

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 1200 mg/ 20 mL

學名：atezolizumab

事由：

1. 有關羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）重新提出之 atezolizumab 擴增給付用於擴散期小細胞肺癌第一線治療建議案補充資料，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 109 年 7 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）協助更新醫療科技評估。
2. 建議者本次提出給付條件限縮，更新之建議給付規定為「小細胞肺癌：atezolizumab 與 carboplatin 和 etoposide 併用，適用於無腦部或脊髓轉移之成人擴散期小細胞肺癌的第一線治療」。

完成時間：民國 109 年 08 月 19 日

評估結論

一、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

相比查驗中心於民國 109 年 4 月完成的醫療科技評估報告，本報告此次重新搜尋各主要醫療科技評估組織網站的結果，新尋獲 1 份英國 NICE 發佈的本案相關評估報告。

整體來說，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 大多認為 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 合併使用作為擴散期小細胞肺癌成年病人之第一線治療所帶來的整體存活期(中位數延長 2 個月, HR 0.70)及無惡化存活期(中位數延長 0.9 個月, HR 0.77)效益不大，且 IMpower133 試驗觀察到的 OS 效益之持續性具有不確定性。據此，加拿大 CADTH 並不建議給付，而澳洲 PBAC 及英國 NICE 則在廠商提出給付協議以改善成本效果後，始建議給付。

加拿大 CADTH	於民國 109 年 1 月公告不建議給付。
澳洲 PBAC	於民國 108 年 7 月會議決議不建議給付。 於民國 108 年 11 月會議決議建議給付。
英國 NICE	於民國 109 年 1 月初步決議為不建議給付。 於民國 109 年 7 月最終決議為建議給付。

(二) 相對療效與安全性

相比查驗中心於民國 109 年 4 月完成的醫療科技評估報告，本報告此次重新搜尋電子資料庫的結果，針對 atezolizumab 用於擴散期小細胞肺癌第一線治療的相對療

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

效與安全性評估，並未發現新發表的相關文獻，主要證據仍來自第三期隨機對照試驗 IMpower133，其呈現在 carboplatin, etoposide 合併治療下，加入 atezolizumab 或安慰劑做為擴散期小細胞肺癌成年病人第一線治療的結果。

本報告於此摘述 IMpower133 試驗與本案相關資訊，如試驗執行條件及針對有無「腦部轉移」進行的次族群分析結果，以供參考。

IMpower133 試驗之收納條件允許接受過治療的無症狀中樞系統轉移^a，並以有無腦部轉移作為隨機分派的分層因子之一。共納入 403 位病人，基於收納條件的限制，其中腦部轉移者僅占 9% (共 35 人)^b。次族群分析的結果顯示，在有腦部轉移的次族群中，整體存活期與無惡化存活期中位數於兩組間沒有顯著差異(OS HR 1.07, PFS HR 0.98)；由於試驗中納入的腦部轉移病人數少，且此分析為探索性分析，因此無法得出任何結論，仍需要更進一步的研究。另一方面，無腦部轉移之次族群研究結果(OS HR 0.68, PFS HR 0.75)則與主分析方向一致，詳如內文表二整理。

二、成本效益

澳洲 PBAC 及英國 NICE 是在降價或簽訂風險分攤協議的條件下建議收載 atezolizumab 與含鉑化療及 etoposide 合併用於擴散期小細胞肺癌。加拿大 CADTH 目前則因其推估之 atezolizumab, carboplatin, etoposide 合併治療 ICER 值為 474,333 加幣/QALY，不具成本效益，故不建議收載。

三、財務影響

- (一) 建議者推估 atezolizumab, carboplatin, etoposide 合併治療（以下簡稱本品治療組合）納入健保給付後未來五年（2020 年至 2024 年）使用本品人數為第一年約 251 人至第五年約 325 人，atezolizumab（以下簡稱本品）之年度藥費為第一年約 2 億 3,200 萬元至第五年約 3 億 100 萬元，本品治療組合之合計年度藥費為第一年約 2 億 3,900 萬元至第五年約 3 億 1,000 萬元，扣除取代藥費後的整體財務影響為第一年約 2 億 3,600 萬元至第五年約 3 億 600 萬元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮包含其推估之擴散期小細胞肺癌病人比例可能高估，且將評估年度設定為 2020 年至 2024 年可能與實際的給付時程不一致，造成用藥人數的低估。另外，有關無腦部或脊髓轉移之病人比例推估，考量有些病人可能是在開始接受治療後才發生轉移，但建議者未說明其參數推估是否有將此因素納入考量。
- (三) 本報告校正擴散期小細胞肺癌病人比例為 70%，並調整評估年度為 2021 年至

