

癌思停注射劑(Avastin Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Avastin Injection	成分	Bevacizumab
建議者	羅氏大藥廠股份有限公司		
藥品許可證持有商	羅氏大藥廠股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg/4 mL/vial；注射劑		
主管機關許可適應症 (擷取 NSCLC 相關內容)	<p>(1)Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。</p> <p>(2)Avastin 併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體(EGFR)活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。</p>		
目前健保已給付之適應症內容 (擷取 NSCLC 相關內容)	無。		
此次建議健保給付之適應症內容	<u>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。</u>		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。</u>		
建議療程 (參考藥品仿單所載)	Avastin 的建議劑量為靜脈輸注 15 毫克/公斤(體重)，每三週一次；建議應持續以 Avastin 併用 erlotinib 治療至潛在疾病發生惡化為止。		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

(一)本案藥品已自民國 100 年 8 月起收載為健保用藥品項，現行給付適應症含括「轉移性大腸或直腸癌(mCRC)」、「惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤」、「復

發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌」、「持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌」。

(二)今羅氏大藥廠股份有限公司提出申請，建議擴增給付於 NSCLC (與 erlotinib 併用於帶有 EGFR exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療)，故衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)委託財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)協助執行醫療科技評估。

(三)針對擴增給付於 NSCLC，在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品與 erlotinib 併用之參考品可為 erlotinib、gefitinib 及 afatinib (詳如表一)，其中以具直接比較試驗之 erlotinib 為首要。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：針對 NSCLC，查無相關評估報告(詳如表二)。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：針對 NSCLC，說明如後。

本報告於此摘述 2 項具相似設計的第三期、開放式作業、隨機對照試驗(分別為於日本執行的 NEJ026 及於中國執行的 CTONG1509)，其旨在探討合併 bevacizumab, erlotinib 相較於 erlotinib 單獨治療用於帶有 EGFR 活化性突變的晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人做為第一線治療的相對療效及安全性。

相對療效	<ul style="list-style-type: none"> ● 合併 <u>bevacizumab, erlotinib</u> (簡稱 B+E)相較於 erlotinib 單獨治療 (簡稱 E)可統計顯著改善 PFS^a，然 OS 及 ORR 則未見明顯差異。 ● 於 L858R 突變或腦轉移次族群分析結果仍偏好合併治療，詳如內文表五及表八整理。 				
	(ITT 分析)	NEJ026 (224 人)		CTONG1509 (311 人)	
		B+E	E	B+E	E
	PFS 中位數	16.9	13.3	17.9	11.2
	HR (95% CI)	0.61 (0.42, 0.88)		0.55 (0.41 to 0.73)	
	OS 中位數	50.7	46.2	NE	30.1
	HR (95% CI)	1.00 (0.68, 1.48)		0.70 (0.47, 1.06)	
ORR	72%	66%	86.8%	84.7%	
病人通報結果	<ul style="list-style-type: none"> ● NEJ026 試驗：以 EORTC QLC-C30 及 EORTC QLQ-LC13 評估，尚查無公開數據。 ● CTONG1509 試驗：以 EQ-5D 問卷評估，僅報告兩組結果相當。 				
相對安全性	合併 <u>bevacizumab, erlotinib</u> 相較於 erlotinib 單獨治療有較高的三級以上不良事件及嚴重不良事件發生率。				

^a 值得注意的是，在 2 項第二期隨機對照試驗中，合併 bevacizumab, erlotinib 相較 erlotinib 單獨使用於具 EGFR 突變之晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人之 PFS 結果有所差異；其中於美國進行的試驗，兩組 PFS 中位數無顯著差異 (17.9 個月 vs 13.5 個月；HR=0.81；95% CI 0.50 to 1.31)，而於日本進行的試驗(JO25567)，則可見合併 bevacizumab, erlotinib 治療於 PFS 具統計顯著效益(16.0 個月 vs 9.7 個月；HR=0.54；95% CI 0.36 to 0.79)。[詳如內文「歐美法規單位」章節摘述]

	NEJ026		CTONG1509	
	B+E	E	B+E	E
三級以上不良事件	88%	46%	54.8% (TEAE)	26.1% (TEAE)
嚴重不良事件	8%	4%	--	--
因不良事件停用 bevacizumab	29%	--	24.2% (TEAE)	--
因不良事件停用 erlotinib	19%	15%	7.0% (TEAE)	3.3% (TEAE)

(TEAE, Treatment-emergent adverse event)

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：主要醫療科技評估組織尚無相關評估報告。

六、財務衝擊：

1. 建議者參考癌症登記年報及相關研究，以及推估目前 erlotinib 市占率及未來本案藥品併用 erlotinib 之市占率，預估未來五年目標病人數約為第一年 100 人至第五年 120 人，並參考臨床試驗之無惡化存活時間，預估本案藥品新增之年度藥費約為 1.85 億至 2.24 億，另外，再考量併用藥品 erlotinib 增加的藥費第一年 0.16 億元至第五年 0.20 億元，以及扣除其他 EGFR TKI 少部分被取代藥費後，預估財務影響約第一年 1.99 億元至第五年 2.38 億元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要在於目標病人數的推估，因建議者以民國 102 年至 106 年癌症登記年報所推估之新診斷病人數及非鱗狀病人比例均較民國 107 年癌症登記年報估算之數據低，並且，建議者推估之 erlotinib 市占率也較本報告以健保資料庫分析之數據低，故本報告認為建議者低估目標病人數。
3. 本報告經校正後，預估未來五年目標病人數約為第一年 150 人至第五年 190 人，新增之年度藥費約為 2.14 億元至第五年 3.85 億元，而再考量併用藥品 erlotinib 增加的藥費第一年 0.01 億元至第五年 0.22 億元，以及扣除其他 EGFR TKI 少部分被取代的藥費後，預估財務影響約為第一年 2.14 億元至第五年 4.03 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 111 年 11 月藥品專家諮詢會議提案討論，建議給付本品與 erlotinib 合併使用於「轉移性且帶有 EGFR exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病人」。建議者於民國 112 年 12 月提出本品價格調降建議並更新財務影響推估，預估財務影響約為第一年 1.48 億元至第五年 1.76 億元；本報告亦依建議者提出之建議價格更新財務影響推估，預估財務影響約為第一年 1.55 億元至第五年 2.97 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Avastin	Tarceva (以研發廠為例)	Iressa (以研發廠為例)	Giotrif
主成分/ 含量	Bevacizumab ; 100 mg/4 mL/vial	Erlotinib ; 100, 150 mg/tab	Gefitinib ; 250 mg/tab	Afatinib ; 20, 30, 40, 50 mg/tab
劑型/包 裝	注射劑/4 毫升小 瓶	膜衣錠/鋁箔盒 裝	膜衣錠/鋁箔盒 裝	膜衣錠/鋁箔盒 裝
WHO/ ATC 碼	L01XC07	L01XE03	L01XE02	L01XE13
主管機關 許可適應 症 (摘錄與 NSCLC 第 一線治療 相關適應 症)	Avastin 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 Avastin 併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線及維持治療。	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 病患之第一線治療。	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者之第一線治療。
此次建議 健保給付 之適應症	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。			
健保給付 條件	擬訂中	適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性	具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉	具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性

(摘錄與 NSCLC 第一線治療相關適應症)		或轉移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療(詳如附錄一)	移性(即第 III B、III C 或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療(詳如附錄一)	(即第 III B、III C 期或第 IV 期)之肺腺癌病患之第一線治療(詳如附錄一)
健保給付價	8,921 元	150 mg/tab : 774 元 100 mg/tab : 630 元	800 元	1,392 元
仿單建議劑量與用法	15 毫克/公斤(體重), 每三週一次	每日一次, 150 毫克	每日一次, 250 毫克	每日一次, 40 毫克
療程	持續以 Avastin 併用 erlotinib 治療至潛在疾病發生惡化為止。	持續治療直至疾病惡化或無法耐受的毒性為止。	持續治療直至疾病惡化或無法耐受的毒性為止。	持續治療直至疾病惡化或無法耐受的毒性為止。
每療程花費	以平均體重 65 公斤計算, 每次輸注共花費 89,210 元。	774 元/日	800 元/日	1,392 元/日
參考品建議理由(請打勾"✓")				
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓		
具間接比較 (indirect comparison)			✓	✓
近年來, 最多病人使用或使用量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素, 請說明:				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議(針對 NSCLC)

來源	最新給付建議
CADTH (加拿大)	至民國 110 年 3 月 18 日止, 查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至民國 110 年 3 月 18 日止, 查無相關評估報告。
NICE (英國)	至民國 110 年 3 月 18 日止, 查無相關評估報告。

註：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；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

【癌思停注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 112 年 12 月 06 日

前言：

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

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

一、背景說明

羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）此次建議修訂 bevacizumab（Avastin[®]）給付規定之內容包括：(一)申請延長 bevacizumab 於轉移性大腸直腸癌之使用總療程由上限為 36 週延長至「持續治療至疾病惡化為止」；(二)建議擴增給付於「bevacizumab 併用 erlotinib，做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」，建議修訂內容之前後對照詳如後表。

建議修訂之給付規定	原給付規定
9.37. Bevacizumab (如 Avastin)： 1. 轉移性大腸或直腸癌： (1) Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法 合併使用，作為轉移性大腸或直	9.37. Bevacizumab (如 Avastin)： 1. 轉移性大腸或直腸癌： (1) Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法 合併使用，作為轉移性大腸或直

<p>腸癌患者的第一線治療，可持續治療至疾病惡化為止。</p> <p>(2) 使用總療程以36週為上限。</p> <p>(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以18週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>2. ~ 5. (略)</p> <p>6. <u>晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌：</u></p> <p>(1) <u>本藥品與 erlotinib 併用，做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。</u></p> <p>(2) <u>須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以18週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</u></p>	<p>腸癌患者的第一線治療。</p> <p>(2) 使用總療程以36週為上限。</p> <p>(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以18週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</p> <p>2. ~ 5. (略)</p>
--	--

註：劃線部分為建議修訂之給付規定

針對「轉移性大腸直腸癌第一線治療」評估範疇，查驗中心已先後於2010年4月、2014年11月、2016年11月及2018年5月進行醫療科技評估，其中關於 bevacizumab 與 IFL^a 療程併用的實證資料主要來自 AVF2107g 樞紐試驗，結果顯示相較於單獨使用 IFL 療程，bevacizumab 與 IFL 療程併用可統計顯著改善病人之整體存活期（overall survival, OS）[20.3 個月 vs. 15.6 個月]、無惡化存活期（Progression-free survival, PFS）[10.6 個月 vs. 6.2 個月]及整體反應率（overall response rate, ORR）[44.8% vs. 34.8%]，且安全性被認為是可接受的。

基於前述執行背景，本報告此次針對「轉移性大腸直腸癌第一線治療」評估範疇將僅更新財務影響分析結果，而於「非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」評估範疇，本報告將進行完整醫療科技評估，以供健保相關審議會議參考。

^a IFL 療程:即 FOLFIRI，為合併 irinotecan, fluorouracil, leucovorin。

二、疾病治療現況 [針對非鱗狀非小細胞肺癌]

依據我國 2018 年癌症登記報告，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.21%，當年因肺、支氣管及氣管惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 19.24%[1]；另根據 2019 年死因統計結果分析，男、女性之第一大癌症死因均為肺癌，於每十萬人口中，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤死亡人數佔 41.1 人[2]。

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 約佔肺癌的 80 至 90%，並可進一步依組織型態分為非鱗狀非小細胞肺癌 (non-squamous non-small cell lung cancer, NSQ NSCLC) 及鱗狀非小細胞肺癌 (squamous non-small cell lung cancer, SQ NSCLC)；根據 2015 年發表之台灣肺癌回溯性研究，分析 2005 年至 2008 年健保資料庫的肺癌病人 (n=36,404)，非鱗狀非小細胞肺癌^b、鱗狀非小細胞肺癌、小細胞肺癌各佔 71.5%、19.7%及 8.8%[3]。而根據我國 2018 年癌症登記報告，NSCLC 發生人數按臨床與病理整併期別分類，屬第 IV 期 NSCLC 者佔 46.7% (n=6,281) [1]。

於晚期 NSCLC 病人中，確認基因變異型態有助於選擇對應之標靶治療，與本案相關之基因變異型態為表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突變，根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 建議，亞洲國家相較於西方國家具有較高的 EGFR 突變率 (50% vs 10%) [4]；而根據一篇探討亞太地區晚期 NSCLC 基因型的研究指出，非鱗狀非小細胞肺癌之主要亞型為肺腺癌，肺腺癌之 EGFR 突變率為 49.3% [5]；另根據一篇系統性文獻回顧顯示，台灣肺腺癌之 EGFR 突變率達 57% (423/739 人)，為亞太地區之冠[6]。

根據 NCCN，常見的 EGFR 突變包含 exon 19 Del 及 exon 21 L858R 活化性突變，分別約佔 EGFR 變異的 45%及 40% [4]；而根據前述亞太地區基因研究指出，與本案相關之 exon 21 L858R 活化性突變佔 42.5% [5]；另根據一篇台灣回溯性研究，於 853 位具 EGFR 突變且使用 EGFR 標靶治療^c達三個月之第 IIIB 期/IV 期 NSCLC 病人中，exon 21 L858R 活化性突變佔 EGFR 突變的 50.6% [7]。

而 NSCLC 中出現腦轉移的比例約在 30%至 50%之間^[4]；承前述之台灣回溯性研究，於具 EGFR 突變之第 IIIB 期/IV 期 NSCLC 病人中，同時具腦轉移者佔 38.9% [7]。

^b 非鱗狀非小細胞肺癌包含肺腺癌(51.1%)、大細胞癌(0.7%)及其他非特定肺癌(19.7%)。

^c 使用之 EGFR 標靶治療包含 gefitinib、erlotinib 及 afatinib。

以下主要就 NCCN 於 2021 年發布之第四版非小細胞肺癌治療指引[4]及歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2020 年更新之轉移性非小細胞肺癌指引[8]建議進行說明。

