



吉舒達注射劑 (Keytruda Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Keytruda Injection	成分	Pembrolizumab
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	注射劑；100 mg/4 mL		
主管機關許可適應症(詳如本報告附錄一)	1. 黑色素細胞瘤 (略) 2. 非小細胞肺癌 (略) 3. 典型何杰金氏淋巴瘤 (略) 4. 頭頸部鱗狀細胞癌： (1) 與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。 (2) 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥ 1]之病人的第一線治療藥物。 (3) 單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥ 1]的病人。 5. 泌尿道上皮癌 (略) 6. 胃癌 (略) 7. 原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤 (略) 8. 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症 (略) 9. 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌 (略) 10. 肝細胞癌 (略) 11. 膽管癌 (略) 12. 子宮頸癌 (略) 13. 腎細胞癌 (略) 14. 子宮內膜癌 (略) 15. 食道癌 (略)		



	16. 三陰性乳癌 (略) 17. 高腫瘤突變負荷量癌症 (略)						
目前健保已給付之適應症內容(詳如本報告附錄二)	1. 黑色素瘤 (略) 2. 非小細胞肺癌 (略) 3. 典型何杰金氏淋巴瘤 (略) 4. 泌尿道上皮癌 (略) 5. 頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌): 單獨使用於下列患者 (併用藥品療法於頭頸部鱗狀細胞癌尚未給付): (1) 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 (2) 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後, 又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 <table border="1"> <tr> <td>給付範圍</td><td>pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)</td></tr> <tr> <td>頭頸部鱗狀細胞癌 第一線用藥</td><td>CPS $\geq$ 20</td></tr> <tr> <td>頭頸部鱗狀細胞癌 第二線用藥</td><td>TPS $\geq$ 50%^a</td></tr> </table> *Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法 6. 轉移性胃癌 (於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥)	給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	頭頸部鱗狀細胞癌 第一線用藥	CPS $\geq$ 20	頭頸部鱗狀細胞癌 第二線用藥	TPS $\geq$ 50% ^a
給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)						
頭頸部鱗狀細胞癌 第一線用藥	CPS $\geq$ 20						
頭頸部鱗狀細胞癌 第二線用藥	TPS $\geq$ 50% ^a						
此次建議健保給付之適應症內容	與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用, 做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 病人的第一線治療藥物。						
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有, 頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌): 限 pembrolizumab 與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用, 做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 病人的第一線治療。 病人之生物標記表現: 依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表:						

^a 給付規定依照 KEYNOTE-040 評估 PD-L1 表現採用腫瘤比例分數 (tumor proportion score, TPS) 指標, 唯現行多已採用綜合陽性分數 (combined positive score) 作為評估 PD-L1 表現之依據。



	給付範圍	Pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
	頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥（併用化療）	CPS 1-19
*Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法		
建議療程	1. 每三週一次 200 毫克或每六週一次 400 毫克（連續靜脈連續輸注 30 分鐘），如果是在同一天給藥，於進行化學療法之前先投予 Keytruda。 2. 疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。	

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案藥品已自民國 108 年 4 月起收載為健保用藥品項；其中，有關頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽癌）之一線治療，於民國 112 年 12 月已將 pembrolizumab 單獨使用納入給付用於「先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌，且 PD-L1 表現為 CPS ≥ 20 的成人病人」。此次，建議者於民國 113 年 7 月來函，建議將 pembrolizumab 擴增給付用於「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌病人的第一線治療藥物，且 PD-L1 表現為 CPS 介於 1 至 19 的病人」。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二，其中有關本案藥品此次建議之給付情境，於加拿大 CDA-AMC 和澳洲 PBAC 為建議納入給付，英國 NICE 則未建議納入給付（僅建議單獨使用 pembrolizumab 之情境）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本案經快速電子資料庫搜尋後，符合本案 PICOS 且可支持本案之實證資料主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048，該試驗主要收案 18 歲以上，無法接受局部治療之轉移性或復發性頭頸部鱗狀細胞癌（包含：口咽癌、口腔癌、下咽癌或喉癌）病人，研究第一線全身性治療的相對療效及安全性。試驗以 1：1：1 將病人隨機分派至單獨使用 pembrolizumab 組、合併 pembrolizumab, platinum, 5-FU（簡稱：PEMB-chemo），與合併 cetuximab, platinum, 5-FU 組（簡稱：CET-chemo）^b；試驗共同主要療效指標

^b 接受 pembrolizumab 與 cetuximab 受試者使用至病情惡化或發生無法接受之毒性，或醫師或病人自主決定停止；其中 pembrolizumab 最長為 35 個療程（3 週為 1 療程）。化學治療為 6 個療



為整體存活期和無惡化存活期。

三組受試者的基期特性及疾病特徵大致相似；其中，男性受試者超過 80%、ECOG 體能狀態分數 1 分者約為 60%、未曾抽菸者約為 20%、約 70% 為轉移性病人；有關 PEMB-chemo 與 CET-chemo 之相對療效分析簡要摘錄如後（詳細如內文表十、十二）。

整體而言，PEMB-chemo 相較於 CET-chemo 有顯著較佳的整體存活期（OS），但未顯著改善無惡化存活期（PFS）和客觀反應率（ORR）。另於解讀上需注意，有關本次建議者建議納入給付之情境（PEMB-chemo 用於 CPS 1 至 19 病人），評讀其結果時需留意此次族群分析非試驗之主要假設。

	PEMB-chemo (整體 281 人)	CET-chemo (整體 278 人)	HR (95% CI)
CPS ≥1 (約佔整體 85%)			
OS 中位數	13.6 個月	10.4 個月	0.65 (0.53 to 0.80) [驗證優越性]
PFS 中位數	5.0 個月	5.0 個月	0.82 (0.67 to 1.00) [未檢定]
ORR	36.4%	35.7%	-
DOR	6.7 個月	4.3 個月	-
4 年追蹤 OS 中位數	13.6 個月	10.6 個月	0.64 (0.53 to 0.78)
4 年追蹤 PFS 中位數	5.1 個月	5.0 個月	0.86 (0.71 to 1.04)
CPS 1 至 19 (約佔整體 43%) [事後分析]			
OS 中位數	12.7 個月	9.9 個月	0.71 (0.54 to 0.94)
PFS 中位數	4.9 個月	4.9 個月	0.93 (0.71 to 1.21)
ORR	29.3%	33.6%	-
- 縮寫：PEMB-chemo, 合併 <u>pembrolizumab, platinum, 5-FU</u>；CET-chemo, 合併 <u>cetuximab, platinum, 5-FU</u>；HR, hazard ratio 風險比；CI, confidence interval 信賴區間；OS, overall survival 整體存活期；PFS, progression-free survival 無惡化存活期；ORR, objective response rate 客觀反應率；DOR, duration of response 反應持續時間。 - 註：表格中呈現各主要假設於預設檢定時間點分析之 OS 及 PFS 數值（4 年追蹤數據為截至民國 109 年 2 月 18 日），ORR 及 DOR 數值則呈現最終分析結果（數據截至民國 108 年 2 月 25 日）；而 CPS 1 至 19 次族群之療效數值皆為最終分析結果。			

於安全性方面，PEMB-chemo 之常見三級以上不良反應為貧血與嗜中性球低下，與 CET-chemo 的安全性表現為相近。於長期追蹤結果顯示，不良事件發生情形與先前報告相似，並未發現新的安全性疑慮。

四、醫療倫理：本案藥品無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此處摘述主要醫療科技評估組織評估報告呈現之病友意見及臨床需求訊息：

頭頸部鱗狀細胞癌的主要症狀包含頸部疼痛不適、呼吸困難、咳嗽、咀嚼與吞嚥困難、食慾不振與體重減輕，以及對社交生活和情緒負面的影響。部分病人認為與現

程（3 週為 1 療程）。



行可用的治療相比，使用 pembrolizumab 的疲勞程度較低，治療期間能夠繼續日常活動。病人期待新治療能夠提高療效、長時間處在無惡化存活、改善副作用、提升生活品質，以及增加治療選擇。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CDA-AMC：加拿大 CDA-AMC 校正相關參數後，重新分析結果顯示，在任何 PD-L1 表現量之成人病人中，pembrolizumab 合併化療相較於含鉑療法合併 5-FU 的 ICER 值為加幣 162,165 元/QALY gained；在願付閾值分別設定為加幣 50,000 元/QALY gained 及 100,000 元/QALY gained 時，pembrolizumab 合併化療需分別調降至少 67%及 37%。另外，CDA-AMC 表示因廠商提交的模型設計過於複雜，所以其無法完全校正模型，所以 ICER 值可能會高估 pembrolizumab 的成本效益，進而低估了 pembrolizumab 需降價的比例，故加拿大 CDA-AMC 表示 pembrolizumab 降價後成本效益在可接受的範圍及減少財務影響下，建議收載 pembrolizumab 單獨使用於 CPS $\geq$ 1 族群或 pembrolizumab 合併含鉑化學療法及 5-FU(不限制 CPS)，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療，且 Pembrolizumab 療程應持續使用直到確認疾病惡化或無法耐受毒性為止，最多使用 35 個治療週期（約兩年）。
- (二) 澳洲 PBAC：建議收載 pembrolizumab 單獨使用於 CPS $\geq$ 20 或 pembrolizumab 合併使用(不限制 PD-L1 表現量 CPS)用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療。委員會認為廠商重新提交之價格使加權 ICER 值落在可接受範圍內，故建議收載。
- (三) 英國 NICE：不建議收載 pembrolizumab 合併使用做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療。委員會認為由於 pembrolizumab 合併使用相較單獨使用之成本效果高於 NHS 可接受範圍，其增量成本主要來自於合併使用之化療費用，且提供臨床效益有限，故不建議收載。
- (四) 蘇格蘭 SMC：建議蘇格蘭 NHS(NHSScotland)收載 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併含鉑療法及 fluorouracil 化學治療（以下簡稱 pembrolizumab 合併化療）作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量（CPS） $\geq$ 1 成人病人的第一線治療，並限制 pembrolizumab 給付兩年即需停藥，上述建議僅適用於廠商已經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案（PAS）提供 pembrolizumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價供應藥品。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda[®]（以下簡稱本品）與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)且 PD-L1 表現量 CPS 1-19 病人的第一線治療，建議者推估未來五年（民國 114 年至民國 118 年）本品治療組合使用人數約為第一年 695 人至第五年 736 人，本品治療組合年度藥費為第一年 5.58 億元至第五年 5.91 億



元，扣除被取代藥費後，對健保財務影響約為第一年 1.84 億元至第五年 1.95 億元。

- (二) 本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性，故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（民國 114 年至民國 118 年）本品治療組合使用人為第一年 754 人至第五年 799 人，本品治療組合年度藥費為第一年 6.05 億元至第五年 6.41 億元（本品新增年度藥費為第一年 5.95 億元至第五年 6.31 億元，合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元），扣除被取代藥費後，對健保財務影響約為第一年 2 億元至第五年 2.12 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料[○]

	本案藥品	參考品 1
商品名	Keytruda	Erbitux
主成分/含量	Pembrolizumab；25 mg/mL	Cetuximab；5 mg/mL
劑型/包裝	注射劑，100mg/4mL 小瓶裝	注射劑，20 毫升小瓶裝
WHO/ATC 碼	L01FF02	L01FE01
主管機關許可適應症	1. 與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。 2. 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]之病人的第一線治療藥物。 3. 單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥1]的病人。	1. 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌病人。 2. 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人。
此次建議健保給付之適應症	與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。	
健保給付條件	擬訂中	限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞

[○] 僅摘錄頭頸部鱗狀細胞癌相關內容

		癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。(完整給付規定呈現於附錄三)
健保給付價	49,334 元 (25 毫克/毫升，4 毫升)	5,698 元 (5 毫克/毫升，20 毫升)
仿單建議劑量與用法	每三週一次 200 毫克或每六週一次 400 毫克 (連續靜脈輸注 30 分鐘)，如果是在同一天給藥，於進行化學療法之前先投予 Keytruda。	1. 每週劑量 - 起始劑量：每平方公尺體表面積 400 毫克 (400 mg/m²) 的靜脈輸注時間是 120 分鐘； - 後續劑量：每平方公尺體表面積 250 毫克 (250 mg/m²)，每週一次輸注 60 分鐘。 2. 每兩週劑量 - 初始及後續劑量：每平方公尺體表面積 500 毫克 (500 mg/m²)，每 2 週一次靜脈輸注 120 分鐘。 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，必須在輸注 cetuximab 一小時之後，才能給予 platinum 類之化學療法。
療程	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。	建議給予至疾病惡化；另根據給付規定，總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。
每療程花費	98,668 元/每三週	依照仿單建議用法用量且設定體表面積為 1.7 m ² ，起始劑量為第一週 680 毫克，約為 39,886 元/週；後續劑量為每週 425 毫克，約為 28,490 元/週。
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		

其他考量因素，請說明：	
-------------	--

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	於民國 109 年 12 月 22 日公告，建議有條件給付 pembrolizumab 用於轉移性或無法切除的復發性 HNSCC 第一線治療，作為單獨使用於腫瘤 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 之病人，或合併<u>鉑類化療, 5-FU</u>於不論 PD-L1 表現量之病人，並且須符合： 1. 成本效益改善至可接受程度、財務影響降低至可收載程度。 2. 應持續使用至確認疾病惡化、或無法耐受的毒性發生，或至多 35 個治療週期（約兩年），視何者先發生。
PBAC (澳洲)	於民國 111 年 3 月公告，建議 pembrolizumab 給付用於復發或轉移性 HNSCC 的一線治療，病人可單獨使用 pembrolizumab (CPS 需≥ 20)，或者合併 <u>pembrolizumab, 含鉑類化學治療</u> (CPS 條件不設限)。治療需符合以下給付條件： • 確認病人屬於局部晚期階段且無法透過局部治療痊癒。 • 不得在復發或轉移階段接受過全身性治療再開始使用本案藥物進行治療。 • 如果病人先前在局部晚期階段接受過全身性治療，完成治療後的 6 個月內不得出現疾病復發。 • 病人體能狀態分數 (performance status) 必須為 0 或 1。 • 以下治療擇一使用： A. 單獨使用 pembrolizumab，且病人腫瘤的 CPS ≥ 20。 B. Pembrolizumab 併用含鉑化療，除非有禁忌症或無法耐受。 • 病人須每 3 週接受一次治療，最多可重複開立 6 次處方（或每 6 週接受一次治療，最多可重複開立 3 次處方）。治療期間至多 24 個月，且一生僅補助一次。 藥物使用建議：在免疫治療初始的幾個月內，部分病人會出現短暫性腫瘤增大，隨後才出現疾病緩解；當懷疑疾病惡化時，應在 4 週後進行確認性檢查。
NICE (英國)	於民國 109 年 11 月 25 日公告，未建議 pembrolizumab 合併化學治療之情境，僅建議給付 pembrolizumab 單獨使用於治療先前未接受過治療的轉移性或無法切除之復發 HNSCC 成人，且病人腫瘤的 PD-L1 表現須為 CPS ≥ 1。病人若經連續治療 2 年即停

	止給付，或疾病惡化即須提早停用。以及，廠商須依商業協議的折扣提供 pembrolizumab。NICE 評估認為，由於 pembrolizumab 合併化學治療相較於單獨使用 pembrolizumab 在治療源於口腔內或口腔外 HNSCC 的成本效益估計上，皆高出 NICE 所能接受的範圍，因此不建議給付。
--	--

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

【吉舒達注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 10 月 04 日

前言：

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

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

一、背景說明

建議者曾於 2020 年 11 月向健保署申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「單用或合併化學治療（以下簡稱化療），作為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC^d 病人的第一線治療藥物，且進一步限縮單用的病人須 CPS^e ≥ 20，合併化療的病人則須 CPS 1 至 19」[1]。該案於 2021 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共同擬訂會議）進行審議，結論為倘若建議者同意簽訂其他藥品給付協議，則同意擴增本品單獨使用於 CPS ≥ 20 之病人，惟後續建議者與衛生福利部中央健康保險署之協商未達共識，故給付並未生效。

建議者於 2023 年 3 月再次申請擴增適應症：「單獨使用於轉移性或無法切除之復發性 HNSCC（不含鼻咽癌）且 CPS ≥ 20 之第一線治療」[2]，該案經 2023 年 10 月共同擬訂會議討論，結論為同意擴增本案藥品用於「先前未曾接受全身

^d 有些文獻或參考資料會簡稱頭頸部鱗狀細胞癌為 SCCHN (squamous cell carcinoma of the head and neck)，為求前後一致，本報告統一簡稱為 HNSCC。

^e 綜合陽性分數 (combined positive score, CPS) 用以呈現病人腫瘤細胞之細胞程式死亡-配體 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) 表現量。定義為細胞膜 PD-L1 染色陽性的細胞數 (包括腫瘤細胞、淋巴細胞和巨噬細胞) 除以活的腫瘤細胞數後，再乘以 100。

性治療且無法手術切除之復發性或轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌成人患者（PD-L1 表現 CPS $\geq$ 20）」，並於同年 12 月給付生效（給付規定詳見附錄二）。

此次，建議者於 2024 年 7 月來函，再次申請本案藥品之給付條件擴增，以本案藥品之許可適應症「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）病人的第一線治療藥物」為基礎，建議給付條件為「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且病人之生物標記表現 CPS 1-19 之第一線治療」。有關現行 pembrolizumab 用於 HNSCC 之一線治療之給付情形簡要彙整於表三。本報告以建議修訂藥品健保給付條件格式呈現評估結果，俾供後續審議會議參考。

表三、Pembrolizumab 用於 HNSCC 第一線治療建議擴增給付範圍

PD-L1 表現量	CPS $\geq$ 20	CPS 1 至 19
pembrolizumab 單獨使用	健保已給付 (2023/12/1 生效)	健保未給付
pembrolizumab 合併化療	健保未給付	本次建議擴增給付範圍

二、疾病治療現況

頭頸癌（head and neck cancer）占美國所有癌症的 4%[3]，2022 約有 66,470 例新診斷病人及 15,050 例死亡病例，通常在診斷時已經處於局部晚期，並常接受多種治療方法，包括手術治療、放射治療和／或化學治療，化學治療的選擇取決於多種因素，與先前使用治療與腫瘤部位有關。

大多數的頭頸癌源於上呼吸道的黏膜，最主要為鱗狀細胞癌[4]，頭頸癌分布於頭部及頸部，可分為五個區域：

口腔	包含嘴唇、頰黏膜、上下牙齦、白齒後區域
咽部	咽部分為口咽、鼻咽、下咽 ・ 口咽：分為扁桃腺、舌根、軟顎、後咽壁 ・ 鼻咽：鼻腔後方管狀通道 ・ 下咽：分為梨狀窩、喉嚨後部表面、環狀軟骨後區域、下咽後壁及側壁
喉部	分為聲門上區、聲門區、聲門下區
鼻腔、副鼻竇	包含上頷竇、篩竇、蝶竇、額竇
主要唾腺	包含腮腺、頷下腺、舌下腺

根據 2021 年癌症登記年報顯示[5]，口腔、口咽及下咽惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 6.74%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 6.57%。發生率的排名於男性為第 3 位、女性為第 15 位；死亡率的排名於男性為第 4 位、女性為第 15 位。主唾液腺惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.25%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.20%。鼻咽惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 1.20%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 1.27%。鼻腔、副竇、中耳及內耳惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.22%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.16%。喉惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.65%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.50%。

復發或轉移性頭頸鱗狀細胞癌病人的預後通常較差[6]，存活期中位數為 6 至 15 個月，取決於病人和疾病相關因素，大多數患有轉移性或晚期復發性頭頸癌病人都需要全身性治療，而全身性治療的選擇受到多種臨床因素影響，包含病人合併症狀、體能狀態、過往治療與病理特徵（如 PD-L1 表現量）。全身性的治療包含免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors, ICIs）、細胞毒性化學治療（conventional cytotoxic chemotherapy）、分子標靶藥物（molecularly targeted agents），可做為單一藥物治療也可以合併使用。

根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2024 年第四版的頭頸部癌症指引中[7]，針對復發性、無法切除或轉移性之非鼻咽頭頸部癌症，第一線全身性治療之完整建議如表四所示：

表四、NCCN 指引針對復發、無法切除或轉移性（無法手術或不能放射治療）之非鼻咽頭頸部癌症之第一線全身性治療建議^f

第一線：首選治療
- 合併 <u>pembrolizumab</u>, 含鉑類化療（<u>cisplatin</u> 或 <u>carboplatin</u>）, 5-FU^g（category 1） - 單用 pembrolizumab（腫瘤的 PD-L1 表現為 CPS$\geq$1）（category 1）
第一線：其他推薦治療
複方組合： - 合併 <u>cetuximab</u>, 含鉑類化療（<u>cisplatin</u> 或 <u>carboplatin</u>）, 5-FU（category 1） - 合併 <u>cetuximab</u>, <u>cisplatin</u> - 合併含鉑類化療（<u>cisplatin</u> 或 <u>carboplatin</u>）, taxane 類化療（<u>docetaxel</u> 或 <u>paclitaxel</u>） - 合併 <u>cisplatin</u>, 5-FU

^f 此表格沒有備註證據與共識等級者，皆為 category 2A。Category 1 表示基於高等級的證據，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2A 表示基於較低等級的證據，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2B 表示基於較低等級的證據，NCCN 有共識認為此介入適當。

^g 5-FU 為全名為 5-fluouracil，5-氟尿嘧啶

- 合併 <u>cetuximab</u>, 含鉑類化療 (cisplatin 或 carboplatin), taxane 類化療 (docetaxel 或 paclitaxel) - 合併 <u>pembrolizumab</u>, 含鉑類化療 (cisplatin 或 carboplatin), taxane 類化療 (docetaxel 或 paclitaxel)
單一藥物：cisplatin、carboplatin、paclitaxel、docetaxel、5-FU、methotrexate (MTX)、cetuximab、capecitabine、afatinib (僅用於後線治療，如鉑類治療後惡化，category 2B)
第一線：特殊情境下可用的治療
鱗狀細胞癌
- 合併 <u>cetuximab, nivolumab</u> - 合併 <u>cetuximab, pembrolizumab</u>
- 合併 <u>paclitaxel, cetuximab</u> - 合併 <u>docetaxel, cetuximab</u> (category 2B)
若用於 MSI-H、dMMR 或 TMB-H ≥ 10 mut/Mb 的腫瘤^h：pembrolizumab
合併 <u>cisplatin, pemetrexed</u> (PS 為 0 或 1) (category 2B)
合併 <u>gemcitabine, paclitaxel</u> (category 2B)
合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u> (需 CPS ≥ 20 且只用於第一線) (category 2B)
用於 HER-2 陽性 (IHC3+) 實質固態瘤：fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (沒有其他合適替代治療選擇時) (category 2B)

歐洲腫瘤醫學會 (European society for medical oncology, ESMO) 於 2020 年發表「口腔、喉部、口咽及下咽鱗狀細胞癌臨床診療及追蹤指引」，然考慮到亞洲病人頭頸癌潛在的種族差異，韓國腫瘤醫學會與 ESMO 於 2021 年召開會議，並與代表韓國、中國、印度、日本、馬來西亞、新加坡、台灣等的腫瘤學會專家在治療 HNSCC (不包含鼻咽癌) 病人達成之共識，本報告參考 ESMO 於 2021 年 11 月發表泛亞洲版指引 (Pan-Asian adaptation) [8]，針對治療無法接受根治性放射治療或手術的轉移性或復發 HNSCC 病人，完整治療建議如表五所示：

^h MSI-H: microsatellite instability-high: 微衛星體高度不穩定性。dMMR: defective mismatch repair: 核酸錯配修復酵素喪失。TMB-H: tumor mutational burden: 高腫瘤突變負荷量。

