

110年度醫療科技評估產官學會議

查驗中心對於 廠商新藥給付建議案之 臨床實證送審資料建議說明 (以下簡稱「本建議」)

醫藥科技評估組

報告人：謝斯婷小組長

報告日期：110年4月28日

「本建議」目的

此為查驗中心依執行醫療科技評估累積的經驗，針對廠商未來準備新藥給付建議案送審資料時，有關臨床實證資料呈現所提出之建議，期望藉由促進 **Good Submission Practice**，可增進給付評議過程之共識凝聚



針對附件目錄五及填表說明之建議

藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用(A1)

建議書欄位	附件目錄	填表說明
<ol style="list-style-type: none"> 一. 藥品基本資料 二. 藥品相關資料 三. 與參考品之比較 四. 參考國藥價資料 五. 本品於國外最新之給付規定 六. 國內實施種族特異性療效及安全性臨床試驗資料* 七. 國內實施藥物經濟學研究資料 八. 英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估(HTA)資料 九. 經濟效益評估文獻摘述 十. 新藥納入收載後之財務影響分析資料(必填) 	<ol style="list-style-type: none"> 一. 藥品許可證正、反面影印本或新藥查驗登記審核通過核准函【必要】 二. 藥品中、英文仿單【必要】 三. 主成分之專利資訊資料 四. 新藥伴隨特定診療項目之相關證明文件或說明資料 <li style="background-color: #fce4d6;">五. 新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料【必要】 六. 參考國藥價資料 七. 本品於國外之最新給付規定資料 八. 國內實施種族特異性療效及安全性臨床試驗資料* 九. 國內實施藥物經濟學研究資料 十. 英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估(HTA)資料 十一. 經濟效益評估文獻摘述及文獻資料 十二. 財務影響分析及細部推估說明資料(第一類新藥)【必要】 <li style="background-color: #fce4d6;">十三. 療效文獻全文影本(第一類新藥)† 十四. 其他 	<ol style="list-style-type: none"> 一. 相對療效評估執行摘要 (含PICOS、分析結果之摘要說明) 二. 主要臨床研究之摘要 (含文獻之搜尋策略、篩選流程圖、整理表、摘要) 三. 所有證據以整合表格陳列，列出申請新藥與對照藥品臨床研究的結果 四. 直接比較之統合分析或各隨機臨床分派試驗之間接比較 五. 其他支持性證據的呈現 六. 藥物安全性方面的討論 七. 討論與結論

* 要求填寫針對國內種族特異性療效及安全性之研發所執行的臨床試驗。

† 若給付建議者及廠商自我評估建議收載藥品屬突破創新新藥時需要填寫。

可依新藥的個別狀況，選擇依照「填表說明」部份的建議內容，亦或是自行決定此節內容之呈現方式。

「本建議」涵蓋5大重點



建議



- 1** 列表說明臨床試驗資訊 (依試驗呈現PICOS及文獻資料)
- 2** 提供發表文獻之附件資料(supplement or appendix)
- 3** 說明與評估情境相符的進行中臨床試驗資訊
- 4** 提供與建議給付條件相關的次族群分析數據
- 5** 說明疾病治療現況及新藥臨床定位
針對癌症治療藥品繪製新舊情境之治療流程圖

廠商對於「本建議」之回應

共收到22家廠商回應

3. 新藥給付建議案送審資料：請貴公司針對查驗中心以下建議，提供意見調查及回饋

為提升新藥給付建議案之實證基礎並加速評議過程之共識凝聚，查驗中心依據執行醫療科技評估之經驗、健保署專家諮詢會議中專家委員考量重點，以及國際間主要醫療科技評估組織作法，建議廠商未來提交新藥給付建議案送審資料時，關於提供臨床實證資料之內容，請參考以下建議(詳細內容將於會議中簡報說明)：

查驗中心建議未來可提供之資料	意見及回饋
----------------	-------

(1) 「藥物納入全民健康保險給付建議書」-藥品專用(A1)之對應項目：

附件目錄五「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」，及附件目錄十三「療效文獻全文影本(第一類新藥)」

1.1 為利於綜覽實證資料組成，針對申請收載新藥之療效評估文獻資料，建議依臨床試驗列表說明其研究主題及發表文獻資料(範例如下表)

試驗代碼	研究主題	文獻資料
ID 1	(說明研究設計、受試族群、試驗及對照藥品)	(若有多筆相關文獻資料，請逐一列出)
ID 2	(說明研究設計、受試族群、試驗及對照藥品)	(若有多筆相關文獻資料，請逐一列出)
...

