

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：Opdivo 100 mg, 120 mg

學名：nivolumab

事由：

1. 有關台灣小野藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將已收載成分 nivolumab 之新規格量品項 Opdivo 120mg/12mL 納入健保給付，並擴增給付「併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療於不具 HER 2 過度表現且 CPS \geq 5 的晚期或轉移性胃癌、胃食道癌或食道腺癌病人」一案，前經 111 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，結論為不建議擴增給付範圍。
2. 建議者於 112 年 5 月就建議擴增給付範圍之癌別調整限於「胃癌」，並提出藥品給付協議，因此衛生福利部中央健康保險署再次函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行財務影響評估，以供後續研議參考。
3. 本案後續另於 112 年 9 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為在簽訂藥品給付協議前提下建議擴增給付；爰此，本報告依據會議結論更新財務影響評估。

完成時間：民國 113 年 01 月 30 日

評估結論

1. 醫療倫理

- (1) 本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台所收集到之病友意見以供參考¹。截至 2024 年 1 月 24 日止，共收到 1 筆意見，係由癌症希望基金會以問卷方式，共收集 5 位病人及 1 位照顧者之經驗，但未提及病友之疾病別。
- (2) 有 2 位病友具有本品使用經驗，其中 1 位病友正在使用本品（使用時間為 5 個月）：病友表示相較於之前接受的藥物，使用本品較可控制癌症與症狀，且副作用比標靶藥物小。1 位病友曾使用過本品（使用時間為 3 個月）：因無法負擔藥費而暫停使用本品，並表示不確定使用本品是否可控制癌症與症狀。
- (3) 病友提及疾病對於日常生活品質的影響包含治療造成身體虛弱容易疲倦，而導致無法外出工作。6 位提供意見之病友中，有 4 位病友表示醫療費用已造成家庭經濟沉重負擔。1 位照顧者表示承受經濟及心理壓力，造成睡眠障礙。
- (4) 4 位未使用過本品之病友，期待使用本品可改善疲倦、身體疼痛及噁心之情形，並希望可以消除腫瘤。

2. 財務影響

- (1) 建議者預期 nivolumab 合併化學治療可取代原本的單用化學治療，其在病人數推估上排除胃食道癌及食道腺癌病人，僅計算胃癌病人，部分參數參考查驗中心前份評估報告進行設定。建議者推估未來五年（民國 112 至 116 年）本案藥品使

¹ 本次意見收集項目同時包含胃癌、與化療並用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞瘤第一線治療，以及單獨用於經含鉑及 fluoropyrimidine 治療後之晚期或轉移性食道鱗狀細胞瘤，即第二線治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用人數約為第一年 330 人至第五年 300 人，nivolumab 年度藥費約第一年 4.41 億元至第五年 4.06 億元，加上因延長化療使用時間所增加的藥費，財務影響約第一年 4.58 億元至第五年 4.22 億元。

- (2) 對於建議者之財務影響推估，本報告認為本次雖申請給付於「胃癌」，但並未明確限制本案藥品不得用於胃食道癌，考量臨床上胃食道接合處腺癌仍可能被歸類為胃腺癌治療，故本報告未排除胃食道接合處癌病人；此外，本報告認為建議者設定之 CPS \geq 5 病人比例（45%）有不確定性，故另依較大型之臨床試驗數據保守推估該比例（60%）。
- (3) 本報告參考最新之癌症登記年報數據、更新評估年度並校正上述疑慮後，推估未來五年（民國 113 至 117 年）本案藥品使用人數約第一年 550 人至第五年 590 人，nivolumab 年度藥費約第一年 7.43 億元至第五年 7.85 億元，加上延長化療使用及 PD-L1 檢測之費用後，整體財務影響約第一年 7.65 億元至第五年 8.08 億元。另外，倘若本案藥品明確限制不給付於胃食道接合處癌，則推估未來五年本案藥品使用人數約為 440 人至 470 人，財務影響為第一年 6.09 億元至第五年 6.44 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 112 年 9 月藥品專家諮詢會議建議新增新規格量品項 Opdivo 120mg 用於治療轉移期胃癌病人，但前提為建議者需要額外簽訂藥品給付協議，用以控管財務影響。對此，建議者針對新規格量品項 Opdivo 120mg 提出新建議價，並調降已給付品項 Opdivo 100mg 的健保支付價，另再簽訂藥品給付協議。

