

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：吉舒達注射劑 Keytruda® Injection 100 mg/4 mL/vial

學名：pembrolizumab

事由：

1. 有關美商默沙東股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）建議擴增給付 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda® Injection（以下簡稱本品）用於轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌（head and neck squamous cell cancer, HNSCC）第一線治療一案，前經民國 110 年 4 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）討論，結論為倘若建議者同意簽訂其他藥品給付協議，則同意擴增本品單獨使用於綜合陽性分數（combined positive score, CPS） ≥ 20 之病人，惟建議者與衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）之協商未達共識，故給付並未生效。
2. 本次建議者再次就相同之建議給付適應症提交相關資料，健保署於民國 112 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行醫療科技評估，以供後續會議研議參考。

完成時間：民國 112 年 10 月 03 日

評估結論

一、參考品

本報告考量目前我國具許可適應症且獲健保給付之藥品成分後，認為無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療，主要的療效參考品為合併 cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin), 5-FU；次要的療效參考品可為合併 cetuximab, cisplatin、合併 cisplatin, 5-FU，以及單一藥物：cisplatin、carboplatin、5-FU、MTX、cetuximab。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議

主要醫療科技評估組織皆建議給付 pembrolizumab 單獨用於治療轉移或無法手術切除的復發 HNSCC 病人。其中，加拿大 CADTH 與英國 NICE 皆建議病人 CPS 應在 1 以上(含 CPS 等於 1 者)，而澳洲 PBAC 則建議 CPS 須在 20 以上 (含 CPS 等於 20 者)。此外，澳洲 PBAC 特別指出 HNSCC 範圍不包含鼻咽。

給付建議	給付條件
加拿大 CADTH (民國 109 年 12 月)	
建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS ≥ 1 。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 成本效益改善至可接受的程度、預算衝擊降低至符合收載的可行性。 2. 應持續使用至疾病確定惡化、或無法接受的毒性發生、或至多 35 個治療週

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	期（約 2 年）。
澳洲 PBAC（民國 111 年 3 月）	
建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 20。	1. 病人一生中總劑量不得超過 35 次，或總時長至多 24 個月，以先發生者為準。
英國 NICE（民國 109 年 11 月）	
建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 1。	1. 連續治療 2 年即需停止給付，或疾病惡化即需提早停用 2. 廠商須依商業協議的折扣提供 pembrolizumab。
HNSCC, head and neck squamous cell cancer; PD-L1, programmed cell death ligand-1; 縮寫：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構；pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 澳洲藥品給付諮詢委員會；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院。	

三、相對療效與安全性

針對本案目標族群，主要支持之實證為一項第三期隨機對照試驗 KN048。在此試驗中，18 歲以上，無法接受局部治療之轉移性或復發性口咽癌、口腔癌、下咽癌或喉癌病人^a依 1:1:1 隨機分派至單獨使用 pembrolizumab、合併 pembrolizumab, platinum, 5-FU 組與合併 cetuximab, platinum, 5-FU 組^b。

三組受試者在特徵方面均為相似。整體而言，納入研究之男性受試者超過 80%、ECOG 體能狀態分數 1 分者約為 60%、未曾抽菸者約為 20%、CPS 1 分以上者約為 40%、約 70% 為轉移性病人。單獨接受 pembrolizumab 組與合併 cetuximab, platinum, 5-FU 組，在 CPS 20 分以上之次族群 4 年長期追蹤比較結果如下表。在生活品質方面，兩組在基礎期至第 15 週 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 分數變化量並未有意義差異 [0.24 (95% 信賴區間 -3.34 至 3.82)]。值得注意的是，試驗中病人接受之後線治療可能與我國可得治療有所差異，詳如內文表十二。

^a 受試者在進入試驗 6 個月前因局部晚期疾病而完成多重模式治療 (multimodal treatment)，其中涵蓋全身性治療者，可進入試驗；排除受試者因局部晚期疾病，完成根治性全身性治療後 6 個月內惡化者。

^b 接受 pembrolizumab 與 cetuximab 之受試者使用至病情惡化或發生無法接受之毒性，或醫師或病人自主決定停止；其中 pembrolizumab 最長為 35 療程 (3 週為 1 療程)。化學治療則為 6 個療程 (3 週為 1 療程)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4 年追蹤的數據截止日期：109 年 2 月 18 日止		
特徵與指標	CPS \geq 20	
	pembrolizumab 組	合併 <u>cetuximab, platinum, 5-FU</u> 組
各組人數, 人數	133	122
死亡人數, 人數 (%)	101 (75.9)	111 (91.0)
整體存活中位數 (月)	14.9	10.8
HR (95% CI); <i>p</i> 值	0.61 (0.46 to 0.80); 0.00034	
第 24 個月存活比例 (%)	35.3	19.7
第 48 個月存活比例 (%)	21.6	8.0
反應維持時間中位數 (月)	23.4	4.2
縮寫：5-FU, 5-fluorouracil; CPS, combined positive score; HR, hazard ratio; CI, confidence interval。		

在安全性方面，pembrolizumab 單獨治療在任何與治療有關之不良事件發生情形優於合併 cetuximab, platinum, 5-FU 組，且於先前報告之結果相似。

四、醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考。本報告摘錄主要醫療科技評估組織 CADTH 與 PBAC 所收集之病友意見，以及摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 9 月 18 日止，排除非本案適應症後，共蒐集到之 2 筆病友意見以供參考。

1. 主要醫療科技評估組織收集之病友意見

病友意見指出 HNSCC 的主要症狀包含頭頸部的疼痛和不適、呼吸困難、過度咳嗽以及咀嚼和吞嚥困難，且會對外貌、說話有嚴重影響，也對情緒有重大的負面影響（焦慮、抑鬱、恐慌發作和害怕復發）；對於照顧者也有巨大負擔。病人期待新治療可增加療效、減少副作用、改善生活品質。據使用過 pembrolizumab 的病人表示，pembrolizumab 可有效控制癌症、可獲得較高生活品質且沒有副作用。

2. 「新藥及新醫材病友意見分享」收集之病友意見

(1) 本品使用經驗

癌症希望基金會提供 1 位有使用本品之 46 歲病友經驗，目前已使用 4 次；該病友表示相較於之前使用的藥品，使用本品可控制癌症及其症狀。另由台灣癌症基金會提供之意見中，有使用過免疫治療之病友佔 20%（未明確說明是否使用本品）。其中，有 25% 病友腫瘤完全消失，且無新病灶出現，25% 腫瘤縮小至少原先腫瘤的一半，卻有 20% 腫瘤略為增大，其餘 30% 不清楚腫瘤變化。另有 55% 病友表示免疫治療的副

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作用相較化療或放射線少，生活品質提高許多。病友們皆表示醫療費用已造成家庭經濟沉重負擔。

(2) 醫療現況

台灣癌症基金會提供之意見說明病友目前是以健保給付之手術、化學治療及放射線治療為主，副作用中最為困擾的是張口困難及頸部僵硬（62%）、其次為口腔黏膜破損（50%）、而後為飲食習慣改變且胃口差（45%）。

(3) 生活品質面

綜合兩個病友團體意見，病友表示疾病會造成身體疲倦及水腫，因病造成工作困難，故受到很大的經濟壓力。14 名照顧者表示最主要的困擾是對於備餐及飲食型態的改變，其次則為照顧治療中的病人；兩項皆造成生活上的壓力。另有 5 名照顧者則表示需要請假陪伴就醫。

(4) 對新治療的期待

病友的期待包含期待免疫治療納入健保給付（90%）、期望新藥能使疾病得到有效的控制（89%）、期待新治療能降低傳統治療的副作用（68%）。

五、成本效益

1. 加拿大 CADTH 於 109 年 12 月公告評估報告，CADTH 評估單用 pembrolizumab 做為轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 且 CPS ≥ 1 病人之第一線治療，相較於合併 platinum, 5-FU 之 ICER 為 131,260 加幣/QALY gained。CADTH 認為若要達到成本效益閾值 50,000 加幣/QALY gained 或 100,000 加幣/QALY gained，則 pembrolizumab 分別需降價 49% 或 19%。
2. 澳洲 PBAC 於 111 年 3 月公告最終建議，PBAC 認為將模型假設進行調整後，單用 pembrolizumab 以及 pembrolizumab 併用化療的加權後 ICER 值會介於 75,000 至 <95,000 澳幣/QALY gained 之間，若 ICER 要達到 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間，則 pembrolizumab 須降價約 17%。PBAC 考量廠商後續提出之價格使 pembrolizumab 尚符合成本效益，故建議給付單用 pembrolizumab 於 CPS ≥ 20 的病人。
3. 英國 NICE 於 109 年 11 月公告評估報告，就單用 pembrolizumab 及 pembrolizumab 併用化療做為轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 且 CPS ≥ 1 病人的第一線治療進行評估，NICE 認為本案可符合臨終標準（end-of-life criteria），且單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 合併化療具有成本效益絕對優勢，而單用

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

pembrolizumab 相較於單用化療之 ICER 低於 50,000 英鎊/QALY gained，亦符合成本效益。

六、財務影響

1. 建議者預期本品擴增給付於 CPS \geq 20 的 HNSCC 病人之第一線治療後，臨床地位將取代 cetuximab 合併化療，其主要以癌症登記報告及相關文獻推估復發及轉移性且使用第一線治療的 HNSCC 人數，並設定其中 CPS \geq 20 的病人比例為 42% 以推估本品使用人數；建議者除計算本品藥費外，另將藥品施打相關費用之節省以及不良事件處理費用之節省納入計算。
2. 本報告認為建議者之病人數估算架構為合宜，但逐層推估使結果較有不確定性，本報告另以健保資料庫中使用 cetuximab 的 HNSCC 人數進行推估；在其他醫療費用部分，建議者未考量到可能增加的 PD-L1 檢測費用，而建議者估算之相關費用節省本報告經驗證後認為大致可接受，然臨床實務上不良事件之症狀及處理方式差異大，以致相關費用節省仍有不確定性。
3. 本報告主要更新未來五年之評估年度、調整目標病人數、納入 PD-L1 檢測費，另因 cetuximab 及化療藥品之健保支付價於 112 年 4 月有異動，故本報告予以更新。未來五年之推估結果彙整如後表。

項目	建議者 (112 年至 116 年)	查驗中心 (113 年至 117 年)
本品使用人數	600 人至 650 人	680 人至 730 人
本品年度藥費(A)	3.92 億元至 4.30 億元	4.45 億元至 4.78 億元
可取代之藥費(B)	3.29 億元至 3.61 億元	3.50 億元至 3.77 億元
其他醫療費用節省(C)	0.63 億元至 0.69 億元	0.67 億元至 0.72 億元
PD-L1 檢測費(D)	-	0.10 億元至 0.10 億元
藥費財務影響(=A-B)	0.64 億元至 0.70 億元	0.95 億元至 1.02 億元
總額財務影響(=A-B-C+D)	57 萬元至 62 萬元	0.37 億元至 0.40 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 112 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為倘若建議者同意提高還款比例，並與本品併用化療用於鱗狀非小細胞肺癌案一併協議，則建議擴增本品用於先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌成人病人(PD-L1 表現 CPS \geq 20)。本報告依據建議者提出之調降後健保支付價，重新推估 113 至 117 年本品年度藥費約為第一年 3.94 億元至第五年 4.23 億元，扣除被取代藥品之年度藥費後，藥費財務影響約為第一年 0.43 億元至第五年 0.47 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

建議者曾於 2020 年 11 月向健保署申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「單用或合併化學治療（以下簡稱化療），作為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC^c 病人的第一線治療藥物，且進一步限縮單用的病人須 CPS^d ≥ 20，合併化療的病人則須 CPS 1 至 19」。健保署於 2020 年 11 月函請查驗中心進行評估，而查驗中心於 2020 年 12 月完成 Keytruda 評估報告。該案於 2021 年 4 月之共擬會議進行審議，根據公開之會議紀錄[1]，該案結論如下：

1. 依 KEYNOTE-048 樞紐試驗結果，本案藥品單獨使用在頭頸部鱗狀細胞癌 PD-L1 表現 CPS ≥ 20 病人，有反應者的反應持續時間（duration of response, DOR）優於現行 EXTREME（cetuximab+化療）標準治療（22.6 月 vs. 4.5 月）。
2. 考量本案藥品可取代現行 EXTREME 標準治療，為提供頭頸部鱗狀細胞癌病人治療選擇，倘廠商同意簽訂其他藥品給付協議，管控本案藥品整體藥費於一定限額內，且連動達到頭頸部鱗狀細胞癌適應症為整體藥費節省之目標，則可同意擴增本案藥品單獨使用於 CPS ≥ 20 的轉移性或無法手術切除的復發性頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥，並修訂藥品給付規定如附表 11（該表內容呈現於本報告之表一）。

表一、2021 年 4 月共擬會議紀錄附表 11: 「藥品給付規定」修訂對照表（草案）

修訂後給付規定	原給付規定
9.69.免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 （如 atezolizumab；nivolumab； pembrolizumab；avelumab 製劑）： （108/4/1、108/6/1、109/4/1、 109/6/1、109/11/1、○/○/1）： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適 應症及藥品仿單內，單獨給付於下列 患者： (1)~(4)（略） (5)頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽 癌）：（108/4/1、109/11/1、○/○/1）	9.69.免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 （如 atezolizumab；nivolumab； pembrolizumab；avelumab 製劑）： （108/4/1、108/6/1、109/4/1、 109/6/1、109/11/1）： 1.本類藥品得於藥品許可證登載之適 應症及藥品仿單內，單獨使用於下列 患者： (1)~(4)（略） (5)頭頸部鱗狀細胞癌：

^c 有些文獻或參考資料會簡稱頭頸部鱗狀細胞癌為 SCCHN（squamous cell carcinoma of the head and neck），為求前後一致，本報告統一簡稱為 HNSCC。

^d 綜合陽性分數（combined positive score, CPS）用以呈現病人腫瘤細胞之細胞程式死亡-配體 1（programmed cell death ligand-1, PD-L1）表現量。定義為細胞膜 PD-L1 染色陽性的細胞數（包括腫瘤細胞、淋巴細胞和巨噬細胞）除以活的腫瘤細胞數後，再乘以 100。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

<p><u>I. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。</u></p> <p><u>II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。</u></p> <p>III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。</p> <p>(6)~(9) (略)</p> <p>2. 使用條件： (1)~(2) (略)</p> <p>(3) 病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材（class III IVD）所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表： (109/4/1、109/6/1、○/○/1)</p>	<p>I. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽癌）成人患者。</p> <p>II. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。 <u>(109/11/1)</u></p> <p>(6)~(9) (略)</p> <p>2. 使用條件： (1)~(2) (略)</p> <p>(3) 病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材（class III IVD）所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表： (109/4/1、109/6/1)</p>										
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">給付範圍</td> <td>pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)</td> </tr> <tr> <td><u>頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥</u></td> <td><u>CPS≥20</u></td> </tr> <tr> <td><u>頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥</u></td> <td>TPS≥50%</td> </tr> </table>	給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	<u>頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥</u>	<u>CPS≥20</u>	<u>頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥</u>	TPS≥50%	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">給付範圍</td> <td>pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)</td> </tr> <tr> <td><u>頭頸部鱗狀細胞癌</u></td> <td>TPS≥50%</td> </tr> </table> <p>* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌</p>	給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	<u>頭頸部鱗狀細胞癌</u>	TPS≥50%
給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)										
<u>頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥</u>	<u>CPS≥20</u>										
<u>頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥</u>	TPS≥50%										
給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)										
<u>頭頸部鱗狀細胞癌</u>	TPS≥50%										
<p>* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌</p> <p>(4) 每位病人每個適應症限<u>給付</u>一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦不可合併使用標靶藥物，無效後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。</p> <p>(5)~(9) (略)</p> <p>3. (略)</p>	<p>(4) 每位病人每個適應症限<u>使用</u>一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦不可合併使用標靶藥物，無效後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。</p> <p>(5)~(9) (略)</p> <p>3. (略)</p>										
<p>9.27. Cetuximab (如 Erbitux)： (96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、</p>	<p>9.27. Cetuximab (如 Erbitux)： (96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、</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>101/12/1、104/11/1、106/1/1、 106/4/1、107/6/1、<u>○/○/1</u>)</p> <p>1.~2. (略)</p> <p>3.頭頸癌部分 (106/1/1、106/4/1、 <u>○/○/1</u>) :</p> <p>(1)限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。</p> <p>(2)須經事前審查核准後使用，每位病人使用總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。(106/4/1)</p> <p><u>(3)Cetuximab 與免疫檢查點抑制劑僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(○/○/1)</u></p>	<p>101/12/1、104/11/1、106/1/1、 106/4/1、107/6/1)</p> <p>1.~2. (略)</p> <p>3.頭頸癌部分 (106/1/1、106/4/1) :</p> <p>(1)限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。</p> <p>(2)須經事前審查核准後使用，每位病人使用總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。(106/4/1)</p>
--	---

備註：劃線部分為建議修訂規定

2021 年 4 月共擬會議決議後，健保署與建議者雙方歷經多次協商會議未達「簽訂其他藥品給付協議」之共識。今建議者再次申請擴增本案藥品給付適應症至「單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)≥1]之病人的第一線治療藥物。」並訂定給付規定，限縮範圍至「單獨使用於轉移性或無法切除之復發性 HNSCC (不含鼻咽癌) 且 CPS ≥20 之第一線治療」。建議者建議給付規定與共同擬訂會議建議相同(如表一)。健保署於 2023 年 3 月函請查驗中心針對本案進行醫療科技評估。本報告以補充資料格式，摘錄前次醫療科技評估報告內容並加以更新，綜合呈現評估結果，俾供後續審議會議參考。

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

在臨床診療指引部分，美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2023 年第一版的頭頸部癌症指引中[2]，針對復發、無法切除或轉移性之非鼻咽頭頸部癌症，第一線全身性治療之完整建議如表二所示。相較於 2020 年 12 月 Keytruda 評估報告參考之 2020 年第二版指引，針對復發、無法切除或轉移性非鼻咽頭頸部癌症之第一線全身性治療，有更新的治療地位以及證據與共識等級，差異處如下：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1. 第一線首選治療僅剩合併 pembrolizumab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin), 5-FU^e和單用 pembrolizumab, 合併 cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin), 5-FU 移至第一線其他推薦治療。
2. 第一線首選治療中, 單用 pembrolizumab 的證據與共識等級, 從原本 CPS ≥ 20 是 category 1, CPS ≥ 1 是 category 2A, 更新為 CPS ≥ 1 皆是 category 1。
3. 第一線其他推薦治療另新增合併 pembrolizumab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin), taxane 類化療 (docetaxel 或 paclitaxel)
4. 第一線特殊情境下可用的治療新增 5 個: 針對 HNSCC 者, 有合併 cetuximab, nivolumab、合併 cetuximab, pembrolizumab; 針對高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H)、錯誤配對修復功能不足 (mismatch repair deficient, dMMR) 或高腫瘤突變負荷量^f (tumor mutational burden-high, TMB-H) 的腫瘤, 可使用單用 pembrolizumab; 針對日常體能狀態 (performance status, PS) 為 0 或 1 者, 可使用合併 cisplatin, pemetrexed; 以及合併 gemcitabine, paclitaxel^g。

表二、NCCN 指引針對復發、無法切除或轉移性之非鼻咽頭頸部癌症建議之第一線全身性治療^h

第一線：首選治療
<ul style="list-style-type: none"> - 合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, 5-FU (category 1) - 單用 pembrolizumab (腫瘤的 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1) (category 1)
第一線：其他推薦治療
複方組合： <ul style="list-style-type: none"> - 合併 <u>cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, 5-FU (category 1) - 合併 <u>cetuximab, cisplatin</u> - 合併 <u>platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, taxane 類化療 (<u>docetaxel 或 paclitaxel</u>) - 合併 <u>cisplatin, 5-FU</u> - 合併 <u>cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, taxane 類化療 (<u>docetaxel 或 paclitaxel</u>) - 合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, docetaxel - 合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>, paclitaxel (category

^e 5-FU 為全名為 5-fluouracil, 5-氟尿嘧啶。

^f 即每一百萬鹼基 ≥ 10 個突變者 (≥ 10 mutations/megabase, ≥ 10 mut/Mb)。

^g NCCN 指引沒有明確說明此複方組合針對的特殊情境, 但根據該研究的結論[3], 此複方治療對於不適合 platinum 類化療的病人, 也許是一種替代方式。

