

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Tecentriq 1200 mg/ 20 mL

學名：atezolizumab

事由：

1. 本案為羅氏大藥廠股份有限公司(以下稱建議者)建議擴增含 atezolizumab 成分藥品之健保給付範圍至其上市後新增許可適應症「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現(tumor cells (TC) \geq 50%或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%)之非小細胞肺癌」，給付條件則建議依循現已給付於相近治療地位之 pembrolizumab (詳見附錄一)。
2. 衛生福利部中央健康保險署於民國 110 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助就其療效與財務衝擊提供相關評估資料，俾供後續會議參考。

完成時間：民國 110 年 05 月 03 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH	至民國 110 年 4 月 26 日止查無相關資料。
澳洲 PBAC	至民國 110 年 4 月 26 日止查無相關資料。
英國 NICE	<p>評議尚在進行中，預計於民國 110 年 6 月 2 日公告科技評議指引 (technology appraisal guidance)。</p> <p>而依據民國 110 年 4 月 22 日公告的最終評議文件(final appraisal document)，目前的結論暫為建議給付 atezolizumab 用於尚未接受治療的轉移性非小細胞肺癌成年病人；建議給付條件如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 腫瘤具 PD-L1 高表現(TC\geq50%或 IC\geq10%)。 ● 不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常。 ● 廠商須遵照商業協議協定的折扣提供藥品。 <p>【給付理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 對於腫瘤具 PD-L1 高表現且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非小細胞肺癌成年病人，一項間接比較研究結果顯示，單獨使用 atezolizumab 或 pembrolizumab 做為第一線治療對於延緩疾病惡化及延長存活的效果相當，但由於兩者間缺乏直接比較證據，故此結果存有不確定性。 ● 儘管間接比較結果存有不確定性，單獨使用 atezolizumab 的成本效果估計值落在一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍內。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、相對療效及安全性（人體健康）

本報告在此呈現有關 atezolizumab 單獨使用於轉移性非小細胞肺癌成年病人做為第一線治療的 1 項直接比較試驗(與含鉑化學治療相比)及 1 項間接比較研究(與 pembrolizumab 單獨使用相比);而針對 atezolizumab 單獨使用於本案目標給付族群(限於不適合接受化學治療的病人),本報告未尋獲相符的文獻資料。

(一) 直接比較試驗

IMPOWER110 為第三期、開放式作業、隨機對照試驗,旨在探討 atezolizumab 單一治療相較於含鉑化學治療用於具有 PD-L1 表現(以 SP142 檢測為 TC \geq 1%或 IC \geq 1%)的轉移性非鱗狀或鱗狀非小細胞肺癌成年病人做為第一線治療之相對療效及安全性,主要療效指標為整體存活期(OS),分析對象為治療意向族群中不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的病人(共 554 人),並依腫瘤 PD-L1 表現程度進行階層檢定,首先檢定腫瘤具 PD-L1 高表現(TC \geq 50%或 IC \geq 10%)的病人族群。

相對療效	<ul style="list-style-type: none"> ● 由於我國許可適應症限制於腫瘤具 PD-L1 高表現(TC\geq50%或 IC\geq10%)的病人族群,故本報告僅針對試驗中此病人族群(約佔 37% [205/554 人])的療效數據進行彙整。 ● 依據期中分析結果,在腫瘤具 PD-L1 高表現(TC\geq50%或 IC\geq10%)的病人族群中,atezolizumab 相較於含鉑化學治療可顯著延長 OS,亦有較長的無惡化存活期(PFS)及較佳的客觀反應率(ORR)。 			
		Atezolizumab (N=107)	含鉑化學治療 (N=95)	HR (95% CI)
	OS 中位數	20.2 個月	13.1 個月	0.59 (0.40 to 0.89)
	PFS 中位數	8.1 個月	5.0 個月	0.63 (0.45 to 0.88)
	ORR	38.3%	28.6%	-
相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> ● Atezolizumab 的安全性資料與先前研究所見一致,未有新的訊息。 			
		Atezolizumab (N=286)	含鉑化學治療 (N=263)	
	不良事件(Grade 3/4)	90.2% (30.1%)	94.7% (52.5%)	
	嚴重不良事件	28.3%	28.5%	
	因不良事件導致退出試驗	6.3%	16.3%	
免疫相關不良事件(Grade 3/4)	40.2% (6.6%)	16.7% (1.5%)		

(二) 間接比較研究

此研究由 Liang 等人於 2020 年發表,旨在透過貝氏網絡統合分析,評估不同免疫及化學治療策略用於不具有 EGFR、ALK 等敏感性突變的晚期非小細胞肺癌病人做為第一線治療的相對療效及安全性;在其針對 PD-L1 \geq 50%病人次族群進行的分析

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中，結果顯示單獨使用 atezolizumab 與單獨使用 pembrolizumab 在 OS、PFS、ORR 及三級以上治療相關不良事件發生率等方面皆無統計顯著差異。

三、財務影響分析

- (一) 建議者預估在本案藥品擴增給付後，未來五年新增使用人數約為第一年 33 人至第五年 43 人，新增年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.62 億元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年 250 萬至第五年 330 萬元。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響分析架構大致合理，但就本案藥品擴增給付之臨床使用地位之設定略有疑慮，因目前健保已給付藥品 pembrolizumab 對應之 PD-L1 第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)為 Dako 22C3 及 Ventana SP263，本案藥品則對應 Ventana SP142，但相關研究顯示以 Dako 22C3 或 Ventana SP263 無法測為 PD-L1 高表現量之少數病人，可由 Ventana SP142 測為 PD-L1 高表現量，因此本報告認為本案藥品之臨床使用地位除主要與 pembrolizumab 為取代關係外，亦可能有少數病人為新增使用免疫檢查點抑制劑。
- (三) 本案報告之基礎案例分析設定本案藥品僅與 pembrolizumab 為取代關係，並就病人數推估以最新之癌症登記年報資料進行更新，以及參考 IMPOWER110 試驗數據將 PD-L1 高表現病人比例由 30%調高為 37%，據此重新推估未來五年本案藥品新增使用人數為第一年 42 人至第五年 57 人，新增年度藥費約為第一年 0.68 億元至第五年 0.92 億元，扣除取代藥費後財務影響約為第一年 690 萬至第五年 930 萬元。另外，因部分參數具有不確定性，本報告亦進行相關敏感度分析，詳如內文說明。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案申請藥品許可證衛部菌疫輸字第 001050 號「Tecentriq® (atezolizumab) 癌自禦® 注射劑」已自 2019 年 4 月 1 日收載為健保用藥品項，目前已給付癌別包括非小細胞肺癌第二線及第三線用藥、泌尿道上皮癌第一線及第二線用藥等。