表五、ESMO 泛亞洲版指引針對無法接受根治性放射治療或手術的轉移性或復發 HNSCC 之第一線建議治療

1. 過去 6 個月內未接受過含鉑類化療，且腫瘤 PD-L1 為陽性 (CPS≥1)		
標準治療	證據 ⁱ 及建議 ^j 等級	ESMO-MCBS v1.1 ^k
單用 pembrolizumab	I ; A	4
合併 pembrolizumab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	4
其他選擇	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
具免疫療法之禁忌症且適合鉑類治療：合併 cetuximab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	3
具免疫療法之禁忌症且不適合鉑類治療：單用 MTX、單用 taxane 類化療，或 cetuximab 和／或最佳支持治療	III ; C	-
2. 過去 6 個月內未接受過含鉑類化療，且腫瘤 PD-L1 未評估		
標準治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
合併 pembrolizumab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	4
其他選擇	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
具免疫療法之禁忌症且適合鉑類治療：合併 cetuximab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	3
具免疫療法之禁忌症且不適合鉑類治療：單用 MTX、單用 taxane 類化療，或 cetuximab 和／或最佳支持治療	III ; C	-
3. 過去 6 個月內未接受過含鉑類化療，且腫瘤 PD-L1 為陰性		
標準治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
合併 cetuximab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	3
其他選擇	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
合併 pembrolizumab, 含鉑類化療, 5-FU	I ; A	4

ⁱ 證據等級 (levels of evidence)：由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好（偏誤可能性低）的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤（方法學品質較低）的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

^j 建議等級 (grades of recommendation)：有 A 至 E 共 5 類，A 表示具有強烈證據顯示其有顯著臨床效益，強烈建議；B 表示具有強烈或中等的療效證據，但臨床效益有限，一般推薦；C 表示療效或效益的證據不足，沒有大於風險或缺點（不良事件、成本等），可選擇；D 表示中等證據反對其療效或顯示有不良事件，一般不推薦；E 表示強烈證據反對其療效或顯示有不良事件，永不推薦。

^k 全名為 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小。針對非根治性的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，有 4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。

合併 <u>cetuximab, cisplatin, taxane 類化療</u>	II ; B	-
合併 <u>cetuximab, carboplatin, paclitaxel</u>	II ; B	-
具免疫療法之禁忌症且不適合鉑類治療：單用 MTX、單用 taxane 類化療，或 cetuximab 和／或最佳支持治療	III ; C	-

綜上所述，NCCN 指引和 ESMO 指引皆建議單用 pembrolizumab 或合併 pembrolizumab, 含鉑類化療, 5-FU 於無法切除、無法接受放射治療之復發或轉移性 HNSCC 病人且 CPS $\geq$ 1 的第一線治療。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

Pembrolizumab 是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的單株抗體，源自人類的單株抗體 IgG4¹免疫球蛋白；pembrolizumab 是以重組中國倉鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞株生產的。

PD-1 配體 (PD-L1 與 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 結合會抑制 T 細胞增生作用及細胞激素生成作用。在某些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，而透過此路徑傳遞訊息則會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視作用。Pembrolizumab 是一種單株抗體，會與 PD-1 結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用，解除由 PD-1 路徑所媒介的免疫反應 (包括抗腫瘤免疫反應) 抑制作用。在同源小鼠腫瘤模型試驗中，阻斷 PD-1 的活性會降低腫瘤生長[9]。

本案藥品經衛生福利部核可用於 HNSCC 適應症為「1.與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 病人的第一線治療藥物」、「2.單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數 (CPS) $\geq$ 1]之病人的第一線治療藥物」、「3.單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數 (CPS) $\geq$ 1]的病人」[10]。本次建議者申請擴增健保給付範圍為「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌) 病人的第一線治療，且病人之生物標記表現所檢測之 PD-L1 表現量須為 CPS 介於 1 至 19」。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

¹ Immunoglobulin G4

經於世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）網站之 ATC/DDD Index 頁面查詢[11]，本案藥品 pembrolizumab 之 ATC 代碼為 L01FF02，其分類屬於 L01FF PD-1/PD-L1 抑制劑。本案藥品以外同屬 L01FF 的其他藥品有以下 12 項成分：nivolumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislevlizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab 及 toripalimab。上述 PD-1/PD-L1 抑制劑目前於我國健保可給付於 HNSCC 的藥品除了本案藥品，尚有 nivolumab，其給付範圍為「先前已使用過鉑類化療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC（不含鼻咽癌）成人患者，nivolumab 之 PD-L1 表現量需為 TC^m ≥10%」。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁[10]，以「頭頸部鱗狀細胞癌」、「頭頸部癌」、「頭頸癌」、「頭部癌」、「頸部癌」、「口腔癌」、「口咽癌」、「下咽癌」、「喉癌」、「惡性腫瘍」、「惡性腫瘤」作為適應症之關鍵字，並限制許可證種類為「藥品」且註銷狀態為「未註銷」進行查詢，並同步對照前述 NCCN 指引、ESMO 泛亞洲版指引及現行健保藥品給付規定，本報告認為目前於我國健保可用於「轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 第一線治療」的藥品有本案藥品 pembrolizumab、cetuximab、tegafur、tegafur/uracil、bleomycin、cisplatin、methotrexate、5-fluorouracil、etoposide，各藥品與 HNSCC 相關之資訊整理於表六，各藥品完整健保給付規定呈現於附錄三。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 （僅列頭頸癌相關適應症）	劑型	單位含 量	健保現行給付條件 （完整給付規定呈現於 附錄三）
單株抗體				
L01FF02 Pembrolizumab 本案藥品	1. 與含鉑化療及 fluorouracil 併用，做為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 病人的第一線治療藥物。 2. 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 CPS ≥1 之病人	注射劑	25 mg/mL	1. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 2. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC（不含鼻咽癌）成人患者。

^m TC 為腫瘤細胞（tumor cell）之縮寫，評估 PD-L1 於腫瘤細胞上的表現量。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅列頭頸癌相關適應症)	劑型	單位含 量	健保現行給付條件 (完整給付規定呈現於 附錄三)
	的第一線治療藥物。 3. 單獨使用，治療在使用含鉑化療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 CPS ≥ 1 的病人。			3. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
L01FE01 Cetuximab	1. 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌病人。 2. 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人。	注射劑	5 mg/mL	限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。
化學治療				
L01BC03 Tegafur	頭頸部癌(食道癌、頸部癌)症狀之緩解	膠囊劑	200 mg/cap	已收載，tegafur 單方未訂定給付規範
L01BC53 Tegafur/uracil	頭頸部癌	膠囊劑	100/224 mg/cap	頭頸部鱗狀上皮癌
L01DC01 bleomycin	頭、頸部癌(上顎癌、舌、口唇、咽喉、口腔等癌)	注射劑	15 mg	已收載，未訂定給付規範
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑	注射劑	1 mg/mL	已收載，未訂定給付規範
L01BA01 Methotrexate (MTX)	抗惡性腫瘍	注射劑	25、100 mg/mL	已收載，未訂定給付規範
L01BC02 Fluorouracil (5-FU)	消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解	注射劑	50 mg/mL	已收載，未訂定給付規範
L01CB01 Etoposide	抗癌症	注射劑	20 mg/mL	已收載，未訂定給付規範
		軟膠囊劑	50 mg/cap	

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2020 年 12 月 22 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月 25 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2020 年 9 月 7 日公告。
	Cochrane library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 8 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [12]

1. 建議內容

委員會有條件給付 pembrolizumab 用於轉移性或無法切除的復發性 HNSCC 第一線治療：單獨使用於腫瘤腫瘍 PD-L1 表現為 CPS $\geq$ 1 之病人，或合併含鉑類化療, 5-FU於不論 PD-L1 表現量之病人。給付條件為：(1) 成本效益改善至可接受的程度、財務影響降低至可收載程度；(2) Pembrolizumab 應持續使用至疾病惡化、或無法耐受的毒性，或最多 35 個治療週期ⁿ（約兩年），以三者先發生為準。

2. 建議理由

與合併 cetuximab, 含鉑類化療, 5-FU 相比，單用 pembrolizumab 於腫瘤 PD-L1 表現為 CPS $\geq$ 1 之轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人，或 pembrolizumab 併用化療於不論 PD-L1 表現量之病人，皆有淨臨床效益。相較於前者，後兩者在整體存活期（overall survival, OS）具統計上顯著且臨床上有意義的改善、有可接

ⁿ Pembrolizumab 於 HNSCC 的使用劑量為 200 mg 靜脈輸注 30 分鐘以上，給藥頻率為每三週一次。

受的副作用、更好治療選擇的需求，且似乎較能維持生活品質 (quality of life, QoL)。

此外，委員會提到 cetuximab 併用化療，因為尚未獲得加拿大衛生部 (Health Canada) 許可，因此並不適用於大多數加拿大病人。委員會同意臨床指導小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 的觀點，將 KEYNOTE-048 試驗 (以下簡稱 KN048) 中單用 pembrolizumab 或併用化療的療效外推至適合接受第一線鉑類雙藥化學治療的病人是合理的。委員會了解 HNSCC 對病人的 QoL 有重大的負面影響，並總結單用 pembrolizumab 或併用化療能為病人帶來以下價值：OS 改善、可處理的副作用、似乎可維持 QoL、提供額外治療選項。

3. 參考品

加拿大最常用於 HNSCC 的第一線標準治療通常包含：合併 cisplatin, 5-FU、合併 carboplatin, 5-FU 或合併 carboplatin, paclitaxel。根據各項試驗結果，以鉑類雙藥化療的 OS 中位數範圍為 5.0 至 8.7 個月。

4. 主要療效證據

KN048 為一項隨機分派、多國、開放性作業的第三期試驗，針對的是轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人的第一線治療，介入組為單用 pembrolizumab (PEMB-mono 組) 或合併 pembrolizumab, 含鉑類化療, 5-FU (PEMB-chemo 組)，對照組為合併 cetuximab, 含鉑類化療, 5-FU (CET-chemo 組)，比較其相對療效及安全性。KN048 對於主要療效分析提出 14 個假說，在治療意向 (intention-to-treat, ITT) 族群、CPS $\geq$ 1 之病人以及 CPS $\geq$ 20 之病人等三個族群比較介入組與對照組的共同主要療效指標，即 OS 和無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。

委員會認為 KN048 試驗整體而言執行良好。與 CET-chemo 組相比，PEMB-mono 組在 CPS $\geq$ 1 次族群、PEMB-chemo 組在 ITT 族群的 OS 皆具有統計上顯著且臨床上有意義的差異；長達四年追蹤的探索性分析結果亦顯示 OS 的效益在整體試驗族群和次族群 (即 CPS $\geq$ 1 和 CPS $\geq$ 20) 皆有持續維持。委員會指出，不是所有 OS 分析皆滿足比例風險 (proportional hazard) 假設，這對試驗結果帶來一些不確定性，但此現象在癌症的免疫治療試驗經常能觀察到，可能是由於免疫治療的作用機轉，造成臨床效果延後顯現。與 CET-chemo 組相比，不論 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組，在 PFS 和客觀反應率 (objective response rate, ORR) 均未顯示出具有統計學或臨床意義的好處。委員會同意 CGP 的觀點，即在實體腫瘤的免疫治療試驗中，PFS 和 ORR 均尚未被驗證能作為 OS 的替代指標。

安全性部分，幾乎所有受試者於試驗中都經歷至少一次治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE)，相較於 CET-chemo 組與 PEMB-chemo 組，PEMB-mono 組通常具有較好的安全性，3 至 5 級 TEAE、嚴重的 TEAE

和藥物相關的不良事件 (drug-related adverse events, AEs) 比例較少，因 AEs 而調整劑量 (包含劑量減少、藥物中斷、退出使用藥物) 的病人亦明顯較少。PEMB-mono 組最常回報的任何等級 TEAE 包含疲勞、甲狀腺機能低下、皮疹和搔癢；CET-chemo 組與 PEMB-chemo 組最常回報的任何等級 TEAE 有貧血、噁心、嗜中性白血球減少和疲勞。委員會同意 CGP 和臨床醫師的意見並總結，與 CET-chemo 組相比，PEMB-mono 組與 PEMB-chemo 組的安全性問題都可以處理，且沒有新的安全性顧慮。

病人通報結果 (patient-reported outcomes, PROs) 顯示，整體的 QoL 分數^o 從基期至第 15 週變化量皆不具有臨床意義，介入組與對照組之間亦無有意義的差異。總體而言，委員會同意 PEMB-mono 組與 PEMB-chemo 組可能不會對受試者的 QoL 有危害。然而，由於 PROs 的數據未經多重檢定 (multiple testing) 校正，且為探索性指標，因此委員會表示這些結果必須謹慎解讀。

由於缺乏 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療的直接比較結果，且含鉑複方化療為加拿大當時第一線標準治療，委員會考慮了廠商提交的網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 結果，其中包含 PEMB-mono 組和 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療的比較。委員會認同 CDA-AMC 方法學團隊指出的限制，並同意關鍵問題為各研究族群間的異質性以及一些試驗的 OS 數據尚未成熟。委員會告誡不應從 NMA 的結果，就得出結論認定 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療相比的療效差異程度。然而，委員會同意 CGP 的觀點，因為 cetuximab 併用化療已在第三期臨床試驗被證實比含鉑複方化療有更好的療效，將 KN048 中 PEMB-mono 組和 PEMB-chemo 組的療效外推至使用含鉑複方化療的病人是合理的。

5. 其他臨床實務相關考量

CGP 之報告中共收集並提供三位臨床醫師的意見，所有臨床醫師均同意應將單用 pembrolizumab 或併用化療給付於轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人的第一線治療。臨床醫師表示是否併用化療，取決於病人的 CPS 狀態，CPS>1 的病人可以單用 pembrolizumab 治療，而 CPS<1 的病人可使用 pembrolizumab 合併化療。然而，臨床醫師指出病人的共病和年齡也應在選擇治療方式時納入考量。

^o 整體的 QoL 分數包含歐洲癌症研究與治療組織生活品質核心問卷 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30) 的整體健康狀態及生活品質分數 (global health and quality of life scale)、EORTC QLQ 頭頸模組 (Head and Neck Module, H&N35) 的疼痛及吞嚥分數。EORTC QLQ-C30 共有 30 道題，其中第 29 題及第 30 題分別是過去 7 天病人的整體健康和品質生活，兩道題皆從 1 分 (非常差) 至 7 分 (極好) 中選擇一個整數；其他題目還有日常生活功能的面向和癌症相關的全身性症狀等。EORTC QLQ-H&N35 共有 35 道與頭頸癌症相關的題目，例如特定部位的疼痛和吞嚥能力，亦是回顧過去 7 天，每題從 1 分 (not at all) 至 4 分 (very much) 中選一個整數，與症狀相關的題目得分越高，表示該症狀越明顯。

所有醫師皆強調給付 PD-L1 檢測的重要性，因為它可以識別出適合單用的病人，能最大程度地降低因化療而產生的毒性。臨床醫師認為 pembrolizumab 的禁忌症為有嚴重自體免疫疾病的病人和有進行實體器官移植的病人。臨床醫師描述可能的治療順序如下：若第一線單用 pembrolizumab，則第二線可選擇含鉑化療；若第一線使用 pembrolizumab 合併化療，則第二線將會是非鉑類化療。不適合或無法耐受含鉑化療的病人可能會接受 pembrolizumab 或 nivolumab，因為目前沒有證據顯示何種較優。臨床醫師指出可考慮在使用 pembrolizumab 兩年後再次使用，然而再治療的證據仍有限。

關於省諮詢小組(provincial advisory group, PAG)針對實際執行層面的問題，委員會的回應整理如附錄四，並僅摘述未於前文討論且與本案相關的內容。

6. 病友團體意見或倫理相關議題

HNSCC 病友團體表示主要的症狀包括了頸部疼痛不適、呼吸困難、咳嗽、咀嚼與吞嚥困難以及對社交生活和情緒負面的影響（焦慮、抑鬱、恐慌發作和害怕復發）；病人對於治療的期望為提高療效、改善副作用和提升生活品質，部分病人指出與現行可用的 HNSCC 治療相比，使用 pembrolizumab 的疲勞程度較低，治療期間能夠繼續日常活動。整體來說，病人重視 HNSCC 新的治療方法，期待提高療效、改善副作用、提升生活品質及增加治療選擇。

(二) PBAC（澳洲）[13]

1. 建議內容

委員會建議 pembrolizumab 給付用於復發或轉移性 HNSCC 的一線治療，病人可單獨使用 pembrolizumab (CPS 需 ≥ 20)，或者合併 pembrolizumab, 含鉑類化學治療 (CPS 條件不設限)，詳細給付條件如表七呈現^P。

表七、PBAC 建議於 PBS 給付清單 pembrolizumab 內容

適應症：復發或轉移性的鱗狀上皮細胞癌，位於口腔、咽部、喉部
1. 起始治療需符合以下給付條件： (1) 確認病人屬於局部晚期階段且無法透過局部治療痊癒。 (2) 不得在復發或轉移階段接受過全身性治療再開始使用本案藥物進行治療。 (3) 如果病人先前在局部晚期階段接受過全身性治療，完成治療後的 6 個月內不得出現疾病復發。

^P 本案經歷三次討論，於 2020 年 11 月不建議給付，2021 年 11 月的評估結果為推遲決議，最終於 2022 年 3 月建議納入給付。

- (4) 病人體能狀態分數 (performance status) 必須為 0 或 1。
- (5) 以下治療擇一使用：
- A. 單獨使用 pembrolizumab，且病人腫瘤的 CPS $\geq$ 20。
- B. Pembrolizumab 併用含鉑化療，除非有禁忌症或無法耐受。
- (6) 在此限制下，治療總計量不得超過 7 劑^q。

藥物使用建議：在免疫治療初始的幾個月內，部分病人會出現短暫性腫瘤增大，隨後才出現疾病緩解；當懷疑疾病惡化時，應在 4 週後進行確認性檢查。

2. 持續性治療需符合以下條件：

- (1) 病人必須曾以此適應症接受過 pembrolizumab 的給付。
- (2) 在此適應症接受 pembrolizumab 治療時，疾病沒有惡化。
- (3) 與起始治療相加後，總治療週期不得超過 35 次，或治療期間至多 24 個月，以何者先發生為準^r。

2. 建議理由

- (1) 委員會認為接受 pembrolizumab 單獨治療的病人，要求 CPS $\geq$ 20 是合適的。委員會指出，於試驗結果觀察到 CPS $\geq$ 1 病人單用 pembrolizumab 的好處，可能是來自於 CPS $\geq$ 20 次族群的療效；因此，將單用 pembrolizumab 的給付條件限縮於 CPS $\geq$ 20，可解決先前對於 CPS 1 至 19 病人單獨治療臨床有效性的擔憂，以及用於 CPS 偽陽性病人可能出現更差效果的顧慮。
- (2) 委員會注意到 MSAC 的建議，指出約有 40 至 50% 的病人 CPS $\geq$ 20，其中約有 5% 至 10% 會快速惡化，需以 pembrolizumab 併用化療來治療。根據澳洲廠商 (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd) 提供的數據，在 CPS $\geq$ 1 族群以及所有族群 (無論 PD-L1 狀態如何)，pembrolizumab 併用化療優於單獨第一線化療；且根據 KN048 試驗的結果，不可能得出 CPS <1 病人無法從 pembrolizumab 併用化療獲益的結論。
- (3) 雖然 PBS 給付限制部位於口腔、咽部以及喉部的復發或轉移性 HNSCC 病人，但澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的許可適應症沒有限制這些部位 (即可能包含鼻咽)；但由於病因不同，臨床醫師不太可能用 pembrolizumab 治療鼻咽癌病人。

3. 參考品

澳洲對於復發或轉移性 HNSCC 病人的標準治療為合併 carboplatin 或

^q 現行澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 公告的給付規範之療程數微調為：病人須每 3 週接受一次治療，最多可重複開立 6 次處方 (或每 6 週接受一次治療，最多可重複開立 3 次處方)。

^r 現行澳洲藥品給付計畫 (PBS) 公告給付規範的療程時間規範微調為：治療期間至多 24 個月，且一生僅補助一次。

cisplatin, 5-FU。如果單獨使用 pembrolizumab 會取代標準治療，而合併 pembrolizumab, 化療作為一線治療由於 PBS 給付關係會取代二線治療的 nivolumab，所以 PBAC 認為比較品應為 carboplatin 或 cisplatin, 5-FU 與 nivolumab。

4. 主要療效證據

樞紐試驗為 KN048，而除了樞紐試驗資料，澳洲廠商另提交 4 年追蹤結果。由於澳洲的第一線標準治療是含鉑化療複方，因此廠商以 KN048 的 CET-chemo 組作為含鉑化療複方的替代，並以 KN048 與 EXTREME 試驗^s的間接比較當作支持性數據。

儘管 KN048 為開放式作業，但因整體存活期為客觀測量指標，所以對於整體存活期指標的偏差風險仍低，KN048 的計劃書歷經多次修改，包括：

- (1) 整體存活期從次要療效指標轉為主要療效指標。
- (2) PD-L1 陽性的判斷標準從 TPS 變更為 CPS，但整個試驗過程都是以 TPS 進行隨機分層 ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$)。
- (3) 依照初期試驗的結果，新增假設檢定：在 PD-L1 陽性次族群 ($CPS \geq 1$ 及 $CPS \geq 20$) 中，PEMB-chemo 組相較於 CET-chemo 有更好 PFS 及 OS 的假設。
- (4) 更新了統計方法、統計檢定力、樣本數的計算、多重檢定策略^t及分析計畫。
- (5) 計劃書基於過去試驗曾規劃受試者納入條件為強陽性的 PD-L1 表現 ($TPS \geq 50\%$)，但隨後就修改為 $CPS \geq 1$ 及 $CPS \geq 20$ 的整體存活期及無惡化存活期，因此並沒有實際執行。

根據澳洲廠商重新提交的 KN048 分析結果，PEMB-chemo 組相較於 CET-chemo 組於 ITT 族群和 $CPS \geq 1$ 族群中均顯著降低死亡風險，但在 $CPS < 1$ 族群中則未觀察到；然 PBAC 亦提到於 KN048 試驗的次族群分析中， $CPS < 1$ 的受試者太少，亦無法得出 PEMB-chemo 組對此次族群無效的結論。

PBAC 結論認為，根據 KN048 試驗，於整體族群中 (不論 CPS 狀態)，PEMB-chemo 組相對於一線單獨使用化療具有優越性，且可能 CPS 越高，效果越好；然而，PBAC 亦認為，對於 $CPS \geq 1$ 和 ITT 族群，相對於目前的標準治療之臨床獲益程度仍具不確定性。在安全性方面，PEMB-chemo 組則可能相較於單獨使用化學治療差。

^s EXTREME 試驗[14]的受試者為未治療的復發或轉移性 HNSCC，介入組為合併 cetuximab, cisplatin 或 carboplatin, 5FU，對照組為合併 cisplatin 或 carboplatin, 5FU。

^t KN048 共有 14 個主要假設，有些假設是同時檢定，有些假設則是次序檢定 (即假設 1 通過檢定，才接續檢定假設 2 和 3)。

5. 其他臨床實務相關考量

在起始免疫治療的最初幾個月，一些病人可能會發生短暫腫瘤加劇，隨後才產生治療反應。當懷疑是否為疾病惡化時，應於事件發生後至少 4 週再透過影像學掃描確認。

6. 病友團體意見或倫理相關議題

根據 PBS 的消費者意見 (Consumer Comments)，這些意見描述了頭頸部鱗狀細胞癌對於樣貌外觀、呼吸、說話以及飲食造成極其嚴重的影響。有意見指出 pembrolizumab 的試驗結果看起來很有希望，但病人因費用昂貴而無法取得治療。

