

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：Tagrisso Film-coated Tablets 80 mg

學名：osimertinib

事由：

1. 台灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下稱建議者）曾於民國 112 年 7 月建議擴增含 osimertinib 成分藥品（如 Tagrisso，以下稱本品）用於治療「具有 *EGFR* exon 19 del 基因突變之轉移性（第IV期）肺腺癌病患之第一線治療」，該案經 112 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本品在臨床效益上仍有討論之處，且其價格高於其他治療 *EGFR* 基因突變之標靶藥品，故請建議者提具無財務衝擊之財務方案後再議。
2. 後續建議者提出新財務方案及檢附新事證，重新建議修訂本品給付範圍用於（1）具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB 期、第IIIC 期或第IV期）肺腺癌病人之第一線治療，及（2）腫瘤帶有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第IIIA 期病人，作為腫瘤切除後的輔助治療。爰此，衛生福利部中央健康保險署（以下稱健保署）函請財團法人醫藥品查驗中心（以下稱查驗中心）就建議者提供之更新資料進行評估，以供相關會議參考。
3. 本案後經 113 年 6 月藥品專家諮詢會議提案討論，爰本報告依據會議建議擴增給付範圍更新財務影響推估。

完成時間：民國 113 年 8 月 13 日

評估結論

一、療效評估

本次建議者同時提出修訂既有已給付之適應症之給付規定與範圍，以及提出建議給付於新適應症。基於時效，本報告彙整主要醫療科技評估組織建議與其參考之臨床試驗結果以供後續審議參考。

（一）具 *EGFR* 突變之第IIIB 至IV期肺腺癌之第一線治療

本適應症過去已經多次討論，且查驗中心過去亦於民國 109 年、112 年已提供兩份評估報告，故本次彙整主要醫療科技評估組織最新建議以及相對療效與安全性實證部分如後，俾供健保署後續決策參考。

1. 主要醫療科技評估組織建議

加拿大 CADTH	於民國 108 年 1 月公布，建議有條件給付 osimertinib 作為腫瘤具有 <i>EGFR</i> 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之，局部侵犯性（不適合接受根治性治療）或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。 【主要建議給付條件】
--------------	---

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	- 在局部侵犯期或轉移性疾病下未曾接受過治療、且具備良好的日常體能狀態； - 可持續接受治療直至出現具臨床意義的疾病進展（disease progression），或無法接受的毒性發生； - 須符合成本效果（cost effectiveness）改善至可接受的標準； - 財務影響調整至可接受的範圍。
澳洲 PBAC	於民國 109 年 7 月有條件建議給付 osimertinib 用於未曾接受過治療且具 <i>EGFR</i> 突變之局部侵犯性或轉移性（第 IIIB 或 IV 期）NSCLC 病人之第一線治療。 【主要建議給付條件】 - 臨床條件： - Osimertinib 應為此狀態（第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 第一線治療，新開始使用者）下，由藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）給付的唯一治療，且 - 病人體能狀態分數為 2 分或更低，且 - 病人未曾接受過由 PBS 給付 osimertinib 用於 NSCLC 的治療，且 - 病人未曾接受過由 PBS 給付之 <i>EGFR</i>-TKI，或病人對另一種 <i>EGFR</i>-TKI 因不耐受而必須永久停藥 - 目標族群條件： - 有證據證實病人腫瘤組織具有已知對 <i>EGFR</i>-TKI 具敏感性的 <i>EGFR</i> 突變。 - 續用臨床條件： - Osimertinib 應為此狀態（第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 第一線治療，持續使用者）下，由藥品給付清單給付的唯一治療，且 - 病人曾接受過由 PBS 給付 osimertinib 用於第一線治療 NSCLC，且 - 病人接受 osimertinib 治療期間未發生疾病進展。
英國 NICE	於民國 109 年 10 月公布，在上市許可適應症^a內，當英國廠商依商業協議簽訂價格提供藥品時，建議給付 osimertinib 用於治療具有 <i>EGFR</i> 突變且未曾接受過治療之局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人。

2. FLAURA 試驗

雙盲、第三期 FLAURA 隨機對照試驗直接比較 osimertinib 與標準治療（erlotinib 或 gefitinib）對於先前未接受過治療且腫瘤具 *EGFR* 突變（*EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R）之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 的相對療效與安全性。受試者

^a Osimertinib（Tagrisso）當時於英國許可適應症為「作為具 *EGFR* 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 成人病人的第一線治療」。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

依 1：1 比例隨機分派至 osimertinib 組（每日口服一次 80 mg）和標準 EGFR-TKI 組（每日口服一次 gefitinib，每次 250 mg，或每日口服一次 erlotinib，每次 150 mg）。若經過試驗主持人判斷有持續的臨床效益，則可以在疾病進展後仍允許繼續治療直至發生有臨床意義的疾病進展。

556 位受試者年齡中位數為 64 歲，多數為亞洲人(62%)、從不抽菸(65%、63%)、體能狀態 1 分(60%、58%)、轉移性 NSCLC (95%)；osimertinib 組和標準 EGFR-TKI 組分別有 19%、23% 受試者為中樞神經系統（CNS）轉移。主要試驗療效指標結果如下表，osimertinib 組在無惡化存活期與整體存活期方面皆顯著優於第一代 EGFR TKI 組；且在無論有無腦轉移次族群有相似結果。

FLAURA 試驗（數據擷取時間： 2019 年 6 月）			無惡化存活期		整體存活期	
			風險比(95% 信賴區間)	中位數 (月)	風險比(95% 信賴區間)	中位 數(月)
整體病人 族群	osimertinib	N=279	0.46 (0.37 to 0.57), p < 0.001	18.9	0.80 (0.64 to 1.00), p=0.046	38.6
	第一代 EGFR TKI	N=277		10.2		31.8
有腦轉移 次族群	osimertinib	N=53	0.47 (0.30 to 0.74)	15.2	0.83 (0.53 to 1.30)	-
	第一代 EGFR TKI	N=63		9.6		-
無腦轉移 次族群	osimertinib	N=226	0.46 (0.36 to 0.59)	19.1	0.79 (0.61 to 1.01)	-
	第一代 EGFR TKI	N=214		10.9		-

Osimertinib 組與標準 EGFR-TKI 組最常發生的不良事件為腹瀉、皮疹和痤瘡以及對指甲的影響，但兩組發生比例皆相似；兩組發生三級以上不良事件的比例分別為 42%、47%。

(二) 具 EGFR exon 19 del 或 exon 21 L858R 突變之第 IIIA 期 NSCLC 病人之輔助治療

1. 主要醫療科技評估組織建議

加拿大 CADTH	於民國 111 年 1 月公布建議給付 osimertinib 用於具 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之第 IB 至 IIIA 期非小細胞肺癌病人，腫瘤切除後之輔助治療。 【建議給付理由】 ADAURA 樞紐試驗結果顯示，相較於安慰劑，接受 osimertinib 輔助治療顯著延長無疾病存活期（disease free survival, DFS），且先前有接受輔助性化學治療與否並不影響其結果；osimertinib 毒性屬於可管理控制的範圍。依據
--------------	--

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	Tagrisso 公開之定價，無法為醫療照護系統帶來良好的價值，因此需降價 82%。此外，由於整體存活結果尚未成熟，導致 CADTH 進行之經濟模型基礎分析可能高估存活效益，故有可能需進一步降價 【建議給付條件摘要】 • 治療起始條件： ▪ 年齡≥18 歲、且完全切除（completely resected）的第 IB 至 IIIA 期（AJCC 第七版^b）或第 IIA 至 IIIB 期（AJCC 第八版^c）NSCLC 病人、且其腫瘤具 <i>EGFR</i> 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 突變、且無論先前接受過或未曾接受術後輔助性化學治療^d； ▪ 若未曾接受輔助性化學治療，病人應在手術完全切除後 10 週內接受 osimertinib 治療；若已接受以鉑為基礎的雙重合併化學治療（最多四個週期），則應在手術完全切除後 26 週內接受 osimertinib 治療； ▪ 病人的體能狀態分數為 0 分或 1 分，且沒有明顯相關的共病。 • 續用與停止治療條件： ▪ 若病人能持續從中獲得臨床效益以及未產生無法耐受的毒性，osimertinib 給付最長以三年為限 ▪ 當疾病復發或產生不可接受的毒性時，應停止使用 osimertinib • 定價條件（pricing）： ▪ osimertinib 價格至少需調降 82%，才能符合閥值為 \$50,000 加幣 /QALY 之成本效益
澳洲 PBAC	於民國 112 年 11 月建議給付 osimertinib 用於治療具 <i>EGFR</i> 突變之非小細胞肺癌第 IB 至 IIIA 期^b 病人腫瘤切除後之輔助治療 【建議給付理由】 PBAC 認為，與標準治療（觀察和等待）相比，osimertinib 於無疾病存活期（DFS）提供了實質的效益；但對於整體存活期（OS）效益仍然具不確定性。PBAC 認為澳洲廠商提供之價格可達到成本效益；另認為在早期給付 osimertinib 後，可減少晚期或轉移情境使用量，故建議早期輔助治療之成本應加入既有 osimertinib 之風險分攤協議（risk sharing arrangement）。 【建議給付條件摘要】 • 滿足下列之一： ▪ 必須同時滿足（1）初始治療且（2）未接受以 <i>EGFR</i>-TKI 治療 NSCLC，或 ▪ 必須繼續由 PBS 給付 osimertinib 用於治療 NSCLC（即續用治療），或

^b 依據 AJCC 第七版 TNM 分期系統，定義詳見附錄三。

^c 依據 AJCC 第八版 TNM 分期系統，定義詳見附錄二。

^d 委員會指出臨床試驗並未納入接受術前化療、術前或術後放射線治療或 *EGFR* TKIs 的病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	▪ 必須同時滿足 (1) 從現有非 PBS 給付藥物轉調至由 PBS 給付 osimertinib (2) 開始使用 osimertinib 治療時, 未接受過 EGFR-TKI 治療 NSCLC。 • 臨床條件： ▪ 作為手術切除後的輔助治療，且 ▪ 有證據顯示病人具有活化性 <i>EGFR</i> 突變，且該突變與 EGFR-TKI 敏感性相關； ▪ 開始使用 osimertinib 時，病人的體能狀態分數必須不大於 1 分 • 治療條件： ▪ 需在手術切除後 26 週內接受 osimertinib 治療； ▪ 若發生以下狀況，則需停止使用 osimertinib ◇ 首次出現疾病進展/復發； ◇ 自首次給藥起，治療達三年。
英國 NICE	於民國 111 年 1 月建議於癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund) 範圍中給付 osimertinib 用於治療腫瘤具 <i>EGFR</i> 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IB 至 IIIA 期^b 病人完全腫瘤切除後 (complete tumour resection) 之輔助治療。 【建議給付條件摘要】 目前英格蘭尚無針對完全腫瘤切除後的 NSCLC 標靶輔助治療；且臨床試驗結果顯示，與積極監測 (active monitoring) 相比，osimertinib 降低疾病復發的風險。Osimertinib 也有可能降低死亡風險，然而數據於提早公布試驗結果時尚未成熟，且成本效益分析結果具不確定性，因此建議於癌症藥品基金範圍中給付 osimertinib。 【建議給付條件摘要】 • Osimertinib 治療至多三年、或於疾病復發、產生無法接受之毒性時停用； • 英國廠商 (AstraZeneca) 根據藥品近用管理協議 (managed access agreement, MAA)^e 提供 osimertinib。

2. 相對療效與安全性

主要實證來自一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期樞紐試驗 (ADAURA 試驗)。此試驗納入 682 位第 IB 至 IIIA 期、具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變，接受手術切除的 NSCLC 病人；受試者接受 1:1 隨機分派至接受 osimertinib (N=339) 或安慰劑 (N=343)。試驗治療至疾病復發、發生無法接

^e MAA 另有訂定病人適用條件，包含病人先前未曾接受過術前全身性治療、術前或術後放射線治療、手術切緣陰性、未曾接受過 EGFR-TKI、在第二個週期結束前評估是否繼續治療等；對於分期，MAA 規範是以 AJCC 第八版之完全切除的第 IB 期、IIA 期、IIB 期、IIIA 期、或 IIIB 期且 N2；詳細條件見內文。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

受毒性，或是達 3 年為止。納入多數受試者為女性（近 70%）、亞洲人（64%）、健康狀態分數 0 或 1 分（100%）、曾接受術後輔助性化學治療（60%）；55%具 *EGFR* 外顯子 19 缺失、45%具 *EGFR* 外顯子 21 L858R 突變；第 IB、II、III A 期 NSCLC 各約占 1/3（32%、34%、34%）。此試驗主要療效指標為無疾病存活期，osimertinib 組在統計上顯著較安慰劑組佳；然而，各醫療科技評估組織認為整體存活尚未成熟，雖無疾病存活期可能可反應至整體存活，但仍具有明顯不確定性。

	第ⅢA 期（次族群）		第Ⅱ至ⅢA 期（主要族群）		第ⅠB 至ⅢA 期（整體族群）	
	Osimertinib (N=115)	Placebo (N=119)	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
整體存活（數據截取時間：民國 112 年 1 月 27 日）						
5 年存活率 [‡] , % (95% 信 賴區間)	85 (76 to 91)	67 (57 to 75)	85 (79 to 89)	73 (66 to 78)	88 (83 to 91)	78 (73 to 82)
風險比(95% 信賴區間)	0.37 (0.20 to 0.64)		0.49 (95.03% CI 0.33 to 0.73) p<0.001 數據成熟度：21%		0.49 (95.03% CI 0.34 to 0.70) p<0.001 數據成熟度：18%	
無疾病存活 [†] （數據截取時間：民國 111 年 4 月 11 日）						
無事件存活 中位數 [‡] ，月 (95% 信賴 區間)	55.1 (49.5 to NC)	12.9 (11.0 to 19.0)	65.8 (54.4 to NC)	21.9 (16.6 to 27.5)	65.8 (61.7 to NC)	28.1 (22.1 to 35.0)
風險比(95% 信賴區間)	0.20 (0.14 to 0.29)		0.23 (0.18 to 0.30) 數據成熟度：51% (O：32%、P：70%)		0.27 (0.21 to 0.34) 數據成熟度：45% (O：28%、P：62%)	
O, osimertinib; P, placebo; NC, not calculable.						
[‡] 次族群分析使用 Cox 比例風險模型（Cox proportional hazards model）。						
[†] 從隨機分派至疾病復發或在沒有疾病復發的情況下因任何原因死亡為止的時間。						

在安全性方面，整體來說，ADAURA 試驗顯示 osimertinib 組傾向劣於安慰劑組。大多數不良事件嚴重程度為輕至中度（osimertinib 組：76.6%、安慰劑組：86%）。Osimertinib 組最常見之三級以上不良事件為腹瀉、口腔炎、肺炎和 QT 間隔延長；三級以上且與 osimertinib 治療有因果關係的不良事件，包括甲溝炎、口腔炎、腹瀉、QT 間隔延長、左心室射出率下降和食慾下降。上述不良事件，除了左心室射出率下降和食慾下降，其餘皆與已知的 osimertinib 安全性態樣（safety profile）一致。

在生活品質方面，兩組在生理健康總分、心理健康總分或死亡的惡化時間並無明顯差異。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、財務影響評估

建議者本次建議擴增本品給付範圍於「具 EGFR 突變之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之第一線治療」以及「具 EGFR exon 19 del 或 exon 21 L858R 突變之第 IIIA 期 NSCLC 病人之輔助治療」，本報告分別說明：

(一) 具 EGFR 突變之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之第一線治療

1. 建議者認為本品用於第一線治療將取代已給付之 EGFR TKI (erlotinib、gefitinib、afatinib、dacomitinib)，其以癌症登記年報推估第 IIIB 至 IV 期肺腺癌病人數，設定 EGFR 突變率為 55%，並以本品之第一線市占率推估本品使用人數，再以用藥時間 24 個月推估第一線本品藥費。建議者將本品一、二線藥費及其他 EGFR TKI 一、二線藥費合計為新情境藥費，並以 EGFR TKI 申報量推估原情境藥費，據此計算擴增後之財務影響。
2. 本報告認為建議者推估本品一線治療人數之方式為合宜，但整體財務影響的推估仍有疑慮，包含(1)病人一線接受 EGFR TKI 惡化後第二線應僅能接受本品，故新情境中此類病人應無第二線再接受 EGFR TKI 的藥費；(2)原情境中建議者以本品之藥品給付協議價格計算藥費，本報告認為應以現行健保支付價計算較合適；(3)建議者以 EGFR TKI 實際申報量來推估原情境藥費，然其中尚包含不具 EGFR 突變者一線接受化療惡化後第二線使用 EGFR TKI 之申報量，但建議者在新情境中並未納入此類病人，致新情境與原情境所納入之病人族群有落差，故本報告認為採用申報量推估有高估原情境藥費之疑慮。
3. 基於本報告無法從實際申報量了解病人族群差異對財務影響結果造成的影響，故改以相同的目標族群來推估新情境與原情境藥費，另外本報告調整 EGFR TKI 之健保支付價為最新價格。

(二) 具 EGFR exon 19 del 或 exon 21 L858R 突變之第 IIIA 期 NSCLC 病人之輔助治療

1. 建議者認為本品做為第 IIIA 期病人輔助治療之臨床地位為新增關係，其以癌症登記年報推估第 IIIA 期、接受手術之肺腺癌病人數，設定 EGFR 突變率為 53.8%，並以本品市占率推估本品使用人數，再以用藥時間 36 個月推估本品藥費。
2. 本報告經驗證後認為建議者之推估架構及參數大致合宜，惟建議者提出之建議給付條件為非小細胞肺癌病人，並未限用於肺腺癌，故建議者納入肺腺癌比例會低估目標族群人數，本報告就此部分進行調整，其餘參數則參考建議者之設定。

(三) 建議者與本報告推估之未來五年（114 至 118 年）財務影響結果彙整如後表。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療		
本品一線開始用藥人數	第一年 3,340 人至 第五年 4,040 人	第一年 3,330 人至 第五年 4,050 人
本品一線累計用藥人數	第一年 6,410 人至 第五年 7,900 人	第一年 6,390 人至 第五年 7,900 人
修訂後之本品年度藥費	第一年 79 億元至 第五年 94.47 億元	第一年 79.85 億元至 第五年 95.27 億元
新情境藥費(A) (含本品及其他 EGFR TKI)	第一年 85.05 億元至 第五年 98.90 億元	第一年 85.41 億元至 第五年 99.34 億元
原情境藥費(B) (含本品及其他 EGFR TKI)	第一年 35.49 億元至 第五年 40 億元*	第一年 49.82 億元至 第五年 54.48 億元
財務影響(C=A-B)	第一年 49.56 億元至 第五年 58.89 億元	第一年 35.58 億元至 第五年 44.86 億元
第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療		
本品開始用藥人數	第一年 140 人至 第五年 150 人	第一年 170 人至 第五年 190 人
本品累計用藥人數	第一年 240 人至 第五年 450 人	第一年 290 人至 第五年 550 人
本品年度藥費	第一年 2.71 億元至 第五年 5.16 億元	第一年 3.3 億元至 第五年 6.29 億元
財務影響(D)	第一年 2.71 億元至 第五年 5.16 億元	第一年 3.3 億元至 第五年 6.29 億元
第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療+第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療		
修訂後之本品年度藥費	第一年 81.71 億元至 第五年 99.64 億元	第一年 83.15 億元至 第五年 101.55 億元
財務影響(=C+D)	第一年 52.28 億元至 第五年 64.06 億元	第一年 38.88 億元至 第五年 51.15 億元

*建議者以藥品給付協議價格計算原情境的本品藥費，查驗中心以健保支付價計算。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 6 月份藥品專家諮詢會議討論，建議將本品擴增給付於「EGFR exon 19 del 或 exon 21 L858R 基因突變之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌一線治療」。本報告依會議結論調整擴增給付之目標族群後更新財務影響推估，預估擴增後本品使用人數約為第一年 3,977 人至第五年 4,325 人，本品年度藥費約為第一年 79.24 億元至第五年 91.27 億元，財務影響約為第一年 29.17 億元至第五年 35.43 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

本案藥品為泰格莎膜衣錠 (Tagrisso Film-coated Tablets 80 mg)，主成分為 osimertinib，目前經我國衛生福利部核准使用於非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 且表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突變陽性病人之多種臨床治療地位，包含 (1) 具 *EGFR* 外顯子 19 缺失^a或外顯子 21 L858R^b突變之 NSCLC 病人，作為腫瘤切除後的輔助治療、(2) 具 *EGFR* 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療，及 (3) 具 *EGFR* T790M^c 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 *EGFR* TKI^d治療期間或之後疾病惡化的病人[1]。目前全民健康保險已給付本案藥品單獨使用於治療 (1) 具有 *EGFR* Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療，及 (2) 先前已使用過 *EGFR* 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 *EGFR* T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療[2]。

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司 (以下簡稱建議者) 曾於 2023 年 7 月建議擴增含 osimertinib 藥品用於治療「腫瘤具表皮生長因子受體 (EGFR) 突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人的第一線治療」。該案經財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於 2023 年 8 月完成一份補充報告後，經 2023 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議提具無財務衝擊之財務方案後再議。

本案為建議者於 2024 年 3 月提出新財務方案及檢附新事證，重新建議將本案藥品擴增用於 (1) 具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第IIIB 期、第IIIC 期或第IV期) 肺腺癌病人之第一線治療，及 (2) 腫瘤帶有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第IIIA 期病人，作為腫瘤切除後的輔助治療 (給付規定修訂建議如表一)。因此，衛生福利部中央健康保險署再次委託查驗中心進行醫療科技評估。

基於查驗中心前於 2023 年 8 月已針對本案藥品用於此疾病治療範疇完成評估報告，並因應審議時效要求，本報告將以補充報告格式，針對本案目標族群 (1) 具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第IIIB 期、第IIIC 期或第IV期)