(一) NCCN

1. 對於具 EGFR 突變陽性表現之非小細胞肺癌病人，第一線治療選擇包含 EGFR 標靶治療單獨治療（如：erlotinib、gefitinib、afatinib、osimertinib、dacomitinib）或合併治療（如：合併 erlotinib, ramucirumab 或合併 erlotinib, bevacizumab）；其中，osimertinib 為受偏好的（preferred）治療選擇。
2. 於第一線 osimertinib 治療後出現疾病惡化者，若未出現多重病灶，宜繼續使用 osimertinib，而出現多重病灶者，可依組織型態（肺腺癌或鱗狀細胞癌）選擇後線化療組合或 PD-(L)1 抑制劑合併化療。
3. 第一線治療並非使用 osimertinib 者（如：使用 afatinib、gefitinib、dacomitinib、erlotinib ± bevacizumab 或 ramucirumab），出現疾病惡化後之治療選擇包含：
 - (1) 具 T790M 突變者宜使用 osimertinib。
 - (2) 無 T790M 突變者可考慮續用原先之第一線治療選擇。
 - (3) 無 T790M 突變且具多重病灶者，可考慮依組織型態（肺腺癌或鱗狀細胞癌）選擇後線化療組合或 PD-(L)1 抑制劑合併化療。NCCN 治療指引建議流程詳如圖一所示。

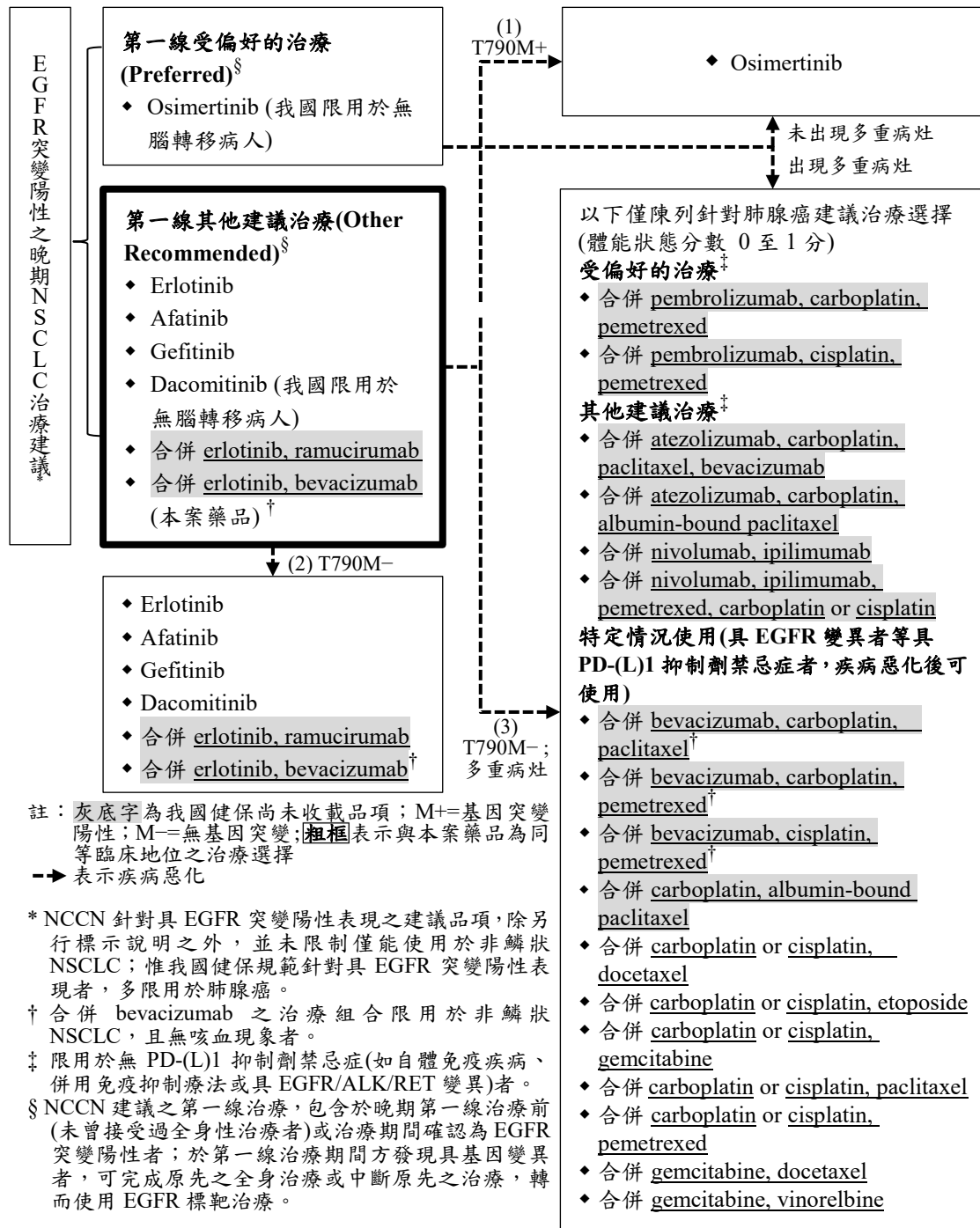
(二) ESMO^d

1. 針對具 EGFR 突變陽性者之晚期非小細胞肺癌，受偏好的第一線治療選擇為 osimertinib（I, A）。
2. 其他非屬受偏好治療的單獨治療選擇，包含 erlotinib、gefitinib、afatinib（I, A），以及 dacomitinib（I, B）。
3. 於合併治療方面，合併 bevacizumab, erlotinib 為具 EGFR 突變陽性者之前線治療選擇（II, B）；合併 ramucirumab, erlotinib 則被認為相較於 erlotinib 單獨使用，能於第一次期間分析展現較長的無惡化存活期（progression-free survival, PFS），惟資料尚不成熟（I, B）；而合併 gefitinib, carboplatin, pemetrexed 亦可作為具 EGFR 突變陽性者之第一線治療選擇（I, B）。
4. 當使用第一線 EGFR 標靶治療後出現抗性，針對具 T790M 變異者，若過往未曾使用過 osimertinib，宜使用 osimertinib；針對無 T790M 變異者，可使用以含鉑藥物為基礎，再加上另一化學治療藥物的雙重化療治療

^d 證據等級 I=證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析；證據等級 II=證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析；證據等級 III=證據來自前瞻性世代研究 (prospective cohort study)。建議等級 A=強烈建議(strongly recommended)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益；建議等級 B=一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限。

(platinum-based doublet) (I, A)。

5. 合併 atezolizumab, carboplatin, paclitaxel, bevacizumab 可作為 EGFR 標靶治療失敗後、體能狀態分數 0 至 1 分且無 PD-(L)1 抑制劑禁忌症者之治療選擇 (III, A)。



圖一 NCCN 針對具 EGFR 突變陽性之晚期非小細胞肺癌治療建議[°]

[°] Category 1=具高層級證據，且 NCCN 針對此治療選擇之合宜性具有統一共識；Category 2A=具低層級證據，且 NCCN 針對此治療選擇之合宜性具有統一共識；Category 2B=具低層級證據，且 NCCN 針對此治療選擇之合宜性具共識。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況 [針對非鱗狀非小細胞肺癌]

【本案藥品介紹】

本案藥品 Avastin[®]之有效成分 bevacizumab 為一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)並藉由中和其生物活性以降低腫瘤的血管形成，藉此抑制腫瘤的生長[9]。

本次建議者申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「與 erlotinib 併用，做為無法手術切除的轉移性(第IV期)且帶有 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」；建議本案藥品 bevacizumab 合併使用 erlotinib 治療至潛在疾病發生惡化為止。

【與本案藥品具有相近治療地位之藥品】

- (一) 經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 頁面[10]，本案藥品 bevacizumab 之 ATC 碼為 L01XC07，屬於抗腫瘤製劑 (L01, antineoplastic agents) 中其他抗腫瘤製劑 (L01X, other antineoplastic agents) 之單株抗體 (L01XC, Monoclonal antibodies)。此一分類層級共有 38 項成分，其中，僅 ramucirumab 於我國核准之適應症範圍涵蓋本案目標族群「具 EGFR 突變陽性之非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」，惟健保尚未收載。
- (二) 在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[11]，以「EGFR」、「轉移性非小細胞肺癌」或「NSCLC」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，除本案藥品 bevacizumab 之外，查得許可適應症範圍與本案藥品相似，可用於「具 EGFR 突變陽性之非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療者」，包括 afatinib、erlotinib、gefitinib、osimertinib、dacomitinib 及 ramucirumab；此外，另查獲 docetaxel、pemetrexed、albumin-bound paclitaxel 等化學治療藥品可用於「轉移性非小細胞肺癌治療」，惟未限制適用病人族群之 EGFR 突變狀態或治療線別；前述藥品除 ramucirumab 及 albumin-bound paclitaxel 外，皆已收載為肺癌健保用藥品項。
- (三) 根據健保署公告之藥品給付規定《第 9 節抗腫瘤藥物》[12]，針對「非小細胞肺癌」治療，除前述尋獲品項之外，另查獲 vinorelbine、gemcitabine、paclitaxel 等化學治療藥品列載有「非小細胞肺癌」相關給付規定，惟未限制給付病人族群之 EGFR 突變狀態或治療線別。

(四) 綜上，考量依我國許可證適應症及健保給付規定所尋獲的品項中，部分未明確說明可使用的目標族群^f，故本報告在彙整與本案藥品 bevacizumab 合併 erlotinib 用於「EGFR 突變陽性之非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」具相近治療地位之藥品時，主要參考各臨床治療指引對此病人族群所建議的治療選擇，除本品之外，納入 afatinib、erlotinib、gefitinib、osimertinib、dacomitinib 及 ramucirumab 等成分^g，並彙整個別成分之藥品相關資訊於表三供參考。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄晚期肺癌相關適應症及健保給付條件）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件
單株抗體				
L01XC07 Bevacizumab (本案藥品； Avastin [®])	晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌： 1. 與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 2. 併用 erlotinib，可作為無法手術切除的晚期、轉移性或復發性且帶有表皮生長因子受體 (EGFR) 活化性突變的非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。	注射劑	25 mg/ml	建議收載中
L01XC21 Ramucirumab	非小細胞肺癌： 1. Ramucirumab 併用 erlotinib 適用於第一線治療具有表皮生長因子受體(EGFR) 突變之轉移性非小細胞肺癌。 2. Ramucirumab 併用 docetaxel 適用於治療正接受或接受過含	注射劑	10 mg/ml	健保尚未收載

^f 如：是否適用於 EGFR 突變陽性或治療線別是否為第一線治療。

^g 排除上述尋獲藥品中之化學治療製劑(如：docetaxel、pemetrexed、albumin-bound paclitaxel、vinorelbine、gemcitabine、paclitaxel 等)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件
	platinum 化學治療仍 疾病惡化之局部晚期 或轉移性非小細胞肺 癌。			
EGFR 標靶治療(針對 EGFR 突變之肺癌藥品健保給付規範詳見附錄一)				
L01XE03 Erlotinib	1. 適用於具有 EGFR-TK 突變之局 部侵犯性或轉移性之 NSCLC 病患之第一 線及維持治療。 2. 適用於先前已接受過 化學治療後，但仍局 部惡化或轉移之肺腺 癌病患之第二線用 藥。	膜 衣 錠	25 、 100 、 150 mg/tab	限單獨使用於 1. 適用於具有 EGFR-TK 突變 之局部侵犯性或轉移性(即第 III B、III C 或第IV期)之肺腺 癌病患之第一線治療 2. 已接受 4 個週期 platinum 類 第一線化學療法後，腫瘤範 圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移 性肺腺癌的維持療法。 3. 先前已使用過 platinum 類第 一線化學治療，或 70 歲(含) 以上接受過第一線化學治 療，但仍局部惡化或轉移之 腺性非小細胞肺癌之第二線 用藥。 4. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治 療後，但仍局部惡化或轉移 之非小細胞肺癌之第三線用 藥。
L01XE13 Afatinib	1. 適用於具有 EGFR TK 突變之局部晚期或轉 移性之 NSCLC 患者 之第一線治療。 2. 適用於在含鉑類化學 治療期間或之後惡化 的局部晚期或轉移性 之鱗狀組織 NSCLC 患者。	膜 衣 錠	20 、 30 、 40、50 mg/tab	限單獨使用於： 1. 具有 EGFR-TK 基因突變之 局部晚期或轉移性(即第III B、III C 期或第IV期)之肺腺 癌病患之第一線治療 2. 先前已使用過第一線含鉑化 學治療，但仍惡化的局部晚 期或轉移性之鱗狀組織非小 細胞肺癌之第二線治療。
L01XE02 Gefitinib	1. 適用於先前已接受過 化學治療後，但仍局 部惡化或轉移之肺腺 癌病患之第二線用 藥。	膜 衣 錠	250 mg/tab	限單獨使用於 1. 具有 EGFR-TK 基因突變之 局部侵犯性或轉移性(即第III B、III C 或第IV期)之肺腺癌 病患之第一線治療

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付條件
	2. 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性之 NSCLC 病患之第一線治療。			2. 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。
L01XE35 Osimertinib	1. 適用於 EGFR 突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 病人的第一線治療 2. 適用於治療具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性 NSCLC 在 EGFR TKI 治療期間或之後疾病惡化的病人。	膜 衣 錠	40、80 mg/tab	限單獨使用於： 1. 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌病患之第一線治療。 2. 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。
L01EB07 Dacomitinib	做為單一療法，適用於帶有 EGFR 突變之局部晚期或轉移性 NSCLC 成人病人的第一線治療	膜 衣 錠	15、 30、45 mg/tab	限單獨使用具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS) 之局部侵犯性或轉移性(即第III B、III C 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療

四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要) [針對非鱗狀非小細胞肺癌]

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2021 年 3 月 18 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 3 月 18 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2021 年 3 月 18 日止，查無相關評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：

	至 2021 年 3 月 18 日止，查無相關評估報告。
	歐美法規單位審查資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 3 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 3 月 18 日止，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“bevacizumab”後，查無與本案相關之評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

至 2021 年 3 月 18 日止，在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑，查無與本案相關之評估報告。