※註：若於第十一節「證明突破創新新藥之療效顯著性」中已進行相關彙整，可不重複說明。

1.2 為增進資料可取得性及完整性，若申請收載新藥之療效評估文獻資料已發表且另有附件資料(supplement or appendix)，建議針對臨床試驗提供發表文獻之全文及附件資料(supplement or appendix)電子檔

1.3 為掌握實證資料發展情形及評估不確定性獲得解決的可能性，建議說明是否有與此次新藥收載申請案之評估範疇相符的進行中臨床試驗，並提供簡要摘述及預期完成日期

可配合提供

1.4 為增進評議過程之共識凝聚，建議提供與此次新藥收載申請案相關的次族群分析數據(如依亞洲族群或建議給付條件分析)，並註明文獻出處或說明該分析資料尚未公開發表

可配合提供

無法配合，困難點：_____

(2) 「藥物納入全民健康保險給付建議書」-藥品專用(A1)之對應項目：附件目錄十四「其他」

2.1 為增進各利害關係人對於評估議題的瞭解，建議說明申請收載藥品納入給付「前」之疾病治療現況(即原情境)，以及申請收載藥品納入給付「後」預期對疾病治療現況的影響(即新情境)，並建議針對癌症治療藥品繪製新舊情境之治療流程圖(範例如下圖)；若於目標給付族群中有需特別考量的病人次族群，建議可分別予以說明

可配合提供

無法配合，困難點：_____

● 原情境之癌症治療流程圖



● 新情境之癌症治療流程圖



範例 1：申請收載新藥之臨床地位為提供額外的(additional)治療選擇



範例 2：申請收載新藥之臨床地位為取代(replace)既有治療選擇



範例 3：申請收載新藥之臨床地位為推遲(displace)既有治療選擇



多數廠商可配合提供之項目

1

列表說明臨床試驗資訊 (依試驗呈現PICOS及文獻資料)

91%

廠商可配合

2

提供發表文獻之附件資料(supplement or appendix)

86%

廠商可配合

建議1
(列表說明
臨床試驗
資訊)

利於綜覽實證資料組成，針對申請收載新藥之療效評估文獻資料，建議依臨床試驗**列表說明**其研究主題及發表文獻資料

試驗代碼	研究主題	文獻資料
ID 1	(說明研究設計、受試族群、試驗及對照藥品)	(若有多筆相關文獻資料，請逐一列出)
ID 2	(說明研究設計、受試族群、試驗及對照藥品)	(若有多筆相關文獻資料，請逐一列出)
...

※註：若於第十一節「證明突破創新新藥之療效顯著性」中已進行相關彙整，可不重複說明。

建議2
(提供發表
文獻之附
件資料)

為增進資料可取得性及完整性，若申請收載新藥之療效評估文獻資料已發表且另有附件資料(supplement or appendix)，建議針對臨床試驗提供發表文獻之全文及**附件資料(supplement or appendix)**電子檔

建議1 範例(列表說明臨床試驗資訊)