^a *EGFR* 外顯子 19 缺失：*EGFR* 第 19 號外顯子缺失；exon 19 deletion = exon 19 del = E19del。

^b *EGFR* 外顯子 21 L858R：*EGFR* 第 21 號外顯子第 858 個胺基酸由 leucine (L) 突變為 arginine (R)；exon 21 L858R。

^c *EGFR* T790M：*EGFR* 第 790 個胺基酸由 threonine (T) 突變為 methionine (M)，為抗藥性突變。

^d Tyrosine kinase inhibitors, TKIs：酪胺酸激酶抑制劑。Gefitinib、erlotinib 常被稱為第一代 *EGFR*-TKI；afatinib、dacomitinib 則常被稱為第二代 *EGFR*-TKI。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

肺腺癌病人之第一線治療策略，及本案目標族群（2）具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IIIA 期病人腫瘤切除後之輔助治療策略，重點更新相關治療指引及主要醫療科技評估組織之給付建議，俾供參考。

表一、建議者提出之建議健保給付規定修訂對照表

本次建議修訂之健保給付規定 (主要差異處以粗體、刪除線表示)	目前健保給付規定[2]
9.80 Osimertinib (如 Tagrisso): 1. 腫瘤帶有表皮生長因子 (EGFR) 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌(NSCLC)第 IIIA 期病人，作為腫瘤切除後的輔助治療。 2. 限單獨使用於： (1) 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之局部侵犯性或轉移性 (即第 IIIB、IIIC 期或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審查核准後，使用至疾病惡化。(111/4/1) (2) 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib 或 afatinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。(109/10/1) 3. 使用注意事項：(109/10/1、111/4/1) (1) 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR 基因突變檢測報告。 (2) 第二線治療用藥者，需另檢附	9.80 Osimertinib (如 Tagrisso): (109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/4/1) 1. 限單獨使用於： (1) 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第 IV 期) 肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審查核准後，使用至疾病惡化。(111/4/1) (2) 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib^e 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。(109/10/1) 2. 使用注意事項：(109/10/1、111/4/1) (1) 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附： I. 確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR 基因突變檢測報告。 II. 第二線治療用藥者，需另檢附曾經接受 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療之證

^e 建議者建議給付規定中，並未對「~~或 dacomitinib~~」畫刪除線，而是未呈現（如左欄所示）。因此，我們並不清楚建議者是否建議刪除此文字。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本次建議修訂之健保給付規定 (主要差異處以粗體、刪除線表示)	目前健保給付規定[2]
曾經接受 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療之證明，以及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。（109/10/1） (3) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時需附上治療後相關臨床資料，每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層） (4) 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測（IVD）或實驗室自行研發檢測（LDT）檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。 (5) 本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。 （109/10/1、111/4/1） I. 如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon	明，以及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。（109/10/1） III. 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時需附上治療後相關臨床資料，每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層） IV. 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測（IVD）或實驗室自行研發檢測（LDT）檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。 (2) 本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本次建議修訂之健保給付規定 (主要差異處以粗體、刪除線表示)	目前健保給付規定[2]
19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。 -(109/6/1、111/4/1)- II. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1) (6) 每日限用 1 粒。	(109/10/1、111/4/1) I. 如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。(109/6/1、111/4/1) II. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1) (3) 每日限用 1 粒。

二、療效評估

肺腺癌(lung adenocarcinoma)是常見的肺癌型態，屬於非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的其中一種[3]。治療肺腺癌或 NSCLC 的方式，包括：手術切除(治癒癌症最優先考慮的選項)、化學治療、放射性治療、以及隨著肺癌分子生物學的進步，依據不同腫瘤細胞型態、期別、驅動因子突變(driver mutation)以及腫瘤細胞 PD-L1^f表現量等結果擬定標靶治療、免疫治療策略也已經逐漸成為趨勢。建議者此次提請修訂將本案藥品擴增用於兩個不同族群及治療地位，分別為：「(1) 具有 EGFR 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 期或第IV期)肺腺癌病人之第一線治療」，及「(2) 腫瘤帶有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第IIIA 期病人，腫瘤切除後的輔助治療」，相關療效評估分別更新如下。

^f Programmed Cell Death Protein Ligand 1 (PD-L1): 計畫性細胞死亡蛋白配體 1。Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1): 計畫性細胞死亡蛋白 1。一般認為癌細胞表面的 PD-L1 與 T 細胞表面的 PD-1 結合，會使 T 細胞失去活性，因而協助癌細胞逃避免疫系統的偵測。因此透過抑制 PD-1 或 PD-L1，可以改善對抗癌細胞之免疫反應。研究發現，腫瘤組織的 PD-L1 表現量越高，PD-1/PD-L1 抑制劑治療有效的機率也較高[3]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

(一) 具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB、IIIC 期或第IV期）
肺腺癌之第一線治療

1. 治療現況

針對「具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB、IIIC 期或第IV期）肺腺癌病人」之藥物，參考美國國家癌症資訊網（National Cancer Comprehensive Network, NCCN）2024 年第三版 NSCLC 指引[4]，將侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 *EGFR* 基因突變的第一線及後續治療策略整理於表二、表三及附錄一（未註明建議等級者為 category 2A）；同時，參考歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）2023 年致癌基因成癮之轉移性 NSCLC 指引[5]，將第IV期轉移性 NSCLC 且具 *EGFR* 基因突變的治療策略整理於表四。非小細胞肺癌 AJCC 第八版之 TNM 分期定義詳見附錄二。

表二、NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引：侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 *EGFR* 基因突變的第一線治療策略

發現突變時機	<i>EGFR</i> 突變類型	侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 <i>EGFR</i> 基因突變的第一線治療策略
使用第一線全身性治療前發現 <i>EGFR</i> 突變	外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性	• 首選：osimertinib [category 1]^g • 其他建議： ▪ 非鱗狀（nonsquamous）：<u>osimertinib</u>, <u>pemetrexed</u>, (<u>cisplatin or carboplatin</u>) [category 1] ▪ erlotinib、afatinib、gefitinib、dacomitinib [category 1] ▪ <u>erlotinib</u>, <u>ramucirumab</u>、<u>erlotinib</u>, <u>bevacizumab</u>
	S768I、L861Q、及/或 G719X 突變陽性	• 首選：afatinib、osimertinib • 其他建議：erlotinib、gefitinib、dacomitinib
使用第一線全身性治療時發現 <i>EGFR</i> 突變	外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性	• 首選：中斷全身性治療，接續使用 osimertinib • 其他建議： ▪ 根據計畫繼續完成全身性治療及維持治療 ▪ erlotinib、afatinib、gefitinib、dacomitinib、<u>erlotinib</u>, <u>ramucirumab</u>、<u>erlotinib</u>, <u>bevacizumab</u>
	S768I、L861Q、及	• 首選：中斷全身性治療，接續使用 afatinib 或 osimertinib

^g Category 1：證據等級高，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2A：證據等級較低，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2B：證據等級較低，NCCN 有共識認為此介入適當。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

發現突變時機	EGFR 突變類型	侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 EGFR 基因突變的第一線治療策略
	/或 G719X 突變陽性	- 其他建議： - 根據計畫繼續完成全身性治療及維持治療 - erlotinib、gefitinib、dacomitinib
EGFR 外顯子 20 插入		- 非鱗狀 (nonsquamous)：<u>amivantamab-vmjw^h</u>, <u>carboplatin, pemetrexed</u> [category 1] - 腺癌 (adenocarcinoma)[‡]： - 體能狀態[¶]分數 0 至 1 分且 - 無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症之首選：合併<u>免疫檢查點抑制劑, 含鉑化療, 化療藥品</u> [category 1] - 有 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症：合併<u>bevacizumab, 含鉑化療, 化療藥品</u>、合併含鉑化療、合併化療藥品 [category 1] - 體能狀態分數 2 分且 - 無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症之首選：合併<u>含鉑化療, 化療藥品</u> - 有 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症：單一或合併使用化療藥品 - 體能狀態分數 3 - 4 分：緩和照護
NSCLC=non small cell lung cancer。EGFR=epidermal growth factor receptor。PD-1=programmed cell death protein 1。PD-L1=programmed cell death protein ligand 1。 ‡ 詳細治療藥品組合請參考附錄一。 ¶ 體能狀態 (PS)：美國東岸癌症臨床研究合作組織表現評分 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)，PS 分數越小體能狀態越好。		

表三、NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引：侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 EGFR 基因突變的後續治療策略

侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 EGFR 基因突變	
第一線治療	後續治療
使用 osimertinib ⁱ	- 無症狀： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療 (如：立體定位

^h 2024 年 3 月 1 日，美國食品藥物管理局核准合併 amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed 用於第一線治療具有 EGFR 外顯子 20 插入之局部侵犯性或轉移性 NSCLC。
ⁱ 適用於美國東岸癌症合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group performance score, ECOG PS) 0 至 4 分病人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 <i>EGFR</i> 基因突變	
第一線治療	後續治療
	消融放射治療、手術切除) - 繼續使用 osimertinib - 腦部出現症狀： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療（如：立體定位放射手術） - 繼續使用 osimertinib - 參考中樞神經系統腫瘤之治療指引 - 有限的全身性惡化： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療（如：立體定位消融放射治療、手術切除） - 繼續使用 osimertinib - 全身性多處病灶： - 非鱗狀（nonsquamous）：<u>amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed</u> [首選；category 1] - 腺癌（adenocarcinoma）：依據有無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症、體能狀態分數，進行合併<u>免疫檢查點抑制劑, 含鉑化療, 化療藥品</u>、合併 <u>bevacizumab, 含鉑化療, 化療藥品</u>、合併<u>含鉑化療, 化療藥品</u>或單一使用化療藥品等全身性治療（詳細治療藥品組合請參考附錄一）
第一線使用第一、二代 <i>EGFR</i> -TKI，如 erlotinib（±ramucirumab 或 bevacizumab）、afatinib、gefitinib、dacomitinib	- 無症狀： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療（如：立體定位消融放射治療、手術切除） <i>EGFR</i> T790M 突變陽性：osimertinib [category 1] <i>EGFR</i> T790M 突變陰性：繼續使用 erlotinib（±ramucirumab 或 bevacizumab）、afatinib、gefitinib、dacomitinib [category 1] - 腦部出現症狀： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療（如：立體定位放射手術） - 參考中樞神經系統腫瘤之 NCCN 治療指引 - 依據 <i>EGFR</i> T790M 突變陽性或陰性，陽性選擇 osimertinib，陰性繼續使用 erlotinib（±ramucirumab 或 bevacizumab）、afatinib、gefitinib、dacomitinib - 有限的全身性惡化： - 針對有限的病灶處進行局部根治性治療（如：立體定位

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 <i>EGFR</i> 基因突變	
第一線治療	後續治療
	消融放射治療、手術切除) ▪ <i>EGFR</i> T790M 突變陰性：繼續使用 erlotinib (±ramucirumab 或 bevacizumab)、afatinib、gefitinib、dacomitinib • 全身性多處病灶： ▪ <i>EGFR</i> T790M 突變陽性：osimertinib ▪ <i>EGFR</i> T790M 突變陰性：依據有無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症、體能狀態分數等條件進行合併<u>免疫檢查點抑制劑</u>，<u>含鉑化療</u>，<u>化療藥品</u>、合併 <u>bevacizumab</u>，<u>含鉑化療</u>，<u>化療藥品</u>、合併<u>含鉑化療</u>，<u>化療藥品</u>或單一使用化療藥品等全身性治療（詳細治療藥品組合請參考附錄一）
<i>EGFR</i> =epidermal growth factor receptor。PD-1=programmed cell death protein 1。PD-L1=programmed cell death protein ligand 1。	

表四、ESMO 2023 年致癌基因成癮之轉移性 NSCLC 指引：第IV期、轉移性 NSCLC 且 *EGFR* 突變陽性之治療策略

第IV期、轉移性 NSCLC 且 <i>EGFR</i> 突變陽性			
第一線治療策略	第二線治療策略		
• <i>EGFR</i> 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變陽性且具腦轉移：osimertinib [I, A]^j • 罕見、非外顯子 20 插入之 <i>EGFR</i> 敏感突變^k：afatinib、	寡進展 oligoprogression	• 局部治療（手術切除或放射性治療）且繼續全身性治療[IV, C]	
	全身性進展 systemic progression	第一線使用 osimertinib 者	• 已知抗藥性產生的機制：參與臨床試驗[III, B] • 抗藥性產生的機制未知： ▪ 以鉑為基礎的雙重合併化學治療（platinum-doublet chemotherapy）[III,

^j ESMO 證據等級 I：證據來自大型且偏差風險低之隨機分派試驗或來自綜合此類試驗且試驗間異質性低之統合分析；II：證據來自小型或有偏差風險的臨床試驗、或具有試驗間異質性之統合分析；III：證據來自前瞻性世代研究。建議等級 A 表示具有很強的證據支持療效有實質臨床效益，為強烈推薦；B 表示具有強或中等的證據支持療效為有限的臨床效益，為一般推薦。

^k *EGFR* 敏感突變（sensitizing mutation）與標靶治療反應相關。*EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 為最常見之敏感突變；罕見（uncommon）之敏感突變則有 G719X、S768I、L861Q、外顯子 20 插入[6]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

第IV期、轉移性 NSCLC 且 <i>EGFR</i> 突變陽性			
第一線治療策略	第二線治療策略		
osimertinib [III, B] • 其他建議 [¶] ： gefitinib、 erlotinib、 <u>erlotinib</u> 、 <u>bevacizumab</u> 、 <u>erlotinib</u> 、 <u>ramucirumab</u> 、 afatinib、 <u>dacomitinib</u> 、 <u>gefitinib</u> 、 <u>carboplatin</u> 、 <u>pemetrexed</u> [I, B]			A] ▪ <u>atezolizumab</u> 、 <u>bevacizumab</u> 、 <u>paclitaxel</u> 、 <u>carboplatin</u> [III, B]
	第一線使用 第一、二代 EGFR-TKI (如 erlotinib、 gefitinib、 afatinib、 dacomitinib) 者	• <i>EGFR</i> T790M 突變陽性： osimertinib [I, A] • <i>EGFR</i> T790M 突變陰性： ▪ 以鉑為基礎的雙重 合併化學治療 [III, A] ▪ <u>atezolizumab</u> 、 <u>bevacizumab</u> 、 <u>paclitaxel</u> 、 <u>carboplatin</u> [III, B]	
<i>EGFR</i> 外顯子 20 插入：以鉑為基礎的雙重 合併化學治療±免疫檢 查點抑制劑 [IV, B]	• amivantamab [III, B] • mobocertinib [III, C]		
NSCLC=non small cell lung cancer。EGFR=epidermal growth factor receptor。 ¶ 考量到毒性、其他額外治療的花費和病人的不便性，EGFR-TKIs 單一藥物仍是第一線的標準治療[I, A]。			

為彙整可用於第一線治療本案目標族群「(1) 具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性肺腺癌病人」之藥物，於 2024 年 3 月 19 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[7]，以「EGFR」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」。經逐項比對，共查獲 7 種藥品成分核有第一線治療具 *EGFR* 突變之侵犯性或轉移性 NSCLC 許可適應症，包括：gefitinib、erlotinib、afatinib、dacomitinib、bevacizumab、erlotinib、ramucirumab、erlotinib 及本案藥品 osimertinib。同時，查詢衛生福利部中央健康保險署公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定[2]，共 6 項藥品已給付用於第一線治療具 *EGFR* 突變之侵犯性或轉移性 NSCLC，其中，可大致再分為：限單獨使用於第一線治療具 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性之肺腺癌病患，包括：gefitinib、erlotinib、afatinib、dacomitinib 及本案藥品 osimertinib；以及合併 bevacizumab、erlotinib 使用於第一

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

線治療具 *EGFR* 基因突變之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病患。

綜合考量上述查詢結果、NCCN 以及 ESMO 指引，本報告認為，根據此適應症「(1) 具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB、IIIC 期或第IV期）肺腺癌病人之第一線治療」，與本案藥品具相近治療地位之藥品為單獨使用之 gefitinib、erlotinib、afatinib、dacomitinib 等 EGFR-TKI。以上藥品相關資訊整理於表五。值得注意的是，*EGFR* 外顯子 20 插入（exon 20 insertions）亦屬於 *EGFR* 基因突變的其中一種，但大多 *EGFR* 外顯子 20 插入對目前第一、二、三代 EGFR-TKI 具抗藥性（resistance），因此，NCCN 以及 ESMO 指引目前建議以合併免疫檢查點抑制劑，含鉑化療，化療藥品、合併 bevacizumab，含鉑化療，化療藥品、含鉑化療、化療藥品或合併 amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed，作為第一線治療具 *EGFR* 外顯子 20 插入之侵犯性或轉移性 NSCLC，而非本案藥品或其他 EGFR-TKI。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五、與本藥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	健保現行給付條件(僅摘錄與第一線治療 NSCLC 相關之給付規定，完整給付規定詳見附錄四)
EGFR 酪胺酸激酶抑制 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors)		
L01EB04 osimertinib	- EGFR 突變陽性的非小細胞肺癌 (NSCLC) 之輔助治療：適用於腫瘤帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人，作為腫瘤切除後的輔助治療。 - EGFR 突變陽性的轉移性 NSCLC 之第一線治療：適用於腫瘤具表皮生長因子受體 (EGFR) 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。 - 曾接受治療之 EGFR T790M 突變陽性的轉移性 NSCLC：適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。	限單獨使用於： (1) 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療。
L01EB01 gefitinib	- 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線治療。 - 用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。	限單獨使用於： (1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第IIIB、IIIC 或第IV期) 之肺腺癌病患之第一線治療
L01EB02 erlotinib	- 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線及維持治療。 - 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺	限單獨使用於： (1) 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性 (即第IIIB、IIIC 或第IV期) 之肺

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	癌病患之第二線用藥。	腺癌病患之第一線治療。
L01EB03 afatinib	- 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌（NSCLC）患者之第一線治療。 - 適用於在含鉑類化學治療期間或之後惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌（NSCLC）患者	限單獨使用於： (1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性（即第IIIB、IIIC 期或第IV期）之肺腺癌病患之第一線治療。
L01EB07 dacomitinib	做為單一療法，適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）成人病人的第一線治療	限單獨使用於： (1) 具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移（non-CNS）之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB、IIIC 或第IV期）之肺腺癌病患之第一線治療

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

2024 年 3 月 15 日止，於 CADTH 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲一份與本案相關之評估報告於 2019 年 1 月公告[8]。此份評估報告與查驗中心於 2023 年 7 月，針對 osimertinib 給付用於「具有 *EGFR* exon 19 del 基因突變之轉移性(第 IV 期)肺腺癌病患之第一線治療」一案之評估報告相同，因此重點摘錄與本案相關論述如下。

A. 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同審查組織專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議給付 osimertinib 作為腫瘤具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之，局部侵犯性(不適合接受根治性治療)或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療，惟須符合以下條件：

- 在局部侵犯期或轉移性疾病下未曾接受過治療、且具備良好的日常體能狀態
- 可持續接受治療直至出現具臨床意義的疾病進展(disease progression)，或無法接受的毒性發生
- 須符合成本效果(cost effectiveness)改善至可接受的標準
- 財務影響調整至可接受的範圍

B. 建議理由

pERC 認為 osimertinib 顯著改善無惡化存活期(progression free survival, PFS)、具淨臨床效益(net clinical benefit)、可能改善中樞神經系統(CNS)轉移病人的無惡化存活期、毒性屬於可控管及處理的範圍、且不會導致病人生活品質下降，是一種有效的第一線治療選擇，因此同意建議給付。

C. 參考品

Gefitinib、erlotinib、afatinib

D. 療效證據

- 評估的證據來自一項隨機對照、雙盲、第三期 FLAURA 樞紐試驗(ClinicalTrials.gov ID: NCT02296125)。FLAURA 樞紐試驗由 AstraZeneca

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

贊助。試驗目的為評估 osimertinib 或標準 EGFR-TKI (gefitinib 或 erlotinib) 在腫瘤具有 *EGFR* 突變 (*EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R) 且未治療過的局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人之相對療效及安全性。主要納入條件包括：(1) 年齡 $\geq$ 18 歲、(2) 局部侵犯性或轉移性 NSCLC 且不適合根治性手術或放射療法、(3) 腫瘤具有對 EGFR-TKI 具敏感性的常見 *EGFR* 突變 (*EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 及/或其他 *EGFR* 突變)、(4) WHO 日常體能狀態 0 至 1 分；排除有症狀且不穩定腦轉移 NSCLC。

- 556 位受試者，依據 *EGFR* 突變型態及種族進行分層，以 1:1 比例隨機分派至 osimertinib 組 (每日口服一次 80 mg, N=279) 或標準 EGFR-TKI 組 (gefitinib 每日口服一次 250 mg 或 erlotinib 每日口服一次 150 mg, N=277)。受試者年齡中位數為 64 歲，多數為亞洲人 (62%)、從不抽菸 (63%、65%)、體能狀態 1 分 (58%、60%)、轉移性 NSCLC (95%)。Osimertinib 組和標準 EGFR-TKI 組分別有 19%、23% 受試者為中樞神經系統 (CNS) 轉移。若經過試驗主持人判斷有持續的臨床效益，則可以在疾病進展¹後仍允許繼續治療直至發生有臨床意義的疾病進展。標準 EGFR-TKI 組受試者經盲性獨立中心審查確認疾病進展及記錄 *EGFR* T790M 抗藥性突變為陽性後，可以轉換組別治療 (crossover) 至 osimertinib 開放式試驗 (open label)。主要療效指標為無惡化活期 (PFS)，次要療效指標包括：整體存活期 (OS) 以及病人報告結果 (patient reported outcome)^m。
- 整體而言，兩組間的人口學資料及基期資料良好平衡。Osimertinib 組和標準 EGFR-TKI 組分別有 67%、70% 受試者在疾病進展後仍繼續接受治療，繼續接受治療時間中位數分別為 8 週和 7 週。標準 EGFR-TKI 組有 48 位受試者轉換組別接受 osimertinib 治療。
- FLAURA 樞紐試驗療效結果摘要如表六。於 2017 年 6 月 12 日 (數據擷取時間)，主要療效指標無惡化存活期結果顯示，osimertinib 組相較標準 EGFR-TKI 組，統計上顯著延長無惡化存活期中位數 (18.9 個月 vs 10.2 個月)，降低 54% 發生疾病惡化或死亡的風險 (HR=0.46, 95% CI=0.37 至 0.57, $p<0.001$)。在整體存活期方面，osimertinib 組相較標準 EGFR-TKI 組，HR=0.63, 95% CI=0.45 至 0.88, $p=0.007$ ，不具統計顯著差異，數據成熟度僅 25%，且結果有可能受到轉換組別治療影響。在病人報告結果方面，在預先設定的主要評估症狀，包含咳嗽、呼吸困難、胸痛、食慾喪失及疲倦，osimertinib 組