^h 此表格沒有備註證據與共識等級者, 皆為 category 2A。Category 1 表示基於高等級的證據, NCCN 有一致共識認為此介入適當; category 2A 表示基於較低等級的證據, NCCN 有一致共識認為此介入適當; category 2B 表示基於較低等級的證據, NCCN 有共識認為此介入適當。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2B)
單一藥物：cisplatin、carboplatin、paclitaxel、docetaxel、5-FU、methotrexate (MTX)、cetuximab、capecitabine
第一線：特殊情境下可用的治療
若用於 HNSCC：
- 合併 <u>cetuximab, nivolumab</u>
- 合併 <u>cetuximab, pembrolizumab</u> (category 2B)
若用於特定的篩竇癌或上頷竇癌 (ethmoid or maxillary sinus) 一小細胞癌、鼻腔鼻竇神經內分泌細胞癌 (sinonasal neuroendocrine carcinoma, SNEC)、高度惡性嗅神經母細胞瘤 (high-grade olfactory esthesioneuroblastoma)、具有神經內分泌特性的鼻腔鼻竇未分化細胞癌 (sinonasal undifferentiated carcinoma, SNUC)：
- 合併 <u>etoposide, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)</u>
- 合併 <u>cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine</u> (category 2B)
若用於 MSI-H、dMMR 或 TMB-H 的腫瘤：pembrolizumab
若 PS 為 0 或 1：合併 <u>cisplatin, pemetrexed</u> (category 2B)
合併 <u>gemcitabine, paclitaxel</u> (category 2B)

關於歐洲指引，2020 年 12 月 Keytruda 評估報告參考的為 2020 年 10 月歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO)、歐洲頭頸部腫瘤學會 (European Head and Neck Society, EHNS) 及歐洲放射腫瘤學會 (European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO) 聯合發表之「口腔、喉部、口咽和下咽鱗狀細胞癌臨床診療及追蹤指引」。而考慮亞洲 HNSCC 病人與歐洲病人的潛在種族差異，ESMO 於 2021 年 11 月發表泛亞洲的改編版指引 (Pan-Asian adaptation) [4]，與代表韓國、中國、印度、日本、馬來西亞、新加坡、台灣等的腫瘤學會專家在治療 HNSCC (不包含鼻咽癌) 病人達成之共識。針對治療無法接受根治性放射治療或手術的轉移性或復發 HNSCC 病人，泛亞洲版的指引有新增 3 項建議，如下所述。儘管如此，泛亞洲版與最初 2020 年 10 月的指引仍高度一致，泛亞洲版指引針對此族群之第一線治療建議如表三所示。

1. 對於有 PD-L1 表現 (CPS \geq 1) 的轉移性或復發 HNSCC 病人，要選擇單用 pembrolizumab 或 pembrolizumab 併用化療，也許可依據病人的 CPS、腫瘤

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 負擔和症狀判斷。【證據等級ⁱV, 建議等級^jC】
- 對於不具有 PD-L1 表現的轉移性或復發 HNSCC 病人，除了標準治療（合併 cetuximab, platinum 類化療, 5-FU）外，pembrolizumab 併用化療【II, C】、合併 cetuximab, cisplatin, taxane 類化療（簡稱 TPeX）【II, B】、合併 cetuximab, carboplatin, paclitaxel（簡稱 PCE）【II, B】也可以是治療選項。
 - 基於亞洲病人的特定遺傳特徵，在起始 fluoropyrimidine 類藥物（例如 5-FU）前，可考慮檢測二氫嘧啶去氫酶（dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD）的基因型或表型^k【III, C】。

表三、ESMO 泛亞洲版指引針對無法接受根治性放射治療或手術的轉移性或復發 HNSCC 之第一線建議治療

1. 過去 6 個月內未接受過 platinum 類化療，且腫瘤 PD-L1 為陽性 (CPS≥1)		
標準治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1 ¹
單用 pembrolizumab	I ; A	4
合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A	4
其他選項	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
具免疫療法之禁忌症且適合 platinum 類治療： 合併 <u>cetuximab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A	3
具免疫療法之禁忌症且不適合 platinum 類治療：單用 MTX 或單用 taxane 類化療或單用 cetuximab，和/或最佳支持治療	III ; C	-
2. 過去 6 個月內未接受過 platinum 類化療，且腫瘤 PD-L1 未評估		

ⁱ 證據等級 (levels of evidence)：由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好（偏誤可能性低）的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤（方法學品質較低）的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

^j 建議等級 (grades of recommendation)：有 A 至 E 共 5 類，A 表示具有強烈證據顯示其有顯著臨床效益，強烈建議；B 表示具有強烈或中等的療效證據，但臨床效益有限，一般推薦；C 表示療效或效益的證據不足，沒有大於風險或缺點（不良事件、成本等），可選擇；D 表示中等證據反對其療效或顯示有不良事件，一般不推薦；E 表示強烈證據反對其療效或顯示有不良事件，永不推薦。

^k DPD 為一種代謝 5-FU 類藥物的酵素，若缺乏 DPD 會使得 5-FU 的血中濃度上升，進而增加發生嚴重或危及生命副作用之風險，例如口腔炎、腹瀉、嗜中性白血球減少症和神經毒性。因此目前歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）建議在用藥前進行 DPD 缺乏之基因檢測，但未強制規範用藥前應全面進行。財團法人藥害救濟基金會（Taiwan Drug Relief Foundation, TDRF）已於 2019 年 4 月公告「Fluorouracil 及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表」[5]，提醒醫療人員與病人注意。經查詢健保醫療服務[6]，此檢測目前並未健保給付。

¹ 全名為 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1，於 2017 年發表，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小，為一個經過驗證且具再現性的工具。初版於 2015 年發表，此版本為初版之第一修正版。其中針對非根治性的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，有 4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

標準治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A	4
其他選項	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
具免疫療法之禁忌症且適合 platinum 類治療： 合併 <u>cetuximab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A	3
具免疫療法之禁忌症且不適合 platinum 類治療：單用 MTX 或單用 taxane 類化療或單用 cetuximab，和/或最佳支持治療	III ; C	-
3. 過去 6 個月內未接受過 platinum 類化療，且腫瘤 PD-L1 為陰性		
標準治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
合併 <u>cetuximab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A	3
其他選項		
合併 <u>pembrolizumab, platinum 類化療, 5-FU</u>	I ; A [†]	4
TPeX	II ; B	-
PCE	II ; B	-
具免疫療法之禁忌症且不適合 platinum 類治療：單用 MTX 或單用 taxane 類化療或單用 cetuximab，和/或最佳支持治療	III ; C	-
[†] 此處的證據及建議等級與表三不同，經查證 2020 年 10 月的 ESMO 指引呈現為 I 及 A，此處僅如實呈現內文之敘述。		

綜上所述，NCCN 指引和 ESMO 指引皆建議單用 pembrolizumab 於無法切除、無法接受放射治療之復發或轉移性 HNSCC 病人且 CPS \geq 1 的第一線治療。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 pembrolizumab 是一種細胞程式死亡受體-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的單株抗體，會與 PD-1 結合並阻斷其與 PD-L1 及 PD-L2 的交互作用^m，解除由 PD-1 路徑媒介的免疫反應 (包括抗腫瘤免疫反應) 抑制作用 [7]。

本案藥品目前與 HNSCC 相關之我國許可適應症有三：(1) 與含鉑化療及 fluorouracil 併用，做為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 病人的第一線治療藥物；(2) 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性 HNSCC，且經確效之

^m PD-1 配體 (PD-L1 與 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 結合會抑制 T 細胞的增生及細胞激素生成。在某些腫瘤中會出現 PD-1 配體增加的現象，透過上述訊息傳遞路徑會抑制活性 T 細胞對腫瘤的免疫監視。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS ≥ 1) 之病人的第一線治療藥物；(3) 單獨使用，治療在使用含鉑化療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS ≥ 1) 的病人。本次建議者再次申請擴增健保給付適應症範圍至「單獨使用於患有轉移性或無法切除之復發性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS ≥ 1) 之病人的第一線治療藥物」，且註明為第三期或第四期、加以限縮範圍至病人 CPS ≥ 20 ；其餘建議給付規定則與現行免疫檢查點抑制劑相同，如下表(畫底線處為建議修訂內容)。

9.69.免疫檢查點PD-1、PD-L1抑制劑(如atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨給付於下列患者：
(1)~(4) (略)。

(5) 復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌：

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

II. 先前已使用過platinum類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。本類藥品與cetuximab僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

III. (略)

IV. (略)

2. 使用條件：

(1)~(2) (略)

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1)

給付範圍	Pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)
<u>頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥</u>	<u>CPS ≥ 20</u>
<u>頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥</u>	<u>TPS $\geq 50\%$</u>

* Ventana SP263僅適用於檢測非小細胞肺癌

(4)~(9) (略)。

3. (略)。

經於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站之 ATC/DDDⁿ Index 頁面查詢[8]，本案藥品 pembrolizumab 之 ATC 代碼為 L01FF02，L01FF 代表 PD-1/PD-L1 抑制劑。同屬

ⁿ ATC 為 anatomical therapeutic chemical 之縮寫，代表解剖學治療學及化學分類代碼；DDD 為每日定義劑量 (defined daily dose) 之縮寫，表示為該藥物用於成人的每天平均維持劑量。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

L01FF 的其他藥品有以下 9 項成分：nivolumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab 及 retifanlimab。上述 PD-1/PD-L1 抑制劑目前於我國健保可給付於 HNSCC 的藥品除了本案藥品，尚有 nivolumab。給付範圍皆為「先前已使用過 platinum 類化療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC（不含鼻咽癌）成人患者」，皆屬第二線治療，其中 pembrolizumab 的 PD-L1 表現量須為 TPS^o ≥50%，nivolumab 之 PD-L1 表現量需為 TC^p ≥10%。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢」網頁[9]，以「頭頸部鱗狀細胞癌」、「頭頸部癌」、「頭頸癌」、「頭部癌」、「頸部癌」、「口腔癌」、「口咽癌」、「下咽癌」、「喉癌」、「惡性腫瘍」、「惡性腫瘤」作為適應症之關鍵字，並限制許可證種類為「藥品」且註銷狀態為「未註銷」進行查詢，並同步對照前述 NCCN 指引、ESMO 泛亞洲版指引及現行健保藥品給付規定[10]，本報告認為目前於我國健保可用於「轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 第一線治療」的藥品有本案藥品 pembrolizumab、cetuximab、cisplatin、carboplatin、MTX、5-FU、tegafur、tegafur/uracil、bleomycin、etoposide，各藥品與 HNSCC 相關之資訊整理於表四，各藥品完整健保給付規定呈現於附錄一。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（擷取與 HNSCC 相關資訊）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	現行健保給付規定摘要 (完整健保給付規定呈現於附錄一)
單株抗體				
L01FF02 Pembrolizumab 本案藥品	<ol style="list-style-type: none"> 與含鉑化療及 fluorouracil 併用，做為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 病人的第一線治療藥物。 單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 CPS ≥1 之病人的第一線治療藥物。 單獨使用，治療在使用含鉑 	注射劑	25 mg/mL	先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC（不含鼻咽癌）成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

^o TPS 為腫瘤比例分數 (tumor proportion score) 之縮寫，其計算方式為在任何強度下，細胞膜呈現部分或完全染色之活腫瘤細胞的百分比。

^p TC 為腫瘤細胞 (tumor cell) 之縮寫，計算方式與 TPS 相同。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	化療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性 HNSCC，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 CPS ≥ 1 的病人。			
L01FE01 Cetuximab	1. 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。 2. 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性 HNSCC 患者。	注射劑	5 mg/mL	限無法接受局部治療之復發及/或轉移性 HNSCC，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。
化學治療				
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/mL	已收載，未訂定給付規範。
L01XA02 Carboplatin	未取得 HNSCC 相關適應症。	注射劑	10 mg/mL	腎功能不佳 (CCr<60) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
L01BA01 Methotrexate (MTX)	抗惡性腫瘍。	注射劑	25、100 mg/mL	已收載，未訂定給付規範。
L01BC02 Fluorouracil (5-FU)	消化器癌 (如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。	注射劑	50 mg/mL	已收載，未訂定給付規範。
L01BC03 Tegafur	頭頸部癌 (食道癌、頸部癌) 症狀之緩解。	膠囊劑	200 mg/cap	已收載，tegafur 單方未訂定給付規範。
L01BC53 Tegafur/uracil	頭頸部癌。	膠囊劑	100/224 mg/cap	頭頸部鱗狀上皮癌。
L01CB01 Etoposide	抗癌症。	注射劑	20 mg/mL	已收載，未訂定給付規範。
		軟膠囊劑	50 mg/cap	
L01DC01 Bleomycin	頭、頸部癌 (上顎癌、舌、口唇、咽喉、口腔等癌)。	注射劑	15 mg	已收載，未訂定給付規範。

(三) 療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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。

2020 年 12 月 Keytruda 評估報告呈現之醫療科技評估組織評估報告，主要來自 NICE[11]及 SMC[12]，當時 CADTH/pCODR 僅有初始建議報告，PBAC 則查無相關資料。今再次於 CADTH 公開網頁[13]輸入關鍵字 pembrolizumab，查獲 2020 年 12 月 22 日公告之最終評估報告一份；於 PBAC 公開網頁[14]輸入關鍵字 pembrolizumab，查獲 2022 年 3 月公告之評估報告一份，兩份評估報告之給付建議及理由呈現如後。此外，另簡述 NICE 及 SMC 之給付建議，詳細內容請參考本中心於 2020 年 12 月完成之 Keytruda 評估報告。

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	於 2020 年 12 月 22 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月 25 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2020 年 9 月 7 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 3 月收訖。

縮寫：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構；pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 澳洲藥品給付諮詢委員會；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

(1) 建議內容⁹

委員會建議有條件給付 pembrolizumab 於第一線治療轉移性或無法切除之復發 HNSCC：單獨使用於腫瘤 PD-L1 表現為 CPS ≥ 1 之病人，或併用 platinum 類化療及 5-FU 於不論 PD-L1 表現量之病人。給付前提有二：成本效益改善至可接受的程度、財務影響降低至可收載程度。Pembrolizumab 應持續使用至疾病確定

⁹ 與 2020 年 12 月 Keytruda 評估報告呈現之 CADTH/pCODR 初始建議報告內容一致。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

惡化，或無法接受的毒性發生或至多 35 個治療週期^r（約兩年），以三者先發生者為準。

(2) 建議理由

與合併 cetuximab, platinum 類化療, 5-FU 相比，單用 pembrolizumab 於腫瘤 PD-L1 表現為 CPS \geq 1 之轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人，或 pembrolizumab 併用化療於不論 PD-L1 表現量之病人，皆有淨臨床效益。因為相較於前者，後兩者在整體存活期（overall survival, OS）具統計上顯著且臨床上有意義之改善、有可接受的副作用特性、當前對於更好治療選項的需求（存在 unmet need），且似乎較能維持生活品質（quality of life, QoL）。

此外，委員會提到 cetuximab 併用化療，因為尚未獲得加拿大衛生部（Health Canada）許可，因此並不適用於大多數加拿大病人。委員會同意臨床指導小組（Clinical Guidance Panel, CGP）的觀點，將 KEYNOTE-048 試驗（以下簡稱 KN048）[16] 中單用 pembrolizumab 或併用化療的療效外推至適合接受第一線標準治療^s 的病人是合理的。委員會了解 HNSCC 對病人的 QoL 有重大的負面影響，並總結單用 pembrolizumab 或併用化療能為病人帶來以下價值：OS 改善、可處理的副作用、似乎可維持 QoL、提供額外治療選項。

(3) 參考品

加拿大幾十年來的第一線標準治療一直包含：合併 cisplatin, 5-FU、合併 carboplatin, 5-FU 或合併 carboplatin, paclitaxel。根據試驗，這些含鉑複方化療的 OS 中位數範圍為 5.0 至 8.7 個月。

(4) 主要療效證據

KN048 為一項隨機分派、多國、開放性作業的第三期試驗[16]，針對的是轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人的第一線治療，介入組為單用 pembrolizumab（PEMB-mono 組）或合併 pembrolizumab, platinum 類化療, 5-FU（PEMB-chemo 組），對照組為合併 cetuximab, platinum 類化療, 5-FU（CET-chemo 組），比較其相對療效及安全性。KN048 對於主要療效分析提出 14 個假說，在治療意向（intention-to-treat, ITT）族群、CPS \geq 1 之病人以及 CPS \geq 20 之病人等三個族群比較介入組與對照組的共同主要療效指標，即 OS 和無惡化存活期（progression-free

^r Pembrolizumab 於 HNSCC 的使用方式為 200 mg 靜脈輸注>30 分鐘，給藥頻率為每 3 週一次。

^s 加拿大當前針對轉移性或復發 HNSCC 的第一線標準治療有合併 cisplatin, 5-FU、合併 carboplatin, 5-FU 或合併 carboplatin, paclitaxel 等含鉑的複方化療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

survival, PFS)。

委員會認為 KN048 整體而言執行得很好。與 CET-chemo 組相比，PEMB-mono 組在 CPS \geq 1 次族群、PEMB-chemo 組在 ITT 族群的 OS 皆具有統計上顯著且臨床上有意義的差異；長達四年追蹤的探索性分析結果亦顯示，OS 的效益在整體試驗族群和次族群（即 CPS \geq 1 和 CPS \geq 20）皆有持續維持。委員會指出，不是所有 OS 分析皆滿足比例風險（proportional hazard）假設，這對試驗結果帶來一些不確定性，但此現象在癌症的免疫治療試驗經常能觀察到，可能是由於免疫治療的作用機轉，造成臨床效果延後顯現。與 CET-chemo 組相比，不論 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組，在 PFS 和客觀反應率（objective response rate, ORR）均未顯示出具有統計學或臨床意義的好處。委員會同意 CGP 的觀點，即在實體腫瘤的免疫治療試驗中，PFS 和 ORR 均尚未被驗證能作為 OS 的替代指標。

安全性方面，幾乎所有受試者都經歷過至少一次治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE）。相較於 CET-chemo 組與 PEMB-chemo 組，PEMB-mono 組通常具有較好的安全性，3 至 5 級 TEAE、嚴重的 TEAE 和藥物相關的不良事件（drug-related adverse events, AEs）比例較少，因 AEs 而調整劑量（包含劑量減少、藥物中斷、退出使用藥物）的病人亦明顯較少。PEMB-mono 組最常回報的任何等級 TEAE 包含疲勞、甲狀腺機能低下、皮疹和搔癢；CET-chemo 組與 PEMB-chemo 組最常回報的任何等級 TEAE 有貧血、噁心、嗜中性白血球減少和疲勞。委員會同意 CGP 和臨床醫師的意見並總結，與 CET-chemo 組相比，PEMB-mono 組與 PEMB-chemo 組都具有可處理的安全性，且沒有新的安全性顧慮。

病人通報結果（patient-reported outcomes, PROs）顯示，整體的 QoL 分數¹從基期至第 15 週變化量皆不具有臨床意義，介入組與對照組之間亦無有意義的差異。總體而言，委員會同意 PEMB-mono 組與 PEMB-chemo 組可能不會對受試者的 QoL 有危害。然而，由於 PROs 的數據未經過多重檢定（multiple testing）校正，且為探索性指標，因此委員會表示這些結果必須謹慎解讀。

由於缺乏 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療的直接比較結

¹ 包含歐洲癌症研究與治療組織生活品質核心問卷（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30）的整體健康狀態及生活品質分數（global health and quality of life scale）、EORTC QLQ 頭頸模組（Head and Neck Module, H&N35）的疼痛及吞嚥分數。EORTC QLQ-C30 共有 30 道題，其中第 29 題及第 30 題分別是過去 7 天病人的整體健康和品質生活，兩道題皆從 1 分（非常差）至 7 分（極好）中選擇一個整數；其他題目還有日常生活功能的面向和癌症相關的全身性症狀等。EORTC QLQ-H&N35 共有 35 道與頭頸癌症狀相關的題目，例如特定部位的疼痛和吞嚥能力，亦是回顧過去 7 天，每題從 1 分（not at all）至 4 分（very much）中選一個整數，與症狀相關的題目得分越高，表示該症狀越明顯。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果，且含鉑複方化療為加拿大當時第一線標準治療，委員會考慮了廠商提交的網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）結果，其中包含 PEMB-mono 組和 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療的比較。委員會認同 CADTH 方法學團隊指出的限制，並同意關鍵問題為各研究族群間的異質性以及一些試驗的 OS 數據尚未成熟。委員會告誡不應從 NMA 的結果，就得出結論認定 PEMB-mono 組或 PEMB-chemo 組與含鉑複方化療相比的療效差異程度。然而，委員會同意 CGP 的觀點，因為 cetuximab 併用化療已在第三期試驗被證實比含鉑複方化療有更好的療效，將 KN048 中 PEMB-mono 組和 PEMB-chemo 組的療效外推至使用含鉑複方化療的病人是合理的。

