

益伏注射劑 5 毫克/毫升 (Yervoy Injection 5mg/mL)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Yervoy Injection 5mg/mL	成分	ipilimumab
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
含量規格劑型	注射液劑；5 mg/mL，10 mL 小瓶裝。		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無法切除或轉移性黑色素瘤： <ol style="list-style-type: none"> (1) 適用於治療成人和小兒(12 歲及以上)之無法切除或轉移性黑色素瘤。 (2) 併用 nivolumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤。 2. 晚期腎細胞癌：併用 nivolumab 適用於中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 晚期腎細胞癌(RCC)病人的第一線治療。 3. 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌：併用 nivolumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。 4. 肝細胞癌：併用 nivolumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。 5. 轉移性或復發性非小細胞肺癌： <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用 nivolumab 適用於帶有 PD-L1($\geq 1\%$)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌 (NSCLC)病人的第一線治療。 (2) 併用 nivolumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌 (NSCLC)病人的第一線治療。 6. 惡性肋膜間皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM): 併用 nivolumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。 		
建議健保給付之適應症內容	併用 nivolumab 適用於治療中度/重度風險(intermediate/poor risk) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)之病人。		
建議健保給付條件	■無		

	<input type="checkbox"/> 有，_____
建議療程	<ul style="list-style-type: none"> 建議的 ipilimumab 劑量為 1 毫克/公斤，每 3 週一次，併用 nivolumab 3 mg/kg，每 3 週一次，共 4 次劑量。完成 4 次劑量的併用治療後，每 2 週一次給予 nivolumab 3 mg/kg 單一藥物治療。 皆以靜脈輸注 30 分鐘給藥；併用 nivolumab 時，需先輸注 nivolumab，接著在同一天輸注 ipilimumab。 直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：綜合參考臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保給付情形後，本報告認為與本案藥品合併 ipilimumab, nivolumab 具相近臨床地位之治療選擇主要包括 sunitinib、pazopanib 及 cabozantinib，藥品比較資料詳如表一；其中 sunitinib 與本案藥品治療組合具直接比較試驗，而 cabozantinib 為最近五年收載之藥品且於 NCCN 指引建議為偏好治療選擇之一(惟證據及共識等級為 category 2A，而含免疫檢查點抑制劑之組合治療為 category 1)。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一)直接比較試驗：與 sunitinib 相比

主要證據資料來自開放式作業的第三期隨機對照試驗 CheckMate-214，其旨在探討合併 ipilimumab, nivolumab (以下簡稱雙免疫治療組)及 sunitinib 用於晚期腎細胞癌成人病人作為第一線治療的相對療效及安全性，受試族群限為亮細胞癌且 Karnofsky 體能狀態 $\geq 70\%$ (相當於 ECOG 0 或 1 分)；共 1,096 位受試者接受隨機分派^a，共同主要療效指標為其中 847 位中度或重度風險病人的整體存活期(OS)，以及經獨立審查評估的無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

病人特性	於中度或重度風險病人中，兩組病人基期特性相當，年齡中位數為 61 歲，逾七成為男性，亞裔病人佔 9%；PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 者佔 25%。
------	---

^a 依照病人的 IMDS 預後風險與地區進行分層。

相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 於中度或重度風險病人中，在追蹤時間中位數為 25.2 個月時，雙免疫治療組與 sunitinib 組的組間差異在 OS 及 ORR 達統計顯著；而在 PFS 方面，雖有偏好雙免疫治療組的傾向，但兩組間差異未達統計顯著。於後表呈現目前查獲的最新數據，此時，雙免疫治療組仍持續呈現優於 sunitinib 組的 OS 及 ORR 結果。 值得注意的是，針對 139 位具有肉瘤樣特徵病人進行事後探索性分析的結果顯示，此病人族群表現 PD-L1\geq1%的比例較高(52%)，且雙免疫治療組相較於 sunitinib 組於 OS、PFS 及 ORR 皆有明顯較為優異的表現。 				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>雙免疫治療組 (425 人)</th> <th>Sunitinib 組 (422 人)</th> <th>HR (95% CI)</th> </tr> </thead> </table>		雙免疫治療組 (425 人)	Sunitinib 組 (422 人)	HR (95% CI)
		雙免疫治療組 (425 人)	Sunitinib 組 (422 人)	HR (95% CI)	
	中/重度風險病人(追蹤時間中位數 67.7 個月)	OS 中位數	47.0 個月	26.6 個月	0.68 (0.58 to 0.81)
	PFS 中位數	11.6 個月	8.3 個月		0.73 (0.61 to 0.87)
	ORR	42%	27%		-
	CR	11%	2%		-
	DOR 中位數	尚未達到	19.7 個月		-
	中/重度風險病人之具肉瘤樣特徵次族群分析(追蹤中位數 47.7 個月)	OS 中位數	尚未達到	14.2 個月	0.45 (0.3 to 0.7)
	PFS 中位數	26.5 個月	5.1 個月		0.54 (0.3 to 0.9)
	ORR	61%	23%		-
	CR	19%	3%		-
	病人通報結果	<p>於中度及重度風險病人以 FKSI-19、FACT-G 及 EQ-5D-3L 測量，結果顯示雙免疫治療組於治療後的各量表測量分數與基期相當或改善，且在數值上亦高於 sunitinib 組，惟開放式作業的試驗設計可能造成偏誤，且兩組間差異是否具臨床意義仍待驗證，宜保守解讀。</p>			
	相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> 於治療意向族群中，雙免疫治療組發生第三或四級不良事件的比例低於 sunitinib 組(46% vs. 63%)，但因治療相關不良事件終止治療的比例較高(22% vs. 12%)。 雙免疫治療組約有 80%病人發生治療相關之潛在免疫媒介不良事件，有 28%病人接受 prednisone 每日 40 mg 或等當量糖皮質類固醇處置。 雙免疫治療組有 8 件治療相關的死亡事件發生，sunitinib 組則有 5 件。 			

(二)間接比較研究：與其他藥品相比

- 本報告於電子資料庫尋獲 2 篇針對晚期腎細胞癌第一線治療依據病人預後風險進行相對療效及安全性探討的網絡統合分析，其分析結果呈現不同治療選擇於各研究指標為最佳選擇的機率排序；其中在 OS 方面，皆以含免疫檢查點抑制劑之治療組合(如合併 nivolumab, ipilimumab、合併 pembrolizumab, axitinib)為最佳治療的機率最高；在安全性方面，本案所關注的各治療選擇之間則無顯著差異。

2. 本報告另參考主要醫療科技評估組織報告，以瞭解各 HTA 組織對於合併 nivolumab, ipilimumab 與我國健保給付之其他藥品如 pazopanib 及 cabozantinib 相對療效及安全性的評估意見：

- (1) Pazopanib：國際主要 HTA 組織同意 pazopanib 的療效及安全性與 sunitinib 相當。
- (2) Cabozantinib：澳洲 PBAC 在審議 cabozantinib 給付時，曾就廠商提交的合併 nivolumab, ipilimumab 與 cabozantinib 之間接比較分析進行討論，PBAC 認為 OS 為兩者療效比較時較具意義的指標，並認為 cabozantinib 的 OS 可能劣於合併 nivolumab, ipilimumab；而在安全性方面，PBAC 認為接受免疫治療的病人可能部分會遭受到嚴重的毒性，而部分病人未經歷不良事件；接受酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的病人則大部分可能都有一些低嚴重度的不良事件發生。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台所收集到之病友意見，與主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見作為參考。

(一) 病友意見平台

1. 截至 112 年 7 月 17 日止，共收到 1 筆意見，係由癌症希望基金會以問卷方式，收集到 2 位病人的意見，病友年齡分別為 54 歲及 59 歲，惟未說明病友之疾病別^b，且皆沒有使用本品之經驗。
2. 2 位病友目前分別使用 Onivyde[®] (irinotecan，安能得^c) 及 Lenvima[®] (lenvatinib，樂衛瑪^d)。前者認為目前治療後癌症腫瘤有變小，但副作用太多太大；後者認為目前治療沒有效果。病友提及上述兩項藥品的副作用包含食慾不振、口腔黏膜破損/潰瘍、疼痛、腹瀉、噁心嘔吐、疲倦易累、四肢麻木、白血球過少等；其中一位病友表示傷口很難痊癒。
3. 病友提及疾病對日常生活的影響包含手腳、口腔及屁股破皮，腰部及腳疼痛，有時無法行動自如，造成無法或不方便工作，進而增加照顧者的負擔。
4. 病友期待新治療可以減緩癌症腫瘤，降低噁心嘔吐、手腳及口腔破皮、酸痛和腹瀉等副作用。

(二) 主要醫療科技評估組織收集之病友意見

1. 現有標準治療選擇如 sunitinib、pazopanib、cabozantinib 等 TKI，可能造成如疲勞、手足症候群及慢性腹瀉等不良反應，對病人生活品質造成顯著影響，因此病人樂見有新的治療選擇出現。
2. 病人期待新治療選擇可有較少的副作用、可延緩疾病惡化並改善存活。

五、成本效益：

^b 本次意見收集項目同時包含腎細胞癌與惡性肋膜間皮瘤。

^c 我國許可適應症中不具有腎細胞癌亦不具有惡性肋膜間皮瘤。

^d 我國許可適應症中具有腎細胞癌，但無惡性肋膜間皮瘤。

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供一份成本效用分析研究，評估 ipilimumab, nivolumab 與 sunitinib、pazopanib、temsirolimus 等標靶治療的成本效益。推估 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib、pazopanib、temsirolimus 的 ICER 值分別約為新台幣 104 萬元/QALY gained、162 萬元/QALY gained、117 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為此份研究之設計及架構合宜且完整，並有詳細說明參數假設且提供 Excel 檔案供驗證；然建議者未就種族特異性提供詳細說明，且試驗中的整體存活期能否反映我國健保給付情境仍有不確定性。雖有上述資料上的限制，整體而言本報告認為此藥物經濟學研究資訊尚稱充分。
3. 惟尚未有 ipilimumab, nivolumab 相較於 cabozantinib 的成本效益結果供參考；且國內尚無成本效益閾值的設定，本品是否具成本效益仍須保守看待。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 於 107 年 11 月公告評估報告，經 CADTH 重新分析後，ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 的 ICER 值在 116,539 至 255,796 加幣/QALY gained 之間，CADTH 認為 ICER 值可能會較接近高推估值。
2. 澳洲 PBAC 於 107 年 11 月公告評估報告，廠商推估 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 的 ICER 值介於 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間，PBAC 要求廠商降價使 ICER 值達到可接受的程度。
3. 英國 NICE 於 111 年 3 月公告最終評估報告，認為 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 或 pazopanib 的 ICER 值接近成本效益閾值(20,000 至 30,000 萬英鎊/QALY gained) 的上限，但仍在可接受的範圍內故建議給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品用於 RCC 第一線主要會取代 sunitinib、pazopanib 或 cabozantinib，預估未來五年(112 至 116 年) ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年 78 人至第五年 131 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 1.98 億元至第五年 3.34 億元，財務影響約第一年 0.78 億元至第五年 1.33 億元。
- (二) 本報告認為建議者推估的目標人數在層層參數的推估之下有較大的不確定性，且復發人數有低估之疑慮。本報告以健保資料庫分析 RCC 第一線標靶治療的使用人數，預估未來五年 ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年 140 人至第五年 250 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 3.53 億元至第五年 6.19 億元，財務影響約第一年 1.65 億元至第五年 2.89 億元。
- (三) 若在情境分析中假設本品僅給付於 PD-L1 \geq 1% 的病人，則本報告推估 ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年 66 人至第五年 124 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 1.69 億元至第五年 5.24 億元，財務影響約第一年 0.88 億元至第五年 3.73 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 112 年 5 月份藥品專家諮詢會議提案討論並訂定初核價格。本報告依本案藥品及併用藥品 Opdivo® (nivolumab 120mg/vial) 之初核價格更新財務影響推估，推估未來五年(民國 112 至 116 年)本案藥品併用 Opdivo®(nivolumab 120mg/vial) 於 RCC 第一線，藥費財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 2.89 億元。本報告更新之推估結果彙整如後表。

項目	查驗中心推估 (112 至 116 年)
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	142 人至 249 人
<u>ipilimumab</u> 年度藥費	1.08 億元至 1.89 億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	3.54 億元至 6.20 億元
藥費財務影響	1.65 億元至 2.89 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	益伏 Yervoy (併用 nivolumab)	紓癌特 Sutent (以研發廠牌為例)	福退癌 Votrient (以研發廠牌為例)	癌 必 定 Cabometyx
主成分/ 含量	ipilimumab ; 5 mg/mL	sunitinib ; 12.5 、 25 、 50 mg/tab	pazopanib ; 200 mg/tab	cabozantinib ; 20、40、60 mg/tab
劑型 / 包 裝	注射液劑 ; 10 毫升小瓶裝	膠囊劑 ; 塑膠瓶裝、塑膠 瓶裝	膠囊劑 ; 塑膠瓶裝	膜衣錠 ; 每瓶 30 錠塑膠 瓶裝
WHO/AT C 碼	L01FX04	L01EX01	L01EX03	L01EX07
主管機關 許可適應 症 (擷取晚 期腎細胞 癌相關內 容)	併用 nivolumab 適用於中度/重 度風險 (intermediate/po or risk)晚期腎細 胞癌(RCC)病人 的第一線治療。	晚期腎細胞癌 (RCC):適用於治 療晚期或轉移性 腎細胞癌[病理 上為亮細胞癌 (clear cell carcinoma)] ^o 。	晚期腎細胞癌之 第一線治療，或 用於已接受過細 胞 激 素 (CYTOKINE) 治 療失敗之晚期腎 細胞癌患者。	腎細胞癌：單一 療法適用於： 1. 未曾接受治 療的中度/重 度風險晚期 腎細胞癌病 人。 2. 先前經抗血 管新生療法 治 療 (anti-angioge nic therapy) 的晚期腎細 胞癌病人。 本 品 與 nivolumab 合 併療法適用於 未曾接受治療 的晚期腎細胞 癌病人。
健保給付	擬訂中	1. 晚期腎細胞 癌：(99/1/1、	1. 腎細胞癌： (106/3/1、	1. 適用於未曾 接受過治療

^o 研發廠牌 Sutent 之 12.5 mg 品項無亮細胞癌之限制。

<p>條件 (擷取晚期腎細胞癌相關內容)</p>		<p>110/12/1)</p> <p>(1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。</p> <p>(2) 無效後則不給付 temsirolimus。(110/12/1)</p> <p>(3) 需檢送影像資料，每三個月評估一次。(104/12/1)</p> <p>(4) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p>	<p>110/12/1)</p> <p>(1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。</p> <p>(2) 本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus。(110/12/1)</p> <p>(3) 需檢送影像資料，每三個月評估一次。(106/3/1)</p> <p>(4) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p>	<p>的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(110/12/1)</p> <p>(1) 無效後則不給付 temsirolimus。</p> <p>(2) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p> <p>2. 適用於先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療無效的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>3. 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次，無疾病惡化方可繼續使用。(110/12/1)</p> <p>4. 病患於第一線使用本藥物後再復發</p>
------------------------------	--	---	---	---

				或惡化時，不得再次申請使用。 (110/12/1) 5. 每日限用 1 粒。
健保給付價	擬訂中	12.5 mg : 1,064 元/錠 25 mg : 1,916 元/錠 50 mg : 3,449 元/錠	590 元/錠	各含量皆 4,395 元/錠
仿單建議劑量與用法 (擷取晚期腎細胞癌相關內容)	Ipilimumab 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，且每 3 週併用 nivolumab 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘一次，共 4 次劑量。 完成 4 次劑量的併用治療後，每 2 週一次給予 nivolumab 3 mg/kg 靜脈輸注 30 分鐘單一藥物治療。	建議劑量是 50 mg 口服，每天一次，按照治療 4 週接著停藥休息 2 週的時間表給藥。	建議劑量為一天一次，空腹時口服 800 mg。	作為單一療法的建議劑量為 60 mg 每日一次。
療程	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。	直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
每療程花費	擬訂中	每六週 29,792 元 (採 12.5 mg/tab 支付價計算) ^f	每六週 99,120 元	每六週 184,590 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")				
具直接比較試驗		✓		

^f 近五年健保藥品使用量分析僅見 sunitinib 12.5 mg/tab 申報。

(head-to-head comparison)			
具間接比較 (indirect comparison)		✓	✓
近年來，最多病人使用或使 用量最多的藥品	✓		
目前臨床治療指引建議的首 選			
其他考量因素，請說明：			

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 11 月公告，在成本效果改善至可接受範圍之前提下， 建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為 IMDC 中度/重度風險(intermediate/poor risk)晚期腎細胞癌病人的第一線治療。 【建議給付條件】 <ul style="list-style-type: none"> 病人須具有良好的體能狀態。 治療應繼續至疾病惡化或出現不可接受的毒性為止。
PBAC (澳洲)	歷經民國 107 年 7 月及同年 11 月兩次會議審議，在簽訂特殊價格協議 ^g 及風險分攤協議 ^h 之下， 建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為 IMDC 中度/重度風險(intermediate/poor risk)第四期 亮細胞型 腎細胞癌病人的第一線治療。 【建議給付條件】 <ul style="list-style-type: none"> 病人的 WHO 體能狀態必須在 2 分以下。 治療持續至病人出現疾病惡化為止。
NICE (英國)	前於民國 108 年 5 月公告(TA581)， 建議以癌症藥品基金給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為 IMDC 中度/重度風險(intermediate/poor risk)晚期腎細胞癌病人的第一線治療。 該評議於民國 111 年 3 月公告更新(TA780)， 建議以相同給付範圍轉為常規給付 ，且廠商須依給付協議提供藥價折扣。

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

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

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

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

^g Ipilimumab 及 nivolumab 皆在原有的有效價格(effective price)之下，再提供額外折扣。其中，PBAC 認為 nivolumab 降價將比 ipilimumab 降價更能確保 ICER 達到可接受的範圍，因 nivolumab 在臨床上的使用時間預期長於臨床試驗所報告的。

^h 若超過預估的使用量(estimated utilisation)，將按協定比例返還款。

【益伏注射劑 5 毫克/毫升】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 01 月 30 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

(一) 疾病介紹

腎細胞癌（renal cell carcinoma, RCC）為腎臟癌（kidney cancer）中最常見的惡性腫瘤，包含多種的組織亞型，其中以亮細胞癌（clear cell）為最常見的亞型（約 80%）；剩餘數種具有不同組織學及分子遺傳特性的亞型可統稱為非亮細胞組織型態[1]。

早期疾病通常沒有症狀，大部分病人在腹部影像檢查時偶然發現腫瘤，診斷藉由超音波並且透過電腦斷層或核磁共振確認，僅有少數病人出現三種典型的臨床表徵（classical triad）包含腰痛、血尿與腹部腫塊。常見的風險因子包含抽菸、高血壓、肥胖與遺傳等[1]。

(二) 治療指引

1. 美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）[2]

