財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

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

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	YERVOY (ipilimumab) 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	注射劑；5 毫克/毫升		
主管機關許可適應症	1. 無法切除或轉移性黑色素瘤 • 併用 nivolumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤之 12 歲以上病人。 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)成人病人的第一線治療。 3. 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 • 併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌成人病人。 4. 肝細胞癌 • 併用 nivolumab 適用於無法切除或轉移性的肝細胞癌(HCC)成人病人的第一線治療。 • 併用 nivolumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)成人病人。 5. 轉移性或復發性非小細胞肺癌 • 併用 nivolumab 適用於帶有 PD-L1(≧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。 • 併用 nivolumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。 6. 惡性肋膜間皮瘤 • 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。		

	7. 食道癌 併用 nivolumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)成人病人的第一線治療。
目前健保已給付之適應症內容	惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型(Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。
此次建議健保給付之適應症內容	YERVOY 併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌成人病人的第一線治療藥物。
建議健保給付條件	■無 □有
建議療程	YERVOY 與 nivolumab 併用的建議劑量為 nivolumab 240 mg 連續靜脈輸注 30 分鐘，隨後同一天給予 YERVOY 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，共 4 次劑量。完成 4 次劑量的併用治療後，每 4 週一次給予 Nivolumab 480 mg 靜脈輸注 30 分鐘單一藥物治療，直到疾病惡化、無法耐受毒性或是最長達 2 年為止。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下稱建議者）建議擴增含 ipilimumab 成分藥品（YERVOY）之健保給付範圍，併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌成人病人的第一線治療藥物。爰此，查驗中心受健保署委託就建議者建議擴增 ipilimumab 併用 nivolumab 用於大腸直腸癌部分，辦理醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。值得留意的是，在澳洲 PBAC 討論情境中，針對用於 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌的評估，PBAC 基於合併 nivolumab, ipilimumab 相比 pembrolizumab 療效獲益不明確，而不建議給付合併 nivolumab, ipilimumab；但在針對用於晚期或轉移性不限癌別的評估中，PBAC 考量現行第一線單藥免疫治療之整體反應率有限，合併 nivolumab, ipilimumab 治療可部分滿足高風險病人對更有效治療之需求，故建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 治療對免疫治療敏感之晚期或轉移性癌症，包括 dMMR/MSI-H 的大腸直腸癌。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，尋獲 1 項將本案藥品治療組合與合適療效參考品 pembrolizumab 相比之間接比較研究，以及 1 項將本案藥品治療組合與化療或單藥免疫治療(nivolumab)相比之樞紐試驗 CheckMate-8HW，作為主要實證。其中，CheckMate-8HW 試驗可分為 Part 1 與 Part 2，Part 1 納入所有治療線別的無法切除或轉移性大腸直腸癌病人(57%未曾接受治療)；Part 2 則納入轉移性疾病階段未曾接受全身性治療(化療和/或標靶治療)，即本案藥品治療組合作為第一線治療的病人。

(二) 相對療效—與 pembrolizumab 之間接比較研究(網絡統合分析)

1. 針對 dMMR/MSI 轉移性大腸直腸癌病人，在第一線治療中，合併 nivolumab, ipilimumab 相較於 pembrolizumab 可顯著延緩疾病惡化(HR=0.36, 95% CI 0.2 to 0.63)；另透過貝氏排名光譜分析（Bayesian ranking spectrum analysis），本案藥品治療組合在無惡化存活期 PFS 的排名優於單用 pembrolizumab。

2. 基於跨試驗間病人特徵、治療設計及療效評估方式之差異可能影響間接比較之結果推論，故需審慎解讀前述結果。

(三) 相對療效—CheckMate-8HW 試驗

1. 納入 18 歲以上、體能狀態良好(ECOG 0-1)、未曾接受過免疫檢查點抑制劑之無

法切除或轉移性大腸直腸癌病人，隨機分派至使用本案藥品治療組合、nivolumab或化療；第一線治療的病人包括轉移性疾病階段未曾接受全身性治療，及先前曾接受輔助/術前輔助化療結束後至少 6 個月發生疾病惡化。

2. 根據試驗 Part 2 的研究結果，針對未曾接受全身性治療之 dMMR/MSI-H 轉移性或無法切除的大腸直腸癌第一線族群，期中與最終分析均顯示合併 nivolumab, ipilimumab 相比化療在主要療效指標 PFS 的表現顯著較佳，如下表。兩組第 24 個月時 PFS 的限制平均存活時間分別為 19.2 與 8.6 個月。

主要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估 PFS				
	期中分析 (截至 112/10/21)		最終分析 (截至 113/8/28)	
	合併 nivolumab, ipilimumab (N=171)	化療 (N=84)	合併 nivolumab, ipilimumab (N=171)	化療 (N=84)
PFS 中位數(月) (95% CI)	NR (95% CI: 38.4 to NE)	5.9 (4.4 to 7.8)	54.1 (54.1 to NE)	5.9 (4.4 to 7.8)
HR(95% CI)；P	P<0.0001		0.21(0.14 to 0.31)；P<0.0001	
無惡化存活率(%)(95% CI)				
12 個月	79 (72 to 84)	21 (11 to 32)	79 (72 to 84)	21 (11 to 32)
24 個月	72 (64 to 79)	14 (6 to 25)	74 (67 to 80)	11 (4 to 21)
36 個月	-	-	69 (61 to 76)	11 (4 to 21)
縮寫：BICR, blinded independent central review; PFS, progression-free survival; NR, not reached; NE, not estimated。				

3. 在次族群分析中，無論基因突變狀態（包括 RAS 或 BRAF 突變）、轉移部位（如肝、肺或腹膜轉移），或是否具有林奇氏症候群，經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 病人且由 BICR 評估之第 12 個月 PFS 率均顯示合併 nivolumab, ipilimumab 優於化療。

4. 根據試驗 Part 1 的研究結果，針對未曾或曾接受全身性治療之 dMMR/MSI-H 轉移性或無法切除的大腸直腸癌全線別族群，結果顯示合併 nivolumab, ipilimumab 相比單用 nivolumab 在主要療效指標 PFS 的表現統計上顯著較佳，在次要療效指標客觀反應率 ORR 也統計上顯著較佳，參看內文表十一。

5. 須留意目前 CheckMate-8HW 試驗的整體存活期 OS 數據尚未成熟，未進行正式比較，無法得知 OS 之治療效益。

6. 健康相關生活品質為此試驗的探索性指標，結果顯示經由 EORTC QLQ-C30 問卷評估，相較於化療，第一線接受合併 nivolumab, ipilimumab 治療之病人，其整體健康狀態分數自第 13 週起呈現具臨床意義的改善。

(四) 相對安全性

1. 根據網絡統合分析研究，結果顯示於 dMMR/MSI 第一線轉移性大腸直腸癌族群中，合併 nivolumab, ipilimumab 與單用 pembrolizumab 於≥3 級不良事件發生率

均低於標準治療（化療），將兩者進行間接比較結果顯示組間≥3 級不良事件發生率相當(HR=0.93, 95% CI 0.12 to 7.38)。

2. 根據 Checkmate-8HW 試驗之安全性分析結果顯示，就常見不良事件類型而言，合併 nivolumab, ipilimumab 與化療呈現不同之毒性特徵。合併 nivolumab, ipilimumab 組主要為免疫相關治療期間不良事件（IMAE），包括瘙癢、腹瀉、甲狀腺功能低下、疲倦及皮疹等；化療組則為細胞毒性治療相關不良事件（TRAE），包括腹瀉、噁心、嗜中性球減少、貧血及周邊神經病變等。

3. 合併 nivolumab, ipilimumab 與單用 nivolumab 相比，合併治療之 TRAE 發生率較高，包括第 3 級以上即嚴重 TRAE 均較高，且在 IMAE 包括搔癢、腹瀉、甲狀腺功能低下等方面，合併治療的發生率均較單藥免疫治療高。

四、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。參考醫藥科技評估組織（加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC）於無法切除或轉移性大腸直腸癌使用免疫治療審查過程中所蒐集之病友意見指出，dMMR/MSI 無法切除或轉移性大腸直腸癌自確診起即對病人生活品質造成顯著影響，疾病進展後治療選擇有限，且部分病人對單藥免疫治療反應不佳，屬未被滿足之臨床需求族群。此外，病人普遍反映傳統化療常伴隨顯著副作用（如疲勞、噁心、焦慮及周邊神經病變），對日常功能與生活品質造成不利影響；相較之下，免疫治療於部分病人中可快速產生療效，且提供較佳耐受性，甚至挽救其生命。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份本土藥物經濟評估，探討 ipilimumab, nivolumab 併用於未曾治療之 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌成人病人之成本效益，比較策略包括 pembrolizumab、以及標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI），其採 semi-Markov 模型，相對療效與效用值參數來自於 CheckMate 8HW 臨床試驗、非錨定配對調整之間接比較及 NICE 評估報告；成本參數涵蓋藥費、化療藥物輸注費、監測費用、疾病惡化後最佳支持療法費用、癌症病人末期安寧照護費用、背景死亡率末期照護費用，以及不良事件處理費用；各項成本來源包括現行健保支付價格、醫療服務給付項目及支付標準與本土文獻資料。基礎分析結果顯示，ipilimumab, nivolumab 併用相較於 pembrolizumab 的 ICER 值約為 62 萬元/QALY gained；相較於標靶藥物合併化療的 ICER 值約為 84 萬元/QALY gained。機率性敏感度分析顯示，在願付閾值為 110 萬元/QALY gained 時（約台灣 1 倍人均 GDP），ipilimumab, nivolumab 併用、pembrolizumab 和標靶藥物合併化療具成本效益的機率分別為 76%、11%和 13%。

2. 儘管本報告對於建議者於間接比較所得之相對療效結果及部分參數引用正確性

存有疑慮，惟其研究設計與研究架構尚屬合宜，報告陳述邏輯清晰，且完整呈現分析結果，並針對重要參數進行敏感度分析及情境分析，經綜合評估後，本報告認為整體執行品質為品質應屬良好，資訊尚稱充分。

(二) 主要醫療科技評估組織經濟評估報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 114 年 10 月公告，於調整成本效用分析之參數後，推估 nivolumab, ipilimumab 併用相較於化療之 ICER 值為 30,522 加幣/QALY gained，而 pembrolizumab 相較於化療的 ICER 值為 31,492 加幣/QALY gained，顯示 pembrolizumab 受延伸優勢支配（extendedly dominated）。在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，nivolumab, ipilimumab 併用為具成本效益之第一線治療選項。考量所有比較藥品皆涉及協議價格，建議在廠商同意降價之前提下，收載 nivolumab, ipilimumab 併用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療。

2. 澳洲 PBAC 於 114 年 7 月及 9 月召開會議，經調整成本效用分析之參數後，推估 nivolumab, ipilimumab 併用相較於 pembrolizumab 之 ICER 值介於 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained。儘管經濟模型與財務影響評估存在高度不確定性，考量廠商提出大幅價格折扣及採兩階段返還機制之風險分攤協議，最終仍建議收載 nivolumab, ipilimumab 併用「對免疫治療敏感的晚期或轉移性癌症」。此一廣泛性收載範疇涵蓋轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療。

3. 英國 NICE 於 114 年 5 月公告，nivolumab, ipilimumab 併用相較於化療或 pembrolizumab 的 ICER 值均低於 25,000 英鎊/QALY gained，落於 NHS 資源可接受使用範圍內，具成本效益。考量約三分之一的病人在接受 nivolumab, ipilimumab 併用治療後腫瘤縮小，進而有機會接受潛在的治癒性手術，在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，建議收載。

六、財務衝擊：

1. 建議者設定本次 nivolumab, ipilimumab 併用（下稱本治療組合）之擴增對健保財務屬取代關係。目標族群係依癌症登記報告、已發表文獻、既往公開之 HTA 報告推估，另自行設定市占率以估算本治療組合使用人數。在本治療組合年度藥費上，建議者參考文獻設定病人體重與體表面積，依仿單用法、CheckMate-8HW 試驗計畫書設計設定每人最長使用 24 個月（假設每月 28 天）以及現行健保支付價計算。在被取代年度藥費之估算上，設定本治療組合擴增後將取代 pembrolizumab、標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI），並設定取代率。相關藥費係依各藥品仿單劑量、健保給付上限及現行支付價計算；其中 pembrolizumab 之使用時間另依 KEYNOTE-177 試驗之無惡化存活期（PFS）中位數進行設定。

2. 本報告認為建議者設定本次之擴增對健保財務屬取代關係應屬合理。經檢視目標族群之推估架構並諮詢專家，專家表示該架構、目標族群參數乃至於後續本

治療組合之市占設定皆應屬合宜，故本報告沿用建議者之推估結果。在本治療組合年度藥費以及被取代年度藥費之推估上，本報告認為建議者之推估邏輯應屬適切，故沿用該架構，後續僅針對每月日數調整為 30 天，另更新相關藥品之健保支付價。

3. 本報告與建議者未來五年（116 年至 120 年）之財務影響分析結果如下所示。

	建議者推估	查驗中心推估
本治療組合使用人數*	234 人至 505 人	
本治療組合年度藥費	5.59 億元至 10.52 億元	5.75 億元至 11.02 億元
ipilimumab 年度藥費	1.78 億元至 1.94 億元	1.65 億元至 1.80 億元
nivolumab 年度藥費	3.81 億元至 8.58 億元	4.10 億元至 9.22 億元
被取代年度藥費	3.69 億元至 5.51 億元	3.96 億元至 5.90 億元
藥費財務影響	1.89 億元至 5.02 億元	1.79 億元至 5.12 億元

*本治療組合使用人數=當年屬初次接受治療病人數+當年屬次年持續治療病人數

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 115 年健保藥品專家諮詢會議討論，結論為建議放寬本品給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療，並納入暫時性支付。本報告依本案藥品現行支付價及併用藥品 Opdivo®（nivolumab 120mg/vial）之初核價格更新財務影響評估，推估未來五年（民國 116 至 120 年）本治療組合藥費財務影響約為第一年 1.37 億元至第五年 4.16 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
本治療組合使用人數	234 人至 505 人
本治療組合年度藥費	5.32 億元至 10.06 億元
ipilimumab 年度藥費	1.65 億元至 1.80 億元
藥費財務影響	1.37 億元至 4.16 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	YERVOY®	Keytruda
主成分/含量	Ipilimumab；5 mg/mL	Pembrolizumab；25 mg/mL
劑型/包裝	注射劑；5 mg/mL；10 mL	注射劑；100 mg/4 ml/瓶
WHO/ATC碼	L01FX04	L01FF02
主管機關許可適應症（僅摘錄相關適應症）	併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌成人病人。	高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。
此次建議健保給付之適應症	併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌成人病人的第一線治療。	
健保給付條件	擬訂中	做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(dMMR)大腸直腸癌(CRC)之成年病人第一線治療。
健保給付價	擬訂中	49,333 元/瓶
仿單建議劑量與用法	與 nivolumab 併用的建議劑量為 nivolumab 240 mg 連續靜脈輸注 30 分鐘，隨後同一天給予 YERVOY 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，共 4 次劑量。完成 4 次劑量的併用治療後，每 4 週一次給予 Nivolumab 480 mg 靜脈輸注 30 分鐘單一藥物治療。	單一療法：每三週一次，每次靜脈注射 200 毫克；或每六週一次，每次靜脈注射 400 毫克。
療程	直到疾病惡化、無法耐受毒性或最長達 2 年為止。	直到疾病惡化、無法耐受毒性或最長達 2 年沒有出現疾病惡化為止。

每療程 花費	擬訂中	233 萬元 （每三週一次，每次靜脈注射 200 毫克，依 KEYNOTE-177 試驗之 PFS 中位數，每人治療 16.5 個月）
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：		-

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
CDA-AMC（加拿大）	於民國 114 年 10 月公告，建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 作為無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復缺陷（dMMR）的大腸直腸癌（CRC）成人病人之第一線治療。 【給付條件】 (1) 組織學證實為局部晚期無法切除或轉移性大腸直腸癌之成人病人（≥18 歲）。 (2) 先前未針對晚期疾病接受過全身性治療。 (3) 不適合手術。 (4) 經標準檢測確認為 MSI-H 或 dMMR。 (5) 良好的體能狀態（performance status, PS）。 (6) 針對無疾病惡化的患者，ipilimumab 給付最長 12 週，nivolumab 最長 2 年。 (7) 若疾病惡化或出現不可接受的毒性，應停止治療給付。 (8) 若病人在完成 2 年療程後病情才出現惡化，符合條件者可申請再治療一年的資格。 (9) 降低價格。 【建議理由】合併 nivolumab, ipilimumab 相較於標準化療可延長 PFS，且療效於各族群一致，並可改善健康相關生活品質且安全性可管理。間接治療比較結果顯示，該治療之 PFS 療效與目前第一線免疫治療 pembrolizumab 相比療效相當。
PBAC（澳洲）	於民國 114 年 9 月公告，建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 用於治療對免疫治療敏感之晚期或轉移性癌症。 【給付條件】 (1) 接受給付期間出現疾病惡化時停止給付。 (2) 必須簽署風險分攤協議。 【建議理由】合併 nivolumab, ipilimumab 採廣泛性適應症，其相較化療具明顯 PFS 優勢，且具優於單一免疫治療之潛力，並可能轉化為長期存活效益。該療法可回應未被滿足醫療需求，並提升對免疫治療敏感之病人之治療可近性。
NICE（英國）	於民國 114 年 5 月公告，建議給付 ipilimumab 併用 nivolumab 用於不可切除或轉移性且具有 MSI-H/dMMR 之大腸直腸癌成人病人之第一線治療。 【給付條件】 (1) 廠商依照商業協議提供藥品。

	(2) 若疾病惡化、出現不可接受的毒性或病人撤回知情同意，即停止治療。 (3) 治療時間最長為 2 年。 【建議理由】合併 nivolumab, ipilimumab 可顯著改善 PFS，且中位 PFS 尚未達到；間接比較亦顯示其療效優於 pembrolizumab。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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 115 年 10 月 14 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、背景說明

本案藥品 YERVOY®，主成分為 ipilimumab，現健保已給付用於惡性肋膜間皮瘤，並訂有給付規定[a]。此次台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下稱建議者）提出申請，建議擴增含 ipilimumab 成分藥品之健保給付範圍至其許可適應症「併用 nivolumab 用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人的第一線治療藥物」。爰此，查驗中心受健保署委託就建議者建議擴增 ipilimumab 併用 nivolumab 用於大腸直腸癌，執行醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

二、疾病治療現況

(一)大腸直腸癌疾病介紹

大腸直腸癌（colorectal cancer, CRC）為全球第三常見的惡性腫瘤，且為癌症

[a] 限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型（non-epithelioid）成人病人的第一線治療。

相關死因第二位[1]，根據衛生福利部統計，2023 年台灣大腸直腸癌發生率排名第二位，於男性癌症發生率排名第一位[2]。另依我國 2023 年癌症登記報告顯示[3]，結腸、直腸與肛門癌發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數之 13.82%，當年死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數之 12.87%。

大多數大腸直腸癌為腺癌（adenocarcinoma），通常源自結腸或直腸黏膜之腺性息肉（adenomatous polyps），並逐步發展為惡性腫瘤[4]，其中約 40%病例發生於近端結腸，約 60%發生於遠端結腸與直腸[5]。其疾病早期通常缺乏明顯症狀，隨著腫瘤逐漸進展，病人可能出現排便習慣改變（如持續性腹瀉或便秘）、糞便型態改變、腹痛或腹部不適、腹脹及食慾改變等症狀，部分病人亦可能出現直腸出血或糞便帶血，並伴隨疲倦或不明原因體重減輕等全身性症狀，當疾病進展至晚期並發生遠端轉移時，則可能依轉移部位出現相應之臨床症狀[6]。

根據美國聯合癌症委員會和國際聯合癌症委員會（AJCC/UICC[b]）共同制定的 TNM 分期系統[c]，依腫瘤侵犯程度、淋巴結轉移及遠端轉移情形，分為第 0 期至第 IV 期[d]。在臨床評估方面，常見的診斷與分期方法包括實驗室檢查[e]、肛門指診、乙狀結腸鏡檢查、大腸鏡檢查，以及影像學檢查如腹部超音波與電腦斷層掃描等，作為疾病診斷與治療決策的重要依據。此外，由於大腸直腸癌具有高度分子異質性，基因檢測亦逐漸成為治療決策的重要依據，常見之相關基因突變包括 *RAS*[f]（*KRAS*、*NRAS*[g]）及 *BRAF*[h]等[5]；亦需評估錯誤配對修復缺陷（mismatch repair deficiency, dMMR）或微衛星不穩定（microsatellite instability, MSI）等相關生物標記；其中，具有 dMMR 或 MSI 特徵之病人對免疫治療之反應較佳[8]。

(二)dMMR/MSI-H 型的大腸直腸癌

DNA 錯誤配對修復（mismatch repair, MMR）為修復 DNA 中配對錯誤鹼基的重要機制，當錯誤配對修復相關蛋白因基因突變而失去功能時，DNA 複製過程中的錯誤將無法被有效修正，導致突變逐漸累積。此類缺陷常表現為微衛星 DNA（microsatellite DNA）區域出現高頻率的框移突變(frameshift mutation)，形

[b] AJCC/UICC=American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control。

[c] TNM staging system: 腫瘤、淋巴結及轉移分期系統。

[d] 第 0 期：最早的階段，病灶沒有超出腸道內側的黏膜層，屬於原位癌或黏膜內癌；第一期:癌細胞已穿過黏膜層，進入黏膜肌層與黏膜下組織，但未散佈至固有肌層之外；第二期:癌症已穿過大腸或直腸壁，侵入附近組織，但未蔓延及附近淋巴結；第三期:癌細胞已延及在附近淋巴結，但未波及身體其他組織；第四期:癌細胞已轉移到遠處的器官，諸如肝臟、肺、腹膜或卵巢等，屬於末期[7]。

[e] 大便潛血反應、血色素的測定及 CEA 指數。

[f] *RAS*：Rat sarcoma virus。*RAS* 基因突變會導致 RAS 蛋白質（如 KRAS、NRAS）持續性的活化，而不受 EGFR 的調控，進而造成 EGFR 標靶治療無效。

[g] *KRAS*：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog；*NRAS*：Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog。*KRAS* 與 *NRAS* 基因突變後，持續活化的蛋白質，成為 EGFR 下游的致癌驅動因子。

[h] *BRAF*：v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B，*v-raf* 鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B。

成微衛星不穩定（MSI）[9]。臨床上，高度微衛星不穩定（high microsatellite instability, MSI-H）是指在多個檢測的微衛星位點中，有超過一定比例（通常為30%以上）顯示出不穩定[10]，在大腸直腸癌中，約占所有病例的 15%[11]，其發生率在較早期疾病中較為常見(第 I-II 期約占 20%，第 III 期約占 12%)，而於第 IV 期轉移性大腸直腸癌中則約為 3.5%[12]。具 MSI-H 的大腸直腸癌可依其發生原因分為遺傳性與偶發性兩類，其中遺傳性病例主要為林奇氏症候群（Lynch syndrome）[i]，約占 MSI-H 大腸直腸癌的 25%，其餘約 75%為偶發性病例。