(5) 其他臨床實務相關考量

CGP 之報告中共收集並提供三位臨床醫師的意見，所有臨床醫師均同意應將單用 pembrolizumab 或併用化療給付於轉移性或無法切除之復發 HNSCC 病人的第一線治療。臨床醫師表示是否併用化療，取決於病人的 CPS 狀態，CPS>1 的病人可以單用 pembrolizumab 治療，而 CPS<1 的病人可使用 pembrolizumab 合併化療。然而，臨床醫師指出病人的共病和年齡也應在選擇治療方式時納入考量。所有醫師皆強調給付 PD-L1 檢測的重要性，因為它可以識別出適合單用的病人，能最大程度地降低因化療而產生的毒性。臨床醫師認為 pembrolizumab 的禁忌症為有嚴重自體免疫疾病的病人和有進行實體器官移植的病人。臨床醫師描述可能的治療順序如下：若第一線單用 pembrolizumab，則第二線可選擇含鉑化療；若第一線使用 pembrolizumab 合併化療，則第二線將會是非鉑類化療。不適合或無法耐受含鉑化療的病人可能會接受 pembrolizumab 或 nivolumab，因為目前沒有證據顯示何種較優。臨床醫師指出可考慮在使用 pembrolizumab 兩年後再次使用，然而再治療的證據仍有限。

關於省諮詢小組（provincial advisory group, PAG）針對實際執行層面的問題，委員會的回應整理如附錄二，並僅摘述未於前文討論且與本案相關（即單用 pembrolizumab）的內容。

(6) 病友團體意見或倫理相關議題

根據病友團體意見，HNSCC 的主要症狀包含頭頸部的疼痛和不適、呼吸困難、過度咳嗽以及咀嚼和吞嚥困難。病友團體表示 HNSCC 對情緒有重大的負面影響（即焦慮、抑鬱、恐慌發作和害怕復發），對 QoL、日常生活、社交和家庭生活亦有負面影響，並且會對照顧者強加巨大的負擔。病人期待新治療可增加療效、減少副作用、改善生活品質。據使用過 pembrolizumab 的病人表示，pembrolizumab 可有效控制癌症、使用時 QoL 高且沒有副作用。委員會總結，單

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用 pembrolizumab 或併用化療能為病人帶來以下價值：改善 OS、具有可處理的副作用、似乎可維持 QoL，並能提供額外治療選項。

2. PBAC（澳洲）[17]

針對此案件，經搜尋藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）收載進程的網站[18]發現，PBAC 於 2020 年 11 月不建議給付，2021 年 11 月的評估報告被延後發表，2022 年 3 月發表最終的報告。此段落呈現之內容為 2022 年 3 月報告的結果。

(1) 建議內容

委員會建議給付復發或轉移性的 HNSCC 病人^u於第一線治療（1）病人腫瘤的 CPS ≥ 20 時，可單用 pembrolizumab，以及（2）不論病人 CPS 數值大小，可使用合併 pembrolizumab, 含鉑化療。Pembrolizumab 的建議劑量為每 3 週靜脈輸注 200 mg，輸注時間需大於 30 分鐘，最多施打 35 次的劑量或 24 個月（相當於 2 年的持續治療）。澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）亦支持上述兩種方案。詳細之臨床給付條件（clinical criteria）如表五所示。

表五、PBAC 建議於 PBS 給付 pembrolizumab 之內容

適應症：復發或轉移性的口腔、咽部或喉部 SCC	
A. 起始治療階段	
臨床給付 條件	(a) 若病人為局部晚期，則必須確定以局部治療無法治癒；且 (b) 若於復發或轉移性的情境下開始給付此藥物，則病人不得於該情境下接受過全身治療；且 (c) 若病人曾於局部晚期接受過全身治療，則病人完成該全身治療後 6 個月內不得復發；且 (d) 病人的體能狀態（performance status）必須為 0 或 1；且 (e) 治療必須二擇一：（1）單用 pembrolizumab，且病人腫瘤的 CPS ≥ 20 或（2）pembrolizumab 併用含鉑化療，除非有禁忌症或無法耐受；且 (f) 在此階段的限制下，治療總劑量不得超過 7 次。
B. 持續治療階段	
臨床給付 條件	(a) 病人先前必須在此適應症接受過 pembrolizumab 的給付；且 (b) 在此適應症接受 pembrolizumab 時，病人必須沒有疾病惡化；且 (c) 病人一生中起始和持續治療階段相加，總劑量不得超過 35 次，或總

^u 部位須為口腔（oral cavity）、咽部（pharynx）或喉部（larynx），且以局部治療無法治癒。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	時長至多 24 個月，以先發生者為準。
C. 從未給付階段轉換至給付階段 (Grandfather arrangements^v)	
臨床給付 條件	<p>(a) 病人必須在先前接受過未給付的 pembrolizumab；且</p> <p>(b) 在復發或轉移性的情境下開始接受未給付的 pembrolizumab 之前，病人不得於該情境接受過全身治療；且</p> <p>(c) 若病人在接受未給付的 pembrolizumab 之前，曾於局部晚期接受過全身治療，則病人完成該全身治療後 6 個月內不得復發；且</p> <p>(d) 治療必須二擇一：(1) 單用 pembrolizumab，且病人腫瘤的 CPS\geq20 或 (2) pembrolizumab 併用含鉑化療，除非有禁忌症或無法耐受；且</p> <p>(e) 在此適應症接受 pembrolizumab 時，病人必須沒有疾病惡化；且</p> <p>(f) 病人開始接受未給付的 pembrolizumab 之前的 PS 必須為 0 或 1；且</p> <p>(g) 病人一生中未給付與給付階段相加，總劑量不得超過 35 次，或總時長至多 24 個月。</p>

(2) 建議理由

- A. 委員會認為單用 pembrolizumab 的族群設定 CPS \geq 20 為切點似乎是合適的。委員會曾於 2020 年 11 月的報告中指出，試驗結果觀察到 CPS \geq 1 的病人單用 pembrolizumab 的好處，可能是來自於 CPS \geq 20 次族群的療效。設定 CPS \geq 20 為切點可同時解決單用 pembrolizumab 用於低 CPS (介於 1 至 20 之間) 病人臨床效果的疑慮，以及用於 CPS 為偽陽性病人可能導致預後更差的擔憂。
- B. MSAC 意見為復發或轉移性口腔、咽部或喉部 SCC 病人族群中，約有 40 至 50% 的人 CPS \geq 20。委員會考量到 CPS \geq 20 病人中約有 5 至 10% 會快速惡化，需以 pembrolizumab 併用化療來產生快速的治療反應，故建議合併 pembrolizumab, 化療不應設定 CPS 條件。根據 MSAC 的意見，委員會同意此病人族群約有 40% 會單用 pembrolizumab 是合理的。
- C. 在廠商降低一定比例的 pembrolizumab 價格後，委員會認為遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 會介於可接受的成本效益範圍內。
- D. 雖然 PBS 的給付條件有限制復發或轉移性的 HNSCC 部位為口腔、咽部及喉部，但澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 的許可適應症沒有限制這些部位 (即可能包含鼻咽)。委員會不確定前述條件限制是否足以排除鼻咽癌 (KN048 有排除)，因為鼻咽是咽部的一部份。先前的

^v 此 grandfather restriction 將在開始給付日期的 12 個月後停止，一位病人只能使用此方式一次。與前述相同，若病人完成起始治療階段，接續會以持續治療階段的給付條件評估。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

報告曾討論到，由於病因不同，臨床醫師不太可能以 pembrolizumab 治療鼻咽 SCC。經濟評估次委員會 (economics sub committee, ESC) 指出該限制應明確指定為下咽 (hypopharynx) 或口咽 (oropharynx)，而不是咽部，以排除鼻咽 SCC。然而，最終建議給付文字仍為「口腔、咽部或喉部」。

(3) 參考品

澳洲對於復發或轉移性 HNSCC 病人的標準治療 (standard of care, SoC) 為第一線使用合併 carboplatin 或 cisplatin, 5-FU。在此案中，PBAC 認為由於病人於第一線使用 pembrolizumab 會使得後續無法給付第二線的 nivolumab，導致第一線的 pembrolizumab 將直接取代一些病人於第二線給付 nivolumab；故認為比較品為「第一線化療，80%病人第二線單用 nivolumab」。

(4) 主要療效證據

樞紐試驗為 KN048[16]，而除了樞紐試驗資料，澳洲廠商 (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd) 另提交 4 年追蹤結果 (當時尚未發表全文文獻)。由於澳洲的第一線標準治療是含鉑化療複方，因此廠商以 KN048 的 CET-chemo 組作為含鉑化療複方的替代 (proxy)，並以 KN048 與 EXTREME 試驗^w的間接比較當作支持性數據。

儘管 KN048 為開放式作業，但因 OS 是客觀衡量標準，故療效指標 OS 的偏差風險 (risk of bias) 仍低。KN048 的計劃書歷經 10 次修改，調整的內容包含：

- A. OS 從次要療效指標移至主要療效指標，與 PFS 成為共同主要指標。
- B. PD-L1 陽性的判斷標準從 TPS 更新成 CPS，但 KN048 始終都是以 TPS 進行隨機分層 ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$)。
- C. 根據初期試驗的結果，新增以下假設檢定：在 PD-L1 陽性次族群 (CPS ≥ 1 及 CPS ≥ 20) 中，PEMB-chemo 組相較於 CET-chemo 組有更好的 PFS 和 OS。
- D. 更新統計方法、統計檢定力以及樣本數的計算，改變多重統計檢定策略^x及分析計畫。
- E. 計劃書曾修改成受試者納入條件須包含強陽性的 PD-L1 表現 (TPS $\geq 50\%$)，但此修改隨後被取代，因此沒有執行。

^w EXTREME 試驗[19]的受試者為未治療的復發或轉移性 HNSCC，介入組為合併 cetuximab, cisplatin 或 carboplatin, 5FU，對照組為合併 cisplatin 或 carboplatin, 5FU。

^x 關於 KN048 最終的假設內容與檢定方式詳見查驗中心於 2020 年 12 月完成之 Keytruda 評估報告。KN048 共有 14 個主要假設，有些假設是同時檢定，有些假設則是次序檢定 (即假設 1 通過檢定，才接續檢定假設 2 和 3)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PEMB-mono 組相較於 CET-chemo 組，在 ITT 族群中追蹤 4 年的 OS 風險比率 (hazard ratio, HR) 與最終分析 (追蹤 3 年) 的 OS HR 數值相似，但都未達統計顯著差異^y。在 CPS ≥ 1 的次族群，OS 有達統計顯著差異，PEMB-mono 組較佳。在 CPS ≥ 20 的次族群，OS 亦是 PEMB-mono 組顯著較佳。

由於缺乏單用 pembrolizumab 與「第一線化療，第二線使用 nivolumab」的直接比較，澳洲廠商透過 Latimer 2013^z 的兩階段模型來說明二線 nivolumab 的影響。委員會指出在單用 pembrolizumab 的 CPS ≥ 20 次族群中，二線 nivolumab 的影響並沒有納入校正，澳洲廠商表示他們假設在 CPS ≥ 1 次族群使用的校正因子可以適用於 CPS ≥ 20 次族群。總而言之，委員會同意 ESC 的看法，在澳洲從單用 pembrolizumab 能獲得的效益，仍具有不確定性。

PEMB-mono 組的安全性事件主要為免疫相關，與含鉑化療複方不同；考量到 pembrolizumab 作用機轉及安全性皆已知，委員會認為廠商對於單用 pembrolizumab 具有較優之安全性的主張是合理的。雖然廠商未執行「單用 pembrolizumab vs. 含鉑化療複方」的正式間接比較，但有呈現將 KN048 和 EXTREME 各組並排比較的結果，如表六所示。然而，未將二線 nivolumab 的安全性納入，因此等同未完全比較與標準治療的相對安全性。

單用 pembrolizumab 與含鉑化療複方的比較總結於表六，根據追蹤 46 個月的結果，CPS ≥ 1 次族群中單用 pembrolizumab 可以降低 23.3% 的死亡風險；而不論 CPS 大小，每治療 100 位病人，單用 pembrolizumab 組將可以減少 25 位病人發生 3 級以上的 AEs。總而言之，委員會表示基於 KN048 的結果，廠商主張在澳洲 CPS ≥ 20 的病人單用 pembrolizumab，相較於標準治療會有更好的療效及安全性是合理的，雖然該好處的程度仍存在不確定性。

若 CPS 檢測的偽陽性導致本應接受標準治療者變成接受單用 pembrolizumab 治療時，則病人的臨床療效可能會更差，數據詳見表七 CPS < 20 次族群的結果。

表六、單用 pembrolizumab 與含鉑化療複方的相對好處與壞處 (摘錄自 PBAC 2022 年 3 月報告，其來源為澳洲廠商申請書) [17]

好處 (納入二線 nivolumab 的影響，使用兩階段模型)				
次族群	追蹤時間中位數 (月)	單用 pembrolizumab 的 OS 中位數 (月)	標準治療的 OS 中位數 (月)	HR (95%CI)
PEMB-mono :	46.3 ; 46.2*	12.3	未提供	0.767

^y 在「PEMB-mono 組相較於 CET-chemo 組，在 ITT 族群中的 OS HR」這個療效指標要達統計顯著差異，p 值須小於 0.0059，但在最終分析的 p 值為 0.01985，在 4 年追蹤的 p 值為 0.00994。

^z 引用的是一篇 discussion paper 文件[20]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

CPS \geq 1				(未提供)	
PEMB-mono : CPS \geq 20		14.9	11.1	0.62 (0.46, 0.83) ^{aa}	
壞處					
	追蹤時間 中位數 (月)	單用 pembrolizumab (KN048)	含鉑化療 複方 (EXTRE ME)	單用 pembrolizumab vs. 含鉑化療 複方	
		發生人數/該組人數 (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
全因性 3 至 5 級 AE	13.0 ; 18.2 [†]	164/300 (54.7)	171/215 (79.5)	0.69 (0.61, 0.78)	-25 (-32, -17)
藥物相關 3 至 5 級 AE	未提供	52/300 (17.0)	未提供	無法計算	無法計算
*：前面的為單用 pembrolizumab 的數據，後面的為標準治療； †：前面的為單用 pembrolizumab (KN048) 的數據，後面的為含鉑化療複方 (EXTREME) 的數據。 縮寫：AE, adverse events; CI, confidence interval; CPS, combined positive score; RD, risk difference; RR, relative risk。					

關於 MSAC 對於 PD-L1 CPS 預測治療效果的疑慮 (即是否能識別出最能從 pembrolizumab 治療獲益的族群), 澳洲廠商有另提交 ITT 族群、CPS \geq 1 次族群、CPS \geq 20 次族群的 OS 及其交互作用檢定 (test for interaction) 結果, 整理於表七。澳洲廠商表示 CPS \geq 20 次族群的交互作用檢定 p 值為 0.004, 顯示以此切點分群是具有統計顯著的療效修飾 (treatment effect modification), 可支持 PD-L1 CPS 以 20 為切點時, 作為單用 pembrolizumab 的治療預測效果。

表七、KN048 單用 pembrolizumab 與合併 cetuximab, 化療的 OS HR 及交互作用檢定

	最終分析結果		4 年追蹤結果	
	OS HR	交互作用檢定	OS HR	交互作用檢定
ITT	0.83 (0.70, 0.99) ^y	不適用	0.81 (0.68, 0.97) ^y	不適用
CPS <1	1.72 (1.06, 2.79)	0.002	1.53 (0.95, 2.48)	0.006
CPS \geq 1	0.74 (0.61, 0.90)		0.74 (0.61, 0.89)	
1 \leq CPS <20	0.92 (0.70, 1.20)	<0.001	0.91 (0.70, 1.19)	0.003
CPS \geq 20	0.58 (0.44, 0.78)		0.60 (0.46, 0.80)	
CPS <1	1.72 (1.06, 2.79)		1.53 (0.95, 2.48)	

^{aa} 如前述, CPS \geq 20 的數據未考慮二線 nivolumab 的影響。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

CPS <20	1.05 (0.84, 1.32)	0.002	1.02 (0.81, 1.28)	0.004
CPS ≥20	0.58 (0.44, 0.78)		0.60 (0.46, 0.80)	
縮寫：CPS, combined positive score; OS, overall survival; HR, hazard ratio。				

(5) 其他臨床實務相關考量

在起始免疫治療的最初幾個月，一些病人可能會發生短暫腫瘤加劇，隨後才產生治療反應。當懷疑是否為疾病惡化時，應於事件發生後至少 4 週再透過影像學掃描確認。

(6) 病友團體意見或倫理相關議題

透過 PBS 網站的消費者意見功能 (Consumer Comments) 共蒐集到 3 位個人、4 位醫療專業人員以及 4 個組織的回覆。這些意見描述了 HNSCC 手術對病人外貌、呼吸、說話以及飲食造成極其嚴重的影響。有意見指出 pembrolizumab 的試驗結果看起來很有希望，但病人因費用昂貴而無法取得治療。此外，另收到三個組織^{bb}對於 pembrolizumab 申請給付表達支持的意見。這些組織指出頭頸癌治療對病人對身心健康影響深遠，與標準治療相比，免疫治療被視為有效且耐受性良好。其中 Head and Neck Cancers Australia 表示，在過去頭頸癌最常見的原因是吸菸和飲酒，但如今在澳洲許多頭頸癌是由其他原因引起，包含人類乳突病毒 (human papilloma virus, HPV)，這會影響相對年輕、健康、不吸菸的男性和女性。Medical Oncology Group of Australia (MOGA) 亦表達對 pembrolizumab 申請給付的強力支持，並基於 KN048 的結果，將其列於 PBS 應最優先給付的類別。

3. NICE (英國) [11]

(1) 建議內容

建議給付 pembrolizumab 用於治療先前未接受過治療的轉移性或無法切除之復發 HNSCC 成人，且病人腫瘤的 PD-L1 表現須為 CPS ≥1。給付條件有三項：

(1) pembrolizumab 必須單用；(2) 連續治療 2 年即需停止給付，或疾病惡化即需提早停用；(3) 廠商須依商業協議的折扣提供 pembrolizumab。

(2) 建議理由

轉移性或無法切除之復發 HNSCC 的治療取決於腫瘤的原發部位。若原發部

^{bb} 三個組織分別為 Australasian College of Dermatologists、Head and Neck Cancers Australia 及 Rare Cancers Australia。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

位為口腔內，則通常治療首選為合併 cetuximab, platinum 類化療, 5-FU；若原發部位為口腔外，則通常以合併 platinum 類化療, 5-FU 治療。

臨床試驗證據顯示，若 HNSCC 病人的 CPS ≥ 1 且其腫瘤原發部位在口腔內，單用 pembrolizumab 的療效至少與 cetuximab 併用化療相當，且整體成本較低。若病人腫瘤的原發部位為口腔外，單用 pembrolizumab 的療效比化療佳；雖然整體成本較高，但成本效益估計值會落在 NICE 認為 NHS 資源可接受的範圍內。因此，兩種不同原發部位的 HNSCC 皆建議給付單用 pembrolizumab。

在治療兩種不同原發部位的 HNSCC，合併 pembrolizumab, 化療 相較於單用 pembrolizumab 的成本效益估計結果，皆高出 NICE 認為 NHS 資源可接受的範圍，因此不建議給付。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

A. SMC (蘇格蘭) [12]

建議給付「單用 pembrolizumab」或「pembrolizumab 併用 platinum 類與 fluorouracil 化療」，作為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 成人的第一線治療，且病人腫瘤的 PD-L1 表現需 CPS ≥ 1 ，並限制 pembrolizumab 給付兩年即需停藥。上述建議僅適用於廠商以經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 提供 pembrolizumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價供應藥品。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