PBAC 注意到澳洲皮膚科學會、澳洲頭頸癌學會及澳洲罕見癌症組織，對於 pembrolizumab 的支持，這些團體也指出，頭頸癌治療對於病人的身體與心理健康有深遠的影響。與標準治療相比，免疫療法被認為是有效且有更好的耐受性，其中澳洲頭頸癌學會表示，在過去頭頸癌最常見的原因是吸菸和飲酒，但如今在澳洲許多頭頸癌是由其他原因引起，包含人類乳突病毒 (human papilloma virus, HPV)，這會影響相對年輕、健康、不吸菸的男性和女性。澳洲腫瘤組織 (Medical Oncology Group of Australia)，也對 pembrolizumab 表示支持，並依據 KN048 的結果，將其列於 PBS 應最優先給付的類別。

(三) NICE (英國) [15]

1. 建議內容

建議給付 pembrolizumab 用於治療先前未接受過治療的轉移性或無法切除之復發 HNSCC 成人，且病人腫瘤的 PD-L1 表現須為 CPS ≥ 1 。給付條件有三項：pembrolizumab 必須單用、連續治療 2 年即停止給付或疾病惡化即須提早停用、廠商須依商業協議的折扣提供 pembrolizumab。

2. 建議理由

臨床試驗證據顯示，若 HNSCC 病人的 CPS ≥ 1 且其腫瘤原發部位在口腔內，單用 pembrolizumab 的療效至少與 cetuximab 併用化療相當，且整體成本較低。若病人腫瘤的原發部位為口腔外，單用 pembrolizumab 的療效比單用化療佳。雖然整體成本較高，但成本效益估計值會落在 NICE 認為 NHS 資源可接受的範圍內；因此，兩種不同原發部位的 HNSCC 皆建議給付單用 pembrolizumab。

而合併 pembrolizumab，化療相較於單用 pembrolizumab 的成本效益估計結果，在治療兩種不同原發部位的 HNSCC 皆高出 NICE 認為 NHS 資源可接受的

範圍，因此不建議給付。

3. 參考品

轉移性或無法切除之復發 HNSCC 的治療取決於腫瘤的原發部位。若原發部位在口腔內，則通常治療首選為合併 cetuximab, platinum 類化療, 5-FU；若原發部位在口腔外，則通常以合併 platinum 類化療, 5-FU 治療。

此外，由於無法明確界定 pembrolizumab 單獨治療或與化學治療合併使用的病人族群，委員會認為此兩項治療選擇之間也應相互比較。

4. 相對療效證據評論

臨床實證主要源於 KN048 試驗。受試族群腫瘤源於口腔內與口腔外者分佔 31%及 69%，委員會在這兩個次族群中，分別評估 pembrolizumab 與參考品的相對療效；然而，在腫瘤源於口腔內之次族群中，組間病人基本特性不盡平衡且樣本數少難以校正，故臨床效益的評估結果具有不確定性；而在腫瘤源於口腔外之次族群中，則缺乏 pembrolizumab（單獨使用及合併化學治療）與單獨使用化學治療的直接比較數據，間接比較結果亦具不確定性。

委員會注意到，針對原發部位在口腔內的次族群，pembrolizumab（單獨使用及合併化學治療）與 cetuximab 合併化學治療的整體存活期生存曲線相互交叉，且風險比信賴區間包含 1，這種情況未於癌症原發部位在口腔外的病人中出現。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病人專家提交的報告指出，轉移性或無法切除的復發性 HNSCC 對病人、照護者與家屬造成巨大影響；對於病人而言，對治療產生完全反應、長時間處在無惡化存活，以及更好的生活品質是重要的。臨床專家說明，這種疾病會導致病人身體虛弱，並伴隨不適的症狀例如口腔疼痛、吞嚥或進食困難、食慾不振與體重減輕；許多病人經歷了手術後可能會有容貌改變的情況，對其心理與生活產生影響，pembrolizumab 的優勢在於它比現有的治療更好的耐受性。委員會結論認為，臨床上需要一種有效的治療方法來改善生活品質。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

A. SMC 給付建議

SMC 建議給付 pembrolizumab 單獨使用或合併 platinum 與 fluorouracil 化學治療，作為轉移性或無法手術切除之復發性 HNSCC，且腫瘤 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 之成人病人的第一線治療，且使用 pembrolizumab 需遵守兩年的臨床停藥機制。此建議僅適用於已核准的蘇格蘭用藥可近性協議 (NHSScotland Patient Access Scheme) 或可直接取得相等或更低的公告價格。

B. 參考品

SMC 做為比較的參考品為 carboplatin 或 cisplatin 合併 fluorouracil 或 paclitaxel。Cetuximab 雖然在蘇格蘭有取得治療 HNSCC 的許可適應症，但由於廠商沒有向 SMC 提出給付申請，因此尚未被 SMC 建議納入給付。

C. 主要療效證據

主要療效證據來自於 KN048 試驗，一項多中心、隨機、開放式設計的第三期臨床試驗，pembrolizumab 單獨使用或合併化學治療，相較於 cetuximab 合併化學治療具有顯著較長的整體存活期 (overall survival, OS) 中位數，但無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 及腫瘤客觀反應率 (objective response rate, ORR) 卻沒有支持此一存活效益；相反地，cetuximab 合併化學治療相較於 pembrolizumab 單獨使用具有較佳的 PFS 和 ORR。

SMC 引用歐洲藥品管理局 (European medicines agency, EMA) 審查報告結果，EMA 認為 pembrolizumab 合併化療在 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 之 HNSCC 病人中，存活效益是大於風險的；pembrolizumab 單獨使用限縮在 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 之 HNSCC 病人的也是可接受的；而在 PD-L1 表現為 CPS ≤ 1 之 HNSCC 病人中，則無觀察到 OS 或 PFS 效益。KN048 試驗並沒有比較單獨使用 pembrolizumab 與 pembrolizumab 合併化療之療效，因此 EMA 要求描述性比較，並指出在 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 病人中，兩組間的 OS 表現相近。

KN048 試驗尚有一些限制，包括開放式作業的試驗設計較難以解讀病人通報的生活品質結果；納入的受試者條件為 ECOG PS^u 0 分或 1 分，因此試驗結果可能無法適用於日常體能狀態不佳的病人；以及超過 75 歲病人的臨床數據不足等。

D. 病人與臨床專業共同參與 (Patient and Clinician Engagement, PACE)

^u ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)。

病友團體與臨床專家舉行 PACE 會議，會議重點為以下幾點：

- a. 轉移性或無法切除的復發性 HNSCC 是一種嚴重的疾病，病人的預期壽命為 6 至 12 個月。症狀包含慢性疼痛、呼吸困難、無法說話、吞嚥困難及面容及頸部外觀受損，這會影響到生活品質，並可能導致沮喪、憤怒、憂鬱與社交功能退縮，病人會覺得自己失去了身分認同並且害怕未知事物。
- b. 該病人族群存在未滿足醫療需求，目前病人治療選擇是含鉑化學治療，存活期中位數不到一年。對於 PD-L1 CPS $\geq$ 1 的病人，接受 pembrolizumab（無論是否合併化學治療）相對於目前的一線治療，預計病人的三年存活率會更高。
- c. Pembrolizumab 可能改善疾病控制，以及增加存活超過 2 年的機會。改善疾病控制可能延緩疾病惡化或改善症狀，並降低二線治療的使用需求，這可以增進病人的生活品質，甚至允許一些病人能夠回歸正常的生活。當病人能有持續較長的時間生活自主，亦能降低家庭或照護者的負擔。
- d. Pembrolizumab 的給藥方式為短時間的靜脈輸注（short infusion）。對於疾病適合單獨使用 pembrolizumab 的病人，可以避免化療相關的不良事件並縮短在醫院接受治療的時間；而 pembrolizumab 合併化學治療與單獨使用化療相比，幾乎沒有或無額外的毒性。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療
Intervention	pembrolizumab 合併化療
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）、統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 5 日止，以「head and neck squamous cell carcinoma」和「pembrolizumab」為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

本報告於 2024 年 9 月 5 日止，使用前述關鍵字及附錄六之檢索策略進行檢索，於 PubMed 查獲 22 筆資料；於 Embase 查獲 308 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 76 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，排除與 PICO 不符的資料，初步納入 9 筆資料，其中包含隨機對照試驗 KEYNOTE-048 與其相關次族群分析、後續追蹤文獻，以及 2 筆 SR 暨 MA 類文獻[16-24]。

此項納入的隨機對照試驗（KEYNOTE-048 試驗，以下簡稱為 KN048）為本案藥品取得用於轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 病人第一線治療許可適應症的樞紐試驗，目的為比較 pembrolizumab 單獨使用或合併化學治療，相較於 cetuximab 合併化學治療，是否能改善先前未接受過治療之轉移性或復發性 HNSCC 病人的整體存活。其他文獻為兩篇 KN048 試驗長期追蹤結果、一篇 KN048 病人病態分析、兩篇 KN048 CPS 次族群相關分析、一篇 KN048 日本次族群分析；SR 暨 MA 類文獻中，一篇為免疫檢查點抑制劑安全性分析的系統性文獻回顧暨網絡統合分析，另一篇為免疫檢查點抑制劑合併治療統合分析，以下重點摘錄試驗之相關內容：

A. KEYNOTE-48 試驗（KN048）[16]

a. 試驗設計

KN048 共有 882 位受試者接受隨機分派，試驗主要資訊呈現於表八；此試驗由 Merck Sharp & Dohme 出資進行。

表八、KN048 試驗的主要資訊

研究目的	• 本試驗目的為確定 pembrolizumab 單獨使用或合併化療使用時，是否能比 <u>cetuximab</u> , <u>合併化療</u> 在未曾接受過治療的復發或轉移性 HNSCC 病人改善整體存活期。
研究設計	• 為一項多國多中心（亞洲族群包含台灣）、開放式作業、第三期的隨機對照試驗。 • 以 1：1：1 隨機分派為三組（PEMB-mono 組、PEMB-chemo 組、CET-chemo 組），並依據 PD-L1 表現量（≥50% vs. <50%）、口咽癌病人的 p16 基因表現（陽性 vs. 陰性）、ECOG PS（0 vs. 1）進行分層。
研究族群	納入條件

	• 年滿 18 歲，無法以局部療法（local therapy）治療的轉移性或復發性口咽癌、口腔癌、下咽癌或喉癌病人。 • 腫瘤細胞的病理組織型態須為鱗狀細胞癌。 • 受試者的 ECOG PS 須為 0 或 1 分。 • 先前未接受過針對復發性或轉移性疾病之全身性治療。 • 口咽癌病人的 p16 基因表現狀態須為已知。 • 病人須提供腫瘤檢體以進行 PD-L1 檢測。 排除條件： • 接受過局部晚期 HNSCC 全身性治療後六個月內出現疾病惡化。 • 隨機分派前 2 週內接受過放射治療或全身性治療，或受試者尚未從先前治療產生不良事件中完全恢復。 • 受試者預期壽命不到 3 個月或疾病快速惡化。 • 隨機分派前 5 年內診斷和／或治療過其他惡性腫瘤，但以下情況除外：已根治性治療的皮膚基底細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、已根治性切除的子宮頸原位癌。 • 已知有活動性中樞神經轉移（經接受治療後，試驗 4 週內病情穩定者可參加）或癌性腦膜炎。
試驗治療	• PEMB-mono 組：單獨使用 pembrolizumab 200 mg 每 3 週一次。 • PEMB-chemo 組：pembrolizumab 200 mg 每 3 週一次，並且合併 platinum 和 5-FU。 • CET-chemo 組：cetuximab 400 mg/m² 作為起始劑量，250 mg/m² 每週一次，並且合併 platinum 和 5-FU。 註 1：化學治療為每三週一次，共使用 6 個週期。Platinum 為 cisplatin 100 mg/m² 或 carboplatin（藥品血中濃度維持曲線下面積 [AUC] 5 mg/m²）；5-FU 每週期的第 1 天到第 4 天每天連續輸注 1000 mg/m²。 註 2：pembrolizumab 治療直至疾病惡化、無法耐受毒性、醫師或病人決定不繼續使用，或達 35 個治療週期^v；cetuximab 治療直至疾病惡化、無法耐受毒性、醫師或病人決定不繼續使用。
研究指標	主要療效指標： • 整體存活期（overall survival, OS）； • 根據 RECIST v1.1^w判斷的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）。 次要指標： • 透過 CTCAE4.0^x評估的安全性與耐受性；

^v 若受試者經確認達腫瘤完全反應，且已接受治療至少 24 週，則可停用 pembrolizumab。

^w 實體腫瘤反應評估標準(RECIST)第 1.1 版。

^x 是由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events

	• 客觀反應率（objective response rate）^y； • 第 6 個月或第 12 個月無惡化受試者的比例； • 生活品質； • 反應持續時間（duration of response, DOR）等。
統計分析及 其他資訊	• 使用非參數的 Kaplan-Meier 存活分析法，估算每個治療組的無惡化存活期及整體存活期並用對數等級檢驗（log-rank test），使用分層 Cox 迴歸模型計算風險比（hazard ratio, HR）及信賴區間（95% confidence interval, CI）。 • 以意向分析（intention to treat analysis, ITT）族群評估 OS、PFS，以及客觀反應率，定義為隨機分派至各組的受試者；安全性則於接受至少一劑試驗用藥（as-treated）的受試者進行分析。 • 相關假設檢定順序詳見附錄五。

b. 受試者基期資料

於 2015 年 4 月 20 日至 2017 年 1 月 17 日期間，試驗共篩選 1,228 名受試者，最後納入 882 名受試者並分別隨機分派至 PEMB-mono 組（n=301）、PEMB-chemo（n=281）和 CET-chemo 組（n=300）。在納入的受試者中，白種人與亞洲人分別各佔 74%與 19%。在 PD-L1 的表現方面，有 381 名（43%）受試者的腫瘤 PD-L1 表現為 CPS $\geq$ 20；754 名（85%）受試者的腫瘤 PD-L1 表現為 CPS $\geq$ 1。整體而言，三個治療組別間的人口學（demographics）資料與疾病特徵相似。詳細的受試者基期資料如表九。

表九、受試者基期資料^z

	介入組	對照組*	介入組	對照組*
中位數(IQR) 或 n (%)	PEMB-mono n=301	CET-chemo n=300	PEMB-chemo n=281	CET-chemo n=278
年齡(歲)	62.0 (56.0 to 68.0)	61.0 (54.5 to 68.0)	61.0 (55.0 to 68.0)	61.0 (55.0 to 68.0)
性別				
女	51 (17%)	39 (13%)	57 (20%)	93 (17%)
男	250 (83%)	261 (87%)	224 (80%)	242 (87%)
招募地區				

^y 客觀反應率定義為以放射影像確認具有完全反應或部分反應於參與者人數百分比。

^z 整體對照組是 300 位，與 PEMB-chemo 組對照的 278 位 CET-chemo 組受試者，皆來自這 300 位之中。PEMB-mono 組與 PEMB-chemo 組的 ITT 分別為 301 人和 281 人；與 PEMB-mono 組比較的 CET-chemo 組 ITT 為 300 人，而與 PEMB-chemo 組比較的 CET-chemo 組 ITT 為 278 人（此係基於意向治療分析原則，排除在暫停收納 PEMB-chemo 組病人期間所納入的 CET-chemo 組病人）。

	介入組	對照組*	介入組	對照組*
中位數(IQR) 或 n (%)	PEMB-mono n=301	CET-chemo n=300	PEMB-chemo n=281	CET-chemo n=278
歐洲	87 (29%)	105 (35%)	88 (31%)	94 (34%)
北美洲	75 (25%)	62 (21%)	60 (21%)	59 (21%)
其他	139 (46%)	133 (44%)	133 (47%)	125 (45%)
ECOG				
0 分	118 (39%)	117 (39%)	110 (39%)	108 (39%)
1 分	183 (61%)	183 (61%)	171 (61%)	170 (61%)
抽菸史				
曾/仍有抽菸	239 (79%)	234 (78%)	224 (80%)	215 (77%)
未曾抽菸	62 (21%)	64 (21%)	57 (20%)	61 (22%)
未知	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
口咽癌 p16 陽性	63 (21%)	67 (22%)	60 (21%)	61 (22%)
PD-L1 表現量				
≥50%	67 (22%)	66 (22%)	66 (23%)	62 (22%)
<50%	234 (78%)	234 (78%)	215 (77%)	216 (78%)
PD-L1 CPS				
≥1	257 (85%)	255 (85%)	242 (86%)	235 (85%)
≥20	133 (44%)	122 (41%)	126 (45%)	110 (40%)
疾病狀態				
轉移性	216 (72%)	203 (68%)	201 (72%)	187 (67%)
單獨復發性	82 (27%)	94 (31%)	76 (27%)	88 (32%)
新診斷，非轉移性	3 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
原發腫瘤部位				
下咽	38 (13%)	39 (13%)	44 (16%)	36 (13%)
喉	74 (25%)	61 (20%)	46 (16%)	56 (20%)
口腔	82 (27%)	91 (30%)	82 (29%)	84 (30%)
口咽	113 (38%)	114 (38%)	113 (40%)	107 (38%)
含鉑化療選擇				
Carboplatin	181 (60%)	170 (57%)	160 (57%)	156 (56%)
Cisplatin	120 (40%)	130 (43%)	121 (43%)	122 (44%)

IQR: interquartile range; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CPS: combined positive score; PD-L1: programmed death ligand 1; PEMB-mono: 單獨使用 pembrolizumab; PEMB-chemo: 合併 pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: 合併 cetuximab, platinum, 5-FU。

c. 相對療效結果

追蹤時間中位數定義為隨機分派至死亡或臨床數據擷取時間。在最終分析時，PEMB-mono 組的追蹤中位數為 11.5 個月（IQR：5.1 to 25.7）；PEMB-chemo 組為 13.0 個月（IQR：6.4 to 26.6）；CET-chemo 組為 10.7 個月（IQR：6.6 to 19.7），完整療效結果詳見表十。

根據最終分析結果，分析 OS 指標的結果顯示，PEMB-chemo 組治療相對於 CET-chemo 組，於 CPS ≥ 20 受試族群觀察到較佳的整體存活期（OS 中位數：14.7 個月 vs. 11.0 個月；HR：0.60；95% CI：0.45 to 0.82； $p=0.0004$ ），以及於 CPS ≥ 1 受試族群亦有較佳的整體存活期（OS 中位數：13.6 個月 vs. 10.4 個月；HR：0.65；95% CI：0.53 to 0.80； $p<0.0001$ ），兩個次族群的分析皆具統計顯著差異。

於 PFS 分析，由於主要假設的假設 1、假設 4 及假設 6^{aa}（完整試驗假設內容於附錄五）皆未達到試驗組優於對照組的統計顯著差異，因此對於 CPS ≥ 1 受試族群使用 PEMB-chemo 組對照 CET-chemo 組的 PFS 分析結果並無進行正式的統計檢定（PFS 中位數：5.0 個月 vs. 5.0 個月；HR：0.82；95% CI：0.67 to 1.00）。

另外根據最終分析結果，PEMB-chemo 組相較於 CET-chemo 組[20]，並未延長 CPS 1 至 19 受試族群的無惡化存活期，兩組的 PFS 中位數分別為 4.9 個月（95% CI：4.2 to 5.3）與 4.9 個月（95% CI：3.7 to 6.0），HR 為 0.93（95% CI：0.71 to 1.21； $p=0.29189$ ）。在整體存活分析方面，兩組 OS 中位數分別為 12.7 個月（95% CI：9.4 to 15.3）及 9.9 個月（95% CI：8.6 to 11.5），HR 為 0.71（95% CI：0.54 to 0.94； $p=0.00726$ ）。在 ORR 方面，PEMB-chemo 組和 CET-chemo 分別為 29.3%和 33.6%[21]。於解讀 CPS 1 至 19 族群之分析數據須注意，由於此次族群分析非試驗之主要假設，評讀其結果宜謹慎。

^{aa} 假設檢定：

假設 1	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群，能夠延長病人的 PFS。
假設 4	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群，能夠延長病人的 PFS。
假設 6	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，能夠延長病人的 PFS。

d. 相對安全性結果

根據接受治療受試族群(as-treated)的最終分析結果,PEMB-mono 組、PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組的接受治療持續時間中位數分別為 3.5 個月(IQR:1.4 to 7.6)、5.8 個月(IQR:2.8 to 9.7)和 4.9 個月(IQR:2.5 to 7.4)。

PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組最常見的不良事件及治療相關不良事件為貧血及噁心。PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組相比,有更高比率不良事件為貧血、甲狀腺功能低下及咳嗽,而 CET-chemo 組更高比率不良事件為低血鉀、低血鎂、皮疹和瘡瘍樣皮膚炎。表十一為發生率 $\geq 15\%$ 的不良事件。

在接受治療的族群中,發生三級以上不良事件於 PEMB-chemo 組為 235 人(85%),CET-chemo 組為 239 人(83%),其中歸因為試驗用藥而造成的不良事件則分別為 198 人(72%)和 199 人(69%)。因任何原因引起的不良事件導致停止試驗用藥於 PEMB-chemo 組為 90 人(33%),CET-chemo 組為 79 人(28%)。因不良事件死亡的人數,PEMB-chemo 組為 32 人(12%),CET-chemo 組為 28 人(10%);其中,與治療相關不良事件導致死亡的人數於 PEMB-chemo 組為 11 人(4%),CET-chemo 組為 8 人(3%)。

表十、PEMB-chemo 組對 CET-chemo 組之相對療效結果（最終分析資料截止時間：2019 年 2 月 25 日）

	整體		CPS $\geq$ 1		CPS $\geq$ 20	
	PEMB-chemo (n=281)	CET-chemo (n=278)	PEMB-chemo (n=242)	CET-chemo (n=235)	PEMB-chemo (n=126)	CET-chemo (n=110)
OS 中位數，月 (95% CI)	13.0 (10.9 to 14.7)	10.7 (9.3 to 11.7)	13.6 (10.7 to 15.5)	10.4 (9.1 to 11.7)	14.7 (10.3 to 19.3)	11.0 (9.2 to 13.0)
OS，HR (95% CI)， <i>p</i> 值	0.72 (0.60 to 0.87) <i>p</i> =0.00025		0.65 (0.53 to 0.80) <i>p</i> =0.00002		0.60 (0.45 to 0.82) <i>p</i> =0.00044	
PFS 中位數 [*] ，月 (95% CI)	4.9 (4.7 to 6.0)	5.1 (4.9 to 6.0)	5.0 (4.7 to 6.2)	5.0 (4.8 to 5.8)	5.8 (4.7 to 7.6)	5.2 (4.8 to 6.2)
PFS，HR(95% CI)， <i>p</i> 值	0.92 (0.77 to 1.10) <i>p</i> =0.1697		0.82 (0.67 to 1.00) [†]		0.73 (0.55 to 0.97) <i>p</i> =0.0162	
ORR，% (95% CI)	35.6% (30.0 to 41.5)	36.3% (30.7 to 42.3)	36.4% (30.3 to 42.8)	35.7% (29.6 to 42.2)	42.9% (34.1 to 52.0)	38.2% (29.1 to 47.9)
DOR 中位數，月 (95% CI)	6.7 (5.6 to 8.2)	4.3 (4.1 to 5.6)	6.7 (5.6 to 8.3)	4.3 (4.1 to 5.4)	7.1 (5.6 to 11.0)	4.2 (2.9 to 5.7)

縮寫：CPS: Combined Positive Score; PEMB-mono: 單獨使用 pembrolizumab; PEMB-chemo: 合併 pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: 合併 cetuximab, platinum, 5-FU; OS: overall survival; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate; DOR: duration of response。

