

## 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：保疾伏 OPDIVO® Injection 10 mg/mL (10 mL/vial, 12 mL/vial)

學名：nivolumab

事由：

1. 本案為台灣小野藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)建議擴增含 nivolumab 成分藥品 OPDIVO® (以下簡稱本品)之健保給付範圍至「併用含 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)，且 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%病人的第一線治療」。
2. 衛生福利部中央健康保險署於民國 111 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對本案辦理醫療科技評估，以供研議後續事宜。
3. 因建議者後續另提出價格調降建議，因此本報告據以更新財務影響推估。

完成時間：民國 113 年 02 月 02 日

### 評估結論

#### 一、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)	截至民國 111 年 12 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	截至民國 111 年 12 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	<p>依據 NICE 於民國 111 年 12 月公告的評議過程文件 (final appraisal document)，其初步意見為建議給付合併 <u>nivolumab, fluoropyrimidine, platinum</u> 用於無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC，且 PD-L1 表現量為 TC<math>\geq</math>1%的成年病人做為第一線治療<sup>a</sup>。</p> <p><b>【建議給付條件】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 病人須不適用 pembrolizumab 合併化療。</li> <li>• 廠商須依照商業協議提供藥價折扣。</li> </ul> <p><b>【給付考量】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC 病人的現有第一線標準治療為合併 fluoropyrimidine 及 platinum 類化療，部分病人可能使用 pembrolizumab 合併化療。</li> <li>• 臨床試驗證據顯示對於 TC<math>\geq</math>1%次族群病人，nivolumab 合併化療相較於單用化療可延長整體存活期 (OS) 及無惡化存活期 (PFS); nivolumab 合併化療相較於 pembrolizumab 合併化療的證據僅來自間接比較，因具不確定性，難以論斷何者更為有效。</li> </ul>

<sup>a</sup> 英國之許可適應症即有 PD-L1 表現量限制。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab 與 pembrolizumab 的成本效益估計亦存在不確定性，但 nivolumab 不太可能比 pembrolizumab 更符合成本效益。與單用化療相比，nivolumab 合併化療符合 NICE 的臨終條款，被認為是生命末期延長生命的治療方式，若將此列入考量，則其成本效益估計有可能落於 NICE 認為使用 NHS 資源可接受的範圍內。</li> </ul>
--	---

### 二、相對療效與安全性

#### (一) 療效參考品：合併 cisplatin, fluorouracil

參考臨床治療指引建議，與本案藥品治療組具相近臨床地位之治療選擇包括合併 pembrolizumab, platinum, fluoropyrimidine、合併 nivolumab, ipilimumab、合併 platinum, fluoropyrimidine 及其他化療治療組合（詳如內文表一）；而依據我國許可適應症及健保給付條件，目前給付藥品僅有化學治療，其中本報告認為合併 cisplatin, fluorouracil 為主要療效參考品。

#### (二) 直接比較試驗 CheckMate-648：與合併 cisplatin, fluorouracil 相比

此為第三期、開放式作業、三臂（three-arm）、隨機分派（1:1:1）<sup>b</sup>、活性藥品對照試驗，其旨在評估 nivolumab 併用療法（併用 cisplatin, fluorouracil 或 ipilimumab）相較於化療（合併 cisplatin, fluorouracil）用於無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC 成年病人作為第一線治療的相對療效及安全性。共同主要療效指標為 OS 及經盲性獨立審查之 PFS，並依序在 PD-L1 TC $\geq$ 1% 次族群及治療意向族群進行統計檢定。

基期特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>共納入 970 位病人，年齡中位數為 64 歲，約 8 成為男性，亞裔約佔 7 成。</li> <li>49% 病人腫瘤表現 PD-L1 TC<math>\geq</math>1%，其基期特性與整體族群相似。</li> </ul>			
相對療效	<ul style="list-style-type: none"> <li>基於 nivolumab 併用 ipilimumab 組數據非本案評估主題，且建議者建議限縮於具 PD-L1 表現者，於後僅摘述 nivolumab 併用化療組與化療組用於具 PD-L1 表現者之療效比較數據。</li> <li>於追蹤時間至少達 13 個月時，在 PD-L1 TC<math>\geq</math>1% 次族群中，nivolumab 併用化療組相較於化療組統計顯著改善主要療效指標（OS 及 PFS），亦有較高的客觀反應率（ORR）及較長的反應持續時間（DOR）。</li> </ul>			
		Nivolumab 併用 化療組(158 人)	化療組 (157 人)	HR（信賴區間）
	OS 中位數	15.4 個月	9.1 個月	0.54 (99.5% CI 0.37 to 0.80)
12 個月 OS	58%	37%		

<sup>b</sup> 隨機分派的分層因子包括 PD-L1 表現量（TC）、地理區域、ECOG 體能狀態、轉移器官數目。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	PFS 中位數	6.9 個月	4.4 個月	0.65 (98.5% CI 0.46 to 0.92)
	12 個月 PFS	25%	10%	
	ORR	53%	20%	-
	完全反應	16%	5%	-
	部分反應	37%	15%	-
	疾病穩定	25%	46%	-
	疾病惡化	14%	15%	-
	DOR 中位數	8.4 個月	5.7 個月	-
病人通報結果	以 FACT-E 測量疾病與治療對健康相關生活品質的影響為探索性指標，於接受治療期間（至第 49 週），nivolumab 併用化療組與化療組之間無統計顯著差異，惟解讀受限於開放式作業之臨床試驗設計可能導致偏誤。			
相對安全性	Nivolumab 併用化療組相較於化療組有較差的安全性結果（第三或四級治療相關不良事件發生率為 47% vs 36%，嚴重治療相關不良事件發生率為 24% vs. 16%，因治療相關不良事件終止任一治療比例為 34% vs 19%）；兩組治療相關死亡事件發生率則為相似（2% [5 人] vs. 2% [6 人]），且未觀察到新的安全性訊息。			

### 三、醫療倫理

本案摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台所收集到之病友意見以作為參考；另考量尚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，另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供參。

#### (一) 新藥及新醫材病友意見

截至 2024 年 1 月 24 日止，共收到 1 筆意見，係由癌症希望基金會以問卷方式，共收集 5 位病人及 1 位照顧者之經驗，但未提及病友之疾病別<sup>c</sup>。

有 2 位病友具有本品使用經驗。其中 1 位病友正在使用本品（使用時間為 5 個月），表示相較於之前接受的藥物，使用本品較可控制癌症與症狀，且副作用比標靶藥物小；另 1 位病友曾使用過本品（使用時間為 3 個月），但因無法負擔藥費而暫停使用本品，並表示不確定使用本品是否可控制癌症與症狀。

病友提及疾病對於日常生活品質的影響包含治療造成身體虛弱容易疲倦，而導致無法外出工作。6 位提供意見之病友中，有 4 位病友表示醫療費用已造成家庭經濟沉重負擔。1 位照顧者表示承受經濟及心理壓力，造成睡眠障礙。

<sup>c</sup> 本次意見收集項目同時包含胃癌、與化療並用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞瘤第一線治療，以及單獨用於經含鉑及 fluoropyrimidine 治療後之晚期或轉移性食道鱗狀細胞瘤，即第二線治療。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4 位未使用過本品之病友，期待使用本品可改善疲倦、身體疼痛及噁心之情形，並希望可以消除腫瘤。

### (二) 主要醫療科技評估組織收集之意見

病友表示 ESCC 相較於其他癌症更不易存活，因診斷時常已處於疾病晚期階段，治療選擇有限。此外，疾病本身及治療副作用大幅影響病人的生活品質、社交活動及其與家人和照顧者的關係；因屬生命有限的病況，可享受與家人共度的時間對於晚期 ESCC 病人來說極為重要。

## 四、成本效益

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份成本效用分析研究，評估 nivolumab 合併化學治療（fluorouracil 及 cisplatin）作為第一線治療，用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  之病人的成本效益。推估 nivolumab 合併化學治療相較於化學治療（fluorouracil 及 cisplatin）的 ICER 約為新台幣 212 萬元/QALY gained。

本報告認為此份研究之設計及架構合宜且完整，然建議者未提供佐證資料說明或討論療效、安全性及效用值參數是否足以反映我國情境，且在成本計算上未納入 PD-L1 檢測費用。雖有前述限制，整體而言本報告認為此藥物經濟學研究資訊尚稱充分，惟因國內尚未有成本效益閾值的設定，本品是否具成本效益仍有待討論。

### (二) 主要醫療科技評估組織報告

英國 NICE 於 111 年 12 月公告一份評議文件，針對不適用 pembrolizumab 的病人族群，委員會評估 nivolumab 合併化療相較於單用化療的 ICER 低於 50,000 英鎊/QALY gained，NICE 同意 nivolumab 合併化療用於此適應症可符合臨終條款並可能具有成本效益，故初步建議給付於不適用 pembrolizumab 合併化療且 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  的無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC。

## 五、財務衝擊

1. 建議者預期 nivolumab 合併化療用於 ESCC 之第一線治療可取代單用化療，其以癌症登記年報及符合治療條件之各項參數推估用藥人數，再以臨床試驗數據推估本品年度藥費，並另納入 PD-L1 檢測費用。
2. 本報告對建議者推估之主要疑慮為其設定之第三期病人屬於晚期之比例具不確定性；且建議者計算 PD-L1 檢測費時僅納入使用本品者，本報告認為符合治療條件且接受 PD-L1 檢測的病人皆會衍生 PD-L1 檢測費。因此本報告參考專家建議以是否可接受手術切除來定義第三期晚期之病人，並調整 PD-L1 檢測費之計算方式，另考量本案審議時間後更新評估年度。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 建議者及本報告之財務影響推估彙整如後表。

項目	建議者推估 (112 至 116 年)	查驗中心推估 (113 至 117 年)
Nivolumab 合併化療使用人數	第一年 450 人至 第五年 570 人	第一年 520 人至 第五年 650 人
Nivolumab 年度藥費	第一年 5.46 億元至 第五年 6.86 億元	第一年 6.23 億元至 第五年 7.79 億元
Nivolumab 合併化療年度藥費	第一年 5.51 億元至 第五年 6.94 億元	第一年 6.29 億元至 第五年 7.87 億元
藥費財務影響	第一年 5.48 億元至 第五年 6.89 億元	第一年 6.25 億元至 第五年 7.82 億元
整體財務影響	第一年 5.50 億元至 第五年 6.92 億元	第一年 6.33 億元至 第五年 7.91 億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

由於建議者提出調降 OPDIVO 120 mg 建議支付價及 OPDIVO 100mg 健保支付價，故本報告依據 OPDIVO 120 mg 更新之建議支付價，推估若本品納入給付用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌成人病人之第一線治療，未來五年本品新增使用人數約為 520 人至 650 人，本品年度藥費約為 5.83 億元至 7.30 億元，本品及併用化療之合計年度藥費約為 5.90 億元至 7.38 億元，扣除被取代之年度藥費後，藥費財務影響約為第一年 5.86 億元至第五年 7.33 億元，若將 PD-L1 檢測費納入考量，則整體財務影響約為第一年 5.94 億元至第五年 7.42 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

本案申請藥品保疾伏 OPDIVO<sup>®</sup>，主成分為 nivolumab(以下簡稱本案藥品)，目前經我國衛生福利部許可之適應症包含：無法切除或轉移性黑色素瘤；黑色素瘤之輔助治療；非小細胞肺癌；惡性肋膜間皮瘤；腎細胞癌；頭頸部鱗狀細胞癌；典型何杰金氏淋巴瘤；泌尿道上皮癌；胃癌、胃食道癌或食道腺癌；肝細胞癌；轉移性大腸直腸癌；食道鱗狀細胞癌，以及食道癌或胃食道癌切除的輔助治療等 13 大類；節錄胃食道癌相關許可適應症內容如附錄一。

目前我國全民健康保險(以下簡稱健保)已給付本案藥品用於治療：無法切除或轉移性黑色素瘤、非小細胞肺癌、晚期腎細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、轉移性胃癌，以及晚期肝細胞癌等 8 項癌別，節錄胃食道癌相關健保給付範圍(含建議收載中案件)如附錄一。

今台灣小野藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)建議擴增給付 OPDIVO<sup>®</sup>(nivolumab)併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療於「晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人的第一線治療」，並申請新規格量為 12 mL/vial 之品項納入健保給付。有關 OPDIVO<sup>®</sup>用於食道鱗狀細胞癌之許可適應症以及本次建議擴增給付之內容詳如後表。