^a 轉移位置限為小腦幕上轉移(supratentorial metastases)及小腦轉移(cerebellar metastases)，排除中腦(midbrain)、橋腦(pons)、延腦(medulla)或脊髓(spinal cord)轉移。

^b 對此，參考歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)審查報告[8]之意見，此數值約為臨床實務中所見比例(15%)的一半。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2025 年，重新推估未來五年本品使用人數為第一年約 259 人至第五年約 336 人，本品之年度藥費為第一年約 2 億 4,000 萬元至第五年約 3 億 1,200 萬元，本品治療組合之合計年度藥費為第一年約 2 億 4,700 萬元至第五年約 3 億 2,100 萬元，扣除取代藥費後的整體財務影響為第一年約 2 億 4,500 萬元至第五年約 3 億 1,700 萬元。

- (四) 本報告另針對用藥時間及無腦部或脊髓轉移病人比例進行敏感度分析，當用藥時間推估由臨床試驗之治療時間中位數改為無惡化存活時間中位數時，用藥療程將由 7 個療程提高為 8 個療程，財務影響將提高為第一年約 2 億 7,900 萬元至第五年約 3 億 6,200 萬元；若病人無腦部或脊髓轉移病人比例由建議者推估之 67% 改為參考歐洲 EMA 報告所推估之 85% 時，財務影響將提高第一年約 3 億 1,000 萬元至第五年約 4 億 300 萬元。

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

本案評估主題為羅氏大藥廠股份有限公司(以下簡稱建議者)建議擴增 Tecentriq® (atezolizumab, 癌自禦注射劑, 以下簡稱本品)之健保給付適應症至「與 carboplatin 和 etoposide 併用, 適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)」^a。對此, 財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)已於首次接獲衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)委託後, 在 2020 年 4 月 17 日完成醫療科技評估報告 1 份。

本次由於建議者更新給付規定建議(如表一)與藥品給付協議方案, 因此, 健保署於 2020 年 7 月函請查驗中心協助更新醫療科技評估報告, 就其相對療效及財務衝擊提供相關評估意見, 以供後續研議參考。

表一、建議者於前次與本次建議擴增之本品健保給付規定對照表

本次建議擴增之本品健保給付規定	前次建議擴增之本品健保給付規定
與 carboplatin 和 etoposide 併用, 適用於無腦部或脊髓轉移之成人擴散期小細胞肺癌第一線治療。	與 carboplatin 和 etoposide 併用, 適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌。

二、療效評估

本報告將更新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於後, 以供參考。

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

於 2020 年 7 月 16 日, 在加拿大 CADTH^a、澳洲 PBAC^b及英國 NICE^c之公開網站再次進行搜尋的結果, 相比查驗中心於 2020 年 4 月 17 日完成的評估報告, 此次查獲英國 NICE 更新的本案相關評估報告, 摘述如後。

1. 英國 NICE

查驗中心於 2020 年 4 月完成的評估報告中, 摘述說明英國 NICE 於 2020 年 1 月發佈的評議諮詢文件(appraisal consultation document)中, 指出「暫不建議給付 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 合併用於未接受過治療的擴散期小細

^a CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫。

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

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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

胞肺癌(extensive stage-small cell lung cancers, ES-SCLC)成年病人」。

而此次重新搜尋的結果，尋獲英國 NICE 於 2020 年 7 月發佈的科技評議指引(technology appraisal guidance) [1]，其內容指出 NICE 最終建議給付 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 合併用於未接受過治療的擴散期小細胞肺癌成年病人，惟只適用於 ECOG 體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 為 0 或 1 分的病人，且廠商須依商業協議(commercial arrangement)內容提供 atezolizumab。

