

肺倍恩注射劑 50 毫克/毫升 (Rybrewant Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

| | | | | | | | | | |
|--------------|--|----|-------------|----------|-------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|----------------------|
| 藥品名稱 | Rybrewant Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml | 成分 | amivantamab | | | | | | |
| 建議者 | 嬌生股份有限公司 | | | | | | | | |
| 藥品許可證持有商 | 嬌生股份有限公司 | | | | | | | | |
| 含量規格劑型 | 350 毫克/7 毫升玻璃小瓶裝；注射劑 | | | | | | | | |
| 主管機關許可適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，做為第一線治療。 單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗之後之治療。 | | | | | | | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，做為第一線治療。 | | | | | | | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，做為第一線治療。 須經事前審查核准後使用 | | | | | | | | |
| 建議療程 | <ul style="list-style-type: none"> 以基礎期體重為給藥劑量依據： <table border="1" data-bbox="528 1592 1366 1792"> <tr> <td rowspan="2">低於 80 公斤</td> <td>建議劑量 1400 毫克(第 1 至 4 週)</td> </tr> <tr> <td>建議劑量 1750 毫克(第 7 週起)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">高於或等於 80 公斤</td> <td>建議劑量 1750 毫克(第 1 至 4 週)</td> </tr> <tr> <td>建議劑量 2100 毫克(第 7 週起)</td> </tr> </table> 先連續 4 週每週給藥一次(第 1 週的初始劑量以分劑輸注的方式分別於第 1 天和第 2 天給藥，第 2 至 4 週則於每週的第 1 天輸注給藥)，第 5、6 週不給藥，第 7 週開始每三週給藥一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。 | | | 低於 80 公斤 | 建議劑量 1400 毫克(第 1 至 4 週) | 建議劑量 1750 毫克(第 7 週起) | 高於或等於 80 公斤 | 建議劑量 1750 毫克(第 1 至 4 週) | 建議劑量 2100 毫克(第 7 週起) |
| 低於 80 公斤 | 建議劑量 1400 毫克(第 1 至 4 週) | | | | | | | | |
| | 建議劑量 1750 毫克(第 7 週起) | | | | | | | | |
| 高於或等於 80 公斤 | 建議劑量 1750 毫克(第 1 至 4 週) | | | | | | | | |
| | 建議劑量 2100 毫克(第 7 週起) | | | | | | | | |

| | |
|-----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> 將 Rybrevant 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用時，應先輸注 pemetrexed 其次輸注 carboplatin，最後再輸注 Rybrevant |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以突破創新新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本案本報告考量目前具藥品許可證藥品、健保給付藥品項目與給付規定，認為 amivantamab 合併化學治療用於治療 EGFR exon 20 ins 之局部晚期或轉移性 NSCLC 成年病人，並無合適參考品^a。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：截至民國 113 年 7 月 17 日止，查無相關評估報告。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告經快速電子資料庫搜尋，獲得一項第三期、開放式作業隨機對照試驗 PAPILLON，為本案主要實證。

此試驗納入 308 名未曾接受全身性治療之局部晚期或轉移性、非鱗狀細胞 NSCLC 受試者，以 1:1 方式分層隨機分派至 amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組或合併 carboplatin, pemetrexed 組。受試者年齡中位數約為 61 歲，體能狀態良好、半數以上為亞洲人、約 2 成受試者有腦轉移。

試驗數據截止於 2023 年 5 月 3 日時，主要療效指標無惡化存活風險比為 0.40（95%信賴區間 0.30 至 0.53），amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組統計上顯著優於合併 carboplatin, pemetrexed 組（ $p < 0.001$ ）；客觀反應率亦為 amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組統計上顯著較高（ $p < 0.001$ ）。整體存活之期中分析尚未成熟，未有統計上顯著差異（風險比 0.67，95%信賴區間 0.42 至 1.09）；然而，根據 EMA 審查報告，第 1 個月時 amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組存活有較 carboplatin, pemetrexed 組差傾向，且曲線後續有交叉情

^a amivantamab, carboplatin, pemetrexed 適當之療效參考品則為化學治療，例如 cisplatin, taxanes、cisplatin, pemetrexed、cisplatin, gemcitabine、gemcitabine, docetaxel，或是 gemcitabine, docetaxel 單獨治療。但在 EGFR-A763_Y764insFQEA 此型突變病人中，療效參考品則為 gefitinib、afatinib、erlotinib。

形。無惡化存活期之次族群分析則顯示各特徵分析皆與主要分析方向一致，且達統計上顯著差異（有腦轉移群體則未達統計上顯著差異）。

| | | |
|-----------------------|---|--|
| 試驗數據截止：2023 年 5 月 3 日 | <u>amivantamab, carboplatin, pemetrexed</u> 組 (n=153) | <u>carboplatin, pemetrexed</u> 組 (n=155) |
| 無惡化存活期中位數 | 11.4 個月 | 6.7 個月 |
| 客觀反應率 | 73% | 47% |
| 整體存活中位數 | 尚未達到 | 24.4 個月 |

在安全性方面，amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組所有受試者皆有發生至少一項不良事件；最常發生之 3 級以上不良事件為嗜中性白血球低下症（33%）、白血球減少症（11%）、皮膚紅疹（11%）。Amivantamab, carboplatin, pemetrexed 組發生嚴重不良事件與三級以上不良事件比例皆較 carboplatin, pemetrexed 組高。Amivantamab 合併化療組有一例死亡案例被研究人員認為與 amivantamab 有關；這名病人是在完成最後一劑治療後 30 天內死亡。

| | <u>amivantamab, carboplatin, pemetrexed</u> 組 | <u>carboplatin, pemetrexed</u> 組 |
|----------|---|----------------------------------|
| 三級以上不良事件 | 100 (66) | 57 (37) |
| 嚴重不良事件 | 36 (24) | 16 (10) |
| 任何原因導致死亡 | 3 (2) | 2 (1) |
| 人數 (%) | | |

在考量此研究時，需留意 PAPILLON 試驗僅收到極少數非鱗狀細胞癌以外之 NSCLC 病人，且並不清楚是否為鱗狀細胞癌，故目前仍缺乏 amivantamab 用於治療鱗狀細胞癌 NSCLC 之實證。其次，試驗所使用之化學治療成分為 carboplatin，與健保給付規範中主要給付使用之 cisplatin 不同。此外，carboplatin, pemetrexed 組中有 65 名受試者在疾病惡化後轉為接受 amivantamab 單獨治療，可能會對整體存活分析有影響。最後，在 EGFR-A763_Y764insFQEA 此型突變病人中，則無與 gefitinib、afatinib、erlotinib 比較之實證。

四、醫療倫理：查無系統性收集資料可供參考。

五、成本效益：查無其他醫療科技評估報告之成本效益資訊可供參考。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品併用 carboplatin 及 pemetrexed 做為 EGFR exon 20 插入突變之 NSCLC 第一線治療，臨床地位為取代含鉑化療。建議者主要以癌症登記年報之 NSCLC 人數、EGFR 突變比例（55%）及 exon 20 插入突變比例（4%）推估目標病人數；針對實際可檢出 EGFR exon 20 突變之人數，建議者先以 Cobas 系統檢測率（95%）和檢出率（41.7%）進行計算，若是未檢出者則會再進行 NGS 檢

測，故建議者亦設定 NGS 檢測率（40%）和檢出率（100%）。本品藥費則根據臨床試驗之 PFS 中位數（11.4 個月）進行估算。

2. 本報告認為建議者之財務影響推估架構及參數大多合宜，惟對於 NGS 檢測率之設定較有疑慮。建議者考量健保採定額給付 NGS，病人仍須差額負擔，故參考國內願付價格研究設定 NGS 檢測率為 40%；本報告經檢視該研究，認為若對照該研究之問卷設計內容將自付金額進行分攤後，民眾願付之比例應會更高，因此本報告參考過往相關評估報告之設定，假設 NGS 檢測率為第一年 80% 至第五年 100%，並對此進行敏感度分析。
3. 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）財務影響推估結果彙整如後表。

| 推估項目 | 建議者推估 | 查驗中心推估 | |
|---------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | | 基礎分析 | 敏感度分析 |
| NGS 檢測率 | 每年皆 40% | 第一年 80% 至 第五年 100% | 每年皆 100% |
| 本品使用人數 | 73 人至 93 人 | 99 人至 144 人 | 112 人至 144 人 |
| 本品年度藥費 | 2.45 億至 3.11 億元 | 3.19 億至 4.63 億元 | 3.60 億至 4.63 億元 |
| 財務影響 | 2.45 億至 3.12 億元 | 3.19 億至 4.65 億元 | 3.61 億至 4.65 億元 |

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案藥品 | 參考品 |
|-----------|--|--------|
| 商品名 | Rybrevent [®] | 無合適參考品 |
| 主成分/含量 | amivantamab, 50 mg/mL | - |
| 劑型/包裝 | 注射劑, 350 毫克/7 毫升玻璃小瓶裝 | - |
| WHO/ATC 碼 | L01FX18 | - |
| 主管機關許可適應症 | 1. 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，做為第一線治療。 | - |

| | 2. 單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗之後之治療。 | | | | | | | | | |
|---|--|-------|------|----------|--------------------|-----------------|-------------|--------------------|-----------------|---|
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - | | | | | | | | |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - | | | | | | | | |
| 仿單建議劑量與用法 | <p>以基礎期體重為給藥劑量依據：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基礎期體重</th> <th>建議劑量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">低於 80 公斤</td> <td>1400 毫克(第 1 至 4 週)</td> </tr> <tr> <td>1750 毫克(第 7 週起)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">高於或等於 80 公斤</td> <td>1750 毫克(第 1 至 4 週)</td> </tr> <tr> <td>2100 毫克(第 7 週起)</td> </tr> </tbody> </table> <p>先連續 4 週每週給藥一次（第 1 週的初始劑量以分劑輸注的方式分別於第 1 天和第 2 天給藥，第 2 至 4 週則於每週的第 1 天輸注給藥），第 5、6 週不給藥，第 7 週開始每三週給藥一次。</p> | 基礎期體重 | 建議劑量 | 低於 80 公斤 | 1400 毫克(第 1 至 4 週) | 1750 毫克(第 7 週起) | 高於或等於 80 公斤 | 1750 毫克(第 1 至 4 週) | 2100 毫克(第 7 週起) | - |
| 基礎期體重 | 建議劑量 | | | | | | | | | |
| 低於 80 公斤 | 1400 毫克(第 1 至 4 週) | | | | | | | | | |
| | 1750 毫克(第 7 週起) | | | | | | | | | |
| 高於或等於 80 公斤 | 1750 毫克(第 1 至 4 週) | | | | | | | | | |
| | 2100 毫克(第 7 週起) | | | | | | | | | |
| 療程 | amivantamab 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。 | - | | | | | | | | |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - | | | | | | | | |
| 參考品建議理由（請打勾“✓”） | | | | | | | | | | |
| 具直接比較試驗 （head-to-head comparison） | | - | | | | | | | | |
| 具間接比較 （indirect comparison） | | - | | | | | | | | |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | - | | | | | | | | |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | - | | | | | | | | |
| 其他考量因素，請說明： | | - | | | | | | | | |
| <p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p> | | | | | | | | | | |

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|------------------|----------------------------------|
| CDA-AMC (加拿大) | 至民國 113 年 7 月 17 日止，本案相關評議尚在進行中。 |
| PBAC (澳洲) | 至民國 113 年 7 月 17 日止，查無本案相關資料。 |
| NICE (英國) | 至民國 113 年 7 月 17 日止，本案相關評議尚在進行中。 |

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

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

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

【肺倍恩注射劑 50 毫克/毫升】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 07 月 30 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

