

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：Tecentriq

學名：Atezolizumab

事由：

1. 本案為羅氏大藥廠股份有限公司(以下稱建議者)建議擴增含 atezolizumab 成分藥品之健保給付範圍至「與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。」此適應症；但建議者建議建議給付範圍不含「具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性且接受過適當標靶藥物治療」之病人。
2. 衛生福利部中央健康保險署於 113 年 12 月委託財團法人醫藥品查驗中心對本案進行醫療科技評估，俾供後續會議參考。
3. 本報告依據 114 年 2 月健保署藥品專家諮詢會議建議，及最新藥品支付價更新財務影響評估。

完成時間：民國 114 年 4 月 17 日

評估結論

一、療效評估

1. 療效參考品

建議者建議本案藥品組合 atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin 用於不具 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療，與適應症相比有所限縮。本報告考量國內外治療指引、我國具藥品許可證、健保給付狀態與給付規定，認為於本案建議給付目標病人群體中，適當之療效參考品為化學治療組合或單獨治療，如合併 pemetrexed, cisplatin（若 PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ 者，則 pembrolizumab 單獨治療或 atezolizumab 單獨治療亦為可能之療效參考品但健保給付規定額外限制需不適合接受化學治療）。

2. 主要醫療科技評估組織建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 12 月 3 日為止，未查獲與本案相關評估報告。
PBAC (澳洲)	於民國 108 年 7 月會議建議給付合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> , 含鉑化療於第IV期轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人第一線治療，以及曾接受標靶治療的 <i>EGFR</i> 突變或 <i>ALK</i>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	陽性非鱗狀非小細胞肺癌的第二線治療。 【建議給付條件摘要】 1. ECOG 體能狀態需為 0 或 1 分。 2. <i>EGFR</i> 突變或 <i>ALK</i> 陽性病人先前需經對應之 <i>EGFR</i> 或 <i>ALK</i> 標靶治療後惡化，且轉移性疾病狀態並未經過 PD-1/L1 抑制劑治療。 【參考品】 所有病人：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab, 含鉑雙藥化療</u>；<i>EGFR</i> 或 <i>ALK</i> 突變陽性且 PD-L1 TPS >50%者：另額外有 pembrolizumab 單獨治療。
NICE（英國）	於民國108年6月公布，建議合併<u>atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u>用於治療不具有<i>EGFR</i>或<i>ALK</i>突變，且 PD-L1表現量介於0至49%的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療；或曾接受標靶治療失敗後的<i>EGFR</i>或<i>ALK</i>突變陽性病人第二線治療。 【參考品】 合併<u>pemetrexed, carboplatin或cisplatin</u>的化療組合。
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。	

3. 相對療效與安全性

本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 5 項系統性文獻回顧暨網絡統合分析符合本案研究 PICOS。在搜尋過程中，另發現 1 項隨機對照試驗 IMpower 150，但比較對象為合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel，不符本案研究 PICOS。惟考量審議需求，仍彙整重點結果以供參考。

(1) 相對療效

- A. 5 項網絡統合分析皆是探討不同免疫治療，化學治療、化學治療組合用於晚期或轉移性非小細胞肺癌的療效與安全性。各項研究結果大致顯示，在無惡化存活期方面，合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 為最佳，而整體存活是以合併 pembrolizumab, 化學治療 為最佳，優於合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel；然而，此結果是以排序曲線面積（SUCRA）呈現，其點估計間並無明顯差異。整體而言，兩項治療皆優於化學治療。次族群分析結果截顯示在 PD-L1 低於 50%病人中，合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 與其他免疫療法組合之間於整體存活、無惡化存活並無顯著差異，惟

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

合併 pembrolizumab，化療有較佳傾向。

- B. IMpower 150 為一項第三期、開放作業（open-label）對照試驗。試驗納入未接受治療，ECOG 體能狀態 0 或 1 分之復發或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成年病人；但若病人有 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性，則需至少接受過相對應之標靶治療。由於本案建議者未建議 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性群體，且此群體並非 IMpower 150 主要分析群體，本報告僅摘錄非 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性病人群體。
- C. 符合條件之受試者會接受 1:1:1 隨機分派至合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 組（ABCP 組）或 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 組（BCP 組），或 atezolizumab, carboplatin, paclitaxel 組。由於 atezolizumab, carboplatin, paclitaxel 組並非本案建議給付用法，故本報告亦不贅述相關內容。各組受試者接受 4 至 6 週期治療後，會繼續接受 atezolizumab 且／或 bevacizumab 治療至疾病惡化。
- D. 包含 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性病人，整體來說，受試者年齡中位數約在 63 歲、男性約 6 成、約 95% 病人為腺癌。在資料截止時間為 106 年 9 月 15 日時，無惡化存活期（PFS）和整體存活（OS）均達到統計上顯著差異，顯示相較於 BCP 組，ABCP 組有較佳之 PFS 和 OS，如下表所示。數據截止時間為 2019 年 9 月 13 日時，兩組整體存活中位數則分別為 19.5 與 14.7 個月（風險比 0.8；95% 信賴區間為 0.67 至 0.95）。

ITT-WT 病人	ABCP 組；n=359	BCP 組；n=337
PFS 中位數，月（95% CI）	8.3 (7.7 to 9.8)	6.8 (6.0 to 7.1)
	0.51 (0.38 to 0.68); p<0.001	
OS 中位數，月（95% CI）	19.2	14.7
	0.78 (0.64 to 0.96); p=0.02	

E. 依 PD-1 表現量區分的整體存活次族群分析方面則如下表。

資料時間 108 年 9 月 13 日	ABCP 組	BCP 組	相較 BCP 組風險比 (95%信賴區間)
TC0 及 IC0 OS 中位數	(n=167) 16.9 (13.5 to 19.6)	(n=173) 14.1 (12.9 to 16.9)	0.90 (0.71 to 1.14)
TC1/2/3 及 IC1/2/3 OS 中位數	(n=192) 22.5 (18.9 to 29.8)	(n=165) 16.0 (11.2 to 17.1)	0.73 (0.57 to 0.94)
TC3 或 IC3 OS 中位數	(n=71) 30.0 (21.8 to NE)	(n=65) 15.0 (9.8 to 26.0)	0.70 (0.46 to 1.08)
TC3 or IC3 : ≥ 50% of TC or ≥ 10% of IC TC1/2 or IC1/2 : ≥ 1% of TC or IC and < 50% of TC or < 10% of IC TC0 and IC0 : < 1% of TC and IC			

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

資料時間 108 年 9 月 13 日

(2) 相對安全性

IMpower 150 試驗結果顯示，相較於 BCP 組，ABCP 組有較高比例因不良事件中斷治療或調整治療劑量（65.1% vs. 48.2%）；亦有較高比例病人因不良事件終止治療（41.2% vs. 26.4%）。治療相關的嚴重不良事件亦為 ABCP 組較高（26.7% vs. 20.3%）。

二、醫療倫理

1. 無系統性搜尋文獻可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告以下摘述蘇格蘭 SMC 於評估報告中病友團體意見供參。
 - (1) 病友團體指出非小細胞肺癌會減少壽命，對病人心理有嚴重影響。
 - (2) 針對本案目標群體，蘇格蘭當時治療選擇僅有化學治療，無免疫療法可用。
 - (3) 病友認為本案藥品組合會有明顯毒性，但也認為這些毒性造成的不良事件應該是可控制的。

三、財務影響評估

1. 建議者假設擴增給付本品併用 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin（以下簡稱 ABCP），用於轉移性 NSCLC 的第一線治療後，針對 PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ 且符合 IO 給付條件者，將取代第一線單用免疫療法，於其餘病人則取代化學治療，並於第三線會減少單用免疫療法。建議者以先前公開會議資料數據，推估符合 IO 給付條件且不限 PD-L1 表現量的 NSCLC 人數，並假設所有病人 100% 會在第一線接受 ABCP。進一步以接受本品 12 個療程、bevacizumab 10 個療程、化療 3 個療程推估 ABCP 藥費；以及參考健保署公開資料計算現行使用第一線 IO 及第三線 IO 的人數及取代藥費，並以 Keytruda 為推估代表。
2. 本報告認為建議者在第一線目標族群人數估算上，參考之數據係以較舊的癌登資料以及考量過藥品市占率後所估算的人數，故有低估疑慮，本報告以較新的數據進行調整；另外，建議者計算取代化學藥費時乃計算相對高價之 pemetrexed 合併化學治療，本報告依據健保資料庫分析結果及專家意見，納入其他化學治療。另外，考量臨床專家表示，目前 PD-L1 $\geq 50\%$ 且單用免疫治療者，不會轉換使用 ABCP；而符合 IO 其他條件但可接受化療，以及 PD-L1 $< 50\%$ 者，目前僅能先用化療，此族群會接受 ABCP 一線治療。本報告對此假設進行情境分析。
3. 建議者與本報告未來五年推估結果如後表。

項目	建議者推估 (114 至 118 年)	本報告推估 (115 至 119 年)	
		基礎分析	情境分析

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估假設	假設所有病人第一線皆使用 ABCP	假設所有病人第一線皆使用 ABCP	假設一線單用 IO 者仍單用 IO，其餘則使用 ABCP
ABCP 使用人數	1,460 至 1,670 人*	1,980 至 2,400 人*	1,600 至 1,940 人
ABCP 年度藥費	23.5 億至 26.8 億元	32.8 億至 39.8 億元	26.5 億至 32.1 億元
財務影響	13.9 億至 16.0 億元	25.2 億至 30.6 億元	21.9 億至 26.5 億元

*此為不限 PD-L1 表現量之總用藥人數

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本案經健保署藥品專家諮詢會議討論，建議擴增健保給付範圍。本報告以 113 年 4 月 14 日所查詢之健保藥品支付價更新財務影響，預估本品擴增給付後之 ABCP 藥費在第一年約 31.25 億元至第五年約 37.92 億元，財務影響為第一年約 23.66 億元至第五年約 28.71 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

本案申請藥品「Tecentriq® (atezolizumab)癌自禦® 注射劑」已自2019年4月1日收載為健保用藥品項，現已納入健保給付癌別包括非小細胞肺癌第一線、第二線及第三線用藥、泌尿道上皮癌第一線及第二線用藥等。

此次羅氏大藥廠股份有限公司（以下稱建議者）提出申請，建議擴增含atezolizumab成分藥品之健保給付範圍至其上市後新增許可適應症「與bevacizumab、paclitaxel 和carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有EGFR 突變或ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與bevacizumab、paclitaxel 和carboplatin 併用治療。」，即具有EGFR突變或ALK陽性病人做為第二線治療，本報告以下評估合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel於「轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物」之範圍，建議修訂給付規定如下表。

建議修訂給付規定	現行給付規定（詳如附錄二）
9.69. 免疫檢查點抑制劑（如 Atezolizumab） 1.（略） 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)-(5)（略） (6) 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 Atezolizumab 與 bevacizumab 及 carboplatin、paclitaxel 併用至多使用 6 個療程，接續 Atezolizumab 與 bevacizumab 或 Atezolizumab 單用治療。 3. 使用條件： 給付範圍 Atezolizumab（Ventana SP142）非小細胞肺癌第一線用藥（非鱗狀）（合併治療）不需檢附報告 9.37.Bevacizumab（如 Avastin） 1.-6.（略） 7. 與 Atezolizumab 及 carboplatin、	9.69. 免疫檢查點抑制劑（如 Atezolizumab） 1.（略） 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者： (1)-(5)（略） 9.37.Bevacizumab（如 Avastin） 1.-6.（略）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

paclitaxel 於轉移性非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。	
9.2.Carboplatin (如 Paraplatin ; Carboplatin inj)	9.2.Carboplatin (如 Paraplatin ; Carboplatin inj)
1.-4. (略)	1.-4. (略)
5. 與 Atezolizumab 及 bevacizumab 、paclitaxel 併用於轉移性非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。	