NICE 做此建議之理由為本品合併化療與單獨使用化療相比，可延長病人無疾病惡化存活期及整體存活期。本品符合 NICE 的臨終治療標準(end-of-life criteria)，雖然本品合併化療與單獨使用化療相比的成本效益尚具不確定性，然而在廠商提出的商業協議之下^d，NICE 認為 atezolizumab 合併化療的成本效益估計值是在可接受的 NHS 資源使用量之內。此外，由於臨床證據適用於 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分的病人，故本品合併化療只建議用於此族群。

(二) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 及 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	擴散期小細胞肺癌成年病人
Intervention	atezolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
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 PubMed 及 Embase 文獻資料庫，於 2020 年 7 月 22 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

^d 值得注意的是，於評議諮詢文件發布後，廠商更新了商業協議中所提供的折扣。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 搜尋結果

至 2020 年 7 月 22 日止，於 PubMed 及 Embase 資料庫搜尋 atezolizumab 用於擴散期小細胞肺癌治療之隨機對照試驗相關文獻，分別獲得 17 筆與 314 筆資料；進一步限縮發表日期為 2020 年以後，經標題與摘要閱讀，針對本案目標病人群，相比查驗中心於 2020 年 4 月 17 日完成的評估報告，本報告並未發現新發表的相關文獻，以下呈現樞紐試驗 IMpower133 之主要結果與針對有無「腦部轉移」進行之次族群分析[2]。

【樞紐試驗 IMpower133】

此為雙盲、安慰劑對照的第三期隨機分派試驗，受試者納入條件為 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分、先前沒有接受過全身性治療的擴散期小細胞肺癌成年病人；接受過治療的無症狀中樞系統轉移^c亦可納入試驗。隨機分派時依據性別、ECOG 體能狀態與有無腦部轉移進行分層；atezolizumab 組(合併 atezolizumab, carboplatin, etoposide)與對照組(合併 placebo, carboplatin, etoposide)分別納入 201 與 202 人。

於追蹤時間中位數為 13.9 個月時(資料截斷日期：2018 年 4 月 24 日)，共同主要療效指標結果顯示 atezolizumab 組與對照組相比，有統計顯著較長的整體存活期中位數(分別為 12.3 個月與 10.3 個月；hazard ratio [HR] 0.70; 95% confidence interval [CI] 0.54 to 0.91)與試驗主持人評估之無惡化存活期中位數(分別為 5.2 個月與 4.3 個月；HR 0.77; 95% CI 0.62 to 0.96)^f。Atezolizumab 組及安慰劑組的腫瘤客觀反應率分別為 60.2% 及 64.4%，反應持續時間中位數分別為 4.2 個月及 3.9 個月，兩組數值相似。

於追蹤時間中位數為 22.9 個月時(資料截斷日期：2019 年 1 月 24 日)^g，兩組的整體存活期中位數仍分別為 12.3 個月及 10.3 個月(HR 0.76; 95% CI 0.60 至 0.95)，第 18 個月整體存活率分別為 34% 及 21%，第 24 個月整體存活率則分別為 22% 及 17%。

在有腦部轉移的次族群(共 35 人，占整體族群 9%)中，整體存活期與無惡化存活期中位數於兩組間沒有顯著差異，但由於試驗中納入的腦部轉移病人數少，且此分析為探索性分析，因此無法得出任何結論，仍需要更進一步的研究。另一

^c 轉移位置限為小腦幕上轉移(supratentorial metastases)及小腦轉移(cerebellar metastases)，排除中腦(midbrain)、橋腦(pons)、延腦(medulla)或脊髓(spinal cord)轉移。

^f 由於整體存活期結果達統計顯著性，可將其 alpha 值(0.045)傳遞給 PFS 檢定，在顯著標準由 0.005 增至 0.05 後，PFS 亦達統計顯著差異。

^g 參考 2019 年發表之研討會摘要[3]；第 24 個月整體存活率摘錄自加拿大 pCODR 評估報告[4]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

方面，無腦部轉移之次族群研究結果則與主分析方向一致，詳如表二。

表二、樞紐試驗 IMpower133 之整體存活期與無惡化存活期結果

族群	人數 (占比)	存活期 (中位數, 月)		風險比 (95%信賴區間)
		Atezolizumab	對照組	
整體存活期				
整體族群	403 (100%)	12.3	10.3	0.70 (0.47, 0.91)
有腦部轉移	35 (9%)	8.5	9.7	1.07 (0.47, 2.43)
無腦部轉移	368 (91%)	12.6	10.4	0.68 (0.52, 0.89)
無惡化存活期				
整體族群	403 (100%)	5.2	4.3	0.77 (0.62, 0.96)
有腦部轉移	35 (9%)	4.2	4.4	0.98 (0.49, 2.00)
無腦部轉移	368 (91%)	5.3	4.3	0.75 (0.60, 0.93)