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

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

Population	轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療
Intervention	單用 pembrolizumab
Comparator	未設限，但以合併 <u>cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或</u>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	carboplatin), 5-FU 為主
Outcome	相對療效、相對安全性與健康相關生活品質
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR)、統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Embase/PubMed/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 25 日止，以「head and neck squamous cell carcinoma」結合「pembrolizumab」做為相關關鍵字進行搜尋；此外，由於本中心於 2020 年 12 月完成之 Keytruda 醫療科技評估報告的電子資料庫搜尋日期為 2020 年 8 月 3 日止，本報告進一步以文獻發表日期從 2020 年 8 月 3 日開始作為篩選條件，搜尋策略詳見附錄三。

B. 搜尋結果

本報告於 2023 年 3 月 25 日止，使用前述關鍵字及附錄三之檢索策略進行檢索，於 Embase 查獲 352 筆資料；於 PubMed 查獲 130 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 93 筆資料。排除重複之 102 筆資料後，共得到 473 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選後，排除 460 筆與 PICO 不符的資料後，初步納入 13 筆資料，其中包含 10 筆 RCT 類文獻及 3 筆 SR 暨 MA 類文獻。

上述 10 筆 RCT 類文獻皆來自 KN048，包含 1 筆最終分析結果（全文文獻 [16]）、3 筆長期追蹤的結果（1 篇追蹤 4 年的研討會摘要 [21]、1 篇追蹤 4 年的全文文獻 [22]，1 篇追蹤 5 年的研討會摘要 [23]）、1 筆 QoL 結果 [24]、1 筆依疾病狀態分析的次族群結果（研討會摘要 [25]）、3 筆 CPS 次族群^{cc}（1 篇為研討會摘要 [26]、1 篇為全文文獻 [27]、1 篇 research letter [28]）結果，以及 1 筆日本次族群結果 [29]。

關於 3 筆 SR 暨 MA 類文獻 [30-32]，皆有探討單用 pembrolizumab 與其他用於第一線治療轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的相對療效。然而經全文篩選後，考量 Yu 等人 [31] 的網絡統合分析研究，主要是以合併 cetuximab, platinum 類（cisplatin 或 carboplatin），5-FU 作為對照組，而其他第一線治療是以藥品組合分類，而非以個別成分區隔，解讀上無法判斷是何種組合，故予以排除。而 Chen 等人 [32] 的統合分析研究係比較整體單用免疫檢查點抑制劑（pembrolizumab、nivolumab、durvalumab）與其他第一線標準治療之相對療效與安全性，惟考量我國尚未給付其他免疫檢查點抑制劑於此病人族群，因此予以排除。綜上所述，最終僅呈現 Ramakrishnan 等人之網絡統合分析結果（研討會摘要） [30]。

^{cc} 次族群分別為 CPS<1 以及 CPS 為 1 至 19 兩個次族群。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

最終本報告針對來自 KN048 的 11 篇文獻進行相對療效及相對安全性探討。由於 KN048 之詳細試驗設計、統計假設及最終分析結果等資料已於 2020 年 12 月 Keytruda 評估報告呈現，以下僅簡要陳述 KN048 之資訊，本報告呈現內容仍以更新查獲之文獻結果為主。

■ **KEYNOTE-48 試驗 (KN048)**

KN048 共有 882 位受試者接受隨機分派，試驗主要資訊呈現於表八；此試驗由 Merck Sharp & Dohme 出資進行。PEMB-mono 組相較於 CET-chemo 組在 4 年追蹤^{dd}及 5 年追蹤的結果包含 OS、PFS、ORR、DOR 及安全性，整理於表九與表十，4 年追蹤的結果另外還有次族群的 OS 結果及 PFS2^{ee}。其餘 QoL 結果、CPS 次族群及日本次族群結果的數據截止日期皆與最終分析相同（即 2019 年 2 月 25 日），以下分別敘述。

表八、KEYNOTE-048 試驗的主要資訊

介入組	對照組*	研究設計	病人族群	療效指標
PEMB-mono 組 (n=301)	CET-chemo 組 (n=300)	1:1:1 隨機分派、開放式作業	先前未接受過全身治療且無法以局部治療根治的復發或轉移性 HNSCC 病人，腫瘤原發部位需為口腔、口咽、下咽或喉部，且 ECOG PS 為 0 或 1，不限 PD-L1 狀態。	主要：OS、PFS 次要：ORR、安全性 探索性：DOR
PEMB-chemo 組 (n=281)	CET-chemo 組 (n=278)			
*：整體對照組是 300 位，與 PEMB-chemo 組對照的 278 位 CET-chemo 組受試者，皆來自這 300 位之中。單獨使用 pembrolizumab 與 pembrolizumab 合併化療的 ITT 分別為 301 人和 281 人；與單獨使用 pembrolizumab 比較的標準治療 ITT 為 300 人，而與 pembrolizumab 合併化療比較的標準治療 ITT 為 278 人（此係基於意向治療分析原則，排除在暫停收納 pembrolizumab 合併化療組病人期間所納入的標準治療組病人）。				

(a) 長期追蹤的結果

在 4 年追蹤結果的數據截止日期為 2020 年 2 月 18 日[22]，追蹤時間中位數為 45.0 個月（四分位數範圍：41.0 至 49.2 個月），主要呈現療效指標的長期結果及 PFS2。OS、PFS、DOR 及 PFS2 皆以 Kaplan-Meier 法估算，且統計分析沒有

^{dd} 4 年追蹤的研討會摘要和全文文獻的差異僅有數據截止日期和追蹤中位數，療效指標的數據皆相同，後續皆以最近期的全文文獻數據呈現。

^{ee} PFS2 的定義為從隨機分配到接受下一線治療後疾病再次惡化或發生全因性死亡。不論有無接受下一線治療，都會納入分析（即 ITT 族群）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

執行假設檢定，而是以名目單側 p 值 (nominal one-sided p values)^{ff} 計算 OS、PFS 及 PFS2 的組間差異。HR 及 95% CI 則是使用分層^{ss}Cox 回歸模型，並以 Efron method^{hh} 處理共變數 (covariate)。OS 方面，相較於 CET-chemo 組，PEMB-mono 組在 CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群皆有統計顯著較長的 OS，在整體族群則無顯著差異，與最終分析的結果一致，詳細數據如表九所示。PFS 無論在 CPS ≥ 20 、CPS ≥ 1 或整體族群，PEMB-mono 組和 CET-chemo 組都沒有顯著差異，然而第 24 個月及第 48 個月 PFS 的比例皆觀察到 PEMB-mono 組較高；ORR 無論在 CPS ≥ 20 、CPS ≥ 1 或整體族群，PEMB-mono 組皆較低；DOR 中位數則是無論在 CPS ≥ 20 、CPS ≥ 1 或整體族群，PEMB-mono 組皆有持續較長的時間，上述三個療效指標的結論與先前的最終分析相同，詳細數據整理於表九。

而 5 年追蹤的數據截止日期為 2022 年 2 月 21 日止[23]，追蹤時間中位數為 69.2 個月 (範圍：61.2 至 81.6 個月)。CPS ≥ 20 、CPS ≥ 1 及整體族群的 5 年療效數據呈現於表九。不論在哪一個族群，PEMB-mono 組皆有較好的 5 年存活率 (OS)、5 年無惡化存活率 (PFS) 及 DOR 中位數，ORR 皆是 CET-chemo 組較佳，與先前療效結果的趨勢一致。此部分數據來自研討會摘要，解讀時宜謹慎。

表九、單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療的長期療效結果

	CPS ≥ 20		CPS ≥ 1		整體	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
各組人數, n	133	122	257	255	301	300
4 年追蹤的數據截止日期：2020 年 2 月 18 日[22]						
死亡人數, n (%)	101 (75.9)	111 (91.0)	210 (81.7)	237 (92.9)	250 (83.1)	276 (92.0)
OS 中位數 (月)	14.9	10.8	12.3	10.4	11.5	10.7
OS HR (95% CI)	0.61 (0.46 to 0.80)		0.74 (0.61 to 0.89)		0.81 (0.68 to 0.97)	
OS 的 p 值	0.00034		0.00080		0.00994	
第 24 個月 OS 比例 (%)	35.3	19.7	28.9	17.7	27.0	19.1
第 48 個月 OS 比例 (%)	21.6	8.0	16.7	5.9	15.4	6.6

^{ff} Nominal one-sided p values 是以 log-rank test 按 ECOG PS、HPV 狀態及 PD-L1 狀態分層計算。若任一層事件數 < 5 ，則按 ECOG PS、HPV 狀態及 PD-L1 狀態的順序排除分層因子，直到各層事件數 ≥ 5 。

^{ss} 亦以 ECOG PS、HPV 狀態及 PD-L1 狀態分層。若任一層事件數 < 5 ，則按 ECOG PS、HPV 狀態及 PD-L1 狀態的順序排除分層因子，直到各層事件數 ≥ 5 。

^{hh} 又稱自助法、自助抽樣法或拔靴法 (Bootstrap Method、Bootstrapping)，由美國統計學家 Bradley Efron 於 1979 年在 *Annals of Statistics* 上發表。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	CPS \geq 20		CPS \geq 1		整體	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
PFS 中位數 (月)	3.4	5.3	3.2	5.0	2.3	5.3
PFS HR (95% CI)	0.96 (0.74, 1.26)		1.14 (0.95, 1.37)		1.29 (1.09, 1.53)	
PFS 的 <i>p</i> 值	0.38479		0.91904		0.99842	
第 24 個月 PFS 比例(%)	18.1	6.9	13.6	8.2	11.6	8.3
第 48 個月 PFS 比例(%)	8.8	NR	6.3	1.2	5.4	1.7
ORR (%)	23.3	36.1	19.1	34.9	16.9	36.0
完全反應 (%)	8.3	3.3	5.8	2.7	5.0	2.7
部分反應 (%)	15.0	32.8	13.2	32.2	12.0	33.3
疾病穩定 (%)	30.1	35.2	28.0	32.9	27.2	34.0
疾病惡化 (%)	31.6	9.8	38.9	12.9	40.5	12.3
DOR 中位數 (月)	23.4	4.2	24.8	4.5	23.4	4.5
5 年追蹤的數據截止日期：2022 年 2 月 21 日[23]						
5 年 OS (%)	19.9	7.4	15.4	5.5	14.4	6.5
5 年 PFS (%)	9.6	1.2	6.0	2.0	5.1	1.7
ORR (%)	23.3	36.1	19.1	34.9	16.9	36.0
DOR 中位數 (月)	23.4	4.3	23.4	4.5	22.6	4.5
縮寫：CPS, combined positive score; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; NR, not reported; ORR, objective response rate; DOR, duration of response。						

相對安全性方面，在 4 年追蹤結果中，發生任何等級治療相關 AE (treatment-related adverse event, TRAE) 的比例，在 PEMB-mono 組是 58.3%，CET-chemo 組是 96.9%；發生 3 至 5 級 TRAE 的比例，在 PEMB-mono 組是 17.0%，CET-chemo 組是 69.3%，各 TRAE 的詳細比例，呈現如表十。在 5 年追蹤結果中，發生 3 至 5 級 TRAE 的比例，在 PEMB-mono 組是 17.0%，CET-chemo 組是 69.3%，與 4 年追蹤結果相同。整體來說，不良事件發生情形與先前報告相似，並未發現新的安全性疑慮。

表十、接受研究藥物的受試者中，發生率 \geq 15%的治療相關不良事件（4 年追蹤）

人數 (%)	PEMB-mono 組 (n=300)		CET-chemo 組 (n=287)	
	任何等級	3 至 5 級	任何等級	3 至 5 級
任何 TRAE	175 (58.3)	51 (17.0)	278 (96.9)	199 (69.3)
疲勞	43 (14.3)	3 (1.0)	83 (28.9)	11 (3.8)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

紅疹	26 (8.7)	3 (1.0)	103 (35.9)	17 (5.9)
腹瀉	18 (6.0)	1 (0.3)	76 (26.5)	5 (1.7)
食慾下降	16 (5.3)	1 (0.3)	62 (21.6)	8 (2.8)
貧血	12 (4.0)	2 (0.7)	118 (41.1)	43 (15.0)
噁心	12 (4.0)	0 (0.0)	131 (45.6)	16 (5.6)
黏膜發炎	8 (2.7)	2 (0.7)	76 (26.5)	14 (4.9)
嘔吐	7 (2.3)	0 (0.0)	64 (22.3)	5 (1.7)
瘡癤樣皮膚炎	6 (2.0)	0 (0.0)	82 (28.6)	6 (2.1)
血小板減少症	4 (1.3)	1 (0.3)	62 (21.6)	24 (8.4)
低血鎂症	3 (1.0)	0 (0.0)	95 (33.1)	11 (3.8)
嗜中性球減少症	3 (1.0)	0 (0.0)	89 (31.0)	58 (20.2)
胃炎	2 (0.7)	0 (0.0)	70 (24.4)	10 (3.5)
白血球數下降	2 (0.7)	0 (0.0)	43 (15.0)	22 (7.7)
嗜中性球數下降	1 (0.3)	0 (0.0)	54 (18.8)	35 (12.2)
血小板數下降	1 (0.3)	0 (0.0)	46 (16.0)	9 (3.1)

縮寫：TRAE, treatment-related adverse event。

從整體受試者 4 年追蹤結果的次族群分析（表十一）可觀察到，除了疾病狀態為復發的次族群之外，其他次族群的 OS 都偏好 PEMB-mono 組，與先前的最終分析趨勢相同，但須留意不是全部的 OS 都有統計顯著差異；然而，根據 4 年追蹤的結果，若腫瘤位置在口咽且疾病狀態為復發，PEMB-mono 組仍有較好的 OS。

表十一、單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療的 OS 次族群分析

次族群	最終分析結果（整體族群）		4 年追蹤結果（整體族群）	
	死亡人數/該次族群人數	HR (95% CI)	死亡人數/該次族群人數	HR (95% CI)
整體	501/601	0.81 (0.68, 0.97)	526/601	0.80 (0.68, 0.96)
年齡（年）				
<65	321/385	0.81 (0.65, 1.01)	337/385	0.82 (0.66, 1.02)
≥65	180/216	0.82 (0.61, 1.10)	189/216	0.79 (0.59, 1.05)
ECOG PS				
0	185/235	0.78 (0.59, 1.05)	195/235	0.77 (0.58, 1.03)
1	316/366	0.84 (0.68, 1.05)	331/366	0.83 (0.67, 1.03)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

次族群	最終分析結果 (整體族群)		4 年追蹤結果 (整體族群)	
	死亡人數/該次族群人數	HR (95% CI)	死亡人數/該次族群人數	HR (95% CI)
受試者地區				
北美	113/137	0.97 (0.67, 1.40)	119/137	0.97 (0.68, 1.39)
歐洲	167/192	0.83 (0.61, 1.14)	167/192	0.83 (0.61, 1.13)
其他	227/272	0.75 (0.58, 0.98)	240/272	0.73 (0.57, 0.95)
吸菸狀態				
從未	105/126	0.71 (0.48, 1.04)	109/126	0.72 (0.49, 1.05)
以前	316/379	0.88 (0.71, 1.10)	329/379	0.84 (0.68, 1.05)
現在	78/94	0.78 (0.50, 1.22)	86/94	0.83 (0.54, 1.27)
p16 狀態 (口咽)				
陽性	95/130	0.80 (0.53, 1.20)	101/130	0.82 (0.56, 1.22)
陰性	406/471	0.81 (0.67, 0.99)	425/471	0.79 (0.65, 0.95)
疾病狀態				
轉移性	347/419	0.73 (0.59, 0.90)	363/419	0.73 (0.60, 0.90)
僅復發	151/176	1.09 (0.79, 1.50)	159/176	1.05 (0.77, 1.43)
依病人基礎期疾病狀態進一步區分				
腫瘤原發位置：口腔				
轉移性	未提供		90/100	0.72 (0.47, 1.09)
僅復發	未提供		65/71	1.80 (1.10, 2.96)
腫瘤原發位置：口咽				
轉移性	未提供		136/167	0.82 (0.59, 1.15)
僅復發	未提供		52/58	0.46 (0.26, 0.82)
腫瘤原發位置：下咽				
轉移性	未提供		59/64	0.49 (0.29, 0.83)
僅復發	未提供		12/12	2.43 (0.67, 8.80)
腫瘤原發位置：喉部				
轉移性	未提供		88/98	0.82 (0.54, 1.26)
僅復發	未提供		31/36	1.26 (0.60, 2.63)
縮寫：OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval。				

追蹤 4 年的接受後續治療比例呈現於表十二，PEMB-mono 組有 49.8%，CET-chemo 組有 53.7% 的受試者有接受至少一種的後續治療，其中 PEMB-mono 組和 CET-chemo 組後續接受的治療皆以化療占最多 (分別為 45.8% 和 40.3%)。PEMB-

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

mono 組在 CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群皆有較長的 PFS2，而兩組在整體族群的 PFS2 則相似。PFS2 的次族群分析顯示，第二線使用非 taxane 類的治療，PEMB-mono 組的 PFS2 較短；若第二線使用 taxane 類的治療，則兩組的 PFS2 相似。PFS2 數據詳見表十三。

表十二、單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療接受後續治療比例（4 年追蹤）

後續治療	PEMB-mono 組 (n=301)	CET-chemo 組 (n=300)
	人數 (%)	
任何治療*	150 (49.8)	161 (53.7)
化療	138 (45.8)	121 (40.3)
Taxane 類	83 (27.6)	94 (31.3)
非 taxane 類	134 (44.5)	71 (23.7)
Antimetabolite	100 (33.2)	39 (13.0)
Platinum 類	122 (40.5)	47 (15.7)
EGFR 抑制劑	74 (24.6)	20 (6.7)
化療合併 EGFR 抑制劑	67 (22.3)	13 (4.3)
Kinase 抑制劑	5 (1.7)	3 (1.0)
免疫檢查點抑制劑	19 (6.3)	76 (25.3)
Anti-PD-1/PD-L1	19 (6.3)	75 (25.0)
Anti-B7-H3	1 (0.3)	0 (0.0)
Anti-CTLA-4	1 (0.3)	6 (2.0)
Anti-TIGIT	0 (0.0)	0 (0.0)
其他免疫治療	3 (1.0)	6 (2.0)
其他治療	2 (0.7)	7 (2.3)

*：受試者可以接受一種以上的後續抗癌治療，不限類別。
縮寫：CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; TIGIT, T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains。

表十三、單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療的 PFS2 結果（4 年追蹤）

	CPS ≥ 20		CPS ≥ 1		整體	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
各組人數, n	133	122	257	255	301	300
惡化人數, n (%)	104	115	215	242	256	283

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	(78.2)	(91.0)	(83.7)	(94.9)	(85.0)	(94.3)
PFS2 中位數(月)	11.7	9.4	9.4	8.9	9.0	9.0
HR (95%CI)	0.64 (0.48, 0.84)		0.79 (0.66, 0.95)		0.88 (0.74, 1.04)	
P 值	0.00069		0.0068		0.06756	
第 24 個月 PFS2 比例 (%)	27.0	13.9	21.9	10.6	19.6	12.0
第 48 個月 PFS2 比例 (%)	21.3	3.9	16.0	3.7	14.5	4.3
	整體					
	第二線使用 taxane 類			第二線使用非 taxane 類		
	PEMB-mono 組		CET-chemo 組	PEMB-mono 組		CET-chemo 組
各組人數, n	83		94	134		71
惡化人數, n (%)	80 (96.4)		93 (98.9)	129 (96.3)		70 (98.6)
PFS2 中位數(月)	9.8		9.5	9.5		11.5
HR (95%CI)	0.96 (0.70, 1.32)			1.38 (1.02, 1.87)		
P 值	0.40360			0.98221		
第 24 個月 PFS2 比例 (%)	7.2		4.3	7.4		11.3
第 48 個月 PFS2 比例 (%)	NR		NR	2.5		1.4

縮寫：PFS2, progression-free survival on the next line of therapy; CPS, combined positive score; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NR, not reported。

(b) 健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 結果[24]

KN048 的 HRQoL 是以 EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-H&N35 及 EQ-5D-3Lⁱⁱ 共三個量表評估，屬於試驗的次要和探索性指標。HRQoL 會在基期、第 3 週、第 6 週、第 9 週、以及之後的一年內每 6 週 (即第 15、21...以此類推至第 51 週) 評估一次，會蒐集至一年到期或治療結束，以先到者為準。

