

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Yervoy Injection 5mg/mL

學名：ipilimumab

事由：

1. 有關台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成份新藥 Yervoy (ipilimumab) 納入健保給付，適應症為併用 nivolumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤 (MPM) 成人病人的第一線治療一案，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）已於民國 111 年 9 月完成一份醫療科技評估報告，而該案經 111 年 10 月藥品專家諮詢會議討論，結論為「為管控財務衝擊，請廠商依 CDE 估算之人數提出合適之財務方案再議」。
2. 建議者後於民國 112 年初提出給付規範限縮為非上皮型惡性肋膜間皮瘤，但維持前次提出之建議給付價格及財務協議方案；爰此，衛生福利部中央健康保險署委請查驗中心協助更新財務評估資料，以供後續研議參考。
3. 本案經民國 112 年 5 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議納入給付，因此本報告依據會議結論更新財務影響評估。

完成時間：民國 113 年 01 月 31 日

評估結論

1. 醫療倫理

- (1) 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以供參考。
- (2) 截至 2023 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¹，且皆沒有使用本品之經驗。
- (3) 2 位病友目前分別使用 Onivyde[®] (irinotecan, 安能得²) 及 Lenvima[®] (lenvatinib, 樂衛瑪³)。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。
- (4) 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。
- (5) 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。

¹ 本次意見收集項目同時包含腎細胞癌與惡性肋膜間皮瘤。

² 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。

³ 我國許可適應症中具有腎細胞癌，但無惡性肋膜間皮瘤。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 財務影響

- (1) 建議者本次建議將 ipilimumab, nivolumab 給付範圍限縮於「非上皮型」MPM，設定臨床地位為取代 pemetrexed, cisplatin，以前次醫療科技評估報告之目標人數為基礎，並設定 MPM 病人中非上皮型之比例（45%）及提高本品市占率後，重新推估財務影響。
- (2) 本報告認為建議者以本中心推估之目標人數進行估算實屬合理，惟被取代藥品年度費用於原情境與新情境下設定不同，致使被取代藥費之計算有誤；另外，本報告考量健保審議時程，更新未來五年評估期間為 113 年至 117 年。建議者及查驗中心之推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估 (112至116年)	查驗中心推估 (113至117年)
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	19人至23人	19人至24人
<u>ipilimumab</u> 年度藥費	0.17億元至0.20億元	0.17億元至0.21億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	0.45億元至0.54億元	0.45億元至0.55億元
藥費財務影響	0.38億元至0.46億元	0.40億元至0.48億元

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，結論為建議納入給付並訂定初核價格。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 113 至 117 年）本案藥品併用 Opdivo[®] (nivolumab 120mg/vial) 於「非上皮型」MPM，藥費財務影響約為第一年 0.32 億元至第五年 0.40 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 (113至117年)
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	19人至24人
<u>ipilimumab</u> 年度藥費	0.17億元至0.20億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	0.38億元至0.47億元
藥費財務影響	0.32億元至0.40億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2022 年建議將新成分新藥 Yervoy（ipilimumab, 以下簡稱本品）納入健保給付，申請適應症為本品併用 nivolumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）成人病人的第一線治療；而該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2022 年 9 月完成一份醫療科技評估報告後，於同年 10 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為「考量該疾病治療僅有化療藥品，人數較少，且有 unmet medical need，惟為管控財務衝擊，請廠商依 CDE 估算之人數提出合適之財務方案再議」。

建議者本次提出限縮目標族群於「非上皮型（non-epithelioid）惡性間皮瘤」的病人，並根據建議之給付價格更新相關財務影響，建議者亦同時提供財務協議方案及還款內容，顧及商業機密本報告不予呈現；建議者第一次與本次之給付建議參見下表。

建議者第一次建議	建議者本次建議
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。	併用 nivolumab 適用於無法切除之 非上皮型（Non-epithelioid） 惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。

國際醫療科技評估組織皆建議收載本品用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的治療，相關報告摘要參見附錄一。針對建議者更新之給付條件，衛生福利部中央健康保險署於 2023 年 2 月再次函請查驗中心更新財務影響分析資料，以供後續會議研議相關事宜參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)建議者推估

建議者建議ipilimumab (Yervoy) 併用nivolumab (以下簡稱ipilimumab, nivolumab) 給付用於「無法切除之非上皮型惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療」，預計將取代目前健保現有pemetrexed (Alimta) 合併cisplatin之治療組合(以下簡稱pemetrexed, cisplatin)。建議者參考查驗中心醫療科技評估報告之目標人數，並根據文獻、臨床試驗及臨床專家意見，設定MPM病人中非上皮型之比例及提高本品市占率，其餘財務影響推估內容同前份送審資料。建議者預估未來五年(2023年至2027年)ipilimumab, nivolumab使用人數為第一年19人至第五年23人，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.45億元至第五年0.54億元，對健保藥費財務影響約第一年0.38億元至第五年0.46億元。建議者財務影響推估摘要說明如後。

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pemetrexed, cisplatin，臨床地位為取代關係。

2. 目標族群

建議者參考查驗中心先前醫療科技評估報告中，設定無法切除之MPM成人病人中符合ECOG 0-1與IO使用資格(心肺與肝腎功能)的5年病人數；接續，根據國內文獻非上皮型約占38%[1]及諮詢臨床專家意見約占40%至45%，設定非上皮型MPM之比例約45%，預估未來五年目標族群為第一年21人至第五年24人。

3. 本品使用人數

建議者參考CheckMate 743臨床試驗的次族群分析結果，認為MPM病人中非上皮型對於傳統化療的效果差，醫師臨床上可能更傾向使用ipilimumab, nivolumab於非上皮型MPM病人的治療，因此設定ipilimumab, nivolumab市占率約90%至95%，推估未來五年ipilimumab, nivolumab使用人數為第一年19人至第五年23人。

4. 本品年度藥費

建議者根據CheckMate 743試驗ipilimumab, nivolumab的PFS中位數為6.8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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

量 (ipilimumab 1 mg/kg、每6週一次；nivolumab 360 mg、每3週一次)、本品使用人數及建議支付價、nivolumab健保支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年0.17億元至第五年0.20億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.45億元至第五年0.54億元。

5. 被取代品年度藥費

建議者於原情境時，參考pemetrexed, cisplatin臨床試驗的PFS中位數5.7個月，依據pemetrexed, cisplatin仿單用法用量 (pemetrexed 500 mg/m²、每3週一次；cisplatin 75 mg/m²、每3週一次) 及健保支付價推估pemetrexed, cisplatin每人平均年度藥費約36萬元；於新情境時，則參考查驗中心醫療科技評估報告，設定pemetrexed, cisplatin每人平均年度藥費約30萬元。最後，根據使用人數推估未來五年可被取代的pemetrexed, cisplatin藥費約第一年0.07億元至第五年0.08億元。

6. 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ipilimumab, nivolumab年度藥費扣除pemetrexed, cisplatin之被取代年度藥費後，建議者預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年0.38億元至第五年0.46億元。

(二) 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的臨床地位設定及參考查驗中心醫療科技評估報告之目標人數推估合理，惟被取代藥品年度費用於原情境與新情境下設定不同，有高估被取代藥費之虞；另外，考量健保審議時程，本報告更新未來五年評估期間為2024年至2028年。本報告之相關評論及校正如後。

1. 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本品需與已給付之免疫檢查點抑制劑nivolumab合併使用，考量目前健保給付於治療「惡性肋膜間質細胞瘤」的藥品為pemetrexed, cisplatin，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pemetrexed, cisplatin。

2. 目標族群

本報告認為建議者參考查驗中心之醫療科技評估，以健保資料庫推估之目標人數設定合理；另外參考文獻研究[2, 3]，本報告認為建議者於非上皮型MPM病人比例屬保守設定，因此本報告參考建議者的假設，並考量健保審議時程更新評

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估期間為2024年至2028年，推估未來五年目標族群為第一年21人至第五年25人。

3. 本品使用人數

根據CheckMate 743試驗中非上皮型MPM病人的整體存活率（overall survival ,OS），ipilimumab, nivolumab相較於傳統化療分別為18.1個月及8.8個月（HR=0.46；95% CI=0.31-0.68），考量ipilimumab, nivolumab在OS的效益，本報告認為建議者的高市占率應屬合理，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19人至第五年24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的相關療程推估應屬合理，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每療程4瓶及健保支付價，預估未來五年本品年度藥費約第一年0.17億元至第五年0.21億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.45億元至第五年0.55億元。

5. 被取代品年度藥費

建議者在pemetrexed, cisplatin年度費用於原情境與新情境下設定不同，有高估被取代藥費之虞，本報告主要參考健保資料庫分析的結果，於原情境與新情境下皆設定pemetrexed, cisplatin每人平均年度藥費約30萬元，推估未來五年可被取代的年度藥費約第一年0.06億元至第五年0.07億元。

6. 財務影響

根據臨床試驗顯示，ipilimumab, nivolumab雖然較pemetrexed, cisplatin副作用高，但都在可處理的範圍，且嚴重副作用的比例不高，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。以ipilimumab, nivolumab年度藥費扣除被取代品之年度藥費後，本報告預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年0.40億元至第五年0.48億元。

建議者與查驗中心之財務影響結果比較如後表。

項目	建議者推估 2023年至2027年	查驗中心推估 2024年至2028年
本品使用人數	19人至第五年23人	19人至第五年24人
本品年度藥費	0.17億元至0.20億元	0.17億元至0.21億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	0.45億元至0.54億元	0.45億元至0.55億元
健保藥費財務影響	0.38億元至0.46億元	0.40億元至0.48億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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討論，結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。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（2024 至 2028 年）本品併用 Opdivo[®] (nivolumab 120mg/vial) 於「非上皮型」MPM，藥費財務影響約為第一年 0.32 億元至第五年 0.40 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 (2024至2028年)
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	19人至24人
<u>ipilimumab</u> 年度藥費	0.17億元至0.20億元
<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	0.38億元至0.47億元
藥費財務影響	0.32億元至0.40億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Wu TH, Lee LJ, Yuan CT, Chen TW, Yang JC. Prognostic factors and treatment outcomes of malignant pleural mesothelioma in Eastern Asian patients - A Taiwanese study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2019; 118(1 Pt 2): 230-236.
2. Tsao AS, Pass HI, Rimmer A, Mansfield AS. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40(6): 681-692.
3. Nojiri S, Gemba K, Aoe K, et al. Survival and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective study of 314 patients in the west part of Japan. *Japanese journal of clinical oncology* 2011; 41(1): 32-39.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、國際醫療科技評估組織結果摘要

醫療科技評估組織、公告時間	評估報告摘要
加拿大 CADTH、 2021 年 8 月	基於需調降價格以達到具成本效益的條件下，建議收載 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的治療，給付期間為 2 年。
澳洲 PBAC、 2021 年 3 月	基於廠商提供特殊價格協議下，建議收載 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤病人的治療，給付期間為 24 個月。
英國 NICE、 2022 年 7 月	基於廠商須提供商業協議下，建議在英國 NHS 下收載 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 用於未曾治療且無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的治療，病人 ECOG 狀態須為 0 分或 1 分。
蘇格蘭 SMC、 2022 年 1 月	基於病人可近性方案下可使 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 具成本效益，或 PAS/牌價為相等或更低的條件下，建議收載 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。



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	<p>1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：</p> <p>(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。</p> <p>(2) 併用 nivolumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤。</p> <p>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。</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：</p> <p>(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。</p> <p>(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(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。</p>		
建議健保給付之適應症內容	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 6 週一次，併用 nivolumab 360 毫克，每 3 週一次。 • 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。 • Ipilimumab 併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。
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為合併 pemetrexed, cisplatin，且兩者之間具有直接比較試驗；而在進一步考量核價參考品的選取原則後，本報告認為本案藥品無合適參考品。

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）：

主要證據資料來自開放式作業的第三期隨機對照試驗 CheckMate-743，其旨在探討合併 ipilimumab, nivolumab（以下簡稱雙免疫治療組，至多用藥 2 年）或合併 pemetrexed, platinum [cisplatin 或 carboplatin]（以下簡稱化療組，至多用藥 6 個週期）用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人作為第一線治療的療效及安全性，受試族群之 ECOG 限為 0 至 1 分且須先前未接受過治療^a；共 605 位受試者接受隨機分派^b，主要療效指標為整體存活期(OS)。

病人 特性	<ul style="list-style-type: none"> • 兩組病人基期特性相當，年齡中位數為 69 歲(≥75 歲者佔 26%)，男性居多(佔 77%)，11%受試者來自亞洲。 • 疾病特徵方面，75%組織型態為上皮樣腫瘤，77%為 PD-L1 表現 ≥1%。
相對 療效	<ul style="list-style-type: none"> • 於期中分析時(追蹤時間中位數 29.7 個月)已達到主要療效指標，雙免疫治療組相較於化療組有統計顯著較佳的 OS 結果；其中，於對化療

^a 排除接受過(前導性)輔助性化療、根治性胸膜肺切除術、非緩和性放療的病人。

^b 依照病人的性別與腫瘤組織型態(上皮樣 vs 非上皮樣[含肉瘤和混合型])進行分層。

	<p>反應較差的非上皮樣腫瘤次族群中，雙免疫治療組的效益值得注目。</p> <ul style="list-style-type: none"> 兩組於無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)具相似結果，但雙免疫治療組有較長的反應持續時間(DOR)。 		
	雙免疫治療組 (303 人)	化療組 (284 人)	HR (95% CI)
OS 中位數	18.1 個月	14.1 個月	0.74 (96.6% CI 0.60 to 0.91)
上皮樣腫瘤	18.7 個月	16.5 個月	0.86 (0.69 to 1.08)
非上皮樣腫瘤	18.1 個月	8.8 個月	0.46 (0.31 to 0.68)
PD-L1 \geq 1%	18.0 個月	13.3 個月	0.69 (0.55 to 0.87)
PD-L1<1%	17.3 個月	16.5 個月	0.94 (0.62 to 1.40)
PFS 中位數	6.8 個月	7.2 個月	1.00 (0.82 to 1.21)
1 年 PFS rate	30%	24%	-
2 年 PFS rate	16%	7%	-
3 年 PFS rate	14%	1%	-
ORR	40%	43%	-
DOR 中位數	11.0 個月	6.7 個月	-
病人通報結果	<p>透過 LCSS-Meso 及 EQ-5D-3L 量表評估症狀相關負擔及健康相關生活品質，結果大致顯示雙免疫治療組呈現改善或維持的趨勢，化療組則呈現惡化或維持的走向，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。</p>		
相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> 雙免疫治療組發生治療相關嚴重不良事件(21% vs 8%)及因治療相關不良事件終止治療(23% vs 16%)的比例高於化療組。 兩組最常見的治療相關不良事件分別為腹瀉(21%)及噁心(37%)，而最常見的嚴重治療相關不良事件分別為結腸炎(3%)及貧血(2%)。 雙免疫治療組有 3 件(1%)治療相關的死亡事件發生，起因為肺炎、腦炎和心臟衰竭；化療組則有 1 件(<1%)治療相關的死亡事件發生，起因為骨髓抑制。 		

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，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作為參考：

- (一) 大部分的 MPM 案例多與職業使用石綿相關，通常於暴露後 20 至 50 年間發病。
- (二) MPM 病人多數由於疾病的侵襲性以及診斷時通常已是晚期而沒有時間等待，僅約 8%至 10%的病人可以存活超過 3 年。
- (三) 無法切除之 MPM 病人目前第一線治療的選擇為效益有限的化學治療，於過去十年間缺乏新的治療選擇，約有一半符合條件的病人選擇不繼續治療，此現象表明