參考美國國家癌症資訊網於 2022 年 8 月發布的腎臟癌治療指引，第 IV 期 RCC 病人若可手術切除者先進行腎臟切除（可考慮組織切片）再進行全身性治療，但亮細胞型且為重度風險病人偏好直接進行全身性治療；第 IV 期 RCC 若病人不可手術切除者先進行腎臟組織切片，再依據是否為亮細胞組織給予不同療程。若為亮細胞組織者，則依據 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 或 International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) 的預後風險評估標準分為低風險以及中/重度風險而給予不同療程，評估內容詳如表三。

第 IV 期或復發的亮細胞型 RCC 病人，屬於中/高風險者偏好的第一線治療選擇為合併 axitinib, pembrolizumab、合併 cabozantinib, nivolumab、合併 ipilimumab, nivolumab、合併 lenvatinib, pembrolizumab (前述療程皆為 category 1)，或單獨使用 cabozantinib (category 2A)，其他治療選擇詳如表四。

2. 歐洲腫瘤醫學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) [3, 4]

歐洲腫瘤醫學學會於 2021 年 9 月更新晚期亮細胞型腎細胞癌的治療指引，其建議依據 IMDC 預後風險評估為低風險與中/重度風險給予不同的治療流程。

針對中/重度風險者，第一線治療建議藥品皆為免疫檢查點抑制劑與酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 合併使用，或者兩種免疫檢查點抑制劑合併使用，包含合併 lenvatinib, pembrolizumab [I, A]、合併 axitinib, pembrolizumab [I, A]、合併 cabozantinib, nivolumab [I, A]、合併 ipilimumab, nivolumab [I, A]；若對免疫檢查點抑制劑有禁忌症或無法取得時，可使用 sunitinib [I, A]、pazopanib [I, A]、tivozanib [II, B] 與 cabozantinib [II, A]ⁱ；免疫檢查點抑制劑使用 2 年後可考慮停藥 [IV, C]。

另外，含免疫檢查點抑制劑的治療對肉瘤樣 (sarcomatoid) 腎細胞癌特別有效，應強烈建議使用優先於單一 TKI 藥物 [II, A]。

表三、NCCN 指引之腎細胞癌風險評估標準

MSKCC 預後風險評估	IMDC 預後風險評估
--------------	-------------

ⁱ 證據等級 I：證據來自至少一項大型隨機對照試驗(低偏差風險)或執行良好的隨機對照試驗之統合分析(無異質性)；證據等級 II：小型或大型但有偏差風險的隨機對照試驗或被證明有異質性的統合分析；證據等級 III：前瞻性世代研究；證據等級 IV：回溯性世代研究或病例對照研究；證據等級 V：無對照組的研究、病例報告或專家意見。建議等級 A：強力的證據支持有實質的臨床效益，強烈推薦；建議等級 B：強力或中等證據支持療效，但臨床效益有限，一般推薦；建議等級 C：支持療效的證據不足或益處未超過風險或劣處(如不良事件或費用)，選擇性建議。

<ul style="list-style-type: none"> • 診斷到開始治療期間<1 年 • KPS<80% • 血清 LDH>1.5 倍正常值上限 • 校正後血鈣值大於正常值上限 • 血紅素低於正常值下限 	<ul style="list-style-type: none"> • 診斷到開始全身性治療期間<1 年 • KPS<80% • 血紅素低於正常值下限(12 g/dL) • 血鈣大於正常值上限(10.2 mg/dL) • 嗜中性球大於正常值上限($7.0 \times 10^9/L$) • 血小板大於正常值上限(400,000/L)
預後風險組別 (根據上述預後因子進行分組)	
<ul style="list-style-type: none"> • 低風險組別：無任何預後因子 • 中度風險組別：1 或 2 個預後因子 • 重度風險組別：3 個以上預後因子 	

Karnofsky performance status, KPS; lactate dehydrogenase, LDH

表四、NCCN 指引晚期或復發腎細胞癌(亮細胞組織)之第一線治療建議^j

低風險	偏好療程 <ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>axitinib, pembrolizumab</u> (category 1) • 合併 <u>cabozantinib, nivolumab</u> (category 1) • 合併 <u>lenvatinib, pembrolizumab</u> (category 1)
	其他建議療程 <ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>axitinib, avelumab</u> • Cabozantinib (category 2B) • 合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> • Pazopanib • Sunitinib
	特定情況下使用 <ul style="list-style-type: none"> • 主動式監視(active surveillance) • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2 (category 2B)
中/高風險	偏好療程 <ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>axitinib, pembrolizumab</u> (category 1) • 合併 <u>cabozantinib, nivolumab</u> (category 1) • 合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> (category 1) • 合併 <u>lenvatinib, pembrolizumab</u> (category 1) • Cabozantinib
	其他建議療程 <ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>axitinib, avelumab</u> • Pazopanib

^j Category 1：基於高等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的；Category 2A：基於較低等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的（沒有特別標示的建議皆為 category 2A）；Category 3：基於任何證據等級，NCCN 大部分不同意此介入是合適的。

	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib
	特定情況下使用 <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2 (category 3) • Temsirolimus (category 3)

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 ipilimumab 是單株抗體，可以與 CTLA-4 結合，阻斷 CTLA-4 與配體 CD80/CD86 的交互作用。目前已知阻斷 CTLA-4 可增強 T 細胞的活化及增生，包含腫瘤浸潤 T 作用細胞的活化和增生。抑制 CTLA-4 訊號傳遞也會降低調節性 T 細胞的功能，促使 T 細胞的反應性全面增加，包括抗腫瘤免疫反應[5]。

本次建議者建議本案藥品 ipilimumab 納入健保給付，與 nivolumab 併用於治療「中度/重度風險 (intermediate/poor-risk) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌」。合併 nivolumab, ipilimumab 於晚期腎細胞癌的建議劑量如下：nivolumab 3 mg/kg，每 3 週一次（連續靜脈輸注 30 分鐘），隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg（連續靜脈輸注 30 分鐘），併用治療完成 4 次劑量後，接著以單一藥物給藥（nivolumab 3 mg/kg，每 2 週一次），直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止[5]。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，分項說明如後。

(一) WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[6]，本案藥品 ipilimumab 之 ATC 分類碼為「L01FX04」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「L01FX」(其他單株抗體及抗體藥物複合體)之藥品尚有 edrecolomab、gemtuzumab ozogamicin、catumaxomab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、mogamulizumab、olaratumab、bermekimab、tafasitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sacituzumab govitecan 及 amivantamab。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

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[7]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前五碼同為 L01FX 之 17 項藥品成分，其中並無於我國核可用於腎細胞癌者。其次，以「腎細胞癌」作為適應症關鍵字進行搜尋，除本案藥品 ipilimumab 外，共查獲 sunitinib、pazopanib、lenvatinib、cabozantinib、sorafenib、axitinib、temsirrolimus、everolimus、nivolumab、avelumab 與 pembrolizumab 等 11 項藥品成分於我國核可用於腎細胞癌。

(三) 衛生福利部中央健保署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

於健保用藥品項查詢網頁以及衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第八節 免疫製劑》與《第九節 抗腫瘤藥物》內容[8]，逐一查詢前述於我國核可用於腎細胞癌的藥品成分，其中已收載為健保給付藥品用於治療腎細胞癌者包括 sunitinib、pazopanib、cabozantinib、sorafenib、axitinib、temsirrolimus、everolimus、nivolumab 等 8 項，並額外查獲 interferon alpha-2a 及 aldesleukin 等 2 項給付用於晚期腎細胞癌之藥品成分^k，各項藥品之給付規定詳如附錄一。

依據健保給付規定，axitinib 限用於接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗者，everolimus 限用於經 VEGF-targeted 療法無效者，nivolumab 限用於先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗者，故與前述藥品之臨床地位與本案藥品建議用於第一線治療不同，本報告另將健保給付可用於晚期腎細胞癌第一線治療之藥品整理於表五。

表五、健保給付用於晚期腎細胞癌第一線治療之藥品

藥品	細胞型限制	風險限制	其他限制
Sunitinib	亮細胞型	無	後線不得使用 temsirolimus
Pazopanib	亮細胞型	無	後線不得使用 temsirolimus
Cabozantinib	無	中/重度風險	後線不得使用 temsirolimus
Temsirolimus	無	高風險	後線不得使用 TKI
Sorafenib	無	無	須符合 cytokine 禁忌症者， 後線不得使用 temsirolimus
Interferon alpha-2a	無	無	無
Aldesleukin	無	無	無

(四) 具有相近治療地位之藥品

依據 NCCN 與 ESMO 腎細胞癌治療指引，針對具有中度或重度風險之晚期腎細胞癌，同時獲兩份指引建議列為首選治療者，除本案藥品合併 ipilimumab、nivolumab 之外，尚包含合併 cabozantinib、nivolumab、合併 lenvatinib、

^k 此兩項藥品成分目前已無我國藥品許可證，可能透過專案進口方式供給。

pembrolizumab、合併 axitinib, pembrolizumab 等含有免疫檢查點抑制劑之治療組合；此外，cabozantinib 單獨使用也為 NCCN 指引首選治療之一 (category 2A)，但於 ESMO 指引建議對免疫檢查點抑制劑有禁忌症或無法取得時才建議使用 cabozantinib。另外，經 NCCN 指引列為其他建議療程以及 ESMO 指引建議用於對免疫檢查點抑制劑有禁忌症或無法取得時之藥品尚包含 sunitinib 以及 pazopanib。

綜合治療指引建議及我國健保藥品收載現況，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位且具健保給付之藥品包括表五臚列之 7 項藥品成分，並進一步彙整相關藥品資訊於表六，其中以臨床指引列為建議選項之 sunitinib、pazopanib 及 cabozantinib 為主要參考。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品(擷取晚期腎細胞癌相關內容)

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 (詳如附錄一)
L01FX04 ipilimumab (本案藥品)	併用 nivolumab 適用於中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 晚期腎細胞癌 (RCC) 病人的第一線治療。	注射液劑	5 mg/mL	健保收載中
L01FF01 Nivolumab (與本案藥品併用)	腎細胞癌： (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。 (2) 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險 (intermediate/poor-risk) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 (3) 併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。	注射液劑	10 mg/mL	限用於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之成人患者。
L03AB04	(現無藥品許可證)	注射	6.000	限使用於晚期不能手術切

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 (詳如附錄一)
Interferon alpha-2a		劑	MIU/ML	除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type)。
L03AC01 Aldesleukin	(現無藥品許可證)	凍晶 注射 劑	18.000 MIU/ML	限轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌病患使用。
L01EG01 Temsirrolimus	治療晚期腎細胞癌； 患者需具有下列六個 風險因子中至少三個 以上因子：(1)距離初 次診斷出腎細胞癌之 時間未達一年、 (2)Karnofsky Performance scale (KPS)介於 60 至 70 之 間、(3)血色素低於正 常值、(4)矯正後血鈣 值超過 10mg/dl、(5) 乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase) 超過 1.5 倍正常值上限、(6) 超過一個以上的器官 有轉移病灶。	注射 劑	25 mg/mL	(1) 治療不限細胞型的高 風險晚期腎細胞癌。 (2) 需具有下列六個風險 因子中至少 3 個以上因 子： I. 距離初次診斷出腎細 胞癌之時間未達一年 II. Karnofsky Performance scale 介於 60 至 70 之間 III. 血色素低於正常值 12gm/dL IV. 矯正後血鈣值超過 10mg/dL V. 乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase) 超過 1.5 倍正常值上限 VI. 超過一個以上的器官 有轉移病灶。 (3) 無效後則不給付其他 酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。
L01EX02 Sorafenib	晚期腎細胞癌(RCC) 且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失 敗，或不適合以上兩 種藥物治療之病患。	膜衣 錠	200 mg	晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或 不適合以上兩種藥物治療 之病患。 不適合以上兩種藥物治療 之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符 合之禁忌症及檢附相關證

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 (詳如附錄一)
				明。 無效後則不給付 temsirolimus。
L01EX07 Cabozantinib	腎細胞癌：單一療法 適用於： (1) 未曾接受治療的 中度/重度風險晚 期腎細胞癌病人。 (2) 先前經抗血管新 生療法治療的晚 期腎細胞癌病人。 本品與 nivolumab 合 併療法適用於未曾接 受治療的晚期腎細胞 癌病人。	膜衣 錠	20/40/ 60 mg	限用於： (1) 未曾接受過治療的 <u>中 度/重度風險</u> 晚期腎細 胞癌病人。無效後則不 給付 temsirolimus。 (2) 先前經抗血管新生療 法治療無效的晚期腎 細胞癌病人。
L01EX01 Sunitinib	適用於治療晚期或轉 移性腎細胞癌[病理上 為亮細胞癌]*	膠囊 劑	12.5/25/ 37.5/50 mg	可用於第一線治療晚期或 轉移性腎細胞癌，即病理 上為亮細胞癌。無效後則 不給付 temsirolimus。
L01EX03 Pazopanib	晚期腎細胞癌之第一 線治療，或用於已接 受過細胞激素治療失 敗之晚期腎細胞癌患 者	膜衣 錠	200 mg	可用於第一線治療晚期或 轉移性腎細胞癌，即病理 上為亮細胞癌。無效後則 不給付 temsirolimus。

* 僅有研發廠牌 Sutent 之 12.5 mg 品項無亮細胞癌之限制。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	經 2018 年 7 月及 2018 年 11 月兩次會議審議。
NICE (英國)	於 2019 年 5 月及 2022 年 3 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2019 年 6 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2022 年 5 月 31 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

於 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字 ipilimumab，查獲一份與本案藥品相關之評估報告於 2018 年 11 月公告[9]。

1. 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 用於中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 晚期腎細胞癌病人，病人的預後風險是基於 IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)標準評估，且須符合下列條件：

- 成本效果改善至可接受的範圍內。
- 病人應在轉移性疾病階段未曾接受治療，且具有良好的體能狀態。
- 治療應繼續至疾病惡化或出現不可接受的毒性為止。

2. 建議給付理由

pERC 建議給付合併 nivolumab, ipilimumab，是因為對於合併 nivolumab, ipilimumab 相較於 sunitinib 的淨臨床效益有信心，基於合併 nivolumab, ipilimumab 在統計上顯著和臨床上有意義的改善整體存活期(overall survival)和客觀反應率(objective response rate)。此外，相較於 sunitinib，合併 nivolumab, ipilimumab 有可處理的毒性反應。pERC 總結合併 nivolumab, ipilimumab 與病人價值(patient values)一致，基於此治療組合提供整體存活期的改善，亦提供病人另一種有效和可耐受的治療選項。

然而，在廠商提出的價格下，合併 nivolumab, ipilimumab 相較於 sunitinib 不具成本效果。

3. 參考品

- (1) Sunitinib 及 pazopanib 為第一線的標準治療選擇。
- (2) Temsirolimus 雖為高風險病人可接受的第一線治療選擇，但鮮少使用。

4. 相對療效及安全性

- (1) 委員會參酌的證據資料為 CheckMate214 試驗。
- (2) 雖然 CheckMate214 試驗僅針對 nivolumab, ipilimumab 與 sunitinib 進行比較，但委員會認為 sunitinib 的療效及安全性結果可外推於 pazopanib。
- (3) 雖然 CheckMate214 試驗僅納入亮細胞癌病人，但委員會聽聞臨床指導小組(Clinical Guidance Panel)意見指出非亮細胞癌病人的處置方式與亮細胞癌相同，因此同意 CheckMate214 試驗結果可外推於非亮細胞癌病人。
- (4) 委員會認為 CheckMate214 試驗結果未顯示療效因病人 PD-L1 表現量而有不同，故同意不將伴隨式檢測 PD-L1 表現量作為給付條件。

5. 其他臨床議題

- (1) 在病人第一線使用 nivolumab, ipilimumab 治療出現疾病惡化後，現無臨床試驗證據支持後線治療選擇的理想次序，但委員會指出病人不太可能再接受另一項免疫治療，較可能會選擇標靶治療或參與臨床試驗。
- (2) 對於目前正在接受 sunitinib 或 pazopanib 做為第一線治療但尚未出現疾病惡化的病人，委員會同意在醫師與病人討論後，可自行選擇維持原來治療方式，或者轉換為接受 nivolumab, ipilimumab 治療。

(二) PBAC (澳洲)

在 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 ipilimumab，查獲兩份與本案藥品相關之評估報告於 2018 年 7 月與同年 11 月公告[10, 11]，摘述重點訊息於後。

1. 給付建議

在簽訂特殊價格協議^l及風險分攤協議^m之下，PBAC 建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為中度/重度風險(intermediate/poor risk)第四期亮細胞型腎細胞癌病人的第一線治療；詳細建議給付條件如後。

(1) Ipilimumab 及 nivolumab 的誘導治療

- A. 病人必須符合國際轉移性腎細胞癌資料庫聯盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)中度/重度風險族群標準，且
- B. 病人的 WHO 體能狀態必須在 2 分以下，且
- C. Ipilimumab 必須與 nivolumab 成為治療組合，作為此疾病的誘導治療，且
- D. 此治療組合必須做為此疾病的第一線治療。

(2) Nivolumab 的續用治療

- A. 病人之前必須接受最多 4 劑 nivolumab 和 ipilimumab 合併治療，作為此疾病的誘導治療，且
- B. Nivolumab 必須作為單一治療用於此疾病，且
- C. 以此項藥物治療此疾病時，病人不得出現疾病進展。

2. 建議給付理由

於首次審議時，PBAC 認為臨床非常需要有效的晚期腎細胞癌一線治療，尤其是對於沒有健保給付藥品可用的重度風險(poor prognostic risk)病人族群。PBAC 同意對於某些病人，相較於 sunitinib，合併 ipilimumab, nivolumab 提供了顯著的療效改善；然而，廠商的經濟模型高估了合併 ipilimumab, nivolumab 的存活及生活品質效益，導致遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)具有不確定性且是不可接受地高。此外，PBAC 建議需要降價才能使估計的 ICER 達到可接受的範圍。

於再次審議時，PBAC 認為廠商再次送件中修訂的經濟模型參數、使用量預估(utilisation estimates)及風險分攤協議有助於解決對於先前送件的許多疑慮。而雖然廠商於再次送件時已提出降價，PBAC 仍建議需要再降價，並認為 nivolumab 降價將比 ipilimumab 降價更能確保 ICER 達到可接受的範圍，因 nivolumab 在臨床上的使用時間預期長於臨床試驗所報告的ⁿ。

^l Ipilimumab 及 nivolumab 皆在原有的有效價格(effective price)之下，再提供額外折扣。

^m 若超過預估的使用量(estimated utilisation)，將按協定比例返還款。

ⁿ 在臨床試驗中，於使用合併 ipilimumab, nivolumab 誘導治療期間，若病人出現不良事件須停用 ipilimumab 及 nivolumab 治療，而在臨床實務中，病人可能仍持續接受 nivolumab 單一治療。

3. 參考品

- (1) PBAC 同意 sunitinib 為適合的主要參考品；儘管澳洲並未給付 sunitinib 用於重度風險的病人，但臨床上重度風險的病人目前接受的治療仍為 sunitinib (或 pazopanib^o)。
- (2) PBAC 指出重度風險的病人使用 sunitinib 及 pazopanib 的療效很可能是有限的，也可能伴隨顯著的毒性。