衛生福利部中央健康保險署於2024年12月函請財團法人醫藥品查驗中心協助對此案進行醫療科技評估。基於健保現已給付相似機轉藥品用於相近治療地位，因此本報告將以補充資料格式，重點彙整本案相關之實證資料並進行財務影響分析，以供健保相關審議會議參考。

二、療效評估

本報告於療效評估部分將重點摘述國際臨床指引治療建議轉移性非小細胞肺癌之疾病治療及此疾病治療藥品於我國之收載現況，並參考加拿大CDA-AMC、澳洲PBAC及英國NICE之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，輔以其他醫療科技評估組織報告及Cochrane Library /PubMed /Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及相關臨床研究結果。

(一) 國際臨床指引治療建議

1. 美國國家綜合癌症資訊網 (national comprehensive cancer network, NCCN) [1]

根據 NCCN 於 2024 年發表的非小細胞肺癌治療指引建議，無論非小細胞肺癌病人組織型態是否為鱗狀細胞 (squamous cell)，若病人經基因檢測診斷具有特殊基因突變 (如 *EGFR*、*ALK*、*ROS1* 等)，建議優先使用標靶治療藥品；無特殊基因突變之非小細胞肺癌治療，則依病人 PD-L1 表現量及 ECOG 體能分數^a差異，建議使用免疫抑制劑±化療藥品，組織型態為非鱗狀細胞的病人可接

^a 為 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，美國東岸癌症臨床研究合作組織分數評估癌症病人的體能狀態，將病人體能狀況評估分為 0 至 5 分，分數越低體能狀況越佳，5 分為死亡。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

受化療加 bevacizumab。NCCN 依據病理組織型態（鱗狀或非鱗狀）、PD-L1 表現量（ $< 1\%$ 、 ≥ 1 至 49% 、 $\geq 50\%$ ）及 ECOG 體能分數（0 至 4）之建議治療藥品組合及建議的維持治療如附錄一。

2. 歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）[2]

ESMO 於 2023 年發表針對「不具有特殊基因突變之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌」之診斷、治療與追蹤建議，和 NCCN 指引同樣依據病人 PD-L1 表現量及 ECOG 體能分數給予第一線治療建議如下：

- (1) 體能分數 0 至 2 分且 PD-L1 $\geq 50\%$ ，建議單用 pembrolizumab (category 1)、atezolizumab (PD-L1 $\geq 10\%$ 即可; category 1) 或 cemiplimab (category 1)，前述藥品在體能分數 2 分病人的建議等級皆為 category 3；
- (2) 體能分數 0 至 1 分且為任意 PD-L1 表現量：
 - A. 合併 pembrolizumab, carboplatin, nab-paclitaxel (category 1)
 - B. 合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel (category 1)
 - C. 合併 nivolumab, ipilimumab, 含鉑雙藥 (category 1)
 - D. 合併 cemiplimab, 含鉑雙藥 (category 1)
 - E. 合併 durvalumab, tremelimumab, 含鉑雙藥 (category 1)
 - F. 合併 nivolumab, ipilimumab (category 1)
- (3) 體能分數 2 分且 PD-L1 $< 50\%$ ，建議以含鉑雙藥化療為主的治療組合(首選為 carboplatin [category 1]；pemetrexed [category 2])，或單用化療 (pemetrexed [category 2]；gemcitabine、vinorelbine、docetaxel [category 1])
- (4) 體能分數 3 至 4 分且為任意 PD-L1 表現量，建議接受最佳支持療法 (best supportive care, BSC)

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 atezolizumab (Tecentriq) 為人類單株抗體免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICI)，選擇性與 PD-L1 連結以防止 PD-L1 與 CD80 受體間的交互作用。

依本案藥品適應症與建議給付規定，本報告以下針對「不具『EGFR 突變或 ALK 陽性』轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」查詢我國相近地位藥品。

於 2024 年 12 月 3 日查詢世界衛生組織 ATC 分類碼[3]，atezolizumab 分類碼為 L01FF05，ATC 前五碼同樣為 L01FF 的藥品尚有其他 12 項成分，經逐一

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

查詢，本品之外已於我國取得藥品許可證的成分包括 nivolumab、pembrolizumab、durvalumab、cemiplimab 及 avelumab。

於 2024 年 12 月 3 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材許可證網頁[4]，以「轉移性非小細胞肺癌」做為搜尋關鍵字，共查獲 34 筆資料，包括 pemetrexed、docetaxel、paclitaxel、osimertinib、dacomitinib、entrectinib、capmatinib、sotorasib、ramucirumab、pembrolizumab、atezolizumab、amivantamab、trastuzumab deruxtecan 與 cemiplimab 等成分，另以「非鱗狀非小細胞肺癌」、「非小細胞肺癌」做為搜尋關鍵字，額外查獲 bevacizumab 與 nivolumab，分類如表一。

表一、本案相關藥品許可證查詢結果

分類	藥品
化療	pemetrexed、docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine、TS-1
標靶藥物 (機轉目標)	Osimertinib (EGFR exon 19/21 L858R)、dacomitinib (EGFR)、entrectinib (ROS1、NTRK)、capmatinib (MET exon 14)、sotorasib (KRAS)、ramucirumab (EGFR)、amivantamab (EGFR exon 19/20/21L858R)、trastuzumab deruxtecan (HER2)、bevacizumab (VEGF)、tepotinib (MET exon 14)、erlotinib (EGFR)、crizotinib (ALK)、gefitinib (EGFR)、trametinib (BRAF)、alectinib (ALK)、ceritinib (ALK)、brigatinib (ALK)、selpercatinib (RET)
免疫抑制劑	pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab、cemiplimab

於2024年12月3日止，查詢衛生福利部健康保險署健保藥品品項，前述已取得我國藥品許可證之各成分，除了cemiplimab，其他成分皆已納入健保給付。

經查詢健保藥品給付規定（2024 年 11 月 22 日版）[5]，以「轉移性非小細胞肺癌」、「非鱗狀非小細胞肺癌」做為搜尋關鍵字，查獲 docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、pembrolizumab、atezolizumab、entrectinib、tepotinib、erlotinib 和 bevacizumab 有相關給付規定，其中 entrectinib 限制用於具有 NTRK 突變，tepotinib 與 erlotinib 分別限用於 MET exon 14 與 EGFR 突變，docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、pembrolizumab 和 atezolizumab 則未限制特定突變。

健保給付規定規範轉移性非鱗狀非小細胞肺癌線別使用方面，docetaxel 未限制線別、paclitaxel 於第一線使用限併用 cisplatin、pemetrexed 限與含鉑化療併用、pembrolizumab 與 atezolizumab 則須符合規範之 PD-1 表現量。而依

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

atezolizumab 藥品許可證內容，若欲用於 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性病人，須先接受標靶治療後發生疾病惡化方可使用本案建議之治療組合。

綜合WHO ATC碼、藥品許可證及健保給付規定查詢結果，並參考國際臨床指引建議，我國現有與本案藥品組合具有相近臨床地位，於不具有特殊基因突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥包括化療及免疫抑制劑，相關給付規定內容如附錄二。

(三) 療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC（加拿大）	至 2024 年 12 月 3 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	於 2019 年 7 月公告。
NICE（英國）	於 2019 年 6 月 5 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 12 月收訖。

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

1. 加拿大CDA-AMC

本報告於 2024 年 12 月 3 日止，查詢加拿大 CDA-AMC 公開網頁，未查獲與本案相關之評估報告。

2. 澳洲PBAC[6]

本報告於2024年12月3日止，查詢澳洲PBAC公開網頁，查獲與本案相關評估報告於2019年7月公告，摘述如下。

(1) 委員會決議

建議依據特殊價格協議與風險分攤協議給付合併atezolizumab, bevacizumab,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

含鉑化療於第IV期轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人第一線治療，以及曾接受標靶治療的EGFR突變或ALK陽性非鱗狀非小細胞肺癌的第二線治療，建議給付條件如下>

A. EGFR野生型且ALK陰性

- 須為非鱗狀非小細胞肺癌病人
- 未曾接受轉移性疾病治療
- WHO/ECOG 體能狀態0或1分
- 不具有EGFR或ALK突變基因

B. EGFR突變且ALK陽性

- 須為非鱗狀非小細胞肺癌病人
- WHO/ECOG 體能狀態0或1分
- 具有EGFR或ALK突變基因
- 須接受過EGFR或ALK標靶治療疾病惡化
- 轉移性疾病未曾接受過PD-L1抑制劑治療

(2) 參考品

委員會認為「含鉑雙藥化療組合後以PD-L1抑制劑做為維持治療」是合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑雙藥化療合適的參考品。針對EGFR或ALK突變陽性，且PD-L1高表現量（tumour proportion score [TPS] >50%）的病人，單用pembrolizumab為另一項治療選擇。

(3) 討論要點

- A. 委員會認為在EGFR野生型且ALK陰性的非鱗狀非小細胞肺癌病人，合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療療效優於含鉑雙藥化療是合理的，但相較含鉑雙藥化療增加的效益具有不確定性。另外，委員會亦認同在曾接受標靶治療的EGFR突變且ALK陽性非鱗狀非小細胞肺癌病人，合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療療效優於含鉑雙藥化療，但由於實證資料來自較小樣本數的間接比較研究而具有高度不確定性。
- B. 委員會認為合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療較可能取代治療PD-L1表現量為TPS < 50%族群的含鉑雙藥化療。
- C. 委員會認為在EGFR野生型且ALK陰性的非鱗狀且PD-L1為高表現量的非小細胞肺癌病人，合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療療效不劣於單用pembrolizumab，並且合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療安全

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

性較差的宣稱具有不確定性但應屬合理，並認為安全性屬於臨床實務上可處理的範圍。

- D. 審查資料中未包含合併cisplatin, paclitaxel以外的含鉑雙藥治療組合，PBAC認為應有其他化療組合，但以合併cisplatin, paclitaxel替代其他組合應屬合理，並認為在風險比較高的情況下，試驗結果仍偏好合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑雙藥化療。
- E. PBAC留意到合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療相較於合併bevacizumab, 含鉑化療能延長4.9個月的整體存活時間（風險比0.76），但由於存活曲線直到8個月時方出現差異，因此對於統計結果應謹慎解讀。同時認為無疾病惡化存活期在PD-L1 抑制劑通常較不可信，認為整體存活期較適合做為效益評估指標。
- F. PBAC認為針對EGFR突變/ALK陽性族群，實證資料雖然有限，但具有療效益處。
- G. 澳洲廠商提供的間接比較研究結果支持本品在EGFR突變/ALK陽性以及EGFR野生型/ALK陰性病人的整體存活期和無疾病惡化存活期，但PBAC認為實證資料的遞移性（transitivity）和研究族群較小等因素而具有不確定性。
- H. PBAC認為IMpower 150試驗結果說明合併atezolizumab, bevacizumab, 含鉑化療的增加的臨床益處幅度較小，且增加bevacizumab相關不良事件，PBAC認為合併bevacizumab的臨床效益仍不清楚，並指出需要更進一步評估進行中的臨床試驗結果，但不認為治療組合中有無bevacizumab會影響atezolizumab做為第一線治療的建議。

3. 英國NICE[7]

本報告於2024年12月3日止，查詢英國NICE公開網頁，查獲與本案相關評估報告於2019年6月5日公告，摘述如下。

(1) 委員會決議

Atezolizumab在英國與我國取得的適應症範圍相同，適用「轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療，以及具有EGFR突變或ALK陽性的非小細胞肺癌病人」，且未限制PD-L1表現量。

英國NICE經評議，建議atezolizumab與bevacizumab、carboplatin、paclitaxel併用做為：

- A. 不具有EGFR或ALK突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，且PD-L1表現量

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

介於0 至49% 第一線治療，或

B. 曾接受標靶治療失敗後的EGFR或ALK突變陽性病人第二線治療

Atezolizumab與bevacizumab應在接受2年末中斷之治療後停藥，或因喪失臨床效益停用atezolizumab，或發生疾病惡化時（bevacizumab）提早停藥，此外廠商應依循簽訂之商業協議提供atezolizumab和bevacizumab。