根據 2021 年癌症登記年報顯示，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.86%[1]，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 19.44%，發生率的排名於男性為第 2 位、女性為第 2 位；死亡率的排名於男性為第 1 位、女性為第 1 位。

肺癌病人的治療決定於細胞類型、癌症診斷分期，由細胞類型區分為小細胞癌（small cell lung cancer）和非小細胞癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）；診斷分期由腫瘤大小、淋巴細胞侵犯程度及是否轉移分為 I 至 IV 期。因為有了基因型分析與特定基因突變的標靶治療，非小細胞癌具有個人化治療的特性，標靶治療針對特定非小細胞癌的基因型亞型，包括 *EGFR*^b、*ALK*^c、*ROS-1*^d 突變等，讓標靶治療比起標準化學治療有更好的反應[2]。本案藥品治療相關驅動基因突變類型為 *EGFR*，常見的 *EGFR* 突變位置位於外顯子（exon）18、19、20、21，

^b 內皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor, EGFR）

^c 間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）

^d ROS proto-oncogene 1

其中以 exon 19 缺失突變及 exon 21 L858R 替代突變最為常見，佔白種人非小細胞肺癌約 10%，黑人約為 19%，而在亞洲人約佔 50%^[3]；一項亞洲地區的 *EGFR* 研究中^[4]，針對 20 歲以上未經治療的 IIIB、IV 期肺腺癌病人進行 *EGFR* 突變類型研究，研究 1,482 名來自亞洲七個國家與地區^e的病人，其中 51.4% 屬於 *EGFR* 突變、22.1% 屬於 exon 19 缺失突變 (deletions)、20.9% 屬於 exon 21 L858R 替代突變 (substitution)、1.3% 為 exon 20 插入突變 (insertions)。

早期 *EGFR* 突變類型研究提出，*EGFR* 突變以 exon 19 缺失突變及 exon 21 L858R 替代突變為主，約佔所有非小細胞肺癌的 85% 至 90%^[5]。在一項中國 *EGFR* 突變類型研究中^[6]，於 5,363 名肺癌病人裡觀察到 218 名少見 *EGFR* 突變類型病人 (11.9%)，其中 67 名為 exon 20 插入突變約佔整體 1.2%。於一篇系統性回顧文獻中顯示，*EGFR* exon 20 的基因突變約佔 *EGFR* 突變的 1 至 12%，佔所有 NSCLC 病人的 0.1 至 4%^[7]。*EGFR* exon 20 的基因突變又可以分為 T790M、768I 以及插入突變 (insertions)，常見檢測方式包含次世代定序 (next generation sequencing, NGS) 和以聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 為原理的檢測方式。

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指引建議^[3]，對於符合條件的轉移性 NSCLC 病人進行 exon 20 插入突變的檢測，作為後續治療選擇的相關依據。由於 PCR 檢測的 exon 20 插入突變檢測僅能檢測到部分的 exon 20 插入突變^f，因此 NGS 檢測是比較適合的選擇。

在治療部分，肺癌治療會根據病人的腫瘤期別、組織學型態、生物標記、體能狀態，以及先前治療經驗作為後續治療方式的選擇依據。根據 NCCN 於 2024 年 6 月發布的臨床指引顯示^[3]，針對晚期或轉移性非小細胞肺癌病人，建議檢測基因是否具有突變，以及突變的類型。若檢測結果顯示病人為帶有 *EGFR* exon 20 插入突變的非鱗狀細胞癌 (nonsquamous)，第一線治療藥物偏好選擇 amivantamab, carboplatin, pemetrexed (category 1)^g，或是含鉑化學治療 (cisplatin 或 carboplatin) 及/或免疫檢查點抑制劑 (category 2A)^h，視病人組織型態、對 PD-1/PD-L1 抑制劑有無禁忌症及體能狀態做治療選擇；而歐洲腫瘤醫學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2023 年 1 月發表的致癌基因相關的轉移性非小細胞肺癌治療指引^[8]，第一線治療藥物選擇為含鉑雙藥合併化學治療，若經第一線治療失敗或疾病復發，則第二線治療藥物建議使用 amivantamab。

^e 七個亞洲國家與地區分別為：中國、香港、印度、菲律賓、台灣、泰國及越南

^f 目前健保給付之檢測 *EGFR* 突變 IVD 檢測方式，是使用 RT-PCR，exon 20 檢測範圍僅有 T790M, S768I, 插入突變，而以 cobas[®] 為例，僅能檢測 5 種插入突變，無法確實檢測出所有帶有 exon 20 插入突變的病人。

^g 指引中標示為 category 1 意旨為有較高等級證據，NCCN 一致認為介入措施是適當的

^h 指引中標示為 category 2A 意旨為基於較低等級證據，NCCN 一致認為介入措施是適當的

我國相關指引為 2022 年台灣肺癌學會等 5 個學會共同編撰「2022 台灣晚期肺癌藥物治療共識」[9]，對於非鱗狀細胞癌且具有 *EGFR* exon 20 插入突變的非小細胞癌病人，第一線治療藥物建議使用含鉑雙藥化學治療，惟於突變序列為「*EGFR*-A763_Y764insFQEA」的病人，則建議使用第一、二、三代 *EGFR*-TKIs 治療；而在二線治療則建議 amivantamab 或 mobocertinibⁱ。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品 amivantamab 為一種針對 *EGFR* 和 *MET* 之細胞外區域結合的雙特異性抗體；藉由阻斷配體結合作用，並會使 *EGFR* 與 *MET* 降解 (exon 20 插入突變模型)，從而破壞 *EGFR* 與 *MET* 的傳訊功能。腫瘤細胞表面存在 *EGFR* 與 *MET* 也使免疫作用細胞 (如天然殺手細胞與巨噬細胞) 能夠所鎖定這些細胞並分別透過抗體依賴性細胞毒性作用與抗體依賴性細胞吞噬作用加以破壞[10]。

經衛生福利部核可適應症為「與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (*EGFR*) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人，作為第一線治療」及「單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (*EGFR*) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗後之治療」[11]。本次建議者提出的建議給付適應症為：「與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (*EGFR*) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人，作為第一線治療」。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

本報告查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站[12]，查詢到本案申請藥品 amivantamab 的 ATC 分類代碼為 L01FX18，L01FX 屬於抗腫瘤藥物中其他單株抗體和抗體藥物複合體藥物 (other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates) 類別。ATC 前五碼同屬 L01FX 有 29 種成分，其中僅有 ipilimumab 與本案藥品同屬治療非小細胞肺癌藥品，然而 ipilimumab 於我國獲得的許可適應症為：「僅限於不具 *EGFR* 或 *ALK* 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人」，與本案藥品之治療族群不同。

ⁱ Mobocertinib 2023 年基於第三期的 EXCLAIM-2 試驗，其試驗沒有達到其主要終點，未滿足美國 FDA 頒發加速核准的驗證性資料要求，主動撤回 mobocertinib 計畫，NCCN 指引於 2023 年 10 月第四版移除。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證」查詢[11]，以關鍵字「exon 20」或「外顯子 20」於適應症欄位進行搜尋，目前我國核可用於 *EGFR* exon 20 插入突變之藥品，目前只有本案藥物符合。倘若放寬以「肺癌」為關鍵字進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，且依據本案藥品適應症排除以下藥品：(1) 適用於其他基因突變（如 *ROS-1*、*ALK*、*MET* 等）之藥品或 (2) 僅適用於特定 *EGFR* 突變（如 exon 19 Del、T790M、exon 21 L858R）之藥品，查詢到與本案藥品 amivantamab 許可適應症範圍相近，適用於「局部晚期或轉移性非小細胞肺癌第一線治療藥物」的藥品成分包含 afatinib、erlotinib、gefitinib、dacomitinib、osimertinib 與 ramucirumab 等標靶藥品，pemetrexed、docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine 等化學治療藥品，以及 atezolizumab、nivolumab 與 pembrolizumab 等免疫檢查點抑制劑。其中，考量 atezolizumab、nivolumab 及 pembrolizumab 之許可適應症為用於具 *EGFR* 基因異常病人在使用 *EGFR* 抑制劑後之治療選擇，與本案藥品屬不同線別治療選擇，故予以排除。

另查詢我國衛生福利部中央健康保險署公告之藥品給付規定第 9 節抗癌瘤藥物[13]，除上述藥品外，未查獲其它肺癌用藥。

綜合上述資料，本報告認為與本案藥品具相近治療地位的藥品包含標靶藥品 afatinib、erlotinib、gefitinib、dacomitinib、osimertinib 與 ramucirumab 以及化學治療 pemetrexed、docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine 等藥品。目前並無其他與本案藥品同屬針對 *EGFR* exon 20 插入突變非小細胞肺癌的藥品。表三彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品，而相關給付規範詳見附錄一。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅列肺癌相關適應症）

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|----------------------------------|--|-----|---------------|-------------------------|
| 標靶藥品 | | | | |
| L01FX18 amivantamab (本案藥品) | 1. 與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體 (<i>EGFR</i>) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人，做為第一線治療。 2. 單一療法適用於罹患帶有表皮生長因 | 注射劑 | 350 mg/7mL | 建議收載中 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|----------------------|--|-----|------------|---|
| | 子受體(<i>EGFR</i>) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗之後之治療 | | | |
| L01EB01 gefitinib | <ol style="list-style-type: none"> 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癌病患之第二線用藥。 適用於具有 <i>EGFR</i>-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。 | 膜衣錠 | 250 mg | <ol style="list-style-type: none"> 限單獨使用於具有 <i>EGFR</i>-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療 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。 |
| L01EB02 erlotinib | <ol style="list-style-type: none"> 適用於具有 <i>EGFR</i>-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癌病患之第二線用藥。 | 膜衣錠 | 100、150 mg | <p>限單獨使用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 適用於具有 <i>EGFR</i>-TK 突變之局部侵犯性或轉移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療。 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。 先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|------------------------|---|-----|----------------|--|
| | | | | <p>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。</p> <p>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。</p> |
| L01EB03 afatinib | <p>1. 適用於具有 <i>EGFR</i>-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。</p> <p>2. 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。</p> | 膜衣錠 | 20、30、40、50 mg | <p>限單獨使用於：</p> <p>1. 具有 <i>EGFR</i>-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。</p> <p>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。</p> |
| L01XC21 ramucirumab | <p>1. ramucirumab 併用 erlotinib 適用於第一線治療具有表皮生長因子受體 (<i>EGFR</i>) 突變之轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>2. ramucirumab 併用 docetaxel 適用於治療正接受或接受過含 platinum 化學治療仍疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> | 注射劑 | 10 mg/mL | 未給付於肺癌 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|------------------------|---|-----|-------------|---|
| L01EB07 dacomitinib | 做為單一療法，適用於帶有 <i>EGFR</i> 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。 | 膜衣錠 | 15、30、45 mg | 限單獨使用具有 <i>EGFR</i> -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。 |
| L01EB04 osimertinib | <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>EGFR</i> 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 (<i>EGFR</i>) 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。 2. <i>EGFR</i> 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 (<i>EGFR</i>) 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療。 3. 曾接受治療之 <i>EGFR</i> T790M 突變陽性的轉移性 NSCLC，適用於治療具有 <i>EGFR</i> T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 <i>EGFR</i>-TKI 治療期 | 膜衣錠 | 80 mg | <p>限單獨使用於：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 具有 <i>EGFR</i> 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。 2. 先前已使用過 <i>EGFR</i> 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 <i>EGFR</i> 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。 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|------------------------|---|-------|------------|---|
| | 間或之後疾病惡化的病人。 | | | |
| L01FG01 bevacizumab | <ol style="list-style-type: none"> 1. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)：與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 2. 併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 | 注射劑 | 100、400 mg | 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。 |
| 化學治療 | | | | |
| L01BA04 pemetrexed | <ol style="list-style-type: none"> 1. 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。 2. 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。 3. 單一藥物是治療局部晚期或轉移性非 | 凍晶注射劑 | 100、500 mg | <ol style="list-style-type: none"> 1. 以含鉑之化學療法治療或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。 2. 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用於 ECOG 為 0~1 之病患。 |

| ATC 分類碼 成分名 | 我國許可適應症 | 劑型 | 單位含量 | 健保現行給付條件（完整給付規範詳見「附錄一」） |
|------------------------|--|------|-------------|--|
| | 小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。 4. 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 | | | |
| L01BC05 gemcitabine | 非小細胞肺癌 | 注射劑 | 200、1000 mg | 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。 |
| L01CA04 vinorelbine | 非小細胞肺癌 | 注射劑 | 10 mg/mL | 1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌。 2. 病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA)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。 3. 本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。 |
| | | 軟膠囊劑 | 20、30、80 mg | |
| L01CD02 docetaxel | 非小細胞肺癌 | 注射劑 | 20、40 mg/mL | 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。 |
| L01CD01 paclitaxel | 非小細胞肺癌 | 注射劑 | 6 mg/mL | 非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。 |