4. 相對療效及安全性

- (1) 委員會參酌的證據資料為 CheckMate214 試驗。
- (2) 基於在 CheckMate214 試驗中觀察到的統計上顯著整體存活期改善的證據支持，委員會認為廠商提出合併 ipilimumab, nivolumab 在臨床療效上優於 sunitinib 的宣稱是適當的，但考量到數據仍不成熟，難以量化益處的幅度。
- (3) 雖然兩種治療方式的安全性資料不同，接受免疫治療的病人可能部分會遭受到嚴重的毒性，而部分病人未經歷不良事件；接受 sunitinib 治療的病人則大部分可能都有一些低嚴重度的不良事件發生；但基於 CheckMate214 試驗報告合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 sunitinib 組有較高的嚴重不良事件發生率、較多病人因不良事件終止治療，亦有較高的免疫相關不良事件(肺炎、腎炎、肝炎及結腸炎)發生率，委員會仍認為合併 ipilimumab, nivolumab 與 sunitinib 相比，在安全性上有較差的表現。
- (4) 此外，委員會認為 CheckMate214 試驗族群的健康狀態可能較給付後的實際用藥族群為佳，故可能高估給付後可獲得的相對效益。

5. 其他委員會討論議題

- (1) PBAC 指出，當給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於一線治療，治療流程將發生變化，許多病人將於第二線接受 TKI 治療(而不是第一線)。不過，PBAC 認為，在開始接受 axitinib、cabozantinib、sorafenib、everolimus 和 nivolumab 單一治療之前，仍應要求病人先前接受過 TKI 治療。
- (2) PBAC 認為在第一線接受合併 ipilimumab, nivolumab (或其他 PD-1 或 PD-L1 抑制劑)治療的病人不應在後續治療中再接受 nivolumab 單一治療，因為尚未有證據被提供以支持此種使用的療效。PBAC 指出，這將需要對現行的後線 nivolumab 單一治療給付條件進行修訂。
- (3) 若給付合併 ipilimumab, nivolumab 於第一線，預期 nivolumab 於第二線的使用將會明顯降低；預期未來於第二線使用 nivolumab 的病人可能會是在合併 ipilimumab, nivolumab 給付前已接受第一線治療者、對 ipilimumab 治療具有禁忌症者，以及 IMDC 預後風險為良好(favorable)的病人。

^o Pazopanib 的給付是基於與 sunitinib 相比的最小成本分析結果。

- (4) 對於位處偏鄉及私立的醫院來說，處置合併 ipilimumab, nivolumab 治療所伴隨的不良事件可能是具有挑戰的；委員會認為有需要增進這些院所取得免疫調節救援治療的可近性；舉例來說，infliximab 用於治療引發的結腸炎並未獲得健保給付，亦非醫院常備藥品。

(三) NICE (英國)

在 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字 ipilimumab，查獲一份與本案藥品相關之評估報告於 2022 年 3 月公告[12]^P，摘述重點內容如後。

1. 給付建議

在廠商依商業協議提供藥價折扣之下，NICE 建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為基於 IMDC 標準評估為中度/重度風險(intermediate/poor risk)之晚期腎細胞癌成年病人的第一線治療。

2. 建議給付理由

- (1) 此份報告為根據癌症給付基金(Cancer Drugs Fund, CDF)近用管理協議(managed access agreement)所蒐集之額外資料證據進行再評估，主要為 CheckMate214 試驗更新的療效分析結果，以及利用 SACT 資料組(Systemic Anti-cancer Therapy dataset)所蒐集的英國 CDF 使用數據。
- (2) 中度/重度風險晚期腎細胞癌病人的第一線治療選擇包括 sunitinib、pazopanib、cabozantinib 或 tivozanib；因 cabozantinib 及 tivozanib 於原始評議時並非標準治療選擇，故未被列為比較品。
- (3) 更新的臨床試驗證據顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 可改善病人的整體存活期；而 sunitinib 及 pazopanib 被認為具有相似的療效，因此委員會認為毋須進一步執行與 pazopanib 的間接比較分析。
- (4) 合併 ipilimumab, nivolumab 最有可能的成本效果估計值落在 NICE 通常認為可接受的範圍內，因此建議可常規給付合併 ipilimumab, nivolumab 的使用。

3. 參考品

相關的比較品為 sunitinib 及 pazopanib；但若常規給付合併 ipilimumab, nivolumab，有可能造成治療路徑的線別調整 (potential shifting of lines of

^P 本案相關的最初始科技評議指引(TA581)於 2019 年 5 月公告[13]，當時建議以癌症藥品基金給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為 IMDC 中度/重度風險(intermediate/poor risk)晚期腎細胞癌病人的第一線治療，主因為 CheckMate214 試驗數據尚不成熟，使得合併 ipilimumab, nivolumab 治療的長期效益具不確定性，成本效果估計值未達 NICE 認為可常規給付的標準。

treatment in the treatment pathway)⁹。

4. 相對療效及安全性

- (1) 委員會參酌的主要證據資料為 CheckMate214 試驗，於原始評議時取得追蹤至少 30 個月的數據(擷取至 2018 年 8 月)，於此次更新評議時則有追蹤至少 60 個月的數據(擷取至 2021 年 2 月)；於兩個分析時間點，兩組間的整體存活期風險比(hazard ratio)並未有明顯改變(0.66 [95% CI 0.54 to 0.80]及 0.68 [95% CI 0.58 to 0.81])，仍顯示合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 sunitinib 組更具臨床療效。
- (2) SACT 資料組另提供自 2019 年 8 月至 2020 年 11 月間，共計 814 位病人透過 CDF 使用合併 ipilimumab, nivolumab 治療的數據(追蹤中位數 10.8 個月，範圍 5 至 24.7 個月)作為補充證據資料；委員會指出若將此結果與 CheckMate214 試驗逕行相比(naïve comparison)，可見 SACT 資料組病人接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療的存活期較臨床試驗差，而這可能導因於兩邊病人特性的差異，特別是 SACT 資料組重度風險病人佔比較高(35% vs. 21%)。雖然委員會認為 SACT 資料組的病人特性分布較能反映英國臨床實務中接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療的病人情形，但由於 SACT 資料組缺乏比較性證據，委員會仍以 CheckMate214 試驗為主要證據資料。
- (3) 臨床專家指出在他們的經驗裡，合併 ipilimumab, nivolumab 治療的耐受良好，相較於酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)有較受偏好的安全性資料；委員會提出合併 ipilimumab, nivolumab 伴隨著一些罕見但可能嚴重的免疫相關不良事件，而臨床專家認為他們有經驗辨識和處理那些嚴重不良事件，因此委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 治療相較於 TKI 是耐受良好的。

5. 其他委員會討論議題

- (1) 委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 在重度風險病人的相對效益可能高於中度風險病人，而這可能代表重度風險病人對 sunitinib 的反應較差，並非對合併 ipilimumab, nivolumab 治療的反應特別好；然而，在此次更新評議時，廠商並未提交依預後風險進行的次族群分析數據。
- (2) 臨床專家指出 CheckMate214 試驗的一項事後分析結果顯示肉瘤樣腫瘤(sarcomatoid disease)病人接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療相較於 sunitinib 可能特別具有效益，因肉瘤樣組織型態有較高的腫瘤突變負擔(tumour mutational burden)，可能自免疫治療中獲得較大的效益。

⁹ 依據 SACT 資料組的數據，第一線接受 sunitinib 治療的病人，常使用 nivolumab 或 cabozantinib 作為接續治療；而第一線接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療的病人，接續最常使用 cabozantinib，另也有選擇 sunitinib、tivozanib、合併 lencatinib, everolimus 者。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

在 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字 ipilimumab，查獲一份與本案藥品相關之評估報告於 2019 年 6 月公告[14]，摘述重點內容如後。

SMC 建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 做為中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 晚期腎細胞癌成年病人的第一線治療。建議給付的理由為 CheckMate214 試驗結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 可顯著延長病人的整體存活期，且病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 改善了合併 ipilimumab, nivolumab 治療的成本效果。

2. 電子資料庫相關文獻

(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：中度/重度風險之先前未曾接受治療的 晚期腎細胞癌的晚期腎細胞癌成人病人 排除條件：非亮細胞癌
Intervention	ipilimumab 併用 nivolumab
Comparator	不設限，但以我國健保給付藥品 sunitinib、 pazopanib、cabozantinib 為主
Outcome	相對療效、健康相關生活品質及相對安全性
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析 (meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized

	controlled trial)
--	-------------------

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 8 月 3 日，以 (ipilimumab AND nivolumab AND renal cell carcinoma) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 126 筆資料，於 Embase 共尋獲得 490 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 237 筆試驗資料；經排除重複文獻，再逐筆檢視標題與摘要篩選，排除不符合本案評估主題者後，本報告初步納入 42 筆系統性文獻回顧暨統合分析及 62 筆隨機對照試驗類型文獻資料(含研討會海報或摘要)。

在初步納入的 62 筆隨機對照試驗類型文獻資料中，本報告進一步排除第 I 期試驗 CheckMate 016、第 II 期試驗 CheckMate 800 及第 II 期試驗 PRISM 等旨在比較合併 ipilimumab, nivolumab 以不同劑量或療程給藥的研究，另外亦排除第 IIIb 期試驗 CA209-8Y8 及第 IIIb/IV 期非比較性試驗 CheckMate 920，前者旨在比較合併 ipilimumab, nivolumab 與單用 nivolumab，比較品非本案關注者，後者則探討合併 ipilimumab, nivolumab 用於具非活動性腦轉移、Karnofsky 體能狀態介於 50 至 60%或非亮細胞型等常被臨床試驗排除的病人，僅有單組結果且研究族群與本案相關性低；最終本報告所納入的文獻資料全數來自第 III 期樞紐試驗 CheckMate 214，其中經排除 3 筆試驗登錄紀錄、3 筆未報告試驗結果及 3 筆探討不良事件相關費用之文獻資料後，共納入 41 筆文獻資料，包含 11 筆期刊文獻 [15-25]及 30 筆研討會海報或摘要[26-55]，本報告將擇取重點摘述於後，並參考歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)審查報告[56]補充相關數據。

在初步納入的 42 筆系統性文獻回顧暨統合分析中，本報告進一步排除 3 筆已另發表結果於期刊之研討會摘要，8 筆僅以樞紐試驗 CheckMate 214 為本案藥品相對療效及安全性資訊之研究(無進行間接比較分析)，21 筆治療組合未包含本次療效參考品之研究(係針對含免疫檢查點抑制劑之治療組合進行間接比較)^r；而在剩餘的 10 筆資料中，其中 8 筆未針對中度及重度風險病人族群進行探討[57-63]，故最終本報告共納入 2 筆系統性文獻回顧暨統合分析[64, 65]進行重點摘述。

【隨機分派臨床試驗類文獻】

■ CheckMate 214 試驗

^r 如本案藥品組合 nivolumab, ipilimumab，以及免疫檢查點抑制劑併用 TKI 之組合(如合併 pembrolizumab, axitinib、合併 nivolumab, cabozantinib、合併 avelumab, axitinib)之比較。

A. 研究方法

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> • 開放式作業、隨機分派(1:1)、活性藥品對照、第3期試驗 • 隨機分派分層因子包括 IMDC 風險分類(低風險[0 個風險因子] vs. 中度風險[1 或 2 個] vs. 重度風險[3 至 6 個])*，以及地理區域(美國 vs. 加拿大和歐洲 vs. 其他地區)。
研究族群	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡 18 歲以上 • 經組織學確認為亮細胞型腎細胞癌 • 於晚期(不適用於治癒性手術或放射線治療)或轉移性疾病階段 • 先前未曾接受全身性治療 • Karnofsky 體能狀態分數$\geq 70\%$[§] • 排除具有中樞神經系統轉移、自體免疫疾病，或於隨機分派前 14 天內曾使用糖皮質類固醇或免疫抑制劑全身性治療
試驗組 (合併 <u>nivolumab,</u> <u>ipilimumab</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • 以靜脈持續輸注每公斤 3 毫克的 nivolumab，和靜脈持續輸注每公斤 1 毫克的 ipilimumab，每 3 週一次，共 4 劑(誘導期)，接續每 2 週給予每公斤 3 毫克的 nivolumab 單一治療(維持期)，直至出現疾病惡化或無法接受的毒性。 • 病人如果在誘導期出現需要停藥的治療相關不良事件，則必須同時停用 nivolumab 和 ipilimumab，不能繼續使用 nivolumab 維持治療。
對照組 (Sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib 以 50 mg 的劑量口服給藥，每天一次，持續 4 週，接續停藥 2 週，每 6 週為一個週期；治療持續至出現疾病惡化或無法接受的毒性。
研究指標	<ul style="list-style-type: none"> • 共同主要療效指標為中度及重度風險病人的 OS，以及經獨立審查委員會評估的 ORR 及 PFS • 次要療效指標為治療意向族群的 OS、PFS 及 ORR • 探索性療效指標為低風險病人的 OS、PFS 及 ORR，中度及重度風險病人依 PD-L1 表現量分析療效結果 • 病人通報結果為探索性指標，於中度及重度風險病人以 FKSI-19 測量腎癌相關症狀[†]、以 FACT-G 測量健康相關生活品質[¶]、以 EQ-5D-3L 測量整體健康狀態[#] • 安全性指標於所有接受治療的病人分析
統計分析 與其他資 訊	<ul style="list-style-type: none"> • 共同主要療效指標分配的 alpha 值分別為 ORR 0.001、PFS 0.009、OS 0.04；而 OS 預設有 2 次期中分析及 1 次最終分析，於第一次期中分析時的 alpha 值為 0.002。 • 於第一次期中分析時(2017 年 8 月擷取資料)達到主要療效指標(OS)後，試驗計畫書於 2017 年 11 月變更，值得注意之處包括允許中度及重度風險病人自 sunitinib 組轉換組別至合併

	<p><u>ipilimumab, nivolumab</u> 組接受治療；允許合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組病人在接受治療 2 年後選擇停藥^s，即便未出現疾病惡化或無法接受的毒性；允許 nivolumab 維持治療期的給藥劑量可依體重給藥 3 mg/kg 每兩週一次，或固定劑量給藥 240 mg 每兩週一次(後續再變更為允許 480 mg 每四週一次)。</p>
--	--

縮寫：IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; OS, overall survival (整體存活期); ORR, objective response rate (客觀反應率); PFS, progression-free survival (無惡化存活期); FKSI-19, Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy–General; EQ-5D-3L, EuroQol five dimensional three level.

* 風險因子包括初診斷到隨機分派期間<1 年、Karnofsky 體能狀態分數<70%、血紅素低於正常值下限、校正後血鈣大於 10 mg/dL、嗜中性球大於正常值上限、血小板大於正常值上限。

§ Karnofsky 體能狀態分數介於 0 至 100 分，分數愈低，失能程度愈高。

|| FKSI-19 問卷包含 19 個項目(如缺乏活力、疲勞、咳嗽、呼吸短促、疼痛、噁心等)；分數由 0 至 76 分，分數愈高，症狀愈少。

¶ FACT-G 問卷包含 27 個項目，可歸於 4 個面向包含身體良好(physical wellbeing)、社會及家庭良好(social and family wellbeing)、情緒良好(emotional wellbeing)、功能良好(functional wellbeing)；分數由 0 至 108 分，分數愈高，健康相關生活品質愈佳。

EQ-5D-3L 問卷包含 5 個面向(行動力[mobility]、自我照護[self-care]、日常活動[usual activities]、疼痛及不適[pain and discomfort]、憂鬱及焦慮[depression and anxiety])，以及 1 個視覺類比尺度(visual analogue rating scale, VAS)；前述 5 個面向的測量分數將運用英國民眾的偏好權重轉換為 1 個效用值(utility index)，VAS 數值由 0 至 100，utility index 數值由 0 至 1，皆以分數愈高，代表整體健康狀態愈好。

B. 病人基期資料

於 2014 年 10 月至 2016 年 2 月期間，共有 1,096 位病人接受隨機分派，其中 77% (847 位)為中度或重度風險病人，於合併 ipilimumab, nivolumab 組及 sunitinib 組分別有 425 位及 422 位病人。由於本案藥品組合之許可適應症僅核准於中度或重度風險病人，本報告於後將針對此病人族群數據進行摘述。

於中度及重度風險病人族群中，兩組病人基期特性相似，年齡中位數為 61 歲，逾七成為男性，亞裔族群共 77 位(9.1%)；中度風險病人約佔八成，PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 者佔 25%，分別有 12%病人曾接受放射線治療及 78%病人曾接受腎切除術。

^s 依最新分析數據(資料擷取於 2021 年 2 月，追蹤時間中位數為 67.7 個月)[19]，合併 ipilimumab, nivolumab 組接受治療的病人中，有 75%在治療大約 22 個月時停藥，與計劃書修訂後允許病人在治療兩年後選擇停藥一致。

C. 療效分析結果

(a) 中度及重度風險病人族群

於2017年8月(追蹤時間中位數為25.2個月)進行預定的第一次期中分析[15]，此時達到其中兩個共同主要療效指標，合併 ipilimumab, nivolumab 組與 sunitinib 組的組間差異在 OS 及 ORR 達統計顯著，兩組 OS 中位數分別為尚未達到及 26.0 個月(HR 0.63, 99.8% CI 0.44 to 0.89; $p < 0.001$)，ORR 分別為 42% 及 27% ($p < 0.001$)；而在 PFS 方面，雖有偏好合併 ipilimumab, nivolumab 組的傾向(中位數分別為 11.6 個月及 8.4 個月，HR 0.82, 99.1% CI 0.64 to 1.05; $P = 0.03$)，但兩組間差異未達統計顯著(alpha level 0.009)。

此試驗後續接連有延長追蹤時間的數據發表[16-19]，本報告所查獲的最新數據為在 2022 年 5 月發表於期刊 *Cancer* 之追蹤至少 5 年時間(中位數為 67.7 個月)的結果[19]，合併 ipilimumab, nivolumab 組仍持續呈現優於 sunitinib 組的 OS 及 ORR 結果；此時，合併 ipilimumab, nivolumab 組及 sunitinib 組分別有 53% 及 65% 病人接受後續全身性治療，其中合併 ipilimumab, nivolumab 組最常接受的藥品為血管新生抑制劑如 sunitinib (25%)、pazopanib (19%) 及 axitinib (19%)，而 sunitinib 組則為免疫檢查點抑制劑 nivolumab (38%)，接續為血管新生抑制劑 axitinib (26%) 及 cabozantinib (16%)。詳細相對療效結果彙整如表七。

表七 中/重度風險病人之相對療效結果彙整

分組	主要分析數據[15]		最新分析數據[19]	
	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)
資料擷取日	2017 年 8 月		2021 年 2 月	
追蹤時間中位數	25.2 個月		67.7 個月	
共同主要療效指標：整體存活期(alpha level 0.04，第一次期中[主要]分析為 0.002)				
中位數	尚未達到	26.0 個月	47.0 個月	26.6 個月
HR (信賴區間)	0.63 99.8% CI 0.44 to 0.89; $P < 0.001$		0.68 95% CI 0.58 to 0.81; $P < 0.001$ (descriptive)	
第 12 個月估計值	80%	72%	-	-
第 18 個月估計值	75%	60%	-	-
第 24 個月估計值[18]	-	-	66%	52%
第 30 個月估計值[17]	-	-	60%	47%
第 42 個月估計值[17]	-	-	52%	39%