此次羅氏大藥廠股份有限公司（以下稱建議者）提出申請，建議擴增含 atezolizumab 成分藥品之健保給付範圍至其上市後新增許可適應症「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1^a 高表現(tumor cells(TC) ≥ 50%或 tumor infiltrating immune cells^b (IC) ≥ 10%) 之非小細胞肺癌」，並進一步限縮於「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」，且需符合目前已給付於相近治療地位之藥品 pembrolizumab 之現行給付規定，包括身體狀況良好 (ECOG ≤ 1)、心肺與肝腎功能符合條件，不可合併使用標靶藥物，給付時程期限自初次處方用藥日起算 2 年等，詳如附錄一。

衛生福利部中央健康保險署於 2021 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助對此案進行醫療科技評估。基於健保現已給付相似機轉藥品用於相近治療地位，因此本報告將以補充資料格式，重點彙整本案相關之實證資料並進行財務影響分析，以供健保相關審議會議參考。

二、療效評估

本報告於療效評估部分將重點摘述轉移性非小細胞肺癌之疾病治療現況及此疾病治療藥品於我國之收載現況，並參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，輔以其他醫療科技評估組織報告及 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。

(一) 疾病治療現況

根據美國國家綜合癌症資訊網(national comprehensive cancer network,

^a PD-L1: programmed death-ligand 1, 細胞死亡程序配體 1

^b Tumor infiltrating immune cells: 腫瘤浸潤免疫細胞

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NCCN)於 2021 年發表的非小細胞肺癌治療指引第四版內容[1]，對於 PD-L1 表現陽性($\geq 50\%$)、可行的(actionable)生物標記^c陰性、對 PD-1 或 PD-L1 抑制劑無禁忌症且體能狀態(performance status)為 0 至 2 分的病人，第一線治療建議依組織型態有所不同：1. 肺腺癌、大細胞癌及非特定(not otherwise specified, NOS)非小細胞肺癌的治療偏好選項包括：(1)pembrolizumab、(2)(carboplatin 或 cisplatin)+ pemetrexed + pembrolizumab、(3)atezolizumab、(4)cemiplimab-rwlc 等。2. 鱗狀細胞肺癌的治療偏好選項包括：(1)pembrolizumab、(2)carboplatin + (paclitaxel 或 albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab、(3)atezolizumab、(4)cemiplimab-rwlc 等。其他推薦治療選項請見表一。

另參考歐洲腫瘤學學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於 2020 年公告的轉移性非小細胞肺癌臨床治療指引建議[2]，對於 PD-L1 $\geq 50\%$ 、體能狀態為 0 至 1 分、分子測試 ALK, BRAF, EGFR, ROS1 陰性且無免疫治療禁忌症(如嚴重自體免疫疾病或器官移植)的病人，單獨使用 pembrolizumab 被認為是標準的第一線治療選擇(I, A^e)，而目前尚未經歐洲藥物管理局(EMA)核准的 atezolizumab 則可望為另一項第一線治療選擇(I, B)。

表一、NCCN 非小細胞肺癌治療指引(2021 年第四版)[1]

對於 PD-L1 表現陽性($\geq 50\%$)、可行的生物標記陰性、 對 PD-1 或 PD-L1 抑制劑無禁忌症、體能狀態為 0 至 2 分的病人	
肺腺癌、大細胞癌、非特定非小細胞肺癌第一線治療	
受偏好	1. pembrolizumab 2. (carboplatin 或 cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab 3. atezolizumab 4. cemiplimab-rwlc
其他推薦	1. carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab 2. carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab 3. nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin 或 cisplatin)
特定情況	nivolumab + ipilimumab
鱗狀細胞肺癌第一線治療	
受偏好	1. pembrolizumab 2. carboplatin + (paclitaxel 或 albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab 3. atezolizumab 4. cemiplimab-rwlc
其他推薦	nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin
特定情況	nivolumab + ipilimumab

^c 例如: EGFR, ALK, ROS1, METex14 skipping, RET, BRAF 變異。

^e 此建議經 ESMO 臨床益處評分(ESMO-magnitude of clinical benefit scale)為 5 分。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 疾病治療藥品於我國收載情形

本案藥品 atezolizumab 為人類單株抗體免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors)，選擇性地與 PD-L1 連結以防止 PD-L1 與 CD80 受體間的交互作用。PD-L1 是一種表現在腫瘤細胞和腫瘤浸潤免疫細胞上的免疫檢查點蛋白，藉由與 CD80 結合負調節 (down regulate) 抗腫瘤 T 細胞的功能。因此，阻止 PD-L1 和 CD80 間的交互作用可修復抗腫瘤 T 細胞功能[3]。

建議者此次建議擴增本案藥品 atezolizumab 之健保給付範圍至其上市後新增許可適應症「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) \geq 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%) 之非小細胞肺癌」，建議給付條件則依循目前已給付藥品 pembrolizumab 之相關規定 (詳見附錄一)。

考量我國現有非小細胞肺癌治療相關藥品眾多，為聚焦於本案評估主題，本報告於此彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品時，將以各臨床治療指引對於本案目標給付族群所建議的治療選擇為主軸，進一步查詢 ATC 分類碼、我國許可適應症及健保收載情形等資訊。

1. 臨床指引建議之轉移性非小細胞肺癌第一線治療藥品

參考 NCCN 及 ESMO 建議，可做為 PD-L1 \geq 50%、經分子檢測無 ALK, BRAF, EGFR, ROS1 等基因變異之轉移性非小細胞肺癌第一線治療的藥品選擇包括免疫檢查點抑制劑單獨使用 (如 pembrolizumab、atezolizumab、cemiplimab-rwlc)，以及免疫檢查點抑制劑與化學治療、標靶治療及/或另一種免疫檢查點抑制劑 (如 nivolumab + ipilimumab) 合併使用。

2. WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 網頁[4]查詢本案藥品之 ATC 分類碼為「L01XC32」，而在 ATC 分類碼前五碼同屬「L01XC」(monoclonal antibodies/other antineoplastic agents/antineoplastic agents/antineoplastic and immunomodulating agents) 的其他 38 項藥品成分中，其他獲指引建議使用的免疫檢查點抑制劑如 ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab 及 cemiplimab 等，亦在此列。

3. 食品藥品管理署藥品許可證查詢

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[5]，以「非小細胞肺癌」作為適應症關鍵字，並結合免疫檢查點抑制劑藥品「pembrolizumab」、「cemiplimab」、「nivolumab」、「ipilimumab」作為成分關鍵字逐項進行搜尋，目前僅有 cemiplimab 尚未於我國上市，而 pembrolizumab、ipilimumab 及 nivolumab 等藥品皆已於我國取得與本案相關許可適應症。

4. 健保署健保用藥品項查詢

經查健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節 抗癌瘤藥物》內容[6]，目前僅有 pembrolizumab 列載本案相關給付規定；詳如附錄一。