^{*}試驗資料擷取時間：2018 年 6 月 13 日。

[†]假設 5:因假設 4 未達優於對照組的統計顯著差異，因此無後續之統計檢定。

表十一、接受治療(as treated)受試族群中發生率≥15%的不良事件

n (%)	PEMB-mono(n=300)		PEMB-chemo(n=276)		CET-chemo(n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
貧血	62 (21%)	14 (5%)	161(58%)	70 (25%)	134(47%)	49 (17%)
嗜中性球低下	6 (2%)	1 (<1%)	93 (34%)	49 (18%)	94 (33%)	61 (21%)
血小板低下	6 (2%)	1 (<1%)	79 (29%)	25 (9%)	71 (25%)	26 (9%)
甲狀腺功能低下	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18(6%)	0
便秘	59 (20%)	1 (<1%)	102(37%)	0	95 (33%)	4 (1%)
腹瀉	46 (15%)	2 (<1%)	78 (28%)	8 (3%)	99 (34%)	8 (3%)
噁心	49 (16%)	0	141(51%)	16 (6%)	147(51%)	17 (6%)
嘔吐	33 (11%)	1 (<1%)	90 (33%)	10 (4%)	80 (28%)	8 (3%)
無力	17 (6%)	3 (1%)	46 (17%)	9 (3%)	45 (16%)	9 (3%)
疲勞	83 (28%)	9 (3%)	95 (34%)	20 (7%)	102(36%)	14 (5%)
黏膜發炎	13 (4%)	4 (1%)	85 (31%)	27 (10%)	81 (28%)	15 (5%)
發熱	38 (13%)	1 (<1%)	45 (16%)	2 (<1%)	35 (12%)	0
嗜中性球數下降	1 (<1%)	0	50 (18%)	30 (11%)	57 (20%)	37 (13%)
血小板數下降	3 (1%)	0	55 (20%)	15 (5%)	49 (17%)	10 (3%)
體重下降	44 (15%)	7 (2%)	44 (16%)	8 (3%)	60 (21%)	3 (1%)
白血球數下降	4 (1%)	0	36 (13%)	15 (5%)	47 (16%)	26 (9%)
食慾降低	45 (15%)	3 (1%)	80 (29%)	13 (5%)	85 (30%)	10 (3%)
低血鉀	23 (8%)	6 (2%)	32 (12%)	18 (7%)	53 (18%)	17 (6%)
低血鎂	12 (4%)	0	44 (16%)	5 (2%)	116 (40%)	14 (5%)
咳嗽	40 (13%)	0	53 (19%)	0	37 (13%)	0
瘡癤樣皮膚炎	8 (3%)	0	1 (<1%)	0	83 (29%)	6 (2%)
皮疹	30 (10%)	2 (<1%)	29 (11%)	1 (<1%)	111 (39%)	17 (6%)

縮寫：PEMB-mono：單獨使用 pembrolizumab；PEMB-chemo：合併 pembrolizumab, platinum, 5-FU；CET-chemo：合併 cetuximab, platinum, 5-FU。

B. KN048 試驗長期追蹤結果[17, 18]

在 4 年追蹤結果的數據截止日期為 2020 年 2 月 18 日，追蹤時間中位數為 45.0 個月（IQR：41.0 至 49.2 個月），主要呈現療效指標的長期結果 OS、PFS 及 DOR 皆以 Kaplan-Meier 法估算，且統計分析沒有執行假設檢定，而是以單側 p 值（nominal one-sided p values）計算 OS、PFS 的組間差異。5 年追蹤的數據截止日期為 2022 年 2 月 21 日止（數據摘自研討會摘要），追蹤時間中位數為 68.6 個月（範圍：61.2 至 82.1 個月）。有關 CPS ≥ 20 、CPS ≥ 1 及整體族群的 4 年及 5 年長期追蹤數據呈現於表十二。

整體而言，不論在哪一個族群，於長期追蹤 PEMB-chemo 組皆有較好的存活率(OS)、無惡化存活率(PFS)、反應持續時間(DOR)，以及客觀反應率(ORR)，與先前療效結果的趨勢一致。

表十二、KN048 試驗長期追蹤結果

	整體		CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo
各組人數	281	278	242	235	126	110
4 年追蹤的數據截止日期：2020 年 2 月 18 日						
事件人數(%)	226 (80.4)	259 (93.2)	189 (78.1)	221 (94.0)	90 (71.4)	101 (91.8)
OS 中位數(月)	13.0	10.7	13.6	10.6	14.7	11.1
OS HR(95% CI) p 值	0.71 (0.59 to 0.85) 0.00008		0.64 (0.53 to 0.78) 0.00001		0.62 (0.46 to 0.84) 0.00082	
PFS 中位數(月)	4.9	5.3	5.1	5.0	5.8	5.3
PFS HR(95% CI)	0.94 (0.79 to 1.12)		0.86 (0.71 to 1.04)		0.76 (0.57 to 1.02)	
PFS 的 p 值	0.2592		0.06497		0.03273	
ORR(%)	36.3	36.3	37.2	35.7	43.7	38.2
DOR 中位數(月)	6.7	4.3	6.7	4.3	7.0	4.2
5 年追蹤的數據截止日期：2022 年 2 月 21 日						
5 年 OS(%)	16.0	5.2	18.2	4.3	23.9	6.4
5 年 PFS(%)	5.6	0.8	6.3	1.0	9.7	-
ORR(%)	37.0	36.3	38.0	35.7	45.2	38.2
DOR 中位數(月)	6.7	4.3	6.7	4.3	7.1	4.2

縮寫：CPS: Combined Positive Score; PEMB-chemo: pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: cetuximab, platinum, 5-FU;

OS: overall survival; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate;

DOR: duration of response。

相對安全性方面，在 4 年追蹤結果中，發生任何等級治療相關不良事件（treatment related adverse event, TRAE）比例，在 PEMB-chemo 組是 95.7%，CET-chemo 組是 96.9%；發生 3 至 5 級 TRAE 的比例，在 PEMB-chemo 組是 71.7%，CET-chemo 組是 69.3%，各 TRAE 的詳細比例，呈現如表十三。在 5 年追蹤結果中，發生 3 至 5 級 TRAE 的比例，在 PEMB-chemo 組是 71.7%，CET-chemo 組是 69.3%，與 4 年追蹤結果相同。整體來說，不良事件發生情形與先前報告相似，並未發現新的安全性疑慮。

表十三、4 年追蹤報告發生率≥15%的治療相關不良事件

n (%)	PEMB-chemo(n=276)		CET-chemo(n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
任何 TARE	264 (95.7)	198 (71.7)	278 (96.9)	199 (69.3)
疲勞	84 (30.4%)	19 (6.9%)	83 (28.9%)	11 (3.8%)
皮疹	24 (8.7%)	2 (<1%)	103 (35.9%)	17 (5.9%)
腹瀉	50 (18.1%)	3 (1.1%)	76 (26.5%)	5 (1.7%)
食慾降低	62 (22.5%)	12 (4.3%)	62 (21.6%)	8 (2.8%)
貧血	134 (48.6%)	54 (19.6%)	118 (41.1%)	43 (15.0%)
噁心	125 (45.3%)	15 (5.4%)	131 (45.6%)	16 (5.6%)
黏膜發炎	77 (27.9%)	26 (9.4%)	76 (26.5%)	14 (4.9%)
嘔吐	75 (27.2%)	7 (2.5%)	64 (22.3%)	5 (1.7%)
嗜中性球低下	91 (33.0%)	49 (17.8%)	89 (31.0%)	58 (20.2%)
瘡瘡樣皮膚炎	1 (<1%)	0	82 (28.6%)	6 (2.1%)
血小板低下	75 (27.2%)	24 (8.7%)	62 (21.6%)	24 (8.4%)
低血鎂	29 (10.5%)	3 (1.1%)	95 (33.1%)	11 (3.8%)
嗜中性球數下降	45 (16.3%)	27 (9.8%)	54 (18.8%)	35 (12.2%)
胃炎	69 (25.0%)	22 (8.0%)	70 (24.4%)	10 (3.5)
白血球數下降	36 (13.0%)	15 (5.4%)	43 (15.0%)	22 (7.7%)
血小板數下降	51 (18.5%)	14 (5.1%)	46 (16.0%)	9 (3.1%)

縮寫：PEMB-chemo: pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: cetuximab, platinum, 5-FU; TARE: treatment related adverse event。

C. KN048 依疾病狀態分析的次族群結果[19]

將 KN048 受試者的疾病狀態區分成「無法根治之復發性」^{aa}或「轉移性」進行分析（數據截止日期為 2019 年 2 月 25 日）。在「無法根治之復發性」次族群的 OS 中位數，PEMB-chemo 組為 13.0 個月，CET-chemo 組為 11.1 個月；在「轉移性」次族群的 OS 中位數，PEMB-chemo 組為 13.0 個月，CET-chemo 組

^{aa} 「無法根除之復發性」包含局部和/或區域淋巴結的復發。

10.1 個月，詳細數據如表十四所示。在「無法根治之復發性」次族群，任何 TRAE 的發生率在 PEMB-chemo 組為 94.7%，CET-chemo 組為 97.8%；3 至 5 級的 TRAE 發生率在 PEMB-chemo 組為 78.7%，CET-chemo 組為 73.3%。在「轉移性」次族群，任何 TRAE 的發生率在 PEMB-chemo 組為 96.4%，CET-chemo 組為 96.4%，3 至 5 級的 TRAE 發生率在 PEMB-chemo 組為 69.5%，CET-chemo 組為 67.0%。此部分數據來自研討會摘要，需保守解讀。

表十四、無法根治之復發性與轉移性次族群的 OS 及 PFS 結果[19]

疾病狀態	無法根治之復發性		轉移性	
	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo
人數	76	88	201	187
追蹤時間中位數(月)	13.0	11.1	13.0	10.1
OS 中位數(月)	13.0	11.1	13.0	10.1
OS HR(95%CI)	0.92 (0.66 to 1.28)		0.66 (0.53 to 0.83)	
PFS 中位數(月)	4.8	6.2	5.0	4.9
PFS HR(95%CI)	1.22 (0.88 to 1.70)		0.82 (0.66 to 1.02)	

縮寫：PEMB-chemo: pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: cetuximab, platinum, 5-FU;

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

D. KN048 CPS 次族群之療效結果[20]

各 CPS 次族群的 OS、PFS、ORR 及 DOR 整理於表十五。須注意 CPS <1 以及 CPS 介於 1 至 19 並不是計劃書預計要進行的次族群分析，所以沒有執行假設檢定，也因此文獻提供的 *p* 值是表示 OS 或 PFS 與治療效果之間的關聯程度，並無法以此得出明確的結論。雖然在某些基期特徵不平衡以及統計解讀之限制，但仍可觀察到，CPS 介於 1 至 19 之受試者，PEMB-chemo 組相對於 CET-chemo 於 OS 和 DOR 指標有較佳的表現。

表十五、KN048 CPS 次族群療效結果（數據截止日：2019 年 2 月 25 日）

	CPS 1 to 19		CPS <1	
	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo
人數，n	116	125	39	43
追蹤時間中位數(月)	32.4		33.1	
OS 中位數(月)	12.7 (9.4 to 15.3)	9.9 (8.6 to 11.5)	11.3 (9.5 to 14.0)	10.7 (8.5 to 15.9)
OS HR(95%CI)	0.71 (0.54 to 0.94)		1.21 (0.76 to 1.94)	

	CPS 1 to 19		CPS <1	
	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo
OS 的 <i>p</i> 值	0.00726		0.78932	
PFS 中位數 (月)	4.9 (4.2 to 5.3)	4.9 (3.7 to 6.0)	4.7 (3.4 to 6.2)	6.2 (5.0 to 7.3)
PFS HR(95% CI)	0.93 (0.71 to 1.21)		1.46 (0.93 to 2.30)	
PFS 的 <i>p</i> 值	0.29189		0.94898	
ORR(%)	29.3	33.6	30.8	39.5
DOR 中位數 (月)[21]	5.6	4.6	5.7	4.3

縮寫：PEMB-chemo: pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: cetuximab, platinum, 5-FU;

OS: overall survival; PFS: progression-free survival; CI: confidence interval; HR: hazard ratio;

ORR: objective response rate; DOR: duration of response。

E. 日本次族群之相對療效及安全性結果[22]

日本次族群共有 67 位，在 PEMB-chemo 組有 25 位，CET-chemo 組有 19 位（其中 16 位納入與 PEMB-chemo 組比較）。兩組的基期特徵相似但有些微不同，包含 ECOG PS=0（48% vs. 44%）、TPS ≥50%（8% vs. 38%）、CPS ≥20（40% vs. 44%）、CPS ≥1（76% vs. 88%）、現在或過去曾吸菸者（84% vs. 94%）。所有病人皆有至少接受一劑的研究藥物。在數據截止日期（2019 年 2 月 25 日），PEMB-chemo 組有 25 位（100%），CET-chemo 組有 18 位（95%）的受試者已中斷治療，主因皆是疾病惡化。後續有接受下一線治療的人數，PEMB-chemo 組有 11 位（44%），CET-chemo 組有 14 位（74%）。追蹤時間中位數在 PEMB-chemo 組為 34.3 個月，在 CET-chemo 組為 34.2 個月。

日本次族群詳細的 OS、PFS、ORR 及 DOR 整理於表十六，整體而言，與整體結果的方向性一致，但由於試驗分析是針對人數較少的次族群，因此無法呈現出 PEMB-mono、PEMB-chemo 及 CET-chemo 在療效上的顯著差異，基期特徵的差異可能影響了試驗結果，也因為樣本數少，各療效指標的 95% CI 也較寬。安全性方面，日本次族群與全球族群的結果相似，PEMB-chemo 最常見的 3-5 級 TRAE 是嗜中性白血球減少（40%）、白血球數減少（36%）、貧血（32%），並有 7 名病人（28%）發生嚴重 TRAE，一名病人（4%）停用任何藥物。

表十六、日本次族群之療效結果

	整體		CPS ≥ 1		CPS ≥ 20	
	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo	PEMB-chemo	CET-chemo
各組人數	25	16	19	14	10	7
事件人數, n(%)	22 (88)	13 (81)	17 (89)	11 (79)	8 (80)	6 (86)
OS 中位數(月)	12.6	13.3	12.6	15.8	18.1	15.8
OS HR(95% CI)	1.10 (0.55 to 2.22)		1.19 (0.55 to 2.58)		0.72 (0.23 to 2.19)	
PFS 中位數(月)	6.2	3.7	6.4	3.5	7.0	3.5
PFS HR(95% CI)	0.72 (0.37 to 1.39)		0.66 (0.31 to 1.37)		0.34 (0.09 to 1.19)	
ORR(%)	8 (32)	5 (31)	6 (32)	3 (21)	5 (50)	1 (14)
DOR 中位數(月)	7.5	4.1	7.5	4.1	6.9	2.6

縮寫：PEMB-chemo: pembrolizumab, platinum, 5-FU; CET-chemo: cetuximab, platinum, 5-FU; CPS: Combined Positive Score; OS: overall survival; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate; DOR: duration of response。

F. 系統性文獻回顧暨統合分析類文獻

於系統性文獻回顧主要尋獲兩篇文獻，分別為 Shan Wang 等人於 2024 年針對免疫檢查點抑制劑安全性發表系統性文獻回顧暨網絡統合分析[23]及 Long Chen 等人於 2023 年對於免疫檢查點抑制劑合併治療發表統合分析[24]。

Shan Wang 等人間接比較免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治療復發性或轉移性頭頸癌的安全性，共納入 9 項隨機對照試驗；研究比較 camrelizumab, chemotherapy、nivolumab、nivolumab, ipilimumab、durvalumab, tremelimumab、durvalumab、tremelimumab、toripalimab, chemotherapy、pembrolizumab、pembrolizumab, chemotherapy。分析結果顯示，整體安全性由高至低依序為：合併 durvalumab, tremelimumab、合併 camrelizumab，化學治療、durvalumab、合併 toripalimab，化學治療、pembrolizumab、合併 pembrolizumab，化學治療、nivolumab、tremelimumab。與傳統治療相比，ICI 增加了內分泌相關的自體免疫副作用 (immune related adverse events, irAE)，如甲狀腺機能亢進和

甲狀腺功能衰退與肺炎的發生率。與單用 ICI 相比，兩種 ICI 組合會導致整體的 irAE 發生率更高。以腎毒性副作用而言，分析結果顯示單獨使用 pembrolizumab 發生腎毒性的副作用機率居冠，合併 pembrolizumab, 化學治療則居次；結腸炎副作用的分析結果則顯示，合併 pembrolizumab, 化學治療相較於其他 ICI 有較高的機率發生結腸炎。

Long Chen 等人研究納入 5 項隨機對照試驗^{bb}，探討 ICI 合併治療（包含 ICI 合併化療及雙重 ICI 治療）相比於對照組^{cc}治療針對復發性或轉移性 HNSCC 的 OS、PFS、ORR。分析結果顯示，在整體族群中 ICI 合併治療與其對應對照組相比並沒有於 OS 顯出優勢（HR：0.85；95% CI：0.72 至 1.01， $p=0.07$ ），而在 ICI 合併化療的次族群中顯著的改善了病人的 OS（HR：0.73；95% CI：0.62 至 0.87， $p=0.0004$ ）。就 PFS 指標而言，整體族群中 ICI 合併治療與對照組相比並沒有顯出優勢（HR：0.86；95% CI：0.61 至 1.20， $p=0.36$ ），而在 ICI 合併化療的次族群中顯著的改善了病人的 PFS（HR：0.65；95% CI：0.43 至 0.99， $p=0.04$ ）。而在 ORR 指標部分，於 ICI 合併化療的次族群中 ORR 顯著改善（RR^{dd}：1.10；95% CI：1.01 至 1.19， $p=0.02$ ）。而在雙重 ICI 治療次族群，整體而言，於 OS、PFS、ORR 皆未出現顯著改善。於安全性部分，與相比，ICI 合併化療的次族群有相近的三級或以上 TRAE（RR：1.02，95%CI：0.98 至 1.06， $p=0.43$ ），而雙重 ICI 治療相比對照組三級或以上 TRAE 皆顯著較低（RR：0.51，95%CI：0.30 至 0.89， $p=0.02$ ）。

（五）建議者提供之資料

建議者共提供一份送審資料，內容包含 1 份「公文、藥品給付規定建議表及 A1 表」檔案及 9 個附件：「藥品許可證」、「藥品中英文仿單」、「藥品伴隨特定診療項目之相關證明文件或說明資料」、「藥品及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」、「本品於國外之最新給付規定」、「英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估資料」、「經濟效益評估文獻摘述及文獻資料」、「財務影響分析及細部推估說明資料」，以及「病人意見分享品項認識產品-摘要資訊」。建議者提供與本案藥品相關之療效文獻皆已於前摘述，於此不再贅述。

整體而言，建議者提供之療效相關資料完整。惟台灣有多個臨床試驗中心參

^{bb} 五項試驗為三項 ICI 合併化療 CAPTAIN-1st、JUPITER-02、KEYNOTE-048，兩項雙重 ICI 治療 EAGLE、Haddad。

^{cc} CAPTAIN-1st 對應的對照組為 placebo, gemcitabine, cisplatin；JUPITER-02 對應的對照組為 placebo, gemcitabine, cisplatin；KEYNOTE-048 對應的對照組為 cetuximab, platinum, 5-FU；EAGLE 對應的對照組為 cetuximab、taxane 類化學治療、methotrexate、fluoropyrimidine；Haddad 對應的對照組為 cetuximab, cisplatin or carboplatin, 5-FU，後續以 cetuximab 治療。

^{dd} RR：相對風險（risk ratio）。

與 KN048，但建議者並未提供國內受試者的數據。若能提供此部分資料作為參考，或將使送審資料更具有我國病人之代表性。

五、療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品為 Keytruda Injection 100 mg/4 mL/vial，主成分為 pembrolizumab，本次建議者再次建議擴增本案藥品之健保給付範圍至「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且病人之生物標記表現 CPS 1-19 之第一線治療」。

目前我國健保可用於「轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 第一線治療」除本案藥品外，還包含 cetuximab、tegafur、tegafur/uracil、bleomycin、cisplatin、methotrexate、5-fluorouracil，以及 etoposide。

綜合上述所有資訊，本報告認為針對單用本案藥品做為我國轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療，主要的療效參考品為合併 cetuximab, platinum 類化療 (如 cisplatin)、5-FU (有執行直接比較臨床試驗、具我國許可適應症，且健保已給付)，次要的療效參考品可為合併 cetuximab, cisplatin、合併 cisplatin, 5-FU、cisplatin、5-FU、MTX、cetuximab、tegafur/uracil、docetaxel, cisplatin, 5-FU。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

有關本案藥品此次建議之給付情境，於加拿大 CDA-AMC 和澳洲 PBAC 為建議納入給付，英國 NICE 則未建議納入給付（僅建議單獨使用 pembrolizumab 之情境）。以下彙整 CDA-AMC、PBAC、NICE 的給付建議：

醫療科技評估組織 (公告日期)	給付建議	給付條件
加拿大 CDA-AMC (2020/12/22)	有條件給付 pembrolizumab 用於轉移性或無法切除的復發性 HNSCC 第一線治療： 1. 單獨使用於腫瘤腫瘤 PD-L1 表現為 CPS ≥1 之病人。 2. 合併 <u>含鉑類化療, 5-FU</u> 於不論 PD-L1 表現量之病人。	1. 成本效益改善至可接受的程度、財務影響降低至可收載程度。 2. 應持續使用至疾病惡化、或無法耐受的毒性，或最多 35 個治療週期 (約兩年)，以三者先發生為準。
澳洲 PBAC (2022/3)	建議 pembrolizumab 給付用於復發或轉移性 HNSCC 的一線治療，	1. 治療期間至多 24 個月，且一生僅補助一次。

醫療科技評估組織 (公告日期)	給付建議	給付條件
	病人可單獨使用 pembrolizumab (CPS 需 ≥ 20)，或者合併 <u>pembrolizumab</u> , 含鉑類化學治療 (CPS 條件不設限)。	2. 詳細給付條件請參閱本報告表七 PBAC 建議於 PBS 給付清單內容。
英國 NICE (2020/11/25)	建議給付單獨使用於治療先前未接受過治療的轉移性或無法切除之復發 HNSCC 成人，且病人腫瘤的 PD-L1 表現須為 CPS ≥ 1 。	1. 必須單用、連續治療 2 年即停止給付。 2. 疾病惡化即須提早停用。 3. 廠商須依商業協議提供折扣。

3. 相對療效與安全性

於電子資料庫以「pembrolizumab」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，本案藥品實證主要來自第三期臨床試驗 KEYNOTE-048 與其後續追蹤及次族群分析。

KEYNOTE-048 為一項多國多中心(亞洲族群包含台灣)、開放式作業、第三期的隨機對照試驗，其研究目的為確定 pembrolizumab 單獨使用或合併化療使用時，是否能比 cetuximab 合併化療在未曾接受過治療的復發或轉移性 HNSCC 病人改善整體存活期。試驗納入 18 歲以上，無法以局部療法治療的轉移性或復發性口咽癌、口腔癌、下咽癌或喉癌病人，且其腫瘤細胞的病理組織型態須為鱗狀細胞癌；試驗共同主要療效指標為整體存活期和無惡化存活期。