(三)MMR/MSI 檢測

檢測方式主要包括免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）及聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）。其中，PCR 主要用於直接檢測腫瘤 DNA 中之微衛星不穩定現象，利用 5 個微衛星[j]的標記檢測，有任何 2 個以上不穩定，則為 MSI-H[k]；IHC 則透過評估 4 種錯誤配對修復蛋白[l]的表現狀態，作為判定 MMR 缺陷之指標，若有任一蛋白缺失，則為 MSI-H[m]。研究顯示，IHC 與 PCR 於 MSI 檢測之敏感度皆可達 90%以上，特異度接近 100%，兩者檢測結果的一致率（concordance rate）可達 97%以上[13]。此外，微衛星不穩定亦可透過次世代定序（next generation sequencing, NGS）進行檢測。

(四)大腸直腸癌治療

根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）2025 年發布之第五版大腸癌治療指引及第四版直腸癌治療指引[14, 15]，建議所有新診斷為大腸直腸癌病人皆應接受 MMR 或 MSI 檢測；此外，歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）2025 年第 1.3 版大腸直腸癌治療指引[I[n], A[o]][16]；2023 年 ESMO 泛亞洲(Pan-Asia)治療指引[17]及 2021 年出版的台灣大腸直腸外科醫學會共識[18]，亦建議轉移性大腸直腸癌病人應接受

[i] 又稱遺傳性非息肉性大腸直腸癌（hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC）。

[j] 5 個微衛星: BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24 及 MONO-27。

[k] 5 個微衛星只有一個不穩定，則為低度微衛星不穩定(MSI-L)；若 5 個都穩定則稱為微衛星穩定（microsatellite stable, MSS）(瘤細胞中的 DNA 序列保持穩定，檢測顯示微衛星片段沒有不穩定現象，通常對傳統化療敏感，但對傳統免疫檢查點抑制劑的反應較差)。

[l] 四種錯誤配對修復蛋白:MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2。

[m] 若 4 個蛋白都無缺失，則可認為是 MSS。

[n] ESMO 證據等級由高至低為Ⅰ至Ⅴ，Ⅰ表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機分派對照試驗，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，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；Ⅲ表示為前瞻性世代研究；Ⅳ表示為回溯性世代研究或病例對照研究；Ⅴ表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

[o] ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。

MMR 或 MSI 檢測，以確認接受免疫檢查點抑制劑治療的資格。以下將依 NCCN、及 ESMO 指引，對於本案治療目標族群「轉移性 dMMR/MSI-H 大腸直腸癌」之治療建議。

1. NCCN 於 2025 年發表的第五版大腸癌治療指引及第四版直腸癌治療指引 [14, 15]

晚期或轉移性大腸直腸癌之全身性治療包括單藥治療或合併治療，治療策略之選擇會基於治療目標、曾接受之治療類型、腫瘤突變特性，以及各治療藥物之毒性特徵。對於適合積極治療(intensive therapy)的 pMMR/MSS[p](或 dMMR/MSI-H 突變不適合免疫檢查點抑制劑療法或因使用免疫檢查點抑制劑療法而惡化)晚期或轉移性大腸直腸癌病人，初始全身性治療選擇包含化療±標靶藥品，如 FOLFOX[q]、CAPEOX[r]、FOLFIRI[s]或 FOLFIRINOX[t]，合併之標靶藥物包括 bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab[u](詳如附錄一)。針對無法手術切除、dMMR/MSI-H 之轉移性大腸直腸癌病人(詳如圖一)，若先前未接受過免疫治療，建議優先考慮免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitors, ICI)作為第一線治療(category 2A)[v]，包含合併 nivolumab, ipilimumab[w]，或單獨使用 pembrolizumab 或 nivolumab 或 dostarlimab-gxly[x]等，若具治療反應，建議 2 年後考慮停藥。若病人已接受過免疫治療，則可考慮合併 nivolumab, ipilimumab(若先前接受過的免疫治療為免疫檢查點抑制劑單獨使用)或是全身性治療(category 2A)(詳如附錄二)。若不適合免疫治療者，應參照 pMMR/MSS 之治療建議，給予化療合併標靶藥物[y]。

---

[p] 指錯配修復功能完整/微衛星穩定 mismatch repair-proficient (pMMR)/ microsatellite stable (MSS)。

[q] FOLFOX=合併 leucovorin, 5-FU, oxaliplatin。

[r] CAPEOX=合併 capecitabine, oxaliplatin。

[s] FOLFIRI=合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan。

[t] FOLFIRINOX=合併 leucovorin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin。

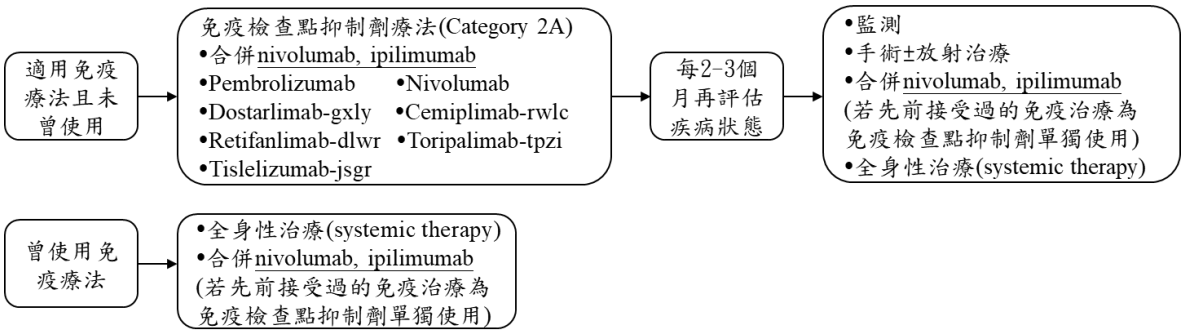
[u] Cetuximab 及 panitumumab 限用於 *KRAS/NRAS/BRAF* 原生型（wild type, WT）且腫瘤部位位於左側，當 *RAS* 基因突變時，cetuximab 與 panitumumab 治療將無法獲得效益。

[v] NCCN 指引提供之證據和共識類別：category 1：根據高等證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2A：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2B：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 3：根據任何等級的證據，對於介入是否適當，NCCN 存在重大分歧。

[w] 當病人身體狀況不建議接受積極治療，但考慮使用合併 nivolumab, ipilimumab 療法時，由於毒性考量，此組合的建議等級降為 Category 2B。

[x] 尚包含 cemiplimab-rwlc、retifanlimab-dlwr、toripalimab-tpzi 及 tislelizumab-jsgr。

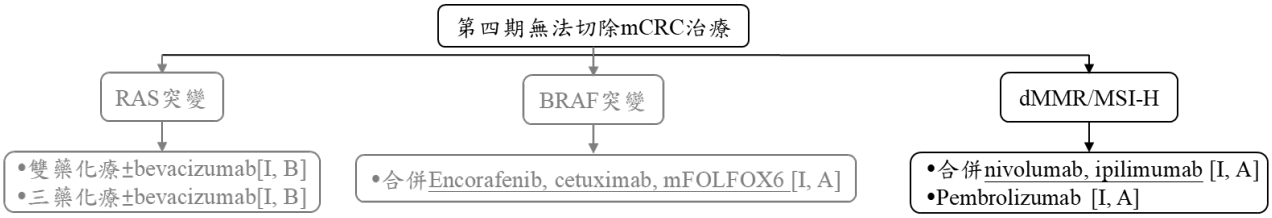
[y] 對於適合積極治療的 pMMR/MSS 病人，第一線治療選擇包含化療±標靶藥品；對於不適合積極治療的病人，則建議 5-FU, leucovorin, bevacizumab 或 capecitabine, bevacizumab。



圖一 NCCN-dMMR/MSI-H 大腸直腸癌之治療建議

2. 歐洲 ESMO 於 2025 年發表的第 1.3 版結腸直腸癌治療指引[16]

針對 dMMR/MSI-H 的轉移性大腸直腸癌病人，建議第一線以免疫檢查點抑制劑 pembrolizumab 及合併 nivolumab, ipilimumab 做為標準治療（證據/建議等級為 I, A; ESMO-MCBS[z] v2.0 score[aa]: 4），詳如圖二；針對第一線化療失敗的 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌病人，建議以 pembrolizumab 及合併 nivolumab, ipilimumab 做為第二線治療（III, B; ESMO-MCBS v2.0 score: 3）。



圖二 ESMO-第四期無法切除轉移性大腸直腸癌（mCRC）之第一線治療指引（2025 年版）

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 YERVOY®之有效成分 ipilimumab(以下簡稱本案藥品)，為人類細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4(CTLA-4)的阻斷抗體，是一種重組 IgG1 kappa 免疫球蛋白，可與 CTLA-4 結合，阻斷其與配體 CD80/CD86 的交互作用。目前已知阻斷 CTLA-4 可增強 T 細胞的活化及增生，包含腫瘤浸潤 T 作用細胞的活化和增生。抑制 CTLA-4 訊號傳遞也會降低調節性 T 細胞的功能，促使 T 細胞的反應性全面增加，包括抗腫瘤免疫反應[19]。

[z] MCBS：Magnitude of Clinical Benefit Scale，作為臨床效益評估輔助工具，其評分架構已納入毒性、存活指標及資料成熟度等多面向考量，具良好之臨床決策參考價值。

[aa] 歐洲醫學腫瘤學會臨床效益表（European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS），最大值 5 分，5 及 4 代表對臨床效益有實質改善。

本案藥品於 2014 年 8 月 18 日取得我國藥品許可證，且經主管機關核准於大腸直腸癌之適應症[bb]為「併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人。」。

本次建議者提出擴增本案藥品之健保給付範圍，建議「併用 nivolumab 用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人的第一線治療藥物」。

綜上，依據本次建議擴增之健保給付條件，本案藥品之目標治療族群為「無法手術切除或轉移性 MSI-H 或 dMMR 大腸直腸癌成人病人」，且限用於第一線治療。

(一)WHO ATC 分類碼[20]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)制定的 ATC 編碼(anatomical therapeutic chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字「ipilimumab」，獲得 1 項分類碼「L01FX04」，其分類層級屬：antineoplastic and immunomodulating agents(L)，antineoplastic agents(L01)，monoclonal antibodies and antibody drug conjugates(L01F)，other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates(L01FX)藥品。截至 2026 年 3 月 10 日止，除本案藥品，於 L01FX 層級下尚有 37 種藥品，其中 15 種成分於我國未上市[cc]，有 22 種成分的許可適應症與本案藥品無關[dd]。

(二)衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢[21]

以「大腸直腸癌、結腸直腸癌、直腸結腸癌、結腸直腸、直腸癌、大腸癌」為關鍵字於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢，並限制註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 20 種成分之藥品；除本案藥品外，可用於轉移性大腸直腸癌的成分藥品尚有其他 16 種，包含 pembrolizumab、bevacizumab、capecitabine、cetuximab、encorafenib、irinotecan、nivolumab、sotorasib、oxaliplatin、fruquintinib、panitumumab、ramucirumab、

[bb] 僅列出與本案相關適應症。
[cc] 15 種成分包含 edrecolomab、catumaxomab、olaratumab、bermekimab、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sabatolimab、naxitamab、tisotumab vedotin、mirvetuximab soravtansine、odronextamab、patritumab deruxtecan、linvoseltamab、ifinatamab deruxtecan、bemarituzumab。
[dd] 22 種成分包含 gemtuzumab ozogamicin、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、mogamulizumab、tafasitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、sacituzumab govitecan、amivantamab、tremelimumab、loncastuximab tesirine、epcoritamab、glofitamab、talquetamab、zolbetuximab、elranatamab、tarlatamab、datopotamab deruxtecan、mosunetuzumab、teclistamab。

regorafenib、tegafur/gimeracil/oteraci（如 TS-1）、trifluridine/tipiracil（如 Lonsurf）、uracil/tegafur（如 Ufur）；其中 pembrolizumab 及 nivolumab 成分藥品與本案藥品適應症相近，皆適用於無法切除或轉移性 dMMR/MSI-H 的大腸直腸癌成人病人。

（三）健保用藥品項查詢及健保藥品給付規定[22]

經查健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節 抗癌瘤藥物》（2026 年 2 月 23 日更新）之內容，於我國核可用於大腸直腸癌的藥品成分中，已收載轉移性大腸直腸癌第一線使用的健保給付藥品，包括 pembrolizumab、bevacizumab、panitumumab、cetuximab、trifluridine/tipiracil、uracil/tegafur、oxaliplatin、capecitabine、irinotecan。

（四）國際治療指引

依據前一章節最新國際臨床指引，NCCN 及 ESMO 於 2025 年發表之指引，皆建議 ICI 作為具有無法切除或轉移性 dMMR/MSI-H 大腸直腸癌的第一線治療選項；NCCN 及 ESMO 指引共同建議的選項包括 pembrolizumab 及合併 nivolumab, ipilimumab。若 dMMR/MSI-H 之晚期或轉移性大腸直腸癌病人不適合接受 ICI，第一線治療選項則包括化療±標靶藥品。

（五）具相近治療地位之藥品

本報告綜合參考治療指引，以及比對各藥品許可適應症與健保給付規定後，彙整與本案藥品具相近治療地位之藥品，作為具有無法切除或轉移性 dMMR/MSI-H 大腸直腸癌病人之第一線治療藥物，包括 pembrolizumab、nivolumab（適合 ICIs 者）、bevacizumab、panitumumab、cetuximab、irinotecan、oxaliplatin、capecitabine、uracil/tegafur（不適合 ICIs 者）。藥品相關資訊如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷錄與大腸直腸癌相關之許可適應症及健保現行給付條件）

ATC 分類碼成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (詳如附錄三)
L01FX04 Ipilimumab	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：併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人。	注射劑	5 毫克/毫升	大腸直腸癌適應症建議收載中
L01FF02 Pembrolizumab	• 高微衛星不穩定性(microsatellite instability high; MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(mismatch repair deficient; dMMR)癌症治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)之下列癌症的成人病人:使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。※此適應症係依據腫瘤整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。 • 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足(dMMR)大腸直腸癌(CRC)病人的第一線治療藥物。	注射劑	25 毫克/毫升	做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(dMMR)大腸直腸癌(CRC)之成年病人第一線治療。
L01FF01 Nivolumab	轉移性大腸直腸癌 • 併用 ipilimumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人。 • 單一藥物適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後	注射劑	10 毫克/毫升	健保未收載用於治療大腸直腸癌。

	疾病惡化之轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人。			
L01FG01 Bevacizumab	• 與含有 5-fluorouracil 為基礎的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌病人的第一線治療。 • 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，可以作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法無效且未曾接受過 Avastin 治療的轉移性大腸或直腸癌病人的治療。 • 與含有 fluoropyrimidine-irinotecan-或 fluoropyrimidine-oxaliplatin-為基礎的化學療法合併使用，可以做為第一線已接受過以 Avastin 併用化療後惡化之轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。	注射劑	25 毫克/毫升	與 FOLFIRI（Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan ） 或 FOLFOX （ Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin）或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。
L01FE02 Panitumumab	1. 治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人： • 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用作為第一線療法。 • 在接受含有 Fluoropyrimidine、Oxaliplatin 與 Irinotecan 之化學療法失敗後，作為單一療法使用。 2. 併用 sotorasib 適用於治療先前接受過含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 irinotecan 之化學療法的 KRAS G12C 突變轉移性大腸直腸癌(mCRC)成人病人。	注射劑	20 毫克/毫升	與 FOLFOX（folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin ） 或 FOLFIRI （ folinic acid/ 5-fluorouracil/irinotecan）合併使用於治療 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療。
L01FE01 Cetuximab	1. 適用於治療 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病人 • 與 FOLFIRI(Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan)合併使用之第一線治療。 • 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。 2. 併用 encorafenib，用於治療帶有 BRAF V600E 突變且曾接受過治療之轉移性直腸結腸癌（CRC）成人病人。	注射劑	5 毫克/毫升	與 FOLFIRI（Folinic acid/ 5-fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（ Folinic acid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin）合併使用於治療 RAS 原生型

				(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療。
L01CE02 Irinotecan	晚期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 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。 • 與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。 • 與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。	注射劑	20 毫克/毫升	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。
L01XA03 Oxaliplatin	和 5-fluorouracil(5-FU)及 folinic acid(FA)併用，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。治療轉移性結腸直腸癌。	注射劑	5 毫克/毫升	和 5-FU 和 folinic acid 併用 • 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan(如 Campto)則不予給付。 • 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。
L01BC06 Capecitabine	• 可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病患。 • 可作為第三期結腸癌患者手術後輔助性療法。	膜衣錠	500 毫克	治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥
L01BC53	大腸(結腸直腸)癌	膠囊劑	Uracil	• 限轉移性直腸癌、轉移性

Uracil/tegafur （如 Ufur）			224 毫克/tegafur 100 毫克	結腸癌之病患使用。 • 直腸癌、結腸癌第II、III期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年。

四、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC（加拿大）	於 2025 年 10 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2025 年 7 月與 9 月公告。
NICE（英國）	於 2025 年 5 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。於 2026 年 1 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2026 年 2 月收訖。

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

(一) CDA-AMC（加拿大）

截至 2026 年 3 月 13 日為止,於 CDA-AMC 首頁,輸入關鍵字「ipilimumab」,查獲一份與本案相關之評估報告。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 2025 年 10 月公告關於本案藥品之相關評估報告[23]，重點摘述於後。

1. 委員會決議

委員會建議給付本案藥品 ipilimumab 併用 nivolumab 作為無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復缺陷（dMMR）的大腸直腸癌成人病人之第一線治療，惟須符合表四所列給付條件。

表四 Ipilimumab 併用 nivolumab 於無法切除或轉移性 dMMR/MSI-H 大腸直腸癌成人病人之第一線治療給付條件

起始治療
(1) 組織學證實為局部晚期無法切除或轉移性大腸直腸癌之成人病人（≥18 歲）。

(2) 先前未針對晚期疾病接受過全身性治療。 (3) 不適合手術。 (4) 經標準檢測確認為 MSI-H 或 dMMR。 (5) 良好的體能狀態（performance status, PS）。 【執行指引】 • 曾接受與當前癌症相關的手術或放療，或曾接受過術前輔助或輔助化療的病人，亦包含在範圍內。 • 臨床專家建議 ECOG[ee]評分為 2（但不超過 2）的病人亦可能符合治療資格。
停用標準
(1) 針對無疾病惡化的病人，ipilimumab 給付最長 12 週，nivolumab 最長 2 年。 (2) 若疾病惡化（依據免疫修訂版 RECIST 1.1 標準判定）或出現不可接受的毒性，應停止治療給付。 【執行指引】 • 完成 2 年治療且持續反應的病人，若在追蹤期間復發，應符合再治療一年的資格；醫師可視先前反應與毒性決定採用單藥或併用藥物治療。
處方條件
應由具有診斷及管理轉移性大腸直腸癌經驗的臨床醫師開立處方。
價格
降低價格。
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group；RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1.

2. 建議給付理由(療效部分)

臨床試驗（CheckMate-8HW）證據顯示，對於具有 dMMR/MSI-H 之轉移性大腸直腸癌病人，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於標準化療，可顯著延緩疾病惡化並改善無惡化存活期（progression-free survival, PFS），其療效於不同次族群（包含具有肝轉移者）均呈現一致趨勢。研究亦顯示合併 nivolumab, ipilimumab 治療可改善健康相關生活品質，且其安全性特徵與既有 nivolumab 及 ipilimumab 之臨床使用經驗一致，整體毒性可管理。此外，間接治療比較(indirect treatment comparison, ITC)結果顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 治療之 PFS 療效與目前常用之第一線免疫治療 pembrolizumab 相比具有可比性，顯示其可作為 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌之另一項免疫治療選擇。

3. 參考品

化療（如：FOLFOX 或 FOLFIRI，並視情況合併 bevacizumab、cetuximab 或

[ee] 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG PS）分數評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差。

panitumumab）及免疫檢查點抑制劑（如：pembrolizumab）為合適的參考品。臨床試驗 CheckMate-8HW 係以化療作為直接比較對象；然而，臨床專家指出，在無免疫治療禁止之情況下，pembrolizumab 已為目前 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌之常用第一線治療。由於臨床試驗中缺乏與免疫療法的直接比較，加拿大廠商提交了間接比較證據，將合併 nivolumab, ipilimumab 治療與 pembrolizumab 治療進行療效評估。

4. 相對療效及安全性

根據 CheckMate-8HW 試驗結果，合併 nivolumab, ipilimumab 治療組相較於化療組(FOLFOX 或 FOLFIRI，並可合併 bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab)，於 PFS 方面具顯著改善。約 42 個月追蹤後，合併 nivolumab, ipilimumab 治療組之 PFS 中位數為 54.08 個月，而化療組為 5.85 個月（HR[ff]=0.21；95% CI[gg]: 0.14 to 0.31），顯著降低疾病惡化或死亡風險。此外，12 個月 PFS 亦明顯優於化療組（約 79% vs 21.6%）。在次族群分析顯示，該療效於不同病人族群均呈現一致趨勢，包括具有肝轉移之病人亦可觀察到顯著治療效益。目前試驗之整體存活期（overall survival, OS）數據尚未成熟，尚無法進行正式比較，然而臨床專家指出，由於 PFS 已呈現統計學及臨床上具意義之改善，未來隨長期追蹤可能進一步觀察到 OS 之治療效益。在安全性之評估，合併 nivolumab, ipilimumab 治療組與化療組相比，兩組整體不良事件（adverse events, AEs）發生比例相近（99.0% vs. 98.9%），顯示兩種治療策略均伴隨高比例不良事件。然而在嚴重不良事件方面，化療組出現較高比例之第 3 或 4 級不良事件（67.0% vs. 50.5%）及嚴重不良事件（serious adverse events, SAEs）（42.0% vs. 35.5%），且死亡比例亦高於合併 nivolumab, ipilimumab 組（47.7% vs. 25.5%）。不同治療策略亦呈現不同之毒性特徵，例如化療組較常見嗜中性白血球減少症，而合併 nivolumab, ipilimumab 組則出現較高比例之免疫介導不良事件（immune-mediated adverse events, IMAE），其中第 3 或 4 級 IMAE 為 17.0%，高於化療組之 1.1%。然而，因不良事件導致停止治療之比例於兩組間相近（15.0% vs. 15.9%），顯示整體毒性仍屬可管理範圍。委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療之安全性特徵與過去於其他適應症觀察到之結果一致，屬於已知且可預期之免疫相關毒性範圍。

由於缺乏與免疫治療之直接比較試驗，加拿大廠商提交採用匹配調整間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）之方法評估相對療效。分析顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 治療在 PFS 方面之療效與 pembrolizumab 相當。在治療早期（約 12 至 24 個月）之 PFS 結果中，合併 nivolumab, ipilimumab 治療呈現優於 pembrolizumab 之趨勢；然而在較長期（36 個月至 120 個月）之 10 年模型推估中，由於 95%信賴區間包含無效值，顯示其 HR 仍存在不確定性。在安

[ff] 風險比: hazard ratio。
[gg] 信賴區間: confidence interval。

全性之評估，委員會指出現有間接比較或網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）證據不足以作出明確結論[hh]。

5. 其他臨床議題

在健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)方面，經由 EORTC QLQ-C30[ii]問卷評估，相較於化療，接受合併 nivolumab, ipilimumab 治療之病人於第 37 週之整體健康狀態分數呈現具有臨床意義之改善。