綜上，本報告認為目前與本案藥品單獨用於轉移性非小細胞癌具有相近治療地位之藥品為 pembrolizumab，並彙整相關藥品資訊於表二。

表二、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅列出與藥品單用於非小細胞肺癌相關內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L01XC32 Atezolizumab (本案藥品)	單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現（tumor cells (TC) \geq 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%）之非小細胞肺癌	注射劑	1200 毫克/20 毫升	健保收載中
L01XC18 Pembrolizumab	單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) \geq 1%) 且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。	注射劑	100 毫克/4 毫升	限用於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，詳如附錄一。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三) 醫療科技評估組織之給付建議

1. 主要醫療科技評估組織

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 4 月 26 日止，於 CADTH/pCODR 之公開網頁[7]，鍵入關鍵字「atezolizumab」，未查獲本案相關評估報告。

(2) PBAC (澳洲)

至 2021 年 4 月 26 日止，於 PBAC 之公開網頁[8]，鍵入關鍵字「atezolizumab」，未查獲本案相關評估報告。

(3) NICE (英國)

至 2021 年 4 月 26 日止，於 NICE 之公開網頁[9]，鍵入關鍵字「atezolizumab」，查知本案相關評議尚在進行中，預計於 2021 年 6 月 2 日公告科技評議指引 (technology appraisal guidance)。另依據 NICE 於 2021 年 4 月 22 日公告的最終評議文件(final appraisal document)[10]，目前的結論暫為建議給付 atezolizumab 用於未曾接受治療的轉移性非小細胞肺癌成年病人，惟限制病人腫瘤須具 PD-L1 高表現 (tumor cells 50% 或 tumor-infiltrating immune cells 10%)，且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且廠商須遵照商業協議協定的折扣提供藥品。

以下依據 NICE 目前公告的最終評議文件，節錄相關重點供作參考。

A. 給付理由

對於腫瘤具 PD-L1 高表現且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非小細胞肺癌成年病人，一項間接比較研究結果顯示，單獨使用 atezolizumab 或 pembrolizumab 對於延緩疾病惡化及延長存活的效果相當，但由於兩者間缺乏直接比較證據，故此結果存有不確定性。

儘管間接比較結果存有不確定性，單獨使用 atezolizumab 的成本效果估計值落在一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍內。

B. 參考品

對於腫瘤具 PD-L1 高表現且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

小細胞肺癌成年病人，第一線治療選擇是有限的，pembrolizumab 是目前僅有的免疫療法，故臨床上仍存有未滿足的需求。

臨床專家進一步指出針對未曾接受治療且腫瘤具 PD-L1 高表現的轉移性非小細胞肺癌，大部人病人是接受 pembrolizumab 單一藥品治療，僅有少部分需要快速達到治療反應的病人會使用 pembrolizumab 合併化學藥品治療，故委員會結論認為 pembrolizumab 單一藥品治療為主要的參考品。

C. 相對療效

廠商提供一項利用 atezolizumab 的 IMPOWER110 試驗與 pembrolizumab 的 KEYNOTE-024 及 KEYNOTE-042 試驗所進行的網絡統合分析，結果顯示單獨使用 atezolizumab 相比 pembrolizumab 在整體存活期、無惡化存活期、整體反應率及反應持續時間等方面皆無顯著差異，臨床專家亦認為兩藥品是相當的，故委員會結論認為 atezolizumab 與 pembrolizumab 之間無統計上顯著差異。

2. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2021 年 4 月 26 日止，於 SMC 之公開網頁[11]，鍵入關鍵字「atezolizumab」，未查獲本案相關評估報告。

(四) 電子資料庫相關文獻實證搜尋

1. 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：轉移性非小細胞肺癌 排除條件：無
Intervention	atezolizumab 單一藥品治療
Comparator	未設限
Outcome	未設限

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Study design	A. 隨機分派臨床試驗 B. 系統性文獻回顧暨統合分析
--------------	--------------------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 3 月 25 日，以 (atezolizumab) 及 (non-small cell lung cancer) 相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

以上述關鍵字於 Cochrane library、Embase 及 PubMed 資料庫進行搜尋，經逐筆核對標題及摘要，有關單獨使用 atezolizumab 做為轉移性非小細胞肺癌第一線治療之相對療效及安全性評估，本報告共納入 2 篇文獻，包含 1 篇貝氏網絡統合分析文獻[12]及 1 篇第三期隨機對照試驗 IMPOWER110 文獻[13]，其研究結果說明如後。

■ 系統性文獻回顧暨統合分析

(1) 收錄文獻

本報告納入的貝氏網絡統合分析文獻，收錄將 PD-1/PD-L1 抑制劑相比化學治療做為不具有 EGFR、ALK 等敏感性突變的晚期非小細胞肺癌第一線治療的隨機對照試驗，其中收錄的免疫檢查點抑制劑包括本案藥品 atezolizumab 單獨使用 (納入 IMPOWER110 試驗)，以及本案藥品之參考品 pembrolizumab 單獨使用 (納入 KEYNOTE-024 及 KEYNOTE-042 試驗)。此篇貝氏網絡統合分析內容包括:整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、客觀反應率 (objective response rate, ORR)、三級以上治療相關不良事件發生率等，並根據 PD-L1 表現程度進行次族群分組分析 (包括 PD-L1 > 1%、PD-L1 1% 至 49%、PD-L1 \geq 50%)。

(2) 貝氏網絡統合分析結果

於此擷取 PD-L1 \geq 50% 次族群的網絡統合分析結果：pembrolizumab 相對於 atezolizumab 的整體存活期 hazard ratio=1.13 (95% 信賴區間: 0.65 to 1.88)，無惡化存活期 hazard ratio=1.03 (95% 信賴區間: 0.52 to 1.92)，客觀反應率 odds ratio=1.11 (95% 信賴區間: 0.44 to 3.09)，三級以上治療相關不良事件發生率 odds ratio=1.81 (95% 信賴區間: 0.92 to 3.70)，皆未達統計顯著差異。

■ 隨機分派臨床試驗

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(1) 收錄文獻

本次報告納入的隨機分派臨床試驗文獻為單獨使用本案藥品 atezolizumab 做為轉移性非小細胞肺癌第一線治療的主要試驗 IMPOWER-110 (NCT02409342)。IMPOWER110 是一項隨機分派、開放式作業、第三期試驗，收錄轉移性非鱗狀或鱗狀非小細胞肺癌、之前沒有接受過化學治療，且 PD-L1 表現經 SP142 免疫組織化學染色化驗 (immunohistochemical assay)，至少有 1% 的腫瘤細胞 (TC) 或至少有 1% 腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) 的病人。

收錄病人以 1:1 的比例隨機分派至接受 atezolizumab 組或化學治療組，主要療效指標為整體存活期，分析對象為治療意向分析 (intention to treat analysis, ITT) 族群中，無 EGFR 基因變異或 ALK 基因異位的病人，並依病人腫瘤的 PD-L1 表現狀態進行階層檢定 (依序為：高 PD-L1 表現 [TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%]、中到高度 PD-L1 表現 [TC 或 IC ≥ 5%]、任何程度 PD-L1 表現 [TC 或 IC ≥ 1%])。此試驗亦以不同的免疫組織化學染色化驗方法 (SP263 [次要分析] 及 22C3 [探索性分析]) 回溯性評估無 EGFR 基因變異或 ALK 基因異位病人的整體存活期及無惡化存活期。除了以不同化驗方法做為次族群分組，此試驗另也根據血中腫瘤突變負荷量 (tumor mutational burden, TMB) 進行次族群分組分析。

