013686401
46	0.105959323	0.000058396	0.01244152
47	0.105959323	0.000047244	0.011309871
48	0.105959323	0.000038222	0.010281154
49	0.105959323	0.000030923	0.009346006
50	0.105959323	0.000025018	0.008495917
51	0.105959323	0.000020240	0.00772315
52	0.105959323	0.000016375	0.007020672
53	0.105959323	0.000013248	0.00638209
54	0.105959323	0.000010718	0.005801591
55	0.105959323	0.000008671	0.005273893
56	0.105959323	0.000007015	0.004794193
57	0.105959323	0.000005675	0.004358125
58	0.105959323	0.000004592	0.003961721
59	0.105959323	0.000003715	0.003601373
60	0.105959323	0.000003005	0.003273801

doi:10.6342/NTU201600890

附錄二 整體存活期函數值

晚期非小細胞肺癌病患對應 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌病患

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
0	0.039811479	1	1
1	0.039811479	0.960970586	0.896834091
2	0.039811479	0.923464466	0.804311386
3	0.039811479	0.887422189	0.721333871
4	0.039811479	0.852786621	0.646916806
5	0.039811479	0.819502858	0.580177046
6	0.039811479	0.787518141	0.520322553
7	0.039811479	0.756781769	0.466643004
8	0.039811479	0.72724502	0.418501354
9	0.039811479	0.698861073	0.375326282
10	0.039811479	0.671584934	0.336605405
11	0.039811479	0.645373368	0.301879202
12	0.039811479	0.620184823	0.27073556
13	0.039811479	0.595979372	0.242804879
14	0.039811479	0.572718647	0.217755693
15	0.039811479	0.550365773	0.195290729
16	0.039811479	0.528885319	0.175143384
17	0.039811479	0.508243235	0.157074557
18	0.039811479	0.488406799	0.140869818
19	0.039811479	0.469344568	0.126336855

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
20	0.039811479	0.451026324	0.113303198
21	0.039811479	0.433423031	0.101614171
22	0.039811479	0.416506784	0.091131053
23	0.039811479	0.400250768	0.081729435
24	0.039811479	0.384629215	0.073297743
25	0.039811479	0.369617362	0.065735915
26	0.039811479	0.355191412	0.058954209
27	0.039811479	0.3413285	0.052872145
28	0.039811479	0.328006648	0.047417542
29	0.039811479	0.315204741	0.042525668
30	0.039811479	0.302902484	0.038138469
31	0.039811479	0.291080378	0.034203879
32	0.039811479	0.279719681	0.030675205
33	0.039811479	0.268802386	0.027510569
34	0.039811479	0.258311186	0.024672417
35	0.039811479	0.248229452	0.022127064
36	0.039811479	0.238541201	0.019844306
37	0.039811479	0.229231078	0.01779705
38	0.039811479	0.220284323	0.015961001
39	0.039811479	0.211686755	0.01431437
40	0.039811479	0.203424745	0.012837615
41	0.039811479	0.195485196	0.011513211
42	0.039811479	0.187855524	0.01032544

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	晚期非小細胞肺癌存活機率	ALK 陽性晚期非小細胞肺癌存活機率
43	0.039811479	0.180523632	0.009260206
44	0.039811479	0.173477901	0.008304869
45	0.039811479	0.16670716	0.007448089
46	0.039811479	0.160200677	0.0066797
47	0.039811479	0.153948138	0.005990583
48	0.039811479	0.147939633	0.005372559
49	0.039811479	0.142165636	0.004818294
50	0.039811479	0.136616994	0.004321211
51	0.039811479	0.131284913	0.003875409
52	0.039811479	0.126160939	0.003475599
53	0.039811479	0.121236952	0.003117036
54	0.039811479	0.116505145	0.002795464
55	0.039811479	0.111958017	0.002507067
56	0.039811479	0.107588361	0.002248423
57	0.039811479	0.10338925	0.002016463
58	0.039811479	0.099354029	0.001808432
59	0.039811479	0.095476299	0.001621864
60	0.039811479	0.091749915	0.001454543