試驗代碼	研究主題				文獻資料
	研究設計	受試族群	試驗藥品	對照藥品	
XM22-03	第 III 期、多國、多中心、雙盲、隨機分派、活性藥品對照、不劣性設計試驗	<ul style="list-style-type: none"> 未曾接受化學治療的高風險第 II 至 IV 期乳癌成年病人 預計接受每三週 1 次的合併 <u>doxorubicin, docetaxel</u> 治療，至多 4 個療程 ECOG 體能狀態分數 ≤ 2 分 ANC $\geq 1,500/\text{cumm}$ 血小板數 $\geq 100,000/\text{cumm}$ 	Lipegfilgrastim 6.0 mg/cycle	Pegfilgrastim 6.0 mg/cycle	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. <i>BMC cancer</i> 2013; 13: 386. 2) Gladkov OA, Buchner A, Bias P, Muller U, Elsaesser R. Chemotherapy-associated treatment burden in breast cancer patients receiving lipegfilgrastim or pegfilgrastim: secondary efficacy data from a phase III study. <i>Supportive care in cancer</i> 2016; 24(1): 395-400. 3) ...(以此類推，列出相關文獻及研討會摘要)
XM22-04	第 III 期、多國、多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照、優越性設計試驗	<ul style="list-style-type: none"> 未曾接受化學治療的第 IIIb 至 IV 期非小細胞肺癌成年病人 預計接受每三週 1 次的合併 <u>cisplatin, etoposide</u> 治療，至多 4 個療程 ECOG 體能狀態分數 ≤ 2 分 ANC $\geq 1,500/\text{cumm}$ 血小板數 $\geq 100,000/\text{cumm}$ 	Lipegfilgrastim 6.0 mg/cycle	安慰劑	<ol style="list-style-type: none"> 1) Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. <i>SpringerPlus</i> 2015; 4: 316. 2) Volovat C, Bondarenko I, Gladkov O, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients. <i>Supportive care in cancer</i> 2016; 24(12): 4913-4920. 3) ...(以此類推，列出相關文獻及研討會摘要)

建議2 範例(發表文獻附件資料)

Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial



Matthew D Galsky, José Ángel Arranz Arija, Aristotelis Bamias, Ian D Davis, Maria De Santis, Eiji Kikuchi*, Xavier Garcia-del-Muro, Ugo De Giorgi, Marina Mencinger, Kouji Izumi, Stefano Panni, Mahmut Gumus, Mustafa Özgüroğlu, Arash Rezazadeh Kalebasty, Se Hoon Park, Boris Alekseev, Fabio A Schutz, Jian-Ri Li, Dingwei Ye, Nicholas J Vogelzang, Sandrine Bernhard, Darren Tayama, Sanjeev Mariathasan, Almut Mecke, AnnChristine Thåström, Enrique Grande, for the IMvigor130 Study Group†

Summary

Background Atezolizumab can induce sustained responses in metastatic urothelial carcinoma. We report the results of IMvigor130, a phase 3 trial that compared atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy versus placebo plus platinum-based chemotherapy in first-line metastatic urothelial carcinoma.

Methods In this multicentre, phase 3, randomised trial, untreated patients aged 18 years or older with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma, from 221 sites in 35 countries, were randomly assigned to receive atezolizumab plus platinum-based chemotherapy (group A), atezolizumab monotherapy (group B), or placebo plus platinum-based chemotherapy (group C). Patients received 21-day cycles of gemcitabine (1000 mg/m² body surface area, administered intravenously on days 1 and 8 of each cycle), plus either carboplatin (area under the curve of 4.5 mg/mL per min administered intravenously) or cisplatin (70 mg/m² body

Lancet 2020; 395: 1547–57

See [Comment](#) page 1522

*Current affiliation: Department of Urology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

†Members are listed in the appendix

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

THE LANCET

Supplementary appendix



許多詳細分析另呈現於附件資料

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; **395**: 1547–57.

廠商表達有困難之項目

3

說明與評估範疇相符的**進行中臨床試驗**資訊

18%

廠商可配合

4

提供與建議給付條件相關的**次族群分析**數據

9%

廠商可配合

5

說明**疾病治療現況及新藥臨床定位**
針對癌症治療藥品繪製新舊情境之**治療流程圖**

46%

廠商可配合

建議3 補充說明

建議3 (進行中臨床試驗)

為掌握實證資料發展情形及評估不確定性獲得解決的可能性，建議說明是否有與此次新藥收載申請案之評估範疇相符的**進行中臨床試驗**，並提供簡要摘述及預期完成日期

■ 補充說明

- 給付決策關注相對效益的不確定性，特別是透過加速核准機制取得上市許可的藥品（如Aliqopa於第45次藥品共擬會議之結論）
- 建議廠商主動說明與評估情境相符之進行中試驗，並提出因應做法