期中分析 (interim analysis) 在無 EGFR 基因變異或 ALK 基因異位且有高 PD-L1 表現的病人族群中，約有 96 人死亡和事件-病人比 (event-patient ratio) 約 45% 時執行，整體存活期及無惡化存活期結果以分層 (stratified) log-rank test 分析，hazard ratio 和 95% 信賴區間則以分層 Cox regression 模型評估，其他試驗相關資訊請見表三。

表三、IMPOWER110 試驗設計與收錄病人條件

第一作者(年代)	Roy S. Herbst (2020)
試驗設計	隨機分派、開放式作業、第三期試驗
總收納人數	572
Atezolizumab 組 (N=277)	每三週靜脈輸注一次 atezolizumab 1200 毫克(直到失去臨床效益, 例如病人出現疾病惡化徵兆或症狀或 ECOG 分數降低)
化學治療組 (N=277)	每三週接受一次含鉑化學治療(4 到 6 個療程) ◇ 非鱗狀非小細胞肺癌: 合併 <u>cisplatin 75 mg/m² 或 carboplatin AUC 6, pemetrexed 500 mg/m²</u> ◇ 鱗狀非小細胞肺癌: 合併 <u>cisplatin 75 mg/m², gemcitabine 1250 mg/m²</u> , 或合併 <u>carboplatin AUC 5, gemcitabine 1000 mg/m²</u>
病人收納條件	◇ 年齡 ≥ 18 歲

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 經 RECIST^j v1.1 評估為可測得的第四期非鱗狀及鱗狀非小細胞肺癌 ◇ ECOG 0 或 1 ◇ PD-L1 表現經 SP142 免疫組織化學染色化驗，至少有 1% 的腫瘤細胞 (TC) 或至少有 1% 腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) ◇ 沒有因為第四期非小細胞肺癌接受過化學治療(試驗初期允許具 EGFR 突變或 ALK 轉位的病人先接受標靶治療，但後續因資料顯示此病人族群可能無法自免疫檢查點抑制劑受益，故計劃書修改為將此病人族群[共 18 人]排除於療效分析之外) ◇ 不具有活動性或未經治療的中樞神經系統轉移
--	---

(2) 試驗結果 (期中分析)

由於我國藥品許可證核准之病人族群為腫瘤具 PD-L1 高表現(TC≥50%或 IC≥10%)的病人族群，故本報告後續僅針對此病人族群(約佔 37% [205/554 人])的療效數據進行彙整。

A. 病人族群特性

- (a) 共有 572 位病人接受隨機分派，療效分析族群為其中不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的 544 位病人。
- (b) 在療效分析族群中，兩組病人的基本特性大致相當，其中腫瘤具 PD-L1 高表現(TC≥50%或 IC≥10%)者佔 37%。
- (c) 在腫瘤具 PD-L1 高表現的病人中，接受 atezolizumab 有 277 人，接受化學治療的有 277 人；亞洲人在 atezolizumab 組有 45 人(16.2%)，在化學治療組有 30 人(10.8%)；ECOG 分數為 0 分或 1 分在 atezolizumab 組分別有 97 人(35%)及 180 人(65%)，在化學治療組分別有 102 人(36.8%)及 175 人(63.2%)；組織型態為非鱗狀細胞或鱗狀細胞者在 atezolizumab 組分別有 192 人(69.3%)及 85 人(30.7%)，在化學治療組分別有 193 人(69.7%)及 84 人(30.3%)。

B. 主要療效指標：整體存活期

- (a) 在療效分析族群中，於數據截止點(data cutoff)日期(2018 年 9 月 10 日)時，高 PD-L1 表現病人的存活期追蹤時間中位數為 15.7 個月(範圍: 0 至 35 個月)，101 位(49.3%)PD-L1 高表現病人死亡。
- (b) 接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人(107 人)相對於接受化學治療的

^j RECIST: response evaluation criteria in solid tumor 固體腫瘤的療效反應評估標準。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PD-L1 高表現病人(98 人)，有顯著較長的整體存活期中位數(20.2 個月 vs.13.1 個月; 增加 7.1 個月)。分層分析的死亡 hazard ratio=0.59; 95%信賴區間: 0.40 to 0.89, p=0.01。¹

PD-L1 高表現	Atezolizumab 組(107 人)	化學治療組(98 人)
6 個月整體存活率 (95%信賴區間)	76.3% (68.2% to 84.4%)	70.1% (60.8% to 79.4%)
12 個月整體存活率 (95%信賴區間)	64.9% (55.4% to 74.4%)	50.6% (40.0% to 61.3%)

C. 次要療效指標

(a) 無惡化存活期結果

到數據截止點為止，在所有 PD-L1 高表現病人(205 人)中有 146 人(71.2%) 發生疾病惡化或死亡。其中接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人的無惡化存活期中位數為 8.1 個月，接受化學治療的 PD-L1 高表現病人無惡化存活期中位數為 5.0 個月。疾病惡化或死亡的分層 hazard ratio=0.63; 95%信賴區間: 0.45 to 0.88。

(b) 試驗施測者評估的客觀反應率及反應持續期間(duration of response, DOR)

經試驗施測者評估，接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人的反應率為 38.3%，接受化學治療組的 PD-L1 高表現病人的反應率則為 28.6%。反應持續期間中位數在接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人為:無法評估(1.8 個月+n to 29.3 個月+)，在接受化學治療的 PD-L1 高表現病人為: 6.7 個月(2.6 個月 to 23.9 個月+)。

D. PD-L1 高表現的整體存活期(OS)次族群分析結果^o

試驗依年齡、性別、種族、地區、吸菸史、組織型態及 ECOG 分數進行次族群分析，數據請見表四。整體而言，結果多偏向單用 atezolizumab 做為非小細胞肺癌的第一線治療相對於化學治療有較佳的整體存活期。

¹ 有關後續檢定結果，由於在腫瘤具中至高度 PD-L1 表現(TC 或 IC≥5%)的病人族群中，atezolizumab 相較於含鉑化學治療的 OS 差異未達設定的 α 邊界(中位數: 18.2 個月 vs.14.9 個月;分層分析的死亡 hazard ratio=0.72; 95%信賴區間: 0.52 to 0.99, p=0.04)，故後續未在腫瘤具任何程度 PD-L1 表現(TC≥1%或 IC≥1%)的病人族群中進行檢定(17.5 個月 vs.14.1 個月;分層分析的死亡 hazard ratio=0.83; 95%信賴區間: 0.65 to 1.07)。

ⁿ +: censored。

^o 此結果參考主要試驗文獻附件 figure S4。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表四、IMPOWER-110 試驗 PD-L1 高表現次族群整體存活期結果