許可適應症	<p>食道鱗狀細胞癌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療。</li> <li>併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療。</li> <li>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病人。</li> </ul>
建議健保給付條件	併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人的第一線治療。
建議療程(根據仿單)	<ul style="list-style-type: none"> <li>OPDIVO 240 mg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)，或 480 mg，每 4 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)，直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療 2 年。</li> <li>併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。</li> </ul>

衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於 2022 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對本案進行醫療科技評估。本次報告以補充資料格式呈現評估結果，以供後續審議參考。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

根據 2019 年全球疾病負擔研究 (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2019, GBD 2019) [1], 食道癌位居全球癌症死因的第六名, 當年近 50 萬位病人死亡, 而新發生個案約有 535,000 位, 其中男性病人在死亡和新發生個案皆占七成左右。食道癌發生率在全球的地理差異相當大, 相差超過 10 倍, 其中以東亞為最高[2]。根據我國 2019 年的癌症登記報告[3], 新發生個案共 2,833 人, 粗率為 12 (每 10 萬人), 其中 50 至 69 歲的人數約占七成左右。而男性在發生率與死亡率皆為女性的 16 倍左右。另根據 2021 年死因統計結果分析[4], 食道癌為十大癌症死因的第九位, 死亡率為每 10 萬人口中 8.6 人, 其中在男性的十大癌症死因位居第五位, 死亡率為每 10 萬人口中 16.1 人。

食道癌最常見的兩種組織型態為鱗狀細胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 與腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC), 其中 ESCC 病人約占全球每年新發生食道癌的 90% [5]。我國 2019 年癌症登記報告顯示[3], ESCC 佔整體新發生食道癌的 92%, 男、女性均以 ESCC 為主。而食道癌發生人數按臨床與病理整併期別分類, 第 III 期者占 26.9%, 第 IV 期占 40.1%。ESCC 和 EAC 的早期症狀皆不具特異性, 後期症狀包含進行性的吞嚥困難 (progressive dysphagia)、體重下降和慢性胃腸道出血等。然而兩者有一些不同的疾病特徵, 包含腫瘤位置及誘發因子, ESCC 常見在食道上方及中間位置 (upper and middle esophagus), 主要的風險因子為吸菸及飲酒[6]。ESCC 病人的預後與診斷時的疾病分期有強烈相關, 腫瘤範圍大小以及是否具有遠端轉移, 對於推測預後及選擇適當的治療方式至關重要。

以下呈現目前國際指引針對無法切除的局部晚期、復發性或轉移性 ESCC 的治療建議, 包含美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2022 年第 4 版的食道癌指引[7], 以及歐洲腫瘤醫學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2022 年更新的食道癌指引[8]。

#### 1. NCCN

對於無法切除的局部晚期、復發性或轉移性的 ESCC, 建議病人接受緩和處置 (palliative management) 及最佳支持性照護 (best supportive care), 而體能狀態較佳 (KPS 分數 <sup>a</sup>≥60% 或 ECOG PS 分數 <sup>b</sup>≤2) 者可以合併使用全身治療

<sup>a</sup> KPS 分數: 來自 Karnofsky Performance Status (KPS) Scale, 分數範圍從 0 至 100, 以 10 為一個級距。0 表示死亡, 分數越高, 表示越健康, 日常生活和工作越能自理。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(systemic therapy)。選擇何種全身治療取決於病人的體能狀態、共病以及藥物毒性，並建議執行腫瘤微衛星 (microsatellite) 及 PD-L1 表現檢測 (如先前未檢測)；第一線首選治療為 fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine) 及含鉑 (oxaliplatin 或 cisplatin) 的化學治療 (以下簡稱化療)，可以合併 nivolumab 或 pembrolizumab，或是不使用化療，選擇 nivolumab 合併 ipilimumab。其他第一線的推薦治療、第二線或後線的治療選擇詳如表一。

表一、NCCN 指引建議之全身治療於無法切除之局部晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌<sup>o</sup>

第一線治療	
首選治療	其他推薦治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine)、oxaliplatin 或 cisplatin，合併 nivolumab</li> <li>- Fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine)、oxaliplatin 合併 pembrolizumab (若 PD-L1 CPS<sup>d</sup>≥10，則為 category 2A；若 PD-L1 CPS&lt;10，則為 category 2B)</li> <li>- Fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine)、cisplatin 合併 pembrolizumab (若 PD-L1 CPS≥10，則為 category 1；若 PD-L1 CPS&lt;10，則為 category 2B)</li> <li>- Fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine) 合併 oxaliplatin 或 cisplatin</li> <li>- Nivolumab 合併 ipilimumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluorouracil 合併 irinotecan</li> <li>- Paclitaxel 合併或不合併 cisplatin 或 carboplatin</li> <li>- Docetaxel 合併或不合併 cisplatin</li> <li>- 單用 fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine)</li> <li>- Docetaxel、cisplatin 或 oxaliplatin，合併 fluorouracil</li> <li>- Docetaxel、carboplatin 合併 fluorouracil (category 2B)</li> </ul>
第二線或其後線治療	
首選治療	其他推薦治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab (category 1)</li> <li>- Pembrolizumab (若 PD-L1 CPS≥10，則 category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irinotecan 合併 cisplatin</li> <li>- Docetaxel 合併 irinotecan (category 2B)</li> </ul>

<sup>b</sup> ECOG PS 分數：來自 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) Scale，分數範圍從 0 至 5，以 1 為一個級距。5 表示死亡，分數越小，表示越能自理日常生活和工作。

<sup>c</sup> 此表格沒有備註證據等級者，皆為 category 2A。Category 1 表示基於高等級的證據，NCCN 有一致的共識認為此介入適當；category 2A 表示基於較低等級的證據，NCCN 有一致的共識認為此介入適當；category 2B 表示基於較低等級的證據，NCCN 有共識認為此介入適當。

<sup>d</sup> PD-L1 CPS：細胞程式死亡-配體 1 (programmed cell death ligand 1) 的綜合陽性分數 (combined positive score, CPS)，用以呈現 PD-L1 的表現量。計算方式為細胞膜 PD-L1 染色陽性的細胞總數 (包括腫瘤細胞、淋巴細胞和巨噬細胞) 除以活的腫瘤細胞數，再乘以 100。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Docetaxel 或 paclitaxel (category 1)</li> <li>- Irinotecan (category 1)</li> <li>- Fluorouracil 合併 irinotecan</li> </ul>	
<b>特殊情境下可用的治療</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrectinib 或 larotrectinib：可針對神經營養性酪胺酸受體激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) 基因融合陽性 (gene fusion positive) 的腫瘤</li> <li>- Pembrolizumab：可針對有             <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 高微衛星不穩定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或錯配修復功能缺陷 (defective mismatch repair, dMMR) 的腫瘤</li> <li>(2) 腫瘤突變負荷量 (tumor mutation burden, TMB) 高的腫瘤，即每一百萬鹼基<math>\geq 10</math>個突變者 (<math>\geq 10</math> mutations/megabase)</li> </ul> </li> <li>- Dostarlimab-gxly：可針對 MSI-H 或 dMMR 的腫瘤</li> </ul>	

### 2. ESMO

針對這群無法切除之晚期或轉移性的 ESCC 病人，建議及早轉介安寧照護並給予營養支持（證據等級 I<sup>c</sup>，建議等級 A<sup>f</sup>）。且應進行 PD-L1 表現量檢測，依照不同結果，有相對應的第一線治療建議，詳如表二，其餘二線或後線治療亦列於表二。

表二、ESMO 指引於無法切除之晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌之建議治療

第一線治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1 <sup>g</sup>
<b>PD-L1 陰性或低</b>		
含鉑藥物及 fluoropyrimidine 類藥物的化療組合	II, A	-
<b>PD-L1 CPS<math>\geq 10</math></b>		
Pembrolizumab <sup>h</sup> 合併含鉑及	I, A	4 分

<sup>c</sup> 證據等級 (levels of evidence)：由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好（偏誤可能性低）的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤（方法學品質較低）的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗。

<sup>f</sup> 建議等級 (grades of recommendation)：有 A 至 E 共 5 類，A 表示具有強烈證據顯示其有顯著臨床效益，強烈建議 (strongly recommended)；B 表示具有強烈或中等的療效證據，但臨床效益有限，一般推薦 (generally recommended)。

<sup>g</sup> ESMO-MCBS v1.1 (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1) 於 2017 年發表[9]，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小，為一個經過驗證且具再現性的工具。初版於 2015 年發表，此版本為初版之第一修正版。其中針對非根治性 (non-curative) 的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，有 4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。

<sup>h</sup> 歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的核准是 PD-L1 CPS $\geq 10$ ，美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 的核准則沒有限制 PD-L1 表現量。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

fluoropyrimidine 類的化療組合		
<b>PD-L1 TPS<sup>j</sup>≥1%</b>		
Nivolumab 合併含鉑及 fluoropyrimidine 類的化療組合	I, A	4 分
Nivolumab 合併 ipilimumab	I, B <sup>k</sup>	4 分
第二線或後線治療	證據及建議等級	ESMO-MCBS v1.1
<b>先前使用過含鉑及 fluoropyrimidine 類化療組合，但未使用過 nivolumab 或 pembrolizumab</b>		
Nivolumab	I, A	3 分
<b>先前使用過含鉑及 fluoropyrimidine 類化療組合，但未使用過 nivolumab 或 pembrolizumab，且 PD-L1 CPS<sup>j</sup>≥10</b>		
Pembrolizumab	I, A	3 分（FDA 已核准，EMA 尚未核准）
<b>先前使用過含鉑及 fluoropyrimidine 類化療組合、及/或 nivolumab 或 pembrolizumab</b>		
Taxane 類藥物或 irinotecan	II, B	-

### (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 nivolumab 是一種人類免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 單株抗體，可與 PD-1<sup>l</sup> 受體結合並阻斷其與 PD-L1 和 PD-L2 的交互作用，進而調節 PD-1 途徑的免疫抑制作用，屬於 PD-1/PD-L1 抑制劑。

本次建議者申請擴增本案藥品之健保給付範圍至「併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療，於晚期或轉移性 ESCC 且 PD-L1 表現量≥1% 病人的第一線治療」；根據仿單，本案藥品可以持續治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療 2 年。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站 ATC/DDD Index 頁面查詢，本案藥品 nivolumab 之 ATC 代碼為 L01FF01 (屬於 PD-1/PD-L1 抑制劑)，ATC 前五碼同為 L01FF 的其他藥品有以下 9 項成分：pembrolizumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab 及 retifanlimab。

於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、特定用途化粧品許可證查詢」網頁，以前述 9 種與本案藥品 ATC 前五碼相同之藥品

<sup>j</sup> 腫瘤比例分數 (tumor proportion score, TPS) 用以測量 PD-L1 表現量的高低，其計算方式為在任何強度下，細胞膜呈現部分或完全染色之活腫瘤細胞的百分比。

<sup>k</sup> 相較於單用化療或 nivolumab 合併化療組，nivolumab 合併 ipilimumab 組的腫瘤反應率較低且有早期惡化及死亡的風險，故獲得的建議等級較低。

<sup>l</sup> PD-1：細胞程序性死亡蛋白 (programmed cell death protein 1)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成分進行查詢，其中僅 pembrolizumab 於我國之許可適應症涵蓋食道癌且與本案評估主題相似為「與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無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」，惟健保尚未收載於此適應症。若改以「ESCC」、「食道鱗狀細胞癌」或「食道癌」作為適應症欄位之關鍵字，並限制許可證種類為「藥品」且註銷狀態為「未註銷」進行查詢，除前述藥品外，另查獲成分為 ipilimumab、tegafur、bleomycin，以及含有 *Coriolus versicolor* 的菌絲體獲得的蛋白質結合多醣體 (Krestin<sup>®</sup>)，其中健保已收載者包括 tegafur 及 bleomycin，且未訂定給付規定。另查詢健保署公告之藥品給付規定第九節抗癌瘤藥物[10]，目前未有給付於食道鱗狀細胞癌之藥品訂有給付規定。

綜合參考 NCCN 與 ESMO 指引[7, 8]，針對晚期或轉移性 ESCC 之第一線治療，除合併本案藥品，platinum, fluoropyrimidine 外，另有以下治療選擇：

1. 合併 pembrolizumab, platinum, fluoropyrimidine
2. 合併 platinum, fluoropyrimidine
3. 合併 本案藥品, ipilimumab
4. 合併 fluorouracil, irinotecan
5. 單用 paclitaxel
6. 合併 paclitaxel, platinum (cisplatin 或 carboplatin)
7. 單用 docetaxel
8. 合併 docetaxel, cisplatin
9. 單用 fluoropyrimidine 類藥物 (fluorouracil 或 capecitabine)
10. 合併 docetaxel, platinum (cisplatin 或 oxaliplatin 或 carboplatin), fluorouracil