次要指標包含計算「基期至第 15 週」ⁱⁱEORTC QLQ-C30 中整體健康和生活品

ⁱⁱ EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level Version) 主要由 EQ-5D-3L 問卷及 EQ-5D 視覺類比尺度法 (visual analogue scale, 以下簡稱 VAS) 組成。問卷共有 5 個面向，皆分別描述健康的某個特定面向，包含行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛及不適、焦慮及沮喪。每個面向皆有 3 種程度的健康狀態，level 1 表示沒問題，level 3 表示嚴重。VAS 為一個 0 至 100 的刻度尺，100 表示受試者可以想像到的最好健康狀況，0 表示可以想像到的最差健康狀況，受試者需在刻度尺上標記當下的健康狀況。EQ-5D-3L 問卷的分數會依據 European algorithm 進行加權並彙總為效用 (utility) 分數，分數範圍從 0 (相當於死亡) 至 1 (相當於完全健康)。

ⁱⁱ 選擇第 15 週是考量到 CET-chemo 組的疾病進展狀況，預期該組在 15 週後治療完成率較低。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

質 (global health status/quality of life, GHS/QoL) 分數的平均變化」,「EORTC QLQ-C30 中 GHS/QoL 與 EORTC QLQ-H&N35 中疼痛及吞嚥的惡化時間 (time to deterioration, TTD)」。在 GHS/QoL、功能和症狀分數改變 ≥ 10 分,代表臨床上有意義的變化,因此 TTD 被定義為 GHS/QoL、疼痛及吞嚥各個指標首次出現惡化 ≥ 10 分的時間,且在下一次測量中再次確認是否惡化 10 分以上。上述指標會按照 EORTC 的計分指南進行彙總,並線性轉換為 0 至 100 的分數。為簡化整體數據的呈現方式,該文獻對分數高代表症狀越明顯的量表進行計分倒轉,因此 GHS/QoL、功能和症狀分數越高,皆代表 HRQoL 較好。

探索性指標為基期至第 15 週「EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-H&N35 的功能與症狀分數的平均變化」,及「EQ-5D-3L 健康狀態分數的平均變化」。EQ-5D-3L 惡化的定義為效用分數下降 0.08 以上,和 VAS 則是下降 7 分以上。

HRQoL 指標皆無執行正式的檢定力 (power) 計算,只要受試者接受過至少 1 次劑量的研究藥物且完成至少 1 次的 HRQoL 評估,皆會納入分析。配合度 (adherence) 和完成度 (completion rates)^{kk}皆有另外計算。每個 HRQoL 分數會計算從基線到第 15 週的最小平方平均值 (least squares mean, LSM) 變化。此分析是使用 constrained longitudinal data analysis model; 此模型處理遺漏值方式是假設遺漏值隨機發生,不受未觀察到的數據影響。

HRQoL 的數據截止日期為 2019 年 2 月 25 日 (同最終分析),PEMB-mono 組追蹤時間中位數為 11.5 個月,CET-chemo 組為 10.7 個月。在所有 882 位受試者中,PEMB-mono 組共有 294 位納入 HRQoL 分析,相對應的 CET-chemo 組有 280 位納入分析,各組在三個量表第 15 週的配合度皆達 79% 以上,第 15 週的完成度皆達 64% 以上。在第 15 週 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 分數維持穩定,組間沒有觀察到臨床上有意義的差異,詳細數據呈現於表十四。EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 與 EORTC QLQ-H&N35 疼痛及吞嚥的 TTD 中位數,兩組在經過 51 週後仍未達到 (not reached, NR),組間的 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 與 EORTC QLQ-H&N35 疼痛及吞嚥 TTD 中位數皆相似,詳細數據呈現於表十五。

探索性指標方面,PEMB-mono 組和 CET-chemo 組在第 15 週皆有觀察到體重流失的分數有改善的趨勢 (受試者較不會流失體重),但 EORTC QLQ-C30 的身體功能及疲勞、EORTC QLQ-H&N35 的體重增加共三個項目在兩組皆有觀察到中度退化 (分數下降小於 10 分) 的現象,在 CET-chemo 組另外還有噁心/嘔吐

^{kk} 配合度的定義是排除停止接受研究藥物的受試者後,完成 HRQoL 評估的人數占每次預期要完成評估的人數的比例;完成度的定義是在所有納入 HRQoL 分析的人數中,完成 HRQoL 評估的比例。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及呼吸困難分數的中度退化。

前述 HRQoL 結果在 CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群觀察到的皆和整體族群相似。第 15 週兩組的 EQ-5D-3L 效用和 VAS 與皆沒有明顯變化，CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群皆有相似結果。

表十四、KEYNOTE-048 試驗 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 分數的差異

組別	基期平均分 數 (SD)	第 15 週平均 分數 (SD)	基期至第 15 週 的 LSM 變化 (95% CI)	兩組 LSM 差異 (95% CI)
PEMB- mono 組	n*=280	n*=191	n†=294	0.24 (-3.34 to 3.82)
	61.31 (21.60)	64.66 (20.55)	0.85 (-1.90 to 3.59)	
CET- chemo 組	n*=262	n*=182	n†=279	
	59.70 (21.48)	62.59 (18.80)	0.60 (-2.19 to 3.40)	
縮寫：CI, confidence interval; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; GHS/QoL, global health status/quality of life; SD, standard deviation; LSM, least squares mean。 *：這裡的 n 代表各組在該時間點完成 EORTC QLQ-C30 問卷的受試者人數。 †：這裡的 n 表示全部有納入 HRQoL 分析的人數。				

表十五、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 與 QLQ-H&N35 疼痛及吞嚥的 TTD 中位數

	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
EORTC QLQ-C30 GHS/QoL		
惡化人數/各組人數, n (%)	66/294 (22.4)	48/280 (17.1)
TTD 中位數 (月)	NR	NR
HR (95% CI)	1.38 (0.95 to 2.00)	
EORTC QLQ-H&N35 疼痛		
惡化人數/各組人數, n (%)	42/295 (14.2)	50/280 (17.9)
TTD 中位數 (月)	NR	NR
HR (95% CI)	0.80 (0.53 to 1.21)	
EORTC QLQ-H&N35 吞嚥		
惡化人數/各組人數, n (%)	56/295 (19.0)	44/280 (15.7)
TTD 中位數 (月)	NR	NR
HR (95% CI)	1.26 (0.85 to 1.88)	
縮寫：CI, confidence interval; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; GHS/QoL, global health status/quality of life; H&N,		

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Head and Neck Module; HR, hazard ratio; TTD, time to deterioration; NR, not reached。

(c) 依疾病狀態分析的次族群結果[25]

將 KN048 受試者的疾病狀態區分成「無法根治之復發性」^{ll}或「轉移性」進行分析（數據截止日期為 2019 年 2 月 25 日）。在「無法根治之復發性」次族群的 OS 中位數，PEMB-mono 組為 11.5 個月，CET-chemo 組為 12.1 個月；在「轉移性」次族群的 OS 中位數，PEMB-mono 組為 11.4 個月，CET-chemo 組 9.7 個月，詳細數據如表十六所示。在「無法根治之復發性」次族群，任何 TRAE 的發生率在 PEMB-mono 組為 49.4%，CET-chemo 組為 97.8%，3 至 5 級的 TRAE 發生率在 PEMB-mono 組為 16.0%，CET-chemo 組為 73.3%；在「轉移性」次族群，任何 TRAE 的發生率在 PEMB-mono 組為 61.6%，CET-chemo 組為 96.4%，3 至 5 級的 TRAE 發生率在 PEMB-mono 組為 17.6%，CET-chemo 組為 67.0%。此部分數據來自研討會摘要，需保守解讀。

表十六、無法根除之復發性與轉移性次族群的 OS 及 PFS 結果

疾病狀態	無法根除之復發性		轉移性	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
人數	82	94	216	203
追蹤時間中位數(月)	11.5	12.1	11.5	9.8
OS 中位數(月)	11.5	12.1	11.4	9.7
OS HR (95%CI)	1.09 (0.79 to 1.51)		0.73 (0.59 to 0.91)	
PFS 中位數(月)	2.6	6.3	2.3	4.9
PFS HR (95%CI)	1.81 (1.32 to 2.49)		1.11 (0.90 to 1.36)	

縮寫：OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval。

(d) CPS 次族群之療效結果^{mmm}[26-28]

各 CPS 次族群的 OS、PFS、ORR 及 DOR 整理於表十七。須注意 CPS <1 以及 CPS 介於 1 至 19 並不是計劃書預計要進行的次族群分析，所以沒有執行假設檢定，也因此該文獻[27]提供的 *p* 值是表示 OS 或 PFS 與治療效果之間的關聯程度，並無法以此得出明確的結論。雖然在某些基期特徵不平衡，但總體而言，從結果可以觀察到隨著 CPS 的上升，相較於 cetuximab 併用化療，單用 pembrolizumab 的療效有上升的趨勢。另一篇 research letter 是使用當時尚未發表的 CPS 1 to 19 與 CPS <1 數據[28]進行分析，其結果亦與其他篇文獻一致，因此

^{ll} 「無法根除之復發性」包含局部和/或區域淋巴結的復發。

^{mmm} 研討會摘要和全文文獻在療效指標的數據皆相同，僅 DOR 來自摘要。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

不另贅述。

表十七、單用 pembrolizumab 相較 cetuximab 併用化療於 CPS 次族群的療效[27]

	CPS ≥20*		CPS 1 to 19		CPS <1	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
各組人數, n	133	122	124	133	44	45
數據截止日期：2019 年 2 月 25 日						
追蹤時間中位數 (月)	33.0		33.2		33.8	
OS 中位數 (月)	14.8	10.7	10.8	10.1	7.9	11.3
OS HR (95%CI)	0.58 (0.44 to 0.78)		0.86 (0.66 to 1.12)		1.51 (0.96 to 2.37)	
OS 的 p 值	0.0001		0.12827		0.96241	
第 12 個月 OS 比例 (%)	56.4	44.9	44.0	42.4	38.6	48.9
PFS 中位數 (月)	3.4	5.3	2.2	4.9	2.1	6.2
PFS HR (95% CI)	0.99 (0.76 to 1.29)		1.25 (0.96 to 1.61)		4.31 (2.63 to 7.08)	
PFS 的 p 值	0.46791		0.95093		1.00000	
ORR (%)	23	36	14.5	33.8	4.5	42.2
完全反應 (%)	8	3	3.2	2.3	0	2.2
部分反應 (%)	16	33	11.3	31.6	4.5	40.0
疾病穩定 (%)	30	35	25.8	30.8	22.7	40.0
疾病惡化 (%)	32	10	46.8	15.8	50.0	8.9
DOR 中位數 (月) [26]	22.6	4.2	NR	5.0	2.6	7.8
縮寫：CPS, combined positive score; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; NR, not reached; ORR, objective response rate; DOR, duration of response。						
*：CPS ≥20 的 ORR、疾病穩定和疾病惡化的數據是從最終分析（數據截止日：2019 年 2 月 25 日）的文獻 [16]擷取，僅呈現至個位數，沒有小數點後一位。						

(e) 日本次族群之療效及安全性結果[29]

日本次族群共有 67 位，在 PEMB-mono 組有 23 位，CET-chemo 組有 19 位。兩組的基期特徵有些微不同，包含 ECOG PS=0 (74% vs. 42%)、TPS ≥50% (26% vs. 32%)、CPS ≥20 (61% vs. 42%)、CPS ≥1 (91% vs. 84%)、現在或過去曾吸菸者 (87% vs. 95%)。所有病人皆有至少接受一劑的研究藥物。在數據截止日期 (2019 年 2 月 25 日)，PEMB-mono 組有 22 位 (96%)，CET-chemo 組有 18 位 (95%) 的受試者已中斷治療，主因皆是疾病惡化。後續有接受下一線治療的人數，PEMB-mono 組有 16 位 (70%)，CET-chemo 組有 14 位

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(74%)^{mn}。追蹤時間中位數在 PEMB-mono 組為 36.8 個月，在 CET-chemo 組為 35.1 個月。

日本次族群詳細的 OS、PFS、ORR 及 DOR 整理於表十八，總體而言，與全球族群的結果方向性一致。日本次族群中，PEMB-mono 組的 OS 在 CPS ≥20 次族群有顯著延長，在 CPS ≥1 與整體族群則和 CET-chemo 組沒有顯著差異。PFS 則是兩組相似。由於這個事後分析的次族群人數少，因此沒有進行統計檢定來顯示組間差異，也因為樣本數少，各療效指標的 95% CI 也較寬。

安全性方面，日本次族群與全球族群的結果相似，任何等級、3 至 5 級 TRAE 或嚴重 TRAE 皆是 PEMB-mono 組少於 CET-chemo 組 (74% vs. 100%；22% vs. 89%；13% vs. 26%)。免疫相關的 AE 在兩組都是甲狀腺低下相對較常發生。

表十八、日本次族群單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療的療效

	CPS ≥20		CPS ≥1		整體	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
各組人數, n	14	8	21	16	23	19
死亡人數, n (%)	7 (50)	7 (88)	14 (67)	13 (81)	14 (61)	16 (84)
OS 中位數 (月)	28.2	13.3	22.6	15.8	23.4	13.6
OS HR (95% CI)	0.29 (0.09 to 0.89)		0.66 (0.31 to 1.41)		0.51 (0.25 to 1.05)	
第 12 個月 OS 比例 (%)	79	50	71	56	74	53
惡化人數, n (%)	13 (93)	8 (100)	20 (95)	15 (94)	22 (96)	18 (95)
PFS 中位數 (月)	4.0	3.5	3.3	3.5	3.3	3.9
PFS HR (95% CI)	0.57 (0.22 to 1.43)		1.04 (0.53 to 2.04)		1.19 (0.64 to 2.23)	
第 6 個月 PFS 比例 (%)	29	13	24	31	22	37
ORR (%)	29	13	19	25	17	37
完全反應 (%)	7	0	5	6	4	5
部分反應 (%)	21	13	14	19	13	32
疾病穩定 (%)	36	63	38	38	39	32

^{mn} PEMB-mono 組中，70%有接受化療作為後續治療，57%有接受 EGFR 抑制劑作為後續治療；CET-chemo 組中，47%有接受 PD-L1 或 PD-1 抑制劑作為後續治療，40%有接受化療作為後續治療。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	CPS ≥ 20		CPS ≥ 1		整體	
	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組	PEMB-mono 組	CET-chemo 組
疾病惡化 (%)	36	25	43	38	43	32
DOR 中位數 (月)	8.4	2.6	8.4	5.5	8.4	4.1
縮寫：CPS, combined positive score; OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; DOR, duration of response。						

(f) SR 暨 MA 類文獻[30]

轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 之第一線治療除了單用 pembrolizumab、pembrolizumab 併用化療、合併 cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin), 5-FU (即 EXTREME) 以外，尚包含合併 cetuximab, platinum 類, docetaxel (即 TPEX)、合併 platinum 類, taxane 類 (簡稱 Pt+T) 與合併 platinum 類, 5-FU (簡稱 Pt+F)。由於缺乏 pembrolizumab 與後三者的直接比較，因此 Ramakrishnan 等人進行網絡統合分析比較 pembrolizumab 與上述治療組合間之差異；此研究由 Merck & Co., Inc^{oo} 出資進行。療效指標為 OS 及 PFS，並在 Bayesian framework 中對整體族群、CPS ≥ 1 及 CPS ≥ 20 次族群使用 proportional hazards (基礎值分析) 以及 time-varying (敏感性分析) treatment-effect 模型進行分析。

以下數據皆來自一項研討會摘要，宜保守解讀。最終共有 6 個試驗符合 KN048 的納入條件，因此納入分析，數據呈現於表十九。結果顯示，單用 pembrolizumab 相較於 EXTREME、Pt+T 和 Pt+F 皆能顯著改善 OS，與 TPEX 相比亦有較好 OS 的趨勢 (但無顯著差異)。在敏感性分析，單用 pembrolizumab 與其他第一線治療相比，隨著時間進展皆有較好的 OS；但此摘要中未提供相關數據。PFS 方面，則是單用 pembrolizumab 有比 Pt+F 更好，但與其他治療組合相當。這些結果在 CPS ≥ 1 及 CPS ≥ 20 次族群亦有一致的結果

表十九、單用 pembrolizumab 相較於其他第一線治療的 OS 與 PFS 結果 (固定效應)

療效指標 HR (95%CI)	單用 pembrolizumab	
	OS	PFS
EXTREME	0.73 (0.60, 0.88)	1.11 (0.93, 1.32)
TPEX	0.83 (0.63, 1.10)	1.26 (0.98, 1.62)
Pt+T	0.58 (0.39, 0.87)	not available

^{oo} 由於此研究發表於 American Society of Clinical Oncology 年會，故此為 Merck Sharp & Dohme 於美國之公司名稱。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Pt+F	0.59 (0.45, 0.79)	0.61 (0.46, 0.81)
縮寫：OS, overall survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival。		
備註：pembrolizumab 單獨使用所納入之數據為 CPS \geq 1 次族群。		

(g) 小結

根據長期追蹤的文獻，可以觀察到其結果與試驗計畫書制定的期中及最終分析結果一致，單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療，能統計上顯著改善 CPS \geq 20 次族群及 CPS \geq 1 次族群的 OS；此外，單用 pembrolizumab 亦有較好的安全性結果。HRQoL 的結果有觀察到兩組分數變化是相似且穩定，但須注意沒有改善，且解讀時需留意以下 3 點：(1) KN048 開放式作業的設計可能會影響受試者回答 HRQoL 的問題；(2) 測量方式可能無法評估因疾病惡化而停止治療的病人的 HRQoL；(3) EORTC QLQ-H&N35 量表是經驗證用於新診斷的頭頸癌病人，但 KN048 的受試者可能先前接受過局部治療，而該治療經驗可能會影響病人對於疼痛和吞嚥的評估分數。

其他次族群分析，(1) 關於依基礎期疾病狀態的分群，在轉移性次族群，單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療更有效，但在人數相對較少的無法根治之復發性次族群，療效則不太明顯。安全性方面則無論疾病狀態為何，單用 pembrolizumab 有較好的安全性。(2) 關於依 CPS 的分群，聚焦於 CPS 介於 1 至 19 以及 CPS $<$ 1 次族群，雖然不是本案給付條件 (CPS \geq 20) 討論的重點，但總體而言，可觀察到隨著 CPS 增加，相較於 cetuximab 併用化療，單用 pembrolizumab 的療效有上升的趨勢，但仍須謹慎解讀結果。(3) 在日本次族群方面，療效與安全性的結果皆與全球受試者的結果相似，單用 pembrolizumab 在 CPS \geq 20 次族群有較佳的 OS 延長效果，單用 pembrolizumab 亦有較好的安全性。由於上述次族群並不具統計檢定效力，宜視為探索性分析。

SR 暨 MA 類文獻結果方面，雖然僅為研討會摘要的結果，缺乏很多方法及結果數據方面的說明，但研究結果顯示，單用 pembrolizumab 相較於 EXTREME、Pt+T 和 Pt+F 可能有較佳 OS 趨勢，與 TPEX 相比亦有較好 OS 的趨勢。

(3) 建議者提供之資料

建議者共提供一份送審資料，內容包含 1 個「公文、藥品給付規定建議表及 A1 表」檔案及 9 個附件：「藥品許可證」、「藥品中英文仿單」、「藥品伴隨特定診療項目之相關證明文件或說明資料」、「藥品及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」、「本品於國外之最新給付規定」、「英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估資料」、「經濟效益評估文獻摘述及文獻資料」、「財務影響分析及細部推估說

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

明資料」，以及「病人意見分享品項認識產品-摘要資訊」。

其中「藥品及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」與評估相對療效及安全性較為相關。其內容有 KN048 之主要分析文獻 1 篇、NCCN 指引 1 份、ESMO 指引 1 份、HRQoL 文獻 1 篇、日本次族群文獻 1 篇、4 年追蹤文獻 1 篇以及 5 年追蹤的投影片 1 份。有鑑於上述期刊文獻皆已於本報告系統性文獻回顧中查獲，相關重點均已摘錄於「電子資料庫相關文獻」章節中，於此不再贅述。建議者提供之 5 年追蹤投影片，其數據總體而言，與 4 年之數據非常相近。

整體而言，建議者提供之療效相關資料完整。惟台灣有多個臨床試驗中心參與 KN048，但建議者並未提供國內受試者的數據。若能提供此部分資料作為參考，或將使送審資料更具有我國病人之代表性。