次族群	N(%)	整體存活期 Hazard ratio (95%信賴區間)	Atezolizumab OS 中位數 (月)	化學治療 OS 中位數 (月)
年齡				
≤65 歲	102 (49.8)	0.59 (0.34 to 1.04)	無法評估	13.1
65 至 74 歲	80 (39.0)	0.63 (0.34 to 1.19)	17.8	10.4
> 74 歲	23 (11.2)	0.79 (0.18 to 3.56)	無法評估	16.2
性別				
男性	143 (69.8)	0.57 (0.35 to 0.93)	23.1	13.1
女性	62 (30.2)	0.69 (0.34 to 1.39)	17.8	14.1
種族				
白人	169(82.4)	0.67 (0.44 to 1.03)	17.8	13.1
亞洲人	35 (17.1)	0.38 (0.13 to 1.13)	無法評估	14.1
吸菸史				
未曾吸菸	24 (11.7)	1.83 (0.63 to 5.31)	8.0	15.9
現有吸菸	49 (23.9)	0.35 (0.14 to 0.88)	無法評估	10.2
曾有吸菸	132 (64.4)	0.60 (0.36 to 1.00)	23.1	13.1
非小細胞肺癌組織型態				
非鱗狀細胞	155 (75.6)	0.62 (0.40 to 0.96)	20.2	10.5
鱗狀細胞	50 (24.4)	0.56 (0.23 to 1.37)	NE	15.3
ECOG 分數				
0 分	73 (35.6)	0.42 (0.20 to 0.92)	NE	15.7
1 分	132 (64.4)	0.69 (0.43 to 1.10)	16.5	13.1

E. 依不同的免疫組織化學染色化驗方法分組的 PD-L1 高表現次族群分析

- (a) 使用 SP142 檢測 PD-L1 高表現病人(PD-L1 \geq 50%)的整體存活期中位數在 atezolizumab 組(N=107)為 20.2 個月;在化學治療組(N=98)為 13.1 個月,分層的死亡 hazard ratio=0.59; 95%信賴區間: 0.4 to 0.89。
- (b) 使用 22C3 檢測且 TPS \geq 50%病人, 整體存活期中位數在 atezolizumab 組(N=134)為 20.2 個月;在化學治療組(N=126)為 11.0 個月, 未分層的死亡 hazard ratio=0.60; 95%信賴區間: 0.42 to 0.86。
- (c) 使用 SP263 檢測且 PD-L1 表現在 TC \geq 50%病人, 整體存活期中位數在 atezolizumab 組(N=150)為 19.5 個月;在化學治療組(N=143)為 16.1 個月, 未分層的死亡 hazard ratio=0.71; 95%信賴區間: 0.50 to 1.00。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

F. 依血中腫瘤突變負荷量(TMB)做次族群分組分析整體及無惡化存活期

在試驗收錄的 554 位帶有任何 PD-L1 表現及 EGFR 和 ALK 基因未突變的病人中，有 389 位可在血中測得腫瘤突變負荷量，其中有 87 人(22.4%)的病人的腫瘤突變負荷量 ≥ 16 (此病人族群與以 SP142 或 22C3 檢測有 PD-L1 高表現的病人有所區隔[distinct populations])。

- (a) TMB ≥ 16 的病人在 atezolizumab 組的整體存活期中位數為 13.9 個月，在化學治療組的整體存活期中位數為 8.5 個月，未分層的死亡 hazard ratio=0.75; 95%信賴區間: 0.41 to 1.35。
- (b) TMB ≥ 16 的病人 atezolizumab 組的無惡化存活期中位數為 6.8 個月，在化學治療組的無惡化存活期中位數為 4.4 個月，未分層的死亡 hazard ratio=0.55; 95%信賴區間: 0.33 to 0.92。

G. 安全性結果

- (a) 所有不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 90.2%，在化學治療組的比例為 94.7%，兩組發生率相差 $\geq 5\%$ 的不良事件^s包括: 貧血、噁心、嗜中性白血球低下、血小板低下、嘔吐等(在化學治療組較常見); AST 上升、搔癢、甲狀腺低下(在 atezolizumab 組較常見)。
- (b) 第 3 到 4 級不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 30.1%，在化學治療組的比例為 52.5%，其中在兩組最常見($\geq 5\%$)的不良事件有貧血、嗜中性白血球低下、血小板低下。嚴重不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 28.3%，在化學治療組的比例為 28.5%。另外在 atezolizumab 組共有 11 位病人(3.8%)，在化學治療組有 11 位病人(4.2%)發生嚴重程度第 5 級以上的不良事件，其中在 atezolizumab 組有 2 位病人(0.7%)死亡，在化學治療組有 3 位病人(1.1%)死亡^t。
- (c) 免疫媒介(immune-mediated)的不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 40.2%，在化學治療組的比例為 16.7%。嚴重程度第 3 到 4 級免疫媒介的不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 6.6%，在化學治療組的比例為 1.5%。最常見的免疫媒介不良事件有肝指數異常、紅疹、甲狀腺低下。

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供與本案藥品療效評估相關之文獻包括: 本案藥品 atezolizumab

^s 此結果參考主要試驗文獻附件 figure S11。

^t 此結果參考主要試驗文獻附件 table S8。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

做為非小細胞肺癌的第一線治療的主要試驗 IMPOWER110 [13]。此篇文獻已於本報告前揭章節摘述說明，於此不再贅述。

(六) 療效評估結論

1. 療效參考品

建議者建議本案藥品 atezolizumab 之健保給付範圍擴增至其上市後新增許可適應症「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現(tumor cells (TC) \geq 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%) 之非小細胞肺癌」，建議給付條件則依循目前已給付藥品 pembrolizumab 之相關規定（詳見附錄一）。

參考臨床指引 NCCN 及 ESMO 對於轉移性非小細胞肺癌的單用第一線治療建議，以及綜合查詢 WHO ATC 分類碼、食品藥品管理署藥品許可證、健保署健保用藥品項，本報告認為本案藥品之療效參考品為 pembrolizumab。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2021 年 4 月 26 日止，於主要醫療科技評估組織加拿大 CADTH/pCODR 及澳洲 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「atezolizumab」，皆未查獲本案相關評估報告。

而英國 NICE 則預計在 2021 年 6 月 2 日公告本案相關之科技評議指引 (technology appraisal guidance)。另依據英國 NICE 於 2021 年 4 月 22 日公告的最終評議文件(final appraisal document)，目前的結論暫為建議給付 atezolizumab 用於尚未接受治療的轉移性非小細胞肺癌成年病人；文件摘錄內容如下：

A. 建議給付條件

- (a) 腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells 50% 或 tumor-infiltrating immune cells 10%)。
- (b) 不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常。
- (c) 廠商須遵照商業協議協定的折扣提供藥品。