(2) 參考品

目前英國於轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人第一線治療為合併pemetrexed, carboplatin 或cisplatin 的化療組合，委員會認為是本品合適的參考品；另有單用pembrolizumab 於未曾接受治療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，且PD-L1 表現量至少50%的病人。此外，針對EGFR、ALK陽性的非鱗狀非小細胞肺癌病人，合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel可以做為接受標靶治療後的治療選擇。

(3) 討論要點

- A. 委員會以IMPOWER 150 做為直接比較試驗的參考，並認為IMPOWER 150 試驗結果大致能外推至英國臨床實務，但由於IMPOWER 150 試驗對照組與英國臨床實務上的治療組合（合併pemetrexed, carboplatin 或cisplatin加上單用pemetrexed維持治療）不同，故委員會認為應以間接比較研究結果評估合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel效益。
- B. 委員會參考廠商所提交的一份網絡統合分析（network meta-analysis），間接比較合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 與合併 pemetrexed, carboplatin 或cisplatin，對照組數據來自試驗ERACLE、PRONOUNCE、KEYNOTE-021、KEYNOTE-189及PARAMOUNT。前述試驗除了PARAMOUNT外，在合併pemetrexed, carboplatin 或cisplatin治療後之後，皆單用pemetrexed做為維持治療，因此間接比較應排除PARAMOUNT試驗。
- C. 委員會認為廠考量不同PD-L1表現量以及免疫抑制劑與化療不同的作用機轉及作用時間，選擇利用固定模式的韋伯模型（fixed effects Weibull model）與因時而異的分式多項模型（time-varying fractional polynomial model）進行網絡統合分析為合適的方法。間接比較結果顯示，合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel相較於合併pemetrexed, carboplatin或cisplatin能延長病人存活期，也能延長無疾病惡化存活期。
- D. 由於合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel建議carboplatin

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

使用較高劑量^b(劑量計算時曲線下面積[area under the curve, AUC]為6)，建議用於治療體能狀態良好的病人。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

A. SMC (蘇格蘭) [8]

本報告於2024年12月3日查詢蘇格蘭SMC公開網頁，查獲與本案相關評估報告於2019年10月4日公告，摘述如下。

(a) 委員會決議

蘇格蘭 SMC 不建議合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 做為不具有 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。英國廠商建議給付用於 PD-L1 TPS 0 至 49% 之第一線治療；但 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人則為需經對應之標靶治療後疾病惡化。整體而言委員會認為英國廠商未提供的足夠穩健的臨床實證資料以及經濟分析結果。

(b) 參考品

蘇格蘭 SMC 認為合併 pemetrexed, carboplatin 或 cisplatin 的化療組合伴隨 pemetrexed 維持治療是本品合適的參考品；而在未曾接受治療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌且 PD-L1 表現量至少 50% 的病人，單用 pembrolizumab 也是合適的參考品。

(c) 討論要點

- I. 委員會參考直接比較試驗 IMPOWER 150，試驗結果顯示在合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel (對照組) 之外加上 atezolizumab (atezolizumab 組) 能顯著延長不具有 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性非鱗狀非小細胞肺癌病人的無疾病惡化存活期中位數，而歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 認為兩組間 1.5 個月的差異具有臨床意義。試驗結果在包含 *EGFR* 突變或 *ALK* 陽性病人，以及 PD-L1 表現量較低的病人結果相似。

^b 仿單建議劑量為 AUC 4 至 6 計算治療劑量。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- II. 整體存活期方面，EMA 認為疾病惡化後持續使用 atezolizumab 可能干擾試驗整體分析結果；而在 PD-L1 表現量低的病人顯示 atezolizumab 組相較於對照組能延長整體存活期。
- III. 網絡統合分析的研究族群是依本案藥品的適應症，而非廠商建議之治療地位；雖然研究結果在無疾病惡化存活期和整體存活期偏好合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel，但納入之研究結果具差異且有較高的偏差風險 (risk of bias)，委員會認為間接比較研究結果具有不確定性。
- IV. 不良事件方面在合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 組相較對照組高。
- V. Impower 150 試驗無法提供體能狀況較差病人 (ECOG 分數 2 分以上) 之療效與安全性資料，在 75 歲以上病人的療效與安全性也具有不確定性。
- VI. 合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 可以提供因快速惡化而可能無法接受二線治療的轉移性非小細胞肺癌病人額外治療選擇。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：未曾接受過治療且不具 EGFR 突變或 ALK 陽性的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌 排除條件：未限制
Intervention	合併 <u>atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u>
Comparator	(1) 化療 (2) 單用 pembrolizumab 或單用 atezolizumab
Outcome	未限制

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析
--------------	---------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 12 月 16 日止，以「non squamous non-small lung cancer」、「atezolizumab」、「bevacizumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

B. 搜尋結果

本報告以上述搜尋策略於 PubMed/ Embase/ Cochrane Library 分別查獲 14 筆、115 筆及 23 筆文獻，經逐筆標題與摘要審閱，排除重複文獻、不符合本案 PICOS、不符合試驗設計條件之文獻，以及已經有發表文獻之研討會摘要，未查獲本案藥品與我國已給付於「不具有 EGFR 突變 ALK 陽性非鱗狀非小細胞肺癌」第一線治療之「化療」或「單用免疫抑制劑」的直接比較研究；但另有 7 篇間接比較研究[9-15]與本案相關，本報告排除其中未區分病人疾病期別的 Siciliano 2022[13]以及未納入單用免疫抑制劑治療的 Shao 2022[12]兩項研究。本案藥品主要實證來自一項隨機對照試驗 Impower 150[16, 17]，然而試驗中與本案藥品比較之治療尚未納入我國健保給付。本報告中納入相對療效與安全性評估參考之文獻包括間接比較研究 5 篇與 Impower 150 臨床試驗，摘述於後。

(a) 網絡統合分析[9-11, 14, 15]

本案以下彙整 5 篇本案相關間接比較研究結果，考量免疫抑制劑治療組合種類繁多，本報告以下僅摘述與本案 PICOS 相關之治療組合，包括單用 pembrolizumab、單用 atezolizumab、單用化療以及免疫抑制劑合併化療，與合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 之間的比較分析結果，做為相對療效與安全性之評估參考。

納入之 5 項研究皆納入晚期及/或轉移性（即第Ⅲ至第Ⅳ期及復發性）非小細胞肺癌之隨機對照試驗，包括第Ⅱ期及/或第Ⅲ期第一線使用免疫抑制劑單用或合併使用其他藥品之治療之臨床試驗，研究經費來源皆未有利益衝突。

納入之研究皆旨在了解目前於晚期或轉移性非小細胞第一線治療中，包含免疫抑制劑的治療組合對於病人在無疾病惡化存活期與整體存活期以及安全性之優劣。研究皆納入隨機對照試驗，經網絡統合分析探討致病性基因屬於野生型（即不具有致病性基因突變[oncogene driver mutations]）非小細胞肺癌，在病理組織型態（鱗狀或非鱗狀細胞）及 PD-L1 表現量差異，在不同治療間的療效指標結果，研究資訊彙整如表二。

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、網絡統合分析文獻資訊

評估文獻	納入研究類型	非小細胞肺癌疾病期別	介入治療	納入篇數	樣本數
Dafni 2019[9]	第III期隨機對照試驗	晚期及轉移性	包含至少一種免疫抑制劑±化療之治療	12	9,236
Liu 2019[10]	隨機對照試驗	晚期，且為EGFR 或 ALK 野生型	以免疫抑制劑為主的治療組合（包括PD-1/PD-L1 及/或CTLA-4 抗體）	14	9,570
Liu 2023[11]	第III期隨機對照試驗	晚期且不具有特殊基因突變	免疫抑制劑（單用或併用）及/或合併化療或其他血管新生抑制劑	32	18,656
Wenfan 2023[14]	隨機對照試驗	晚期（第 IIIB 至 IV 期）鱗狀或非鱗狀且不具有特殊基因突變	免疫抑制劑，包括PD-L1 抑制劑	28	17,702
Zhang 2022[15]	第 II/III 期隨機對照試驗	晚期 advanced（第 III 或 IV 期或轉移性），且為野生型	含有免疫抑制劑之治療組合	20	7,462

綜合網絡統合分析中 pembrolizumab、atezolizumab 以及化療與合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 之間的比較結果，非鱗狀非小細胞肺癌第一線含免疫抑制劑的治療組合在 PFS 和 OS 統計上皆優於化療。PFS 方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 較佳，化療最差；OS 方面，以合併 pembrolizumab, 化療最佳，優於合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel，化療最差。須留意的是，免疫抑制劑的治療組合之間雖然能以 SUCRA 值排序療效差異，但包括合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 的免疫抑制劑治療組合之間皆未達到統計上顯著差異。安全性方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab, 化療最差。

PD-L1 表現量次族群分析方面，PD-L1 $\geq$ 50%的分析結果，整體而言 PFS

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

以合併 pembrolizumab, 化療和合併 atezolizumab, 化療±bevacizumab 較佳，優於單用 pembrolizumab 或 atezolizumab，OS 在免疫抑制劑治療組合間皆無統計上顯著差異，PFS 和 OS 皆以化療最差。PD-L1 表現低於 50% 病人無論以單用免疫抑制劑或合併其他藥物治療，PFS 和 OS 統計上皆顯著優於化療，但免疫抑制劑治療組合之間未顯示統計顯著差異，惟分析排序結果顯示合併 pembrolizumab, 化療的 PFS 和 OS 有較佳的趨勢。

(b) 臨床試驗 Impower 150[16, 17]

IMpower 150 是一項第III期開放作業的隨機對照試驗，旨在評估合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 治療轉移性非鱗狀且未曾接受過化療非小細胞肺癌的療效和安全性。試驗由 F. Hoffmann Roche/ Genetech 公司出資完成。試驗資訊彙整如表三。

表三、臨床試驗 IMpower 150 研究設計

試驗設計	第三期、開放作業（open-label）對照試驗（NCT02366143）	
病人條件	主要納入條件	• 年齡 ≥ 18 歲。 • ECOG^c體能狀態分數為 0 或 1 分。 • 第IV期或復發轉移性非鱗狀非小細胞肺癌（依 RECIST ver 1.1 分期）。 • EGFR 突變或 ALK 陽性病人須為疾病惡化或無法耐受標靶治療（erlotinib 或 gefitinib、crizotinib 等）。 • 未曾接受化學治療。 • 具有能進行生物標記檢測的腫瘤組織。 • 任意 PD-L1 表現量。 • 隨機分派前 14 天內具有良好的血液及器官功能狀態。
	主要排除條件	• 活動性或未經治療的中樞神經系統轉移。 • 未經治療的脊椎壓迫（spinal cord compression）。 • 腦膜性疾病（leptomeningeal disease）。 • 未受良好控制的腫瘤性疼痛。 • 未受良好控制的胸腔積水（pleural effusion）、心包膜積水（pericardial effusion）或需要反覆引流的腹水（ascites），每月一次或以上。 • 未受良好控制或具有症狀的高血鈣症（hypercalcemia）（游離鈣