本報告採用 Opdivo 120mg 建議支付價，並根據建議給付規定排除胃腸道基質瘤（GIST）及神經內分泌腫瘤 / 癌（NET）病人後，預估未來五年 Opdivo 120mg 用於治療胃癌的使用人數為第一年 443 人至第五年 430 人，Opdivo 120mg 用於治療胃癌的年度藥費為第一年 5.57 億元至第五年 5.40 億元，延長化療治療時間所新增的年度藥費為第一年 0.12 億元至第五年 0.12 億元，預估未來五年的藥費財務影響為第一年 5.69 億元至第五年 5.52 億元，若考量 PD-L1 檢測費用，則整體財務影響約為第一年 5.75 億元至第五年 5.58 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

台灣小野藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2022 年 7 月首次建議擴增 Opdivo[®] 注射劑（主成分為 nivolumab，以下簡稱本品）之健保給付適應症範圍至「併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER 2 過度表現的胃癌或胃食道癌或食道腺癌病人，且 PD-L1 表現量需要 CPS \geq 5」。案經 2022 年 12 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本品用於此適應症之臨床效益不佳且財務衝擊太大，不建議擴增給付範圍。

於 2023 年 5 月，建議者就建議擴增給付範圍調整為本品併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療用於不具有 HER 2 過度表現且 PD-L1 表現量需 CPS \geq 5 的晚期或轉移性「胃癌」病人，同時提出新的藥品給付協議。爰此，衛生福利部中央健康保險署於 2023 年 5 月再次函請財團法人醫藥品查驗中心協助就其財務影響提供相關評估資料，俾供後續會議參考。

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

1. 建議者採用的主要假設與理由分列，如後：

(1) 臨床使用地位

建議者預期本品併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療用於晚期或轉移性不具有 HER2 過度表現且 PD-L1 表現量 CPS \geq 5 的胃癌，屬新增關係。

(2) 目標族群推估：建議者參考公開文獻估算胃癌病人數，再依據給付條件估算符合規定的病人數，如後：

- 胃癌病人數(排除 GEJ)：建議者設定本次申請案的給付生效時間為 2023 年，依據 2014 年至 2019 年癌症年報中胃癌發生人數，預估生效五年內胃癌發生病人數約 3,600 人至 3,800 人，接著建議者扣除胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)病人數，參考 CheckMate 649 試驗假設 GEJ 病人占胃癌的 16%，預估每年胃癌(排除 GEJ)發生人數約 3,030 人至 3,190 人。
- 晚期或轉移期胃癌(排除 GEJ)病人數：引用 2019 癌症年報胃癌期別數據，參考文獻之二期病人兩年復發率 42.5%[1]、三期病人兩年復發率 50%[2]，預估每年晚期或轉移性胃癌(排除 GEJ)病人數 1,730 人至 1,690 人。
- 晚期或轉移期胃癌(排除 GEJ)治療病人數：建議者假設晚期病人治療比例為 80%，再考慮到盛行個案人數，評估本案生效當年的目標族群應包括部分本案生效前一年發生個案數，據此預估本案生效五年內晚期或轉移性胃癌(排除 GEJ)接受治療病人數為第一年 2,080 人至第五年 1,350 人。
- 符合給付條件病人數：建議者參考文獻之 HER2 過度表現比例 7.8%[3]，並自評符合 IO 給付條件比例 72%，建議者參考多篇文獻 CPS \geq 5 比例介於 12%至 61%，加權評估 CPS \geq 5 比例約 45%。綜上，建議者評估符合使用條件病人數第一年約 620 人至第五年約 400 人。

(3) 本品使用病人數推估

建議者自評本品合併化學治療的市占率，估計未來五年本品使用人數第一年 330 人至第五年 300 人。

(4) 本品年度藥費推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者以 Opdivo 120mg 之建議支付價、仿單建議的用法每兩週 240 mg 及 Checkmate-649 試驗的 PFS 中位數 7.7 個月，預估本品年度藥費第一年 4.41 億元至第五年 4.06 億元。