¹ 依據 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1) 固體腫瘤反應評估標準 1.1 版本評估疾病進展。

^m FLAURA 試驗的病人報告結果是使用歐洲癌症研究與治療組織肺癌生活品質問卷 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module, EORTC QLQ-LC13)，及歐洲癌症研究與治療組織癌症生活品質核心問卷 (EORTC 30-item Core Quality of Life Questionnaire, EORTC QLC-C30)，評估自基期至中斷隨機分派治療期間的生活品質；預先設定的主要評估症狀，包含咳嗽、呼吸困難 (dyspnea)、胸痛、食慾喪失及疲倦。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

只有在咳嗽此項症狀出現臨床上重要的改善。整體而言，pERC 認為 osimertinib 不會導致病人生活品質下降，僅對咳嗽有輕微改善。

- 安全性結果顯示，osimertinib 組相較於標準 EGFR-TKI 組，較少發生三級以上的不良事件（34% vs 45%）、嚴重不良事件（22% vs 25%）以及因不良事件而停止治療（13% vs 18%）；但較常發生 QT 間距異常（10% vs 5%）以及因 QT 間距延長（QT prolongation）導致中斷或降低 osimertinib 劑量[9]。整體而言，pERC 認為 osimertinib 毒性屬於可控管及處理的範圍，但需要留意 QT 間距延長的情況。
- 加拿大廠商（AstraZeneca）所提供的間接治療比較（indirect treatment comparison, ITC）證據顯示，不論是整體病人族群（第一線治療具 *EGFR* 突變的 NSCLC 病人）或次族群（包含中樞神經系統轉移、*EGFR* 突變型態及種族），osimertinib 相較 afatinib，可改善無惡化存活期及整體存活期。整體而言，pERC 認為 gefitinib 和 afatinib 療效相似的假設是合理的ⁿ，但此份間接比較 osimertinib 與 afatinib 療效的結果存在中度（moderate）不確定性。

表六、FLAURA 試驗療效結果（全分析集 full analysis set）[9]

	Osimertinib 組 N=279	標準 EGFR-TKI 組 N=277
期中分析	數據擷取時間：2017 年 6 月 12 日[9]	
藥物暴露時間中位數，月（範圍）	16.2（0.1 至 27.4）	11.5（0 至 26.2）
追蹤時間中位數，月（範圍）	15（0 至 25.1）	9.7（0 至 26.1）
發生疾病惡化或死亡的病人比例 n(%)	136（49）	206（74）
發生死亡的病人比例 n（%）	58（21）	83（30）
無惡化存活期*中位數，月（95% CI）	18.9（15.2 至 21.4）	10.2（9.6 至 11.1）
	HR=0.46，95% CI=0.37 至 0.57，p<0.001	
達到反應時間 [‡] 中位數，週（95% CI）	6.1（6.0 至 6.1）	6.1（NC 至 NC）
客觀反應率 %（95% CI）	80（75 至 85）	76（70 至 81）
疾病控制率 [†] %（95% CI）	97（94 至 99）	92（89 至 95）
反應持續時間 [§] 中位數，月（95% CI）	17.2（13.8 至 22.0）	8.5（7.3 至 9.8）
整體存活期 [¶] 中位數，月（95% CI）	NC（NC 至 NC）	NC（NC 至 NC）
	HR=0.63，95% CI=0.45 至 0.88 p=0.007 ^{**} ，成熟度：25%	
EGFR=epidermal growth factor receptor。TKI=tyrosine kinase inhibitor。		

ⁿ pERC 指出，目前並沒有 osimertinib 與 afatinib 直接比較證據。臨床審查團隊（Clinical Guidance Panel, CGP）指出，有小型隨機分派試驗結果顯示 osimertinib 相較 afatinib，有邊際但顯著差異（marginal yet significant differences）。pCODR 於 2013 年間接比較 afatinib、gefitinib 和 erlotinib 結果也呈現相似的結論。因此 pERC 認為 gefitinib 和 afatinib 療效相似的假設是合理的。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

CI=confidence interval。HR=hazard ratio。NC=could not be calculated。

- * 主要療效指標無惡化存活期定義為自隨機分派至發生客觀疾病惡化（objective disease progression）或因任何因素發生死亡事件的時間；無惡化存活期是由計畫主持人採用固體腫瘤的反應評價標準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST 1.1 版本）進行評估。
- ‡ 達到反應時間（time to tumor response）定義為自隨機分派至首次發生部分或完全療效反應的時間。依照 RECIST v1.1 每 6 週（±1 週）評估一次，持續 18 個月，之後每 12 週（±1 週）評估一次直至疾病進展；使用 Kaplan Meier 計算。
- † 疾病控制率（disease control rate）定義為具有完全療效反應、部分療效反應或疾病穩定持續至少 6 週的比例。
- ‡ 反應持續時間（duration of response）定義為首次發生反應直至疾病進展或死亡的時間；使用 Kaplan Meier 計算。
- ¶ 整體存活期定義為自隨機分派至因任何因素發生死亡的時間。
- ※ p 值須<0.0015 才具統計顯著差異。
- 以粗體表示統計結果顯著。**

E. 臨床實務考量

- pERC 提及目前並無證據可以建議接受過第一線 osimertinib 治療後的第二線治療策略，但臨床審查團隊（Clinical Guidance Panel, CGP）指出有證據顯示不支持使用現有 EGFR-TKI 做為使用 osimertinib 後的第二線治療，建議以雙成分化學治療（doublet chemotherapy）做為使用 osimertinib 後的第二線治療。此外，有臨床醫師指出，於第一線使用 osimertinib 後，可避免病人重新切片檢測 T790M 突變。
- pERC 指出，鑑於 FLAURA 樞紐試驗納入之受試者多數具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變（兩組具外顯子 19 缺失：57% vs 56%；具外顯子 21 L858R 突變：35% vs 32%；未檢測到突變、檢測無效、沒有樣本或樣本不足：9% vs 12%[9]），因此 pERC 認同使用 osimertinib 治療的資格應限制在具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC；且 pERC 認同大多數具 *EGFR* 突變的病人為具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 突變。

(2) PBAC（澳洲）

2024 年 3 月 15 日止，於 PBAC 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲兩份與本案相關之公開摘要文件分別於 2019 年 7 月、2020 年 7 月公告[10, 11]。兩份公開摘要文件與查驗中心於 2023 年 7 月，針對 osimertinib 給付用於「具有 *EGFR* exon 19 del 基因突變之轉移性（第IV期）肺腺癌病患之第一線治療」一案之評估內容相同，因此重點摘錄與本案相關論述如下。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

A. 給付建議

PBAC 於 2019 年 7 月不建議給付 osimertinib 用於「第一線治療未曾接受過治療且具 *EGFR* 突變之局部侵犯性或轉移性（第 IIIB 或 IV 期）NSCLC 病人」。此決議是基於，雖然 osimertinib 相較於 erlotinib 或 gefitinib 作為第一線治療可延長無惡化存活期，但整體數據仍不成熟、整體存活期的治療效益具不確定性；更重要的是，PBAC 認為遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）是不可接受地高且具不確定性。而後在 2020 年 7 月，PBAC 同意建議給付 osimertinib 用於「具 *EGFR* 突變之局部侵犯性或轉移性（第 IIIB 或 IV 期）NSCLC 病人之第一線治療」，且須滿足以下條件：

- 臨床條件：
 - Osimertinib 應為此狀態（第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 第一線治療，新開始使用者）下，由藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）給付的唯一治療，且
 - 病人體能狀態分數為 2 分或更低，且
 - 病人未曾接受過由 PBS 給付 osimertinib 用於 NSCLC 的治療，且
 - 病人未曾接受過由 PBS 給付之 EGFR-TKI，或病人對另一種 EGFR-TKI 因不耐受而必須永久停藥。
- 目標族群條件：
 - 有證據證實病人腫瘤組織具有已知對 EGFR-TKI 具敏感性的 *EGFR* 突變。

若欲續用 osimertinib，應滿足以下條件：

- 臨床條件：
 - Osimertinib 應為此狀態（第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 第一線治療，持續使用者）下，由藥品給付清單給付的唯一治療，且
 - 病人曾接受過由 PBS 給付 osimertinib 用於第一線治療 NSCLC，且
 - 病人接受 osimertinib 治療期間未發生疾病進展。

B. 建議理由

PBAC 認為澳洲廠商（AstraZeneca）2020 年 7 月所提交的數據有較長的追蹤時間，可以支持 osimertinib 與對照組（erlotinib 或 gefitinib）相比在整體存活期具較優性（superiority）；相較於其他 PBS 給付之 EGFR-TKIs，osimertinib 可增進一些病人的療效且降低毒性；此外，澳洲廠商願意簽訂價格協議（Special Pricing Arrangement），經評估具有成本效果，可接受 ICER 小於 45,000/QALY gained 至

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

75,000/QALY gained。

C. 參考品

Gefitinib、erlotinib

D. 療效證據

- 證據來自 FLAURA 樞紐試驗直接比較 osimertinib 與標準治療（erlotinib 或 gefitinib）對於先前未接受過治療且腫瘤具 *EGFR* 突變（*EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 及/或其他 *EGFR* 突變）之第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 的相對療效與安全性[9, 12-17]。此次重新提交的數據更新了整體存活期最終分析結果（數據擷取時間：2019 年 6 月）。
- FLAURA 樞紐試驗兩個不同數據擷取時間的整體存活期、無惡化存活期結果整理於表七。於 2017 年 6 月，主要療效指標無惡化存活期結果顯示，osimertinib 組與標準治療組之無惡化存活期中位數分別為 18.9 個月、10.2 個月，HR=0.46，95% CI 0.37 至 0.57。在總體存活期方面，於 2019 年 6 月，兩組之總體存活期中位數分別為 38.6 個月、31.8 個月，HR=0.799，95.05% CI 0.640 至 0.996。病人報告結果僅在 2017 年 6 月進行分析，於本次送件並無更新。根據先前送件資料，PBAC 認為 osimertinib 似乎能夠更好地改善病人的症狀、功能面和整體生活品質（global health status, GHS），但兩組間每個生活品質面向的差異並未達到預先設定有臨床意義的改善（≥10 分），而且也並不總是具有統計顯著差異。
- FLAURA 樞紐試驗相對安全性結果整理於表八。整體而言，osimertinib 耐受性良好；主要感興趣的不良事件為 QT 間距延長（10% vs 4.3%）和心臟衰竭（5.4% vs 2.2%）。Osimertinib 組有較多三級以上心臟衰竭事件（2.2% vs 0.4%）。FLAURA 樞紐試驗安全性結果與已知的 osimertinib 安全性態樣（safety profile）一致，並沒有發現新的安全性訊號。

表七、FLAURA 樞紐試驗整體存活期、無惡化存活期結果(全分析集 full analysis set)

	數據擷取時間：2017 年 6 月		數據擷取時間：2019 年 6 月	
	Osimertinib 組	標準治療組	Osimertinib 組	標準治療組
整體存活期(OS)				
追蹤時間中位數，月	-	-	35.8	27.0
死亡，n/N(%)	58/279 (20.8)	83/277 (30.0)	155/279 (55.6)	166/277 (59.9)
中位數，月 (95% CI)	NC (NC 至 NC)	NC (NC 至 NC)	38.6 (34.5 至 41.8)	31.8 (26.6 至 36.0)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	數據擷取時間：2017 年 6 月		數據擷取時間：2019 年 6 月	
	Osimertinib 組	標準治療組	Osimertinib 組	標準治療組
絕對差異，月	NC		6.8	
HR (CI)	0.63 (99.85% CI 0.37 至 1.08), p=0.0068		0.799 (95.05% CI 0.640 至 0.996), p=0.0462	
一年存活率， % (95% CI)	89.1% (84.7% to 92.2%)	82.5% (77.4% to 86.5%)	89.1% (84.7% to 92.2%)	82.5% (77.4% to 86.5%)
絕對差異	6.6%		6.6%	
兩年存活率， % (95% CI)	73.7% (66.4% to 79.6%)	64.7% (57.7% to 70.9%)	74.2% (68.6% to 79.0%)	58.9% (52.7% to 64.6%)
絕對差異	9.0 %		15.3%	
三年存活率， % (95% CI)	NC	NC	53.7% (47.5% to 59.5%)	44.1% (38.0% to 50.1%)
絕對差異	NC		9.6%	
四年存活率， % (95% CI)	NC	NC	36.2% (28.6% to 43.7%)	33.4% (27.1% to 39.9%)
絕對差異	NC		2.8%	
無惡化存活期(PFS)，主要療效指標				
追蹤時間中位數，月	15.0	9.7	-	
進展或死亡， n/N (%)	136/279 (48.7)	206/277 (74.4)	-	
中位數，月 (95% CI)	18.9 (15.2 to 21.4)	10.2 (9.6 to 11.1)	-	
絕對差異，月	8.7		-	
HR (95% CI)	0.46 (0.37 至 0.57) p<0.0001		-	
一年無惡化存活率，%(95% CI)	68.2% (62.3% to 73.5%)	42.3% (36.3% to 48.2%)	-	
絕對差異	25.9%		-	
兩年無惡化存活率，%(95% CI)	35.8% (25.6% to 46.2%)	8.4% (3.5% to 15.9%)	-	
絕對差異	27.4%		-	
絕對差異=absolute difference。NC=could not be calculated。CI=confidence interval。HR=hazard ratio。OS=overall survival。PFS=progress free survival。				

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表八、FLAURA 相對安全性結果

	O 組 N=279 ， n(%)	E/G 組 N=277 ， n(%)	RR (95% CI)	Event rate/ 100 patients		RD (95% CI)
				O	E/G	
數據擷取時間：2019 年 6 月						
三級以上 AE	116 (41.6)	129 (46.6)	0.89 (0.74 to 1.08)	41.6	46.6	-5.0% (-13% to 3.3%)
SAE	74 (26.5)	76 (27.4)	0.97 (0.74 to 1.27)	26.5	27.4	0.9% (-8.3% to 6.5%)
導致中斷治療的 AE	41 (14.7)	50 (18.1)	0.81 (0.56 to 1.19)	14.7	18.1	-3.4% (-9.5% to 2.8%)
AE=adverse event 。 O=osimertinib 。 E/G= 標準治療（erlotinib/gefitinib）。RR=relative risk。RD=risk difference。CI=confidence interval。SAE=severe adverse event。						

E. 評讀療效證據

- PBAC 認為應謹慎解讀 osimertinib 與標準 EGFR-TKI 組(erlotinib 或 gefitinib) 在整體存活期的結果，原因包括：(1) 很大一部分受試者在疾病進展後仍繼續接受隨機分配的第一線治療（osimertinib 組和標準 EGFR-TKI 組分別為 67%和 70%；疾病進展後繼續治療時間中位數分別為 8 週和 7 週），但目前 PBS 給付 EGFR-TK 之規定並不允許在疾病進展後仍繼續治療（treatment beyond progression）、(2) osimertinib 組有 24.7%受試者在疾病進展後接受 TKI 作為後續治療，但 NCCN 並不建議此治療策略，且支持的證據有限。經濟評估次委員會（ESC）認為上述擔憂是合理的，但並不影響 osimertinib 作為第一線治療所能夠帶來的整體存活期效益。
- 基於 FLAURA 樞紐試驗無惡化存活期、追蹤時間較長的整體存活期以及安全性結果，PBAC 認為，osimertinib 療效、安全性優於 erlotinib/gefitinib 的宣稱是合理的。

(3) NICE（英國）

2024 年 3 月 27 日止，於 NICE 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲一份與本案相關之評估報告於 2020 年 10 月公告[18]。此份評估報告與查驗中心於 2023 年 7 月，針對 osimertinib 給付用於「具有 EGFR exon 19 del 基因突變之轉移性（第 IV 期）肺腺癌病患之第一線治療」一案之評估報告相同，因此重點摘錄與本案相關論述如下。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

A. 給付建議

NICE 建議給付 osimertinib 在上市許可 (marketing authorisation)^o範圍內，做為治療具有 *EGFR* 突變且未曾接受過治療之局部晚期或轉移性 NSCLC 成人病人的選項。惟英國廠商 (AstraZeneca) 須依據商業協議簽訂的價格提供藥品。

B. 建議理由

FLAURA 隨機對照試驗的證據顯示，相較於 erlotinib 或 gefitinib，服用 osimertinib 病人有較長的存活時間、無惡化存活時間。但 osimertinib 與 afatinib 的比較仍具不確定性，因為缺乏直接比較的證據。然而，因為有新的商業協議，關於成本效果 (cost-effectiveness) 的估計屬於 NHS 資源可接受的範圍內，故建議給付 osimertinib。

C. 參考品

Gefitinib、erlotinib、afatinib

D. 療效證據

- 臨床證據來自隨機分派的 FLAURA 樞紐試驗。試驗目的為比較 osimertinib 或標準治療 (erlotinib 或 gefitinib) 在具 *EGFR* 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人之相對療效及安全性。FLAURA 樞紐試驗期中分析結果顯示 (數據截取時間為 2017 年 6 月 12 日)，osimertinib 組相較標準治療組，統計上顯著延長無惡化存活期中位數 (18.9 個月 vs 10.2 個月)，降低 54% 發生疾病惡化或死亡的風險 (HR= 0.46, 95% CI=0.37 至 0.57, $p<0.001$)；整體存活期數據尚未成熟 (25% 成熟度)，未達統計顯著差異 (HR= 0.63, 95% CI=0.45 至 0.88, $p=0.007$)。因此，委員會認為，相較 erlotinib 或 gefitinib，osimertinib 顯著延長惡化存活期，以及可能延長整體存活期，但由於整體存活期數據尚未成熟，因此無法確定 osimertinib 具有整體存活期效益。
- 根據 FLAURA 樞紐試驗結果以及經濟模型預測結果，osimertinib 可能延長至少 3 個月壽命，符合 NICE 生命末期照護條件 (end of life criteria^p)

^o Osimertinib (Tagrisso) 於英國許可適應症為「作為具 *EGFR* 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 成人病人的第一線治療」。

^p NICE 建議，關於臨終時延長生命的治療 (life-extending treatments for people with a short life expectancy) 應符合下列所有條件：(1) 適用於預期壽命少於 24 個月的病人、且 (2) 有足夠證據證明，與目前 NHS 治療相比，有可能延長至少 3 個月壽命、且 (3) 對於延長多少壽命的估計應該是穩健地、合理地從無惡化存活期 (progression free survival) 或整體存活期 (overall survival) 結果推論得知、且 (4) 參考案例經濟模型中所使用的假設應合理、客觀且穩健[19]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

E. 評讀療效證據

儘管有下述擔憂，但委員會認為 FLAURA 樞紐試驗證據可廣泛地外推 (generalisable) 至 NHS 臨床實踐：

- 雖然 FLAURA 樞紐試驗以及多數與 EGFR-TKI 相關的試驗僅納入具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 之受試者，但由於這兩種突變在所有 *EGFR* 突變中約佔 90%，因此委員會承認，儘管 osimertinib 可能對其他 *EGFR* 突變反應不佳，但 osimertinib 上市許可範圍並不局限在這兩種突變。
- 委員會認為，FLAURA 樞紐試驗受試者的 *EGFR* 突變狀態反映了英格蘭 NHS 臨床實踐。納入條件包含穩定腦轉移 NSCLC、ECOG 體能狀態分數 0 分或 1 分，委員會認為，患有多種共病的 NSCLC 可能沒有被納入試驗，FLAURA 樞紐試驗受試者的健康狀態可能比實際第 IIIB 或 IV 期 NSCLC 族群健康。
- FLAURA 樞紐試驗中的標準治療為 erlotinib 或 gefitinib，但並未包含 afatinib。癌症藥品基金臨床專家指出：(1) 針對目標族群，目前英格蘭使用最多的 *EGFR*-TKI 為 afatinib、(2) erlotinib 與 gefitinib 療效可能相似，但是 LUX-Lung 7 樞紐試驗結果顯示，afatinib 相較 gefitinib，統計上顯著延長無惡化活期、(3) 相較 erlotinib 和 gefitinib，服用 afatinib 的病人對治療的反應率更高、反應持續時間、無惡化活期以及持續使用 afatinib 的時間都更長、(4) 英國證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 進行的探索性間接比較結果顯示，osimertinib 相較 afatinib，統計上顯著延長無惡化活期 (PFS)，但兩組於整體存活期並無統計顯著差異。根據以上證據，委員會認為，afatinib 相較 gefitinib，統計上顯著延長無惡化活期；但是不能假設 afatinib 與 erlotinib 或 gefitinib 療效相似。
- 委員會注意到 osimertinib 比其他 *EGFR*-TKI 有更好的耐受性、以及可以減少使用第一、二代 *EGFR*-TKI 藥物治療產生抗藥性病人再次接受切片的風險。

3. 建議者提供之資料

本案建議者台灣阿斯特捷利康股份有限公司提供的療效資料為 FLAURA 樞紐試驗不同數據截取時間分析結果，包括：2017 年 6 月 12 日[9]、2019 年 6 月 25 日[12]。上述資料已於前摘述，於此不再贅述。