(四) 療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品為 Keytruda Injection 100 mg/4 mL/vial，主成分為 pembrolizumab，本次建議者再次建議擴增本案藥品之健保給付範圍至「單用於患有轉移性或無法切除之復發性 HNSCC，且 CPS ≥ 20 之病人的第一線治療」。目前我國健保可用於「轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 第一線治療」除本案藥品外，還包含 cetuximab、cisplatin、carboplatin、MTX、5-FU、tegafur、tegafur/uracil、bleomycin 以及 etoposide。本報告進一步參考國際治療指引，針對轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療，綜合各指引建議之首選與替代治療後，包含本案藥品、cetuximab、cisplatin、carboplatin、5-FU、capecitabine、paclitaxel、docetaxel 以及 MTX，詳細藥品組合方式如「(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況」章節所述。依據系統性文獻回顧結果，合併單用本案藥品與合併 cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)，5-FU 具有直接比較臨床試驗。

綜合上述所有資訊，本報告認為針對單用本案藥品做為我國轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 的第一線治療，主要的療效參考品為合併 cetuximab, platinum 類化療 (cisplatin 或 carboplatin)，5-FU (有執行直接比較臨床試驗、具我國許可適應症，且健保已給付)，次要的療效參考品可為合併 cetuximab, cisplatin、合併 cisplatin, 5-FU、單一藥物：cisplatin、carboplatin、5-FU、MTX、cetuximab (具我國許可適應症，且健保皆已給付)。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告於 2020 年 12 月完成之 Keytruda 評估報告的基礎上(已撰寫 NICE 與 SMC 之評估報告)，另於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 之公開網頁鍵入關鍵字「pembrolizumab」進行搜尋，截至 2023 年 3 月 31 日止，於 CADTH 查獲 1 篇 2020 年 12 月 22 日公告的評估報告，以及於 PBAC 查獲 1 篇 2022 年 3 月公告的評估報告。以下統整 CADTH、PBAC、NICE 與 SMC 的給付建議：

醫療科技評估組織	公告日期	給付建議	給付條件
加拿大 CADTH	2020/12/22	建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 1。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 成本效益改善至可接受的程度、預算衝擊降低至符合收載的可行性。 2. 應持續使用至疾病確定惡化、或無法接受的毒性發生、或至多 35 個治療週期(約 2 年)。
澳洲 PBAC	2022/3	建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 20。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人一生中總劑量不得超過 35 次，或總時長至多 24 個月，以先發生者為準。
英國 NICE	2020/11/25	建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 1。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 連續治療 2 年即需停止給付，或疾病惡化即需提早停用 2. 廠商須依商業協議的折扣提供 pembrolizumab。
蘇格蘭 SMC	2020/9/7	建議給付單用 pembrolizumab 於轉移性或無法手術切除的復發性 HNSCC 之第一線治療，且病人 PD-L1 表現量須為 CPS \geq 1。	<ol style="list-style-type: none"> 1. pembrolizumab 給付兩年即需停藥。 2. 廠商須以經核准的 NHSScotland PAS 提供 pembrolizumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價提供。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 相對療效與安全性

整體而言，KN048 的 4 年追蹤結果與最終分析的結果，在相對療效與安全性方面皆一致。根據 4 年追蹤結果，在 CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群，單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療，在 OS 有統計上顯著的好處(HR 0.61, 95% CI 0.46 to 0.80 ; HR 0.74, 95% CI 0.61 to 0.89) ; DOR 的好處則是在所有族群都能持續。PFS2 也是在 CPS ≥ 20 和 CPS ≥ 1 次族群皆較長，表示對於後線治療也可能有治療反應，但須留意 PFS2 可能會受各試驗單位影像學檢測的頻率不一致，以及後線治療選擇的偏好等不確定因素影響，且後線治療選擇亦可能與我國可得治療與健保給付治療有所不同，使試驗之最終整體存活效益未必可反應於健保給付情境。單用 pembrolizumab 亦有較好的安全性。HRQoL 方面，根據研究結果，單用 pembrolizumab 與 cetuximab 併用化療的 HRQoL 變化相似且皆穩定，但 KN048 具有研究設計是開放式作業的限制。

次族群分析方面，(1)在轉移性次族群，單用 pembrolizumab 相較於 cetuximab 併用化療更有效，但在無法根治之復發性次族群，療效則不太明顯。安全性方面則無論疾病狀態為何，單用 pembrolizumab 有較好的安全性；(2)關於 CPS ≥ 20 、CPS 介於 1 至 19 以及 CPS < 1 次族群，可觀察到隨著 CPS 增加，單用 pembrolizumab 的療效有增加的趨勢，但須謹慎解讀此結果；(3)在日本次族群方面，療效與安全性的結果皆與全球受試者的結果相似。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告已於內文摘要主要醫療科技評估組織所蒐集之相關病友團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、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)	於 2020 年 12 月 22 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月 25 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2020 年 9 月 7 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	兩篇文獻

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) [15]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2020 年 12 月公告相關評估報告，有條件地建議收載 pembrolizumab 單獨使用或合併含鉑療法及 fluorouracil，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌 (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSCC) 的第一線治療，pembrolizumab 單獨使用限用於 PD-L1 表現量 (CPS) ≥ 1 病人，pembrolizumab 合併化療之用法則未限制病人的 PD-L1 表現量。條件為須進行價格協議以使成本效益在可接受的範圍及降低財務影響，且 pembrolizumab 最多使用 35 個治療週期 (約兩年)。考量本案建議給付條件為單獨使用 pembrolizumab，本報告主要摘述有關 pembrolizumab 單獨使用之經濟評估重點如後：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

廠商提交一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，採用分段存活模型 (partitioned survival model)，模型包含疾病無惡化期、疾病惡化期及死亡等三個階段，廠商模型之比較策略包括合併 platinum, 5-FU 以及 cetuximab 合併化療 (CET-Chemo)，模型評估時間為 15 年。參數資料來源為 KEYNOTE-048 臨床試驗及廠商所提交之分數多項式網絡統合分析 (fractional polynomial network meta-analysis)。

CADTH 認為廠商模型的主要限制包括：

- (1) 加拿大並沒有給付 cetuximab 治療用於此適應症，因此從加拿大健康照護者的觀點，CET-Chemo 並不適合做為比較品。
- (2) 廠商採用 KEYNOTE-048 臨床試驗整體存活期 (overall survival, OS) 的外推方法，導致有病人存活期超過 10 年，不符合實際現況。
- (3) 廠商的基礎分析沒有考量 pembrolizumab 的治療效果減弱效應 (treatment effect waning)。
- (4) 廠商高估接受後續治療的病人數。
- (5) 廠商假設部分病人接受 cetuximab 作為後續治療，但因為加拿大多數管轄區 (jurisdiction) 沒有給付 cetuximab 治療此適應症，後續治療可能採用其他較便宜的藥品。
- (6) 廠商提供的 Excel 模型過於複雜，導致分析過程的透明度降低且難以驗證，CADTH 無法確認模型的正確性。

CADTH 根據上述理由，將比較策略 CET-Chemo 移除、採用指數函數作為 OS 外推、設定治療效果於 5 年後減弱、減少 30% 後續治療病人數以及將後續治療組合設定為合併 platinum, 5-FU。CADTH 重新分析結果顯示，相較於合併 platinum, 5-FU，pembrolizumab 單獨使用之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為每個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 加幣 131,260 元。CADTH 認為若要達到加幣 50,000 元/QALY gained 或加幣 100,000 元/QALY gained 的願付值 (willingness-to-pay)，pembrolizumab 分別需降價 49% 或 19%。

CADTH 基於 pembrolizumab 用於 HNSCC 治療，與 cetuximab 合併含鉑療法及 fluorouracil 相比，具有臨床淨效益且可維持病人生活品質，最終建議收載 pembrolizumab。

2. PBAC (澳洲) [17]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC) 分別於 2020 年 11 月、2021 年 11 月及 2022 年 3 月發布與本案相關的評估報告，最終於 2022 年 3 月建議收載 pembrolizumab 單獨使用或合併含鉑化療，作為復發或轉移性 HNSCC 第一線治療，pembrolizumab 單獨使用限用於 CPS \geq 20 病人，pembrolizumab 併用含鉑化療之用法則未限制病人的 CPS。廠商提交之模型結果分別推估 pembrolizumab 單獨使用及併用含鉑化療之 ICER 值，並另以兩種用法合併計算加權 ICER 值，考量本次建議給付條件為單獨使用 pembrolizumab，本報告主要摘述與 pembrolizumab 單獨使用有關之經濟評估重點：

於 2021 年 11 月的報告中，廠商評估 pembrolizumab 單獨使用於復發或轉移性 HNSCC 且 CPS \geq 1 病人之第一線治療，並提交一份成本效果分析 (cost effectiveness analysis)，採用分段存活世代模擬 (partitioned survival cohort simulation)，模型包含疾病無惡化期、疾病惡化期及死亡等三個健康狀態。廠商以標準治療 (standard of care, SoC，包含第一線治療使用 carboplatin 或 cisplatin 合併 fluorouracil，及 50% 病人於第二線治療使用 nivolumab) 作為比較品，模型評估時間為 7.5 年，循環週期為每 1 週，年折現率設定為 5%，參數來源為 KEYNOTE-048 臨床試驗，並將 pembrolizumab 單獨使用之權重設定為 60%。廠商另於次委員會會議前 (Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 重新提交經濟模型，修改內容包含將 pembrolizumab 單獨使用之申請給付範圍調整為 CPS \geq 20、接受 SoC 治療病人的不良事件限於 18 週內、減少病人第二線使用 nivolumab 比例為 43.7% 及調整 pembrolizumab 之價格。廠商進行調整後所推估之加權 ICER 值介於 55,000 至 $<$ 75,000 澳幣/QALY gained 間。

經濟評估次委員會 (Economics Cub committee, ESC) 針對廠商將目標族群調整為 CPS \geq 20 病人的評估內容，有以下幾點說明：(1) 更新 OS 及無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 後會提升 QALY，故預期可降低 ICER 值；(2) 病人接受治療的時間會更長，更新後的治療時間 (time to treatment, ToT) 將增加 pembrolizumab 的遞增成本；(3) 減少接受第二線 nivolumab 治療的病人比例將減少 SoC 組的成本，並對 SoC 組的生命年 (life year, LY) 和 QALY 有些微影響；(4) 降低 pembrolizumab 之價格對於 ICER 值產生的影響相對較小。

PBAC 認為經濟模型應調整之處包含：將 pembrolizumab 單獨使用之 CPS 切點設定為 CPS \geq 20、減少評估期間為 5 年以降低外推的不確定性、提高病人接受第二線 nivolumab 治療之比例為 80% 以反映臨床現況，另外，計算加權 ICER 值時應將 pembrolizumab 單獨使用之權重值調整為 30%。PBAC 表示依據上述調整後的結果顯示，pembrolizumab 的加權 ICER 值介於 75,000 至 $<$ 95,000 澳幣/QALY gained 間，若要達到 ICER 值落在 55,000 至 $<$ 75,000 澳幣/QALY gained 間，pembrolizumab 須降價約 17%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC 認為廠商提交之資料足以支持 CPS \geq 20 病人單獨使用 pembrolizumab 具有較好的相對療效之宣稱，而委員會認為廠商重新提交之經濟模型已有解決某種程度的不確定性，且透過 pembrolizumab 降價可使 ICER 落在可接受範圍內，因此 PBAC 傾向建議收載 pembrolizumab，同時，PBAC 也指出需要醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 就 PD-L1 檢測提出相關建議，因此 2021 年 11 月的報告結論為暫緩決議 (deferred)。

而在 2022 年 3 月的報告，PBAC 表示 MSAC 支持將 pembrolizumab 單獨使用之 PD-L1 表現量設定為 CPS \geq 20，並根據 MSAC 之建議，同意將 pembrolizumab 單獨使用的比例調整為 40%。最終，PBAC 基於廠商重新提出之價格使加權 ICER 值落在可接受範圍內，建議收載 pembrolizumab。

3. NICE (英國) [11]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2020 年 11 月公告相關科技評議指引 (TA661)，建議 NHS 收載 pembrolizumab 單獨使用作為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 且 PD-L1 表現量 (CPS \geq 1) 病人的第一線治療，且 pembrolizumab 最多使用 2 年，若疾病提前惡化則須停止治療，而廠商須依據商業協議 (commercial arrangement) 提供 pembrolizumab。該報告之評估範圍包含 pembrolizumab 單獨使用與合併含鉑化療，考量本次建議給付條件為單獨使用 pembrolizumab，本報告僅摘述有關 pembrolizumab 單獨使用之經濟評估重點如後：

廠商提交一份三階段之分段存活模型，包含疾病無惡化期、疾病惡化期及死亡期。廠商設定之介入策略為 pembrolizumab 單獨使用，比較策略包括 cetuximab 合併化療及單用化療，模型評估時間為 20 年。參數資料來源為 KEYNOTE-048 臨床試驗及分數多項式網絡統合分析。

英國證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 對於廠商模型有以下幾點評論：

- (1) ERG 基於 KEYNOTE-048 臨床試驗及 NICE 指引對於 pembrolizumab 在其他適應症之治療，認為廠商模型中假設的 2 年停用條件應屬合理。
- (2) 廠商模型中設定 pembrolizumab 治療效益為 20 年，ERG 根據臨床專家意見，認為 pembrolizumab 治療效益設定為 5 年較為合理。
- (3) 廠商於 OS 採用 Kaplan-Meier 曲線的分段對數常態 (piecewise log-normal) 外推方法，ERG 認為此外推方法會導致少部分個案的死亡率在預測後會低於一般族群，因此並不合理，ERG 建議可採用外推的結果較符合臨床現況。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之韋伯函數 (Weibull function)。

- (4) 廠商模型中設定疾病惡化期的效用值為 0.71，ERG 認為資料雖來自 KEYNOTE-048 臨床試驗之 EQ-5D，但其 QALY 測量時間點為疾病惡化後的第 30 天，並沒有後續的測量結果，ERG 認為效用值採用 CheckMate141 臨床試驗的 0.66 可能較為合理。

NICE 委員會認同 ERG 對於模型之校正，且認為 pembrolizumab 無論用於病灶始於口腔內或外之病人，皆符合英國的生命末期標準 (end-of-life criteria)。委員會表示在考量機密價格折扣之下，針對病灶始於口腔內的病人，pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab 合併化療，具有成本效益之絕對優勢；而針對病灶始於口腔外的病人，pembrolizumab 單獨使用相較於單用化療，ICER 值低於英鎊 50,000 元/QALY gained，亦能符合成本效益。因此，NICE 最後建議 NHS 有條件收載 pembrolizumab 單獨使用，作為 PD-L1 表現量 (CPS) ≥ 1 之 HNSCC 病人第一線治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [12]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2020 年 9 月公告相關評估報告 (SMC2257)，建議收載 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併含鉑療法及 fluorouracil 作為轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 且 PD-L1 表現量 (CPS) ≥ 1 病人的第一線治療，條件包含最多使用 2 年，並搭配病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS)。考量本次建議給付條件為單獨使用 pembrolizumab，本報告僅摘述有關 pembrolizumab 單獨使用之經濟評估重點如後：

廠商提交一份成本效用分析，採用分段存活模型，模型包含疾病無惡化期、疾病惡化期及死亡 3 個階段。廠商模型之比較策略包括合併 platinum, fluorouracil 及合併 cisplatin, paclitaxel，模型評估時間 20 年，循環週期為 7 天。參數資料來源為 KEYNOTE-048 臨床試驗、網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 及已發表文獻。廠商分析結果顯示，相較於合併 platinum, fluorouracil 或合併 cisplatin, paclitaxel，pembrolizumab 單獨使用之 ICER 值分別為英鎊 26,994 元/QALY gained 及英鎊 33,830 元/QALY gained。

SMC 認為廠商模型的主要限制包括：

- A. KEYNOTE-048 臨床試驗缺乏與比較品有直接比較的臨床證據，而 NMA 的限制為研究族群條件較寬 (不限 CPS ≥ 1)、病人特性及研究設計具有異質性

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (與蘇格蘭臨床處置不同)、無法應用隨機效應模型(random effects model)。
因此，SMC 認為經濟分析中之相對治療效益具有不確定性。
- B. 當 OS 長期外推資料改變或採用較低的風險比值 (hazard ratio, HR) 時，在 ICER 值推估上造成不確定性，敏感度分析顯示對 ICER 值有增加的效果。
- C. 在 NMA 的相對效益比較當中，沒有考量 pembrolizumab 的治療效果減弱效應，在情境敏感度分析顯示，若假設 5 年後開始治療效果減弱，對 ICER 值有增加的效果。

SMC 基於 pembrolizumab 有實質的增進生命年的效益，在病人及臨床醫師參與 (patient and clinician engagement, PACE) 程序之下，接受 pembrolizumab 在經濟評估上的不確定性，建議有條件收載 pembrolizumab 單獨使用於 CPS \geq 1 之 HNSCC 病人。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	head and neck squamous cell carcinoma
Intervention	Keytruda、pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 14 日止，以 “head and neck squamous cell carcinoma”、 “pembrolizumab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

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

經標題、摘要閱讀後，共查詢到 4 篇與本品適應症相關之文獻，以及 2 篇研討會摘要，相關內容摘錄如下：

A. Cost-effectiveness of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy versus EXTREME regimen for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan[33]

Wang 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用三個健康狀態之分段存活模型、模型評估期間為 10 年。參數來源包含 KEYNOTE-048 臨床試驗、台灣國家健康保險研究資料庫和癌症登記資料庫。研究結果顯示，pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，在 CPS \geq 1 病人之 ICER 值為新台幣 1,571,914 元/QALY gained。

B. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-effectiveness analysis from Chinese perspective[34]

Zhou 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 cetuximab 合併化療，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益，並依病人 PD-L1 表現量區分為 CPS \geq 1 或 CPS \geq 20 進行次族群分析。研究者採用三階段之馬可夫模型、中國付費者觀點、模型評估期間為 10 年、循環週期為 3 週，並進行機率敏感度分析。療效使用的參數主要基於 KEYNOTE-048 臨床試驗結果，效用值來自 nivolumab 成本效益研究，成本部分則使用單一醫院資料。研究結果顯示，pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab 合併化療，在不限 PD-L1 表現量、CPS \geq 1 或 CPS \geq 20 等三族群的 ICUR 值分別約美金 14,995 元/QALY gained、22,779 元/QALY gained 或 39,535 元/QALY gained。

C. Pembrolizumab vs the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis[35]

Lang 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 EXTREME 化療組合（cetuximab 合併化療），用於復發或轉移性 HNSCC 是否具成本效益。研究者採用三個健康狀態之分段存活模型、美國及中國之第三方付費者觀點、模型評估期間為 20 年、循環週期為 3 週、成本及效果之年折現率為 3%，並進行單因子及機率敏感度分析。參數來源為 KEYNOTE-048 臨床試驗結果和其他公開資料。研究結果顯示，pembrolizumab 單獨使用相較於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

EXTREME 化療組合，在美國具有較低的成本及較佳的療效，在中國之 ICER 值為美金 62,401 元/QALY gained。

D. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina[36]

Wurcel 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用三個健康狀態之分段存活模型、阿根廷社會安全系統之觀點、模型評估期間為 20 年、循環週期為 3 週、年折現率為 3%，並進行單因子及機率敏感度分析。參數主要源自 KEYNOTE-048 臨床試驗結果。研究結果顯示，pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，在 CPS \geq 1 病人之 ICER 值為阿根廷披索 170,985 元/QALY gained。

E. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States[37]

Borse 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於化療組合（包含 cetuximab, platinum, fluorouracil、cisplatin, docetaxel, cetuximab、cisplatin, paclitaxel、platinum, fluorouracil），用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用三個健康狀態之分段存活模型、美國付費者之觀點、模型評估期間為 20 年、循環週期為 1 週、年折現率為 3%，並進行單因子敏感度分析。參數主要源自 KEYNOTE-048 臨床試驗及 NMA 結果。研究結果顯示，pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab, platinum, fluorouracil 及 cisplatin, docetaxel, cetuximab 在 CPS \geq 1 病人具有優勢，相較於 cisplatin, paclitaxel 及 platinum, fluorouracil，在 CPS \geq 1 病人之 ICER 值分別為美金 81,473 元/QALY gained 和 86,827 元/QALY gained。

F. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous CELL Carcinoma in Patients Whose Tumor Expressed Programmed Death-Ligand 1 at Combined Positive Score \geq 1 in France[38]