然而上述提及之藥品中，pembrolizumab、ipilimumab、capecitabine、oxaliplatin、irinotecan、paclitaxel 及 docetaxel 目前於我國健保皆未給付用於 ESCC，fluorouracil 及 cisplatin 則無特別之給付規定，皆可用於 ESCC。而 carboplatin 較為特別，雖然我國許可適應症僅有卵巢癌，但健保除了給付於卵巢癌之外，「腎功能不佳 (CCr<60) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者」亦可使用。針對此部分，經諮詢臨床專科醫師，在臨床實務上的確有 ESCC 病人因腎功能變化，會從 cisplatin 轉換成使用 carboplatin。

綜合以上查詢 ATC 分類碼、許可適應症、健保給付規定、治療指引以及諮詢臨床醫師的資訊，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為下列 10 種，包含單株抗體 pembrolizumab 及 ipilimumab，以及化療藥品 (fluorouracil、capecitabine、cisplatin、oxaliplatin、carboplatin、irinotecan、paclitaxel 及 docetaxel，組合方式如前段所述)。其中，pembrolizumab 和 ipilimumab 有取得 ESCC 之許

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

可適應症，但尚未健保給付。而化療藥品中除 fluorouracil 及 cisplatin 之外，capecitabine、oxaliplatin、carboplatin、irinotecan、paclitaxel 及 docetaxel 皆未取得 ESCC 之許可適應症，但在健保給付範圍內可使用的有 fluorouracil、cisplatin 及腎功能不佳病人可用的 carboplatin。上述 10 種與本案藥品具有相近治療地位之藥品彙整於表三，完整給付條件詳列於附錄二。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（擷取食道鱗狀細胞癌相關資訊）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含量	健保現行給付條 件
單株抗體				
L01FF01 nivolumab (本案藥品)	ESCC： (1) 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性 ESCC 病人的第一線治療。 (2) 併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性 ESCC 病人的第一線治療。 (3) 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 ESCC 病人。	注射劑	10 mg/mL	已收載，建議收載於 ESCC 中。
L01FF02 pembrolizumab	食道癌： (1) 與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無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。 (2) 治療患有復發性局部晚期或轉移性 ESCC，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS≥10)，且先前曾接受一種(含)以上全	注射劑	25 mg/mL	已收載，尚未給付於 ESCC。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。			
L01FX04 ipilimumab	食道癌： 併用 nivolumab 適用於晚期或轉移性 ESCC 病人的第一線治療。	注射劑	5 mg/mL	健保未收載。
化學治療				
L01BC02 Fluorouracil	消化器癌（如胃癌、直腸癌、結腸癌）、肺癌、乳癌病狀之緩解。	注射劑	50 mg/mL	已收載，未訂定給付規定。
L01BC06 Capecitabine	未取得 ESCC 相關適應症。	膜衣錠	150、500 mg/tab	已收載，未給付於 ESCC。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/mL	已收載，未訂定給付規定。
L01XA03 Oxaliplatin	未取得 ESCC 相關適應症。	注射劑	5 mg/mL	已收載，未給付於 ESCC。
L01XA02 Carboplatin	未取得 ESCC 相關適應症。	注射劑	10 mg/mL	已收載，可用於腎功能不佳（CCr<60）或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者。
L01CE02 Irinotecan	未取得 ESCC 相關適應症。	注射劑	20 mg/mL	已收載，未給付於 ESCC。
L01CD01 Paclitaxel	未取得 ESCC 相關適應症。	注射劑	6 mg/mL	已收載，未給付於 ESCC。
L01CD02 Docetaxel	未取得 ESCC 相關適應症。	注射劑	20、40 mg/mL	已收載，未給付於 ESCC。

(三) 療效評估報告（含文獻回顧摘要）

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2022 年 12 月 23 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 12 月 23 日止相關申請案仍在審議中，尚未公告任何文件。
NICE (英國)	於 2022 年 12 月公告初步評議文件 (final appraisal document)，截至 2022 年 12 月 23 日止仍在審議中。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2022 年 12 月 23 日止相關申請案仍在審議中，尚未公告任何文件。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2022 年 11 月 18 日收訖。

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

### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2022 年 12 月 23 日止，於 CADTH 之公開網頁[11]輸入關鍵字 nivolumab，未查獲相關評估報告。

### 2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 12 月 23 日止，於 PBAC 之公開網頁[12]輸入關鍵字 nivolumab，未查獲相關評估報告。根據目前公告之 PBAC 會議議程[13]，有關 nivolumab 用於食道鱗狀細胞癌第一線治療之相關議案預計於 2023 年 3 月 PBAC 會議進行討論。

### 3. NICE (英國)

至 2022 年 12 月 23 日止，於 NICE 之公開網頁輸入關鍵字 nivolumab，查知與本案相關之評議尚在進行當中，目前查獲一份於 2022 年 12 月公告之評議諮詢文件 (final appraisal document, FAD)[14]可供參考，然而此內容為初步審議結果，不代表最終決議，相關重點摘要如後。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (1) 建議內容

委員會的初步意見為建議給付合併 nivolumab, fluoropyrimidine, platinum 用於無法切除晚期 (untreated unresectable advanced)、復發性或轉移性 ESCC，且腫瘤細胞 (tumor cell, TC) PD-L1 表現量為 $\geq 1\%$ 的成年病人做為第一線治療，惟須符合下列給付條件：

- A. 病人須不適用合併 pembrolizumab, 化療
- B. 廠商須依照商業協議 (commercial arrangement) 中的折扣提供 nivolumab

### (2) 建議理由

- A. 無法切除晚期、復發，或轉移性 ESCC 之第一線標準治療為 fluoropyrimidine 類與 platinum 類藥物之化療組合，一些病人可能會使用合併 pembrolizumab, 化療。
- B. 臨床試驗證據顯示，對於  $TC \geq 1\%$  之 ESCC 病人，相較於單用化療，合併 nivolumab, 化療 可以增加病人存活時間，亦可以延後癌症轉變為惡化的時間。然而合併 nivolumab, 化療 與合併 pembrolizumab, 化療 僅有間接比較，由於其中的不確定性，目前仍難以決定何種組合更有效。
- C. Nivolumab 相較於 pembrolizumab 的成本效益估計亦存在不確定性，然而 nivolumab 不太可能比 pembrolizumab 更符合成本效益。與單用化療相比，合併 nivolumab, 化療 符合 NICE 對於「臨終時可延長壽命之治療 (a life-extending treatment at the end of life)」的標準<sup>m</sup>。若考量到這一點，其成本效益估計有可能落於 NICE 認為使用 NHS 資源可接受的範圍內。
- D. 因此，NICE 僅建議給付合併 nivolumab, 化療 用於不適用合併 pembrolizumab, 化療 的病人。

### (3) 參考品

- A. 對於 PD-L1 表現量為  $TC \geq 1\%$  且  $CPS < 10$  的病人 (不適用 pembrolizumab 者)，主要參考品為單用化療。
- B. 對於 PD-L1 表現量為  $TC \geq 1\%$  且  $CPS \geq 10$  的病人，主要參考品為合併 pembrolizumab, 化療。

### (4) 主要證據 (相關數據詳見電子資料庫相關文獻的章節)

<sup>m</sup> 符合該標準意即此治療：(1) 目標病人族群之預期壽命小於 24 個月；(2) 有足夠證據顯示與 NHS 現有治療相比，可以至少額外延長 3 個月的存活時間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

CheckMate 648 試驗為一項三臂 (three-arm)、開放式作業、隨機對照試驗。此決策評估只採納合併 cisplatin, fluorouracil 與合併 nivolumab, cisplatin, fluorouracil 兩組的比較。主要療效指標為無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 與整體存活期 (overall survival, OS)，其中 PD-L1 表現量 TC $\geq$ 1% 的次族群數據適合用於決策評估 (對於不適用 pembrolizumab 者)。委員會總結，在此次族群中，合併 nivolumab, cisplatin, fluorouracil 與合併 cisplatin, fluorouracil 相比，可以改善 PFS 和 OS。

### (5) 其他療效相關考量

#### A. 未滿足的需求 (unmet need)

臨床專家表示合併 pembrolizumab, fluoropyrimidine, platinum 在 NICE 建議給付於未經治療且 CPS $\geq$ 10 的晚期食道癌與胃食道接合癌 (untreated advanced esophageal and gastro-esophageal junction cancer) 後，正廣泛地被使用。然而病人專家注意到儘管適合使用合併 pembrolizumab 化療，病人也不一定會被處方。臨床專家與病人專家皆同意，對於不適合使用合併 pembrolizumab 化療者目前仍存在未滿足的需求，且對於未治療無法切除晚期、復發，或轉移性 ESCC 之新治療皆表示歡迎。

#### B. Nivolumab 和 pembrolizumab 的間接比較 (indirect treatment comparison)<sup>P</sup>

委員會認為兩藥品用於間接比較的臨床試驗 CheckMate-648 及 KEYNOTE-590 之間是否具有可比較性 (comparability) 存在不確定性；委員會亦承認欲可靠估計 nivolumab 和 pembrolizumab 的相對治療效果確實複雜，而臨床專家、廠商、ERG 以及委員會皆同意沒有確切證據指出何種治療優於另一種。

### (6) 病友團體意見

病人專家表示目前沒有篩檢 ESCC 的工具，被診斷時通常已到疾病晚期，並強調晚期 ESCC 相較於其他癌症更不易存活，病人須努力與 ESCC 長期奮鬥，並控制疾病狀態；亦指出此疾病本身和治療副作用極其影響病人的生活品質、社交活動，以及與家人/照顧者的關係；在有限的生命下，病人與家人共度的時間極為重要，合併 nivolumab, cisplatin, fluorouracil 可以幫助病人爭取寶貴的時間，此種治療透過不同的作用機轉，為目前幾乎沒有其他可選擇治療的晚期 ESCC 病人提供另一種治療選項；病人總是會在新的治療或試驗中為自己及他人找尋希望。

<sup>P</sup> 由於 NICE 已給付 pembrolizumab 用於晚期食道癌第一線治療，我國健保目前沒有給付相關適應症，治療現況不同，因此針對此部分僅簡要呈現 NICE 結論，不呈現間接比較之詳細討論。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 4. 其他實證資料

#### (1) 其他醫療科技評估組織

##### A. SMC (蘇格蘭)

至 2022 年 12 月 23 日止，於 SMC 之公開網頁[15]輸入關鍵字 nivolumab，未查獲相關評估報告。有關 nivolumab 合併含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療用於無法切除晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌且腫瘤 PD-L1 表現 TC≥1%之成年病人做為第一線治療的申請案尚在審議中。

#### (2) 電子資料庫相關文獻

##### A. 搜尋方法

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

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

Population	晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療
Intervention	nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療
Comparator	未設限，但以含 fluoropyrimidine 及含鉑的化療組合為主
Outcome	相對療效、健康相關生活品質與相對安全性
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Embase/PubMed/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2022 年 12 月 21 日，以「esophageal squamous cell carcinoma」結合「nivolumab」做為相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳見附錄三。

##### B. 搜尋結果

2022 年 12 月 21 日使用前述關鍵字及附錄三之檢索策略進行檢索，於 Embase 查獲 141 筆資料；於 PubMed 查獲 61 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 41 筆資料。排除重複之 53 筆資料後，共得到 190 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 174 筆與 PICO 不符的資料後，初步納入 16 筆資料；其中包含 12 筆隨機對照試驗類文獻及 4 筆系統性文獻回顧暨統合分析類文獻。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

上述 12 筆隨機對照試驗類文獻皆來自 CheckMate 648 試驗，經排除 2 筆臨床試驗計畫書、4 筆未報告結果或是僅有初步結果之研討會摘要或評論 (comment)，以及 1 筆日本單一試驗中心的結果摘要[16]後，共納入 5 筆文獻，包含 1 筆全球族群的試驗結果[17]、1 筆日本次族群的試驗結果[18]、2 筆擴展的療效及安全性分析摘要 (expanded efficacy and safety analyses) [19, 20]，以及 1 筆健康相關生活品質結果的摘要[21]。