(三) NICE (英國)

至 2021 年 3 月 18 日止，在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“bevacizumab”，查獲一份 TA436 評估資料，旨在評估合併 bevacizumab, erlotinib 用於 EGFR 突變陽性 NSCLC 之效益，惟建議者並未提交申請，目前尚無完整評估報告可供參考^h[13]，而根據 TA436 歷史文件區之草案內容，可能的參考品為 afatinib、erlotinib 或 gefitinib[14]。

此外，另查獲兩份進行中之評估報告，其申請適應症為(1)合併 bevacizumab, erlotinib 於含鉑化療之後，作為晚期或轉移性非鱗狀 NSCLC 之維持治療[15]，及(2) 合併 bevacizumab, erlotinib 於含鉑化療之後，作為晚期或轉移性 NSCLC 之第二線治療[16]；前述進行中評估報告之申請適應症與本案目標族群不相符，且已於 2009 及 2010 年間暫停評估ⁱ。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

^h 羅氏大藥廠已知會 NICE 委員會，目前並不欲申請給付於此適應症，故未提交相關證據。

ⁱ 經 erlotinib 之製造廠通知，目前並未申請此二項適應症之許可證，故已從工作計畫中排除相關評估作業。

至 2021 年 3 月 18 日止，在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“bevacizumab”，因建議者尚未提交申請，尚無相關評估報告[17]。

2. 歐美法規單位

(1) EMA^j（歐洲藥物管理局）審查資料

至 2021 年 3 月 18 日止，在 EMA 網頁，鍵入關鍵字“bevacizumab”，查獲一份合併 bevacizumab, erlotinib 之上市許可紀錄[18]，此份許可紀錄係 2016 年發布，主要參考試驗為於日本執行的第二期、開放式作業、多中心、隨機對照 JO25567 試驗，此試驗旨在比較合併 bevacizumab, erlotinib (n=75) 與 erlotinib 單獨使用 (n=77) 於具 EGFR 突變之晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人的療效及安全性；以下簡要描述 EMA 針對 JO25567 試驗之評論及建議：

- A. JO25567 試驗之主要療效指標 PFS 具統計及臨床統計上顯著意義 (16.0 vs. 9.7 個月；HR=0.54；95% CI 0.36 to 0.79)，合併 bevacizumab, erlotinib 相較於 erlotinib，可延緩第二線治療時間；然而在具 exon21 L858R 突變的次族群分析中，PFS 於兩組之間無統計上顯著差異，推測與樣本量小有關。
- B. JO25567 試驗之 OS 數據仍未成熟，且可能受到後線治療選擇影響（如：erlotinib 組疾病惡化後，於後線使用 bevacizumab），增加其不確定性；EMA 建議針對 OS 的不確定性，須於後續提交成熟 OS 數據^k並收集與本案相關的進行中試驗資料^l。
- C. 於安全性方面，合併 bevacizumab, erlotinib 相較於 erlotinib，三級以上不良事件發生率 (90.7% vs 53.2%) 及因不良事件而停藥之比例 (45.3% vs 18.2%) 較高，可能原因為暴露於合併 bevacizumab, erlotinib 之時間較長，但安全性結果顯示不良事件多為可控制且不會引起重大危害的。
- D. 綜上，EMA 之人用藥品委員會 (The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 建議擴增下述之 bevacizumab 適應症：「bevacizumab 與 erlotinib 合併用於具 EGFR 突變且無法切除、晚期、復發或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌之第一線治療」。

^j EMA 為 European Medicines Agency 歐洲藥品管理局之縮寫。

^k 於 2021 年發表的 JO25567 試驗 OS 追蹤結果顯示，BE 組 vs E 組之 OS 中位數並未見顯著差異 (47.0 個月 vs 47.4 個月；HR=0.81；95% CI 0.53 to 1.23；p=0.3267)，5 年整體存活率於 BE 組及 E 組分別為 41% 及 35%^[19]。

^l EMA 所提及之進行中試驗為於美國所進行的第二期隨機對照試驗(僅 3% 為亞洲人)，已由 Stinchcombe 等人於 2019 年發表，探討合併 bevacizumab, erlotinib (n=45) 與 erlotinib 單獨使用 (n=43) 於具 EGFR 突變之晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人的療效及安全性；主要療效指標 PFS 未達顯著差異 (17.9 個月 vs 13.5 個月；HR=0.81；95% CI 0.50 to 1.31；p=0.39)。作者推論可能原因為過往 JO25567 試驗採獨立評估委員會 (Independent Review Committee, IRC) 評估之 PFS，Stinchcombe 等人之研究為研究者評估之 PFS，可能因而造成偏誤，但未知這些因素是否僅影響單組，且在第三期試驗中，IRC 及研究者評估之 PFS 是具有一致性的。

(2) U.S. FDA^m (美國食品藥物管理局) 審查資料

至 2021 年 3 月 18 日止，在美國 FDA 網頁，鍵入關鍵字“bevacizumab”，查無合併 bevacizumab, erlotinib 相關審查資料，與 NSCLC 相關適應症為合併 bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 於局部晚期或轉移性非鱗狀 NSCLC 之第一線治療[20]。

3. 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Embase/Cochrane 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	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人
Intervention	合併 <u>bevacizumab, erlotinib</u> 作為第一線治療
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 3 月 26 日止，以「合併 bevacizumab, erlotinib」及「non-small cell lung cancer」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

(a) 隨機對照試驗

於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 分別搜尋到 59 篇、85 篇及 9 篇隨機對照試驗，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，排除重複、評論性文章、第二期試驗及不符本案目標族群之文獻後，本報告共納入 1 篇第三期隨機對照試驗 NEJ026 之期間分析[21]，以及 1 篇第三期隨機對照試驗 CTONG 1509 之研討會摘要[22]，

^m U.S. FDA 為 U.S. Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局之縮寫。

兩項試驗皆比較合併 bevacizumab, erlotinib vs erlotinib 於 EGFR 突變陽性 NSCLC 病人之效益。

(b) 系統性文獻回顧暨統合分析

於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 分別搜尋到 12 篇、103 篇及 0 篇系統性文獻回顧暨統合分析，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，僅查有 1 篇文獻同時納入前述兩項主要試驗 NEJ026 試驗及 CTONG1509 試驗進行分析，旨在比較合併抗血管新生製劑(anti-angiogenic inhibitors), EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)與 EGFR-TKI 單獨治療用於 EGFR 突變陽性、晚期 NSCLC 效益的文獻[23]，其中另針對具腦轉移或具 L858R 突變之次族群報告分析結果，本報告將摘述結果如後，惟此篇文獻未針對本案目標族群進行分析(如：腦轉移且具 L858R 突變次族群)，亦未能就我國評估情境關注之比較藥品(erlotinib、gefitinib、afatinib)提供額外訊息。

有關合併 bevacizumab, erlotinib 與 gefitinib 或 afatinib 之比較資訊，本報告查獲之系統性文獻回顧暨統合分析皆僅納入 NEJ026 試驗(未包含 CTONG1509 試驗)，故本報告皆未予納入，其中略述兩篇針對具腦轉移或具 L858R 突變另有報告次族群分析結果之文獻如下，做為參考。

- I. 由 Dai L 等人於 2020 年發表的 1 項網絡統合分析[24]，旨在具腦轉移之晚期 EGFR 突變非小細胞肺癌病人中針對第一線治療藥品進行比較分析，結果顯示合併 bevacizumab, erlotinib 與第一代 EGFR-TKI (erlotinib 或 gefitinib)、afatinib 及 osimertinib 相比，其 PFS HR(95% CI)依序為 0.90(0.47 to 1.72)、1.02 (0.40 to 2.56) 及 1.24 (0.51 to 3.06)。
- II. 由 Zhao Y 等人於 2019 年發表的 1 項網絡統合分析[25]，旨在比較晚期 EGFR 突變非小細胞肺癌第一線治療的療效及安全性，其中另就 L858R 次族群進行分析，結果顯示合併 bevacizumab, erlotinib 與 erlotinib、gefitinib 及 afatinib 相比，其 PFS HR (95% CI) 依序為 0.62 (0.42 to 0.92)、0.65 (0.38 to 1.09) 及 0.83 (0.46 to 1.47)；而 OS HR (95% CI) 則依序為 0.83 (0.46 to 1.49)、0.76 (0.36 to 1.62) 及 0.75 (0.35 to 1.59)；PFS 比較中，僅合併 bevacizumab, erlotinib 與 erlotinib 相比具統計上顯著差異，OS 之比較則皆未見統計上顯著差異。

(c) 額外搜尋

本報告為追求資訊完整性，另於 Google 網頁搜尋前述納入試驗 (NEJ026 試驗及 CTONG 試驗)相關資訊，查獲一篇 NEJ026 試驗存活期追蹤研討會摘要^[26]，以及一篇 under review 的 CTONG 1509 試驗文獻[27]。

C. 研究設計及結果

綜合上述搜尋結果，本報告將就 NEJ026 試驗(UMIN000017069)之期間分析文獻[21]及最終分析研討會摘要[26]、CTONG 1509 試驗(NCT02759614)之研討會摘要[22]及其 under review 文獻[27]，以及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析[23]進行重點摘述於後。**NEJ026 試驗**

A. 研究設計

NEJ026 試驗為在日本執行的第三期、多中心、開放式作業、隨機對照試驗，此篇試驗旨在探討具 EGFR 突變陽性之晚期非鱗狀非小細胞肺癌病人使用合併 bevacizumab, erlotinib 之療效及安全性。病人以 1:1 之比例，隨機分派ⁿ至接受合併 bevacizumab, erlotinib^o (BE 組) 或接受 erlotinib (E 組) 單獨治療，治療直至疾病惡化 (PD 1)、無法耐受的毒性、死亡或退出試驗為止，研究觀察期則將持續至第二線治療出現疾病惡化 (PD 2)、不願接受第二線治療、死亡或退出試驗為止^p；研究設計流程圖詳見圖二。

收納病人為具 EGFR 變異 (exon 19 Del 或 exon 21 L858R 點突變) 之 stage IIIB/IV 或術後復發之非鱗狀非小細胞肺癌病人，ECOG 體能分數需 ≤ 2 ，且預期餘命 (life expectancy) 須 ≥ 3 個月；排除條件包含同時具有 T790M 突變者、過往曾使用過化療^q、咳血或出血風險及具症狀的腦轉移。主要療效指標為獨立評估委員會 (Independent Review Committee, IRC) 評估之 PFS；次要療效指標包含整體存活期 (overall survival, OS)、客觀腫瘤反應率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、反應持續時間 (duration of response, DoR)、安全性及生活品質^r。探索性指標則包含生物標記分析、PD 2 時間 (PFS2) 及 OS 數據之 pooled-analysis^s。

ⁿ 依性別(男 vs 女)、吸菸史(無吸菸史或輕度吸菸史者 vs 其他)、臨床分期(第 IIIB 期 vs 第 IV 期 vs 術後復發)及 EGFR 變異狀態(exon 19 Del vs exon 21 L858R 點突變)進行分層。

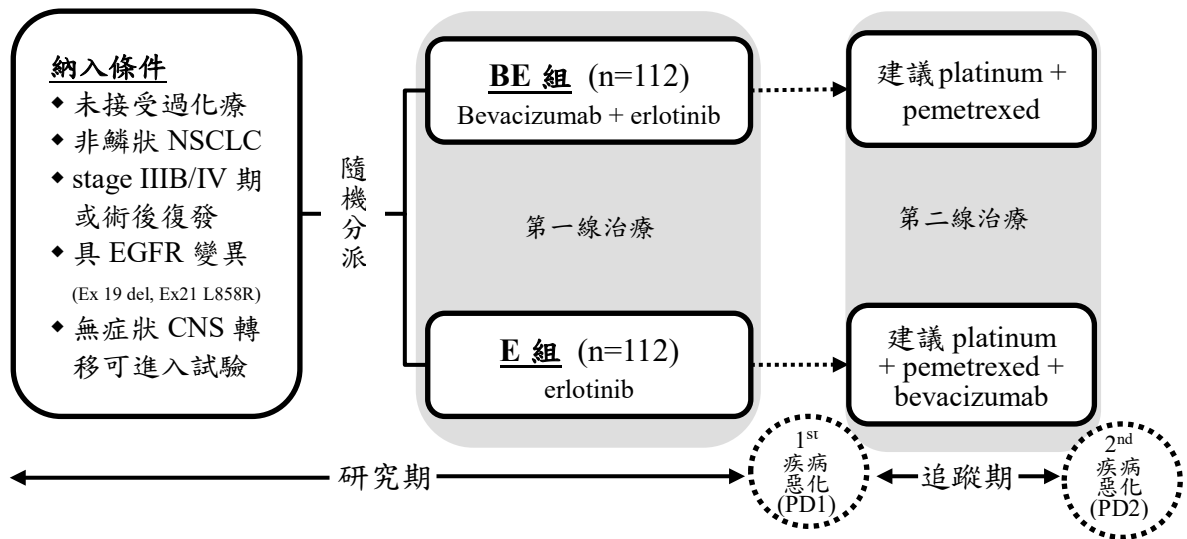
^o Erlotinib 150 mg/天；bevacizumab 每 21 天施打一次，一次 15 mg/kg，每週期為 21 天。

^p 第二線治療雖未強制規範，但若可行，則建議於 BE 組之後線治療使用「含鉑化療+pemetrexed」，E 組之後線治療使用「bevacizumab+含鉑化療+pemetrexed」。

^q 術前或術後輔助性治療階段曾使用化療，且其使用時間為進入試驗前 ≥ 6 個月者可納入試驗。

^r 以 EORTC QLC-C30 及 EORTC QLQ-LC13 評估。前者為 European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire (歐洲癌症研究與治療組織癌症生活品質核心問卷)之縮寫；後者為 EORTC 13-item Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer Module (歐洲癌症研究與治療組織肺癌生活品質問卷)之縮寫。

^s Pooled-analysis 將納入 JO25567 及 NEJ026 試驗，分析合併之 OS 數據，此數據於資料檢索日(2021 年 3 月 26 日)仍未發布。