B. 建議給付理由

- (a) 對於腫瘤具 PD-L1 高表現且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

小細胞肺癌成年病人，一項間接比較研究結果顯示，單獨使用 atezolizumab 或 pembrolizumab 對於延緩疾病惡化及延長存活的效果相當，但由於兩者間缺乏直接比較證據，故此結果存有不確定性。

- (b) 儘管間接比較結果存有不確定性，單獨使用 atezolizumab 的成本效果估計值落在一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍內。

3. 相對療效與安全性

有關單獨使用 atezolizumab 做為非小細胞肺癌第一線治療之相對療效及安全性評估，本報告納入 1 篇貝氏網絡統合分析文獻及 1 篇第三期隨機對照試驗 IMPOWER110 文獻。

(1) 貝氏網絡統合分析結果

在 PD-L1 \geq 50% 且不具有 EGFR、ALK 等敏感性突變的晚期非小細胞肺癌病人中，pembrolizumab 相對於 atezolizumab 的整體存活期 hazard ratio=1.13 (95% 信賴區間: 0.65 to 1.88)，無惡化存活期 hazard ratio=1.03 (95% 信賴區間: 0.52 to 1.92)，客觀反應率 odds ratio=1.11 (95% 信賴區間: 0.44 to 3.09)，三級以上治療相關不良事件發生率 odds ratio=1.81 (95% 信賴區間: 0.92 to 3.70)，皆未達統計顯著差異。

(2) 主要試驗 IMPOWER110 試驗結果

A. 主要療效指標

整體存活期: 接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人(107 人)相對於接受化學治療的 PD-L1 高表現病人(98 人)，有顯著較長的整體存活期中位數(20.2 個月 vs. 13.1 個月; 增加 7.1 個月)。分層分析的死亡 hazard ratio=0.59; 95% 信賴區間: 0.4 to 0.89, p=0.01。

- (a) PD-L1 高表現病人的 6 個月整體存活率: atezolizumab 組為 76.3% (95% 信賴區間: 68.2% to 84.4%) vs. 化學治療組為 70.1% (95% 信賴區間: 60.8% to 79.4%)。
- (b) PD-L1 高表現病人的 12 個月整體存活率: atezolizumab 組為 64.9% (95% 信賴區間: 55.4% to 74.4%) vs. 化學治療組為 50.6% (95% 信賴區間: 40.0% to 61.3%)。

中到高度 PD-L1 表現病人的整體存活期結果未達設定的 α 邊界; 分層分析的死亡 hazard ratio=0.72; 95% 信賴區間: 0.52 to 0.99, p=0.04。任何 PD-L1 表現病人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的分層分析死亡 hazard ratio=0.83; 95%信賴區間: 0.65 to 1.07, p 值依統計分析計畫未正式檢測。

B. 次要療效指標

- (a) 無惡化存活期: 接受 atezolizumab 的 PD-L1 高表現病人無惡化存活期中位數為 8.1 個月，接受化學治療的 PD-L1 高表現病人無惡化存活期中位數為 5.0 個月。疾病惡化或死亡的分層 hazard ratio=0.63; 95%信賴區間: 0.45 to 0.88。
- (b) 客觀反應率及反應持續期間: PD-L1 高表現病人接受 atezolizumab 的反應率為 38.3%，接受化學治療組病人的反應率則為 28.6%。反應持續期間中位數在 atezolizumab 組為: 無法評估(1.8 個月+ to 29.3 個月+)，在化學治療組為: 6.7 個月(2.6 個月+ to 23.9 個月+)。

C. 安全性

- (a) 所有不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 90.2%，在化學治療組的比例為 94.7%。
- (b) 嚴重程度第 3 到 4 級不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 30.1%，在化學治療組的比例為 52.5%。嚴重不良事件在 atezolizumab 組和化學治療組的比例相似。另外，在 atezolizumab 組有 2 位病人(0.7%)死亡，在化學治療組有 3 位病人(1.1%)死亡。
- (c) 免疫媒介(immune-mediated)的不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 40.2%，在化學治療組的比例為 16.7%。嚴重程度第 3 到 4 級免疫媒介的不良事件在 atezolizumab 組發生的比例為 6.6%，在化學治療組的比例為 1.5%。

4. 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

本報告於 2021 年 3 月 25 日搜尋各國醫療科技評估機構公開網頁，主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2021 年 3 月 25 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 3 月 25 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 3 月 25 日止查獲一篇資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 至 2021 年 3 月 25 日止查無資料。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2021 年 3 月 25 日止，查無相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2021 年 3 月 25 日止，查無相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2021 年 3 月 25 日止，查獲一篇與本案適應症相關之報告 (ID1678)，其主要針對「單獨使用 atezolizumab 於先前未經治療的晚期非小細胞肺癌病人之療效與成本效益」進行評估，目前仍在審議中，預計於 2021 年 6 月 2 日發布評估報告。

本報告以下就 NICE 於 2021 年 4 月 22 日發表之最終評議文件(Final appraisal document) [10]之成本效益分析部分進行摘錄。廠商提交一份分段存活模型比較 atezolizumab 與 pembrolizumab 之成本效益，模型包括三種健康狀態（無惡化存活期、疾病進展、死亡）。基礎分析中，無論是廠商使用 atezolizumab 折扣價以及 pembrolizumab 牌價 (list price)，或證據審查小組 (evidence review group) 使用 atezolizumab 折扣價以及 pembrolizumab 折扣價進行分析，結果皆顯示 atezolizumab 相較於 pembrolizumab 為可節省成本之治療選擇。在淨健康利益(net

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

health benefit) 部分，廠商與證據審查小組進行之基礎分析以及情境分析 (atezolizumab 治療效果持續時間) 結果亦顯示在英國國民健康服務 (National Health Service, NHS) 給付可接受範圍內，atezolizumab 相較於 pembrolizumab 是具有成本效益。因此建議給付 atezolizumab 用於先前未經治療，且腫瘤具 PD-L1 高表現之晚期非小細胞肺癌病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2021 年 3 月 25 日止，查無相關評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 財務影響

針對 Tecentriq (atezolizumab, 以下簡稱本品) 擴增給付用於「單獨使用, 適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常, 且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) \geq 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%) 之非小細胞肺癌」, 建議者預估於未來五年 (2022 年至 2026 年) 本品使用人數為第一年 33 人至第五年 43 人, 年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.62 億元。扣除可取代藥費, 藥費財務影響約為第一年增加 250 萬至第五年增加 330 萬元。

建議者估算方式簡述如下：

1. 本品臨床使用地位

建議者預期本品擴增給付用於治療「單獨使用, 適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常, 且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) \geq 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) \geq 10%) 之非小細胞肺癌」將取代 pembrolizumab 之部分市場, 臨床使用地位為取代關係。

2. 目標族群

(1) 轉移性 NSCLC 病人

建議者根據此次建議給付條件, 將符合適應症病人分成新診斷為轉移性 NSCLC 病人, 以及早期復發至轉移性 NSCLC 病人進行推估。首先, 建議者參考 2013 年至 2017 年癌症登記年報[14]之小細胞肺癌以外肺癌第 IV 期新發人數, 以年複合成長率外推未來五年新診斷為轉移性 NSCLC 病人數為第一年 6,639 人至第五年 7,246 人。