關於 4 筆系統性文獻回顧暨統合分析類文獻，經過全文篩選後，考量 Leone 等人與 Parmar 等人研究[22, 23]係比較免疫治療與標準化療兩大類治療之療效，並無就本案藥品治療組合之相對療效提供參考資訊，因此予以排除。而剩餘 2 筆為網絡統合分析研究 (network meta-analysis) [24, 25]，其中 1 筆為研討會摘要[24]，提供資訊非常有限；此兩項網絡統合分析研究皆針對不同免疫檢查點抑制劑用於晚期食道鱗狀細胞癌第一線治療之療效及/或安全性進行比較，惟考量我國尚未給付其他免疫檢查點抑制劑於此病人族群，且針對本案藥品治療組合與 pembrolizumab 合併化學治療之比較，兩項研究皆未就試驗族群差異可能導致的影響進行探究，故亦予以排除。

最終本報告將針對來自 CheckMate 648 試驗的 5 篇文獻進行相對療效及相對安全性探討[17-21]。由於建議者申請給付之適應症限用於晚期或轉移性 ESCC 且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人，而許可適應症沒有限制 PD-L1 表現量需 $\geq 1\%$ ，以下將分別整理並摘錄相關內容。

### ■ CheckMate 648 試驗

#### (a) 研究方法

研究設計	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 全球性、隨機分派 (1:1:1，其中合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u> 組不在本報告討論範圍)、開放式作業、活性藥品對照之第 3 期試驗。</li> <li>- 隨機分派分層因子: 腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態 (TC<math>\geq 1\%</math> vs. <math>&lt; 1\%</math> 或不確定)、地理區域 (東亞地區<sup>9</sup> vs. 亞洲其他地區 vs. 世界其他地區)、ECOG PS 分數 (0 vs. 1)，以及發生器官轉移的數量 (<math>\leq 1</math> vs. <math>\geq 2</math>)。</li> </ul>
研究族群	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 納入條件：               <ol style="list-style-type: none"> <li>I. 至少 18 歲</li> <li>II. 具有無法切除之晚期、復發性或轉移性 ESCC 或食道腺鱗狀</li> </ol> </li> </ul>

<sup>9</sup> 包含日本、南韓及台灣。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>細胞癌 (adeno-squamous-cell carcinoma)，需經組織學證實，且為可測量之疾病<sup>†</sup></p> <p>III. ECOG PS 分數為 0 或 1</p> <p>IV. 能提供腫瘤檢體且可評估 PD-L1 表現狀態 (Dako 28-8)</p> <p>V. 疾病狀態已無法接受治癒性治療，且先前未曾針對晚期疾病接受過全身性治療；允許之過去治療如下：輔助性 (adjuvant)、前導性 (neoadjuvant) 或根治性化療、放射治療 (以下簡稱放療) 和/或化放療 (如果以根治為目的)</p> <p>- 排除條件：</p> <p>I. 隨機分派前至少 14 天無法從重大手術或重大外傷中恢復者</p> <p>II. 因腫瘤明顯侵犯食道附近器官 (主動脈或氣管) 而存在出血或瘻管高風險者</p> <p>III. 具有活動性、已知或疑似之自體免疫疾病者</p> <p>IV. 試驗開始的 14 天內，需使用全身性的皮質類固醇或其他免疫抑制藥物</p> <p>V. 過去曾使用過相關免疫檢查點 (checkpoint) 機轉之藥物者</p>
介入組	<p><b>【合併 <u>nivolumab, fluorouracil, cisplatin</u>】</b></p> <p>連續靜脈輸注 240 mg (每 2 週一次) 的 nivolumab、800 mg/m<sup>2</sup> 體表面積的 fluorouracil (每 4 週一次，從第 1 天至第 5 天)，以及 80 mg/m<sup>2</sup> 體表面積的 cisplatin (每 4 週一次，第 1 天給予)</p>
對照組	<p><b>【合併 <u>fluorouracil, cisplatin</u>】</b></p> <p>同介入組的給藥時程投予 fluorouracil 和 cisplatin</p>
治療中止時機	<p>疾病惡化、出現無法接受的毒性、受試者退出試驗或試驗結束；nivolumab 至多治療 2 年。</p>
研究指標	<p>- 主要療效指標：</p> <p>I. 整體存活期 (overall survival, 以下簡稱 OS)</p> <p>II. 無惡化存活期 (progression-free survival, 以下簡稱 PFS)</p> <p>- 次要療效指標：</p> <p>I. 客觀反應率 (objective response rate, 以下簡稱 ORR)</p> <p>- 關鍵探索性指標：</p> <p>I. 反應持續時間 (duration of response, 以下簡稱 DoR)</p> <p>II. OS 次族群分析 (依腫瘤 PD-L1 表現量 TC 及 CPS 區分)</p>

<sup>†</sup> 根據固態腫瘤反應評估標準 第 1.1 版 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, 簡稱 RECIST v1.1)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>III. 病人通報結果 (patient-reported outcomes, 以下簡稱 PROs) : 以 FACT-E 問卷<sup>s</sup>測量疾病與治療對健康生活品質的影響</p> <p>IV. 安全性: 試驗期間接受過至少 1 次劑量治療之受試者即會納入分析。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS、ORR 以及 DoR 皆由盲性且獨立之中央審查 (blinded independent central review, 簡稱 BICR) 進行評估。</li> </ul>
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 依據統計檢定階層, 主要療效指標將先於腫瘤細胞 PD-L1 表現 TC<math>\geq</math>1%之受試者進行檢定, 接續為整體受試者 (所有接受隨機分派者, 即為治療意向分析, intention-to-treat analysis, 簡稱 ITT analysis)。</li> <li>- 預先計畫於腫瘤細胞 PD-L1 表現 TC<math>\geq</math>1%次族群之化學治療組發生 136 個事件或追蹤時間至少 12 個月時, 進行 PFS 之最終分析與 OS 之期中分析。</li> <li>- 統計顯著水準 (即 alpha 值, 此研究的 alpha 值為雙邊): OS 的 alpha 值為 0.01, PFS 的 alpha 值為 0.015。</li> </ul>

### (b) 基期特性

從 2017 年 6 月至 2019 年 11 月, 共對來自 26 個國家的 1,358 位病人進行資格審核, 最終有 970 位病人接受隨機分派。其中合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組收納 321 位, 合併 fluorouracil, cisplatin 組收納 324 位, 而兩組實際治療人數分別為 310 位及 304 位。在整體族群與腫瘤細胞 PD-L1 表現 TC $\geq$ 1%次族群中, 兩治療組病人之間皆有相似的人口學及臨床特徵。

整體族群之年齡中位數為 64 歲, 男性比例約 8 成, 亞裔族群約占 7 成 (970 位中的 680 位)。整體族群進入試驗時狀態為轉移性癌症者約有 60%, 無法切除之晚期約 15%, 復發為 27% 左右。另外, 腫瘤細胞 PD-L1 TC $\geq$ 1% 占 49%, 其人口學及臨床特徵與整體族群相似。

目前查獲結果之資料擷取日為 2021 年 1 月 18 日, 追蹤時間至少達 13 個月; 於追蹤期間內, 兩組病人治療中斷的主要原因皆為疾病惡化, 皆為 60% 左右。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組接受後續全身性治療的比例為 46%, 合併 fluorouracil, cisplatin 組則為 56%, 多為免疫治療和/或化療, 其中接受免疫治療的比例分別為 5% 及 16%; 腫瘤表現 PD-L1 TC $\geq$ 1% 次族群之情形與前述整體族群

<sup>s</sup> FACT-E 問卷: 全名 Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal questionnaire, 包含 27 個一般項目, 以及 17 個額外針對食道癌的項目, 例如與吞嚥、發聲、呼吸等相關之症狀。其中的單一項目 GP5 (“I am bothered by side effects of treatment.”) 為此試驗的關鍵 PRO, 用於測量病人對於治療副作用的整體困擾程度。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

相似。

(c) 療效結果 (詳如表四) [17, 19, 20]

於追蹤時間至少達 13 個月時，在 PD-L1 TC $\geq$ 1% 族群，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組與合併 fluorouracil, cisplatin 組的組間差異在 OS 及 PFS 皆達統計上顯著。前者在 OS 方面可延長約 6.3 個月，降低 46% 的死亡風險，兩組在追蹤的第 12 個月仍存活的比例分別為 58% 及 37%。在 PFS 方面，前者可延長 2.5 個月。ORR 的比例在合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組亦較高，並有較長的 DoR。

在整體族群，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組在 OS 達統計上顯著，可降低 26% 的死亡風險，兩組在追蹤的第 12 個月仍存活的比例分別為 54% 及 44%；然而在 PFS 兩組並無達到統計上顯著差異。

表四、腫瘤細胞 PD-L1 TC $\geq$ 1% 族群與整體族群之分析結果

		PD-L1 TC $\geq$ 1%		整體	
		合併 <u>nivolumab,</u> <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>nivolumab,</u> <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>
人數		158	157	321	324
OS	中位數 (95% CI)	15.4 個月 (11.9 至 19.5)	9.1 個月 (7.7 至 10.0)	13.2 個月 (11.1 至 15.7)	10.7 個月 (9.4 至 11.9)
	HR (CI; p 值)	0.54 (99.5% CI 0.37 至 0.80 ; p<0.001)		0.74 (99.1% CI 0.58 至 0.96 ; p=0.002)	
	12 個月估 計值	58%	37%	54%	44%
PFS	中位數 (95% CI)	6.9 個月 (5.7 至 8.3)	4.4 個月 (2.9 至 5.8)	5.8 個月 (5.6 至 7.0)	5.6 個月 (4.3 至 5.9)
	HR (CI; p 值)	0.65 (98.5% CI 0.46 至 0.92 ; p=0.002)		0.81 (98.5% CI 0.64 至 1.04 ; p=0.04) *	
	12 個月估 計值	25%	10%	24%	16%
ORR		53%	20%	47%	27%
最佳反應 (人 ; %)					
完全反應		26 (16)	8 (5)	43 (13)	20 (6)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

部分反應	58 (37)	23 (15)	109 (34)	67 (21)
疾病穩定	40 (25)	72 (46)	103 (32)	148 (46)
疾病惡化	22 (14)	24 (15)	42 (13)	38 (12)
無法評估	12 (8)	30 (19)	24 (7)	51 (16)
DoR 中位數 (95% CI)	8.4 個月 (6.9 至 12.9)	5.7 個月 (4.4 至 8.7)	8.2 個月 (6.9 至 9.7)	7.1 個月 (5.7 至 8.2)

\* 未達預設的統計顯著標準 (p<0.015)。

針對 OS 的次族群分析，在 PD-L1 TC $\geq$ 1% 族群中，依年齡 (<65 vs.  $\geq$ 65 歲)、性別 (男 vs. 女)、地理區域 (亞洲 vs. 非亞洲)、ECOG PS (0 vs. 1)、隨機分派時的疾病狀態 (轉移性 vs. 復發-局部附近 vs. 復發-遠端 vs. 無法切除之晚期)、器官轉移的數量 ( $\leq$ 1 vs.  $\geq$ 2)、吸菸狀態等特性進行分類，結果皆顯示合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組較佳，其中在隨機分派時疾病狀態為復發-局部附近、復發-遠端、無法切除之晚期次族群未達到統計上顯著差異。

在整體族群中，除上述特性之外，另依照腫瘤細胞 PD-L1 TC 表現 (<1% vs.  $\geq$ 1%、<5% vs.  $\geq$ 5%、<10% vs.  $\geq$ 10%) 以及 PD-L1 CPS 表現 (<1 vs.  $\geq$ 1、<5 vs.  $\geq$ 5、<10 vs.  $\geq$ 10) 進行次族群分析，大多數結果亦呈現合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有較佳的 OS，其中在年齡 <65 歲、女性、非亞洲、PD-L1 TC <1%、PD-L1 TC <5%、PD-L1 CPS <1、PD-L1 CPS <5、PD-L1 CPS <10、疾病狀態為復發-局部附近、復發-遠端、無法切除之晚期次族群未達到統計上顯著差異，且女性及復發-遠端次族群之 HR 點估計值分別為 1.02 及 1.00，但因次族群人數少且不具統計效力，宜作保守解讀。

#### (d) 健康相關生活品質[17, 21]

此部分本報告統整 CheckMate 648 試驗之期刊文獻結果[17]以及另 1 篇節錄針對 CheckMate 648 試驗 PROs 結果的研討會摘要[21]，此摘要指出 CheckMate 648 試驗除 FACT-E 分數及 GP5 項目外，亦有測量 EQ-5D-3L<sup>u</sup> 以及確認惡化的時間 (time to confirmed deterioration, 以下簡稱 TTCD<sup>v</sup>)，但未揭露詳細結果。