最終分析資料截止時間為 2019 年 2 月 25 日，PEMB-chemo 組的追蹤中位數為 13.0 個月；CET-chemo 組為 10.7 個月。試驗分析整體受試者的結果顯示，OS 中位數於 PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組分別為 13.0 個月與 10.7 個月，HR 為 0.72 (95% CI: 0.60 to 0.87, $p=0.00025$)，顯示 PEMB-chemo 組顯著較佳；PFS 中位數分別為 4.9 個月與 5.1 個月，經統計檢定兩組未有顯著差異。四年追蹤數據截止日期為 2020 年 2 月 18 日，追蹤時間中位數為 45.0 個月，OS 中位數 PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組分別為 13.0 個月與 10.7 個月，HR 為 0.71 (95% CI: 0.59 to 0.85; $p=0.00008$)；PFS 中位數分別為 4.9 個月與 5.3 個月，兩組亦未有顯著差異。

有關本案建議納入給付之族群 (CPS 介於 1 至 19)，相關試驗結果主要來自次族群分析，由於該並不是計劃書預計要進行的次族群分析，所以沒有執行假設檢定，須謹慎解讀此結果。於 CPS 1 至 19 次族群分析結果顯示，OS 中位數於 PEMB-chemo 組與 CET-chemo 組分別為 12.7 個月與 9.9 個月，HR 為 0.71 (95%

CI : 0.54 to 0.94 ; $p=0.00726$) ; PFS 中位數分別為 4.9 個月與 4.9 個月，HR 為 0.93 (95% CI : 0.71 to 1.21 ; $p=0.29189$) 。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告已於內文摘要主要醫療科技評估組織所蒐集之相關病友團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2020 年 12 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 11 月、2021 年 11 月及 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2020 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	四篇文獻。

1. CDA-AMC (加拿大) [12]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2020 年 12 月公告相關評估報告，建議有條件地收載 pembrolizumab 作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) 的第一線治療，其中建議 pembrolizumab 單獨使用限用於 PD-L1 表現量為 CPS $\geq$ 1 病人、pembrolizumab 合併含鉑療法及 fluorouracil (FU) (以下簡稱 pembrolizumab 合併化療)則未限制病人的 PD-L1 表現量，且需符合以下兩點：成本效益須在可接受的範圍及降低財務影響。Pembrolizumab 療程應持續使用直到確認疾病惡化或無法耐受毒性為止，最多使用 35 個治療週期 (約兩年)。有關 pembrolizumab 合併化療之經濟評估重點如後：

廠商提交一份成本效用分析 (cost-utility analysis) 設定目標族群為復發或轉

移性頭頸部鱗狀細胞癌使用一線治療之病人，介入策略為 pembrolizumab 單獨使用及 pembrolizumab 合併化療，比較策略為含鉑療法合併 5-FU 及 cetuximab 合併化療 (CET-Chemo)，採用三個健康狀態的分段存活模型 (partitioned survival model)，分別為疾病無惡化期 (progress-free)、疾病惡化期 (progress disease) 及死亡，模型評估時間為 15 年，並採用加拿大公共經費健康照護付費者觀點。模型中臨床效益參數來自臨床試驗 KEYNOTE-048 及廠商所提交之分數多項式網絡統合分析 (fractional polynomial network meta-analysis)。

CDA-AMC 認為廠商模型的主要限制包括：

- (1) 由於加拿大公共經費未支付 cetuximab 治療用於此適應症，若以加拿大公共經費健康照護付費者的觀點，CET-Chemo 並不適合做為相關的比較品。
- (2) 廠商以臨床試驗 KEYNOTE-048 資料外推整體存活期 (overall survival, OS)，其結果導致存活期超過 10 年之病人數不符合實際現況。
- (3) 在廠商提交的基礎分析中，包含沒有治療效果減弱效應 (no treatment effect waning)。
- (4) 廠商高估接受後續治療的病人數。
- (5) 廠商假設部分病人會接受 cetuximab 作為 pembrolizumab 的後續治療，因加拿大多數管轄區 (jurisdiction) 沒有給付 cetuximab 治療此適應症，故加拿大臨床上將提供其他 (較便宜) 的後續治療。
- (6) 廠商提供的 Excel 模型過於複雜，模型透明度降低導致難以驗證，因此 CDA-AMC 無法保證模型沒有錯誤。

CDA-AMC 根據上述理由並重新分析，包括將 CET-Chemo 從比較品移除、採用指數函數外推 OS、採用 5 年治療效果逐漸減弱的方法、減少 30% 後續治療病人數以及將 pembrolizumab 後續治療設定由 cetuximab 藥品調整為含鉑療法合併 5-FU。重新分析結果顯示，在任何 PD-L1 表現量之成人病人中，pembrolizumab 合併化療相較於含鉑療法合併 5-FU 的遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為加幣 162,165 元/QALY gained。在願付閾值 (willingness to pay, WTP) 分別設定為加幣 50,000 元/QALY gained 及 100,000 元/QALY gained 下，pembrolizumab 合併化療需分別調降至少 67% 及 37% 才有可能達到成本效益。由於廠商提供的模型設計過於複雜，CDA-AMC 無法完全驗證模型的正確性，因此可能會高估 pembrolizumab 的 ICER 值，進而低估 pembrolizumab 需降價的比例。

2. PBAC (澳洲) [13, 25, 26]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 分別於 2020 年 11 月、2021 年 11 月及 2022 年 3 月發布與本案相關的評估報告，

最終於 2022 年 3 月建議收載 pembrolizumab 單獨使用或合併含鉑化療（以下簡稱 pembrolizumab 合併化療），作為復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療，pembrolizumab 單獨使用限用於 CPS $\geq$ 20 病人，pembrolizumab 合併化療之用法則未限制病人的 CPS。有關 pembrolizumab 合併化療之經濟評估重點如後：

於 2021 年 11 月的報告中，廠商再次提交一份成本效果分析（cost effectiveness analysis），分別以兩個模型推估在復發或轉移性 HNSCC 且 CPS $\geq$ 1 病人之第一線治療中 pembrolizumab 單獨使用（限用於 CPS $\geq$ 20）及 pembrolizumab 合併化療之 ICER 值，並另合併計算加權 ICER 值。在 pembrolizumab 合併化療模型中，介入策略為 pembrolizumab 合併化療，比較策略為標準治療（standard of care, SoC，包含第一線治療使用 carboplatin 或 cisplatin 合併 fluorouracil，及 50%病人於第二線治療使用 nivolumab）。廠商採用分段存活世代模擬（partitioned survival cohort simulation），模型包含疾病無惡化期（progression free survival）、疾病惡化期（progressive disease）及死亡等三個健康狀態。模型評估時間為 7.5 年，循環週期為每 1 週，年折現率設定為 5%，參數來源為臨床試驗 KEYNOTE-048。在合併計算加權 ICER 值中，調降 pembrolizumab 合併化療之權重至 60%。廠商進行調整後所推估之 pembrolizumab 合併化療 ICER 值及加權 ICER 值皆介於澳幣 55,000/QALY gained 至 <澳幣 75,000 元/QALY gained 間。

廠商另於次委員會會議前（Pre-Sub-Committee Response, PSCR）重新提交經濟模型，除了限制 pembrolizumab 單獨使用於 CPS $\geq$ 20 病人群、pembrolizumab 合併化療限制於 CPS $\geq$ 1 病人群之外，其他調整內容包括：(1)接受 SoC 治療病人的不良事件限於 18 週內；(2)減少病人第二線使用 nivolumab 比例為 43.7%；(3)調整 pembrolizumab 之價格。

經濟評估次委員會（Economics Sub committee, ESC）針對廠商調整內容有以下幾點說明：(1)更新 OS 及無惡化存活期（progression-free survival, PFS）後會提升 QALY，故預期可降低 ICER 值；(2)由於 CPS $\geq$ 20 病人群接受治療的時間會更長，更新後的治療時間（time to treatment）將增加 pembrolizumab 的遞增成本；(3)減少接受第二線 nivolumab 治療的病人比例將減少 SoC 組的成本，並對 SoC 組的生命年（life year, LY）和 QALY 有些微影響；(4)降低 pembrolizumab 之價格對於 ICER 值產生的影響相對較小。

PBAC 認為經濟模型應調整之處包含：(1)根據現有臨床試驗證據及指引，將 pembrolizumab 單獨使用之 CPS 切點設定為 CPS $\geq$ 20、pembrolizumab 合併化療則不限制 CPS；(2)由於將 pembrolizumab 單獨使用限定於 CPS $\geq$ 20 病人，故委員會認為在合併計算加權 ICER 值中，pembrolizumab 單獨使用與 pembrolizumab 合併化療之權重應分別調整為 30%及 70%；(3)提高病人接受第二線 nivolumab 治療之比例至 80%以反映臨床現況；(4)減少評估期間為 5 年以降低外推的不確定

性。PBAC 認為根據臨床試驗證據指出，pembrolizumab 合併化療可用於任何 CPS 族群(不限於 $CPS \geq 1$)。PBAC 表示依據上述調整後的結果顯示，pembrolizumab 加權 ICER 值介於澳幣 75,000 元/QALY gained 至 <澳幣 95,000 元/QALY gained 間，若要達到 ICER 值落在澳幣 55,000 至 <澳幣 75,000 元/QALY gained 間，pembrolizumab 須降價約 17%。另，PBAC 表示若在加權 ICER 值中，pembrolizumab 單獨使用及 pembrolizumab 合併化療比例調整為 40%及 60%，且 pembrolizumab 合併化療限制於 $CPS \geq 1$ 病人群中，則 pembrolizumab 加權 ICER 值介於澳幣 55,000 至 <澳幣 75,000 元/QALY gained 間；若要達到 ICER 值落在澳幣 55,000 至 <澳幣 75,000 元/QALY gained 間，pembrolizumab 須降價約 6%。

PBAC 認為根據現有資料顯示，建議 pembrolizumab 合併化療不應排除 $CPS < 1$ 族群，同時也認為廠商提交之資料足以支持 $CPS \geq 20$ 病人單獨使用 pembrolizumab 具有較好的相對療效之宣稱。委員會認為廠商重新提交之經濟模型已有解決某種程度的不確定性，且透過 pembrolizumab 降價可使 ICER 落在可接受範圍內，因此 PBAC 傾向建議收載 pembrolizumab。另，PBAC 也指出需要醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 就 PD-L1 檢測提出相關建議，因此 2021 年 11 月的報告結論為暫緩決議 (deferred)。

而在 2022 年 3 月的報告，PBAC 表示 MSAC 支持將 pembrolizumab 單獨使用之 PD-L1 表現量設定為 $CPS \geq 20$ 、pembrolizumab 合併化療則不限制 CPS，並根據 MSAC 之建議，同意將 pembrolizumab 單獨使用及 pembrolizumab 合併化療比例調整為 40%及 60%。最終，PBAC 基於廠商重新提出之價格使加權 ICER 值落在可接受範圍內，故建議收載 pembrolizumab。

3. NICE (英國) [15]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2020 年 11 月公告相關科技評議指引 (TA661)，建議收載 pembrolizumab 單獨使用作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 (CPS) ≥ 1 病人的第一線治療，且 pembrolizumab 最多使用 2 年，若疾病提前惡化則須停止治療，而廠商須提供商業協議 (commercial arrangement)。此外，由於 pembrolizumab 合併使用相較 pembrolizumab 單獨使用之成本效果高於 NHS 可接受範圍，故不建議收載 pembrolizumab 合併使用做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療。有關 pembrolizumab 合併使用之經濟評估重點如後：

廠商提交一份三階段之分段存活模型 (partitioned survival model)，包含疾病無惡化期 (progression free)、疾病惡化期 (progressed disease) 及死亡，介入策略為 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併使用，比較策略為 cetuximab

合併化療及單獨使用化療，模型評估時間為 20 年。模型中臨床效益參數來自臨床試驗 KEYNOTE-048 及分數多項式網絡統合分析(fractional polynomial network meta-analysis)。證據審查小組(Evidence review group, ERG)與委員會針對廠商提交的模型中以下幾點作出討論：

- (1) 廠商在模型中設定 2 年停用治療條件，委員會認為基於臨床試驗 KEYNOTE-048 及 NICE 對於 pembrolizumab 在其他適應症之治療指引，認為此停用條件應屬合理。
- (2) 廠商在模型中設定評估時間為 20 年，委員會考量 ERG 及臨床專家意見，認為雖然 pembrolizumab 效果可能長達 10 年，但由於臨床試驗 KEYNOTE-048 缺少長期資料，且考量與先前 NICE 評估 nivolumab 於頭頸部鱗狀細胞癌之評估一致性，故認為設定評估時間調整為 5 年較為合理。
- (3) 廠商以臨床試驗 KEYNOTE-048 之整體存活期(overall survival, OS)，採用 Kaplan-Meier 曲線的分段對數常態(piecewise log-normal)外推方法推估。ERG 認為此外推方法會導致少部分族群的死亡率會低於一般族群，故委員會認為可採用韋伯分布(Weibull distribution)外推的結果以符合臨床現況。
- (4) 廠商模型中設定疾病惡化期的效用值(utility)為 0.71，委員會認為雖然資料取自臨床試驗 KEYNOTE-048 之 EQ-5D，但其 QALY 測量時間點為疾病惡化後的第 30 天，並沒有後續的測量結果，故認為效用值採用臨床試驗 CheckMate 141 的數值 0.66 可能較為合理。

委員會認為需要完整增量分析法(incremental analysis)以釐清 pembrolizumab 合併使用之成本效果。委員會根據 ERG 及臨床專家建議之設定、及廠商重新提交之機密價格折扣之下，pembrolizumab 合併使用相較 pembrolizumab 單獨使用之 ICER 值仍高於英鎊 50,000 元/QALY gained，其增量成本(incremental cost)主要來自於合併使用之化療費用，且僅提供少量臨床效益。故委員會認為 pembrolizumab 合併使用不符合成本效益，不建議收載。此外，委員會也表示 pembrolizumab 合併使用並不符合癌症藥品基金(Cancer Drug Found)條件，故不建議以癌症藥品基金給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [27]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium SMC)於 2020 年 9 月公告相關評估報告(SMC2257)，建議蘇格蘭 NHS(NHSScotland)收載 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併含鉑療法及 fluorouracil 化學治療(以下簡稱 pembrolizumab 合併化療)作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量(CPS)≥1 成人病人的第一線治療，並限制 pembrolizumab 給付兩

年即需停藥，上述建議僅適用於廠商已經核准的 NHS Scotland 病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）提供 pembrolizumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價供應藥品。本報告僅摘述有關 pembrolizumab 合併化療之經濟評估重點如後：

廠商提交一份成本效用分析（cost utility analysis），設定目標族群為復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量（CPS） ≥ 1 成人病人的第一線治療，介入策略為 pembrolizumab 單獨使用及 pembrolizumab 合併化療，比較策略為含鉑療法合併 fluorouracil、及合併 cisplatin, paclitaxel。SMC 臨床專家回饋，表示合併含鉑療法合併 fluorouracil 是相關的比較策略；然而，合併 cisplatin, paclitaxel 也可能是相關的比較策略，因此廠商根據此要求提供了與合併 cisplatin, paclitaxel 相比的額外分析。分析中採用分段存活模型（partitioned survival model），包含三個健康狀態（疾病惡化前（pre-progression）、疾病惡化後（post-progression）及死亡），循環週期為一周並進行校正（half-cycle correction），評估時間 20 年。模型中臨床療效參數資料來自臨床試驗 KEYNOTE-048、網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）及已發表文獻。廠商分析結果顯示，在 PAS 方案下，相較於含鉑療法合併 fluorouracil 或合併 cisplatin, paclitaxel，pembrolizumab 合併化療之 ICER 值分別為英鎊 28,632 元/QALY gained 及英鎊 34,541 元/QALY gained。

SMC 委員會認為廠商模型的主要限制包括：

- 由於缺乏 pembrolizumab 相比較於含鉑療法合併 fluorouracil 之直接比較臨床證據，故採用間接比較證據。然而 NMA 具有以下限制，包括：納入之研究族群條件較許可適應症寬、病人特性及研究設計具有異質性，並認為使用隨機式模型（random effects model）更合適，故表示廠商在經濟分析中使用的相對療效估計的穩健度（robustness）具有不確定性。
- 在敏感度分析中顯示，pembrolizumab 合併化療相較於比較治療中，當採用不同長期外推方法估計長期整體存活期或採用較低的整體存活期之危險比（hazard ratio）時，在 ICER 值推估上造成不確定性。
- 在相對療效採用 NMA 證據時，pembrolizumab 包括沒有治療效果減弱效應（no treatment waning effect）。根據情境分析顯示，若考量有治療效果減弱，並分別假設在第五年後不會獲得額外效益及第五年後逐年降低額外效益皆會增加 ICER 的敏感度，其 pembrolizumab 合併化療相較於含鉑療法合併 fluorouracil 的 ICER 值分別增加至英鎊 53,040 元/QALY gained 及英鎊 60,721 元/QALY gained 及英鎊。

SMC 委員會基於 pembrolizumab 有實質的增進生命年的效益，在病人及臨床醫師參與（patient and clinician engagement, PACE）程序之下，接受 pembrolizumab 在經濟評估上的不確定性，建議有條件收載 pembrolizumab 單獨

使用或 pembrolizumab 合併化療於 CPS $\geq$ 1 之頭頸部鱗狀細胞癌病人。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Head and neck squamous cell carcinoma
Intervention	Pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、 cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 5 日，以 “head and neck squamous cell carcinoma”、 “pembrolizumab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed、Cochrane 及 Embase 搜尋到相關文獻，經標題、摘要閱讀後，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，共查詢 8 篇文獻，相關內容摘錄如下：

- I. Wang 等人[28]評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用分割存活模型 (partitioned survival model)，包含三個疾病狀態 (疾病無惡化、疾病惡化、死亡)，評估期間設為 10 年。參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048、台灣國家健康保險研究資料庫和癌症登記資料庫。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab,

- platinum, fluorouracil 在整體病人（不限制 CPS 值）之 ICER 值為新台幣 1,912,195 元/QALY gained，落在願付價格閾值（willingness-to-pay threshold）為新台幣 2,309,934 元/QALY gained 之內，具成本效益。
- II. Wurcel 等人[29]以阿根廷社會安全保險觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用分割存活模型（partitioned survival model），評估期間設為 20 年，年折現率為 3%。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048；成本包含治療費用、疾病及副作用處置費用、及臨終照護；效用值採用阿根廷數據校正。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil 在整體病人（不限制 CPS 值）之 ICER 值為阿根廷披索 858,306 元/QALY gained。在願付價格閾值為阿根廷披索 1,676,122 元/QALY gained 之下，pembrolizumab 合併化療 77.1%機會具有成本效益。
- III. She 等人[30]以美國付費者觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益，並依病人 PD-L1 表現量區分為 CPS $\geq$ 1 或 CPS $\geq$ 20 進行次族群分析。研究者採用馬可夫模型，包括四個健康狀態（無疾病惡化、首次疾病惡化、第二次疾病惡化、死亡）。評估期間設為終身，模型循環週期為 6 週，年折現率為 3%。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil 在整體病人、CPS $\geq$ 1 次族群、及 CPS $\geq$ 20 次族群之 ICER 值分別為美金 147,876.14 元/QALY gained、美金 134,237.84 元/QALY gained、及美金 153,660.78 元/QALY gained。在願付價格閾值為美金 150,000 元/QALY gained 之下，pembrolizumab 合併化療用於整體族群具有成本效益。
- IV. Borse 等人[31]以美國付費者觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil、合併 cisplatin, docetaxel, cetuximab、合併 cisplatin, paclitaxel、及合併 platinun, 5-FU，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用分割存活模型（partitioned survival model），評估期間設為 20 年，循環週期為 1 週，年折現率為 3%。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048 及 NMA 結果；成本包含治療費用、疾病及副作用處置費用、及臨終照護。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab, platinum, fluorouracil、合併 platinun, 5-FU、及合併 cisplatin, paclitaxel 在整體病人之 ICER 值為美金 1,769 元/QALY gained、美金 81,989 元/QALY gained、美金 89,505 元/QALY gained。在願付價格閾值為美金 150,000 元/QALY gained 之下，pembrolizumab 合併化療用於整體族群具有成本效益。
- V. Zhou 等人[32]以中國付費者觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或

pembrolizumab 合併化療，相較於 cetuximab 合併化療，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益，並依病人 PD-L1 表現量區分為 CPS $\geq$ 1 或 CPS $\geq$ 20 進行次族群分析。研究者採用馬可夫模型，包括三個健康狀態（無疾病惡化、疾病惡化、死亡），評估期間設為 10 年，循環週期為 3 週，年折現率為 3%。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048 結果，效用值來自過去發表之 nivolumab 成本效益研究，成本部分則使用單一醫院資料。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於 cetuximab 合併化療在不限 PD-L1 表現量、CPS $\geq$ 1、及 CPS $\geq$ 20 等三族群的 ICER 值分別約美金 43,230 元/QALY gained、美金 36,157 元/QALY gained、及美金 55,675 元/QALY gained。

- VI. Urrego-Reyes 等人[33]以哥倫比亞第三方付費者觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, 5-FU，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用分割存活模型（partitioned survival model），評估期間設為 40 年，年折現率為 3%。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048；成本包含治療費用、疾病及副作用處置費用、及臨終照護；效用值採用阿根廷數據校正。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab, platinum, 5-FU 在整體病人（不限制 CPS 值）之 ICER 值為哥倫比亞披索 48,330 元/QALY gained。在願付價格閾值為哥倫比亞披索 69,150,201 元/QALY gained 之下，具有成本效益。
- VII. Massetti 等人[34]以法國觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於合併 cetuximab, platinum, 5-FU，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療且 CPS $\geq$ 1 族群是否具成本效益。研究者採用分割存活模型（partitioned survival model），評估期間設為 10 年，循環週期為 1 週。療效參數主要來自臨床試驗 KEYNOTE-048 結果，效用值採用已發表法國相關文獻。研究結果顯示，pembrolizumab 合併化療相較於合併 cetuximab, platinum, 5-FU 之 ICER 值為歐元 75,443 元/QALY gained。在願付價格閾值為歐元 94,000 元/QALY gained 之下，pembrolizumab 合併化療有大於 80%機會具成本效益。
- VIII. Lang 等人[35]以美國及中國之第三方付費者觀點，評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 EXTREME 化療組合（cetuximab 合併化療），用於復發或轉移性 HNSCC 是否具成本效益。研究者採用三個健康狀態之分段存活模型，評估期間設為 20 年，循環週期為 3 週，成本及效果之年折現率為 3%。參數來源為臨床試驗結果 KEYNOTE-048 和其他公開資料。研究結果顯示，在美國及中國之 pembrolizumab 合併化療相較於 EXTREME 化療組合之 ICER 值分別為美金 66,630 元/QALY gained 及美金 90,538 元/QALY gained。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者另提供四篇成本效益文獻[28-31]，有鑑於相關文獻皆已於本報告電子資料庫文獻搜尋中查獲，相關重點均已摘錄於該段落，於此不再贅述。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記報告顯示[36]，新診斷為頭頸癌惡性腫瘤病人共計 9,005 人，包括口腔癌 5,319 人、口咽癌 1,708 人、下咽癌 1,184 人及喉癌 794 人。若以口腔、口咽及下咽 (ICD-O-3：C00-C14，C07-C08、C11 除外) 來看，經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率男性為每十萬人口 40.38 人、女性為每十萬人口 3.88 人，年齡中位數分別為男性 58 歲、女性 64 歲，組織型態均以鱗狀細胞癌最多，分別占男性 98%與女性 94%。若以喉癌來看 (ICD-O-3：C32)，經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率男性為每十萬人口 3.73 人、女性為每十萬人口 0.22 人，年齡中位數分別為男性 64 歲、女性 67 歲，組織型態均以鱗狀細胞癌最多，分別占男性 97%與女性 96%。

在醫療費用部分，根據 2022 年全民健康保險醫療統計年報顯示[37]，因頭頸癌惡性腫瘤就醫人數約 8 萬人；其中唇、口腔及咽惡性腫瘤 (ICD-10-CM：C00-C14) 約 7.4 萬人、喉惡性腫瘤 (ICD-10-CM：C32) 約 6 千人。醫療支出占所有惡性腫瘤申報點數為約 8.3%。