有迫切未滿足的需求以取得有效的替代治療。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH 於 110 年 8 月公告評估報告，經 CADTH 重新分析後，ipilimumab, nivolumab 相較於 pemetrexed 合併含鉑化療的 ICER 值為 300,921 加幣/QALY gained。在廠商的建議價格下 (ipilimumab 50mg 為 5,800 加幣；nivolumab 40 mg 為 782.22 加幣；nivolumab 100 mg 為 1955.56 加幣)，ipilimumab 和 nivolumab 皆須降價 72% 才能使 ICER 值低於 50,000 加幣/QALY gained。
- (二) 澳洲 PBAC 於 110 年 3 月公告評估報告，廠商推估 ipilimumab, nivolumab 相較於 pemetrexed 合併含鉑化療的 ICER 值介於 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間，PBAC 認為若採取更適當的模型假設則 ICER 值會更高，但廠商降價後可使 ICER 值達到可接受的程度，故 PBAC 建議給付。
- (三) 英國 NICE 於 111 年 7 月公告評估報告，推估 ipilimumab, nivolumab 相較於 pemetrexed 合併含鉑化療的 ICER 值為低於 50,000 英鎊/QALY gained，因本案適用臨終治療標準 (end of life criteria)，此估計結果可視為符合成本效益，故 NICE 建議給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品納入給付與 nivolumab 併用後可取代 pemetrexed, cisplatin，其以癌症登記報告人數為基礎，推估未來五年 (112 至 116 年) ipilimumab, nivolumab 使用人數為第一年 18 人至第五年 25 人，本品年度藥費約第一年 0.16 億元至第五年 0.22 億元，ipilimumab, nivolumab 的年度藥費共約為第一年 0.43 億元至第五年 0.60 億元，財務影響約第一年 0.37 億元至第五年 0.51 億元。
- (二) 本報告對建議者推估之主要疑慮為病人數推估，因癌登報告僅納入胸膜惡性腫瘤診斷碼 (C38.4)，而本案適應症之診斷碼尚包含胸(肋)膜間皮瘤 (C45.0)，故建議者引用癌登數據可能低估病人數，且在層層參數推估之下亦使結果有較大的不確定性。
- (三) 本報告改以健保資料庫分析 MPM 病人 (診斷碼 C38.4 或 C45.0) 使用 pemetrexed, cisplatin 的人數，預估未來五年 ipilimumab, nivolumab 使用人數為第一年 35 人至第五年 45 人，本品年度藥費約第一年 0.30 億元至第五年 0.40 億元，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 0.81 億元至第五年 1.06 億元，財務影響約第一年 0.70 億元至第五年 0.93 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
商品名	益伏 Yervoy (併用 nivolumab)	Alimta (以研發廠牌為例) (併用 cisplatin)
主成分/含量	ipilimumab ; 5 mg/mL	pemetrexed ; 100 mg、500 mg
劑型/包裝	注射液劑；10 毫升小瓶裝	凍晶注射劑；100 毫克、500 毫克小瓶裝
WHO/ATC 碼 ^c	L01FX04	L01BA04
主管機關許可適應症 (擷取惡性肋膜間皮瘤相關內容)	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。	與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。
健保給付條件 (擷取惡性肋膜間皮瘤相關內容)	擬訂中	1. 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。 2. 每 4 個療程需進行療效評估，病例應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。
健保給付價	擬訂中	Alimta : 6,192 元/100 mg ; 28,282 元/500 mg Cisplatin : 350 元/50mg ; 350 元/100mg
仿單建議劑量與用法 (擷取惡性肋膜間皮瘤相關內容)	Ipilimumab 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次，且每 3 週併用 nivolumab 360 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘一次。 另參考 OPDIVO [®] (nivolumab)藥品仿單用於惡性肋膜間皮瘤的建議劑量，亦可為 nivolumab 3 毫克/公斤，每 2 週連續靜脈輸注 30 分鐘一次 ^d 。	Pemetrexed 之建議劑量為 500 mg/m ² ，於 21 天週期的第 1 天，以靜脈輸注方式投與 10 分鐘，cisplatin 之建議劑量為 75 mg/m ² ，於 pemetrexed 輸注結束後約 30 分鐘，以靜脈輸注方式投與 2 小時。 治療前給藥與同時給藥： <u>維生素補充劑</u>

^c 查得 WHO/ATC 網頁於 2021 年 12 月 14 日，將抗癌藥品中隸屬於單株抗體成分之分類更新為 L01F (monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)，其中 ipilimumab 被歸類為 L01FX。

^d 參考 OPDIVO[®] (nivolumab)藥品仿單適用於惡性肋膜間皮瘤的建議劑量。

		<p>從投與第一劑 pemetrexed 的前 7 天開始，指示病人開始每日口服一次 400 mcg 到 1000 mcg 的葉酸。在整個 pemetrexed 療程中需持續服用葉酸，直到最後一劑 pemetrexed 投藥後 21 天為止。</p> <p>投與第一劑 pemetrexed 的前 1 週，以肌肉注射的方式投與 1 mg 維生素 B12，之後每 3 個週期投與一次。隨後的維生素 B12 可在 pemetrexed 療程當天進行注射。</p> <p><u>Corticosteroid</u></p> <p>Dexamethasone 4 mg 以口服方式一天二次投與，給藥時間包括 pemetrexed 投藥前一天、當天及後一天。</p>
療程	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。	每 21 天給藥一次，治療持續到疾病惡化或發生不可耐受的毒性。
每療程 花費	擬訂中	每 21 天之 Alimta 費用為 46,858 元、cisplatin 費用為 700 元，合計每療程為 47,558 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		-
<p>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。</p>		

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)	<p>於民國 110 年 8 月公告，建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人，惟須符合下列條件(相關考量詳如內文表七)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>起始標準</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) 病人先前未接受過有關惡性肋膜間皮瘤的全身治療。 (2) 病人必須具有良好的體能狀態。 2. <u>停用標準(若發生下列任一情形)</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) 出現疾病惡化，或是無法控制或嚴重的免疫治療相關毒性。 (2) 給付時間最多為 2 年。 3. <u>處方條件</u> 僅能由具有免疫腫瘤學和治療惡性肋膜間皮瘤經驗的臨床醫師及院所開立處方和給藥。 4. <u>定價條件</u> 降低 ipilimumab 和 nivolumab 的價格。 <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CheckMate 743 試驗結果顯示合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 相較於標準化學治療(pemetrexed 合併 cisplatin 或 carboplatin) 可改善整體存活期，且病友意見也表示需要更有效的治療以延長壽命。 2. 依據廠商申請價格，合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 相較於標準化學治療之 ICER 在願付價格閾值為 5 萬加幣/QALYgained 之情形下不具成本效益。Ipilimumab 和 nivolumab 的價格皆須至少降低 72%，才能使得合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的治療組合符合成本效益。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 110 年 3 月公告，在簽訂特殊價格協議及風險分攤協議^o 之下，建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 用於無法切除之惡性間皮瘤病人；值得注意的是，其建議給付範圍未限制治療線別，亦含括非肋膜間皮瘤病人。</p> <p>【給付條件】</p>

^o 如超過預算上限，須按簽訂比例返還。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人的 WHO 體能狀態分數^f須為 0 分或 1 分。 2. 必須與 PBS 給付的 nivolumab 合併使用。 3. 病人於接受治療期間必須無疾病惡化之情形。 4. 合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的總治療時間不得超過 24 個月。 <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 委員會認為惡性肋膜間皮瘤對於有效的治療具有高度的臨床需求，且合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 相較於以 pemetrexed 為基礎的化學治療可能為一些病人提供顯著的臨床益處。 2. 基於缺乏有效治療選擇，委員會認為合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 用於二線以後治療是合適的；另外，委員會也認為排除非肋膜間皮瘤病人(約佔間皮瘤 7%)的使用是不合適的。 3. 此項建議係考量在降價後，合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的成本效果是可接受的，而透過風險分攤協議可處理用藥人數相關的不確定性。
NICE (英國)	<p>截至民國 111 年 7 月 15 日止，NICE 尚未正式發布本案相關評估報告，目前僅有初步評議文件內容(Final Appraisal Document)可供參考，公告日期為民國 111 年 7 月。</p> <p>NICE 的初步意見為建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 作為無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療，惟限於 ECOG PS 為 0 或 1 分的病人，且廠商須依商業協議提供藥價折扣。</p> <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試驗證據顯示合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 相較於化學治療可能可以延長病人的存活。 2. 委員會認為合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 可能符合 NICE 對於生命末期延長生命治療的標準，在此情形下，其成本效益估計值落在 NICE 一般認為使用 NHS 資源可接受的範圍內，因此建議給付。

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；

^f ECOG PS 已被 WHO 採用，所以現稱為 ECOG/WHO performance status。

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。

【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 111 年 08 月 31 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

間皮瘤(mesothelioma)，亦稱為間質細胞瘤，是一種隱匿性腫瘤，起源於胸膜腔、腹膜腔、陰道膜或心包膜的間皮表面，80%的病例皆源自於胸膜。發生惡性間皮瘤最主要的原因為吸入性暴露石棉，約有 70%的胸膜間皮瘤病例與記載和石棉接觸有關，且從石棉暴露到惡性間皮細胞瘤發生的潛伏期可長達 30 至 40 年[1, 2]。石棉是一種纖維狀水合矽酸鹽天然礦石的通稱，由於具有防火性、耐高溫、絕緣、耐磨損、耐酸鹼等特性，因此用途非常廣泛，包括建築業、儀器設備與填充阻隔材料等。石棉的暴露評估須考慮石棉製品於個案整個生命週期中可能暴露的環節，包括開採石棉、製造各種石棉製品、石棉製品之更換及維修、石棉製品破損逸散至周遭環境等；除了職業暴露之外，周遭的人可能也會因為環境汙染，而存有職業旁暴露[3]。石棉暴露的職業世代研究證實，石棉與惡性間皮細胞瘤之間有一致的因果關係，並且國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IRAC)已於 1977 年將所有種類的石棉列為第一類人體致癌物，多數歐美國家也已於 1990 年代陸續宣布禁用，南韓與日本隨後於 2009 年和 2012 年跟進。我國亦於 2018 年 7 月 1 日起全面禁用石棉，但若用於研究、試驗、教育的石棉材料，或過往已登記或有核可文件者則均不在此限，因此若以過去石棉

消耗量與疾病潛伏期來推估，我國的石綿相關疾病可能會於 2020 年至 2030 年左右達到高峰；目前我國已將此疾病列於「增列勞工保險職業病種類項目表」第 5.1 項中，是為職業病的一種[2-4]。

惡性肋膜間皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)是一種罕見、無法治癒且具高度侵襲性的胸膜表面癌症，好發於老年人，發病年齡通常大於 60 歲，男性發生率多於女性(約 5:1)，或許與職業類別之性別比例差異相關，主要由接觸石綿所引起，少數可能受到輻射暴露、猿猴病毒(Simian virus 40, SV40)或基因的影響[1, 3, 5]。根據 2020 年全球癌症統計資料[6]，當年度新診斷癌症個案約有 1,930 萬人，其中為間皮瘤者有 30,870 人(約占 0.2%)。另根據我國 2019 年癌症登記年報[7]，當年度胸膜惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.07%；當年度因胸膜惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.02%；發生率排名於男性及女性分別為第 32 名和第 36 名，死亡率排名於男性及女性則皆為第 38 名；此外，在當年度胸膜惡性腫瘤個案中，不論性別，組織型態均以惡性間皮瘤最多，約佔 87.8%。

惡性肋膜間皮瘤(MPM)目前尚無法治癒，常見的臨床表徵較不具特異性，包含胸痛、呼吸困難、咳嗽、吞嚥困難、夜間盜汗等症狀；且不論癌症期別，MPM 病人的預後皆很差，整體存活期(overall survival, OS)的中位數介於 9 至 17 個月之間，診斷後 5 年整體存活期僅約 12% [3, 5, 8]。MPM 的組織型態可以分成三大類，最常見的上皮樣(epithelioid)類型約占 50%至 60%，有較佳的治療反應，且預後最佳；另外兩類則是肉瘤(sarcomatoid)類型以及混合(biphasic)類型，分佔 10%至 20%以及 30%至 40%，肉瘤類型的惡化速度很快且有較差的預後，而混合類型的預後則是取決於佔據主導的細胞型態[2, 5]。

MPM 病人的治療選擇主要依據疾病的組織型態和癌症分期，分為可切除(resectable)及無法切除(unresectable)兩類，可手術切除的病人其治療重點在於控制病情且採用多模式治療方法，亦即合併標準治療(包含手術、化學治療和放射療法)，通常醫師會建議可手術切除的病人於術前或術後使用化學治療，並考慮接續使用放射療法；而無法手術切除之病人則是直接考慮使用全身性治療，最常使用的治療組合為合併 pemetrexed, cisplatin，鉑類藥物加上葉酸抗代謝藥物是自 2004 年以來唯一核准針對 MPM 的一線治療方案；直到美國 FDA 於 2020 年 10 月核准新的免疫治療(合併 ipilimumab, nivolumab，為本案治療組合)作為無法切除之 MPM 病人的第一線治療，才使得 MPM 病人有更多的治療選擇[5, 8, 9]。

以下就本案目標族群「無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人」，重點陳述美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)於 2022 年發布之第一版惡性肋膜間皮瘤治療指引[10]與歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)於 2021 年更新之惡性肋膜間皮瘤治療指引[11]內容。

(一) NCCN [10]

針對無法切除之惡性肋膜間皮瘤病人^a，不論組織型態或癌症期別，皆建議使用全身性治療(systemic therapy)；同時也可考慮進行放射療法作為緩解症狀的緩和治療。值得注意的是，若病人體能狀態分數為3至4分，則建議給予最佳支持照護療法(best supportive care, BSC)。

於第一線全身性治療的選擇上，共有三種列為受偏好的治療方式，包含(1)合併 pemetrexed, cisplatin、(2)合併 pemetrexed, cisplatin, bevacizumab，以及(3)合併 ipilimumab, nivolumab (本案治療組合)，皆被歸類為高證據力等級(category 1)；其中，若病人不適用 cisplatin，可以將其替換成 carboplatin，證據等級為 category 2A；而其他建議治療則包含單用 pemetrexed 和 vinorelbine 等，詳如表三所示。在後續的全身性治療方面，偏好選擇第一線未使用過的治療方式；其中，再次給予 pemetrexed 亦為可考慮的方式，若病人先前對其反應良好。

表三 NCCN 對於無法切除之惡性肋膜間皮瘤的全身性治療選擇建議

第一線治療	
<u>受偏好的治療</u>	
✓	合併 <u>pemetrexed, cisplatin</u> (等級 1) 或合併 <u>pemetrexed, carboplatin</u>
✓	合併 <u>pemetrexed, cisplatin, bevacizumab</u> (等級 1) 或合併 <u>pemetrexed, carboplatin, bevacizumab</u> ，後續使用 bevacizumab 進行維持治療直到疾病惡化。
✓	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> ，直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。(等級 1) (偏好用於非上皮樣組織型態)
<u>特定情況使用</u>	
✓	合併 <u>cisplatin, gemcitabine</u>
✓	Pemetrexed
✓	Vinorelbine
後續治療	
<u>受偏好的治療</u>	
✓	Nivolumab ± ipilimumab (若第一線未使用)
☆	Pemetrexed (若第一線未曾使用) (等級 1)；若於初始化學治療中斷時有良好的持續反應，應考慮重新給予 pemetrexed。
<u>其他建議治療</u>	
✓	Vinorelbine
✓	Gemcitabine

註：灰底字為我國尚未給付於此適應症之治療選項。等級 1 為高等級證據且有一致共識為合適的治療，其餘未標明者為等級 2A (較低等級證據且有一致共識為合適治療)。☆若第一線治療已使用免疫療法，則後續治療的選擇可以使用第一線 pemetrexed 的合併治療組合。

^a 包括組織型態為第 IIIB 或 IV 期、組織型態為肉瘤或混合類型，或為無法切除之狀態者。

(二) ESMO [11]

ESMO 於 2021 年針對惡性肋膜間皮瘤進行治療建議更新，針對「無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人」，ESMO 建議不論治療線別，治療選項皆須根據病人的體能狀態分數(performance status, PS)區分治療選擇，詳細不同治療線別的藥品治療組合如表四所整理。本案藥品 ipilimumab 合併使用 nivolumab 作為無法手術切除且體能狀態分數為 0 至 1 分者的第一線治療，已被歸類於高證據力(等級 I)、強烈建議使用(等級 A)之治療選擇。

值得注意的是，使用合併 pemetrexed, cisplatin 的治療選項時，必須給予病人額外補充葉酸和維生素 B12，以減少 pemetrexed 的毒性；並且化學治療應於無疾病惡化、無不可耐受毒性之病人至多使用六個週期(cycle)。除此之外，二線以上的免疫治療選項僅可用於先前未曾暴露過免疫療法(immune checkpoint inhibitor, ICI)的病人。

表四 ESMO 對於無法切除之惡性肋膜間皮瘤的治療選擇建議

第一線治療：依據體能狀態分數(PS)區分		
PS 0 to 1	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> (至多 2 年) [I, A]	
PS 0 to 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin</u> [I, A] 或合併 <u>pemetrexed, carboplatin</u> [I, A] (至多 6 cycles)，後續可使用 gemcitabine 進行維持治療[II, C]。 ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin, bevacizumab</u> (至多 6 cycles)，後續使用 bevacizumab 進行維持治療[I, A]。 	
PS ≥ 3	最佳支持照護療法(BSC)	
第二線治療：是否使用過免疫療法(ICI)		
After ICI	PS 0 to 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin</u> [I, A] 或合併 <u>pemetrexed, carboplatin</u> [I, A] (至多 6 cycles)，後續可使用 gemcitabine 進行維持治療[II, C]。 ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin, bevacizumab</u> (至多 6 cycles)，後續使用 bevacizumab 進行維持治療[I, A]。
	PS ≥ 3	最佳支持照護療法(BSC)
Non-prior ICI	PS 0 to 1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>gemcitabine, ramucirumab</u> [III, C] ✓ Vinorelbine [II, B]、gemcitabine [II, B]、pemetrexed [III, C] ✓ Nivolumab [I, A]、pembrolizumab [II, C]、合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> [II, C] ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin</u> [II, B]、合併 <u>pemetrexed, carboplatin</u> [II, B]
	PS 0 to 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合併 <u>gemcitabine, ramucirumab</u> [III, C] ✓ Vinorelbine [II, B]、gemcitabine [II, B]、pemetrexed [III, C]
	PS ≥ 3	✓ 最佳支持照護療法(BSC)

第三線治療：是否使用過免疫療法(ICI)		
After ICI	PS 0 to 1	✓ 合併 <u>gemcitabine, ramucirumab</u> [III, C] ✓ Vinorelbine [II, B]、gemcitabine [II, B]、pemetrexed [III, C] ✓ 合併 <u>pemetrexed, cisplatin</u> [II, B]、合併 <u>pemetrexed, carboplatin</u> [II, B]
	PS 0 to 2	✓ 合併 <u>gemcitabine, ramucirumab</u> [III, C] ✓ Vinorelbine [II, B]、gemcitabine [II, B]、pemetrexed [III, C]
	PS ≥ 3	最佳支持照護療法(BSC)
Non-prior ICI	PS 0 to 1	Nivolumab [I, A]、合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> [II, C]
	PS ≥ 2	最佳支持照護療法(BSC)