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

| 來源 | 報告日期 |
|------------------|---|
| CDA-AMC (加拿大) | 至 2024 年 7 月 17 日止，本案相關評議尚在進行中。 |
| PBAC (澳洲) | 至 2024 年 7 月 17 日止，查無本案相關資料。 |
| NICE (英國) | 至 2024 年 7 月 17 日止，本案相關評議尚在進行中。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 7 月 17 日止，查無本案相關資料。 |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 於 2024 年 6 月收到建議者提出的送審資料 |

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

截至 2024 年 7 月 17 日止，加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 公開網頁，以「amivantamab」為關鍵字進行檢索，查詢到 amivantamab 相關案件尚在進行中，預計於 2024 年 11 月召開委員會會議[14]。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2024 年 7 月 17 日止，以關鍵字「amivantamab」搜尋澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme) 網頁，未查獲相關評估報告。

(三) NICE (英國)

截至 2024 年 7 月 17 日止，以關鍵字「amivantamab」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁，查詢到 amivantamab 相關案件正在審議中，預計於 2025 年 2 月召開委員會會議[15]。

(四) 其他實證資料

1. SMC (蘇格蘭)

截至 2024 年 7 月 17 日止，以關鍵字「amivantamab」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁，未查獲相關評估報告。

2. 歐美法規單位

歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) [16] 於 2024 年 7 月 17 日公布審核結果，amivantamab 擴增適應症「amivantamab, carboplatin, pemetrexed, 合併作為 EGFR exon 20 插入突變的晚期非小細胞肺癌成人第一線治療」，其依據為三期試驗 PAPHON 結果，試驗目的為 amivantamab, carboplatin, pemetrexed 與 carboplatin, pemetrexed 對於 EGFR exon 20 插入突變的晚期非小細胞肺癌成人療效研究。

EMA 審查報告中指出，PAPHON 試驗要求使用之 carboplatin 效果可能較 cisplatin 差，但耐受性較佳；亦提及免疫治療在此目標群體地位仍有至爭議。在病人檢測是否符合 EGFR exon 20 插入的方法中，有 92.2% 病人使用腫瘤組織檢體且／或 7.8% 是使用血漿檢體；有 55.5% 是用 NGS 檢測且／或 44.5% 是用 PCR。

EMA 審查報告認為兩組的研究族群有可比較性，亞洲族群受試者於 amivantamab 合併化療組佔 64%、化療組為 58%，年齡中位數為 62 歲，38.7% 參與者年齡在 65 歲以上，也認為與預期族群相符合。值得注意的是，兩組中皆有較多受試者自主停止試驗治療 (amivantamab 合併化療組與化療組分別為 7.9% 與 3.2%)，但整體退出率兩組相似。EMA 評估報告認為兩組差異來自開放式作業。

EMA 審查報告指出在前 6 個月的整體存活追蹤結果明顯與後 10 個月有不同。評估報告指出 amivantamab 合併化療組在第 1 個月的整體存活較化療組差；但較早死亡的受試者病歷資料並不顯示是 amivantamab 合併化療組的毒性較高導致，且兩組在此期間死亡的人數差異亦非主要重點 (9 人 vs. 5 人)。

在安全性部分，amivantamab 合併化療組發生的不良事件與先前試驗一致，發生率較高的不良事件包括：皮疹、甲溝炎、低白蛋白血症 (hypoalbuminemia)、輸注相關反應 (infusion-related reactions, IRR)；amivantamab 合併化療組與化療組相比靜脈栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 發生率較高 (靜脈栓塞一級不良事件比例為 15.9% 與 9.0%，但三級以上發生率相當 3.3% 與 3.9%)，儘管患有晚期或轉移性癌症患者接受化學治療本身存在靜脈栓塞風險，但經過調整後的發生率仍以 amivantamab 合併化療組為高，因此 EMA 認為靜脈栓塞應視為 amivantamab 的新發生不良反應。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|---------------------|---|
| Population | 罹患帶有表皮生長因子受體 (<i>EGFR</i>) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人 |
| Intervention | amivantamab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | 臨床試驗 (clinical trial)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)、臨床療效比較性文獻 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 16 日止，以「amivantamab」、「non small cell lung cancer」以及「EGFR exon 20」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 7 月 16 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 35 筆資料，PubMed 得到 70 筆資料，Embase 得到 128 筆資料。經排除重複文獻，並經逐筆文獻標題和摘要閱讀，在排除本品非用於 *EGFR* exon 20 插入突變的非小細胞肺癌之文獻、文獻回顧或評論報告後，本報告分別於 PubMed 納入 1 篇、Embase 納入 2 篇研討會摘要、Cochrane Library 與前兩個資料庫文獻重複而無納入，皆屬一項第三期隨機對照試驗 PAPHILLON[17]。以下摘錄該試驗重要結果。

A. 研究設計與方法

| | |
|------|---|
| 研究目的 | <ul style="list-style-type: none"> 本案為三期跨國、隨機試驗 PAPILLON，以評估 amivantamab 合併化學治療與單獨化學治療，作為 EGFR exon 20 插入突變的局部晚期或轉移性的非小細胞癌病人第一線治療的療效確認性與安全性試驗。 |
| 研究設計 | <ul style="list-style-type: none"> 為一個隨機分派、開放式作業、多中心的第三期試驗 試驗預計收案人數為 300 人，並以 1:1 隨機分派接受合併 <u>amivantamab, carboplatin, pemetrexed</u> (以下簡稱 amivantamab 合併化療組) 或者合併 <u>carboplatin, pemetrexed</u> (以下簡稱化療組) 作為第一線治療 隨機分派依據 ECOG PS^j、是否有腦轉移病史，以及是否接受過 EGFR-TKI 進行分層 |
| 研究族群 | <p>納入條件</p> <ul style="list-style-type: none"> 未曾於局部晚期或轉移性疾病狀態接受過任何全身性治療之 EGFR 外顯子 20 插入突變，局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> 受試者已接受過 EGFR-TKI 治療且滿足以下 4 個條件者可納入：(1)經確認無治療反應、(2)治療時間不超過 8 週、(3)治療相關的毒性於基礎期時已緩解、(4)停用至少 2 週或 4 個代謝半衰期。 受試者的 ECOG PS 須為 0 或 1，且具 RECIST v1.1^k可測量的疾病 <p>排除條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> 使用過針對 EGFR exon 20ins 突變藥物 (poziotinib, mobocertinib) 病人同時具有同時性的非小細胞肺癌 (synchronous NSCLC) 具有未經治療的腦轉移；無症狀或經治療穩定者，若在隨機分派前 2 周停止皮質類固醇治療者可納入。 曾有間質性肺病史 (interstitial lung disease, ILD) |
| 試驗組 | <p>amivantamab 合併化療組：</p> <ul style="list-style-type: none"> 每 3 周的第一天使用 pemetrexed 500 mg/m² 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應； 每 3 周的第一天使用 carboplatin 依照濃度-時間曲線下面積^l 5 mg/mL/min (AUC 5) 治療最多 12 周； Amivantamab 在第 1 至 4 周每周一次，每次靜脈輸注給予 |

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

^k RECIST v1.1：實體腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)。

^l AUC = area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve

| | |
|---------------|--|
| | 1,400 mg (若體重 80 公斤以上，則為 1,750 mg；第一周分為第 1 天 350 mg，第 2 天 1,050 mg)；從第 7 周起，每 3 周的第一天使用 1,750 mg (若體重 80 公斤以上，則為 2,100 mg)。 |
| 對照組 | <p>化療組：</p> <ul style="list-style-type: none"> 每 3 周的第一天使用 pemetrexed 500 mg/m² 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性反應 每 3 周的第一天使用 carboplatin 依照濃度-時間曲線下面積 5 mg/mL/min (AUC 5) 治療最多最多 12 周。 |
| 研究指標 | <p>主要療效指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> 經盲性中央獨立評估委員會 (blinded independent central review, BICR) 根據 RECIST v1.1 判斷的無惡化存活期 <p>關鍵次要指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> 客觀反應率 (objective response rate)^m 整體存活期 反應持續時間ⁿ 至接受後續治療時間 (time to subsequent therapy, TTST) 第一項後續治療之無惡化存活期 無症狀惡化存活期 (symptomatic progression-free survival) 監測不良事件的發生^o |
| 統計分析及 其他資訊 | <ul style="list-style-type: none"> 療效分析納入所有接受隨機分派的病人。 無惡化存活期與整體存活以分層 (ECOG PS、腦轉移^p) 對數等級檢驗 (log-rank test) $\alpha=0.05$；風險比 (hazard ratio, HR) 與 95%信賴區間 (95% confidence interval, CI) 是以 Cox 分層回歸模型計算。 客觀反應率使用分層 (ECOG PS、腦轉移) 邏輯斯回歸模型。 階層檢定分析 (hierarchical testing) 順序為：無惡化存活、客觀反應率、整體存活。 在無惡化存活之主要分析時，設定為整體存活的第一次期中分析 (估計為 85 人死亡時)，雙尾 α 邊界值為 0.0008；整體存活最終分析 (估計為 210 人死亡時) 的雙尾 α 邊界值為 0.0498。整體存活未使用分層分析。 樣本計算考量每年 5%的期中途退出率 (dropout rate) |

^m 客觀反應率定義為具有完全反應或部分反應的參與者人數百分比

ⁿ 反應持續時間定義為首次記錄到完全反應或部分反應的日期到疾病惡化或死亡的日期

^o 試驗評估時間點分別為隨機分派後 28 天內、隨機分派後 6 週，爾後每 6 週評估一次至 18 個月內；其後每 12 週評估一次，直至疾病惡化。

^p 未考量先前是否用過 EGFR 抑制劑，因僅 4 人符合此條件。

- 本次資料蒐集截止於 2023 年 5 月 3 日。

B. 相對療效評估

I. 療效評估受試者基期資料

試驗自 2020 年 12 月至 2022 年 11 月中總共篩選了 542 名受試者，其中 308 名受試者接受了隨機分組，153 名接受 amivantamab 合併化療，155 名接受化療。臨床特徵摘錄於表四；兩組受試者年齡中位數分別為 61 歲（27 至 86 歲）及 62 歲（30 至 92 歲）；性別以女性居多，分別為 85 名（56%）及 93 名（60%），種族以亞洲人居多，分別為 97 名（64%）及 89 名（59%）；癌症組織型態方面，受試者絕大部分是腺癌（99%）；腦轉移則分別有 35 名（23%）及 36 名（23%）。受試者有 84% 初診斷時即為第 IV 期[16]。此試驗在我國有納入受試者。