(二) 財務影響

1. 建議者推估

建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda®(以下簡稱本品)與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)且 CPS 1-19 病人的第一線治療。建議者推估未來五年 (2025 年至 2029 年)本品治療組合使用人數約為第一年 695 人至第五年 736 人，本品治療組年度藥費為第一年 5.58 億元至第五年 5.91 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 5.48 億元至第五年 5.81 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.09 億元至第五年 0.1 億元；扣除被取代藥費第一年 3.74 億元至第五年 3.96 億元，對健保財務影響約為第一年 1.84 億元至第五年 1.95 億元。建議者推估細節如後：

(1) 臨床地位設定

建議者認為本品合併含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)擴增使用於 HNSCC 於 PD-L1 表現量 CPS 1-19 的病人的第一線治療，預期取代 EXTREME 治療組合(包含 cetuximab、含鉑化學療法及 fluorouracil)。

(2) 目標族群人數推估

I. 轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

建議者依據 2017 年至 2021 年癌症登記報告新診斷之 HNSCC (包含口腔、口咽、下咽及喉癌) 病人數，以複合成長率 (1.46%) 推估未來五年 (2025 年至 2029 年) HNSCC 病人數為第一年約 9,311 人至第五年 9,866 人，再參考 2021 年癌症登記報告之診斷期別分佈 (第 I 至 III 期分別占約 28.7%、16.0%、11.2%，第 IV M0 期及第 IV M1 期分別占約 41.4%及 2.6%) 推估各期別病人數。

- i. 轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)：建議者依上述推估之第 IV M1 期新發病人數，再以 2012 年至 2015 年健保資料庫分析結果及歷年癌症登記報告，設定約有 92% 的病人會接受全身性治療，故推估這病人數為轉移性頭頸部鱗狀細胞癌適用一線治療之病人數為第一年 223 人至第五年 236 人。
- ii. 無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)：建議者參考國外文獻[38]，認為接受含鉑化學療法六個月以上復發之病人，對於含鉑化學療法類藥品仍有一定療效，可再次使用一線含鉑化學療法類藥品；若在六個月內復發，則視為對含鉑化學療法類藥品無效，可直接使用癌症免疫療法藥品作為復發後的一線治療，因此建議者僅將六個月以上復發之病人納入估算，故其依上述推估之第 I 至第 IV M0 期之 HNSCC 病人數，再輔以 2012 年至 2015 年健保資料庫分析結果及歷年癌症登記報告，設定不同期別於不同治癒性治療之復發比例進行推估，相關設定及推估參數說明如後。
 - A. 第 I 至 II 期經治癒性治療後復發比例約 15%。
 - B. 第 III 至 IV M0 期病人接受不同治癒性治療 (包含手術、手術合併化放療及化放療) 之比例分別為 20.8%、44.2%及 35.0%，以及參考文獻設定手術後復發比例約為 10%、接受手術合併化放療後六個月以上復發比例為 20%、及接受化放療後六個月以上復發比例約為 30%。

綜上，建議者推估經過治癒性治療後六個月以上復發或轉移性且適合第一線治療之 HNSCC 病人數約為第一年 1,896 人至第五年 2,009 人。

- II. 符合給付條件：建議者參考臨床專家意見設定 ECOG 0-1 之病人比例為 95%、符合相關心肺肝腎功能之病人比例為 80%，並進一步根據台灣研究文獻設定 PD-L1 表現量 CPS 1-19 病人比例為 48.2%[39]，推估未來五年符合本品擴增給付條件之目標族群人數為第一年 695 人至第五年 736 人。

(3) 本品治療組合使用人數推估

建議者認為相較於現行治療 EXTREME 化療組合，本品治療組合療效更好，

預期本品擴增給付後將完全取代 EXTREME 化療組合市場，故設定本品治療組合市占率為 100%，故推估本品治療組合使用人數約為第一年 695 人至第五年 736 人。

(4) 本品治療組合年度藥費推估

建議者根據本品仿單用法用量（每次 200 mg，每三週使用一次）及臨床試驗 KEYNOTE-048 中本品治療組合使用於 CPS 1-19 病人之 PFS 中位數為 4.9 個月，以每療程 21 天換算，估算每人可使用本品共 8 個療程，並以現行健保支付價推估本品每人總療程藥費約為 79 萬元。

在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比分別為 cisplatin 80% 及 carboplatin 20%。另，用法用量則參照各藥品仿單（含鉑化學療法為 cisplatin 每三週一次 100 mg/m²、carboplatin 每三週一次 AUC 5；5-FU 為每三週一次的第 1-4 天給予 1,000 mg/m²），並參考國民營養健康狀況變遷調查[40]，19 歲以上平均我國國人之身高及體重推估每人體表面積約為 1.7 m²，推估相關藥費；療程數則依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價估計合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元。

綜上，建議者推估本品治療組合年度藥費約為第一年 5.58 億元至第五年 5.91 億元，其中本品年度藥費為第一年 5.48 億元至第五年 5.81 億元；合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.09 億元至第五年 0.1 億元。

(5) 被取代藥費推估

建議者根據 cetuximab 仿單（初始劑量每週一次 400 mg/m²、維持劑量每週一次 250 mg/m²）及前述之加權平均體表面積約為 1.7 m² 估算使用劑量；療程數以臨床試驗 KEYNOTE-048 中 EXTREME 組使用於 PD-L1 表現量 CPS 1-19 病人之 PFS 中位數為 4.9 個月，以每周注射一次換算後療程數為 21 個療程，惟考量健保給付 cetuximab 用於 HNSCC 之療程上限為 18 週，故以 18 個療程計算，並以現行支付價格推算每人總療程藥費約為 52 萬元。

在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，建議者設定用法用量同上述本品治療組合中合併含鉑化學療法與 5-FU，療程數依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元。

綜上，建議者推估被取代藥費約為第一年 3.74 億元至第五年 3.96 億元。

(6) 其他醫療費用

- PD-L1 檢測費用：建議者考量因健保已給付本品單獨使用於轉移性或無法切

除之 HNSCC 第一線治療且 $CPS \geq 20$ 之病人群，在本品治療組合擴增給付前病人均會接受 PD-L1 檢測（PD-L1 免疫組織化學染色，診療項目代碼 30103B），故預期本品治療組合擴增給付後不會增加檢測次數與費用。

- 副作用處理費用：建議者根據臨床試驗 KEYNOTE-048 五年追蹤結果顯示，本品治療組合與現行治療 EXTREME 化療組合在與治療相關嚴重度三級以上副作用發生率相近（71.7%與 69.3%），故預期本品擴增給付後副作用處理費用的改變對於整體財務影響有限。

(7) 財務影響推估

建議者將本品治療組合年度藥費扣除被取代藥費後，預估本品擴增給付後之未來五年財務影響約為第一年 1.84 億元至第五年 1.95 億元。

(8) 敏感度分析

建議者另根據臨床試驗 KEYNOTE-048 中 CPS 1-19 病人比例設定，調降目標人數中 CPS 1-19 病人比例為 42.2%，故推估本品治療組合使用人數為第一年 608 人至第五年 644 人，整體財務影響為第一年 1.69 億元至第五年 1.80 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 4.88 億元至第五年 5.17 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性。故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品治療組合使用人數為第一年 754 人至第五年 799 人，本品治療組合年度藥費為第一年 6.05 億元至第五年 6.41 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 5.95 億元至第五年 6.31 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元；扣除被取代藥費第一年 4.05 億元至第五年 4.30 億元後，對健保整體財務影響為第一年 2.00 億元至第五年 2.12 億元。推估細節如後：

(1) 臨床地位

本報告認為建議者設定本品治療組合會取代現有治療 EXTREME 治療組合（包含 cetuximab、含鉑化學療法及 fluorouracil）用於 HNSCC 於 CPS 1-19 病人的第一線治療，考量臨床指引建議及諮詢專家後表示 EXTREME 治療組合為目前臨床上主要治療策略，故應屬合理。

(2) 目標族群推估

建議者以新診斷之 HNSCC 病人數，及接受治療、治療後復發及符合癌症免疫療法藥品治療條件之比例，推估符合健保給付規定之病人數。本報告認為建議者以癌症登記報告推估 HNSCC 病人數應為合理，然而在病人接受治療後復發之比例，建議者雖有於報告中說明是參考健保資料庫分析結果，但在 Excel 檔案中說明相關參數係參考 Chang 等人之研究，由於建議者未提供文獻，本報告無法驗證相關參數之合理性及正確性。

本報告參考過去醫療科技評估報告之推估邏輯，改以分析健保資料庫 2019 年至 2023 年中 HNSCC（排除鼻咽癌）病人且接受 cetuximab 治療之病人數推估目標人數，以減少病人數層層推估之不確定性，並根據 2017 年至 2021 年癌症登記報告 HNSCC 病人數之複合成長率（1.46%）、參考 2021 年癌症登記報告當中鱗狀細胞癌占比約為 98%，推估未來五年復發及轉移性 HNSCC 接受第一線治療之病人數約為第一年 2,059 人至第五年 2,182 人。在符合建議給付規定部分，建議者參考專家意見推估符合 ECOG 0-1、心肺肝腎功能條件比例，並以台灣本土研究設定 CPS 1-19 病人數比例，本報告參考前份醫療科技評估報告認為建議者之設定尚為合理，以同樣參數設定推估未來五年符合本品建議給付規定之目標人數為第一年 754 人至第五年 799 人。

(3) 本品治療組合使用人數推估

建議者假設未來五年本品治療組合市占率皆為 100%，本報告考量目前於 PD-L1 表現量 CPS 1-19 族群中未給付其他癌症免疫療法藥品，且臨床指引建議本品治療組合為一線治療選擇，本報告認為建議者設定應屬合理，故推估本品治療組合使用人數第一年 754 人至第五年 799 人。

(4) 本品治療組合年度藥費推估

建議者參考本品仿單用法用量、臨床試驗之 PFS 中位數推算療程數，本報告認為應屬合理，故以同樣設定本品使用每次 200 mg、每三週使用一次、共 8 個療程、及現行健保支付價，推估本品每人總療程費用為 79 萬元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比，本報告以健保資料庫分析驗證，認為比例設定應屬合理，故本報告同樣參考各藥品仿單、HNSCC 病人加權平均體表面積參數、臨床試驗設定之 6 個療程數、及現行健保支付價，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元。綜上，本報告推估本品治療組合年度藥費約為第一年 6.05 億元至第五年 6.41 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 5.95 億元至第五年 6.31 億元，合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元。

(5) 被取代藥費推估

建議者於 cetuximab 計算中，參考仿單用法用量及考量健保給付上限 18 個療程，本報告認為應屬合理，故以同樣設定 cetuximab 初始劑量每週一次 400 mg/m²、維持劑量每週一次 250 mg/m²、及現行健保支付價，推估 cetuximab 每人總療程藥費約為 52 萬元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，本報告同建議者設定，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元。綜上，本報告推估被取代藥費為第一年 4.05 億元至第五年 4.30 億元；其中 cetuximab 被取代年度藥費為第一年 3.95 億元至第五年 4.19 億元，含鉑化學療法與 5-FU 被取代年度藥費為第一年 0.10 億元至第五年 0.11 億元。

(6) 其他醫療費用

本報告考量在本品治療組合擴增給付前，因 HNSCC 病人皆會接受 PD-L1 表現量檢測已決定治療方式，認為建議者設定給付後不會增加檢測次數與費用，應屬合理。另，建議者認為本品治療組合與現行 EXTREME 組合副作用發生率相近，故對整體財務影響有限。本報告經驗證文獻，雖然文獻中採用族群為不限制 PD-L1 表現量，但認為對整體財務影響有限應屬合理。

(7) 財務影響

本報告將本品治療組合之年度藥費扣除被取代藥費後，推估本品擴增給付後對整體財務影響為第一年 2.00 億元至第五年 2.12 億元。

(8) 敏感度分析

本報告經專家諮詢及分析健保資料庫結果指出，國內 HNSCC 病人接受 cetuximab 之治療時間中位數約為 12 個療程，低於健保給付上限之 18 個療程及臨床試驗 EXTREME 組合 PFS 中位數推估之 21 個療程。故本報告調降 cetuximab 使用療程數至 12 個以推估療程數造成之不確定性。本報告調整參數後推估對整體財務影響為第一年 3.29 億元至第五年 3.48 億元。

考量建議者以臨床試驗 KEYNOTE-048 中資料調降目標人數中 PD-L1 表現量 CPS 1-19 比例至 42.2%，本報告同樣參考此設定調降參數，故推估本品治療組合使用人數為第一年 660 至第五年 700 人，對整體財務影響為第一年 1.75 億元至第五年 1.86 億元。

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC：CDA-AMC 針對廠商提交模型校正相關參數後，重新分析結果顯示，在任何 PD-L1 表現量之成人病人中，pembrolizumab 合併化療相較於含鉑療法合併 5-FU 的 ICER 為加幣 162,165 元/QALY gained。在願付閾值分別設定為加幣 50,000 元/QALY gained 及 100,000 元/QALY gained 下，pembrolizumab 合併化療需分別調降至少 67%及 37%。此外，由於廠商提供的模型設計過於複雜，CDA-AMC 無法完全驗證模型的正確性，因此 pembrolizumab 的 ICER 值可能會高估 pembrolizumab 的成本效益，進而低估 pembrolizumab 需降價的比例。故 CDA-AMC 表示在 pembrolizumab 降價後成本效益在可接受的範圍及減少財務影響下，建議有條件收載 pembrolizumab 作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療，其中 pembrolizumab 單獨使用限用於 CPS $\geq$ 1 族群、pembrolizumab 合併含鉑化學療法及 5-FU 則不限制 PD-L1 表現量，且 pembrolizumab 療程應持續使用直到確認疾病惡化或無法耐受毒性為止，最多使用 35 個治療週期（約兩年）。
2. 澳洲 PBAC：建議收載 pembrolizumab 單獨使用於 CPS $\geq$ 20 或 pembrolizumab 合併使用(不限制 CPS)用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療。委員會認為廠商重新提交之價格使加權 ICER 值落在可接受範圍內，故建議收載。
3. 英國 NICE：不建議收載 pembrolizumab 合併使用做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線治療。委員會認為由於 pembrolizumab 合併使用相較單獨使用之成本效果高於 NHS 可接受範圍，其增量成本主要來自於合併使用之化療費用，且提供臨床效益有限，其故不建議收載。
4. 蘇格蘭 SMC：SMC 認為廠商提供的經濟模型中採用的網絡統合分析證據具有限制，故對模型中使用的相對療效估計具有不確定性。此外，以不同外推方法估計整體存活期或考量治療減弱效果皆會對 ICER 值造成影響，故 SMC 建議收載 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併含鉑療法及 fluorouracil 作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 CPS $\geq$ 1 成人病人的第一線治療，並限制 pembrolizumab 給付兩年即需停藥，上述建議僅適用於廠商已經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案（PAS）提供 pembrolizumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價供應藥品。

(二) 財務影響

1. 建議者推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品治療組合使用人數為第一年 695 人至第五年 736 人，本品治療組合年度藥費為第一年 5.58 億元至第五年 5.91 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 5.48 億元至第五年 5.81 億元，合併化療費用為第一年 0.09 億元至第五年 0.01 億元；扣除被取代藥費第一年 3.74 億元至第五年 3.96 億元後，對整體財務影響為第一年 1.84 億元至第五年 1.95 億元。
2. 本報告考量建議者於目標人數推估參數未附文獻難以驗證，故改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品治療組合使用人數為第一年 754 人至第五年 799 人，本品治療組合年度藥費為第一年 6.05 億元至第五年 6.41 億元；其中本品新增年度藥費為第一年 5.95 億元至第五年 6.31 億元，合併化療年度費用為 0.10 億元至第五年 0.11 億元；扣除被取代藥費為第一年 4.05 億元至第五年 4.30 億元後，對健保整體財務影響為第一年 2.00 億元至第五年 2.12 億元。

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 49 次會議紀錄。衛生福利部健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3822-122db-2491-1.html>. Published 2021. Accessed May 4, 2021.
2. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 64 次會議紀錄。衛生福利部健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-12125-1fe52-2489-1.html>. Published 2023. Accessed November 3, 2023.
3. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(5): 1132-1146.
4. Bruce E Brockstein MMS, MD, FACSShiyu Song, MD, PhD. Overview of treatment for head and neck cancer. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-head-and-neck-cancer?search=head%20and%20neck%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2023. Accessed July, 2024.
5. 110 年癌症登記報告。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=17639>. Published 2023. Accessed November 10, 2023.
6. Bruce E Brockstein MEV, MD. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer?search=treatment%20of%20metastatic%20and%20recurrent%20head%20and%20neck%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2024. Accessed May 8, 2024.
7. David G. Pfister MSS, MD. Douglas Adkins, MD et al. . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers Version 4.2024. National Comprehensive Cancer Network.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>. Published 2024. Accessed May 1, 2024.
8. Keam B, Machiels JP, Kim HR, et al. Pan-Asian adaptation of the EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ESMO Open* 2021; 6(6).

9. 吉舒達注射劑 Keytruda Injection (電子仿單). 美商默沙東藥廠股份有限公司 台灣分公司 .
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001025%E8%99%9F?no=1110711019&token=ih6vp38gKJ3NIIWq. Published 2024. Accessed June 20, 2024.
10. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=B7EEF078-62DD-4FA3-9FC5-66AAA2BB860B>. Accessed September 3, 2024.
11. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed January 26, 2024.
12. Pembrolizumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-keytruda-hnscc-details>. Published 2020. Accessed December 22, 2020.
13. Public Summary Document - Pembrolizumab (Keytruda®) - March 2022 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/pembrolizumab-scchn-solution-concentrate-for-iv-infusion>. Published 2022. Accessed March, 2022.
14. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(11): 1116-1127.
15. Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661>. Published 2020. Accessed November 25, 2020.
16. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019; 394(10212): 1915-1928.
17. Tahara M, Greil R, Rischin D, et al. 659MO Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Annals of Oncology* 2022; 33: S844.
18. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin*

- Oncol* 2023; 41(4): 790-802.
19. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab (P) or P + chemotherapy (C) versus EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): analysis of KEYNOTE-048 by disease state. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15_suppl): 6530-6530.
 20. Burtneess B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(21): 2321-2332.
 21. Burtneess B, Rischin D, Greil R, et al. Abstract LB-258: Efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score <1, 1-19, and ≥20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. *Cancer Research* 2020; 80(16_Supplement): LB-258-LB-258.
 22. Takahashi S, Oridate N, Tanaka K, et al. First-line pembrolizumab ± chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer: Japanese subgroup of KEYNOTE-048. *Int J Clin Oncol* 2022; 27(12): 1805-1817.
 23. Wang S, Yan L, Yu J, Lu C. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2024; 281(7): 3385-3395.
 24. Chen L, Mo D-C, Hu M, He W, Yang Q-W, Tang J. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A meta-analysis. *International Immunopharmacology* 2023; 119: 110270.
 25. Public Summary Document - Pembrolizumab (Keytruda®) - November 2020 PBAC Meeting.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/pembrolizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-100-mg>. Published 2020. Accessed September 5, 2024.
 26. Public Summary Document - Pembrolizumab (Keytruda®) - November 2021 PBAC Meeting.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/pembrolizumab-scchn-solution-concentrate-for-i-v-infusio>. Published 2021. Accessed September 5, 2024.

27. Medicines advice - pembrolizumab 25 mg/mL concentrate for solution for infusion and 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [SMC ID: SMC2257] Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257/>. Published 2020. Accessed September 5, 2024.
28. Wang CH, Lei HL, Borse R, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy versus EXTREME regimen for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1349.
29. Wurcel V, Chirovsky D, Borse R, Altuna JI, Carabajal F, Gandhi J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina. *Adv Ther* 2021; 38(5): 2613-2630.
30. She L, Tian K, Han J, Zuo W, Wang Z, Zhang N. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy to treat recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An updated KEYNOTE-048 based cost-effectiveness analysis. *Oral Oncol* 2022; 129: 105871.
31. Borse RH, Ramakrishnan K, Gandhi J, Dhankhar P, Chirovsky D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States. *J Med Econ* 2022; 25(1): 954-965.
32. Zhou K, Li Y, Liao W, Zhang M, Bai L, Li Q. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-effectiveness analysis from Chinese perspective. *Oral Oncol* 2020; 107: 104754.
33. Urrego-Reyes J, Lopez C, Marrugo A C, et al. EE199 Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the First-Line Treatment of Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Colombia. *Value in Health* 2023; 26(6): S95.
34. Massetti M, Even C, Geoffrois L, et al. PCN81 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous CELL Carcinoma in Patients Whose Tumor Expressed Programmed Death-Ligand 1 at Combined Positive Score ≥ 1 in France. *Value in Health* 2020; 23: S436.
35. Lang Y, Dong D, Wu B. Pembrolizumab vs the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Drug Investig* 2020; 40(12): 1137-1146.
36. 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . 癌 症 登 記 報 告 .

- <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2023. Accessed September 6, 2024.
37. 衛生福利部統計處. 111 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113-xCat-y111.html>. Published 2023. Accessed September 6, 2024.
38. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol* 2017; 7: 72.
39. Yen C-J, Lien M-Y, Cheng R, et al. 433 Prevalence of PD-L1 expression among patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2022; 10(Suppl 2): A454-A454.
40. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>. Published 2022. Accessed September 5, 2024.