註 1：證據等級 I=證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析；證據等級 II=證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析；證據等級 III=證據來自前瞻性世代研究(prospective cohort study)；證據等級 IV=證據來自回溯性世代研究(retrospective cohort study)或病例對照研究(case-control study)。

註 2：建議等級 A=強烈建議(strongly recommended)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益；建議等級 B=一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限；建議等級 C=選擇性建議(optional)，療效及臨床效益未能證實勝過其缺點(如：副作用或較高花費)可能帶來的風險。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Yervoy，主成分為 ipilimumab (以下簡稱本案藥品)。本案藥品是一種人類單株抗體，可以與 CTLA-4 結合，阻斷 CTLA-4 與配體 CD80/CD86 的交互作用。CTLA-4 是 T 細胞活性的負向調節因子，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[12]。值得注意的是，此次建議者建議給付本案藥品於惡性肋膜間皮瘤適應症時，必須與 nivolumab 合併使用，nivolumab 是一種人類單株抗體，可以阻斷 PD-1 與其配體 PD-L1 和 PD-L2 之間的交互作用[13]；這兩種藥物合併使用可以產生協同作用(work synergistically)以增加對腫瘤的免疫反應。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[14]，查詢到本案申請藥品 ipilimumab 之 ATC 碼為 L01FX04，隸屬於抗癌藥品之單株抗體成分(L01F, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)中之其他類別(L01FX)。此一分類層級共有 18 項成分，但其中僅本案藥品於我國核可用於治療惡性肋膜間皮瘤(MPM)病人。

其次，於我國衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)「西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢」頁面[15]之查詢欄位鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；

適應症：惡性肋膜間皮瘤、惡性肋膜間質細胞瘤」，並限制許可證種類為「藥品」，共搜尋到 18 筆資料，包含單株抗體 ipilimumab (本案藥品)、nivolumab 以及化療藥品 pemetrexed，三項藥品皆核有惡性肋膜間皮瘤相關之許可適應症。

另於健保用藥品項查詢頁面[16]，查詢上述三項許可用於治療惡性肋膜間皮瘤的藥品，其中除了本案藥品外，nivolumab 和 pemetrexed 皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保給付規定[17]，目前針對惡性肋膜間皮瘤列有給付規定之藥品僅有 pemetrexed，內容如表五所示。

表五 Pemetrexed 之健保給付規定

9.26. Pemetrexed(如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、106/11/1)	
1. 限用於	
(1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。	
(2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1)	
(3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用於 ECOG 為 0~1 之病患。(98/9/1)	
2. 每 4 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(103/4/1、103/9/1、106/11/1)	

綜合上述搜尋結果，並參考 NCCN 及 ESMO 臨床診療指引建議之第一線治療選項，本報告認為針對本案目標給付族群「無法手術切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人」的第一線治療，與本案藥品具有相近治療地位且已獲我國健保給付的治療選擇為合併 pemetrexed, cisplatin；相關資料彙整如表六。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類 碼成分名	我國許可適應症 (節錄 MPM 相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
L01FX04 Ipilimumab (本案藥品)	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	注射劑	5 mg/mL	申請健保收載中
L01BA04 Pemetrexed	與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤	注射劑	100 mg、 500 mg	詳如表五

ATC 分類 碼成分名	我國許可適應症 (節錄 MPM 相關內容)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘤劑	注射劑	1 mg/mL	健保已收載，無 給付條件

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 2021 年 8 月公告有條件建議給付。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 3 月公告建議給付。
NICE (英國)	至 2022 年 7 月 15 日止，查詢到 1 份於 2022 年 7 月公告的最終評議文件(final appraisal document, FAD)與本案相關，雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2022 年 1 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)

經加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)評議後，於 2021 年 8 月公告一份與本案相關的評估報告[18]，摘要如後。

1. 建議給付條件

pERC 建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人，惟須符合表七所列條件。

表七 加拿大 CADTH 對於 ipilimumab 用於 MPM 病人之建議給付條件

給付條件	原因
起始標準	
1. 病人先前未接受過有關 MPM 的全身治療。 2. 病人必須具有良好的體能狀態。	1. CheckMate 743 試驗排除了先前接受過 MPM 治療的病人。 2. CheckMate 743 試驗排除了基期 ECOG PS ^b 大於 1 的病人。臨床專家意見指出 ECOG PS 與腫瘤症狀相關，可能在治療後改善，因此臨床醫師可以酌情考慮在 ECOG PS 為 2 分以上的病人中使用合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 治療。
停用標準(若發生下列任一情形)	
1. 出現基於 immune-modified RECIST ^c 標準的疾病惡化，或是無法控制或嚴重的免疫治療相關毒性。 2. 給付時間最多為 2 年。	1. 符合 CheckMate 743 試驗中停止治療的標準。 2. 符合 CheckMate 743 試驗和產品仿單中使用的標準。
處方條件	
合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 僅能由具有免疫腫瘤學和治療惡性肋膜間皮瘤經驗的臨床醫師和院所開立處方和給藥。	確保合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 處方於合適的病人，並以優化的方式處理毒性。
定價條件	
降低 ipilimumab 和 nivolumab 的價格。	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的價格較 pemetrexed 合併含鉑化學治療昂貴。 合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的 ICER 值為 300,921 加幣/QALY ^d 。 Ipilimumab 和 nivolumab 的價格皆須至少降低 72%，才能使得合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 的治療組合在願付價格閾值為 5 萬加幣/QALY 之情形下符合成本效益。

2. 建議給付理由

^b ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數)的縮寫，分數範圍在 0 至 5 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

^c RECIST 為 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (實體腫瘤療效反應評估標準)的縮寫，用於定義癌症病人中的腫瘤在治療期間是否改善、保持穩定或惡化。

^d QALY：quality-adjusted life-year，經健康生活品質校正生命年。

- (1) 一項針對開放式作業 (open-label) 之第三期隨機對照試驗 (CheckMate 743, N=605) 結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於標準化學治療 (合併 pemetrexed, cisplatin 或合併 pemetrexed, carboplatin) 可以改善整體存活期 (hazard ratio [HR]=0.74 ; 95% confidence interval [95% CI]=0.61 to 0.89 ; p=0.002)。參與試驗的病人條件為具有良好的體能狀態且先前未接受過 MPM 治療之無法切除的 MPM 成人病人，而 MPM 病友意見表達了對延長存活治療的渴望。
- (2) 依據廠商提交的 ipilimumab 和 nivolumab 的價格以及所有其他藥物成本的公開牌價，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 pemetrexed 合併含鉑化學治療之 ICER 為 300,921 加幣/QALY gained，在願付價格閾值為 5 萬加幣/QALY gained 之情形下不具成本效益。Ipilimumab 和 nivolumab 的價格皆須至少降低 72%，才能使得合併 ipilimumab, nivolumab 的治療組合符合成本效益。

3. 討論重點

- (1) 病友團體和臨床專家意見指出 MPM 是一種罕見且高度侵襲性的癌症，預後不佳且治療選擇很少。pERC 結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 可能具潛能解決病人未滿足的需求 (取得可以緩解症狀、具可處理的副作用並延長存活之持久治療)，儘管該治療組合對於生活品質的影響以及延遲疾病惡化尚具不確定性。
- (2) CheckMate 743 試驗整體存活期的最終分析預先設定於 473 人死亡後，但由於期中分析時已確立合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療有較佳的 OS，因此該試驗提前終止 (當時已有 419 人死亡)。然而，因試驗提前終止，合併 ipilimumab, nivolumab 的長期 OS 益處具不確定性。此外，該研究設計允許病人於疾病惡化後接受後續的癌症治療，並且僅招募基期 ECOG PS 為 0 或 1 的病人，這表明可能高估試驗中所觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 的 OS 益處。故在廠商所提交的經濟分析中關於合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療具有長期 OS 益處的假設，無法根據現有的臨床數據進行驗證。
- (3) 由於未滿足 Cox 分析的比例風險假設，因此次要療效指標無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 的結果難以解釋。此外，包含 PFS、客觀反應率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 在內的次要療效指標並非統計檢定階層的一部分，因此沒有對這些結果的多重比較進行校正。pERC 無法得出合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療對於這些結果影響的結論。
- (4) 合併 ipilimumab, nivolumab 在 CheckMate 743 試驗中是基於體重劑量 (weight-based dosing) 的方式給藥，而在經濟評估的情境分析中，若是基於固定劑量 (flat dosing ; 360 mg once every 3 weeks) 的方式給予 nivolumab，與 pemetrexed 合併含鉑化學治療相比，合併 ipilimumab, nivolumab 之 ICER 將

會提高至 314,901 加幣/QALY gained。

4. 其他考量要點

- (1) CheckMate 743 試驗排除先前接受過 MPM 治療的病人，pERC 指出將先前已開始接受一線全身治療且未經疾病惡化的病人轉換為合併 ipilimumab, nivolumab 治療的需求有時間限制(time-limited need)；然而，目前並無充足的證據支持在先前接受過 MPM 全身治療的病人中使用合併 ipilimumab, nivolumab。
- (2) CheckMate 743 試驗沒有關於合併 ipilimumab, nivolumab 再治療(re-treatment)的具體指引，pERC 同意臨床專家意見若治療因疾病惡化以外的原因(如毒性或已完成 2 年的建議治療期)中止的話，使用合併 ipilimumab, nivolumab 再治療是合理的。除此之外，對於完成 2 年合併 ipilimumab, nivolumab 治療且於合理的停藥期後疾病惡化的病人可以選擇再次使用合併 ipilimumab, nivolumab 治療 1 年。再治療應合併使用 ipilimumab 和 nivolumab，而非單用 nivolumab。pERC 指出於良好反應且合理停藥期後提供再治療，與腫瘤治療原則相符。
- (3) pERC 同意臨床專家意見若主治醫師確認有臨床益處的話，可以在病人沒有疾病惡化的情況下單獨使用 nivolumab 繼續治療於無法耐受合併 ipilimumab, nivolumab 的病人；此種治療方式在 CheckMate 743 試驗中被允許，並且與當前臨床治療保持一致。若病人出現嚴重不良反應、疾病惡化或完成 2 年治療後，應停止使用剩餘藥物進行單藥治療。
- (4) 加拿大各省主管單位可以依據核可的 nivolumab 劑量規範選擇使用基於體重劑量(3 mg/kg every 2 weeks)或是固定劑量(360 mg every 3 weeks)的方式給藥。CheckMate 743 試驗是基於體重劑量給予 nivolumab，沒有上限；並沒有關於固定劑量給予 nivolumab 用於 MPM 的研究，且無直接證據建議固定劑量優於體重劑量給藥。然而，對於許多病人來說，使用固定劑量給予 nivolumab 會導致病人使用更大的劑量和較高的成本。因此，各省主管單位依據其他疾病領域的給藥方案和財務考量，對於使用基於體重劑量給藥方式設置 nivolumab 使用上限(如 maximum 360 mg every 3 weeks)是合理的。雖然設置依體重給予 nivolumab 的劑量上限與現有證據有所偏差，但臨床專家意見指出根據其他腫瘤類型的經驗，此限制可能是合理的。

5. 病人觀點

兩個病友團體-加拿大肺癌協會(Lung Cancer Canada)和加拿大間皮瘤基金會(Canadian Mesothelioma Foundation)共同提交病友意見給予 CADTH 審查委員會。病人觀點來自調查、訪談和環境掃描(Environmental Scan)。病友團體的觀點摘述如後。

- (1) 超過一半的受訪者提及罹患間皮瘤對於財務狀況產生負面的影響，並且幾乎所有病人皆認為會造成很大的壓力。除此之外，所有的病人皆提及罹患間皮瘤影響其生活品質，包括功能、活動程度和獨立性。
- (2) 病人意見指出需要可以延長存活並且可有良好生活品質的治療，因為這些病人中多數由於疾病的侵襲性以及診斷時通常已是晚期而沒有時間等待。
- (3) 由於罹患間皮瘤的病人可用的治療選擇很少，因此有臨床需求取得持久的治療以緩解症狀、延緩疾病惡化、提供良好的生活品質、延長存活並具有可處理的副作用。

(二) PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)於 2021 年 3 月公告一份與本案相關之評估報告[19]，摘要內容如後。

1. 委員會建議

在簽訂特殊價格協議(special pricing arrangement)及風險分攤協議(risk share arrangement)[°]之下，建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 用於治療無法切除之惡性間皮瘤病人，給付範圍含括用於第一線及第二線以後治療，以及患有無法切除之非肋膜間皮瘤的少數病人。給付條件如後：

- (1) 病人的 WHO 體能狀態分數須為 0 分或 1 分。
- (2) 必須與 PBS 給付的 nivolumab 合併使用。
- (3) 病人於接受治療期間必須無疾病惡化之情形。
- (4) 合併 ipilimumab, nivolumab 的總治療時間不得超過 24 個月。

2. 建議理由

委員會認為 MPM 對於有效的治療具有高度的臨床醫療需求，且合併 ipilimumab, nivolumab 相較於以 pemetrexed 為基礎(pemetrexed-based)的化學治療可能為一些病人提供顯著的臨床益處。此項建議係考量在降價後，合併 ipilimumab, nivolumab 的成本效果是可接受的，而透過風險分攤協議可處理用藥人數相關的不確定性。

值得注意的是，委員會指出澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA)核可合併 ipilimumab, nivolumab 的適應症內容為用於無法切除之 MPM 病人的第一線治療；但廠商所提交的建議給付條件中並未列出無法切除之 MPM 病人的治療線別。另外，廠商也提交了合併 ipilimumab, nivolumab 和

[°] 如超過預算上限，須按簽訂比例返還。

最佳支持照護療法(BSC)的單純(naïve)間接比較研究，以支持其作為二線以後治療的證據。然而，由於試驗中所觀察到的異質性，委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 和 BSC 的比較並沒有提供有意義的訊息。基於缺乏有效的治療選擇，並且在一線治療的證據中顯示合併 ipilimumab, nivolumab 於後線使用，可能有部分具有療效益處，委員會最終認為合併 ipilimumab, nivolumab 用於二線治療是合適的。

此外，委員會認為排除非肋膜間皮瘤病人的使用是不合適的，基於非肋膜間皮瘤病人約占間皮瘤病例的 7%，並且認為可合理假定這些病人數每年增加小於 500 人。

3. 參考品

廠商提出第一線治療的主要參考品為以 pemetrexed 為基礎的化學治療，這是基於澳洲和國際臨床指引皆建議使用 pemetrexed 合併含鉑化學治療作為 MPM 病人的第一線治療選擇。因此，假若合併 ipilimumab, nivolumab 納入澳洲藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)中，則最有可能取代目前 PBS 中合併 pemetrexed, cisplatin 或合併 pemetrexed, carboplatin 的治療組合。

值得注意的是，當病人使用第一線以 pemetrexed 為基礎的化學治療後發生疾病惡化之情形，廠商提出以 BSC 以及 pemetrexed rechallenge 作為補充參考品，這是基於臨床指引中提及再次給予 pemetrexed 對於一些病人有其治療角色。目前對於一線全身性治療後疾病惡化的病人並無標準的單一治療建議。

4. 委員會評估資料

委員會評估合併 ipilimumab, nivolumab 用於第一線治療的療效證據主要是根據一項以 pemetrexed 為基礎的化學治療作為對照組的開放式作業、隨機分派之第三期臨床試驗 CheckMate 743，PBAC 針對此試驗主要評述如下：

- (1) 委員會指出在 CheckMate 743 試驗中，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於以 pemetrexed 為基礎的化學治療，具有統計學上顯著更長的中位整體存活期 (median overall survival, mOS)，分別為 18.1 個月和 14.1 個月(HR=0.74；95% CI=0.60 to 0.91)。委員會也指出合併 ipilimumab, nivolumab 在無惡化存活期 (PFS)、客觀反應率(ORR)和疾病控制率(DCR)方面沒有益處，並且由於病人數少，生活品質的數據尚無定論。此外，如同在其他適應症中觀察到的現象，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於以 pemetrexed 為基礎的化學治療會增加早期疾病惡化的風險。
- (2) 委員會提及對於上皮樣組織型態、PD-L1 表現量≤1%或年齡為 75 歲以上的病人，次族群分析結果顯示其益處證據較弱。然而，CheckMate 743 試驗不

具效力否定前述次族群之 OS 益處；因此，委員會認為基於次族群分析結果來限制合併 ipilimumab, nivolumab 的使用是不合理的。

- (3) 委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於以 pemetrexed 為基礎的化學治療有較差的安全性，但其不良事件是可處理的；其中，合併 ipilimumab, nivolumab 組有較高出現 3 級或 4 級不良事件的病人比例以及因 3 級或 4 級不良事件而停藥的比例。

委員會評估合併 ipilimumab, nivolumab 的治療相較於 BSC (包含 pemetrexed rechallenge) 用於第二線以後治療的療效證據主要是根據廠商所提出的三項試驗 (包含 MAPS2、INITIATE 和一篇 2008 年 Jassem 等人發表的研究) 進行的間接比較研究。其中，MAPS2 和 INITIATE 皆為合併 ipilimumab, nivolumab 用於 MPM 病人做為第二線以後治療的第二期臨床試驗 (MAPS2 試驗的比較組為 nivolumab 單用，INITIATE 試驗則無比較組)，而 Jassem 等人發表的研究則是比較合併 pemetrexed, BSC 和單用 BSC 用於 MPM 病人做為第二線治療的第三期臨床試驗。針對廠商所提出使用合併 ipilimumab, nivolumab 的 OS 效果優於 BSC 的療效宣稱，PBAC 認為具高度不確定性，主要評述如後：