臨床專家認為，體能狀況良好且可耐受免疫相關不良事件風險之病人，較適合接受合併 nivolumab, ipilimumab 作為治療選擇；而對於體能較差或具有多重共病之病人，pembrolizumab 單藥治療仍可能為較合適之方案。雖然臨床試驗主要納入 ECOG 評分為 0-1 之病人，但專家亦同意在醫師評估病人體能狀況仍可接受的情況下，ECOG 2（但不超過 2）之病人亦可能適用此治療。在特定族群方面，專家指出具有肝轉移之病人對既有治療反應通常較差，而合併 nivolumab, ipilimumab 治療在有無肝轉移之病人中皆顯示一致的 PFS 效益。此外，臨床醫師亦可依個別情況評估具有 dMMR/MSI-H 之小腸腺癌或闌尾腺癌病人是否適用此治療。

在臨床實務管理方面，建議病人於治療期間定期接受醫師評估及影像檢查以監測治療反應與不良事件。若因毒性需停止使用 nivolumab，則 ipilimumab 亦應同步停止，不建議將 ipilimumab 作為單藥持續治療。另若病人完成約 2 年治療並具有持續反應，其後於追蹤期間復發時可考慮再治療。專家亦指出，MMR/MSI 檢測目前已為轉移性大腸直腸癌之常規診斷程序，因此在臨床實務上不會構成治療使用之主要障礙[jj]。

在此評估報告，加拿大廠商另提交 CheckMate-8HW 試驗中合併 nivolumab, ipilimumab 與 nivolumab 單藥治療之比較結果，以探討 ipilimumab 於合併治療中的療效。因 nivolumab 單藥治療未獲加拿大主管機關核准，亦未納入相關藥品給付計畫作為 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌第一線治療，因此 nivolumab 單藥治療並未被視為此報告之適當參考品，其比較結果也不符合評估之納入範圍。

[hh] 整體不良事件、整體嚴重不良事件以及因不良事件而停藥的情況，特別是對於發生總體免疫介導不良事件的病人比例，均未進行間接治療比較分析。

[ii] Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items, EORTC QLQ-C30）：五種功能面向：身體功能（費力活動、長短距離步行、日常活動）、角色功能（工作受限、休閒娛樂受限）、情緒功能（緊張、焦慮等）、認知功能（注意力及記憶力）、社會功能（家庭生活社交活動），以及整體健康狀態（身體狀況、健康狀況），還包括三項複合症狀指標（疲勞、噁心、嘔吐）與六項單一症狀指標（疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便祕、腹瀉）。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

[jj] 加拿大針對此類病人之 dMMR/MSI-H 檢測通常已納入醫療給付範圍，且部分省份對所有新診斷個案採行常規性檢測。

6. 病人觀點

透過線上問卷調查、電話訪談或書面回覆蒐集加拿大直腸癌協會(Colorectal Cancer Canada, CCC)及加拿大直腸癌資源與行動網絡(Colorectal Cancer Resource & Action Network, CCRAN）兩個病友團體提供病人觀點相關意見。病友團體指出，轉移性大腸直腸癌對病人生活品質造成重大影響，許多病人因疾病影響而無法正常工作、運動或參與社交活動，亦難以履行家庭角色，並常伴隨焦慮、疲勞及對疾病復發的不安等心理壓力。此外，腹痛、腹瀉、腹脹及疲勞等症狀亦對日常生活造成顯著影響。在現有治療方面，部分病人認為目前治療效果仍有限，且傳統化療常伴隨疲勞、腹瀉、噁心、掉髮及周邊神經病變等副作用，亦可能增加病人之經濟負擔。此外，有部分病人對單藥免疫治療反應不佳，屬未被滿足之臨床需求族群。因此，病人普遍期望新治療可達到腫瘤縮小、病情穩定、症狀改善及生活品質提升，並願意在可接受範圍內承擔一定程度的副作用以換取生存期延長。

在接受合併 nivolumab, ipilimumab 治療之病人經驗方面，多數受訪者表示該治療可有效控制疾病並改善生活品質，部分病人甚至達到長期緩解。雖然治療仍可能出現皮疹、皮膚搔癢、關節僵硬、嘔吐或腹瀉等副作用，但多數病人認為其副作用相較於化療較容易管理。照顧者亦指出，照護過程常伴隨時間與經濟壓力，因此期望治療能有效控制疾病並延長病人生存。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2026 年 3 月 13 日為止，於 PBAC 網頁 Public Summary Documents 鍵入關鍵字「ipilimumab」，查獲 2 篇與本案相關之評估報告。1 篇為 2025 年 7 月關於「合併 nivolumab, ipilimumab 治療 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌第一線用藥」之評估報告[24]；另 1 篇為同年 7 月公告、9 月補充說明「合併 nivolumab, ipilimumab 用於治療晚期或轉移性癌症（多適應症）[kk]」之評估報告[25]，重點摘錄於後。

1. 委員會決議

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）曾針對合併 nivolumab, ipilimumab 用於 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌之給付進行評估。在 2025 年 7 月針對「合併 nivolumab, ipilimumab 第一線治療於 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌」之評估報告中[24]，雖然間接治療比較顯示合併 nivolumab, ipilimumab 在 PFS 方面可能優於 pembrolizumab，但其臨床

[kk] 其中包含此次建議者建議之適應症。

獲益仍不明確，且委員會認為該治療之毒性風險可能較高，而經濟評估模型之推估結果存在不確定性及透明度不足，因此委員會決議不建議給付。

同於 2025 年 7 月公告「合併 nivolumab, ipilimumab 用於治療晚期或轉移性癌症」之評估報告，原被決議暫緩延期（deferred），以要求澳洲廠商修訂風險分攤協議（risk-sharing arrangement, RSA）並調整價格。經修訂後，於 2025 年 9 月評估報告中補充說明[25]，委員會最終建議將合併 nivolumab, ipilimumab 納入給付，並用於治療對免疫治療敏感之晚期或轉移性癌症，且在接受給付期間出現疾病惡化時停止給付。

2. 建議給付理由(療效部分)

委員會於 2025 年 9 月公告建議將合併 nivolumab, ipilimumab 治療納入給付，並採廣泛性適應症（broad listing）方式給付。委員會認為，對於部分病人而言，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於替代療法或追蹤觀察可提供顯著臨床療效改善。在轉移性大腸直腸癌之評估中，委員會認可其 PFS 相較於化療具有明顯優勢，且與目前單藥免疫治療（如 pembrolizumab）相比，合併 nivolumab, ipilimumab 治療具較佳療效之臨床合理性。雖然目前 OS 數據仍未完全成熟，但委員會認為觀察到之 PFS 優勢可能隨長期追蹤轉化為實質存活效益。

此外，委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療可回應部分未被滿足之醫療需求。委員會指出，現行第一線單藥免疫治療之整體反應率仍有限，部分高風險病人仍需更有效之治療選擇。另對於部分罕見癌症類型，由於證據不足往往難以取得單藥適應症之給付，透過廣泛性給付方式可改善此類病人之治療可近性。因此委員會建議透過較簡化之給付機制，使符合「對免疫治療敏感」特性的晚期或轉移性癌症病人能更及時取得治療。

3. 參考品

澳洲廠商提交之申請中，將 pembrolizumab 列為主要臨床參考品，而委員會亦認為此設定為適當且合理，其主要原因在於 pembrolizumab 作為 dMMR 不可切除或轉移性大腸直腸癌之第一線治療已獲澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）之補助，因此最能反映當前臨床實務之比較基準。由於目前缺乏合併 nivolumab, ipilimumab 與 pembrolizumab 之直接對照試驗，澳洲廠商採用間接治療比較進行療效評估，並以化療作為共同對照品（common

comparator），藉以連結 CheckMate-8HW 與 KEYNOTE-177[ll]兩項試驗[mm]。

4. 相對療效與安全性

委員會認為相較於 pembrolizumab 治療，合併 nivolumab, ipilimumab 組於 PFS 方面具有較佳療效。在 CheckMate-8HW 試驗中，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療可顯著改善 PFS(地方檢測確認組 HR=0.32；中心實驗室檢測確認組 HR=0.21)，顯示其效果優於 pembrolizumab 在 KEYNOTE-177 試驗中對比化療的表現(HR=0.60)。另澳洲廠商透過匹配調整間接比較(MAIC)，進一步比較合併 nivolumab, ipilimumab 治療與 pembrolizumab 治療，結果顯示前者在多個時間點之 PFS 具有較佳表現(於第 12 個月時，未錨定(unanchored)MAIC 估算之 HR=0.51，顯示疾病惡化或死亡風險較低)[nn]。此外，合併 nivolumab, ipilimumab 之客觀反應率（objective response rate, ORR）約為 62%至 63%，亦高於 pembrolizumab 單藥治療之 46%至 49%。雖然目前整體存活期 OS 資料尚未成熟，尚無法進行穩健比較，但委員會認為已觀察到之 PFS 獲益有可能進一步轉化為整體存活效益。惟委員會亦指出，由於間接比較本身存在方法學限制，且合併 nivolumab, ipilimumab 組尚未達到 PFS 中位數，另試驗資料亦有比例風險假設未完全成立等問題，因此其實際療效獲益幅度仍具不確定性。

在安全性方面，委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於 pembrolizumab 治療之安全性較差，但整體仍屬可管理範圍。合併 nivolumab, ipilimumab 組之第 3 級以上不良事件發生率約為 48%，其中與藥物相關之第 3 級以上不良事件約為 23%。此外，因治療相關不良事件導致停藥之比例亦較高，合併 nivolumab, ipilimumab 組為 17%，高於 pembrolizumab 組之 10%。在死亡事件方面，CheckMate-8HW 試驗中合併 nivolumab, ipilimumab 組有 2 名病人(約 1%)死於藥物毒性，而 KEYNOTE-177 試驗中 pembrolizumab 組則未見同類型死亡報告。在免疫介導不良事件，合併 nivolumab, ipilimumab 組最常見之第 3 至 4 級 IMAE 為腹瀉/結腸炎（5%）及腎上腺功能不全（4%）；相較之下，pembrolizumab 組最常見之第 3 至 4 級 IMAE 則為腹瀉/結腸炎（3%）及肝炎（3%）。因此，委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療雖可提供較佳 PFS 效益，但需同時考慮其較高之毒性與副作用風險。

[ll] KEYNOTE-177（KN-177）為一項第三期、隨機分派、開放性臨床試驗，比較 pembrolizumab 與化療用於 MSI-H/dMMR 轉移性大腸直腸癌第一線治療之療效與安全性。該試驗結果顯示 pembrolizumab 相較於化療可顯著改善 PFS，並具良好之安全性表現。基於此臨床證據，PBAC 於 2021 年 3 月建議將 pembrolizumab 納入用於不可切除之 dMMR 轉移性大腸直腸癌之給付範圍。

[mm] CheckMate-8HW:合併 nivolumab, ipilimumab vs.化療；KEYNOTE-177:pembrolizumab vs.化療。

[nn] 在 MAIC 分析中，錨定分析(anchored analysis)顯示 CheckMate-8HW 試驗中之化療組其 PFS 較 KEYNOTE-177 試驗為差，即使經匹配後仍存在差異，若無法建立適當之「共同對照組」，將影響錨定分析之有效性，可能導致對合併 nivolumab, ipilimumab 療效之高估，增加結果偏差之風險。

5. 其他臨床議題

CheckMate-8HW 試驗之主要療效指標為 PFS，原係針對「中心實驗室檢測確認之 dMMR/MSI-H 次族群」分析，惟該次族群並非隨機分派之意向治療族群（ITT population）[oo]。為維持與其他試驗及間接比較之可比性，此評估報告主要採用「地方檢測確認 dMMR/MSI-H 之 ITT 族群」進行評估。另 PBAC 過去已認定 KEYNOTE-177(pembrolizumab)之地方檢測具代表性[pp]，因此推論 CheckMate-8HW 相同族群亦可反映澳洲臨床情境，委員會亦認為其與 PBS 給付對象具一致性。

在未被滿足的醫療需求方面，雖然 pembrolizumab 為現行第一線標準治療，其客觀反應率（ORR）約為 46%，且部分病人於治療後仍會出現疾病復發，顯示仍需進一步提升療效之治療選擇，合併 nivolumab, ipilimumab 因具較高反應率(62%)，可能有助於改善此一臨床需求。在體能狀態限制方面，雖原申請以 ECOG 0-1 為主，但委員會建議提供臨床醫師較大範圍，依病人個別狀況進行治療決策。

委員會建議「疾病惡化即停止給付」之原則，認為於疾病惡化後持續治療之長期效益與成本效益仍具不確定性。此外，委員會與臨床專家亦討論再治療及適用族群擴展之可能性，包括於特定條件下考慮再治療，以及延伸至其他對免疫治療具反應性之罕見癌症。另委員會指出，「不可切除（unresectable）」一詞於臨床定義不一致，可能造成適應症解讀混淆並影響病人用藥可近性，建議予以移除；同時，為更明確界定適用族群，建議納入「對免疫治療敏感（immunotherapy sensitive）」之描述。

6. 病人觀點

透過澳洲 PBS 網站的消費者評論管道，澳洲罕見癌症協會(Rare Cancers Australia, RCA)及澳洲腸癌協會(Bowel Cancer Australia)等病友團體提供病人觀點之相關意見。病友與照顧者指出，大腸直腸癌對生活與心理造成重大影響，在現有治療方面，特別是化療常伴隨嚴重副作用，且治療選擇仍有限。對於合併 nivolumab, ipilimumab 治療，病友認為其具有延長存活及具達到完全緩解之療效，雖然免疫治療可能產生相關毒性，但認為其副作用屬可預期且可管理。

(三) NICE（英國）

[oo] 治療意向: ITT（intention-to-treat）。雖然有不少病人未完成試驗，但療效結果分析均納入所有經隨機分派的病人，且可取得其存活狀態。

[pp] Pembrolizumab 雖核准適用 dMMR/MSI-H 族群，但實際給付主要以 dMMR（IHC 檢測）作為條件。大腸直腸癌之 dMMR 檢測已屬常規臨床實務，並可透過醫療服務給付計畫（Medicare Benefits Schedule, MBS）之 IHC 項目獲得給付，惟目前尚無針對 MSI-H 檢測之專門給付項目。

截至 2026 年 3 月 13 日為止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「ipilimumab」，查獲 1 項於 2025 年 5 月公告本案藥品相關評估報告[TA1065][26]。重點摘錄於後。

1. 委員會決議

委員會建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 作為不可切除或轉移性且具有 dMMR/MSI-H 之大腸直腸癌成人病人之第一線治療，惟其給付前提為須依據英國廠商與國民健保署(National Health Service, NHS)所訂之商業協議（commercial arrangements）提供藥物，即於提供機密價格折扣後，方納入 NHS 給付範圍，並根據臨床試驗之規定，於疾病惡化、出現不可接受的毒性或病人撤回知情同意，即停止治療，治療時間最長為 2 年。

2. 建議給付理由(療效部分)

於 CheckMate-8HW 試驗中，合併 nivolumab, ipilimumab 治療組相較於化療組可顯著改善 PFS，其中 12 個月 PFS 率為 78.7%，明顯高於化療組之 20.6%，且於約 31.6 個月追蹤時其 PFS 中位數尚未達到。另透過間接治療比較（fractional polynomial network meta-analysis, FPNMA）顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 治療與現行標準治療 pembrolizumab 相比，在延緩疾病惡化方面呈現較佳趨勢。

3. 參考品

委員會將 pembrolizumab 視為主要參考品，其主要原因在於 pembrolizumab 已為目前 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌之第一線標準治療，最能反映現行臨床實務。由於缺乏與合併 nivolumab, ipilimumab 之直接對照試驗，英國廠商採用間接治療比較（FPNMA），將 CheckMate-8HW 與 KEYNOTE-177 試驗結果進行比較。此外，化療亦被視為相關參考品，並作為 CheckMate-8HW 試驗中的直接對照組。

4. 相對療效及安全性

委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療與 pembrolizumab 治療具有臨床優勢。CheckMate-8HW 試驗顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 可顯著改善 PFS，於約 31.6 個月追蹤時其 PFS 中位數尚未達到，而化療組為 5.9 個月(HR=0.21；95% CI: 0.14 to 0.32)；12 個月 PFS 率亦明顯較高(78.7% vs. 20.6%)。除此之外，根據 CheckMate 142-Cohort 3[qq]試驗顯示，於 64.2 個月之追蹤，接受

[qq] CheckMate 142 為一項第 2 期、非隨機、開放標籤、多中心之臨床試驗，納入經地方檢測確認為 dMMR/MSI-H 之不可切除或轉移性大腸直腸癌病人。該研究評估 nivolumab 單藥或合併 nivolumab, ipilimumab 之療效與安全性。其主要療效指標為研究人員評估之腫瘤反應(最佳整體反應、反應持續時間及完全反應率)；另以 BICR 評估之 PFS 與 OS 作為探索性指標。Cohort 3(n=45)為該試驗中接受合併 nivolumab, ipilimumab 治療之族群，其在 60 個月時，整體生存率為 67%。

合併 nivolumab, ipilimumab 治療之 OS 中位數尚未達到，惟委員會認為 CheckMate 142 試驗之數據雖有參考價值，但由於其樣本數較小、非對照性且非隨機設計，因此結果存在高度不確定性。

在與 pembrolizumab 的比較方面，雖缺乏直接對照試驗，但透過間接治療比較（FPNMA）結果顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 在降低疾病惡化或死亡風險方面優於 pembrolizumab，且於 60 個月內具統計顯著性。臨床專家亦指出，雙重免疫阻斷機制可能使其療效較為持久。

在安全性方面，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療整體耐受性較佳，且可減少化療相關副作用對生活品質之影響；然而，相較於 pembrolizumab 單藥治療，其免疫相關毒性較高，且部分病人可能因不良事件而中止治療。因此，在臨床應用上，合併 nivolumab, ipilimumab 治療雖具有較佳療效，但其較高之毒性風險，對於高齡或體能狀況較差之病人來說，pembrolizumab 仍可能為較適合之治療選擇。

5. 其他臨床議題

於初始送審資料中，英國廠商未提供 OS 數據，並以 PFS 作為 OS 替代指標之證據，包括來自 CheckMate-142-Cohort 事後相關性分析。於諮詢階段，英國廠商進一步補充 CheckMate-8HW 尚未成熟之 OS 數據，並透過比較模型推估，驗證 PFS 與 OS 之轉換假設。臨床專家認為以 PFS 作為 OS 替代指標具臨床合理性，且 CheckMate-8HW 尚未成熟之 OS 數據有助於降低模型中 OS 推估之不確定性。此外，部分原不可切除之病人經治療後可轉為可手術切除，亦可能使實際 OS 表現優於臨床試驗觀察結果。然而，模型推估結果與實際觀察數據之間仍存在差異，委員會認為相關 OS 推估仍具一定不確定性。

由於 KEYNOTE-177 僅採用地方檢測確認 dMMR/MSI-H 狀態，因此間接比較分析納入 CheckMate-8HW 之 ITT 族群（即地方檢測確認族群）以維持試驗間可比性。惟英國廠商指出，相較於中心實驗室檢測，地方檢測準確性較低，可能使部分 pMMR/MSS 病人被納入分析族群，而該族群對免疫治療（如 nivolumab、ipilimumab 及 pembrolizumab）反應不佳，導致其 PFS 表現較差。因此地方地檢測族群之療效結果可能被低估，進而使間接比較（FPNMA）中合併 nivolumab, ipilimumab 相較於 pembrolizumab 之療效差異低估其相對療效，亦存在非差異性測量偏差，委員會認為相關結果仍具一定不確定性。

在檢測與臨床實務方面，委員會建議所有大腸直腸癌病人於初次診斷時應接受 dMMR 或 MSI 檢測（如 IHC 或 PCR），以利後續治療決策，且中心實驗室檢測結果通常較具準確性。在追蹤與監測方面，治療期間應依給藥時程進行臨床評估，治療結束後通常於前 1 至 2 年每 3 個月追蹤影像檢查，其後每 6 個月一次，

若疾病穩定則約於 5 年後結案。

6. 病人觀點

病友專家指出，dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌對病人之生理與心理健康均造成重大影響，特別是在晚期診斷情境下，因治療難度高且生存機會低。在現有治療方面，病友專家認為傳統化療伴隨顯著副作用，對生活品質造成不利影響；相較之下，免疫治療通常具有較佳耐受性且改善生活品質。此外，病人對於治療選項有限及可能耗盡所有治療方案之情境存有高度不安，因此期望有新的第一線治療可供選擇。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2026 年 3 月 13 日為止，於蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）網頁鍵入關鍵字「ipilimumab」，查獲 1 項於 2026 年 1 月公告本案藥品相關評估報告[27]。重點摘錄於後。

A. 委員會決議

委員會建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 作為具有 dMMR/MSI-H 成人轉移性大腸直腸癌之治療選擇，惟須依據蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)核准的病人用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)以確保其成本效益。

B. 建議給付理由(療效部分)

根據 CheckMate-8HW 試驗結果顯示，相較於標準化療，合併 nivolumab, ipilimumab 可顯著改善 PFS，且療效於不同次族群間具一致性。此外，間接比較（ITC）顯示其療效在所有時間點的 PFS 表現皆優於 pembrolizumab。整體而言，委員會認為該合併 nivolumab, ipilimumab 治療可提供具臨床意義之治療效益，並在價格調整機制下具有可接受之成本效果。

C. 參考品

委員會將 pembrolizumab 視為主要參考品，其主要原因在於該藥已為目前 NHSScotland 臨床實務中 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌之第一線標準治療，並為間接治療比較分析中之核心對照。此外，化療亦被視為重要參考品，並作為

CheckMate-8HW 試驗中的直接對照組，其內容包括 CAPOX（同為 CAPEOX）、FOLFOX（或 mFOLFOX6[rr]）及 FOLFIRI 等標準化療方案，部分情境下亦可合併標靶藥物（如 bevacizumab 或 cetuximab）使用，以反映臨床上常見之治療組合。

D. 相對療效及安全性

委員會認為合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療具有臨床優勢。CheckMate-8HW 試驗顯示，於第一線中心實驗室檢測確認之 dMMR/MSI-H 族群中，合併 nivolumab, ipilimumab 治療可顯著改善 PFS，其 HR= 0.21；於期中分析時合併治療組之 PFS 中位數尚未達到，而化療組為 5.9 個月，12 個月 PFS 率亦顯著較高（79% vs. 21%）。於最終分析，合併治療組之 PFS 中位數進一步達 54.1 個月，顯示具持久療效優勢。此外，合併治療於後續治療後之 PFS2[ss]亦顯著優於化療（HR=0.27），且 12 個月 PFS2 率達 89%。於全線別分析中，合併治療相較於 nivolumab 單藥亦可進一步降低疾病惡化風險（HR=0.62）。在與 pembrolizumab 的比較方面，透過間接治療比較顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 於各時間點之 PFS 表現均優於 pembrolizumab，顯示其具較佳之疾病控制效果。

在安全性方面，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療整體耐受性較佳，第 3 級或以上治療相關不良事件（TRAE）發生率較低（23% vs. 48%），且因 TRAE 導致停藥之比例亦較低（16% vs. 32%），顯示其整體毒性負擔較化療為低。然而，仍觀察到少數免疫相關死亡事件（約 1%）。整體而言，其安全性結果與既有特徵一致，未發現新的安全性疑慮；免疫相關不良事件為重要關注重點，惟多數屬可管理範圍。