^c 美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	> 1.5 mmol/L 或非游離鈣> 12 mg/dL 或校正血鈣大於正常值上限)。 • 隨機分派前 5 年內診斷有非小細胞肺癌之外的癌症。 • 試驗開始前 3 週內曾接受抗腫瘤藥品，包括化療或賀爾蒙療法^d；試驗開始前 3 週內曾接受全身性免疫抑制劑。 • 曾發生對 Impower 150 試驗藥品 (bevacizumab 或化療藥品) 的嚴重不良事件。
分組	• 依據性別、是否有肝臟轉移及 PD-L1 表現量 (TC3 及任何 IC vs. TC0/1/2 及 IC2/3 vs. TC0/1/2 及 IC0/1^e) 分層後，再以人數 1:1:1 比例隨機分派至 ■ 合併 <u>atezolizumab, carboplatin, paclitaxel</u> (簡稱 ACP) 組 ■ 合併 <u>atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u> (簡稱 ABCP) 組 ■ 合併 <u>bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u> (簡稱 BCP) 組。 • 試驗不允許交叉 (crossover) 接受 atezolizumab 治療。ACP 組或 ABCP 組疾病惡化後，若有臨床益處病人可接受 atezolizumab 治療。 • 依試驗分組接受 4 至 6 個週期後，病人將持續接受 atezolizumab 及/或 bevacizumab 治療，直到產生無法處理的安全性事件或疾病惡化。
主要療效指標	• 無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) ■ Intention-to-treat 病人不具有 <i>EGFR</i> 突變或 <i>ALK</i> 陽性病人，即 wild-type 病人 (簡稱 ITT-WT) ■ WT 病人且具有 effector T-cell (Teff) 高度表現^f • WT 病人的整體存活期 (overall survival, OS)
其他療效指標	• 試驗主持人判斷 ITT 病人的 PFS • 試驗主持人判斷 ITT 病人的 OS • 獨立審查小組 (independent review) 判斷的 WT 病人 PFS • 腫瘤客觀反應率 (objective response rate) • 具腫瘤反應病人的反應時間 (duration of response)
安全性	不良事件依 National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events Ver 4.0 評估。
次族	• PD-L1 次族群的 PFS

^d 若為曾接受 CTLA-4 抑制劑病人，最後一次 CTLA-4 治療需在試驗開始前至少 6 週，且未曾發生 CTLA-4 相關嚴重免疫不良事件。

^e TC0: <1%; TC1: 1 to 4%; TC2: 5 to 49%; TC3: ≥50%。

IC0: <1%; IC1: 1 to 4%; IC2: 5 to 9%; IC3: ≥10%。

^f 腫瘤組織 PD-L1、CXCL9 和 IFN-γ 傳訊核糖核酸 (messenger RNA) 表現，做為 PD-L1 表現和腫瘤免疫標記指標。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

群分析	
統計分析	- 考量若 atezolizumab 加入 BCP 組無法提供額外益處，則以 atezolizumab 替代 bevacizumab 可能無法提供顯著臨床益處，故主要分析時 ABCP 組先與 BCP 組比較，ACP 組再與 BCP 組比較。 - 若 ACP 組與 BCP 組 WT 病人 OS 具有統計顯著差異，再接續分析 ITT 病人。

Impower 150 試驗共納入 1,202 人（包含 EGFR 突變或 ALK 陽性病人），其中包含 ITT-WT 共 1,040 人，分別為 ACP 組 348 人，ABCP 組 356 人及 BCP 組 336 人；Teff 高表現的病人在 ACP 組、ABCP 組及 BCP 組分別有 161、155 及 129 人。三組病人基本特質相似（表四）。本報告主要參考 ABCP 組相較於 BCP 組的療效與安全性，以下僅呈現 ABCP 組與 BCP 組的比較結果。

表四、Impower 150 臨床試驗病人基期特徵（包含 EGFR 突變或 ALK 陽性病人）

分組	ABCP 組	BCP 組
人數	400	400
年齡中位數，歲（範圍）	63 (31 to 89)	63 (31 to 90)
性別，人(%)		
男性	240 (60.0)	239 (59.8)
無肝臟轉移，人(%)	347 (86.8)	343 (85.8)
亞洲族群，人(%)	56 (14.0)	46 (11.5)
ECOG 體能分數，人(%)		
0	159 (40.1)	179 (45.1)
1	238 (59.9)	218 (54.9)
非鱗狀細胞型態		
腺癌	378 (94.5)	377 (94.2)
其他	19 (4.8)	17 (4.2)
未知/未評估	3 (0.8)	6 (1.5)
EGFR 突變狀態，人(%)		
陽性	35 (8.8)	45 (11.3)
陰性	352 (88.0)	345 (86.3)
ALK 重組狀態，人(%)		
陽性	13 (3.2)	21 (5.2)
陰性	383 (95.8)	375 (93.8)

研究結果顯示，截至 2017 年 9 月 15 日，最短追蹤時間 9.5 個月，ITT-WT

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

病人中 ABCP 組追蹤時間中位數為 15.4 個月，BCP 組 15.5 個月，兩組共有 517/692 (74.7%) 位病人疾病惡化或死亡。主要療效指標 PFS 中位數在 ABCP 組顯著較長 (8.3 個月 vs. 6.8 個月；風險比 0.62；95%信賴區間 0.52 to 0.74； $p<0.001$)^g；Teff 高表現的病人，200/ 284 (70.4%) 位病人疾病惡化或死亡，ABCP 組的 PFS 中位數顯著較長 (ABCP 組 11.3 個月 vs. BCP 組 6.8 個月)，相關數據如表五，與經獨立審查小組判斷的 PFS 結果一致。

表五、Impower 150 試驗療效指標分析結果(資料截止時間:2017 年 9 月 15 日)

資料時間	2017 年 9 月 15 日		
療效指標分析結果	ABCP 組	BCP 組	兩組風險比
ITT 人數	400	400	
追蹤時間中位數，月	15.4	15.5	
ITT-WT 病人	n=359	n=337	
PFS 中位數，月 (95% CI)	8.3 (7.7 to 9.8)	6.8 (6.0 to 7.1)	0.62 (0.52 to 0.74) $P<0.001$
無疾病惡化存活率			
6 個月，% (95% CI)	66.9(61.9 to 71.8)	56.1 (50.7 to 61.5)	-
12 個月，% (95% CI)	36.5 (31.2 to 41.9)	18.0 (3.4 to 22.6)	-
ITT-WT 病人 Teff 高表現	n=155	n=129	
PFS 中位數，月 (95% CI)	11.3 (5.9 to 7.4)	6.8 (9.1 to 13.0)	0.51 (0.38 to 0.68) $P<0.001$
無疾病惡化存活率			
6 個月，% (95% CI)	71.7 (64.6 to 78.9)	57.0 (48.4 to 65.7)	-
12 個月，% (95% CI)	46.0 (37.7 to 54.4)	18.0 (10.5 to 25.5)	-
ITT-WT 病人			
OS 中位數，月 (95% CI)	19.2	14.7	0.78 (0.64 to 0.96) $p=0.02$
關鍵次要療效指標			

^g 雙側 alpha 值為 0.012。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ITT 病人 PFS 中位數，月 (95% CI)	8.3	6.8	0.61 (0.52 to 0.72)*
ITT 病人 OS 中位數，月 (95% CI)	19.8	14.9	0.76 (0.63 to 0.93)*

*provided for descriptive purpose only.

依 PD-L1 表現量的次族群分析顯示，無論 PD-L1 表現量如何，ABCP 組比 BCP 組皆有較長的 PFS 中位數，數據如表六；相同趨勢的分析結果同樣顯示在具有肝轉移的非鱗狀非小細胞肺癌病人(ABCP 組 7.4 個月 vs BCP 組 4.9 個月；風險比 0.42，95%CI 0.26 to 0.66)和 *KRAS* 突變陽性病人(ABCP 組 8.1 個月 vs BCP 組 5.8 個月；風險比 0.50，95% CI 0.29 to 0.84)。

表六、ITT-WT 次族群分析：依 PD-L1 表現量

資料時間 2017 年 9 月 15 日	ABCP 組	BCP 組	兩組風險比
PFS 中位數			
TC0 and IC0	(n=166) 7.1 (6.0 to 8.3)	(n=167) 6.9 (5.9 to 7.8)	0.77 (0.61 to 0.99) P=0.039
TC1/2 or IC1/2	(n=119) 8.3 (7.4 to 11.3)	(n=105) 6.6 (5.7 to 7.3)	0.56 (0.41 to 0.77) P=0.0003
TC3 或 IC3	(n=71) 12.6 (10.9 to 23.4)	(n=64) 6.8 (5.6 to 8.4)	0.39 (0.25 to 0.60) P<0.0001

TC3 or IC3 : $\geq 50\%$ of TC or $\geq 10\%$ of IC

TC1/2 or IC1/2 : $\geq 1\%$ of TC or IC and $< 50\%$ of TC or $< 10\%$ of IC

TC0 and IC0 : $< 1\%$ of TC and IC

整體存活期 OS 中位數的期中分析結果(資料時間 2017 年 9 月 15 日)顯示，ABCP 組 OS 中位數為 19.2 個月(95%CI 17.0 to 23.8)，BCP 組為 14.7 個月(95%CI 13.3 to 16.9)，兩組風險比為 0.78 (95% CI 0.64 to 0.96)。

而整體存活期 OS 中位數的最終分析(2019 年 9 月 13 日)顯示(表七)，在追蹤時間中位數 32.4 個月時，WT 病人 ABCP 組相較於 BCP 組有統計上顯著較長的 OS 中位數(19.5 個月 vs 14.7 個月)，與期中分析結果相似。依 PD-L1 表現量的次族群追蹤分析結果，顯示 TC1/2/3 及 IC1/2/3 病人，即 PD-L1 表現量介於 1 和 50%之間，ABCP 組及 ACP 組相較於 BCP 組皆能顯著延長整體存

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

活期。

表七、Impower 150 試驗最終分析結果

資料時間 2019 年 9 月 13 日	ABCP 組	BCP 組	相較 BCP 組 風險比
ITT-WT OS 中位數	(n=359) 19.5	(n=338) 14.7	0.8 (0.67 to 0.95)
ITT OS 中位數	(n=400) 19.8	(n=400) 15.0	0.8 (0.68 to 0.95)
探索性 PD-L1 次族群分析			
TC0 及 IC0 OS 中位數	(n=167) 16.9 (13.5 to 19.6)	(n=173) 14.1 (12.9 to 16.9)	0.90 (0.71 to 1.14)
TC1/2/3 及 IC1/2/3 OS 中位數	(n=192) 22.5 (18.9 to 29.8)	(n=165) 16.0 (11.2 to 17.1)	0.73 (0.57 to 0.94)
TC3 或 IC3 OS 中位數	(n=71) 30.0 (21.8 to NE)	(n=65) 15.0 (9.8 to 26.0)	0.70 (0.46 to 1.08)

安全性方面，試驗最終分析（資料擷取時間：2019 年 9 月 13 日）結果共有 1,187 人接受治療（ACP 組 400 人，ABCP 組 393 人，BCP 組 394 人），整體而言，ACP 組、ABCP 組及 BCP 組分別有 94.3%、94.1%及 95.9%病人發生治療相關不良事件，其中分別有 43.0%（172/400）、57.3%（225/393）及 49.0%（193/394）發生第 3/4 級嚴重不良事件，第 5 級嚴重不良事件則分別發生於 4 位、12 位及 10 位病人。相關數據如表八。

表八、Impower 150 安全性分析結果（資料擷取時間：2019 年 9 月 13 日）

安全性分析	ABCP 組	BCP 組
人數	393	394
所有治療相關不良事件	370 (94.1)	378 (95.9)
第 3/4 級治療相關不良事件	225 (57.3)	193 (49.0)
第 5 級治療相關不良事件 ^h	12 (3.1)	10 (2.5)
治療相關嚴重不良事件	105 (26.7)	80 (20.3)

^h 由 Impower 150 期中分析資料，ABCP 組有 5 位病人因肺部出血或咳血（hemoptysis）死亡，4 位因腫瘤潛在高風險（tumor infiltration of great vessel or cavitation）或死亡

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

因不良事件終止治療	162 (41.2)	104 (26.4)
因不良事件中斷治療或調整治療劑量	256 (65.1)	190 (48.2)