- (1) 僅納入非比較性(non-comparative)的研究。
- (2) 在 2008 年 Jassem 等人發表的研究中，納入先前使用過一種全身性化學治療組合的病人，但排除使用過 pemetrexed 的病人，這並不符合當前第一線以 pemetrexed 為基礎的標準化學治療組合，因此無法代表可能符合 PBS 的病人族群。
- (3) 合併 ipilimumab, nivolumab 於二線以上使用的 OS 數據有限，僅有一項研究 (MAPS2, N=62) 達到中位整體存活期 (mOS = 15.9 個月)。

5. 病人觀點

病友團體、臨床專家和學會組織認為間皮瘤對病人產生顯著的影響，並且於過去十年間缺乏新的治療選擇；此外，他們也提及合併 ipilimumab, nivolumab 的治療有許多益處，包含存活益處、改善生活品質以及相較於化學治療有更好的耐受性，並且多數評論提及獲得額外治療選擇對於 MPM 病人的重要性。

(三) NICE (英國)

2022 年 7 月 15 日於英國 NICE 公開網站以關鍵字「ipilimumab」進行搜尋，NICE 尚未正式發布與本案相關之評估報告，但有一份於 2022 年 7 月公告的最終評議文件 (Final Appraisal Document, FAD)[20] 與本案相關，雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎，故本報告摘要其內容於後供參考。

1. 委員會初步建議

NICE 的初步意見為建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 作為無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療，惟限於 ECOG PS 為 0 或 1 分的病人，且廠商須依商業協議提供藥價折扣。

2. 建議理由

目前針對無法切除之惡性肋膜間皮瘤(MPM)病人的第一線標準治療為化學治療。臨床試驗證據顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可能可以延長病人的存活時間。

委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 可能符合 NICE 對於生命末期延長生命治療的標準，在此情形下，其成本效益估計值落於 NICE 一般認為使用英國國民健康服務體系(National Health Service, NHS)資源可接受的範圍內，因此建議給付。

3. 參考品

基於合併 pemetrexed, cisplatin 或合併 pemetrexed, carboplatin 的化學治療為當前無法切除之惡性肋膜間皮瘤病人的一線標準治療，因此委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 作為唯一相關一線化學治療參考品的替代方案是合適的。

值得注意的是，臨床專家提及對於不適合化學治療或是選擇不進行化學治療的病人，BSC 和積極症狀控制為這些病人的標準治療；然而考量到這些病人也不太可能適用合併 ipilimumab, nivolumab 治療，且病人數僅約占 5%至 10%。因此，最終臨床專家和 CDF 臨床小組認為排除 BSC 作為參考品是合適的。

4. 委員會評估資料

委員會評估合併 ipilimumab, nivolumab 用於 MPM 的療效證據來自一項多中心、開放式作業(open-label)、隨機分派之第三期臨床試驗 CheckMate 743 於追蹤 2 年及 3 年(2 and 3-year data cut)的療效結果，NICE 針對此試驗主要評述如後。

- (1) 臨床專家認為試驗族群可以代表在 NHS 中所看到的病人，因此委員會結論認為試驗族群可以外推至英國臨床實務上 ECOG 分數為 0 分或 1 分的病人。
- (2) 實證資料審查小組(Evidence Review Group, ERG)指出 nivolumab 於臨床試驗中是採用基於體重劑量的方式計算，但廠商所提供的模型則是採用藥品許可證所核准的固定劑量方式計算；由於目前沒有 nivolumab 固定劑量的相關臨床試驗，因此 ERG 認為 nivolumab 固定劑量的療效與安全性具有不確定性。另外，病友團體指出採用固定劑量的方式可以減少就醫次數且更加便利，臨

床專家和 CDF 臨床小組也指出 nivolumab 在固定劑量與基於體重劑量兩種方式中的療效相似，並且固定劑量是臨床上的標準做法。因此，最後委員會結論認為 nivolumab 在藥品許可證所核准的固定劑量和臨床試驗中基於體重劑量的計算方式有相似的療效，且於經濟模型和任何建議中使用固定劑量的 nivolumab 為適當的做法。

- (3) 試驗中使用化學治療的病人有 66% 為合併 pemetrexed, carboplatin，剩下 34% 為合併 pemetrexed, cisplatin；ERG 認為此現象可能無法反映臨床實務情況，這是由於化學治療通常優先選擇使用合併 pemetrexed, cisplatin，倘若病人無法耐受 cisplatin 才可改用 carboplatin 代替。然而，臨床專家指出 pemetrexed 合併使用 cisplatin 或 carboplatin 具有相似的治療效果，並且 CDF 臨床小組也指出 pemetrexed 相較於 cisplatin 或 carboplatin 才是佔據支出的最大費用。故最終委員會結論認為臨床試驗化學治療組中使用 cisplatin 和 carboplatin 的病人比例反映了英國的臨床實務，且任何建議皆僅限於適用於化學治療的病人，意即，ECOG 分數為 0 分或 1 分的病人。
- (4) 臨床試驗中(3-year data cut)，合併 ipilimumab, nivolumab 免疫治療組和化學治療組分別各有 45% 和 42% 的病人於疾病惡化後接受第二線治療；其中，合併 ipilimumab, nivolumab 免疫治療組有 4% 的病人使用免疫療法以及 43% 的病人使用化學療法作為第二線治療；化學治療組則有 22% 的病人使用免疫療法以及 33% 的病人使用化學療法作為第二線治療。ERG 表示臨床試驗中的二線治療可能無法代表英國的臨床實務情況，特別是在二線的時候使用免疫療法；委員會也指出 NHS 並不會提供病人兩次的免疫療法。除此之外，臨床專家也提及目前尚無明確的二線治療方案，且其治療效果仍不清楚。因此，委員會結論認為臨床試驗中所使用的二線治療，特別是免疫治療，無法代表英國的臨床實務現況。
- (5) 廠商所預設的期中分析和最終分析是分別發生於當 403 位病人死亡以及 473 位病人死亡的時候；在此試驗的期中分析(2-year data cut)時，共有 419 位病人死亡，且有 98% 使用合併 ipilimumab, nivolumab 的病人以及所有使用化學治療的病人皆已經停止治療。臨床試驗的期中分析結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療有較長的整體存活期(HR=0.74；95% CI=0.60 to 0.91)，於非預定分析之 3 年追蹤結果中(3-year data cut)觀察到的 HR 變化不大(HR=0.73；95% CI=0.61 to 0.87)，但因追蹤時間點後仍有病人存活(23% vs 15%)，因此 ERG 認為仍然存在不確定性。委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可以減少 MPM 病人的死亡風險，但對於長期治療效果仍具不確定性。
- (6) 從 2 年及 3 年的追蹤結果可以觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組的中位無惡化存活期皆分別為 6.8 個月和 7.2 個月，且兩治療組之間皆無統計差異，但於 3 年追蹤結果時似乎開始有 PFS 效益出現(2-year data cut：HR=1.00, 95% CI=0.82 to 1.21，中位追蹤時間為 29.7 個月；3-year data cut：

HR=0.92, 95% CI=0.76 to 1.11, 中位追蹤時間為 43 個月)。ERG 也指出合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組於第三年仍然保持無疾病惡化的病人比例分別為 14%和 1%。委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可能可以改善無惡化存活期，但臨床證據有部分不確定性。

- (7) ERG 指出在生活品質方面，合併 ipilimumab, nivolumab 有穩定或改善的趨勢，而化學治療則有惡化的趨勢；但因廠商並無提供生活品質的組間差異，且具臨床意義的差異未被清楚定義，綜合考量後，委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可能與改善生活品質有關。
- (8) 試驗結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療有較多比例的病人發生嚴重治療相關的不良事件以及因藥物毒性而停止治療的病人。ERG 指出有 3 位病人在接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療後因藥物毒性發生肺炎、腦炎和心臟衰竭而死亡，有 1 位病人為接受化學治療後發生骨髓抑制而死亡。委員會結論認為合併 ipilimumab, nivolumab 的安全性是可接受的。

5. 其他考量要點

- (1) MPM 為一種發生在胸膜(圍繞於肺部的間皮)的侵襲性癌症，大部分的 MPM 案例多與職業使用石綿相關，通常於暴露後 20 年至 50 年間發病。英國自 1999 年開始禁用石綿，迄今英國 MPM 的發生達到高峰。MPM 的惡化速度快且預後差，僅約 8%至 10%的病人可以存活超過 3 年。臨床專家指出 MPM 病人通常伴隨著共病症，可能也會影響其存活。目前可用於 MPM 的治療為化學治療，且選擇有限。委員會結論認為 MPM 的預後很差，且對於新的治療選擇有未滿足的需求。
- (2) 臨床專家指出不論腫瘤的組織型態或 PD-L1 狀態，皆會提供適合化學治療的病人進行化療。專家表示 NHS 是針對組織型態進行檢測，而非 PD-L1，這是由於 PD-L1 的檢測和評分方式在 MPM 中沒有標準化，閾值有很大的差異，且 PD-L1 表現量與疾病預後之間的關係存在不確定性。委員會結論認為間皮瘤的組織學檢測是 NHS 的常規標準做法，但 PD-L1 檢測並不是。

6. 病人觀點

病友團體指出 MPM 難以在基層診所被家庭醫師(general practitioner, GP)所診斷，也提及針對 MPM 病人第一線全身治療的選擇為化學治療，目前選擇有限，且化學治療會產生噁心、嘔吐、脫髮等副作用。除此之外，有些病人甚至因為身體太虛弱或是失能而無法到醫院進行化學治療。目前尚無法治癒無法切除之 MPM。合併 ipilimumab, nivolumab 的免疫療法提供病人在化學治療以外一個新的治療選擇，且合併 ipilimumab, nivolumab 對於預後更差、更少有效治療選擇之非上皮樣組織型態的間皮瘤也有改善的效果。因此，病友團體認為對於未經治療且無法切除之 MPM 病人來說，目前有未滿足的醫療需求以取得有效治療選擇。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於2022年1月14日公告一份評估報告(SMC2385)[21]，建議收載 ipilimumab 合併使用 nivolumab 作為無法切除之惡性肋膜間皮瘤(MPM)成人病人的第一線治療。SMC 建議給付之主要理由為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於標準化學治療可以顯著延長整體存活期(OS)，上述建議唯有符合蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)核准的病人可近性方案(patient access scheme, PAS)以達成本效果，或直接提供相當或更低的牌價(list price)，方能生效。

SMC 諮詢的臨床專家表示，合併 ipilimumab, nivolumab 滿足了無法切除之 MPM 病人第一線治療的需求；除此之外，合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療此適應症也符合 SMC 生命末期的標準(end of life criteria)。

委員會參酌的療效與安全性證據主要是根據一項多國、多中心、開放式作業(open-label)、隨機分派之第三期臨床試驗 CheckMate 743，SMC 針對此試驗主要評述如後：

- A. 臨床試驗結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於標準化學治療可以顯著延長無法切除之 MPM 病人 4 個月的整體存活期(OS)，歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)認為此結果具有臨床相關性。
- B. 試驗中使用 nivolumab 的劑量(3 mg/kg every 2 weeks)與核准仿單上 MPM 適應症建議使用的劑量(360 mg every 3 weeks)有所不同，而基於廠商提交的藥物動力學和藥效學資訊，EMA 認為這是可接受的。
- C. 此試驗受限於開放式作業的研究設計，可能會對於主觀療效、健康相關生活品質和安全性結果的評估產生偏誤；但由於試驗是透過盲性獨立中央評估委員會進行評估，因而減少了主觀療效結果的偏誤風險。

病人與臨床專業共同參與小組(patient and clinician engagement, PACE)提供之意見如後：

- A. MPM 為一種因職業或環境暴露石綿所造成的高度侵襲性癌症，由於過去重工業和建築業大量使用石綿，使得蘇格蘭成為現今世界上間皮瘤發生率最高的地區。
- B. 大部分的 MPM 病人會在 1 年內死亡。鉑類合併使用 pemetrexed 的標準化學治療益處不大，約有一半符合條件的病人選擇不繼續治療，此現象表明有迫

切未滿足的需求以取得有效的替代治療。

- C. 研究表明當達到反應時，免疫療法的反應持續時間更長。藉由延長對治療的反應，與晚期疾病相關的疼痛可能會減少，有利於改善病人的生活品質，使病人可以保持獨立和參與社交活動，甚至一些病人可能可以繼續正常生活，特別是年輕病人可能可以重新回到工作崗位上。

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：無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人 排除條件：無
Intervention	Ipilimumab 併用 nivolumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 6 月 13 日，以「ipilimumab」及「malignant pleural mesothelioma」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

於 2022 年 6 月 13 日以前述關鍵字進行檢索，在進一步限縮研究設計後，分別於 PubMed 得到 6 筆資料；Cochrane Library 得到 38 筆資料；Embase 得到 47 筆資料。綜合所有資料庫之文獻並排除掉重複者後，剩餘 56 筆資料。再經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除與 PICOS 不相符的文獻、於臨床試驗相關平台之登錄紀錄、第一期或第二期臨床試驗文獻後，最後納入與 1 項隨機對照試驗 (CheckMate 743; NCT02899299) 相關之 4 篇發表文獻及研討會資料進行相對療效及安全性評估[22-25]。

CheckMate 743 試驗[22]為本案藥品取得與 nivolumab 併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤第一線治療適應症的樞紐試驗，以下將重點摘錄整體試驗相關內容、相關次族群分析結果以及長達 3 年的追蹤成效。

A. 試驗設計

CheckMate 743 試驗為一多國、多中心、開放式作業(open-label)^f之第三期隨機分派臨床試驗，於美國、英國、日本、中國、德國、法國、澳洲、巴西、義大利等 21 個國家，共 103 間醫院進行。試驗目的為比較合併 ipilimumab, nivolumab 治療組相較於化學治療組(pemetrexed 合併使用 cisplatin 或 carboplatin)，作為無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療，其相對療效及相對安全性。

受試者的納入條件為年滿 18 歲以上、ECOG PS 為 0 或 1 分且無法接受根治性治療(手術±化學治療)之具組織學證實無法切除^g之惡性肋膜間皮瘤病人；受試者若曾接受緩和性放射治療，必須於開始研究前 2 週或更久以前完成且沒有殘留毒性的跡象，並具有針對胸膜間皮瘤修正之 RECIST (mRECIST)標準可測量的胸膜病變；若病人沒有可測量的胸膜病變，但具有依 RECIST version 1.1 標準可測量的非胸膜病變轉移，可在諮詢研究的醫學監測者意見後考慮納入；病人也必須具有可取得的腫瘤檢體以進行 PD-L1 檢測^h。

受試者的主要排除條件包含曾接受過輔助或前導性化學治療、術中或腔內化學治療、根治性胸膜肺切除術或非緩和性放射治療等，無法確定腫瘤組織型態為上皮瘤或非上皮瘤的病人，以及間皮瘤起源於腹膜、心包膜、陰道膜和睪丸的病人也被排除在外。另外，亦排除具有腦轉移ⁱ、自體免疫疾病以及先前使用過靶向 T 細胞共刺激或檢查點途徑的藥物治療者；其他排除條件尚包含血液、腎臟或肝臟功能不全，已知的 HIV 感染、具有症狀或可能影響疑似藥物相關肺毒性之偵測或處理的間質性肺病，以及因當前或先前惡性腫瘤的完全緩解時間少於 3 年(非黑色素瘤皮膚癌和原位癌除外)而須於研究期間同時接受治療，或於第一劑研究藥物 14 天內須接受全身性皮質類固醇(超過每日 10 毫克或等當量之 prednisone)或免疫抑制藥物的病人。

隨機分派依照病人的性別與腫瘤組織型態(上皮樣 versus 非上皮樣[含肉瘤和混合型])進行分層(stratified)，並以 1:1 的比例隨機分派至合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組。其中，合併 ipilimumab, nivolumab 組每六週以 1 mg/kg

^f 由於試驗為開放式作業設計，所以病人使用的治療組合並未對病人和研究人員進行遮盲。

^g 疾病無法切除的定義是由研究人員於各地使用當地標準進行確認。

^h 腫瘤樣本之 PD-L1 表現量是透過 validated immunohistochemical 28-8 pharmDx assay (Dako, Carpinteria, CA, USA)檢測進行評估。

ⁱ 腦轉移：除非已切除或接受立體定向放射治療(stereotactic radiotherapy)，並於納入研究前 3 個月內無症狀且無疾病惡化。

的 ipilimumab 劑量靜脈輸注一次，併用的 nivolumab 則為每二週以 3 mg/kg 的劑量靜脈輸注一次，併用時須先輸注 nivolumab，接著於同一天輸注 ipilimumab；而化學治療組則是每三週靜脈輸注一次 pemetrexed 500 mg/m² 合併使用 cisplatin 75 mg/m² 或 carboplatin 血中濃度曲線下面積(area under the concentration-time curve, AUC)低於每分鐘 5 mg/mL，共計 6 個週期^j。兩治療組別皆持續治療至疾病惡化或出現無法接受的毒性，或是合併 ipilimumab, nivolumab 組病人未發生疾病惡化達 2 年為止。值得注意的是，若滿足預先設定的要求(包含病人具有研究者評估的臨床益處、可耐受治療、穩定的表現和提供書面同意)，則允許病人在疾病惡化後繼續使用合併 ipilimumab, nivolumab 治療。化學治療組可視情況允許減少劑量，但 ipilimumab 和 nivolumab 則不被允許；若因毒性停用 ipilimumab，可持續以 nivolumab 單獨治療，但不可單獨給與 ipilimumab 治療。