分組	主要分析數據[15]		最新分析數據[19]	
	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)
第 48 個月估計值[18]	-	-	50%	36%
第 60 個月估計值	-	-	43%	31%
共同主要療效指標：客觀反應率(alpha level 0.001)				
ORR	42%	27%	42%	27%
	P<0.001		P<0.0001 (descriptive)	
Complete response	9%	1%	11%	2%
Partial response	32%	25%	31%	25%
反應持續持間中位數	尚未達到	18.2 個月	尚未達到	19.7 個月
共同主要療效指標：無惡化存活期(alpha level 0.009)				
中位數	11.6 個月	8.4 個月	11.6 個月	8.3 個月
HR (信賴區間)	0.82 99.1% CI 0.64 to 1.05; P=0.03 (未達統計顯著)		0.73 95% CI 0.61 to 0.87; P=0.0004 (descriptive)	
第 12 個月估計值	49.6%	42.6%	-	-
第 24 個月估計值[18]	-	-	36%	25%
第 30 個月估計值[17]	-	-	35%	20%
第 42 個月估計值[17]	-	-	33%	16%
第 48 個月估計值[18]	-	-	33%	12%
第 60 個月估計值	-	-	31%	11%

(b) 中度及重度風險病人族群之次族群分析

針對 OS 及 ORR 指標，依年齡、性別、地區、IMDC 風險分類、曾否接受腎切除術、PD-L1 表現量等病人特性進行次族群分析，其結果皆呈現偏好合併 ipilimumab, nivolumab 組的傾向[15]。

本報告於後分別針對 PD-L1 表現量、具肉瘤樣特徵(sarcomatoid features)病人及日本病人族群，摘述進一步的次族群分析結果。

I. 依病人 PD-L1 表現量[15]

依病人 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 或 $< 1\%$ 分析的結果於表八，無論 PD-L1 表現量，皆可觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 組的相對效益，而此效益的幅度在 PD-L1 $\geq 1\%$ 病人族群較為明顯[15]。

表八 中/重度風險病人依 PD-L1 表現之次族群分析結果(追蹤中位數 25.2 個月)

分組		PD-L1 \geq 1%		PD-L1<1%	
		合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (425 人)	Sunitinib (422 人)
OS	中位數	尚未達到	19.6 個月	尚未達到	尚未達到
	HR (信賴區間)	0.45 (95% CI 0.29 to 0.71)		0.73 (95% CI 0.56 to 0.96)	
	第 12 個月估計值	86%	66%	80%	75%
	第 18 個月估計值	81%	53%	74%	64%
ORR		58%	22%	37%	28%
PFS	中位數	22.8 個月	5.9 個月	11.0 個月	10.4 個月
	HR (信賴區間)	0.46 (95% CI 0.31 to 0.67)		1.00 (95% CI 0.80 to 1.26)	

II. 具肉瘤樣特徵(sarcomatoid features)病人[20, 44]

基於 ESMO 指引對於肉瘤樣腎臟腫瘤病人，強烈建議使用免疫檢查點抑制劑治療優於血管新生抑制劑的意見[3]；本報告於此摘述 1 篇針對 CheckMate 214 試驗所納入具有肉瘤樣特徵病人進行事後探索性分析(post-hoc exploratory analysis)的期刊文獻結果[20]；共有 145 位經由中央獨立審查留存的腫瘤組織或經地方病理報告指出具有肉瘤樣特徵的病人^t，其中為中度或重度風險者共計 139 位病人，於合併 ipilimumab, nivolumab 組及 sunitinib 組分別有 74 位及 65 位，兩組病人的基期特徵相似；於 2019 年 8 月(追蹤時間中位數為 47.7 個月)的分析結果顯示，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 sunitinib 組於 OS、PFS 及 ORR 皆有明顯較為優異的表現，詳如表九所示^u；在安全性方面，具有肉瘤樣特徵的中度及重度風險病人表現與整體試驗族群相似。

在具有肉瘤樣特徵的中度及重度風險病人中，有 96%病人可測量 PD-L1 表現量，其中 52%病人 PD-L1 \geq 1%^v；而在此群病人中進一步依 PD-L1 表現分析的結果顯示，無論 PD-L1 表現量，皆可觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 組的相對效益，而此效益的幅度在 PD-L1 \geq 1%及 PD-L1<1%病人族群中趨於相似(相對於在中度及重度風險病人族群中依 PD-L1 表現量分析之結果而言)，詳如表九。

^t CheckMate 214 試驗計劃書並未預先要求報告病人是否具有肉瘤樣特徵。

^u 參考其他文獻資料[66]，其他免疫檢查點 PD-1/PD-L1 抑制劑組合療法亦顯示對於具有肉瘤樣特徵的晚期腎細胞癌病人之優異療效。

^v 值得注意的是，此明顯高於 PD-L1 \geq 1%病人在整體中度及重度風險病人中族群的佔比(25%)。

表九 中/重度風險病人之具肉瘤樣特徵次族群分析結果(追蹤中位數 47.7 個月)^w

分組	具有肉瘤樣特徵病人		具有肉瘤樣特徵 且 PD-L1 ≥ 1% 病人		具有肉瘤樣特徵 且 PD-L1 < 1% 病人	
	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (74 人)	Sunitinib (65 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (36 人)	Sunitinib (33 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (35 人)	Sunitinib (29 人)
OS	尚未達到	14.2	尚未達到	20.9	40.4	13.8
中位數 (月)	HR 0.45 (95% CI 0.3 to 0.7)		HR 0.42 (95% CI 0.20 to 0.91)		HR 0.38 (95% CI 0.20 to 0.71)	
ORR	61%	23%	69%	24%	54%	21%
CR	19%	3%	22%	3%	17%	3%
PFS	26.5	5.1	尚未達到	4.4	10.9	5.1
中位數 (月)	HR 0.54 (95% CI 0.3 to 0.9)		HR 0.31 (95% CI 0.16 to 0.62)		HR 0.65 (95% CI 0.34 to 1.23)	

III. 日本病人族群[21]

在亞洲病人數據方面，本報告查獲 1 篇針對 CheckMate 214 試驗所納入的 72 位日本病人族群進行分析的期刊文獻[21]，其中為中度或重度風險者共計 60 位病人^x，於合併 ipilimumab, nivolumab 組及 sunitinib 組分別有 31 位及 29 位，兩組病人的基期特徵有些不同，包括合併 ipilimumab, nivolumab 組病人有較高的疾病負擔(具兩處以上病灶 77% vs 62%)、較多重度風險病人(19% vs 7%)、較多具臟器轉移病人(肝臟 13% vs 7%，肺臟 71% vs 66%)。

於 2017 年 8 月(追蹤時間中位數為 32.4 個月)的分析結果顯示，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 sunitinib 組於 OS 及研究者評估之 ORR 同樣有較佳的趨勢，兩組的 OS 中位數分別為尚未達到及 33.4 個月(HR 0.56, 95% CI 0.19 to 1.59)，研究者評估之 ORR 分別為 39% 及 31%，而在研究者評估之 PFS 則有傾向於 sunitinib 組的趨勢(中位數 12.5 個月 vs 15.2 個月, HR 1.17, 95% CI 0.62 to 2.2)；安全性方面，日本病人表現與整體試驗族群相似。在解讀時須留意日本本次族群的人數少，且合併 ipilimumab, nivolumab 組病人的基期特徵顯示有較差的預後，可能導致日本病人族群的相對療效分析結果與整體試驗族群的差異。

D. 病人通報結果

^w 另有 1 篇研討會摘要報告追蹤至少 5 年時的結果[44]，基於其數據與追蹤中位數 47.7 個月時大致相似，本報告所呈現者為期刊文獻發表之數據。

^x CheckMate 214 試驗所納入的中度及重度風險病人中，共有 77 位亞裔病人，而在此之中，60 位為日本病人。

病人通報結果為 CheckMate 214 試驗的探索性指標，本報告於此摘述 1 篇期刊文獻的分析結果[22]；於中度及重度風險病人，兩組病人於基期表現相似，大致呈現腎癌相關症狀少(FKSI-19 約 60 分)、健康相關生活品質良好(FACT-G 約 81 分)且整體健康狀態良好(EQ-5D-3L VAS 約 70 分，utility index 約 0.77)。

以擷取於 2017 年 8 月(追蹤時間中位數為 32.4 個月)的資料進行分析，至試驗第 103 週，合併 ipilimumab, nivolumab 組於治療後各量表測量分數皆與基期相當或高於基期(改善)，且在數值上亦高於 sunitinib 組，兩組間 FKSI-19 及 FACT-G 分數變化量達到統計顯著差異；在解讀上須留意前述結果受限於開放式作業設計對於主觀測量指標可能導致的偏差，及兩組變化量差異是否具有臨床顯著性仍有待釐清，但由前述結果可保守推論合併 ipilimumab, nivolumab 組未對病人健康相關生活品質帶來不良影響。

E. 安全性分析結果

於 2017 年 8 月(追蹤時間中位數為 25.2 個月)[15]，於所有接受治療的病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組和 sunitinib 組通報治療相關不良事件的比例相近(93% vs 97%)，而第三或四級治療相關不良事件於合併 ipilimumab, nivolumab 組的比例較低(46% vs 63%)，合併 ipilimumab, nivolumab 組常見的第三或四級治療相關不良事件為脂肪酶升高(10% vs 7%)、腹瀉(4% vs 5%)及疲勞(4% vs 9%)，而 sunitinib 組常見則為高血壓(<1% vs 16%)、手足症候群(0% vs 9%)及疲勞(4% vs 9%)；不過，合併 ipilimumab, nivolumab 組有較高比例病人因不良事件終止治療(22% vs 12%)，大部分發生於誘導期(合併 ipilimumab, nivolumab)治療完成後，此結果可能反映計畫書不允許病人於誘導期發生須終止治療的不良事件時，再持續以 nivolumab 單一藥品治療。此外，合併 ipilimumab, nivolumab 組有 80% 病人發生治療相關之潛在免疫媒介不良事件，有 28% 病人接受 prednisone 每日 40 mg 或等當量糖皮質類固醇處置。

於 2021 年 2 月(追蹤時間中位數為 67.7 個月)[19]，整體治療相關不良事件發生率與先前報告一致，未報告新的安全性訊息。詳細相對安全性結果如表十。

表十 所有接受治療的病人之相對安全性結果彙整

分組	主要分析數據		最新分析數據	
	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (547 人)	Sunitinib (535 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (547 人)	Sunitinib (535 人)
資料擷取日	2017 年 8 月		2021 年 2 月	
追蹤時間中位數	25.2 個月		67.7 個月	

分組	主要分析數據		最新分析數據	
	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (547 人)	Sunitinib (535 人)	合併 <u>ipilimumab,</u> <u>nivolumab</u> (547 人)	Sunitinib (535 人)
治療期間中位數	7.9 個月	7.8 個月	7.9 個月	7.8 個月
治療相關不良事件發生率				
任何等級事件	93%	97%	94%	98%
第三或四級事件	46%	63%	48%	64%
導致終止治療事件	22%	12%	23%	13%
死亡事件	1.5% (8 人)	0.4% (4 人)	8 人	5 人*
治療相關之潛在免疫媒介不良事件 [§]				
任何事件	80%	-	-	-
皮膚事件	49%	57%	51%	58%
內分泌事件	33%	31%	33%	31%
胃腸道事件	28%	52%	30%	53%
肝臟事件	19%	14%	20%	15%
腎臟事件	9%	9%	10%	9%
肺臟事件	6%	-	7%	<1%
使用高劑量類固醇	28%	-	30%	-

* 1 件歸於 sunitinib 組的死亡事件發生於轉換至合併 ipilimumab, nivolumab 組治療之後。

§ 定義為可能由免疫媒介，與非免疫治療藥品所導致的不良事件不同，需要免疫抑制劑處置，且及早識別和處置可能減輕嚴重毒性的發生。

|| ≥40 mg prednisone daily or equivalent

【系統性文獻回顧暨統合分析類文獻】

由 Hahn 等人於 2019 年[65]及 Cao 等人於 2020 年[64]分別發表的系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究，皆針對晚期腎細胞癌之第一線治療選擇，包括標靶治療(如本案所關注之 sunitinib、pazopanib、cabozantinib)、含免疫檢查點抑制劑之組合治療(如本案藥品合併 ipilimumab, nivolumab)等，依據病人預後風險的不同，分別呈現各治療選擇於 OS、PFS 及不良事件發生率等指標為最佳選擇的機率排序結果。

Hahn 等人於 2019 年研究共納入 12 項隨機對照試驗，Cao 等人於 2020 年研究則納入 15 項隨機對照試驗；整體來說兩篇研究結果是相似的，針對中度及重度風險病人族群，在 OS 方面，相較於 sunitinib，具統計顯著較佳結果的治療選擇包括合併 nivolumab, ipilimumab 及合併 pembrolizumab, axitinib，其中以合併

pembrolizumab, axitinib 為最佳治療的機率最高(SUCRA>90%)^y；在 PFS 方面，相較於 sunitinib，具統計顯著較佳結果的治療選擇包括 cabozantinib、合併 pembrolizumab, axitinib、合併 avelumab, axitinib、合併 nivolumab, ipilimumab，其中合併 pembrolizumab, axitinib 為最佳治療的機率最高(SUCRA 於兩篇研究中別為 77%及>90%)，cabozantinib 及合併 avelumab, axitinib 則為次佳的治療選擇；在安全性方面，僅有針對治療意向族群(intention to treat population)進行分析，結果顯示本案所關注的各治療組合之間未見統計上顯著差異。

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供 4 篇 CheckMate 214 試驗相關發表文獻作為本案藥品療效評估之參考依據，分別為 CheckMate 214 試驗之主要分析文獻 1 篇[15]及更新分析文獻 3 篇[16-18]；基於前述文獻資料皆已囊括於本報告經系統性文獻回顧所尋獲之文獻中，相關重點並已摘述於「電子資料庫相關文獻」章節中，於此不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議本案藥品 ipilimumab 納入健保給付，與 nivolumab 併用於治療「中度/重度風險 (intermediate/poor-risk) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌」。

經查詢我國藥品許可適應症及健保收載現況後，目前我國獲健保給付可用於晚期腎細胞癌第一線治療之藥品包括 interferon alpha-2a、aldesleukin、sunitinib、pazopanib、cabozantinib、sorafenib (須符合 cytokine 禁忌症者)及 temsirolimus (限高風險)；其中，本案藥品與 sunitinib 具直接比較試驗(CheckMate 214)。

經進一步參考 NCCN 及 ESMO 治療指引建議，目前指引建議列為首選治療者皆為含免疫檢查點抑制劑之組合治療，除本案藥品合併 ipilimumab, nivolumab 之外，尚包含合併 cabozantinib, nivolumab、合併 lenvatinib, pembrolizumab、合併 axitinib, pembrolizumab 等 (category 1)；而在目前健保給付之藥品中，cabozantinib 單獨使用也為 NCCN 指引首選治療之一 (category 2A)，sunitinib 以及 pazopanib 則為其他建議療程，而 ESMO 指引建議血管新生抑制劑如

^y Surface under the cumulative ranking curve：為顯示藥品排名於不同名次之累積機率圖曲線下面積，面積越大，代表為排名越前面越具優勢之藥品。

cabozantinib、sunitinib 及 pazopanib 用於病人對免疫檢查點抑制劑有禁忌症或無法取得時。

綜上所述，本報告認為本案藥品之療效參考品主要可為 cabozantinib、sunitinib 及 pazopanib，其中可考慮以具直接比較試驗之 sunitinib 及獲指引列為偏好治療之一的 cabozantinib 為主要參考。

(二)主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 於 2018 年底至 2019 年中陸續建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 做為中度/重度風險(intermediate/poor risk)晚期腎細胞癌病人的第一線治療，於後彙整各組織之給付決策重點。

1. 進行評議之比較品皆為 sunitinib 及/或 pazopanib，皆以 CheckMate214 試驗為主要證據資料，同意合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sunitinib 可帶來整體存活期效益，但皆須透過給付協議改善成本效果。
2. 在給付條件方面，皆採用 IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)標準評估病人的預後風險，其中，澳洲 PBAC 僅建議給付於亮細胞型病人。
3. 英國於 2022 年 3 月公告再評估結果，根據癌症給付基金(Cancer Drugs Fund, CDF)近用管理協議(managed access agreement)所蒐集之額外資料證據，建議可以相同給付範圍轉為常規給付。

(三)相對療效及安全性

1. 直接比較試驗：與 sunitinib 相比

主要證據資料來自開放式作業的第三期隨機對照試驗 CheckMate-214，其旨在探討合併 ipilimumab, nivolumab 及 sunitinib 用於晚期腎細胞癌成人病人作為第一線治療的相對療效及安全性，受試族群限為亮細胞癌且 Karnofsky 體能狀態 $\geq 70\%$ (相當於 ECOG 0 或 1 分)；共 1,096 位受試者接受隨機分派，共同主要療效指標為其中 847 位中度或重度風險病人的整體存活期(OS)，以及經獨立審查評估的無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

(1) 相對療效

於中度或重度風險病人中，在追蹤時間中位數為 25.2 個月時，合併 ipilimumab, nivolumab 組與 sunitinib 組的組間差異在 OS 及 ORR 達統計顯著，兩

組 OS 中位數分別為尚未達到及 26.0 個月(HR 0.63, 99.8% CI 0.44 to 0.89; $p < 0.001$), ORR 分別為 42%及 27% ($p < 0.001$); 而在 PFS 方面, 雖有偏好合併 ipilimumab, nivolumab 組的傾向(中位數分別為 11.6 個月及 8.4 個月, HR 0.82, 99.1% CI 0.64 to 1.05; $P = 0.03$), 但兩組間差異未達統計顯著。於目前查獲的最新數據中(追蹤中位數 47.7 個月), 合併 ipilimumab, nivolumab 組仍持續呈現優於 sunitinib 組的 OS 及 ORR 結果。相關數據詳如內文表七。

於中度或重度風險病人之次族群分析中, 無論病人 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 或 $< 1\%$, 皆可觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 組的相對效益, 而此效益的幅度在 PD-L1 $\geq 1\%$ 病人族群較為明顯, 相關數據詳如內文表八; 另值得注意的是, 在具有肉瘤樣特徵的病人中, 合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 sunitinib 組於 OS、PFS 及 ORR 皆有明顯較為優異的表現, 相關數據詳如內文表九, 而此病人族群 PD-L1 $\geq 1\%$ 的比例亦較高(52% vs 於整體中度或重度風險病人佔 25%), 且參考其他文獻資料[66], 其他免疫檢查點 PD-1/PD-L1 抑制劑組合療法亦顯示對於具有肉瘤樣特徵的晚期腎細胞癌病人之優異療效。