圖二 NEJ026 研究設計

B. 病人基線特徵

此試驗共收納 224 位病人，BE 組及 E 組各有 112 人，各組間之病人基線特徵一致；99% 的病人屬肺腺癌，具 Exon 21 L858R 突變者占 50%，中樞神經系統轉移之比例於兩組皆為 32%。病人基線資料詳如表四所示。

表四 NEJ026 試驗病人基線特徵資料

	BE 組 (n=112)	E 組 (n=112)
年齡		
<75 歲	92 (82%)	89 (79%)
≥75 歲	20 (18%)	23 (21%)
性別		
男	41 (37%)	39 (35%)
女	71 (63%)	73 (65%)
吸菸狀態		
無吸菸史	65 (58%)	64 (57%)
過往輕度吸菸史	6 (5%)	7 (6%)
其他吸菸史	41 (37%)	41 (37%)
組織型態		
肺腺癌	110 (98%)	112 (100%)
大細胞癌	1 (1%)	0
其他	1 (1%)	0
EGFR 基因變異		

	BE 組 (n=112)	E 組 (n=112)
Exon 19 deletion	56 (50%)	55 (49%)
Exon 21 L858R mutation	56 (50%)	57 (51%)
臨床分期		
IIIB	8 (7%)	8 (7%)
IV	82 (73%)	84 (75%)
術後復發	22 (20%)	20 (18%)
CNS 轉移		
是	36 (32%)	36 (32%)
否	76 (68%)	76 (68%)

註：過往輕度吸菸史之定義為吸菸量 ≤ 10 pack-years (pack-years = 時間〈年〉*量〈每天吸菸根數〉/20)，且已於進入試驗前戒菸達 15 年以上；其他吸菸史之定義則為吸菸量 >10 pack-years，且可能於試驗期間仍在吸菸。

C. 療效分析結果

資料截止日 (2017 年 9 月 21 日) PFS 期間分析，追蹤時間中位數為 12.4 個月

- 主要療效指標方面，於 BE 組及 E 組之 PFS 中位數分別為 16.9 個月及 13.3 個月 (HR 0.605; 95% CI 0.417 to 0.877; $p=0.016$)，具統計顯著差異改善。
- 獨立資料監視委員會 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) 建議此期間分析結果已達提早停止試驗標準^t，然而，為追蹤其他療效指標，此試驗繼續進行。
- 於事後次族群 PFS 分析中，BE 組於多數次族群展現較良好的效益，惟未達統計顯著差異。其中，具 Exon 21 L858R 突變之次族群，於 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 17.4 個月及 13.7 個月 (HR 0.57; 95% CI 0.33 to 0.97)；而針對具中樞神經系統轉移者，於 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 12.7 個月及 11.2 個月 (HR 0.78; 95% CI 0.42 to 1.43)，未見統計上顯著差異。
- 次要療效指標方面，ORR 於 BE 組及 E 組分別為 72% 及 66%，DCR 分別為 95% 及 96%；於 Exon 21 L858R 突變之次族群，其 ORR 於兩組間分別為 68% 及 65%。
- 文獻結論認為期間分析之 PFS 具統計顯著的改善並達到試驗計畫書預先設定之療效指標，但此篇研究有以下限制：(i) 樣本量小；(ii) PFS 次族群分析不具檢定力，須謹慎解讀；(iii) 於第一線治療後出現疾病惡化，雖研究設計定義於第二線治療使用化療±bevacizumab，但針對展現 T790M 突變者，容

^t 此期間分析試驗依據 O'Brian-Fleming alpha spending function 設定提早停止試驗之相應名目顯著水準 (nominal significance level) 為 0.024，此次期間分析之 PFS p-value 為 0.016，已達提早停止試驗標準。

許於後線治療使用 osimertinib，OS 結果因而可能受到 osimertinib 影響。

資料截止日 (2019 年 11 月 30 日) OS 最終分析，追蹤時間中位數為 39.2 個月

- (a) 長期追蹤之研討會摘要結果顯示[26]，OS 中位數於 BE 組及 E 組分別為 50.7 個月 (95% CI 37.3 to 未達到) 及 46.2 個月 (95% CI 38.2 to 未達到)，風險比為 1.00 (95% CI 0.68 to 1.48)。
- (b) 於 BE 組及 E 組分別有 25.9% 及 23.2% 於第二線治療使用 osimertinib，第二線治療使用 osimertinib 者之 OS 中位數較第二線治療使用化療者長 (50.7 個月 vs 40.1 個月；HR=0.645；95% CI 0.40 to 1.03)。
- (c) PFS2 中位數於 BE 組及 E 組分別為 28.6 個月 (95% CI 22.1 to 35.9) 及 24.3 個月 (95% CI 20.4 to 29.1)，風險比為 0.80 (95% CI 0.59 to 1.10)。
- (d) 文獻結論認為合併 bevacizumab, erlotinib 相較於 erlotinib 單獨治療的附加效果，接續未於第二線治療之無疾病惡化存活期 (PFS2) 及整體存活期觀察到統計上顯著差異。療效分析結果彙整詳見表五。

表五 NEJ026 療效分析結果彙整

	BE 組	E 組	HR (95% CI)	p-value
追蹤時間中位數為 12.4 個月 (2017 年 9 月 21 日)				
主要療效指標				
PFS 中位數(月)	16.9	13.3	0.61 (0.42 to 0.88)	0.016
PFS 次族群分析				
EGFR 基因變異				
Exon 19 deletion	16.6	12.4	0.69 (0.41 to 1.16)	--
Exon 21 L858R mutation	17.4	13.7	0.57 (0.33 to 0.97)	--
CNS 轉移				
是	12.7	11.2	0.78 (0.42 to 1.43)	--
否	18.0	15.1	0.56 (0.35 to 0.90)	--
次要療效指標				
ORR	72%	66%	--	--
ORR 次族群分析				
EGFR 基因變異				
Exon 19 deletion	77%	67%	--	--
Exon 21 L858R mutation	68%	65%	--	--
追蹤時間中位數為 39.2 個月 (2019 年 11 月 30 日)				
次要療效指標				
OS 中位數	50.7	46.2	1.00 (0.68 to 1.48)	--
PFS2 中位數	28.6	24.3	0.80 (0.59 to 1.10)	--

D. 安全性分析結果

- (a) 三級以上不良事件發生率於 BE 組及 E 組分別為 88% 及 46%，常見三級以上不良事件為紅疹（21% vs. 21%）。
- (b) 嚴重不良事件（serious adverse events）發生率分別佔 8% 及 4%，無治療相關之死亡事件。
- (c) 高血壓（46% vs. 10%）、蛋白尿（32% vs. 5%）、非肺部出血（26% vs. 3%）等不良事件發生率於 BE 組較高，此些不良事件可能與 bevacizumab 相關。
- (d) 29% 的病人因不良事件而停用（discontinued）bevacizumab，常見停用原因包含蛋白尿（33%）、非肺部出血（9%）及肝功能障礙（9%）。安全性分析結果詳見表六。

表六 NEJ026 安全性分析結果

	BE 組	E 組
三級以上不良事件	88%	46%
嚴重不良事件	8%	4%
因不良事件而停用 bevacizumab	29%	--
因不良事件而停用 erlotinib	19%	15%

CTONG 1509 試驗

CTONG 1509 試驗於電子資料庫搜尋過程中，查獲一篇研討會摘要[22]，相關重點摘述於下：

- CTONG 1509 試驗由上海羅氏大藥廠贊助，為在中國執行的第三期、多中心、開放式作業、隨機對照試驗，旨在探討具 EGFR 突變陽性之晚期非小細胞肺癌病人使用 bevacizumab±erlotinib 之療效及安全性。病人以 1:1 之比例，隨機分派^u至接受合併 bevacizumab, erlotinib (BE 組) 或接受 erlotinib (E 組) 單獨治療。
- 主要療效指標為獨立評估委員會（independent review committee, IRC）評估之 PFS，次要療效指標為研究者評估之 PFS、腫瘤反應率、OS、治療失敗時間（time to failure, TTF）、安全性、病人通報結果（patient-reported outcome, PROs）^v，探索性指標則為生物標記分析。
- 追蹤時間中位數於 BE 組及 E 組分別為 22 個月及 21.5 個月，BE 組與 E 組之病人基線特徵相近。
- 療效結果方面，IRC 評估之 PFS 中位數於 BE 組及 E 組分別為 18.0 個月及

^u 依性別(男 vs 女)、臨床分期(第 III 期 vs 第 IV 期 vs 復發)及 EGFR 變異狀態(exon 19 Del vs exon 21 L858R 點突變)進行分層。

^v 以 EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) 問卷評估。

11.3 個月 (HR 0.55 ; 95% CI 0.41 to 0.75 ; p<0.001)。研究者評估之 PFS 中位數於 BE 組及 E 組分別為 18.0 個月及 11.2 個月 (HR 0.57 ; 95% CI 0.44 to 0.75 ; p<0.001)。IRC 評估之 ORR 於 BE 組及 E 組分別為 86.3% 及 84.7%。

- 安全性方面，常見三級以上不良事件於 BE 組為高血壓、蛋白尿及紅疹，於 E 組為紅疹及肝功能障礙。

此外，本報告為避免遺漏，另於 Google 網頁搜尋 CTONG 1509 試驗之臨床試驗相關資訊，查獲一篇 CTONG 1509 試驗於 2020 年 12 月 19 日公布於《Cell Press—Sneak Peek : a preview of papers under review》[27] 的評議中文獻，惟在解讀時需留意此文獻目前尚未正式發表，且其報告的療效數值與前述研討會摘要略有差異，但就既有資訊(因追蹤時間中位數或資料截止日未明載)無法判斷可能造成差異的原因，以下提供其公布內容供參考^w。

A. 研究設計

CTONG 1509 試驗研究設計與收納條件大致與 NEJ026 試驗相同，除 ECOG 體能狀態分數限為 0 分至 1 分，而 NEJ026 試驗為 ≤2 分^x。

B. 病人基線特徵

自 2016 年 4 月至 2017 年 7 月共收納 311 位病人，隨機分派至 BE 組 (n=157) 及 E 組 (n=154)，各組間之病人基線特徵一致；所有病人皆為肺腺癌，具 Exon 21 L858R 突變者約占 48%，無症狀腦轉移之比例約為 29%。病人基線資料詳如表七所示。

表七 CTONG1509 試驗病人基線特徵資料

	BE 組 (n=157)	E 組 (n=154)
性別		
男	60 (38.2%)	58 (37.7%)
女	97 (61.8%)	96 (62.3%)
EGFR 基因變異		
Exon 19 deletion	82 (52.2%)	79 (51.3%)
Exon 21 L858R mutation	75 (47.8%)	75 (48.7%)
臨床分期		
IIIB	4 (2.5%)	6 (3.9%)

^w 根據 Sneak Peek 網站說明，為避免文獻因發表週期限制，而延誤知識傳播，此網站提供正在審核中的文獻供研究者及時查閱，惟須留意網站上公布之內容並不會隨著審查建議或作者修訂而變動。根據網站說明，CTONG1509 試驗之投稿已初審通過 (Review Complete)。

^x NEJ026 試驗僅納入 2 位 ECOG 體能狀態分數為 2 分之病人。

	BE 組 (n=157)	E 組 (n=154)
IV	152 (96.8%)	147 (95.5%)
復發	12 (7.6%)	15 (9.7%)
無症狀的腦轉移		
是	44 (28.0%)	47 (30.5%)
否	113 (72.0%)	107 (69.5%)

C. 療效結果

- (a) 於資料截止日時 (2019 年 1 月 18 日)，BE 組及 E 組分別有 69.4% 及 81.8% 的病人停止治療，至治療失敗時間 (TTF) 中位數分別為 18.2 個月及 12.4 個月。
- (b) 主要療效指標為 IRC 評估之 PFS，於 BE 組及 E 組分別為 17.9 個月及 11.2 個月 (HR 0.55；95% CI 0.41 to 0.73；p<0.001)，統計上顯著降低疾病惡化風險^y。
- (c) 次要療效指標為研究者評估之 PFS，於 BE 組及 E 組分別為 18.0 個月及 11.1 個月 (HR 0.55；95% CI 0.42 to 0.72；p<0.001)，與 IRC 評估之 PFS 展現一致之效益。
- (d) 由 IRC 評估之 PFS 次族群分析與主要療效指標之 PFS 展現一致之效益；於 Exon 21 L858R 突變次族群中，其 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 19.5 個月及 9.7 個月 (HR 0.50；95% CI 0.32 to 0.77；p=0.001)；而針對具腦轉移者，於 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 17.9 個月及 11.1 個月 (HR 0.48；95% CI 0.27 to 0.84；p=0.008)。
- (e) BE 組相較於 E 組，具有改善 OS 的傾向 (HR 0.70；95% CI 0.47 to 1.06)，兩年整體存活率於 BE 組及 E 組分別為 73.5% 及 64.1%。
- (f) 腫瘤反應率係由 IRC 評估，ORR 於 BE 組及 E 組分別為 86.8% 及 84.7%，DCR 則為 96.1% 及 96.7%；療效結果彙整詳見表八。

表八 CTONG1509 試驗療效分析結果彙整

	BE 組	E 組	HR (95% CI)	p-value
主要療效指標				
IRC 之 PFS 中位數(月)	17.9	11.2	0.55 (0.41 to 0.73)	<0.001
PFS 次族群分析				
EGFR 基因變異				
Exon 19 deletion	17.7	12.5	0.62 (0.42 to 0.93)	0.017
Exon 21 L858R mutation	19.5	9.7	0.50 (0.32 to 0.77)	0.001

^y CTONG1509 試驗以雙側對數等級檢定(log-rank test)比較 IRC 評估之 PFS 及次族群分析之 PFS 是否具統計差異，當 p 值<0.05 便界定為具統計顯著差異。

	BE 組	E 組	HR (95% CI)	p-value
腦轉移				
是	17.9	11.1	0.48 (0.27 to 0.84)	0.008
否	17.9	12.4	0.57 (0.40 to 0.80)	0.001
次要療效指標				
ORR	86.8%	84.7%	--	--
OS 中位數	NE	30.1	0.70 (0.47 to 1.06)	--