試驗的主要療效指標(primary endpoint)為所有進行隨機分派的試驗病人之整體存活期(OS)，定義為自隨機分派至發生任何原因的死亡；次要療效指標^k為經盲性中央獨立評估委員會(blinded independent central review, BICR)審查之無惡化存活期(PFS)、客觀反應率(ORR)、至反應出現時間(time to response, TTR)、反應持續時間(duration of response, DOR)和疾病控制率(DCR)等，並依 PD-L1 表現分析 OS、PFS 及 ORR 等指標；探索性指標為所有接受治療病人的安全性、耐受性與病人通報結果(patient-reported outcomes, PRO)等，其中安全性評估以至少接受過一次治療劑量的病人進行分析。

B. 受試者基期資料

在 2016 年 11 月 29 日至 2018 年 4 月 28 日之間，CheckMate 743 試驗共收錄了 713 位受試者，其中有 605 位受試者符合條件並進行隨機分派，303 位受試者分派至合併 ipilimumab, nivolumab 組，另外 302 位受試者分派至化學治療組^l；在合併 ipilimumab, nivolumab 組中有 300 位受試者接受至少一劑的研究藥物，化學治療組則有 284 位。所有受試者中，年齡中位數為 69 歲(interquartile range [IQR]: 64 to 75)，77% (467 人)為男性，75% (456 人)為上皮樣腫瘤組織型態，77% 可測量 PD-L1 之受試者的表現量 $\geq 1\%$ 。整體而言，兩治療組別間的病人基期資料達

^j 另外，兩組受試者皆在研究藥物第一劑注射前一週給予口服葉酸(每天 350 至 1000 μg)和肌肉注射維生素 B12 (1000 μg)，但於隨機分派後合併 ipilimumab, nivolumab 組停止給予葉酸和維生素 B12，僅化學治療組持續給予葉酸直至最後一劑研究藥物注射後第 21 天；根據當地政策，整個使用 pemetrexed 的治療過程中也持續給予維生素 B12，並且於治療前一天、治療當天和治療後一天建議使用口服 dexamethasone (一天兩次，每次 4 mg)。

^k 無惡化存活期：定義為自隨機分派至經 BICR 首次記錄之腫瘤惡化或任何原因的死亡；客觀反應率：定義為部分反應或完全反應之最佳整體反應病人的比例；疾病控制率：定義為完全反應、部分反應或疾病穩定之最佳整體反應病人的比例；反應持續時間：定義為首次反應日期至首次記錄腫瘤惡化日期或任何原因導致的死亡的時間(以先發生者為準)。

^l 化學治療組中使用 cisplatin 和 carboplatin 的病人分別有 104 人(34%)和 180 人(60%)；其中，使用 cisplatin 的病人有 29 人(28%)於第一劑藥物後由研究人員決定轉換成使用 carboplatin。

良好平衡。詳細的受試者基期資料如表八整理。

截至期中分析^m的臨床數據截取時間(database lock April 3, 2020)，仍有 5 位病人繼續接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療，但化學治療組則沒有人繼續接受治療。所有受試者其整體存活期的追蹤時間中位數(median follow-up for overall survival)為 29.7 個月(IQR: 26.7 to 32.9)，最短為 22.1 個月；合併 ipilimumab, nivolumab 組的中位治療時間為 5.6 個月(IQR: 2.0 to 11.4)，化學治療組則為 3.5 個月(IQR: 2.7 to 3.7)。在合併 ipilimumab, nivolumab 組中，病人停止治療最主要的原因為發生疾病惡化(182 人[61%])和研究藥物毒性(59 人[20%])，僅有 25 人(8%)完成 2 年的免疫治療；在化學治療組中，共有 176 人(62%)完成 6 個週期的化學治療，而停止治療的原因包含疾病惡化(44 人[16%])和研究藥物毒性(24 人[8%])。

另外，在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組共有 134 人(44%)接受後續全身治療，化學治療組則有 123 人(41%)接受後續全身治療；其中，後續使用免疫療法者在合併 ipilimumab, nivolumab 組中有 10 人(3%)，化學治療組則有 61 人(20%)；後續使用化學治療者在合併 ipilimumab, nivolumab 組中有 131 人(43%)，化學治療組則有 95 人(31%)。詳細後續抗癌治療使用情形如表九整理。

表八 受試者基期資料[22]

	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組 (N=303)	化學治療組 (N=302)
年齡, n(%)		
中位數(IQR)	69 (65 to 75)	69 (62 to 75)
<65 歲	71 (23)	96 (32)
≥65 至 <75 歲	154 (51)	127 (42)
≥75 歲	78 (26)	79 (26)
性別, n(%)		
男	234 (77)	233 (77)
女	69 (23)	69 (23)
地理區域, n(%)		
北美洲	32 (11)	27 (9)
歐洲	177 (58)	175 (58)
亞洲	26 (9)	39 (13)
其他*	68 (22)	61 (20)
ECOG PS, n(%) [‡]		
0	114 (38)	128 (42)
1	189 (62)	173 (57)
吸菸狀態, n(%)		

^m OS 之期中分析預設於 85% 預定事件(約 403/473 人死亡)發生時進行，實際上於期中分析時已有 419 人死亡(約 89% 預定事件發生)。

	合併 ipilimumab, nivolumab 組 (N=303)	化學治療組 (N=302)
目前或曾經吸菸	173 (57)	171 (57)
從未吸菸	127 (42)	122 (40)
未知	3 (1)	9 (3)
組織型態, n(%)		
上皮樣	229 (76)	227 (75)
非上皮樣	74 (24)	75 (25)
肉瘤	35 (12)	36 (12)
混合或其他	39 (13)	39 (13)
癌症期別, n(%)		
1	12 (4)	20 (7)
2	23 (8)	22 (7)
3	103 (34)	106 (35)
4	160 (53)	149 (49)
未報告	5 (2)	5 (2)
曾接受過的癌症治療 ^Φ , n(%)		
放射治療	29 (10)	28 (9)
全身治療	1 (<1)	0
PD-L1 狀態 [†] , n(%)		
可量化(quantifiable)	289 (95)	297 (98)
<1%	57/289 (20)	78/297 (26)
≥1%	232/289 (80)	219/297 (74)

*包含澳洲、巴西、智利和南非。‡分數範圍介於 0 至 5 分，分數愈高代表體能狀態愈差，化學治療組中有 1 位受試者的基期 ECOG PS 分數為 2 分(protocol deviation)。Φ放射治療包含緩和和支持、疼痛管理或是腫瘤組織活檢的預防性管道照射；在全身治療部分，合併 ipilimumab, nivolumab 組中有 1 位受試者曾接受過全身治療，但由於資料輸入錯誤而被納入試驗。†Calculated as a proportion of quantifiable patients.

表九 後續抗癌治療使用情形[22]

	合併 ipilimumab, nivolumab 組 (N=303)	化學治療組 (N=302)
後續使用抗癌治療之病人比例, n(%)*	145 (47.9)	136 (45.0)
放射治療	23 (7.6)	28 (9.3)
手術	1 (0.3)	3 (1.0)
全身治療	134 (44.2)	123 (40.7)
免疫治療	10 (3.3)	61 (20.2)
Nivolumab	7 (2.3)	41 (13.6)
Pembrolizumab	2 (0.7)	17 (5.6)
Ipilimumab	2 (0.7)	3 (1.0)
Rituximab	1 (0.3)	0
Atezolizumab	0	1 (0.3)
Avelumab	0	1 (0.3)
Epacadostat	0	1 (0.3)
Unspecified anti-PD-1	0	1 (0.3)
化學治療	131 (43.2)	95 (31.5)
Pemetrexed	121 (39.9)	48 (15.9)
Carboplatin	89 (29.4)	39 (12.9)
Cisplatin	40 (13.2)	8 (2.6)
Gemcitabine	25 (8.3)	45 (14.9)
Vinorelbine	15 (5.0)	25 (8.3)
Doxorubicin	2 (0.7)	1 (0.3)
Antineoplastic	2 (0.7)	0
Methotrexate	1 (0.3)	2 (0.7)
Docetaxel	1 (0.3)	1 (0.3)
Carboplatin/ Pemetrexed	1 (0.3)	0
Raltitrexed	1 (0.3)	0
Irinotecan	0	2 (0.7)
Paclitaxel	0	2 (0.7)
Pevonedistat	0	2 (0.7)
Dicanth/Pyrdx	0	1 (0.3)
Gimeracil/Oteracil/Tegafur	0	1 (0.3)
Topotecan	0	1 (0.3)
標靶治療	20 (6.6)	10 (3.3)
實驗藥物	2 (0.7)	12 (4.0)

* 有些病人接受超過 1 種的後續抗癌治療。

C. 相對療效結果

(a) 主要療效指標結果：整體存活期(OS)

在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組具有統計顯著更長的整體存活期(OS)。從隨機分派時間點開始測量，合併 ipilimumab, nivolumab 組有 68% (95% CI=62.3 to 72.8) 的病人達一年整體存活期，41% (95% CI=35.1 to 46.5) 的病人達二年整體存活期；而化學治療組中則有 58% (95% CI=51.7 to 63.2) 的病人達一年整體存活期，27% (95% CI=21.9 to 32.4) 的病人達二年整體存活期。於期中分析時，合併 ipilimumab, nivolumab 組的中位整體存活期為 18.1 個月(95% CI=16.8 to 21.4)，化學治療組的中位整體存活期則為 14.1 個月(95% CI=12.4 to 16.2)，兩治療組相比，合併 ipilimumab, nivolumab 組的死亡風險顯著降低 26% (HR=0.74；96.6% CI=0.60 to 0.91；p=0.0020)。其中，不同治療組合的化學治療之間有相似的整體存活期；合併 pemetrexed, cisplatin 的中位整體存活期為 13.7 個月(95% CI=11.8 to 17.9)，合併 pemetrexed, carboplatin 的中位整體存活期則為 15.0 個月(95% CI=12.2 to 17.9)。

(b) 整體存活期(OS)之次族群分析結果

在 CheckMate 743 試驗中，針對各項預設的次族群進行分析的結果大部分皆顯示合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組傾向於具有 OS 效益，僅在年齡≥75 歲次族群呈現兩組效益相似的結果(HR=1.02，95% CI 0.70 to 1.48)，但因次族群人數少且不具統計效力，尚無法據此作出結論；詳如表十整理。

另外，在腫瘤組織型態方面，無論上皮樣或非上皮樣腫瘤，試驗結果皆呈現合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組有較佳 OS 的益處，其中值得注意的是，非上皮樣組織型態(HR=0.46；95% CI=0.31 to 0.68)相較於上皮樣組織型態似乎有較佳的治療效果(HR=0.86；95% CI=0.69 to 1.08)。於合併 ipilimumab, nivolumab 組中，非上皮樣和上皮樣病人具有相似的中位整體存活期，非上皮樣組織型態為 18.1 個月(95% CI=12.2 to 22.8)和上皮樣組織型態為 18.7 個月(95% CI=16.9 to 22.0)；此外，非上皮樣組織有 38% (95% CI=27.0 to 49.5) 的病人達二年整體存活期，上皮樣組織則有 42% (95% CI=35.0 to 48.1)。然而，於化學治療組中，非上皮樣和上皮樣病人的中位整體存活期存在明顯差異，非上皮樣組織型態為 8.8 個月(95% CI=7.4 to 10.2)和上皮樣組織型態為 16.5 個月(95% CI=14.9 to 20.5)；並且非上皮樣組織僅有 8% (95% CI=3.3 to 16.7) 的病人達二年整體存活期，上皮樣組織則有 33% (95% CI=26.8 to 39.5)。基於非上皮樣組織型態的病人本身預後相較上皮樣組織型態差，以及兩治療組於不同腫瘤組織型態病人中觀察到的 OS 差異，可能可以解釋免疫療法相比於化學治療在不同腫瘤組織型態之間的效果差異。

而依 PD-L1 表現量的分析結果顯示，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組在 PD-L1 \geq 1%次族群(HR=0.69；95% CI=0.55 to 0.87)相較於 PD-L1<1%次族群有較佳的 OS 效果(HR=0.94；95% CI=0.62 to 1.40)。儘管如此，合併 ipilimumab, nivolumab 組不論 PD-L1 表現量皆有相似的中位整體存活期，於 PD-L1 \geq 1%為 18.0 個月(95% CI=16.8 to 21.5)和 PD-L1<1%為 17.3 個月(95% CI=10.1 to 24.3)；此外，PD-L1 \geq 1%有 70% (95% CI=63.4 to 75.3)的病人達一年整體存活期，達二年整體存活期則有 41% (95% CI=34.3 to 47.2)；而 PD-L1<1%有 59% (95% CI=45.5 to 70.9)的病人達一年整體存活期，達二年整體存活期則有 39% (95% CI=25.9 to 51.3)。相反地，化學治療組的中位整體存活期在不同 PD-L1 表現量之間存在差異，於 PD-L1 \geq 1%為 13.3 個月(95% CI=11.6 to 15.4)和 PD-L1<1%為 16.5 個月(95% CI=13.4 to 20.5)；並且 PD-L1 \geq 1%有 55% (95% CI=48.2 to 61.8)的病人達一年整體存活期，達二年整體存活期則有 28% (95% CI=22.1 to 34.7)；而 PD-L1<1%有 64% (95% CI=52.3 to 73.9)的病人達一年整體存活期，達二年整體存活期則有 25% (95% CI=15.5 to 35.0)。基於 PD-L1 表現量並非隨機分派的分層因子，且 PD-L1<1%次族群的佔比低(20%)，且化學治療於不同 PD-L1 表現次族群的結果似有差異，尚無法據此作出結論。

表十 預設的次族群分析之 OS 結果[22]

次族群	病人數	中位整體存活期(mOS, months)		HR (95% CI)*
		合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組 (N=303)	化學治療組 (N=302)	
所有受試者	605	18.1	14.1	0.75 (0.62 to 0.91)
年齡				
<65 歲	167	17.2	13.3	0.76 (0.52 to 1.11)
\geq 65 至<75 歲	281	20.3	14.9	0.63 (0.48 to 0.83)
\geq 75 歲	157	16.9	15.4	1.02 (0.70 to 1.48)
性別				
男	467	17.5	13.7	0.74 (0.60 to 0.92)
女	138	21.4	18.0	0.76 (0.50 to 1.16)
基期 ECOG PS [†]				
0	242	20.7	19.5	0.87 (0.64 to 1.19)
1	363	17.0	11.6	0.66 (0.52 to 0.85)
腫瘤組織型態				
上皮樣	456	18.7	16.5	0.86 (0.69 to 1.08)
非上皮樣	149	18.1	8.8	0.46 (0.31 to 0.68)
癌症期別				
3	209	23.9	16.3	0.61 (0.44 to 0.86)

次族群	病人數	中位整體存活期(mOS, months)		HR (95% CI)*
		合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組 (N=303)	化學治療組 (N=302)	
4	309	16.7	10.8	0.67 (0.52 to 0.87)
PD-L1 表現量				
<1%	135	17.3	16.5	0.94 (0.62 to 1.40)
≥1%	451	18.0	13.3	0.69 (0.55 to 0.87)

* HR<1 表示偏向合併 ipilimumab, nivolumab 組，HR>1 表示偏向化學治療組。‡化學治療組中有 1 位受試者的基期 ECOG PS 分數為 2 分(protocol deviation)。

(c) 次要療效指標結果

I. 無惡化存活期(PFS)

所有受試者其無惡化存活期的追蹤時間最短為 19.8 個月。兩治療組之間具有相似的中位無惡化存活期，合併 ipilimumab, nivolumab 組為 6.8 個月(95% CI=5.6 to 7.4)，化學治療組則為 7.2 個月 (95% CI=6.9 to 8.0)，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組並無明顯改善無惡化存活期(HR=1.00；95% CI=0.82 to 1.21)；然而，在達二年無惡化存活期的病人比例部分，合併 ipilimumab, nivolumab 組遠高於化學治療組，分別為 16% (95% CI=11.7 to 21.5)和 7% (95% CI=4.0 to 11.7)。

II. 腫瘤反應情形

在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組有略低的客觀反應率(ORR)，分別為 40% (95% CI=34.1 to 45.4)和 43% (95% CI=37.1 to 48.5)。其中，僅合併 ipilimumab, nivolumab 組具有 2% (5 人)完全反應的病人比例；而部分反應比例於合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組分別為 38% (115 人)和 43% (129 人)。此外，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組有較少病人達疾病控制，兩組的疾病控制率(DCR)分別為 77% (95% CI=71.4 to 81.2)和 85% (95% CI=80.6 to 88.9)。