(2) 病人通報結果

於中度及重度風險病人以 FKSI-19 測量腎癌相關症狀、以 FACT-G 測量健康相關生活品質、以 EQ-5D-3L 測量整體健康狀態, 結果大致顯示合併 ipilimumab, nivolumab 組於治療後的各量表測量分數皆與基期相當或高於基期(改善), 且在數值上亦高於 sunitinib 組, 惟兩組間差異是否具臨床意義仍待驗證, 且開放式作業的設計可能造成偏誤, 宜保守解讀。

(3) 相對安全性

於治療意向族群中, 合併 ipilimumab, nivolumab 組發生第三或四級不良事件的比例低於 sunitinib 組(46% vs 63%), 但因治療相關不良事件終止治療的比例較高(22% vs 12%)。合併 ipilimumab, nivolumab 組約有 80% 病人發生治療相關之潛在免疫媒介不良事件, 有 28% 病人接受 prednisone 每日 40 mg 或等當量糖皮質類固醇處置; 相關數據詳如內文表十。

2. 間接比較研究：與其他藥品相比

本報告於電子資料庫尋獲 2 篇針對晚期腎細胞癌第一線治療依據病人預後風險進行相對療效及安全性探討的網絡統合分析, 其分析結果依各治療選擇於 OS、PFS 及不良事件發生率等指標為最佳選擇的機率排序; 結果顯示在 OS 方面, 相較於 sunitinib, 具統計顯著較佳結果的治療選擇包括合併 nivolumab, ipilimumab 及合併 pembrolizumab, axitinib, 其中以合併 pembrolizumab, axitinib 為最佳治療的機率最高; 在 PFS 方面, 相較於 sunitinib, 具統計顯著較佳結果的

治療選擇包括 cabozantinib、合併 pembrolizumab, axitinib、合併 avelumab, axitinib、合併 nivolumab, ipilimumab，其中合併 pembrolizumab, axitinib 為最佳治療的機率最高，cabozantinib 及合併 avelumab, axitinib 則為次佳的治療選擇；在安全性方面，僅有針對治療意向族群(intention to treat population)進行分析，結果顯示本案所關注的各治療選項之間未見統計上顯著差異。

另參考主要醫療科技評估組織報告，以了解各組織對於合併 nivolumab, ipilimumab 與我國健保給付之其他藥品如 pazopanib 及 cabozantinib 相對療效及安全性的評估意見：

- (1) Pazopanib：各組織同意 pazopanib 的療效及安全性與 sunitinib 相當。
- (2) Cabozantinib：澳洲 PBAC 在審議 cabozantinib 給付時[67]，曾就廠商提交的合併 nivolumab, ipilimumab 與 cabozantinib 之間接比較分析進行討論；PBAC 認為 OS 為兩者療效比較時較具意義的指標，並認為 cabozantinib 的 OS 可能劣於合併 nivolumab, ipilimumab；而在安全性方面，PBAC 認為接受免疫治療的病人可能部分會遭受到嚴重的毒性，而部分病人未經歷不良事件；接受 TK 的病人則大部分可能都有一些低嚴重度的不良事件發生。

(四)醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

1. 加拿大 CADTH 接獲 1 個病友團體(Kidney Cancer Canada)提供意見，其指出病人期待新治療選擇可有較少的副作用、可延緩疾病惡化並改善存活。少數病人具有 nivolumab, ipilimumab 的使用經驗，其意見指出治療相關副作用不多或耐受良好。
2. 澳洲 PBAC 所接獲的消費者意見(Consumer Comments)描述了合併 ipilimumab, nivolumab 治療的益處，包括提升部分病人的生活品質、相較部分化學治療有較少的不良事件發生、具有延長整體存活期的可能性，以及重度風險病人缺乏替代治療選擇。此外，亦有意見指出若無健保給付，合併 ipilimumab, nivolumab 的費用缺乏可負擔性(lack of affordability)。
3. 英國 NICE 在評估報告中提及，病友意見指出現有標準治療選擇為 TKI，可能造成如疲勞、手足症候群(hand and foot syndrome)及慢性腹瀉等不良反應，對病人生活品質造成顯著影響，因此病人樂見有新的治療選擇出現。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者申請以ipilimumab併用nivolumab（以下簡稱ipilimumab, nivolumab），用於治療中度/重度風險（intermediate/poor risk）先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌（clear cell renal carcinoma）之病人，並提供1份國內藥物經濟學研究，相關內容及結果摘要如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者針對本品適應症提出一份成本效果分析（Cost-effectiveness analysis, CEA）及成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA），目標族群為 18 歲以上先前未曾接受治療之進展（無法以曾根治性手術或放射治療）或轉移期（AJCC 第 IV 期）的 RCC 病人（病理上為亮細胞癌），並須符國際轉移性腎癌資料協會（International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC）^a標準為中度至重度風險（intermediate to poor risk）的條件。模型採用分割存活模型（partitioned-survival model, PSM），包含疾病無惡化期(progression free, PF)、疾病惡化期(progressed, PD)以及死亡等 3 個階段；PFS 和 PD 又根據中斷治療時間（time to treatment discontinuation, TTD）分成有治療期（on-treatment）和無治療期（off-treatment）。

建議者設定比較策略包括 sunitinib、pazopanib 或 temsirolimus 等 3 種標靶藥品，本品與比較品間根據 CheckMate 214 試驗及 Bayesian 網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）進行直接與間接比較，間接比較中 OS 和 PFS 的相對療效部分以風險比值（hazard ratio, HR）呈現，並就現有數據分別進行外推。模型評估期間為 40 年、循環週期為 1 週，並對成本和結果進行 3%的折現。經濟評估以遞增成本效果比值（Incremental cost-utility ratio, ICUR）來呈現分析結果，建議者並針對第一線治療後接續可能的治療進行設定，包括第二線及第三線部分，該設定主要用於後續治療藥品成本的推估。藥品線別與治療比例如後表。

第一線治療	第二線治療			第三線治療
	cabozantinib	axitinib	everolimus	nivolumab
<u>ipilimumab, nivolumab</u>	0%	0%	0%	0%

^a IMDC 的預後風險評估因素包括診斷到開始全身性治療期間<1 年、Karnofsky performance status <80%、血紅素低於正常值下限（12g/dL）、血鈣值大於正常值上限（10.2 mg/dL）、嗜中性球大於正常值上限（ $7.0 \times 10^9/L$ ）及血小板大於正常值上限（400,000/L）等 6 項；評估標準分為無任何風險（favourable、0 項）、中度風險（intermediate、1-2 項）及高度風險（poor、3 項以上）。

sunitinib	約 21%	約 38%	約 41%	約 65%
pazopanib	約 33%	0%	約 67%	約 65%
temsirolimus	0%	0%	0%	0%

經濟分析結果顯示，相較於 sunitinib、pazopanib 或 temsirolimus，本品可分別增加 1.38、0.76 或 1.34 個生命年 (Life years, LYs)，或增加 1.39、0.86 或 1.35 個經生活品質校正生命年 (Quality adjusted life years, QALYs)。相較於上述 3 種比較品，本品的 ICUR 值分別約新台幣 104 萬元/QALY gained、新台幣 162 萬元/QALY gained 或新台幣 117 萬元/QALY gained。建議者設定願付值 (Willingness to pay, WTP) 的閾值(threshold)為新台幣 168 萬元/QALY(國內 2 倍人均 GDP)，認為與現行台灣第一線標靶藥品相較，本品具有其成本效益。

建議者決定性敏感度分析結果顯示，對 ICER 值影響較大的因子包括比較組 PD 病人接受後續治療比例、後續治療藥品的平均 PFS、後續治療藥品的最長治療月數，比較組 OS 的 HR 等。機率敏感度分析顯示，在閾值設定為 2 倍人均 GDP 下，相較於 sunitinib、pazopanib 或 temsirolimus，ipilimumab, nivolumab 具成本效益的機率分別為 90%、50%或 40%，相關結果摘要如後表。

比較品	基礎分析 (新台幣)	主要影響因子高低值結果* (新台幣)	具成本效益的 機率
sunitinib	104 萬元/QALY gained	90 萬元至 120 萬元/QALY gained	90%
pazopanib	162 萬元/QALY gained	82 萬元至-572 萬元/QALY gained	50%
temsirolimus	117 萬元/QALY gained	65 萬元至 554 萬元/QALY gained	40%

*主要影響的因子，於 sunitinib 組為 sunitinib 之 PD 病人接受後續治療比例，於 pazopanib 組為 OS 的 HR (若將 HR 設定低於 0.70-0.71，則 ipilimumab, nivolumab 的成本較高但效用較低，因此 ICUR 呈現負值)，於 temsirolimus 組為 OS 的 HR。

2. 查驗中心評論

建議者所提出之國內藥物經濟學研究，比較策略設定為 sunitinib、pazopanib、temsirolimus，然而健保自 2021 年 12 月開始給付 cabozantinib 用於 RCC 第一線治療，考量臨床指引建議及 cabozantinib 過去使用情形，本報告認為 cabozantinib 亦為合適的比較策略。

該研究以 OS 及 PFS 作為療效參數指標，並根據 CheckMate 214 試驗與 Bayesian NMA，提供相關療效長期外推的結果。本報告認為建議者選擇外推的參數模式應屬合理，但外推 40 年的期間可能過長，且試驗中 ipilimumab, nivolumab 組有超過一半病人後續接受免疫或標靶治療，與現行健保給付規範不

符，故引用試驗中 ipilimumab, nivolumab 組的 OS 能否反映我國情境具不確定性；另外，建議者雖陳述 CheckMate 214 試驗包含部分亞洲族群，但未提出相關資料，因此相關結果是否適用於台灣具有不確定性。在效用值部分，建議者採用 CheckMate 214 試驗中韓國次族群的 EQ-5D 資料，並參考英國研究針對 RCC 病人的 AE 所進行的校用值研究，設定負校用值(disutility)的估算，本報告認為該篇研究族群主要為白人(96%)，於反應國情部分亦有不確定性。

在成本估算部分，模型中設定 ipilimumab 藥價與建議 ipilimumab 的健保支付價不同，部分健保藥品與公告之健保支付價略有落差，本報告考量相關健保藥價更新有時間差部分，且差異不大，對最後結果應該影響不大；惟建議者在後續治療費用部分，採用各個藥品臨床試驗之 PFS 平均數推估後續治療的療程費用，考量 PFS 平均數高於 PFS 中位數許多，且比較策略後線治療的 nivolumab 治療天數我國實際使用情形不符，可能有高估比較策略後續治療藥費之疑慮。

整體而言，建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究主題及設計皆符合其申請主張，建議者之研究架構完整，詳細說明參數假設及資料來源，並提供Excel 檔案以供驗證，整體資料尚稱充分。然建議者未針對種族特異性提供詳細說明，且試驗中的整體存活期能否反映我國健保給付情境仍有不確定性；另外，未有本品相較於cabozantinib的成本效益結果供參考，而國內尚未有成本效益閾值的設定，本品與其他比較品具成本效益的結果須保守看待。

(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 2018 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月及 2018 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 5 月及 2022 年 3 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2019 年 5 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	4 篇。

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) [9]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於2018年11月公告相關評估報告，建議收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於國際轉移性腎癌資料協會 (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC) 標準為中度或重度風險 (intermediate or poor risk) 之晚期腎細胞癌 (renal-cell carcinoma, RCC) 病人的治療，惟成本效益須改善至可接受的程度；CADTH 設定病人條件必須為先前未曾接受過治療的轉移期腎細胞癌、身體狀況良好的病人，並持續治療直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交一份 ipilimumab, nivolumab 與 sunitinib 相較的成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，模型採用分割存活模型 (partitioned-survival model, PSM)，包含疾病無惡化期 (progression free, PF)、疾病惡化期 (progression disease, PD) 及死亡等3個階段；研究採用加拿大健康照護付費者觀點，評估期間為15年。模型中臨床效益及安全性參數來自第三期床試驗 CheckMate 214 的結果，包括整體存活 (overall survival, OS)、無惡化存活 (progression free survival, PFS)、停止治療時間 (time to discontinuation, TTD)、疾病進展時間 (time to progress)、效用值 (utilities)、副作用頻率；藥費或健康照護費用來自 IMS/Brogan Delta PA、安大略省藥物福利 (Ontario Drug Benefit, ODB) 清單或文獻。

臨床專家小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 認為目前第一線的標準治療為 sunitinib 及 pazopanib，而 temsirolimus 也是重度風險的第一線治療選項，但由於 temsirolimus 在加拿大未被經常使用，因此 CGP 認為 sunitinib 可做為比較品的代表。經濟專家小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 考量廠商經濟模型有以下幾點限制：

- (1) 於治療族群的治療期間採用 TTD 曲線，而非 PFS 曲線，影響到與治療相關的成本，是造成遞增成本效用比值 (Incremental cost-utility ratio, ICUR) 敏感的原因。
- (2) CGP 同意在免疫療法 (immunotherapies) 的分子機轉下，病人接受治療的益處可能持續至疾病惡化後，因此病人獲得惡化後的益處可能是合理的。
- (3) 模型根據 CheckMate 214 試驗的 25.2 個月追蹤資料，並外推治療效益至 15 年的評估期間，但基於 OS 中位數尚未達最終 OS 截止日期，假設治療效益達 15 年可能具有不確定性。

- (4) 廠商並未提供納入健康狀態成本的進一步詳細資料，儘管實質上ipilimumab, nivolumab較sunitinib的單位成本較高，但EGP觀察到兩組治療族群的藥物管理（drug administration）及藥物監測（drug monitoring）的成本結果相近，廠商也未說明導致成本相近的理由；但整體來說，不同健康狀態及監測成本對於ICUR值的影響較小。

EGP針對以下幾項參數進行重新分析：

- (1) 後續治療的分布：廠商假設接受sunitinib治療的病人有18%會後續治療，CGP認為不太可能以sunitinib再次治療，因此EGP假設第一線以sunitinib治療後，後續不會再以sunitinib後續治療。
- (2) 截斷治療效益：廠商假設ipilimumab, nivolumab的效益會持續15年，CGP則認為會衰減，因此EGP假設ipilimumab, nivolumab的治療效益會降低直到5年試驗結束。
- (3) 治療成本：廠商基礎值採用TTD曲線來決定治療期間（與治療成本有關），如此假設的理由是因為CheckMate 214試驗中病人在疾病惡化前就停止治療，導致平均TTD低於平均PFS；若採用PFS，則ICUR值會顯著增加。雖然在CheckMate 214試驗中，允許病人在固體腫瘤反應評估標準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）評估為惡化時治療，CGP也注意到TTD短於PFS可能與輸注反應導致治療中斷有關。整體來說，由於決定治療期間具有不確定性，EGP採用PFS作為治療成本上限值的估算。
- (4) 效用值：相關數值來自CheckMate 214試驗，其中皆為進展或轉移性的癌症病人，然而效用值看起來較一般族群高；另外，廠商的經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years, QALY）只有呈現描述性結果，且看起來也較其他類似族群的研究結果高。EGP根據廠商情境分析，效用值改採用sunitinib用於轉移性RCC的NICE送件資料。

EGP重新分析後，推估ICUR值在加幣116,539元/QALY gained至加幣255,796元/QALY gained之間，而重新分析的區間落差反應出ICUR值具有不確定性，EGP認為ICUR值可能會比較接近高推估值，結果如下表。

重新分析說明	ΔC	ΔE	ICUR
基礎值（廠商推估的最佳值）	\$148,320	1.287	\$115,266
sunitinib治療組後續沒有以sunitinib後續治療	\$149,283	1.281	\$116,539
截斷治療效益從24個月開始衰減至60個月	\$112,071	0.732	\$153,006
採用PFS作為2組治療組的治療期間	\$213,532	1.288	\$165,820
效用值採用NICE的sunitinib送件評估資料（PF為0.77、PD為0.72）	\$147,331	1.169	\$126,081
以上參數的最佳估計	\$171,992	0.672	\$255,796

註： ΔC 表示ipilimumab, nivolumab與sunitinib治療比較的額外費用 (extra cost)、 ΔE 代表額外臨床效益 (extra clinical effect)。

2. PBAC (澳洲) [10, 11]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2018 年 7 月及 2018 年 11 月公告相關評估報告，最後建議收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於 IMDC 標準為中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 及 WHO 體能狀態^b (WHO performance status) 2 分以下，病理第 IV 期亮細胞變異腎細胞癌 (clear cell variant renal cell carcinoma) 病人的第一線治療。PBAC 認為廠商更新的送審資料及風險分攤協議可處理首次送件時的相關疑慮，然而 PBAC 仍建議廠商須降價使 ICER 值達到可接受的程度。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交 ipilimumab, nivolumab 與 sunitinib 相較的成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，模型採用馬可夫期望值分析 (Markov expected-value analysis)，包含疾病無惡化期 (progression free, PF)、疾病惡化期 (progression disease, PD) 及死亡等 3 個階段；轉移機率主要來自 CA209-214 試驗，包括 Kaplan-Meier (KM)、無惡化存活 (progression free survival, PFS)、整體存活 (overall survival, OS) 及停止治療時間 (time to discontinuation, TTD) 曲線，並以參數函數 (parametric functions) 進行外推。於風險分攤協議 (Risk sharing arrangement, RSA) 部份，廠商第 1 次送件為返還 100% 的超出估計費用，第 2 次除了返還 100% 的超出估計費用，並願意合併第二線藥品 nivolumab 的 RSA 部份。

廠商送件內容及 PBAC 意見如後表。

廠商第 1 次送件	PBAC 2018 年 7 月意見	PBAC 2018 年 11 月意見 (針對廠商再次送件)
假設追蹤期間 OS 或 PFS 曲線遵守比例風險原則	假設 OS 和 PFS 曲線於第某個月後會收斂較為合理	如 PBAC 要求進行處理
效用值來自 CA209-214 試驗的 EQ-5D 資料	效用值設定與一般群眾相近，且看起來高於其他文獻的結果；根據文獻假設平均效用值可能較為合理	PF 階段效用值仍依據 CA209-214 試驗； PD 階段效用值則採用後線 CA209-025 試驗進行設定 (廠商宣稱其他文獻年代過久，有適用

^b 為 0 到 5 分的評分標準，0 為活動完全正常、1 為能自由活動但僅能從事較輕工作、2 為能自由活動但無法工作、3 為日常一半時間以上臥床或坐輪椅、4 為臥床或完全失能、5 為死亡。

		性問題)
評估期間的設定	基於試驗的追蹤期較短，且外推具不確定性，建議較短的評估期間	如 PBAC 要求進行處理
根據每次輸注最大量之調劑價格 (the dispensed price for maximum amount, DPMA) 設定 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 費用	-	根據 DPMA 調降 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 費用
ICER 基礎值為澳幣 45,000 至 75,000 元/QALY gained 間	更新上述模型參數後， <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的 ICER 值若可小於澳幣 45,000 至 75,000 元/QALY gained 間，則可具成本效益	不管有無修正目前第二線藥品的使用條件，ICER 值皆為澳幣 45,000 至 75,000 元 /QALY gained 間