(資料截斷日期：2018 年 4 月 24 日)

(三) 建議者提供之資料

建議者提供 1 篇與本案藥品療效相關之文獻，此為先前送件已提供之研討會摘要[3]，呈現 IMpower 133 試驗之更新分析結果(資料截斷日期：2019 年 1 月 24 日)，由於相關結果已於前述，於此不再贅述。

(四) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

自查驗中心於 2020 年 4 月 17 日完成評估報告至 2020 年 7 月 16 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網站再次進行搜尋的結果，新尋獲 1 份英國 NICE 發佈的本案相關評估報告。

以下綜整各主要醫療科技評估組織的給付建議及考量。

加拿大 CADTH [4]	<p>pCODR 於 2020 年 1 月發佈評估報告，pERC 不建議收載 atezolizumab 與含鉑化學治療及 etoposide 合併用於擴散期小細胞肺癌病人之第一線治療。</p> <p>【理由】</p> <p>(一) 病人有臨床需求以取得額外的有效治療，但與含鉑化學治療</p>
---------------------	---

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	<p>及etoposide合併治療相比，額外加上atezolizumab僅能提供些微(modest)的OS及PFS效益，且對觀察到的OS改善幅度是否具有臨床意義所有顧慮，且不確定此治療組合是否可滿足臨床上對有效治療的需求。</p> <p>(二) 在送審提出的價格及些微的OS 效益下，相對於含鉑化學治療及etoposide合併治療，atezolizumab與含鉑化學治療及etoposide合併治療不具成本效益。</p>
<p>澳洲 PBAC [5, 6]</p>	<p>於2019年7月會議，PBAC決議不建議收載atezolizumab用於未接受過治療的擴散期小細胞肺癌病人。於2019年11月會議再次進行討論，指出在section 100 - Efficient Funding of Chemotherapy可行下，PBAC建議收載atezolizumab與含鉑化療及etoposide合併使用。</p> <p>【理由】</p> <p>(一)此治療情境有獲取有效治療的高度臨床需求，但呈現的證據顯示atezolizumab僅提供些微(modest)的OS效益。雖然此改變有臨床意義，但由於追蹤期短及考量擴散期小細胞肺癌的侵襲性，此效益的程度及持續性具有不確定性；此外，對病人生活品質的影響並不清楚。</p> <p>(二)在首次送審時，由於ICER具不確定性，且在廠商所提出的價格下ICER太高而無法被接受。在重新送審時，廠商為達到成本效果，在降低有效價格(effective price)之餘，額外提出風險分攤協議(Risk Sharing Arrangement)還款方案，使得委員會對財務估計具有高度信心，且以調降後價格於經濟模型中所評估的成本效果是可接受的。</p> <p>(三)此建議亦反應此疾病之高度臨床需求。</p>
<p>英國 NICE [1, 7]</p>	<p>於2020年1月發佈的評議諮詢文件，NICE暫不建議atezolizumab與carboplatin及etoposide合併用於未接受過治療的擴散期小細胞肺癌成年病人。而在廠商更新了商業協議(commercial arrangement)中所提供的折扣後，NICE於2020年7月發佈的科技評議指引中，建議給付atezolizumab與carboplatin及etoposide合併用於未接受過治療的擴散期小細胞肺癌成年病人，惟只適用於ECOG體能狀態為0或1的病人，且廠商須依商業協議內容提供atezolizumab。</p> <p>【理由】</p> <p>(一) 本品合併化療與單獨使用化療相比，可延長病人無疾病惡化存活期及整體存活期，但整體存活的長期效益仍具不確</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>定性。</p> <p>(二) 本品符合NICE的臨終治療標準(end-of-life criteria)，雖然本品合併化療與單獨使用化療相比的成本效益尚具不確定性，然而在廠商提出的商業協議之下，NICE認為atezolizumab合併化療的成本效益估計值是在可接受的NHS資源使用量之內。</p> <p>(三) 由於臨床證據適用於ECOG體能狀態為0或1分的病人，故本品合併化療只建議用於此族群。</p>
--	---