在早期復發至轉移性 NSCLC 病人數, 建議者以癌症登記年報早期新發人數基礎, 並參考一篇早期肺癌復發研究結果[15], 假設新診斷為第 I 期、第 II 期、第 III 期 NSCLC 病人之三年內復發機率分別為 12.6%、37.6%、33.9%, 以此推估未來五年早期復發至轉移性 NSCLC 病人數為第一年 1,367 人至第五年 1,982 人。綜合上述, 轉移性 NSCLC 病人數合計為第一年 8,015 人至第五年 9,228 人。

(2) 其他相關參數

建議者依據 2017 年癌症登記年報, 假設 NSCLC 病人接受第一線治療比例為 91.4%; 並進一步參考台灣七成醫院基因檢測情形以及病人檢測意願, 假設檢

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

測率為 95%。在腫瘤基因部分以及生物標記 (PD-L1) 表現量，建議者參考已發表文獻假設 EGFR/ALK/ROS1 腫瘤基因原生型比例為 38% [16, 17]，PD-L1 高表現量²¹為 30% [18]。建議者引用全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議²²公告之會議紀錄 [19]，專家意見表示符合 ECOG ≤ 1、良好肝腎心肺條件比例分別為 90% 及 70%。在不適合接受化學治療比例，建議者根據專家意見假設不適合接受化學治療之占比為 25%，並透過癌症免疫新藥續用或結案情形回推進行驗證 [20]。經上述參數層層推估，未來五年目標族群病人數為第一年 125 人至第五年 144 人。

3. 本品使用病人數

建議者考量 pembrolizumab 所對應之 PD-L1 檢測第三等級體外診斷醫療器材包括 Dako 22C3 及 Ventana SP263，且 Dako 22C3 為臨床首選及廣泛使用之醫療器材；而本品僅對應一項 Ventana SP142，故預期本品未來五年市占率為第一年 26% 至第五年 30%，本品新增使用人數為第一年 33 人至第五年 43 人。

4. 原情境藥費

在現行癌症免疫檢查點抑制劑藥品僅給付 pembrolizumab 之下，建議者依健保給付價格、仿單建議量，以及 KEYNOTE-042 試驗 [21] 之無惡化存活期中位數 (7.1 個月)，預估原情境藥費約為第一年 1.69 億元至第五年 1.95 億元。

5. 新情境藥費

建議者預估新情境藥費約為第一年 1.72 億元至第五年 1.98 億元；在本品年度藥費部分，建議者參考建議給付價格、仿單建議量，以及 IMPOWER-110 試驗 [22] 之無惡化存活期中位數 (8.1 個月) 作為使用療程，預估本品年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.62 億元。

6. 財務影響

綜整上述新情境及原情境藥費後，本品藥費財務影響約為第一年增加 250 萬至第五年增加 330 萬元。

²¹ TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%

²² 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 42 次 (109 年 2 月) 討論提案第 7 案：有關修訂 PD-1、PD-L1 免疫檢查點抑制劑給付規定案。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告認為建議者之財務分析架構清楚，且多有參數推估依據，惟對部分假設及參數具有疑慮。本報告針對建議者財務影響假設及估算評論如下：

1. 本品臨床使用地位

根據健保署公告之癌症免疫檢查點抑制劑藥品給付規定[20]，目前免疫治療藥品僅 pembrolizumab 給付用於「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現之非小細胞肺癌」。關於免疫治療藥品用於 NSCLC 生物標記表現量，本報告參考 IMPOWER-110 試驗，其中本品與 pembrolizumab 所對應之檢驗方法對於表現量的結果具有些微差異，少部分無法經由 Dako 22C3 或 Ventana SP263 檢測為 PD-L1 高表現之病人，可能透過 Ventana SP142 檢測為 PD-L1 高表現。本報告認為若本品擴增健保給付後，將少部分新增於透過 Ventana SP142 檢測為 PD-L1 高表現之病人，以及部分取代原先可經由 Dako 22C3 或 Ventana SP263 檢測為 PD-L1 高表現之病人，取代藥品為 pembrolizumab。據此，臨床地位應包括少部分的新增關係以及取代關係。

2. 目標族群推估

(1) 轉移性 NSCLC 病人

建議者依據 2013 年至 2017 年癌症登記年報與已發表文獻[15]，分別推估未來五年新診斷為轉移性（第 IV 期）NSCLC 病人數，以及早期（第 I 期至第 III 期）復發至轉移性 NSCLC 病人數。

因近期衛生福利部已發布 2018 年癌症登記年報，本報告為考量數據推估完整性，使用 2013 年至 2018 年癌症登記年報為基礎，並參考相同文獻[15]就第 I 期、第 II 期、第 III 期 NSCLC 病人三年內復發機率進行推估。未來五年新診斷為轉移性 NSCLC 病人數為第一年 7,030 人至第五年 7,869 人；早期復發至轉移性 NSCLC 病人數為第一年 1,387 人至第五年 2,005 人，轉移性 NSCLC 病人數合計為第一年 8,417 人至第五年 9,874 人。

(2) 其他相關參數

經查閱癌症登記年報與建議者引用之文獻，本報告認為建議者假設 NSCLC 病人接受第一線治療比例、基因檢測率、EGFR/ALK/ROS1 腫瘤基因原生型比例、ECOG ≤ 1 、良好肝腎心肺條件，以及不適合接受化學治療之參數比例應在可接受範圍，故採用相同方式預估。

在 NSCLC 生物標記表現量部分，本報告考量本品與 pembrolizumab 使用之

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

檢驗方法²³不同，分析結果具有不一致性，囿於證據有限，新增關係之目標族群為具有不確定性之影響參數。據此，本報告於基礎分析僅考量取代關係，並進一步參考 IMPOWER-110 試驗[22]，假設腫瘤具 PD-L1 高表現占整體病人比例約 37%，預估未來五年符合目標族群病人數為第一年 162 人至第五年 190 人。本報告將於後續針對新增關係進行敏感度分析。

3. 本品使用病人數

建議者認為 pembrolizumab 共對應兩項 PD-L1 檢測醫療器材，而本品僅對應一項，預期本品未來五年市占率為第一年 26%至第五年 30%。本報告認為本品未來五年市占率具有不確定性，故於基礎分析使用建議者假設，預估本品使用人數為第一年 42 人至第五年 57 人，並於後續針對市占率進行敏感度分析。

4. 原情境藥費

在現行癌症免疫檢查點抑制劑藥品僅給付 pembrolizumab 之下，本報告認為建議者以 pembrolizumab 作為原情境藥費計算應屬合理，經修正 pembrolizumab 最新公告之健保支付價，本報告依仿單建議用法用量，以及 KEYNOTE-042 試驗之無惡化存活期中位數（7.1 個月）預估原情境藥費約為第一年 2.34 億元至第五年 2.75 億元。