(四) 建議者提供資料

本案建議者提供予本案藥品相對療效安全性評估之資料包括：主要醫療科技評估組織評估報告四份、IMpower 150 相關試驗發表文獻、日本真實世界研究ⁱ、臨床試驗 KEYNOTE-189 與臨床試驗 KEYNOTE-042 文獻，其中提供的加拿大 CDA-AMC 醫療科技評估報告非屬本案藥品之評估，臨床試驗 KEYNOTE-189 與 KEYNOTE-042 亦無法提供本案藥品相對療效與安全性之評估參考，故本報告未做為評估參考；而臨床試驗 Impower 150 相關資訊已摘述於電子資料庫搜尋段落，不再贅述。建議者並未說明是否透過系統性文獻回顧方式取得日本觀察性研究文獻，本報告無法得知此結果是否已為完整實證，故不在此說明。

(五) 療效評估結論

1. 療效參考品

本報告查詢 WTO ATC 分類碼、衛福部食藥署藥品許可證與健保署藥品健保給付規定，目前我國有化療、免疫抑制劑給付「不具 EGFR 突變或 ALK 陽性轉移性非鱗狀非小細胞肺癌」第一線治療；本報告另外參考國際臨床治療指引 ESMO 及 NCCN，兩指引皆建議「不具 EGFR 突變或 ALK 陽性轉移性非鱗狀非小細胞肺癌」無論 PD-L1 表現量，第一線治療為免疫抑制劑±化療。

本報告綜合 WHO ATC 碼、藥品許可證及健保給付規定查詢結果，並參考國際臨床指引建議，我國現有與本案藥品組合具有相近臨床地位，於「不具有特殊基因突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」的藥品，若不限 PD-L1 表現量為化療（如以 pemetrexed 為基礎的化療組合），若 PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ ，除化療外亦可單用 pembrolizumab 或單用 atezolizumab，皆為本案藥品合適的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織建議

本報告經搜尋主要醫療科技評估組織加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 與英

ⁱ Ikeuchi N, Igata F, Kinoshita E, Kawabata T, Tan I, Osaki Y, Otsuka R, On R, Ikeda T, Nakao A, Sasaki T, Aoyama T, Hirano R, Harada T, Ebi N, Fujita M, Inoue H. Real-world Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab, Paclitaxel and Carboplatin for First-line Treatment of Japanese Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2023 Feb;43(2):713-724. doi: 10.21873/anticancer.16210.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

國 NICE 公開網頁，查獲澳洲 PBAC 與英國 NICE 分別公告與本案相關之評估結果，皆以化療做為合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 的參考品。

澳洲 PBAC 建議依據風險分攤協議以癌症藥品基金給付合併 atezolizumab, bevacizumab，含鉑化療於第IV期轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人第一線治療。澳洲 PBAC 參考 Impower 150 直接比較試驗結果，認為增加的臨床益處幅度較小，且增加 bevacizumab 相關不良事件，合併 bevacizumab 的臨床效益仍不清楚；此外，間接比較研究結果雖然支持本品能延長病人的整體存活期和無疾病惡化存活期，但考量實證資料的遞移性和研究族群較小等因素而具有不確定性；澳洲 PBAC 認為合併 atezolizumab, bevacizumab，含鉑化療較可能取代 PD-L1 表現量為 TPS < 50% 的族群。

英國 NICE 建議合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 治療「不具有 EGFR 或 ALK 突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，且 PD-L1 表現量介於 0 至 49% 第一線治療」，或「曾接受標靶治療失敗後的 EGFR 或 ALK 突變陽性病人第二線治療」，並建議 atezolizumab 與 bevacizumab 應在接受 2 年未中斷之治療後停藥，或因喪失臨床效益停用 atezolizumab，或發生疾病惡化時提早終止 bevacizumab 治療。英國 NICE 以間接比較研究結果評估合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 效益，認為合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 相較化療能延長病人 OS，也能延長 PFS。

3. 相對療效與安全性

本報告經快速系統性文獻搜尋，未查獲本案藥品與我國已給付於「不具有 EGFR 突變 ALK 陽性非鱗狀非小細胞肺癌」第一線治療之「化療」或「單用免疫抑制劑」的直接比較研究，故療效與安全性評估納入相關間接比較研究 5 篇，另摘述本案藥品之直接比較實證資料 Impower 150 臨床試驗，做為評估之參考。

(1) 間接比較研究

納入之 5 項研究皆納入晚期及/或轉移性（即第III至第IV期及復發性）非小細胞肺癌之第II期及/或第III期隨機對照試驗，治療包括第一線使用免疫抑制劑單用或合併使用其他藥品，皆旨在了解目前於晚期或轉移性非小細胞第一線治療中，包含免疫抑制劑的治療組合對於病人在無疾病惡化存活期與整體存活期以及安全性之優劣，研究經費來源皆未有利益衝突。研究經網絡統合分析探討治療對於不同病理組織型態及 PD-L1 表現量的野生型非小細胞肺癌的治療差異。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

研究結果顯示非鱗狀非小細胞肺癌第一線包含免疫抑制劑的治療組合在 PFS 和 OS 統計上皆優於化療。PFS 方面，以 atezolizumab 為主的治療組合最佳，化療最差；OS 方面，以合併 pembrolizumab，化療最佳，化療最差。須留意的是，免疫抑制劑的治療組合之間雖然能以 SUCRA 值排序療效差異，但包括合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 的免疫抑制劑治療組合之間皆未顯示統計上顯著差異。安全性方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab，化療最差。

PD-L1 表現量次族群分析方面，PD-L1 $\geq 50\%$ 的分析結果，PFS 以合併 pembrolizumab，化療和合併 atezolizumab，化療±bevacizumab 較佳，優於單用 pembrolizumab 或 atezolizumab，OS 在免疫抑制劑治療組合間皆無統計上顯著差異，以 PFS 和 OS 皆以化療最差。

(2) 臨床試驗 Impower 150

IMpower 150 是一項第 III 期開放作業的隨機對照試驗，旨在評估合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 治療轉移性非鱗狀且未曾接受過化療非小細胞肺癌的療效和安全性。

期中分析時，ITT-WT 病人中 ABCP 組追蹤時間中位數為 15.4 個月，BCP 組 15.5 個月，兩組共有 517/692 (74.7%) 位病人疾病惡化或死亡。主要療效指標 PFS 中位數在 ABCP 組統計上顯著較長(8.3 個月 vs 6.8 個月；風險比 0.62；95%CI 0.52 to 0.74； $p < 0.001$)。OS 中位數的期中分析結果顯示，ABCP 組 OS 中位數為 19.2 個月 (95%CI 17.0 to 23.8)，BCP 組為 14.7 個月 (95%CI 13.3 to 16.9)，兩組具統計顯著差異 (風險比為 0.78[95%CI 0.64 to 0.96])；最終分析時追蹤時間中位數 32.4 個月時，ITT-WT 病人 ABCP 組相較於 BCP 組有統計上顯著較長的 OS 中位數 (19.5 個月 vs 14.7 個月)，與期中分析結果一致。依 PD-L1 表現量的次族群追蹤分析結果，顯示 PD-L1 表現量介於 1 和 50% 之間，ABCP 組及 ACP 組相較於 BCP 組皆能統計上顯著延長 OS。

安全性方面，合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 在第 3 至 5 級不良事件、治療相關嚴重不良事件、因不良事件停藥、中斷治療或調整劑量的比例皆相較合併 atezolizumab, carboplatin, paclitaxel 或合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 高。

4. 醫療倫理

無系統性搜尋文獻可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告以下摘述蘇格蘭 SMC 於評估報告中病友團體意見供參。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (1) 轉移性非小細胞肺癌是一種極具破壞性且會縮短壽命的疾病，對病人造成嚴重的心理影響。
- (2) 轉移性非小細胞肺癌病人治療仍具有未滿足醫療需求，在蘇格蘭 SMC 審議時的治療選擇僅有化療，尚無免疫治療。
- (3) 若合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 能延長疾病無惡化存活期，即病人有更長時間不會有進一步症狀，也可能有心理方面的益處並改善病人生活品質。
- (4) 合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 可能增加病人到院治療時間。
- (5) 合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 治療現在臨床實務上不是標準治療，需同時考量治療的複雜程度，也需要留意更多的不良事件，而此治療造成的多數不良事件在臨床上屬於可處理範圍。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一). 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 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以了解主要醫療科技評估組織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)	至 2024 年 12 月 19 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)於 2019 年 10 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

1. CDA-AMC(加拿大)

至 2024 年 12 月 19 日止，未查獲與本次擴增給付範圍相同之醫療科技評估報告。

2. PBAC(澳洲)[6]

澳洲 PBAC 於 2019 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，建議將 atezolizumab 合併 bevacizumab 及 platinum doublet chemotherapy(PDC)列入第 100 條(化療高效資金-公立和私立醫院)(Efficient Funding of Chemotherapy-Public and Private Hospital)授權要求清單，用於第四期非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)的一線治療。

廠商針對 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型與突變型兩族群提出不同建議給付範圍，提交的文件中包含三個族群的模型：EGFR/ALK 腫瘤基因原生型、EGFR/ALK 腫瘤基因突變型、包含以上兩族群並反映 IMPower150 試驗的 ITT 族群。以下主要摘錄與 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型族群相關之評估部分內容。

廠商基於隨機分派試驗的間接比較結果提交一份成本效用分析，該文件呈現分步驟的經濟評估(steped economic evaluation)，效益指標為生命年(LY)與經健

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

康生活品質校正生命年(QALY)，採分割存活世代分析(partition survival cohort analysis)，模型包含無惡化、惡化與死亡三種健康狀態，評估時間 7.5 年，週期為 1 週，介入策略為 atezolizumab + bevacizumab + PDC，比較策略為 PDC。PBAC 針對經濟模型的評估意見如下：

- PBAC 同意 ESC 的意見，認為廠商提出的經濟模型中，整體存活率(overall survival, OS)應在 7.5 年時收斂，並從第 5 年開始收斂；PBAC 並指出，模型中關鍵的不確定性來自於治療效果以及疾病惡化後繼續使用免疫療法病人的比例。
- PBAC 指出，PBAC 會議前的回應中曾提及，當 atezolizumab、bevacizumab 與 PDC 併用(四合一療法)時，atezolizumab 的藥價回饋方案使得遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)介於 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間；整體而言，PBAC 認為儘管具不確定性，但此數值是合理的且與先前在考量列入相近的 NSCLC 藥物是一致的，並認為四合一療法(atezolizumab+bevacizumab+PDC)的治療成本不應超過任何第四期非鱗狀非小細胞肺癌病人單獨使用 pembrolizumab 治療的成本。
- PBAC 認為提交文件中的使用率具高度不確定性，PD-L1 $\geq$ 50%以及更廣泛的 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型族群的使用率皆可能被低估。
- PBAC 認為使用率和財務影響具不確定性，需要在現有的 NSCLC 免疫療法風險分擔管理以及預算上限內進行管理。委員會認為，四合一療法納入後患者數量將適度(modest)增加，不太可能需要修訂目前 NSCLC 的風險分擔方案，因為目前的支出比這些上限設立時所預期的還要低 30%至 40%。廠商有針對 atezolizumab 及合併使用的 bevacizumab 提出還款方案。

3. NICE(英國)[7]

英國的 NICE 於 2019 年 6 月公告一份醫療科技評估報告，建議將 atezolizumab、bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel 合併用於治療轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的成人病患，病人需滿足以下條件：

- 在轉移階段不曾接受過治療且 PD-L1 表現量需介於 0%至 49%之間。
- EGFR/ALK 腫瘤基因突變型的病人需先接受過標靶治療且治療失敗。
- 治療期間失去臨床效益(針對 atezolizumab)時、疾病惡化後或治療滿 2 年時需停止治療。
- 廠商針對 atezolizumab 及 bevacizumab 提供商業協議。