4. 療效評估結論

建議者建議本案藥品 osimertinib 給付規定從「具有 *EGFR* Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第 IV 期) 肺腺癌病患之第一線治療」修訂為「具有 *EGFR* 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 IIIB、IIIC 期或第 IV 期) 肺

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

腺癌病患之第一線治療」，意即，擴增給付範圍，增加 *EGFR* 基因突變類型、擴增局部侵犯性 NSCLC（第IIIB、IIIC 期）、以及不局限於腦轉移病患。如表九所示，美國 NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引和歐洲 ESMO 2023 年致癌基因成癮之轉移性 NSCLC 指引皆依據不同的 *EGFR* 突變類型提出不同的第一線治療建議，本案藥品 osimertinib 為具 *EGFR* 外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R、罕見非外顯子 20 插入之 NSCLC 第一線首選治療，但對於具外顯子 20 插入之 NSCLC，由於大多外顯子 20 插入對目前第一、二、三代 *EGFR*-TKI 具抗藥性，因此第一線首選治療為合併免疫檢查點抑制劑、含鉑化療、化療藥品、合併 bevacizumab、含鉑化療、化療藥品、含鉑化療、化療藥品或合併 amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed 等全身性治療，而非本案藥品或其他 *EGFR*-TKI。在期別方面，侵犯性或轉移性 NSCLC 皆為 NCCN 指引建議的目標族群，並不局限於腦轉移病患，而 ESMO 指引則是建議以第IV期轉移性 NSCLC 為主。從加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 以及英國 NICE 醫療科技評估組織做出的給付建議可以看出（表十），局部侵犯性或轉移性 NSCLC 屬於三國建議給付範圍；但三國 *EGFR* 突變涵蓋範圍剛好呈現出從具體到最廣義的 *EGFR* 突變類型；更細節的給付條件，如體能狀態、先前治療、中止/續用條件等，則是基於 FLAURA 樞紐試驗設計；在定價條件方面，皆有價格協議將成本效果或財務影響調整至可接受的範圍。

相對療效證據主要來自隨機對照、雙盲、第三期 FLAURA 樞紐試驗直接比較 osimertinib 與標準治療（erlotinib 或 gefitinib）對於先前未接受過治療且腫瘤具 *EGFR* 突變（*EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R）之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 的相對療效與安全性。556 位受試者以 1：1 比例隨機分派至 osimertinib 組（每日口服一次 80 mg，N=279）或標準 *EGFR*-TKI 組（gefitinib 每日口服一次 250 mg 或 erlotinib 每日口服一次 150 mg，N=277）。受試者年齡中位數為 64 歲，多數為亞洲人（62%）、從不抽菸（65%、63%）、體能狀態 1 分（60%、58%）、轉移性 NSCLC（95%）。Osimertinib 組和標準 *EGFR*-TKI 組分別有 19%、23%受試者為中樞神經系統（CNS）轉移。若經過試驗主持人判斷有持續的臨床效益，則可以在疾病進展後仍允許繼續治療直至發生有臨床意義的疾病進展。試驗計畫書修正過後，允許標準 *EGFR*-TKI 組受試者經盲性獨立中心審查確認疾病進展及記錄 *EGFR* T790M 抗藥性突變為陽性後，可以轉換組別治療（crossover）至 osimertinib 開放式試驗（open label）。

FLAURA 樞紐試驗有兩個數據擷取時間，分別為 2017 年 6 月 12 日[9]、2019 年 6 月 25 日[12]。於 2017 年 6 月 12 日，主要療效指標無惡化存活期結果顯示，osimertinib 組相較標準 *EGFR*-TKI 組，統計上顯著延長無惡化存活期中位數（18.9 個月 vs 10.2 個月），降低 54%發生疾病惡化或死亡的風險（HR=0.46，95% CI=0.37 至 0.57，p<0.001）。整體存活期結果為 HR=0.63，95% CI=0.45 至 0.88，p=0.007，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

不具統計顯著差異，數據成熟度僅 25%。於 2019 年 6 月 25 日，兩組追蹤時間中位數分別為 35.8 個月、27 個月的結果顯示，osimertinib 組與標準 EGFR-TKI 組之整體存活期中位數分別為 38.6 個月、31.8 個月，HR=0.80，95% CI=0.64 至 1.00，p=0.046。此外，osimertinib 組與標準 EGFR-TKI 組分別有 133 位（48%）、180 位（65%）受試者在中止原先分派的治療後開始了第一次後續治療，兩組至第一次後續治療或死亡時間中位數分別為 25.5 個月、13.7 個月，HR=0.478，95% CI 0.393 至 0.581，p<0.0001。此外，有或無腦轉移次族群之療效結果也與整體族群療效結果方向一致（表十一）。在病人報告結果^q方面，osimertinib 組在胸痛（-6.84 vs -3.88，p=0.021）、情緒功能（8.79 vs 4.91，p=0.004）、社交功能（7.66 vs 1.74，p<0.001）的改善顯著優於標準 EGFR-TKI 組，但均未滿足臨床上有意義的變化；此外，osimertinib 組治療前後的認知功能維持穩定，但標準 EGFR-TKI 組則是呈現惡化的趨勢（0.03 vs -3.91，p=0.005）。Osimertinib 組與標準 EGFR-TKI 組最常發生的不良事件為腹瀉（60% vs 58%）、皮疹和痤瘡（59% vs 79%）以及對指甲的影響（39% vs 34%）；兩組發生三級以上不良事件的比例分別為 42%、47%。Osimertinib 組因不良事件中斷治療的比例較低（15% vs 18%），最常導致 osimertinib 治療中斷的不良事件為間質性肺病（n=6）、肺炎（n=5）和 QT 間隔延長（n=4）；最常導致標準 EGFR-TKI 組治療中斷的不良事件則為麩丙酮酸轉氨酶（alanine aminotransferase, ALT）上升（n=12）及麩胺酸苯醋酸轉氨基酶（aspartate aminotransferase, AST）上升（n=8）。Osimertinib 組射出分率下降（5% vs 2%）、QT 間隔延長（10% vs 4%）、間質性肺病（2% vs 1%）、肺炎（2% vs 1%）的比例較高。整體而言，兩組的安全性態樣（safety profile）相似。

表九、NCCN、ESMO 對於侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 *EGFR* 基因突變的第一線治療策略建議

		2024 NCCN v3	2023 ESMO
		侵犯性或轉移性 NSCLC	第IV期、轉移性 NSCLC
<i>EGFR</i> 突變 類型	外顯子 19 缺失、 外顯子 21 L858R 突變	osimertinib	-
	外顯子 19 缺失、 外顯子 21 L858R 突變且具腦轉移	-	osimertinib
	罕見、非外顯子 20	afatinib、osimertinib	afatinib、osimertinib

^q FLAURA 試驗的病人報告結果是使用 EORTC QLQ-LC13 及 EORTC QLC-C30（事後檢定），評估自基期至中斷隨機分派治療期間的生活品質；預先設定的主要評估症狀，包含咳嗽、呼吸困難、胸痛、食慾喪失及疲倦。症狀改善具臨床相關性需滿足分數相對於基期的變化達 10 分 [17]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		2024 NCCN v3	2023 ESMO
		侵犯性或轉移性 NSCLC	第IV期、轉移性 NSCLC
	插入，如 S768I、L861Q、G719X		
	外顯子 20 插入	- 非鱗狀 <u>amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed</u> - 腺癌 依據有無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症、體能狀態，進行合併 <u>免疫檢查點抑制劑，含鉑化療，化療藥品、合併 bevacizumab, 含鉑化療，化療藥品、含鉑化療、化療藥品等全身性治療</u>	以鉑為基礎的雙重合併化學治療±免疫檢查點抑制劑

表十、主要醫療科技評估組織之支付建議

	CADTH	PBAC	NICE
NSCLC 期別	局部侵犯性（不適合接受根治性治療）或轉移性 NSCLC	局部侵犯性或轉移性（第 IIIB 或 IV 期）NSCLC	局部晚期或轉移性 NSCLC 成人病人
局限於腦轉移	無	無	無
EGFR 突變類型	EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變	已知對 EGFR-TKI 具敏感性的 EGFR 突變	EGFR 突變
體能狀態分數	良好	2 分或更低	-
先前治療	未曾接受過治療	未曾接受過由 PBS 給付之 EGFR-TKI 或 osimertinib	未曾接受過治療
中止 / 續用條件	出現具臨床意義的疾病惡化，或無法接受的毒性發生	未發生疾病進展	-
定價條件	成本效果改善至可接受的標準	澳洲廠商（AstraZeneca）願意	英國廠商（AstraZeneca）須依

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	CADTH	PBAC	NICE
		簽訂價格協議	據商業協議簽訂的價格提供藥品
	財務影響調整至可接受的範圍	ICER 小於 45,000 至 75,000/QALY gained	

表十一、FLAURA 試驗有或無腦轉移次族群之無惡化存活期及整體存活期結果

	人數	無惡化存活期 [¶]			整體存活期 [¶]
		Osimertinib 組中位數，月(95% CI)	標準治療組中位數，月(95% CI)	HR(95% CI)*	HR(95% CI)*
整體族群	556	18.9 (15.2 to 21.4)	10.2 (9.6 to 11.1)	0.46(0.37 to 0.57) p<0.001	0.80 (0.64 to 1.00)
進入試驗時是否伴隨中樞神經系統轉移					
轉移	116	15.2 (12.1 to 21.4)	9.6 (7.0 to 12.4)	0.47(0.30 to 0.74) p<0.001	0.83 (0.53 to 1.30)
無轉移	440	19.1 (15.2 to 23.5)	10.9 (9.6 to 12.3)	0.46(0.36 to 0.59) p<0.001	0.79 (0.61 to 1.01)
HR=hazard ratio。CI=confidence interval。 ¶ 無惡化存活期之數據擷取時間為 2017 年 6 月 12 日；整體存活期之數據擷取時間為 2019 年 6 月 25 日。 * HR<1 表示結果傾向 osimertinib 組。					

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 腫瘤具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IIIA 期病人，腫瘤切除後之輔助治療

1. 治療現況

早期 NSCLC 病人腫瘤切除後進行輔助治療之目的為清除可能殘存的癌細胞、預防復發。常見的術後輔助治療包括：化學治療、放射線治療、同步化放療、標靶治療以及免疫治療[3]。其中，術後進行含順鉑（cisplatin）的化學治療是標準的輔助治療[3, 4, 20]。隨著肺癌分子生物學的進步，透過 PD-L1 表現量、*EGFR* 突變或 *ALK* 重組（rearrangement）等資訊，有機會選擇更有利的術後輔助治療策略。因此，參考 ESMO 2021 年早期和局部侵犯性 NSCLC 指引[20]，將第 IB 至 IIIA 期 NSCLC 術後接受輔助治療的選擇與順序整理於表十二；參考 NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引[4]將第 IB 至 IIIB 期 NSCLC 術後接受輔助治療的順序與策略，依據分子檢測結果整理於表十三。

表十二、ESMO 2021 年早期和局部侵犯性 NSCLC 指引：第 IB 至 IIIA 期 NSCLC 術後接受輔助治療的選擇與順序

ESMO 2021 年早期和局部侵犯性 NSCLC 指引	
第 IB 至 IIIA 期 NSCLC	
↓ 手術完全切除（R0 resection）[I, A]	↓ 顯微鏡下可見殘餘腫瘤（R1 resection）
↓ - 若有淋巴結侵犯（N+）：輔助性化療[¶] [I, A] - 若腫瘤≥4 公分（T2bN0，第 IIA 期）：輔助性化療 [II, B]	↓ 術後放射治療（PORT）[IV, B]
↓ <u>cisplatin, vinorelbine</u> [I, A]、<u>cisplatin, gemcitabine</u> [II, B]、<u>cisplatin, docetaxel</u> [II, B] - 若非鱗型[*]：pemetrexed [II, B] - 若 cisplatin 不可行：使用 carboplatin 作為替代 [IV, B] - 若腫瘤≥4 公分且 N0：<u>carboplatin, paclitaxel</u> [IV, B]	↓ 輔助性化療 [V, A]
↓ 完全切除後且腫瘤帶有 <i>EGFR</i> 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變	
↓ Osimertinib [†] [I, A]	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

¶ 若第IB 期且原發腫瘤≥4 公分，建議使用輔助性化療 [II, B]
‡ 限用於腺癌
† ADAURA 樞紐試驗的主要指標是第 II 至 IIIA 期（依據 AJCC 第七版 TNM 分期，T>5 公分或 N+）的無疾病存活期；osimertinib 於第IB 期（3 公分< 腫瘤大小≤5 公分）的療效屬於次要指標。ADAURA 試驗依據期別進行分層，因此，osimertinib 是否適用於「腫瘤大小≤5 公分，N0」之族群，應遵循當地的建議或醫生的判斷 [I, B]。

表十三、NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引：第 IB-IIIB 期 NSCLC 術後接受輔助治療的順序與策略

NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引					
第 IB 期	第IIA 期 (T2b, N0)、切緣陰性且具高風險特徵	第IIB 期 (T1abc 至 T2a, N1) *	第IIB 期 (T3, N0; T2b, N1) *	第IIIA 期 (T1 至 2, N2; T3, N1) *	第IIIB 期 (T3, N2) 且切緣陰性 *
-	↓ 輔助性化療，首選： <u>cisplatin, pemetrexed</u> 、 <u>cisplatin, gemcitabine</u> 、 <u>cisplatin, docetaxel</u>				
↓ 檢測 PD-L1 表現量、EGFR 突變或 ALK 重組					
↓ • 完全切除，且 • EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變為陽性，且 • 曾接受過輔助性化學治療或不適合接受含鉑化療		↓ • 完全切除，且 • EGFR 外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R 突變或 ALK 重組為陰性，且 • PD-L1≥ 1%，且 • 曾接受過輔助性化學治療且無免疫檢查點抑制劑禁忌症		↓ • 完全切除，且 • EGFR 外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R 突變或 ALK 重組為陰性，且 • 曾接受過輔助性化學治療且無免疫檢查點抑制劑禁忌症	
↓ Osimertinib [¶]		↓ Atezolizumab 最長治療至 1 年為止		↓ Pembrolizumab 最長治療至 1 年為止	
NSCLC=non small cell lung cancer。EGFR=epidermal growth factor receptor。PD-L1=programmed cell death protein ligand 1。ALK=anaplastic lymphoma kinase。					

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

NCCN 2024 年第三版 NSCLC 指引提供之 AJCC 第八版 TNM 分期定義，詳見附錄二。

* 標記的四個族群接受輔助性化學治療之建議等級為 category 1；未標記建議等級者為 category 2A

¶ osimertinib 相關之證據來自 ADAURA 樞紐試驗[21]，該試驗使用 AJCC 第七版 TNM 分期。ADAURA 樞紐試驗之第 IB 至 IIIA 期非小細胞肺癌 TNM 分期定義詳見附錄三。

為彙整可用於本案目標族群「(2) 腫瘤帶有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IIIA 期病人」，術後輔助治療之藥物，於 2024 年 3 月 20 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[7]，以「EGFR」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」。經逐項比對，共查獲 3 種藥品成分核有 NSCLC 術後輔助治療的許可適應症，包括：PD-1/PD-L1 抑制劑 pembrolizumab、atezolizumab 及本案藥品 osimertinib。同時，查詢衛生福利部中央健康保險署公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定[2]，共查獲 2 項化療藥品給付用於 NSCLC 術後輔助治療，包括：vinorelbine 及 uracil-tegafur。

綜合考量上述查詢結果、NCCN 以及 ESMO 指引，本報告認為，根據此適應症「(2) 腫瘤帶有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IIIA 期病人之術後輔助治療」，與本案藥品具相近治療地位之藥品為普遍可用且非標靶的化療藥品，包括 vinorelbine、uracil-tegafur 以及鉑金類化療藥品。以上藥品相關資訊整理於表十四。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表十四、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	健保現行給付條件（僅摘錄與 NSCLC 相關給付條件，完整給付規定詳見附錄四）
EGFR 酪胺酸激酶抑制（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors）		
L01EB04 Osimertinib （本案藥品）	- EGFR 突變陽性的非小細胞肺癌（NSCLC）之輔助治療：適用於腫瘤帶有表皮生長因子受體（EGFR）外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌（NSCLC）病人，作為腫瘤切除後的輔助治療。 - EGFR 突變陽性的轉移性 NSCLC 之第一線治療：適用於腫瘤具表皮生長因子受體（EGFR）突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。 - 曾接受治療之 EGFR T790M 突變陽性的轉移性 NSCLC：適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。	- 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移（CNS）之轉移性（第IV期）肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審查核准後，使用至疾病惡化。 - 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。
長春花生物鹼與類似物（vinca alkaloids and analogues）		
L01CA04 vinorelbine	- 非小細胞肺癌 - 轉移性乳癌	限用於： - 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。 - 病理分期第二期及第三期前半（stageII & stageIIIA）非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件（僅摘錄與 NSCLC 相關給付條件，完整給付規定詳見附錄四）
嘧啶類似物（pyrimidine analogues）		
L01BC53 uracil-tegafur	1. 胃癌 2. 大腸（結腸直腸）癌 3. 乳癌 4. 與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌 5. 頭頸部癌 6. 用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。	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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

A. 給付建議

2024 年 3 月 15 日止，於 CADTH 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 1 月公告[22]。CADTH 建議於公立藥品計畫（public drug funds）範圍中給付 osimertinib 用於具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之第 IB 至 IIIA 期非小細胞肺癌病人，腫瘤切除後之輔助治療；且須滿足下列條件：

- 治療起始條件（initiation）：
 - 年齡≥18 歲、且完全切除（completely resected）的第 IB 至 IIIA 期（AJCC 第七版^r）或第 IIA 至 IIIB 期（AJCC 第八版^s）NSCLC 病人、且其腫瘤具 *EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 突變、且無論先前接受過或未曾接受術後輔助性化學治療^t；
 - 若未曾接受輔助性化學治療，病人應在手術完全切除後 10 週內接受 osimertinib 治療；若已接受以鉑為基礎的雙重合併化學治療（最多四個週期），則應在手術完全切除後 26 週內接受 osimertinib 治療；
 - 病人的體能狀態分數為 0 分或 1 分，且沒有明顯相關的共病。
- 續用條件（renewal）：
 - 若病人能持續從中獲得臨床效益以及未產生無法耐受的毒性，osimertinib 給付最長以三年為限
 - 需要定期檢測是否對病人造成毒性以及疾病復發的情形
- 中止條件（discontinuation）：
 - 當疾病復發或產生不可接受的毒性時，應停止使用 osimertinib
- 開立處方條件（prescribing）：
 - 只能由受過訓練且具有 NSCLC 治療經驗的臨床醫師開立與監測 osimertinib 使用情形
- 定價條件（pricing）：
 - osimertinib 價格至少需調降 82%，才能符合閾值為 \$50,000 加幣 /QALY 之成本效益

^r 依據 AJCC 第七版 TNM 分期系統，定義詳見附錄三。

^s 依據 AJCC 第八版 TNM 分期系統，定義詳見附錄二。

^t 委員會指出臨床試驗並未納入接受術前化療、術前或術後放射線治療或 *EGFR* TKIs 的病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

B. 建議理由

ADAURA 樞紐試驗結果顯示，相較於安慰劑，接受 osimertinib 輔助治療顯著延長無疾病存活期 (disease free survival, DFS)，且先前有接受輔助性化學治療與否並不影響其結果；osimertinib 毒性屬於可管理控制的範圍。加拿大醫師團體與病團體認為 DFS 愈長，愈能延緩發生重大共病（例如腦轉移），及維持生活品質。但是，依據 Tagrisso 公開之定價，無法為醫療照護系統帶來良好的價值，因此需降價 82%。此外，由於整體存活結果尚未成熟，導致 CADTH 進行之經濟模型基礎分析可能高估存活效益，故有可能需進一步降價。

C. 參考品

安慰劑

D. 療效證據

- 評估的證據來自一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期 ADAURA 樞紐試驗 (N=682)。ADAURA 樞紐試驗由 AstraZeneca 贊助。試驗目的為評估 osimertinib 治療第 IB 至 IIIA 期 NSCLC 病人且確認具有常見 *EGFR* 敏感突變 (sensitizing mutation, 如 *EGFR* 外顯子 19 缺失及/或外顯子 21 L858R 及/或其他 *EGFR* 突變)、完全腫瘤切除後 (complete tumour resection) 之療效及安全性；無論病人先前接受過或未曾接受術後輔助性化學治療均納入試驗。
- 受試者以 1:1 比例隨機分派至每日口服一次 80 毫克 osimertinib 組 (N=339) 或安慰劑組 (N=343)。兩組各項特徵大致平衡，整體族群 (第 IB 至 IIIA 期 NSCLC) 平均年齡為 62.1 歲，多數為第 II 至 IIIA 期 NSCLC (68.3%)、體能狀態分數 0 分 (63.6%)、腺癌 (96.5%)、接受肺葉切除術 (95.3%)、亞洲人 (63.6%) 以及女性 (70.1%)。60% 受試者曾接受術後輔助性化學治療。54.7% 受試者具 *EGFR* 外顯子 19 缺失，45.2% 受試者具 *EGFR* 外顯子 21 L858R 突變。
- 主要療效指標為無疾病存活期 (DFS)^u，次要療效指標則為整體存活期 (OS)^v 和健康生活品質 (HRQoL)^w，感興趣的健康生活品質指標為主要分析族群

^u ADAURA 樞紐試驗之無疾病存活期 (DFS) 是從隨機分派至疾病復發或在沒有疾病復發的情況下因任何原因死亡為止的時間。在治療開始前 28 天內進行基期評估；後續在第 12 週和第 24 週進行評估，然後每 24 週評估一次，直到 5 年，之後每年評估一次[21]。復發事件由試驗人員判定。