註：NE=not estimable。

D. 安全性分析結果

- (a) 三級以上因治療引起的不良事件於 BE 組及 E 組分別佔 54.8%及 26.1%；因不良事件而停用 erlotinib 的比例則分別佔 7.0%及 3.3%，因不良事件而停用 bevacizumab 的比例則為 24.2%。
- (b) 特殊不良事件 (Adverse events of special interest, AESI) 於 BE 組為高血壓 (22.9%)、蛋白尿 (8.9%) 及血栓事件 (5.1%)；於 E 組則為高血壓 (3.9%) 及肝損傷 (3.3%)；前述特殊不良事件與 bevacizumab 及 erlotinib 過往的安全性資料相似，沒有發現新的安全性事件。

文獻結論認為 BE 組相較於 E 組，具有更良好的 PFS 效益，安全性分析結果與過往安全性資料一致，無新的安全性疑慮，合併 bevacizumab, erlotinib 具有作為 EGFR 突變陽性之非小細胞肺癌病人的標準第一線治療潛力。

統合分析：Rational Application of First-Line EGFR-TKIs Combined with Antiangiogenic Inhibitors in Advanced EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[23]

A. 研究設計

- (a) 研究目的：此篇統合分析旨在比較合併抗血管新生製劑 (anti-angiogenic inhibitors)，EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) (A+T 組) 與 EGFR-TKI 單獨治療 (T 組) 用於 EGFR 突變陽性、晚期非小細胞肺癌之效益。
- (b) 文獻納入條件：以系統性文獻回顧的方法搜尋，目標族群為尚未接受過治療的 EGFR 突變陽性、晚期非小細胞肺癌，療效指標須包含 PFS、OS、ORR 或不良事件其中一項，研究設計須為隨機對照試驗，且介入治療組與對照組須分別為 A+T 組及 T 組。

- (c) 搜尋範圍：於 2020 年 6 月 20 日，檢索 PubMed、EMBASE、Cochrane、Web of Science 資料庫及相關研討會摘要。
- (d) 分析方法：利用 Stata 12 軟體進行統計分析，主要療效指標為納入試驗的 pooled PFS 及 OS，次要療效指標為 1 年及 2 年整體存活率、ORR 及三級以上不良事件；統計異質性則透過 I^2 評估。
- (e) 納入試驗：此篇分析共納入 6 篇隨機對照試驗，3 篇為第二期試驗，3 篇為第三期試驗；其中 5 篇係比較合併 bevacizumab, EGFR-TKI vs EGFR-TKI 單獨治療，僅 1 篇比較合併 ramucirumab, EGFR-TKI vs EGFR-TKI 單獨治療。共 619 人為 A+T 組，625 人為 T 組，573 人具有 L858R 突變，188 人具有腦轉移；各項試驗資訊詳見表九。

表九 統合分析納入試驗資訊

n (%)	JO25567[28]		Kitagawa[29]		Stinchcombe[30]		NEJ026[21]		RELAY[31]		CTONG1509[22]	
試驗分期	Phase II RCT		Phase II RCT		Phase II RCT		Phase III RCT		Phase III RCT		Phase III RCT	
藥物	Bev+Erl	Erl	Bev+Gef	Gef	Bev+Erl	Erl	Bev+Erl	Erl	Ram+Erl	Erl	Bev+Erl	Erl
人數	75	77	6	10	43	45	112	112	224	225	157	154
肺腺癌	74(98.7)	76(98.7)	6(100)	9(90)	NR	NR	110(98.2)	112(100)	215(96)	218(96.9)	157(100)	154(100)
L858R	35(46.7)	37(48.1)	2(33.3)	3(30)	14(32.6)	15(33.3)	56(50)	57(50.9)	99(44.2)	105(46.7)	75(47.8)	75(48.7)
腦轉移	NR	NR	NR	NR	11(25.6)	14(31.1)	36(32.1)	36(32.1)	NR	NR	44(28)	47(30.5)
Stage IIIB	1(1)	0	0	1(10)	NR	NR	8(7.1)	8(7.1)	NR	NR	4(2.6)	6(3.9)
Stage IV	60(80)	62(80.5)	6(100)	9(90)	39(90.7)	39(86.7)	82(73.2)	84(75)	195(87.1)	189(84)	141(89.8)	134(87)
復發	14(18.6)	15(19.5)	NR	NR	NR	NR	22(19.6)	20(19.6)	NR	NR	12(7.6)	14(9.1)

註：Bev=bevacizumab; Erl=erlotinib; Gef=gefitinib; Ram=ramucirumab; L858R=EGFR L858R mutation; NR=not reported.

B. 療效分析結果

- (a) 所有納入試驗之 pooled PFS 於 A+T 組及 T 組分別為 17.9 個月及 11.9 個月 (HR 0.60; 95% CI 0.52 to 0.69; $p < 0.01$; $I^2 = 0.0\%$)
- (b) 於 PFS 次族群分析中，具 EGFR L858R 突變者^z，其 pooled PFS 分別為 18.0 個月及 10.8 個月 (HR 0.58; 95% CI 0.47 to 0.72; $p < 0.01$; $I^2 = 0.0\%$)，A+T 組顯著延長 PFS；具腦轉移者^{aa}，其風險比為 0.53 (95% CI 0.36 to 0.77; $I^2 = 59.3\%$)，偏好使用 A+T 組。
- (c) Pooled OS^{bb} 中位數於 A+T 組及 T 組分別為 46.1 個月及 47.4 個月，以固定效應模式 (Fixed effects model) 評估之 pooled HR 為 0.933 (95% CI 0.74 to 1.17; $p = 0.551$)。
- (d) 於 OS 次族群分析中，具 EGFR L858R 突變者^{cc}，其 pooled OS 分別為 48.0 個月及 39.7 個月 (HR 0.81; 95% CI 0.54 to 1.20; $p = 0.295$)；無研究呈現具腦轉移次族群之 OS 分析。
- (e) 納入試驗之 ORR 於 A+T 組及 T 組之間不具統計上顯著差異，分別為 77.3% 及 74.4%，相對風險 (Relative risk, RR) 為 0.884 (95% CI 0.769 to 1.106; $p = 0.083$)；於 EGFR L858R 突變者之次族群，其 ORR 分別為 67.9% 及 64.9% (RR=0.937; 95% CI 0.759 to 1.104; $p = 0.435$)。統合分析療效結果詳見表十。
- (f) 文獻結論認為統合分析結果顯示，A+T 組的 PFS 統計上顯著延長，且 PFS 次族群分析具一致的優勢；然而，此優勢並無法展現於 OS 及其次族群分析，推測原因為後線治療選擇的差異，而非抗藥機轉。

表十 統合分析療效結果彙整

	納入試驗數	A+T 組	T 組	HR/RR (95% CI)	p-value
PFS 中位數(月)	6	17.9	11.9	HR 0.60 (0.52 to 0.69)	<0.01
L858R 突變(月)	4	18.0	10.8	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	<0.01
腦轉移(月)	2	12.7	11.2	HR 0.53 (0.36 to 0.77)	0.001
OS 中位數(月)	4	46.1	47.4	HR 0.93 (0.74 to 1.17)	0.551
L858R 突變(月)	2	48.0	39.7	HR 0.81 (0.54 to 1.20)	0.295
ORR (%)	6	77.3	74.4	RR 0.88 (0.77 to 1.11)	0.083
L858R 突變(%)	2	67.9	64.9	RR 0.94 (0.76 to 1.10)	0.435

註：灰底欄位為整體族群，白底欄位為次族群分析。

^z 於具 EGFR L858R 突變者，pooled PFS 納入試驗包含 JO25567、NEJ026、CTONG1509 及 RELAY 試驗。

^{aa} 於具腦轉移者，pooled PFS 納入試驗包含 NEJ026、CTONG1509 試驗。

^{bb} 由於部分試驗並無 OS 中位數的 95% 信賴區間，pooled OS 中位數係採加權平均法評估；納入試驗包含 JO25567、NEJ026、Stinchcombe 及 RELAY 試驗。

^{cc} 於具 EGFR L858R 突變者，pooled OS 納入試驗包含 JO25567、NEJ026 試驗。

(五) 建議者提供之資料

建議者建議給付本品於「與 erlotinib 併用，做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」，並提供全民健康保險給付建議書一份以及附件 6 項。

建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，且未對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。給付建議書內與本品相關之療效文獻資料共 3 篇，分別為 NEJ026 試驗、CTONG 1509 試驗及 1 項回溯性研究[32]；NEJ026 試驗、CTONG 1509 試驗相關重點已於前述，此處不再贅述，以下重點摘述該項回溯性研究內容。

回溯性研究：EGFR-TKIs plus bevacizumab demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in patients with EGFR-mutant NSCLC and multiple brain metastases^[32]

A. 研究設計

此多中心、回溯性研究旨在比較合併 bevacizumab, EGFR-TKIs 及 EGFR-TKIs 單獨使用於具腦轉移、EGFR 突變陽性之 NSCLC 病人之效益。藉由電子病歷回溯性分析中國的醫學中心資料，收納條件限為接受第一線治療的第 IV 期非鱗狀 NSCLC 病人，且具多重腦轉移 (>3 處，且至少 1 處為可測量的病灶) 和 EGFR 突變陽性等特性^{dd}。評估項目包含顱內 PFS (intracranial PFS, iPFS)、全身 PFS (systemic PFS, sPFS)^{ee}、顱內 ORR、全身 ORR 及 OS。

B. 病人基線特徵

此研究共納入 208 位病人，59 位使用合併 bevacizumab, EGFR-TKIs^{ff}，149 位使用 EGFR-TKIs 單獨治療，納入分析之 EGFR-TKIs 包含 gefitinib、erlotinib 及 icotinib。所有納入病人中，5%屬非腺癌 (non-adenocarcinoma)、47%具 EGFR L858R 突變、13%具≥10 處腦轉移病灶、36%為具症狀的腦轉移病人；病人基線特徵資料詳見表十三。

^{dd} Kaplan-Meier 曲線使用雙尾 log-rank 檢定，Cox 比例風險模型用來計算風險比及 95%信賴區間以估計存活差異，當 $p < 0.05$ 時則具統計顯著差異。

^{ee} iPFS 之定義為開始接受第一線治療至觀察到顱內出現疾病惡化或死亡事件的時間；sPFS 則為開始接受第一線治療至觀察到除了顱內疾病惡化以外之惡化事件或死亡事件的時間。

^{ff} 根據 Avastin 仿單、NEJ026 及 CTONG1509 試驗，於 NSCLC 第一線治療，皆是以 15 mg/kg Q3W 給予 bevacizumab，此篇回溯性研究則是 52.5%的病人以 7.5 mg/kg Q3W 給藥，餘 47.5%使用 15 mg/kg Q3W。

表十三 回溯性研究病人基線特徵資料

	合併 <u>bevacizumab, EGFR-TKIs</u> (n=59)	EGFR-TKIs (n=149)
組織型態, n (%)		
腺癌	56 (94.9)	141 (94.6)
非腺癌	3 (5.1)	8 (5.4)
EGFR 突變, n (%)		
19 deletion	26 (44.1)	70 (47.0)
L858R mutation	30 (50.8)	68 (45.6)
其他突變	3 (5.1)	11 (7.4)
腦轉移數量, n (%)		
<10	49 (83.1)	133 (89.3)
≥10	10 (16.9)	16 (10.7)
EGFR-TKIs 選擇, n (%)		
Erlotinib	46 (78.0)	92 (61.7)
Gefitinib	13 (22.0)	43 (28.9)
Icotinib	0 (0)	14 (9.4)
具腦轉移症狀, n (%)		
是(symptomatic)	21 (35.6)	54 (36.2)
否(asymptomatic)	38 (64.4)	95 (63.8)

C. 療效分析結果

- (a) 合併 bevacizumab, EGFR-TKIs 相較於 EGFR-TKIs 單獨使用，統計上顯著改善顱內 PFS 及全身 PFS，顱內 PFS 於兩組之間為 14.0 個月 vs. 8.2 個月 (HR 0.56; $p < 0.001$)，全身 PFS 則為 14.4 個月 vs. 9.0 個月 (HR 0.55; $p < 0.001$)。
- (b) 合併 bevacizumab, EGFR-TKIs 相較於 EGFR-TKIs 單獨使用，統計上顯著改善顱內 ORR 及全身 ORR，顱內 ORR 於兩組之間為 66.1% vs. 41.6% ($p = 0.001$)，全身 ORR 則為 74.6% vs. 57.1% ($p = 0.019$)。
- (c) 合併 bevacizumab, EGFR-TKIs 相較於 EGFR-TKIs 單獨使用，統計上顯著改善 OS，兩組間分別為 29.6 個月 vs. 21.7 個月 (HR 0.51; $p < 0.001$)。
- (d) 在次族群分析中，具 EGFR L858R 突變者，使用合併治療於各項評估項目中皆展現較佳的效益，顱內 PFS 及全身 PFS 之風險比分別為 0.59 (95% CI 0.39 to 0.89) 及 0.57 (95% CI 0.37 to 0.86)，OS 風險比則為 0.62 (95% CI 0.36 to 0.98)；而無論是有症狀或無症狀的腦轉移病人，皆獲益於使用合併治療；另外，腦轉移數量 ≥ 10 之次族群雖展現極佳效益，惟樣本量小須謹慎解讀。療效結果詳見表十四。
- (e) 此研究另探討不同 EGFR-TKIs 治療組合之效益，單獨治療間 (erlotinib、gefitinib 及 icotinib)^{§§}及合併治療之間 (合併 bevacizumab, gefitinib 及合併

^{§§} 顱內 PFS 中位數於 erlotinib、gefitinib 及 icotinib 分別為 9.8 個月、6.8 個月及 6.9 個月 ($p = 0.805$)，全身 PFS 中位數於 erlotinib、gefitinib 及 icotinib 分別為 10.0 個月、8.0 個月及 6.4 個月 ($p = 0.626$)，OS 中位數則為 23.3 個月、18.5 個月及 20.1 個月 ($p = 0.332$)。

bevacizumab, erlotinib)^{hh}具相近效益。

表十四 回溯性分析之療效結果彙整(合併 bevacizumab, EGFR-TKI vs EGFR-TKIs 單獨使用)