結論：

1. 本案藥品為磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抑制劑，為治療濾泡淋巴瘤的另一種新機轉藥物，依據 CHRONOS-1 第 2 期臨床試驗結果，復發性濾泡淋巴瘤成人病患接受治療後的反應率達 59%，雖沒有對照組，但其效果應確定優於傳統的濾泡淋巴瘤治療，故本案藥品確有 unmet medical need。惟本案藥品第 3 期臨床試驗(CHRONOS-3 and 4)仍在進行中，其經濟效益與確實療效目前難以定量評估，倘廠商同意簽訂固定折扣方案之其他協議，且於 2 年後重新檢討本案藥品之健保支付價、給付規定及提供第 3 期臨床試驗(CHRONOS-3 and 4)的報告，始同意納入健保給付，屬第 1 類新藥。
- (資料來源：第45次藥品共擬會議紀錄)

建議3 意見與回應

廠商意見	查驗中心回應
進行中臨床試驗具不確定性	對於相對效益具有不確定性之新藥，掌握實證資料發展情形反而有助於降低決策過程的不確定性
<ul style="list-style-type: none">■機密資料無法取得■難提供預期完成日期	可提供於臨床試驗註冊網站公開的資料(包括簡要摘述及預期完成日期)

建議4 補充說明

建議4 (次族群 分析)

為增進評議過程之共識凝聚，建議提供與此次新藥收載申請案相關的**次族群分析**數據(如依亞洲族群或建議給付條件分析)，並註明文獻出處或說明該分析資料尚未公開發表

■ 補充說明

- 給付決策(專家諮詢會議)關注新藥之效益於不同病人族群是否有所差異
- 建議廠商主動提供重要次族群之相關分析數據，特別是亞洲族群以及廠商有自提限縮給付條件時(如Tagrisso用於exon 19 Del突變且無腦轉移之轉移性肺腺癌第一線治療)，以簡省申覆往返時間