E. 其他臨床議題

Nivolumab 於此適應症符合孤兒藥等效標準（orphan equivalent criteria），反映 dMMR/MSI-H 轉移性大腸直腸癌族群屬醫療需求高度未被滿足之小眾病人群體。臨床專家認為，合併 nivolumab, ipilimumab 於 PFS 之顯著改善，代表此疾病領域之重要治療進步，惟臨床上建議優先使用於體能狀況良好（fit enough）且可耐受雙免疫治療毒性之病人。目前缺乏與 pembrolizumab 之直接對照試驗，且 OS 數據尚未成熟，主要證據仍以 PFS 為主，另間接比較亦受限於試驗間差異與資料成熟度，整體結果仍具一定不確定性。

在醫療服務影響方面，雙免疫治療初期可能增加醫療資源使用，包括門診與日間病房之處置時間，且需投入額外資源進行免疫相關不良事件之監測與管理；同時，醫療體系亦需確保 dMMR/MSI-H 檢測之可近性，以辨識適合治療之病人。

[rr] 為改良後的 FOLFOX。

[ss] 為探索性次要指標，自隨機分派起，至下一線治療後之疾病惡化（由試驗主持人評估）、開始後續治療或死亡之時間（以先發生者為準），用以評估治療之長期效益。

F. 病人觀點

根據 SMC 所蒐集之病人組織（Bowel Cancer UK）意見，大腸直腸癌之診斷對病人及其家庭具有重大影響，尤以晚期病人，其治療困難度高且生存機會有限。病人普遍反映現行治療常伴隨顯著副作用，如嚴重疲勞與焦慮，對生活品質造成不利影響，因此強烈期望增加治療選擇，並提升檢測及免疫治療之可近性。在治療經驗方面，病人正面回饋對於合併 nivolumab, ipilimumab 之治療，認為其可快速產生療效，且副作用較為輕微，亦呼籲應擴大該療法之使用，其中更有病人表示此治療挽救了其生命。

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	無法切除或轉移性高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足的大腸直腸癌病人
Intervention	合併 nivolumab, ipilimumab 作為第一線治療
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）暨統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2026 年 3 月 19 日止，以「colorectal cancer」、「ipilimumab」及「nivolumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，透過上述關鍵字進行檢索，在進一步限縮研究設計後，分別於PubMed得到18筆資料；Embase得到315筆資料；Cochrane Library得到56筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除與PICOS不相符的文獻、重複、

不符合本案主題、僅有摘要，最後納入1項隨機對照試驗（Checkmate-8HW；NCT04008030)相關之4篇發表文獻,其中2篇為此臨床相關試驗研究結果[28, 29]；1篇為網絡統合分析[30]進行相對療效及安全性評估的探討，以及1篇真實世界研究[31]彌補臨床試驗於OS成熟度不足及病人族群多樣性限制下在臨床應用情境之證據缺口。

CheckMate-8HW試驗為比較合併nivolumab, ipilimumab與化療或nivolumab單藥治療,用於無法切除或轉移性dMMR/MSI-H大腸直腸癌病人之療效與安全性之第III期隨機臨床試驗。以下將重點摘錄整體試驗設計、主要及關鍵次要療效指標結果、次族群分析、健康相關生活品質以及安全性分析。

A. Checkmate-8HW試驗（NCT04008030）

試驗設計	多中心、開放式作業、隨機分派之第 III 期臨床試驗	
試驗族群	納入條件	•年滿 18 歲之無法切除或轉移性大腸直腸癌病人 •經檢測確認為 dMMR/MSI-H •具備可評估病灶（依 RECIST v1.1[tt]） •體能狀態良好（ECOG 0-1） •未曾接受過免疫檢查點抑制劑治療
	排除條件	•曾接受 PD-1、PD-L1、PD-L2 或 CTLA-4 抑制劑治療 •隨機分派前 14 天內需接受全身性抗癌治療、植物性製劑（如中藥）或全身性類固醇[uu] •隨機分派前 28 天內需接受癌症試驗藥物 •隨機分派前 30 天內需接受活毒/減毒疫苗接種 •自體免疫疾病或需免疫抑制治療之病人 •過去 2 年內有活動性惡性腫瘤（已治癒的局部癌症除外） •曾有間質性肺病或肺炎病史 •已知 HIV 感染或 AIDS 病史 •已知 B 型肝炎與 C 型肝炎病史 •任何嚴重或未控制之疾病 •已知二氫嘧啶去氫酶（dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD）缺乏症[vv]
		未接受或僅接受一線全身性治療者: •隨機分派前 28 天內接受重大手術、開放性切片或嚴重外

[tt] 根據 RECIST v1.1 標準(根據「標靶病灶」的直徑總和變化來區分，標準包括完全反應（complete response, CR）、部分反應(partial response, PR)、疾病惡化(progressive disease, PD)和疾病穩定(stable disease, SD)。

[uu] 全身性類固醇:>10 mg/day prednisone 等效劑量。無自體免疫疾病下，吸入或外用類固醇，以及腎上腺替代劑量除外。

[vv] 依當地規範進行篩檢。

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">傷
•具臨床意義之心血管疾病（如先天性長 QT 症候群）
•具臨床意義之出血性疾病或凝血異常
•登錄前 6 個月內曾發生心肌梗塞、動脈血栓或腦血管、腸胃道穿孔或膿瘍事件
•第一線化療相關毒性未恢復(Grade>1, CTCAE[ww] v5.0)（禿髮、疲倦或周邊感覺神經病變為 Grade 2 可除外）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">分組</td><td colspan="4">第一線別（Part 2）[xx]</td></tr>
<tr><td colspan="2">合併 nivolumab, ipilimumab(n=202)</td><td colspan="2">化療組(n=101)[yy]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nivolumab 240 mg 合併 ipilimumab 1 mg/kg，每 3 週一次，共 4 次，之後改為 nivolumab 480 mg 每 4 週一次。</td><td colspan="2">研究者選擇之標準化療（如 mFOLFOX6 或 FOLFIRI），可合併標靶治療(bevacizumab 或 cetuximab)。</td></tr>
<tr><td colspan="4">全線別（Part 1）[zz]</td></tr>
<tr><td>合併 nivolumab, ipilimumab(n=352)</td><td>Nivolumab 單藥組（n=351）</td><td colspan="2">化療組(n=132)</td></tr>
<tr><td>Nivolumab 240 mg 合併 ipilimumab 1 mg/kg，每 3 週一次，共 4 次，之後改為 nivolumab 480 mg 每 4 週一次。</td><td>Nivolumab 240 mg 每 2 週一次(前 12 週)，其後改為 480 mg 每 4 週一次。</td><td colspan="2">研究者選擇之標準化療。</td></tr>
<tr><td colspan="4">均持續至疾病惡化、不可耐受毒性或治療持續至多 2 年。</td></tr>
<tr><td>獨立的雙主要療效指標（independent dual primary endpoint）</td><td colspan="4">由盲性中央獨立評估委員會（blinded independent central review, BICR）依 RECIST v1.1 評估，經中心實驗室檢測確認之 dMMR/MSI-H 無法切除或轉移性大腸直腸癌病人:
1.第一線別:比較合併 nivolumab, ipilimumab 與化療之 PFS
2.全線別:比較合併 nivolumab, ipilimumab 與 nivolumab 單藥治療之 PFS</td></tr>
</table>

[ww] CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events):癌症治療藥物的常見毒性分級，由美國癌症研究院制訂，用於描述病人接受化療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微(1 級)、中級(2 級)、嚴重(3 級)、致命(4 級)及死亡(5 級)。

[xx] 納入條件額外包括未曾接受轉移性疾病全身性治療或曾接受輔助性化療之病人，於治療結束後至少 6 個月發生疾病惡化。Part 2 在 Part 1 收案完成後立刻開始收案。

[yy] 病人於疾病惡化後可交叉接受合併 nivolumab, ipilimumab 治療。

[zz] 受試者依治療線別進行分層後隨機分派，未曾接受或曾接受一線全身性治療之病人以 2:2:1 比例分派至合併 nivolumab, ipilimumab 組、nivolumab 單藥組或化療組；已接受兩線以上治療者則以 1:1 比例分派至合併 nivolumab, ipilimumab 或 nivolumab 單藥。病人接受輔助性治療結束後 6 個月內復發，視為經一線治療；接受三藥合併 fluorouracil, oxaliplatin, irinotecan 視為經兩線治療。

關鍵次要療效指標	1.第一線別:比較合併 nivolumab, ipilimumab 與化療 -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之 OS -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估客觀反應率(Objective response rate, ORR) -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由研究人員評估 PFS -經地方檢測確認 dMMR/MSI-H 由 BICR 評估之 PFS (第一線別也包括比較合併 nivolumab, ipilimumab 與 nivolumab，次要療效指標包括 PFS 與 ORR) 2.全線別:比較合併 nivolumab, ipilimumab 與 nivolumab 單藥治療 -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之 OS -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估客觀反應率(Objective response rate, ORR) -經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由研究人員評估 PFS -經地方檢測確認 dMMR/MSI-H 由 BICR 評估之 PFS
探索性指標	安全性及健康相關生活品質（HRQoL）[aaa]
腫瘤監測	•治療前:所有受試者於隨機分派前 28 天內需完成基線影像學檢查[bbb]。 •治療期間:治療初期每 6 週進行一次（前 24 週），其後每 12 週評估一次，直至療程結束為止。
統計方法	採預先規劃之階層式檢定（hierarchical testing），針對雙主要療效指標及關鍵次要療效指標進行序列式檢定，並控制整體第一型錯誤率（family-wise error rate, FWER）於 α＝0.05。初始 α 分配於全線別 PFS 為 0.006，第一線別 PFS 為 0.044；當主要終點達統計顯著後，依預設機制進行 α 傳遞，以支持後續終點之檢定。次要指標（如 ORR 與 OS）僅於主要終點達顯著後，方可依序檢定。期中分析採用 Lan-DeMets alpha 消耗函數搭配 O'Brien-Fleming 邊界動態計算顯著性門檻，並依資訊分數（information fraction，即實際事件數占預期總事件數之比例）及當前 α 分配決定。若事件數與預期不符或期中分析未執行,則 α 依預設規則進行調整或保留，以維持整體第一型錯誤率控制。此外，在分析主要療效指標時，若違反 proportional hazard 假設，則使用限制平均存活時間以比較在特定時間內，各組的平均 PFS。

(a)第一線治療（評估合併nivolumab, ipilimumab相較於化療之療效）[29]

本試驗共納入303位未曾接受全身性治療之dMMR/MSI-H轉移性或無法切除的大腸直腸癌病人，隨機分派至合併nivolumab, ipilimumab組（n=202）及化療組

[aaa] 經由第三版 EORTC QLQ-C30 問卷評估。

[bbb] 電腦斷層或核磁共振造影。

（n=101），並納入分析族群。病人中位年齡為62-65歲；性別分布相當（男性約46至47%、女性約53至55%）。種族構成以白人為主（約84至87%），亞洲人約佔9至13%。病人體能狀態方面，所有病人之ECOG PS皆為0或1。疾病特徵方面，多數病人腫瘤位於右側（約67至68%），且常見轉移部位包括腹膜（約42至43%）、肝臟（約38-42%）及肺部（約22至25%）。分子特徵方面，約83-85%病人經中心實驗室檢測確認為dMMR/MSI-H，並為該試驗之主要療效分析族群[ccc]，其分析結果作為主要療效評估依據。另有約10至15%為MSS/pMMR[ddd]或無法判定；基因突變方面，*BRAF*突變約佔24至26%，*KRAS/NRAS*突變約21%，另有約23%為全原生性(wild-type)；PD-L1表現以低表現為主（<1%約佔72至79%）。就治療背景而言，約三分之一病人曾接受過全身性治療，顯示部分病人為術後復發族群。整體而言，兩組病人在基期特性、疾病嚴重度及分子特徵上分布均衡。其餘病人基期特性如表五所示。

表五 第一線治療受試者基期特性

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab(N=202)	Chemotherapy (N=101)
年齡: 歲，中位數(範圍)	62 (21 to 86)	65 (26 to 87)
<65，人數（%）	117 (58)	46 (46)
≧65，人數（%）	85 (42)	55 (54)
性別: 人數（%）		
男性	95 (47)	45 (45)
女性	107 (53)	56 (55)
種族: 人數（%）		
白人	176 (87)	85 (84)
亞洲人	19 (9)	13 (13)
黑人[eee]	2 (1)	2 (2)
其他	5 (2)	1 (1)
地理區域: 人數(%)		
美國/加拿大/歐洲	133 (66)	71 (70)
亞洲	19 (9)	11 (11)
其他地區	50 (25)	19 (19)
病人體能狀態(ECOG PS): 人數(%)		
0	111 (55)	52 (51)
1	91 (45)	49 (49)

[ccc] 屬於預先規劃之次族群分析。

[ddd] 部分未經中心實驗室檢測確認為 MSI-H/dMMR 之病人可能對免疫檢查點抑制劑反應較差，導致低估療效效果。

[eee] 受試人口中的比例偏低，限制了結果外推至該族群的效力。

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab(N=202)	Chemotherapy (N=101)
初始診斷分期: 人數(%)		
第 II 期	43 (21)	17 (17)
第 II 期	73 (36)	35 (35)
第 IV 期	85 (42)	49 (49)
註冊時大腸直腸癌期別: 人數(%)		
第 IVA 期	80 (40)	43 (43)
第 IVB 期	60 (30)	27 (27)
第 IVC 期	62 (31)	31 (31)
腫瘤位置: 人數(%)		
右側	138 (68)	68 (67)
左側	64 (32)	33 (33)
轉移位置(BICR 評估): 人數(%)		
肝轉移	76 (38)	42 (42)
肺轉移	44 (22)	25 (25)
腹膜轉移	84 (42)	43 (43)
dMMR/MSI-H 狀態（中心實驗室檢測確認）: 人數(%)		
dMMR/MSI-H	171 (85)	84 (83)
非 dMMR/MSI-H	31 (15)	17 (17)
MSS 及 pMMR	21 (10)	12 (12)
MSS 或 pMMR	6 (3)	0 (0)
其他	4 (2)	5 (5)
PD-L1 表現: 人數(%)		
<1%	145 (72)	80 (79)
≥1%	43 (21)	12 (12)
BRAF, KRAS 及 *NRAS* 基因突變狀態: 人數(%)		
全部原生型	47 (23)	23 (23)
BRAF 突變	52 (26)	24 (24)
KRAS 或 *NRAS* 突變	43 (21)	21 (21)
BRAF 及 *KRAS* 或 *NRAS* 突變	5 (2)	2 (2)
未知	55 (27)	31 (31)
林奇氏症候群病史: 人數(%)		
有	22 (11)	17 (17)
無	135 (67)	49 (49)
未知	44 (22)	30 (30)
未報告	1 (<1)	5 (5)

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab(N=202)	Chemotherapy (N=101)
先前全身性治療[fff]: 人數(%)		
曾接受任何全身性治療	67 (33)	32 (32)
曾接受全身性治療類型: 人數/總人數(%)		
術前輔助治療	7/67 (10)	5/32 (16)
輔助治療	60/67 (90)	27/32 (84)
轉移（錯誤分配）[ggg]	2/67 (3)	2/32 (6)

I. 主要與關鍵次要療效指標結果

試驗於2019年8月至年2023年4月共收案303位受試者，於未曾接受全身性治療之dMMR/MSI-H轉移性或無法切除的大腸直腸癌第一線族群中，隨機分派(地方檢測)至合併nivolumab, ipilimumab組（n=202）與化療組（n=101），其中，中心實驗室檢測確認為dMMR/MSI-H者共255人（合併nivolumab, ipilimumab組（n=171）；化療組（n=84））。截至期中分析（data cutoff: October 12, 2023），經BICR評估且為中心實驗室檢測確認中位追蹤時間為31.5個月（6.1 to 48.4個月），在主要療效指標之評估，合併nivolumab, ipilimumab組之PFS尚未達到中位數(NR)[hhh](95% CI: 38.4 to NE[iii])，而化療組為5.9個月（95% CI: 4.4 to 7.8）。在長期療效方面，12及24個月PFS率分別為79%及72%，顯著優於化療組之21%及14%。

截至最終分析（data cutoff: August 28, 2024），經BICR評估且為中心實驗室檢測確認，合併nivolumab, ipilimumab組之PFS中位數為54.1個月（95% CI: 54.1 to NE），而化療組為5.9個月（95% CI: 4.4 to 7.8）。進一步分析顯示，合併nivolumab, ipilimumab相較於化療組可顯著降低疾病惡化或死亡風險，風險降低約79%（HR=0.21；95% CI: 0.14 to 0.31；P<0.0001[jjj]），達到主要療效指標之統計學顯著差異。在長期療效方面，12、24、36個月PFS分別為約79%、74%、69%，顯著優於化療組之21%、11%、11%，顯示合併治療具持久療效優勢。此外，合併治療組在24個月內之限制性平均存活時間（restricted mean survival time, RMST）[kkk]亦較化療組延長10.6個月（95% CI: 8.4 to 12.9）。主要療效指標PFS達統計學顯著性後，再開始進一步評估關鍵次要療效指標。

[fff] 在轉移前接受之全身性治療。

[ggg] 試驗中有少數(n=4)已接受過轉移性疾病治療之病人被誤納入第一線治療族群(兩組各2人)，惟該偏差於兩組間分布均衡，且比例極低，對療效比較之內部效度影響可忽略。

[hhh] NR: not reached，未達中位數。

[iii] NE: not estimated，無法估算。

[jjj] 採雙尾分層 log-rank 檢定（two-sided stratified log-rank test）計算。

[kkk] 限制性平均存活時間(restricted mean survival time, RMST)，因違反比例風險假設(proportional hazards assumption）而採用此分析研究觀察期內（從 0 到某個指定時間點）的平均存活時間，數值上等於 Kaplan-Meier 生存曲線下的面積。合併 nivolumab, ipilimumab 組在 24 個月內限制平均存活時間=19.2 個月（95% CI: 17.9 to 20.5）；化療組=8.6 個月（95% CI: 6.7 to 10.4）。

關鍵次要療效指標方面，由於OS事件數尚不足，相關結果仍具不確定性，需後續追蹤確認。另一方面，經研究人員評估之PFS結果與BICR評估結果一致，顯示兩種評估方法間具有高度一致性，可降低開放性作業試驗設計可能帶來之評估偏差。此外，在納入所有接受隨機分派且未曾接受全身性治療之dMMR/MSI-H轉移性或無法切除之大腸直腸癌整體族群分析中，觀察到PFS曲線於早期出現交叉現象，此一結果可能與地方檢測之限制有關。部分依地方檢測納入之病人，經中心實驗室檢測以IHC或PCR進行確認後，實際為pMMR/MSS（約13%），而此類病人對免疫治療反應較差，可能導致早期疾病惡化並影響曲線表現。儘管如此，整體分析結果仍顯示，合併nivolumab, ipilimumab相較於化療具有較佳之療效。

表六 Checkmate-8HW試驗之主要與關鍵次要療效指標結果–第一線別

主要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估 PFS				
	期中分析（截至 2023/10/21）		最終分析（截至 2024/8/28）	
	合併 nivolumab, ipilimumab(N=171)	Chemotherapy (N=84)	合併 nivolumab, ipilimumab(N=171)	Chemotherapy (N=84)
PFS 中位數(月) (95% CI)	NR (95% CI: 38.4 to NE)	5.9 (4.4 to 7.8)	54.1 (54.1 to NE)	5.9 (4.4 to 7.8)
HR(95% CI)；P	P<0.0001		0.21(0.14 to 0.31)；P<0.0001	
無惡化存活率(%)(95% CI)				
12 個月	79 (72 to 84)	21 (11 to 32)	79 (72 to 84)	21 (11 to 32)
24 個月	72 (64 to 79)	14 (6 to 25)	74 (67 to 80)	11 (4 to 21)
36 個月	-	-	69 (61 to 76)	11 (4 to 21)
關鍵次要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由研究人員評估 PFS				
	合併 nivolumab, ipilimumab(N=171)	Chemotherapy (N=84)	-	-
PFS 中位數(月) (95% CI)	NR (38.4 to NE)	7.7 (4.2 to 9.0)	-	-
關鍵次要療效指標-經地方檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估 PFS				
	合併 nivolumab, ipilimumab(N=202)	Chemotherapy (N=101)	-	-
PFS 中位數(月) (95% CI)	NR (34.3 to NE)	6.2 (4.7 to 9.0)	-	-

II. 次族群之分析

經BICR評估且為中心實驗室檢測確認，合併nivolumab, ipilimumab相較於化療，在多數預先指定之次族群中皆呈現一致之療效優勢。無論病人之基因突變狀態（包括*RAS*或*BRAF*突變）、轉移部位（如肝、肺或腹膜轉移），或是否具有林奇氏症候群，其PFS及12個月PFS率均較化療組為佳，顯示該治療組合具跨族群

之一致性臨床效益。值得注意的是，在RAS突變族群中，過往研究（如KEYNOTE-177）顯示單藥免疫治療(pembrolizumab)未能優於化療（HR=1.19），惟次試驗結果顯示，合併nivolumab, ipilimumab於該族群中仍可觀察到一致之PFS改善，顯示合併免疫治療可能克服部分反應不佳族群之限制。詳如表七整理。

表七 Checkmate-8HW試驗次族群分析之12個月PFS（BICR評估）–第一線別

次族群	疾病惡化或死亡(事件數/病人數)		12 個月 PFS 率(%)(95% CI)	
	合併 nivolumab, ipilimumab	Chemotherapy	合併 nivolumab, ipilimumab	Chemotherapy
整體	48/171	52/84	79 (72 to 84)	21 (11 to 32)
年齡				
<65 歲	23/98	26/40	80 (70 to 86)	24 (10 to 41)
≥65 歲	25/73	26/44	78 (66 to 86)	17 (6 to 33)
性別				
男性	20/79	25/38	79 (68 to 86)	23 (9 to 41)
女性	28/92	27/46	79 (68 to 86)	19 (8 to 34)
地區				
美/加/歐洲	34/109	34/58	76 (67 to 83)	26 (13 to 40)
亞洲	2/17	6/11	93 (61 to 99)	0
其他地區	12/45	12/15	79 (64 to 89)	10 (<1 to 34)
ECOG PS				
0	24/97	27/45	79 (69 to 86)	31 (16 to 47)
1	24/74	25/39	78 (67 to 86)	8 (1 to 22)
腫瘤位置				
右側	34/123	38/62	77 (68 to 84)	19 (8 to 32)
左側	14/48	14/22	83 (68 to 91)	24 (8 to 45)
肝轉移				
有	12/55	23/32	85 (73 to 92)	14 (4 to 31)
無	36/114	29/52	76 (66 to 83)	25 (12 to 41)
肺轉移				
有	19/37	14/16	56 (39 to 71)	14 (2 to 37)
無	29/132	38/68	85 (77 to 90)	23 (12 to 36)
腹膜轉移				
有	23/76	28/39	74 (62 to 83)	13 (3 to 28)
無	25/93	24/45	82 (73 to 89)	28 (13 to 44)
PD-L1 表現				
<1%	34/122	42/69	79 (70 to 85)	23 (12 to 36)