PBAC 對於廠商經濟模型有以下幾點考量：

- (1) 假設 5 年追蹤期間的平均 OS 或 PFS 曲線遵守比例風險 (proportional hazards) 原則具有不確定性，因為試驗中 ipilimumab, nivolumab 的 OS 中位數尚未達到。
- (2) 基於臨床試驗追蹤期短，模型所設定的評估期間於外推後具不確定性。
- (3) 效用值的設定與一般群眾相近，且高於其他文獻的研究結果可能不甚合理，如 PD 階段的效用值在整個模型評估期間不可能持續呈現高值。
- (4) 根據澳洲藥物福利計劃 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 的規定，目前 axitinib、cabozantinib、sorafenib、everolimus 及單用 nivolumab 做為第二線及後線治療的給付限制為「RECIST 評估為 PD 的病人，第一線以酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治療」，若 ipilimumab, nivolumab 被給付用於第一線，則許多病人可能接受 TKI 作為第二線治療，導致治療流程改變。因此，病人第一線接受 ipilimumab, nivolumab，則第二線及後線治療可能就不是目前 PBS 所補助的藥品，且由於已使用過免疫抑制劑藥品，也可能減少病人第三線及後線的治療選項，並影響後續治療的成本。PBAC 認為對於 axitinib、cabozantinib、sorafenib 及 everolimus 的使用條件應該修正為「RECIST 評估為 PD 的病人，先前接受 TKI 治療」。

PBAC 認為如果 axitinib、cabozantinib、sorafenib、everolimus 的使用條件改變，且單用 nivolumab 不被給付於 ipilimumab, nivolumab 之後，則 ICER 值可能在澳幣 45,000 元/QALY gained 至澳幣 75,000 元/QALY gained 間。

3. NICE (英國) [12, 13]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於2019年5月及2022年3月公告相關評估報告 (TA581及TA780)，最後建議在英國國家健康醫療服務 (National Health Service, NHS) 中收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於IMDC標準為中度或重度風險 (intermediate or poor risk) 之晚期腎細胞癌 (renal-cell carcinoma, RCC) 病人的治療，惟廠商須依商業協議 (commercial arrangement) 提供藥品。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交一份 ipilimumab, nivolumab 與 sunitinib 及 pazopanib 相較的成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA)，模型採用分割存活模型 (partitioned survival model)，包含有治療疾病無惡化期 (progression-free on treatment)、無治療疾病無惡化期 (progression-free off treatment)、有治療疾病惡化期 (post-progression on treatment)、無治療疾病惡化期 (post-progression off treatment)、臨終照護及死亡等6個階段；模型評估期間為40年、循環週期為1週。

NICE 委員會對於廠商模型的評論如下：

- (1) 廠商第1次送件模型中納入免疫效應 (immunological effect)，假設 ipilimumab, nivolumab 可使病人治癒，但委員會認為並不合適；廠商於再次送件時並未特別納入，因此，經濟模型架構符合NICE委員要求。
- (2) 存活模型中，廠商針對OS部分是採用 CheckMate 214 試驗的60個月資料，並採用 goodness-of-fit 條件以 log-normal 曲線進行外推。英國證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 基本上同意廠商的外推方法，但對於OS長期的外推結果存疑，因為大部分所獲得的LY和QALY都是來自外推期間，而且廠商情境分析顯示，不同的外推方法可能影響成本效益評估結果，導致 ICER 值增加。
- (3) 廠商假設 ipilimumab, nivolumab 較比較組的死亡率低，直到OS曲線外推至與一般族群相等，大約是從治療開始後21年。ERG參考CheckMate 214試驗中，ipilimumab, nivolumab 的死亡率在幾個時間點時反而高於sunitinib組，且臨床意見認為死亡率會隨時間降低，但CheckMate 214試驗中 ipilimumab, nivolumab 並未呈現此現象；因此，ERG根據年度風險比值認為不同治療組死亡率相等的时间大約是4.5年。另外，ERG也注意到第二線治療中因為sunitinib組有較高的比例於後線接受單用nivolumab治療，所以第二線後不同治療組的死亡率可能會相等。委員會認為試驗終點的死亡率與外推有較大的不確定性，死亡率相等的時機可能發生在廠商與ERG的假設之間，即4.5年到21年間。
- (4) 在第1次評議中，委員會認為不管病人疾病有無惡化，QALY必須反應出有治療或沒治療的狀態，因此廠商在新模型中加入PD的效用值。ERG發現新模型中是根據治療假設不同的效用值，即使停止治療仍持續整個評估期間，ERG認為這樣並不合理，因為病人接受後續治療後的效用值可能相等。因此在效

用值部分，委員會認為在整個評估期間，根據治療組別假設不同的效用值並不合適，但對於ICER值的影響較小。

- (5) 根據NICE指引，在NHS資源下具效益的ICER值為英鎊20,000元/QALY，委員會注意到 ipilimumab, nivolumab 的ICER值可能在英鎊20,000至30,000元/QALY間，但具有不確定性。委員會認為幾個未被納入的假設可能可以降低ICER值，包括參考英國整合癌症治療（Systemic Anti-Cancer Therapy Chemotherapy Dataset, SACT）資料庫提高中度風險病人的比例、調整CheckMate 214中從sunitinib至 ipilimumab, nivolumab 的交叉治療結果、移除 ipilimumab, nivolumab 後單用nivolumab治療的費用。

NICE委員會認為 ipilimumab, nivolumab 較目前NHS有給付的RCC藥品更有效，且可能的成本效益推估值落在NHS資源下可接受的範圍，因此建議給付 ipilimumab, nivolumab 用於IMDC標準下中度或重度、未曾治療過的晚期RCC。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium SMC）於2019年5月公告相關評估報告，建議蘇格蘭NHS（NHS Scotland）收載 ipilimumab 併用 nivolumab（以下簡稱 ipilimumab, nivolumab），用於中度/重度風險（intermediate/poor risk）之晚期腎細胞癌（renal-cell carcinoma, RCC）病人的治療。基於臨終條款（end of life）的考量，且廠商提供病人可進性方案（patient access scheme）可使 ipilimumab, nivolumab 具成本效益下，報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交一份 ipilimumab, nivolumab 與sunitinib及pazopanib相較的成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA），模型採用分割存活模型（partitioned survival model），包含有治療疾病無惡化期（progression-free on treatment）、無治療疾病無惡化期（progression-free off treatment）、有治療疾病惡化期（post-progression on treatment）、無治療疾病惡化期（post-progression off treatment）、臨終照護及死亡等6個階段；模型評估期間為40年、循環週期為1週。廠商分析結果如後表。

ICER	相較sunitinib	相較pazopanib
基礎值	£22,210	£21,855
敏感度分析		
OS的等比例風險假設採用相依log logistic模型擬合	£25,851	£25,418
TTD採用其他曲線擬合	£24,653	£24,279
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 具長期免疫效益的持續反應	£25,734	£25,335

者機率從50%下降至0%		
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 具長期免疫效益的持續反應者機率從50%上升至100%	£19,990	£19,668
Nivolumab的體重劑量基準從480 mg/4週改成240 mg/2週	£25,792	£25,438
治療暫停條件從5年改成3年	£19,051	£18,694
移除治療暫停條件	£23,723	£23,370
評估期間為25年，且 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 具長期免疫效益的持續反應者機率為0%	£26,647	£26,234
評估期間為25年，且OS的等比例風險假設採用相依log logistic模型擬合	£27,022	£26,570
評估期間為25年， <u>ipilimumab, nivolumab</u> 具長期免疫效益的持續反應者機率為0%，且OS的等比例風險假設採用相依log logistic模型擬合	£34,952	£34,379
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 具長期免疫效益的持續反應者機率為0%，且OS的等比例風險假設採用相依log logistic模型擬合	£33,906	£33,350
評估期間為25年，sunitinib的OS外推採用log normal 分布， <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的OS外推採用Gompertz分布	£35,293	£34,667

SMC委員會認為廠商模型的主要限制包括：

- (1) 假設模型中30.1%使用ipilimumab, nivolumab的病人可能具有持久反應，且預期壽命與一般族群相近的機率為0.5。基於OS資料尚未成熟，經濟模型假設大部分是依據專家意見，因此結果具有不確定性，儘管廠商有提供機率為0、合併其他假設的情境分析。
- (2) 評估期間設定40年對於生命末期的治療可能不切實際，儘管廠商有提供評估期間為25年、合併其他假設的情境分析；然而，介入組的存活中位數於分析時尚未達到。
- (3) 廠商外推主要是依據專家意見，而不是採用臨床結果的統計配適，可能無法量化長期結果，儘管廠商有提供其他統計配適、合併其他假設的情境分析。不過情境分析顯示使用其他外推曲線對於結果沒有太大影響。
- (4) CheckMate 214試驗未提供效用值的設定細節，且無法獲知PF和PD效用值的基本假設；不過敏感度分析顯示對於ICER沒有顯著影響。
- (5) 用於PF及PD狀態的資料來源仍較不足，但廠商重申對於該研究族群已進行全面考量。

SMC委員會認為面對高成本效益比值的治療，可使用SMC決策修正（SMC decision modifiers）條件，同意ipilimumab, nivolumab對於預期壽命有實質性的改善，並建議在蘇格蘭NHS下收載ipilimumab, nivolumab。

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	Advanced renal cell carcinoma
Intervention	Ipilimumab and nivolumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 6 月 2 日止，以“Ipilimumab and nivolumab”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查詢到 7 篇與 ipilimumab, nivolumab 相關之文獻[68-74]，內容摘錄如下表：

作者、年代	評估方法	策略	模型	觀點	評估期間	折現率	結果
Wu B. 等人、2018	CUA	IPI+NIVO、SUN	馬可夫決策分析模型，包含 PFS、PD 及死亡等 3 個階段	美國、英國及中國的付費者觀點	10 年，循環週期 1 週	針對成本及效用折現，美國為 3%、英國為 3.5%、中國為 5%	與 SUN 相較，IPI+NIVO 的 ICER 值在美國為美金 85,506 元/QALY、在英國為美金 26,499 元/QALY、在中國為美金 4,682 元/QALY；敏感度因子包括病人體重及相關藥品的藥價
Reinhorn D. 等人、2019	CUA、CEA	IPI+NIVO、SUN	馬可夫模型，包含 PFS、PD 及死亡等 3 個階段	美國付費者觀點	10 年，循環週期 1 個月	針對成本及效用折現 3%	與 SUN 相較，IPI+NIVO 的 ICER 值為美金 125,739 元/QALY，若 WTP 為美金 150,000 元/QALY，則具成本效益
Ambavane A. 等人、2020	CUA、CEA	1.第 1 線 IPI+NIVO、第 2 線 AXI、PAZ、CAB 或 LEN+EVE； 2.第 1 線 CAB、第 2 線 AXI、PAZ、NIVO 或 LEN+EVE； 3.第 1 線 SUN、第 2 線 AXI、CAB、NIVO 或 LEN+EVE； 4.第 1 線 PAZ、第 2 線 AXI、CAB、NIVO 或	離散事件模擬 (Discrete-event simulation)模型	美國第三方付費者觀點	40 年	針對成本及效用折現 3%	第 1 線為 IPI+NIVO、第 2 線為 AXI、PAZ 或 CAB 的 ICER 值分別為美金 66,357、72,927、73,237 元/QALY。若 WTP 為美金 150,000 元/QALY，整體 ICER 值為美金 16,524 至 125,860 元/QALY 間，第 1 線為 IPI+NIVO 後線接其他藥品為具成本效益的策略

作者、年代	評估方法	策略	模型	觀點	評估期間	折現率	結果
		LEN+EVE					
Su Y. 等人、2020	CUA	AVE+AXI、PEM+AXI、IPI+NIVO、ATE+BEV、	馬可夫多階段模型	美國第三方付費者觀點	循環週期 1 週		與 SUN 相較，針對 PD-L1 為陽性及陰性的病人，AVE+AXI 的 ICER 值分別為美金 406,644 及 389,229 元/QALY；PEM+AXI 的 ICER 值為美金 199,084 及 226,595 元/QALY；IPI+NIVO 的 ICER 值為美金 92,262 及 180,251 元/QALY；ATE+BEV 的 ICER 值為美金 245,355 及 500,910 元/QALY。結果顯示只有 IPI+NIVO 於 PD-L1 陽性病人的結果低於 WTP 美金 150,000 元/QALY
Watson TR. 等人、2020	CUA	IPI+NIVO、PEM+AXI	微模擬 (microsimulation) 模型	美國醫療保健部門觀點	5 年，循環週期 1 個月	針對成本及效用折現 3%	ICER 值在中重度病人為美金 172,532 元/QALY，在預後良好病人後為美金 468,682 元/QALY
Shay R. 等人、2021	CUA	IPI+NIVO、PEM+AXI、AVE+AXI	馬可夫模型，包含 PFS、PD 及死亡等 3 個階段	美國付費者觀點	10 年，循環週期 6 週	針對成本及效用折現 3%	IPI+NIVO 與 PEM+AXI 或與 AVE+AXI 比較的 ICER 值分別約美金 47,505 元/QALY 或美金 96,533 元/QALY；PEM+AXI 相較於 AVE+AXI 的 ICER 值約美金 113,016 元/QALY

註：ATE：atezolizumab；AVE：avelumab；AXI：axitinib；BEV：bevacizumab；CAB：cabozantinib；CEA：cost-effectiveness analysis；CUA：cost-utility analysis；EVE：everolimus；IPI：ipilimumab；LEN：lenvatinib；NIVO：nivolumab；PAZ：pazopanib；PEM：pembrolizumab；SUN：sunitinib；WTP：willingness-to-pay threshold

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提交 4 篇經濟評估文獻，內容同上述本報告之電子資料庫文獻搜尋結果，於此不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據2019年台灣癌症登記年報[75]，腎惡性腫瘤（ICD-10-CM：C64）新診斷個案為1,615人（男性約占68.8%），占泌尿器官惡性腫瘤（ICD-O-3：C64-C68）個案數約28.0%；以年齡中位數來看，於男性及女性分別約60歲及64歲；以年齡標準化率^o來看，於男性及女性發生率分別約6.3人/每十萬人及2.6人/每十萬人。當年死因為腎惡性腫瘤個案為599人（男性約占63.3%），以年齡中位數來看，於男性及女性分別約69歲及77歲；以年齡標準化率來看，於男性及女性死亡率分別約1.9人/每十萬人及0.9人/每十萬人。腎惡性腫瘤組織型態中以腎細胞癌最多，於男性與女性分別約占95.7%及92.7%；腎細胞癌中又以亮細胞腺癌最常見，於男性及女性分別約占腎惡性腫瘤之61.4%及55.6%。新診斷之腎惡性腫瘤個案首次療程以手術治療及標靶治療為主，分別約占80.7%及12.6%。

醫療費用部分，根據2020年全民健康保險醫療統計年報顯示[76]，因其他泌尿道之惡性腫瘤（ICD-10-CM：C64-C66、C68）的門、住診（包括急診）合計就醫人數約2.6萬人，整體醫療費用約17.0億點，醫療支出占所有腫瘤申報點數約1.8%。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查 ipilimumab（以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 L01FX04，屬「L01 ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類[6]；同屬此分類的藥品成分共有 18 項，於我國取代上市核可且尚未註銷成分共有 7 項，包括 brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、polatuzumab vedotin、amivantamab 及本品；並未尋獲與本品核准適應症相同的成分。

^o 年齡標準化率採用 2000 年世界標準人口為標準人口。

另外查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材及化粧品許可證」網頁[7]，目前於我國未註銷之適應症品項中，許可適應症用於「晚期腎細胞癌」、「先前未曾接受治療」或「第一線治療」之藥品共有 10 種品項，包括 sunitinib、pazopanib、cabozantinib、temsirrolimus、lenvatinib、axitinib、pembrolizumab、avelumab、nivolumab 及本品(參見附錄四)。除 lenvatinib、axitinib、pembrolizumab、avelumab 與本品外，其他 5 種品項皆有納入健保給付於晚期腎細胞癌的治療[8]。惟 nivolumab 目前給付於「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」的後線治療，與建議者申請本品併用 nivolumab 適用於治療「治療中度/重度風險(intermediate/poor risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人」之臨床地位並不相同；其餘 sunitinib、pazopanib、cabozantinib、temsirrolimus 等 4 種皆給付於第一線晚期腎細胞癌，故皆為可能的核價參考品。

前述藥品中，sunitinib 與本品具直接比較試驗。另外，全民健康保險法提及新藥經藥物擬訂會議審議認屬第 2A 類新藥者，核價參考品以最近五年收載之療效類似藥品為主要參考，前述 sunitinib (2009 年 2 月給付)、pazopanib (2012 年 8 月給付)、temsirrolimus (2012 年 1 月給付)、cabozantinib (2019 年 12 月給付) 中，僅 cabozantinib 為最近五年收載之藥品。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別、具直接比較試驗及最近五年收載之藥品等選取原則，本報告認為 cabozantinib 為較合適的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者建議 ipilimumab (Yervoy) 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab) 給付用於「適用於治療中度/重度風險(intermediate/poor risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌且病理為亮細胞癌的病人」的第一線治療，預計將取代目前健保給付晚期腎細胞癌的標靶藥物，包括 sunitinib、pazopanib 或 cabozantinib，並考量後續第二線、第三線的治療情形。建議者預估未來五年 (2023 年至 2027 年) ipilimumab, nivolumab 使用人數為第一年 78 人至第五年 131 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 1.98 億元至第五年 3.34 億元，對健保藥費財務影響約第一年 0.78 億元至第五年 1.33 億元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為 ipilimumab, nivolumab 將取代目前健保已給付之第一線治療藥品，包括 sunitinib、pazopanib 或 cabozantinib，臨

床地位為取代關係。另外，第一線治療藥品還包括temsirolimus，建議者認為臨床上極少使用，故不予不列入考量。

2. 目標族群

建議者以國內癌症登記年報(以下簡稱癌登)腎臟癌新發人數作為推估基礎，並參考文獻研究、臨床試驗、臨床專家意見等進行各種條件設定，包括腎細胞癌及亮細胞癌的比例、新診斷為晚期(第IV期)或隔年復發為晚期的比例、中重度病人的比例、第一線治療的比例、ECOG 0-1及符合癌症免疫療法(immuno-oncology therapy, IO)使用資格比例等。建議者預估未來五年目標族群約第一年260人至第五年290人。建議者推估流程及參數設定說明如下：

- (1) 根據癌登2014年至2019年腎臟癌發生人數，以複合成長率約3%進行2023年至2027年之人數推估。接續，參考2019年癌登設定其中腎細胞癌比例約95%、亮細胞癌比例約63%。
- (2) 參考國外文獻設定新診斷病人即為晚期(stage IV)的比例約30%，及約25%病人將於隔年復發至晚期。
- (3) 參考國外文獻設定中度及重度病人的比例約82%。
- (4) 根據臨床專家意見設定第一線接受治療比例約94%。
- (5) 根據文獻及臨床專家意見，設定符合ECOG 0-1比例約88%、符合IO使用資格(心肺與肝腎功能)比例約75%。