Masseti 等人之研究，旨在評估 pembrolizumab 單獨使用或 pembrolizumab 合併化療，相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，用於復發或轉移性 HNSCC 第一線治療是否具成本效益。研究者採用分段存活模型、模型評估期間為 10 年。療效參數源自於 KEYNOTE-048 臨床試驗。研究結果顯示，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

pembrolizumab 單獨使用相較於 cetuximab 合併 platinum, fluorouracil，在 CPS \geq 1 病人之 ICER 值為歐元 80,736 元/QALY gained。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者另提供兩篇成本效益文獻[36, 37]，有鑑於相關文獻皆已於本報告電子資料庫文獻搜尋中查獲，相關重點均已摘錄於該段落，於此不再贅述。

四、財務影響

(一) 建議者之推估

建議者本次申請擴增含 pembrolizumab 成分藥品 Keytruda[®](以下簡稱本品)用於轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 且 CPS \geq 20 病人第一線治療。建議者推估未來五年(2023 年至 2027 年)本品新增用藥人數約為第一年 600 人至第五年 650 人，總額財務影響約為第一年增加 57 萬元至第五年增加 62 萬元，相關假設與參數說明如下：

1. 臨床地位

建議者認為本品若擴增使用於 HNSCC 的第一線治療，臨床地位為取代關係，預期將取代現行 EXTREME 化療組合(包含 cetuximab、含鉑化學療法及 5-FU)。

2. 目標族群

建議者依據 2015 年至 2019 年癌症登記報告新診斷之 HNSCC 病人數[39]，以複合成長率推估 2023 年至 2027 年 HNSCC 病人數，並參考 2019 年癌症登記報告之診斷期別分佈(第 I 至 III 期分別占約 30%、17%、12%，而第 IV M0 期及第 IV M1 期分別占約 40%及 2%)進行推估。

接續，建議者以 2012 年至 2015 年健保資料庫分析結果及癌症登記報告，推估第 IV M1 期新發病人數，以及第 I 期至第 IV M0 期復發病人數。在第 IV M1 期新發病人部分，建議者設定有 92% 會接受全身性治療。在復發人數部分，建議者所用之參數包括：第 I 至 II 期經治癒性治療復發比例約 15%、第 III 至 IV M0 期病人接受不同治癒性治療(包含手術、手術合併化放療及化放療)之比例分別落在 26% 至 41% 之間、手術後復發比例約為 10%、接受化學治療後六個月內復發比例約為 20% 以及接受化學治療後六個月以上復發比例介於 20% 至 30%。建議者另參考國外文獻[40]，認為接受含 platinum 化療六個月以上復發之病人，對於 platinum 類藥品仍有一定療效，可再次使用一線 platinum 類藥品；若在六個

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月內復發，則視為對 platinum 類藥品無效，可依現行給付規定直接使用 IO 藥品作為復發後的一線治療，故建議者僅將六個月以上復發之病人視為本案目標族群。綜上，建議者依據不同期別病人接受各治癒性治療比例，以及後續復發進入下一線治療比例，推估經過治癒性治療後六個月以上復發及轉移性且適合第一線治療之 HNSCC 病人數約為第一年 1,900 人至第五年 2,000 人。

最後，建議者參考臨床專家意見，設定 ECOG 0-1 之病人比例為 95%、符合相關心肺肝腎功能之病人比例為 80%，並根據 KEYNOTE-048 臨床試驗，設定 CPS \geq 20 病人比例為 42%，推估未來五年符合本品建議給付規定之病人數約為第一年 600 人至第五年 650 人。

3. 本品使用人數

建議者認為相較於現行治療，本品之療效更好，預期本品擴增給付後將完全取代 EXTREME 化療組合市場，因此，設定本品市占率為 100%，預估本品新增使用人數約為第一年 600 人至第五年 650 人。

4. 本品年度藥費

建議者根據本品仿單用法用量（每三週使用 200 mg）及 KEYNOTE-048 臨床試驗本品單獨使用於 CPS \geq 20 病人之 PFS 中位數為 3.4 個月[7, 16]，估算每人可使用本品 5.9 個療程，並以現行健保支付價每瓶 55,769 元[41]，推估本品每人每年藥費約為 66 萬元。最後，根據本品使用人數，估計本品年度藥費約為第一年 3.92 億元至第五年 4.30 億元。

5. 取代品年度藥費

建議者於取代品藥費計算之相關假設包含：(1)所有病人於本品擴增給付前，皆使用 EXTREME 化療組合；(2)參考 2016 年國民營養健康狀況變遷調查[42]，以 HNSCC 病人加權平均體表面積約為 1.7 m² 進行相關藥費估算；(3)經諮詢臨床專家，設定 platinum 類藥品占比分別為 cisplatin 80% 及 carboplatin 20%，用法用量則參照各藥品仿單；(4)療程數部分，依據 KEYNOTE-048 臨床試驗結果[16]，EXTREME 組 PFS 中位數為 5.3 個月，換算 cetuximab 共使用 22 個療程，惟健保給付 cetuximab 用於 HNSCC 之療程上限為 18 週[10]，故 cetuximab 以 18 個療程計算，併用之 platinum 類藥品及 5-FU 以 6 個療程計算。

綜上，建議者依據各藥品健保支付價，估算 EXTREME 化療組合之每人每年藥費約 55 萬元，根據前述使用人數推估被取代的年度藥費約為第一年 3.29 億元至第五年 3.61 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6. 其他醫療費用

建議另考量藥品注射相關費用及不良事件 (adverse event, AE) 處理費用，根據 KEYNOTE-048 臨床試驗結果、專家意見及健保支付標準，推估其他醫療費用約為第一年節省 0.63 億元至第五年節省 0.69 億元，相關推估過程如下：

- (1) 藥品施打相關費用：建議者參考專家意見，假設本品僅在門診施打，而 EXTREME 化療組合則在門診施打及住院施打各 50%，因此，在本品之其他醫療費用計算僅包含門診診察費及點滴注射費，而在化療藥品部分額外納入藥事服務費、住院診察費、病房費、護理費等。建議者推估接受 EXTREME 化療組合治療之其他醫療費用約為每人每年 7.8 萬元，接受本品治療之其他醫療費用約為每人每年 2,100 元。建議者推估可節省之藥品施打費約為第一年節省 0.45 億元至第一年節省 0.50 億元。
- (2) AE 處理費用：建議者納入計算之 AE 項目為 KEYNOTE-048 臨床試驗兩組中任一組發生率為 1% 以上之第三級以上 AE，發生率依據 KEYNOTE-048 臨床試驗結果，費用則依據公司內部免疫相關不良事件指引、專家意見和健保醫療服務支付標準[6]，推估接受 EXTREME 化療組合治療之 AE 處理費用約為每人每年 3.2 萬元、接受本品治療之 AE 處理費用約為每人每年 1,600 元。建議者推估可節省之副作用處理費約為第一年節省 0.18 億元至第五年節省 0.20 億元。

7. 財務影響

建議者預估本品擴增給付範圍後，於 2023 年至 2027 年之藥費財務影響約為第一年增加 6,400 萬元至第五年增加 7,000 萬元；若將其他醫療費用節省納入估算，則推估總額財務影響約為第一年增加 57 萬元至第五年增加 62 萬元。

8. 敏感度分析

建議者另針對病人 CPS ≥ 20 之比例進行敏感度分析，參考國內 HNSCC 相關研究[43]，將 CPS ≥ 20 比例由 42% 調整為 46.1%，推估本品新增使用人數約為 650 人至 720 人，本品年度藥費約為 4.31 億元至 4.72 億元，取代現有治療藥費後之藥費財務影響約為第一年增加 7,000 萬元至第五年增加 7,700 萬元，若考量其他醫療費用節省，則總額財務影響約為第一年增加 62 萬元至第五年增加 68 萬元。

(二) 本報告之評論與校正

1. 臨床地位

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告認為建議者設定臨床地位為取代關係應為合理，但在取代藥品除 EXTREME 化療組合外，也可能取代 platinum 類藥品合併 5-FU(單用含鉑療法)；另考量臨床診療指引及現行健保給付規定，若 HNSCC 病人第一線接受 IO 藥品治療後疾病惡化，後續則不建議再使用 IO 藥品，因此，本品擴增給付於一線後應會減少一部分於第二線使用本品的病人，惟此部分之減少有較大的不確定性，本報告暫不予估算。

2. 目標族群

建議者以新診斷之 HNSCC 病人數，及接受治療、治療後復發及符合 IO 治療條件之比例，推估符合健保給付規定之病人數。本報告認為建議者以癌症登記報告推估 HNSCC 病人數應為合理，然而在病人接受治療後復發之比例，建議者於申請書之說明雖提及使用健保資料庫分析結果，但在 Excel 檔案中說明相關參數係參考 Chang 等人之研究，由於建議者未提供文獻，本報告無法驗證相關參數之正確性。

本報告參考前份醫療科技評估報告，以 2015 年至 2019 年健保資料庫中 HNSCC 接受 cetuximab 治療之病人數為推估基礎，以減少病人數層層推估之不確定性，並根據 2015 年至 2020 年癌症登記報告 HNSCC 病人數之複合成長率，推估未來接受 cetuximab 治療之 HNSCC 病人數。接續，考量癌症登記報告中有少部分病人的治療方式為單用化療，因此另以 5% 回推單用含鉑療法之病人數。最後，本報告參考 2020 年癌症登記報告當中鱗狀細胞癌占比約為 98% [39]，以及根據審議時程，調整推估年度為 2024 年至 2028 年，推估未來五年復發及轉移性 HNSCC 接受第一線治療之病人數約為第一年 2,100 人至第五年 2,300 人。

在符合建議給付規定部分，建議者係參考專家意見及 KEYNOTE-048 臨床試驗結果，本報告參考前份醫療科技評估報告，認為建議者之設定尚為合理，以校正後病人數推估符合建議給付規定之 HNSCC 病人數，約為第一年 680 人至第五年 730 人。

3. 本品使用人數

建議者假設未來五年本品市占率皆為 100%，本報告認為由於目前健保未給付其它 IO 治療於 HNSCC 第一線治療，故建議者設定應屬合理，預估未來五年本品新增使用人數約為第一年 680 人至第五年 730 人。

4. 本品年度藥費

建議者以臨床試驗 PFS 中位數、仿單用法用量及健保支付價，推估本品年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

度藥費，本報告認為其計算方式為合理，根據校正後本品使用人數，估計本品年度藥費約為第一年 4.45 億元至第五年 4.78 億元。

5. 取代品年度藥費

建議者參考臨床試驗結果及專家意見，並以各藥品之仿單用法用量和健保支付價，推估 EXTREME 化療組合之年度藥費。本報告認為建議者之計算尚為合理，然 cetuximab 及化療藥品 carboplatin 之健保支付價於 2023 年 4 月有異動，本報告依最新之健保支付價格計算，EXTREME 化療組合之每人每年藥費約 54 萬元；另外，本品同時可能取代單用含鉑療法，本報告以相同邏輯計算單用含鉑療法之每人年度藥費約為 1.2 萬元，並參考目標族群之計算方式，設定取代品占比分別為 EXTREME 化療組合 95% 及單用含鉑療法 5%，本報告推估取代品年度藥費約為第一年 3.50 億元至第五年 3.77 億元。

6. 其他醫療費用

建議者於其他醫療費用納入藥品施打相關費用及 AE 處理費用。在藥品施打相關費用，建議者於本品計算門診診察費及點滴注射費，而在 EXTREME 化療組合部分另計算相關藥事服務費、住院診察費、病房費、護理費等；在 AE 處理費用，建議者主要參考 KEYNOTE-048 臨床試驗結果及公司內部資料進行計算。本報告略校正藥品注射費，並另納入 PD-L1 檢測費用後，推估其他醫療費用約為第一年節省 0.58 億元至第五年節省 0.62 億元，針對各項目之評論與計算如後：

- (1) 藥品施打相關費用：經驗證建議者提供之資料，本報告之疑慮為建議者於住院費用當中計入門診診察費，另參考前份醫療科技評估報告建議者之假設以及各藥品施打頻率，本報告認為若 cetuximab 與化療合併施打時，僅需計算化療費用，而 platinum 類藥品應可與 5-FU 每療程其中一天之注射費用一併計算。本報告根據上述說明調整相關參數後，估計接受 EXTREME 化療組合病人之藥品施打相關費用約為每人每年 7.2 萬元、單用含鉑療法病人之藥品施打相關費用約為每人每年 6.8 萬元。本報告推估藥品施打相關費用約為第一年節省 0.47 億元至第五年節省 0.51 億元。
- (2) AE 處理費用：建議者以臨床試驗結果及公司內部資料進行計算，本報告認為雖有些參數無法驗證，如發生貧血之處理費用，但多數參數皆可於建議者提供之資料中確認正確性，故本報告暫依建議者之設定進行推估，推估 AE 處理費用約為第一年節省 0.20 億元至第五年節省 0.22 億元。惟本報告認為病人實際發生 AE 之症狀及處理方式可能差異極大，故此部分之費用節省具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) PD-L1 檢測費用：本報告認為由於本品建議給付範圍限定於 CPS \geq 20 病人族群，因此會增加 PD-L1 檢測費用，本報告根據健保支付點數 5,984 點並且假設一點為一元[6]，以符合健保給付 IO 治療條件之 HNSCC 病人數推估，預估 PD-L1 檢測費用約為第一年增加 0.10 億元至第五年增加 0.10 億元。

7. 財務影響

本報告預估擴增給付範圍後，於 2024 至 2028 年藥費財務影響約為第一年 0.95 億元至第五年 1.02 億元；若將其它醫療費用納入估算，總額財務影響約為第一年 3,700 萬元至第五年 4,000 萬元。

8. 敏感度分析

根據健保資料庫分析結果，國內 HNSCC 病人接受 cetuximab 之治療時間低於 KEYNOTE-048 臨床試驗結果，僅有約 30% HNSCC 病人使用 cetuximab \geq 9 週，且諮詢臨床專家表示復發之 HNSCC 病人族群僅有 40% 於初次申請 9 週的療程後可再繼續使用 cetuximab，因此本報告另以 cetuximab 使用 12 個療程推估被取代品藥費，調整後 EXTREME 化療組合之每人每年藥費約 37 萬元，被取代的年度藥費約為第一年 2.39 億元至第五年 2.57 億元。本報告推估本品年度藥費扣除取代品年度藥費後，藥費財務影響約為第一年 2.06 億元至第五年 2.22 億元；若將其它醫療費用納入估算，總額財務影響約為第一年 1.49 億元至第五年 1.60 億元。

五、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議有條件收載 pembrolizumab 單獨使用，作為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）的第一線治療，且限用於 PD-L1 表現（CPS） \geq 1 病人，相關收載條件包含 pembrolizumab 最多使用 2 年（35 個治療週期），以及廠商須降價至成本效益在可接受範圍、提供商業協議或病人用藥可近性方案。
2. PBAC 則建議收載 pembrolizumab 單獨使用，作為復發或轉移性且 CPS \geq 20 之 HNSCC 病人第一線治療。

(二) 財務影響

建議者推估本品用於轉移性或無法切除之復發性 HNSCC 且 CPS \geq 20 病人第一線治療之財務影響，以及本報告校正後結果統整如下表：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項目	建議者 (2023 年至 2027 年)	查驗中心 (2024 年至 2028 年)
本品使用人數	600 人至 650 人	680 人至 730 人
本品年度藥費	3.92 億元至 4.30 億元	4.45 億元至 4.78 億元
取代品年度藥費	3.29 億元至 3.61 億元	3.50 億元至 3.77 億元
其他醫療費用 (藥品施打相關費用及 AE 處理費用)	節省 0.63 億元至節省 0.69 億元	節省 0.67 億元至節省 0.72 億元
PD-L1 檢測費用	-	0.10 億元至 0.10 億元
總額財務影響	57 萬元至 62 萬元	3,700 萬元至 4,000 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為考量本品可取代現行標準治療，為提供頭頸部鱗狀細胞癌病人治療選擇，倘廠商同意提高本品所有給付範圍之還款比例，並與健保署達成協議，同時需與本品併用化療用於鱗狀非小細胞肺癌案一併協議，始建議擴增本品用於先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人病人(PD-L1 表現 CPS \geq 20)。

因建議者於 2023 年 9 月提出本品支付價由每瓶 55,769 元降至每瓶 49,334 元，本報告依據建議者提出之調降後健保支付價，重新推估 2024 年至 2028 年本品年度藥費約為第一年 3.94 億元至第五年 4.23 億元，扣除被取代藥品之年度藥費後，藥費財務影響約為第一年 0.43 億元至第五年 0.47 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 49 次(110 年 4 月)會議紀錄。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNDYyMzMv5YWo5rCR5YGI5bq35L%2bd6Zqq6Jel54mp5YWx5ZCM5pOs6KiC5pyD6K2w6Jel5ZOB6Yoo5YiG56ysNDnmrKEoMTEw5bm0NOaciCnmnIPorbDntIDpjIRf5LiK57ayLnBkZg%3d%3d&n=5YWo5rCR5YGI5bq35L%2bd6Zqq6Jel54mp5YWx5ZCM5pOs6KiC5pyD6K2w6Jel5ZOB6Yoo5YiG56ysNDnmrKEoMTEw5bm0NOaciCnmnIPorbDntIDpjIRf5LiK57ayLnBkZg%3d%3d&ico%20=.pdf>. Published 2021. Accessed March 10, 2023.
2. NCCN Guidelines®: Head and Neck Cancers (Version 1.2023). National Comprehensive Cancer Network®.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Published 2023. Accessed March 10, 2023.
3. Malhotra B, Moon J, Kucuk O, et al. Phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study S0329. *Head & Neck* 2014; 36(12): 1712-1717.
4. Keam B, Machiels JP, Kim HR, et al. Pan-Asian adaptation of the EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ESMO Open* 2021; 6(6).
5. Fluorouracil 及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表。財團法人藥害救濟基金會。
<https://www.tdrf.org.tw/wp-content/uploads/2019/04/Fluorouracil1080408.pdf>. Published 2019. Accessed March 14, 2023.
6. 支付標準查詢。衛生福利部中央健康保險署。
<https://info.nhi.gov.tw/INAE5000/INAE5001S01>. Accessed March 14, 2023.
7. 吉舒達注射劑 Keytruda Injection (電子仿單)。美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司。
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001025%E8%99%9F. Published 2023. Accessed March 21, 2023.
8. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed March 21,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 2023.
9. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 21, 2023.
 10. 藥品給付規定 第九節 抗癌瘤藥物. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC82MTM3L2NoYXA5XzExMjAxMTkucGRm&n=Y2hhcDlfMTEyMDExOS5wZGY%3d&ico%20=.pdf>. Published 2023. Accessed March 21, 2023.
 11. Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma [TA661]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501>. Published 2020. Accessed March 24, 2023.
 12. Medicines advice - pembrolizumab 25 mg/mL concentrate for solution for infusion and 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [SMC ID: SMC2257]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5369/pembrolizumab-keytruda-hnscf-final-august-2020docx-for-website.pdf>. Published 2020. Accessed March 24, 2023.
 13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed March 14, 2023.
 14. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed March 14, 2023.
 15. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Keytruda (pembrolizumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf. Published 2020. Accessed March 14, 2023.
 16. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2019; 394(10212): 1915-1928.
 17. Public Summary Document - Pembrolizumab (Keytruda®) - March 2022

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pembrolizumab-hnscc-psd-november-2021.pdf>. Published 2022. Accessed March 14, 2023.
18. The Pharmaceutical Benefits Scheme - Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed March 21, 2023.
 19. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(11): 1116-1127.
 20. Latimer N, Abrams K, Lambert P, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. HEDS Discussion Paper 13/06 2013. White Rose. <https://eprints.whiterose.ac.uk/75249/1/HEDSDP1306.pdf>. Accessed March 23, 2023.
 21. Greil R, Rischin D, Harrington KJ, et al. 915MO Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Annals of Oncology* 2020; 31: S660-S661.
 22. Harrington KJ, Burtneess B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41(4): 790-802.
 23. Tahara M, Greil R, Rischin D, et al. 659MO Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Annals of Oncology* 2022; 33: S844.
 24. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncology* 2022; 128: 105815.
 25. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab (P) or P + chemotherapy (C) versus EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): analysis of KEYNOTE-048 by disease state. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15_suppl): 6530-6530.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

26. Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Abstract LB-258: Efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score ≤ 1 , 1-19, and ≥ 20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. *Cancer Research* 2020; 80(16_Supplement): LB-258-LB-258.
27. Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(21): 2321-2332.
28. Yu Y, Zakeri K, Sherman EJ, Lee NY. Association of Low and Intermediate Combined Positive Scores With Outcomes of Treatment With Pembrolizumab in Patients With Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of Keynote 048. *JAMA Oncology* 2022; 8(8): 1216-1218.
29. Takahashi S, Oridate N, Tanaka K, et al. First-line pembrolizumab \pm chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer: Japanese subgroup of KEYNOTE-048. *International Journal of Clinical Oncology* 2022; 27(12): 1805-1817.
30. Ramakrishnan K, Mojebi A, Ayers D, Chirovsky DR, Borse R, Keeping S. Network meta-analysis (NMA) of pembrolizumab for first-line (1L) treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15_suppl): e18012-e18012.
31. Yu X, Su X, Fang L, et al. Efficacy of first-line systemic treatment regimens for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2023; 280(3): 1391-1401.
32. Chen L, Mo D-C, Hu M, Zhao S-J, Yang Q-W, Huang Z-L. PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology* 2022; 43(2): 103324.
33. Wang C, Lei H, Borse R, et al. 271P Cost-effectiveness of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy versus EXTREME regimen for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1349.
34. Zhou K, Li Y, Liao W, Zhang M, Bai L, Li Q. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- effectiveness analysis from Chinese perspective. *Oral Oncology* 2020; 107: 104754.
35. Lang Y, Dong D, Wu B. Pembrolizumab vs the EXTREME regimen in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Clinical Drug Investigation* 2020; 40: 1137-1146.
 36. Wurcel V, Chirovsky D, Borse R, Altuna JI, Carabajal F, Gandhi J. Cost-effectiveness of pembrolizumab regimens for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Argentina. *Advances in Therapy* 2021; 38: 2613-2630.
 37. Borse RH, Ramakrishnan K, Gandhi J, Dhankhar P, Chirovsky D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States. *Journal of Medical Economics* 2022; 25(1): 954-965.
 38. Masetti M, Even C, Geoffrois L, et al. PCN81 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous CELL Carcinoma in Patients Whose Tumor Expressed Programmed Death-Ligand 1 at Combined Positive Score \geq 1 in France. *Value in Health* 2020; 23: S436.
 39. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Published 2023. Accessed March 21, 2023.
 40. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Frontiers in oncology* 2017; 7: 72.
 41. 健保用藥品項網路查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Published 2023. Accessed March 21, 2023.
 42. 國民營養健康調查 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Published 2023. Accessed March 21, 2023.
 43. Yen C-J, Lien M-Y, Cheng R, et al. 433 Prevalence of PD-L1 expression among patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Taiwan. In: *BMJ Specialist Journals*; 2022.
 44. Avau BA-OX, Van Remoortel H, De Buck E. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. (1558-9439 (Electronic)).