在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組的中位至反應出現時間(TTR)分別為 2.7 個月(IQR: 1.45 to 3.27)和 2.5 個月(IQR: 1.41 to 3.02)。另外，在所有具確定反應者中，合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組的中位反應持續時間(DOR)分別為 11.0 個月(95% CI=8.1 to 16.5)和 6.7 個月(95% CI=5.3 to 7.1)，並且兩治療組於反應持續時間達二年的病人比例分別為 32% (95% CI=23 to 41)和 8% (95% CI=3 to 15)。

(d) 探索性指標結果：病人生活品質

病人通報結果(patient-reported outcomes, PROs)[24, 25]是透過 LCSS-Meso ASBI、LCSS-Meso 3-item global index (3-IGI)^o、EQ-5D-3L 視覺量表和 EQ-5D-3L 效用指數進行疾病相關症狀和健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)的評估。所有試驗病人中，兩治療組別其 LCSS-Meso 問卷的完成率於大部分治療期間均大於 80%；試驗結果大致顯示合併 ipilimumab, nivolumab 組的各量表分數與基期相比隨著時間呈現改善或維持的趨勢，而化學治療組則是相對呈現維持或惡化走向；惟在解讀時須留意此試驗為開放式作業，可能對主觀測量結果造成偏誤，且此項指標僅為探索性質、後續追蹤人數少以及尚未針對 MPM 定義具有臨床意義的改變量等限制。

D. 相對安全性結果

安全性評估是以至少接受過一次治療劑量的病人進行分析。於期中分析時，在合併 ipilimumab, nivolumab 組中，有 28 人(9%)提前停止使用 ipilimumab。在化學治療組中，使用 pemetrexed、cisplatin 和 carboplatin 的病人分別有 89 人(31%)、18 人(17%)和 85 人(41%)調降劑量。在合併 ipilimumab, nivolumab 組共 300 位病人中，有 91 人(30%)發生 3 級至 4 級的治療相關不良事件^p，有 64 人(21%)發生任何級別嚴重治療相關不良事件(46 人[15%]為 3 級至 4 級)，其中最常見的任何級別治療相關不良事件和嚴重治療相關不良事件分別為腹瀉(62 人[21%])和結腸炎(9 人[3%])；而化學治療組共 284 位病人中則有 91 人(32%)發生 3 級至 4 級的治療相關不良事件，有 22 人(8%)發生任何級別嚴重治療相關不良事件(17 人[6%]為 3 級至 4 級)，其中最常見的任何級別治療相關不良事件和嚴重治療相關不良事件分別為噁心(104 人[37%])和貧血(6 人[2%])。詳細治療相關不良事件類別如表十一整理。

在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組之中位暴露時間(median exposure time)分別為 6.5 個月[IQR: 2.99 to 12.22]和 4.5 個月[IQR: 3.65 to 4.68]。在校正兩組治療暴露時間後，治療相關不良事件發生率於兩組分別為每 100 人年發生 502.1 個事件以及 1355.3 個事件，以化學治療組較高。

^o LCSS-Meso ASBI 為 the Lung Cancer Symptom Scale -Mesothelioma average symptom burden index 的縮寫。LCSS-Meso 包含 5 個與間皮瘤症狀相關的項目(厭食/食慾不振、疲勞、咳嗽、呼吸困難和疼痛)以及 3 個針對整體症狀負擔和健康相關生活品質的項目(症狀困擾、活動能力受干擾和整體 HRQoL)，分數皆為 0 至 100 分，ASBI 以分數愈高為症狀負擔愈高，3-IGI 則以分數愈高代表症狀負擔愈低且健康相關生活品質愈高；ASBI 為 5 個項目的平均，而 3-IGI 則是 3 個項目的總和。

^p 治療相關不良事件(treatment-related adverse events)：包含研究藥物的第一劑至最後一劑往後 30 天內所報告的不良事件。

在合併 ipilimumab, nivolumab 組中，有 69 人(23%)因任何級別治療相關不良事件的發生導致停止治療(可能因治療方案的任一成分所致)，其中 3 級至 4 級事件有 45 人(15%)；在化學治療組中則有 45 人(16%)因任何級別治療相關不良事件的發生導致停止治療，其中 3 級至 4 級事件有 21 人(7%)。在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組分別共有 198 人(66%)和 212 人(75%)死亡，其中分別有 183 人(61%)和 199 人(70%)死因為疾病惡化。值得注意的是，合併 ipilimumab, nivolumab 組有 3 件(1%)治療相關的死亡事件發生，起因為肺炎、腦炎和心臟衰竭；化學治療組則有 1 件(<1%)治療相關的死亡事件發生，起因為骨髓抑制。整體而言，合併 ipilimumab, nivolumab 組用於治療 MPM 病人的安全性與先前用於治療非小細胞肺癌病人一致，未發現新的安全性訊息。

另外，合併 ipilimumab, nivolumab 組分別有 108 人(36%)和 66 人(22%)發生皮膚和胃腸道治療相關的選擇性不良事件，治療相關的選擇性不良事件是指具有潛在免疫病因的事件，需要頻繁監測或介入。

表十一 治療相關不良事件摘要(safety population)[22]

N (%)	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組 (N=300)			化學治療組 (N=284)		
	Grade 1 to 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 to 2	Grade 3	Grade 4
任何不良事件	148 (49)	79 (26)	12 (4)	141 (50)	73 (26)	18 (6)
腹瀉	52 (17)	10 (3)	0	19 (7)	2 (1)	0
搔癢	46 (15)	3 (1)	0	1 (<1)	0	0
紅疹	40 (13)	3 (1)	0	15 (5)	0	0
疲勞	38 (13)	3 (1)	0	50 (18)	5 (2)	0
甲狀腺功能低下	32 (11)	0	0	0	0	0
噁心	29 (10)	1 (<1)	0	97 (34)	7 (2)	0
貧血	5 (2)	1 (<1)	0	70 (25)	32 (11)	0
食慾下降	27 (9)	2 (1)	0	48 (17)	2 (1)	0
便秘	12 (4)	0	0	41 (14)	1 (<1)	0
嘔吐	8 (3)	0	0	35 (12)	6 (2)	0
虛弱	25 (8)	0	0	32 (11)	12 (4)	0
脂肪酶增加	7 (2)	11 (4)	2 (1)	0	1 (<1)	0
結腸炎	3 (1)	7 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
澱粉酶增加	10 (3)	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	0

N (%)	合併 <u>ipilimumab, nivolumab</u> 組 (N=300)			化學治療組 (N=284)		
	Grade 1 to 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1 to 2	Grade 3	Grade 4
血小板 低下	0	2 (1)	0	16 (6)	4 (1)	6 (2)
嗜中性白 血球低下	0	1 (<1)	1 (<1)	28 (10)	31 (11)	12 (4)

E. 長期追蹤結果

根據 CheckMate 743 試驗之長期追蹤結果(database lock May 7, 2021; 追蹤時間中位數為 43.1 個月，最短為 35.5 個月)[23]，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組持續顯示延長整體存活期的效益(HR 0.73, 95% CI 0.61 to 0.87)，兩治療組分別有 23.2% (95% CI=18.4 to 28.2)和 15.4% (95% CI=11.5 to 19.9)的病人達三年整體存活期。大部分的次族群分析結果皆顯示合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組傾向於具有 OS 效益，年齡 \geq 75 歲次族群亦同(HR 0.91, 95% CI 0.64 to 1.29)。此外，與先期中分析結果一致，不論腫瘤組織型態及 PD-L1 表現，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於化學治療組皆有改善 OS 的效果(上皮樣組織型態：HR=0.85, 95% CI=0.69 to 1.04，非上皮樣組織型態：HR=0.48, 95% CI=0.34 to 0.69；PD-L1<1%：HR 0.99, 95% CI 0.69 to 1.43，PD-L1 \geq 1%:HR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.88); 其中，非上皮樣組織型態及 PD-L1 \geq 1% 次族群似乎有較佳的 OS 益處。

另外，於三年無惡化存活期部分，兩治療組分別為 14%和 1%；於客觀反應率部分，兩治療組分別為 40%和 44%；於反應持續時間部分，兩治療組之反應持續時間中位數分別為 11.6 個月(95% CI=8.2 to 16.8)和 6.7 個月(95% CI=5.6 to 7.1)，且分別有 28%和 0%的病人於第三年仍然保持對治療有反應。值得注意的是，在此長期追蹤研究中觀察到合併 ipilimumab, nivolumab 組後續接受全身治療的病人比例有 44.9% (136 人)，而化學治療組則有 42.4%(128 人)；其中，接受免疫療法者於兩治療組分別為 4% (12 人)和 21.5% (65 人)，而接受化學治療者於兩治療組則分別為 43.2% (131 人)和 32.8% (99 人)。

在安全性部分，儘管病人停止治療一年，合併 ipilimumab, nivolumab 組並無觀察到新的安全性訊息，且兩治療組皆無額外與治療相關的死亡發生。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供 1 篇 CheckMate 743 試驗之發表文獻[22]以及 1 篇針對無法切除

之 MPM 病人透過固定劑量方式給予 nivolumab 的研究[26]作為療效支持證據，惟未說明其文獻回顧執行步驟；有關 CheckMate 743 試驗之相關重點已於前述，本報告於此不再贅述；而針對建議者提供之劑量相關研究結果顯示，固定劑量給予 nivolumab (360 mg every 3 weeks) 的益處和風險與基於體重劑量給予 nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks) 相當，此結果支持未經治療且無法切除之 MPM 病人的替代給藥方案。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Yervoy 的主成分為 ipilimumab，建議者申請健保給付適應症範圍為主管機關許可適應症範圍其中一項「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」。

針對本案評估的目標族群，綜合考量國際臨床治療指引建議，並經查詢我國藥品許可適應症核准現況與健保收載條件後，針對本案藥品組合作為第一線治療，本報告認為合併 pemetrexed, cisplatin 為合適之療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2022 年 7 月 15 日止，有關本案評估適應症，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 和英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網站進行搜尋的結果，查獲 CADTH 和 PBAC 已於 2021 年發布本案相關評估報告，建議給付合併 ipilimumab, nivolumab；而 NICE 則尚未正式發布與本案相關評估報告，但其於 2022 年 7 月公告的最終評議文件提及委員會初步建議給付合併 ipilimumab, nivolumab。前述醫療科技評估組織皆參考 CheckMate 743 試驗結果進行療效評估。

1. 加拿大 CADTH

CADTH 於 2021 年 8 月公告的評估報告，有條件建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人，惟須符合下列條件：

(1) 起始標準

- A. 病人先前未接受過有關惡性肋膜間皮瘤的全身治療。
- B. 病人必須具有良好的體能狀態。

(2) 停用標準(若發生下列任一情形)

- A. 出現基於 immune-modified RECIST 標準的疾病惡化，或是無法控制或嚴重的免疫治療相關毒性。
- B. 給付時間最多為 2 年。

(3) 處方條件

合併 ipilimumab, nivolumab 僅能由具有免疫腫瘤學和治療惡性肋膜間皮瘤經驗的臨床醫師和院所開立處方和給藥。

(4) 定價條件

降低 ipilimumab 和 nivolumab 的價格。

【建議理由】

- (1) 參考 CheckMate 743 試驗，研究顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於標準化學治療可以顯著改善整體存活期，且病友意見也表示需要更有效的治療以延長壽命。
- (2) 依據廠商申請價格，合併 ipilimumab, nivolumab 不具成本效益。Ipilimumab 和 nivolumab 的價格皆須至少降低 72%，才能符合成本效益。

2. 澳洲 PBAC

澳洲 PBAC 公告 2021 年 3 月會議之決議結果，在簽訂特殊價格協議及風險分攤協議⁹之下，建議給付 ipilimumab 合併使用 nivolumab 作為無法切除之惡性間皮瘤病人，給付範圍含括做為第一線及第二線以後治療，以及患有無法切除之非肋膜間皮瘤的少數病人。給付條件如後：

- (1) 病人的 WHO 體能狀態分數須為 0 分或 1 分。
- (2) 必須與 PBS 給付的 nivolumab 合併使用。
- (3) 病人於接受治療期間必須無疾病惡化之情形。
- (4) 合併 ipilimumab, nivolumab 的總治療時間不得超過 24 個月。

【建議理由】

- (1) 委員會認為有效的惡性肋膜間皮瘤治療具有高度的臨床需求，並且參考 CheckMate 743 試驗結果，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於標準化學治療可能為部分病人提供顯著的臨床益處。
- (2) 此項建議係考量在降價後，合併 ipilimumab, nivolumab 的成本效果是可接受

⁹ 如超過預算上限，須按簽訂比例返還。

的，而透過風險分攤協議可處理用藥人數相關的不確定性。

- (3) 基於缺乏有效治療選擇，委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 用於二線以後治療是合適的；另外，委員會也認為排除非肋膜間皮瘤病人的使用是不合適的。

3. 英國 NICE

目前英國 NICE 的評議流程尚未完成，參考於 2022 年 7 月公告的最終評議文件(Final Appraisal Document)，委員會初步建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 作為無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療，惟限於 ECOG PS 為 0 或 1 分的病人，且廠商須依商業協議提供藥價折扣。

【建議理由】

臨床試驗證據顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可能可以延長病人的存活時間。委員會認為合併 ipilimumab, nivolumab 可能符合 NICE 對於生命末期延長生命治療的標準，在此情形下，其成本效益估計值落於 NICE 一般認為使用 NHS 資源可接受的範圍內，因此建議給付。

(三) 相對療效與安全性

整體而言，依據第三期 CheckMate 743 臨床試驗結果，針對未經治療且無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人，合併 ipilimumab, nivolumab 作為第一線治療相較於化學治療可統計顯著改善病人的整體存活期，但有較差的安全性結果。

在所有試驗病人中，合併 ipilimumab, nivolumab 之 OS 中位數相較於化學治療增加 4 個月，於期中分析時顯示死亡風險降低 26% (HR=0.74; 96.6% CI=0.60 to 0.91; p=0.0020)，且達統計顯著[†]；另針對各項預設的次族群進行分析的結果大部分皆顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療傾向於具有 OS 臨床效益，其中值得注意的是，合併 ipilimumab, nivolumab 在非上皮瘤次族群的效益較大，而此次族群是已知預後較差、對化療治療反應較差的病人。在 PFS 方面，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療並無明顯改善效果(HR=1.00; 95% CI=0.82 to 1.21)。

在病人通報結果方面，合併 ipilimumab, nivolumab 組的症狀相關負擔及健康相關生活品質評估結果大致呈現維持或改善的趨勢，而相較之下化學治療組則呈現維持或惡化的走向，顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於化學治療可能有改

[†] 合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組分別有 134 人(44%)和 123 人(41%)接受後續全身治療；其中，兩治療組分別有 10 人(3%)和 61 人接受後續免疫療法，而接受後續化學治療者則分別有 131 人(43%)和 95 人(31%)。此可能對於 OS 數據於我國的外推性造成影響。

善健康相關生活品質的效益，惟在解讀時須留意此試驗為開放式作業，可能對主觀測量結果造成偏誤，且此項指標僅為探索性質、後續追蹤人數少以及尚未針對 MPM 定義具有臨床意義的改變量等限制。

在安全性方面，合併 ipilimumab, nivolumab 組和化學治療組分別有 64 人(21%) 和 22 人(8%)發生任何級別嚴重治療相關不良事件，並且兩治療組分別有 69 人(23%)和 45 人(16%)因治療相關不良事件導致停止治療；其中，合併 ipilimumab, nivolumab 組雖然有較高比例的嚴重治療相關不良事件發生，但大部分的不良事件皆為可處理的，可透過給予病人類固醇或支持治療來解決。值得注意的是，合併 ipilimumab, nivolumab 組有 3 件治療相關的死亡事件發生，起因為肺炎、腦炎和心臟衰竭；化學治療組則有 1 件治療相關的死亡事件發生，起因為骨髓抑制。整體而言，合併 ipilimumab, nivolumab 組用於治療 MPM 病人的安全性與先前用於治療非小細胞肺癌病人一致，未發現新的安全性訊息。

(四) 醫療倫理

本案目前無系統性蒐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，本報告於此摘述主要及其他醫療科技組織發布之評估報告中蒐集的病人意見供作參考。

加拿大 CADTH 評估報告中的病人觀點認為 MPM 病人多數由於疾病的侵襲性以及診斷時通常已是晚期而沒有時間等待，且目前可用的治療選擇很少，此疾病會影響病人的生活品質，包括功能、活動程度和獨立性；澳洲 PBAC 評估報告中的病人觀點認為針對無法切除之 MPM 病人於過去十年間缺乏新的治療選擇，且合併 ipilimumab, nivolumab 的治療相較於化學治療有更好的耐受性，也可以改善生活品質、延長存活；英國 NICE 評議諮詢文件中的病人觀點認為目前尚無法治癒未經治療且無法切除之 MPM，且目前第一線全身治療的選擇為化學治療，選擇有限，對於未經治療且無法切除之 MPM 病人來說，現有未滿足的臨床需求以取得有效治療；蘇格蘭 SMC 評估報告中的病人觀點認為標準化學治療益處不大，約有一半符合條件的病人選擇不繼續治療，此現象表明有迫切未滿足的需求以取得有效的替代治療，也認為當達到反應時，免疫療法的反應持續時間更長，有利於改善病人的生活品質，使病人可以保持獨立和參與社交活動。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 8 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2022 年 7 月 15 日止，查詢到 1 份於 2022 年 7 月公告的最終評議文件(final appraisal document, FAD)。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2022 年 1 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供相關資料。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [18]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2021 年 8 月公告相關評估報告，建議收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 成人病人的治療。CADTH 設定病人開始治療之條件必須為未曾接受過全身性治療且體能狀態良好，若病人發生 immune-modified RECIST 評估標準下的疾病惡化或無法耐受免疫治療相關毒性則須停止治療，給付期間上限為 2 年，且需調降本品價格達具成本效