表四、療效評估病人群統計和臨床特徵

| 特徵 | amivantamab 合併化療組 (N=153) | 化療組 (N=155 名) |
|-------------|------------------------------|------------------|
| 年齡中位數（年；範圍） | 61 (27 to 86) | 62 (30 to 92) |
| 年齡分布（%） | | |
| 65 歲以下 | 97 (63) | 92 (59) |
| 65 歲至 74 歲 | 44 (29) | 48 (31) |
| 75 歲以上 | 12 (8) | 15 (10) |
| 性別（%） | | |
| 女性 | 85 (56) | 93 (60) |
| 男性 | 68 (44) | 62 (40) |
| 種族（%） | | |
| 亞洲 | 97/151 (64) | 89/152 (59) |
| 白種人 | 49/151 (32) | 60/152 (39) |
| 其他種族 | 5/151 (4) | 3/152 (2) |
| 體重 | | |
| 體重中位數（範圍） | 61.8 (39 to 127) | 66.5 (37 to 112) |
| 小於 80 公斤 | 132 (86) | 128 (83) |
| 80 公斤以上 | 21 (14) | 27 (17) |
| ECOG PS*（%） | | |
| 0 | 54 (35) | 55 (35) |
| 1 | 99 (65) | 100 (65) |
| 吸菸史（%） | | |
| 無 | 88 (58) | 91 (59) |

| 特徵 | amivantamab 合併化療組 (N=153) | 化療組 (N=155 名) |
|-----------------|------------------------------|------------------|
| 有 | 65 (42) | 64 (41) |
| 病理分類 (%) | | |
| 腺癌 | 151 (99) | 153 (99) |
| 大細胞癌 | 0 | 1 (1) |
| 其他 [†] | 2 (1) | 1 (1) |
| 腦轉移 (%) | | |
| 腦轉移病史 | 35 (23) | 36 (23) |

*ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

[†]包含支氣管肺泡細胞癌、非鱗狀非小細胞肺癌、非小細胞肺癌。

II. 療效評估結果

在療效評估方面，數據截至 2023 年 5 月 3 日，受試者追蹤時間中位數為 14.9 個月，amivantamab 合併化療組治療持續時間中位數為 9.7 個月（0.1 至 26.9 個月），化療組治療持續時間中位數為 6.7 個月（0 至 25.3 個月），數據截止時 amivantamab 合併化療組有 70 名受試者（46%）仍接受治療，化療組有 24 名（15%）仍接受治療。amivantamab 合併化療組 151 名受試者有 50 名受試者（33%）停止治療，化療組 155 名受試者有 107 名受試者（69%）停止治療，停止治療最常見的原因為疾病惡化；化療組有 65 名受試者疾病惡化後治療轉為（crossover）amivantamab 單獨治療，另有 6 名受試者在未遵循試驗計畫書的情況下接受 amivantamab 單獨治療。

主要療效指標是根據 RECIST 1.1 評估標準，經過盲性中央獨立評估委員會審核的無惡化存活期（progression-free survival, PFS），amivantamab 合併化療組無惡化存活期位數為 11.4 個月（95% CI, 9.8 個月至 13.7 個月），化療組為 6.7 個月（95% CI, 5.6 個月至 7.3 個月），數據呈現於表五。關鍵次要療效指標部分，amivantamab 合併化療組 6 名受試者（4%）達到完全反應，105 名受試者（69%）達到部分反應，客觀反應率為 73%（95% CI, 65%至 80%）。整體存活期中分析方面，amivantamab 合併化療組尚未達到中位數，化療組為 24.4 個月，未達統計上顯著差異（風險比 0.67，95%信賴區間 0.42 至 1.09，P=0.11）。

其他次要指標方面，反應持續時間的中位數為 9.7 個月（95% CI, 8.3 個月至 13.5 個月）；化療組 1 名受試者（1%）達到完全反應，71 名受試者（47%）達到部分反應，客觀反應率為 47%（95% CI, 39%至 56%），反應持續時間的中位數為 4.4 個月（95% CI, 4.1 個月至 5.6 個月）。

表五、由盲性中央獨立評估委員會評估的療效指標（資料截止日期：2023 年 5 月

3 日，整體存活期資料截止日期：2023 年 10 月 31 日)

| 療效評估指標 | | 盲性中央獨立評估委員會評估 | |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------|--|
| | amivantamab 合併化療組 (N=153) | 化療組 (N=155 名) | |
| 主要療效指標 | | | |
| 無惡化存活期，月 (95%信賴區間) | 11.4 (9.8 to 13.7) | 6.7 (5.6 to 7.3) | |
| 風險比 (95%信賴區間) | 0.40 (0.30 to 0.53, P<0.001) | | |
| 關鍵次要指標 | | | |
| 客觀反應率，% (95%信賴區間) | 73 (65 to 80) | 47 (39 to 56) | |
| 反應率比 | 1.50 (1.32 to 1.68), p<0.001 | | |
| 最佳整體反應*，N (%) | | | |
| 完全反應 | 6 (4) | 1 (1) | |
| 部分反應 | 105 (69) | 71 (47) | |
| 疾病穩定 | 29 (19) | 62 (41) | |
| 疾病惡化 | 4 (3) | 16 (11) | |
| 無法評估 | 8 (5) | 2 (1) | |
| 整體存活期中位數 (95%信賴區間) †[16] | NE‡ (28.32 to NE‡) | 28.58 (24.38 to NE‡) | |
| 風險比 (95%信賴區間) | 0.756 (0.501 to 1.142) | | |
| 次要指標 | | | |
| 至接受後續治療時間中位數[18] | 17.7 個月 | 9.9 個月 | |
| 風險比 (95%信賴區間) | 0.35 (0.25 to 0.49), P < 0.0001 | | |
| 反應持續時間，月 (95%信賴區間) | | | |
| 反應持續時間中位數 | 9.7 (8.3 to 13.5) | 4.4 (4.1 to 5.6) | |

*最佳整體反應 (best overall response) 在試驗藥物治療期間的最佳反應

†採用 EMA 所公告整體存活期，更新至 2023 年 10 月 31 日數據 (追蹤時間中位數約為 20 個月)

‡NE (not estimable) 為無法估計

EMA 審查報告中報告整體存活期更新數據，在追蹤時間中位數為 20 個月時，觀察到 amivantamab 合併化療組與化療組風險比為 0.756 (95% CI, 0.501 至 1.142)，死亡比例分別為 26.7%、33%，最終整體存活期分析將於 2025 年第四季提交報告。更新追蹤數據中[18]，在追蹤時間中位數 14.9 個月時，amivantamab 合併化療組有 54% (83/153) 受試者中止治療而化療組為 85% (131/155)，amivantamab 合併化療組的至治療中止時間(time to treatment discontinuation, TTD)

為 13.2 個月而化療組為 7.5 個月 (HR 0.38, 95% CI 0.28 to 0.51, P < 0.0001)。

在中止治療的受試者中，amivantamab 合併化療組有 52% (43/83) 開始後續治療，30% 以化學治療為主 (13/43)；而化療組有 72% (94/131) 開始後續治療，76% 受試者以單獨使用 amivantamab 進行後續治療 (71/94)。在 65 名 (另有 6 人不符試驗計劃書但後續接受 amivantamab 單獨治療) 接受二線單獨使用 amivantamab 治療的受試者數據中，30 人停止了該療法，治療持續時間中位數為 4.9 個月 (0 至 18.2 個月)、治療中止時間中位數為 9.7 個月。

交叉試驗結果部分，此試驗針對隨機分派至化療組受試者，經盲性中央獨立評估委員會評估疾病惡化後可以轉至單一使用 amivantamab 治療，轉換治療受試者需在最後一次化學治療後 21 至 90 天內開始使用 amivantamab，此試驗中共有 65 名受試者獲得此資格。此階段研究並非隨機對照試驗，受試者將以 3 周為一個週期，第一個週期，每周輸注一次 amivantamab 1,400 mg (若體重大於 80 公斤則為 1750 mg)，第三個週期開始每 3 周輸注 1,750 mg (若體重大於 80 公斤則為 2,100 mg)。交叉試驗結果如表六。

無惡化存活期次族群分析方面，依照年齡、性別、亞裔與不、體重、ECOG PS、吸菸史、腦轉移與否等特徵進行之 PFS 分析皆顯示與主要分析結果一致，且皆達統計上顯著差異 (除有腦轉移外，95% CI 0.38 to 1.06)，研究結果如表七。一項研討會摘要[19]另提供亞洲族群更多指標分析結果。試驗中 186 名受試者為亞洲人，其中 97 例分派 amivantamab 合併化療組，89 例分派至化療組，年齡中位數分別為 57 及 62 歲，女性受試者為多 (56% 與 58%)，追蹤時間中位數為 16.6 個月，PFS 為 11.5 個月 (95% CI, 9.8 個月至 13.7 個月) 與 5.6 個月 (95% CI, 4.9 個月至 7.0 個月)，亞洲族群的藥物不良反應與整體 PAPILLON 研究相似，為甲溝炎、嗜中性白血球低下症與皮疹，研究結果如表八。

表六、交叉試驗結果*

| 試驗終點 | 單獨使用 amivantamab 作為二線治療 (受試者人數：65 人) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 客觀反應率 [†] ，% (95% CI) | 39 (26 - 53) |
| 反應持續時間 [†] | |
| 反應持續時間中位數，月 (95% 信賴區間) | 11.1 (5.2 to 無法估算) |
| 受試者於第六個月反應持續比例 (95% 信賴區間) | 62 (35 to 80) |
| 受試者於第十二個月反應持續比例 (95% 信賴區間) | 40 (13 to 66) |
| 無惡化存活期 [†] | |
| 無惡化存活期中位數，月 (95% 信賴區間) | 6.8 (4.4 to 9.6) |

| | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 試驗終點 | 單獨使用 amivantamab 作為二線治療（受試者人數：65 人） |
| 受試者於第六個月無惡化比例（95%信賴區間） | 52（37 to 65） |
| 受試者於第十二個月無惡化比例（95%信賴區間） | 25（12 to 41） |
| 整體存活期 | |
| 整體存活期中位數，月（95%信賴區間） | 17.7（12.1 to 無法估算） |
| 受試者於第六個月存活比例（95%信賴區間） | 91（80 to 96） |
| 受試者於第十二個月存活比例（95%信賴區間） | 70（54 to 82） |

*化療組受試者單獨使用 amivantamab；數據截止時追蹤時間中位數為 9.8 個月，持續治療時間中位數為 4.9 個月，治療週期中位數為 8

†交叉試驗反應由研究人員根據 RECIST 1.1 進行評估

表七、無惡化存活期次族群分析（經盲性中央獨立評估委員會評估）

| 次族群 | amivantamab 合併化療組 (事件數量/次族群人數) | 化療組 | 疾病惡化或死亡的風險比（95% CI） |
|------------|-----------------------------------|---------|---------------------|
| 所有受試者 | 84/153 | 132/155 | 0.40（0.30 to 0.53） |
| 年齡 | | | |
| 小於 65 歲 | 56/97 | 77/92 | 0.37（0.26 to 0.53） |
| 65 歲以上 | 28/56 | 55/63 | 0.44（0.27 to 0.70） |
| 性別 | | | |
| 女性 | 41/85 | 81/93 | 0.31（0.21 to 0.46） |
| 男性 | 43/68 | 51/62 | 0.51（0.34 to 0.78） |
| 種族 | | | |
| 亞洲 | 55/97 | 77/89 | 0.36（0.25 to 0.52） |
| 非亞洲 | 27/53 | 51/62 | 0.41（0.26 to 0.67） |
| 體重 | | | |
| 小於 80 公斤 | 74/132 | 108/128 | 0.41（0.31 to 0.56） |
| 80 公斤以上 | 10/21 | 24/27 | 0.26（0.12 to 0.57） |
| ECOG score | | | |
| 0 | 31/59 | 51/58 | 0.35（0.22 to 0.55） |
| 1 | 53/94 | 81/97 | 0.42（0.29 to 0.61） |
| 抽菸史 | | | |

| 次族群 | amivantamab 合併化 | 化療組 | 疾病惡化或死亡的風 險比 (95% CI) |
|--------------|--------------------|--------|--------------------------|
| | 療組 (事件數量/次族群人數) | | |
| 是 | 37/65 | 57/64 | 0.45 (0.29 to 0.68) |
| 否 | 47/88 | 75/91 | 0.37 (0.25 to 0.53) |
| 腦轉移病史 | | | |
| 是 | 28/36 | 34/38 | 0.63 (0.38 to 1.06) |
| 否 | 56/117 | 98/117 | 0.33 (0.23 to 0.46) |