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

附錄一、與 pembrolizumab 治療地位相近之藥品的健保給付規定[10]^a

(一) Pembrolizumab (段落 9.69)

免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab 製劑) :

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

- (1) 黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
- (2) 非小細胞肺癌：
 - I. 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。
 - III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。
- (3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植 (HSCT) 與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。
- (4) 泌尿道上皮癌：
 - I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除

^a 內容為 2023 年 1 月公告之版本。由於 cisplatin、MTX、5-FU、tegafur 單方、etoposide 及 bleomycin 無訂定健保給付規定，因此未呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

- (5) 頭頸部鱗狀細胞癌：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽癌）成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
- (6) 轉移性胃癌：先前已使用過二線（含）以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
- (7) 晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌（clear cell renal carcinoma）之成人患者。
- (8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
- I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
 - II. 先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。
 - III. 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
 - IV. 未曾進行肝臟移植。
 - V. 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
- (9) 默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌（Merkel Cell Carcinoma）之成人患者。
2. 使用條件：
- (1) 病人身體狀況良好（ECOG ≤ 1 ）。
 - (2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：
 - I. NYHA（the New York Heart Association） Functional Class I 或 II
 - II. GOT <60 U/L 及 GPT <60 U/L，且 T-bilirubin <1.5 mg/dL（晚期肝細胞癌病人可免除此條件）
 - III. 腎功能：（晚期腎細胞癌病人可免除此條件）
 - i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m² 且 <60 mL/min/1.73m²。
 - ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m²。
 - iii. 其他癌別：Creatinine <1.5 mg/dL 且 eGFR >60 mL/min/1.73m²。
 - (3) 病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材（class III IVD）所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或	nivolumab (Dako 28-8 或	atezolizumab (Ventana SP142)
------	-------------------------------	---------------------------	---------------------------------

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	Ventana SP263*)	Ventana SP263*)	
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌 第一線用藥	TPS \geq 50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 50% 或 IC \geq 10%
非小細胞肺癌 第二線用藥	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50% 或 IC \geq 10%
非小細胞肺癌 第三線用藥	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50% 或 IC \geq 10%
典型何杰金氏 淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌 第一線用藥	CPS \geq 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC \geq 5%
泌尿道上皮癌 第二線用藥	CPS \geq 10	TC \geq 5%	IC \geq 5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS \geq 50%	TC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

- (4) 每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。
- (6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料（不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用）。
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：
 - I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。
- II. 生物標記表現量檢測報告：符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30103B 規定之依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。
- III. 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
- IV. 病人 12 週內之疾病影像檢查及報告 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。
- V. 先前已接受過之治療與完整用藥資料 (如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程) 及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E. 治療紀錄。
- VI. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫 (treatment protocol)。
- VII. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
- i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
- VIII. 其他佐證病歷資料。
- (8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：
- I. 有療效反應 (PR 及 CR) 者得繼續用藥；
 - II. 出現疾病惡化 (PD) 或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；
 - III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。
 - IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者 (SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。
- (9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：
- I. 病人身體狀況良好 (ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - II. 以 i-RECIST 標準 (HCC 患者以 mRECIST 標準) 評定之藥物療效反應 (PR、CR、SD) 資料、影像檢查及報告 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

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

- i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
- ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
- iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6

IV. 其他佐證病歷資料。

3. 登錄與結案作業：

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

(二) Cetuximab (段落 9.27)

1. 直腸結腸癌治療部分：

(1) 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型 (EGFR expressing), RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸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 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。

I. 本藥品需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。

II. Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用。唯有在無法忍受化療 (其副作用) 時方可互換，二者使用總療程合併計算，以全部 36 週為上限。

III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。

(2) 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體 (EGFR) 表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。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 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- I. 本藥品需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 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。
 - II. 使用總療程以 18 週為上限。
2. 口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：
- (1) 限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：
 - I. 70 歲以上；
 - II. $Ccr < 50\text{mL/min}$ ；
 - III. 聽力障礙者（聽力障礙定義為 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝）
 - IV. 無法耐受 platinum-based 化學治療。
 - (2) 使用總療程以接受 8 次輸注為上限。
 - (3) 需經事前審查核准後使用。
3. 頭頸癌部分
- (1) 限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 cetuximab 之病患使用。
 - (2) 須經事前審查核准後使用，每位病人使用總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。

(三) Carboplatin（段落 9.2）

限

1. 卵巢癌患者。
2. 腎功能不佳 ($CCr < 60$) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。

(四) Tegafur/uracil（段落 9.11）

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用。
2. 頭頸部鱗狀上皮癌。
3. 與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
4. 直腸癌、結腸癌第 II、III 期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年。
5. 用於病理分期為 T2 且腫瘤 $\geq 3\text{cm}$ 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、委員會回應省諮詢小組實務面的問題

問題	委員會建議
1. ECOG PS ^b >2 或有中樞神經系統(central nervous system, CNS)轉移或 SCC 部位為鼻竇腔的病人，是否有資格單用 pembrolizumab 或併用化療。	<p>(1) KN048 的受試者為 ECOG PS 0 或 1，其中大部分的 (61%) 受試者 ECOG PS 為 1。CGP 指出臨床上約有一半的病人 ECOG PS\geq2，而委員會指出，若病人的 ECOG PS 與潛在疾病或腫瘤症狀相關，則單用 pembrolizumab 於 ECOG PS\geq2 的病人是合理的。</p> <p>(2) KN048 排除有已知且活動性的 (active) CNS 轉移和/或癌性腦膜炎的病人，CGP 指出是因為這群病人的預後較差。經治療 CNS 轉移有效的病人有資格納入試驗。委員會同意 CGP 的觀點，將 KN048 的結果外推至無症狀的 CNS 轉移病人是合理的，因為病灶小的 CNS 轉移可能不需立即進行處置，特別是當全身性疾病很明顯需要解決時。</p> <p>(3) KN048 排除鼻腔 SCC 的病人。針對鼻腔和鼻竇 SCC 以及非 EBER (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) 表現的鼻咽癌，其根治性和轉移性的治療與 HNSCC 一致，因此委員會同意 CGP 的觀點，將研究結果外推到這群病人似乎是合適的。</p>
2. 對於復發或轉移 HNSCC 病人，若無法接受或無法耐受局部治療，且已開始使用第一線非根治性化療，是否可轉換至 pembrolizumab 作為第一線治療。	<p>委員會同意 CGP，認為在這群無法接受局部治療，且在 pembrolizumab 開始給付前已經起始第一線化療的病人，將 pembrolizumab 加至化療複方是合理的，且該化療複方應以鉑類為基礎。在極少數已經開始使用合併 <u>cetuximab, platinum 類化療, 5-FU</u> 的個案，轉換至 pembrolizumab 併用化療是合理的。委員會指出應向無法耐受或對第一線化療沒有反應的復發或轉移 HNSCC 病人提供 nivolumab。</p>
3. Pembrolizumab 是否可以比照 nivolumab 給付於「具局部晚期惡性腫瘤，接受根治性術前或術後含鉑的輔助	<p>CGP 指出 nivolumab 在大多數各省或領地都可用於該族群病人，因此 nivolumab 應是此情境下的首選。</p>

^b 由 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 量表而得。分數範圍從 0 至 5，以 1 為一個級距，分數越小，表示越能自理日常生活和工作。0 表示無症狀，可以完全活動，能夠不受限制地進行所有生病前活動；1 表示有症狀但完全能走動，體力活動受限，但能從事輕鬆或久坐的工作，例如輕鬆的家務或辦公室工作；2 表示有症狀，可以走動並能夠自理，但無法進行任何工作，醒著時間超過一天的 50%；3 表示有症狀，僅能進行有限的自我照護， \geq 50%醒著的時間被限制在床上或椅子上；4 表示臥床不起，完全喪失能力，不能進行任何自我照護，行動完全限制在床上或椅子上；5 表示死亡。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

<p>化療後仍於 6 個月內復發」的 HNSCC 病人，儘管這群人在 KN048 被排除。</p>	
<p>4. Pembrolizumab 是否可以依體重為基礎之劑量給予 (2 mg/kg, 至多 200 mg)。因為若病人體重小於 100 kg, 給予固定的 200 mg 成本較高。PAG 另發現有一些針對每 6 週給予 400 mg 的新研究數據, 想尋求使用此替代劑量頻次是否適當。</p>	<p>(1) 委員會承認目前沒有劑量 200 mg 優於 2 mg/kg^c的證據, 且對於多數病人來說, 固定劑量會導致較高的劑量和成本。因此委員會同意 CGP, 即 pembrolizumab 可以依 2 mg/kg 給予, 單一固定劑量至多 200 mg (a flat dose cap of 200 mg)。</p> <p>(2) 此外委員會同意確實有每 6 週給予 400 mg 的新證據出現, 但目前證據仍不足以建議給付每 6 週 4 mg/kg 且至多 400 mg 的給藥方式於此目標族群。</p>
<p>5. 治療中止的標準是否比照 KN048 的定義^d。</p>	<p>在 KN048, 病人初始的影像學檢測顯示惡化後, 仍有可能繼續治療直至再次腫瘤評估證實疾病惡化。在這期間以及確認惡化後的 4 週, 若經研究人員判斷病人臨床上穩定, 則可持續接受研究藥物。委員會同意 KN048 用於設定治療中止的參數合理且能反應臨床實務。</p>
<p>6. 對於不耐受 pembrolizumab 併用化療的病人, 是否可以在中斷治療前嘗試單用 pembrolizumab。</p>	<p>若病人因不耐受化療而需要停止化療, 但病人有從治療中獲益且可能會持續受益, 委員會同意可持續單用 pembrolizumab。在 KN048 中, 如果研究人員確定毒性與其中一種研究藥物明顯相關, 減量或停用該種藥物是合理的。</p>
<p>7. KN048 的證據是否可外推至任何化療骨幹 (backbone), 或與放療併用。</p>	<p>(1) 雖然 KN048 沒有評估, 但委員會同意試驗結果可以外推至合併 <u>pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel</u>, 或 pembrolizumab 併用其他常使用於 HNSCC 的含鉑複方 (carboplatin 和 5-FU、paclitaxel 和 cisplatin)。大多數臨床醫師認為合併鉑類, 5-FU 與合併 <u>carboplatin, paclitaxel</u> 在 HNSCC 的處置是可替換使用的。</p> <p>(2) KN048 沒有允許研究藥品併用放療, 因此委員會認為沒有數據支持治療效益可外推至此族群。</p>

^c 2 mg/kg 的用法是初期的 pembrolizumab 試驗有使用。

^d KN048 對治療中止的定義為治療至疾病惡化、出現無法耐受的毒性、醫師或病人決定中止, 或已治療 35 個週期, 以先發生者為準。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>8. 應多久監測一次疾病是否惡化，以及以何種方式檢測。</p>	<p>(1) 委員會同意 CGP 的觀點，認為治療反應需評估臨床症狀、徵兆以及影像學有無變化。症狀和徵兆應定期於每次回診追蹤（每 3 至 4 週）。影像學追蹤應至少每 12 週進行一次。KN048 執行腫瘤影像學檢測與測量的時間點有基期、第 9 週、第一年每 6 週追蹤一次、第二年每 9 週追蹤一次，直至影像學確認疾病惡化。</p> <p>(2) 影像學檢測方式首選電腦斷層掃描（computed tomography, CT），但也可以使用核磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI）。</p>
<p>9. 是否有證據可告知哪一群病人可以在治療時間不滿 2 年（或 35 個週期）時停用 pembrolizumab，例如已達到完全反應的族群。</p>	<p>委員會指出目前對於何種臨床情境可提前停用 pembrolizumab 仍缺乏定義；然而，儘管缺乏證據，委員會同意 CGP 的觀點，對於已達到完全反應的病人提早於 2 年前停用 pembrolizumab 實屬合理，此作法常見於臨床實務，且 KN048 亦允許此做法。此群病人若發生腫瘤惡化時，應考慮重新使用 pembrolizumab，因為先前尚未有抗藥性顯現。</p>
<p>10. 是否有某些臨床情境適合持續使用 pembrolizumab 超過 2 年（或 35 個週期）。</p>	<p>目前 KN048 沒有數據支持此作法；然而，委員會同意 CGP 的觀點，在極少數病人臨床反應非常延遲的情況下，臨床醫師可能會考慮採取此做法。</p>
<p>11. 在 pembrolizumab 治療失敗後，後續化學治療之選擇為何。</p>	<p>由於缺乏證據，委員會無法提出在第一線治療後惡化時，最佳治療選擇順序建議。</p>
<p>12. 是否需要設定任何 p16 蛋白^o的條件以決定有資格使用 pembrolizumab。</p>	<p>委員會指出對 HNSCC 腫瘤進行 p16 表現的免疫組織檢測，對考慮進行根治性治療之局部口咽癌病人的診斷及預後分期具有價值，但目前尚未被驗證作為復發或轉移 HNSCC 的預後或預測生物標記，因此不需要對此族群進行 p16 檢測。</p>

^o P16 蛋白是一種腫瘤中存在 HPV 去氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）的替代標記，與口咽鱗狀細胞癌（oropharyngeal squamous cell cancer, OPSCC）的預後高度相關。P16 表現量 >70% 表示為 HPV 陽性的 OPSCC，對放療和化療的反應較好[2]。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期: 2023年3月25日)		
#1	'head and neck squamous cell carcinoma'/exp OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR 'head neck squamous cell carcinoma' OR 'HN-SCC' OR 'HNSCC' OR 'squamous cell carcinoma of head and neck'	47,501
#2	'pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab' OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane'	34,813
#3	#1 AND #2	1,742
#4	#3 AND [03-08-2020]/sd NOT [26-03-2023]/sd	1,047
#5	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase : (2020 revision)」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄四	5,522,658
#6	#4 AND #5	266
#7	#4 AND ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))) ^f	110
#8	#6 OR #7	352
PubMed (搜尋日期: 2023年3月25日)		
#1	"squamous cell carcinoma of head and neck"[MeSH Terms] OR	47,679

^f 系統性文獻回顧 (systematic review) 與統合分析 (meta-analysis) 的 Embase 關鍵字參考來源為 [44]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	("squamous"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "head"[All Fields] AND "neck"[All Fields]) OR "squamous cell carcinoma of head and neck"[All Fields] OR "squamous cell carcinoma head and neck"[All Fields] OR "Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck"[All Fields] OR "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma"[All Fields] OR "HNSCC"[All Fields] OR "carcinoma squamous cell of head and neck"[All Fields]	
#2	"pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields] OR "SCH-900475"[All Fields] OR "lambrolizumab"[All Fields] OR "MK-3475"[All Fields] OR "Keytruda"[All Fields]	8,530
#3	#1 AND #2	330
#4	#3 AND Filters: from 2020/8/3 - 2023/3/25	184
#5	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄表四	4,968,723
#6	#4 AND #5	127
#7	#4 AND (("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))) [§]	19

[§] 系統性文獻回顧 (systematic review) 與統合分析 (meta-analysis) 的 PubMed 關鍵字參考來源為[44]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

#8	#6 OR #7	130
Cochrane Library (搜尋日期：2023年3月25日)		
#1	"squamous cell carcinoma of head and neck" OR "squamous cell carcinoma of head and neck" OR "squamous cell carcinoma head and neck" OR "Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck" OR "Head and Neck Squamous Cell Carcinoma" OR "HNSCC" OR "carcinoma squamous cell of head and neck"	2666
#2	"pembrolizumab" OR "SCH-900475" OR "lambrolizumab" OR "MK-3475" OR "Keytruda"	2735
#3	#1 AND #2 Filters	201
#4	#1 AND #2 Filters: from 2020/8/3 - 2023/3/25	93

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、Cochrane 識別隨機對照試驗之高度敏感檢索策略 (Highly Sensitive Search Strategy)

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision) (搜尋日期：2023 年 3 月 25 日)		
#1	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	1,022,327
#2	'controlled clinical trial'/de	439,468
#3	random*:ti,ab,tt	1,903,949
#4	'randomization'/de	96,572
#5	'intermethod comparison'/de	296,138
#6	placebo:ti,ab,tt	357,090
#7	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	613,258
#8	((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))	2,671,405
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	104,597
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	269,419
#11	'double blind procedure'/de	205,415
#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	31,101
#13	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	121,709
#14	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	443,073
#15	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	474,168
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	443,479
#17	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	278,774
#18	'human experiment'/de	619,838
#19	trial:ti,tt	391,955
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6,261,198
#21	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR	3,032

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	
#22	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	364,424
#23	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	20,820
#24	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	240,524
#25	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	18,515
#26	'random field*':ti,ab,tt	2,834
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,635
#28	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt	1,067,637
#29	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	46,619
#30	'update review':ab	134
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	62,211
#32	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,198,482
#33	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,516,804
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4,219,661
#35	#20 NOT #34	5,522,658
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (搜尋日期：2023年3月25日)		

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

#1	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]	5,690,430
#2	animals [mh] NOT humans [mh]	5,103,809
#3	#1 NOT #2	4,968,723

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄五、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2023/3/14	1	"head and neck squamous cell carcinoma"	12,767	4
		2	"pembrolizumab" or "Keytruda"	8,470	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	98,515	
		4	#1 and #2 and #3	10	
Cochrane Library	2023/3/14	1	"head and neck squamous cell carcinoma"	1,351	0
		2	"pembrolizumab" or "Keytruda"	2,731	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	22,137	
		4	#1 and #2 and #3	2	
Embase	2023/3/14	1	"head and neck squamous cell carcinoma"	38,310	2
		2	"pembrolizumab" or "Keytruda"	32,950	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	263,116	
		4	#1 and #2 and #3	31	
CRD	2023/3/14	1	"head and neck squamous cell carcinoma"	27	0
		2	"pembrolizumab" or "Keytruda"	21	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	16,393	
		4	#1 and #2 and #3	0	
INAHTA	2023/3/14	1	"head and neck squamous cell carcinoma"	4	0
		2	"pembrolizumab" or "Keytruda"	65	
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	318	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"		
	4	#1 and #2 and #3	0	