<sup>u</sup> EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level Version) 主要有兩部分組成：EQ-5D-3L 問卷及 EQ-5D 視覺類比尺度法 (visual analogue scale, 以下簡稱 VAS)。問卷共有 5 個面向，皆分別描述健康的某個特定面向，包含行動能力 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常活動 (usual activities)、疼痛及不適 (pain and discomfort)、焦慮及沮喪 (anxiety and depression)。每個面向皆有 3 種不同程度的健康狀態，level 1 表示沒問題，level 3 表示嚴重。VAS 為一個刻度尺，上有 0 至 100 的數字，100 表示受試者最好的健康狀況，0 表示最差的健康狀況，受試者需在刻度尺上標記當下的健康狀況如何。

<sup>v</sup> TTCD 是以 Kaplan-Meier 圖伴隨 Cox 比例風險迴歸模型進行分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在 970 位接受隨機分派的病人中，有 90% 完成基期及至少一次治療時的 PRO 評估。在整體族群中，兩組病人在基期的 FACT-E 分數相似，而第 49 周與基期之差異，結果顯示兩組的最小平方平均變化 (the least-squares mean change)，於合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組為 4.98 分 (95% CI 2.68 至 7.27)，合併 fluorouracil, cisplatin 組為 1.54 分 (95% CI -1.26 至 4.33)；此結果雖顯示合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有較好的健康相關生活品質趨勢，但兩組間差異沒有統計上顯著差異。而單看 GP5 項目「不受治療副作用困擾」的病人比例，兩組隨時間的變化相似。PD-L1 TC $\geq$ 1% 的族群與整體族群在 PROs 的結果相似。然而 PROs 在 CheckMate 648 試驗僅為探索性指標，且此試驗為開放性作業，因此對 PROs 的測量可能存在偏差。

### (e) 安全性[17, 19, 20]

合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組的治療持續時間中位數為 5.7 個月，合併 fluorouracil, cisplatin 組為 3.4 個月。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組常見 ( $\geq 10\%$ ) 且發生率較高 (相差  $\geq 5\%$ ) 的治療相關不良事件 (treatment-related adverse events, 以下簡稱 TRAEs) 有噁心 (59% vs. 52%)、胃炎 (32% vs. 23%)、貧血 (30% vs. 22%) 以及白血球降低 (14% vs. 9%)；發生率較高的 TRAEs 有紅疹 (8% vs. 2%)、搔癢 (7% vs. 1%) 以及甲狀腺功能低下症 (6% vs. 0%)。

整體安全性結果詳如表五，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組發生第三或第四級 TRAEs 的比例較高，分別為 47% 及 36%；亦有較多的任何等級之治療相關嚴重不良事件，分別為 24% 及 16%。因 TRAEs 而治療終止的比例也是合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組較多，分別為 34% 及 19%。兩組治療相關的死亡則皆為 2%。

在免疫相關不良事件方面，大多數事件的嚴重度為第一或二級；另彙整合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組發生免疫相關 TRAEs 的時間及緩解時間於表六，非屬內分泌系統的 TRAEs 約有 57% 至 91% 達到緩解。

表五、整體族群中所有接受治療的病入之安全性結果

	合併 <u>nivolumab, fluorouracil, cisplatin</u>	合併 <u>fluorouracil, cisplatin</u>
人數	310	304
治療持續時間中位數 (範圍)	5.7 個月 (0.1 至 30.6)	3.4 個月 (0.0 至 19.5)
<b>治療相關不良事件</b>		
任何等級	96%	90%
第三或第四級	47%	36%

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<b>治療相關嚴重不良事件</b>		
任何等級	24%	16%
第三或第四級	18%	12%
<b>導致治療終止之治療相關不良事件</b>		
任何等級	34%	19%
第三或第四級	9%	5%
<b>導致死亡之治療相關不良事件</b>	2% (5 人)	2% (6 人)
<b>具潛在免疫病因之任何等級治療相關不良事件<sup>w</sup></b>		
內分泌事件	12%	<1%
胃腸道事件	21%	15%
肝臟事件	10%	4%
肺臟事件	6%	<1%
腎臟事件	24%	19%
皮膚事件	17%	4%

表六、整體族群中接受合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 的病人之安全性結果

	具潛在免疫病因 之任何等級治療 相關不良事件	不良事件發生時間 (onset) 中位數 (周；範圍)	不良事件緩解時間中 位數 (周；範圍)
內分泌事件	12%	13.0 (5.0 至 100)	未達到 (4.1 至 125.6+)
胃腸道事件	21%	5.1 (0.3 至 53.1)	1.5 (0.1 至 65.9+)
肝臟事件	10%	7.9 (0.3 至 84.1)	2.4 (0.4 至 24.0+)
肺臟事件	6%	31.2 (5.0 至 85.1)	12.1 (1.0 至 39.9+)
腎臟事件	24%	10.1 (0.7 至 60.7)	17.1 (0.4 至 128.1+)
皮膚事件	17%	5.9 (0.1 至 61.1)	7.1 (0.1 至 157.0+)

(f) 日本次族群[18]

針對亞裔病人，查獲 1 篇 CheckMate 648 試驗日本次族群的結果。兩組病人的基期特徵大致相似，但在男性比例方面，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有 78.6%，合併 fluorouracil, cisplatin 組有 88.3%。與全球族群相比，腫瘤細胞 PD-L1 TC $\geq$ 1% 的比例相似，皆為 49% 左右，然而有幾個特徵明顯不同。例如日本族群 ECOG PS 為 0 者有 70%，但在全球族群為 47% 左右。從未吸菸的比例在日本族群約 12% 至 13%，在全球族群為 21%。器官轉移的數量略有不同，日本

<sup>w</sup> 這些 TRAEs 皆需進行密切監測及處置，評估時間從接受治療開始，至最後一次接受治療之後的 30 天內。其他特別受關注的不良事件但發生在最後一次接受治療之後的 100 天內者：肌炎/橫紋肌溶解症 (介入組 2 位，其中 1 位為第三至第四級)、眼色素層炎 (uveitis; 介入組 2 位)。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

族群≤1 個器官轉移的比例約 43%至 44%，在全球約 49%。進入試驗時的癌症狀態，日本族群有 50%左右為轉移性病人，少於全球的 60%，復發病人有 32%至 38%，略高於全球族群的比例（27%左右）。治療終止的主要原因和全球相似，亦為疾病惡化。接受後續治療的比例在合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組為 67%，合併 fluorouracil, cisplatin 組則為 82%，皆高於全球族群。

療效的詳細結果呈現如表七。在 PD-L1 TC≥1%的族群中，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有較長的 OS 中位數，可延長 8.3 個月，具統計上顯著差異，兩組一年的存活率分別為 64%及 36%，PFS 亦有顯著差異。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組的 ORR 較高，DoR 中位數也較長。在整體族群合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組亦可延長 4.5 個月的 OS 中位數，一年的存活率分別為 61%及 47%，而 PFS 雖在合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組較長，但沒有達統計上顯著差異。OS 的次族群分析與全球的情形相似，結果多數亦呈現合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組較佳，其中在年齡<65 歲、女性、ECOG PS（無論何組）、PD-L1 TC<1%、PD-L1 TC<5%、PD-L1 TC<10%、隨機分派時疾病狀態為無法切除之晚期次族群未達到統計上顯著差異，且疾病狀態為復發-遠端之 HR 點估計值為 1.18，有傾向化療的趨勢。

安全性方面，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有 49%的病人發生第三至四級 TRAEs，在合併 fluorouracil, cisplatin 組則有 36%；任何等級的嚴重 TRAEs 則分別為 21%和 12%；TRAEs 導致治療終止的比例分別有 36%和 24%。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組有 2%（2 位）TRAEs 導致的死亡。具潛在免疫病因之治療相關不良事件多為第一至第二級。

表七、日本次族群之療效結果

		PD-L1 TC≥1%		整體	
		合併 <u>nivolumab,</u> <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>nivolumab,</u> <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>	合併 <u>fluorouracil,</u> <u>cisplatin</u>
人數		62	65	126	137
OS	中位數 (95% CI)	17.3 個月 (12.1 至 27.7)	9.0 個月 (7.5 至 11.1)	15.5 個月 (12.1 至 20.3)	11.0 個月 (9.1 至 14.0)
	HR (95% CI)	0.53 (0.35 至 0.82)		0.73 (0.54 至 0.99)	
PFS	中位數 (95% CI)	7.0 個月 (5.7 至 9.6)	4.2 個月 (2.8 至 5.8)	6.8 個月 (5.6 至 8.3)	4.3 個月 (3.2 至 5.9)
	HR (95% CI)	0.56 (0.36 至 0.89)		0.76 (0.56 至 1.03)	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ORR (%)	64.5	16.9	56.3	24.1
完全反應	25.8	4.6	19.8	4.4
部分反應	38.7	12.3	36.5	19.7
疾病穩定	19.4	53.8	27.0	52.6
疾病惡化	12.9	18.5	11.9	14.6
DoR 中位數 (95% CI)	8.4 個月 (6.8 至 12.5)	5.7 個月 (2.8 至 NA)	8.2 個月 (6.8 至 12.5)	6.9 個月 (4.3 至 8.5)

### 5. 建議者提供之資料

建議者共提供一份送審資料，內容包含七個附件：「藥品許可證」、「藥品中文仿單」、「建議收載藥品相關文獻資料」、「國內實施藥物經濟學研究資料」、「財務影響估算資料」、「其他相關文獻」，以及「新藥及新醫材病人意見分享品項認識產品」。其中「建議收載藥品相關文獻資料」與評估相對療效及安全性較為相關。

「建議收載藥品相關文獻資料」為 CheckMate 648 試驗之主要分析文獻 1 篇，為本案藥品療效及安全性評估之參考依據。有鑑於該篇期刊資料為本報告系統性文獻回顧所查獲的文獻之一，相關重點已摘錄於「電子資料庫相關文獻」章節中，於此不再贅述。

整體而言，建議者提供之療效相關資料完整。惟建議者並未提供系統性文獻搜尋的紀錄與篩選標準，因此本報告無法確認建議者提供之文獻是否足以代表目前可獲得的實證。此外，台灣有多個臨床試驗中心參與 CheckMate 648 試驗，但建議者並未提供國內受試者的數據。若能提供此部分資料作為參考，或將使送審資料更具有我國病人之代表性。

#### (四) 療效評估結論

##### 1. 療效參考品

本案申請藥品為保疾伏 OPDIVO® Injection 10 mg/mL (10 mL/vial, 12 mL/vial)，主成分為 nivolumab，目前在我國與食道鱗狀細胞癌相關之許可適應症有三項：「(1) 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療」、「(2) 併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療」、「(3) 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病人」。而本次建議者申請擴增給付的適應症為第 (1) 項，並提出病人腫瘤須具

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

「PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 」的建議健保給付條件。因此，本案藥品之目標給付族群為「晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人的第一線治療」。

目前我國核准可用於食道鱗狀細胞癌的藥品除本案藥品外，包含 pembrolizumab、ipilimumab、fluorouracil、cisplatin、tegafur、bleomycin 以及含有 Coriolus versicolor 的菌絲體獲得的蛋白質結合多醣體 (Krestin<sup>®</sup>)，其中已收載為我國健保用藥品項者包括 fluorouracil、cisplatin、tegafur 及 bleomycin，且另查獲 carboplatin 在健保亦可用於腎功能不佳或曾作單側以上腎切除之食道鱗狀細胞癌病人。本報告進一步參考食道鱗狀細胞癌的國際治療指引，針對晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌的第一線治療，綜合各指引建議之首選與替代治療後，包含本案藥品、pembrolizumab、ipilimumab、fluorouracil、capecitabine、cisplatin、oxaliplatin、carboplatin、irinotecan、paclitaxel 及 docetaxel，詳細組合方式如「(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況」章節所述。依據系統性文獻回顧結果，合併本案藥品, fluorouracil, cisplatin 與 合併 fluorouracil, cisplatin 具有直接比較臨床試驗。

綜合上述所有資訊，本報告認為針對本案藥品治療組合做為我國晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌的第一線治療，主要的療效參考品為合併 fluorouracil, cisplatin (有執行直接比較臨床試驗、具我國許可適應症，且健保已給付)，次要的療效參考品可為合併 fluorouracil, carboplatin (fluorouracil 具我國許可適應症，且兩種藥品健保皆已給付)，而潛在的療效參考品則包括健保尚未給付的合併 pembrolizumab, fluorouracil, cisplatin (具我國許可適應症)，以及合併 本案藥品, ipilimumab (具我國許可適應症)。