	顱內 PFS HR (95% CI)	全身 PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
所有腦轉移族群 (PFS 中位數, 月)	0.56 ; p<0.001 (14.0 個月 vs 8.2 個月)	0.55 ; p<0.001 (14.4 個月 vs 9.0 個月)	0.51 ; p<0.001 (29.6 個月 vs 21.7 個月)
具腦轉移(腦轉移數量>3)、EGFR 突變陽性、晚期 NSCLC 之次族群分析			
EGFR 突變			
19 deletion	0.56 (0.37 to 0.88)	0.57 (0.37 to 0.88)	0.47 (0.29 to 0.79)
L858R 突變	0.59 (0.39 to 0.89)	0.57 (0.37 to 0.86)	0.62 (0.36 to 0.98)
腦轉移數量			
<10	0.62 (0.46 to 0.86)	0.61 (0.45 to 0.84)	0.52 (0.36 to 0.76)
≥10	0.25 (0.05 to 0.28)	0.26 (0.05 to 0.31)	0.39 (0.14 to 0.83)
腦轉移症狀			
Symptomatic	0.54 (0.34 to 0.88)	0.54 (0.33 to 0.88)	0.57 (0.32 to 0.97)
Asymptomatic	0.57 (0.40 to 0.83)	0.56 (0.40 to 0.82)	0.48 (0.32 to 0.74)

五、療效評估結論 [針對非鱗狀非小細胞肺癌]

(一) 療效參考品

1. 本次建議者申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「與 erlotinib 併用，做為無法手術切除的轉移性(第四期)且帶有 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. 本案藥品之 ATC 分類碼為 L01XC07，同屬 L01XC 分類且於我國上市之品項為 ramucirumab，惟 ramucirumab 尚未於健保收載。
3. 參考 NCCN 及 ESMO 臨床指引，針對具 EGFR 突變之非小細胞肺癌病人，除本品併用 erlotinib 之外，國際治療指引建議且已納入我國健保給付之治療選擇包含 EGFR 標靶治療單獨使用(如：afatinib、erlotinib、gefitinib、osimertinib、dacomitinib)，其中，osimertinib 及 dacomitinib 僅給付於無腦轉移者。
4. 根據第三期 NEJ026、CTONG1509 試驗，合併 bevacizumab, erlotinib 之對照組皆為 erlotinib。另外，合併 bevacizumab, erlotinib 與 gefitinib 或 afatinib 之間查有間接比較研究。
5. 綜合考量我國健保收載情形、臨床指引建議及相對療效實證資料後，於晚期非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療，可能的療效參考品為 erlotinib、gefitinib 及 afatinib，其中以具直接比較試驗之 erlotinib 為首要。

^{hh} 合併 bevacizumab, gefitinib 相較於合併 bevacizumab, erlotinib 之顱內 PFS、全身 PFS 及 OS 風險比分別為 0.99 (p=0.980)、1.16 (p=0.685)、1.02 (p=0.970)。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2021 年 3 月 18 日止，於加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 網站查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考，英國 NICE 查詢到 1 份與本案相關之評估資料，惟建議者並未提交申請，目前尚無完整評估報告可供參考。

(三) 相對療效及安全性

本報告透過 PubMed/Embase/Cochrane Library 等電子資料庫搜尋，共納入 2 項第三期隨機對照試驗 (NEJ026 及 CTONG1509 試驗)，以及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析；其中，NEJ026 試驗為期間分析，OS 數據係採自其後續發表的長期追蹤研討會摘要；而 CTONG1509 試驗僅以研討會摘要發表，本報告另自網頁搜尋，查獲一篇 CTONG1509 試驗之 under review 文獻供參考；前述 2 項三期試驗皆探討合併 bevacizumab, erlotinib 作為具 EGFR 突變陽性之晚期 NSCLC 第一線治療，相較於 erlotinib 單獨治療之效益。而統合分析則比較合併 抗血管新生製劑, EGFR-TKI 與 EGFR-TKI 單獨治療之效益。

整體而言，針對具 EGFR 突變陽性之晚期非鱗狀 NSCLC 病人，使用合併 bevacizumab, erlotinib 作為第一線治療，相較於 erlotinib 單獨治療，可顯著改善 PFS，然而 OS 及 ORR 則未見明顯差異。值得注意的是，PFS 次族群分析雖偏好使用合併治療，但 L858R 突變或腦轉移次族群於前述納入研究中，並無法達到一致的統計上顯著改善；電子資料庫搜尋過程中，未查獲與本案目標族群吻合之次族群分析結果(具 L858R 突變且具腦轉移)。試驗結果重點摘要說明如後及表十五。

表十五 納入研究療效結果彙整 (本案藥品相關合併治療 vs. EGFR-TKIs 單用)

中位數 (月)；HR (95% CI)	NEJ026	CTONG1509	統合分析
	合併 <u>bevacizumab, erlotinib</u> vs erlotinib		<u>抗血管新生製劑, EGFR-TKI</u> vs EGFR-TKI
PFS	16.9 vs 13.3; 0.61 (0.42 to 0.88)	17.9 vs 11.2; 0.55 (0.41 to 0.73)*	17.9 vs 11.9; 0.60 (0.52 to 0.69)
L858R	17.4 vs 13.7 0.57 (0.33 to 0.97)	19.5 vs 9.7 0.50 (0.32 to 0.77)*	18.0 vs 10.8 0.58 (0.47 to 0.72)
腦轉移	12.7 vs 11.2 0.78 (0.42 to 1.43)	17.9 vs 11.1 0.48 (0.27 to 0.84)*	12.7 vs 11.2 0.53 (0.36 to 0.77)
OS	50.7 vs 46.2 1.00 (0.68 to 1.48)	NE vs 30.1 0.70 (0.47 to 1.06)	46.1 vs 47.4 0.93 (0.74 to 1.17)
L858R	--	--	48.0 vs 39.7 0.81 (0.54 to 1.20)

註：主要/次要療效指標具顯著差異者以**粗體字**呈現；**灰底欄位**為整體族群，**白底欄位**為次族群分析。L858R=L858R mutation。

* 此處呈現 IRC 評估之 PFS。

† 此處為合併 bevacizumab, erlotinib vs (erlotinib 或 gefitinib)。

‡ 此處為合併 bevacizumab, erlotinib vs afatinib。

1. 第三期試驗：NEJ026 試驗及 CTONG1509 試驗

此二篇試驗皆比較合併 bevacizumab, erlotinib (BE 組) 與 erlotinib 單獨治療 (E 組) 作為具 EGFR 突變陽性之晚期非鱗狀 NSCLC 第一線治療之效益。

於 NEJ026 試驗中, PFS 具統計上顯著改善 (16.9 個月 vs. 13.3 個月; HR 0.605; 95% CI 0.417 to 0.877; $p=0.016$), ORR 顯示偏好使用 BE 組 (72% vs. 66%), OS 之風險比於長期追蹤結果顯示為 1.00 (95% CI 0.68 to 1.48), 不具統計上顯著差異。而事後 PFS 次族群分析結果顯示, 具 Exon 21 L858R 突變之次族群與整體試驗族群呈現相似效益, 於 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 17.4 個月及 13.7 個月 (HR 0.57; 95% CI 0.33 to 0.97); 而針對具中樞神經系統轉移者, 於 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 12.7 個月及 11.2 個月 (HR 0.78; 95% CI 0.42 to 1.43)。

CTONG1509 試驗方面, 於 under review 文獻結果顯示, IRC 評估之 PFS 於 BE 組及 E 組分別為 17.9 個月及 11.2 個月 (HR 0.55; 95% CI 0.41 to 0.73; $p<0.001$), 統計上顯著降低疾病惡化風險; ORR 於 BE 組及 E 組分別為 86.8% 及 84.7%, 絕對差異為 2.2%; BE 組之 OS 具改善的傾向 (HR 0.70; 95% CI 0.47 to 1.06)。而 PFS 次族群分析結果顯示, Exon 21 L858R 突變次族群具顯著意義的改善, 其 BE 組及 E 組之 PFS 分別為 19.5 個月及 9.7 個月 (HR 0.50; 95% CI 0.32 to 0.77; $p=0.001$); 而針對具腦轉移者, PFS 於 BE 組亦有所改善, 分別為 17.9 個月及 11.1 個月 (HR 0.48; 95% CI 0.27 to 0.84; $p=0.008$)。

安全性結果方面, 整體而言, BE 組三級以上不良事件發生率較高, 常見不良事件包含高血壓、蛋白尿及紅疹, 具可接受的耐受性, 安全性分析結果與過往安全性資料一致, 沒有發現新的安全性事件。

2. 統合分析

此篇研究旨在比較合併抗血管新生製劑, EGFR-TKI (A+T 組) 與 EGFR-TKI 單獨治療 (T 組)ⁱⁱ 用於 EGFR 突變陽性、晚期非小細胞肺癌第一線治療之效益。

納入的 6 項試驗之 pooled PFS 於 A+T 組及 T 組分別為 17.9 個月及 11.9 個月 (HR 0.60; 95% CI 0.52 to 0.69; $p<0.01$), 納入的 4 項試驗之 pooled OS 於 A+T 組及 T 組分別為 46.1 個月及 47.4 個月 (HR 0.933; 95% CI 0.74 to 1.17; $p=0.551$)。

PFS 次族群分析方面, 具 EGFR L858R 突變者, 其 pooled PFS 分別為 18.0 個月及 10.8 個月 (HR 0.58; 95% CI 0.47 to 0.72; $p<0.01$), A+T 組顯著延長 PFS; 具腦轉移者, 其風險比為 0.53 (95% CI 0.36 to 0.77), 偏好使用 A+T 組。而於 OS 次族群分析中, 具 EGFR L858R 突變者, 其 pooled OS 分別為 48.0 個月及 39.7

ⁱⁱ A+T 組包含: 合併 bevacizumab, erlotinib 或 gefitinib、合併 ramucirumab, erlotinib; T 組包含: erlotinib 及 gefitinib。

個月 (HR 0.81 ; 95% CI 0.54 to 1.20 ; p=0.295) ; 無研究呈現具腦轉移次族群之 OS 分析。

文獻結論認為統合分析結果顯示，A+T 組的 PFS 統計上顯著延長，且 PFS 次族群分析具一致的優勢；然而，此優勢並無法展現於 OS 及其次族群分析，推測原因為後線治療選擇造成的差異。

(四) 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2021 年 4 月 1 日止查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 4 月 1 日止查無相關評估報告。
NICE (英國)	至 2021 年 4 月 1 日止查無相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 至 2021 年 4 月 1 日止查無相關評估報告。
電子資料庫	PubMed 搜尋結果。
建議者提供之資料	建議並無提供其他成本效益研究資料

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 4 月 1 日止，於 CADTH 網頁鍵入關鍵字“bevacizumab”，並查無與本案相關之評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2021 年 4 月 1 日止，於 PBAC 網頁鍵入關鍵字“bevacizumab”，並查無與本案相關之評估報告。

3. NICE (英國)

至 2021 年 4 月 1 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字“bevacizumab”，查詢到一份 TA436 評估報告[13]，主題為探討合併 bevacizumab, erlotinib 用於 EGFR 突變陽性之非小細胞肺癌的臨床效益，但目前尚無完整報告可供查看。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2021 年 4 月 1 日止，於 SMC 網頁鍵入關鍵字“bevacizumab”，並查無與本案相關之評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

以下僅針對 bevacizumab 用於「非小細胞肺癌」進行文獻搜尋。本報告用於搜尋 PubMed 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：非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer) 排除條件：未設限
Intervention	Bevacizumab 合併 erlotinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	成本效果分析(cost-effectiveness analysis) 成本效用分析(cost-utility analysis) 成本效益分析(cost-benefit analysis) 最低成本分析(cost-minimization analysis)

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2021 年 4 月 8 日止，“non-small cell lung cancer”、“bevacizumab”、“erlotinib”、“cost”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告於 PubMed 電子文獻資料庫共搜尋到 13 篇文獻，經閱讀標題與摘要後，篩選與本次主題相關之文獻，共 2 篇，其研究主題都為比較不同 EGFR TKI(第一類：erlotinib、gefitinib、第二類：afatinib、第三類：osimertinib)作為晚期非小細胞肺癌第一線治療的成本效用分析[33, 34]。以下比較 2 篇的研究方法及結果，其結果皆顯示，相較於其他 EGFR TKI，bevacizumab 合併 erlotinib 作為晚期非小細胞肺癌第一線治療可能有較好的臨床療效，但總成本也大幅增加。

文獻	Pieralessandro Lasalvia et al., 2020[33]	Wen-Qian Li et al., 2020[34]
分析模型	分段存活模型 (partitioned survival model)	馬可夫模型 (Markov model)
分析期間	5 年	5 年、10 年
轉移參數	擷取 5 篇臨床試驗(Lux Lung 7、WJOG 5108L、NCT01024413、FLAURA、NEJ026*)，及 1 篇統合分析。 作者綜合比較以上文獻的療效結果 (PFS 或 OS)，並以 Weibull 存活機率進行長期模擬。	擷取 6 篇臨床試驗 (ARCHER1050、FLAURA、JO25567、NEJ026*、NEJ009、NCT02148380) 作者將以上文獻的療效結果個別帶入模型。
效用值參數	已發表文獻	
成本參數	專家意見或當地醫療系統	
研究結果	比較第一類及第二類 EGFR TKI，afatinib 作為第一線治療較具有成本效益 ¹ 。 然而，osimertinib 及 bevacizumab 合併 erlotinib 雖然相較於 afatinib 有更好的療效表現，但總成本同時也較高 ² 。	作者將以上 6 篇文獻中的各種治療策略所分別計算出的 ACER ³ 進行比較，發現以第一類 EGFR TKI 作為第一線治療最具成本效益，隨後為第一類 EGFR TKI 合併化療，及 osimertinib。
廠商贊助	Boehringer Ingelheim 為 afatinib 研發廠。	無