^v ADAURA 樞紐試驗之整體存活期 (OS) 是從隨機分派至任何原因造成死亡的時間、或是至最後知道仍存活的時間。每 24 週評估一次，直到 5 年，之後每年評估一次，直至試驗結束[21]。

^w ADAURA 樞紐試驗使用 36-Item Short Form Survey version 2 (SF-36 v2) 評估 8 個領域：身體活動功能、身體角色、身體疼痛、一般健康狀況、活力狀況、社交功能、心理健康狀況以及情

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(第II至IIIA期 NSCLC) 生理健康總分 (PCS) 和心理健康總分 (MCS) 的惡化時間 (time to deterioration, TTD)。探索性指標包含：無中樞神經系統轉移存活期 (CNS DFS)、復發率^x、至接受下一線治療的時間 (time to next treatment)、整體族群 (第 IB 至IIIA 期 NSCLC) 生理健康總分、心理健康總分的惡化時間。

- CADTH 此次評估報告納入考量的 ADAURA 樞紐試驗數據是來自非預先計畫 (unplanned) 的期中分析結果^y，其數據截取時間為 2020 年 1 月 17 日。如表十五所示，無論主要分析族群或整體族群^z，osimertinib 組相較安慰劑組皆具顯著較佳之無疾病存活期 (HR=0.17, 95% CI 0.12 至 0.23, $p<0.0001^{aa}$; HR=0.20, 95% CI 0.15 至 0.27, $p<0.0001$)。事前規劃之次族群分析結果也呈現 osimertinib 組優於安慰劑組之趨勢。在整體存活期方面，主要分析族群之 osimertinib 組與安慰劑組分別有 8 例 (3.4%)、17 (7.2%) 例死亡，HR=0.40, 95% CI 0.18 至 0.89, $p=0.0244$ ，未達統計顯著；整體存活期數據成熟度僅 5.3%。
- ADAURA 樞紐試驗之安全性結果整理於表十六。兩組藥物暴露時間中位數分別為 22.5 個月、18.7 個月。Osimertinib 組有 329 位 (97.6%) 及安慰劑組有 306 位 (89.2%) 發生至少一次因治療中出現的不良事件。Osimertinib 組退出試驗的比例略高 (5.6% vs 4.1%)、因不良事件中斷治療的比例較高 (10.7% vs 2.9%)。最常導致 osimertinib 治療中斷的不良事件為間質性肺炎 (2.4%)、腹瀉 (0.9%) 和食慾下降 (0.9%)。兩組完成三年治療的比例分別為 12% 和 10%。

緒狀況，前四個領域分數總和即為生理健康總分 (physical component summary, PCS)，後四個領域分數總合即為心理健康總分 (mental component summary, MCS)。在治療開始前、隨機分派後第 12 週和第 24 週進行評估，然後每 24 週評估一次，直到復發、治療滿三年或中斷治療。對整體族群從基期到第 96 週的 SF-36 分數變化、生理健康總分變化、心理健康總分變化進行惡化時間的分析 (time to deterioration, TTD)。TTD 定義為從隨機分派到第一次發生具有臨床意義的差異或因任何原因死亡的時間[23]。

^x 疾病復發定義為電腦斷層掃描 (CT) 或磁共振造影 (MRI) 有疾病復發的證據及/或病理組織所作的切片檢查證實[21]。

^y 因獨立數據監視委員會認為具有療效效益而建議提早解盲。

^z 試驗針對主要指標 DFS 設計階層檢定 (hierarchical testing procedure)。首先檢定主要分析群體之 DFS ($\alpha=5\%$)；其次為整體群體之 DFS ($\alpha=4\%$)、主要分析群體之整體存活 ($\alpha=4\%$)、整體群體之整體存活。

^{aa} 依照期中分析統計檢定，針對主要分析群體之 DFS 發生事件數達 156 件時， p 邊界值應為 0.009384 (信賴區間應為 99.06% CI, 0.11 to 0.26)；整體群體之 DFS 發生事件數達 196 件時， p 邊界值為 0.00885 (信賴區間應為 99.12% CI, 0.14 to 0.30)。當整體群體之 DFS 達到統計顯著差異時，方進行主要分析群體之整體存活期中分析， p 邊界值為 0.0002。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表十五、ADAURA 樞紐試驗期中分析之療效結果

	主要分析族群（第II至IIIA期）		整體族群（第IB至IIIA期）	
	Osimertinib 組 (N=233)	安慰劑組 (N=237)	Osimertinib 組 (N=339)	安慰劑組 (N=343)
期中分析的數據截取時間：2020 年 1 月 17 日				
無疾病存活期（DFS）主要療效指標				
追蹤時間中位數，月	22.1	14.9	22.1	16.6
n（%）	26（11.2）	130（54.9）	37（10.9）	159（46.6）
HR（95% CI）	0.17（0.12 至 0.23）；p<0.0001		0.20(0.15 至 0.27)；p<0.0001	
整體存活期（OS）				
追蹤時間中位數，月	26.1	24.6	26.1	25.9
n（%）	8（3.4）	17（7.2）	9（2.7）	20（5.8）
HR（95% CI）	0.40（0.18 至 0.89）；p=0.0244 [¶] 成熟度：5.3%		0.48（0.23 至 1.02）	
生理健康總分（PCS）				
惡化至少 3.1 分或死亡，n（%）	58（24.9）	39（16.5）	-	
HR（95% CI）	1.43（0.96 至 2.13）		-	
心理健康總分（MCS）				
惡化至少 3.8 分或死亡，n（%）	52（22.3）	52（21.9）	-	
HR（95% CI）	0.90（0.61 至 1.33）		-	
疾病復發，%	-		10.9	45.8
- 僅局部/區域性，%	-		6.8	17.8
- 僅遠端，%	-		2.9	22.7
- 局部/區域性及遠端，%	-		1.2	5.2
OS=overall survival。CI=confidence interval。HR=hazard ratio。PCS=physical component summary。MCS=mental component summary。 ¶p 值須<0.0002 才具統計顯著差異。				

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表十六、ADAURA 樞紐試驗期中分析之安全性結果

	Osimertinib 組(N=337)	安慰劑組 (N=343)
期中分析的數據截取時間：2020 年 1 月 17 日		
藥物暴露時間中位數，月	22.5	18.7
至少一次因治療中出現的不良事件，n (%)	329 (97.6)	306 (89.2)
嚴重不良事件，n (%)	54 (16.0)	42 (12.2)
- 肺炎，%	1.5	1.2
- 白內障，%	0.9	0
- 腹瀉，%	0.6	0
- 急性腎損傷，%	0.6	0
- 輸尿管結石，%	0.6	0
- 股骨骨折，%	0.6	0.3
退出試驗，n (%)	19 (5.6)	14 (4.1)
因不良事件中斷治療，n (%)	36 (10.7)	10 (2.9)
完成三年治療，n (%)	40 (12)	33 (10)

E. 評讀療效證據及加拿大臨床實踐

- 兩組的基礎特性大致平衡；截至期中分析的數據截取時間，僅少數受試者失去追蹤。雖執行了非預先計畫的期中分析，但試驗計畫書和統計分析方法經過修正（amended）納入多重檢定程序，以控制型一誤差在雙尾 5%。主要分析族群（第II至IIIA 期 NSCLC）和整體族群（第 IB 至IIIA 期 NSCLC）之無疾病存活期在期中分析結果均達統計顯著（log rank 檢定 p 值）。由於提早執行了非預先計畫的期中分析，整體存活期數據尚未成熟，且無論是主要分析族群或整體族群之整體存活期於兩組間均未達統計顯著差異，因此無法證明 osimertinib 具有改善整體存活期的益處。此外，至接受下一線治療的時間、無惡化存活期、復發率和 HRQoL 等相對療效，也都因為數據尚未成熟、缺乏控制型一誤差之統計調整方法等因素，具不確定性，在當下較無臨床意義。此外，大多數受試者也未能如預計規劃完成三年的治療。
- ADAURA 樞紐試驗中亞洲人受試者的比例、EGFR 突變陽性比例均高於加拿大 NSCLC 現況；目前加拿大僅對局部晚期不適合根治性治療或轉移性 NSCLC 提供 EGFR 檢測。
- ADAURA 樞紐試驗具合宜的納入及排除條件，可反映加拿大目標族群；ADAURA 樞紐試驗納入先前接受過術後輔助性化學治療 NSCLC 病人，此項條件不僅與加拿大臨床實踐相符，也符合加拿大臨床醫師和專家不會以 osimertinib 取代輔助性化學治療的看法。加拿大專家們認為，osimertinib 適用於輔助性化學治療之後、或不適合輔助性化學治療的病人，因為以鉑為基礎的化學治療具有顯著的毒性，適用於體能狀態、腎功能良好、腫瘤≥4 公分或有淋巴結侵犯 NSCLC 病人；雖然已切除第 IB 至IIIA 期 NSCLC 病人的

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

體能狀態分數多數為 2 分，但臨床專家認為 ADAURA 樞紐試驗雖僅納入體能狀態分數 0 分或 1 分，但其結果仍可外推（generalizability）至 2 分的病人。

(2) PBAC（澳洲）

A. 給付建議

2024 年 3 月 27 日止，於 PBAC 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲一份 2023 年 11 月會議之公開摘要文件與本案相關[24]。PBAC 建議給付 osimertinib 用於治療具 *EGFR* 突變之非小細胞肺癌第 IB 至 IIIA 期病人腫瘤切除後之輔助治療，且需滿足下列條件：

- 目標族群條件：
 - 必須同時滿足(1)初始治療且(2)未接受以 EGFR-TKI 治療 NSCLC，或
 - 必須繼續由 PBS 給付 osimertinib 用於治療 NSCLC(即續用治療)，或
 - 必須同時滿足(1)從現有非 PBS 給付藥物轉調至由 PBS 給付 osimertinib (2)開始使用 osimertinib 治療時，未接受過 EGFR-TKI 治療 NSCLC
- 臨床條件：
 - 作為手術切除後的輔助治療，且
 - 有證據顯示病人具有活化性 *EGFR* 突變，且該突變與 EGFR-TKI 敏感性相關
 - 開始使用 osimertinib 時，病人的體能狀態分數必須不大於 1 分
- 治療條件：
 - 需在手術切除後 26 週內接受 osimertinib 治療
 - Osimertinib 須為此狀態（IB 至 IIIA 期 NSCLC 手術後輔助治療）下由 PBS 唯一給付的全身性抗癌治療
 - 若發生以下狀況，則需停止使用 osimertinib
 - ✧ 首次出現疾病進展/復發
 - ✧ 自首次給藥起，治療以三年為限

B. 建議理由

PBAC 認為，與標準治療（觀察和等待）相比，osimertinib 於無疾病存活期（DFS）提供了實質的效益；但對於整體存活期（OS）效益仍然具不確定性。PBAC 認為澳洲廠商提供之價格可達到成本效益；另認為在早期給付 osimertinib

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

後，可減少晚期或轉移情境使用量，故建議早期輔助治療之成本應加入既有 osimertinib 之風險分攤協議（risk sharing arrangement^{bb}）。

C. 參考品

標準治療（觀察和等待）

D. 療效證據

- 證據來自一項安慰劑對照、直接比較（head-to-head）的 ADAURA 樞紐試驗（ClinicalTrials.gov ID：NCT02511106）[21, 23, 25-28]。試驗目的為比較在原發第 IB 至 IIIA 期、主要為非鱗狀細胞、具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變、且無論先前接受過或未曾接受術後輔助化學性治療之 NSCLC 病人手術切除後，接受 osimertinib 或安慰劑併用標準治療（簡稱安慰劑組），其相對療效及安全性。
- 於 2015 年 11 月至 2019 年 2 月，共有 682 位受試者以 1：1 比例隨機分派至每日口服一次 80 毫克 osimertinib 組（N=339）或安慰劑組（N=343）。試驗為期三年，直至疾病復發或滿足中斷治療之條件。隨機分派依據分期（IB、II、IIIA）、變異類型（外顯子 19 缺失、外顯子 21 L858R 突變）以及種族（亞洲人、非亞洲人）進行分層。
- ADAURA 樞紐試驗有三個數據截取時間，分別為 2020 年 1 月[21]、2022 年 4 月[27]以及 2023 年 1 月[28]。主要療效指標無疾病存活期於 2022 年 4 月進行最終分析；整體存活期結果則於 2023 年 1 月更新。如表十七所示，截至 2022 年 4 月 11 日，整體族群（第 IB 至 IIIA 期 NSCLC）之無疾病存活期達統計顯著（HR=0.27，95% CI 0.21 至 0.34）；此外，主要分析族群（第 II 至 IIIA 期 NSCLC）之無疾病存活期亦達統計顯著（HR=0.23，95% CI 0.18 至 0.30），兩組無疾病存活期中位數分別為 65.8 個月、21.9 個月。截至 2023 年 1 月 27 日，追蹤時間中位數約五年後，整體族群之整體存活期達統計顯著（HR=0.49，95% CI 0.34 至 0.70）；然而，整體存活期數據尚未成熟，亦未達到中位數；兩組五年存活率分別為 87.6%、77.7%。次族群分析結果呈現 osimertinib 組優於安慰劑組之趨勢，但不同次族群治療效果的大小不同（表十八）。
- 受試者後續接受治療方面，osimertinib 組有 22.4%（76/339）、安慰劑組有 53.6%（184/343）病人後續有接受治療；有接受後續治療病人中，分別有 69.7% 和 83.7% 病人後續第一個治療是使用 *EGFR* TKI，且分別有 40.8% 與 27.2% 病人後續第一個治療是接受 osimertinib。

^{bb} 未說明，但可為價量協議、財務或用量上限、依成效給付等。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- HRQoL 結果顯示，兩組在生理健康總分、心理健康總分或死亡的惡化時間既不具臨床意義的改善也未達統計顯著差異（表十七）。
- 不良事件結果整理於表十九。大多數不良事件嚴重程度為輕至中度（osimertinib 組：76.6%、安慰劑組：86%）。Osimertinib 組最常見之三級以上不良事件為腹瀉、口腔炎、肺炎和 QT 間隔延長；三級以上且與 osimertinib 治療有因果關係的不良事件，包括：甲溝炎、口腔炎、腹瀉、QT 間隔延長、左心室射出率下降和食慾下降。上述不良事件，除了左心室射出率下降和食慾下降，其餘皆與已知的 osimertinib 安全性態樣（safety profile）一致。安慰劑組最常見之三級以上不良事件為肺炎和高血壓（表二十）。

表十七、ADAURA 樞紐試驗整體族群（第 IB 至 IIIA 期 NSCLC）相對療效摘要

	Osimertinib 組	安慰劑組	絕對差異	HR（95% CI）
數據截取時間：2022 年 4 月 11 日				
主要療效指標：無疾病存活期（DFS）				
追蹤時間中位數，月	44.2	27.7	-	-
復發或死亡，n/N（%）	94/339（27.7）	211/343（61.5）	-	0.27 （0.21 至 0.34）
中位數，月（95% CI）	65.8 （61.7 至 NC）	28.1 （22.1 至 35.0）	37.7 個月	
三年無疾病存活率，%（95% CI）	84.5 （79.9 至 88.1）	44.4 （39.0 至 49.7）	40.1%	
五年無疾病存活率，%（95% CI）	60.9 （53.1 至 67.8）	33.6 （28.0 至 39.2）	27.3%	
數據截取時間：2023 年 1 月 27 日				
整體存活期（OS）				
追蹤時間中位數，月	60.4	59.4	-	-
死亡，n/N（%）	42/339（12.4）	82/343（23.9）	-	0.49 （0.34 至 0.70） p<0.0001
中位數，月（95% CI）	NC （NC 至 NC）	NC （NC 至 NC）	-	
三年存活率，%（95% CI）	95.3 （92.3 至 97.1）	88.8 （84.9 至 91.8）	6.5%	
五年存活率，%（95% CI）	87.6 （83.2 至 90.9）	77.7 （72.7 至 81.9）	9.9%	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	Osimertinib 組	安慰劑組	絕對差異	HR (95% CI)
數據截取時間：2020 年 1 月 17 日				
追蹤時間中位數，月	22.1	16.6		
HRQoL 指標：生理健康總分或死亡的惡化時間 (TTD events in PCS or death)				
n/N	66/339	55/343		1.17 (0.82 至 1.67)
HRQoL 指標：心理健康總分或死亡的惡化時間 (TTD events in MCS or death)				
n/N	66/339	63/343		0.98 (0.70 至 1.39)
絕對差異=absolute difference。DFS=disease free survival。OS=overall survival。HR=hazard ratio。CI=confidence interval。TTD=time to deterioration。PCS=physical component summary。MCS=mental component summary。NC=not calculable。HRQoL=health related quality of life。 以粗體表示統計結果顯著。				

表十八、ADAURA 樞紐試驗次族群的整體存活期分析結果

整體存活期	Osimertinib 組 n/N (%)	安慰劑組 n/N (%)	HR [†] (95% CI)
數據截取時間為 2023 年 1 月 27 日			
整體族群	42/339 (12.4)	82/343 (23.9)	0.49 (0.34 至 0.70)
- 男	18/109 (16.5)	24/95 (25.3)	0.62 (0.33 至 1.13)
- 女	24/230 (10.4)	58/248 (23.4)	0.41 (0.25 至 0.66)
- <65 歲	22/185 (11.9)	38/195 (19.5)	0.56 (0.33 至 0.94)
- ≥65 歲	20/154 (13.0)	44/148 (29.7)	0.42 (0.24 至 0.69)
- 抽菸	13/108 (12.0)	21/86 (24.4)	0.45 (0.22 至 0.89)
- 不抽菸	29/231 (12.6)	61/257 (23.7)	0.49 (0.31 至 0.76)
- 亞洲人	29/216 (13.4)	44/218 (20.2)	0.61 (0.38 至 0.97)
- 非亞洲人	13/123 (10.6)	38/125 (30.4)	0.33 (0.17 至 0.61)
- 第IB 期	7/106 (6.6)	17/106 (16.0)	0.44 (0.17 至 1.02)
- 第II 期	18/118 (15.3)	28/118 (23.7)	0.63 (0.34 至 1.12)
- 第IIIA 期	17/115 (14.8)	37/119 (31.1)	0.37 (0.20 至 0.64)
- EGFR Ex19del	18/187 (9.6)	47/191 (24.6)	0.35 (0.20 至 0.59)
- EGFR L858R	24/152 (15.8)	35/152 (23.0)	0.68 (0.40 至 1.14)
- 接受過輔助化 學性治療	26/203 (12.8)	48/207 (23.2)	0.49 (0.30 至 0.79)
- 未曾接受輔助	16/136 (11.8)	34/136 (25.0)	0.47 (0.25 至 0.83)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

整體存活期	Osimertinib 組 n/N (%)	安慰劑組 n/N (%)	HR [¶] (95% CI)
化學性治療			
HR=hazard ratio。CI=confidence interval。EGFR=epidermal growth factor receptor。Ex19del=exon 19 deletion。 ¶ 次族群分析使用 Cox 比例風險模型 (Cox proportional hazards model)。以粗體表示統計結果顯著。HR<1 表示有利於 osimertinib。			

表十九、ADAURA 樞紐試驗不良事件之摘要

	Osimertinib 組 (N=337) n (%)	安慰劑組 (N=343) n (%)	RD (95% CI)
數據截取時間：2022 年 4 月 11 日			
藥物暴露時間中位數，月	35.8	25.1	-
任何 AE	330 (97.9)	309 (90.1)	0.08 (0.04 至 0.11)
與治療有因果關係的 AE	308 (91.4)	199 (58.0)	0.33 (0.27 至 0.39)
三級以上 AE	79 (23.4)	48 (14.0)	0.09 (0.04 至 0.14)
三級以上與治療有因果關係的 AE	36 (10.7)	7 (2.0)	0.09 (0.05 至 0.12)
死亡	1 (0.3)	2 (0.6)	0.00(-0.01 至 0.01)
與治療有因果關係的死亡 [¶]	0	0	0.00(-0.01 至 0.01)
任何 SAE	68 (20.2)	47 (13.7)	0.06 (0.01 至 0.12)
與治療有因果關係的 SAE [¶]	10 (3.0)	2 (0.6)	0.02 (0.00 至 0.04)
任何導致中斷治療的 AE	43 (12.8)	9 (2.6)	0.10 (0.06 至 0.14)
導致調整劑量的 AE	115 (34.1)	45 (13.1)	0.21 (0.15 至 0.27)
導致降低劑量的 AE	42 (12.5)	3 (0.9)	0.12 (0.08 至 0.15)
導致暫停用藥的 AE	91 (27.0)	43 (12.5)	0.14 (0.09 至 0.20)
AE=adverse event。SAE=severe adverse event。RD=risk difference。CI=confidence interval。 ¶ 由計畫主持人評估。			

表二十、ADAURA 樞紐試驗相對安全性之摘要

	O 組	P 組	RR (95% CI)	Event rate/ 100 patients		RD (95% CI)
				O	P	
數據截取時間：2022 年 4 月 11 日						
Osimertinib 組和安慰劑組追蹤時間中位數分別為 44.2 個月和 27.7 個月						

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	O 組	P 組	RR (95% CI)	Event rate/ 100 patients		RD (95% CI)
				O	P	
三級以上 AE	79/337	48/343	1.66 (1.20 至 2.29)	23	14	0.09 (0.04 至 0.15)
腹瀉	9/337	1/343	9.16 (1.17 至 72.0)	3	0.3	0.02 (0.01 至 0.04)
口腔炎	6/337	0/343	13.23 (0.75 至 234.0)	2	0	0.02 (0.00 至 0.03)
肺炎	4/337	4/343	1.02 (0.27 至 4.04)	1	1	0.00 (-0.02 至 0.02)
QT 間隔延長	4/337	1/343	4.07 (0.46 至 36.2)	1	0.3	0.01 (0.00 至 0.02)
高血壓	3/337	4/343	0.76 (0.17 至 3.39)	1	1	0.00 (-0.02 至 0.01)
O=osimertinib 組。P=placebo 安慰劑組。RR=relative risk。RD=risk difference。CI=confidence interval。AE=adverse event。 以粗體表示統計結果顯著。						