益的程度。報告之經濟內容摘要如後。

廠商提交一份ipilimumab, nivolumab的成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，比較品為pemetrexed合併含鉑化學療法 (合併cisplatin或carboplatin，以下簡稱pemetrexed合併化療) 或raltitrexed合併含鉑化學療法 (合併cisplatin或carboplatin，以下簡稱raltitrexed合併化療)。模型採用分割存活模型 (partitioned-survival model, PSM)，包含疾病無惡化期 (progression free survival, PFS)、疾病惡化期 (post progression survival, PPS) 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20年。模型中ipilimumab, nivolumab與pemetrexed合併化療的相對療效來自CheckMate 743試驗的結果，包括整體存活 (overall survival, OS)及無惡化存活 (progression free survival, PFS)；與raltitrexed合併化療的相對療效則來自間接比較分析。廠商評估結果顯示與raltitrexed合併化療相比，ipilimumab, nivolumab的遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為加幣350,503元/QALY gained。

CADTH認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

1. 加拿大臨床專家小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 認為ipilimumab, nivolumab的OS效益程度具有不確定性，無法確認與pemetrexed合併化療比較的長期效益。
2. Raltitrexed合併化療在加拿大的臨床使用有限，此外，廠商的網絡統合分析 (network meta-analysis) 來自不同病人族群及試驗狀態，其相對療效具有不確定性。
3. 廠商於基礎分析時假設ipilimumab, nivolumab可開瓶共享 (vial sharing)，不會有藥物浪費，此與產品品目 (product monographs) 顯示的一次性開瓶使用條件並不一致。
4. 廠商使用的pemetrexed、carboplatin及cisplatin價格與公開來源 (如IQVIA Delta PA) 並不一致，導致低估比較品的藥費成本。

CADTH針對上述幾項參數進行重新分析，包括排除raltitrexed合併化療作為比較組、ipilimumab, nivolumab沒有開瓶共享、修正pemetrexed、carboplatin及cisplatin價格。另外，雖然無法解決與pemetrexed合併化療相較長期效益的不確定性，但有採用不同的OS分布進行情境分析。CADTH重新分析結果顯示，ipilimumab, nivolumab相較於 pemetrexed合併含鉑化療的ICER值為加幣300,921元/QALY gained；若要達到ICER值低於加幣50,000元/QALY gained的成本效益閾值 (threshold)，則ipilimumab和nivolumab皆需降價72%。

2. PBAC (澳洲) [19]

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

PBAC)於2021年3月公告相關評估報告，建議收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 病人的治療，且可於第一線或第二線使用，此建議乃基於廠商提供特殊價格協議 (special pricing arrangements, SPA) 使 ipilimumab, nivolumab 的成本效益達到可接受的程度。PBAC 設定病人條件必須為 WHO 體能狀態^a (WHO performance status) 0 分或 1 分，治療直到對 ipilimumab 無法耐受或疾病惡化為止，給付期間上限為 24 個月。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交 ipilimumab, nivolumab 與 pemetrexed 合併含鉑化學療法 (合併 cisplatin 或 carboplatin，以下簡稱 pemetrexed 合併化療) 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, PSM)，包含疾病無惡化期 (progression free survival, PFS)、疾病惡化期 (progressive disease, PD) 及死亡等 3 個階段；評估期間為 10 年、循環週期為 1 週。模型參數主要來自 CheckMate 743 試驗的存活曲線 (KM curve)，ipilimumab, nivolumab 及 pemetrexed 合併化療分別為 17.35 個月及 13.27 個月；後續則採用不同的參數進行外推，於 PFS 分別採 generalised gamma 及 log-logistic 分布外推，於 OS 分別採 log-logistic 及 gamma 分布外推。在基礎分析中，廠商推估 ipilimumab, nivolumab 相較於 pemetrexed 合併化療的 ICER 值約澳幣 55,000 至 75,000 元/QALY 間。

PBAC 對於廠商經濟模型有以下幾點考量：

- (1) CheckMate 743 試驗中，ipilimumab, nivolumab 及 pemetrexed 合併化療的平均治療時間分別為 5.6 個月及 3.5 個月，PBAC 認為利用試驗的中斷治療時間 (time to treatment discontinuation, TTD) 來模擬合理；另外，PBAC 也提請澳洲藥品給付計劃 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 規定使用條件為 2 年，因為在 PBS 下第二線治療的效果有限，使用 ipilimumab, nivolumab 的病人可能會較試驗治療時間有更長的持續使用需求。
- (2) 試驗中 ipilimumab, nivolumab 的 OS 追蹤時間中位數為 29.7 個月，廠商採用早期的時間點結果且外推 10 年，可能有利於 ipilimumab, nivolumab；若在多變量敏感度分析 (multivariate sensitivity analysis) 中採用時間切點為 29.7 個月的 KM 數據，並在 ipilimumab, nivolumab 以 Weibull 分布代替 log-logistic 分布，則 ICER 值會較基礎分析增加。
- (3) 廠商模型中 PFS 與 PD 階段的效用值是來自 CheckMate 743 試驗的 EQ-5D-3L 資料推估，但在 pemetrexed 合併化療只有收集到疾病惡化，且模型中沒有納入與副作用相關的負效用值 (disutilities)。PBAC 認為廠商效用值的推估有失去追蹤偏差 (attrition bias) 的風險，因為沒有證據顯示兩組之間在效用

^a 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。

值上有一致性的長期差異。

- (4) 廠商成本估算包括治療藥品、施打、監測、副作用處理、持續健康狀態及臨終照護等，PBAC 認為大致合理，惟沒有考量接續治療成本並不有利於 ipilimumab, nivolumab，因為根據 CheckMate 743 試驗，在 pemetrexed 合併化療的病人中有於第二線接受免疫治療的占比高。

PBAC 認為廠商模型中有 3 個具中高影響程度且對 ipilimumab, nivolumab 有利的參數，包括 10 年評估期間、PFS 和 OS 的存活資料及 ipilimumab, nivolumab 的 OS 外推方法。若調整評估期間為 5 年，則 ICER 值約增加至澳幣 95,000 至 115,000 元/QALY gained 間；若改用時間切點為 29.7 個月的 KM 數據，則 ICER 值約增加至澳幣 75,000 至 95,000 元/QALY gained 間；若 ipilimumab, nivolumab 外推採用 Weibull 分布，則 ICER 值約增加至澳幣 135,000 至 155,000 元/QALY 間。

3. NICE (英國) [20]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2022 年 7 月公告一份最終評議文件 (final appraisal document, FAD)，建議在英國國家健康醫療服務 (National Health Service, NHS) 下收載 ipilimumab 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，用於未曾治療且無法切除之惡性肋膜間皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 成人病人的治療，病人的 ECOG 狀態須為 0 分或 1 分，且廠商須依照商業協議 (commercial arrangement) 提供藥物。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交一份 ipilimumab, nivolumab 的成本效用分析 (Cost-utility analysis, CEA)，比較品為 pemetrexed 合併含鉑化學療法 (合併 cisplatin 或 carboplatin，以下簡稱 pemetrexed 合併化療)。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) 及死亡等 3 個階段；評估期間為 20 年、循環週期為 1 週。模型參數主要來自 CheckMate 743 試驗，並另外納入第二線治療部分，包括 pemetrexed、carboplatin、cisplatin、gemcitabine、vinorelbine、bevacizumab 及免疫治療藥品 (如 nivolumab、ipilimumab 或 pembrolizumab)。

NICE 委員會認為廠商經濟模型假設有以下幾點不確定性：

- (1) 模型中主要療效及次要療效指標為 OS 及 PFS，英國證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 分析後發現 ipilimumab, nivolumab 所獲得的生命年及 PF 生命年，有相當大的比例是來自外推期間，即使廠商改用 Checkmate 743 試驗 3 年資料；因此，NICE 委員會認為廠商經濟模型架構可接受，惟外推方式具有不確定性。

- (2) 廠商認為ipilimumab, nivolumab與pemetrexed合併化療的機轉不同，因此模型假設2組治療的OS為非等比例風險 (non-proportional hazards)，並採用參數分布進行外推；另外，廠商也根據MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study) 試驗資料來驗證pemetrexed合併化療的OS。廠商與ERG皆同意以log-logistic分布進行OS外推可提供臨床合理預測，然而NICE委員會發現在模擬的最後期間，該分布較其他外推方法可得到較佳的ipilimumab, nivolumab組存活結果，因此認為雖然以log-logistic分布進行OS外推可能合適，但具有不確定性。
- (3) 廠商根據Checkmate 743試驗的Kaplan-Meier曲線，採用獨立參數分布進行2組治療的PFS外推。廠商與ERG皆同意針對ipilimumab, nivolumab以generalised gamma分布、針對pemetrexed合併化療以log-logistic分布進行外推合適。NICE委員會認為Checkmate 743試驗3年資料可能有利於ipilimumab, nivolumab的外推結果，但根據PFS風險比值顯示有持續的治療效益下，因此認為廠商的PFS外推方法合適。
- (4) 廠商模型期間預測20年的存活效益，並未考量治療效果衰減 (treatment effect waning) 的因素，ERG根據NICE指引，認為最好設定治療開始後5年、治療結束後3年的治療效果衰減。NICE委員會認為停止治療後可能會有持續的治療效果，但無法確定持續多久，因此最好假設有部分的治療效果衰減。廠商後續提供了6種情境的治療效果衰減分析 (治療開始後的第5年、第7年或第10年；衰減期間5年或10年)，委員會認為如果治療在第2年結束，則存活效益可再持續3年，治療效果衰減可從此時間點開始設定。
- (5) 廠商根據Checkmate 743試驗中個人資料進行健康狀態的效用值估計，並在基礎分析中採用與治療相關 (treatment-dependent) 的健康狀態效用值，且假設效用值維持至整個評估期間。ERG認為採用3年與治療相關的效用值，後續轉為獨立於治療 (treatment-independent) 的效用值較為合理，廠商後續也採納ERG的建議。
- (6) 委員會認為廠商根據Checkmate 743試驗設定第二線治療，無法反應出英國的臨床現況，建議移除第二線治療的費用。廠商後續提供根據CheckMate 743試驗中第二線治療的分布，採用4種方法進行模擬調整，包括IPCW (inverse probability censoring weights)、2階段估計 (2-stage estimation)、RPSFTM (rank preserving structural failure time model) 及迭代參數估計 (iterative parameter estimation)。廠商認為IPCW較為合適，因為其有考量到信息設限 (informative censoring)，同時也移除非屬於NHS第二線治療的費用；ERG認為4種方法都合適且結果相近，因此並未評論廠商的方法，委員會認為針對治療意向 (intention-to-treat, ITT) 病人，以IPCW校正非屬於NHS的第二線治療可能是合適的。

根據英國癌症分析註冊系統 (The Cancer Analysis System registry) 顯示MPM第一線化療的存活中位數為13個月，Checkmate 743試驗顯示無法切除之惡性肋

膜間皮瘤病人，以pemetrexed合併化療的PFS中位數為14個月、OS平均為20個月等，委員會認為無法切除之MPM病人符合NICE評估指引中存活少於24個月的臨終標準（end of life criteria）；且若採用NICE偏好的分析假設，可推估針對ITT病人的ICER值少於英鎊50,000元/QALY gained，符合NHS資源下具成本效益的設定，因此委員會建議在NHS下收載ipilimumab, nivolumab。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[21]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium SMC）於2022年1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），用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）成人病人的第一線治療，基於病人可進性方案（patient access scheme, PAS）可使ipilimumab, nivolumab具成本效益，或PAS/牌價是相等或更低的條件下。報告之經濟內容摘要如下。

廠商提交 ipilimumab, nivolumab 與 pemetrexed 合併含鉑化學療法（合併 cisplatin 或 carboplatin，以下簡稱 PDC）相比的成本效用分析（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（progressed）及死亡等3個階段；評估期間為20年、循環週期為1週。PAS下廠商的基礎與情境分析結果如後表。

	情境分析設定	基礎設定	ICER值
	基礎值		£71,408
敏感度分析			
1	PDC的OS外推根據odds的spline函數	piecewise分布	£77,878
2	<u>ipilimumab, nivolumab</u> 的OS外推根據存活probit link的spline函數	log-logistic分布	£100,163
3	<u>ipilimumab, nivolumab</u> 的PFS採用log-normal分布	generalised gamma分布	£75,130
4	獨立於治療的效用值	與治療相關的效用值	£79,278
5	進行年齡標準調整的效用值	無進行年齡調整	£75,087
6	治療期間依據TTD資料	平均觀察劑量	£74,632
7	根據英國國家藥典（British National Formulary, BNF）的最低成本處方	採用較高價格學名藥處方	£73,602
8	門診成本採用NHS參考成本	採用蘇格蘭成本書（包括藥局調劑費用）	£55,242
9	組合分析A(情境4-8、廠商存活外推設定)	基礎值	£71,035

10	組合分析B(情境1-2、其他存活外推設定)	基礎值	£131,703
----	-----------------------	-----	----------

SMC委員會認為廠商模型的主要限制包括：

- (1) 模型中OS的長期外推具有不確定性，即使進行了情境組合分析，從上表之情境分析1及分析2可發現，採用其他外推分布對於PDC組為中度敏感性，對於 ipilimumab, nivolumab 則有較高的敏感性。
- (2) 廠商於疾病惡化階段仍採用與治療相關的效用值，顯示儘管中斷 ipilimumab, nivolumab 使用，其治療效果仍持續；SMC認為最好是假設相關效果會衰減，特別是病人已接受後續化療並有相關副作用產生時。情境分析4顯示，若假設治療效果衰減，可能導致QALY降低、ICER值增加。
- (3) 在基礎分析中並未針對年齡調整效用值，儘管在試驗資料收集階段有進行相關外推，SMC認為在本次分析中進行年齡標準調整可能較為合適，結果如情境分析5。
- (4) 在SMC醫療環境下，採用CheckMate 743試驗的平均觀察劑量可能並不合適，此方法沒有考量到因副作用或疾病惡化而中斷或錯過服藥的可能。因此，SMC認為 ipilimumab, nivolumab 的成本可能被低估，採用TTD資料作為治療成本的推估可能較為合適，結果如情境分析6。
- (5) 在PDC療程中有眾多學名藥可供使用，廠商可能選用到較高成本的品項，但臨床上比較可能使用較便宜的學名藥處方，因此，基礎分析可能高估PDC的成本，情境分析7顯示採用較低成本會使ICER值些微增加。
- (6) 基礎分析中門診成本包括藥局調劑費用，可能高估了與治療相關的監測諮詢費用，且因為 ipilimumab, nivolumab 需要較多的常規門診諮詢，導致ICER值被高估。SMC認為門診成本採用NHS等價門診成本可以顯著降低ICER值，結果如情境分析8。
- (7) 情境組合分析考量各種可能限制的因素，可發現主要影響 ipilimumab, nivolumab ICER值的因子為長期存活外推方法，結果如情境分析9及分析10。

SMC委員會認為在面對高成本效益比值的治療時，可使用SMC決策修正（SMC decision modifiers）條件，委員會同意 ipilimumab, nivolumab 對於預期壽命有實質性的改善，在考量所有證據及經過患者與臨床醫生共同小組討論後（Patient and Clinician Engagement, PACE），建議在蘇格蘭NHS下載 ipilimumab, nivolumab。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	Malignant pleural mesothelioma
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，搜尋策略請見附錄二。

(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，查無與本案藥品成本效益方面的相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

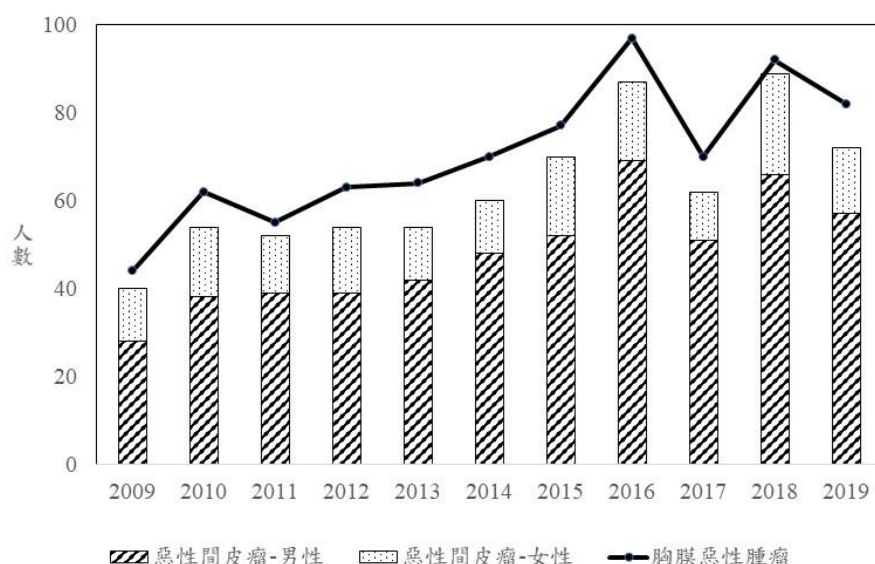
六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2019 年癌症登記年報 (以下簡稱癌登) [7]，胸膜惡性腫瘤 (ICD-9-CM：163；ICD-10-CM：C38.4) 新診斷個案為 82 人 (男性約占 74.4%)，占呼吸系統及胸腔內器官 (ICD-O-3：C30-C39) 個案約 0.5%；以年齡中位數來看，於男性及女性分別約 69 歲及 68 歲；以年齡標準化率^b來看，於男性及女性發生率分別約 0.3 人/每十萬人及 0.1 人/每十萬人。當年死因為胸膜惡性腫瘤個案為 8 人 (男性約占 62.5%)，以年齡中位數來看，於男性及女性分別約 74 歲及 68 歲；以年齡標準化率來看，於男性及女性死亡率分別約 0.03 人/每十萬人及 0.01 人/每十萬人。