次族群	疾病惡化或死亡（事件數/病人數）		12 個月 PFS 率(%)(95% CI)	
	合併 nivolumab, ipilimumab	Chemotherapy	合併 nivolumab, ipilimumab	Chemotherapy
≥1%	10/43	9/12	83 (68 to 92)	10 (<1 to 36)
BRAF, KRAS 及 *NRAS* 基因突變狀態				
全部原生型	11/41	14/17	85 (70 to 93)	0
BRAF 突變	16/50	11/22	73 (58 to 84)	34 (12 to 59)
KRAS 或 *NRAS* 突變	9/30	9/15	76 (56 to 88)	29 (7 to 56)
未知	10/46	16/28	84 (70 to 92)	20 (5 to 41)
林奇氏症候群病史				
有	6/18	9/13	72 (46 to 87)	23 (4 to 51)
無	32/113	20/39	79 (70 to 85)	25 (10 to 45)
未知	10/39	20/27	82 (65 to 91)	10 (2 to 27)

III. 健康相關生活品質（HRQoL）

針對 HRQoL 的分析，採用 EORTC QLQ-C30 問卷評估治療對病人整體生活品質之影響。結果顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 組自第 13 週起出現臨床意義[lll]之生活品質改善，同時也與化療組間有具臨床意義的差異，且此差異於後續追蹤期間持續維持；相較之下，化療組於治療初期生活品質大致維持穩定，惟至第 29 週後出現明顯下降，並低於臨床意義門檻，顯示合併 nivolumab, ipilimumab 於維持及改善病人整體健康感受方面顯著優於化療。此外，問卷完成率亦呈現組間差異，合併 nivolumab, ipilimumab 組於各時間點之完成率維持於約 84%至 96%；化療組則隨時間顯著下降，至第 37 週時降至約 55%。進一步分析顯示，化療組問卷缺失主要與疾病進展及死亡相關，且發生速度較合併治療組為快。惟考量後期化療組樣本數減少及資料缺失比例較高，相關 HRQoL 結果於解讀時仍需將此限制納入考量。

IV. 安全性分析結果

合併 nivolumab, ipilimumab 相較於化療，整體安全性表現較佳。在接受治療之病人中，合併 nivolumab, ipilimumab 組之治療相關不良事件（treatment-related adverse event, TRAE）發生率為 80%，低於化療組之 94%；其中第 3 或 4 級 TRAE 發生率亦明顯較低（23% vs. 48%）。兩組之嚴重 TRAE 發生率相當（均為 19%）。

[lll] 組間最小臨床意義差異設定為 5 分，當兩組之最小平方平均值差異≥5 分時，視為具臨床意義之差異；組內最小重要變化定義為相較基準值變化達±6 分，其中增加≥6 分代表臨床上具意義之改善，減少≥6 分則代表具意義之惡化。

此外，因 TRAE 導致停藥之比例於合併 nivolumab, ipilimumab 組為 16%，亦低於化療組之 32%，顯示其整體耐受性較佳。然而，合併 nivolumab, ipilimumab 組觀察到少數治療相關死亡事件（1%，共 2 例，分別為心肌炎與肺炎），化療組則未報告相關死亡案例。整體而言，合併 nivolumab, ipilimumab 之安全性特徵與其既有已知風險一致，未發現新的安全性疑慮。詳如表八整理。

表八 Checkmate-8HW 試驗之安全性分析結果-第一線別

人數（%）	合併 nivolumab, ipilimumab(N=200)		Chemotherapy (N=88)	
不良事件	任一級	第 3-4 級	任一級	第 3-4 級
任何 TRAE	160 (80)	46 (23)	83 (94)	42 (48)
嚴重 TRAE	38 (19)	32 (16)	17 (19)	14 (16)
因 TRAE 停藥	33 (16)	23 (12)	28 (32)	9 (10)
因 TRAE 死亡	2 (1)	-	0	-

就常見不良事件類型而言，兩組呈現不同之毒性特徵。合併 nivolumab, ipilimumab 組主要為免疫相關治療期間不良事件（IMAE），包括瘙癢（22%）、腹瀉（21%）、甲狀腺功能低下（16%）、疲倦（13%）及皮疹（10%）等；另亦觀察到部分內分泌相關事件，如腎上腺功能不全（10%）。相較之下，化療組則以細胞毒性 TRAE 為主，包括腹瀉（51%）、噁心（47%）、嗜中性球減少（22%）、貧血（16%）及周邊神經病變（14%）等。詳如表九整理。

表九 Checkmate-8HW 試驗治療期間≥10%不良事件-第一線別

人數（%）	合併 nivolumab, ipilimumab(N=200)		Chemotherapy (N=88)	
不良事件	任一級	第 3-4 級	任一級	第 3-4 級
搔癢	**45 (22)**	0	4 (5)	0
腹瀉	**42 (21)**	2 (1)	45 (51)	4 (5)
甲狀腺功能低下	**32 (16)**	2 (1)	0	0
虛弱	28 (14)	2 (1)	31 (35)	5 (6)
疲倦	26 (13)	1 (<1)	12 (14)	0
皮疹	21 (10)	2 (1)	7 (8)	1 (1)
ALT 上升	20 (10)	3 (2)	3 (3)	0
腎上腺功能不全	20 (10)	6 (3)	0	0
噁心	10 (5)	0	41 (47)	2 (2)
食慾下降	10 (5)	1 (<1)	20 (23)	1 (1)
貧血	5 (2)	0	14 (16)	3 (3)
嘔吐	4 (2)	0	18 (20)	1 (1)

人數（%）	合併 nivolumab, ipilimumab(N=200)		Chemotherapy (N=88)	
不良事件	任一級	第 3-4 級	任一級	第 3-4 級
嗜中性球減少	3 (2)	0	19 (22)	9 (10)
掉髮	3 (2)	0	10 (11)	0
口腔炎	1 (<1)	0	11 (12)	0
嗜中性球計數下降	1 (<1)	1 (<1)	14 (16)	6 (7)
周邊神經病變	0	0	12 (14)	1 (1)

(b)全線別族群(評估合併nivolumab, ipilimumab相較於nivolumab單藥治療之療效)[28]

本試驗共納入707位dMMR/MSI-H轉移性大腸直腸癌病人，隨機分派至合併nivolumab, ipilimumab組（n=354）及nivolumab單藥組（n=353），並納入整體分析族群。病人中位年齡約為62-63歲；性別分布大致相當（男性約46-54%、女性約46至54%）。種族以白人為主（約86至88%），亞洲人約佔8-10%。體能狀態方面，所有病人之ECOG PS皆為0或1。疾病特徵方面，多數病人腫瘤位於右側（約68%），轉移部位以肝臟（約40至42%）、腹膜（約36至40%）及肺部（約24至28%）為主。分子特徵方面，約81-84%病人經中心實驗室檢測確認為dMMR/MSI-H，另有約15-20%為pMMR/MSS或無法判定，可能反映檢測誤差或族群異質性。基因突變方面，*BRAF*突變約佔24-30%，*KRAS/NRAS*突變約23-25%，另有約23-29%為全原生型；PD-L1表現以低表現為主（<1%約佔72至75%）。就治療背景而言，約57%病人為第一線治療族群，其餘約43%曾接受過至少一線治療，顯示試驗納入不同治療線別之病人。整體而言，兩組病人在基期人口學特徵、疾病嚴重度及分子特徵上分布均衡，顯示隨機分派後族群具良好可比性。其餘病人基期特性如表十所示。

表十 全線別受試者基期特性

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab (n=354)	Nivolumab (n=353)
年齡: 歲，(IQR[mmm])	62 (52 to 70)	63 (51 to 70)
<65，人數（%）	199 (56)	193 (55)
≧65，人數（%）	155 (44)	160 (45)
性別: 人數（%）		
男性	162 (46)	190 (54)
女性	192 (54)	163 (46)
種族: 人數（%）		

[mmm] IQR= interquartile range，中間 50%的範圍。

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab (n=354)	Nivolumab (n=353)
白人	311 (88)	305 (86)
亞洲人	27 (8)	36 (10)
黑人	4 (1)	7 (2)
其他	12 (3)	5 (1)
地理區域: 人數(%)		
美國/加拿大/歐洲	251 (71)	246 (70)
亞洲	26 (7)	33 (9)
其他地區	77 (22)	74 (21)
病人體能狀態(ECOG PS): 人數(%)		
0	192 (54)	183 (52)
1	162 (46)	170 (48)
初始診斷分期: 人數(%)		
第 I 期	2 (1)	4 (1)
第 II 期	65 (18)	61 (17)
第 III 期	133 (38)	129 (37)
第 IV 期	152 (43)	158 (45)
未報告	2 (1)	1 (<1)
試驗納入時分期: 人數(%)		
第 IVA 期	129 (36)	132 (37)
第 IVB 期	110 (31)	98 (28)
第 IVC 期	114 (32)	122 (35)
未報告	1 (<1)	1 (<1)
既往治療線數: 人數 (%)		
0（第一線）	202 (57)	201 (57)
1	67 (19)	67 (19)
≥2	85 (24)	85 (24)
腫瘤位置: 人數(%)		
右側	241 (68)	240 (68)
左側	113 (32)	113 (32)
轉移位置(BICR 評估): 人數(%)		
肝轉移	140 (40)	149 (42)
肺轉移	85 (24)	99 (28)
腹膜轉移	143 (40)	126 (36)
dMMR/MSI-H 狀態（中心實驗室檢測確認）: 人數(%)		
dMMR/MSI-H	296 (84)	286 (81)

病人特性	合併 nivolumab, ipilimumab (n=354)	Nivolumab (n=353)
非 dMMR/MSI-H	58 (16)	67 (19)
MSS 及 pMMR	41 (12)	40 (11)
MSS 或 pMMR	8 (2)	10 (3)
其他	9 (3)	17 (5)
PD-L1 表現: 人數(%)		
<1%	255 (72)	264 (75)
≥1%	74 (21)	63 (18)
BRAF, KRAS 及 *NRAS* 基因突變狀態: 人數(%)		
全部原生型	83 (23)	103 (29)
BRAF 突變	106 (30)	85 (24)
KRAS 或 *NRAS* 突變	83 (23)	89 (25)
BRAF 及 *KRAS* 或 *NRAS* 突變	9 (3)	2 (1)
未知	73 (21)	74 (21)
林奇氏症候群病史: 人數(%)		
有	48 (14%)	49 (14)
無	217 (61)	207 (59)
未知	86 (24)	91 (26)
資料缺失	3 (1)	6 (2)
先前全身性治療: 人數(%)		
曾接受任何全身性治療	218 (62)	213 (60)
曾接受全身性治療類型: 人數/總人數(%)		
術前輔助治療	18 (8)	16 (8%)
輔助治療	116 (53)	94 (44)
轉移（錯誤分配）	124 (57)	137 (64)

I. 主要與關鍵次要療效指標結果

截至最終分析（data cutoff: August 28, 2024），於整體隨機分派族群（涵蓋第一線及後線治療）中，共納入707位dMMR/MSI-H轉移性大腸直腸癌病人，隨機分派至合併nivolumab, ipilimumab組（n=354）與nivolumab單藥組（n=353），其中中心實驗室檢測確認為dMMR/MSI-H者共582人（合併nivolumab, ipilimumab組（n=296）；nivolumab單藥組（n=286））。經BICR評估且為中心實驗室檢測確認，其中位追蹤時間為47個月(IQR=38.4 to 53.2個月)時。合併nivolumab, ipilimumab組相較於nivolumab單藥組可顯著延長PFS，其中合併治療組之PFS尚未達到中位數(95% CI: 53.8 to NE)，而單藥組之PFS中位數約為39.3個月(95% CI: 22.1 to NE)。進一步分析顯示，合併治療相較於單藥治療可顯著降低疾病惡化或

死亡風險（HR=0.62；95% CI: 0.48 to 0.81；P=0.0003），達到主要療效指標之統計學顯著差異。在長期療效方面，12、24、36個月PFS分別為約76%、71%、68%，顯著優於單藥治療組之63%、56%、51%，顯示合併治療具持久療效優勢。於主要療效指標PFS達統計學顯著性後，依試驗之階層式檢定策略進一步評估次要療效指標。

在關鍵次要療效指標方面，目前OS數據仍處於遮盲（masked）狀態，需持續追蹤以確認長期存活效益。經研究人員評估與經BICR評估之PFS結果一致，顯示不同評估方法間具有良好一致性。客觀反應率（ORR）顯示合併nivolumab, ipilimumab治療組[nnn]相較於nivolumab單藥組具有較高之反應率(71% vs. 58%)，顯示合併治療可提升腫瘤縮小之比例。兩組之完全反應（CR）完全反應、部分反應(PR)、疾病惡化(PD)和疾病穩定(SD)相近，惟以疾病惡化（PD）之比例於合併治療組較低(10% vs. 19%)。在反應持續性方面，反應持續時間(duration of response, DoR）中位數於兩組均尚未達到，顯示該兩組治療可維持長期療效。

表十一 Checkmate-8HW 試驗之主要與關鍵次要療效指標結果-全線別

主要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估 PFS		
	合併 nivolumab, ipilimumab (n=296)	Nivolumab (n=286)
PFS 中位數(月)(95% CI)	NR (53.8 to NE)	39.3 (22.1 to NE)
HR(95% CI)；P value	0.62 (0.48 to 0.81)；P=0.0003	
無惡化存活率(%)(95% CI)		
12 個月	76 (71 to 80)	63 (57 to 68)
24 個月	71 (65 to 76)	56 (49 to 61)
36 個月	68 (62 to 73)	51 (45 to 57)
關鍵次要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由研究人員評估 PFS		
	合併 nivolumab, ipilimumab (n=296)	Nivolumab (n=286)
PFS 中位數(月)(95% CI)	NR (54.1 to NE)	38.1 (27.2 to NE)
HR(95% CI)	0.62 (0.48 to 0.80)	
關鍵次要療效指標-經地方檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估 PFS		
	合併 nivolumab, ipilimumab (n=354)	Nivolumab (n=353)
PFS 中位數(月)(95% CI)	54.1 (44.0 to NE)	18.4 (9.2 to 28.2)
HR(95% CI)	0.64 (0.52-0.79)	
關鍵次要療效指標-經中心實驗室檢測確認 dMMR/MSI-H 之由 BICR 評估		

[nnn] 為目前在 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌隨機試驗報告中最高客觀反應率。

ORR		
ORR(%)(95% CI)	71 (65 to 76)	58 (52 to 64)
P value	P=0.0011	
完全反應(CR)(%)	30	28
部分反應(PR)(%)	40	30
疾病穩定(SD)(%)	14	19
疾病惡化(PD)(%)	10	19
反應時間中位數(月)	2.8 (1.4 to 4.2)	2.8 (1.5 to 4.2)
DoR(月)(95% CI)	NR (NE)	NR (NE)

II. 次族群之分析

經BICR評估且為中心實驗室檢測確認，合併nivolumab, ipilimumab相較於nivolumab單藥，在多數預先指定之次族群中皆呈現一致之療效優勢。無論患者之年齡、性別、腫瘤位置（左側或右側）、轉移部位（如肝臟或腹膜轉移），或PD-L1表現狀態，其PFS皆呈現有利於合併治療之趨勢，顯示該治療組合具跨族群之一致性臨床效益。在分子特徵方面，無論*BRAF*突變、*KRAS/NRAS*突變或全原生型（wild-type）族群中，合併治療均呈現PFS改善趨勢，顯示合併免疫治療於不同基因背景下皆具有穩定療效。值得注意的是，部分次族群（如亞洲族群）之信賴區間較寬且跨越1，可能與樣本數較少有關。詳如表十二整理。

表十二 Checkmate-8HW試驗次族群之PFS分析（BICR評估）–全線別

次族群	事件數/病人數		PFS HR[ooo]（95% CI）
	合併 nivolumab, ipilimumab	Nivolumab	
整體族群	101/296	136/286	0.63 (0.49 to 0.82)
年齡: 歲			
<65 歲	51/164	70/157	0.60 (0.42 to 0.87)
≥65 歲	50/132	66/129	0.66 (0.46 to 0.96)
性別			
男性	47/135	76/149	0.60 (0.42 to 0.87)
女性	54/161	60/137	0.67 (0.47 to 0.98)
地區			
美/加/歐洲	76/209	105/206	0.63 (0.47 to 0.84)
亞洲	4/23	10/29	0.40 (0.13 to 1.29)
其他地區	21/64	21/51	0.73 (0.40 to 1.33)
ECOG PS			

[ooo] 屬於未分層之風險比。

0	51/164	60/149	0.69 (0.47 to 1.00)
1	50/132	76/137	0.60 (0.42 to 0.85)
腫瘤位置			
左側	25/80	32/72	0.62 (0.37 to 1.04)
右側	76/216	104/214	0.64 (0.47 to 0.86)
肝轉移			
有	37/104	51/106	0.68 (0.44 to 1.03)
無	64/190	85/178	0.60 (0.43 to 0.83)
腹膜轉移			
有	44/126	53/100	0.55 (0.37 to 0.82)
無	57/168	83/184	0.67 (0.48 to 0.94)
PD-L1 表現			
≥1%	21/72	21/61	0.77 (0.42 to 1.42)
<1%	74/214	111/213	0.57 (0.43 to 0.77)
BRAF/KRAS/NRAS 基因突變狀態			
全原生型	26/75	37/81	0.64 (0.39 to 1.06)
BRAF 突變	34/98	41/81	0.62 (0.39 to 0.97)
KRAS/NRAS 突變	22/57	31/68	0.76 (0.44 to 1.31)
未知	16/59	26/55	0.48 (0.26 to 0.91)
林奇氏症候群			
有	19/43	18/40	0.90 (0.47 to 1.72)
無	54/172	78/162	0.56 (0.40 to 0.80)
未知	28/78	36/78	0.71 (0.43 to 1.16)

III. 健康相關生活品質（HRQoL）

針對 HRQoL 的分析，透過標準化量表（如 EORTC QLQ-C30）評估 HRQoL 結果顯示，於全線別分析中，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較 nivolumab 單藥，在多項臨床相關指標上呈現改善趨勢，包括整體健康狀況(Global Health Status, GHS)、身體功能、疲勞、腹瀉及疼痛等症狀量表。進一步分析顯示，於第 21 週時，合併治療組自第 21 週起，其 GHS 分數變化達到預先設定之臨床意義門檻[ppp]，且於多數後續時間點均維持或接近該「最小重要差異」10 分之標準，顯示其生活品質改善具持續性與臨床意義。整體而言，研究結果顯示，在合併 nivolumab, ipilimumab 治療基礎上，不僅可顯著延長 PFS，亦未對病人生活品質

[ppp] 以組內最小重要變化（minimal important change, MIC）以 10 分定義，用以評估病人相較基準值之生活品質變化。

造成不利影響，甚至可於部分面向提供改善，支持其臨床效益具整體性。

IV. 安全性分析結果

在接受治療之病人中，合併 nivolumab, ipilimumab 組之 TRAE 發生率為 81%，略高於 nivolumab 單藥組之 71%；其中第 3 或 4 級 TRAE 發生率亦較高（22% vs. 14%）。嚴重 TRAE 發生率於合併治療組為 18%，高於單藥組之 8%；此外，因 TRAE 導致停藥之比例亦於合併治療組較高（14% vs. 6%），顯示加用本案藥品後整體毒性負擔有所增加。於治療相關死亡方面，觀察到少數治療相關死亡事件，其中合併 nivolumab, ipilimumab 組 2 例（心肌炎與肺炎），nivolumab 單藥組 1 例（肺炎）。詳如表十三整理。

表十三 Checkmate-8HW試驗之安全性分析結果–全線別

人數（%）	合併 nivolumab, ipilimumab (n=352)		Nivolumab (n=351)	
不良事件	任一級	第 3-4 級	任一級	第 3-4 級
任何 TRAE	285 (81)	78 (22)	249 (71)	50 (14)
嚴重 TRAE	65 (18)	55 (16)	29 (8)	24 (7)
因 TRAE 停藥	48 (14)	33 (9)	21 (6)	14 (4)
因 TRAE 死亡	2 (1)	-	1 (<1)	-

常見不良事件類型而言，合併 nivolumab, ipilimumab 組與單藥組之不良事件主要以免疫相關事件為主，常見包括瘙癢（26% vs. 18%）、腹瀉（20% vs. 17%）、甲狀腺功能低下（17% vs. 9%）及甲狀腺功能亢進（11% vs. 5%）等；另亦觀察到內分泌相關事件，如腎上腺功能不全（10% vs. 3%），兩組毒性多與免疫系統活化相關。此外，虛弱(16% vs. 13%)及疲倦（12% vs. 10%）亦為常見不良事件之一，惟其機轉較屬非特異性全身症狀。整體而言，合併 nivolumab, ipilimumab 相較 nivolumab 單藥雖具較高之不良事件發生率，惟其安全性概況與既有研究結果一致，屬可管理範圍，仍應注意 IMAE 之監測與處置。詳如表十四整理。

表十四 Checkmate-8HW 試驗治療期間≥5%不良事件-全線別

人數（%）	合併 nivolumab, ipilimumab (n=352)		Nivolumab (n=351)	
不良事件	任一級	第 3-4 級	任一級	第 3-4 級
瘙癢	91 (26)	0	63 (18)	0
腹瀉	71 (20)	3 (1)	59 (17)	2 (1)
甲狀腺功能低下	61 (17)	2 (1)	31 (9)	0
虛弱	58 (16)	2 (1)	44 (13)	2 (1)
疲勞	42 (12)	1 (<1)	35 (10)	1 (<1)

甲狀腺功能亢進	40 (11)	0	16 (5)	0
關節痛	38 (11)	1 (<1)	23 (7)	0
腎上腺功能不全	34 (10)	8 (2)	12 (3)	3 (1)
皮疹	34 (10)	3 (1)	29 (8)	1 (<1)
ALT 上升	31 (9)	6 (2)	21 (6)	3 (1)
AST 上升	27 (8)	3 (1)	17 (5)	3 (1)
垂體炎	20 (6)	10 (3)	3 (1)	3 (1)
脂肪酶升高	18 (5)	6 (2)	14 (4)	7 (2)
噁心	18 (5)	0	18 (5)	0

B. 網路統合分析(network meta-analysis, NMA)

Evaluation of the efficacy and safety of first- and second-line immunotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis based on randomized controlled trials [30]

由Chen等人於2024年發表之系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究，主要針對轉移性大腸直腸癌病人於第一線及第二線免疫治療策略進行比較，納入多種免疫檢查點抑制劑(包含pembrolizumab、nivolumab、ipilimumab、atezolizumab等)，並以標準治療（standard-of-care, SOC[qqq]）作為共同比較對象。該研究整合7項隨機對照試驗之證據[rrr]，評估指標包含PFS、OS、ORR及≥3級不良事件（AE），並依微衛星狀態（MSI與MSS）進行分層分析。