E. 評讀療效證據及澳洲臨床實踐

- 澳洲廠商 (AstraZeneca) 認為 osimertinib 療效優於、安全性劣於、生活品質不劣於安慰劑併用標準治療。委員會認為基於 ADAURA 樞紐試驗結果，澳洲廠商對於療效和安全性的宣稱是合理的；然而，整體存活期數據尚未成熟，且 osimertinib 作為輔助治療的長期影響仍屬未知，特別是停止輔助治療後無疾病存活期和整體存活期的持久性 (durability) 以及因抗藥性而復發的可能性。
- PBAC 認為無疾病存活期是與病人健康相關的指標 (patient relevant outcome)，但可能不是整體存活期可靠的替代 (surrogate) 指標。
- PBAC 指出，安慰劑組有 184 位受試者接受第一次後續抗癌治療，其中，多數使用 EGFR-TKI (154/184, 84%)，但不到三分之一 (50/154, 32%) 使用 osimertinib。PBAC 認為，這並不反映澳洲的臨床實踐，ADAURA 樞紐試驗所觀察到的整體存活期效益可能無法落實於澳洲臨床實踐。

(3) NICE (英國)

A. 給付建議

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2024 年 3 月 27 日止，於 NICE 首頁，輸入關鍵字 osimertinib，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 1 月公告[29]。NICE 建議於癌症藥品基金(Cancer Drug Fund)範圍中給付 osimertinib 用於治療腫瘤具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第IB 至IIIA 期病人完全腫瘤切除後 (complete tumour resection) 之輔助治療，且需滿足下列條件：

- Osimertinib 治療至多三年、或於疾病復發、產生無法接受之毒性時停用；
- 英國廠商 (AstraZeneca) 根據藥品近用管理協議 (managed access agreement, MAA) 提供 osimertinib。

MAA^{cc}協議中更詳細地列出病人適用條件，包括

- 組織病理確定為 NSCLC；
- 已接受完全切除手術，且手術切緣呈陰性 (negative margins)；
- 依據 UICC/AJCC 第八版 TNM 分期定義，手術樣本屬於第IB 期、第IIA 期、第IIB 期、第IIIA 期、或第IIIB 期且 N2；
- 腫瘤 (切片或手術樣本) 具有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變；
- 未曾接受術前全身性治療 (pre-operative systemic therapy)，如：細胞毒性化學治療、免疫治療、*EGFR*-TKI 標靶治療；
- 未曾接受術前或術後放射線治療；
- 若未曾接受輔助性化學治療，病人應在術後 10 週內接受 osimertinib 治療；若術後已接受輔助性細胞毒性化學治療，則應在術後 26 週內接受 osimertinib 治療；
- 未曾接受 *EGFR*-TKI；
- ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分；
- 手術前或申請使用 osimertinib 前，CT 或 MRI 顯示病人沒有腦轉移；
- 停止使用 osimertinib 的條件：疾病進展、無法接受的毒性、病人撤回同意書、或治療持續時間滿三年；
- 至少在第二個週期 (以 4 週為一個週期) 結束前，進行醫療審查以評估 osimertinib 耐受性、以及是否繼續使用 osimertinib 治療；

B. 建議理由

- 目前英格蘭尚無針對完全腫瘤切除後的 NSCLC 標靶輔助治療^{dd}；且臨

^{cc} MAA 資料來源 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/resources>。Issue date: October 2021. Accessed Date: April, 30 2024。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

床試驗結果顯示，與積極監測（active monitoring）相比，osimertinib 降低疾病復發的風險。

- Osimertinib 也有可能降低死亡風險，然而數據於提早公布試驗結果時尚未成熟，且成本效益分析結果具不確定性，因此建議於癌症藥品基金範圍中給付 osimertinib。

C. 參考品

積極監測；英國專家表示因輔助性化學治療相較於不接受化療，降低復發風險與延長存活程度有限，許多病人並不願意接受化學治療。

D. 療效證據及評讀

- 臨床證據來自多中心、第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的 ADAURA 樞紐試驗。受試者為完全切除的第 IB 至 IIIA 期^{ee}NSCLC 成人病人，且具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變。隨機分派依照腫瘤期別、種族（亞洲人 vs 非亞洲人）和 *EGFR*（外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變）進行分層。在 12 週和 24 週的追蹤時間內，比較 osimertinib 組（N=339）和安慰劑組（N=343）之相對療效及安全性。兩組部分的受試者也接受了輔助性化學治療。
- ADAURA 樞紐試驗原先計畫治療為期三年，然而在確定 osimertinib 壓倒性療效後，提早兩年發表結果。試驗結果顯示，osimertinib 顯著延長無疾病存活期（DFS）並降低疾病復發風險（HR=0.20; 99.12% CI=0.14 至 0.30; p<0.001）；然而，DFS 數據在分析時尚不成熟，而且發生能夠用於計算整體存活期（OS）的事件非常少（very few）。
- 委員會認為，只有非常少的病人接受 osimertinib 治療長達三年，而且英國廠商並未提供停止 osimertinib 輔助治療後疾病復發的數據，因此委員會提出了對 DFS 數據不成熟、OS 數據不成熟以及 DFS 能否準確預估 OS 的擔憂，因此委員會之結論為，目前尚無法確定 DFS 益處有多大程度可以轉譯為 OS 的益處。
- 臨床療效的不確定性再加上 ICER 推估結果可能不具成本效益，因此，委員

^{dd} 目前在英國，對於完全切除後的 NSCLC（具 *EGFR* 突變）的輔助治療，唯一可用的治療方法是輔助性化學治療，它對整體存活期有小效益（small benefit）。換句話說，針對可切除 *EGFR* 突變陽性 NSCLC 患者輔助治療選擇僅限於普遍可用且非標靶的治療選擇。

^{ee} ADAURA 樞紐試驗使用 UICC（Union for International Cancer Control）第七版之分期系統，符合 osimertinib 上市許可範圍，但第八版之分期系統也開始應用於 NHS 臨床實踐。第七版的第 IB 至 IIIA 期 NSCLC 與第八版的第 IB 至 IIIB 期且 N2 的 NSCLC 互相對應。癌症藥品基金將確保符合第七版、第八版分期標準之病人使用 osimertinib 的機會。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

會不建議 osimertinib 作為 NHS 常規輔助治療腫瘤具外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IB 至 IIIA 期病人完全腫瘤切除後之選項。但是，透過癌症藥品基金機制蒐集進一步的數據將有助於（1）讓 DFS 數據更成熟、（2）更了解 osimertinib 三年後停用的影響、以及（3）有更多數據預估疾病治癒程度。

- NICE 此次評估的範圍並未包含罕見 *EGFR* 突變，而是只有考慮 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變，符合 osimertinib 目前上市許可範圍（marketing authorisation）。
- 英國廠商並未證明 osimertinib 符合 NICE 生命末期照護條件（end of life criteria^{ff}）。

3. 建議者提供之資料

本案建議者台灣阿斯特捷利康股份有限公司提供的療效資料為 ADAURA 樞紐試驗不同數據截取時間分析結果，包括：2020 年 1 月 17 日[21]、2022 年 4 月 11 日[27]、2023 年 1 月 27 日[28]。上述資料已於前摘述，於此僅整理第 IB（次族群）、II（次族群）、IIIA（次族群）、II 至 IIIA（主要族群）以及 IB 至 IIIA 期（整體族群）NSCLC 病人之無疾病存活期、整體存活期結果於表二十一。

^{ff} NICE 建議，關於臨終時延長生命的治療（life-extending treatments for people with a short life expectancy）應符合下列所有條件：（1）適用於預期壽命少於 24 個月的病人、且（2）有足夠證據證明，與目前 NHS 治療相比，有可能延長至少 3 個月壽命、且（3）對於延長多少壽命的估計應該是穩健地、合理地從無惡化存活期（progression free survival）或整體存活期（overall survival）結果推論得知、且（4）參考案例經濟模型中所使用的假設應合理、客觀且穩健[19]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表二十一、ADAURA 樞紐試驗 2020 年 1 月 17 日、2022 年 4 月 11 日及 2023 年 1 月 27 日之無疾病存活期、整體存活期結果（分期依據 AJCC 第七版）

	第IB 期（次族群）		第II期（次族群）		第IIIA 期（次族群）		第II至IIIA 期（主要族群）		第IB 至IIIA 期(整體族群)	
	O(N=106)	P(N=106)	O(N=118)	P(N=118)	O(N=115)	P(N=119)	O(N=233)	P(N=237)	O(N=339)	P(N=343)
整體存活期(OS)										
數據截取時間：2023 年 1 月 27 日[28]										
追蹤時間 中位數 （月）	-	-	-	-	-	-	59.9	56.2	60.4	59.4
Events	24		46		54		35	65	42	82
5-Yr OS [‡] , % (95% CI)	94 (86 to 97)	88 (80 to 93)	85 (77 to 91)	78 (69 to 85)	85 (76 to 91)	67 (57 to 75)	85 (79 to 89)	73 (66 to 78)	88 (83 to 91)	78 (73 to 82)
HR (95% CI)	0.44 (0.17 to 1.02)		0.63 (0.34 to 1.12)		0.37 (0.20 to 0.64)		0.49 (95.03% CI 0.33 to 0.73) p<0.001 數據成熟度：21%		0.49 (95.03% CI 0.34 to 0.70) p<0.001 數據成熟度：18%	
無疾病存活期(DFS)										
數據截取時間：2022 年 4 月 11 日[27]										
追蹤時間 中位數 （月）	-	-	-	-	-	-	44.2	19.6	44.2	27.7
DFS events	-	-	-	-	-	-	75	167	94	211
MedianDF S [‡] , months (95% CI)	NR (61.7 to NC)	NR (44.9 to NC)	65.8 (55.0 to NC)	31.5 (22.1 to 49.7)	55.1 (49.5 to NC)	12.9 (11.0 to 19.0)	65.8 (54.4 to NC)	21.9 (16.6 to 27.5)	65.8 (61.7 to NC)	28.1 (22.1 to 35.0)
HR(95%	0.41(0.23 to 0.69)		0.34(0.23 to 0.52)		0.20(0.14 to 0.29)		0.23(0.18 to 0.30)		0.27(0.21 to 0.34)	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	第IB 期（次族群）		第II期（次族群）		第IIIA 期（次族群）		第II至IIIA 期（主要族群）		第IB 至IIIA 期(整體族群)	
	O(N=106)	P(N=106)	O(N=118)	P(N=118)	O(N=115)	P(N=119)	O(N=233)	P(N=237)	O(N=339)	P(N=343)
CI)							數據成熟度：51% (O：32%、P：70%)		數據成熟度：45% (O：28%、P：62%)	
4-Yr DFS rate , %(95% CI)	80 (70 to 87)	59 (48 to 68)	74 (64 to 82)	42 (33 to 51)	65 (54 to 74)	14 (8 to 22)	70 (62 to 76)	29 (23 to 35)	73 (67 to 78)	38 (32 to 43)
數據截取時間：2020 年 1 月 17 日[21]										
Median DFS, months(95 % CI)	-	-	-	-	-	-	NR (38.8 to NC)	19.6 (16.6 to 24.5)	NR (NC to NC)	27.5 (22.0 to 35.0)
HR	-		-		-		0.17 (99.06% CI 0.11 to 0.26) p<0.001		0.20 (99.12% CI 0.14 to 0.30) p<0.001	
O=osimertinib 組。P=placebo 安慰劑組。mo=month。Yr=year。OS=overall survival。HR=hazard ratio。CI=confidence interval。DFS=disease free survival。NR=not reached。NC=not calculable。										
¶ 次族群分析使用 Cox 比例風險模型（Cox proportional hazards model）。HR<1 表示有利於 osimertinib。										

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. 療效評估結論

建議者建議將本案藥品 osimertinib 擴增給付範圍至「腫瘤帶有 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌第 IIIA 期病人，作為腫瘤切除後的輔助治療」。如表二十二所示，NCCN、ESMO 指引以及三國醫療科技評估組織的給付建議皆推薦 osimertinib 作為腫瘤具外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之第 IB 至 IIIA 期（AJCC 第七版）或第 IIA 至 IIIB 期（AJCC 第八版）NSCLC 病人完全腫瘤切除後輔助治療的選項。與建議者提請修訂之健保給付規定相比，在期別方面，建議者建議僅有第 IIIA 期 NSCLC，雖小於三國醫療科技評估組織建議的給付範圍（無論是 AJCC 第七版或第八版），但隨著 AJCC 第八版逐漸應用於臨床實踐，更新的 TNM 分期標準也值得留意。值得注意的是，NCCN、ESMO 指引以及三國醫療科技評估組織皆針對使用 osimertinib 之前，所接受過的治療提出不同的建議，其中，以英國廠商（AstraZeneca）簽署之藥品近用管理協議，對病人先前治療的要求最嚴格，包括限制未曾接受術前全身性治療（如：細胞毒性化學治療、免疫治療、EGFR-TKI 標靶治療）及未曾接受術前或術後放射線治療；另一方面，針對術後輔助性化學治療與 osimertinib 的治療順序，CADTH 與 NICE 認為使用輔助性化療與使用 osimertinib 兩者是獨立的，意即，具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之病人在完全腫瘤切除後，無論是否使用輔助性化學治療，都可以選擇 osimertinib 作為輔助治療，但 NCCN 及 ESMO 指引則是建議使用輔助性化學治療之後再使用 osimertinib。此外，基於 ADAURA 樞紐試驗設計，三國醫療科技評估組織訂定了更細節的給付規定，包括體能狀態分數不大於 1 分、以及疾病復發、產生無法耐受毒性或最長以三年為限之中止條件。在定價條件方面，CADTH 要求至少需降價 82%，才能將成本效果或財務影響調整至可接受的範圍。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表二十二、NCCN、ESMO 指引以及三國醫療科技評估組織對於 osimertinib 作為術後輔助治療的適用條件

	NCCN	ESMO	CADTH	NICE	PBAC
NSCLC 期別	- 依據 AJCC 第七版之完全切除的第 IB 至 IIIA 期，或 - 依據 AJCC 第八版之完全切除的第 IIA 至 IIIB 期 (T3, N2)	依據 AJCC 第七版之完全切除的第 IB 至 IIIA 期	- 依據 AJCC 第七版之完全切除的第 IB 至 IIIA 期，或 - 依據 AJCC 第八版之完全切除的第 IIA 至 IIIB 期	- 依據 AJCC 第七版之完全切除的第 IB 至 IIIA 期，或 - 依據 AJCC 第八版之完全切除的第 IB 期、IIA 期、IIB 期、IIIA 期、或 IIIB 期且 N2	依據 AJCC 第七版之完全切除的第 IB 至 IIIA 期
EGFR 突變類型	腫瘤帶有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變				與 EGFR-TKI 敏感性相關的突變
先前治療	- 曾接受過輔助性化學治療，或 - 不適合接受含鉑化療	曾接受過輔助性化學治療	無論先前接受過或未曾接受術後輔助性化學治療皆可	- 未曾接受術前全身性治療，如：細胞毒性化學治療、免疫治療、EGFR-TKI 標靶治療 - 未曾接受術前或術後放射線治療	初始治療且未接受過 EGFR-TKI 治療 NSCLC

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	NCCN	ESMO	CADTH	NICE	PBAC
				無論先前接受過或未曾接受術後輔助性化學治療皆可	
體能狀態	-	-	0 或 1 分，且沒有明顯相關的共病	0 或 1 分	不大於 1 分
中止條件	-	-	至疾病復發、無法耐受毒性或最長以三年為限		
定價條件	-	-	於公立藥品計畫範圍中給付	於癌症藥品基金範圍中給付	由 PBS 給付
	-	-	價格至少需調降 82%	英國廠商根據藥品近用管理協議提供 osimertinib	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NCCN、ESMO 指引以及三國醫療科技評估組織所評估的療效證據皆出自於 ADAURA 樞紐試驗。ADAURA 樞紐試驗是一項多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，為期三年。試驗目的為比較第 IB 至 IIIA 期、具 *EGFR* 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變，接受手術切除後的 NSCLC 病人，比較接受 osimertinib 或安慰劑，其相對療效及安全性。682 位受試者隨機分派至 osimertinib 組或安慰劑組，直至疾病復發、滿足中斷治療條件或最長以三年為限。多數受試者為女性（近 70%）、亞洲人（64%）、健康狀態分數 0 或 1 分（100%）、曾接受術後輔助性化學治療（60%）、具 *EGFR* 外顯子 19 缺失（55%）、具 *EGFR* 外顯子 21 L858R 突變（45%），第 IB、II、IIIA 期 NSCLC 各約占 1/3（32%、34%、34%）。主要療效指標為第 II 至 IIIA 期 NSCLC 之無疾病存活期，由計畫主持人評估。次要療效指標為整體族群（第 IB 至 IIIA 期 NSCLC）之無疾病存活期、整體存活期、健康生活品質（HRQoL）以及安全性[21]。

ADAURA 樞紐試驗有三個數據截取時間，分別為 2020 年 1 月 17 日（計畫外的期中分析結果）、2022 年 4 月 11 日以及 2023 年 1 月 27 日。無疾病存活期於 2022 年 4 月 11 日進行最終分析[27]，主要族群及整體族群之無疾病存活期皆達統計顯著（HR=0.23，95% CI 0.18 至 0.30、HR=0.27，95% CI 0.21 至 0.34），主要族群及整體族群之四年無疾病存活率分別為 70% vs 29%、73% vs 38%。探索性次族群分析結果（第 IIIA 期 NSCLC）亦呈現 osimertinib 組優於安慰劑組之趨勢（HR=0.20，95% CI 0.14 至 0.29），兩組無疾病存活期中位數分別為 55.1 個月、12.9 個月；四年無疾病存活率分別為 65%、14%。在整體存活期方面，截至 2023 年 1 月 27 日[28]，追蹤時間中位數約五年後，主要族群及整體族群之整體存活期皆達統計顯著（HR=0.49，95.03% CI 0.33 至 0.73， $p<0.001$ 、HR=0.49，95.03% CI 0.34 至 0.70， $p<0.001$ ），主要族群及整體族群之五年存活率分別為 85% vs 73%、88% vs 78%；然而，整體存活期數據成熟度分別為 21%、18%，均未成熟；探索性次族群分析之整體存活期結果（第 IIIA 期 NSCLC）亦呈現 osimertinib 組優於安慰劑組之趨勢（HR=0.37，95% CI 0.20 至 0.64），兩組五年存活率分別為 85%、67%。在健康生活品質（HRQoL）方面，SF-36 健康量表評估結果顯示，兩組在第 96 週與基期相比，對於生理健康分數或心理健康分數均不具臨床意義的改善[30]。

Osimertinib 組最常見之三級以上不良事件為腹瀉、口腔炎、肺炎和 QT 間隔延長；與 osimertinib 治療有因果關係的不良事件，包括：腹瀉、甲溝炎和皮膚乾燥；最常導致中斷 osimertinib 治療的不良事件為間質性肺病。ADAURA 樞紐試驗追蹤三年結果（osimertinib 暴露時間中位數 35.8 個月）與已知 osimertinib 安全性態樣相比，並無發現新的安全性問題，不良事件嚴重程度多屬不嚴重、輕至中度事件[30]。

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

建議者提出將 osimertinib (Tagrisso, 以下簡稱本品) 擴增用於(1)具有 EGFR 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 IIIB、IIIC 期或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療, 及(2)腫瘤帶有 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞癌第 IIIA 期病人, 作為腫瘤切除後的輔助治療。以下針對兩適應症分別說明建議者的推估流程及假設。

➤ 晚期第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療

1. 臨床使用地位

建議者認為 osimertinib 擴增用於 EGFR 基因突變之局部侵犯性或轉移性肺腺癌患者之第一線治療, 可取代現行給付的 EGFR TKI (包括 erlotinib、gefitinib、afatinib、dacomitinib)。

另外, 本品現已給付於第二線治療, 用於先前已使用過 EGFR TKI 治療失敗且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之病人, 建議者表示本品擴增於第一線治療後, 第二線使用本品之人數會大幅降低。

2. 目標族群推估

(1) 第 IIIB 至 IV 期肺腺癌人數

建議者根據本次擴增之給付條件, 設定本品於局部侵犯性或轉移性肺腺癌之第一線治療之目標族群包含: A. 新診斷之侵犯性或轉移性 (第 IIIB、IIIC 期或第 IV 期) 肺腺癌病人, 以及 B. 由早期 (第 I 至 III 期) 復發進入晚期之病人。各人數推估分述如後:

A. 新診斷之侵犯性或轉移性肺腺癌病人

建議者引用 2019 年至 2021 年癌症登記年報, 以複合成長率推估未來 NSCLC 新診斷病人數, 並根據 2021 年癌症登記年報中肺腺癌占 NSCLC 比例 82.1%, 計算未來五年第 IIIB 至 IV 期新診斷且為肺腺癌之病人數約為 6,880 人至 7,520 人。

B. 早期復發進入晚期病人

建議者以 2018 年至 2021 年癌症登記年報及同前述之推算邏輯, 分別計算第 I 至

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

III 期新診斷病人數，並參考臨床專家意見假設肺癌五年後復發率第 I 期約 15%、第 II 期約 40%、第 III 期因免疫治療納入健保後復發率自 74%降為 60%，以此推估未來五年早期或局部侵犯性復發之病人數約為 1,540 人至 1,710 人。