^b 年齡標準化率採用 2000 年世界標準人口為標準人口。

在胸膜惡性腫瘤組織型態中以惡性間皮瘤最多，於男性與女性分別約占93.4%及71.4%；新診斷之胸膜惡性腫瘤個案首次療程以化學治療、緩和照護及手術治療為主，分別約占63.4%、34.2%及29.3%。近年來癌登公告新診斷人數有逐年上升趨勢，近10年平均成長率約4.8%，歷年胸膜惡性腫瘤及惡性間皮瘤男女性新發個案如後圖。



須注意的是，針對本次建議給付適應症惡性肋膜間皮瘤，建議者提供的的診斷碼（ICD-9-CM：163；ICD-10-CM：C45.0）與癌登設定的ICD-9-CM相同、但ICD-10-CM不同，理解應是受國內2016年前後ICD-9-CM與ICD-10-CM轉換的影響，於目前癌登中惡性胸膜腫瘤及組織型態為惡性間皮瘤的病人，可包含部分本次惡性肋膜間皮瘤族群，但代表性與涵蓋率具有不確定性。

醫療費用部分，根據2020年全民健康保險醫療統計年報顯示[27]，因其他呼吸系統及胸腔內器官惡性腫瘤（ICD-10-CM：C30-C31、C37-C39）的門、住診（包括急診）合計就醫人數約6,200人，整體醫療費用約4.7億點，醫療支出占所有腫瘤申報點數約0.5%。若是以間皮及軟組織之惡性腫瘤（ICD-10-CM：C45-C49）的門、住診（包括急診）來看，合計就醫人數約10,022人，整體醫療費用約10.4億點，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[14]；同屬此分類的藥品成分共有 18 項，於我國取得上市核可且尚未註銷之成分共有 7 項，包括 brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、polatuzumab vedotin、amivantamab 及本品；從中並未尋獲與本品核准適應症相同的成分。

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[15]，目前於我國未註銷之適應症品項中，許可適應症用於「肋膜間皮瘤」、「肋膜間質細胞瘤」之藥品共有 3 種品項，包括 pemetrexed、nivolumab 及本品（參見附錄三）。除 nivolumab 及本品外，pemetrexed 有納入健保給付與 cisplatin 併用於「惡性肋膜間質細胞瘤」的治療[16]，與建議者申請本品併用 nivolumab 適用於治療「無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療」之族群相同、臨床地位相近，且本品與合併 pemetrexed, cisplatin 具直接比較試驗，但 pemetrexed 之藥理機轉及併用組合與本品不同。

綜上所述，雖然合併 pemetrexed, cisplatin 為本品適當之療效參考品，但基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之核價參考品選取原則，本報告認為本品目前無合適的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者建議 ipilimumab (Yervoy) 併用 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)，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」，預計將取代目前健保現有 pemetrexed (Alimta) 合併 cisplatin 之治療組合 (以下簡稱 pemetrexed, cisplatin)，預估未來五年 (2023 年至 2027 年) ipilimumab, nivolumab 使用人數為第一年 18 人至第五年 25 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 0.43 億元至第五年 0.60 億元，對健保藥費財務影響約第一年 0.37 億元至第五年 0.51 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 pemetrexed, cisplatin，臨床地位為取代關係。

2. 目標族群

建議者根據國內癌症統計年報 (以下簡稱癌登) 胸膜惡性腫瘤新發人數作為

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，包括惡性肋膜間皮瘤比例、不可手術切除比例、ECOG 0-1比例、符合IO使用資格比例等。建議者預估未來五年目標族群為第一年24人至第五年29人。建議者推估流程及參數設定說明如後：

- (1) 根據癌登2011年至2019年胸膜惡性腫瘤發生人數，以線性迴歸進行2023年至2027年之人數推估。接續，參考2019年癌登設定胸膜惡性腫瘤中之惡性間皮瘤比例約88%。
- (2) 參考國外文獻設定不可手術切除比例約70%。
- (3) 參考國內文獻設定ECOG 0-1比例約56%。
- (4) 根據臨床專家意見設定符合IO使用資格（心肺與肝腎功能）比例約65%。

3. 本品使用人數

建議者根據公司內部預估，設定ipilimumab, nivolumab市占率約75%至85%，推估未來五年ipilimumab, nivolumab使用人數為第一年18人至第五年25人。

4. 本品年度藥費

建議者根據CheckMate 743試驗ipilimumab, nivolumab的PFS中位數為6.8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（ipilimumab 1 mg/kg、每6週一次；nivolumab 360 mg、每3週一次）、本品使用人數及建議支付價、nivolumab健保支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年0.16億元至第五年0.22億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.43億元至第五年0.60億元。

5. 被取代品年度藥費

建議者參考另一篇pemetrexed, cisplatin臨床試驗的PFS中位數5.7個月，依據pemetrexed, cisplatin仿單用法用量（pemetrexed 500 mg/m²、每3週一次；cisplatin 75 mg/m²、每3週一次）及健保支付價推估pemetrexed, cisplatin每人平均年度藥費約36萬元，最後根據使用人數推估未來五年可被取代的pemetrexed, cisplatin藥費約第一年0.07億元至第五年0.09億元。

6. 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ipilimumab, nivolumab年度藥費扣除pemetrexed, cisplatin之被取代年度藥費後，建議者預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年0.37億元至第五年0.51億元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

本報告認為建議者的臨床地位設定合理，惟建議者採用癌登中胸膜惡性腫瘤作為人數推估基礎，但癌登中採用的ICD-10-CM診斷碼僅有C38.4，而本案適應症惡性肋膜間質細胞瘤可對應的ICD-10-CM診斷碼尚包含C45.0，本報告認為目標人數有低估之疑慮，且目標人數採用各種參數層層推估下，亦有較大的不確定性，故本報告改以健保資料庫進行目標族群與財務影響推估。

1. 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本品需與已給付之免疫檢查點抑制劑nivolumab合併使用，考量目前健保給付於治療「惡性肋膜間質細胞瘤」的藥品為pemetrexed, cisplatin，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pemetrexed, cisplatin。

2. 目標族群

本報告參考臨床專家意見，假設「符合胸膜間皮瘤診斷(ICD-10-CM:C38.4、C45.0)且使用pemetrexed, cisplatin的成人病人」可代表本案目標族群「無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人」，故以2017年至2021年健保資料庫分析病人數，並以線性迴歸進行2023年至2027年之人數推估。本報告認為目前以pemetrexed, cisplatin治療基本上身體狀況應該符合ECOG 0-1標準，因此就本報告設定的病人族群而言暫不予以考量ECOG比例，後續再進行敏感度分析。本報告主要參考建議者的臨床專家意見設定符合IO使用資格比例約65%，推估未來五年目標族群為第一年46人至第五年53人。

3. 本品使用人數

本報告認為ipilimumab, nivolumab在PFS、OS上有其效益，建議者的高市占率應屬合理，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34人至第五年45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的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、仿單用量、本品每療程2瓶及建議支付價、nivolumab每療程4瓶及更新健保支付價，預估未來五年本品年度藥費約第一年0.30億元至第五年0.40億元，ipilimumab, nivolumab年度藥費約第一年0.81億元至第五年1.06億元。

5. 被取代品年度藥費

本報告驗證建議者所設定的pemetrexed, cisplatin相關療程推估應屬合理，惟

建議者於pemetrexed是採用研發廠藥價，未考量目前其他較低價格的學名藥，且建議者未說明體表面積於劑量估算的設定。本報告主要參考健保資料庫分析的結果，設定pemetrexed, cisplatin每人平均年度藥費約30萬元，推估未來五年可被取代的年度藥費約第一年0.10億元至第五年0.14億元。

6. 財務影響

根據臨床試驗顯示，ipilimumab, nivolumab雖然較pemetrexed, cisplatin副作用高，但都在可處理的範圍，且嚴重副作用的比例不高，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。以ipilimumab, nivolumab年度藥費扣除被取代品之年度藥費後，本報告預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年0.70億元至第五年0.93億元。

7. 敏感度分析

本報告認為ipilimumab, nivolumab的目標人數具有不確定性，故於敏感度分析部分參考建議者的ECOG 0-1標準進行病人數限縮；另外，本報告根據建議者的推估架構，以健保資料庫中符合胸膜間皮瘤診斷碼之盛行人數為基礎，並參考建議者不可手術切除、ECOG 0-1及符合IO使用資格等參數進行推估，相關結果摘要如後表。

本報告推估	<u>ipilimumab, nivolumab</u> 使用人數	<u>ipilimumab, nivolumab</u> 年度藥費	健保藥費財務影響
基礎值分析	34 人至 45 人	0.81 億元至 1.06 億元	0.70 億元至 0.93 億元
敏感度分析			
納入符合ECOG 0-1 之比例	19 人至 25 人	0.45 億元至 0.60 億元	0.39 億元至 0.52 億元
以胸膜間皮瘤診斷碼人數為推估基礎	46 人至 62 人	1.07 億元至 1.46 億元	0.93 億元至 1.27 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 2021 年 8 月公告一份醫療科技評估報告，基於需調降價格以達到具成本效益的條件下，建議收載 ipilimumab, nivolumab 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的治療，給付期間為 2 年。
2. PBAC 於 2021 年 3 月公告一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 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤病人的治療，給付期間為 24 個月。
3. 英國 NICE 於 2022 年 7 月公告一份最終評議文件，建議在英國 NHS 下收載 ipilimumab, nivolumab 用於未曾治療且無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的治療，病人 ECOG 狀態須為 0 分或 1 分且廠商須提供商業協議。
4. 另外，在其他國際 HTA 組織部分，蘇格蘭 SMC 於 2022 年 1 月公告一份醫療科技評估報告，基於病人可近性方案 (PAS) 下可使 ipilimumab, nivolumab 具成本效益，或在 PAS/牌價為相等或更低的條件下，建議收載 ipilimumab, nivolumab 用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。

(二) 財務影響

1. 建議者參考癌登報告、文獻研究、臨床試驗及專家意見等設定各種條件進行推估，包括惡性肋膜間皮瘤比例、不可手術切除比例、ECOG 0-1 比例、符合 IO 使用資格比例等。建議者預估未來五年 ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年 18 人至第五年 25 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 0.43 億元至第五年 0.60 億元，對健保藥費財務影響約第一年 0.37 億元至第五年 0.51 億元。
2. 本報告認為目前癌登報告使用的診斷碼僅部分涵蓋本案適應症的人數，故建議者之目標人數推估有低估之虞，且目標人數在層層推估之下亦有較大的不確定性。基於目前健保已有給付 pemetrexed, cisplatin 用於「惡性肋膜間質細胞瘤」的治療，本報告以健保資料庫分析 pemetrexed, cisplatin 的使用情形，預估未來五年 ipilimumab, nivolumab 使用人數約第一年 35 人至第五年 45 人，ipilimumab, nivolumab 年度藥費約第一年 0.81 億元至第五年 1.06 億元，對健保藥費財務影響約第一年 0.70 億元至第五年 0.93 億元。
3. 本報告考量目標族群具有較大的不確定性，另外以健保資料庫分析目前胸膜間皮瘤之盛行人數，並考量 ECOG 參數等進行敏感度分析，預估第一年對健保藥費的財務影響可能約 0.39 億元至 0.93 億元間，第五年可能約 0.52 億元至 1.27 億元間。

參考資料

1. Sterman DH, Litzky LA, Kaiser LR. Epidemiology of malignant pleural mesothelioma. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-malignant-pleural-mesothelioma?search=https:%2F%2Fwww.asbestos.com%2Fmesothelioma%2Fpleural%2F&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Published 2022. Accessed June 23, 2022.
2. 吳政融, 陳韋良, 王鍾慶. 石綿引起惡性間皮細胞瘤個案報告及新文獻探討. 環境職業醫學會訊. <https://www.airitilibrary.com/Publication/alDetailedMesh?DocID=P20110526007-202007-202009110006-202009110006-4-8>. Published 2020. Accessed June 24, 2022.
3. 職業暴露石綿引起之癌症認定參考指引-惡性間皮細胞瘤. 勞動部職業安全衛生署. <https://www.osha.gov.tw/media/7188517/3%E8%81%B7%E6%A5%AD%E6%9A%B4%E9%9C%B2%E7%9F%B3%E7%B6%BF%E5%BC%95%E8%B5%B7%E4%B9%8B%E7%99%8C%E7%97%87%E8%AA%8D%E5%AE%9A%E5%8F%83%E8%80%83%E6%8C%87%E5%BC%95-%E6%83%A1%E6%80%A7%E9%96%93%E7%9A%AE%E7%B4%B0%E8%83%9E%E7%98%A4.pdf>. Published 2021. Accessed June 24, 2022.
4. Wu T-H, Lee LJ-H, Yuan C-T, Chen TW-W, Yang JC-H. Prognostic factors and treatment outcomes of malignant pleural mesothelioma in Eastern Asian patients—A Taiwanese study. *Journal of the Formosan Medical Association* 2019; 118(1): 230-236.
5. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(12): 2081.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3): 209-249.
7. 中華民國 108 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913>. Published 2022. Accessed June 23, 2022.
8. Pleural Mesothelioma. <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/pleural/>. Accessed June 24, 2022.
9. YERVOY(ipilimumab). U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s1151bl.pdf

- f. Published 2020. Accessed June 24, 2022.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Malignant Pleural Mesothelioma. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf. Published 2022. Accessed June 27, 2022.
 11. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2022; 33(2): 129-142.
 12. 益伏注射劑5 毫克/ 毫升[仿單電子檔]. 台灣必治妥施貴寶股份有限公司. <https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=60000958&Seq=010&Type=9>. Published 2021. Accessed June 23, 2022.
 13. 保疾伏[仿單電子檔]. 台灣小野藥品工業股份有限公司. <https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=60001013&Seq=026&Type=9>. Published 2022. Accessed June 23, 2022.
 14. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed June 23, 2022.
 15. 西藥、醫療器材、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 June 23, 2022.
 16. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed June 23, 2022.
 17. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準之藥品給付規定-111 年版. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed June 23, 2022.
 18. CADTH Reimbursement Recommendation-Yervoy(ipilimumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/PC0229%20Opdivo-Yervoy%20%20Final%20Rec.pdf>. Published 2021. Accessed June 22, 2022.
 19. Public Summary Document-ipilimumab(Yervoy®)-March 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/nivolumab-plus-ipilimumab-psd-mar-2021.pdf>. Published 2021. Accessed June 22, 2022.
 20. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]-Final appraisal document. National Institute for Health and Care Excellence.

- <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10498/documents/final-appraisal-determination-document>. Published 2022. Accessed July 15, 2022.
21. Medicines advice-nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) [SMC ID:SMC2385]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6667/nivolumab-opdivo-final-jan-2022-for-website.pdf>. Published 2022. Accessed June 22, 2022.
 22. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10272): 375-386.
 23. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Annals of Oncology* 2022; 33(5): 488-499.
 24. Popat S, Scherpereel A, Antonia S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) in CheckMate 743. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2022; 28(2 SUPPL): 5.
 25. Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2022; 167: 8-16.
 26. Tsao A, Baas P, Nowak A, et al. 68P Evaluation of flat dosing for nivolumab (NIVO)+ ipilimumab (IPI) in first-line (1L) unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): CheckMate 743 (CM 743). *Annals of Oncology* 2020; 31: S1445.
 27. 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 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 6 月 13 日)		
#1	malignant pleural mesothelioma	11,282
#2	ipilimumab	4,911
#3	#1 AND #2	48
#4	#3 Filters: Meta-analysis, Systematic Review, Randomized controlled trial	6
Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 6 月 13 日)		
#1	malignant pleural mesothelioma	532
#2	ipilimumab	1,543
#3	#1 AND #2	38
Embase (搜尋日期：2022 年 6 月 13 日)		
#1	'pleura mesothelioma'/exp OR 'pleura mesothelioma'	9,475
#2	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab	20,647
#3	#1 AND #2	189
#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	47

附錄二 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	"malignant pleural mesothelioma"[All Fields]	4,292
	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	0
EMBASE	1	"malignant pleural mesothelioma"	6,957
	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	"malignant pleural mesothelioma" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	3
	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

附錄三 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 024084 號	愛寧達注射液	ALIMTA (PEMETREXED FOR INJECTION) 500MG	1.ALIMTA 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。2 ALIMTA 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。3. ALIMTA 單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。4. ALIMTA 與 pembrolizumab 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。5. ALIMTA 與 cisplatin 併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。
2	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 ($\geq 1\%$) 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。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。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。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。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

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>
3 (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。</p> <p>2.晚期腎細胞癌：併用 nivolumab 適用於治療中度/重度風險</p>

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				<p>(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>