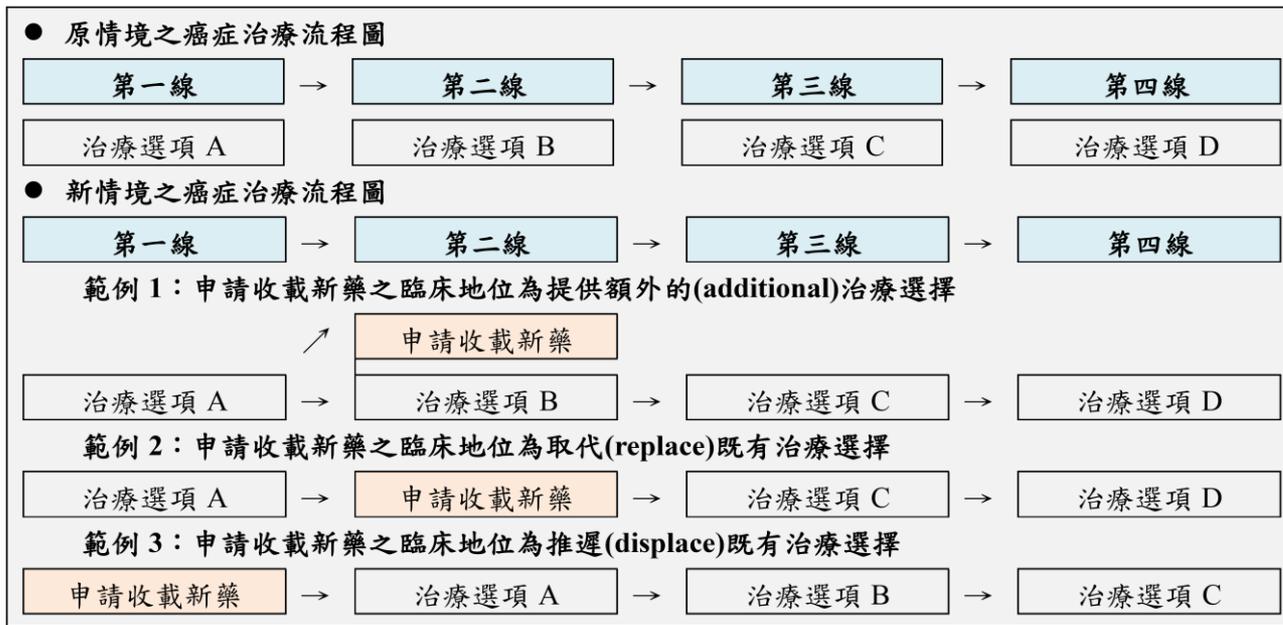
建議4 意見與回應

廠商意見	查驗中心回應
次族群分析結果之效力	可於送審資料中針對次族群分析之限制加以說明
亞洲族群分析已由食藥署審查	亞洲族群分析數據亦受健保署專家委員重視，且不一定可公開取得
未公開發表資料不便提供	尚未公開發表之資料，請廠商加以說明，HTA報告將不會揭露

建議5

(疾病治療現況及新藥臨床定位，針對癌症治療藥品繪製新舊情境之治療流程圖)

- 為增進各利害關係人對於評估議題的瞭解，建議說明申請收載藥品納入給付「前」之**疾病治療現況**（即原情境），以及申請收載藥品納入給付「後」**預期對疾病治療現況的影響**（即新情境）
- 建議針對**癌症治療藥品**繪製**新舊情境之治療流程圖**
- 若於目標給付族群中有需特別考量的病人次族群，建議可分別予以說明



(參考加拿大CADTH針對癌症治療藥品提供之Proposed Place in Therapy Template)

建議5 意見與回應

廠商意見	查驗中心回應
<ul style="list-style-type: none">■ 治療流程情境時有改變■ 無法確定專家評估後給付的治療線別或條件	<p>可依自提給付情境及提案時最新實證進行摘述</p>
<p>不同疾病或治療領域治療流程差異頗大，部分疾病治療流程複雜，不易以圖示簡化呈現</p>	<ul style="list-style-type: none">■ 繪製治療流程圖之建議僅針對癌症治療藥品■ 治療流程圖之細緻程度建議達到助於理解之目的即可，另可輔以文字說明

建議5 範例 (癌藥olaparib用於復發性卵巢癌維持治療之治療流程圖)

疾病
治療
現況

- 對於推測患有卵巢癌的病人，初始治療包括手術分期及減積手術，而大部分病人需要接受輔助性化學治療；雖然大部分婦女對初始化學治療的反應率不錯，但約有 70%病人會在3年內復發，需要接受進一步化學治療
- 復發性治療的選擇依病人對初始化學治療的反應而定，完成復發性治療後的臨床現況為追蹤觀察(watch and wait)；卵巢癌病人將可能接受**多次復發性治療**，而病人可自後續復發性治療中獲得的效益將逐次減少



新藥
臨床
定位

建議**olaparib**用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)，且具生殖細胞或體細胞BRCA1/2 致病性或疑似致病性突變之成人病人，作為維持治療，以延緩疾病復發



廠商依「本建議」提供之資料 於A1表之對應

廠商提供資料於A1表之對應

本建議	廠商宣稱 新藥價值	於A1表之對應
<p>建議1 臨床試驗資訊之列表摘要</p> <p>建議2 發表文獻附件資料</p> <p>建議3 進行中臨床試驗</p> <p>建議4 次族群分析結果</p>	<p>非突破創新新藥</p> <p>突破創新新藥</p>	<p>附件目錄五 (新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料)</p> <p>■ 建議書第十一節(1, 3, 4) (證明突破創新新藥之療效顯著性)</p> <p>■ 附件目錄十三(2) (療效文獻全文影本 (第一類新藥))</p>
<p>建議5</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 疾病治療現況 ■ 新藥臨床定位 ■ 針對癌症治療藥品繪製新舊情境之治療流程圖 	<p>非突破創新新藥</p> <p>突破創新新藥</p>	<p>附件目錄十四 (其他)</p> <p>建議書第十一節 (證明突破創新新藥之療效顯著性)</p>

**THANK YOU FOR
YOUR ATTENTION**