2. 相對療效與安全性

針對atezolizumab用於擴散期小細胞肺癌成年病人第一線治療的相對療效與安全性評估，自查驗中心於2020年4月17日完成評估報告至2020年7月22日止，本報告於電子資料庫重新搜尋的結果，並未發現新發表的相關文獻，主要證據仍來自雙盲、安慰劑對照的第三期隨機分派試驗(IMpower133)，其呈現在carboplatin, etoposide合併治療下，加入atezolizumab或安慰劑做為擴散期小細胞肺癌成年病人第一線治療的結果。

IMpower133試驗的受試者納入條件為ECOG體能狀態為0或1分、先前沒有接受過全身性治療的擴散期小細胞肺癌成年病人；接受過治療的無症狀中樞系統轉移^h亦可納入試驗。隨機分派時依據性別、ECOG體能狀態與有無腦部轉移進行分層，共納入403位病人，其中腦部轉移者僅占9% (共35人)ⁱ。

此試驗達到其共同主要療效指標，合併atezolizumab, carboplatin, etoposide相較於合併placebo, carboplatin, etoposide治療可顯著改善整體存活期中位數2個月(HR 0.70)及試驗主持人評估之無惡化存活期中位數0.9個月(HR 0.77)。而在有腦部轉移的次族群中，整體存活期與無惡化存活期中位數於兩組間沒有統計上顯著差異(整體存活期的HR為1.07, 無惡化存活期的HR為0.98)。無腦部轉移之次族群研究結果(整體存活期的HR為0.68, PFS 無惡化存活期的為0.75)則與主分析方向一致。

^h 轉移位置限為小腦幕上轉移(supratentorial metastases)及小腦轉移(cerebellar metastases)，排除中腦(midbrain)、橋腦(pons)、延腦(medulla)或脊髓(spinal cord)轉移。

ⁱ 對此，參考歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)審查報告[8]之意見，此數值約為臨床實務中所見比例(15%)的一半。

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) 其他國際醫療科技評估組織經濟評估報告

在其他國際醫療科技評估組織經濟評估報告的部份，加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 之醫療科技評估組織之給付建議與 2020 年 4 月查驗中心所完成評估報告內容相同，分別為加拿大 CADTH 於 2020 年的報告指出不建議收載 atezolizumab 與含鉑化學治療及 etoposide 合併用於 ES-SCLC 病人之第一線治療，因為相較於 carboplatin, etoposide 合併治療，atezolizumab, carboplatin, etoposide 合併治療之推估 ICER 值為 474,333 加幣/QALY，不具成本效益；以及澳洲 PBAC 於 2019 年的報告中指出建議收載 atezolizumab 與含鉑化療及 etoposide 合併用於未接受過治療的 ES-SCLC，且依據廠商重新提出之降價建議及風險分攤協議，重新估算之 ICER 值介於 45,000 至 75,000 澳幣/QALY 之間。

另外，由於英國 NICE 於 2020 年 5 月發布之最終評估報告，本報告摘述其評估內容如下。

1. NICE (英國) [1]

英國 NICE 於 2020 年 5 月發布最終評估報告，同意收載 atezolizumab (以下簡稱本品)與 carboplatin 及 etoposide 合併用於 ES-SCLC 第一線治療，並須符合：(1) 病患之 ECOG 為 0 或 1；(2) 廠商須提供商業協議。同意收載之原因為本品合併化療藥物相較於單獨使用化療藥物能夠延長病人之疾病無惡化存活期且符合 NICE 的臨終治療標準，而該建議已於 2020 年 7 月納入科技評估指引。

在成本效益評估方面，廠商針對 atezolizumab, carboplatin, etoposide 合併治療 (本段落簡稱 A+C+E) 與單獨使用 carboplatin, etoposide 合併治療 (本段落簡稱 C+E) 進行成本效果分析。在成本效果分析的部份，廠商使用 time-to-death 方法取得基礎情境經濟模型之效用值 (utility)，基礎情境之追蹤期間為 30 個月，健康狀態包含無疾病惡化 (progression-free)、疾病惡化 (progressive disease)、死亡 (death)，健康狀態的分派是來自 IMpower133 臨床試驗[2]的 PFS、OS。