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2022 年 12 月 23 日止，本報告在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織之公開網頁鍵入關鍵字「nivolumab」進行搜尋，僅於英國 NICE 查獲一份評議諮詢文件 (final appraisal document)，然而此內容為初步審議結果，不代表最終決議。英國 NICE 的初步意見為建議給付合併 nivolumab, fluoropyrimidine, platinum 用於無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC，且 PD-L1 表現量為 TC $\geq 1\%$  的成年病人做為第一線治療，惟須符合：(1) 病人須不適用合併 pembrolizumab, 化療、(2) 廠商需依照商業協議的折扣提供 nivolumab。上述給付建議與本次建議者申請給付之內容相似，惟合併 pembrolizumab, 化療 於英國 NICE 已給付於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，與我國治療現況不相同。

### 3. 相對療效與安全性

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對目標給付族群「晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人的第一線治療」，於電子資料庫相關文獻查獲合併本案藥品，fluorouracil, cisplatin 與合併 fluorouracil, cisplatin 具有一項直接比較臨床試驗 CheckMate 648。納入無法切除之局部晚期、復發性或轉移性 ESCC 病人，並隨機分派至合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組或合併 fluorouracil, cisplatin 組作為第一線治療。經過最短追蹤時間 13 個月後，在 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 次族群中，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組的 OS 為 15.4 個月，相較合併 fluorouracil, cisplatin 組可延長約 6.3 個月，並達統計上顯著差異 (HR 0.54; 99.5% CI 0.37 至 0.80)。PFS 方面，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組為 6.9 個月，可延長 2.5 個月 (HR 0.65; 98.5% CI 0.46 至 0.92)，亦達統計顯著差異。

在安全性方面，於整體族群中，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組常見 ( $\geq 10\%$ ) 且發生率較高 (相差 $\geq 5\%$ ) 的 TRAEs 有噁心、胃炎、貧血及白血球降低。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組第三或第四級的 TRAEs 較多 (47% vs. 36%)，同時亦有較多嚴重 TRAEs (24% vs. 16%) 以及因 TRAEs 而治療終止 (34% vs. 19%) 的比例。合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組因 TRAEs 導致的死亡有 5 位 (2%)，合併 fluorouracil, cisplatin 組則有 6 位 (2%)。整體而言，未發現新的安全性訊息；另參考以 FACT-E 問卷測量疾病與治療對健康生活品質的影響之探索性分析結果，合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組的健康相關生活品質有增加趨勢，合併 fluorouracil, cisplatin 組則與基期相似，但兩組間差異沒有統計上顯著差異，顯示合併 nivolumab, fluorouracil, cisplatin 組的治療未對病人健康相關生活品質造成不良影響，惟因開放式作業的設計，解讀時須留意可能導致 PROs 測量的偏差。

此外，日本次族群的分析結果與整體族群的結果方向性一致。

#### 4. 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，於此摘述英國 NICE 公告之評議諮詢文件中蒐集到的病人及臨床醫師意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。

在 NICE，合併 pembrolizumab, fluoropyrimidine, platinum 已建議給付於晚期食道癌，然而臨床專家與病人專家皆同意，對於不適合使用合併 pembrolizumab, 化療者 目前仍存在未滿足的需求，且對於未治療無法切除晚期、復發，或轉移性 ESCC 之新治療皆表示歡迎。病人專家表示目前沒有篩檢 ESCC 的工具，被診斷時通常已到疾病晚期；亦指出此疾病本身和治療副作用極其影響病人的生活品質、社交活動，以及與家人/照顧者的關係；並強調晚期 ESCC 相較於其他癌症更不易存活。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、成本效益評估

#### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

##### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，經濟評估模型設定如下：

項目	內容
目標族群	無法切除晚期、復發或轉移性之食道鱗狀細胞癌，且 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%之成人病人
介入策略	Nivolumab 合併化學治療 (fluorouracil 及 cisplatin)
比較策略	化學治療 (fluorouracil 及 cisplatin)
模型架構	採用分段存活模型 (partitioned survival model)，評估週期為 7 天，依疾病狀態分為疾病未惡化 (pre-progression)、疾病惡化 (post-progression) 及死亡 (death)
研究觀點	健保署
評估期間	終生 (30 年)
年折現率	成本 3%、效果 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、情境敏感度分析、機率性敏感度分析

臨床療效參數來自 CheckMate-648 臨床試驗 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%次族群的整體存活期與無惡化存活期，成本參數則包含藥品費用、注射費用、醫療處置費用、疾病處置費用、不良事件處置費用及臨終照護費用，效用值參數來自 CheckMate-648 臨床試驗之 EQ-5D-3L 數據，並另參考已發表文獻納入不良事件之負效用值，分析結果以遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 呈現，並進行單因子、機率性及情境敏感度分析。

基礎分析結果顯示，nivolumab 合併化學治療組之成本為新台幣 1,712,393 元，可獲得 2.38 個生命年 (life year, LY) 與 1.67 個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)；化學治療組之成本為新台幣 208,633 元，可獲得 1.42 個 LY 與 0.96 個 QALY。與化學治療相比，nivolumab 合併化學治療之 ICER 值約為 212 萬/QALY gained。

##### 2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為仍有部分疑義與限制，使結果在我國情境上有不確定性，相關評論如後：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 建議者未提供佐證資料說明或討論模型採用之療效、安全性以及效用值參數是否足以反應國內臨床治療現況。
- (2) 經濟評估模型假設病人不會接受後線治療，然而在臨床試驗之中，兩組病人皆有一定比例接受後線治療，而後線治療會影響整體存活期之結果，建議者並未以國內情境進行校正。
- (3) 在其他醫療成本計算上未納入 PD-L1 檢測費，以致成本估算結果存有疑慮。
- (4) 建議者未提供可操作之分析模板，以致無法進一步驗證相關數據引用及結果計算之正確性。

綜上，本報告認為雖有上述資料上的限制，但整體而言建議者提供的藥物經濟學研究資訊尚稱充分；惟基礎分析結果呈現 ICER 值約為 212 萬元/QALY gained，國內尚未有成本效益閾值的設定，本品擴增給付於食道鱗狀細胞癌第一線治療是否具成本效益仍有待討論。

### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2022 年 12 月 23 日止，查無相關評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 12 月 23 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	於 2022 年 12 月公告一份評議文件，截至 2022 年 12 月 23 日止仍在審議中。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 至 2022 年 12 月 23 日止，查無相關評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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) [11]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至 2022 年 12 月 23 日止，未於 CADTH 網頁查詢到相關評估報告。

### 2. PBAC (澳洲) [12]

至 2022 年 12 月 23 日止，未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。另根據 PBS 公告之 2023 年 3 月 PBAC 會議議程[13]，該次會議將進行有關 nivolumab 用於食道鱗狀細胞癌第一線治療之討論。

### 3. NICE (英國) [14]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2022 年 12 月發布一份評議文件 (final appraisal document) (ID2712)，初步評估建議在廠商提供商業協議 (commercial arrangement) 之下，給付 nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療，用於治療不適合接受 pembrolizumab 併用化學治療之成人晚期或轉移性且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的食道鱗狀細胞癌。NICE 建議的理由為 nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化療相較單用化療可以增加 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人的整體存活和無惡化存活時間，且符合生命末期病人延長生命治療 (life-extending treatment) 的標準，在考量臨終條款 (end of life criteria) 之下，NICE 認為 nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療對於不適合接受 pembrolizumab 治療病人的成本效益估計值極有可能落在具有成本效益的範圍內。

經濟評估相關重點摘述如下：

廠商提交包含三個健康狀態 (無疾病惡化、疾病惡化以及死亡) 的分段存活模型 (partitioned survival model)，評估 nivolumab 併用化療相較於單用化療，以及相較於 pembrolizumab 併用化療的成本效益。由於我國並未給付 pembrolizumab 用於食道鱗狀細胞癌，故本報告僅摘述 nivolumab 併用化療相較於單用化療的內容。

在與單用化療相比的分析中，廠商根據 CheckMate-648 臨床試驗數據推估兩治療組的整體存活期，以 log-normal 分布進行外推，並額外加上全死因死亡率，廠商假設病人在停用 nivolumab 後不會隨時間有治療效果減弱 (treatment waning) 之情形；在效用值部分，廠商以 CheckMate-648 臨床試驗中病人的 EQ-5D 數據來計算，其採用兩治療組之平均效用值，依據病人的健康狀態 (progression-based) 來設定效用值；成本計算部分，廠商考量試驗中有部分病人延遲或錯過藥品使用劑量，故以相對劑量強度 (relative-dose intensity) 校正治療成本。針對不適用於 pembrolizumab 的病人，廠商推估 nivolumab 併用化療相較於單用化療的 ICER 低於 50,000 英鎊/QALY gained。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有關經濟評估模型設計，NICE 委員會認為廠商提交的模型適合協助決策；在整體存活曲線外推的部分，委員會認為外推方法存在不確定性；此外，臨床試驗各組皆有病人在後續接受全身性治療或 anti-PD-L1 治療，委員會認為將會影響整體存活但影響幅度未知；委員會也提到，模型中應考量 nivolumab 會隨時間而有治療效果減弱，雖尚無證據指出何時會發生治療效果減弱，但應將此納入情境分析；而在臨床試驗結果外推之死亡率與自然死亡率相近的部分，委員會雖然無法確定何種校正方式較適當，但認為對於成本效果分析影響甚小；有關效用值，廠商依據病人的健康狀態進行設定，但 NICE 的證據評估小組 (Evidence Review Group, ERG) 考量 nivolumab 併用化療組病人的 EQ-5D 分數低於單用化療組，因此認為應使用特定治療 (treatment-specific) 效用值會較恰當，然而臨床專家則認為 nivolumab 併用化療組具有較低的效用值是受到免疫治療毒性的影響，預期在實務上接受 nivolumab 併用化療的病人會因為疾病控制較佳而有較高的效用值，最終委員會認為 ERG 使用特定治療效用值並不適當；最後，委員會提到廠商以相對劑量強度校正治療成本具有不確定性。

ERG 主要調整外推方法、死亡率、nivolumab 療效減弱及效用值等部分後，推估 nivolumab 併用化療相較於單用化療之 ICER 高於 50,000 英鎊/QALY gained。由於委員會並不認同 ERG 採用特定治療之效用值，故移除此假設後所推估之 ICER 低於 50,000 英鎊/QALY gained。委員會認為 nivolumab 併用化療相較於單用化療之情境，可符合臨終條款，故 nivolumab 併用化療用於不適合使用 pembrolizumab 的病人時可能具有成本效益，故初步建議給付於此適應症。然 NICE 仍在執行相關評估，正式評估報告尚未公開，最終評估結果仍有機會更動。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [15]

至 2022 年 12 月 23 日止，僅於 SMC 網頁查詢到有關 nivolumab 合併含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療用於無法切除晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  之成人病人做為第一線治療之醫療科技評估 (SMC2519) 正在審議中。

#### 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：



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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：

<b>Population</b>	esophageal squamous cell carcinoma、oesophageal squamous cell carcinoma
<b>Intervention</b>	nivolumab、OPDIVO
<b>Comparator</b>	未限定
<b>Outcome</b>	未限定
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis、cost-benefit analysis、cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 11 月 30 日止，以 “esophageal squamous cell carcinoma”、“nivolumab” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

### (2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed、Cochrane 及 Embase 搜尋到相關文獻，經排除重複、閱讀標題及摘要後，納入 2 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

#### A. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma.[26]

Liu 等人於 2022 年發表一篇採用中國健康照護系統觀點，並以三個健康狀態的分段存活模型進行之成本效果分析。其目標族群係依據 CheckMate-648 臨床試驗設定為無法切除晚期、復發或轉移性食道鱗狀細胞癌成人病人，介入策略為合併 nivolumab，化療或合併 nivolumab, ipilimumab，比較策略為化療，評估期間設定為 10 年，並以 4 週為一個週期進行估計，且對成本及效果進行 5% 之折現。療效 (包含 OS 及 PFS) 及安全性參數皆來自 CheckMate-648 臨床試驗；成本則納入藥費、實驗室檢測、放射學檢查、例行追蹤費用、不良事件處理費用、救援性治療、最佳支持性治療及臨終治療等費用；效用值則參考已發表文獻。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究結果顯示合併 nivolumab, 化療相較於化療在整體病人族群及 PD-L1 陽性病人之 ICER 分別為 415,163.81 美元/QALY gained 及 216,628.00 美元/QALY gained；合併 nivolumab, ipilimumab 相較於化療在整體病人族群及 PD-L1 陽性病人之 ICER 分別為 430,704.11 美元/QALY gained 及 185,483.94 美元/QALY gained。在設定 3 倍人均 GDP (38,351.20 美元) 為願付值之情況下，合併 nivolumab, 化療或合併 nivolumab, ipilimumab，相較於化療並不具成本效益。