廠商提交一個三階段存活分割模型以估計成本效益，介入策略為 atezolizumab 合併 bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel(四合一療法)，比較策略為 pemetrexed

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

合併 carboplatin 或 cisplatin 治療(有或無 pemetrexed 作為維持治療)。模型分為惡化前、惡化後及死亡三種健康狀態，病人的健康狀態可由惡化前轉移至惡化後或死亡，亦可能由惡化後轉移至死亡。NICE 針對經濟模型的評估意見摘錄如下：

- ERG 同意廠商提交的模型結構，廠商以 IMPower150 試驗的結果模擬接受四合一療法病人的整體存活率(overall survival, OS)及無惡化存活率(progression-free survival, PFS)，針對 ITT 族群、PD-L1 表現小於 50%以及 EGFR/ALK 腫瘤基因突變族群分別建構 OS 曲線，將間接比較的相對風險比應用於四合一療法，以估算比較策略的 OS 及 PFS。委員會認為四合一療法的模型結構和存活曲線建模方法是可接受且適合決策的。
- 委員會認為，廠商使用排除 PARAMOUNT 試驗的 ITT 網絡統合分析結果是適合納入模型的。
- 分別使用指數和 Weibull 函數外推介入策略與比較策略整體存活率是合適的。
- 模型中針對 EGFR/ALK 腫瘤基因突變型次族群的五年整體存活率不可信。
- 模型中假設病人至多接受兩年的治療是可接受的。
- 假設四合一療法具有長期治療效應是合理的。
- 假設所有人都接受後續治療是不恰當的；針對 pemetrexed 組合的後續治療所假設的分布函數不適合進行決策。
- 模型納入與治療相關不良事件的負效用值是合理的。
- 廠商對 bevacizumab 價格提供新的折扣方案，且在使用 pemetrexed 合併含鉑化療的後續治療僅納入免疫療法。委員會考慮廠商調整模型後針對 ITT 族群的基本分析 ICER 值低於 50,000 英鎊/QALY，調整內容包含假設 46.6%病人接受後續治療，商業協議以及病人可近性方案的折扣率(保密)，認為廠商的基本分析適合用於決策。
- 委員會認為轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人的預期壽命通常少於 24 個月，四合一療法可延長病人壽命至少 3 個月且符合末期治療的標準。

4. SMC(蘇格蘭)[8]

蘇格蘭的 SMC 在 2019 年 10 月公告一份醫療科技評估報告，由於廠商未能提交足夠穩健的臨床和經濟分析，在考慮末期治療藥物流程後，不建議 atezolizumab 用於 NHSScotland。

廠商提交一份成本效用分析，比較 atezolizumab 許可治療組合與 pemetrexed 含鉑化療併用(有無 pemetrexed 的維持治療)，評估 atezolizumab 合併 bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel(四合一療法)用於治療 PD-L1 低表現量的次族群(陰性或

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

TPS 介於 0%至 49%)，及/或 EGFR/ALK 腫瘤基因突變且先前使用過標靶治療藥物的次族群病人。採用三階段分割存活模型，模型中分為無惡化、惡化後及死亡三種健康狀態，評估期間 20 年，假設病人最長治療 2 年，基本分析中假設治療效益最長可維持 5 年，進入模型年齡為 63 歲，平均體表面積 1.81 平方公尺，體重 71.9 公斤。成本包含藥物獲取與管理成本，後續治療、疾病監測與管理成本，不良事件及臨終照護成本。基本分析假設病人惡化後接受後續治療的比例相等，後續治療藥物組成取決於初始治療藥物，四合一療法組的後續治療藥物為 docetaxel，使用 pemetrexed 合併含鉑化療藥物組的後續治療藥物為 nivolumab(25%)及 pembrolizumab(55%)和 docetaxel(20%)。監測和疾病管理成本基於 NICE 指引和之前的技術評估報告。廠商同時針對 atezolizumab 及 bevacizumab 提交病人可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)，經評估可在 NHSScotland 實施。由於後續治療組成各異，這些折扣可能影響成本效益分析，由於為商業保密協議故無法呈現相關結果。

在不考慮病人可近性方案之下，基本分析結果顯示針對 PD-L1 表現量低的次族群，ICER 為 17,995 英鎊/QALY，針對 EGFR/ALK 腫瘤基因突變且先前接受過標靶治療且失敗的次族群，ICER 為 23,528 英鎊/QALY。

SMC 認為廠商的分析具有以下限制：間接比較存在許多疑慮，尤其整體存活率的估計具高度不確定性(估計值之信賴區間包含 1)；敏感度分析的結果顯示 ICER 值對預測的整體存活率敏感；經濟分析基於 IMPower150 試驗的次族群，雖然有預先指定，但 EGFR/ALK 基因突變次族群的人數少。在考慮所有可獲得的證據、病人與臨床醫師參與(Patient and Clinician Engagement, PACE)過程及 SMC 的修正後，委員會無法接受 atezolizumab 在 NHSScotland 使用。

5. 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)、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：轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，EGFR/ALK 腫瘤基因原生型且於轉移階段未接受過一線治療的病人
------------	---

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	排除條件：無
Intervention	Atezolizumab+bevacizumab+carboplatin+paclitaxel
Comparator	化學治療、單用 pembrolizumab 或 atezolizumab
Outcome	成本效益分析、成本效用分析
Study design	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 12 月 19 日止，以”non-squamous non-small cell lung cancer”、“atezolizumab”、“bevacizumab”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

共搜尋到 65 篇文獻(含重複文獻)，經逐筆文獻標題及摘要閱讀並排除無法取得全文之文獻後，僅 1 篇符合主題 PICOS。

Cost-effectiveness of Atezolizumab combination therapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer in the United States [18]

作者建構微模擬模型(microsimulation model)，評估在美國使用 atezolizumab 合併 bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel(ABCP)治療轉移性非鱗狀非小細胞肺癌作為一線治療的成本效益。基本分析一有兩種策略，分別為 atezolizumab 合併 bevacizumab、carboplatin、paclitaxel(ABCP)，以及 bevacizumab 合併 carboplatin、paclitaxel(BCP)用於一線治療，病人進入模型時皆處於無惡化期，可轉移至惡化或死亡狀態，週期為 1 個月，成本與效用折現率均為 3%。作者利用 IMPower150 試驗(ABCP 與 BCP)及 KEYNOTE-189 試驗(pembrolizumab+ pemetrexed+platinum 及 pemetrexed+platinum)執行一項間接比較。基本分析二共有四種策略，包含 ABCP、BCP、pemetrexed+platinum、pembrolizumab+pemetrexed+platinum。採美國健康照護部分(US health care setor)觀點，每個治療組合模擬 1 百萬人。

基本分析一的結果顯示，BCP 組的平均每人成本為 112,551 美元(95% CI, 112,450 to 112,653)，經健康生活品質校正生命年為 1.48 QALYs(95% , 1.47 to 1.48)；ABCP 組的平均每人成本為 244,166 美元 (95%CI, 243,864 to 244,468)，經健康生活品質校正生命年為 2.13 QALYs (95% , 2.12 to 2.13)，兩策略相比之 ICER 為 201,676 美元/QALY gained (95% CI, 198,105 to 205,355)。基本分析二的結果顯示，pembrolizumab 治療組合的每人平均成本為 226,282 美元(95% CI, 226,007 to 226,557)，經健康生活品質校正生命年 2.45 QALYs (95% CI, 2.44 to 2.46)，pembrolizumab 治療組合優於 ABCP，若與 BCP 相比，ICER 為 116,698 美元/QALY

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

gained (95% CI, 115,088 to 118,342)，若與 pemetrexed+platinum 相比，ICER 為 106,792 美元/QALY gained (95% CI, 105,779 to 107,820)。當願付費閾值為 10 萬美元/QALY gained 時，ABCP 作為一線治療不具成本效益。

(二). 財務影響

建議者之財務影響推估

建議者建議擴增本品之健保給付條件，限 atezolizumab (Tecentriq®)與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用(以下簡稱 ABCP)至多使用 6 個療程，接續 atezolizumab 與 bevacizumab 或 atezolizumab 單用治療，用於轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的第一線用藥，認為將取代目前健保已給付之單用免疫療法與化學治療，預估未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數在第一年約 1,460 人至第五年約 1,670 人，本品年度藥費在第一年約 23.5 億元至第五年約 26.8 億元，對健保財務影響在第一年約 13.9 億元至第五年約 16.0 億元。建議者財務影響分析之假設及推算過程如下：

1. 臨床地位

取代關係。建議者假設本品將取代現有之第一線單用免疫療法與 pemetrexed 合併含鉑化療，並減少第三線的單用免疫療法。

2. 目標族群人數

- (1). 新診斷及復發 NSCLC 病人：建議者參考第 64 次(112 年 10 月)全民健康保險藥物支付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分(以下簡稱藥品共擬會議)會議資料中「Keytruda 與化療併用，作為轉移性不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」一案之健保署財務評估，利用 2024 年至 2028 年新診斷與復發之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人且符合 IO 給付條件之 pembrolizumab 使用人數，以複合成長率估算未來五年(2026 年 2030 年)使用人數，第一年約 1,140 人至第五年約 1,300 人，再依該資料假設 PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ 病人數占比 78%，據此反推不限制 PD-L1 表現量之病人數(第一線目標治療人數)，第一年約 1,460 人至第五年約 1,670 人。
- (2). 現行給付免疫抑制劑第三線治療人數：建議者認為目前接受第三線免疫抑制劑病人，在本品擴增給付於第一線後，由於不限制 PD-L1 表現量，故於第一線即可使用免疫抑制劑。建議者參考健保署公告之癌症免疫新藥續用或結案回報情形(以下簡稱癌症免疫新藥回報情形)，自 2019 年 4 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日統計資料顯示，4 年內共 374 位 NSCLC 病人接受第三線免疫抑制劑治療，據此回推每年平均 94 人接受第三線免疫抑制劑。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

3. ABCP 使用人數

建議者假設新診斷及復發 NSCLC 病人將全數轉換使用第一線 ABCP，第一年約 1,460 人至第五年約 1,670 人。

4. 原情境年度藥費

(1). 接受第一線治療之新診斷及復發病人

建議者參考健保署公告之癌症免疫新藥回報情形，自 2019 年 4 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日期間，4 年共 1,060 位 NSCLC 病人使用一線免疫療法，據此假設每年有 265 位病人單用免疫抑制劑作為一線治療，並假設其餘病人(第一年約 1,190 人至第五年約 1,400 人)皆使用化學治療。

- 單用免疫療法藥費：建議者假設單用免疫抑制劑病人皆使用 Keytruda®(pembrolizumab)，建議者宣稱依 Impower150 試驗假設每療程(21 天)使用 200mg，藥品單價依健保支付價計算，每療程藥費約 9.87 萬元，無惡化存活期則依癌症免疫新藥回報情形(2019 年 4 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日)假設為 5.6 個月，一個月以 4 週計算約接受 7.5 個療程，每人藥費約 73.67 萬元，第一線免疫療法年度藥費約 1.95 億元。
- 化學治療藥費：建議者參考第 67 次藥品共擬會議資料(Gavreto®用於 RET 融合陽性之 NSCLC)，假設 pemetrexed 合併 cisplatin 之每人年藥費約 59.80 萬元(用藥 9.2 個月，體表面積以 1.64m² 計算)，化療藥費在第一年約 7.13 億元至第五年約 8.38 億元。

(2). 現行給付免疫抑制劑第三線治療病人

建議者參考健保署公告之癌症免疫新藥回報情形，自 2019 年 4 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日期間，4 年共 374 位 NSCLC 病人使用三線免疫抑制劑治療，據此假設每年有 94 位病人以免疫抑制劑作為三線治療且無惡化存活期 4.2 個月，每月以 4 週計算約接受 5.6 個療程。建議者宣稱依 Impower150[16]試驗假設每療程(21 天)使用 200mg，藥品單價依健保支付價計算，每療程藥費約 9.87 萬元，每人藥費約 55.25 萬元，第三線免疫療法年度藥費約 0.52 億元。。