委員會認為，從 IMpower133 試驗 OS 之 Kaplan-Meier data plot 得知，在追蹤期間為 30 個月時可能不存在治療效益，因此廠商後續分別針對停止治療時間、追蹤期間 36 個月、48 個月以及 60 個月進行情境分析，並以追蹤期間 60 個月為基礎情境。另外，委員會針對廠商第一次送件之模型所用來推估病人整體存活的方法有疑慮，因此要求廠商需採用更進階的方法來預測平均整體存活期。

廠商依照委員會意見調整後所估算之 ICER 值為 26,988 英鎊/QALY，證據審查

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

小組 (Evidence Review Groups, ERG) 針對A+C+E組採用多種不同方法來外推整體存活，其估算之ICER值範圍介於25,567英鎊/QALY至48,770英鎊/QALY。委員會同意ERG推估整體存活之方法，其中spline-based models較能配適於試驗資料，利用該模型所估算之ICER值介於32,433英鎊/QALY至48,770英鎊/QALY。

整體而言，委員會雖認為本品合併化療藥物與單獨使用化療藥物相比的成本效益尚具不確定性，但在廠商所提出之「商業協議」下，本品是在可接受的NHS資源使用量內。委員會考量IMpower試驗[2]僅包含ECOG為0或1之病患，因此僅同意收載本品用於此族群。

(二) 財務影響

建議者本次提出之財務影響分析，主要修訂內容為限縮給付適應症至無腦部或脊髓轉移之成人擴散期小細胞肺癌第一線治療。根據建議者之估算，atezolizumab, carboplatin, etoposide 合併治療 (以下簡稱本品治療組合) 納入健保給付後未來五年 (2020年至2024年) 使用本品人數為第一年約251人至第五年約325人，atezolizumab (以下簡稱本品) 之年度藥費為第一年約2億3,200萬元至第五年約3億100萬元，本品治療組合之合計年度藥費為第一年約2億3,900萬元至第五年約3億1,000萬元，而扣除取代藥費後，對健保財務影響為第一年約2億3,600萬元至第五年約3億600萬元。

建議者採用的主要假設及理由分別如下：

1. 臨床使用地位：建議者認為本品治療組合將取代 carboplatin, etoposide 合併治療以及 cisplatin, etoposide 合併治療用於無腦部或脊髓轉移之成人擴散期小細胞肺癌第一線治療。
2. 目標族群人數推估：首先，建議者根據2012年至2016年癌症登記年報，以成長率3.6%推估未來五年小細胞肺癌新診斷個案數，並參考一篇未發表之健保資料庫串聯癌症資料分析研究[9]，推估擴散期小細胞肺癌新診斷個案佔小細胞肺癌比率約為85.06%，再根據查驗中心於2020年4月17日完成之醫療科技評估報告顯示LS-SCLC病人分別於第一年及第二年復發成ES-SCLC之復發率為70%及20%，重新預估擴散期小細胞肺癌病人數為第一年約966人至第五年約1,113人。進一步，建議者參考同一篇研究，推估擴散期小細胞肺癌病人中ECOG \leq 1之比率約為55%，無腦部或脊髓轉移病人比率約為67%，其中有接受 cisplatin, etoposide 或 carboplatin, etoposide 合併治療病人比率約為88%，以此推估未來五年 (2020年至2024年) 之目標族群人數為第一年約313人至第五年約361人。
3. 本品治療組合使用人數：建議者推估本品治療組合未來五年市佔率每年約