將前述人數加總後，推估第 IIIB 至 IV 期 NSCLC 肺腺癌總人數約為第一年 8,420 人至第五年 9,230 人。

(2) 接受第一線 EGFR TKI 治療之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌人數

因本案藥品限用於 EGFR 基因突變之病人，建議者參考 Avastin 併用 erlotinib 用於 NSCLC (EGFR) exon 21 L858R 腦轉移病本報告認為人一線治療的醫療科技評估報告[31]，假設 NSCLC 病人皆會接受基因檢測；另參考三篇過去文獻[32-34]加權計算後以 55%作為 EGFR 陽性率；最後，建議者參考 2020 年 2 月第 42 次共擬會議補充資料中 Tagrisso 討論案 TKI 藥物治療使用率為 96%。建議者估算未來五年接受第一線 EGFR TKI 治療病人數約為第一年 4,450 人至第五年 4,870 人。

3. 本品使用人數推估

(1) 第一線使用本品人數

建議者假設本品若擴增用於 EGFR 突變之第 IIIB 至 IV 期 NSCLC 病人第一線治療，其市占率根據內部市場調查結果設定為第一年 75%至第五年 83%，計算未來五年第一線本品用藥人數為第一年 3,340 人至第五年 4,040 人。

(2) 第二線使用本品人數

根據現行給付規定，本品於第二線治療之目標族群為「先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之病人」，故建議者先以第一線其他 EGFR TKI 未來五年市占率約為第一年 25%至第五年 17%，據此計算第一線其他 EGFR TKI 使用人數。再依據臨床專家意見假設前一年使用其他 EGFR TKI 治療失敗的病人比例為 90%，且此些病人約有 85%會進行組織切片檢查；另根據一篇我國研究[35]，設定 T790M 陽性比例為 55%；最後假設有 90%病人會使用本品治療。綜上，建議者預估未來五年使用本品作為第二線治療人數約為第一年 500 人至第五年 340 人。

4. 新情境成本（修訂後之情境）

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者分別計算各藥品之每人藥費，再依其市占率分別計算使用人數，進而推估各藥品之未來五年藥費。本品與其他 EGFR TKI 藥費推估說明如下：

(1) 本品年度藥費

建議者根據台灣臨床使用經驗及日本 REIWA 研究，並諮詢臨床專家意見，以 24 個月作為本品第一線治療平均用藥時間，再依本次建議之本品支付價及接受治療人數，推估本品第一線治療年度藥費約為第一年 73.65 億元至第五年 90.79 億元。第二線治療部分，建議者參考真實世界證據將本品第二線治療用藥時間設定為 11.2 個月，推估第二線治療年度藥費約為第一年 5.35 億元至第五年 3.68 億元。合計第一線與第二線之本品藥費約為第一年 79 億元至第五年 94.47 億元。

(2) 其他 EGFR TKI 年度藥費

第一線治療部分，建議者依專家意見設定各 EGFR TKI 藥品的市占率為 gefitinib 15%、erlotinib 15%、afatinib 60%及 dacomitinib 10%，並參考一篇我國研究[36]中 gefitinib、erlotinib、afatinib 的用藥時間中位數，分別為 11.9 個月、12.7 個月、15.8 個月，dacomitinib 則引用 ARCHER pivotal 臨床試驗之 PFS 中位數 14.7 個月，並依各藥品市占率計算使用人數後，予以推估 EGFR TKI 藥品第一線治療年度藥費約為第一年 5.99 億元至第五年 4.38 億元。第二線治療部分，建議者根據臨床試驗中 gefitinib(2.2 個月)、erlotinib(2.2 個月)、afatinib(3.3 個月)數據設定用藥時間，並推估 EGFR TKI 藥品第二線治療年度藥費約為第一年 620 萬元至第五年 430 萬元。

建議者推估新情境下，本品與其他 EGFR TKI 之未來五年藥費總成本約為第一年 85.05 億元至第五年 98.90 億元。

5. 原情境成本（修訂前之情境）

現行給付之第一線 EGFR TKI 藥品包含 gefitinib、erlotinib、afatinib、dacomitinib 以及本品，建議者依據 2020 年至 2022 年本品及 EGFR TKI 藥品的醫令申報數量推估未來五年各藥品使用量，並以健保支付價計算原情境下的未來五年藥費。Gefitinib、erlotinib 以複合成長率推估未來使用量；而 dacomitinib 於 2020 年 10 月才納入健保給付，故建議者假設其成長率與第 IIIB 至 IV 期 NSCLC 新診斷人數成長率相同；afatinib 則以較穩健之線性迴歸方式計算使用量，另建議者認為因 afatinib 用於二線鱗狀非小細胞肺癌，非本次擴增後本品可取代之市場，故參考 2019 年 4 月第 34 次共擬會議補充資料中 Giotrif (afatinib) 討論案資料進行推估，並將此部分費用予以扣除。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在原情境中本品使用量的部分，因本品給付範圍於 2022 年 4 月由無腦轉移病人修訂為具腦轉移病人，故建議者以此時間後之醫令數量推估後續藥品使用量，惟此處建議者以本品現行之藥品給付協議價格估算本品藥費。

建議者推算在原情境下未來五年之藥費總成本約為第一年 35.49 億元至第五年 40 億元。

6. 財務影響

本品擴增用於具有 EGFR 基因突變晚期（第 IIIB 至 IV 期）肺腺癌病患之第一線治療，原情境成本約為第一年 35.49 億元至第五年 40 億元，新情境成本約為第一年 85.05 億元至第五年 98.90 億元，財務影響約為第一年 49.56 億元至第五年 58.89 億元。

➤ 第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療

1. 臨床使用地位

本品作為 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞肺癌（NSCLC）第 IIIA 期病人腫瘤切除後之輔助治療，因目前健保未給付 TKI 用於 NSCLC 腫瘤切除術後輔助治療，故建議者認為本品用於此群病人的臨床地位為新增關係。

2. 目標族群推估

建議者引用 2019 年至 2021 年癌症登記年報資料，因認為第 IIIA 期別病人數趨勢較不穩定，故採整體非小細胞肺癌成長人數，並以第 IIIA 期比例來推估第 IIIA 期病人數，再以肺腺癌約占整體非小細胞肺癌的比例 82.1% 計算第 IIIA 期肺腺癌病人數。

另根據 2021 年癌登年報設定第 IIIA 期病人接受手術病人比例為 66.4%，接受手術且合併化放療的比例為 88.4%，再參考臨床專家意見假設病人接受 EGFR 檢測率為 90%，最後假設 EGFR 突變率為 53.8%，推估未來五年使用輔助治療的目標族群人數約為第一年 170 人至第五年 190 人。

3. 本品使用人數推估

建議者以內部市場調查結果預估未來五年本品市占率皆為 80%，估算本品用於第 IIIA 期病人術後輔助治療人數約為第一年 140 人至第五年 150 人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. 本品年度藥費

建議者根據 ADAURA 臨床試驗，以病人於腫瘤切除術後持續進行輔助治療最多達 3 年估算，並依建議給付價及接受輔助治療人數推估本品年度藥費約為第一年 2.71 億元至第五年 5.16 億元。

5. 財務影響

本品作為早期第 IIIA 期肺癌病人腫瘤切除後之輔助治療，未來五年財務影響約為第一年 2.71 億元至第五年 5.16 億元。

綜合上述，本品擴增用於第 IIIB 至 IV 期肺腺癌第一線治療以及早期第 IIIA 期肺癌輔助治療，合計本品藥費約為第一年 81.71 億元至第五年 99.64 億元，整體財務影響合計約為第一年 52.28 億元至第五年 64.06 億元。

(二) 本報告評估與校正

本報告針對建議者之估算評論如後：

➤ 晚期第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療

1. 臨床使用地位

建議者認為具 EGFR 基因突變之局部侵犯性或轉移性（即第 IIIB、IIIC 期或第 IV 期）肺腺癌患者於第一線治療目前健保已經有其他第一、二代 TKI 藥物，因此預期本品將取代此些 TKI 藥物部分市場。本報告經檢視現行健保給付規定，目前有給付用於 EGFR 基因突變之肺腺癌第一線藥物包括 erlotinib、gefitinib、afatinib 及 dacomitinib，故認為本品擴增用於 EGFR 基因突變肺腺癌患者第一線治療之臨床地位為「取代關係」應屬合理。

2. 目標族群推估

(1) 第 IIIB 至 IV 期肺腺癌人數

本報告認為建議者的推估架構為合宜，但因建議者估算新診斷病人及復發病人所引用癌症登記年報的年份不同，本報告統一改以 2018 年至 2021 年癌登數據進行推估，計算未來五年第 IIIB 至 IV 期新診斷且為肺腺癌之病人數約為 6,892 人至 7,560 人。早期復發為晚期的病人部分，本報告亦同建議者以第 I 至 III 期新診斷病人數及各期別病人之 5 年復發比例 15%、40%與 60%，推估未來五年早期或局部侵犯性復發病人約為 1,540 人至 1,710 人。將前述人數加總後估計第 IIIB

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

至 IV 期 NSCLC 肺腺癌總人數約為 8,430 人至 9,260 人。

(2) 接受第一線 EGFR TKI 治療之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌人數

本報告同建議者參考過去醫療科技評估報告，保守假設 NSCLC 病人皆會接受基因檢測；建議者設定 EGFR 陽性為 55%，經查相關資料來源並另經文獻搜尋，EGFR 陽性比例[37]與建議者相仿，本報告認為此假設應屬合理；最後，本報告依建議者參考過去 2020 年 2 月第 42 次共擬會議補充資料 Tagrisso 討論案，假設 TKI 藥物治療使用率為 96%。依據前述假設，估計未來五年符合建議給付條件的第一線病人數約為第一年 4,440 人至第五年 4,870 人。

3. 本品使用人數推估

(1) 第一線使用本品人數

建議者根據內部市場調查結果採高市占率推估，設定本品第一線市占率為第一年 75%至第五年 83%，藉此保守推估病人數，本報告認為建議者推估之市占率在可接受範圍內，據此計算未來五年第一線本品用藥人數約為第一年 3,330 人至第五年 4,050 人。

(2) 第二線使用本品人數

考量本案藥品在第二線治療用於先前已使用過 EGFR TKI 藥品治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌病人，本報告以第一線 EGFR TKI 市占率及前一年使用 EGFR TKI 治療失敗的比例估算進入第二線治療病人數。

進入第二線治療的病人進行組織切片檢查及 T790M 陽性比例，本報告參照過去評估報告將 T790M 檢測比例調整為 100%，另外，依據一篇台灣觀察性研究，先前已接受第一代或第二代 EGFR TKI 治療之研究對象進行 T790M 檢測之結果顯示 T790M 陽性率約為 52.8%[38]，與建議者設定之 T790M 陽性率 55%相仿，故認為此比例應屬合理。建議者假設先前已使用過 EGFR TKI 治療失敗病人有九成會使用本品治療，本報告參考 NCCN 指引[4]及台灣晚期肺癌藥物治療共識資料[39]，第一線使用過 EGFR TKI 治療失敗病人若經檢測為 T790M 陽性，將優先使用本品作為第二線治療，故認為建議者假設應屬合理。據前述假設預估未來五年使用本品作為第二線治療人數約為第一年 590 人至第五年 400 人。

4. 新情境成本（修訂後之情境）

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告推估新給付規定情境下的現有 EGFR TKI 藥費及本品年度藥費，推估情形如下：

(1) 本品年度藥費

建議者根據臨床專家使用經驗設定本品第一線治療平均用藥時間為 24 個月，本報告參考一篇真實世界研究結果[40]，同意建議者假設並沿用此設定。再依本次建議之支付價及前述所推估本品使用人數，估算本品第一線治療年度藥費約為第一年 73.55 億元至第五年 90.93 億元。建議者參考一篇真實世界證據設定本品第二線治療用藥時間為 11.2 個月，本報告經查建議者引用文獻後認為尚合理，並據此推估第二線治療本品年度藥費約為第一年 6.29 億元至第五年 4.34 億元。加總一、二線本品藥費，在新情境下未來五年本品年度藥費約為第一年 79.85 億元至第五年 95.27 億元。

(2) 現有 EGFR TKI 年度藥費

建議者採用 gefitinib 為 588 元、afatinib 為 1,392 元，而本報告經查詢最新健保支付價後，調整 gefitinib 為 459 元、afatinib 為 1,391 元。第一線 EGFR TKI 用藥時間部份，建議者參考一篇我國研究及 ARCHER pivotal 臨床試驗，本報告經檢視建議者所引用之文獻，認為相關假設為合理。另外，本報告分析 2023 年健保資料庫，以該年度將 EGFR TKI 作為第一線治療之病人數比例估算各 EGFR TKI 藥品市占率，分別為 erlotinib 22%、gefitinib 15%、afatinib 52%、dacomitinib 11%，與建議者假設 erlotinib 15%、gefitinib 15%、afatinib 60%、dacomitinib 10% 略有差異，據此調整市占率。據前述假設推估 EGFR TKI 藥品第一線治療年度藥費約為第一年 5.56 億元至第五年 4.08 億元。第二線 EGFR TKI 治療的部分，就目前健保給付規定，在第一線使用過 EGFR TKI 治療失敗病人應無法使用其他 EGFR TKI 藥品作為二線治療，故本報告不予計算此部分費用。

綜合上述，本報告推估在新情境下本品與現有 EGFR TKI 藥費總成本約為第一年 85.41 億元至第五年 99.34 億元。

5. 原情境成本（修訂前之情境）

建議者依據 EGFR TKI 的實際醫令申報數量來推估原情境藥費，然依據 EGFR TKI 之現行給付規定，一線接受化療後惡化的病人無論其是否具 EGFR 突變，亦可使用 EGFR TKI 做為第二線治療。建議者在新情境中僅推估具 EGFR 突變之病人，未能將一線使用化療且不具有 EGFR 突變者納入考量，而於原情境中則納入所有使用 EGFR TKI 的病人，本報告認為有高估原情境藥費之疑慮。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

基於建議者推估新情境與原情境所納入之病人族群有落差，本報告亦無法從實際申報量了解此差異對財務影響結果造成的影響，故改以目標人數來推估原情境藥費，並將病人分為現行本品已給付於第一線之族群（第 IV 期、具 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移）及尚未給付於第一線之族群進行計算。

針對第 IV 期、具 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移病人，第一線可使用本品，本報告根據過去文獻結果及 FLAURA 試驗數據設定 Exon 19 Del 基因突變比例為 44.8%[32]、具腦轉移比例為 20.9%，據此推估使用本品做為第一線之病人數約為第一年 381 人至第五年 423 人；以本品使用時間 24 個月以及本品現行健保支付價 3,418 元/錠，計算原情境中本品第一線藥費約為第一年 9.44 億元至第五年 10.43 億元。

針對本品尚未給付於第一線之第 IIIB 至 IV 期病人，其第一線為接受其他 EGFR TKI，使用第一線 EGFR TKI 惡化後若符合給付條件則可使用本品作為第二線治療。本報告依照前述新情境中推估 EGFR TKI 藥費時設定之各藥品市占率及用藥時間，以及推估第二線本品使用人數及藥費之方式，推估原情境中此類病人的第一、二線藥費合計約為第一年 40.38 億元至第五年 44.05 億元。

綜合上述，本報告推估在原情境下本品與現有 EGFR TKI 藥費總成本約為第一年 49.82 億元至第五年 54.48 億元。

6. 財務影響

本報告以新情境成本扣除原情境成本後，預估未來五年當本品擴增給付於「具 EGFR 基因突變晚期（第 IIIB 至 IV 期）肺腺癌患者第一線治療」的財務影響約為第一年 35.58 億元至第五年 44.86 億元。

➤ 第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療

1. 臨床使用地位

建議者認為針對 EGFR 外顯子 19 缺失或外顯子 21 L858R 突變之非小細胞癌第 IIIA 期病人，本品用於術後輔助治療之臨床治療地位為新增關係。本報告經檢視現行健保給付規定，並無與本品相同給付範圍之其他藥品，故本報告認為建議者設定本品作為早期第 IIIA 期病人輔助治療的臨床地位為「新增關係」應屬合理。

2. 目標族群推估

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者此次提出將本品用於非小細胞肺癌第 IIIA 期病人術後輔助治療，本報告認為建議者對於輔助治療之目標族群假設大致合理，惟建議者將使用輔助治療第 IIIA 期病人限於肺腺癌，因建議者所提之給付規定文字為非小細胞肺癌病人，並未限用於肺腺癌，其進一步設定為肺腺癌病人有低估目標族群人數之疑慮，故本報告不對此設限。其他參數依建議者假設，推估未來五年使用輔助治療的目標族群人數約為第一年 210 人至第五年 240 人。

3. 本品使用人數推估

輔助治療的部分，建議者同第一線市占率採高比例保守推估，考量目前健保未給付其他用於第 IIIA 期病人術後輔助治療之藥品，本報告認為建議者推估之市占率尚屬合理，估算未來五年本品用於術後輔助治療人數約為第一年 170 人至第五年 190 人。

4. 本品年度藥費

建議者根據臨床試驗設定病人於腫瘤切除術後持續進行輔助治療最多達 3 年，本報告同意建議者假設，並根據建議給付價及前述計算之接受輔助治療病人數，推估輔助治療年度藥費約為第一年 3.3 億元至第五年 6.29 億元。

5. 財務影響

本品作為「早期第 IIIA 期肺癌病人腫瘤切除後之輔助治療」，未來五年財務影響約為第一年 3.3 億元至第五年 6.29 億元（即為輔助治療本品年度藥費）。

綜合上述，本報告預估本品擴增用於第 IIIB 至 IV 期肺腺癌第一線治療及早期第 IIIA 期肺癌輔助治療，合計本品藥費約為第一年 83.15 億元至 101.55 億元，整體財務影響約為第一年 38.88 億元至第五年 51.15 億元。本報告與建議者之推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	本報告推估
第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療		
本品一線開始用藥人數	第一年 3,340 人至 第五年 4,040 人	第一年 3,330 人至 第五年 4,050 人
本品一線累計用藥人數	第一年 6,410 人至 第五年 7,900 人	第一年 6,390 人至 第五年 7,900 人
修訂後之本品年度藥費	第一年 79 億元至 第五年 94.47 億元	第一年 79.85 億元至 第五年 95.27 億元
新情境藥費	第一年 85.05 億元至	第一年 85.41 億元至

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

推估項目	建議者推估	本報告推估
(含本品及其他 EGFR TKI)	第五年 98.90 億元	第五年 99.34 億元
原情境藥費 (含本品及其他 EGFR TKI)	第一年 35.49 億元至 第五年 40 億元	第一年 49.82 億元至 第五年 54.48 億元
財務影響	第一年 49.56 億元至 第五年 58.89 億元	第一年 35.58 億元至 第五年 44.86 億元
第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療		
本品開始用藥人數	第一年 140 人至 第五年 150 人	第一年 170 人至 第五年 190 人
本品累計用藥人數	第一年 240 人至 第五年 450 人	第一年 290 人至 第五年 550 人
本品年度藥費	第一年 2.71 億元至 第五年 5.16 億元	第一年 3.3 億元至 第五年 6.29 億元
財務影響	第一年 2.71 億元至 第五年 5.16 億元	第一年 3.3 億元至 第五年 6.29 億元
第 IIIB 至 IV 期肺腺癌之一線治療+第 IIIA 期 NSCLC 之輔助治療		
修訂後之本品年度藥費	第一年 81.71 億元至 第五年 99.64 億元	第一年 83.15 億元至 第五年 101.55 億元
財務影響	第一年 52.28 億元至 第五年 64.06 億元	第一年 38.88 億元至 第五年 51.15 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 2024 年 6 月份藥品專家諮詢會議討論，建議將本品擴增給付於「EGFR exon 19 del 或 exon 21 L858R 基因突變之第 IIIB 至 IV 期肺腺癌一線治療」。本報告依會議結論調整擴增給付之目標族群後更新財務影響推估，預估擴增後本品使用人數約為第一年 3,977 人至第五年 4,325 人，本品年度藥費約為第一年 79.24 億元至第五年 91.27 億元，財務影響約為第一年 29.17 億元至第五年 35.43 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. 健保用藥品項網路查詢服務。
<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed March 14, 2024.
2. 藥品給付規定通則 (113.02.23 更新)。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed March 14, 2024.
3. 肺癌防治手冊. 衛生福利部國民健康署. Published 2020. Accessed March 14, 2024.
4. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2024).
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
Published 2024. Accessed March 14, 2024.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
6. Zhang T, Wan B, Zhao Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Translational Lung Cancer Research* 2019; 8(3): 302-316.
7. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/HList.aspx>. Accessed March 19, 2024.
8. pERC Final Recommendation - Osimertinib (Tagrisso) NSCLC (first line). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10137Osimertinib NSCLC_FnRec_2019-01-02_ChairApproved_Post_04Jan2019_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10137Osimertinib%20NSCLC_FnRec_2019-01-02_ChairApproved_Post_04Jan2019_final.pdf).
Published 2019. Accessed March 15, 2024.
9. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113-125.
10. Public Summary Document - Osimertinib (Tagrisso®) - July 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/osimertinib-psd-july-2019.pdf>. Published 2019. Accessed March 15, 2024.
11. Public Summary Document - Osimertinib (Tagrisso®) - July 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/osimertinib-psd-july-2020.pdf>. Published 2020. Accessed March 15, 2024.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41-50.
13. Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V, et al. Tissue and Plasma EGFR Mutation Analysis in the FLAURA Trial: Osimertinib versus Comparator EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(22): 6644-6652.
14. Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(7): 2058-2063.
15. Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. *J Thorac Oncol* 2019; 14(1): 99-106.
16. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018: JCO2018783118.
17. Leighl NB, Karaseva N, Nakagawa K, et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2020; 125: 49-57.
18. Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [TA654]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta654/resources/osimertinib-for-untreated-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82609198655173>. Published 2020. Accessed March 15, 2024.
19. Guide to the methods of technology appraisal 2013. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-appraisal-of-the-evidence-and-structured-decision-making>. Published 2013. Accessed April 1, 2024.
20. Remon J, Soria JC, Peters S, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1637-1642.
21. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(18): 1711-1723.
22. CADTH Reimbursement Recommendation - Osimertinib (Tagrisso). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0246-Tagrisso-rec%20Final.pdf>. Published 2022. Accessed March 15, 2024.
 23. Majem M, Goldman JW, John T, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res* 2022; 28(11): 2286-2296.
 24. Public Summary Document - Osimertinib (Tagrisso®) - November 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/osimertinib-psd-nov-2023.pdf>. Published 2023. Accessed March 27, 2024.
 25. Wu YL, Herbst RS, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M, Tsuboi M. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(4): e533-e536.
 26. Wu YL, John T, Grohe C, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022; 17(3): 423-433.
 27. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(10): 1830-1840.
 28. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(2): 137-147.
 29. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [TA761]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/resources/osimertinib-for-adjuvant-treatment-of-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-after-complete-tumour-resection-pdf-82611430864837>. Published 2022. Accessed March 15, 2024.
 30. John T, Grohe C, Goldman JW, et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to III A EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- From the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol* 2023; 18(9): 1209-1221.
31. 藥品 HTA 評估報告 __Avastin Injection. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwipitn6t46FAxWVgK8BHUwVDngQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.nhi.gov.tw%2Fch%2Fdl-57167-1f55496329ee4410849f5a4c666afc61-1.pdf&usg=AOvVaw1Eza103szadrbTZILW2Q00&opi=89978449>. Published 2021. Accessed.
 32. Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120852.
 33. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9(2): 154-162.
 34. Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey. *J Thorac Oncol* 2015; 10(3): 438-445.
 35. Luo YH, Liang KH, Huang HC, et al. State-of-the-Art Molecular Oncology of Lung Cancer in Taiwan. *Int J Mol Sci* 2022; 23(13).
 36. Hsieh YY, Fang WT, Lo YW, Chen YH, Chien LN. Comparing the effectiveness of different EGFR-TKIs in patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study in Taiwan. *Int J Cancer* 2020; 147(4): 1107-1116.
 37. Lai W-A, Huang Y-S, Chang K-C, et al. Next-Generation Sequencing in Lung Cancers—A Single-Center Experience in Taiwan. *Medicina* 2024; 60(2): 236.
 38. Wu SG, Chiang CL, Liu CY, et al. An Observational Study of Acquired EGFR T790M-Dependent Resistance to EGFR-TKI Treatment in Lung Adenocarcinoma Patients in Taiwan. *Front Oncol* 2020; 10: 1481.
 39. 台灣肺癌學會、台灣胸腔暨重症加護醫學會、中華民國癌症醫學會、台灣臨床腫瘤醫學會、台灣免疫腫瘤學會. 2022 台灣晚期肺癌藥物治療共識. 台灣肺癌學會. https://www.tlcs.org.tw/secretariatn_notice_article.php?the_no=czoZoiIyODAioW==. Accessed April, 11th, 2023.
 40. Viray H, Piper-Vallillo AJ, Widick P, et al. A Real-World Study of Patient Characteristics and Clinical Outcomes in EGFR Mutated Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib: Expanding the FLAURA Trial Results into Routine Clinical Practice. *Cancers (Basel)* 2024; 16(6).