(5) 延長化療使用時間所增加之藥費

建議者預估本品併用 XELOX 或 FOLFOX 相較於單用 XELOX 或 FOLFOX，接受治療時間較長，因此依 Checkmate-649 試驗的 PFS 中位數假設本品併用化療病人用藥治療時間為 7.7 個月，目前給付現況的化療病人治療時間約 4.8 個月或 4.9 個月，因此推估未來五年新增化療費用為第一年 1,650 萬元至第五年 1,520 萬元。

(6) 財務影響推估

綜合上述，建議者合計本品年度藥費及化療增加費用後，評估未來五年的財務影響為第一年 4.58 億元至第五年 4.22 億元。

2. 本報告校正相關參數後，重新進行財務影響推估，詳如後述：

(1) 臨床使用

本報告預期本案生效對健保財務的影響為新增關係。

(2) 目標族群人數

本報告評估方式詳如後述：

- 胃癌病人數：建議者設定本次申請案的給付生效時間為 2023 年，本報告調整為 2024 年，建議者表示依據 2014 年至 2019 年癌症年報中胃癌發生人數，本報告注意到建議者採用胃癌實際分析個案數而非當年胃癌新發個案數，以 2019 年為例，初次診斷為胃癌的個案數為 3,938 人，分析個案數為 3,423 人，故本報告採用每年新診斷個案數並更新癌症登記報告至 2020 年，預估 2024 年起五年內胃癌發生病人數約 4,530 人至 5,020 人，接著本報告考量建議者申請給付於胃癌，但未限制不得用於胃食道癌(胃食道接合處癌)，參考過去相關報告諮詢臨床專家看法，臨床上胃食道接合處腺癌有可能被歸類為胃腺癌治療，故本報告不排除胃食道接合處癌病人數，最終預估未來五年胃癌發生人數 4,530 人至 5,020 人。
- 晚期或轉移期胃癌病人數：本報告引用 2020 癌症年報胃癌個案分期數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

據，並沿用建議者提出的文獻之二期病人兩年復發率 42.5%[1]、三期病人兩年復發比例 50%[2]，預估未來五年晚期或轉移性胃癌病人數 2,200 人至 2,450 人。

- 晚期或轉移期胃癌治療病人數：本報告參考癌登年報假設治療比例為 80%，因此評估未來五年晚期或轉移性胃癌接受治療病人數 1,770 人至 1,960 人。
- 符合給付條件病人數：

HER2(-)：對於建議者參考文獻[3]，假設 HER2 過度表現比例 7.8%，本報告分析健保資料庫胃癌病人用藥人數後，評估應可接受。

符合 IO 給付規定：對於建議者預估符合 ECOG \leq 1 及心肺肝腎功能條件的比例 72%，本報告參考過去 IO 藥品評估經驗，評估應可接受。

CPS \geq 5：對於建議者彙整多篇文獻，假設晚期胃癌病人的 CPS \geq 5 比例為 45%，本報告檢視建議者提出的文獻，其中以 Checkmate-649 試驗[4]及 ORIENT-16 試驗[5]屬大型臨床試驗，納入晚期或轉移期胃癌治療病人且收案人數較多，而這兩個試驗個案 CPS \geq 5 比例皆為 60%，雖建議者提出其他研究[6]觀察到胃癌病人的 CPS \geq 5 比例 28%，本報告檢視其研究方法，收案個案並未限制晚期病人，與本案申請給付條件較不吻合，因此本報告依 Checkmate-649 試驗假設 CPS \geq 5 比例為 60%。

綜上，本報告將 HER2(-)、符合 IO 給付規定及 CPS \geq 5 納入評估考量，並參考 Checkmate-649 試驗化療組的 PFS 6.0 個月、OS 11 個月，評估本案生效首年，部分前一年晚期或復發的胃癌病人數仍有機會使用本品，最終，推估未來五年符合給付規定的病人數為第一年 1,045 人至第五年 780 人。