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

80%至 90%，估算未來五年使用本品人數為第一年約 251 人至第五年約 325 人。

4. 本品年度藥費：建議者在本品以及 carboplatin 用法用量的部份採用仿單建議，etoposide 則參考臺北癌症中心肺癌診療指引[10]，在療程數方面則參考 IMpower133 臨床試驗[2]，假設每位病患使用本品治療之療程中位數為 7 個療程、carboplatin 療程中位數為 4 個療程、etoposide 療程中位數為 12 個療程，再根據目前本品之健保支付價格以及上述使用人數推估，預估本品未來五年年度藥費為第一年約 2 億 3,200 萬元至第五年約 3 億 100 萬元，本品治療組合之合計年度藥費為第一年約 2 億 3,900 萬元至第五年約 3 億 1,000 萬元。
5. 本品取代藥費：建議者根據該篇未發表之健保資料庫串聯癌登資料分析研究[9]中之 cisplatin, etoposide 與 carboplatin, etoposide 合併治療使用比例，並同樣根據 IMpower133 臨床試驗[2]假設原情境下使用 carboplatin 或 cisplatin 同樣均為 4 個療程，etoposide 則是使用 12 個療程，推估未來五年取代 carboplatin, etoposide 合併治療的藥費為第一年約 101 萬元至第五年約 117 萬元，取代 cisplatin, etoposide 合併治療的藥費為第一年約 209 萬元至第五年約 276 萬元。
6. 財務影響：建議者將本品治療組合年度藥費扣除取代藥費後，財務影響為第一年約 2 億 3,600 萬元至第五年約 3 億 600 萬元。

本報告針對建議者所做的財務影響評論及校正如下：

1. 臨床使用地位：相關評論與前次報告相同，主要認為建議者取代關係之設定應屬合理。
2. 目標族群推估

建議者本次估算架構與前次大致相同，主要評論已呈現於前次報告。本報告僅針對 ES-SCLC 病人數估算方式以及限縮於無腦部及脊髓轉移病人數估算進行論述。

- (1) ES-SCLC 病人數推估：本報告仍針對建議者所採用來自未發表之健保資料庫串聯癌登資料分析研究[9]裡 ES-SCLC 佔所有 SCLC 之比率存有疑慮，經本報告檢視該份研究，建議者所推估之 85.06% 是在先扣除期別未明、在申報醫院沒有進行任何治療、病人 5 年內有罹患其他癌症等病人後的新發病人中的 ES-SCLC 病人比例，故本報告認為 85.06% 並非“所有新發 SCLC 病人”中的 ES-SCLC 病人比例。因此，為推估所有新發病人中 ES-SCLC 病人比例，本報告另參考相關研究及臨床專家意見所指出之新診斷之 ES-SCLC 病人比率約為 70%。另外，有關建議者參照查驗中心於 2020 年 4 月 17 日完成之醫療科技評估中 LS-SCLC 病人分別於第一年及

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第二年復發成 ES-SCLC 之復發率進行估算，本報告認為應屬合理。

- (2) 無腦部或脊髓轉移病人數推估：建議者參採同一篇未發表之健保資料庫串聯癌症資料分析研究[9]之比率，本報告認為該研究所分析之資料來自 2011 年至 2015 年台灣真實世界資料庫，因此採用該參數推估應屬合理。

另外，因建議者推估的期間為 2020 年至 2024 年，本報告考量健保審議進度，因此將推估期間校正為 2021 年至 2025 年，重新估算未來五年目標族群病人數為第一年約 324 人至第五年 373 人。

3. 本品治療組合使用人數：有關建議者推估之本品治療組合市佔率，臨床專家表示應屬合理，因此本報告以上述推估之目標族群病人數及建議者預估之市佔率，估算未來五年使用人數為第一年約 259 人至第五年約 336 人。
4. 本品年度藥費：本報告認為建議者所採用之本品、carboplatin、etoposide 用量以及療程數應屬合理。根據上述使用人數推估重新估算本品未來五年年度藥費為第一年約 2 億 4,000 萬元至第五年約 3 億 1,200 萬元，本品治療組合未來五年年度藥費為第一年約 2 億 4,700 萬元至第五年約 3 億 2,100 萬元。
5. 本品取代藥費：相關評論與前次報告相同，主要認為建議者在原情境下 carboplatin、etoposide 以及 cisplatin、etoposide 療程數之假設參考 IMpower133 臨床試驗具不確定性，因此本報告參考建議者所提供之未發表健保資料庫串聯癌症資料分析研究所統計之 ES-SCLC 病患分別使用兩種治療組合之治療天數中位數換算的療程數進行調整。本報告估算未來五年本品治療組合取代 carboplatin、etoposide 藥費為第一年約 89 萬元至第五年 116 萬元，取代 cisplatin、etoposide 藥費為第一年約 186 萬元至第五年約 241 萬元，以此預估未來五年被取代的化學治療藥費為第一年約 275 萬元至第五年約 358 萬元。
6. 財務影響：本報告將本品治療組合之年度藥費扣除取代藥費後，財務影響為第一年約 2 億 4,500 萬元至第五年約 3 億 1,700 萬元。
7. 敏感度分析：