表八、亞洲次族群分析

| 療效評估指標 | 研究人員評估 | | |
|-----------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| | amivantamab 合併 化療組 (N=97) | 化療組 (N=89) | 風險比 (95% CI), P 值 |
| 年齡中位數 | 57 | 62 | |
| 腦轉移病史, % | 21 | 25 | |
| 無惡化存活期, 月 (95% CI) | 11.5 (9.8 to 13.7) | 5.6 (4.9 to 7.0) | 0.34 (0.23 to 0.49) P < 0.001 |
| 18 個月無惡化存 活率 | 31% | 3% | |
| 客觀反應率, % (95% CI) | 70 (60 to 79) | 51 (40 to 62) | 2.16* (1.19 to 3.93) P = 0.012 |
| 期中分析整體存 活期, 月 | NE [†] | 24.4 | 0.65 (0.34 to 1.24) P = 0.189 |

* odds ratio 勝算比

[†] NE (not estimable) 為無法估計

C. 安全性評估

試驗中大多數受試者至少發生一種藥物不良事件，彙整如表九，amivantamab 合併化療組發生比例 15% 以上的不良反應包括了：嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 59%、甲溝炎 (paronychia) 56%、皮膚紅疹 54%；而化療組常見的藥物不良事件為貧血 55%、嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 45% 及噁心 42%；輸注相關反應 amivantamab 合併化療組發生比例為 42%，化療組 1%。

Amivantamab 合併化療組最常見的 3 級以上藥物不良事件比率為：嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 33%、白血球減少症 (leukopenia) 11%、皮膚紅疹 11%；

而化療組為嗜中性白血球低下症（neutropenia）23%、貧血 12%及血小板減少症 10%，嚴重藥物不良事件於 amivantamab 合併化療組與化療組發生率分別為 37% 及 31%。

在 amivantamab 合併化療組中，有 104 名受試者（69%）因藥物不良事件影響治療療程，減低劑量的有 73 名（48%）、停止治療的有 36 名（24%），有 10 名（7%）是由 amivantamab 所引起的不良事件而停止治療；而在化療組分別為因藥物不良反應影響治療療程者 56 名（36%）、減低劑量者 35 名（23%）及停止治療者 16 名（10%）。

在死亡案例中，amivantamab 合併化療組有 28 名受試者（18%）死亡，化療組有 42 名受試者（27%）死亡，因疾病惡化造成死亡的人數分別為 20 名（13%）及 30 名（19%）。Amivantamab 合併化療組有一例死亡案例被研究人員認為與 amivantamab 有關；這名病人是在完成最後一劑治療後 30 天內死亡。

在一篇對於 PAPILLON 試驗通訊投書提出關於靜脈栓塞副作用問題[20]，有 10%單獨使用 amivantamab 治療非小細胞肺癌病人被記錄發生靜脈栓塞不良反應，而在 amivantamab 併用 lazertinib 的試驗中有 21%至 37%受試者產生靜脈栓塞，而在 PAPILLON 試驗中沒有紀錄關於靜脈栓塞不良反應。於此，試驗作者回覆，在驅動基因突變的非小細胞肺癌中，靜脈栓塞的發生率為 40%；根據此試驗盲性中央獨立評估委員會分析，靜脈栓塞發生率於 amivantamab 合併化療組與化療組分別為 7.9%與 4.5%，深層靜脈栓塞的發生率分別為 6.6%與 1.9%，所有靜脈栓塞不良反應均為二級，只有一名化療組受試者因為肺栓塞停止治療，試驗中的靜脈栓塞不良反應屬於非小細胞肺癌病人整體風險且無重大臨床影響。

表九、與治療相關不良反應事件數

| | amivantamab 合併化療組 | | 化療組 | |
|-------------------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| 受試者人數 | 151 | | 155 | |
| 不良事件發生人數 ^a (%) | | | | |
| 任何事件 | 151 (100) | | 146 (94) | |
| 三級以上不良事件 | 100 (66) | | 57 (37) | |
| 任何嚴重不良事件 | 56 (37) | | 48 (31) | |
| 任何導致死亡事件 | 7 (5) | | 4 (3) | |
| 導致中斷任一種藥物的事件 | 104 (69) | | 56 (36) | |
| amivantamab 劑量中斷人數 (%) | | | | |
| 任何原因 | 97 (64) | | | |
| 與 amivantamab 相關 [†] | 63 (63) | | | |
| 任何事件導致減少任一種藥物 | 73 (48) | | 35 (23) | |
| 不良事件 (%) (僅列出顯著差異事件) | | | | |
| | 所有等級 人數 (%) | 三級以上 人數 (%) | 所有等級 人數 (%) | 三級以上 人數 (%) |
| 嗜中性白血球減少症 | 89 (59) | 50 (33) | 70 (45) | 35 (23) |
| 甲溝炎 | 85 (56) | 10 (7) | 0 | 0 |
| 紅疹 | 81 (54) | 17 (11) | 12 (8) | 0 |
| 輸注相關反應 | 63 (42) | 2 (1) | 2 (1) | 0 |
| 低白蛋白血症 | 62 (41) | 6 (4) | 15 (10) | 0 |
| 瘡瘡樣皮疹 | 47 (31) | 6 (4) | 5 (3) | 0 |
| 周邊水腫 | 45 (30) | 2 (1) | 16 (10) | 0 |
| 口腔炎 | 38 (25) | 2 (1) | 9 (6) | 0 |
| 低血鉀 | 32 (21) | 13 (9) | 13 (8) | 2 (1) |
| 發熱 | 24 (16) | 0 | 9 (6) | 0 |

^a安全性人群包括所有已經隨機分組並至少接受過一次任何試驗治療的受試者

[†]由研究人員定義

(五) 建議者提供之資料

建議者提出的送審資料於實證資料的部分，建議者提供的療效相關文獻包含本案藥品的第三期臨床試驗 (PAPILLON) 文獻。建議者提供與本案藥品相關之療效文獻皆已於前摘述，於此不再贅述。

建議者於「證明突破創新新藥之療效顯著性」段落提供一份系統性文獻回顧之摘要。根據該資料內容，文獻回顧提出研究問題、搜尋方法大致清楚，並利用品質評估工具評估研究；若可進一步詳細說明研究者文獻篩選過程與方法等，則更能進一步增強文獻回顧代表性。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 amivantamab 的許可適應症為「與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，做為第一線治療」及「單一療法適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為含鉑類化學療法治療失敗後之治療」。本次建議者所提出的建議給付範圍與適應症相同，未另建議訂定臨床或病人給付條件。

經確認在我國具有藥品許可證，以及參考健保給付規定，本報告認為與本案藥品具相近治療地位的藥品包含標靶藥品（包括 afatinib、erlotinib、gefitinib、ramucirumab、dacomitinib、osimertinib、bevacizumab），及化學治療（如 pemetrexed、docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine 等藥品）。

根據我國健保給付規定，上述 EGFR-TKI（afatinib、erlotinib、gefitinib）皆可使用於 NSCLC EGFR 突變之第一線治療，然而臨床治療指引皆不建議使用於 EGFR exon20 插入突變病人，因此本案藥品最適合之療效參考品為化學治療藥品（依細胞型態使用對應之化學治療藥物或化學治療組合⁹）。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 7 月 17 日止，以「amivantamab」為關鍵字檢索主要醫療科技評估組織網站，加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 尚於評估中，澳洲 PBAC、蘇格蘭 SMC 則未尋獲相關評估報告。

(三) 相對療效與安全性

於電子資料庫以「amivantamab」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，本案藥品實證主要來自第三期臨床試驗 PAPILLON。

⁹ 因 amivantamab 適應症、建議給付範圍皆未限制細胞型態；化學治療組合選擇是依病人癌細胞為鱗狀或非鱗狀而選擇。

PAPILLON 為一個隨機、開放式作業、多中心的第三期研究，其研究目的為比較本案藥品合併化學治療相對於單用化療，用於治療 *EGFR* 外顯子 20 插入突變的局部晚期或轉移性的非小細胞癌病人。試驗納入的受試者條件為之前未接受過全身性治療的局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌。

受試者追蹤時間中位數為 14.9 個月，根據盲性中央獨立評估委員會評估，amivantamab 合併化療組 PFS 為 11.4 個月 (95% confidence interval, CI, 9.8 個月至 13.7 個月)，化療組為 6.7 個月 (95% CI 5.6 個月至 7.3 個月)，amivantamab 合併化療組客觀反應率為 73% (95% CI 65% 至 80%)，反應持續時間的中位數為 9.7 個月；化療組客觀反應率為 47% (95% CI 39% 至 56%)，反應持續時間的中位數為 4.4 個月 (95% CI 4.1 個月至 5.6 個月)。OS 期中分析結果未能達到顯著差異；更新追蹤時間中位數約為 20 個月時，兩組中位數分別為無法估計與 28.58 個月，風險比為 0.76 (0.50 to 1.14)。值得注意的是，在約 7 個月時之 OS 存活曲線有交叉，且第 1 個月時 amivantamab 合併化療組 OS 有較差之傾向。

於安全性評估方面，amivantamab 合併化療組嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 59%、甲溝炎 (paronychia) 56%、皮膚紅疹 54%、輸注相關反應發生率 42%；儘管患有晚期或轉移性癌症患者接受化學治療本身存在靜脈栓塞風險，但經過調整後的發生率仍以 amivantamab 合併化療組為高，因此 EMA 認為靜脈栓塞應視為 amivantamab 的新發生不良反應。

在死亡案例中，amivantamab 合併化療組有 28 名受試者 (18%) 死亡，化療組有 42 名受試者 (27%) 死亡，因疾病惡化造成死亡的人數分別為 20 名 (13%) 及 30 名 (19%)，amivantamab 合併化療組有一例死亡案例被研究人員認為與 amivantamab 有關。

值得注意的是，在外推性方面，PAPILLON 試驗僅收到極少數非鱗狀細胞癌以外之 NSCLC 病人，且並不清楚是否為鱗狀細胞癌。然而，本案建議者建議給付範圍並未限制僅能用於非鱗狀細胞癌 NSCLC 病人，故考量時需留意目前仍缺乏 amivantamab 用於治療鱗狀細胞癌 NSCLC 之實證。其次，試驗所使用之化學治療成分為 carboplatin，與健保給付規範中主要給付使用之 cisplatin 不同。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

| 來源 | 報告日期 |
|------------------|---|
| CDA-AMC (加拿大) | 評估進行中，尚未公布公告時間。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2024 年 7 月 17 日止，查無相關資料。 |
| NICE (英國) | 評估進行中，尚未公布公告時間。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告: 於 2024 年 7 月 17 日止查無資料。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者未提供相關資料 |