3. 本品使用人數

建議者考量ipilimumab, nivolumab為新的治療選擇及醫院進藥流程，設定未來五年市占率約30%至45%，預估未來五年本品使用人數為第一年78人至第五年131人。

4. 本品年度藥費

建議者根據CheckMate 214試驗ipilimumab, nivolumab的PFS中位數為11.6個月，並設定病人平均體重為60公斤，再依據ipilimumab, nivolumab的仿單用法用量及臨床試驗PFS中位數(ipilimumab 1 mg/kg/每3週一次，併用nivolumab 3 mg/kg/每3週一次，共4次劑量；完成4次療程後單用nivolumab 3 mg/kg/每2週一次，共計11.6個月)、建議支付價及nivolumab健保支付價推估ipilimumab, nivolumab平均每人每年藥費，最後根據上述使用人數預估未來五年本品年度藥費約第一年0.60億元至第五年1.02億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年1.98億元至第五年3.34億元。

5. 原情境年度藥費

除了第一線治療的藥費外，建議者也考量後續第二線及第三線治療的藥費，根據目標族群及各線別治療費用，推估未來五年原情境年度藥費約第一年3.97億元至第五年4.47億元。建議者原情境年度藥費推估流程及參數設定說明如下：

- (1) 根據第一線藥品的仿單用法用量及臨床試驗PFS中位數（sunitinib 50 mg/第1至28天/每6週一療程，共計8.4個月；pazopanib 800 mg/天，共計9.2個月；cabozantinib 60 mg/天，共計8.6個月）推估療程藥費。接續，參考市調資料設定第一線標靶藥品的使用比例，於sunitinib、pazopanib及cabozantinib分別約44%、16%及40%，以健保支付價加權推估第一線標靶治療費用平均每人每年約76萬元。
- (2) 設定第一線使用標靶治療的病人，約76%會進到第二線治療，且100%使用標靶治療。根據第二線藥品的仿單用法用量及臨床試驗PFS中位數（everolimus 10 mg/天，共計4.9個月；axitinib 5 mg/每天2次/第1至14天，之後10 mg/每天2次，共計7.7個月；sorafenib 40 mg/每天2次，共計5.96個月；cabozantinib 60 mg/天，共計7.4個月）推估療程藥費。接續，參考市調資料設定第二線標靶藥品的使用比例，於everolimus、axitinib、sorafenib及cabozantinib分別約40%、40%、0%及20%，以健保支付價加權推估第二線標靶治療費用平均每人每年約51萬元。
- (3) 設定第二線使用標靶治療的病人，約65%會進到第三線治療，且100%使用IO藥品治療。根據IO藥品的仿單用法用量及臨床試驗PFS中位數（nivolumab 3 mg/kg/每2週一次，共計4.6個月），以健保支付價加權推估第三線IO治療費用平均每人每年約77萬元。

6. 新情境年度藥費

同原情境年度費，建議者於新情境年度藥費也考量後續第二線及第三線治療。針對第一線使用標靶治療的病人，建議者推估流程及參數設定同上；針對第一線使用ipilimumab, nivolumab的病人，則設定後續不再接受任何治療，ipilimumab, nivolumab藥費推估邏輯參同上述。綜上，建議者推估未來五年新情境年度藥費（包含ipilimumab, nivolumab），約為第一年4.75億元至第五年5.80億元。

7. 財務影響

建議者認為因治療而衍生相關醫療服務費用較低，故不予以估算。根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，建議者預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年0.78億元至第五年1.33億元。

8. 敏感度分析

建議者根據目前IO給付規定，考量可能會限縮PD-L1的使用條件，根據

CheckMate 214試驗設定PD-L1 \geq 1%的病人比例約28%進行目標族群推估，假設 ipilimumab, nivolumab 未來五年市占率提升為50%至80%，並依據該族群之PFS中位數為22.8個月推估第一年及第二年之平均每人每年藥費；另外，參考取代品臨床試驗設定一線sunitinib、pazopanib及cabozantinib之PFS中位數分別約5.9個月、5.9個月及8.6個月，其餘估算邏輯同上述。

建議者情境分析結果顯示未來五年ipilimumab, nivolumab使用人數約第一年36人至第五年66人，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.94億元至第五年2.86億元，對健保藥費財務影響約第一年0.42億元至第五年1.92億元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

本報告認為本報告認為建議者的臨床地位設定合理，惟目標人數採用各種參數層層推估較具不確定性，且復發至第IV期之人數僅往前推估一年可能有低估之虞；另外，考量後線治療的費用後整體三線治療下的療程已超過一年，因此以當年度第一線的人數進行後續第二線及第三線人數及年度藥費的推估，亦具有不確定性。本報告主要改以健保資料庫進行目標族群與財務影響推估，並更新部分藥品之健保支付價。

1. 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，考量目前健保給付於的治療包括sunitinib、pazopanib、cabozantinib或temsirrolimus，根據健保資料庫分析temsirrolimus的使用人數的確較少，因此本報告認為建議者的臨床地位設定合理，ipilimumab, nivolumab於健保藥費部分將取代sunitinib、pazopanib或cabozantinib。

2. 目標族群

本報告根據 2017 年至 2021 年健保資料庫，分析符合腎臟惡性腫瘤診斷 (ICD-10-CM:C64)且使用相關健保晚期 RCC 第一線藥品 sunitinib、pazopanib、cabozantinib (於 2021 年 12 月擴增為第一線治療，相關數據暫依據月份分布平均估算) 及 temsirrolimus 的使用情形，以線性迴歸進行 2023 年至 2027 年之人數推估。考量 sunitinib、pazopanib 給付規定使用於病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma) 病人，而 temsirrolimus 使用人數較少，因此本報告人為認為相關人數即為符合晚期腎細胞癌且病理為亮細胞癌的病人的第一線治療。接續，參考建議者中度及重度風險病人比例、ECOG 比例及符合 IO 使用資格，推估未來五年目標族群為第一年 470 人至第五年 550 人。

3. 本品使用人數

本報告認為目前健保尚有可選擇的藥品，而ipilimumab, nivolumab在OS上有其效益，建議者的市占率應屬合理，因此參考建議者設定，預估未來五年ipilimumab, nivolumab使用人數為第一年140人至第五年250人。

4. 本品年度藥費

根據臨床試驗結果，本報告認為建議者設定使相關療程推估應屬合理，惟合併藥品nivolumab的健保支付價已有更新。本報告參考臨床試驗結果、仿單用法用量、本品每療程2瓶及建議支付價、nivolumab合併時每療程2瓶、nivolumab單用時每療程4瓶及更新的健保支付價，預估未來五年本品年度藥費約第一年1.11億元至第五年1.94億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年3.53億元至第五年6.19億元。

5. 原情境年度藥費

本報告參考健保資料庫分析在後續第二線及第三線治療人數部分，認為建議者設定進到第二線及第三線治療的比例可能略有高估。本報告參考健保資料庫，設定第一線使用標靶治療的病人約70%會進到第二線治療，第二線使用標靶治療的病人約40%會進到第三線治療。於各藥品藥費費用估算部分，本報告認為建議者的根據仿單用法用量及臨床試驗PFS中位數的設定合理，根據上述人數推估及相關藥品之健保支付價，預估未來五年原情境年度藥費約第一年6.28億元至第五年7.34億元。

6. 新情境年度藥費

根據現行IO給付規定「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」，本報告認為建議者設定ipilimumab, nivolumab若納入健保給付，後續沒有其他治療藥品，只有第一線以標靶治療病人可於後線繼續以標靶及IO治療的假設合理。本報告推估流程及參數設定同上述原情境年度費，推估未來五年新情境年度藥費（包含ipilimumab, nivolumab）約第一年7.93億元至第五年10.23億元。

7. 財務影響

根據臨床試驗顯示，ipilimumab, nivolumab雖然有其副作用，但都在可處理的範圍，因此本報告認為建議者不予估算其他醫療費用部分應屬合理。根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年1.65億元至第五年2.89億元。

8. 敏感度分析

本報告考量IO目前的相關給付規定，認為建議者限縮使用於PD-L1 \geq 1%病人的考量合理，參考建議者的設定進行情境分析，包含納入PD-L1 \geq 1%之病人比例、調整本品市占率及使用期間、調整其他一線治療之使用期間，結果顯示未來五年 ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年66人至第五年124人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年1.69億元至第五年5.24億元，對健保藥費財務影響約第一年0.88億元至第五年3.73億元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 於 2018 年 11 月公告之相關醫療科技評估報告，基於成本效益達須達改善至可接受的程度下，建議收載 ipilimumab, nivolumab 用於 IMDC 標準為中度或重度風險之晚期腎細胞癌病人的治療，病人條件必須為先前未曾接受過治療的轉移期腎細胞癌及身體狀況良好下。
2. PBAC 於 2018 年 7 月及 2018 年 11 月公告 2 份醫療科技評估報告，基於廠商提供特殊價格協議下，建議收載 ipilimumab, nivolumab 用於 IMDC 標準為中度/重度風險及 WHO 體能狀態 2 分以下，病理第 IV 期亮細胞變異腎細胞癌病人的第一線治療。
3. 英國 NICE 於 2019 年 5 月及 2022 年 3 月公告 2 份醫療科技評估報告，基於廠商提供商業協議下，建議收載 ipilimumab, nivolumab 用於 IMDC 標準為中度或重度風險之晚期腎細胞癌病人的治療。

(二) 財務影響

1. 建議者以國內癌登年報中腎臟癌新發人數作為推估基礎，並參考文獻研究、臨床試驗、臨床專家意見等進行各種條件設定，包括腎細胞癌及亮細胞癌的比例、新診斷為晚期(第 IV 期)或隔年復發為晚期的比例、中重度病人的比例、第一線治療的比例、ECOG 0-1 及符合 IO 使用資格比例等。建議者預估未來五年本品使用人數為第一年 80 人至第五年 130 人，本品年度藥費約第一年 0.60 億元至第五年 1.02 億元，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 1.98 億元至第五年 3.34 億元，對健保藥費財務影響約第一年 0.78 億元至第五年 1.33 億元。
2. 本報告認為建議者目標人數採用各種參數層層推估較具不確定性，且復發人數有低估之疑慮。本報告改以健保資料庫進行目標族群與財務影響推估，並更新部分藥品之健保支付價。本報告預估未來五年本品使用人數為第一年 140 人至第五年 250 人，本品年度藥費約第一年 1.11 億元至第五年 1.94 億元，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 3.53 億元至第五年 6.19 億元，對健保藥費財務影響約第一年 1.65 億元至第五年 2.89 億元。
3. 本報告考量目前 IO 有相關檢查點的給付規定，參考建議者限縮使用於 PD-L1 \geq 1%比例、該族群之 PFS 中位數及提升市占率等進行情境敏感度分析，預估未來五年本品使用人數為第一年 66 人至第五年 124 人，對健保藥費財務影響約第一年 0.88 億元至第五年 3.73 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 2023 年 5 月份藥品專家諮詢會議提案討論並訂定初核支付價。本報告依本品及併用藥品 Opdivo® (nivolumab 120mg/vial) 之初核支付價更新財務影響推估，推估未來五年(2023 至 2027 年)本品併用 Opdivo®(nivolumab 120mg/vial) 於 RCC 第一線，藥費財務影響約為第一年 1.65 億元至第五年 2.89 億元。本報告更新之推估結果彙整如後表。

項目	查驗中心推估 (2023 至 2027 年)
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	142 人至 249 人
<u>ipilimumab</u> 年度藥費	1.08 億元至 1.89 億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	3.54 億元至 6.20 億元
藥費財務影響	1.65 億元至 2.89 億元

參考資料

1. Renal Cell Carcinoma. DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma>. Published 2022. Accessed Aug 22, 2022
2. Kidney Cancer (Version 2.2023). National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>. Published 2022. Accessed Aug 22, 2022
3. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1511-1519.
4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706-720.
5. 保疾伏® OPDIVO® (nivolumab) Injection 10mg/mL 衛部菌疫輸字第 001013 號。衛生福利部食品藥物管理署。 <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001013>. Published 2022. Accessed Aug 22, 2022.
6. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Aug 22, 2022.
7. 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>. Accessed Aug 22, 2022.
8. 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. Published 2022. Accessed Aug 22, 2022.
9. pCODR Expert Review Committee (pERC) - Final Recommendation - Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_rcc_fn_re c.pdf. Published November 1, 2018. Accessed June 28, 2022.
10. Public Summary Document - NIVOLUMAB (OPDIVO®) plus IPILIMUMAB (YERVOY®) - July 2018 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/nivolumab-ipilimumab-rcc-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed June 28, 2022.
11. Public Summary Document - NIVOLUMAB (OPDIVO®) plus IPILIMUMAB (YERVOY®) - November 2018 PBAC Meeting. Australian Government

Department of Health.

<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/nivolumab-and-ipilimumab-psd-november-2018.pdf>. Published 2018.

Accessed June 28, 2022.

12. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [TA780]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta780>. Published March 24, 2022. Accessed June 28, 2022.
13. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma [TA581]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581>. Published May 15, 2019. Accessed June 28, 2022.
14. Medicines advice - nivolumab (Opdivo®) [SMC2153]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fulsubmission-smc2153/>. Published June 10, 2019. Accessed June 28, 2022.
15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England journal of medicine* 2018; 378(14): 1277-1290.
16. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(10): 1370-1385.
17. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer* 2020; 8(2).
18. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO open* 2020; 5(6): e001079.
19. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022.
20. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clinical cancer*

- research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2021; 27(1): 78-86.
21. Tomita Y, Kondo T, Kimura G, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced renal-cell carcinoma: analysis of Japanese patients in CheckMate 214 with extended follow-up. *Japanese journal of clinical oncology* 2020; 50(1): 12-19.
 22. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(2): 297-310.
 23. Regan MM, Jegede OA, Mantia CM, et al. Treatment-free Survival after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy versus Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: 42-Month Results of the CheckMate 214 Trial. *Clinical cancer research* 2021.
 24. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. First-line Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Patients Without Nephrectomy and With an Evaluable Primary Renal Tumor in the CheckMate 214 Trial. *European urology* 2022; 81(3): 266-271.
 25. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, et al. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. *European urology* 2020; 77(4): 449-453.
 26. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, et al. Characterization of the benefit-risk profile of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced renal cell carcinoma (aRCC; CheckMate 214). *Journal of clinical oncology* 2018; 36(6).
 27. Motzer RJ, Choueiri TK, McDermott DF, et al. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15).
 28. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab 1 ipilimumab (N1I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of oncology* 2017; 28: v621-v622.
 29. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. *Journal for immunotherapy of cancer* 2017; 5.
 30. Vyas C, Motzer RJ, Tannir NM, et al. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs

- sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from checkmate 214, including overall survival by subgroups. *Journal of oncology pharmacy practice* 2018; 24(5): 17-18.
31. Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of clinical oncology* 2019; 37(7S): 547.
 32. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of clinical oncology* 2020; 38(6S): 609.
 33. George S, Betts K, Yang S, et al. Nivolumab plus ipilimumab is associated with lower number needed to treat compared with sunitinib for preventing death in advanced renal cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer* 2018; 6.
 34. Cakar E, May J, Malcolm B, Gooden KM, Klijn S. PCN421 STABILITY OF LIFETIME OVERALL SURVIVAL ESTIMATES OF NIVOLUMAB+IPILIMUMAB IN FIRST-LINE ADVANCED/METASTATIC INTERMEDIATE- OR POOR-RISK RENAL CELL CARCINOMA. *Value in Health* 2019; 22: S517-S518.
 35. Qendri V, May J, Malcolm B, et al. PDG5 Updated Lifetime Survival Estimates for Nivolumab+ipilimumab in Previously Untreated Advanced/Metastatic Intermediate- or Poor-Risk Renal Cell Carcinoma (1L aRCC). *Value in Health* 2020; 23: S521.
 36. Qendri V, May JR, Ejzykowicz F, Kurt M, Cakar E, Klijn S. POSA35 Lifetime Survival Estimates for Nivolumab+Ipilimumab and Sunitinib in Previously Untreated Patients with Advanced/Metastatic Intermediate- or Poor (I/P)-Risk Renal Cell Carcinoma (1L ARCC) Based on 5-Year Minimum Follow-up Data from CheckMate 214. *Value in health* 2022; 25(1): S24.
 37. Cella D, Choueiri TK, Hamilton M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: five-year follow-up results. *Journal of clinical oncology* 2022; 40 (S6): 307.
 38. Cella D, Escudier B, Ivanescu C, Maurer M, Lord-Bessen J, Gooden K. Quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in checkmate 214: updated results. *Kidney cancer* 2020; 4: S49-S50.

39. Cella D, Escudier B, Saggi SS, Blum S, Ejzykowicz F, Ivanescu C. Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Annals of oncology* 2020; 31: S562.
40. Cella D, Grunwald V, Escudier B, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *Journal of clinical oncology* 2018; 36(15).
41. Motzer RJ, Choueiri TK, May J, et al. Long-term trend of quality-adjusted time without symptoms or toxicities (Q-TWiST) of nivolumab+ipilimumab (N+I) versus sunitinib (SUN) for the firstline treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Journal of clinical oncology* 2021; 39(S15): 6568.
42. McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *Journal of clinical oncology* 2019; 37.
43. Grimm MO, McDermott DF, Choueiri TK, et al. Checkmate 214 post hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) with sarcomatoid features (SRCC). *Oncology research and treatment* 2020; 43: 70-71.
44. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) for first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC) in the phase 3 CheckMate 214 trial with extended 5-year minimum follow-up. *Journal of clinical oncology* 2022; 40(S6): 352.
45. McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, et al. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (NII) or sunitinib (S) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): checkMate 214 analysis. *Annals of oncology* 2018; 29: viii309.
46. Regan M, Jegede OA, Mantia C, et al. Treatment-free survival, with and without toxicity, after immuno-oncology vs targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (aRCC): 42-month results of CheckMate 214. *Annals of oncology* 2020; 31: S561.
47. McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, et al. Treatment-free survival (TFS) after discontinuation of first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or sunitinib (SUN) in intention-to-treat (ITT) and IMDC favorable-risk patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from CheckMate 214. *Journal of clinical oncology* 2019; 37: (S7): 564.

48. Albiges L, Tannir N, Burotto M, et al. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Annals of oncology* 2020; 31: S559-S560.
49. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, et al. Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N1I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): checkmate 214. *Annals of oncology* 2018; 29: viii309-viii310.
50. Gruenwald V, Choueiri T, Rini B, et al. Association between depth of response and overall survival: exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Kidney cancer* 2020; 4: S5-S6.
51. Gruenwald V, Choueiri TK, Rini BI, et al. Association between depth of response (DepOR) and overall survival (OS): exploratory analysis of nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (ARCC) in checkmate 214. *Oncology research and treatment* 2020; 43: 74-75.
52. Grunwald V, Choueiri TK, Rini BI, et al. Association between depth of response and overall survival: exploratory analysis in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Annals of oncology* 2019; 30: v382-v383.
53. Tannir NM, Motzer RJ, Plimack ER, et al. Outcomes in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) who discontinued (DC) first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) due to treatment-related adverse events (TRAEs) in CheckMate 214. *Journal of clinical oncology* 2019; 37.
54. Paly V, George S, Youn JH, et al. POSC321 Estimating Long-Term Survivorship Rates for Previously Untreated Intermediate or Poor (I/P) Risk Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) Patients Treated with Nivolumab Plus Ipilimumab (NIVO+IPI): analyses from the CheckMate 214 Trial. *Value in health* 2022; 25(1): S210.
55. Tannir NM, Motzer RJ, Albiges L, et al. Patterns of progression in patients treated with nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) versus sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(S6): 313.
56. Assessment report - ipilimumab. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yervoy-h-c-002213-ws-1278-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2019. Accessed

August, 2022.