綜上，新診斷及復發病人之原情境年度藥費在第一年約 9.08 億元至第五年約 10.33 億元，現行給付免疫抑制劑三線治療藥費每年約 0.52 億元，總計原情境藥費在第一年約 9.60 億元至第五年約 10.85 億元。

5. 新情境年度藥費

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(1). 接受第一線治療之新診斷及復發病人

建議者假設擴增給付後，新診斷及復發病人將全數使用 ABCP 作為一線治療。建議者參考 IMpower150 試驗[16]中 ABCP 組用法用量與各藥品療程中位數、健保支付價，假設病人體重 60 公斤、體表面積 1.6 平方公尺，分別估算 atezolizumab、bevacizumab、carboplatin 及 paclitaxel 藥費。

- Atezolizumab：每 21 天的第 1 天靜脈給藥 1200mg，每療程(21 天)藥費約 8.3 萬元，12 個療程(8.2 月)的藥費約 99.9 萬元。
- Bevacizumab：每 21 天給藥 15mg/kg，每療程使用 900mg，以 Avastin®健保支付價計算療程藥費約 5.8 萬元，10 個療程的藥費約 58.1 萬元。
- Carboplatin：每 21 天給藥 6mg/mL/min，假設每次給藥 650mg(450mg 包裝一瓶及 150 包裝 2 瓶)，療程藥費約 0.51 萬元，3 個療程的藥費約 1.5 萬元。
- Paclitaxel：每 21 天給藥 175mg/m²，每療程使用 280mg(30mg 包裝 10 瓶)，療程藥費約 0.48 萬元，3 個療程的藥費約 1.4 萬元。

綜上，ABCP 組合每人年藥費約 160.9 萬元，年度藥費在第一年約 23.46 億元至第五年約 26.82 億元。

(2). 現行給付免疫抑制劑第三線治療病人

由於建議者設定所有病人將全數使用第一線 ABCP，不會再接受第三線免疫治療，故未計算此部分病人之藥費。

6. 財務影響

以新情境藥費扣除原情境藥費後即為財務影響，第一年約 13.86 億元至第五年約 15.97 億元。

本報告之評論及校正

1. 臨床地位

在 EGFR/ALK/ROS 腫瘤基因原生型之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人的一線治療部分，依據現行健保給付規定，若病人 PD-L1 表現量≥50%且體能良好(ECOG≤1)、心肺肝腎功能合乎給付規定加上不適合使用化學治療，則可申請給付單用免疫抑制劑 Keytruda® (pembrolizumab)或 Tecentriq® (atezolizumab)，其餘病人則接受化學治療。本報告認為建議者假設屬於取代關係應屬合理，惟對於所取代之化學治療組合則認為可能除建議者假設之 pemetrexed 合併 cisplatin 外，尚

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

可能取代其他化學治療組合。

2. 目標族群人數

(1). 接受第一線治療之新診斷及復發病人

建議者參考第 64 次藥品共擬會議資料之健保署財務評估 預估不限制 PD-L1 表現量之病人數(第一線目標治療人數)。經檢視，建議者所引用之數據乃以 2015 年至 2019 年癌症登記年報及文獻復發率估算 2024 年至 2028 年新發及復發第四期 NSCLC 病人數，假設 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型病人比例(40%)、接受一線治療比例(90%)、接受 PD-L1 檢測且有報告比例(90%)、符合 ECOG $\leq$ 1 比例(95%)、符合心肺肝腎功能條件比例(70%)、非鱗狀占整體 NSCLC 比例(84.4%)、PD-L1 表現量 $\geq$ 50%比例(78%)及該藥品預估市占率後，推估得到每年使用該藥品預估人數；建議者未考慮引用資料中之市佔率非 100%，故有低估人數的情形。

本報告參考 2024 年 8 月 14 日完成之「吉舒達注射劑 (Keygruda Injection) 醫療科技評估報告」中估算新診斷及復發病人數之方法，即參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報中 NSCLC 第 I 至 IV 期病人數，以複合成長率 4.96%(中推估值)推估未來五年(2026 年至 2030 年)NSCLC 人數為第一年約 1.80 萬人至第五年約 2.19 萬人，再以各期別五年平均比例估算未來五年各期別人數，依該份評估報告之參數調降符合 ECOG $\leq$ 1 病人比例(90%)並調高非鱗狀占整體 NSCLC 比例為 88%，其餘參數皆同建議者假設，經本報告調整後，推估不限制 PD-L1 表現量之病人數(第一線目標治療人數)在第一年約 1,980 人至第五年約 2,400 人。

(2). 現行給付免疫治療第三線治療人數：依據建議者之建議給付條件，擴增給付後，ECOG 及心肺肝腎符合條件之病人，除了不限制 PD-L1 表現量外，不論病人是否適合接受化學治療皆可使用 ABCP 作為一線治療。針對可能減少的三線使用免疫治療人數，考慮到近期有相關給付修訂之討論，故接受三線免疫治療對象及藥費皆具不確定性，故本報告暫不將此部分納入計算。

3. ABCP 使用人數

建議者假設擴增給付後病人將全數轉換使用 ABCP。本報告諮詢臨床專家，預期擴增給付後，目前 PD-L1 表現量 $\geq$ 50%且目前單用免疫抑制劑的病人不會轉換為 ABCP，但 ECOG 分數及心肺肝腎功能符合免疫治療給付條件但可以接受化療者目前只能使用化療，故使用化療的病人以及 PD-L1 表現量 $<$ 50%的病人，未來將全數轉換使用 ABCP 作為一線治療。由於轉換使用率具不確定性，故此處暫依建議者假設擴增給付後，目標族群將全數使用 ABCP，第一年約 1,980 人至第五年約 2,400 人。後續將參考專家意見進行情境分析，假設 PD-L1 表現量 $\geq$ 50%

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

且目前單用免疫抑制劑的病人不會轉換為 ABCP。

4. 原情境年度藥費

建議者參考健保署公告之癌症免疫新藥回報情形，假設每年有 265 位病人單用免疫抑制劑作為一線治療。經本報告查驗，建議者引用之數據為「經核定用藥且追蹤超過 6 個月者」，其中並包含非屬本次擴增給付對象之鱗狀 NSCLC 病人。本報告參考歷次公告之癌症免疫新藥回報情形中申請使用 NSCLC 第一線治療人數，2021 年 3 月 31 日至 2024 年 3 月 31 日期間平均每年新增 393 名 NSCLC 病人申請使用一線免疫抑制劑，假設非鱗狀病人占 88%且年成長率 4.96%後重新估算，未來五年 PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ 且單用免疫抑制劑治療病人在第一年約 380 人至第五年約 460 人，雖符合目前免疫抑制劑給付條件但適合使用化學治療的病人以及 PD-L1 表現量 $\leq 50\%$ 病人且 ECOG ≤ 1 、心肺肝腎功能符合免疫抑制劑給付條件病人在第一年約 1,600 人至第五年約 1,940 人。

- 單用免疫治療藥費：建議者每療程使用量(200mg)來源應為 KEYNOTE-189 試驗[19]而非建議者宣稱之 IMPower150 試驗[16]，另調整一個月以 30 天計算共約接受 8 個療程，另參考 2017 年至 2020 年國民營養變遷調查[20]調整體重為 65.5 公斤，體表面積為 1.7 平方公尺，其餘參數參考建議者假設，經調整後，每人藥費約 78.93 萬元，第一年藥費約 3.00 億元至第五年約 3.65 億元。
- 化學治療藥費：本報告認為建議者假設一線化學治療為 pemetrexed 合併鉑類化療應屬合理，惟建議者估算之一線化學治療取代藥費僅納入相對高價之 pemetrexed 合併化學治療，且假設用藥時間 9.2 個月，高於擴增給付後 ABCP 治療組合中的用藥時間(8.2 個月)可能低估財務影響。故本報告參考 2024 年 8 月 14 日完成之「吉舒達注射劑 (Keygruda Injection)醫療科技評估報告」中之估算方法，即依據健保資料庫分析結果中轉移性非鱗狀 NSCLC 病人一線化學治療選項之市占率，除建議者假設之 pemetrexed 合併 platinum 外同時納入 docetaxel 合併 platinum，paclitaxel 合併 platinum 等化學治療，使用時間諮詢臨床醫師，加權估算化學治療人年藥費約 29 萬元，調整後第一年化學治療藥費約 4.60 億元至第五年約 5.59 億元。

總計原情境藥費在第一年約 7.61 億元至第五年約 9.23 億元。

5. 新情境年度藥費

參考建議者假設，擴增給付後目標族群病人將全數轉換使用 ABCP 作為一線治療，本報告參考國民營養變遷調查報告[20]，調整病人體重及體表面積，療

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

程使用量以平均值計算，其餘參數參考建議者假設。經調整後，atezolizumab 療程藥費約 8.3 萬元，12 個療程的藥費約 99.9 萬元；bevacizumab 療程藥費約 6.3 萬元，10 個療程的藥費約 63.4 萬元；carboplatin 療程藥費約 0.4 萬元，3 個療程的藥費約 1.1 萬元；paclitaxel 療程藥費約 0.5 萬元，3 個療程的藥費約 1.4 萬元。ABCP 每療程藥費約 15.5 萬元，每人年藥費約 165.8 萬元。推估新情境年度藥費在第一年約 32.78 億元至第五年約 39.79 億元。

6. 財務影響

以新情境藥費扣除原情境藥費後即為財務影響，第一年約 25.17 億元至第五年約 30.55 億元。

7. 情境分析

本報告參考專家意見，假設擴增給付後，PD-L1 表現量 $\geq 50\%$ 且申請通過單用免疫抑制劑的病人將維持單用不受影響，但未能通過單用免疫抑制劑申請以及因 PD-L1 表現量 $< 50\%$ 而使用化學治療的病人將全數轉換使用 ABCP 治療。未來五年使用 ABCP 治療人數在第一年約 1,600 人至第五年約 1,940 人，原情境年度藥費在第一年約 7.61 億元至第五年約 9.23 億元，新情境年度藥費在第一年約 29.48 億元至第五年約 35.77 億元，財務影響在第一年約 21.87 億元至第五年約 26.54 億元。

建議者與查驗中心之五年財務影響評估結果整理如下表九，評估結果之差異主要來自第一線目標族群人數估算方式及被取代化療藥費之差異。建議者參考過去藥品共擬會議資料，該資料以較舊之癌症登記資料(複合成長率 3.39%)估算申請該項藥品之用藥病人數，而非目標族群人數，有低估之虞，本報告調整使用較新的癌症登記資料(複合成長率 4.96%)估算得到較多之目標族群人數，使得 ABCP 治療組合年度藥費高於建議者預估結果。此外，建議者假設原情境中，一線化學治療乃計算相對高價之 pemetrexed 合併化學治療，且假設用藥時間 9.2 個月，高於擴增給付後 ABCP 治療組合中的用藥時間(8.2 個月)；本報告依據健保資料庫分析結果及專家意見，除建議者假設之 pemetrexed 合併 platinum 外同時納入 docetaxel 合併 platinum，paclitaxel 合併 platinum 等化學治療，並調整各藥品組合使用時間，重新估算後每人年被取代化療藥費低於建議者預估結果(約 29 萬元 vs. 59.8 萬元)，使得被取代藥費低於建議者預估結果，故調整後之財務影響較建議者高(25.17 億元至 30.55 億元 vs. 13.86 億元至 15.97 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