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大) [14]

截至 2024 年 7 月 17 日止，CDA-AMC 正進行評估中，尚未公布公告時間。

2. PBAC (澳洲)

截至 2024 年 7 月 17 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國) [15]

截至 2024 年 7 月 17 日止，NICE 正進行評估中，尚未公布公告時間。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2024 年 7 月 17 日止，查無相關資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|---------------------|--|
| Population | 納入條件：exon 20 插入突變之晚期或轉移性 NSCLC 排除條件：未設限 |
| Intervention | amivantamab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 17 日止，以 “amivantamab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

綜合電子資料庫相關文獻的搜尋結果，本報告納入二份本品成本效益研究文獻，分別為 Ping Yue et al., 2024 與 Yingdan Cao et al., 2024。

(a) Yue, Ping et al. (2024) “Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in NSCLC with EGFR Exon 20 insertions.” [21]

該研究使用 PAPPILLON 臨床試驗數據並以馬可夫模型(Markov model)，評估

amivantamab 合併 carboplatin-pemetrexed 藥物治療於罹患帶有表皮生長因子受體 (EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人的成本效益。比較品為單獨接受標準化療治療，評估期間設定為 5 年，健康狀態包含無惡化存活期(PFS)、惡化期(PD)及死亡，模擬週期為 3 週。整體模型假設包含：

- 病人基礎體重為 70 公斤、體表面積 1.86 m²，肌酸酐標準清除率為 70 mL/min
- 納入不良事件≥3 級及發生率≥5%之事件
- 對健康效用值及成本使用 3%的折現率
- PFS 和 PD 的效用值為 0.71 和 0.67，模型亦納入不良事件的負效用值
- 平均藥品價格來自美國聯邦醫療保險和補助服務中心(2024 年 1 月 ASP 藥品定價)；不良事件成本、追蹤與後續治療費用取至 4 篇成本效益研究，分別為 Ward MC, et al. (2017) nivolumab 用於治療復發性或轉移性頭頸癌的成本效益分析、Liu S, et al. (2023) PD-1 抑制劑合併化療作為晚期食道鱗狀細胞癌之第一線治療的成本效益分析、Shao T, et al. (2022) sintilimab 合併化療作為局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌之第一線治療的成本效益分析及 Kang S, et al. (2021) 使用免疫檢查點抑制劑合併化療作為廣泛期小細胞肺癌之第一線治療的成本效益分析

分析結果顯示，amivantamab 合併 carboplatin-pemetrexed 的生活品質校正年為 1.904 QALYs，相較於單獨接受化療的遞增成本效益比值(incremental cost effectiveness ratio, ICER)為 765,223.566 美金/QALY gained。而在願付閾值設定為 150,000 美金/QALY gained 的前提下，amivantamab 合併 carboplatin-pemetrexed 藥物治療作為 EGFR exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療並不具成本效益。

(b) Cao, Yingdan et al. (2024) “Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in the United States.” [22]

依據研究摘要，此研究使用 PAPILLON 臨床試驗數據並以分段存活模型(partitioned survival model)，評估 amivantamab 合併化療藥物治療於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人的成本效益。比較品為單獨接受標準化療治療，成本來自醫療保險和聯邦醫療補助服務的定價文件以及已發表的文獻，效用值來自先前的研究。成本和成果均採用 3%的年度折現率。

分析結果顯示，amivantamab 合併化療藥物的生活品質校正年為 1.12 QALYs；相較於單獨接受化療的 ICER 為 432,401.16 美金/QALY gained。情境分析結果顯

示，在設定不同效用值及 10 年時間範圍時，ICER 值分別為 263,680.69 美金/QALY gained 和 418,416.35 美金/QALY gained。在願付閾值設定為 150,000 美金/QALY gained 的前提下，amivantamab 合併化療藥物具有成本效益的機率為 0%。總結，amivantamab 合併化療藥物作為 EGFR exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療並不具成本效益。降低價格可能會產生良好的經濟成果。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據我國衛生福利部國民健康署癌症登記年報[1]，於 2021 年初次診斷為「肺、支氣管及氣管癌症(含原位癌)」共有 17,923 人，粗發生率為 76.67 人/每十萬人口。其死亡率是我國十大癌症死亡率中排名第一，粗死亡率為 42.95 人/每十萬人口。初次診斷人數中組織型態為小細胞肺癌之外之肺癌(含非小細胞、惡性腫瘤等)的總個案數為 15,253 人；以整併期別區分，第 III 期佔 10.00%、第 IV 期佔 44.61%。另依據一項本土非小細胞肺癌研究結果[23]，外顯子 20 (exon 20) 插入突變約佔 EGFR 突變基因中的 4%。

依據 2023 年各類癌症病人藥費及醫療費用統計[24]，「氣管、支氣管和肺癌」為醫療支出最高之癌別，2023 年就醫人數約 9.7 萬人，5 年(2019-2023)年平均成長率為 7.66%；藥費支出約為 123 億點，年平均成長率為 12.70%，每人平均藥費 13 萬點；醫療費用支出為 243 億點，年平均成長率為 10.37%，每人平均醫療費用 25 萬點。其中，「氣管、支氣管和肺癌」的就醫病人數與藥費支出之年平均成長率高居所有惡性腫瘤。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

Rybrevent® (amivantamab, 以下簡稱本品)之建議給付適應症為「與 carboplatin

及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為第一線治療」。經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01FX18，屬「L01F MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES」的「L01FX Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類[12]。同屬此分類的藥品成分共有 28 項，而於我國取得上市核可的成分包括 gemtuzumab ozogamici, enfortumab vedoti, polatuzumab vedoti, sacituzumab goviteca, tremelimumab 及 glofitamab 等 6 種，但皆未有與本案藥品相近之核准適應症。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理屬之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[11]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「exon 20」、「外顯子 20」進行查詢，未查獲除本品以外之藥品；另以「非小細胞肺癌」進行查詢，並對照健保藥品給付規定，排除以下條件藥品：(1) 非用於非小細胞肺癌治療之第一線用藥、(2) 限制給付於 ALK、ROS-1、MET 或 BRAF 突變型、(3) 限制給付於 EGFR 原生型、(4) 限制給付於 exon 20 插入突變以外之 EGFR 突變型，最終，與本品具有相近治療地位且已由我國健保收載之藥品，包含 EGFR-TKIs 標靶藥物 afatinib、gefitinib 和 erlotinib；及化學治療藥物 pemetrexed、docetaxel、gemcitabine 及 vinorelbine。然考量本品建議給付規定限制於 EGFR exon 20 插入突變之病人，而 EGFR-TKIs 於此類病人臨床效果不佳[25]，又本品需與化療併用，故本報告認為上述藥品之治療類別與本品不同。

綜合上述資料，基於 WHO ATC 分類、同藥理作用、同治療類別或有執行直接臨床對照試驗之選取原則，本報告認為本品無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，本品臨床使用地位為取代關係，推估未來五年(2025-2029 年)本品使用人數約為第一年 73 人至第五年 93 人，年度藥費第一年約為 2.46 億元至第五年約為 3.13 億元。對健保財務影響約為第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元。建議者推估過程與理由說明如後：

1. 臨床使用地位

建議者本次申請的適應症為「與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為第一線治療」。建議者預期本品納入健保給付後，本品併用 carboplatin 及 pemetrexed 治療將取代原情境的含鉑化學治療（包含 cisplatin 或 carboplatin）併用 pemetrexed。因此，對健保財務影響而言，屬於取代關係。

2. 目標族群人數推估

- 晚期或轉移性 NSCLC 盛行病人數

建議者依據2014年至2021年國民健康署癌症登記年報之非小細胞肺癌 IIIB、IIIC 及 IV 期新發人數[26]，以年複合成長率推估 2025 年至 2029 年非小細胞肺癌 IIIB、IIIC 及 IV 期之病人數。並參考一篇我國本土研究的晚期或轉移性非小細胞肺癌之新發病人與復發病人數之比例推估復發病人數(新發 75.4%；復發 24.6%)[27]。合計未來五年(2025-2029 年)新發及復發晚期或轉移性 NSCLC 之盛行病人數約為第一年 1.1 萬人至第五年 1.2 萬人。

- EGFR exon 20 插入突變病人數

建議者另參考一篇我國醫學中心針對 NSCLC 之研究[23]，引用其參數設定 NSCLC 病人中具有 EGFR 突變比例約 55%，其中帶有 exon 20 插入突變的比例約 4%。預估未來五年帶有 EGFR exon 20 插入突變的病人數第一年約為 246 人至第五年約為 270 人。

- 實際檢出 EGFR exon 20 插入突變病人數

3. 建議者依據其內部市場調查結果，設定以 Cobas®系統檢測 EGFR 的使用率為 95%，以及參考我國研究假設 Cobas® EGFR Mutation Test 檢測系統對 exon20 插入突變的檢出率約為 41.7%[23]；針對未能從 Cobas 系統檢出之病人，將進一步接受次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS)檢測，建議者考量目前健保採定額給付模式，民眾仍須負擔差額，故參考台灣癌症基金會 2019 年部分負擔願付價格研究計畫的結果[28]，設定 NGS 檢測率為 40%，NGS 檢出率則為 100%。最終，預估未來五年可測得之帶有 EGFR exon 20 插入突變的病人數約為第一年 152 人至第五年 167 人。本品使用人數推估

建議者推估約 20%病人對化學治療不耐受，預估約 80%病人會接受一線含鉑類化療。另考量本品與化療合併使用的副作用、使用其他治療方式如口服 TKI 藥物與參與臨床試驗等因素，假設本品市佔率第一年約為 60%至第五年約 70%，預估未來五年使用本品合併化學治療的人數約為第一年 73 人至第五年 93 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據一項我國研究[29]，設定 NSCLC 病人平均體重約為 58 公斤，並依本品仿單建議用法用量，基礎期體重低於 80 公斤者，初始療程建議劑量為每次 1400 毫克，換算後每次使用 4 瓶，初始治療應連續四週每週給藥一次，後依第七週開始建議劑量為 1750 毫克，換算後每次使用 5 瓶，每三週給藥一次；並

參考 PAPILLON 臨床試驗[17]，以疾病無惡化存活期(progression-free survival, PFS) 中位數 11.4 個月估計本品用藥時間，依本品建議給付價格推估本品每人每年藥費約為 335 萬元。

而併用之 carboplatin 藥費，建議者參考其仿單用法用量，依 Calvert carboplatin 劑量公式，以本品仿單建議 AUC 為 5，GFR 則根據美國食品藥物管理局建議之最大值 125ml/min 進行假設[30]，計算單次療程所需之總劑量為 750 mg；根據仿單建議每三週一次，持續最長 12 週，共使用 4 個週期，據此計算 carboplatin 每人每年藥費約為 2 萬元。

另有關併用之 pemetrexed，建議者表示在原情境和新情境下，pemetrexed 皆為主要併用藥品，因此不另予以計算。

綜上，預估未來五年本品年度藥費第一年約為 2.45 億元至第五年約為 3.11 億元，本品併用 carboplatin 藥費第一年約為 2.46 億元至第五年約為 3.13 億元。

5. 被取代之年度藥費

建議者依據 cisplatin 仿單單一劑量療法，假設每 3 至 4 週給與 100 mg/m² 劑量，並以成人體表面積 1.6 m² 計算，計算單次療程劑量約為 160 mg，並假設共需 4 瓶 cisplatin 50 mg。並參考 PAPILLON 臨床試驗[17]，以 PFS 中位數 6.7 個月估計僅用化療藥物病人的用藥時間，推估 cisplatin 每人每年藥費約為 1.3 萬元。carboplatin 部分，則依據 Calvert carboplatin 劑量公式，以 AUC 為 5 及 GFR 最大值 125 ml/min 推估單次療程所需總劑量為 750 mg，同樣以 PAPILLON 臨床試驗之 PFS 中位數 6.7 個月假設用藥時間，推估 carboplatin 每人每年藥費約為 3.4 萬元。