### B. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal cancer: a cost-effectiveness analysis.[27]

Cao 等人於 2022 年發表一篇採用美國付費者及中國健康照護系統觀點，並以三個健康狀態的分段存活模型進行之成本效果分析。其目標族群係依據 CheckMate-648 臨床試驗設定為無法切除晚期、復發或轉移性食道鱗狀細胞癌成人病人，介入策略為合併 nivolumab, 化療或合併 nivolumab, ipilimumab，比較策略為化療，評估期間設定為 10 年，以每週期為 1 個月進行估計，對成本及效果之折現率在中國及美國分別為 5% 及 3%。OS 及 PFS 等療效參數來自 CheckMate-648 臨床試驗；成本則納入藥費、藥品行政費用、不良事件處理費用、追蹤費用、復發及二線治療費用；效用值則參考已發表文獻。

研究結果顯示，在美國，合併 nivolumab, ipilimumab 相較於化療在整體病人族群及 PD-L1 陽性病人之 ICER 分別為 155,159.82 美元/QALY gained 及 104,297.07 美元/QALY gained；合併 nivolumab, 化療相較於化療在整體病人族群及 PD-L1 陽性病人之 ICER 分別為 518,062.85 美元/QALY gained 及 193,169.49.00 美元/QALY gained；因此合併 nivolumab, ipilimumab 較合併 nivolumab, 化療或單用化療具有成本效益；而在中國，合併 nivolumab, 化療及合併 nivolumab, ipilimumab 之 ICER 皆高於 90,000 美元/QALY gained，遠高於之願付值 (37,654 美元)，因此僅有單用化療為具成本效益之治療選擇。

### 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。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 四、財務影響

#### (一) 建議者之推估

建議者本次申請擴增含 nivolumab 成分藥品 OPDIVO® (以下簡稱本品) 合併含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 成人病人之治療。建議者估計未來五年 (2023 年至 2027 年) 的總額財務影響約為第一年 5.50 億元至第五年 6.92 億元，相關假設與參數說明如後：

#### 1. 臨床地位

建議者預期本品併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療，用於「晚期或轉移性 ESCC 且 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%病人」之第一線治療，將會取代現行的標準化學治療，對健保而言屬於取代關係。

#### 2. 目標族群

建議者根據癌症登記年報數據，並參考相關文獻和專家意見，推估未來五年目標族群約為第一年 570 人至第五年 630 人，推估過程如下：

建議者首先根據 2015 年至 2019 年癌症登記年報之食道癌新診斷病人數[28]，以線性迴歸推估未來五年新診斷為食道癌病人數，並依據 2019 年癌症登記年報之組織型態、期別和治療方式[3]，設定食道癌病人有 93% 屬於鱗狀細胞癌。在新診斷為晚期與轉移性病人部分，建議者設定第三期接受系統性治療的病人占比約為 2% (第三期占 27%，其中有 7% 接受系統性治療)、第四期病人占比為 40%，據此估計每年新診斷為晚期或轉移性 ESCC 病人數約為 1,180 人至 1,320 人；此外，由於有部分早期病人會復發為晚期或轉移性病人，故建議者根據癌症登記年報當中，第一、二期及第三期接受局部治療病人共占整體病人約 49%，並參考專家意見，假設早期病人約有 46% 會於隔年復發，預估每年復發為晚期或轉移性病人數約為 610 人至 680 人。綜合上述，建議者推估未來五年晚期或轉移性 ESCC 病人數約為第一年 1,800 人至第五年 2,000 人。

建議者進一步依據癌症登記年報之第四期病人接受治療比例，設定約 90% 病人會接受第一線治療；另外，建議者參考相關文獻及專家意見[29]，估計符合健保給付 IO 治療條件之比例為 72% (包含病人符合 ECOG $\leq$ 1 比例為 90%，以及符合肝腎功能條件比例為 80%)；最後再根據臨床試驗病人特性[17]，設定 49% 病人之 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%。依據上述參數，建議者預估未來五年接受 IO 治療且 PD-L1 $\geq$ 1% 之晚期或轉移性 ESCC 病人數約為第一年 570 人至第五年 630 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

#### 3. 本品使用人數

建議者假設未來無其他 IO 藥品用於本次建議給付範圍，而設定本品市占率為第一年 80%至第五年 90%，並以目標族群人數估計本品使用人數約為第一年 450 人至第五年 570 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者根據仿單建議之用法用量（每 2 週一次 240mg）[30]，設定每人每月使用本品 120 毫克 4 劑，並參考臨床試驗 PD-L1 $\geq$ 1%次族群病人之無惡化存活期中位數 6.9 個月做為平均每人用藥時間[17]，最後，以本次申請 120 毫克新規格之建議支付價，推估本品年度藥費約為第一年 5.46 億元至第五年 6.86 億元。

由於本品需併用化療，建議者參考健保給付規定[10]，認為本品併用含 fluoropyrimidine 及含鉑之化療藥品選擇僅有 fluorouracil 及 cisplatin。藥費部分，建議者參考 2013 年至 2016 年國民營養健康狀況變調查之國人身高體重[31]，以及癌症登記年報之食道癌男女病人比例[3]，加權計算病人體表面積為 1.73 m<sup>2</sup>，並依據藥品仿單用法用量[30]，推估每人每月使用 fluorouracil 1,000 毫克 10 劑、cisplatin 50 毫克及 100 毫克各 1 劑。接續，建議者依據臨床試驗病人 PFS 中位數[17]，設定化療使用時間為 6.9 個月，最後以健保支付價進行計算[32]。推估未來五年本品併用化療之年度藥費為第一年 5.51 億元至第五年 6.94 億元。

#### 5. 被取代的年度藥費

建議者認為本品併用化療將取代原有第一線化學治療，而現行國內具有健保給付的化療選擇僅有合併 fluorouracil, cisplatin，故假設所有病人皆會接受此治療，化療藥費計算方式大致如前述，惟在化療使用時間部分，依據臨床試驗單用化療組病人之 PFS 中位數，設定使用時間為 4.4 個月，據此推估被取代藥費約為第一年 370 萬元至第五年 460 萬元。

#### 6. 其他醫療費用

由於本次建議給付範圍限定在 PD-L1 $\geq$ 1%病人族群，因此會增加 PD-L1 檢測費用。建議者根據健保支付點數 5,984 點並且假設一點為一元[33]，依據本品使用人數預估 PD-L1 檢測費用約為第一年 270 萬元至第五年 340 萬元。

#### 7. 財務影響

建議者預估 2023 至 2027 年本案之藥費財務影響為第一年 5.48 億元至第五

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

年 6.89 億元；若將 PD-L1 檢測費用納入估算，則預估總額財務影響約為第一年 5.50 億元至第五年 6.92 億元。

### (二) 本報告之評論與校正

#### 1. 臨床地位

根據國際指引、我國藥品許可證及健保給付規定[10, 34]，目前健保給付「晚期或轉移性 ESCC 且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 」病人之第一線治療藥品為 fluorouracil 併用 cisplatin，而腎功能不佳之病人另可使用 fluorouracil 併用 carboplatin，而本品需與含 fluoropyrimidine 及含鉑之化療藥品併用，故本報告認為臨床地位應為合併關係。

#### 2. 目標族群

建議者以癌症登記年報、相關文獻及專家意見預估目標病人數，本報告認為大致合理，惟對於第三期病人是否為晚期病人的比例具有疑慮。建議者依第三期病人接受局部治療（如：手術、手術合併化療、同步放療與化療...等）或系統性治療來區分是否為晚期，然本報告經諮詢臨床專家，由於 ESCC 病人治療方式並無一定順序，即便是晚期病人也可能同步使用放療與化療，故認為建議者使用的定義有不確定性。本報告參考專家意見，並考量臨床試驗其中一項納入標準為「無法切除之晚期」病人[17]，改以癌症登記年報之治療方式是否包含手術[3]，將第三期分為可進行手術切除之早期病人，及無法進行手術切除之晚期病人，早期和晚期病人比例分別由 91%、7%調整為 44%、54%。

此外，考量案件審議時程，本報告調整推估年份為 2024 年至 2028 年。根據上述重新預估未來五年晚期或轉移性 ESCC 病人數約為第一年 2,000 人至第五年 2,300 人，其中符合本次建議給付範圍之目標族群病人數約為第一年 650 人至第五年 720 人。

#### 3. 本品使用人數

本報告認為由於本品將合併現行化療使用，健保亦未給付其他 IO 治療，建議者預估市占率 80%至 90%應為合理。本報告依據校正後之目標族群人數，推估本品使用人數約為第一年 520 人至第五年 650 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者根據本品仿單建議之用法用量（每 2 週一次 240mg）、臨床試驗結果

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及建議支付價推估本品藥費。本報告認為雖建議者未使用最新年度（2017 年至 2020 年）之國民營養調查，然經驗證不影響估算結果，因此，本報告認為建議者計算方式合理，以調整後本品使用人數預估未來五年本品年度藥費約為第一年 6.23 億元至第五年 7.79 億元。然而，本品另有已納入健保給付之 100 毫克/vial 規格量，且建議給付規定並未限定使用何種規格量，故本報告另以每月使用 100 毫克/vial 6 劑進行敏感度分析。

在本品併用之化療部分，建議者依據臨床試驗病人 PFS 中位數、仿單用法用量及健保支付價計算化療藥費。本報告參考臨床試驗[17]，認為建議者以 fluorouracil 及 cisplatin 做為含 fluoropyrimidine 及含鉑之化療藥品進行後續計算為合理。本報告以調整後之本品使用人數，預估本品併用化療之年度藥費約為第一年 6.29 億元至第五年 7.87 億元。

### 5. 被取代的年度藥費

建議者認為病人現行會接受合併 fluorouracil, cisplatin 之治療，並以臨床試驗單用化療組病人 PFS 及健保支付價計算藥費。本報告認為雖健保同時有給付合併 fluorouracil, carboplatin 之治療，但臨床專家表示僅有少數病人會使用此治療組合，故建議者皆以 cisplatin 計算應屬合理。本報告預估未來五年被取代之化療藥費約為第一年 420 萬元至第五年 530 萬元。

### 6. 其他醫療費用

建議者以健保支付點數及本品使用人數計算檢測費用，本報告認為符合健保給付 IO 治療條件之病人都會先進行 PD-L1 檢測進而衍生檢測費，並非只有接受本品治療者，建議者僅以本品使用人數進行計算會有所低估。本報告改以符合健保給付 IO 治療條件之晚期或轉移性 ESCC 病人數進行估計，預估 PD-L1 檢測費用為第一年 790 萬元至第五年 880 萬元。

### 7. 財務影響

本報告預估擴增給付範圍後，於 2024 至 2028 年，藥費財務影響約為第一年 6.25 億元至第五年 7.82 億元；若將 PD-L1 檢測費用納入估算，總額財務影響約為第一年 6.33 億元至第五年 7.91 億元。

### 8. 敏感度分析

- 符合肝腎功能條件

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告參考所諮詢專家之意見，於敏感度分析中將符合肝腎功能條件之病人比例由 80%調降至 70%，預估未來五年本品使用人數約為第一年 450 人至第五年 570 人，總額財務影響約為第一年 5.55 億元至第五年 6.92 億元。

- 市占率

考量本品已限縮在 PD-L1 $\geq$ 1%之病人族群，符合健保給付 IO 治療條件之病人皆可能會用藥，因此將本品市占率由 80%至 90%調整為 90%至 100%，預估未來五年本品使用人數約為第一年 580 人至第五年 720 人，總額財務影響約為第一年 7.11 億元至第五年 8.77 億元。

- 使用本品 100mg/vial 規格量

- 由於給付規定並未限定本品使用之規格量，本報告另以每月使用本品 100 毫克/vial 規格量 6 劑進行敏感度分析，並依現行健保支付價，預估未來五年總額財務影響約為第一年 8.75 億元至第五年 10.93 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者於 2024 年 1 月提出調降 OPDIVO 120 mg 建議支付價及 OPDIVO 100mg 健保支付價，故本報告依據 OPDIVO 120 mg 更新之建議支付價，推估若本品納入給付用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌成人病人之第一線治療，2024 年至 2028 年本品新增使用人數約為 520 人至 650 人，本品年度藥費約為 5.83 億元至 7.30 億元，本品及併用化療（fluorouracil 及 cisplatin）之合計年度藥費約為 5.90 億元至 7.38 億元，扣除被取代之年度藥費後，藥費財務影響約為第一年 5.86 億元至第五年 7.33 億元，若將 PD-L1 檢測費納入考量，則整體財務影響約為第一年 5.94 億元至第五年 7.42 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. Global Burden of Disease Cancer C. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncology* 2022; 8(3): 420-444.
2. 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.
3. 108 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . [https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14913/File\\_18302.pdf](https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14913/File_18302.pdf). Accessed November 23, 2022.
4. 110 年死因統計結果分析 . 衛生福利部統計處 . <https://www.mohw.gov.tw/dl-78404-173e483e-dcfc-4b50-ab35-54f8b0b568dd.html>. Accessed November 25, 2022.
5. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154(2): 360-373.
6. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiology* 2016; 41: 88-95.
7. NCCN Guidelines: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 4.2022). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf). Accessed November 23, 2022.
8. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2022; 33(10): 992-1004.
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 2017; 28(10): 2340-2366.
10. 藥品給付規定：第九節 抗癌瘤藥物 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC82MTM3L2NoYXA5XzExMTEwLnBkZg%3d%3d&n=Y2hhcDlfMTExMTAucGRm&ico%20=.pdf>. Accessed November 21, 2022.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed November 30, 2022.
12. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. The Pharmaceutical Benefits Scheme.