* NEJ026 臨床試驗的比較策略為 erlotinib 合併 bevacizumab 和單用 erlotinib。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供其他成本效益研究資料。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

¹ 第一類 EGFR TKI：1.34 個 QALYs 與 22.73 萬美金；afatinib：1.35 個 QALYs 與 22.57 萬美金。

² bevacizumab 合併 erlotinib：1.38 個 QALYs 與 27.50 萬美金；osimertinib：1.61 個 QALYs 與 23.52 萬美金

³ ACER 即為 average cost-effectiveness ratio 縮寫。

有關非小細胞肺癌之疾病負擔，根據 2018 年癌症登記年報之數據[2]，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤(ICD-10-M 編碼 C33-C34)新個案人數共計 15,345 人，而死亡人數共計 9,388 人；於男女的粗發生率分別為 71.92 人/10 萬人及 58.28 人/10 萬人，而死亡率分別為 50.48 人/10 萬人及 29.26 人/10 萬人。根據衛生福利部統計處所公告的 2019 年全民健康保險醫療統計年報，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤於 2019 年的醫療費用共計 10,909,501 千點[35]。

(二)財務影響

有關本品用於「帶有 EGFR exon21 L858R 突變且轉移性之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌」之財務影響，本報告先簡述建議者的推估過程，再提出評論及重新計算財務影響。

1. 建議者提出財務影響

本品若擴增給付與 erlotinib 合併使用於「轉移性且帶有 EGFR exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病人」，未來五年(2022 年至 2026 年)新增的本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 120 人，本品年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.24 億元，可能會部分取代 afatinib 之情況下，財務影響約為第一年 1.99 億元至第五年 2.83 億元。以下簡述建議者的計算過程：

(1) 臨床地位

建議者假設原先單用 erlotinib 者皆會併用本品，此外，還會部分取代現有給付的 afatinib。

(2) 目標族群

建議者利用以下計算公式：

$$\text{目標族群病人數} = \text{新診斷病人} * \text{轉移性比例} * \text{非鱗狀比例} * \text{接受 EGFR 檢測比例} * \text{EGFR 陽性突變比例} * \text{exon 21 L858R 活性突變比例}$$

首先，建議者參考 2013 年至 2017 年癌症登記年報及本土文獻數據，推估未來五年的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人數，約第一年 0.62 萬人至第五年 0.72 萬人；其餘 EGFR 變異相關參數則參考本土文獻數據，進一步推估未來五年的目標族群人數，約為第一年 370 人至第五年 430 人。

參數	推估值/參數設定
新診斷病人數	1.64 萬人至 1.92 萬人

轉移性% (stage IV)	約 49%
非鱗狀%	約 80%
接受 EGFR 檢測%	約 97%
EGFR(+)%	約 56%
exon 21 L858R 活性突變%	約 44%

(3) 本品使用人數

建議者假設原先單用 erlotinib 者皆會併用本品，還會部分取代現有給付的 afatinib (取代率為 1%至 2%)；據此，建議者根據自行假設的 EGFR TKI 原情境之市佔率，推估未來五年的本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 120 人。

(4) 年度藥費

建議者分別計算各治療藥品的每人藥費，再依其市占率分別計算使用人數⁴，以上兩者相乘後便可得各治療藥品的未來五年藥費，如後表。

(5) 財務影響

本品若擴增給付後，造成財務影響之項目包含：**(1)本品新增的年度藥費** (第一年 1.85 億元至第五年 2.24 億元)、**(2)erlotinib 新增年度藥費** (第一年 0.16 億元至第五年 0.20 億元)、**(3)afatinib 被取代所節省的年度藥費** (第一年約 0.02 億元至第五年 0.05 億元)，以上加總，**財務影響約第一年 1.99 億元至第五年 2.38 億元。**

用藥選項		用藥期間 ⁵	每人藥費 ⁶⁷	使用人數(人)	未來五年藥費(元)
合併本品、 erlotinib	本品	16.9 月	1,926,936 元 ⁸	100 至 120	1.85 億至 2.24 億
	Erlotinib	16.9 月	397,062 元	100 至 120	0.38 億至 0.46 億
被取代品	Erlotinib	10.4 月	243,810 元	90 至 110	0.22 億至 0.26 億
	Afatinib	13.6 月	574,896 元	3 至 10*	0.02 億至 0.05 億
財務影響					1.99 億至 2.38 億

*合併本品、erlotinib 對於 afatinib 的取代率約 1%-2%

2. 本報告評論

本報告認同建議者為求保守估計，而設定原先單用 erlotinib 者皆會合併本品

⁴建議者於原情境假設 erlotinib、gefitinib 與 afatinib 的市占率分別為 25%、35%、40%。

⁵各治療藥物的用藥時間皆參考「樞紐試驗 PFS 中位數」：本品+erlotinib 為 NEJ026 臨床試驗；Afatinib 參考 LUX-Lung 3 臨床試驗。

⁶每月以 4.33 週作計算(52 週/12 月=4.33 週/月)，用藥天數=月份數*4.33 週/月*7 天/週。

⁷因各品項劑量為每日一顆，故每人藥費=用藥天數*給付單價。給付單價：erlotinib 每顆 774 元；afatinib 每顆 1,392 元。

⁸建議者假設病人平均體重約 60 公斤，依仿單建議劑量 15 mg/kg 及本品每瓶 100 mg 換算，一次輸注需使用 9 瓶；再根據合併本品、erlotinib 於 NEJ026 臨床試驗的無疾病惡化存活期 16.9 個月，換算每人總程數約 23 次(16.9*4.33/3)。

之假設，但財務影響中仍有部分不確定性，包括：被取代藥品的設定、目標族群、EGFR TKI 市占率、療程費用計算、其他醫療費用增加等，本報告說明如下：

(1) 可能被取代的 EGFR TKI 品項有不確定性

建議者針對「合併本品, erlotinib 會部分取代 afatinib」之論點，並無提出合理說明。本報告參考一篇本土已發表文獻，作者利用健保資料庫分析晚期非小細胞肺癌病人使用 EGFR TKI 作為第一線治療的用藥時間[40]，若假設用藥期間同等於疾病惡化存活期，可發現合併本品, erlotinib 的療效並沒有明顯優於 afatinib，推測本品會取代 afatinib 的可能性並不高，故本報告認為本品若擴增給付之後，會取代的品項應為 gefitinib，而非 afatinib。

EGFR TKI	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	合併本品, erlotinib
用藥時間中位數 (月)	11.9	12.7	15.8	16.9
參考來源	本土文獻[40]			NEJ026 臨床試驗[21]

(2) 目標族群可能有低估之虞

A. 本報告更新 2018 年癌症登記年報數據，調整參數如下：

調整項目	調整後	原設定
新診斷病人數推估值	1.70 萬人至 2.15 萬人	1.64 萬人至 1.92 萬人
非鱗狀比例	86%	77%
轉移(stage IV) 比例	47%	49%

B. 根據上述建議者提出的目標族群計算公式，其中缺乏由「因復發而惡化為轉移性非小細胞肺癌」之病人數。本報告參考已發表文獻的復發率[41]，計算未來五年由 stage IIIA-III B 復發至轉移性非小細胞肺癌病人數，約第一年 930 人至第五年 1,020 人；再加上當年度新診斷病人數，轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人共計第一年 0.76 萬人至第五年 0.95 萬人 (略高於建議者計算：第一年 0.62 萬人至第五年 0.72 萬人)。

C. 本報告保守認為非小細胞肺癌病人皆會接受基因檢測，故暫刪除接受 EGFR 檢測之比例 97%。

(3) 建議者針對已給付 EGFR TKI 之市占率無提出理由說明

本報告分析健保資料庫，以 EGFR TKI 作為第一線用藥的 2018 年新診斷非小細胞肺癌病人當中，erlotinib、gefitinib 與 afatinib 的使用人數的占比分別為 30%、26%與 44% (建議者原假設 25%、35%、40%)，本報告將以此市占率重新調整。

(4) 年度藥費計算有不確定性

A. 用藥期間有不確定性

- a. 合併本品, erlotinib：建議者採用 NEJ026 臨床試驗的 PFS 中位數[21]，其受試者特徵為 stage III B/IV 且 EGFR 突變之非小細胞肺癌，與建議者提出的申請給付條件並不相同⁹，文獻中的次族群分析亦無完全符合；據此，本報告於基礎分析亦維持採用 NEJ026 臨床試驗的主要分析結果，另在敏感度分析，分別採用下表中兩種次族群分析的 PFS 中位數，如後表。
- b. 單用 erlotinib 和 gefitinib：本報告為求呈現實際病人用藥期間，故參考本土已發表文獻，於基礎分析中設定 erlotinib 與 gefitinib 的用藥期間分別為 12.7 個月及 11.9 個月[40]；在敏感度分析，則依 NEJ026 臨床試驗中合併本品, erlotinib 的 PFS 中位數之變化幅度作調整[21]，如後表。

受試者特徵 mPFS (月)	主要分析[21] (stage III B/IV+EGFR 陽性)	次族群[21]	
		exon 21 L858R 變異	腦轉移
本品+erlotinib	16.9	17.4	12.7
erlotinib	12.7	13.1 ¹⁰	10.7
gefitinib	11.9	12.3	10.0

B. 年度藥費區分為首年及續用藥費

適用於一次療程的用藥時間超過一年者，例如：合併本品, erlotinib 的用藥時間為 16.9 個月，則區分第一年 12 個月+第二年 4.9 個月作計算。

C. 每次療程所需瓶數有低估之虞

本報告根據 2018 年癌症登記年報的非小細胞肺癌病人之男女比例，以及參考國人 19 歲以上之男女平均體重[38]，加權計算平均體重約 65 公斤，換算一次治療平均輸注 9.72 瓶本品 (建議者原設平均體重為 60 公斤，換算共輸注 9 瓶)。

(5) 其他醫療費用的增加

由於本品屬於針劑，應會額外增加藥品輸注及住院的相關費用，但考量其成本計算具有較大不確定性，且佔整體藥費之比例應不高，故本報告暫不將此納入計算。

⁹ 建議者申請本品擴增給付的適應症為「帶有 EGFR exon21 L858R 突變之腦轉移之轉移性 (stage IV) 非鱗狀非小細胞肺癌」。

¹⁰ 依 NEJ026 臨床試驗中本品合併 erlotinib 的 PFS 中位數之變化幅度作調整，例如：Erlotinib 於 exon 21 L858R 變異之病人的用藥期間 13.1 個月=12.7*(17.4/16.9)，其他以此類推。

綜述以上，本報告重新計算的財務影響如下表，造成財務影響之項目包含：
 (1)本品新增的年度藥費（第一年 2.14 億元至第五年 3.85 億元）、(2)erlotinib 新增年度藥費（第一年 0.01 億元至第五年 0.21 億元）、(3)gefitinib 被取代所節省的年度費用（第一年 0.01 億元至第五年 0.03 億元）；加總以上，財務影響約第一年 2.14 億元至第五年 4.03 億元（高於建議者推估：第一年 1.99 億元至第五年 2.38 億元），而在敏感度分析，財務影響範圍為第一年 2.15 億元至 2.20 億元，至第五年 3.01 億元至 4.19 億元。

用藥選項		用藥期間(月) ¹¹	療程費用(元) ^{12, 13}	使用人數(人)	未來五年藥費(億元) [†]		
					基礎	敏感度 1	敏感度 2
合併本品	本品	16.9 月	2,141,040 ¹⁴	150 至 190	2.14 至 3.85	2.15 至 4.00	2.15 至 2.92
	erlotinib	Erlotinib	397,868	150 至 190	0.41 至 0.74	0.41 至 0.76	0.41 至 0.56
被取代品	Erlotinib	12.7 月	297,941	140 至 175	0.40 至 0.52	0.40 至 0.54	0.36 至 0.44
	Gefitinib	11.9 月	288,551	10 至 15*	0.01 至 0.03	0.01 至 0.03	0.01 至 0.03
財務影響					2.14 至 4.03	2.15 至 4.19	2.20 至 3.01

*合併本品, erlotinib 對於 gefitinib 的取代率約 1%-2%

†合併本品, erlotinib 的用藥期間為採用 NEJ026 臨床試驗的 PFS 主要分析結果，而敏感度分析為採用同篇文獻的次族群分析結果：敏感度 1 為 exon 21 L858R 變異之次族群；而敏感度 2 則為腦轉移之次族群[21]。而單用 erlotinib 和 gefitinib 於基礎分析則採用本土已發表文獻[40]，而在敏感度分析，則依 NEJ026 臨床試驗中合併本品, erlotinib 的 PFS 之變化幅度作調整。

¹¹ 各治療藥物的用藥時間的參考來源：合併本品, erlotinib 為 NEJ026 臨床試驗[21]；gefitinib 為本土文獻[40]。

¹² 每月以 4.33 週作計算(52 週/12 月=4.33 週/月)，用藥天數=月份數*4.33 週/月*7 天/週。

¹³ 因各品項劑量為每日一顆，故療程費用=用藥天數*支付價。Erlotinib 每顆 774 元；gefitinib 每顆 800 元。

¹⁴ 調整病人平均體重約 65 公斤，依仿單建議劑量 15 mg/kg 及本品每瓶 100 mg 換算，一次輸注需使用 9.72 瓶；再根據合併本品, erlotinib 於 NEJ026 臨床試驗的 PFS 中位數 16.9 個月[21]，換算每人總程數約 23 次(16.9*4.33/3)。

八、經濟評估結論

(一) 國際主要醫療科技評估組織報告

針對合併 bevacizumab, erlotinib 用於非小細胞肺癌之範疇，本報告截至 2021 年 4 月 1 日止，查詢英國 NICE、加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 官網，皆無相關之評估報告。