附錄

附錄一、Keytruda 於我國許可適應症內容

項次	衛生福利部許可適應症
1	黑色素細胞瘤： (1) 治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。作為輔助性療法治療患有第 IIB 或 IIC 期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與 12 歲以上兒童病人。 (2) 作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。
2	非小細胞肺癌： (1) 單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) $\geq$ 1%) 且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。 (2) 單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score $\geq$ 1%) 的晚期非小細胞肺癌病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 (3) 與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 (4) 與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 (5) 與含 cisplatin 化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人(腫瘤大小$>$4 公分，淋巴結分期$\leq$N2)的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。 (6) 單獨使用，作為已完全切除之第 IB 期(T2a$\geq$4 公分)、第 II 期或第 III 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)非小細胞肺癌(NSCLC)病人的輔助治療。
3	典型何杰金氏淋巴瘤： (1) 治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。 (2) 治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。
4	頭頸部鱗狀細胞癌： (1) 與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。 (2) 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞

項次	衛生福利部許可適應症
	癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥ 1]之病人的第一線治療藥物。 (3) 單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS) ≥ 1]的病人。
5	泌尿道上皮癌： (1) 與 enfortumab vedotin 併用，治療不適合接受含 cisplatin 化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人。 (2) 單獨使用，治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 (3) 單獨使用，治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。單獨使用，治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。
6	胃癌： (1) 與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陰性胃腺癌(adenocarcinoma)或胃食道接合部(gastroesophageal junction,GEJ)腺癌成年病人的第一線治療藥物。 (2) 與 trastuzumab、fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的第一線治療藥物。
7	原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤：治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人
8	高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症： (1) 治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人。 (2) 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。
9	高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。
10	肝細胞癌：治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC)病人。
11	膽管癌(Biliary Tract Carcinoma)：與 gemcitabine 及 cisplatin 併用，治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌 (BTC) 的病人。

項次	衛生福利部許可適應症
12	子宮頸癌： (1) 與化學療法併用，合併或不合併 bevacizumab，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(CPS$\geq$1)的持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人。 (2) 單獨使用，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS$\geq$1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。
13	腎細胞癌： (1) 與 axitinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 (2) 與 lenvatinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 (3) 做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。
14	子宮內膜癌： 與 lenvatinib 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。
15	食道癌： (1) 與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。 (2) 作為單一療法，治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數 [CPS]$\geq$10)，且先前曾接受一種(含)以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。
16	三陰性乳癌(Triple Negative Breast Cancer)： (1) 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌 (TNBC) 病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。 (2) 與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌 (TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數 [CPS]$\geq$10)病人。
17	高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症： (1) 治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden high [TMB-H]) [$\geq$10 mutations / megabase (mut/Mb)] (2) 於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。

附錄二、相關藥品之健保給付規定

9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1)

1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：

i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III.先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺癌成人患者。

(3)典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV)治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4)泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

III.限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解 (PR) 或疾病呈穩定狀態者(SD)之無法手術切除局部晚期(stage III)或轉移性泌尿道上皮癌(stage IV)成人患者之維持療法。(112/10/1)

(5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

III.本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1)

(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

(7)晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)之成人患者。

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I .Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II .先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。

III.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)

IV.未曾進行肝臟移植。

V.於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

(9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人患者。(109/6/1)

(10)食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120mg 規格量品項用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌病人。(113/4/1、113/6/1)

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):

I .限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：(112/8/1、112/10/1)

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

iii.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之紀錄。

II.須排除有以下任一情形：

i.曾接受器官移植。

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。

iii.有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療 (須有半年內之內視鏡評估報告)。

III.與 sorafenib、lenvatinib 僅得擇一使用，不得互換。

IV.atezolizumab 與 bevacizumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

(2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

(3)小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用至多使用 4 個療程，接續單用 atezolizumab 治療，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者。(112/12/1、113/8/1)

(4)惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型(Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。(113/4/1、113/6/1)

(5)胃癌 (不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌)：限以 nivolumab 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。(113/4/1、113/6/1)

3.使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG $\leq$ 1)。

(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I.NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II.GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1)

i 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iii.泌尿道上皮癌維持治療 (112/10/1)：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3)病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
黑色素瘤	不需檢附報告
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq$ 50%

非小細胞肺癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS $\geq$ 50%
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)	TPS 1~49%
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS $\geq$ 10
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS $\geq$ 10
泌尿道上皮癌維持療法	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	CPS $\geq$ 20
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%
胃癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	CPS $\geq$ 1
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥(併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付於此適應症
默克細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症
小細胞肺癌(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥 (併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法

(4)每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物（atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥除外），無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。（enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外）。（108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1）

(5)給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。（109/4/1、109/11/1）

(6)需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。（108/4/1、110/10/1、111/6/1）

(7)每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：（108/6/1、109/11/1、111/6/1、113/6/1）

I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫

瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)

II.生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)

III.病人身體狀況良好($ECOG \leq 1$)及心肺與肝腎功能之評估資料。

IV.病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

V.先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E.治療紀錄。

VI.使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。

VII.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

VIII.其他佐證病歷資料。

(8)用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1)

I.有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

II.出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；

III.出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。

IV.用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。

(9)申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

I.病人身體狀況良好($ECOG \leq 1$)及心肺與肝腎功能之評估資料。

II.以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

III.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一

項佐證資料：

i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

IV.其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

(1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。

(2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。

(3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品給付規範（2024 年 8 月公告）

9.69.Pembrolizumab

（詳見附錄二）

9.27.Cetuximab（如 Erbitux）：

1.直腸結腸癌治療部分：

(1)與 FOLFIRI（Folinicacid/ 5-fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（Folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin）合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

I.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II.Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用。唯有在無法忍受化療(其副作用)時方可互換，二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。

III.本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2)與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

I.本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II.使用總療程以 18 週為上限。

2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：

(1)限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：

I. 70 歲以上；

II.Ccr<50mL/min；

III.聽力障礙者(聽力障礙定義為 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝)；

IV.無法耐受 platinum-based 化學治療。

(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。

(3)需經事前審查核准後使用。

3.頭頸癌部分：

(1)限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。

(2)須經事前審查核准後使用，每位病人使用總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。

(3)Cetuximab 與免疫檢查點抑制劑僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

9.11.Uracil-Tegafur：(如 Ufur)

- 1.限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用。
- 2.頭頸部鱗狀上皮癌。
- 3.與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
- 4.直腸癌、結腸癌第Ⅱ、Ⅲ期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過2年
- 5.用於病理分期為 T2 且腫瘤 $\geq$ 3cm 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。

9.3.Docetaxel：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1、113/5/1)

1.乳癌：

- (1)局部晚期或轉移性乳癌。
- (2)與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)
- (3)早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1)

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

3.前列腺癌：

- (1)於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。
- (2)與 darolutamide 併用於治療高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌(mCSPC)，患者需符合 darolutamide 之藥品給付規定。(113/5/1)

4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。

5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)

附錄四、委員會回應省諮詢小組實務面的問題

諮詢問題	委員會建議
1. ECOG PS>2 或有中樞神經系統 (central nervous system, CNS)轉移或 SCC 部位為鼻竇腔的病人,是否有資格單用 pembrolizumab 或併用化療。	(1) KN048 的受試者為 ECOG PS 0 或 1, 其中大部分的 (61%) 受試者 ECOG PS 為 1。CGP 指出臨床上約有一半的病人 ECOG PS$\geq$2, 而委員會指出, 若病人的 ECOG PS 與潛在疾病或腫瘤症狀相關, 則單用 pembrolizumab 於 ECOG PS$\geq$2 的病人是合理的。 (2) KN048 排除有已知且惡化中的 (active)CNS 轉移和/或癌性腦膜炎的病人, CGP 指出是因為這群病人的預後較差。經治療 CNS 轉移有效的病人有資格納入試驗。委員會同意 CGP 的觀點, 將 KN048 的結果外推至無症狀的 CNS 轉移病人是合理的, 因為病灶小的 CNS 轉移可能不需立即進行處置, 特別是當全身性疾病很明顯需要解決時。 (3) KN048 排除鼻腔 SCC 的病人。針對鼻腔和鼻竇 SCC 以及非 EBER (Epstein - Barr virus-encoded small RNAs)表現的鼻咽癌, 其根治性和轉移性的治療與 HNSCC 一致, 因此委員會同意 CGP 的觀點, 將研究結果外推到這群病人似乎是合適的。
2. 對於復發或轉移 HNSCC 病人, 若無法接受或無法耐受局部治療, 且已開始使用第一線非根治性化療, 是否可轉換至 pembrolizumab 作為第一線治療。	委員會同意 CGP, 認為在這群無法接受局部治療, 且在 pembrolizumab 開始給付前已經起始第一線化療的病人, 將 pembrolizumab 加至化療複方是合理的, 且該化療複方應以鉑類為基礎。在極少數已經開始使用合併 <u>cetuximab, platinum 類化療, 5-FU</u> 的個案, 轉換至 pembrolizumab 併用化療是

諮詢問題	委員會建議
	合理的。委員會指出應向無法耐受或對第一線化療沒有反應的復發或轉移 HNSCC 病人提供 nivolumab。
3. Pembrolizumab 是否可以比照 nivolumab 給付於「具局部晚期惡性腫瘤，接受根治性術前或術後含鉑的輔助化療後仍於 6 個月內復發」的 HNSCC 病人，儘管這群人在 KN048 被排除。	CGP 指出 nivolumab 在大多數各省或領地都可用於該族群病人，因此 nivolumab 應是此情境下的首選。
4. Pembrolizumab 是否可以依體重為基礎之劑量給予(2 mg/kg, 至多 200 mg)。因為若病人體重小於 100 kg，給予固定的 200 mg 成本較高。PAG 另發現有一些針對每 6 週給予 400 mg 的新研究數據，想尋求使用此替代劑量頻次是否適當。	(1) 委員會承認目前沒有劑量 200 mg 優於 2 mg/kg 的證據，且對於多數病人來說，固定劑量會導致較高的劑量和成本。因此委員會同意 CGP，即 pembrolizumab 可以依 2 mg/kg 給予，單一固定劑量至多 200 mg(a flat dose cap of 200 mg)。 (2) 此外委員會同意確實有每 6 週給予 400 mg 的新證據出現，但目前證據仍不足以建議給付每 6 週 4 mg/kg 且至多 400 mg 的給藥方式於此目標族群。
5. 治療中止的標準是否比照 KN048 的定義(定義為治療至疾病惡化、出現無法耐受的毒性、醫師或病人決定中止，或已治療 35 個週期)。	在 KN048 病人初始的影像學檢測顯示惡化後，仍有可能繼續治療直至再次腫瘤評估證實疾病惡化。在這期間以及確認惡化後的 4 週，若經研究人員判斷病人臨床上穩定，則可持續接受研究藥物。委員會同意 KN048 用於設定治療中止的參數合理且能反應臨床實務。
6. 對於不耐受 pembrolizumab 併用化療的病人，是否可以在中斷治療前嘗試單用 pembrolizumab。	若病人因不耐受化療而需要停止化療，但病人有從治療中獲益且可能會持續受益，委員會同意可持續單用 pembrolizumab。在 KN048 中，如果研究人員確定毒性與其中一種研究藥物明顯相關，減量或停用該種藥物是合理的。

諮詢問題	委員會建議
7. KN048 的證據是否可外推至任何化療骨幹(backbone)，或與放療併用。	(1) 雖然 KN048 沒有評估，但委員會同意試驗結果可以外推至合併 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel，或 pembrolizumab 併用其他常使用於 HNSCC 的含鉑複方(carboplatin 和 5-FU、paclitaxel 和 cisplatin)。大多數臨床醫師認為合併鉑類，5-FU 與合併 carboplatin, paclitaxel 在 HNSCC 的處置是可替換使用的。 (2) KN048 沒有允許研究藥品併用放療，因此委員會認為沒有數據支持治療效益可外推至此族群。
8. 應多久監測一次疾病是否惡化，以及以何種方式檢測。	(1) 委員會同意 CGP 的觀點，認為治療反應需評估臨床症狀、徵兆以及影像學有無變化。症狀和徵兆應定期於每次回診追蹤(每 3 至 4 週)。影像學追蹤應至少每 12 週進行一次。KN048 執行腫瘤影像學檢測與測量的時間點有基期、第 9 週、第一年每 6 週追蹤一次、第二年每 9 週追蹤一次，直至影像學確認疾病惡化。 (2) 影像學檢測方式首選電腦斷層掃描(computed tomography, CT)，但也可以使用核磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)。
9. 是否有證據可告知哪一群病人可以在治療時間不滿 2 年(或 35 個週期)時停用 pembrolizumab，例如已達到完全反應的族群。	目前 KN048 沒有數據支持此作法；然而，委員會同意 CGP 的觀點，在極少數病人臨床反應非常延遲的情況下，臨床醫師可能會考慮採取此做法。
10. 是否有哪些臨床情境適合持續使用 pembrolizumab 超過 2 年(或 35 個週期)。	目前 KN048 沒有數據支持此作法；然而，委員會同意 CGP 的觀點，在極少數病人臨床反應非常延遲的情況下，臨床醫師可能會考慮採取此做法。
11. 在 pembrolizumab 治療失敗後，	由於缺乏證據，委員會無法提出在第

諮詢問題	委員會建議
後續化學治療之選擇為何。	一線治療後惡化時，最佳治療選擇順序建議。
12. 是否需要設定任何 p16 蛋白的條件以決定有資格使用 pembrolizumab。	委員會指出對 HNSCC 腫瘤進行 p16 表現的免疫組織檢測，對考慮進行根治性治療之局部口咽癌病人的診斷及預後分期具有價值，但目前尚未被驗證作為復發或轉移 HNSCC 的預後或預測生物標記，因此不需要對此族群進行 p16 檢測。

附錄五、KEYNOTE-048 試驗的主要假設

假設 1	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群(subgroup)能夠延長病人的 PFS。
假設 2	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 1 的次族群能夠延長病人的 PFS。
假設 3	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，能夠延長病人的 PFS。
假設 4	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群，能夠延長病人的 PFS。
假設 5	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 1 的次族群能夠延長病人的 PFS。
假設 6	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，能夠延長病人的 PFS。
假設 7	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群能夠延長病人的 OS。
假設 8	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 1 的次族群能夠延長病人的 OS。
假設 9	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，其 OS 不劣於 CET-chemo 治療。
假設 10	單獨使用 pembrolizumab 作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，能夠延長病人的 OS。
假設 11	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 20 的次族群，能夠延長病人的 OS。
假設 12	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，在 CPS ≥ 1 的次族群能夠延長病人的 OS。
假設 13	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，其 OS 不劣於 CET-chemo 治療。
假設 14	Pembrolizumab 合併化療，作為復發性或轉移性 HNSCC 的第一線治療，相較於 CET-chemo 治療，能夠延長病人的 OS。

註：以假設 1、4、6、7、11、13 同時進行檢定。其餘假設則為次序檢定：若假設 1 通過檢定，則依續檢定假設 2 及 3。若假設 4 檢定通過，則接續檢定假設 5。若假設 7 通過檢定，則依續檢定假設 8、9 及 10。若假設 11 通過檢定，則接續檢定假設 12。若假設 13 通過檢定，則接續檢定假設 14。

附錄六、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2024 年 9 月 5 日止)		
#1	"Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[MeSH Terms]	13,296
#2	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]	10,873
#3	#1 AND #2	230
#4	#3 AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	22
EMBASE (搜尋日期：2024 年 9 月 5 日止)		
#1	'head and neck squamous cell carcinoma'/exp	46,920
#2	'pembrolizumab'/exp	44,305
#3	#1 AND #2	2,200
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	308
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 9 月 5 日止)		
#1	MeSH descriptor: [Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck] explode all trees	715
#2	pembrolizumab	3,551
#3	#1 AND #2	76

附錄七、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	關鍵字	篇數
Pubmed	2024/09/05	1	head and neck squamous cell carcinoma	51,885
		2	pembrolizumab	10,744
		3	Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study	695,581
		4	#1 and #2 and #3	16
Embase	2024/09/05	1	head and neck squamous cell carcinoma	73,151
		2	pembrolizumab	45,890
		3	Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study	617,006
		4	#1 and #2 and #3	55
Cochrane	2024/09/05	1	(head and neck squamous cell carcinoma) and (pembrolizumab) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	4
INAHTA	2024/09/05	1	(head and neck squamous cell carcinoma) and (pembrolizumab) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	3
CRD	2024/09/05	1	(head and neck squamous cell carcinoma) and (pembrolizumab) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	0

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Keytruda Injection(HNSCC)

學名：Pembrolizumab

事由：

1. 有關美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議給付 Keytruda® (pembrolizumab) 用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，經民國 113 年 11 月藥品專家諮詢會議討論。
2. 本次建議者就藥品專家諮詢會議之建議，重新提出建議健保給付規定及新財務方案，並更新財務影響推估。爰此，衛生福利部中央健康保險署於民國 114 年 7 月再次委請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 114 年 09 月 26 日

評估結論

- 一、建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda® (以下簡稱本品)「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用(以下簡稱本品治療組合)於不限 PD-L1 表現量族群」及「單獨使用於 CPS 1-19 族群」，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療。建議者推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對健保財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。
- 二、本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性。故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數，相關推估結果綜整如後。

項目	建議者	查驗中心
本品治療組合使用人數	第一年 1,320 人至第五年 1,391 人	第一年 1,426 人至第五年 1,503 人
本品治療組合新增年度藥費	本品新增年度藥費	第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元
	化療年度藥費	第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元
	合計	第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元
被取代藥費	第一年 4.93 億元至第五	第一年 5.33 億元至第

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	年 5.19 億元	五年 5.62 億元
其他醫療費用	第一年節省 870 萬元至 第五年節省 920 萬元	NA
財務影響	第一年 3.91 億元至第五 年 4.12 億元	第一年 4.31 億元至第 五年 4.55 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）前於 2024 年 7 月建議擴增給付 Keytruda®（成分為 pembrolizumab，以下簡稱本品），建議「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 且病人之生物標記表現 CPS 1-19 之第一線治療藥物」。該案後經財團法人醫藥品查驗中心於同年 10 月完成醫療科技評估報告，於同年 11 月藥品專家諮詢會議提案討論。藥品專家諮詢會議考量健保已給付本案藥品單獨使用於 CPS $\geq$ 20 之頭頸部鱗狀細胞癌，故建議提出「本品單用或併用化療用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌之 CPS $\geq$ 1 病人族群」之新財務方案。

本次建議者就藥品專家諮詢會議之建議，重新提出建議健保給付規定，就本品用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，建議擴增「本品合併化療於不限 PD-L1 表現量族群」及「本品單獨使用於 CPS 1-19 族群」，建議修訂本品之健保給付規定內容如表一，並更新財務影響推估。爰此，衛生福利部中央健康保險署於 2025 年 7 月再次委請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

表一、建議者建議修訂給付規定與原給付規定對照表

本次建議修訂規定(底線為修改處)	原給付規定
9.69.免疫檢查點抑制劑： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨給付於下列患者： (1)~(4) (略) (5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)： (108/4/1、109/11/1、112/12/1) I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 II-III. (略) 2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)~(7) (略)	9.69.免疫檢查點抑制劑： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者： (1)~(4) (略) (5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)： (108/4/1、109/11/1、112/12/1) I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 II-III. (略) 2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)~(7) (略)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(8) 頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：
限 pembrolizumab 與含鉑化學療法及
fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或
無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌
(HNSCC) 病人的第一線治療。

3.使用條件：

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品
 使用其對應之第三等級體外診斷醫療
 器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表
 現量需符合下表：

給付範圍	事審代 碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥(單用)	P082	<u>CPS ≥ 1</u>
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥(併用化療)	0000	<u>不需檢附報告</u>

3.使用條件：

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品
 使用其對應之第三等級體外診斷醫療
 器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表
 現量需符合下表：

給付範圍	事審代 碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	P082	CPS ≥ 20

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估

建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda® (以下簡稱本品)「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用(以下簡稱本品治療組合)於不限PD-L1表現量族群」及「單獨使用於 CPS 1-19 族群」，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療。建議者推估未來五年(2026 年至 2030 年)本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對健保財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。建議者推估細節如後：

1. 臨床地位設定

建議者根據臨床試驗結果與諮詢臨床專家意見，預期在 HNSCC 病人不同PD-L1表現量次族群的第一線用藥中本品治療組合與本品單用之臨床地位如下：(1)在 CPS ≥ 20 次族群中本品治療組合會取代健保已收載之本品單用與 EXTREME 治療組合(包含 cetuximab 與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU))，故屬於取代關係。(2)在 CPS 1-19 次族群與 CPS < 1 次族群中，本品治療組合會取代健保已收載之 EXTREME 治療組合，屬於取代關係。

2. 目標族群人數推估

(1) 轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

建議者依據 2017 年至 2022 年癌症登記報告新診斷之 HNSCC (包含口腔、口咽、下咽及喉癌)病人數，以複合成長率(1.32%)推估未來五年(2026 年至 2030 年) HNSCC 病人數為第一年 9,328 人至第五年 9,830 人，再參考 2022 年癌症登記報告之診斷期別分佈(第 I-II 期、第 III-IV M0 期及第 IV M1 期分別占約 44.6%、52.6%、2.8%)推估各期別病人數。

在第 I-II 期中，建議者設定經治癒性治療後復發比例為 15%，故推估未來五年人數約為第一年 625 人至第五年 658 人。在第 III-IV M0 期中參考 2022 年癌症登記報告，設定在接受手術、手術及化療、化療為治癒性治療比例分別為 20.4%、44.8%、34.8%，以及參考專家建議設定手術後復發比例約為 10%、接受手術合併化放療後六個月以上復發比例為 20%、及接受化放療後六個月以上復發比例約

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

為 30%，故推估未來五年人數約為第一年 1,052 人至第五年 1,108 人。在第 IV M1 期中，建議者參考文獻設定接受第一線全身性化療比例為 92%，故推估未來五年人數約為第一年 237 人至第五年 249 人。綜上，可復發及轉移性 HNSCC 病人且可接受第一線治療人數為第一年 1,913 人至第五年 2,016 人。

(2) 符合給付條件

建議者諮詢臨床專家意見設定 ECOG 0-1 之病人比例為 95%、符合相關心肺肝腎功能之病人比例為 80%，推估未來五年符合本品擴增給付條件之目標族群人數為第一年 1,454 人至第五年 1,532 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

建議者根據台灣研究文獻設定 PD-L1 表現量 $CPS \geq 20$ 、 CPS 1-19、 $CPS < 1$ 等次族群病人比例分別為 46.1%、48.2%、5.7%[1]。此外，建議者在不同 PD-L1 表現量次族群之市占率設定如下：(1)在 $CPS \geq 20$ 次族群中，本品治療組合之市占率為 80%，故推估本品治療組合使用人數為第一年 537 人至第五年 566 人。(2)在 CPS 1-19 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 701 人至第五年 739 人。(3)在 $CPS < 1$ 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 82 人至第五年 86 人。綜上，擴增給付後本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人。

4. 本品治療組合年度藥費推估

(1) 本品年度藥費推估

在本品治療組合中，建議者根據本品仿單用法用量（每次 200 mg，每三週使用一次）及臨床試驗 KEYNOTE-048 中使用於 $CPS \geq 20$ 、 CPS 1-19、 $CPS < 1$ 病人群之 PFS 中位數分別為 5.8 個月、4.9 月、4.7 個月，以每療程 21 天換算，估算每人可使用本品療程數分別為 9.3 個療程、8 個療程、7.8 個療程，並以現行健保支付價推估本品於併用中每人總療程藥費分別約為 92 萬元、79 萬元、77 萬元。在本品單用中，建議者參考臨床試驗 KEYNOTE-048 資料 $CPS \geq 20$ 病人群之 PFS 中位數為 3.4 個月，推估療程數為 5.9 個療程，估計本品單用中每人總療程藥費約為 58 萬元。考量擴增給付後本品治療組合使用人數中約有 25% 為取代 EXTREME 治療組合、75% 取代本品單用，建議者推估本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元。

(2) 合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費推估

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比分別為 cisplatin 80%及 carboplatin 20%，用法用量則參照各藥品仿單（含鉑化學療法為 cisplatin 每三週一次 100 mg/m²、carboplatin 每三週一次 AUC 5；5-FU 為每三週一次的第 1-4 天給予 1,000 mg/m²），並參考國民營養健康狀況變遷調查[2]，19 歲以上平均我國國人之身高及體重推估每人體表面積約為 1.7 m²，推估相關藥費；療程數則依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價估計合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 新增年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元。

綜上，建議者推估本品治療組合年度藥費約為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元。

5. 被取代藥費推估

在 EXTREME 治療組合的年度藥費中，建議者根據 cetuximab 仿單（初始劑量每週一次 400 mg/m²、維持劑量每週一次 250 mg/m²）及前述之加權平均體表面積約為 1.7 m² 估算使用劑量；療程數考量健保給付 cetuximab 用於 HNSCC 之療程上限為 18 週，故以 18 個療程計算，並以現行支付價格推算每人總療程藥費約為 52 萬元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，建議者設定用法用量同上述本品治療組合中合併含鉑化學療法與 5-FU，療程數依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價推估每人總療程藥費約為 1.4 萬元。綜上，建議者推估被取代藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元。

6. 其他醫療費用

建議者考量擴增給付於不限 PD-L1 表現量族群後，病人用藥前不須接受 PD-L1 檢測，估計每年可節省 PD-L1 檢測費用 870 萬元至 920 萬元。

7. 財務推估

建議者將本品治療組合年度藥費扣除被取代藥費、節省 PD-L1 檢測費用後，預估本品擴增給付後未來五年財務影響為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。

8. 敏感度分析

建議者根據專家會議給付範圍，設定本品單用或本品治療組合擴增於 CPS ≥ 1 族群，估計未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,238 人至第五年 1,305 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.28 億元至第五年 8.73 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.11 億元至第五年 8.55 億元，合併