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、2024 年 NCCN 第三版 NSCLC 指引：侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 *EGFR* 外顯子 20 插入的第一線治療策略

<i>EGFR</i> 突變類型	侵犯性或轉移性 NSCLC 且具 <i>EGFR</i> 基因突變 的第一線治療策略
<i>EGFR</i> 外顯子 20 插入	• 非鱗狀 (nonsquamous)：amivantamab-vmjw, carboplatin, pemetrexed [category 1] • 腺癌 (adenocarcinoma)： ▪ 體能狀態[¶]分數 0 至 1 分且 ◇ 無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症之首選：<u>pembrolizumab, carboplatin, pemetrexed</u>、<u>pembrolizumab, cisplatin, pemetrexed</u>、<u>cemiplimab-rwlc, pemetrexed</u>, (carboplatin or cisplatin) [category 1] ◇ 有 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症：<u>bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u>、合併 carboplatin 的治療、合併 cisplatin 的治療、<u>gemcitabine, docetaxel</u>、<u>gemcitabine, vinorelbine</u> [category 1] ▪ 體能狀態分數 2 分且 ◇ 無 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症之首選：<u>carboplatin, pemetrexed</u> ◇ 有 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症：<u>albumin-bound paclitaxel</u>、<u>docetaxel</u>、<u>gemcitabine</u>、<u>gemcitabine, docetaxel</u>、<u>gemcitabine, vinorelbine</u>、<u>paclitaxel, pemetrexed</u> ▪ 體能狀態分數 3 - 4 分：緩和照護
NSCLC=non small cell lung cancer。EGFR=epidermal growth factor receptor。PD-1=programmed cell death protein 1。PD-L1=programmed cell death protein ligand 1。 ¶ 體能狀態 (PS)：美國東岸癌症臨床研究合作組織表現評分 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)，PS 分數越小體能狀態越好。	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、2024 年 NCCN 第三版之非小細胞肺癌 TNM 分期[4](參考 2017 年 AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition)

T	Primary Tumor (原發腫瘤)
TX	透過痰或支氣管沖洗液中存在惡性細胞來證明腫瘤，但透過影像或支氣管鏡檢查無法發現有腫瘤存在
T0	無原發腫瘤
Tis	原位癌
T1	腫瘤 ≤ 3 公分，周圍由正常肺組織或臟層助膜包圍；支氣管鏡檢查可見尚未侵犯到肺葉支氣管，即腫瘤未侵犯到主支氣管
T1mi	微小浸潤性腺癌：腺癌 ≤ 3 公分，主要為鱗屑狀 (lepidic pattern) 且浸潤範圍 ≤ 5 公厘
T1a	腫瘤 ≤ 1 公分
T1b	腫瘤 >1 公分，但 ≤ 2 公分
T1c	腫瘤 >2 公分，但 ≤ 3 公分
T2	- 腫瘤>3公分，但≤ 5公分，或 - 涉及主支氣管，但不涉及氣管隆凸 (carina)，或 - 侵犯臟層胸膜 (visceral pleura)，或 - 因腫瘤引起肺塌陷 (atelectasis) 或阻塞性肺炎 (obstructive pneumonitis) 延伸至肺門 (hilar region)，涉及部分或全部的肺
T2a	腫瘤 >3 公分，但 ≤ 4 公分
T2b	腫瘤 >4 公分，但 ≤ 5 公分
T3	- 腫瘤>5公分，但≤ 7公分，或 - 腫瘤直接侵犯壁層胸膜 (parietal pleura)、胸壁、膈神經 (phrenic nerve)、壁層心包膜 (parietal pericardium)，或 - 與原發腫瘤同一肺葉出現結節 (tumor nodule)
T4	- 腫瘤>7公分，或 - 腫瘤不限大小，侵犯到橫膈膜 (diaphragm)、縱膈膜 (mediastinum)、心臟、大血管、氣管 (trachea)、喉返神經 (recurrent laryngeal nerve)、食管 (esophagus)、椎體 (vertebral body)、氣管隆凸 (carina)，或 - 與原發腫瘤同側不同肺葉出現結節
N	Regional Lymph Nodes (區域淋巴結)
NX	無法評估區域淋巴結
N0	無區域淋巴結轉移 (metastasis)
N1	腫瘤轉移至原發腫瘤同側之支氣管周圍淋巴結 (peribronchial lymph

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	nodes) 及/或同側之肺門淋巴結 (hilar lymph nodes) 和肺內淋巴結 (intrapulmonary nodes)
N2	腫瘤轉移至原發腫瘤同側之縱隔腔淋巴結 (mediastinal lymph nodes) 及/或氣管隆凸下淋巴結 (subcarinal lymph nodes)
N3	腫瘤轉移至原發腫瘤對側之縱隔腔淋巴結 (contralateral mediastinal lymph nodes)、肺門淋巴結 (contralateral hilar lymph nodes)、同側或對側斜角肌 (scalene) 或鎖骨上淋巴結 (supraclavicle lymph nodes)。
M	Distant Metastasis (遠端轉移)
M0	無遠端轉移
M1	有遠端轉移
M1a	- 對側肺轉移，或 - 胸膜 (pleural) 或心包 (pericardial) 上有結節生成 - 惡性腫瘤引起的胸膜積液或心包積液 (effusion)
M1b	單一器官的單一胸外轉移
M1c	單一器官或多重器官的多發性胸外轉移

AJCC 分期和預後	T	N	M
隱匿期 (occult carcinoma)	TX	N0	M0
第 0 期	Tis	N0	M0
第IA1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
第IA2 期	T1b	N0	M0
第IA3 期	T1c	N0	M0
第IB 期	T2a	N0	M0
第IIA 期	T2b	N0	M0
第IIB 期	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
第IIIA 期	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

AJCC 分期和預後	T	N	M
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
第IIIB 期	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
第IIIC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
第IVA 期	任何 T	任何 N	M1a
	任何 T	任何 N	M1b
第IVB 期	任何 T	任何 N	M1c

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄三、ADAURA 樞紐試驗分期（依據 AJCC 第七版 TNM 分期系統）

肺癌第 IB - IIIA 期（依據 AJCC 第七版 TNM 分期系統）[28]

期別	腫瘤大小	T	N	M
IB	>3 至 ≤5 公分	T2a	N0	M0
II A	>5 至 ≤7 公分	T2b	N0	M0
	>2 至 ≤5 公分(T1b 至 T2a)	T1a*、T1b、T2a	N1	M0
II B	>5 至 ≤7 公分	T2b	N1	M0
	>7 公分	T3	N0	M0
III A	>2 至 ≤7 公分(T1b 至 T2b)	T1a*、T1b、T2a、T2b	N2	M0
	>7 公分	T3	N1、N2	M0
	任何大小	T4	N0、N1	M0
* T1a：≤2 公分				

肺癌第 IB - IIIB 期（參考附錄一：AJCC 第八版 TNM 分期系統）

期別	腫瘤大小	T	N	M
IB	>3 至 ≤4 公分	T2a	N0	M0
II A	>4 至 ≤5 公分	T2b	N0	M0
II B	≤1 公分	T1a	N1	M0
	>1 至 ≤2 公分	T1b	N1	M0
	>2 至 ≤3 公分	T1c	N1	M0
	>3 至 ≤4 公分	T2a	N1	M0
	>4 至 ≤5 公分	T2b	N1	M0
	>5 至 ≤7 公分	T3	N0	M0
III A	≤1 公分	T1a	N2	M0
	>1 至 ≤2 公分	T1b	N2	M0
	>2 至 ≤3 公分	T1c	N2	M0
	>3 至 ≤4 公分	T2a	N2	M0
	>4 至 ≤5 公分	T2b	N2	M0
	>5 至 ≤7 公分	T3	N1	M0
	>7 公分	T4	N0、N1	M0
III B	≤1 公分	T1a	N3	M0
	>1 至 ≤2 公分	T1b	N3	M0
	>2 至 ≤3 公分	T1c	N3	M0
	>3 至 ≤4 公分	T2a	N3	M0
	>4 至 ≤5 公分	T2b	N3	M0
	>5 至 ≤7 公分	T3	N2	M0
	>7 公分	T4	N2	M0

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄四、健保現行給付規定（113/02/23 更新）

9.9.Vinorelbine：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1) 1.限用於： (1) 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。 (2) 病理分期第二期及第三期前半 (stageII & stageIIIA) 非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程 (106/11/1)。 2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。
9.11.Uracil-Tegafur：(如 Ufur) (100/1/1) 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 (89/10/1、97/12/1)。 2.頭頸部鱗狀上皮癌 (93/4/1、98/3/1、99/10/1)。 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 (94/10/1、97/12/1) 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。(100/1/1)
9.24.Gefitinib(如 Iressa):(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/2/1、111/4/1、113/3/1) 1.限單獨使用於 (1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第IIIB、IIIC 或第IV期) 之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(100/6/1、108/6/1、108/11/1) (2) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1、111/2/1) 2.使用注意事項 (106/11/1、109/4/1、109/10/1、111/4/1、113/3/1) (1) 用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1、106/11/1) (2) 用於第二線以上用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。（96/11/1、100/6/1、101/10/1、106/11/1）

（3）每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。（101/5/1、106/11/1）

（4）本藥品與 erlotinib 及 afatinib 不得併用。（96/8/1、103/5/1、109/4/1）

（5）本藥品於第一線使用時，與 osimertinib、dacomitinib 及 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。（109/6/1、109/10/1、111/4/1、113/3/1）

I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性（第IV期）肺腺癌之限制。（109/6/1、111/4/1）

II. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移（non-CNS）之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。（109/10/1）

III. 如需更換使用 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合，必須符合 bevacizumab 第一線使用於具有 EGFR Exon 21 L858R 突變且腦轉移之無法手術切除的轉移性（第IV期）非鱗狀非小細胞肺癌肺腺癌之限制。（113/3/1）

9.29. Erlotinib（如 Tarceva）：（96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/2/1、111/4/1、113/3/1）

1. 限單獨使用於

（1）適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性（即第IIIB、IIIC 或第IV期）之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測（IVD）或實驗室自行研發檢測（LDT）檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。（102/11/1、108/6/1、108/11/1）

（2）已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定（stable disease，不含 partial response 或 complete response）之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。（102/4/1）

（3）先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲以上接受過第

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1、111/2/1)

(4) 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

2. Erlotinib 與 bevacizumab (限使用 Avastin) 併用，作為無法手術切除的轉移性 (第IV期) 且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) Exon 21 L858R 活性化突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病患的第一線治療。(113/3/1)

3. 使用注意事項 (106/11/1、109/4/1、109/10/1、111/4/1)

(1) 用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定 (stable disease，不含 partial response 或 complete response) 之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。(102/4/1、106/11/1)

(2) 用於第二線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(97/6/1、106/11/1)

(3) 用於第三線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum (cisplatin 或 carboplatin) 與 taxane (paclitaxel 或 docetaxel) 治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(97/6/1、106/11/1)

(4) 每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估 (如胸部 X 光或電腦斷層)。(101/5/1、106/11/1)

(5) 本藥品與 gefitinib 及 afatinib 不得併用。(103/5/1、109/4/1)

(6) 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/6/1、109/10/1、111/4/1)

I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性 (第IV期) 肺腺癌之限制。(109/6/1、111/4/1)

II. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(non-CNS) 之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

備註 1：非小細胞肺癌病患的第二線治療用藥之定義為：病患需先經第一線含鉑化學治療，或 70 歲（含）以上接受過第一線化學治療後，因疾病惡化，此時所給予之治療即為第二線用藥。(97/6/1)

備註 2：非小細胞肺癌病患的第三線治療用藥之定義為：病患需先經第一線化學藥物治療後，因疾病惡化，再經第二線不同的化學藥物治療之後，若疾病再度惡化，此時所給予之治療即為第三線用藥。

9.37.Bevacizumab(如 Avastin):(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1)

1.轉移性大腸或直腸癌：

(1) Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。(108/3/1)

(2) 使用總療程以 36 週為上限 (106/4/1)。

(3) 須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。(106/4/1)

(4) 本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。(108/3/1、113/3/1)

2.惡性神經膠質瘤（WHO 第 4 級）-神經膠母細胞瘤：

(1) 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤（Glioblastoma multiforme）復發之成人患者。(101/05/1)

(2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 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。

3.卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌：(109/6/1、113/3/1)

(1) Bevacizumab（限使用 Avastin）與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，接著單獨使用 bevacizumab（限使用 Avastin）治療，作為第四期卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌病人接受初次手術切除後之第一線治療。(113/3/1)

I.初次申請為手術後一個月後起與化學治療併用 5 個療程。

II.第二次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療 9 個療程。

III.第三次申請時為接續單獨使用 bevacizumab 維持性治療 8 個療程。

IV.每人以總共給付 22 個療程為上限。若病情惡化或停藥後再復發

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

即不得再次申請。

- (2) Bevacizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，作為曾接受過第一線含鉑類藥物 (Platinum-based) 化學治療間隔 6-12 個月內再復發之治療。接著單獨使用 bevacizumab 治療，作為含鉑藥物具感受性之治療。

I. 若前曾申請 bevacizumab 使用於卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌作為第一線治療者不可再次使用。

II. 初次申請為 5 個療程，後續每次申請為 5 個療程，總申請療程以 15 個療程為上限。

- (3) 須經事前審查核准後使用，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。

- (4) FIGO Stage IV disease 具 germline or somatic BRCA 1/2 致病性或疑似致病性突變者，若已經申請 olaparib、niraparib 用於第一線化學治療後維持性治療時不得另外申請 bevacizumab 併用，除因 olaparib、niraparib 耐受性不良，在維持性治療可再換成 bevacizumab (限使用 Avastin) 單獨使用，總申請療程以 17 個療程為上限。
(113/3/1)

4. 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌：(109/6/1、113/3/1)

- (1) Bevacizumab 與 cisplatin 及 paclitaxel 合併使用，可用於持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。

- (2) Bevacizumab 與 paclitaxel 及 topotecan 合併使用，作為無法接受含鉑類藥物治療患者之持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。

- (3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 15 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。(113/3/1)

5. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (限使用 Avastin)： (113/3/1)

- (1) Bevacizumab 與 erlotinib 併用，作為無法手術切除的轉移性 (第 IV 期) 且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) Exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病患的第一線治療。

- (2) 須經事前審查核准後使用：

I. 每次申請之療程以 12 週為限。

II. 初次申請時需檢附表表皮生長因子受體 (EGFR) Exon 21 L858R 活化性突變檢測報告。檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，若為病理檢體由病理專科醫師簽發報告，若非病理檢體由相關領域專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

i.衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。

ii.美國病理學會（The College of American Pathologists，CAP）實驗室認證。

iii.財團法人全國認證基金會（Taiwan Accreditation Foundation，TAF）實驗室認證（ISO15189）。

iv.台灣病理學會分子病理實驗室認證。

III.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。

（3）Bevacizumab 併用 erlotinib 於第一線治療時，該治療組合與 gefitinib、afatinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

（4）使用劑量：限 7.5mg/kg，每三週 1 次。

6.與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥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，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。（112/8/1）

9.45.Afatinib（如 Giotrif）：（103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/4/1、113/3/1）

1. 限單獨使用於：

（1）具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性（即第IIIB、IIIC 期或第IV期）之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測（IVD）或實驗室自行研發檢測（LDT）檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。（108/6/1、108/11/1）

（2）先前已使用過第一線含鉑化學治療，但仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療。（108/6/1）

2.使用注意事項（106/11/1、108/6/1、109/4/1、109/10/1、111/4/1、113/3/1）

（1）用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性肺腺癌之第一線治療：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。

（2）用於局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療：病歷應留存曾經接受含鉑類化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。（108/6/1）

（3）每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。（106/11/1）

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (4) 使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。
- (5) 本藥品與 gefitinib 及 erlotinib 不得併用。(109/4/1)
- (6) 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib、dacomitinib 及 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/6/1、109/10/1、111/4/1、113/3/1)
- I. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性 (第IV期) 肺腺癌之限制。(109/6/1、111/4/1)
- II. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移 (non-CNS) 之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)
- III. 如需更換使用 bevacizumab 併用 erlotinib 之治療組合，必須符合 bevacizumab 第一線使用於具有 EGFR Exon 21 L858R 突變且腦轉移之無法手術切除的轉移性 (第IV期) 非鱗狀非小細胞肺癌肺腺癌之限制。(113/3/1)

9.80.Osimertinib (如 Tagrisso) : (109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/4/1)

1. 限單獨使用於：

- (1) 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移 (CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療。惟 111 年 4 月 1 日前已核定用藥之病人得經事前審查核准後，使用至疾病惡化。(111/4/1)
- (2) 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。(109/10/1)

2. 使用注意事項：(109/10/1、111/4/1)

(1) 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：

- I. 確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR 基因突變檢測報告。
- II. 第二線治療用藥者，需另檢附曾經接受 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療之證明，以及目前又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。(109/10/1)
- III. 每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時需附上治療後相關臨床資料，每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估 (如胸部 X 光或電腦斷層)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

IV.需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測(IVD)或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。

(2) 本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/10/1、111/4/1)

I.如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且具腦轉移之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。(109/6/1、111/4/1)

II.如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

(3) 每日限用 1 粒。

9.83.Dacomitinib (如 Vizimpro): (109/10/1、111/9/1)

1.限單獨使用具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測(IVD)或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。

2.使用注意事項

(1) 病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。

(2) 每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。

(3) 本藥品與 gefitinib、erlotinib 及 afatinib，僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第IV期)肺腺癌之限制。(111/9/1)

(4) 每日限用 1 粒。

9.69.免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑(如 atezolizumab; nivolumab; pembrolizumab; avelumab 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)

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：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (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腺癌成人患者。
- (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：(109/11/1、112/10/1)
 - 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。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(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)

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)

(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。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

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) 限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。(112/12/1)

(3) 小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用，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)

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：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）

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq$ 50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC $\geq$ 50%或 IC $\geq$ 10%	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%或 IC $\geq$ 10%	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%或 IC $\geq$ 10%	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥（併用化療）	TPS 1~49%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此	本藥品尚未給付於此適應症

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

			適應症	
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS $\geq$ 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC $\geq$ 5%	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS $\geq$ 10	TC $\geq$ 5%	IC $\geq$ 5%	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌維持療法	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	TC $\geq$ 25%或 IC $\geq$ 25% (如 IC 占腫瘤區域超過 1%) 或 IC=100% (如 IC 占腫瘤區域等於 1%)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	CPS $\geq$ 20	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌	CPS $\geq$ 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	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	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	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	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
小細胞肺癌 (併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	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。(108/4/1、111/6/1、112/8/1)
- (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)

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。

II. 生物標記表現量檢測報告：符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30103B 規定之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 表現量檢測結果，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

並由病理專科醫師簽發報告。(111/6/1)

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 $\geq$ 2 audiometric hearing loss

ii.CTCAE v4.0 grade $\geq$ 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核核定日起 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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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。