5. 新情境藥費

本報告根據本品建議給付價格、仿單建議用法用量，以一年共施打 18 次換算每月藥費，並同樣參考 IMpower110 臨床試驗之無惡化存活期中位數（8.1 個月）作為使用療程，預估本品年度藥費約為第一年 0.68 億元至第五年 0.92 億元，新情境藥費合計約為第一年 2.41 億元至第五年 2.84 億元。

6. 財務影響

綜整上述新情境及原情境藥費後，本品藥費財務影響約為第一年增加 690 萬至第五年增加 930 萬元。

7. 敏感度分析

(1) 臨床地位

²³ 根據衛生福利部已核准 PD-L1 檢測之第三等級體外診斷醫療器材，如 pembrolizumab 對應使用之 Dako 22C3 或 Ventana SP263；atezolizumab 臨床試驗使用之 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

若考量少部分新增關係之目標族群，本報告參考 IMPOWER-110 試驗，合計 37% 的 PD-L1 高表現目標族群中，8% 病人為新增關係，29% 病人則為取代關係。本品未來五年市占率於新增關係假設皆為 100%，取代關係則為第一年 26% 至第五年 30%，本品預估使用人數如下表。未來五年本品年度藥費約為第一年增加 1.09 億元至第五年增加 1.38 億元；若考量可取代藥費，藥費財務影響約為第一年增加 0.62 億元至第五年增加 0.73 億元。

	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年
本品使用人數					
新增關係	35	36	38	39	41
取代關係	33	36	38	43	45
合計	68	72	76	82	86

單位：人

(2) 市占率

本報告認為本品市占率具較大不確定性，考量本品與 pembrolizumab 給付條件相同，故預期本品市占率最多可能與 pembrolizumab 平分。經調高未來五年市占率為第一年 30% 至第五年 50%，本品藥費財務影響約為第一年增加 800 萬至第五年增加 1,560 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三) 經濟評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織部分，加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 均未對本案相關之給付族群發布評估報告；英國 NICE 目前則針對「單獨使用 atezolizumab 於先前未經治療的晚期非小細胞肺癌病人之療效與成本效益」進行審議，預計於 2021 年 6 月 2 日發布評估報告。
2. 依據建議者所提供之財務影響分析，建議者預估本品給付用於「單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現之非小細胞肺癌」，未來五年（2022 年至 2026 年）本品使用人數為第一年 33 人至第五年 43 人，年度藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.62 億元。扣除可取代藥費，藥費財務影響約為第一年增加 250 萬至第五年增加 330 萬元。
3. 本報告認為建議者推估邏輯清楚，然考量本品與 pembrolizumab 對應檢測器材之 PD-L1 高表現檢測結果具有些微差異，臨床地位可能包含少部分新增關係以及取代關係。此外，本品市占率亦為較大不確定參數。本報告於基礎分析僅考量取代關係，經調整 PD-L1 高表現比例以及更新被取代藥品健保支付價，預估未來五年本品使用人數為第一年 42 人至第五年 57 人，年度藥費約為第一年 0.68 億元至第五年 0.92 億元。扣除可取代藥費，藥費財務影響約為第一年增加 690 萬至第五年增加 930 萬元。
4. 本報告另進行敏感度分析，若納入新增關係進行考量，藥費財務影響約為第一年增加 0.62 億元至第五年增加 0.73 億元。若調高本品市占率，藥費財務影響約為第一年增加 800 萬至第五年增加 1,560 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. NCCN Guidelines Version4.2021 Non-Small Cell Lung Cancer. 2021.
Available from:
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
Accessed Mar 25, 2021.
2. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020 Available from:
<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed Apr 20, 2021.
3. Atezolizumab: Drug information. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/atezolizumab-drug-information?search=atezolizumab%20non%20small%20cell%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#F46582378.
Published 2021. Accessed Apr 16, 2021.
4. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Apr 9, 2021.
5. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2021. Accessed Apr 9, 2021.
6. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Apr 9, 2021.
7. Canadian Drug Expert Committee Recommendation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/search?keywords=atezolizumab&sort=&amount_per_page=10&email_address=&page=1. Accessed Apr 26, 2021.
8. Public Summary Document Australian Government Department of Health.
http://search.health.gov.au/s/search.html?query=atezolizumab&collection=health&profile=pbs&Submit=&start_rank=1. Accessed Apr 26, 2021.
9. Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID1678]-In development [GID-TA10587]. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10587>. Accessed Apr 26, 2021.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

10. Atezolizumab monotherapy for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer - final-appraisal-determination-document. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10587/documents>.
Published 2021. Accessed Apr 28, 2021.
11. Medicines advice-atezolizumab (Tecentriq)-Full-SMC2379, TBC. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2379/>. Accessed Apr 26, 2021.
12. Liang H, Lin G, Wang W, et al. Feasibility and safety of PD-1/L1 inhibitors for non-small cell lung cancer in front-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(2): 188-203. DOI: 10.21037/tlcr.2020.02.14. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32420059>. Accessed Apr 26, 2021.
13. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383(14): 1328-1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32997907>. Accessed Apr 9, 2021.
14. 癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=269>. Accessed April 14, 2021.
15. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, et al. Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Oncology letters* 2014; 7(4): 1300-1304.
16. Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PloS one* 2015; 10(3): e0120852.
17. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014; 9(8): 1171-1179.
18. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2016; 375(19): 1823-1833.
19. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 42 次(109 年 2 月)會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D1944794982A5A2C&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2020. Accessed April 26, 2021.
20. 癌症免疫新藥專區 衛生福利部中央健康保險署。
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=7157A9A3E2A3B110&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2021. Accessed April 23, 2021.
21. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019; 393(10183): 1819-1830.
22. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *The New England journal of medicine* 2020; 383(14): 1328-1339.

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、Pembrolizumab 用於不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者之健保給付規定[6]

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) (略)

(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 \geq 2 audiometric hearing loss
- ii. CTCAE v4.0 grade \geq 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)~(9) (略)

2. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II. GOT $<$ 60U/L 及 GPT $<$ 60U/L，且 T-bilirubin $<$ 1.5mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR $>$ 30mL/min/1.73m² 且 $<$ 60mL/min/1.73m²。

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

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (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：(擷取非小細胞肺癌第一線用藥相關內容)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
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	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使用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。
- (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(不適用緊急報備)，申請時需上傳病歷資料。
- (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 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：符合使用條件之 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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

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

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

IV. 其他佐證病歷資料。

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。

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、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane	110/3/25	1	(atezolizumab):ti,ab,kw AND (non-small cell lung cancer):ti,ab,kw	1 Cochrane review
Embase	110/3/25	1	atezolizumab AND 'non small cell lung cancer'	2999
		2	#1 AND random*	703
		3	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	345
PubMed	110/3/25	1	(atezolizumab) AND (non-small cell lung cancer)	513
		2	#1 AND random*	119
		3	#1 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent	55