在dMMR/MSI第一線族群中，研究針對pembrolizumab單藥與合併nivolumab, ipilimumab進行間接比較分析。於PFS表現方面，合併nivolumab, ipilimumab相較於pembrolizumab之PFS HR=0.36（95% CI 0.2 to 0.63），顯示合併治療於延緩疾病惡化上具有較佳療效，且透過貝氏排名光譜分析（Bayesian ranking spectrum analysis），合併治療PFS表現排名優於免疫單藥。在安全性方面，合併nivolumab, ipilimumab與pembrolizumab之≥3級不良事件發生率均低於SOC，顯示兩者皆具良好耐受性，未因合併治療而明顯增加毒性風險；另於NMA之間接比較中，合併nivolumab, ipilimumab與pembrolizumab之安全性表現大致相當(HR=0.93, 95% CI 0.12 to 7.38)。整體而言，相較於pembrolizumab單藥，合併nivolumab, ipilimumab治療在dMMR/MSI轉移性大腸直腸癌第一線治療中可提供較佳之PFS效益，且安全性相當，為臨床上具潛力之治療選項。

C. 真實世界研究

[qqq] 如化療或標靶治療。

[rrr] 7 項隨機對照試驗: CheckMate 9X8、AtezoTRIBE、KEYNOTE-177、METIMMOX、CheckMate-8HW、CO.26、BACCI。總計納入了 1358 名病人，涵蓋了第一線（前 5 項試驗）與第二線（後 2 項試驗）的治療分析。

First-line PD-1 +/- CTLA-4 blockade in patients with deficient mismatch repair and/or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[31]

由Nasca等人於2025年發表之多國多中心回溯性研究，作者聲明無研究資助來源。主要針對dMMR/MSI-H轉移性大腸直腸癌病人第一線治療進行比較，納入接受化療合併或不合併生物製劑、抗PD-1單藥治療[sss]，以及合併雙免疫檢查點抑制治療（合併nivolumab, ipilimumab）之病人，並以逆機率治療加權(inverse probability of treatment weighting, IPTW）[ttt]方法調整各組間基期特性差異，以評估不同治療策略之相對療效與安全性。該研究共納入711名第一線dMMR/MSI-H大腸直腸癌病人，其中51.2%接受化療合併或不合併生物製劑、37.1%接受抗PD-1單藥治療、11.7%接受合併nivolumab, ipilimumab，評估指標包含PFS、OS、ORR、DCR[uuu]與免疫相關不良事件（immune related adverse event, irAE）[vvv]。

在第一線合併nivolumab, ipilimumab與抗PD-1單藥之比較中，經IPTW調整後，合併治療於療效上整體表現較佳。於PFS方面，合併nivolumab, ipilimumab相較於抗PD-1單藥可顯著降低疾病進展或死亡風險（HR=0.58; 95% CI 0.35 to 0.97）；於OS方面亦呈現較佳趨勢（HR=0.61; 95% CI 0.33 to 1.14），惟尚未達統計顯著。另在腫瘤反應方面，合併治療之ORR、DCR及CR亦高於抗PD-1單藥，以及較低的疾病惡化(PD)[www]，顯示合併nivolumab, ipilimumab治療不僅可延長疾病控制時間，亦可提升整體反應率與整體疾病控制表現。

在次族群分析方面，研究顯示合併治療之PFS與OS改善趨勢大致存在於多數次族群，且未觀察到具統計顯著之交互作用，表示其治療效益未明顯侷限於特定基期特性族群。不過，研究亦指出，左側原發腫瘤與*BRAF*突變病人似乎較可能自合併nivolumab, ipilimumab治療獲得較大之效益；相對地，腫瘤位於右側且

[sss] 抗 PD-1 單藥治療組中以 pembrolizumab 為主（83.3%，n=220），nivolumab 僅佔少數（16.7%，n=44），故該組治療效果主要反映 pembrolizumab 之臨床表現。

[ttt] IPTW(inverse probability of treatment weighting，逆機率治療加權)為一種以傾向分數(propensity score）為基礎之統計方法，主要用於觀察性研究中調整不同治療組之基期特性差異。其原理為依據個體接受特定治療之機率，給予相對應權重，使加權後之樣本在各治療組間於觀察到之共變數上達到平衡，進而模擬隨機分派試驗之比較效果，以降低混雜偏差並提升治療效果估計之可比性。

[uuu] DCR: disease control rate，疾病控制率。

[vvv] 免疫相關不良事件（immune-related adverse event, irAE）包含 Checkmate-8HW 試驗中所稱 immune-mediated adverse event（IMAE）。

[www]

	合併 nivolumab, ipilimumab	PD-1 單藥
ORR(%)	71.5	55.5
Odds ratio (95% CI)；P	OR=1.15，95% CI: 1.03 to 1.29；P=0.016	
DCR(%)	93.7	75.8
Odds ratio (95% CI)；P	OR=1.18，95% CI: 1.08 to 1.28；P<0.001	
CR(%)	34.9	23.2
PD(%)	4.8	18.8

*BRAF*原生型之次族群中，合併治療相較於抗PD-1單藥之額外效益較不明顯。惟作者亦強調，結果係來自樣本數較小之次族群分析，仍需後續研究進一步驗證。

在安全性方面，兩組治療皆屬可管理範圍，但合併nivolumab, ipilimumab之免疫相關毒性略高於抗PD-1單藥。研究顯示，至少發生一項irAE之比例，於抗PD-1單藥組與合併治療組分別為43.6%與61.5%；第3-4級irAE則分別為11.9%與15.7%。兩組最常見之irAE包括皮膚、甲狀腺及腸胃道毒性，且未觀察到致死性irAE，顯示雖然合併治療增加部分毒性負擔，但整體仍屬臨床可接受之範圍。

(五) 建議者提供之資料

本案為台灣必治妥施貴寶有限公司（以下簡稱建議者）建議YERVOY®益伏注射劑(ipilimumab)納入健保給付，「併用 nivolumab 用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人的第一線治療藥物」。建議者在送審資料中並未進行系統性文獻回顧，亦未提出本案研究之 PICO，因此本報告無法得知建議書資料是否已完整呈現可得知最新實證情形。建議者提供之資料中與本案藥品療效評估較為相關者，為附件四「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」中針對新藥之療效評估相關資料，內容為納入文獻之英文全文，包含本案藥品的 CheckMate-8HW 試驗之結果文獻兩篇(第一線別及全線別)，上述文獻皆已於前摘述，於此不再贅述。

五、療效評估結論

(一)療效參考品

本案藥品YERVOY®的主成分為 ipilimumab，主管機關核准適應症範圍為「併用 nivolumab 適用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人。」；建議者建議健保擴增給付適應症範圍為「併用 nivolumab 用於無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人的第一線治療藥物。」

針對本案評估的治療目標族群，參考 NCCN、ESMO 臨床指引，並比對各藥品許可適應症與健保給付規定後，第一線治療選項為主要包括化療(irinotecan、oxaliplatin、capecitabine、uracil/tegafur)、標靶治療(bevacizumab、panitumumab、cetuximab)及免疫檢查點抑制劑(本案藥品合併 nivolumab 及 pembrolizumab)。考量我國健保目前第一線並未給付合併 nivolumab, ipilimumab 之治療組合，且綜合臨床指引建議、藥品許可適應與健保收載條件，針對無法手術切除或轉移性高度

微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的大腸直腸癌(CRC)成人病人之第一線治療，本報告認為 pembrolizumab 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

1. 加拿大 CDA-AMC（於 2025 年 10 月公告）

CDA-AMC 建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 作為無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復缺陷（dMMR）的大腸直腸癌成人病人之第一線治療。給付最大期間為病人無疾病惡化，ipilimumab 給付最長 12 週，nivolumab 最長 2 年；若病人在完成 2 年療程後病情才出現惡化，符合條件者可申請再治療一年的資格。建議理由為合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於標準化療，可顯著延緩疾病惡化並改善 PFS，其療效於不同次族群均呈現一致趨勢，並可改善健康相關生活品質且安全性屬可管理範圍。此外，與目前常用之第一線免疫治療 pembrolizumab 相比療效相當。惟須降低價格以符合成本效果。

2. 澳洲 PBAC（於 2025 年 9 月公告）

PBAC 建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 用於治療對免疫治療敏感之晚期或轉移性癌症，且在接受給付期間出現疾病惡化時停止給付。建議理由為合併 ipilimumab, nivolumab 治療其 PFS 相較於化療具有明顯優勢，且與目前單藥免疫治療 pembrolizumab 相比具較佳療效之潛力，並可能轉化為長期存活效益。此外，由於單藥免疫治療之整體反應率有限，合併 nivolumab, ipilimumab 治療可回應部分未被滿足之醫療需求。另對於部分罕見癌症類型，透過廣泛性給付方式可改善病人之治療可近性。惟需簽訂風險分攤協議並調整價格，以確保成本效益之控制。

3. 英國 NICE（於 2025 年 5 月公告）

NICE 建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 作為無法手術切除或轉移性高度微衛星不穩定性（MSI-H）或錯誤配對修復缺陷（dMMR）的大腸直腸癌成人病人之第一線治療。於疾病惡化、出現不可接受的毒性或病人撤回知情同意，即停止治療，治療時間最長為 2 年。建議理由為合併 nivolumab, ipilimumab 相較於化療組可顯著改善 PFS。此外，透過間接治療比較顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 治療與 pembrolizumab 相比，具較佳延緩疾病惡化之趨勢。惟廠商須依照商業協議提供藥品。

(三)相對療效與安全性

1. 相對療效

於 dMMR/MSI 第一線族群中，合併 nivolumab, ipilimumab 於 PFS 表現顯著優於 pembrolizumab（間接比較 HR=0.36），顯示合併治療較免疫單藥可延緩疾病

惡化。

在 Checkmate-8HW 第 III 期隨機分派對照試驗中第一線別分析顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 組相較於化療組可顯著改善 PFS。期中分析時合併治療組之 PFS 尚未達中位數，而化療組為 5.9 個月；最終分析顯示其合併治療組 PFS 中位數達 54.1 個月，顯著優於化療組，並降低疾病惡化或死亡風險約 79%（HR=0.21）。此外，合併治療組於 12、24 及 36 個月之 PFS 率均顯著高於化療組，並延長限制性平均存活時間（RMST）10.6 個月，顯示具持久療效優勢。

儘管 OS 數據尚未成熟，仍具一定不確定性；惟由研究人員與 BICR 評估結果一致，顯示評估結果具高度一致性，可降低開放性作業試驗設計所帶來之偏差疑慮。另於整體隨機分派族群中觀察到早期 PFS 曲線交叉，可能與部分經地方檢測誤判為 dMMR/MSI-H（實際為 pMMR/MSS，占比約 13%）之病人對免疫治療反應較差有關。整體而言，合併 nivolumab, ipilimumab 治療於第一線治療中相較於化療具顯著且持久之臨床效益。

在第一線別次族群分析顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療於多數預先指定之次族群中皆呈現一致之療效，包括不同基因突變狀態（*RAS*/*BRAF*）、轉移部位及林奇氏症候群病人，均觀察到 PFS 改善。值得注意的是，在 *RAS* 突變族群中，合併治療仍展現療效優勢。

在全線別分析中，合併nivolumab, ipilimumab相較於nivolumab單藥可顯著延長PFS，並降低疾病惡化或死亡風險（HR=0.62）。在長期療效方面，合併治療於12、24及36個月之PFS率均優於nivolumab單藥治療，顯示具持久療效優勢。次要療效指標方面，其OS數據尚未成熟，仍待後續追蹤確認；惟PFS於研究人員與BICR評估間具良好一致性，支持結果之可信度。此外，合併治療組之客觀反應率（ORR）較高（71% vs. 58%），且疾病惡化比例較低，顯示雙合併治療可提升腫瘤反應並降低早期惡化風險；兩組反應持續時間（DoR）均尚未達中位數，顯示該兩組治療可維持長期療效。

在全線別次族群分析顯示，合併nivolumab, ipilimumab相較於nivolumab單藥於多數預先指定族群中皆呈現一致之療效優勢，包括不同年齡、性別、腫瘤位置、轉移部位及PD-L1表現狀態，均觀察到有利於合併治療之PFS趨勢。在不同分子特徵（*BRAF*、*KRAS*/*NRAS*突變及原生型）族群中亦呈現一致改善，顯示其具跨族群之穩定療效。惟部分次族群（如亞洲族群）之信賴區間較寬，顯示結果仍具不確定性，可能與樣本數較少有關。

2. 相對安全性

於 dMMR/MSI 第一線族群中，合併 nivolumab, ipilimumab 與 pembrolizumab 於≥3 級不良事件發生率相近，且均低於標準治療，顯示整體耐受性良好。相較

於化療，合併 nivolumab, ipilimumab 之整體及≥3 級 TRAE 發生率較低，顯示其耐受性較佳；惟仍觀察到少數免疫相關治療死亡事件。兩組毒性特徵明顯不同，合併治療以 IMAE 為主，而化療則以細胞毒性不良事件為主。

相較於 nivolumab 單藥，合併 nivolumab, ipilimumab 雖可提升療效，但整體及≥3 級 TRAE、嚴重 TRAE、以及停藥發生率皆較高，顯示毒性負擔增加。其不良事件類型以免疫相關事件為主，包含皮膚、腸胃道及內分泌系統相關毒性，整體安全性概況與既有研究一致，屬可預期且可管理範圍，惟臨床上仍需加強 IMAE 之監測與處置。

3. 健康相關生活品質

合併 nivolumab, ipilimumab 治療相較於化療，可顯著改善並維持病人健康相關生活品質，且改善具臨床意義並可持續至後續追蹤期間；相對而言，化療組生活品質隨時間呈下降趨勢。惟化療組後期樣本數減少及資料缺失比例較高，相關結果仍需審慎解讀。在與 nivolumab 單藥比較中，合併 nivolumab, ipilimumab 於整體健康狀況及多項症狀指標（如疲勞、腹瀉、疼痛）呈現改善趨勢，且部分時間點達臨床意義差異門檻，顯示其在延長疾病控制之同時，未對生活品質造成負面影響，並具整體臨床效益。

(四)醫療倫理

本案雖無系統性收集相關資料可供直接參考，惟可參考醫藥科技評估組織（加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC）於無法切除或轉移性大腸直腸癌使用免疫治療審查過程中所蒐集之病友意見（如 Colorectal Cancer Canada、CCRAN、Rare Cancers Australia、Bowel Cancer Australia、Bowel Cancer UK 等）。相關意見指出，dMMR/MSI 無法切除或是轉移性大腸直腸癌自確診起即對病人生活品質造成顯著影響，疾病進展後治療選擇有限，且部分病人對單藥免疫治療反應不佳，屬未被滿足之臨床需求族群。此外，病人普遍反映傳統化療常伴隨顯著副作用（如疲勞、噁心、焦慮及周邊神經病變），對日常功能與生活品質造成不利影響；相較之下，免疫治療於部分病人中可快速產生療效，且提供較佳耐受性，甚至挽救其生命。綜合臨床試驗及病友意見，合併 nivolumab, ipilimumab 治療除具延長疾病控制之潛力外，亦有助於維持或改善病人日常功能與整體生活品質。

六、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

建議者提出一份國內藥物經濟學研究報告，採用成本效用分析（cost-utility analysis），比較 ipilimumab, nivolumab 併用相較於標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）或 pembrolizumab 用於「未曾治療之 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌成人病人」的成本效益結果。相關模型設定如下表：

模型設定	內容
目標族群	未曾治療之 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌成人病人
介入策略	ipilimumab, nivolumab 併用
比較策略	• 標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI） • pembrolizumab
模型架構	半馬可夫模型（semi-Markov model），包含疾病無惡化期（progression free, PF）、疾病惡化期（progressed disease, PD）以及死亡等 3 個階段
評估觀點	健保署觀點
評估期間	終生（40 年）
循環週期	28 天
折現率	成本及效果皆設定 3%
評估指標	(1) 生命年（life year, LY） (2) 經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY） (3) 遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）
敏感度分析	單變量敏感度分析、機率敏感度分析、情境敏感度分析

各項參數設定及資料來源說明如後：

(1) **療效參數**：ipilimumab, nivolumab 併用與標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）的相對療效參數（包括：time to progression, TTP；post-progression survival, PPS）來自 CheckMate 8HW

試驗進行外推；ipilimumab, nivolumab 併用與 pembrolizumab 之相對療效參數，則來自自行執行之非錨定配對調整間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparison, unanchored MAIC）。

(2) **安全性參數**：納入 Grade 3 級以上且發生率 5 %以上的不良事件，各治療組納入之不良事件發生率取自 CheckMate 8HW 試驗中 ipilimumab, nivolumab 併用組與化學治療組、NICE 評估 pembrolizumab 用於 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌第一線治療之評估報告（TA709）及文獻資料。

(3) **流行病學資料**：目標族群之基期特徵設定來自 CheckMate 8HW 試驗，年齡背景死亡率則取自 2021 年至 2023 年英國生命表。

(4) **成本參數**：納入藥費、化療藥物輸注費（包含皮下、靜脈及複雜靜脈）、監測費用（如 CEA 腫瘤標記、肝功能檢驗、CT 檢查、MRI 檢查及門診費）、疾病惡化後最佳支持療法（best supportive care）費用、癌症病人末期安寧照護費用、背景死亡率末期照護費用，以及不良事件處理費用。藥品價格及各項醫療處置單位成本來自現行健保支付價格、醫療服務給付項目及支付標準與本土文獻資料。給藥劑量及頻率依仿單及臨床試驗設定，治療時間則依據 CheckMate 8HW 試驗及 NICE 評估報告（TA709）所載之平均治療劑數（mean doses received）。

(5) **效用值參數**：各疾病狀態效用值來自 CheckMate 8HW 試驗資料；治療相關不良反應負效用值則取自各不良事件先前曾出現在 NICE 評估報告的效用損失進行計算。

基礎分析結果顯示，ipilimumab, nivolumab 併用的成本約 349 萬元，可獲得 9.27 個生命年，約 6.68 個 QALYs；pembrolizumab 的成本約 250 萬元，可獲得 7.11 個生命年，約 5.09 個 QALYs；標靶藥物合併化療的成本約 83 萬元，可獲得 4.98 個生命年，約 3.53 個 QALYs。ipilimumab, nivolumab 併用相較於 pembrolizumab 的 ICER 值約為 62 萬元/QALY gained；ipilimumab, nivolumab 併用相較於標靶藥物合併化療的 ICER 值約為 84 萬元/QALY gained。在成本效果邊界（cost-effectiveness frontier）分析中，pembrolizumab 位於邊界線之上，顯示 pembrolizumab 受到延伸優勢支配（extendedly dominated）。

決定性敏感度分析結果顯示，對 ICER 值影響較大的因子包括 ipilimumab, nivolumab 併用之平均治療劑數、pembrolizumab 之平均治療劑數、療效外推模型選擇、pembrolizumab 相較 ipilimumab, nivolumab 併用隨時間變化之 HR 等。機率性敏感度分析結果顯示，在願付閾值為 110 萬元/QALY gained 時（台灣 1 倍人均 GDP），ipilimumab, nivolumab 併用、pembrolizumab 和標靶藥物合併化療符合成本效益的機率分別為 76%、11%和 13%。情境敏感度分析結果顯示，當評估期間分別調整為 5 年、10 年及 20 年時，ipilimumab, nivolumab 併用相較於 pembrolizumab 的 ICER 值分別約為 245 萬元/QALY gained、105 萬元/QALY gained 及 62 萬元/QALY gained；ipilimumab, nivolumab 併用相較於標靶藥物合併化療的

ICER 值分別約為 345 萬元/QALY gained、144 萬元/QALY gained 及 85 萬元/QALY gained。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究報告，本報告評估結果如下：

(1) **模型架構與研究設計合宜**

建議者透過文獻回顧所設定之研究架構能適當反映疾病過程，架構清晰，且針對介入策略與比較策略之設定能反映我國臨床現況，符合本次之申請主張，本報告認為在模型架構與研究設計上應屬合宜。

(2) **模型中相對療效之參數設定存在不確定性**

療效參數之資料來源包括 CheckMate 8HW 樞紐試驗、自行執行之間接比較（非錨定 MAIC）、其他臨床試驗、NICE 評估報告，整體資料來源品質多屬良好。

報告中陳述因 ipilimumab, nivolumab 併用採用 CheckMate-8HW 試驗的疾病惡化時間（time to progression, TTP），而 pembrolizumab 僅有來自 KEYNOTE-177 試驗的疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS），兩者療效指標不同，後續之相對療效係透過非錨定配對調整間接比較（unanchored MAIC）估算。以 KEYNOT-177 試驗之彙總病人資料（aggregate data）的 PFS 和來自 CheckMate 8HW 試驗之個別病人資料（individual patient data）的 TTP 進行配對，產生重新加權的 CheckMate 8HW 數據，來估算 pembrolizumab 相較於 ipilimumab, nivolumab 併用的風險比。惟建議者未提供該間接比較之完整內容供驗證；且就方法學而言，非錨定 MAIC 可能破壞原始隨機分派的平衡性，致使間接比較結果存在一定程度之不確定性。

(3) **基礎分析中評估期間（40 年）設定可能造成效益結果之高估**

CheckMate 8HW 試驗之病人平均年齡為 64 歲，模型中設定評估期間為 40 年，應已超過該族群預期餘命，故本報告認為該設定可能使基礎分析之效益結果過於高估。

雖然建議者基礎分析評估期間設定可能過長，但其有針對評估期間，分別執行 5 年、10 年及 20 年之情境敏感度分析，本報告對此表示認同。敏感度分析結果顯示 ICER 值對評估時間長度具高度敏感，本報告認為可作為決策時之參考。

(4) **部分參數引用之正確性及合理性具有疑慮**

部分數據引用存在錯誤或不一致情形，例如皮下化學藥物注射之支付標準代碼有誤，相關代碼應為 37031B；另於後續治療之設定中，文中不同段落之陳述有發現數據不一致之情形，生命表之陳述亦同，以致無法確定建議者係引用台灣或英國之生命表作為背景死亡率。

再者，建議者未提供非錨定 MAIC 研究之完整細節，亦未提供 Excel 檔案供驗證，以至於本報告無法了解實際之參數設定及其品質。

(5) **部分參數是否能適切反應國情具不確定性**

建議者於成本參數之設定上，主要參考健保支付價、健保給付規定、醫療服務給付項目及支付標準、本土文獻資料，應能適度反映我國醫療費用之現況。但在療效參數部分，建議者雖陳述 CheckMate 8HW 試驗包含部分亞洲族群，但未針對種族特異性提供詳細說明，因此本報告認為模型中部分參數之設定是否能適切反映我國國情具不確定性。

整體而言，雖然對於建議者於間接比較所得之相對療效結果及部分參數引用正確性存有疑慮，但考量此份報告的研究設計與研究架構合宜，報告陳述邏輯清晰並有完整呈現分析結果，且針對重要參數進行敏感度分析及情境分析，經綜合評估後，本報告認為整體執行品質為品質應屬良好，資訊尚稱充分。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC（加拿大）	於 2025 年 10 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2025 年 7 月會議審議，並於 2025 年 9 月進行會議增修。
NICE（英國）	於 2025 年 5 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2026 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	建議者提供 1 篇與本案相關之經濟評估研究。

1. CDA-AMC（加拿大）[23]

加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canada's Drug Agency，CDA-AMC）於 2025 年 10 月公告給付建議，建議有條件收載 nivolumab, ipilimumab 併用，用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療。建議給付條件為：（1）病人未曾接受晚期疾病的全身性治療且不適合手術；（2）ipilimumab 至多給付 12 週，nivolumab 至多給付 2 年；（3）基線 ECOG 體能狀態≦1；（4）無活動性、已知或重大自體免疫疾病，或間質性肺病或肺炎病史；（5）若疾病惡化或出現不可接受毒性，應停止給付；（6）限由具轉移性大腸直腸癌治療經驗的醫師處方；（7）廠商需降價。