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

化療年度藥費為第一年 0.17 億元至第五年 0.18 億元；扣除被取代藥費第一年 4.49 億元至第五年 4.73 億元，對健保財務影響約為第一年 3.79 億元至第五年 4.00 億元。

(二) 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性。故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元；扣除被取代藥費第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。推估細節如後：

1. 臨床地位設定

本報告考量臨床指引建議本品治療組合為一線治療選擇，且諮詢臨床專家表示在 CPS $\geq$ 20 次族群中以使用標靶藥品或本品單用作為主要治療策略、在 CPS 1-19 與 CPS<1 次族群中以標靶藥品為主要治療策略，此外因禁忌症無法接受標靶或 IO 藥品而僅單獨使用含鉑化療者比例較低，且考量本品單用在臨床試驗中之療效與在 CPS<1 無許可適應症，故認同建議者於不同 PD-L1 表現量次族群之臨床地位設定：在 CPS $\geq$ 20 中設定本品治療組合會取代現有治療 EXTREME 治療組合與本品單用，在 CPS 1-19 與 CPS<1 中設定本品治療組合會取代現有治療 EXTREME 治療組合，應屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者以新診斷之 HNSCC 病人數，及接受治療、治療後復發及符合癌症免疫療法藥品治療條件之比例，推估符合健保給付規定之病人數。本報告認為建議者以癌症登記報告推估 HNSCC 病人數應為合理，然而在病人接受治療後復發之比例，建議者雖有於資料中說明相關參數係參考 Chang CJ 等人之研究，由於建議者未提供文獻，本報告無法驗證相關參數之合理性及正確性。

本報告參考過去醫療科技評估報告之推估邏輯，改以分析健保資料庫 2019 至 2023 年中 HNSCC（排除鼻咽癌）病人且接受 cetuximab 治療之病人數推估目標人數，以減少病人數層層推估之不確定性，並根據 2017 年至 2022 年癌症登記報告 HNSCC 病人數之複合成長率（1.32%）、參考 2022 年癌症登記報告當中鱗

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

狀細胞癌占比約為 97%，推估未來五年(2026 年至 2030 年)復發或轉移性 HNSCC 接受第一線治療之病人數約為第一年 2,067 人至第五年 2,178 人。在符合建議給付規定部分，建議者參考專家意見推估符合 ECOG 0-1、心肺肝腎功能條件比例，本報告參考前份醫療科技評估報告認為建議者之設定尚為合理，以同樣參數設定推估未來五年符合本品建議給付規定之目標人數第一年 1,571 人至第五年 1,655 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

本報告參考相同台灣本土研究設定不同 PD-L1 表現量次族群比例，並諮詢臨床專家且考量臨床指引建議本品治療組合為一線治療選擇，故建議者設定次族群比例與本品治療組合取代市占率應屬合理。市占率與使用人數估計如下：(1)CPS ≥ 20 次族群中，本品治療組合之市占率為 80%，故推估本品治療組合使用人數為第一年 579 人至第五年 611 人。(2)在 CPS 1-19 次族群中本品治療組合會完全取代 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 757 人至第五年 798 人。(3)在 CPS < 1 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 90 人至第五年 94 人。綜上，推估擴增給付後本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人。

4. 本品治療組合年度藥費推估

(1) 本品年度藥費推估

建議者參考本品仿單用法用量、臨床試驗之 PFS 中位數推算療程數，本報告認為應屬合理，故以同樣設定本品治療組合在 CPS ≥ 20 、CPS 1-19、CPS < 1 病人群每人本品總療程藥費分別約為 92 萬元、79 萬元、77 萬元、在本品單用於 CPS ≥ 20 中總療程藥費約為 58 萬元。考量擴增給付後本品治療組合使用人數中約有 25%為取代 EXTREME 治療組合、75%為取代本品單用，故本報告推估本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元。

(2) 合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費推估

建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比，本報告以健保資料庫分析驗證，認為比例設定應屬合理，故本報告參考同樣設定及現行健保支付價，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元。

綜上，本報告推估本品治療組合年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 被取代藥費推估

在 EXTREME 治療組合中，建議者於 cetuximab 計算中，參考仿單用法用量及考量健保給付上限 18 個療程，本報告認為應屬合理，故以同樣設定推估每人 cetuximab 每人總療程藥費約為 52 萬元，推估 cetuximab 年度藥費為第一年 5.20 億元至第五年 5.48 億元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，本報告同建議者設定，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.13 億元至第五年 0.14 億元。綜上，被取代品年度藥費為第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元。

6. 其他醫療費用

本報告根據過往藥品專家諮詢會議討論，考量 PD-L1 檢測屬於治療決策之一，故不受限於擴增給付後是否需檢附相關檢測報告，病人皆會接受 PD-L1 檢測，故無其他醫療費用影響。

7. 財務推估

本報告將本品治療組合年度藥費扣除被取代藥費後，推估本品擴增給付後對整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。

8. 敏感度分析

本報告參考根據專家諮詢會議建議給付範圍，設定本品單用或本品治療組合擴增於 CPS $\geq$ 1 族群，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,336 人至第五年 1,409 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.94 億元至第五年 9.43 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.76 億元至第五年 9.24 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.85 億元至第五年 5.11 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.09 億元至第五年 4.32 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

1. 建議者推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對整體財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。
2. 本報告考量建議者於目標人數推估參數未附文獻難以驗證，故改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元；扣除被取代藥費第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Yen, C.-J., et al., 433 *Prevalence of PD-L1 expression among patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2022. **10**(Suppl 2): A454-A454.
2. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年 . 2022; Available from: <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>. Accessed September 5, 2024

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Keytruda Injection(HNSCC)

學名：Pembrolizumab

事由：

1. 有關美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議擴增 Keytruda®（pembrolizumab）用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌之給付範圍一案，前經民國 113 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，後續建議者依會議結論，重新提出建議健保給付規定及新財務方案，並更新財務影響推估。
2. 本案藥品後續經民國 114 年 11 月藥品專家諮詢會議討論並建議擴增給付範圍，爰本報告依據會議結論更新財務影響推估。

完成時間：民國 115 年 8 月 11 日

評估結論

- 一、建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda®（以下簡稱本品）「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用(以下簡稱本品治療組合)於不限 PD-L1 表現量族群」及「單獨使用於 CPS 1-19 族群」，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療。建議者推估未來五年本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對健保財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。
- 二、本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性。故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數，相關推估結果綜整如後。

項目	建議者	查驗中心
本品治療組合使用人數	第一年 1,320 人至第五年 1,391 人	第一年 1,426 人至第五年 1,503 人
本品治療組合新增年度藥費	本品新增年度藥費 第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元 化療年度藥費 第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元 合計 第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元	第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元 第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元 第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元
被取代藥費	第一年 4.93 億元至第五年	第一年 5.33 億元至第

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項目	建議者	查驗中心
	年 5.19 億元	五年 5.62 億元
其他醫療費用	第一年節省 870 萬元至 第五年節省 920 萬元	NA
財務影響	第一年 3.91 億元至第五 年 4.12 億元	第一年 4.31 億元至第 五年 4.55 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 114 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，後續考量免疫檢查點抑制劑與被取代藥品 cetuximab 給付規定之更動，調整本案擴增於「本品合併化療於不限 PD-L1 表現量族群」及「本品單獨使用於 CPS 1-19 族群」後之財務影響。預估擴增給付規定後本品總使用人數為第一年 1,571 人至第五年 1,655 人，本品治療組合新增藥費為第一年 8.24 億元至第五年 8.69 億元，現有治療被取代藥費為第一年 3.49 億元至第五年 3.67 億元，財務影響為第一年 4.75 億元至第五年 5.02 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）前於 2024 年 7 月建議擴增給付 Keytruda®（成分為 pembrolizumab，以下簡稱本品），建議「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 且病人之生物標記表現 CPS 1-19 之第一線治療藥物」。該案後經財團法人醫藥品查驗中心於同年 10 月完成醫療科技評估報告，於同年 11 月藥品專家諮詢會議提案討論。藥品專家諮詢會議考量健保已給付本案藥品單獨使用於 CPS $\geq$ 20 之頭頸部鱗狀細胞癌，故建議提出「本品單用或併用化療用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌之 CPS $\geq$ 1 病人族群」之新財務方案。

本次建議者就藥品專家諮詢會議之建議，重新提出建議健保給付規定，就本品用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，建議擴增「本品合併化療於不限 PD-L1 表現量族群」及「本品單獨使用於 CPS 1-19 族群」，建議修訂本品之健保給付規定內容如表一，並更新財務影響推估。爰此，衛生福利部中央健康保險署於 2025 年 7 月再次委請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

表一、建議者建議修訂給付規定與原給付規定對照表

本次建議修訂規定(底線為修改處)	原給付規定
9.69.免疫檢查點抑制劑： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨給付於下列患者： (1)~(4) (略) (5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)： (108/4/1、109/11/1、112/12/1) I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 II-III. (略) 2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)~(7) (略)	9.69.免疫檢查點抑制劑： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者： (1)~(4) (略) (5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)： (108/4/1、109/11/1、112/12/1) I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。 II-III. (略) 2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)~(7) (略)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(8) 頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：
限 pembrolizumab 與含鉑化學療法及
fluorouracil (FU) 併用，作為轉移性或
無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌
(HNSCC) 病人的第一線治療。

3.使用條件：

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品
 使用其對應之第三等級體外診斷醫療
 器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表
 現量需符合下表：

給付範圍	事審代 碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥(單用)	P082	<u>CPS ≥ 1</u>
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥(併用化療)	OOOO	<u>不需檢附報告</u>

3.使用條件：

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品
 使用其對應之第三等級體外診斷醫療
 器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表
 現量需符合下表：

給付範圍	事審代 碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	P082	CPS ≥ 20

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估

建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda® (以下簡稱本品)「與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU)併用(以下簡稱本品治療組合)於不限PD-L1表現量族群」及「單獨使用於 CPS 1-19 族群」，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療。建議者推估未來五年(2026 年至 2030 年)本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對健保財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。建議者推估細節如後：

1. 臨床地位設定

建議者根據臨床試驗結果與諮詢臨床專家意見，預期在 HNSCC 病人不同PD-L1表現量次族群的第一線用藥中本品治療組合與本品單用之臨床地位如下：(1)在 CPS ≥ 20 次族群中本品治療組合會取代健保已收載之本品單用與 EXTREME 治療組合(包含 cetuximab 與含鉑化學療法及 fluorouracil (FU))，故屬於取代關係。(2)在 CPS 1-19 次族群與 CPS < 1 次族群中，本品治療組合會取代健保已收載之 EXTREME 治療組合，屬於取代關係。

2. 目標族群人數推估

(1) 轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

建議者依據 2017 年至 2022 年癌症登記報告新診斷之 HNSCC (包含口腔、口咽、下咽及喉癌)病人數，以複合成長率(1.32%)推估未來五年(2026 年至 2030 年) HNSCC 病人數為第一年 9,328 人至第五年 9,830 人，再參考 2022 年癌症登記報告之診斷期別分佈(第 I-II 期、第 III-IV M0 期及第 IV M1 期分別占約 44.6%、52.6%、2.8%)推估各期別病人數。

在第 I-II 期中，建議者設定經治癒性治療後復發比例為 15%，故推估未來五年人數約為第一年 625 人至第五年 658 人。在第 III-IV M0 期中參考 2022 年癌症登記報告，設定在接受手術、手術及化療、化療為治癒性治療比例分別為 20.4%、44.8%、34.8%，以及參考專家建議設定手術後復發比例約為 10%、接受手術合併化放療後六個月以上復發比例為 20%、及接受化放療後六個月以上復發比例約

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

為 30%，故推估未來五年人數約為第一年 1,052 人至第五年 1,108 人。在第 IV M1 期中，建議者參考文獻設定接受第一線全身性化療比例為 92%，故推估未來五年人數約為第一年 237 人至第五年 249 人。綜上，可復發及轉移性 HNSCC 病人且可接受第一線治療人數為第一年 1,913 人至第五年 2,016 人。

(2) 符合給付條件

建議者諮詢臨床專家意見設定 ECOG 0-1 之病人比例為 95%、符合相關心肺肝腎功能之病人比例為 80%，推估未來五年符合本品擴增給付條件之目標族群人數為第一年 1,454 人至第五年 1,532 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

建議者根據台灣研究文獻設定 PD-L1 表現量 $CPS \geq 20$ 、 CPS 1-19、 $CPS < 1$ 等次族群病人比例分別為 46.1%、48.2%、5.7%[1]。此外，建議者在不同 PD-L1 表現量次族群之市占率設定如下：(1)在 $CPS \geq 20$ 次族群中，本品治療組合之市占率為 80%，故推估本品治療組合使用人數為第一年 537 人至第五年 566 人。(2)在 CPS 1-19 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 701 人至第五年 739 人。(3)在 $CPS < 1$ 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 82 人至第五年 86 人。綜上，擴增給付後本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人。

4. 本品治療組合年度藥費推估

(1) 本品年度藥費推估

在本品治療組合中，建議者根據本品仿單用法用量（每次 200 mg，每三週使用一次）及臨床試驗 KEYNOTE-048 中使用於 $CPS \geq 20$ 、 CPS 1-19、 $CPS < 1$ 病人群之 PFS 中位數分別為 5.8 個月、4.9 月、4.7 個月，以每療程 21 天換算，估算每人可使用本品療程數分別為 9.3 個療程、8 個療程、7.8 個療程，並以現行健保支付價推估本品於併用中每人總療程藥費分別約為 92 萬元、79 萬元、77 萬元。在本品單用中，建議者參考臨床試驗 KEYNOTE-048 資料 $CPS \geq 20$ 病人群之 PFS 中位數為 3.4 個月，推估療程數為 5.9 個療程，估計本品單用中每人總療程藥費約為 58 萬元。考量擴增給付後本品治療組合使用人數中約有 25% 為取代 EXTREME 治療組合、75% 取代本品單用，建議者推估本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元。

(2) 合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費推估

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比分別為 cisplatin 80% 及 carboplatin 20%，用法用量則參照各藥品仿單（含鉑化學療法為 cisplatin 每三週一次 100 mg/m²、carboplatin 每三週一次 AUC 5；5-FU 為每三週一次的第 1-4 天給予 1,000 mg/m²），並參考國民營養健康狀況變遷調查[2]，19 歲以上平均我國國人之身高及體重推估每人體表面積約為 1.7 m²，推估相關藥費；療程數則依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價估計合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 新增年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元。

綜上，建議者推估本品治療組合年度藥費約為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元。

5. 被取代藥費推估

在 EXTREME 治療組合的年度藥費中，建議者根據 cetuximab 仿單（初始劑量每週一次 400 mg/m²、維持劑量每週一次 250 mg/m²）及前述之加權平均體表面積約為 1.7 m² 估算使用劑量；療程數考量健保給付 cetuximab 用於 HNSCC 之療程上限為 18 週，故以 18 個療程計算，並以現行支付價格推算每人總療程藥費約為 52 萬元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，建議者設定用法用量同上述本品治療組合中合併含鉑化學療法與 5-FU，療程數依據臨床試驗設定為 6 個療程；再以現行健保支付價推估每人總療程藥費約為 1.4 萬元。綜上，建議者推估被取代藥費約為第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元。

6. 其他醫療費用

建議者考量擴增給付於不限 PD-L1 表現量族群後，病人用藥前不須接受 PD-L1 檢測，估計每年可節省 PD-L1 檢測費用 870 萬元至 920 萬元。

7. 財務推估

建議者將本品治療組合年度藥費扣除被取代藥費、節省 PD-L1 檢測費用後，預估本品擴增給付後未來五年財務影響為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。

8. 敏感度分析

建議者根據專家會議給付範圍，設定本品單用或本品治療組合擴增於 CPS ≥ 1 族群，估計未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,238 人至第五年 1,305 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.28 億元至第五年 8.73 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.11 億元至第五年 8.55 億元，合併

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

化療年度藥費為第一年 0.17 億元至第五年 0.18 億元；扣除被取代藥費第一年 4.49 億元至第五年 4.73 億元，對健保財務影響約為第一年 3.79 億元至第五年 4.00 億元。

(二) 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者於財務影響分析架構完整，但考量建議者採用目標人數推估參數未附文獻資料難以驗證，具有不確定性。故本報告參考過去醫療科技報告評估之推估邏輯，改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元；扣除被取代藥費第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。推估細節如後：

1. 臨床地位設定

本報告考量臨床指引建議本品治療組合為一線治療選擇，且諮詢臨床專家表示在 CPS $\geq$ 20 次族群中以使用標靶藥品或本品單用作為主要治療策略、在 CPS 1-19 與 CPS<1 次族群中以標靶藥品為主要治療策略，此外因禁忌症無法接受標靶或 IO 藥品而僅單獨使用含鉑化療者比例較低，且考量本品單用在臨床試驗中之療效與在 CPS<1 無許可適應症，故認同建議者於不同 PD-L1 表現量次族群之臨床地位設定：在 CPS $\geq$ 20 中設定本品治療組合會取代現有治療 EXTREME 治療組合與本品單用，在 CPS 1-19 與 CPS<1 中設定本品治療組合會取代現有治療 EXTREME 治療組合，應屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者以新診斷之 HNSCC 病人數，及接受治療、治療後復發及符合癌症免疫療法藥品治療條件之比例，推估符合健保給付規定之病人數。本報告認為建議者以癌症登記報告推估 HNSCC 病人數應為合理，然而在病人接受治療後復發之比例，建議者雖有於資料中說明相關參數係參考 Chang CJ 等人之研究，由於建議者未提供文獻，本報告無法驗證相關參數之合理性及正確性。

本報告參考過去醫療科技評估報告之推估邏輯，改以分析健保資料庫 2019 至 2023 年中 HNSCC（排除鼻咽癌）病人且接受 cetuximab 治療之病人數推估目標人數，以減少病人數層層推估之不確定性，並根據 2017 年至 2022 年癌症登記報告 HNSCC 病人數之複合成長率（1.32%）、參考 2022 年癌症登記報告當中鱗

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

狀細胞癌占比約為 97%，推估未來五年(2026 年至 2030 年)復發或轉移性 HNSCC 接受第一線治療之病人數約為第一年 2,067 人至第五年 2,178 人。在符合建議給付規定部分，建議者參考專家意見推估符合 ECOG 0-1、心肺肝腎功能條件比例，本報告參考前份醫療科技評估報告認為建議者之設定尚為合理，以同樣參數設定推估未來五年符合本品建議給付規定之目標人數第一年 1,571 人至第五年 1,655 人。

3. 本品治療組合使用人數推估

本報告參考相同台灣本土研究設定不同 PD-L1 表現量次族群比例，並諮詢臨床專家且考量臨床指引建議本品治療組合為一線治療選擇，故建議者設定次族群比例與本品治療組合取代市占率應屬合理。市占率與使用人數估計如下：(1)CPS ≥ 20 次族群中，本品治療組合之市占率為 80%，故推估本品治療組合使用人數為第一年 579 人至第五年 611 人。(2)在 CPS 1-19 次族群中本品治療組合會完全取代 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 757 人至第五年 798 人。(3)在 CPS < 1 次族群中本品治療組合會完全取代現有治療 EXTREME 治療組合，故推估本品治療組合使用人數為第一年 90 人至第五年 94 人。綜上，推估擴增給付後本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人。

4. 本品治療組年度藥費推估

(1) 本品年度藥費推估

建議者參考本品仿單用法用量、臨床試驗之 PFS 中位數推算療程數，本報告認為應屬合理，故以同樣設定本品治療組合在 CPS ≥ 20 、CPS 1-19、CPS < 1 病人群每人本品總療程藥費分別約為 92 萬元、79 萬元、77 萬元、在本品單用於 CPS ≥ 20 中總療程藥費約為 58 萬元。考量擴增給付後本品治療組合使用人數中約有 25%為取代 EXTREME 治療組合、75%為取代本品單用，故本報告推估本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元。

(2) 合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費推估

建議者根據諮詢臨床專家設定含鉑化學療法類藥品中使用占比，本報告以健保資料庫分析驗證，認為比例設定應屬合理，故本報告參考同樣設定及現行健保支付價，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元。

綜上，本報告推估本品治療組合年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 被取代藥費推估

在 EXTREME 治療組合中，建議者於 cetuximab 計算中，參考仿單用法用量及考量健保給付上限 18 個療程，本報告認為應屬合理，故以同樣設定推估每人 cetuximab 每人總療程藥費約為 52 萬元，推估 cetuximab 年度藥費為第一年 5.20 億元至第五年 5.48 億元。在合併含鉑化學療法與 5-FU 中，本報告同建議者設定，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 每人總療程藥費約為 1.4 萬元，推估合併含鉑化學療法與 5-FU 年度藥費為第一年 0.13 億元至第五年 0.14 億元。綜上，被取代品年度藥費為第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元。

6. 其他醫療費用

本報告根據過往藥品專家諮詢會議討論，考量 PD-L1 檢測屬於治療決策之一，故不受限於擴增給付後是否需檢附相關檢測報告，病人皆會接受 PD-L1 檢測，故無其他醫療費用影響。

7. 財務推估

本報告將本品治療組合年度藥費扣除被取代藥費後，推估本品擴增給付後對整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。

8. 敏感度分析

本報告參考根據專家諮詢會議建議給付範圍，設定本品單用或本品治療組合擴增於 CPS $\geq$ 1 族群，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,336 人至第五年 1,409 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.94 億元至第五年 9.43 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.76 億元至第五年 9.24 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.85 億元至第五年 5.11 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.09 億元至第五年 4.32 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

1. 建議者推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,320 人至第五年 1,391 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 8.92 億元至第五年 9.40 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 8.74 億元至第五年 9.21 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.18 億元至第五年 0.19 億元；扣除被取代藥費第一年 4.93 億元至第五年 5.19 億元、其他醫療費用第一年節省 870 萬元至第五年節省 920 萬元，對整體財務影響約為第一年 3.91 億元至第五年 4.12 億元。
2. 本報告考量建議者於目標人數推估參數未附文獻難以驗證，故改以分析健保資料庫使用人數及參考歷年癌症登記報告以推估目標人數。本報告推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數為第一年 1,426 人至第五年 1,503 人；本品治療組合新增年度藥費為第一年 9.65 億元至第五年 10.17 億元，其中本品新增年度藥費為第一年 9.45 億元至第五年 9.96 億元，合併化療年度藥費為第一年 0.19 億元至第五年 0.20 億元；扣除被取代藥費第一年 5.33 億元至第五年 5.62 億元後，對健保整體財務影響為第一年 4.31 億元至第五年 4.55 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 2025 年 11 月藥品專家諮詢會議討論後，因考量免疫檢查點抑制劑與被取代藥品 cetuximab 給付規定之更動，調整本案擴增於「本品合併化療於不限 PD-L1 表現量族群」及「本品單獨使用於 CPS 1-19 族群」後之財務影響。本報告推估於 CPS $\geq$ 20 為一線本品治療組合及二線 cetuximab 取代一線本品單用及二線 cetuximab 治療組合、在 CPS 1-19 與 CPS $<$ 1 為一線本品治療組合及二線 cetuximab 取代一線 cetuximab 治療組合及二線免疫檢查點抑制劑（本品與 nivolumab）之財務影響。預估擴增給付規定後本品總使用人數為第一年 1,571 人至第五年 1,655 人，本品治療組合新增藥費為第一年 8.24 億元至第五年 8.69 億元，現有治療被取代藥費為第一年 3.49 億元至第五年 3.67 億元，財務影響為第一年 4.75 億元至第五年 5.02 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Yen, C.-J., et al., 433 *Prevalence of PD-L1 expression among patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2022. **10**(Suppl 2): A454-A454.
2. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. 2022; Available from: <https://www.hpa.gov.tw/EngPages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>. Accessed September 5, 2024