doi:10.6342/NTU201600890

ALK 陽性晚期非小細胞肺癌病患使用 Crizotinib 對應標準化學治療

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
0	0.039811479	1	1
1	0.039811479	0.896834091	0.952183056
2	0.039811479	0.804311386	0.906652571
3	0.039811479	0.721333871	0.863299216
4	0.039811479	0.646916806	0.822018885
5	0.039811479	0.580177046	0.782712454
6	0.039811479	0.520322553	0.745285536
7	0.039811479	0.466643004	0.709648259
8	0.039811479	0.418501354	0.675715048
9	0.039811479	0.375326282	0.643404419
10	0.039811479	0.336605405	0.612638786
11	0.039811479	0.301879202	0.583344271
12	0.039811479	0.27073556	0.55545053
13	0.039811479	0.242804879	0.528890583
14	0.039811479	0.217755693	0.503600652
15	0.039811479	0.195290729	0.479520007
16	0.039811479	0.175143384	0.456590826
17	0.039811479	0.157074557	0.434758048
18	0.039811479	0.140869818	0.413969246
19	0.039811479	0.126336855	0.394174502
20	0.039811479	0.113303198	0.375326282

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
21	0.039811479	0.101614171	0.357379326
22	0.039811479	0.091131053	0.340290538
23	0.039811479	0.081729435	0.324018885
24	0.039811479	0.073297743	0.308525292
25	0.039811479	0.065735915	0.293772555
26	0.039811479	0.058954209	0.279725249
27	0.039811479	0.052872145	0.266349642
28	0.039811479	0.047417542	0.253613616
29	0.039811479	0.042525668	0.241486588
30	0.039811479	0.038138469	0.229939437
31	0.039811479	0.034203879	0.218944436
32	0.039811479	0.030675205	0.208475182
33	0.039811479	0.027510569	0.198506536
34	0.039811479	0.024672417	0.18901456
35	0.039811479	0.022127064	0.179976461
36	0.039811479	0.019844306	0.171370537
37	0.039811479	0.01779705	0.163176121
38	0.039811479	0.015961001	0.155373538
39	0.039811479	0.01431437	0.14794405
40	0.039811479	0.012837615	0.140869818
41	0.039811479	0.011513211	0.134133853
42	0.039811479	0.01032544	0.127719982

doi:10.6342/NTU201600890

時間（月）	基底風險值（Baseline risk）	使用標準化學治療存活機率	使用 Crizotinib 治療存活機率
43	0.039811479	0.009260206	0.121612803
44	0.039811479	0.008304869	0.115797651
45	0.039811479	0.007448089	0.110260561
46	0.039811479	0.0066797	0.104988238
47	0.039811479	0.005990583	0.099968021
48	0.039811479	0.005372559	0.095187856
49	0.039811479	0.004818294	0.090636263
50	0.039811479	0.004321211	0.086302314
51	0.039811479	0.003875409	0.082175601
52	0.039811479	0.003475599	0.078246215
53	0.039811479	0.003117036	0.07450472
54	0.039811479	0.002795464	0.070942132
55	0.039811479	0.002507067	0.067549896
56	0.039811479	0.002248423	0.064319866
57	0.039811479	0.002016463	0.061244287
58	0.039811479	0.001808432	0.058315772
59	0.039811479	0.001621864	0.05552729
60	0.039811479	0.001454543	0.052872145

doi:10.6342/NTU201600890

附錄三 不良反應及其治療成本

介入策略及狀態	不良反應類別	疾病分類碼（ICD-9-CM）	治療成本（元／月）
Crizotinib	轉胺酶升高	790.4	2051.85
	嗜中性白血球低下	288	1416.87
	肺動脈栓塞	415.1	1114.80
標準化學治療	嗜中性白血球低下	288	1416.87
	貧血	280～285	6640.18
	血小板過低	415.1	12803.73
	肺動脈栓塞	415.1	1113.74
第二線治療	嗜中性白血球低下	288	1416.87
	呼吸困難	786.09	2966.49
	皮疹	782.1	877.27

doi:10.6342/NTU201600890