在經濟評估部分，CDA-AMC 的經濟模型顯示，若所有藥物均以公開牌價計算，相較於化療，nivolumab, ipilimumab 併用的 ICER 值為 30,522 加幣/QALY gained，而 pembrolizumab 的 ICER 值為 31,492 加幣/QALY gained，代表 pembrolizumab 受延伸優勢支配（extendedly dominated），在任何支付意願下，pembrolizumab 都不會被視為最佳選擇。在願付閾值（willingness to pay）設定為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，nivolumab, ipilimumab 併用被認為是具成本效益的第一線治療選項。

然而，CDA-AMC 亦指出多項不確定性來源。例如，nivolumab, ipilimumab 併用相較 pembrolizumab 之相對無惡化存活期（progression-free survival, PFS），係透過非錨定配對調整間接比較（unanchored MAIC）估算，該方法無法控制潛在的治療干擾因子；此外，模型中超過 89%的增額效益是在外推期間（即 42.05 個月後）獲得的。在缺乏直接對照證據，且間接比較的長期推估存在高度不確定性下，也增加了各比較治療 QALY 推估結果的不確定性，進而可能影響延伸主導關係之判定。再者，考量所有比較治療皆存在協議價格，CDA-AMC 認為仍需調降 nivolumab, ipilimumab 併用之價格以確保相較於 pembrolizumab 之成本效益。

2. PBAC（澳洲）[24] [25]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）對於 nivolumab, ipilimumab 併用於轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌第一線治療的收載建議，先後於 2025 年 7 月及 9 月召開會議，歷經由「不建議」至「延遲建議」，最終於「廣泛性收載策略」下獲得「建議收載」的過程。2025 年 7 月會議中，考量經濟評估模型與財務影響評估存在高度不確定性，故不建議收載 nivolumab, ipilimumab 併用於轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療；惟於 2025 年 9 月會議時，考量廠商提出新的風險分攤協議（risk share arrangement, RSA），提出大幅價格折扣並設定兩階段返還機制（即當支出超過第一階段上限後提供折扣，若超過第二階段上限，超額支出需返還高達 90%），最

終建議收載 nivolumab, ipilimumab 併用，用於「對免疫治療敏感的晚期或轉移性癌症」，此廣泛性收載範疇涵蓋了轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療。

在經濟評估部分，廠商最初提交一份由半馬可夫模型建構的成本效用分析，比較 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 的效益，療效及效用參數主要來自 CheckMate-8HW 試驗，而 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 之治療效果則來自廠商自行執行的非錨定配對調整間接比較（unanchored MAIC）。模型週期長度為 28 天，評估時間為 20 年，分為無惡化、惡化與死亡三個健康狀態。成本項目納入藥費（假設 pembrolizumab 具有 50%價格折扣）、給藥費、後續治療費、醫療資源利用費、不良事件處理費及生命末期照護費。成本效益分析結果顯示，相較於 pembrolizumab，nivolumab, ipilimumab 併用的 ICER 值約為 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained，其中約 84%的增額效益發生在試驗觀察期後的外推期間。敏感度分析顯示，ICER 值對評估時間長度高度敏感，若將評估時間縮短至 7.5 年，ICER 值將上升至 155,000 至 255,000 澳幣/QALY gained。

PBAC 指出，在缺乏總存活期（overall survival, OS）數據的情況下，設定 20 年的評估時間可能過於樂觀；此外，模型結構複雜缺乏透明度，且 nivolumab, ipilimumab 併用的中位無惡化存活期（progression-free survival, PFS）預測超過 10 年，遠高於試驗實際觀察之約 4.5 年趨勢。再者，採用非錨定 MAIC 方法可能破壞原始隨機分派之平衡性，使間接比較所得之療效結果存在不確定性。

3. NICE（英國）[26]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and CareExcellence, NICE）於 2025 年 5 月發佈相關評估報告，在廠商同意依據商業協議提供藥品的情況下，建議給付 nivolumab, ipilimumab 併用於未曾接受治療的無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人，最多給付 2 年。

在經濟評估部分，廠商提交一份以半馬可夫模型建構的成本效用分析，比較 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 及化療的效益。nivolumab, ipilimumab 併用與化療組的療效證據取自 CheckMate-8HW 試驗的疾病進展時間（time to progression, TTP），而 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 組的療效證據則來自分數多項式網絡統合分析（fractional polynomial network meta-analysis, FPNMA）。模型分為無惡化、惡化與死亡三個健康狀態，並假設無惡化存活期（progression-free survival, PFS）的效益也會反映在總存活期（overall survival, OS）。成本項目納入藥費、給藥費、腫瘤科門診費、影像追蹤費、不良事件處理費及安寧照護費。

對於廠商提交的經濟模型，委員會指出，由 FPNMA 所推導的 pembrolizumab

的 TTP，與 CheckMate-8HW 試驗中 nivolumab 單藥觀察到的 PFS 不一致，而委員會預期 pembrolizumab 和 nivolumab 的療效應相近。因此，委員會偏好以 Andre 風險比法（Andre hazard-ratio approach）來估計 pembrolizumab 的 TTP，以避免高估 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 之間的療效差異。此外，雖然短期內 nivolumab, ipilimumab 併用可能具有較佳療效，但委員會建議自模型第 8 年起，應假設 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 的相對療效趨於一致，並根據 NHS 真實世界數據調整二線治療比例及醫療資源使用成本。

委員會同時考量模型存在高度不確定性，以及部分未被模型完全捕捉的臨床效益（例如約三分之一的病人在治療後腫瘤縮小，進而可接受潛在的治癒性手術），判定可接受的願付閾值約為 25,000 英鎊/QALY gained。在納入所有委員會偏好的修正後（如採用 Andre 風險比法、以 nivolumab 單藥的 TTP 作為 pembrolizumab TTP 的替代指標、自第 8 年起假設療效相等、以 NHS 真實世界數據調整後續治療比例與資源利用成本等），即便 CheckMate-8HW 試驗的 OS 數據尚不成熟且存在不確定性，委員會仍判定 nivolumab, ipilimumab 併用相較於化療或 pembrolizumab 的 ICER 值低於 25,000 英鎊/QALY gained，具備成本效益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[27]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2026 年 1 月公告給付決定，建議僅在 NHS Scotland 病人可近性方案（patient access scheme, PAS）提供的成本效益結果或與 PAS/支付價相同或更低的條件下，建議收載 nivolumab, ipilimumab 併用，用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人的第一線治療。

在經濟評估部分，廠商提交一份以半馬可夫模型所建構的成本效用分析，比較 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 或化療的效益，療效及效用參數主要來自 CheckMate-8HW 試驗，而 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 之治療效果則來自廠商自行執行之間接比較。模型週期長度為 1 週，評估時間為 40 年，主要分為無惡化、惡化與死亡三個健康狀態；另針對接受手術之病人，額外納入術後無惡化及術後惡化兩個健康狀態。成本項目則包含藥費、給藥費、不良事件處理費、疾病監測費、術後疾病監測費及安寧照護費。

SMC 主要疑慮在於 nivolumab, ipilimumab 併用與 pembrolizumab 為關鍵比較組，但雙方僅有間接比較且數據存在限制。例如，nivolumab, ipilimumab 併用組採用 CheckMate-8HW 試驗的疾病惡化時間（time to progression, TTP），但 pembrolizumab 僅有來自 KEYNOTE-177 試驗的疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS），需先將 PFS 轉換為 TTP；此外，CheckMate-8HW 試驗的存

活數據尚未成熟，導致病人發生惡化後的存活期證據有限，增加結果不確定性。然而，廠商提交了 PAS，在 PAS 下，nivolumab 和 ipilimumab 的牌價均提供折扣；同時，pembrolizumab 亦已有現行 PAS 折扣，在考慮所有可得證據後，SMC 最終接受 nivolumab, ipilimumab 併用用於 NHS Scotland。

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	納入條件：無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌 排除條件：未設限
Intervention	ipilimumab, nivolumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-benefit analysis、cost-minimization analysis、cost-consequence analysis 及 cost study

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2026 年 4 月 7 日止，以「ipilimumab」、「nivolumab」、「colorectal cancer」、「MSI-H」、「dMMR」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

本報告經排除研討會摘要後，共查獲 2 篇與 ipilimumab, nivolumab 用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌第一線治療的成本效益研究，整理如下。

Yang 等人於 2025 年發表一篇以馬可夫及決策樹模型所建構的成本效用分析

研究[32]，目標族群為晚期（advanced）MSI-H/dMMR 大腸直腸癌第一線治療病人。模型將病人健康狀態分為無惡化、疾病惡化、及死亡三個階段。介入策略為 ipilimumab, nivolumab 併用，每三周一次，併用施打四次劑量後，每四周單用 nivolumab，最多使用 2 年；比較策略為 pembrolizumab、化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）±bevacizumab/cetuximab。評估觀點為美國付費者（payer）觀點，模型週期長度為 12 週，評估時間為 30 年，並對成本及效果進行 3%的折現。療效參數取自 KEYNOTE-177 試驗及 CheckMate-8HW 試驗，效用參數則取自 KEYNOTE-177 試驗及 CheckMate-8HW 試驗的 EQ-5D-3L 數值。成本參數主要考量藥費、注射費、追蹤費、嚴重不良事件處理費、最佳支持治療（best supportive care, BSC）費。研究結果顯示相較於 pembrolizumab、化療±bevacizumab/cetuximab，ipilimumab, nivolumab 併用之 ICER 值分別為 27,524 美元/QALY gained 及 13,670 美元/QALY gained，在願付閾值設定為 100,000 美元/QALY gained 的情況下，ipilimumab, nivolumab 併用於晚期 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌的第一線治療具成本效益。

Chu 等人於 2019 年發表一篇以馬可夫模型所建構的成本效用分析研究[33]，目標族群為轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌病人。針對第一線治療病人，模型將病人健康狀態分為接受第一線治療且疾病穩定、接受第一線治療且有持續反應（durable response）、接受第二線以上治療、及死亡四個階段。介入策略為 ipilimumab, nivolumab 併用，比較策略為 nivolumab 單用、mFOLFOX 合併 cetuximab。評估觀點為第三方付費者（payer）觀點，模型週期長度為 1 週，評估時間為終身，並對成本及效果進行 3%的折現。療效參數取自 CheckMate-142 試驗及 CALGB/SWOG 80405 試驗，效用參數則取自相關文獻。成本參數主要考量藥費、不良事件處理費、後續治療費用。研究結果顯示相較於 mFOLFOX 合併 cetuximab，nivolumab 單用、ipilimumab, nivolumab 併用之 ICER 值分別為 150,700 美元/QALY gained 及 158,700 美元/QALY gained，在願付閾值設定為 100,000 美元/QALY gained 的情況下，不論是單一或雙重免疫療法，在第一線治療中皆不具成本效益。然而，情境分析顯示，若將 nivolumab 的維持治療限制在兩年內，mFOLFOX 合併 cetuximab 的成本最高但效果最差，被強烈主導（strongly dominated）；相較於 nivolumab 單用，ipilimumab, nivolumab 併用之 ICER 值為 6,800 美元/QALY gained，具成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇與本案相關之經濟評估研究，即為本報告前述所摘述之 Chu 等人之研究。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2023 年癌症登記年報[3],結腸、直腸及肛門惡性腫瘤之個案數為 19,074 人，約占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.82%，而當年度死亡個案數為 6,791 人，占全部惡性腫瘤死亡人數的 12.78%；另依據 2024 年度全民健康保險醫療統計年報[34]，結腸惡性腫瘤、直腸乙狀結腸連接處、直腸、肛門及肛管惡性腫瘤之就醫人數（門、住診合計，含急診）為 121,624 人，醫療費用則約為 97.9 億點。本土相關文獻指出，約有 40%至 60%的大腸直腸癌病人為轉移性疾病[35]，另於大腸直腸癌病人中，有文獻統計約 6.4%屬 MSI-H[36]，亦有文獻指出約 7.4%屬 dMMR[37]。

(二)　財務影響

建議者推估

依建議者提供之財務影響資料，若擴增 Yervoy®（ipilimumab，下稱本品）合併 nivolumab（下稱本治療組合），用於無法切除或轉移性高微衛星不穩定性（microsatellite instability-high, MSI-H）或錯誤配對修復缺陷（mismatch repair-deficient, dMMR）大腸直腸癌（colorectal cancer, CRC）成人病人第一線治療，預估未來五年（2027 至 2031 年）本治療組合使用人數約為第一年 234 人至第五年 505 人（當年度新用加續用本治療組合病人數），本治療組合年度藥費約為第一年 5.59 億元至第五年 10.52 億元（其中本品年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 1.94 億元）。建議者預期本治療組合的擴增給付可取代 pembrolizumab，以及標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）之部分市場，故在扣除被取代年度藥費後之藥費財務影響約為第一年增加 1.89 億元至第五年增加 5.02 億元。建議者之計算過程說明如後：

1.　臨床地位

建議者預期本治療組合擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人的第一線治療，將取代單用 pembrolizumab 及標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）之部分市場。

2.　目標族群推估

建議者先依 2019 年至 2023 年癌症登記報告之每年結腸癌與直腸癌之新發

人數加總，以複合成長率 2.26%，推估未來五年新診斷為大腸直腸癌人數；其後，再依 2023 年癌登年報中各期別分布比例，推算各期別新發人數，其中未來五年新診斷第 IV 期病人數共 4,011 人至 4,387 人。另參考文獻，假設每年新診斷為第 I、II、III 期病人，約 10%會於次年惡化為第 IV 期，據此推估未來五年復發為轉移性大腸直腸癌共 1,130 人至 1,236 人。綜上，未來五年新診斷第 IV 期及復發為轉移性大腸直腸癌合計共 5,141 人至 5,623 人。

建議者參考既往 HTA 報告設定無法切除或轉移性大腸直腸癌中 MSI-H/dMMR 比例約 9%、符合 ECOG 分數 0~1 比例及心肺肝腎功能條件比例各為 90%及 70%，最終，推算未來五年（2027 至 2031 年）符合本治療組合建議擴增給付條件之無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌病人為第一年 292 人至第五年 319 人。

3. 本治療組合使用人數推估

建議者預期本治療組合擴增給付後，於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療之市占率每年均為 80%，推估未來五年本治療組合新增使用人數為第一年 234 人至第五年 255 人；若同時考量當年新用加續用本治療組合病人數，則未來五年本治療組合使用人數為第一年 234 人至第五年 505 人。

4. 本治療組合年度藥費推估

建議者參考已發表文獻設定每人 62.02 公斤、體表面積 1.67m^2，以本治療組合療程劑量（本品 1 mg/kg 與 nivolumab 240 mg，每 3 週一次，共 4 次；之後，nivolumab 480 mg，每 4 週一次）及健保支付價，以每月 28 天換算，並依 CheckMate-8HW 試驗計畫書設計（每人最長使用 24 個月），設定每人使用時間為 24 個月，計算本治療組合每人之總療程藥費約 416 萬元（本品約 76 萬元、nivolumab 約 340 萬元），據此預估本治療組合擴增給付後之年度藥費約為第一年 5.59 億元至第五年 10.52 億元（其中本品年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 1.94 億元）。

5. 被取代年度藥費推估

建議者認為 pembrolizumab 為原情境下之主要治療藥品，市占率為 90%；其餘 10%則為標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）。當本治療組合擴增給付後，將主要取代 pembrolizumab，新情境之市占率本治療組合為 80%，pembrolizumab 降為 10%、而標靶藥物合併化療仍維持 10%。

在藥費估算上，建議者設定每人 63 公斤、體表面積 1.67m^2，依各藥品仿單

劑量及現行藥品給付規定,化療合併三種標靶藥物之給付療程數以36週為上限,設定每人皆使用 9 個月，參考既往 HTA 報告計算每人總療程加權藥費約 69 萬元；而 pembrolizumab（200 mg，每 3 周一次）則依 KEYNOTE-177 試驗之 PFS 中位數，設定每人治療 16.5 個月，計算每人總療程藥費約 217 萬元。綜上，推估本治療組合擴增給付後，未來五年被取代年度藥費約為第一年 3.69 億元至第五年 5.51 億元。

6. 財務影響

綜上所述,以本治療組合年度藥費扣除被取代年度藥費後即為藥費財務影響,建議者預估本治療組合擴增給付後,未來五年藥費財務影響約為第一年增加 1.89 億元至第五年增加 5.02 億元。

查驗中心推估

1. 臨床地位

經檢視國內藥品給付現況，現行無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人的第一線治療,可使用 pembrolizumab,或化療(FOLFIRI 或 FOLFOX)合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab)。本報告認為，建議者設定本治療組合將取代 pembrolizumab，或化療（FOLFIRI 或 FOLFOX）合併標靶藥物（bevacizumab、cetuximab 或 panitumumab）為合理。

2. 目標族群推估

本報告認同建議者設定，以新診斷第 IV 期及復發為轉移性大腸直腸癌病人為基礎推估目標族群。經檢視建議者之財務影響分析架構，並就相關參數諮詢臨床專家，認為建議者設定大致可接受，因此本報告沿用建議者之推算邏輯，推估未來五年新診斷第 IV 期及復發為轉移性大腸直腸癌合計共 5,141 人至 5,623 人，經考量 MSI-H/dMMR 比例、ECOG 分數 0~1 比例及心肺肝腎功能條件比例，推算未來五年（2027 至 2031 年）符合本治療組合建議擴增給付條件之無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌病人為第一年 292 人至第五年 319 人。

3. 本治療組合使用人數推估

建議者假設本治療組合擴增給付後，將主要取代 pembrolizumab，取代後之本治療組合市占率為每年 80%，本報告經諮詢臨床專家，認同本治療組合主要取代同為免疫治療的 pembrolizumab 之設定；另考量雙免疫治療於臨床試驗中觀察到較佳療效，本治療組合將大幅取代 pembrolizumab 之市占率設定，尚屬合理。本報告沿用建議者設定，假設未來五年本治療組合市占率每年均為 80%，推估未

來五年本治療組合年度新增使用人數為第一年 234 人至第五年 255 人;若同時考量當年新用加續用本治療組合病人數,則未來五年本治療組合使用人數為第一年 234 人至第五年 505 人。

4. 本治療組合年度藥費推估

經檢視建議者之計算邏輯,因本治療組合包含每 3 週施打一次與每 4 週施打一次,建議者係先換算為每日藥費,再以每月 28 天推算每月藥費,並結合使用月份數推算總療程藥費,可能造成每月藥費之低估,故本報告調整以每月 30 天估算,每人使用時間為 24 個月。

以截至 2026 年 4 月 16 日止查詢之本品最新健保支付價,計算本治療組合每人總療程藥費約 436 萬元(本品約 70 萬元、nivolumab 約 365 萬元),經結合本報告所推估之本治療組合使用人數,預估本治療組合擴增給付後之年度藥費約為第一年 5.75 億元至第五年 11.02 億元(其中本品年度藥費約為第一年 1.65 億元至第五年 1.80 億元)。

5. 被取代年度藥費推估

本報告經分析健保資料庫,考量 pembrolizumab 用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌第一線治療甫於 2025 年 6 月納入給付,健保資料庫觀察到 pembrolizumab 用於大腸直腸癌之每月申報人數尚處顯著爬升階段,顯示 pembrolizumab 應具有一定比例之市占,與建議者於原情境中之設定相符。因此,於新舊情境之各取代藥品市占率設定,本報告均沿用建議之假設。本報告以每月 30 天計算藥費,其餘相關參數均沿用建議者設定,以截至 2026 年 4 月 16 日止查詢之各取代藥品最新健保支付價,計算每人化療合併三種標靶藥物之總療程加權藥費約 63 萬元,每人 pembrolizumab 總療程藥費約 233 萬元,據此推估本治療組合擴增給付後,未來五年被取代年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 5.90 億元。

6. 財務影響

以本治療組合年度藥費扣除被取代年度藥費後即為藥費財務影響,本報告預估本治療組合擴增給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌第一線治療後,未來五年藥費財務影響約為第一年增加 1.79 億元至第五年增加 5.12 億元。

八、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者針對「未曾治療之 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌成人病人」，提出一份本土藥物經濟研究，評估 ipilimumab, nivolumab 併用相較於 pembrolizumab 與標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI）的成本效益。基礎分析結果顯示，ipilimumab, nivolumab 併用相較於 pembrolizumab 的 ICER 值約為 62 萬元/QALY gained；ipilimumab, nivolumab 併用相較於標靶藥物合併化療的 ICER 值約為 84 萬元/QALY gained。機率性敏感度分析結果顯示，在願付閾值為 110 萬元/QALY gained 時，ipilimumab, nivolumab 併用、pembrolizumab 和標靶藥物合併化療符合成本效益的機率分別為 76%、11%和 13%。
2. 本報告認為建議者本次提交之藥物經濟學研究之研究設計大致合宜，研究架構完整，參數收集方面，資料來源品質多屬良好。雖然本報告對於建議者於間接比較所得之療效結果及部分參數引用正確性存有疑慮，經綜合評估後，整體執行品質為品質良好，資訊尚稱充分。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2025 年 10 月公告，經 CDA-AMC 調整成本效用分析之參數後，推估 nivolumab, ipilimumab 併用相較於化療之 ICER 值為 30,522 加幣/QALY gained，而 pembrolizumab 相較於化療的 ICER 值為 31,492 加幣/QALY gained，顯示 pembrolizumab 受延伸優勢支配(extendedly dominated)。在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，nivolumab, ipilimumab 併用為具成本效益的第一線治療選項。考量所有比較藥品皆存在協議價格，廠商需調降 nivolumab, ipilimumab 併用之價格，以確保其相較於 pembrolizumab 之成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 2025 年 7 月及 9 月召開會議，經 PBAC 調整成本效用分析之參數後，推估 nivolumab, ipilimumab 併用相較於 pembrolizumab 之 ICER 值介於 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained，雖然經濟評估模型與財務影響評估存在高度不確定性，考量廠商提出大幅價格折扣並設定兩階段返還機制之風險分攤協議，最終建議收載 nivolumab, ipilimumab 併用治療。
3. 英國 NICE 於 2025 年 5 月公告，NICE 評估 nivolumab, ipilimumab 併用相較於化療或 pembrolizumab 的 ICER 值均低於 25,000 英鎊/QALY gained，落於 NHS 資源可接受使用範圍內，具有成本效益，且認為 nivolumab, ipilimumab

併用可使約三分之一的病人在治療後腫瘤縮小，進而有機會接受潛在的治癒性手術，在廠商同意提供商業協議的情況下，建議收載。

(三) 財務影響

1. 建議者預估本品, nivolumab 併用（本治療組合）於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療後，將取代 pembrolizumab 以及標靶藥物（cetuximab、panitumumab 或 bevacizumab）合併化療（FOLFOX 或 FOLFIRI），推估未來五年（2027 年至 2031 年）本治療組合各年度使用人數約第一年 234 人至第五年 505 人；本治療組合年度藥費約第一年 5.59 億元至第五年 10.52 億元（其中本品年度藥費約第一年 1.78 億元至第五年 1.94 億元）；藥費財務影響第一年約增加 1.89 億元至第五年增加 5.02 億元。
2. 本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，經檢視建議者提供資料，認為建議者所援引之各項參數尚可接受，惟在本治療組合及取代藥品之藥費估算上，建議者係先將不同給藥週期之單一療程換算為每日藥費，再以每月 28 天推算每月藥費，並結合健保給付規定或臨床試驗之用藥時間推算總療程藥費，惟該作法可能因每月藥費之低估，進而導致低估總療程藥費。
3. 本報告經調整以每月 30 天，並以各藥品最新健保支付價估算藥費後，重新推估未來五年(2027 年至 2031 年)本治療組合各年度使用人數約第一年 234 人至第五年 505 人；本治療組合年度藥費約第一年 5.75 億元至第五年 11.02 億元（其中本品年度藥費約第一年 1.65 億元至第五年 1.80 億元）；藥費財務影響第一年約增加 1.79 億元至第五年增加 5.12 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2026 年 7 月份藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議放寬本品給付用於無法切除或轉移性 MSI-H/dMMR 大腸直腸癌成人病人第一線治療，並納入暫時性支付。本報告依本品現行支付價及併用藥品 Opdivo® （nivolumab 120mg/vial）之初核支付價更新財務影響評估，推估未來五年（2027 至 2031 年）本治療組合藥費財務影響約為第一年 1.37 億元至第五年 4.16 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
本治療組合使用人數	234 人至 505 人
本治療組合年度藥費	5.32 億元至 10.06 億元
ipilimumab 年度藥費	1.65 億元至 1.80 億元
藥費財務影響	1.37 億元至 4.16 億元

參考資料

1. Colorectal cancer. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer. Published 2026. Accessed March 4, 2026.
2. 十大癌症發生率(86-112). 衛生福利部國民健康署. https://www.gender.ey.gov.tw/gecdb/Stat_Statistics_DetailData.aspx?sn=nLF9GdMD%2B%2Bv41SsobdVgKw%3D%3D&d=x6hHAJy%2F6kd5%2FI2WaRjP4Q%3D%3D. Published 2026. Accessed March 4, 2026.
3. 中華民國 112 年癌症登記報告 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/GetFile.ashx?lang=c&type=1&sid=19b0fbcde39a4e4da6252552cafe6176. Published 2025. Accessed March 4, 2026.
4. 大腸直腸癌 Colorectal Cancer. 衛生福利部臺北醫院癌症中心. https://www.tph.mohw.gov.tw/?aid=801&pid=37&page_name=detail&iid=1247. Published 2024. Accessed March 5, 2026.
5. 林鵬展醫師、陳立宗醫師. 大腸直腸癌(Colorectal Cancer). 財團法人台灣癌症基金會 https://www.canceraway.org.tw/page.php?IDno=2212. Accessed March 5, 2026.
6. Colorectal Cancer Symptoms. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. https://www.mdanderson.org/cancer-types/colorectal-cancer/colorectal-cancer-symptoms.html. Accessed March 5, 2026.
7. 消化系惡性腫瘤-結腸直腸癌. 馬偕醫院 胃腸肝膽科. https://www.mmh.org.tw/gi/index4_7_3h.html. Accessed March 5, 2026.
8. MSI 分子基因檢查. 臺北醫學大學臺北癌症中心. https://www.wanfang.gov.tw/Files/dept_files/J100/DM.pdf. Accessed March 5, 2026.
9. Reyes GX, Schmidt TT, Kolodner RD, Hombauer H. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair. *Chromosoma* 2015; 124(4): 443–462.
10. Gallon R, McCormick L, Saetta A, et al. EMQN best practice guidelines for analysis and reporting of microsatellite instability in solid tumours. *Eur J Hum Genet* 2026; 34(1): 134–146.
11. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang F. Expending Role of Microsatellite Instability in Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancers. *J Gastrointest Cancer* 2017; 48(4): 305–313.
12. 鄧豪偉 傅. 微衛星不穩定在大腸直腸癌的臨床重要性. 臺北榮民總醫院精準醫學暨基因體中心. https://wd.vghtpe.gov.tw/cpmg/Fpage.action?muid=18450&fid=16627.

Published 2023. Accessed March 5, 2026.

13. Xiang X, Ma X, Ying L, Zou H. Enhanced Commendable Sensitivity and Specificity for MSI in Colorectal Cancer by a New PCR-HRM Based 8-Loci MSI Assay. *J Clin Lab Anal* 2024; 38(15-16): e25085.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guildelines)-Rectal Cancer-Version 4.2025. National Comprehnsive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Published 2025. Accessed March 5, 2026.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guildelines)-Colon Cancer-Version 4.2025. National Comprehnsive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published 2025. Accessed March 5, 2026.
16. ESMO Living Guideline Metastatic Colorectal Cancer. European Society for Medical Oncology https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer/diagnosis-pathology-and-molecular-biology. Published 2025. Accessed March 5, 2026.
17. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2023; 8(3): 101558.
18. Chen HH, Ke TW, Huang CW, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons Consensus on mCRC Treatment. *Front Oncol* 2021; 11: 764912.
19. 益伏注射劑 5 毫克/毫升 仿單. 衛生福利部食品藥物管理署 藥品仿單查詢平台. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000958%E8%99%9F. Accessed March 10, 2026.
20. Norewgian Institute of Public Health. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2026. Accessed March 10, 2026.
21. 西藥.醫療器材許可證相關查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch. Accessed March 11, 2026.
22. 最新版藥品給付規定內容. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html. Published 2026. Accessed March 11, 2026.
23. CADTH Reimbursement Recommendation - Nivolumab Plus ipilimumab(Opdivo Plus Yervoy). Canada's Drug Agency.

https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0396-Opdivo_Yervoy_FINAL_Recommendation.pdf. Published 2025. Accessed March 13, 2026.

24. Public Summary Document - July 2025 PBAC Meeting Opdivo® Yervoy® (colorectal cancer). Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/nivolumab-plus-ipilimumab-crc-psd-july-2025.pdf. Published 2025. Accessed March 13, 2026.
25. Public Summary Document - July 2025 PBAC Meeting Opdivo® Yervoy® (metastatic cancer). Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/files/nivolumab-plus-ipilimumab-psd-july-2025.pdf. Published 2025. Accessed March 13, 2026.
26. Nivolumab plus ipilimumab for untreated unresectable or metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1065. Published 2025. Accessed March 13, 2026.
27. Nivolumab concentrate for solution for infusion (Opdivo®). Scottish Medicines Consortium. https://scottishmedicines.org.uk/media/9660/nivolumab-opdivo-final-dec-2025-for-website.pdf. Published 2026. Accessed March 13, 2026.
28. Andre T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 405(10476): 383–395.
29. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391(21): 2014–2026.
30. Chen K, Chen W, Yue R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of first- and second-line immunotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Immunol* 2024; 15: 1439624.
31. Nasca V, Tine G, Taieb J, et al. First-line PD-1 +/- CTLA-4 blockade in patients with deficient mismatch repair and/or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2025; 30(9): oyaf255.
32. Yang P, Pei Z, Zhou Y, Pei H. The cost-effectiveness analysis of immune

checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient advanced colorectal cancer. *Sci Rep* 2025; 15(1): 44590.

33. Chu JN, Choi J, Ostvar S, et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2019; 125(2): 278–289.
34. 113 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處. https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113-xCat-y113.html. Accessed April 8, 2026.
35. Lin CC, Chen TH, Wu YC, et al. Taiwan Society of Colon and Rectal Surgeons (TSCRS) Consensus for Cytoreduction Selection in Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(3): 1762–1776.
36. Lin CH, Lin JK, Chang SC, et al. Molecular profile and copy number analysis of sporadic colorectal cancer in Taiwan. *J Biomed Sci* 2011; 18(1): 36.
37. Lee C-T, Chow N-H, Chen Y-L, et al. Clinicopathological features of mismatch repair protein expression patterns in colorectal cancer. *Pathology - Research and Practice* 2021; 217: 153288.

附錄

附錄一、NCCN 大腸直腸癌治療指引：晚期或轉移性大腸直腸癌病人全身性治療建議

<table>
<tr><th colspan="2">pMMR/MSS(或 dMMR/MSI-H 突變不適合免疫檢查點抑制劑療法或因使用免疫檢查點抑制劑療法而惡化)</th></tr>
<tr><th colspan="2">第一線治療</th></tr>
<tr><th>適合積極治療之建議</th><th>不適合積極治療之建議</th></tr>
<tr><td>• FOLFOX±bevacizumab
• CAPEOX±bevacizumab
• FOLFIRI±bevacizumab
• FOLFIRINOX±bevacizumab

• KRAS/NRAS/BRAF 原生型且腫瘤位於左側:
➢ FOLFOX+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ CAPEOX+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ FOLFIRI+(cetuximab 或 panitumumab)

• BRAF V600E 突變陽性:
➢ Encorafenib+(cetuximab 或 panitumumab)+FOLFOX

• 若疾病惡化:
➢ 參照附錄二</td><td>• 5-FU±leucovorin±bevacizumab
• Capecitabine±bevacizumab

• KRAS/NRAS/BRAF 原生型且腫瘤位於左側:
➢ Cetuximab 或 panitumumab (Catergory 2B)

• HER2 擴增且 RAS 及 BRAF 原生型
➢ Trastuzumab+[pertuzumab 或 lapatinib 或 tucatinib]

• 若疾病惡化但功能狀態改善:
➢ 考慮左欄積極治療建議
➢ 若先前有使用 fluoropyrimidine，參照附錄二

• 若疾病惡化且功能狀態未改善:
➢ 最佳支持照護療法</td></tr>
<tr><td colspan="2">未標示者皆為 category 2A</td></tr>
</table>

附錄二、NCCN 大腸直腸癌治療指引：第二線及後線全身性治療建議

<table>
<tr><th colspan="3">pMMR/MSS(或 dMMR/MSI-H 突變不適合免疫檢查點抑制劑療法或因使用免疫檢查點抑制劑療法而惡化)</th></tr>
<tr><th colspan="3">第二線以及後線治療選項(若前線未曾使用)</th></tr>
<tr><th>前線含 oxaliplatin 無 irinotecan</th><th>前線含 oxaliplatin 及 irinotecan</th><th>生物標記為導向之治療</th></tr>
<tr><td>• FOLFIRI 或 irinotecan
• FOLFIRI+(bevacizumab[首選]或 ziv-aflibercept 或 ramucirumab)
• Irinotecan+(bevacizumab[首選]或 ziv-aflibercept 或 ramucirumab)

• KRAS/NRAS/BRAF 原生型：
➢ FOLFIRI+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ (Cetuximab 或 panitumumab)±irinotecan

• 生物標記治療(詳最右欄)</td><td>• KRAS/NRAS/BRAF 原生型：
➢ (Cetuximab 或 panitumumab)±irinotecan

• 生物標記治療(詳右欄)

• 已用所有療法仍惡化：
➢ Fruquintinib
➢ Regorafenib
➢ Trifluridine+tipiracil± bevacizumab(首選含 bevacizumab 組合)

•最佳支持照護療法</td><td rowspan="3">• BRAF V600E 突變陽性
➢ Encorafenib+ (cetuximab 或 panitumumab)
➢ (Encorafenib +[cetuximab 或 panitumumab]+FOLFOX（Catergory 2B）

• HER2 擴增且 RAS 及 BRAF 原生型
➢ (Trastuzumab+[pertuzumab 或 lapatinib 或 tucatinib])

• HER2 擴增(IHC 3+)
➢ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

• KRAS G12C 突變陽性
➢ (Sotorasib 或 adagrasib)+(cetuximab 或 panitumumab)

• NTRK 基因融合陽性
➢ Entrectinib
➢ Larotrectinib
➢ Repotrectinib

• RET 基因融合陽性
➢Selpercatinib</td></tr>
<tr><th>前線含 irinotecan 無 oxaliplatin</th><th>前線無 oxaliplatin 及 irinotecan</th></tr>
<tr><td>• FOLFOX 或 CAPEOX
• FOLFOX+bevacizumab
• CAPEOX+bevacizumab

• KRAS/NRAS/BRAF 原生型：
➢ FOLFOX+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ CAPEOX+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ (Cetuximab 或 panitumumab)±irinotecan

• 生物標記治療(詳最右欄)</td><td>• FOLFOX 或 CAPEOX
• (FOLFOX 或 CAPEOX)+bevacizumab
• FOLFIRI 或 irinotecan
• (FOLFIRI 或 irinotecan)+(bevacizumab[首選]或 zivaflibercept 或 ramucirumab)
• Irinotecan+oxaliplatin± bevacizumab
• FOLFIRINOX±bevacizumab

• KRAS/NRAS/BRAF 原生型：
➢ FOLFIRI+(cetuximab 或 panitumumab)
➢ (Cetuximab 或 panitumumab)±irinotecan

• 生物標記治療(詳右欄)</td></tr>
<tr><td colspan="3">未標示者皆為 category 2A</td></tr>
</table>

附錄三、轉移性大腸直腸癌相關藥品之健保給付規定（第 9 節抗癌瘤藥物）

9.10.Oxaliplatin：(需符合藥品許可證登載之適應症)(89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1、109/12/1、110/5/1、110/6/1、110/7/1、111/11/1、113/4/1、113/6/1、115/2/1)

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。(91/10/1)
   (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。(98/2/1)

2-4. (略)

9.11.Uracil-Tegafur：(如 Ufur)(100/1/1)

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用(89/10/1、97/12/1)。

2-3. (略)

4. 直腸癌、結腸癌第Ⅱ、Ⅲ期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年(94/10/1、97/12/1)

5. (略)

9.12.1.Irinotecan(如 Campto injection):(需符合藥品許可證登載之適應症)(90/10/1、93/8/1、110/5/1、110/7/1、110/8/1、112/2/1)

1. 限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物:
   (1) 與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。
   (2) 單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

2. (略)

9.17.Capecitabine(如 Xeloda):(88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1、110/2/1、113/4/1、113/6/1、115/2/1)

1-2. (略)

3. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。(92/6/1)

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。(96/9/1)

5-6. (略)

9.27.Cetuximab(如 Erbitux):(96/3/1、98/7/1、98/8/1、99/10/1、101/12/1、104/11/1、106/1/1、106/4/1、107/6/1、110/6/1、111/2/1、112/12/1、113/6/1、115/2/1)

1. 直腸結腸癌治療部分：
   (1) 與 FOLFIRI（Folinic acid/ 5-fluorouracil/irinotecan）或 FOLFOX（Folinic acid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin）合併使用於治療 RAS 原生型(wild-type)

之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(101/12/1、104/11/1、106/1/1、110/6/1、113/6/1、115/2/1)

I. 本藥品須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

II. Cetuximab 與 panitumumab 二者僅能擇一使用。(101/12/1、106/1/1、107/6/1、115/2/1)

III. 本藥品不得與 bevacizumab 併用。

IV. 經手術完全切除(R0 切除)且查無轉移病灶者不得申請給付。(115/2/1)

(2) 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病人，且於 115 年 1 月 31 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1、115/2/1)

I. 本藥品須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

II. 使用總療程 18 週為上限。

2-3. (略)

9.37. Bevacizumab(如 Avastin)：(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1、113/6/1、113/9/1、114/3/1、114/6/1、114/8/1、114/10/1)

1. 轉移性大腸或直腸癌：

(1) Bevacizumab 與 FOLFIRI（ Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan ） 或 FOLFOX(Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin)或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。(108/3/1)

I. 使用總療程以 36 週為上限(106/4/1)。

II. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。(106/4/1)

III. 本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。(108/3/1、113/3/1)

(2) Bevacizumab(除 Zirabev 及 Abevmy 以外) 與含有 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin 的化學療法合併使用，作為先前接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學療法併用 cetuximab 或 panitumumab 無效且未曾接受過 bevacizumab 治療，RAS 基因沒有突變

的轉移性大腸或直腸癌病人的第二線治療。(114/3/1)

I. 需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30104B 規定之認證實驗室檢驗之 All-RAS 基因突變分析檢測報告。

II. 使用總療程以 24 週為上限。

III. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：RECIST criteria）證實無惡化，才可繼續使用。

IV. 使用劑量：限 5mg/kg，每兩週一次。

2-7. (略)

9.53.Panitumumab（如 Vectibix）：(105/4/1、107/6/1、110/6/1、113/6/1、115/2/1)

1. 與 FOLFOX（folinicacid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin）或 FOLFIRI（folinic acid/ 5-fluorouracil/irinotecan）合併使用於治療 RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌病人之第一線治療。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(98/8/1、110/6/1、113/6/1、115/2/1)

(1) 本藥品須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 18 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

(2) Panitumumab 與 cetuximab 二者僅能擇一使用。 (107/6/1、115/2/1)

(3) 本藥品不得與 bevacizumab 併用。(107/6/1)

(4) 經手術完全切除(R0 切除)且查無轉移病灶者不得申請給付。(115/2/1)

2. 治療已接受過含 5 fluorouracil 、 irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、RAS 原生型(wild-type)的轉移性直腸結腸癌的病人。需檢附 All-RAS 基因突變分析檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(115/2/1)

(1) 病人先前未曾接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)藥品治療。

(2) 本藥品須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。

(3) 使用總療程以 18 週為上限。

9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab；durvalumab；tremelimumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1、114/1/1、114/2/1、114/6/1、114/8/1、114/10/1、115/2/1)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1-10). (略)

(11) 大腸直腸癌：限 pembrolizumab 做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSIH)或錯誤配對修復功能不足性(dMMR)大腸直腸癌(CRC)之成年病人第一線治療。(114/6/1)

2. (略)

3. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好(ECOG≦1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

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

II. GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌以及膽道癌病人可免除此條件)(114/2/1)

III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1、115/2/1)

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥： 單獨使用 pembrolizumab 須符合 eGFR>30mL/min/1.73m2 且<60mL/min/1.73m2；nivolumab 併用化療須符合 eGFR≥60mL/min/1.73m2。

ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m2。

iii. 泌尿道上皮癌維持治療（112/10/1）：eGFR>30mL/min/1.73m2。

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

(3) (略)

給付範圍	事審代碼	Pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	P001	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌罹固治療	P015	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	PD-L1≧1%
鱗狀、非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(單用)	P013	TPS≧50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC≧50%或IC≧10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用)	P013	不需檢附報告	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	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥	P011	TPS≧50%	TPS≧50%	TC≧50%或	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非鱗狀非小細胞肺癌第三線用藥	P012	TPS≧50%	TPS≧50%	IC≧10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第一線用	P014	TPS 1~49%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

給付範圍	事審代碼	Pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
藥（併用化療）						
小細胞肺癌(併用化療)	P021	本藥品尚未給付於此適應症	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	不需檢附報告
典型何杰金氏淋巴瘤	P031	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌維持療法	P043	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	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
泌尿道上皮癌第一線用藥(單用)	P042	CPS≧10	本藥品尚未給付於此適應症	IC≧5%(113 年 8 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥(併用化療)	P044	本藥品尚未給付於此適應症	TC≥1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	P041	CPS≧10	TC≧5%	IC≧5%(113 年 8 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃腺癌(109 年 4 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	P051	CPS≧1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥(併用化療)	P052	本藥品尚未給付於此適應症	CPS≧5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	P061	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	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌(109 年 4 月 1 日前審核同意符合續用)	P071	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告(109 年 4 月 1 日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥（併用）	P072	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告（併用 bevacizumab）	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告(併用 tremelimumab)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	P082	CPS≧20	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

給付範圍	事審代碼	Pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	P081	TPS≧50%	TC≧10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
默克細胞癌	P091	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌第一線用藥(併用化療)	P102	本藥品尚未給付於此適應症	TC≧1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌第二線用藥(單用)	P101	本藥品尚未給付於此適應症	TC≧1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
惡性肋膜間皮瘤(ipilimumab 併用 nivolumab)	P111	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告，病理組織為非上皮型(Nonepithelioid)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
膽道癌(併用化療)	P121	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
早期三陰性乳癌(併用化療)	P131	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
大腸直腸癌	P141	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法

(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（atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥及非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥除外），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。（enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥及 cetuximab 用於頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌) 除外 ）。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1、115/2/1)

(5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年（pembrolizumab 用於早期三陰性乳癌依前述給付時程期限至多使用 17 個療程、durvalumab 用於鞏固治療自初次處方用藥日起算 1 年）。(109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)

(6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。(108/4/1、110/10/1、111/6/1)

(7) 每次申請以12週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1、

111/6/1、113/6/1、114/6/1、115/2/1)

I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)

II. 生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)

III. 病人身體狀況良好(ECOG≦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. 單獨使用 pembrolizumab 於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：(111/2/1、114/6/1、115/2/1)

i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0grade≧2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade≧2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

VIII. 使用於早期三陰性乳癌用藥時，初次申請時需檢附 ER、PR 及 HER2 為陰性之檢測報告。(114/6/1)

IX. 其他佐證病歷資料。

(8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)

I. 有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；

III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。

IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。durvalumab 用於非小細胞肺癌之鞏固治療不在此限。(114/8/1)

V. 使用於早期三陰性乳癌，術前前導性治療腫瘤惡化(PD)者，或術後輔助治療復發者，不得申請續用。(114/6/1)

(9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

I. 病人身體狀況良好(ECOG≦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. 單獨使用 pembrolizumab 於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：(108/6/1、109/11/1、114/6/1、115/2/1)

i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade≧2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade≧2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6

IV. 使用於早期三陰性乳癌術後輔助治療時，須檢附於乳房和/或手術切除的淋巴結中發現有殘餘的侵襲性癌症(non-pCR)佐證。(114/6/1)

V. 其他佐證病歷資料。

登錄與結案作業：(109/11/1、114/1/1）

(1) 醫師處方使用本類藥品，倘病人結束治療、停止用藥、未通過續用申請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。(109/11/1、114/1/1)

(2) 已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄四、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed（搜尋日期：2026年3月19日止）		
#1	colorectal cancer	342,563
#2	nivolumab	13,342
#3	ipilimumab	7,039
#4	#2 and #3	4,513
#5	#1 and #4	175
#6	# AND Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	18
Embase（搜尋日期：2026年3月19日止）		
#1	'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer' OR (colorectal AND ('cancer'/exp OR cancer))	568,006
#2	'nivolumab'/exp OR nivolumab	56,566
#3	'ipilimumab'/exp OR ipilimumab	34,602
#4	#2 and #3	24,810
#5	#1 and #4	2,512
#6	#5 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	315
Cochrane（搜尋日期：2026年3月19日止）		
#1	colorectal cancer	22,155
#2	nivolumab	3,844
#3	ipilimumab	2,252
#4	#2 and #3	1,667
#5	#1 and #4	56

附錄五、經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed（搜尋日期：2026 年 4 月 7 日止）		
#1	"ipilimumab" AND "nivolumab"	4,536
#2	colorectal cancer	343,463
#3	"MSI-H" OR "dMMR"	4,181
#4	cost-effectiveness	132,030
#5	#1 and #2 and #3 and #4	3
EMBASE（搜尋日期：2026 年 4 月 7 日止）		
#1	"ipilimumab" AND "nivolumab"	24,978
#2	colorectal cancer	327,655
#3	"MSI-H" OR "dMMR"	8,564
#4	cost-effectiveness	261,354
#5	#1 and #2 and #3 and #4	6
Cochrane Library（搜尋日期：2026 年 4 月 7 日止）		
	((((ipilimumab) AND (nivolumab)) AND (colorectal cancer)) AND ((MSI-H) OR (dMMR))) AND (cost-effectiveness)	0