(1) 本品使用療程數

本報告參考專家所提供之臨床實務經驗且根據 IMpower133 臨床試驗[2] 所顯示，本品治療組合之無腦部轉移族群 PFS 中位數約為 5.3 個月，換算本品使用療程數約為 8 個療程，因此本報告針對本品使用 8 個療程進行敏感度分析。敏感度分析結果顯示，未來五年本品年度藥費為第一年約 2 億 7,400 萬元至第五年約 3 億 5,600 萬元，本品治療組年度藥費為第一年約 2 億 8,200 萬元至第五年 3 億 6,600 萬元，財務影響為第一年約 2 億 7,900 萬元至第五年約 3 億 6,200 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) 無腦轉移比例

針對建議者所參考之健保資料庫串聯癌症資料分析研究之 ES-SCLC 病患有腦部或脊髓轉移比例，本報告考量有部分病人可能是在開始接受治療後才發生轉移，因此本報告參考洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）之 Tecentriq 評估報告中指出臨床實務上腦轉移病人比例約 15%^[8]進行敏感度分析，預估未來五年（2021 年至 2025 年）使用本品治療組合人數為第一年約 328 人至第五年 426 人，未來五年本品年度藥費為第一年約 3 億 400 萬元至第五年約 3 億 9,500 萬元，本品治療組合年度藥費為第一年約 3 億 1,400 萬元至第五年 4 億 700 萬元，財務影響為第一年約 3 億 1,000 萬元至第五年約 4 億 300 萬元。

(三) 經濟評估結論

1. 英國 NICE 於 2020 年 5 月發布最終評估報告，同意收載 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 合併用於擴散期小細胞肺癌第一線治療，並須符合：
(1) 病患之 ECOG 為 0 或 1；(2) 廠商須提供商業協議。
2. 建議者預估 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 合併用於無腦部或脊髓轉移之擴散期小細胞肺癌第一線治療未來五年對健保財務影響為第一年約 2 億 3,600 萬元至第五年約 3 億 600 萬元。本報告認為建議者在擴散期小細胞肺癌新診斷個案佔所有小細胞肺癌之比率仍存疑慮以致在目標族群推估上具不確定性，另外，建議者推估的期間為 2020 年至 2024 年，本報告將其校正為 2021 年至 2025 年；在調整目標族群、取代藥費後，本報告估算未來五年財務影響為第一年約 2 億 4,500 萬元至第五年約 3 億 1,700 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Technology appraisal guidance-Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta638>. Published July 1, 2020. Accessed August 11, 2020. Accessed.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(23): 2220-2229.
3. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology* 2019; 30: v710-v711.
4. pERC Final Recommendation – Atezolizumab (Tecentriq) SCLC. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tecentriq-small-cell-lung-cancer-details>. Published 2020. Accessed March 11, 2020.
5. Public Summary Document - 6.02 Atezolizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL; Tecentriq®. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/atezolizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-1200-mg>. Published July 2019. Accessed March 11, 2020.
6. Public Summary Document - 7.08 Atezolizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL; Tecentriq®. Australian Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/atezolizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-1200-mg>. Published November 2019. Accessed March 11, 2020.
7. Appraisal consultation consultation - Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/consultations/807/1/recommendations>. Accessed April 15, 2020.
8. Assessment report - Tecentriq (atezolizumab). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-018-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published October, 2019.
9. 台灣流行病學學會. Treatment Patterns and Treatment Outcomes-A Pan-Tumor

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Analysis in Taiwan (Outcomes of SCLC). 2019.

10. 臺北癌症中心. 肺癌診療指引.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄一 療效文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2020/7/22	#1	(small cell lung cancer) OR (SCLC)	94,007
		#2	atezolizumab	1,158
		#3	#1 & #2	403
		#4	#3 & Filters applied: Randomized Controlled Trial	17
		#5	#4 & in the last 1 year	2
Embase	2020/7/22	#1	'small cell lung cancer' OR sclc	156,759
		#2	atezolizumab	5,753
		#3	#1 & #2	2,479
		#4	#3 AND 'randomized controlled trial topic'/de	314
		#5	#4 AND 2020:py	32