(二) 財務影響分析

本報告根據建議者推估過程中具有較大不確性之參數進行調整，內容如下：

1. 臨床地位：本報告考量合併本品, erlotinib 與現有 EGFR 抑制劑之療效，推測本品會取代 afatinib 的可能性並不高，調整被取代品項為 gefitinib，而非建議者原設定的 afatinib。
2. 目標族群：加入由早期復發之病人數，以及依 2018 年癌登年報數據更新部分參數
3. 已給付 EGFR 抑制劑的相關參數：參考健保資料庫分析數據及本土文獻，調整 EGFR 抑制劑的使用比例及用藥期間等。

比對建議者推估與本報告重新調整的財務影響，結果如下表。整體來說，建議者於使用人數有明顯低估之虞，導致本報告重新推估之財務影響略高於建議者所推估。

項目	建議者推估	本報告重新調整 [†]
本品使用人數(人)	100 至 120	150 至 190
本品年度藥費(元)	1.85 億至 2.24 億	2.14 億至 3.85 億
Erlotinib 新增藥費(元)	0.16 億至 0.20 億	0.01 億至 0.21 億
取代藥費(元) †	0.02 億至 0.05 億	0.01 億至 0.03 億
財務影響(元)	1.99 億至 2.38 億	2.14 億至 4.03 億

†調整為部分取代 gefitinib 藥費 (建議者為取代 afatinib)

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2021 年 6 月、2022 年 4 月、2022 年 11 月藥品專家諮詢會議提案討論，建議給付本品與 erlotinib 合併使用於「轉移性且帶有 EGFR exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病人」。惟考量擴增給付條件後的財務衝擊較大，經健保署多次與建議者協商後，建議者於 2023 年 12 月 4 日再次檢送一份財務影響分析，其計算過程與前次相同，僅調降本品健保價。建議者推估本品若擴增用於 NSCLC，本品新增用藥人數為第一年約 100 人至第五年 120 人，本品新增藥費約為第一年 1.34 億元至第五年 1.62 億元，erlotinib 因併用而新增藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.20 億元，預期會部分取代 afatinib，財務影響約為第一年 1.48 億元至第五年 1.76 億元。

本報告針對建議者再次提出的財務影響之評論同於前述，主要調整本品臨床地位為取代 gefitinib、目標族群加入早期復發病人數，及調整 EGFR 抑制劑的市占率及用藥期間等參數；本報告依建議者此次提出的本品建議調降價格重新計算財務影響，推估本品新增用藥人數約為第一年 150 人至第五年 190 人，本品新增藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 2.78 億元，erlotinib 因併用而新增藥費約為第一年 0.01 億元至第五年 0.21 億元，預期會部分取代 gefitinib，財務影響約為第一年 1.55 億元至第五年 2.97 億元。

項目	建議者推估	本報告重新調整 [†]
本品使用人數(人)	100 至 120	150 至 190
本品年度藥費(元)	1.34 億至 1.62 億	1.55 億至 2.78 億
Erlotinib 新增藥費(元)	0.16 億至 0.20 億	0.01 億至 0.21 億
取代藥費(元) †	0.02 億至 0.05 億	0.01 億至 0.03 億
財務影響(元)	1.48 億至 1.76 億	1.55 億至 2.97 億

†調整為部分取代 gefitinib 藥費 (建議者為取代 afatinib)

若額外加上建議者一併申請擴增的另一項適應症「卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌」的整體財務影響約第一年 2.73 億元至第五年 4.18 億元。

項目	適應症	未來五年推估值
本品使用人數 (人)	NSCLC	150 至 190
	EOC、FTC、PPC	130 至 150
	合計	280 至 340
本品年度新增藥費 (元)	NSCLC	1.55 億至 2.78 億
	EOC、FTC、PPC	1.18 億至 1.21 億
	合計	2.73 億至 3.99 億

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署. 107 年癌症登記報告. Available from: https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/13498/File_15611.pdf. Published 2020. Accessed March 11, 2021.
2. 衛生福利部統計處. 108 年死因統計結果分析. Available from: <https://www.mohw.gov.tw/dl-61889-aeff6df1-4a21-46ce-a37c-19600428cd35.html>. Published 2020. Accessed March 11, 2021.
3. Chang JS, Chen L-T, Shan Y-S, et al. Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy: A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(24): e969-e969.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021 — March 3, 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published 2021. Accessed March 11, 2021.
5. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer* 2017; 113: 37-44.
6. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015; 5(9): 2892-2911.
7. Su VY-F, Yang K-Y, Huang T-Y, et al. The efficacy of first-line tyrosine kinase inhibitors combined with co-medications in Asian patients with EGFR mutation non-small cell lung cancer. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 14965.
8. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(2020 updated). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 29(Suppl 4): iv192-iv237.
9. 癌思停注射劑(Avastin®; Bevacizumab)25 毫克/毫升 仿單. 羅氏大藥廠股份有限公司. Published December 20, 2019. Accessed March 15, 2021.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC / DDD Index 2021. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published

2021. Accessed March 15, 2021.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. Available from: <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2021. Accessed March 15, 2021.
 12. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定. 第九節 抗腫瘤藥物. Available from: <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC82MTM3L2NoYXA5XzExMDAyLnBkZg%3d%3d&n=Y2hhcDlFMTEwMDIucGRm&ico%20=.pdf>. Published 2021. Accessed March 15, 2021.
 13. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab for treating EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [TA436]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta436/resources/bevacizumab-for-treating-egfr-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf-82604727517381>. Published 2017. Accessed March 18, 2021.
 14. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab for treating EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [ID958] Draft scope (post-referral). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta436/documents/draft-scope-post-referral>. Published 2017. Accessed March 18, 2021.
 15. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer (non-small-cell, advanced or metastatic maintenance treatment) - erlotinib (in combination with bevacizumab) [ID44]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag388>. Published 2010. Accessed March 18, 2021.
 16. National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer (non-small-cell, advanced or metastatic second line) - erlotinib (in combination with bevacizumab) [ID43]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag406>. Published 2009. Accessed March 18, 2021.
 17. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice - bevacizumab, 25 mg/ml concentrate for solution for infusion (Avastin®) [SMC ID: 1190/16]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1318/bevacizumab_avastin_non_sub_final_august_2016_for_website.pdf. Published 2016. Accessed March 18, 2021.
 18. European Medicines Agency. Avastin-H-C-582-II-0086 : EPAR - Assessment Report. Available from:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2016. Accessed March 18, 2021.
19. Yamamoto N, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. *Lung Cancer* 2021; 151: 20-24.
 20. U.S. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. AVASTIN (bevacizumab) injection, for intravenous use. Labeling-Package Insert. SUPPL-337. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s3371bl.pdf. Published 2020. Accessed March 18, 2021.
 21. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(5): 625-635.
 22. Zhou Q, Wu YL, Cheng Y, et al. CTONG 1509: Phase III study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. *Annals of Oncology* 2019; 30: v603.
 23. Ma J-T, Guo Y-J, Song J, et al. Rational Application of First-Line EGFR-TKIs Combined with Antiangiogenic Inhibitors in Advanced EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2021; 2021: 8850256.
 24. Dai L, Luo C-Y, Hu G-X, et al. Comparative analysis of first-line treatment regimens for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients with stable brain metastases. *Annals of Palliative Medicine* 2020; 9(4): 2062-2071.
 25. Zhao Y, Liu J, Cai X, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019; 367: 15460-15460.
 26. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15_suppl): 9506-9506.
 27. Zhou Q, Cheng Y, Liu Y-P, et al. Bevacizumab Plus Erlotinib in Chinese Patients with Untreated, EGFR-Mutated, Advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A Multicenter Phase 3 Study. *Cancer Cell*.

28. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *The lancet oncology* 2014; 15(11): 1236-1244.
29. KITAGAWA C, MORI M, ICHIKI M, et al. Gefitinib Plus Bevacizumab vs Gefitinib Alone for EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo* 2019; 33(2): 477-482.
30. Stinchcombe TE, Jänne PA, Wang X, et al. Effect of Erlotinib Plus Bevacizumab vs Erlotinib Alone on Progression-Free Survival in Patients With Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(10): 1448-1455.
31. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(12): 1655-1669.
32. Jiang T, Zhang Y, Li X, et al. EGFR-TKIs plus bevacizumab demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in patients with EGFR-mutant NSCLC and multiple brain metastases. *European Journal of Cancer* 2019; 121: 98-108.
33. Lasalvia P, Hernandez F, Gil-Rojas Y, Rosselli D. Incremental cost-effectiveness analysis of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer with mutations of the epidermal growth factor receptor in Colombia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020: 1-7.
34. Li WQ, Li LY, Chai J, Cui JW. Cost-effectiveness analysis of first-line treatments for advanced epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer patients. *Cancer Med* 2021; 10(6): 1964-1974.
35. 衛生福利部統計處. 108 年全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-5032-113.html>. Published 2021. Accessed April 8, 2021.
36. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(1): 29-37.
37. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350(23): 2335-2342.
38. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查 2013-2016 年成果報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>. Published 2021. Accessed April 8, 2021.

39. Lee KD, Chen HH, Wang HM, Tsao CJ, Hsu TC, Chiu CF, Su WC, Wang JY. An open-label safety study of first-line bevacizumab in combination with standard chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer treated in an expanded access program in Taiwan. *Oncology*. 2013;84(5):299-304.
40. Hsieh YY, Fang WT, Lo YW, Chen YH, Chien LN. Comparing the effectiveness of different EGFR-TKIs in patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective cohort study in Taiwan. *Int J Cancer* 2020; 147(4): 1107-1116.
41. Dziedzic DA, Rudzinski P, Langfort R, Orłowski T, Polish Lung Cancer Study G. Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Surgical Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(5): e157-e167.

附錄

附錄一 針對 EGFR 突變之肺癌藥品健保給付規範[12]

9.24. Gefitinib(如 Iressa):(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、106/11/1 108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1)

1. 限單獨使用於

- (1) 具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。
- (2) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。

2. 使用注意事項(106/11/1、109/4/1、109/10/1)

- (1) 用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。
- (2) 用於第二線以上用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
- (3) 每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。
- (4) 本藥品與 erlotinib 及 afatinib 不得併用。
- (5) 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。
 - A. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移(non-CNS)之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。
 - B. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。

9.29. Erlotinib (如 Tarceva) : (97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1)

1. 限單獨使用於

- (1) 適用於具有 EGFR-TK 突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療,需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號30101B 或30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。
- (2) 已接受4個週期 platinum 類第一線化學療法後,腫瘤範圍穩定(stable disease, 不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。
- (3) 先前已使用過 platinum 類第一線化學治療,或70歲(含)以上接受過第一線化學治療,但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。
- (4) 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後,但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

2. 使用注意事項(106/11/1、109/4/1、109/10/1)

- (1) 用於已接受 platinum 類第一線化學療法後,病情穩定之維持療法:病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告,並附已接受4個週期 platinum 類第一線化學療法後,腫瘤範圍穩定(stable disease, 不含 partial response 或 complete response)之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。
- (2) 用於第二線用藥:病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告,並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療,或70歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明,及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像),此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先,如沒有可以測量的病灶,則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
- (3) 用於第三線用藥:病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告,並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum(cisplatin 或 carboplatin) 與 taxane(paclitaxel 或 docetaxel)治療之證明,及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像),此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先,如沒有可以測量的病灶,則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
- (4) 每次處方以4週為限,再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料,如每4週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查,每8至12週需進行完整療效評估(如胸部 X 光或電腦斷層)。
- (5) 本藥品與 gefitinib 及 afatinib 不得併用。

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

A. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移(non-CNS)之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。

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

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

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

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

1. 限單獨使用於：

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

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

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

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

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

- (3) 每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。(106/11/1)
- (4) 使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI）。
- (5) 本藥品與 gefitinib 及 erlotinib 不得併用。(109/4/1)
- (6) 本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/10/1)
 - A. 如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移(non-CNS)之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。(109/6/1)
 - B. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

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

1. 限單獨使用於：

- (1) 具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移（non-CNS）之轉移性（第IV期）肺腺癌病患之第一線治療。
- (2) 先前已使用過 EGFR 標靶藥物 gefitinib、erlotinib、afatinib 或 dacomitinib 治療失敗，且具有 EGFR T790M 基因突變之局部侵犯性或轉移性之非小細胞肺癌之第二線治療。

2. 使用注意事項：(109/10/1)

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

斷層)。

- D. 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。
- (2) 本藥品於第一線使用時，與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。
- A. 如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌之限制。
- B. 如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS) 之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。
- (3) 每日限用 1 粒。

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

1. 限單獨使用具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性(即第III B、III C 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。
2. 使用注意事項
 - (1) 病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。
 - (2) 每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估 (如胸部 X 光或電腦斷層)。
 - (3) 本藥品與 gefitinib、erlotinib、afatinib 及 osimertinib，僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。如需更換使用本藥品，必須符合本藥品第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移 (non-CNS)之局部侵犯性或轉移性(即第III B、III C 或第IV期)肺腺癌之限制。如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌之限制。
 - (4) 每日限用 1 粒。

附錄二 療效文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021年3月26日)		
#1	carcinoma, non small cell lung	77,343
#2	epidermal growth factor receptor	84,295
#3	bevacizumab	19,118
#4	erlotinib	7,104
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	199
#6	#5 AND (randomized OR randomised)	59
#7	#5 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	12
納入篇數		1
Embase (搜尋日期：2021年3月26日)		
#1	' non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer'	176,104
#2	' epidermal growth factor receptor '/exp OR ' epidermal growth factor receptor '	163,113
#3	' bevacizumab '/exp AND ' erlotinib '/exp	7,566
#4	#1 AND #2 AND #3	1,721
#5	#4 AND 'randomized controlled trial'/exp	85
#6	#4 AND ('meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp)	103
納入篇數		2
Cochrane (搜尋日期：2021年3月26日)		
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4,397
#2	MeSH descriptor: [ErbB Receptors] explode all trees	1,298
#3	bevacizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6,348
#4	erlotinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1,671
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	9
納入篇數		0

附錄三 經濟文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021 年 4 月 8 日)		
#1	non-small cell lung cancer	83,850
#2	bevacizumab	19,183
#3	erlotinib	7,125
#4	(((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis)) OR (cost-benefit analysis)) OR (cost-minimization analysis)	276,060
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13
納入篇數		2