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#D>. Accessed November 30, 2022.
13. March 2023 PBAC Meeting. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/march-2023-pbac-meeting>. Accessed November 30, 2022.
  14. Nivolumab in combination for untreated advanced unresectable recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID2712]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10572/documents/final-appraisal-determination-document-2>. Accessed December 23, 2022.
  15. nivolumab (Opdivo). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-oscc-full-smc2519/>. Accessed November 30, 2022.
  16. Makino T, Tanaka K, Yamashita K, Eguchi H, Doki Y. 152. CLINICAL OUTCOME OF NIVOLUMAB COMBINATION THERAPY AS 1ST LINE TREATMENT FOR ESOPHAGEAL CANCER IN A JAPANESE HOSPITAL (CHECKMATE 648). *Diseases of the Esophagus* 2022; 35(Supplement\_2): doac051.152.
  17. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(5): 449-462.
  18. Kato K, Doki Y, Ogata T, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Japanese subgroup analysis of open-label, phase 3 trial (CheckMate 648/ONO-4538-50). *Esophagus* 2022.
  19. Chau I, Ajani J, Doki Y, et al. O-3 Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 648. *Annals of Oncology* 2022; 33: S379-S380.
  20. Chau I, Ajani JA, Doki Y, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 648. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16\_suppl): 4035-4035.
  21. Bridgewater JA, Chau I, Gricar J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) treated with nivolumab (N) plus chemotherapy (CT) or nivo plus ipilimumab

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (I) versus chemo: Results from CheckMate 648. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(4 SUPPL).
22. Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. *ESMO Open* 2022; 7(1): 100380.
  23. Parmar K, Subramanyam S, Attwood K, Appiah D, Fountzilas C, Mukherjee S. Anti PD-1/Anti PDL-1 Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase 2/3 Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics* 2022; 14(9). DOI: 10.3390/pharmaceutics14091953. Available from.
  24. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Briceño-Casado MDP, Borrero-Rubio JM. 2SPD-008 Network meta-analysis of immunotherapies in untreated advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2022; 29(Suppl 1): A6.
  25. Gao T-T, Shan J-H, Yang Y-X, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network Meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 992.
  26. Liu S, Dou L, Wang K, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2022; 12: 899966.
  27. Cao X, Cai H, Li N, Zheng B, Zheng Z, Liu M. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2022; 14: 17588359221122733.
  28. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed November 23, 2022.
  29. Guo J-C, Lin C-C, Lin C-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and use of antibiotics associated with prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Anticancer research* 2019; 39(10): 5675-5682.
  30. 保疾伏 OPDIVO (nivolumab) Injection 10mg/mL. 衛生福利部食品藥物管理署 . <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=60001013>.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Accessed November 30, 2022.
31. 國民營養健康狀況變遷調查. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>.  
Accessed November 30, 2022.
  32. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/QueryN\\_New/QueryN/Query1](https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1). Accessed November 30, 2022.
  33. 支付標準查詢. 衛生福利部中央健康保險署.  
<https://info.nhi.gov.tw/INAE5000/INAE5001S01>. Accessed November 30, 2022.
  34. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 30, 2022.

# 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、OPDIVO®於胃食道癌相關許可適應症及健保給付範圍

主管機關許可適應症	健保給付範圍
<b>1. 胃癌、胃食道癌或食道腺癌</b>	
(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。	健保收載中。
(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。	先前已使用過二線（含）以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人病人，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
<b>2. 食道鱗狀細胞癌</b>	
(1) 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌（ESCC）病人的第一線治療	健保收載中。
(2) 併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌（ESCC）病人的第一線治療	-
(3) 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。	健保收載中。
<b>3. 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療</b>	
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。	-

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

附錄二、與 OPDIVO® 具有相近治療地位之藥品的健保給付規定<sup>a</sup>

### (一) Pembrolizumab (段落 9.69.)

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

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內, 單獨使用於下列患者 :

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

<sup>a</sup> 引用版本為 2022 年 10 月公告之內容。由於 fluorouracil 及 cisplatin 無特別健保給付規定，因此未呈現於此處。而 ipilimumab 尚未納入健保，因此未呈現。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽癌）成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

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

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

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

\* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

式診斷編號 30103B 規定之依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

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



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一項佐證資料：

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

IV. 其他佐證病歷資料。

3. 登錄與結案作業：

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

(二) Capecitabine (段落 9.17.)

1. Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。
2. 用於局部晚期或轉移性乳癌，需符合下列條件之一：
  - (1) Capecitabine 單獨用於無法接受 anthracycline 治療者。
  - (2) Capecitabine 合併 ixabepilone 用於對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。
  - (3) Capecitabine 單獨或合併 ixabepilone 用於對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。
3. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。
4. 第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。
5. Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。

(三) Oxaliplatin (段落 9.10.)

(需符合藥品許可證登載之適應症)

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用
  - (1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan(如 Campto)則不予給付。
  - (2) 作為第三期結腸癌 (Duke's C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。
2. 與 fluoropyrimidine 類藥物 (如 capecitabine、5-FU、UFUR，但不包含 TS-1)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用)。(98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1、109/12/1)

- 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 irinotecan 併用 (FOLFIRINOX)，作為轉移性胰臟癌之第一線治療。

### (四) Carboplatin (段落 9.2.)

限

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

### (五) Irinotecan (段落 9.12.)

9.12.1. Irinotecan (如 Campto injection) : (需符合藥品許可證登載之適應症)

- 限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物:
  - 與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。
  - 單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。
- 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 併用 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療 (限用 Irino、Irinotel、Campto、Irinotecan Injection Concentrate、Irican、Innocan)。

9.12.2. Irinotecan 微脂體注射劑 (如 Onivyde) :

- 與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。
- 需經事前審查核准後使用。

### (六) Paclitaxel (段落 9.5.)

9.5.1. Paclitaxel 成分注射劑 :

限用於

- 晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用。
- 非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。
- 已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。
- 腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。
- 卡波西氏肉瘤第二線用藥。

9.5.2. Albumin-based paclitaxel (如 Abraxane) :

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

### (七) Docetaxel (段落 9.3.)

1. 乳癌：
  - (1) 局部晚期或轉移性乳癌。
  - (2) 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。
  - (3) 早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。
2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。
3. 前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。
4. 頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。
5. 胃腺癌：晚期胃腺癌患者，包括胃食道接合處之腺癌。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄三、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (最新搜尋日期: 2022 年 12 月 21 日)		
#1	'esophageal squamous cell carcinoma'/exp OR 'esophageal squamous cell carcinoma'	21,814
#2	(esophageal OR oesophageal) AND ('squamous cell carcinoma'/exp OR 'squamous cell carcinoma')	31,568
#3	(esophageal OR oesophageal) AND ('squamous cell'/exp OR 'squamous cell') AND ('carcinoma'/exp OR 'carcinoma' OR 'malignant neoplasm'/exp OR 'malignant neoplasm' OR cancer)	32,501
#4	'nivolumab'/exp OR nivolumab OR 'bms 936558' OR 'bms936558' OR 'cmab 819' OR 'cmab819' OR 'mdx 1106' OR 'mdx1106' OR 'ono 4538' OR 'ono4538' OR 'opdivo'	34,192
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	395
#6	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision)」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄五	5,432,761
#7	#5 AND #6	112
#8	#5 AND ('meta analysis' OR 'systematic review')	36
#9	#7 OR #8	141
PubMed (最新搜尋日期: 2022 年 12 月 21 日)		
#1	"esophageal squamous cell carcinoma" OR esophageal squamous cell carcinoma	24,510
#2	(esophageal OR oesophageal) AND ("carcinoma, squamous cell" OR squamous cell carcinoma)	24,986
#3	(esophageal OR oesophageal) AND squamous AND cell AND (carcinoma OR cancer OR neoplasm)	26,242
#4	nivolumab OR Opdivo OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558	8,887
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	80
#6	使用「Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format」搜尋隨機對照試驗，詳見附錄五	4,896,680

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

#7	#5 AND #6	61
#8	#5 AND ("Systematic Review" OR "Meta-Analysis")	3
#9	#7 OR #8	61
Cochrane Library (最新搜尋日期：2022年12月21日)		
#1	esophageal squamous cell carcinoma	1,494
#2	(esophageal OR oesophageal) AND (“carcinoma, squamous cell” OR squamous cell carcinoma)	1,561
#3	(esophageal OR oesophageal) AND squamous AND cell AND (carcinoma OR cancer OR neoplasm)	1,602
#4	nivolumab	2,630
#5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	41

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2022/11/30	1	"esophageal squamous cell carcinoma" or "oesophageal squamous cell carcinoma"	12,706
		2	"nivolumab" or "Opdivo"	8,811
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	97,590
		4	#1 and #2 and #3	4
Cochrane Library	2022/11/30	1	"esophageal squamous cell carcinoma" or "oesophageal squamous cell carcinoma"	900
		2	"nivolumab" or "Opdivo"	2,632
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	21,563
		4	#1 and #2 and #3	1
Embase	2022/11/30	1	"esophageal squamous cell carcinoma" or "oesophageal squamous cell carcinoma"	18,566
		2	"nivolumab" or "Opdivo"	32,428
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	261,922
		4	#1 and #2 and #3	7
CRD	2022/11/30	1	"esophageal squamous cell carcinoma" or "oesophageal squamous cell carcinoma"	21
		2	"nivolumab" or "Opdivo"	47
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost study"	16,393
		4	#1 and #2 and #3	0
INAHTA	2022/11/30	1	"esophageal squamous cell carcinoma" or "oesophageal squamous cell carcinoma"	3
		2	"nivolumab" or "Opdivo"	84
		3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or	311

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

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

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

附錄五、Cochrane 識別隨機對照試驗之高度敏感檢索策略(Highly Sensitive Search Strategy)

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying controlled trials in Embase: (2020 revision) (搜尋日期：2022 年 12 月 21 日)		
#1	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'	1,001,499
#2	'controlled clinical trial'/de	438,773
#3	random*:ti,ab,tt	1,869,501
#4	'randomization'/de	95,679
#5	'intermethod comparison'/de	292,927
#6	placebo:ti,ab,tt	352,139
#7	(compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)	605,480
#8	((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))	2,619,390
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	102,295
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	266,092
#11	'double blind procedure'/de	202,429
#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	30,603
#13	(crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)	120,098
#14	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	435,895
#15	(assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)	466,064
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	435,251
#17	(volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)	276,033
#18	'human experiment'/de	607,702
#19	trial:ti,tt	383,765
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6,154,683
#21	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR	2,986



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))	
#22	('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))	353,596
#23	('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))	20,496
#24	('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))	231,045
#25	(nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt)	18,308
#26	'random field*':ti,ab,tt	2,788
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,614
#28	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt	1,040,546
#29	('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))	45,120
#30	'update review':ab	131
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	59,842
#32	((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de)	1,186,303
#33	('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	2,490,454
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4,147,665
#35	#20 NOT #34	5,432,761
Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (搜尋日期：2022年12月21日)		
#1	randomized controlled trial [pt]	584,315
#2	controlled clinical trial [pt]	674,550
#3	randomized [tiab]	639,164

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

#4	placebo [tiab]	240,848
#5	drug therapy [sh]	2,548,505
#6	randomly [tiab]	398,863
#7	trial [tiab]	739,841
#8	groups [tiab]	2,482,655
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5,611,149
#10	animals [mh] NOT humans [mh]	5,074,161
#11	#9 NOT #10	4,896,680