表九、建議者與查驗中心五年財務影響評估結果

項目		目標族群人數	ABCP 用藥 人數	ABCP 年度藥費 (億元)	原情境藥費 (億元)	新情境藥費 (億元)	財務影響 (億元)
建議者	基本分析	1,460 to 1,670	1,460 to 1,670	23.46 to 26.82	9.60 to 10.85	23.46 to 26.82	13.86 to 15.97
查驗中心	基本分析	1,980 to 2,400	1,980 to 2,400	32.78 to 39.79	7.61 to 9.23	32.78 to 39.79	25.17 to 30.55
	情境分析	1,980 to 2,400	1,600 to 1,940	26.47 to 32.13	7.61 to 9.23	29.48 to 35.77	21.89 to 26.54

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本案經2025年2月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議擴增健保給付範圍。本報告以2024年4月14日所查詢之健保藥品支付價更新財務影響，預估本品擴增給付後之ABCP藥費在第一年約31.25億元至第五年約37.92億元，財務影響為第一年約23.66億元至第五年約28.71億元。

參考資料

1. Non-Small Cell Lung Cancer Version 11.2024. National Comprehensive Cancer Network. Published 2024. Accessed Dec 3, 2024.
2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2023; 34(4): 358-376.
3. WHO ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Dec 3, 2024.
4. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed Dec 3, 2024.
5. 藥品給付規定（1131122 版）. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/lp-2466-1.html>. Published 2024. Accessed Dec 3, 2024.
6. Public Summary Document – Atezolizumab and Bevacizumab Australia Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2019. Accessed Dec 3, 2024.
7. Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. www.nice.org.uk/guidance/ta584. Published 2019. Accessed Dec 3, 2024.
8. atezolizumab 1,200mg concentrate for solution for infusion (Tecentriq®)[SMC2208]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2208/>. Published 2017. Accessed Dec 3, 2024.
9. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019; 134: 127-140.
10. Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): A

- systematic review and network meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2019; 11(7): 2899-2912.
11. Liu T, Wu S, Fang W, et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18(4): e0283719.
 12. Shao T, Zhao M, Liang L, Tang W. A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 948597.
 13. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100465.
 14. Wenfan F, Manman X, Xingyuan S, Zeyong J, Jian Z, Lu D. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023; 14: 20406223231189224.
 15. Zhang X, Xu Q, Yu X, et al. What Is Long-Term Survival and Which First-Line Immunotherapy Brings Long-Term Survival for Advanced Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis Based on Integrated Analysis. *Frontiers in Immunology* 2022; 13.
 16. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(24): 2288-2301.
 17. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(11): 1909-1924.
 18. Criss SD, Mooradian MJ, Watson TR, Gainor JF, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Atezolizumab Combination Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2019; 2(9): e1911952.

19. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1992-1998.
20. 潘文涵. 民國 106-109 年度國民營養健康狀況變遷調查; 2021

附錄

附錄一、NCCN 臨床指引建議治療 (Version 11.2024 to October 15, 2024)

PD-L1 表現量	NCCN 指引建議 無特殊基因突變之非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥
≥ 50%	PS 0-2 <u>推薦治療</u> • Pembrolizumab (category 1) • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) • Atezolizumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc (category 1) • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <u>其他治療</u> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab (category 1) • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B) • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B) • Nivolumab + ipilimumab (category 1) <u>第一線之後的維持治療</u> • Pembrolizumab (category 1) • Pembrolizumab + pemetrexed (category 1) • Atezolizumab and bevacizumab (category 1) • Atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc (category 1) • Cemiplimab-rwlc ± pemetrexed (category 1) • Durvalumab ± pemetrexed
1–49%	PS 0-2 <u>推薦治療</u> • (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) <u>其他治療</u> • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab (category 1) • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Nivolumab + ipilimumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1) • Pembrolizumab (category 2B) <u>第一線之後的維持治療</u> • Pembrolizumab (category 2B) • Pembrolizumab + pemetrexed (category 1) • Atezolizumab and bevacizumab (category 1) • Atezolizumab • Nivolumab + ipilimumab (category 1) • Cemiplimab-rwlc ± pemetrexed (category 1) • Durvalumab ± pemetrexed
< 1%	<u>適用 PD-1 or PD-L1 抑制劑病人</u> <u>推薦治療</u> • Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexede (category 1)

	• Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexede (category 1) • Cemiplimab-rwlc/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1) <u>其他治療</u> • Atezolizumab /carboplatin /paclitaxel /bevacizumab (category 1) • Atezolizumab /carboplatin/albumin-bound paclitaxel • Nivolumab/ipilimumab • Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed /(carboplatin or cisplatin) (category 1) • Cemiplimab-rwlc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin) (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1) • Tremelimumab-actl/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/pemetrexed (category 1) 不適用 PD-1 or PD-L1 抑制劑病人 • Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1) • Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed • Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed • <u>Carboplatin-combination therapy</u> (category 1) Combination options include: albumin-bound paclitaxel, docetaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel, or pemetrexed • <u>Cisplatin-combination therapy</u> (category 1) Combinations options include: docetaxel, etoposide, gemcitabine, paclitaxel or pemetrexed • Gemcitabine/docetaxel (category 1) • Gemcitabine/vinorelbine (category 1)
--	---

附錄二、本案相關現行給付規定（2024 年 11 月 22 日版）

9.2. Carboplatin（如 Paraplatin；Carboplatin inj）：(112/12/1)限

1. 卵巢癌患者。
2. 腎功能不佳($CCr < 60$)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
3. 與 pembrolizumab 及 paclitaxel 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. 與 atezolizumab 及 etoposide 併用於擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者時，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1)

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。

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)

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)

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(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(106/11/1)。

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。
- 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、113/6/1、113/9/1)
- 5.晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(限使用 Avastin、Vegzelma): (113/3/1、113/6/1、113/9/1)
 - (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皮生長因子受體(EGFR) Exon 21 L858R 活化性突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。
 - 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。
- 9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab; nivolumab; pembrolizumab; avelumab; ipilimumab 製劑): (108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1)
1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：
 - (1)黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
 - (2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)
 - I.不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。
 - III.先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。
 - (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：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)
- I.不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。
 - III.限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解 (PR) 或疾病呈穩定狀態者(SD)之無法手術切除局部晚期(stage III)或轉移性泌尿道上皮癌(stage IV)成人患者之維持療法。(112/10/1)
- (5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)
- I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)
 - II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1)
 - III.本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1)
- (6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)
- (7)晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)之成人患者。
- (8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
- I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
 - II.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。
 - III.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)
 - IV.未曾進行肝臟移植。
 - V.於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)
- (9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人患者。(109/6/1)
- (10)食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120mg 規格量品項用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌病人。(113/4/1、113/6/1)
- 2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下

列患者：(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):

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

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

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

II.須排除有以下任一情形：

i.曾接受器官移植。

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。

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

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

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

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

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

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

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

3.使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG ≤ 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 <60 U/L 及 GPT <60 U/L，且 T-bilirubin <1.5 mg/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 >30 mL/min/1.73m² 且 <60 mL/min/1.73m²。

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m²。

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

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

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

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	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 ≥ 50%	本藥品尚未給 付於此適應症	TC ≥ 50%或 IC ≥ 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 ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 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 ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 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 於此適應症	本藥品尚未給 付於此適應症
泌尿道上皮癌第 一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給 付於此適應症	IC ≥ 5% (113 年 8 月 1 日前 審核同意符合續 用申請條件者)	本藥品尚未給 付於此適應症
泌尿道上皮癌第 二線用藥	CPS ≥ 10	TC ≥ 5%	IC ≥ 5% (113 年 8 月 1 日前 審核同意符合續 用申請條件者)	本藥品尚未給 付於此適應症
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 ≥ 25%或 IC ≥ 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(109 年 4 月 1 日前審核同意 符合續用申請條 件者)	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 (109 年 4 月 1 日 前審核同意符合 續用申請條件 者)	本藥品尚未給付 於此適應症	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
胃癌第一線用藥 (併用化療)	本藥品尚未給付 於此適應症	CPS $\geq$ 5	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給 付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付 於此適應症	TC $\geq$ 1%	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給 付於此適應症

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

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

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

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

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

(2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

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

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

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

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

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

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

I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

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

ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。

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

IV.未曾進行肝臟移植。

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

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

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

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

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):

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

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

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

II.須排除有以下任一情形：

i.曾接受器官移植。

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。

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

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

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

- (2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。
(112/12/1、113/4/1、113/8/1)
- (3)小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用至多使用 4 個療程，接續單用 atezolizumab 治療，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者。
(112/12/1、113/8/1)
- (4)惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型 (Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。(113/4/1、113/6/1)
- (5)胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌）：限以 nivolumab 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine(5-FU 或 capecitabine)及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。
(113/4/1、113/6/1)

3.使用條件：

- (1) 病人身體狀況良好(ECOG $\leq$ 1)。
- (2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：
- I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II
 - II.GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)
 - III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1)
 - i 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。
 - ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。
 - iii.泌尿道上皮癌維持治療（112/10/1）：eGFR>30mL/min/1.73m²。
 - iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。
- (3)病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	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適應症	本藥品尚未給付於此適應症
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% (113 年 8 月 1 日前 審核同意符合續 用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS $\geq$ 10	TC $\geq$ 5%	IC $\geq$ 5% (113 年 8 月 1 日前 審核同意符合續 用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症
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(109 年 4 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	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 (109 年 4 月 1 日前審核同意符合)	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

續用申請條件者)				
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
胃癌第一線用藥(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症	CPS $\geq$ 5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	TC $\geq$ 1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

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

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

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

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

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

I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附

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

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

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

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

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

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

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

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

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

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

VIII.其他佐證病歷資料。

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

I.有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

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

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

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

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

I.病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。

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

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

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

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

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

IV.其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

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

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

(3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

(109/4/1、109/11/1)

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

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

- I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)
 - II.生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)
 - III.病人身體狀況良好(ECOG $\leq$ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - IV.病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - V.先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E.治療紀錄。
 - VI.使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。
 - VII.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 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查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。
 - IV.用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。
- (9)申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)
- I.病人身體狀況良好(ECOG $\leq$ 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - II.以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - III.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - i.CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade $\geq$ 2 audiometric hearing loss
 - ii.CTCAE v4.0 grade $\geq$ 2 peripheral neuropathy
 - iii.CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

IV.其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

- (1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。
- (2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。
- (3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄三、療效評估搜尋策略

電子資料庫	日期	關鍵字	篇數
PubMed	2024/12/16	#1 ((non small cell lung cancer) OR (NSCLC)) AND (non squamous)	15,123
		#2 (atezolizumab) AND (bevacizumab)	1,221
		#3 #1 AND #2	41
		#4 #3, Study type: randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis	14
Embase	2024/12/16	#1 ((non small cell lung cancer) OR (NSCLC)) AND (nonsquamous)	36,894
		#2 (atezolizumab) AND (bevacizumab)	6,258
		#3 #1 AND #2	465
		#4 #3, Study type: randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis	115
Cochrane library	2024/12/16	#1 ((non small cell lung cancer) OR (NSCLC)) AND (non squamous)	496
		#2 (atezolizumab) AND (bevacizumab)	545
		#3 #1 AND #2, Study type: trials	23

附錄四、經濟文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
#1	Non-squamous non-small cell lung cancer	1,461
#2	Non-small cell lung cancer	121,200
#3	atezolizumab	4,063
#4	Tecentriq	4,071
#5	bevacizumab	24,895
#6	Avastin	25,090
#7	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	323,374
#8	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND #7	7
EMBASE (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
#1	Non-squamous non-small cell lung cancer	1
#2	Non-small cell lung cancer	203,009
#3	atezolizumab	20,730
#4	Tecentriq	532
#5	bevacizumab	83,647
#6	Avastin	11,311
#7	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	343,134
#8	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND #7	56
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 12 月 19 日止)		
#1	Non-squamous non-small cell lung cancer	0
#2	Non-small cell lung cancer	17,352
#3	atezolizumab	1,695
#4	Tecentriq	141
#5	bevacizumab	8,246
#6	Avastin	1,019
#7	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	36,437
#8	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND #7	2 皆非