另建議者假設原情境 cisplatin 與 carboplatin 使用比例分別為 70%與 30%，而 pemetrexed 則仍為主要併用藥物，故不另予以計算。預估原情境年度藥費第一年約為 138 萬元至第五年約為 176 萬元。

6. 財務影響

建議者推估本品納入健保給付後，未來五年財務影響約為第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元。

7. 敏感度分析

建議者調整本品健保給付後的 NGS 檢測率及 cisplatin 和 carboplatin 使用比例，分別依低、中(基礎分析)及高推估進行敏感度分析。結果如表十及表十一。

表十、建議者財務影響分析之基礎分析與敏感度分析結果 - NGS 檢測率

| 項目 | 基礎分析(中推估) | 低推估 | 高推估 |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| NGS 檢測率 | 40% | 36% | 46% |
| 本品使用人數 | 第一年 73 人至第五年 93 人 | 第一年 70 人至第五年 90 人 | 第一年 77 人至第五年 99 人 |
| 本品併用 carboplatin 年度藥費 | 第一年 2.46 億元至第五年 3.13 億元 | 第一年 2.36 億元至第五年 3.03 億元 | 第一年 2.59 億元至第五年 3.34 億元 |
| 取代藥費 | 第一年 138 萬元至第五年 176 萬元 | 第一年 133 萬元至第五年 170 萬元 | 第一年 146 萬元至第五年 187 萬元 |
| 財務影響 | 第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元 | 第一年增加 2.35 億元至第五年增加 3.02 億元 | 第一年增加 2.58 億元至第五年增加 3.32 億元 |

表十一、建議者財務影響分析之基礎分析與敏感度分析結果 - cisplatin 和 carboplatin 使用比例

| 項目 | 基礎分析(中推估) | 低推估 | 高推估 |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| cisplatin 和 carboplatin 使用比例 | 70% : 30% | 60% : 40% | 80% : 20% |
| 本品使用人數 | 第一年 73 人至第五年 93 人 | 第一年 70 人至第五年 90 人 ¹ | 第一年 77 人至第五年 99 人 ¹ |
| 本品併用 carboplatin 年度藥費 | 第一年 2.46 億元至第五年 3.13 億元 | 第一年 2.46 億元至第五年 3.13 億元 | 第一年 2.46 億元至第五年 3.13 億元 |
| 取代藥費 | 第一年 138 萬元至第五年 176 萬元 | 第一年 154 萬元至第五年 196 萬元 | 第一年 123 萬元至第五年 156 萬元 |
| 財務影響 | 第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元 | 第一年增加 2.44 億元至第五年增加 3.11 億元 | 第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元 |

¹ 此處應為建議者誤植，建議者提供之低推估與高推估情境之本品併用 carboplatin 年度藥費皆相同，推測未來五年本品使用人數應皆為第一年 73 人至第五年 93 人。

本報告認為建議者之財務分析架構與參數假設大致合理，然對於 NGS 使用率

及市占率存有疑慮，以及認為原情境化學治療用藥期間之假設有高估之可能，本報告就上述參數進行微調與敏感度分析。本報告之評論與估算如下：

1. 臨床使用地位

建議者建議之給付規定設定本品合併 carboplatin-pemetrexed 化療藥物作為治療帶有 EGFR exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)之成人病人的第一線治療。本報告依據 NCCN 2024 治療指引[3]及現行給付規定，認為本案目標病人目前主要接受 cisplatin/carboplatin-pemetrexed 化療治療，而本品為合併 carboplatin-pemetrexed 化療治療，故臨床地位屬合併關係。

2. 目標族群人數推估

- 晚期或轉移性 NSCLC 盛行病人數

建議者依據國民健康署癌症登記年報及一份本土研究之新發人數與復發人數比例[26, 27]，推估未來五年(2025-2029 年)晚期或轉移性 NSCLC 盛行人數。本報告認為推估方式應屬合理，故參考其方法估計晚期或轉移性 NSCLC 盛行人數約為第一年 1.1 萬人至第五年 1.2 萬人。

- EGFR exon 20 插入突變病人數

建議者參考一篇本土醫學中心研究[23]，假設 EGFR 突變者占 55%，其中 EGFR exon 20 插入突變者佔 4%。本報告參考我國 2021 年癌症特定因子 (SSF) 分布統計表[31]，有進行 EGFR 檢測之肺癌病人中 EGFR 突變比例約占 55.15%，其中 EGFR exon 20 插入突變者約佔 3.72%。另計算有進行 EGFR 檢測之肺腺癌 IIIB、IIIC 及 IV 期病人中，EGFR 突變比例約占 57.41%。再參考一篇系統性文獻回顧[7]，指出於 EGFR 突變之病人中，EGFR exon 20 插入突變約佔 1%至 12%；在台灣，則為 3%至 4%。考量參數皆接近建議者之設定，本報告認為建議者假設應屬合理，故沿用其假設。估計未來五年帶有 EGFR exon 20 插入突變之 NSCLC 病人數約為第一年 246 人至第五年 270 人。

- 實際檢測出 EGFR exon 20 插入突變病人數

建議者依市調資料假設 PCR 檢測率為 95%，並依據一項本土研究[23]，推估 PCR 檢出率為 41.7%。本報告參考一項回溯性研究[32]，綜合一份全球臨床試驗資料與德國、日本和美國真實世界資料，由 PCR 檢測出 EGFR exon 20 插入突變之病患比例約為 15.3%至 45.1%；而在日本的真實世界資料中，則有 21.1%至 58.9%的 EGFR exon 20 插入突變病患可透過 PCR 檢測出。考量建議者假設之 PCR 檢出率於文獻範圍內，故本報告認為其假設應屬合理。

NGS 檢測部分，建議者依據健保給付價格及台灣癌症基金會 2019 年部分負擔願付價格研究計畫結果，推估 NGS 檢測使用率約為 40%，並設定 NGS 檢出率為 100%。針對建議者假設扣除健保給付 2 萬元後，民眾負擔價差約為 4 萬元。本報告參考先前 NGS 支付標準討論會議資料，依據小套組(≤100 個基因或位點)自費價格範圍，認為建議者之假設尚可接受；惟認為建議者設定之 NGS 檢測使用率 40%有低估之虞，本報告考量 NGS 檢測費用為一次性支出，若依據建議者假設之情境，推估民眾負擔金額於一年期每月分攤價格應小於 5000 元，同樣參考台灣癌症基金會部分負擔願付價格研究計畫結果，每月願付價格小於 5000 元的比例為 100%。據此，本報告調整 NGS 檢測率參數為第一年 80%至第五年 100%。考量 NGS 檢測實際使用情形仍具不確定性，本報告另進行敏感度分析。

最終，合併 PCR 檢測與 NGS 檢測結果，推估未來五年實際可被檢測出 EGFR exon 20 插入突變病人數約為第一年 207 人至第五年 257 人。

3. 本品使用人數推估

建議者考量部分病人對化學治療不耐受，假設接受一線含鉑化療的比例為 80%，另以本品合併化療不耐受比例、其他治療方式與參與臨床試驗等因素，推估本品市佔率約 60%至 70%。本報告認為建議者之推估方式及參數設定尚在合理範圍內，並沿用其方式，估計未來五年使用本品作為一線治療之人數約為第一年 99 人至第五年 144 人。另考量本品市占率有其不確定性，本報告亦針對市佔率以增加 20%進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

本報告認為建議者參考我國病人平均體重及 PAPILLON 臨床試驗中本品合併化療組別之 PFS 中位數作為用藥時間之假設[17]，推估本品劑量與用藥時間應屬合理。惟建議者未依仿單建議，排除第 5 週與第 6 週不給藥之時間。故本報告據此調整本品藥費計算方式，依仿單建議初始劑量為每次 1400 毫克(4 瓶)，連續四週每週給藥一次，第五週及第六週不給藥，後第七週開始依建議劑量為 1750 毫克(5 瓶)，每三週給藥一次，推估本品每人每年藥費約為 322 萬元。另 carboplatin 部分，同建議者與仿單建議計算，估計每人每年藥費約為 2 萬元。

綜上，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3.19 億元至第五年 4.63 億元，本品併用 carboplatin 藥費第一年約為 3.21 億元至第五年約為 4.66 億元。

5. 被取代之年度藥費

建議者假設 cisplatin 與 carboplatin 的使用比例分別為 70%與 30%，並依據仿單用法用量建議及 PAPHON 臨床試驗對照組(僅接受化療)之 PFS 中位數假設用藥時間[17]，推估原情境年度藥費。本報告參考健保資料庫分析結果，cisplatin 與 carboplatin 的使用比例約為 3:1，認為建議者 cisplatin 與 carboplatin 的使用比例假設應可接受，故以此沿用。在用藥時間假設部分，本報告參考一份本土文獻[25]，指出含鉑劑之合併化療約為 4-6 個療程且不超過 6 個療程。考量化療藥物價格較低，計算 4 個或 6 個療程差異微小，故以 cisplatin 和 carboplatin 的用藥期間為施打 6 個療程進行藥費計算。

在劑量部分，本報告另參考一份 pemetrexed 仿單建議[33]，在併用 cisplatin 治療非小細胞肺癌情況下，cisplatin 之建議劑量為 75 mg/m²。據此，本報告依據 cisplatin 仿單用法建議，依每 3 至 4 週四用藥一次，假設每次給與 75 mg/m² 劑量、成人體表面積 1.6 m²、施打 6 個療程，計算 cisplatin 每人每年藥費約為 4,200 元。另參考 carboplatin 仿單，依 Calvert carboplatin 劑量公式，假設 AUC 為 5、GFR 最大值 125 ml/min、施打 6 個療程，計算 carboplatin 每人每年藥費約為 3 萬元。

綜合以上，推估未來五年原情境中被取代之年度藥費約為第一年 120 萬元至第五年 173 萬元。

6. 財務影響

本報告推估本品於健保收載後未來五年(2025 至 2029 年)，財務影響約為第一年增加 3.19 億元至第五年增加 4.65 億元。

7. 敏感度分析

本報告考量未來五年 NGS 檢測率與市佔率具不確定性，故分別對此兩參數進行敏感度分析。在 NGS 檢測率部分，分別假設 40%和 100%進行低推估和高推估；另對市佔率以增加 20%進行高推估。分析結果如表十二及十三。

表十二、本報告對 NGS 檢測使用率進行敏感度分析之推估結果

| | 基礎分析 | 低推估 | 高推估 |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| NGS 檢測率 | 80%至 100% | 未來五年皆為 40% | 未來五年皆為 100% |
| 目標族群使用人數 | 第一年約 207 人至第五年約 257 人 | 第一年約 152 人至第五年約 167 人 | 第一年約 234 人至第五年約 257 人 |
| 本品使用人數 | 第一年約 99 人至第五年約 144 人 | 第一年約 73 人至第五年約 94 人 | 第一年約 112 人至第五年約 144 人 |
| 本品併用 carboplatin 年度藥費 | 第一年約 3.21 億元至第五年約 4.66 億元 | 第一年約 2.36 億元至第五年約 3.04 億元 | 第一年約 3.63 億元至第五年約 4.66 億元 |
| 取代藥費 | 第一年 120 萬元至第五年 173 萬元 | 第一年 88 萬元至第五年 113 萬元 | 第一年 136 萬元至第五年 173 萬元 |
| 藥費財務影響 | 第一年約增加 3.19 億元至第五年約增加 4.65 億元 | 第一年約增加 2.36 億元至第五年約增加 3.03 億元 | 第一年約增加 3.61 億元至第五年約增加 4.65 億元 |