57. Mori K, Mostafaei H, Miura N, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021; 70(2): 265-273.
58. Hahn AW, Hale P, Maughan BL, Haaland B, Agarwal N. Optimal first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: A network meta-analysis. *Kidney Cancer* 2018; 2(2): 115-121.
59. Heo JH, Park C, Ghosh S, Park SK, Zivkovic M, Rascati KL. A network meta-analysis of efficacy and safety of first-line and second-line therapies for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2021; 46(1): 35-49.
60. Riaz IB, He H, Ryu AJ, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *European urology* 2021; 80(6): 712-723.
61. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology* 2018; 74(3): 309-321.
62. Wang J, Li X, Wu X, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine* 2019; 47: 78-88.
63. Cakar E, May J, Malcolm B, Gooden KM, Klijn S. PCN23 UPDATED NETWORK META-ANALYSIS OF TREATMENTS IN FIRST-LINE ADVANCED/METASTATIC INTERMEDIATE- OR POOR-RISK RENAL CELL CARCINOMA. *Value in Health* 2019; 22: S439.
64. Cao G, Wu X, Wang Z, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* 2020; 10(8): e034626.
65. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European urology oncology* 2019; 2(6): 708-715.
66. Buonerba C, Dolce P, Iaccarino S, et al. Outcomes associated with first-line anti-PD-1/ PD-L1 agents vs. Sunitinib in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2020; 12(2): 408.
67. Public Summary Document - CABOZANTINIB, Tablet 20 mg, 40 mg, and 60 mg, Cabometyx- March 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/f>

- [iles/cabozantinib-psd-march-2019.pdf](#). Published 2019. Accessed August 28, 2022.
68. Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer* 2018; 6(1): 124
 69. Reinhorn D, Sarfaty M, Leshno M, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *The oncologist* 2019; 24(3): 366-371.
 70. Ambavane A, Yang S, Atkins MB, et al. Clinical and economic outcomes of treatment sequences for intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy* 2020; 12(1): 37-51.
 71. Su Y, Fu J, Du J, Wu B. First-line treatments for advanced renal-cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Therapeutic advances in medical oncology* 2020; 12: 1758835920950199.
 72. Watson TR, Gao X, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US. *JAMA network open* 2020; 3(10): e2016144.
 73. Shay R, Nicklawsky A, Gao D, Lam ET. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Pembrolizumab Plus Axitinib and Versus Avelumab Plus Axitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical genitourinary cancer* 2021; 19(4): 370-370.e377.
 74. Chan A, Dang C, Wisniewski J, et al. A Cost-effectiveness Analysis Comparing Pembrolizumab-Axitinib, Nivolumab-Ipilimumab, and Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *American journal of clinical oncology* 2022; 45(2): 66-73.
 75. 衛生福利部國民健康署 . 癌症登記報告 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2022. Accessed March 30, 2022.
 76. 衛生福利部統計處 . 109 年度全民健康保險醫療統計年報 . <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2019. Accessed June 21, 2022.

附錄

附錄一 晚期腎細胞癌治療藥品之健保給付規定《第八節 免疫製劑》《第九節 抗癌藥物》

8.2.6.短效干擾素、長效干擾素：

8.2.6.1.**Interferon alpha-2a**（如 Roferon-A）及 interferon alpha-2b（如 Intron A）（92/10/1、109/7/1）；peginterferon alfa-2a（如 Pegasys）（92/11/1-C 肝、94/11/1-B 肝、96/10/1、98/11/1、99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝、102/2/1、105/10/1、106/1/1、106/4/1、109/7/1、110/3/1）：

1. 用於慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者之條件如下：(略)
2. 限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a（如 Roferon-A）及 interferon alpha-2b（如 Intron A）」（93/4/1、97/8/1）：
 - (1)~(6) (略)
 - (7)限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type)（89/1/1）
 - (8)~(9) (略)

9.13.**Aldesleukin**(如 Proleukin for Injection) (90/10/1、93/8/1)

限轉移性腎細胞癌及惡性黑色素癌病患使用。

9.31.**Sunitinib**（如 Sutent）：（98/2/1、98/5/1、99/1/1、99/2/1、101/5/1、102/1/1、104/12/1、110/12/1）

1. 腸胃道間質腫瘤：(略)
2. 晚期腎細胞癌：(99/1/1)
 - (1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，即病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)。
 - (2) 無效後則不給付 temsirolimus。
 - (3) 需檢送影像資料，每三個月評估一次。(104/12/1)
 - (4) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。
3. 進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(略)

9.34.**Sorafenib**(如 Nexavar): (98/10/1、100/6/1、101/8/1、104/12/1、105/11/1、106/1/1、107/7/1、108/6/1、108/12/1、109/1/1)

1. 晚期腎細胞癌部分：
 - (1) 晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。不适合以上兩種藥物治療之病患，須符合 cytokine 禁忌症者得直接使用 sorafenib。但須列舉出所符合之禁忌症及檢附相關證明。(100/6/1)

- (2) 無效後則不給付 temsirolimus。(108/12/1)
- (3) 需檢送影像資料，每3個月評估一次。(104/12/1)
2. 晚期肝細胞癌部分：(略)
3. 用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)：(略)

9.36. Everolimus：(100/2/1、102/1/1)

9.36.1. Everolimus 5mg 及 10mg(如 Afinitor 5mg 及 10mg)：(100/2/1、102/1/1、104/9/1、104/12/1、106/3/1、108/10/1、109/4/1)

1. 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。
2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(略)
3. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：(略)
4. 與 exemestane 併用，作為先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 之轉移性乳癌病人的治療，且使用本品無效後，不得申請 CDK4/6 抑制劑藥品 (104/9/1、109/4/1)。
5. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以3個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每3個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。(104/12/1、108/10/1)
6. 限每日最大劑量為 10mg。(108/10/1)

9.38. Temsirolimus(如 Torisel)：(101/1/1)

1. 需經事前審查核准後使用，每次給付3個月藥量，送審時需檢送影像資料，每3個月評估一次。
- (1) 治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。
- (2) 需具有下列六個風險因子中至少3個以上因子：
 - I. 距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年
 - II. Karnofsky Performance scale 介於 60 至 70 之間
 - III. 血色素低於正常值 12gm/dL
 - IV. 矯正後血鈣值超過 10mg/dL
 - V. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限
 - VI. 超過一個以上的器官有轉移病灶。
- (3) 無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。
2. 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

9.41. Pazopanib (如 Votrient)：(101/8/1、104/4/1、106/3/1、110/12/1)

1. 腎細胞癌：
 - (1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell

<p>renal carcinoma)。</p> <p>(2) 本品使用無效後，不得申請使用 temsirolimus。(110/12/1)</p> <p>(3) 需檢送影像資料，每三個月評估一次。(106/3/1)</p> <p>(4) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。</p> <p>2. 軟組織肉瘤：(略)</p>
<p>9.58.Axitinib(如 Inlyta)：(106/1/1、108/12/1)</p> <p>1. 治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。</p> <p>2. 無效後則不給付 temsirolimus。(108/12/1)</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。</p>
<p>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、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1)：</p> <p>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：</p> <p>(1) 黑色素瘤：(略)</p> <p>(2) 非小細胞肺癌：(略)</p> <p>(3) 典型何杰金氏淋巴瘤：(略)</p> <p>(4) 泌尿道上皮癌：(略)</p> <p>(5) 頭頸部鱗狀細胞癌：(略)</p> <p>(6) 轉移性胃癌：(略)</p> <p>(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(nivolumab)。</p> <p>(8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：(略)</p> <p>(9) 默克細胞癌：(略)</p> <p>2. 使用條件：</p> <p>(1) 病人身體狀況良好(ECOG\leq1)。</p> <p>(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：</p> <p>I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II</p> <p>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)</p> <p>III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)(109/4/1)</p> <p>i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。</p> <p>ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。</p> <p>iii. 其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。</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：(略，晚期</p>

- 腎細胞癌僅給付 nivolumab 且不需檢附報告)
- (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。(108/4/1、111/6/1)
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。(109/4/1、109/11/1)
- (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)。(108/4/1、110/10/1、111/6/1)
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1、111/6/1)
- 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。(111/6/1)
- 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. CIRIS(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：(109/4/1、109/11/1)
- 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：(108/6/1、109/11/1)

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. CIRIS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

IV. 其他佐證病歷資料。

3. 登錄與結案作業：(109/11/1)

(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。

9.74. Cabozantinib (如 Cabometyx)：(108/12/1、110/12/1)

1. 適用於未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(110/12/1)

(1) 無效後則不給付 temsirolimus。

(2) 病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

2. 適用於先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療無效的晚期腎細胞癌病人。

3. 須經事前審查核准後使用，每次申請療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次，無疾病惡化方可繼續使用。(110/12/1)

4. 病患於第一線使用本藥物後再復發或惡化時，不得再次申請使用。(110/12/1)

5. 每日限用 1 粒。

附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022年8月3日)		
#1	((renal OR kidney OR hypernephroid OR "clear cell") AND (cancer* OR tumor* OR adenocarcinoma OR neoplasm* OR carcinoma*)) OR "hypernephroma*" OR "Grawitz tumor"	223207
#2	("ipilimumab" OR "Yervoy" OR "MDX010" OR "BMS-734016") AND ("nivolumab" OR "Opdivo")	2709
#3	#1 AND #2	550
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	42
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	34
#6	#3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised))	98
#7	#4 OR #5 OR #6	126
EMBASE (搜尋日期：2022年8月3日)		
#1	'renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma' OR 'clear cell carcinoma'/exp OR 'clear cell carcinoma'	84574
#2	('ipilimumab' OR 'yervoy' OR 'mdx010' OR 'bms-734016') AND ('nivolumab' OR 'opdivo')	13494
#3	#1 AND #2	2237
#4	#3 AND [systematic review]/lim	212
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	147
#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	270
#7	#4 OR #5 OR #6	490
Cochrane Library (搜尋日期：2022年8月3日)		
#1	((renal OR kidney OR hypernephroid OR "clear cell") AND (cancer* OR tumor* OR adenocarcinoma OR neoplasm* OR carcinoma*)) OR "hypernephroma*" OR "Grawitz tumor"	15474
#2	("ipilimumab" OR "Yervoy" OR "MDX010" OR "BMS-734016") AND ("nivolumab" OR "Opdivo")	1056
#3	#1 AND #2	237

附錄三 經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期: 2022/6/2)	篇數
PubMed	1	"advance"[All Fields] OR "advanced"[All Fields] OR "advancement"[All Fields] OR "advancements"[All Fields] OR "advances"[All Fields] OR "advancing"[All Fields]) AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))	7,900
	2	"ipilimumab"[MeSH Terms] OR "ipilimumab"[All Fields]) AND ("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields])	2,616
	3	"cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields]	95,521
	4	#1 and #2 and #3	9
EMBASE	1	"advanced renal cell carcinoma"	3,277
	2	"Ipilimumab and Nivolumab"	738
	3	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis'/exp OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'/exp OR 'cost-utility analysis'	254,915
	4	#1 and #2 and #3	0
Cochrane Library	1	"advanced renal cell carcinoma" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
	2	"Ipilimumab and Nivolumab" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	85
	3	"cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	53
	4	#1 and #2 and #3	0

附錄四、西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
1 (代表)	衛署藥輸字第 024593 號	紓癌特膠 囊 12.5 毫 克	Sutent Capsules 12.5mg	1.1 腸胃道間質腫瘤(GIST) 適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。 1.2 晚期腎細胞癌 (RCC) 適用於治療晚期或轉移性腎細胞癌。 1.3 胰臟神經內分泌腫瘤(pNET) 適用於進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病人。 1.4 腎細胞癌輔助治療 適用於高復發風險腎細胞癌的成人病人腎切除後的輔助治療。
2 (代表)	衛署藥輸字第 025433 號	福退癌膜 衣錠 200 毫克	Votrient (Pazopanib HCl) film-coated tablets 200mg	晚期腎細胞癌之第一線治療，或用於已接受過細胞激素(CYTOKINE)治療失敗之晚期腎細胞癌患者。Votrient 適用於治療先前曾接受化療的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。使用限制: Votrient 對於脂肪細胞型(adipocytic) STS 或胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor)的療效尚未獲得證實。
3	衛部藥輸字第 027511 號	癌必定膜 衣錠 20 毫 克	CABOMETYX film-coated tablet 20mg	1. 腎細胞癌： CABOMETYX 單一療法適用於： (1) 未曾接受治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。(2) 先前經抗血管新生療法治療 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。 CABOMETYX 與 nivolumab 合併療法適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 2. 肝細胞癌： CABOMETYX 適用於曾接受 sorafenib 治療之肝細胞癌病人。
4	衛署藥輸字第 024853 號	特癌適濃 縮注射劑	Torisel Concentrate and diluent for solution for infusion	治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：(1)距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年、(2)Karnofsky Performance scale (KPS)介於 60 至 70 之間、(3)血色素低於正常值、(4)矯正後血鈣值超過 10mg/dl、(5)乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限、(6)超過一個以上的器官有轉移病灶。用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤
5	衛署藥輸字第 025853 號	抑癌特膜 衣錠 1 毫 克	INLYTA Film-Coated Tablets 1 mg	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。
6	衛部菌疫輸字 第 001025 號	吉舒達注 射劑	Keytruda Injection	適應症變更： 1.黑色素細胞瘤 治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。 2.非小細

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p> 胞肺癌 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。 單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score $\geq 1\%$) 的晚期非小細胞肺癌病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 3. 典型何杰金氏淋巴瘤 治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。 治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。 4. 頭頸部鱗狀細胞癌 與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(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。 單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移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]的病人。 5. 泌尿道上皮癌 治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 治療不適合接受含 cisplatin 化學療法且其經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 [綜合陽性分數 (CPS) ≥ 10] 的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人，或是不適合接受任何含鉑化學治療(不論 PD-L1 狀態為何)的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤， </p>

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗 (BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌 (NMIBC)病人。 6.胃癌 治療患有復發性局部晚期或轉移性胃腺癌或胃食道接合部腺癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數 [Combined Positive Score, CPS] ≥ 1)，且先前曾在使用兩種(含)以上之療法(包括含有 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法，以及 HER2/neu 標靶療法 [如果適合])治療時或治療後出現疾病惡化現象的病人。</p> <p>7.原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤 治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。 8.高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR) 癌症 治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人。 使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。 9.高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌 做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。 10.肝細胞癌 治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC)病人。 11.子宮頸癌 治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS≥1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。 12.腎細胞癌 與 axitinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 與 lenvatinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。 做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。 13.子宮內膜癌 與 lenvatinib 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。 14.食道癌 與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無</p>

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。 治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1 表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)，且先前曾接受一種(含)以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。 15.三陰性乳癌(Triple Negative Breast Cancer) 與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌 (TNBC) 病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。 與化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌(TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有PD-L1 表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)病人。 16.高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症 治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden high [TMB-H]) [≥10 mutations / megabase (mut/Mb)]、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。
7	衛部菌疫輸字第 001085 號	百穩益注射劑 20 毫克/毫升	Bavencio 20mg/mL Concentrate for Solution for Infusion	適用於治療轉移性默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma)之成人病人。 併用 axitinib 適用於晚期腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC) 病人的第一線治療。 適用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (Urothelial Carcinoma, UC)病人之維持療法。
8	衛部菌疫輸字第 001013 號	保疾伏	OPDIVO (nivolumab) Injection 10mg/mL	1、無法切除或轉移性黑色素瘤：單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。2、黑色素瘤之輔助治療：適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。3、非小細胞肺癌：(1)併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 (≥1%) 且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。(2) 併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。(3) 併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>性非鱗狀非小細胞肺癌(non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。(4)適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC) 病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。</p> <p>4、惡性肋膜間皮瘤：併用 ipilimumab 適用於無法切除之惡性肋 膜間皮瘤成人病人的第一線治療。</p> <p>5、腎細胞癌：(1)適用於先前經抗血管新生療法治療(anti- angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2)併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。(3)併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>6、頭頸部鱗狀細胞癌：適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN) 病人。</p> <p>7、典型何杰金氏淋巴瘤：適用於經下列方式治療後復發或惡化 的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：(1)接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或(2)接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。</p> <p>8、泌尿道上皮癌：(1)適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化 的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。(2)適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人輔助治療。</p> <p>9、胃癌、胃食道癌或食道腺癌：(1)併用 fluoropyrimidine 及含鉑 化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌 (Gastroesophageal Junction, GEJ)或食道腺癌的病人。(2)適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌的病人。</p> <p>10、肝細</p>

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>胞癌：適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病人。本項適應症係依據客觀反應率 (objective response rate) 獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial) 證明確實達到臨床效益。11、轉移性大腸直腸癌：單一藥物或併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC) 成人病人。本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。12、食道鱗狀細胞癌：適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人。13、食道癌或胃食道癌切除的輔助治療：適用於曾接受前導式同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy) 與手術完全切除，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤之食道癌或胃食道癌病人的輔助治療。</p>
9	衛部藥輸字第 026933 號	樂衛瑪膠囊 4 毫克	Lenvima Capsules 4 mg	<p>1. 分化型甲狀腺癌(Differentiated thyroid cancer, DTC): 適用於放射性碘治療無效之進行性, 且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。 2. 腎細胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)：與 pembrolizumab 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。與 everolimus 併用，做為曾經接受過一種抗血管新生療法的晚期腎細胞癌病人的治療藥物。 3. 肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma)：適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。 4. 子宮內膜癌(Endometrial Carcinoma, EC): 與 pembrolizumab 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化, 且不适合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。</p>
10 (本品)	衛部菌疫輸字第 000958 號	益伏注射劑 5 毫克/毫升	YERVOY (ipilimumab) Injection 5mg/mL	<p>1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：1.1 適用於治療成人和小兒(12 歲及以上)之無法切除或轉移性黑色素瘤。1.2 併用 nivolumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。 2. 晚期腎細胞癌：併用</p>

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>nivolumab 適用於治療中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>3. 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌：併用 nivolumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。</p> <p>4. 肝細胞癌：併用 nivolumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。</p> <p>5. 轉移性或復發性非小細胞肺癌：5.1 併用 nivolumab 適用於帶有 PD-L1($\geq 1\%$)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。5.2 併用 nivolumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。</p> <p>6. 惡性肋膜間皮瘤：併用 nivolumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。</p>