(3) 本品使用病人數

沿用建議者的市占率假設，本報告預估未來五年本品使用人數為第一年約 550 人至第五年約 590 人。

(4) 本品年度藥費

本報告依據 Checkmate-649 試驗 CPS \geq 5 次族群的 PFS 數據，評估本品使用時間 7.7 個月，並假設皆使用 Opdivo 120mg/mL，最終，本報告預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 7.43 億元至第五年 7.85 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) 延長化療使用時間所增加之藥費

本報告依據 Checkmate-649 試驗 CPS ≥ 5 次族群在實驗組及對照組的 PFS 中位數差距約 1.7 個月，並更新化療藥品的健保支付價後，預估未來五年因延長化學治療時間新增的化療藥費為第一年 1,520 萬元至第五年 1,610 萬元。

(6) 其他醫療費用

由於本案建議給付本品於 CPS ≥ 5 的病人族群，故會衍生 PD-L1 檢測費用。本報告根據 PD-L1 檢測費用採用診療代碼 30103B 之健保支付點數 5,984 點，推估 PD-L1 檢測費用每年新增約 700 萬元。

(7) 財務影響推估

綜上，本報告預估未來五年的財務影響推估為第一年 7.65 億元至第五年 8.08 億元。

(8) 敏感度分析：

■ 情境一：假設病人使用現行規格量品項 Opdivo 100mg

建議者的給付規定未限制胃癌病人只能選擇使用新規格量品項 Opdivo 120mg，若病人皆使用現行規格量品項 Opdivo 100mg 的情境下，假設每兩週 Opdivo 100mg 使用 3 支，本報告預估未來五年的財務影響推估為第一年 10.54 億元至第五年 11.14 億元。

■ 情境二：假設明確限制本品不給付於胃食道接合處癌

倘若健保給付規定明確限制本品不給付於原發部位胃食道接合處癌的病人族群，本報告依據 Checkmate-649 試驗 CPS ≥ 5 次族群評估原發部位胃食道接合處癌佔胃食道接合處癌合併胃癌病人數之 20%，預估未來五年本品使用人數為第一年約 440 人至第五年約 470 人，未來五年的財務影響為第一年 6.09 億元至第五年 6.44 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 2023 年 9 月藥品專家諮詢會議同意新增新規格量品項 Opdivo 120mg 用於治療轉移期胃癌病人，但前提為建議者需要額外簽訂藥品給付協議，用以控管財務影響。對此，建議者針對新規格量品項 Opdivo 120mg 提出新建議價，並

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

調降已給付品項 Opdivo 100mg 的健保支付價，另再簽訂藥品給付協議。

本報告採用 Opdivo 120mg 的建議支付價並依建議給付規定調整目標族群設定，排除胃腸道基質瘤（GIST）及神經內分泌腫瘤 / 癌（NET）的病人數後，預估未來五年 Opdivo 120mg 用於治療胃癌的使用人數為第一年 443 人至第五年 430 人，Opdivo 120mg 用於治療胃癌的年度藥費為第一年 5.57 億元至第五年 5.40 億元，延長化療治療時間所新增的年度藥費為第一年 0.12 億元至第五年 0.12 億元，最終預估未來五年的藥費財務影響為第一年 5.69 億元至第五年 5.52 億元。若考量 PD-L1 檢測費用，則整體財務影響約為第一年 5.75 億元至第五年 5.58 億元。針對既有給付品項 Opdivo 100mg 的健保支付價調降，以 2022 年 Opdivo 100mg 申報量，預計每年可為健保藥費支出節省約 0.28 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. Liu D, Lu M, Li J, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 305.
2. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer* 2015; 15: 73.
3. Huang SC, Ng KF, Lee SE, Chen KH, Yeh TS, Chen TC. HER2 testing in paired biopsy and excision specimens of gastric cancer: the reliability of the scoring system and the clinicopathological factors relevant to discordance. *Gastric Cancer* 2016; 19(1): 176-182.
4. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021; 398(10294): 27-40.
5. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study. *Annals of Oncology* 2021; 32: S1331.
6. Narita Y, Sasaki E, Masuishi T, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparison of 22C3 and 28-8 assays for gastric cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 2021; 12(6): 2696-2705.