表十三、本報告對市佔率進行敏感度分析之推估結果

| | 基礎分析 | 高推估 |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| NGS 檢測率 | 80%至 100% | 80%至 100% |
| 本品市佔率 | 60%至 70% | 80%至 90% |
| 本品使用人數 | 第一年約 99 人至第五年約 144 人 | 第一年約 132 人至第五年約 185 人 |
| 本品併用 carboplatin 年度藥費 | 第一年約 3.21 億元至第五年約 4.66 億元 | 第一年約 4.28 億元至第五年約 5.99 億元 |
| 取代藥費 | 第一年 120 萬元至第五年 173 萬元 | 第一年 160 萬元至第五年 225 萬元 |
| 藥費財務影響 | 第一年約增加 3.19 億元至第五年約增加 4.65 億元 | 第一年約增加 4.26 億元至第五年約增加 5.97 億元 |

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 截至 2024 年 7 月 17 日止，加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 皆處評估進行中，尚未公布公告時間。而澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 均無公告與本品相關之醫療科技報告。
2. 截至 2024 年 7 月 17 日止，查獲 2 筆探討 amivantamab 合併化療藥物治療於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人的成本效益研究。Ping Yue et al. (2024) 使用馬可夫模型，而 Yingdan Cao et al. (2024) 使用分段存活模型，兩者皆使用 PAPILLON 臨床試驗數據，比較品為單獨接受化學治療。相較於單獨接受化療，Ping Yue et al. (2024) 研究結果顯示，本品合併化療藥物 ICER 為 765,223.566 美金/QALY gained；而 Yingdan Cao et al. (2024) 研究結果顯示本品合併化療藥物 ICER 為 432,401.16 美金/QALY gained。在願付閾值設定為 150,000 美金/QALY gained 的前提下，兩項研究皆顯示本品合併化療藥物治療作為 EGFR exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療並不具成本效益。

(二) 財務影響

1. 建議者預期本品納入健保給付於「與 carboplatin 及 pemetrexed 併用，適用於罹患帶有表皮生長因子受體(EGFR) exon 20 插入突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，作為第一線治療」屬取代關係。推估未來五年(2025-2029 年)本品使用人數約為第一年 73 人至第五年 93 人，本品年度藥費第一年約為 2.45 億元至第五年約為 3.11 億元，本品併用 carboplatin 藥費約為第一年 2.46 億元至第五年 3.13 億元，藥費財務影響約為第一年增加 2.45 億元至第五年增加 3.12 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，主要認為建議者 NGS 使用率的假設，可能低估本品使用人數。本報告依據建議者假設民眾須負擔 4 萬元之情境，以一年期每月分攤之金額，並參考台灣癌症基金會 2019 年部分負擔願付價格研究計畫結果，調高 NGS 使用率為 80%至 100%，推估未來五年使用人數約為第一年 99 人至第五年 144 人，本品年度藥費約為第一年 3.19 億元至第五年 4.63 億元，本品併用 carboplatin 藥費約為第一年 3.21 億元至第五年 4.66 億元，藥費財務影響約為第一年增加 3.19 億元至第五年增加 4.65 億元。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署 . 110 年癌症登記報告 .
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=17639>.
Published 2023. Accessed November 10, 2023.
2. David E Midthun M. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>. Published 2023. Accessed May, 2024.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.(NCCN Guidelines®).Non-Small Cell Lung Cancer Version 6.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®).
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published 2024. Accessed June 14, 2024.
4. 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.
5. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 2006; 12(24): 7232-7241.
6. Tu H-Y, Ke EE, Yang J-J, et al. A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 114: 96-102.
7. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One* 2021; 16(3): e0247620.
8. 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.
9. 台灣胸腔暨重症加護醫學會, 中華民國癌症醫學會, 台灣肺癌學會, 台灣臨床腫瘤醫學會, 台灣免疫暨腫瘤學會. 2022 台灣晚期肺癌藥物治療共識.
台灣肺癌學會 .
https://www.tlcs.org.tw/download.php?db=secretariatn_notice&the_no=czoZoiIyODAiOw==&fi=1. Published 2022. Accessed october 31, 2023.
10. 嬌生股份有限公司 . 肺倍恩注射劑仿單 .
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761210s0031bl.pdf

- f. Published 2024. Accessed March 1, 2024.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=26B7298E-EDCA-485F-929A-69B55D3DA9F3>. Published 2024. Accessed June 6, 2024.
 12. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01FX18. Published 2024. Accessed January 26, 2024.
 13. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定－第九節 抗癌瘤藥物. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55683-0784e9f633154ed8ac1774d9d5f4a307-1.doc>. Published 2023. Accessed May 29, 2024.
 14. Amivantamab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/amivantamab-0>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
 15. Amivantamab with carboplatin and pemetrexed for untreated EGFR exon 20 insertion mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID5110]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11023>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
 16. Rybrevant-H-C-005454-II-0010 : EPAR - Assessment report. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rybrevant-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Published 2024. Accessed April 25, 2024.
 17. Zhou C, Tang K-J, Cho BC, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *New England Journal of Medicine* 2023; 389(22): 2039-2051.
 18. Felip E, Shu CA, Aguilar A, et al. 2MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR exon 20 insertion-mutated advanced NSCLC: Analysis of post-progression endpoints from PAPILLON. *ESMO Open* 2024; 9.
 19. Zhou C, Tang K, Liu B, et al. 513MO Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as a first-line treatment among Asian patients with EGFR exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PAPILLON subgroup analysis. *Annals of Oncology* 2023; 34: S1668-S1669.
 20. Moik F, Riedl JM, Ay C, Zhou C, Agrawal T, Girard N. VTE with Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2024; 390(6): 578-579.

21. Yue P, Zhang M, Feng Y, Gao Y, Sun C, Chen P. Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in NSCLC with EGFR Exon 20 insertions. *Front Oncol* 2024; 14: 1368804.
22. Cao Y, Yi H, Shi F, Wei X, Han S. Cost-effectiveness analysis of amivantamab plus chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in the United States. *Int J Clin Pharm* 2024.
23. Wu JY, Yu CJ, Shih JY. Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Clin Lung Cancer* 2019; 20(6): e620-e630.
24. 衛生福利部中央健康保險署. 112 年全民健保惡性腫瘤醫療支出「排名前十大癌別之醫療費用支出統計表」. Accessed July 17, 2024.
25. 柯獻欽, 鄭高珍. 晚期非小細胞肺癌之化學治療與標靶治療. *內科學誌* 2018; 29(3): 143-152.
26. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記歷年報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=269>. Accessed July 17, 2024.
27. Yang SC, Kuo CW, Lai WW, et al. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *J Thorac Oncol* 2019; 14(11): 1892-1900.
28. 財團法人台灣癌症基金會. 2019 年-癌症新藥與新醫療科技部分負擔願付價格研究計畫. <https://tmcdf.canceraway.org.tw/page.php?IDno=26>. Published 2019. Accessed July 17, 2024.
29. Yang CJ, Tsai MJ, Hung JY, et al. The clinical efficacy of Afatinib 30 mg daily as starting dose may not be inferior to Afatinib 40 mg daily in patients with stage IV lung Adenocarcinoma harboring exon 19 or exon 21 mutations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017; 18(1): 82.
30. Ivy S, Zwiebel J, Mooney M. Follow-up for information letter regarding AUC-based dosing of carboplatin. *Department of Health and Human Services* 2010: 1-3.
31. 衛生福利部國民健康署. 民國 110 年長表申報 16 種癌症特定因子(SSF) 分布統計表.
32. Ou S-HI, Hong J-L, Christopoulos P, et al. Distribution and detectability of EGFR exon 20 insertion variants in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2023; 18(6): 744-754.
33. 台灣東洋藥品工業股份有限公司. 派癌休注射劑 Pexeda Injection. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%A3%BD%E5%AD%97%E7%AC%AC058580%E8%99%9F?no=111

[0731984&token=VKRr6gMDLeJlk19y](#). Published 2023. Accessed July 17, 2024.

附錄

附錄一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品給付規範

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

1.乳癌：

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

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

3.前列腺癌：

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

4.頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1)

5.胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。(108/1/1)

9.4.Gemcitabine (如 Gemzar)：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1)

限用於

- 1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
- 2.晚期膀胱癌病患。(92/12/1)
- 3.Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)
- 4.用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1)
- 5.無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。(105/2/1)

9.5.Paclitaxel 成分劑：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1、112/12/1)

9.5.1.Paclitaxel 成分注射劑：(108/11/1、112/12/1)

限用於

- 1.晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)

2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)

3.與 pembrolizumab 及 carboplatin 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1)

4.已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。(91/4/1、94/1/1)

5.腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1、94/1/1、98/8/1)

6.卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)

9.5.2.Albumin-based paclitaxel (如 Abraxane)：(108/11/1)
限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

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。

9.24.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、113/6/1)

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 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(100/6/1、108/6/1、108/11/1、113/6/1)
- (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)

9.26.Pemetrexed(如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、106/11/1、111/2/1)

1.限用於

(1)與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。

(2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1、111/2/1)

(3)與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用於 ECOG 為 0~1 之病患。(98/9/1)

2.每 4 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(103/4/1、103/9/1、106/11/1)

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、113/6/1)

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 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(102/11/1、108/6/1、108/11/1、113/6/1)

(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(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。

9.45.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、113/6/1)

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、IIC 期或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(108/6/1、108/11/1、113/6/1)

(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)

(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)

9.83.Dacomitinib (如 Vizimpro) : (109/10/1、111/9/1、113/6/1)

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、IIC 或第IV期)之肺腺癌病患之

第一線治療，需檢附 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。

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。

9.80.Osimertinib (如 Tagrisso)：(109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/4/1、113/6/1)

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、113/6/1)

(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）。

IV.需檢附 EGFR 基因檢測結果報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)

附錄二、療效文獻搜尋紀錄

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|---|--|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2024 年 7 月 16 日) | | |
| #1 | ("amivantamab"[Supplementary Concept] OR "amivantamab"[All Fields]) | 139 |
| #2 | ("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non small cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]) | 11,793 |
| #3 | EGFR exon 20 | 1,717 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 70 |
| EMBASE (搜尋日期：2024 年 7 月 16 日) | | |
| #1 | 'amivantamab'/exp OR amivantamab | 537 |
| #2 | 'egfr exon 20' OR (('egfr'/exp OR egfr) AND ('exon'/exp OR exon) AND 20) | 5,581 |
| #3 | 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR 'lung non-small cell carcinoma cell line'/exp OR 'lung non-small cell carcinoma cell line' | 268,921 |
| #4 | 'chemotherapy'/exp OR chemotherapy | 1,282,747 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 128 |
| Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 7 月 16 日) | | |
| #1 | amivantamab | 35 |

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後 篇數 |
|--|---|----|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2024 年 7 月 17 日止) | | | |
| #1 | (non small cell lung cancer) OR (NSCLC) | 5 | 2 |
| #2 | (amivantamab) | | |
| #3 | (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) | | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | | |
| EMBASE (搜尋日期：2024 年 7 月 17 日止) | | | |
| #1 | (non small cell lung cancer) OR (NSCLC) | 5 | 2 |
| #2 | (amivantamab) | | |
| #3 | (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) | | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | | |
| Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 7 月 17 日止) | | | |
| #1 | (non small cell lung cancer) OR (NSCLC) | 0 | 0 |
| #2 | (amivantamab) | | |
| #3 | (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) | | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | | |