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	5mg/ml；注射液劑		
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)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌**：併用 nivolumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。 4. **肝細胞癌**：(1) 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。(2) 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**：(1)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。 (2) 併用 nivolumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。 6. **惡性肋膜間皮瘤**：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	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。
此次建議健保給付之適應症內容	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。
建議健保給付條件	■有，詳如報告內文表三。
建議療程	YERVOY 每 3 週 3 毫克/公斤，併用 nivolumab 1 毫克/公斤，YERVOY 併用 nivolumab 最多 4 次劑量。4 次劑量的併用療法後，給與 nivolumab 單一療法 240 毫克每 2 週一次或 480 毫克每 4 週一次，直到疾病惡化、出現無法耐受之毒性，或是最多 2 年的無疾病惡化期為止。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：

全民健康保險現已給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療惡性肋膜間皮瘤。本次建議者提出擴增給付範圍，將合併 ipilimumab, nivolumab 納入無法切除或轉移性肝細胞癌成人病人之第一線治療。

二、參考品：

本報告經綜合考量國際最新臨床指引、WHO ATC code 前五碼、我國許可證、健保給付狀態，及最新臨床實證資料，sorafenib、lenvatinib、合併 bevacizumab, atezolizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab 皆為本案合適的參考品。其中，sorafenib 及 lenvatinib 與本案藥品組合具直接比較試驗，與 2 組免疫檢查點抑制劑組合具間接比較研究。

三、主要醫療科技評估組織之給付建議：（詳如表二）

四、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案目標族群，本報告主要是參考 1 項 CheckMate 9DW 第 III 期隨機對照試驗，及 1 項合併 ipilimumab, nivolumab 與其他免疫檢查點抑制劑治療組合之間接比較研究。分別重點說明如後。

1. 本案藥品組合與 lenvatinib 或 sorafenib 之直接比較試驗- CheckMate 9DW

CheckMate 9DW 隨機對照試驗旨在探討 ipilimumab, nivolumab 相較於研究者挑選之 sorafenib（佔 15%）或 lenvatinib（佔 85%）作為晚期肝細胞癌第一線治療之相對療效及安全性。主要療效評估指標為整體存活期。

試驗設計	多國多中心、開放式作業的第 III 期隨機對照試驗
基期特徵	年齡中位數約為 65 歲、亞裔約佔 4 成。

<table>
<tr><td>相對療效(詳如報告內文表十二至表十四)</td><td>合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組，雖於統計上可顯著延長整體存活期，但由於生存曲線早期交叉，違反比例風險假設，因此結果解讀仍需審慎；此外，合併 ipilimumab, nivolumab 組整體存活期效益主要集中於治療後期，因此相較於 lenvatinib 或 sorafenib 的增量效益幅度仍具有不確定性。
<table>
<tr><td></td><td>Ipilimumab, nivolumab 組（N=335）</td><td>Lenvatinib 或 sorafenib 組（N=333）</td></tr>
<tr><td>追蹤時間中位數</td><td colspan="2">35.2 個月</td></tr>
<tr><td>OS 中位數</td><td>23.7 個月</td><td>20.6 個月</td></tr>
<tr><td>24 個月 OS</td><td>48%</td><td>39%</td></tr>
<tr><td>36 個月 OS</td><td>38%</td><td>24%</td></tr>
<tr><td>HR（95%CI）</td><td colspan="2">HR 0.79（95%CI 0.65 至 0.96）</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>生活品質</td><td>合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組，可改善病人的生活品質。</td></tr>
<tr><td>相對安全性</td><td>合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組，有較高的嚴重治療相關不良事件及因治療相關不良事件中止治療的發生率。</td></tr>
</table>

2. 本案藥品組合與其他免疫檢查點抑制劑之間接比較研究（詳如報告內文表十六）

1 項採用成對無錨定分析（pairwise unanchored analyses）之間接比較研究結果指出，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab，在治療 6 個月後之整體存活期具有統計上顯著延長；惟於治療前 6 個月內，各組間之整體存活期未呈現差異。值得注意的是，該間接比較研究存有研究上的限制，且研究結果來自於未經同儕審查的研討會摘要，因此解讀上仍須謹慎。

此外，澳洲 PBAC 指出，現有證據不足以支持合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 atezolizumab, bevacizumab 或合併 durvalumab, tremelimumab，在療效及安全性方面具有不劣性。

五、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補其不足，本報告節錄加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 收集病人及臨床專家之意見指出:（一）肝細胞癌治療相關副作用，可能對病人及照護者造成生理與心理負擔;（二）對於曾接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療的病人指出，其副作用為可控的，且未超出治療可能帶來之潛在效益。

六、成本效益：

（一）建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份評估 ipilimumab (本品), nivolumab 併用於轉移性或無法切除之晚期肝細胞癌(HCC)病人的國內藥物經濟學研究，比較策略為 TKI（sorafenib、lenvatinib）或免疫檢查點抑制劑組合（durvalumab, tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab）。成本效益分析使用分段存活模型，病人的疾病進程包含三個健康

狀態，分別為無疾病惡化、疾病惡化及死亡。療效參數設定，於 TKI（sorafenib、lenvatinib），採用 CheckMate 9DW 試驗進行外推，並假設二藥品療效相同。免疫檢查點抑制劑組合則採用成對錨定式模擬治療比較，估算分段相對風險值，並將其套用在 ipilimumab, nivolumab 存活曲線，用以推估此兩種免疫抑制劑治療組合的存活曲線。成本部分則包括藥品、後續治療、就診及檢測、不良事件與臨終照護等。結果顯示 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib、lenvatinib、durvalumab, tremelimumab 及 atezolizumab, bevacizumab 的 ICER 值分別為新台幣 1,038,482 元/QALY gained、新台幣 1,767,038 元/QALY gained、新台幣 350,318 元/QALY gained 及具有成本效益之絕對優勢。

2. 本報告認為此分析的研究主題及研究設計大抵符合本案需求，惟存在多項議題有待釐清，包括：超出合理範圍之分析期間、療效外推之品質及其反應國情之適切度、模型中未納入具臨床重要性的免疫相關不良事件、就診及相關檢測資源使用量採用英國數據之合理性、健康狀態效用值偏高、模型設定未依循國內現行給付條件 (如免疫檢查點抑制劑用藥上限兩年之限制，及未納入 sorafenib 後使用 ramucirumab 之情境)、敏感度分析結果未能涵蓋所有與決策相關之重要參數，且建議者未提供 Excel 模型供驗證等。基於上述理由，本報告認為建議者本次提出的國內藥物學經濟研究之整體品質尚可。

（二）其他經濟評估報告：

1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 114 年 12 月公告，建議有條件給付，相關建議給付內容詳如後表二，此不再贅述。廠商的分析結果顯示 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 及 lenvatinib 的 ICER 值分別為 112,133 加幣/QALY gained 及 108,098 加幣/QALY gained；而相較於免疫檢查點抑制劑組合 ipilimumab, nivolumab 具有成本效益絕對優勢。CDA-AMC 表示，因缺乏足以釐清成本效用分析中關鍵議題之實證資料，導致相關不確定性無法有效處理，故未進一步對該成本效用分析進行再評估。

2. 澳洲 PBAC 最近一次於民國 114 年 9 月會議摘要說明，廠商針對前次 7 月會議提出之建議，調整 ipilimumab, nivolumab 用於晚期或轉移癌症之風險分攤方案內容，則 PBAC 認為廠商修正後協議方案已充分回應先前主要疑慮，因此建議給付 ipilimumab, nivolumab 用於「晚期或轉移癌症多項適應症」。PBAC 建議之收載條件允許臨床醫師依據當時最佳可取得的證據進行臨床判斷，包括再治療、延長治療期間，以及應用於不太可能提出正式藥品註冊申請的罕見癌別。此外，PBAC 要求衛生部門於收載三年後檢視實際使用情形，以確認使用量是否符合預期，並確保治療病人均符合原先建議之適應症族群內。

3. 英國 NICE：截至民國 114 年 12 月 26 日查詢英國 NICE 公開網站，尚未公布相關評估報告，但本案目前正在進行評估，預計民國 115 年 7 月發布最終評估指引。

七、財務衝擊：

（一）建議者提出擴增給付本品組合用於轉移或晚期無法切除肝細胞癌(HCC)之第一線治療，推估給付後未來五年本品組合之用藥人數約第一年 480 人至第五年 710 人，及本品組合之年度藥費約第一年 12.80 億元至第五年 18.71 億元，部分取代 durvalumab,tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab 年度藥費，財務影響約第一年 6.67 億元至第五年 10.88 億元。

（二）本報告認為建議者於目標族群人數、本品組合和被取代品年度藥費之計算方式，具有不確定性。具體而言，在目標族群人數推估時，於接受局部治療之人數估算，應亦包含「放療合併栓塞與標靶治療」；在轉移病人數，建議者未將「曾接受手術之 BCLC A 病人於手術後發生遠端轉移者」納入考量。在本品組合之療程時間設定，因考量免疫檢查點抑制劑的存活曲線於後期常呈現長尾平台期，顯示部分病人可獲得較持久的治療效益，故參考 CheckMate 9DW、HIMALAYA、IMbrave 等試驗所公布的 PFS Kaplan－Meier 曲線，以 WebPlotDigitizer 軟體擷取各時間點的存活機率，並將時間上限設定為 24 個月，予以推估 PFS 平均值；另外，在給藥次數計算上，考量一年為 52 週，無論在本品組合、atezolizumab, bevacizumab 或 durvalumab, tremelimumab 改以「每月 4.33 週」換算給藥次數。

（三）本報告校正上述參數後，重新推估未來五年本品組合之用藥人數為第一年 702 人至第五年 822 人，本品組合之年度藥費為第一年 16.39 億元至第五年 23.97 億元，部分取代 durvalumab,tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab 年度藥費，財務影響為第一年 4.53 億元至第五年 9.04 億元。

（四）敏感度分析：本報告將本品組合及被取代品之療程時間調整為「PFS 中位數」後，推估財務影響為第一年 7.40 億至第五年 12.58 億。

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 3 月藥品專家諮詢會議討論後，建議本品合併 nivolumab (簡稱本品組合) 擴增給付用於「轉移或晚期無法切除 HCC 之第一線治療」。本報告按其建議給付條件，推估本品新增使用人數第一年約為 702 人至第五年 822 人，並根據調整後價格計算，推估本品組合年度藥費第一年約為 17.63 億元至第五年 20.64 億元，扣除被取代品之藥費後，財務影響約為第一年 4.18 億元至第五年 5.87 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	
商品名	YERVOY	Nexavar	Lenvima	Tecentriq	Imfinzi	Imjudo
主成分/含量	Ipilimumab 5 mg/ml	Sorafenib 200 mg	Lenvatinib 4, 10 mg	Atezolizumab 60 mg/mL	Durvalumab 50 mg/ml	tremelimumab 20 mg/ml
劑型/包裝	注射液劑/小瓶	膜衣錠/鋁箔盒裝	膠囊/鋁箔盒裝	注射劑/小瓶	注射劑/小瓶	注射劑/小瓶
WHO/ATC 碼	L01FX04	L01EX02	L01EX08	L01FF05	L01FF03	L01FX20
主管機關許可適應症	肝細胞癌：(1) 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。(2) 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。	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。	適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。	與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法且無法切除或轉移之肝細胞癌病人，且肝功能為 Child-Pugh A。	與 tremelimumab 併用，適用於未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。	與 durvalumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。
健保給付	擬訂中	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療		限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，或限 durvalumab 與		

條件 （僅摘錄部分，詳見附錄二）		或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一： I.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。 II.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。 III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之記錄。		tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一： i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。 ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。 iii.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之紀錄。		
健保給付價	擬訂中	856 元	967 元	83,258 元	45,606 元	350,000 元
仿單建議劑量與用法	每 3 週 1 次 3mg/kg，併用 nivolumab 1mg/kg，最多 4 次劑量。併用療法後，給予 nivolumab 單一療法 240mg 每 2 週 1 次，或 480mg 每 4 週 1 次。	每日建議劑量為一次 400 毫克（2 顆 200 毫克）錠劑，一天服用 2 次，不與食物一起服用（至少用餐前一小時或用餐後 2 小時）。	• 體重大於或等於 60 公斤(kg) 的病人為 12 mg • 體重小於 60 公斤(kg)的病人為 8 mg。	• 每 2 週 840 毫克 或 • 每 3 週 1200 毫克 或 • 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在 Avastin (bevacizumab)之前給予。每 3 週給予 Avastin	• 體重 30 公斤以上的病人： 第一週期的第一天給予單一劑量 300 mg 之 tremelimumab，隨後給予 1500 mg 的 IMFINZI。之後每 4 週使用 IMFINZI 1500 mg 做為單一治療劑。 • 體重未滿 30 公斤的病人： 第一週期的第一天給予 4 mg/kg 之 tremelimumab，隨後給予 20 mg/kg 的 IMFINZI。之後每 4 週使用 IMFINZI 20 mg/kg 做為單一治療劑。	

				(bevacizumab)15 mg/kg。		
療程	直到疾病惡化、出現無法耐受之毒性，或是最多 2 年的無疾病惡化期為止。	直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。	直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。	治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。	僅於第一週期給藥一次。
每療程花費	擬訂中	1,712 元/日	• ≥ 60 公斤:2,901 元/日 (4 mg*3) • < 60 公斤:1,934 元/日 (4 mg*2)	83,258 元/三週	≥ 30 公斤: 136,818 元/四週	≥ 30 公斤: 350,000 元
參考品建議理由（請打勾"✓"）						
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		✓	✓	-	-	
具間接比較（indirect comparison）		-	-	✓	✓	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-	-	-	-	
目前臨床治療指引建議的首選		-	-	✓	✓	
其他考量因素，請說明： ATC 前五碼相同		-	-	-	✓ （tremelimumab）	

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 114 年 12 月公告，建議合併 ipilimumab, nivolumab 納入給付，用於「無法切除或晚期 HCC 成年病人之第一線治療」，給付條件如下： • 確診為無法切除的 HCC； • Child-Pugh 肝功能為 A 級； • 良好的體能狀態； • 先前已接受全身性治療的無法切除或晚期 HCC 病人，不符合治療資格； • 總治療成本不應超過相同適應症之最低價的免疫檢查點抑制劑。
PBAC（澳洲）	1. 於 114 年 7 月會議摘要，不建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 作為治療「無法切除的 BCLC A 至 C 期 HCC 病人的第一線用藥」 不建議理由：臨床證據不足且臨床需求有限。 2. 另於 114 年 7 月及 9 月會議摘要，建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療「免疫治療敏感的晚期或轉移性癌症」。 建議理由：相較於替代療法或密切觀察有顯著的療效改善，且在風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）後，具有成本效益。
NICE（英國）	NICE 預計於 115 年 7 月公告與本案相關之評估報告。

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® （ipilimumab）益伏注射劑」為健保已收載藥品，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 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」，建議修訂給付規定如表三：

表三、建議修訂給付規定對照表

建議修訂給付規定	現行給付規定（詳見附錄二）
9.69. 免疫檢查點抑制劑（如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab；	9.69. 免疫檢查點抑制劑（如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；

[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。

durvalumab；tremelimumab 製劑)：	ipilimumab ； durvalumab ； tremelimumab 製劑)：
1. （略）	1. （略）
2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列病人：	2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列病人：
(1) 晚期肝細胞癌第一線用藥:	(1) 晚期肝細胞癌第一線用藥:
I. 限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，或限 durvalumab 與 tremelimumab 併用**，或 ipilimumab 與 nivolumab 併用**，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：	I. 限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，或限 durvalumab 與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
i. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。	i. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
ii. 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。	ii. 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。
iii. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之紀錄。	iii. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之紀錄。
II. 須排除有以下任一情形：	II. 須排除有以下任一情形：
i. 曾接受器官移植。	i. 曾接受器官移植。
ii. 正在接受免疫抑制藥物治療。	ii. 正在接受免疫抑制藥物治療。
iii. 有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療(須有半年內之內視鏡評估報告)。	iii. 有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療(須有半年內之內視鏡評估報告)。
III. sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 與 bevacizumab 併用、durvalumab 與 tremelimumab 併用**、nivolumab 與 ipilimumab** 併用僅得擇一給付，不得互換。	III. sorafenib 、 lenvatinib 、 atezolizumab 與 bevacizumab 併用、durvalumab 與 tremelimumab 併用僅得擇一給付，不得互換。
IV. atezolizumab 與 bevacizumab 併用或	IV. atezolizumab 與 bevacizumab 併用或 durvalumab 與

durvalumab 與 tremelimumab 併用**或 nivolumab 與 ipilimumab 併用**治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。	tremelimumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。
(2) – (7) （略）	(2) – (7) （略）

二、疾病治療現況

(一) 疾病簡介

肝細胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）為一種原發性肝腫瘤，通常發生於慢性肝病病人，尤其是因使用酒精、慢性 B 型或 C 型肝炎（hepatitis）感染或代謝功能障礙相關的脂肪肝炎（steatohepatitis）所引起的肝硬化（cirrhosis）[1]。

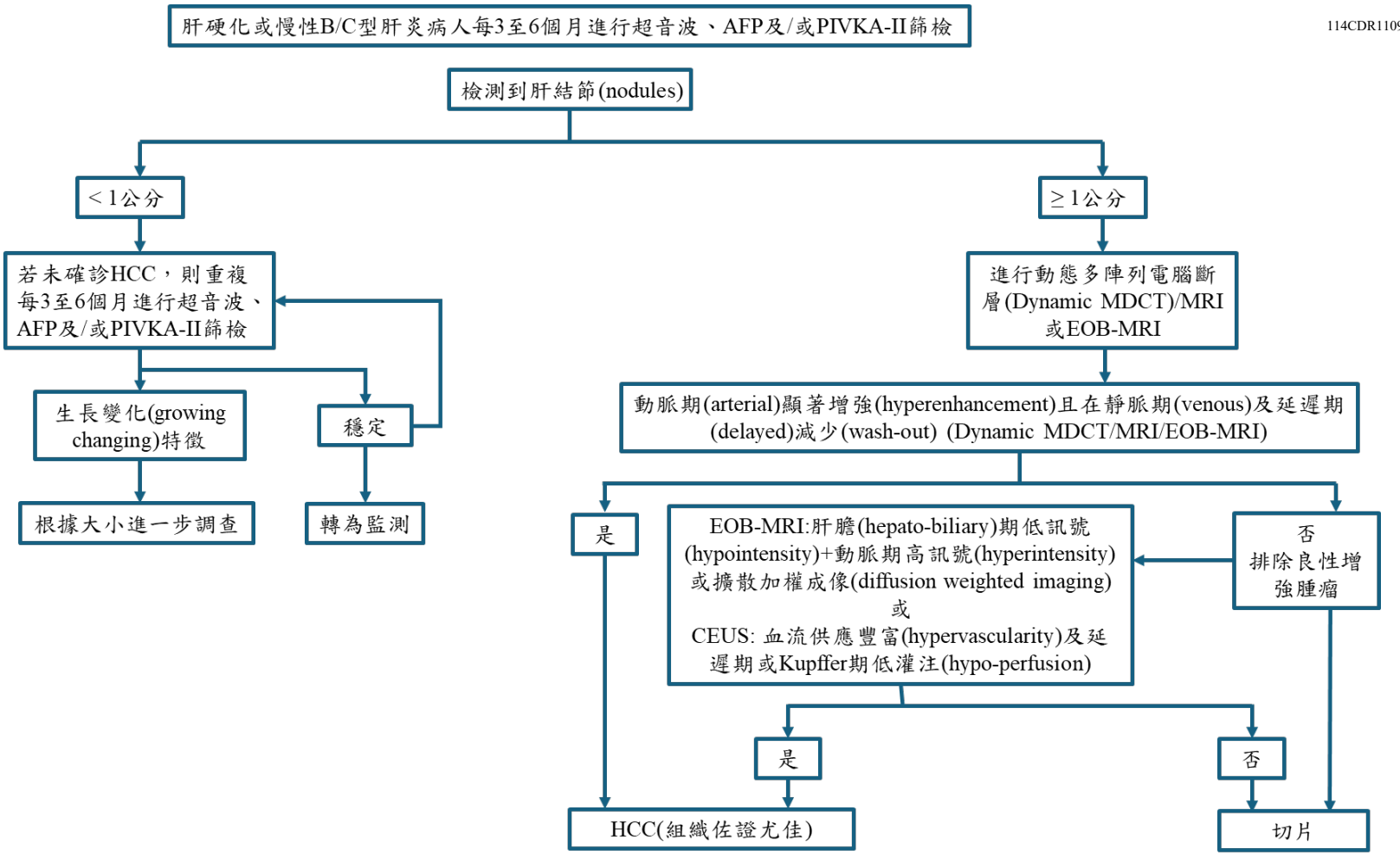
世界衛生組織（World Health Organization, WHO）國際癌症研究機構（International Agency for Research on Cancer, IARC）的數據顯示，2022 年 HCC 為全球癌症相關死亡第三大主因，發生率為癌症相關第六名[2]，另有統計 2008 至 2012 年，5 年存活率依據不同國家約為 0.5 至 28.1%[3]。根據我國衛生福利部國民健康署 2024 年公布之《民國 111 年癌症登記報告》，肝及肝內膽管惡性腫瘤發生個案數占全部的 8.01%，發生率排名為女性第 6 名、男性第 5 名；而死亡率為女性第 4 名、男性第 2 名，以肝細胞癌最多[1]。

(二) 疾病症狀

HCC 臨床表現具多樣性，可能會出現輕度至中度的上腹部疼痛、體重減輕、易飽感或上腹部可觸及的腫塊、因腫瘤破裂引起的腹腔內出血（intraperitoneal bleeding）、阻塞性黃疸（jaundice）、中央腫瘤壞死（central tumor necrosis）相關的發燒或化膿性肝膿瘍（pyogenic liver abscess）；此外，也可能出現腫瘤附屬徵候群（paraneoplastic syndromes），包括：低血糖症（hypoglycemia）、紅血球增多症（erythrocytosis）、高血鈣症（hypercalcemia）、腹瀉，以及皮膚相關病變[2]。

(三) 疾病診斷

根據臺灣肝癌醫學會與臺灣消化系醫學會於 2023 年聯合發布《肝細胞癌管理共識指引：監測、診斷、系統性治療及治療後監測更新版》內容，HCC 的診斷方法包括影像學診斷、手術或切片的組織病理分析、肝功能檢驗等，診斷流程圖如圖一[3]。



圖一、HCC 診斷流程圖

註：
AFP, alpha-fetoprotein[b]；CEUS, contrast-enhanced ultrasound；EOB-MRI, gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging；HCC, hepatocellular carcinoma；MDCT, multidetector computed tomography；MRI, magnetic resonance imaging；PIVKA-II, Protein induced by Vitamin K absence or antagonists-II。

[b] 甲型胎兒蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）：為 HCC 診斷標準之一，在排除懷孕的情況下，若 AFP > 400ng/mL 時，可診斷為 HCC[4]。

(四) 疾病分期

HCC 的分期系統多種，包括：美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）、巴塞隆納肝癌分期系統（Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC）、日本綜合分期系統（Japan Integrated Staging, JIS）、亞太肝臟研究協會（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）等。根據台灣免疫暨腫瘤醫學會 2024 年公告之《台灣肝癌藥物治療手冊》，目前較常用的為 2022 年版本的 BCLC 分期系統，詳細彙整於表四。

表四、BCLC 分期系統

分期	定義
極早期（0）	● 單一腫瘤 ≤2 公分 ● Child-Pugh A 級肝功能 [c]，日常體能狀態（performance status, PS）0[d]
早期（A）	● 單一腫瘤或 ≤3 個結節（nodules），每個皆 ≤3 公分 ● Child-Pugh A 或 B 級肝功能，PS 0
中期（B）	● 多個結節 ● Child-Pugh A 或 B 級肝功能，PS 0
晚期（C）	● 遠端侵犯及/或肝外轉移 ● Child-Pugh A 或 B 級肝功能，PS 1 至 2
末期（D）	● 任何腫瘤 ● Child-Pugh C 級肝功能，PS 3 至 4

(五) 疾病治療

以下就本案目標族群「無法切除或轉移性的肝細胞癌成人病人」重點陳述國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2025 年發表之《第二版肝細胞癌臨床治療指引》、歐洲腫瘤學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2025 年公布之《肝細胞癌：診斷、治療與後續追蹤指引》，以及臺灣肝癌醫學會（Taiwan Liver Cancer Association, TLCA）與臺灣消化系醫學會（the Gastroenterological Society of Taiwan）於 2023 年發布之《肝細胞癌管理共識指引：監測、診斷、系統性治療及治療後監測更新版》關於治療之建議。

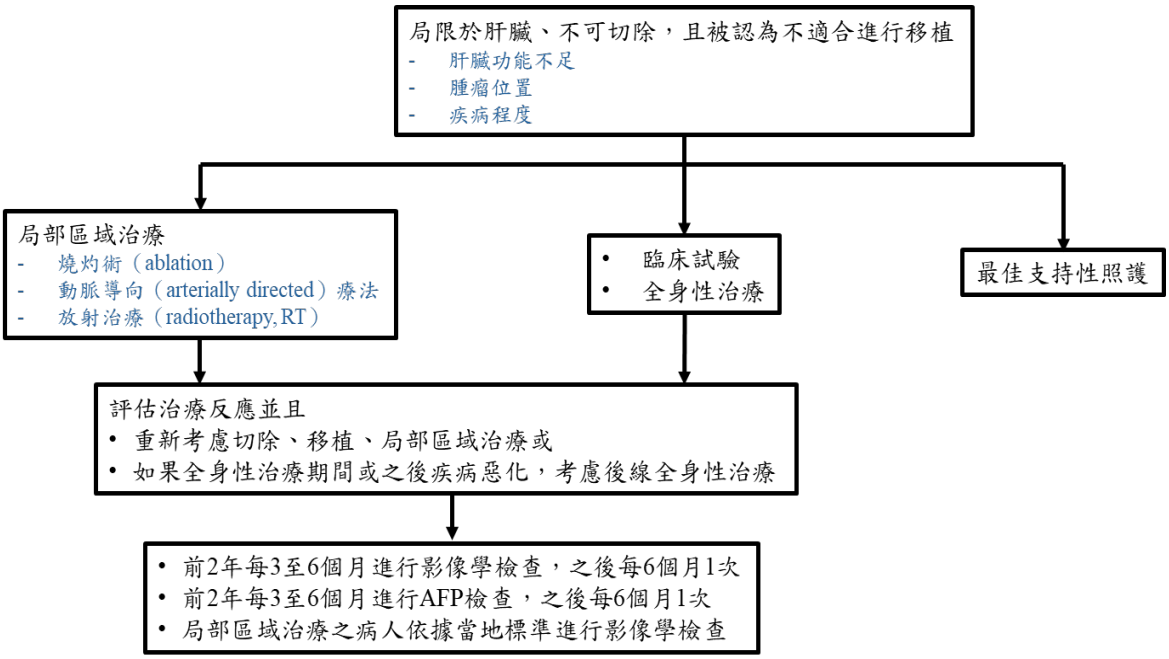
1. NCCN 指引

NCCN 指引針對「局限於肝臟、無法切除且不適合移植的 HCC 病人」及「有

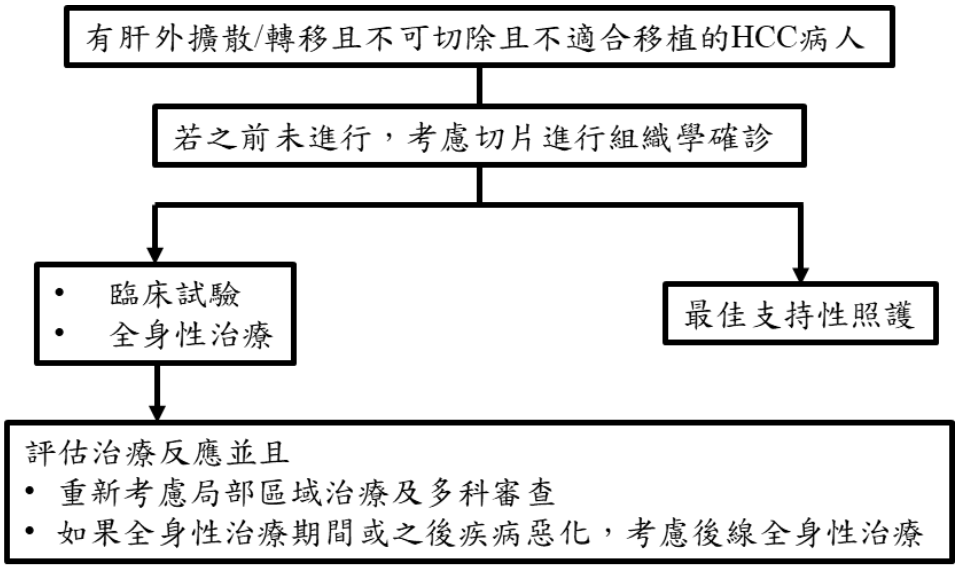
[c] Child-Pugh 肝硬化嚴重程度分級根據腹水、膽紅素、白蛋白、凝血酶原時間及腦病變進行分級，詳細內容如附錄一。

[d] 採用 ECOG Performance Status Scale，PS 0：無症狀；PS 1：有症狀但對生活無影響；PS 2：有症狀，白天臥床時間 <50%；PS 3：有症狀，白天臥床時間 >50%；PS 4：完全臥床或坐輪椅。

肝外擴散/轉移且無法切除且不適合移植的 HCC 病人」提出治療建議，分別如圖二及圖三。針對無法手術切除的晚期 HCC，指引建議之第一線首選全身性治療方案包含合併 atezolizumab, bevacizumab（建議等級 1），及合併 tremelimumab-actl, durvalumab（建議等級 1）；本案藥品合併 ipilimumab, nivolumab 則列為其他建議治療方案（建議等級 2A）[5]。關於全身性治療（systemic therapy）之藥物建議，彙整如表五。



圖二、NCCN 指引關於侷限於肝臟、無法切除且不適合移植之 HCC 病人的治療選項[5]



圖三、NCCN 指引關於肝外擴散/轉移且不適合切除、移植或局部區域性治療之 HCC 病人的治療選項[5]

表五、NCCN 指引關於無法手術切除之晚期 HCC 全身性治療方案建議[5]

	首選治療	其他建議	特殊情形
第一線治療	● 合併 atezolizumab, bevacizumab（建議等級 1） ● 合併 tremelimumab-actl, durvalumab（建議等級 1）	● Durvalumab（建議等級 1） ● Lenvatinib（建議等級 1） ● Sorafenib（建議等級 1） ● Tislelizumab（建議等級 1） ● Tislelizumab-jsgr（建議等級 1） ● 合併 ipilimumab, nivolumab ● Pembrolizumab（建議等級 2B）	—
若疾病惡化之後線治療	● Cabozantinib（建議等級 1） ● Regorafenib（建議等級 1）	考慮第一線治療的首選治療及其他建議	● Ramucirumab（AFP ≥ 400 ng/ml）（建議等級 1） ● Nivolumab ● MSI-H/dmmr 腫瘤：dostarlimab-gxly（建議等級 2B） ● RET 基因融合（fusion-positive）腫瘤：selpercatinib（建議等級 2B） ● NTRK 基因融合腫瘤：entrectinib、larotrectinib、repotrectinib

灰色底為本案藥品

證據與共識等級說明：（以上表格除非另有說明，皆為 2A 類別）

建議等級 1－根據高等級實證（例如一項或多項隨機第三期臨床試驗，或具高品質與高度信賴度之統合分析），並獲得 NCCN 專家小組一致共識（85%以上），認定該項治療措施為適當；建議等級 2A－雖依據之證據等績較低，但 NCCN 專家小組達成一致共識（85%以上），認定該項措施為適當；建議等級 2B－依據較低等級之實證，NCCN 專家小組過半數（支持率介於 50%至 85%）認定該治療措施為適當。

首選治療：為較優的療效、安全性及證據，及（在適當情形下）可負擔的介入措施；其他建議：可能較低療效、毒性較高或根據較不成熟的數據的介入措施，或對於相似結果而言，較無法負擔。仍須注意，所有建議皆為合適的（appropriate）。

2. ESMO 指引

ESMO 指引中建議作為 ①不適合局部區域性治療或接受局部區域性治療後出現疾病惡化的中期（BCLC B）病人，及 ②具有良好肝功能的晚期（BCLC C）病人之全身性治療，與 NCCN 指引建議大致一致。對於適合接受免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitor, ICI）者，優先建議接受 ICI，包含本案藥品組合 nivolumab, ipilimumab 作為第一線治療；若不適合接受 ICI，則建議接受 lenvatinib 或 sorafenib。詳細內容如表六所示[6]。

表六、ESMO 指引關於晚期 HCC 病人的全身性治療建議[6]

治療選項	證據等級	建議強度	備註
第一線治療			
肝功能良好且 ECOG PS 0 至 1 的病人（BCLC B 至 C）			
合併 atezolizumab, bevacizumab	I	A	使用前強烈建議對門靜脈（portal）高壓病人進行靜脈曲張（varices）檢查。
合併 durvalumab, tremelimumab	I	A	—
合併 camrelizumab, rivoceranib	I	B	—
合併 ipilimumab, nivolumab	I	B	—
Durvalumab 或 Tislelizumab	I	A	對免疫檢查點抑制劑合併療法有禁忌症之病人可考慮使用。
Lenvatinib 或 Sorafenib	I	A	推薦於對 ICI 有禁忌症之病人。
肝功能差及/或 ECOG PS ≥ 2 的（BCLC D）病人			
最佳支持性照護	III	A	包含全身立體定位放射治療（stereotactic body radiation therapy, SBRT）緩解疼痛。
第二線治療			
肝功能良好且 ECOG PS 0 至 1，並在一次或多次全身性治療後惡化的病人			
Regorafenib 或 Cabozantinib	I	A	—
Ramucirumab	I	B	適用於 AFP ≥ 400 ng/ml 的病人。
Sorafenib	IV	A	在第一線治療使用 lenvatinib 後。
Lenvatinib	IV	A	在第一線治療使用 ICI 療法後。
Sorafenib	IV	B	在第一線治療使用 ICI 療法後。

灰色底為本案藥品
證據等級說明：
等級 I－至少 1 項方法學品質良好的大型隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）或統合

治療選項	證據等級	建議強度	備註
分析中納入之隨機分派試驗無異質性；III－前瞻性世代（cohort）研究；IV－回溯性世代研究或病例對照（case-control）研究。 建議強度說明： A－強烈證據證明具有療效且有實質性的臨床益處，強烈推薦；B－強烈或中等證據證明具有療效但臨床益處有限，一般推薦。			

3. 臺灣肝癌醫學會與臺灣消化系醫學會

2023 年發布之《肝細胞癌管理共識指引：監測、診斷、系統性治療及治療後監測更新版》提供 HCC 治療建議，本案藥品仍建議為第二線治療，詳細內容如表七。

表七、臺灣肝癌醫學會與臺灣消化系醫學會指引之 HCC 治療建議[3]

建議內容		證據等級	建議強度
符合「up-to-11」標準[e]、Child-Pugh A 級肝功能、ECOG≤ 1 分、無血管侵犯（vascular invasion）及無肝外擴散（extrahepatic spread）之無法切除的 BCLC 中期 HCC 病人，可考慮單獨接受經動脈導管肝臟腫瘤化學栓塞術(trans-arterial chemo-embolization；TACE)或 TACE 合併 sorafenib/lenvatinib。		2	B
對於 TACE 治療無效或不適合進行 TACE 的 HCC 病人，可考慮接受全身性治療（systemic therapy）。		1	A
對於未接受過治療（treatment-naive）、肝功能 Child-Pugh A、ECOG ≤ 2 分，及無法切除且不適合局部區域性治療的 HCC 病人，建議合併 atezolizumab, bevacizumab 作為首選治療。若病人的出血風險較高，則合併 tremelimumab, durvalumab 可為替代選項。若對於免疫檢查點抑制劑具禁忌症，則建議接受 sorafenib 或 lenvatinib 作為替代選項。		1	A
對於肝功能 Child-Pugh B 級、腫瘤無法切除且不適合局部區域性治療的 HCC 病人，可考慮使用 sorafenib、lenvatinib，或合併 atezolizumab, bevacizumab 進行治療。		2	C
對於肝功能 Child-Pugh A 級、腫瘤無法切除且不適合局部區域性治療，在接受 sorafenib(右欄簡稱 SOR)或 lenvatinib（右欄簡稱 LEN）治療後出現疾病惡化的病人，接受 regorafenib、cabozantinib 及 ramucirumab（當 AFP ≥ 400 ng/mL 時）治療，可延長存活期。	SOR	1	A
	LEN	3	B

[e] 結合腫瘤數量及最大腫瘤尺寸，其總和不超過 11，研究指出有較好預後結果[7]。

建議內容		證據等級	建議強度
對於無法耐受或在 sorafenib 或 lenvatinib 治療後已出現惡化的病人，可考慮使用免疫檢查點抑制劑，如：合併 ipilimumab, nivolumab 或 pembrolizumab。	SOR	2	B
	LEN	3	B
灰底字為本案藥品 證據等級： 1－至少 1 篇設計良好的隨機對照試驗；2－比較性研究：非 RCT，但設計良好的世代或病例對照研究（前瞻性或回溯性）及實效研究（outcomes research）；3－非比較性研究：病例系列、病例報告或設計不佳的臨床研究。 建議強度： A－強烈建議；B－中等建議；C－可考慮但證據不足。			

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 YERVOY®之主成分 ipilimumab，為一種免疫檢查點抑制劑[8]。Ipilimumab 透過與 CTLA-4 結合，阻斷 CTLA-4 與配體 CD80/CD86 的交互作用。目前已知阻斷 CTLA-4 可增強 T 細胞的活化及增生，包含腫瘤浸潤 T 作用細胞的活化和增生。抑制 CTLA-4 訊號傳遞也會降低調節性 T 細胞的功能，促使 T 細胞的反應性全面增加，包括抗腫瘤免疫反應[9]。

本案藥品於我國核准用於肝細胞癌之適應症包含[f]「(1) 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」及「(2) 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」[10]，現健保已收載 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤[g]，詳細給付規定詳見附錄二[11]。此次建議者建議擴增 ipilimumab「併用 nivolumab 適用於無法切除或轉移性的肝細胞癌成人病人的第一線治療」，與第(1)項核准適應症相同，並建議比照現行其他免疫檢查點抑制劑，於符合晚期肝細胞癌第一線治療條件下納入健保給付。

本案藥品之 WHO ATC 分類碼為 L01FX04，ATC 分類碼前五碼「L01FX」為其他單株抗體和抗體藥物複合體（Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates）。截至 2025 年 11 月 25 日為止，查詢 ATC 前五碼同為「L01FX」此一分類層級，除本案藥品之外，尚有 34 項藥品成分[12]。進一步於食藥署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁逐一查詢，並限制註銷狀態為「未註銷」，查得 22 筆藥品成分，其中僅有 tremelimumab 與 durvalumab 併用核准適用於「未

[f] 僅列出與本案相關適應症。
[g] 惟須注意健保尚未給付本案藥品於肝細胞癌病人。

曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌」，與本案目標族群相同[13]。

續以「肝細胞癌」為適應症關鍵字於食藥署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁查詢，查得 20 筆許可紀錄，去除重複的藥品成分、非第一線用藥及酒精注射療法用藥，除本案藥品外，共查獲 6 筆藥品成分，包含 lenvatinib、sorafenib、nivolumab、atezolizumab、durvalumab 及 tremelimumab[14]。逐一於衛生福利部中央健康保健署（以下簡稱健保署）《健保用藥品查詢網頁》查詢，6 筆藥品成分皆已收載於健保用藥品項[15]。進一步查詢健保署於 2025 年 11 月 20 日公布之「最新版藥品給付規定內容（整份帶走）」藥品給付規定，經比對為「晚期肝細胞癌第一線治療」之藥品成分為 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab，給付條件皆為「轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者」，詳細藥品給付規定見附錄二[11]。

綜上，本報告綜合考量國際及我國治療指引建議、WHO ATC 分類碼、我國許可適應症及健保給付情形，認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為 sorafenib、lenvatinib、合併 bevacizumab, atezolizumab，及合併 durvalumab, tremelimumab。相關藥品資訊如表八。

表八、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅摘錄與肝細胞癌相關部分）

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
L01FX04 Ipilimumab （本案藥品）	(1) 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。 (2) 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。	注射液劑	5 mg/ml	尚未給付於肝細胞癌病人，建議收載中。
L01EX02 Sorafenib	轉移性或無法手術切除且不適合局部	膜衣錠	200mg/ tab	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局

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
	治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。			部治療失敗之 Child Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，詳見附錄二。
L01EX08 Lenvatinib	適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。	膠囊劑	4mg/cap 、10mg/cap	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，詳見附錄二。
L01FF05 Atezolizumab	與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法且無法切除或轉移之肝細胞癌病人，且肝功能為 Child-Pugh A。	注射液劑	60mg/ml、125 mg/ ml	限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，詳見附錄二。
L01FX20 Tremelimumab	與 durvalumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。	注射液劑	20mg/ml	限 durvalumab 與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，詳見附錄二。
L01FF03 Durvalumab	與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。	注射劑	50 mg/ml	

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 12 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2025 年 7 月公告。
NICE（英國）	截至 2025 年 11 月 27 日為止，查無相關評估報告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）截至 2025 年 11 月 27 日為止，查無相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 11 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）[16]

截至 2025 年 12 月 26 日為止，於 CDA-AMC 網頁鍵入關鍵字「ipilimumab」，查獲 1 項與本案相關之評估報告於 2025 年 12 月公告[16]，重點摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

CDA-AMC 建議有條件給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療「無法切除或晚期肝細胞癌的成年病人」。建議給付條件如表九：

表九、CDA-AMC 建議合併 ipilimumab, nivolumab 治療之給付條件

起始條件	(1) 合併 ipilimumab, nivolumab 應納入給付，用於符合以下所有條件之無法切除或晚期 HCC 成年病人的第一線治療： A. 確診為無法切除的 HCC B. Child-Pugh 肝功能為 A 級 C. 良好的體能狀態 (2) 若先前已接受全身性治療之無法切除或晚期 HCC 病人，則不符合合併 ipilimumab, nivolumab 治療資格。 【執行指引】 ● 以下情況可經臨床醫師酌情判斷，接受合併 ipilimumab, nivolumab 治療可能為合理的：ECOG PS=2、接受了部分切除，但未能移除所有 HCC 病灶的病人、HCC 有殘餘病灶且無法接受局部區域治療的病人。 ● 對於目前正在接受其他免疫治療，疾病尚未惡化但有嚴重不良反應或對當前治療不耐受的 HCC 病人，在時限內，轉換接受合併

	ipilimumab, nivolumab 治療為合理的。
停用條件	當以下情況出現時，應停止給付合併 ipilimumab, nivolumab： (1) 疾病惡化 (2) 無法接受的毒性 (3) 最長治療期限為 2 年 【執行指引】 ● 若病人在未達到 2 年治療期前因非疾病惡化的原因停止治療，且在停藥超過 6 個月後疾病才惡化，病人可接受額外 1 年的合併 ipilimumab, nivolumab 治療，包括：最多 4 個療程的合併 ipilimumab, nivolumab，隨後轉為 nivolumab 單一療法。 ● 臨床專家建議，若在完成 2 年的合併 ipilimumab, nivolumab 治療後，超過 6 個月才出現疾病惡化，可考慮接受為期 1 年的合併 ipilimumab, nivolumab 再次治療。
處方條件	應由具備無法切除或晚期 HCC 之專業照護的臨床醫師開立處方。
價格條件	治療總價應透過協商，確保其治療成本不得高於相同適應症中價格最低之免疫檢查點抑制劑（如：合併 durvalumab, tremelimumab 或合併 atezolizumab, bevacizumab）。
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status；HCC, hepatocellular carcinoma	

2. 建議給付理由（療效部分）

根據臨床證據，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee, pERC）認為合併 ipilimumab, nivolumab 與酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）（如：sorafenib 及 lenvatinib），及其他免疫檢查點抑制劑（如：合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab）相比，具有可接受且相當的臨床價值。因此，合併 ipilimumab, nivolumab 可作為 sorafenib、合併 lenvatinib、durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab 的替代治療。

pERC 認為合併 ipilimumab, nivolumab 雖無法滿足病人與臨床醫師對於耐受性及治療效果提升的未滿足需求，但本案藥品組合為一種替代性的免疫治療選擇，可能在治療 6 個月後為部分病人提供臨床益處，惟目前證據尚無法辨識治療初期具較高風險之病人族群。

3. 參考品

酪胺酸激酶抑制劑（如：lenvatinib）及免疫檢查點抑制劑（如：合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab）為合適的參考品，然而免疫檢查點抑制劑選項為最相關的參考品。

4. 臨床證據審議考量

(1) 相較於免疫檢查點抑制劑的療效（合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab）

A. pERC 審查來自錨定模擬治療比較（anchored simulated treatment comparisons, STCs）進行的分段存活期分析（piecewise survival analyses）結果指出，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab，於治療 6 個月後可能可改善整體存活期（overall survival, OS）及無惡化存活期（progression-free survival, PFS）；然而，在治療前 6 個月內，合併 ipilimumab, nivolumab 可能有較高的死亡率。
B. 方法學限制：免疫檢查點抑制劑間的比較僅限於確定性較低的間接證據，包含違反了比例風險（proportional hazards）假設及試驗間缺乏共同的比較對象。

(2) 相較於 sorafenib 或 lenvatinib 的療效及安全性

A. 主要參酌 CheckMate 9DW 試驗，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 或 lenvatinib 可能延長 OS（23.66 vs 20.63 個月），但此療效為延遲出現的。
B. CheckMate 9DW 試驗違反比例風險假設，合併 ipilimumab, nivolumab 早期生存不利（early survival detriment），但透過預先設定的支持性分析（supportive analyses），如：分段風險比（piecewise hazards ratio, HR）、未分層 Max-Combo 檢驗（unstratified Max-Combo test），及限制性平均生存時間分析（restricted mean survival time analysis, RMST）解決延遲性的療效結果。
C. 加拿大廠商未提交合併 ipilimumab, nivolumab 與其他免疫檢查點抑制劑比較的安全性證據。整體而言，合併 ipilimumab, nivolumab 組與 sorafenib 或 lenvatinib 相比，發生較多不良事件、嚴重不良事件、因不良事件導致終止治療及免疫媒介不良事件，特別是第 3 或第 4 級不良事件。pERC 指出最常見的免疫相關任何等級不良事件為肝炎；合併 ipilimumab, nivolumab 因藥物毒性導致死亡的人數也多於酪胺酸激酶抑制劑組，死亡案例多與肝毒性相關。臨床專家建議，在使用合併 ipilimumab, nivolumab 時應加強對肝毒性的監測；然而，因目前缺乏可辨識哪些次族群病人具有較高死亡風險的相關資訊，部分委員會成員仍對合併 ipilimumab, nivolumab 治療第一年的安全性有疑慮。
D. GRADE 證據確定性（certainty）審查：OS 評估方面（在 6、12、24 個月時）及 PFS 評估方面（6、12 個月時），因為嚴重或非常嚴重的不精確性（imprecision），被評為低至中等確定性；24 個月時的 PFS 則被評為高確定性。健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）方面，因存在非常嚴重的試驗限制風險（包含數據缺失及開放式[open-label]試驗設計導致的偏誤[bias]），被評為低確定性。安全性指標方面，任何等級的嚴重不良事

件（serious adverse events, SAEs）被評為高確定性；因不良事件而退出試驗（withdrawal due to adverse events, WDAEs）則因嚴重的不精確性而被評為中等確定性。

(3) 綜合以上考量，pERC 認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 TKI 及其他免疫檢查點抑制劑，臨床效果相當。

5. 其他臨床或實務相關考量

pERC 認同 HCC 為最常見的肝癌類型，且為 2023 年癌症相關死亡的第 6 主因，加拿大的 5 存活活率僅為 18%。目前的治療方法可以改善存活期並控制疾病進展，其中免疫檢查點抑制劑的選項被認為比 TKI 更有效。

目前未被滿足的需求為：耐受性較高、能完全緩解（complete response）、不增加出血風險，及具有潛在治癒性的治療方案。然而 pERC 指出合併 ipilimumab, nivolumab 無法解決這些未被滿足的需求。但因合併 ipilimumab, nivolumab 治療時間最長 2 年，對比其他全身性治療通常需持續到疾病惡化或出現無法耐受的副作用，有助於減輕長期的治療負擔。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2025 年 11 月 27 日為止，於 PBAC 網頁 Public Summary Documents 鍵入關鍵字「ipilimumab」，查獲 2 項與本案相關之會議摘要。1 篇為 2025 年 7 月關於「合併 ipilimumab, nivolumab 作為治療無法切除的 BCLC A 至 C 期 HCC 病人的第一線用藥」之會議摘要[17]；另 1 篇為同年 7 月公告、9 月補充說明「合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療晚期或轉移性癌症（多適應症）[h]」之會議摘要[18]，重點摘錄於後。

1. 用於 HCC 病人第一線用藥之評估報告[17]

(1) 給付建議

PBAC 不建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 作為治療「晚期無法切除的 BCLC A 至 C 期 HCC 病人」的第一線治療用藥。

(2) 不建議給付理由（療效部分）

主要原因為臨床證據不足，PBAC 認為在 CheckMate 9DW 試驗中，合併

[h] 其中包含此次建議者建議之適應症。

ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 或 lenvatinib 在 OS 的增量效益幅度仍具不確定性；且現有證據不足以支持合併 ipilimumab, nivolumab 相較於目前標準治療合併 atezolizumab, bevacizumab 的療效具不劣效性（non-inferiority），因為 OS 風險比之信賴區間過寬，且點估計值多偏向對照組。另外，考量合併 atezolizumab, bevacizumab 的可用性，及 2025 年 5 月公告建議將 tremelimumab, durvalumab 作為 HCC 之第一線治療建議，導致 HCC 對額外的治療方案臨床需求有限。

(3) 參考品

PBAC 認為澳洲廠商以合併 atezolizumab, bevacizumab 作為主要參考品，及以合併 durvalumab, tremelimumab 作為相近的市場參考品（near market comparator）為合理的。

4. 臨床證據審議考量

A. 與 TKI 比較

主要參酌 CheckMate 9DW 試驗。PBAC 指出，雖然試驗結果顯示合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 或 lenvatinib 在 OS 方面有統計上的顯著改善，但相對應的 Kaplan-Meier 存活曲線（KM curves）交叉，違反了比例風險假設，因此 HR、信賴區間（confidence intervals, CIs）、p 值應謹慎判讀。而 RMST 分析顯示，24 個月前後有不同的結果。整體而言，PBAC 認為合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 或 lenvatinib 的 OS 增量效益幅度仍存在不確定性。

B. 與合併 atezolizumab, bevacizumab 比較

主要參酌 CheckMate 9DW 與 IMBRAVE150 試驗的間接治療比較（indirect treatment comparison, ITC），使用 sorafenib 或 lenvatinib 及 sorafenib 作為共同對照組。PBAC 注意到試驗之間有可轉換性（transitivity）的問題，包括：對照組治療選項、病人基期特徵、追蹤時間的差異，及共同對照組的事件發生率差異。PBAC 同意經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）的意見，這些差異代表 CheckMate 9DW 試驗的病人可能有較好的預後。

根據基於 CheckMate 9DW 對照組（sorafenib 或 lenvatinib）的 Bucher 間接比較，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 atezolizumab, bevacizumab 的 OS HR 為 1.197（95% CI: 0.875 至 1.638）；且基於 IMBRAVE150 試驗對照組（sorafenib）的 ITC 也指出相似的結果，OS HR 為 1.061（95% CI: 0.649 至 1.622）[i]。綜上，

[i] CheckMate 9DW 對照組是採用 sorafenib 次族群進行分析，存在樣本數小且為事後檢定分析，進一步提高證據的不確定性。

委員會認為信賴區間寬，且點估計結果傾向對照組。

整體而言，PBAC 認為合併 ipilimumab, nivolumab 對比合併 atezolizumab, bevacizumab 的不劣效性宣稱，於此證據中未獲得充分的支持。

C. 與合併 durvalumab, tremelimumab 比較

主要參酌 CheckMate 9DW 與 HIMALAYA 試驗的 ITC。PBAC 注意到試驗之間有可轉換性的問題。基於 CheckMate 9DW 試驗對照組（sorafenib 或 lenvatinib）的 ITC OS HR 為 1.013（95% CI: 0.788 至 1.302）；而以 HIMALAYA 試驗對照組（sorafenib）的 ITC OS HR 為 0.897（95% CI: 0.613 至 1.314），點估計值顯示合併 ipilimumab, nivolumab 較有利[i]。

整體而言，PBAC 認為合併 ipilimumab, nivolumab 對比合併 durvalumab, tremelimumab，雖 OS 的點估計值較小，但信賴區間仍寬，因此證據未能支持 OS 的不劣效性宣稱。

D. 安全性比較

在 CheckMate 9DW 試驗中，合併 ipilimumab, nivolumab 與 sorafenib 或 lenvatinib 相比，嚴重治療相關不良事件（treatment-related adverse events, TRAEs）及因試驗用藥毒性而死亡的比例較高。此外，基於間接比較可轉換性的問題，PBAC 認為澳洲廠商提出的合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 atezolizumab, bevacizumab 或合併 durvalumab, tremelimumab 於安全性的不劣效性具有不確性性。

整體而言，PBAC 認為 ipilimumab, nivolumab 於臨床療效的宣稱尚無證據支持，因此即使採用成本最小化分析或其他經濟估算，也無法作為納入給付的依據。

5. 其他臨床或實務相關考量

肝臟基金會（Liver Foundation）、Pancare 基金會、澳洲罕見癌症組織（Rare Cancers Australia）、澳洲腫瘤醫學會（Medical Oncology Group of Australia, MOGA），皆支持合併 ipilimumab, nivolumab 納入藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）。PBAC 認同 HCC 對病人及家屬的影響，但認為合併 ipilimumab, nivolumab 做為第一線治療的臨床需求低，且在目前的指引中非為首選治療[j]，亦已有替代治療方案，包含合併 atezolizumab, bevacizumab 或合併 durvalumab,

[j] 2025 年 NCCN 發表之《第二版肝細胞癌臨床治療指引》，合併 atezolizumab, bevacizumab 為偏好治療，而合併 ipilimumab, nivolumab 為其他建議。2025 年 ESMO 發表之《肝細胞癌：診斷、治療與後續追蹤指引》，合併 atezolizumab, bevacizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab 皆為建議強度 A，而合併 ipilimumab, nivolumab 為建議強度 B。

tremelimumab。

2. 用於晚期或轉移性癌症之評估報告[18]

於 2025 年 7 月的會議摘要，PBAC 認為擴增 ipilimumab, nivolumab 用於「晚期及轉移性癌症」之給付範圍，可回應多數癌別之臨床期待。然而，為使澳洲廠商可對於風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）進行修訂，並基於「無法切除」一詞於臨床實務中難以明確界定，PBAC 建議移除「無法切除」。此外，預期 ipilimumab, nivolumab 將僅限用於具實證支持之使用情境，建議於給付適應症中加入「免疫治療敏感（immunotherapy sensitive）」之描述。因此，PBAC 決議暫緩合併 ipilimumab, nivolumab 的擴增給付案。

2025 年 9 月會議結果補充說明，本案藥品相較於替代療法或密切觀察有顯著的療效改善，且在修訂後的 RSA，ipilimumab, nivolumab 具有成本效益，因此建議合併 ipilimumab, nivolumab 給付用於「免疫治療敏感的晚期或轉移性癌症」。

(三) NICE（英國）

截至 2025 年 12 月 26 日為止，查詢英國 NICE 公開網站，NICE 預計於 2026 年 7 月公告與本案相關之評估報告[19]。

(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 2025 年 11 月 27 日為止，查詢蘇格蘭 SMC 公開網站，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告[20]。

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	無法切除或轉移性的肝細胞癌成人病人的第一線治療
Intervention	合併 ipilimumab, nivolumab
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、健康相關生活品質與相對安全性
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial, 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 2025 年 11 月 27 日止，以「unresectable」、「metastatic」、「hepatocellular carcinoma」、「ipilimumab」、「nivolumab」作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

於 2025 年 9 月 27 日止，使用前述關鍵字及附錄三之檢索策略進行療效文獻搜索，於 Embase 查獲 92 筆資料，於 PubMed 查獲 34 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 19 筆資料。排除重複資料後，共得到 116 筆資料。經逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除與 PICOS 不符，包括本案藥品非作為第一線藥物使用、試驗登錄資料、研討會摘要及非英系等文獻，最終共納入 1 篇 CheckMate 9DW 試驗主要文獻[21]，及 1 篇 CheckMate 9DW 試驗相關研討會摘要，為探討亞洲次族群療效結果輔以參考[22]。另因本報告未查獲本案藥品與其他免疫檢查點抑制劑之直接比較試驗及統合分析研究等，故納入 1 篇匹配調整間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）之研討會摘要[23]。

A. CheckMate 9DW 試驗（NCT04039607）

(a) 試驗設計[21]

CheckMate 9DW 為一項多國多中心（包括亞洲、澳洲、歐洲、北美及南美，共 25 個國家，163 間醫院及癌症中心）、開放式作業（open-label）、隨機、第 III 期臨床試驗。旨在評估合併 ipilimumab, nivolumab 與研究者挑選之 lenvatinib 或 sorafenib 作為無法切除的肝細胞癌病人第一線治療之相對療效與安全性。該試驗由 Bristol Myers Squibb 資助。試驗簡介和方法摘錄於表十。

表十、CheckMate 9DW 試驗簡介[21]

試驗	一項多國多中心、開放式作業、隨機（1：1）對照的第 III 期試驗

設計		
試驗族群	納入條件	● 年齡 ≥18 歲並經組織學確認為晚期肝細胞癌（定義為不適合進行治癒性手術或局部區域性治療，或在接受手術或局部區域性治療後病情惡化）。 ● 先前未曾接受過全身性治療。 ● 根據固體腫瘤反應評估標準（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）1.1 版，至少有一個可測量之未治療病灶。 ● Child–Pugh 為 5 或 6 分（A 級）。 ● ECOG PS 為 0 或 1 分。
	排除條件	● 確診為肝纖維板層肝細胞癌（fibrolamellar hepatocellular carcinoma）、肝臟類肉瘤上皮癌（sarcomatoid hepatocellular carcinoma），或肝細胞癌合併膽管癌（mixed cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma）。 ● 先前接受過肝臟移植。 ● 隨機分派前 12 個月內有肝性腦病變（hepatic encephalopathy）發作史（≥ 第 2 級）[k]。 ● 臨床上顯著的腹水（ascites）。 ● 主要門靜脈（portal vein）受侵犯（Vp4[l]）且同時共感染 B 型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）及 C 型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV），或同時感染 HBV 及 D 型肝炎病毒（hepatitis D virus, HDV）。
隨機分派	透過互動式回應系統（interactive response technology system），以 1：1 比例隨機分派。依照 ①病因學（HBV vs. HCV vs. 未感染）、②大血管侵犯、肝外擴散，或 2 者皆有（是 vs 否）、③基期 AFP 濃度（<400ng/ml vs ≥ 400ng/ml）進行分層，以區組大小（block size）為 4 進行隨機分派。	
試驗用藥	試驗組	**合併 ipilimumab, nivolumab 組**： Nivolumab 1mg/kg 合併 ipilimumab 3mg/kg 每 3 週 1 次靜脈注射，給予 4 次，之後 nivolumab 480mg 單一療法，每 4 週 1 次[m]。
	對照組	**研究者挑選之 lenvatinib 或 sorafenib（簡稱 lenvatinib 或 sorafenib 組）：**

[k] 肝性腦病變分級：第 1 級－混亂、第 2 級－嗜睡、第 3 級－半昏迷、第 4 級－昏迷[24]。

[l] 日本肝癌研究組（Liver Cancer Study Group of Japan）所提出的門靜脈腫瘤栓塞（portal vein tumor thrombus, PVTT）分類，包含 Vp1 至 Vp4[25]。

[m] 在進入 nivolumab 單一療法前，至少須接受 1 次合併 ipilimumab, nivolumab；因合併 ipilimumab, nivolumab 治療而產生相關不良事件但未達到停藥標準的病人，允許在未完成 4 次治療下進入 nivolumab 單一療法。

		①lenvatinib－若體重 <60kg，口服 8mg 每天 1 次；體重 ≥60kg 則口服 12 mg，每天 1 次。或 ②sorafenib 口服 400mg，一天 2 次。
		● 治療持續至疾病惡化（經研究者評估臨床益處後，允許惡化後繼續治療）、不可接受之毒性、撤回同意（適用於 2 組）；或最長治療至 2 年（僅適用於合併 ipilimumab, nivolumab 組）。 ● 合併 ipilimumab, nivolumab 不允許增加或減少劑量。 ● 為了管理疑似治療不良反應，lenvatinib 或 sorafenib 允許減少劑量；根據已核准的仿單進行減少劑量或中斷，並考慮用於任何嚴重或無法耐受的藥物相關不良事件。 合併 ipilimumab, nivolumab 組病人若出現達延遲給藥標準的治療相關毒性，皆會被延遲給藥，直到符合再次治療標準，無論是否只歸因於其中 1 種藥物。 ● 即使給藥延遲或中斷，所有受試者的腫瘤評估仍需按照計畫書（protocol）進行。
試驗指標	主要療效指標	整體存活期：自隨機分派開始，到因任何原因死亡之間的時間。
	次要療效指標	● 由盲性獨立中央審查（blinded independent central review, BICR）使用 RECIST 1.1 版評估客觀反應率（objective response rate, ORR）[n] ● 反應持續時間（duration of response）[o] ● 症狀惡化時間（time to symptom deterioration）[p]
	關鍵探索性指標	● 安全性指標 [q] ● 根據 BICR 及研究者使用 RECIST 1.1 版評估的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）及至反應出現時間（time to response） ● 研究者評估的 ORR 及第二線治療後的 PFS ● 使用 FACT-Hep 和 EQ-5D-3L[r]測量的健康相關生活品質

[n] 根據 RECIST 1.1 版，經 BICR 確認其最佳整體反應（best overall response）為完全緩解（complete response）或部分緩解的病人比例。

[o] 反應持續時間為自首次經確認的完全緩解或部分緩解日期開始，至首次記錄到腫瘤惡化或因任何原因發生死亡之間的時間。

[p] 從隨機分派開始，到肝膽癌症治療功能評估量表（Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Cancer, FACT-Hep）的肝膽癌次量表（hepatobiliary cancer subscale, HCS）評估出現具有臨床有意義惡化（跟基期相比減少至少 6 分）的時間。死亡或疾病惡化不算症狀惡化事件（HCS 由 18 個項目組成，評估背部及胃部疼痛、腸胃道症狀、厭食症、體重減輕跟黃疸）。

[q] 在治療期間及研究停止後 100 天內根據美國癌症研究院常見毒性標準（National Cancer Institute CommonTerminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）第 5 版進行評估。

[r] EQ-5D-3L 由 5 個面向組成：活動能力、自我照護、日常活動、疼痛/不適、焦慮/憂鬱，每個面向分為 3 個等級：沒有、中度及極度健康問題。

		（health related quality of life, HRQoL） ● PD-L1 對 OS 的影響 （針對違反比例風險假設，執行預先設定的探索性分析，包括：未分層的 MaxCombo 檢驗、RMST，及分段 HR）
統計分析	● 期中（interim）分析在觀察到至少 416 個整體存活期事件（80%）時進行。 ● OS、ORR、症狀惡化時間、未分層 MaxCombo 檢驗、RMST，分段 HR、PFS、第二線治療後的 PFS 採治療意向原則分析（intention-to-treat, ITT）。 ● 反應持續時間、反應時間在經確認完全緩解或部分緩解的病人中進行評估。 ● 安全性在所有接受至少一劑研究藥物的隨機分派病人中進行評估。	

(b) 病人基期特徵[21]

CheckMate 9DW 試驗於 2020 年 1 月 6 日至 2021 年 11 月 8 日共收案 668 位受試者，並隨機分派至合併 ipilimumab, nivolumab 組（335 位）或 lenvatinib 或 sorafenib 組（333 位），實際接受治療病人數分別為 332 位及 325 位[s]。臨床截止日為 2024 年 1 月 31 日，合併 ipilimumab, nivolumab 組的所有病人及 lenvatinib 或 sorafenib 組 310 位病人終止治療；2 組分別有 40%及 69%的病人因疾病惡化中止試驗用藥。試驗追蹤中位數為 35.2 個月（IQR 31.1 至 39.9）。2 組受試者的基期特徵大致平衡，詳見表十一。

合併 ipilimumab, nivolumab 的治療持續時間中位數為 4.7 個月（IQR 1.4 至 15.7），lenvatinib 或 sorafenib 組為 6.9 個月（IQR 3.5 至 14.0）[t]。合併治療階段中，接受合併 ipilimumab, nivolumab 的中位數劑量為 4 劑（範圍 1 至 4）；且 300 位病人接受了不止 1 劑 ipilimumab。合併 ipilimumab, nivolumab 及 lenvatinib 或 sorafenib 組分別各有 19%及 48%病人在疾病惡化後持續接受治療。

表十一、CheckMate 9DW 試驗病人基期特徵（僅摘錄部分）[21]

[s] 275 位接受 lenvatinib（85%）、50 位接受 sorafenib（15%）。

[t] 歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）合併 ipilimumab, nivolumab 藥物審查報告內容提及，2 組停止治療的首要原因為疾病惡化率高（lenvatinib 或 sorafenib 組 68.9 vs 合併 ipilimumab, nivolumab 組 40.1%），而合併 ipilimumab, nivolumab 組僅有 18.67%病人在疾病惡化後持續接受治療（lenvatinib 或 sorafenib 組為 48.31%）；另一個主因為合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組有較高的早期停藥率（55.2 vs 48%）。合併 ipilimumab, nivolumab 組早期停藥主因為疾病惡化（43.2%）及藥物毒性（44.1%），lenvatinib 或 sorafenib 組則為疾病惡化（66.7%）及藥物毒性（16.7%）[26]。

基期特徵	合併 ipilimumab, nivolumab 組(N=335)	Lenvatinib 或 sorafenib 組(N=333)
年齡，中位數（範圍），年	65 (59 至 71)	66 (59 至 73)
男性，人數(%)	271 (81)	277 (83)
種族，人數(%)		
白人	179 (53)	174 (52)
亞裔	140 (42)	152 (46)
黑人	11 (3)	4 (1)
ECOG PS，人數(%)		
0	233 (70)	243 (73)
1	102 (30)	89 (27)
BCLC 分期，人數(%)		
0 或 A	28 (8)	21 (6)
B	61 (18)	67 (20)
C	246 (73)	242 (73)
大血管侵犯、肝外轉移或 2 者皆有	221 (66)	217 (65)
大血管侵犯	77 (23)	92 (28)
肝外轉移	188 (56)	172 (52)

(c) 相對療效期中分析結果

■ 主要療效指標－OS

【整體病人族群】[21]

合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組在 OS 方面有統計上顯著改善，分別為 23.7 個月及 20.6 個月（HR = 0.79, 95% CI：0.65 至 0.96）。在 24 個月及 36 個月時，整體存活率合併 ipilimumab, nivolumab 組也較高。

由於違反比例風險假設，Kaplan–Meier 曲線早期交叉，因此採用 RMST 的分析結果指出，在 26 個月及 36 個月時，2 組 OS 相似；然而在 47 個月時，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組，可延長 2.8 個月的存活時間，且達到統計上顯著差異。另透過預先設定的分段 HR 分析發現，治療後的前 6 個月，合併 ipilimumab, nivolumab 組，有較高的死亡風險；但在 6 個月後，死亡風險則較低（HR = 0.61, 95% CI：0.48 至 0.77）。

【亞洲次族群】（摘錄自研討會摘要）[22]

共有 280 位受試者來自亞洲(合併 ipilimumab, nivolumab 組, n=133；lenvatinib 或 sorafenib 組, n=147)。追蹤時間中位數為 35.7 個月，OS 中位數分別為 34 個月級 22.5 個月，2 組未達統計顯著差異。整體及亞裔次族群主要療效指標結果彙整於表十二。

表十二、主要療效指標結果彙整[21, 22]

試驗分組	整體族群			亞洲次族群	
	合併 ipilimumab, nivolumab 組(N=335)	Lenvatinib 或 sorafenib 組(N=333)	2 組差異	合併 ipilimumab, nivolumab 組(n=133)	Lenvatinib 或 sorafenib 組(n=147)
OS 中位數，月 (95% CI)	23.7 (18.8 至 29.4)	20.6 (17.5 至 22.5)	—	34.0 (20.5 至 NE)	22.5 (19.1 至 30.0)
	HR (95% CI)			HR (95% CI)	
	0.79 (0.65 至 0.96)			0.75 (0.54 至 1.03)	
OS rate，% (95% CI)					
24 個月	49 (44 至 55)	39 (34 至 45)	—	54	47
36 個月	38 (32 至 43)	24 (19 至 30)		—	—
RMST*，月 (95% CI)					
26 個月	17.9 (16.9 至 18.9)	17.8 (16.8 至 18.7)	0.1 (−1.3 至 1.5)	—	—
36 個月	22.2 (20.7 至 23.6)	20.8 (19.5 至 22.1)	1.4(−0.6 至 3.3)		
47 個月	25.8 (23.9 至 27.8)	23.0 (21.3 至 24.8)	2.8 (0.2 至 5.4)		
分段 HR (95% CI)					
≤6 個月**	1.65 (1.12 至 2.43)		—	—	—
>6 個月	0.61 (0.48 至 0.77)				
MaxCombo 檢驗					
p 值	< 0.0001		—	—	—

OS, overall survival；RMST, restricted mean survival time；HR, hazard ratio

*RMST 為 Kaplan-Meier 曲線下方的面積，利用梯形積分法計算至受限時間點。

**最佳截斷點（cutoff）6 個月為透過 X=1, 2, 3 ...等可能截斷點進行檢驗，利用最大化偏似然對數（partial log likelihood）確定。

【次族群分析】[21]

根據預先設定之次族群分析，於主要療效指標結果均傾向合併 ipilimumab, nivolumab 組，其中 ECOG PS =0、大血管侵犯及無肝外轉移次族群之 2 組結果呈統計上顯著差異。另須注意各次族群之病人數量不同，結果應謹慎解讀。詳見表十三。

表十三、主要療效指標之次族群分析（僅摘錄部分）[21]

OS 中位數，月 (95% CI)	人數	合併 ipilimumab, nivolumab 組(N=335)	lenvatinib 或 sorafenib 組(N=333)	HR（95% CI）
年齡				
＜65 歲	311	26.8 (23.0 至 33.0)	22.7 (19.1 至 26.2)	0.78 (0.58 至 1.04)
≥65 歲	357	18.8 (15.7 至 27.1)	18.2 (15.6 至 21.5)	0.81 (0.63 至 1.05)
ECOG PS				
0	476	27.9 (23.1 至 24.0)	22.5 (20.1 至 25.1)	0.78 (0.62 至 0.98)
1	191	16.4 (10.0 至 23.0)	15.3 (10.3 至 17.4)	0.78 (0.55 至 1.09)
BCLC 分期				
0 或 A	49	42.6 (31.2 至 NE)	31.6 (11.6 至 NE)	0.44 (0.17 至 1.12)
B	128	26.8 (15.7 至 37.8)	23.0 (20.5 至 30.6)	0.92 (0.59 至 1.44)
C	488	20.3 (16.9 至 25.8)	17.8 (15.5 至 21.1)	0.81 (0.65 至 1.01)
大血管侵犯				
是	169	22.9 (15.2 至 NE)	15.4 (10.3 至 20.1)	0.59 (0.40 至 0.87)
否	499	23.9 (18.8 至 29.4)	21.9 (19.3 至 23.9)	0.89 (0.71 至 1.11)
肝外轉移				
是	360	18.7 (15.6 至 24.8)	16.6 (14.0 至 20.3)	0.82 (0.64 至 1.05)
否	308	33.5 (23.1 至 NE)	22.5 (20.5 至 30.0)	0.72 (0.53 至 0.97)
大血管侵犯、肝外轉移或 2 者皆有				
是	438	19.4 (16.2 至 25.9)	17.7 (15.2 至 20.9)	0.80 (0.64 至 1.01)
否	230	33.5 (23.1 至 NE)	23.0 (20.3 至 30.0)	0.74 (0.52 至 1.04)

■ 次要及探索性療效指標

【整體病人族群】[21]

經 BICR 確認的 ORR 方面，合併 ipilimumab, nivolumab 組相較於 lenvatinib 或 sorafenib 組，統計上可顯著達到較高的 ORR，且研究者評估的結果亦呈現一致。另外，合併 ipilimumab, nivolumab 組之反應持續持間中位數較 lenvatinib 或 sorafenib 組長（30.4 vs. 12.9 個月），且統計上可顯著延長症狀無惡化的時間。

PFS 方面，不論是研究者或是 BICR 的評估結果，2 組 PFS 均無統計上顯著差異。此外，因違反比例風險假設額外進行的統計分析亦觀察到一致的結果。

次要及探索性療效指標結果彙整於表十四。

【亞裔次族群】（摘錄自研究會摘要）[22]

亞裔次族群的 ORR 與整體族群結果趨勢一致，彙整於表十四。

表十四、2 組次要療效指標結果[21, 22]

試驗分組	整體族群		亞裔次族群	
	合併 ipilimumab, nivolumab 組 (N=335)	lenvatinib 或 sorafenib 組(N=333)	合併 ipilimumab, nivolumab 組(n=133)	lenvatinib 或 sorafenib 組(n=147)
ORR[u]，% (95% CI)	36 (31 至 42)	13 (10 至 17)	37 (29 至 46)	14 (9 至 20)
	p < 0.0001		—	
最佳整體反應，人 (%)				
完全緩解	23 (7)	6 (2)	—	—
部分緩解	98 (29)	38 (11)		
疾病穩定	108 (32)	205 (62)		
疾病惡化	67 (20)	47 (14)		
無法評估	39 (12)	37 (11)		
反應持續持間中位數，月 (95% CI)	30.4 (21.2 至 NE)	12.9 (10.2 至 31.2)	NR	18.5 (8.4 至 NE)
反應持續病人比例，% (95% CI)				
≥24 個月	55 (44 至 64)	35 (17 至 53)	—	—
≥36 個月	47 (34 至 59)	NA		
症狀惡化時間中位數，月(95% CI)	2.6 (2.0 至 3.9)	2.1 (1.6 至 2.8)		
	HR (95% CI)			
	0.76 (0.62 至 0.93)			
至反應出現	2.2 (2.1 至 3.8)	3.7 (2.1 至		

[u] BICR 評估。

試驗分組	整體族群		亞裔次族群	
	合併 ipilimumab, nivolumab 組 (N=335)	lenvatinib 或 sorafenib 組(N=333)	合併 ipilimumab, nivolumab 組(n=133)	lenvatinib 或 sorafenib 組(n=147)
時間，月 (IQR)		5.6)		
PFS 中位數[v]，月 (95% CI)	9.1 (6.6 至 10.5)	9.2 (7.9 至 11.1)		
	HR (95% CI)			
	0.87 (0.72 至 1.06)			
PFS，% (95% CI)				
18 個月	34 (28 至 39)	18 (13 至 24)	—	—
24 個月	28 (23 至 34)	12 (8 至 17)		
接受後續全身性治療，人(%)	128 (38)	172 (52)		
ORR, objective response rate；IQR, interquartile range；PFS, progression-free survival；NE, not estimable；NR, not reached				

【HRQoL】[21, 27]

根據 FACT-Hep 總分及 EQ-5D-3L 效用量表，合併 ipilimumab, nivolumab 組觀察到 HRQoL 有改善的趨勢；而 lenvatinib 或 sorafenib 組，HRQoL 則有惡化的趨勢；2 組間差異達最小重要差異[w]。

(d) 相對安全性分析結果[21]

任何級別的 TRAEs 方面，合併 ipilimumab, nivolumab 組共 278 位（84%），而 lenvatinib 或 sorafenib 組共 297 位（91%）。治療相關的死亡方面，合併 ipilimumab, nivolumab 組共 12 位，死亡原因分別為：免疫媒介性肝炎（immune-mediated hepatitis）4 位、肝衰竭 3 位、肝功能不全 1 位、肝硬化代償不良 1 位、腹瀉性結腸炎（diarrhoea-colitis）1 位，及自體免疫溶血性貧血（autoimmune haemolytic anaemia）1 位；lenvatinib 或 sorafenib 組共 3 位，死亡原因分別為：肝腎症候群（hepatorenal syndrome）1 位、缺血性中風 1 位，及急性腎損傷 1 位。

[v] BICR 評估。

[w] 另有一篇研討會摘要提及，2 組之間 FACT-Hep 總分 HR 為 0.69（95% CI：0.55 至 0.87）；HCS HR 為 0.71（95% CI：0.55 至 0.92）[27]。

任何級別的免疫媒介不良事件（immune-mediated adverse events），合併 ipilimumab, nivolumab 組共 191 位（58%），而其中 93 位（28%）為第 3 至 4 級。共 96 位（29%）接受高劑量類固醇治療，42 位（13%）因免疫媒介不良事件而中止治療。2 組安全性分析結果彙整於表十五。

表十五、2 組安全性分析結果（僅摘錄發生率至少為 10%的事件）[21]

事件數 (%)	合併 ipilimumab, nivolumab 組(N=332)		Lenvatinib 或 sorafenib 組(N=325)	
	1 至 2 級	3 至 4 級	1 至 2 級	3 至 4 級
嚴重 TRAE	11 (3)	83 (25)	5 (2)	42 (13)
因 TRAE 導致中止治療	15 (5)	44 (13)	13 (4)	21 (6)
任何 TRAE	141 (42)	137 (41)	159 (49)	138 (42)
搔癢（pruritus）	88 (27)	5 (2)	10 (3)	0
紅疹	58 (17)	6 (2)	26 (8)	3 (<1)
ALT 升高	47 (14)	16 (5)	16 (5)	3 (<1)
AST 升高	45 (14)	20 (6)	25 (8)	2 (<1)
腹瀉	43 (13)	4 (1)	104 (32)	10 (3)
甲狀腺功能低下（hypothyroidism）	40 (12)	0	79 (24)	0
無力（asthenia）	33 (10)	1 (<1)	46 (14)	5 (2)
甲狀腺功能亢進（hyperthyroidism）	32 (10)	2 (<1)	5 (2)	0
食慾減退	22 (7)	1 (<1)	65 (20)	5 (2)
疲勞	27 (8)	0	44 (14)	6 (2)
體重降低	7 (2)	0	32 (10)	5 (2)
手足症候群（PPE syndrome）	6 (2)	0	88 (27)	11 (3)
高血壓	5 (2)	0	96 (30)	38 (12)
失聲症（dysphonia）	1 (<1)	0	48 (15)	0
蛋白尿（proteinuria）	0	0	48(15)	17 (5)

TRAE, Treatment-related adverse events ； AST, aspartate aminotransferase ； ALT, alanine aminotransferase；PPE syndrome, palmar-plantar erythrodysesthesia
2 組皆無發生第 5 級 TRAE，惟須注意只有在不良事件發生後 24 小時導致死亡才被紀錄為第 5 級；在發生 24 小時後才導致死亡的，則屬於死亡前最嚴重的級別。

B. 合併 ipilimumab, nivolumab 與合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab 之 MAIC[23]

1 篇研討會摘要針對 CheckMate 9DW 試驗合併 ipilimumab, nivolumab 組的個別病人數據進行加權（weighted），與合併 durvalumab, tremelimumab（來自

HIMALAYA 試驗），及合併 atezolizumab, bevacizumab 組（來自 IMbrave150 試驗）進行基期特徵配對。因 3 個試驗的對照組差異，進行成對無錨定分析（pairwise unanchored analyses）。

在 OS 方面，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 durvalumab, tremelimumab 相比，可達到統計顯著較佳的 OS；然而合併 ipilimumab, nivolumab 相較於合併 atezolizumab, bevacizumab 相比，僅於治療 6 個月後可達到較佳的 OS，且具統計差異。研究結果彙整如表十六。

表十六、合併 ipilimumab, nivolumab vs.合併 durvalumab, tremelimumab(簡稱 D, T) 或合併 atezolizumab, bevacizumab(簡稱 A, B)

療效指標	對照組	整體	< 6 個月	≥ 6 個月
OS，HR (95%CI)	D, T	***0.79 (0.65 至 0.95)***	0.90 (0.64 至 1.26)	***0.74 (0.59 至 0.93)***
	A, B	0.93 (0.74 至 1.18)	1.67 (1.12 至 2.49)	***0.67 (0.51 至 0.89)***
ORR，OR (95%CI)	D, T	2.35 (1.57 至 3.13)	—	
	A, B	1.39 (0.92 至 1.86)	—	
PFS，HR (95%CI)	D, T	***0.61 (0.51 至 0.73)***	***0.57 (0.46 至 0.71)***	***0.71 (0.52 至 0.95)***
	A, B	***0.81 (0.66 至 0.99)***	1.05 (0.81 至 1.35)	***0.52 (0.37 至 0.73)***

(五) 建議者提供之資料

建議者自評本案藥品 ipilimumab 屬非突破創新新藥，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 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」。

於療效部分，建議者提供之文獻包含 1 篇 CheckMate 9DW 試驗主文獻[21]、5 篇 CheckMate 9DW 試驗相關研討會摘要，其中 1 篇亞裔次族群分析[22]及 1 篇 MAIC[23]，內容已於「電子資料庫文獻搜尋」段落說明，此處不再贅述。其餘 1 篇為探討中國次族群分析[28]，說明與 sorafenib 或 lenvatinib 相比，合併 ipilimumab, nivolumab 有更深層的腫瘤緩解，且於不同病因學次族群中，合併 ipilimumab, nivolumab 的 ORR 皆較高；1 篇為根據最佳整體反應率進行之次族群分析結果顯示，合併 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 或 lenvatinib，於 24 個月時之整體存活具較佳表現[29]，及 1 篇關於 CheckMate 9DW 試驗結果已納入 CheckMate 9DW 主試驗文獻，此處不再贅述[30]。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 YERVOY®的主成分為 ipilimumab，主管機關許可適應症與建議者申請健保擴增給付適應症範圍同為「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」。

針對本案評估的目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況，與本案藥品具相同治療地位者，包含 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab，且皆已收載為健保藥品給付品項。另參考國際最新臨床治療指引建議，上述藥品皆獲建議用於此次申請給付之目標族群，且合併 atezolizumab, bevacizumab，及合併 durvalumab, tremelimumab 為 NCCN 建議之首選治療。根據系統性文獻回顧結果，合併 ipilimumab, nivolumab 與 sorafenib 及 lenvatinib 具直接比較試驗，而與合併 bevacizumab, atezolizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab 則有間接比較研究之研討會摘要結論。其中，tremelimumab 與本案藥品 WHO ATC 前五碼相同。

本報告經綜合考量國際最新臨床治療指引、WHO ATC 碼、我國藥品許可適應症、健保給付規定及臨床實證資料，認為 sorafenib、lenvatinib、合併 bevacizumab, atezolizumab 及合併 durvalumab, tremelimumab 皆為本案合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估之給付建議

加拿大 CDA-AMC 建議有條件給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療「無法切除或晚期肝細胞癌的成年病人」，給付條件為：確診為無法切除的 HCC、Child-Pugh 肝功能為 A 級及良好的體能狀態，而先前已接受全身性治療的無法切除或晚期 HCC 病人，不符合合併 ipilimumab, nivolumab 治療資格。

澳洲 PBAC 於 2025 年 7 月公布不建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 作為治療「無法切除的 BCLC A 至 C 期 HCC 病人的第一線用藥」，理由為臨床證據不足，且考量 HCC 對額外的治療方案臨床需求有限；但於同年 9 月公告建議給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於「治療晚期或轉移性癌症（包括本案適應症）」，因相較於替代療法或密切觀察有顯著的療效改善，且在 RSA 後具有成本效益。

英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆未公告與本案藥品相關之評估報告。

(三) 相對療效與安全性

本報告主要參考 1 項多國多中心的第 III 期隨機對照臨床試驗。於 2020 年 1 月 6 日至 2021 年 11 月 8 日收案，臨床截止日為 2024 年 1 月 31 日。合併 ipilimumab, nivolumab 與 lenvatinib 或 sorafenib 相比，於主要療效指標 OS 有統計學上顯著延長（23.7 vs 20.6 個月），於亞洲次族群也有一樣的療效趨勢；次要療效指標 ORR 也支持主要療效指標的結果。此外，合併 ipilimumab, nivolumab

組可改善 HRQoL 的趨勢。

安全性方面，合併 ipilimumab, nivolumab 大部分為 1 至 2 級的不良事件，包括：搔癢、紅疹、ALT 升高、AST 升高、腹瀉等。共有 12 起治療相關的死亡事件，分別為：免疫媒介性肝炎、肝衰竭 3 位、肝功能不全、肝硬化代償不良、腹瀉性結腸炎及自體免疫溶血性貧血。

另外，與其他免疫檢查點抑制劑之間接比較研究顯示，合併 ipilimumab, nivolumab 與合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 bevacizumab, atezolizumab 相比，可延長治療 6 個月後之 OS，但治療前 6 個月內，則無差異。未有與其他免疫檢查點抑制劑安全性指標之比較。值得留意的是，此結果僅來自於研討會摘要，因此應謹慎解讀。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此摘述加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 收集病人及臨床專家之意見。

加拿大病人及醫師團體指出，系統性邊緣化社區的族群（包括原住民、加拿大新移民及低收入）在診斷 HCC、照護協調及新療法的取得等方面面臨障礙，導致疾病惡化及較差的健康結果。pERC 表示，合併 ipilimumab, nivolumab 不能顯著解決這些非臨床需求或健康不公平性。但因最長 2 年的固定治療期限，相較於持續治療直至疾病惡化或出現不可接受毒性的其他免疫療法，可能會減輕一些病人的治療負擔。

而澳洲等相關組織表示 HCC 的治療負擔，包括副作用和財務影響，給病人及照護者帶來生理及心理的負擔。居住在鄉村或偏遠地區的病人因路途遙遠，很難得獲得即時的專科轉診或影像學檢查，因此合併 ipilimumab, nivolumab 為這些家庭的新希望。另有意見指出，大部分病人指出合併 ipilimumab, nivolumab 的副作用為可控的，並不會超過治療的潛在益處。

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

建議者本次建議給付 ipilimumab (本品)合併 nivolumab (以下簡稱 ipilimumab, nivolumab)用於轉移性或無法切除之晚期肝細胞癌(HCC)病人，並提出一份國內藥物經濟學研究。相關分析方法摘要如下。

研究設計	相關說明
模型建立	包含三個健康狀態之模型：無疾病惡化、疾病惡化及死亡
評估期間	32 年，視為終生
分析週期	一週
對照治療	1. TKI[x]：sorafenib、lenvatinib 2. 免疫檢查點抑制劑組合：合併 durvalumab, tremelimumab、合併 atezolizumab, bevacizumab
療效參數	• Sorafenib、lenvatinib：採用 CheckMate 9DW 試驗對照組之存活曲線進行外推，並假設 sorafenib 與 lenvatinib 的療效相同。 • durvalumab, tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab：因缺乏與 ipilimumab, nivolumab 的直接比較證據，則採用成對錨定式模擬治療比較(pairwise anchored Simulated Treatment Comparison)，估算分段相對風險值(piecewise hazard ratio)，並將其套用在 ipilimumab, nivolumab 存活曲線，用以推估此兩種免疫抑制劑治療組合的存活曲線。
治療期間 (time to treatment, ToT)	• ipilimumab, nivolumab：引用 CheckMate 9DW 試驗的實際用藥時間，且至多兩年 • 對照治療：假設同於外推後的 PFS。
成本參數	成本項目包括藥品、後續治療、就診及檢測、不良事件與臨終照護等。參考臨床試驗、文獻及國內公開資料進行估算。

[x] TKI（tyrosine kinase inhibitor，酪胺酸激酶抑制劑）。

效用參數	• 無疾病惡化 (PF)：取自 CheckMate 9DW 試驗中以 EQ-5D-3L 量表測量病人的 HRQoL。 • 疾病惡化 (PD)：依據 CheckMate 9DW 之 PF 效用值按比例 0.91 換算，該比例 0.91 則參考 NICE TA551 報告[y]。 • 不良事件的負效用值：參考已發表文獻。

基礎分析結果如下。若願付額閾值為新台幣 3,279,639 元/QALY gained，ipilimumab, nivolumab 相較於所有對照治療皆符合成本效益，其中，ipilimumab, nivolumab 相較於 atezolizumab, bevacizumab 具有成本效益之絕對優勢。

治療選項	總成本 ($NT)	QALYs[z]	Ipilimumab, nivolumab vs. 對照治療		
			遞增成本 ($NT)	遞增 QALY	ICER[aa] ($NT/QALY gained)
I+N	3,175,211	3.10	-	-	-
sorafenib	2,103,929	2.07	1,071,282	1.03	1,038,482
lenvatinib	1,352,363	2.07	1,822,849	1.03	1,767,038
D+T	2,970,345	2.51	204,866	0.58	350,318
A+B	3,843,008	2.31	(-667,797)	0.79	絕對優勢

I+N=ipilimumab, nivolumab；D+T=durvalumab, tremelimumab；A+B=atezolizumab, bevacizumab

在單因子敏感度分析，當 ipilimumab, nivolumab 比較免疫檢查點抑制劑組合，整體存活期、ipilimumab, nivolumab 藥費、durvalumab, tremelimumab 藥費、atezolizumab, bevacizumab 藥費等為主要影響分析結果的重要參數；若 ipilimumab, nivolumab 比較 TKI，ipilimumab, nivolumab 藥費、病人年齡、折扣及評估期間則為主要影響分析結果的重要參數。而機率性敏感度分析中所得到的結果大致與基礎分析具有相近趨勢。

2. 查驗中心評論

本報告認為此分析的研究主題及研究設計大抵符合本案需求，惟存在多項議題有待釐清，包括：超出合理範圍之分析期間、療效外推之品質及其反應國情之適切度、模型中未納入具臨床重要性的免疫相關不良事件、就診及相關檢測資源使用量採用英國數據之合理性、健康狀態效用值偏高、模型設定未依循國內現行

[y] 英國 NICE TA551 報告為評估 lenvatinib 用於未曾接受治療之晚期 HCC。
[z] QALY 為 Quality-Adjusted Life Year 英文簡稱。
[aa] ICER 為 Incremental Cost-Effectiveness Ratio 英文簡稱。

給付條件 (如免疫檢查點抑制劑用藥上限兩年之限制，及未納入 sorafenib 後使用 ramucirumab 之情境)、敏感度分析結果未能涵蓋所有與決策相關之重要參數，且建議者未提供 Excel 模型供驗證等。基於上述理由，本報告認為建議者本次提出的國內藥物學經濟研究之整體品質尚可，相關討論詳述如後。

(1) 模型的評估期間超出合理範圍：建議者說明評估期間採用 32 年，係根據台灣無法切除 HCC 病人之預期餘命而定。以模型中設定目標族群之平均年齡為 67.83 歲，再加上 32 年之評估期間，等同假設病人可存活至約 100 歲，已超過我國平均壽命，亦遠高於晚期 HCC 病人平均餘命，此設定可能高估 ipilimumab, nivolumab 長期效益。此外，敏感度分析結果顯示，當 ipilimumab, nivolumab 比較 TKI (sorafenib 或 lenvatinib)，評估期間為影響分析結果的關鍵因子，然而，報告中並未說明敏感度分析所採用之評估期間的具體範圍，導致本報告無法判斷不同評估期間對分析結果之影響程度。

(2) 對照治療的療效參數估計有不確定性:

- 免疫檢查點抑制劑組合：建議者未提供間接比較之研究方法，且模型中所採用的之分段 HR 之數據與研討會摘要結果的趨勢不一致[23]，導致其合理性及反應我國情境之程度具有疑慮。

- TKI：模型中採用 CheckMate 9DW 試驗 lenvatinib/sorafenib 存活曲線進行療效外推，其中受試者使用 lenvatinib 與 sorafenib 之比例為 85%、15%，與我國實際使用約各半的情形有明顯差異，且文獻已證實 lenvatinib 與 sorafenib 療效存在差異[31]，可能影響模型中 sorafenib 與 lenvatinib 療效外推對於反應國情的適切性。

(3) 不良事件對於分析結果的影響具不確定性：2024 年 ESMO 大會中所發表 CheckMate 9DW 亞洲次族群分析，ipilimumab, nivolumab 與 sorafenib/lenvatinib 的不良事件發生率分別為 43%與 38%[32]，與模型中帶入的不良事件發生率趨勢（ipilimumab, nivolumab 為 15.9%、sorafenib 及 Lenvatinib 均各別為 19.6%）有所差異。此外，模型中未納入發生率雖低但具臨床重要性的免疫相關不良事件，如肝炎、肝衰竭、結腸炎等，可能低估不良事件對於分析結果之影響。

(4) 就診及相關檢測成本具有不確定性：建議者主張就診及相關檢測資源使用量所採用的英國數據可外推至我國情境，但並未提出任何實證以支持其外推性，因此，本報告認為英國臨床實務情況是否與我國情境相近，仍存在不確定性。

(5) 健康狀態效用值可能偏高: 模型中設定 PD 效用值(0.82)為 PFS 效用值(0.843)之 0.97 倍。此結果與建議者所述「參考 REFLECT 試驗中 PFS 與 OS 效用值

推算之比例為 0.91」並不一致。另外，參考兩篇亞洲文獻，日本文獻採用 EQ-5D-5L 問卷測量第三期至第四期 HCC 者之效用值為 0.675 與 0.428[33]，而韓國文獻以 Standard Gamble 方法計算無法手術 HCC 者之效用值為 0.54[34]，均明顯低於模型所設定。因此本報告認為，模型中採用之效用值可能偏高，其是否能充分反映國內實際情境，存有不確定性。

(6) 模型相關假設與國內給付情形不符: 免疫檢查點抑制劑於國內給付期限最多兩年，但模型中設定可用於疾病惡化，且分析結果顯示於第二年仍約有 5%病人持續用藥，可能高估對照治療的藥費成本。針對後線治療，模型中設定 sorafenib 之後約 50%病人可接受 regorafenib；然而，健保另給付單獨治療 ramucirumab 亦可用於 sorafenib 治療失敗之後。

(7) 敏感度分析結果未充分提供決策相關重要資訊:考量免疫治療藥品具延遲療效且違反比例風險(proportional hazards, PH)假設之特性，療效外推模型能否切實反映研究藥品之真實療效表現，為此分析之關鍵因素。然而，建議者未針對所有外推模型進行敏感度分析，以致本報告無法評估不同模型假設對結果的影響範圍，亦未能提供決策者充分資訊以判斷模型預測的穩健性與不確定性。

(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 PubMed 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 12 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2025 年 7 月及 9 月公告。
NICE（英國）	至 2025 年 12 月 17 日止，查無評估報告。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：至 2025 年 12 月 17 日止查無醫療科技評估報告。
電子資料庫	PubMed 搜尋結果。
建議者提供之資料	無提供經濟評估相關文獻。

1. CDA-AMC（加拿大）[16]

加拿大 CDA-AMC 於 2025 年 12 月公告 ipilimumab, nivolumab 用於無法切除或晚期 HCC 病人之評估報告[16]。CDA-AMC 建議有條件給付，相關建議給

付內容詳如前述表九，此不再贅述。CDA-AMC 認為，TKIs（如 sorafenib 及 lenvatinib）或其他免疫檢查點抑制劑組合（如：合併 durvalumab, tremelimumab 及合併 atezolizumab, bevacizumab），與 ipilimumab, nivolumab 具有至少相當之臨床價值，且部分病人於接受治療六個月後可獲得臨床效益，因此 ipilimumab, nivolumab 可視為替代治療選項之一。

在成本效益部分，廠商提交一份以加拿大公共健康照護付費者觀點評估 nivolumab, ipimumab 用於無法切除或晚期 HCC 病人之成本效用分析。研究中採用包含 PF、PD 及死亡之三個健康狀態的模型，模擬期間為 10 年，分析週期為一週；對照治療包括 sorafenib、lenvatinib、durvalumab, tremelimumab，及 atezolizumab, bevacizumab。療效參數方面，sorafenib 與 lenvatinib 之存活曲線直接採用 CheckMate 9DW 試驗對照組資料進行外推；另因缺乏直接比較證據，durvalumab, tremelimumab 及 atezolizumab, bevacizumab 係透過間接比較進行換算。治療期間設定上，ipilimumab, nivolumab 引用 CheckMate 9DW 試驗之實際用藥時間，最長為兩年，其餘比較組則假設等於外推後之 PFS。成本參數納入藥品取得、給藥、後續治療、醫療資源使用、不良事件及臨終照護，並依臨床試驗、文獻及加拿大給付資料估算；效用方面，PF 效用值取自 CheckMate 9DW 之 EQ-5D-3L 分析，PD 效用值則參考英國 NICE TA551 報告[bb]之換算公式，並納入不良事件之效用減損。

廠商的分析結果顯示 ipilimumab, nivolumab 相較於 sorafenib 及 lenvatinib 同時會增加成本及 QALYs，ICER 值分別為 112,133 加幣/QALY gained 及 108,098 加幣/QALY gained；而相較於免疫檢查點抑制劑組合，ipilimumab, nivolumab 不但節省成本且同時增加 QALYs，具有成本效益絕對優勢。然加拿大 CDA-AMC 表示，因缺乏直接比較試驗以及長期追蹤之相關實證資料，使得分析結果具高度不確定性。另外，CDA-AMC 亦表示，因缺乏足以釐清成本效用分析中關鍵議題之實證資料，導致相關不確定性無法有效處理，故未進一步對該成本效用分析進行再評估。CDA-AMC 就該成本效用分析所提出之關鍵議題，綜整如下：

- Ipilimumab, nivolumab 相較於其他免疫檢查點抑制劑的相對療效具不確定性：廠商提供的間接比較具有多項限制，包括：採用六個月切點時，部分區段違反 PH 假設，且因缺乏共同比較品，難以處理各研究間的異質性。

- Ipilimumab, nivolumab 長期治療效果具不確定性:缺乏長期追蹤的療效證據，且間接比較分析結果具不確定性。

- 治療期間相關假設具不確定性：對於 ipilimumab, nivolumab，廠商採用 CheckMate 9DW 試驗的實際用藥時間，至多兩年；而其他對照治療，則假設

[bb] 英國 NICE TA551 報告為評估 lenvatinib 用於未曾接受治療之晚期 HCC。

等同於外推後的 PFS。此作法可能導致病人在 PFS 期間卻未被計入任何治療成本，進而低估 ipilimumab, nivolumab 的總成本，並可能導致結果偏向 ipilimumab, nivolumab。

- TKI 療效建模方式存在不確定性：廠商以 CheckMate 9DW 試驗比較組的彙總資料（85% lenvatinib、15% sorafenib）推估兩者療效表現，並假設兩者臨床效益相同。然而，臨床專家指出此分布與加拿大臨床實務（約 95% lenvatinib、5% sorafenib）不符，且廠商資料亦顯示兩者臨床效益可能不同，因此該建模方式可能無法準確反映實際結果。

2. PBAC（澳洲）

澳洲 PBAC 公告 2 份與本案相關之評估報告，包括：ipilimumab, nivolumab 用於「BCLC A 至 C 期之無法切除 HCC」2025 年 7 月會議摘要 1 份[17]，及 ipilimumab, nivolumab 用於「晚期或轉移癌症多項適應症(multi-indication)[cc]」2025 年 7 月及 9 月會議摘要 1 份[18]。

(1) 2025 年 7 月會議

A. BCLC A 至 C 期之無法切除 HCC：PBAC 不建議給付 ipilimumab, nivolumab，因考量臨床實證不足以支持其效益，且廠商提出 ipilimumab, nivolumab 比較 atezolizumab, bevacizumab 之最低成本分析(cost-minimisation analysis)具有許多不確定性，難以證實其成本效益。在最低成本分析中，主要疑慮除了現有實證無法支持兩者的療效相當；此外，經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為廠商採用試驗之「用藥期間中位數」作為模型的療程期間，但兩者於各自試驗中的用藥期間並不相同，在廠商主張兩者療效相當的情況下，此設定並不適當。再者，試驗中的用藥期間中位數與平均數具有一定差距，認為廠商使用中位數進行換算，可能低估藥費成本。

B. 晚期或轉移癌症：PBAC 認為廠商提出的風險分攤方案大致符合預期，但仍提出部分調整建議，包括：折扣後價格應使藥品在多項適應症之所有治療情境下皆符合成本效益、採用分層折扣機制、設定使用量上限，及廠商應針對超量使用負擔更高比例回饋等，以確保財務風險能由廠商與政府適度分攤。

(2) 2025 年 9 月會議

廠商針對前次 7 月會議提出之建議，調整 ipilimumab, nivolumab 用於晚期或轉移癌症之風險分攤方案內容，PBAC 並於 2025 年 9 月再次審議，認為廠商修正後協議方案已充分回應先前主要疑慮，因此建議給付 ipilimumab, nivolumab 用

[cc] 其中包含本案之 HCC 適應症

於「晚期或轉移癌症多項適應症」。此外，PBAC 建議之收載條件允許臨床醫師依據當時最佳可取得的證據進行臨床判斷，包括再治療（retreatment）、延長治療期間，以及應用於不太可能提出正式藥品註冊申請的罕見癌別。此外， PBAC 要求衛生部門於收載三年後檢視實際使用情形，以確認使用量是否符合預期，並確保治療病人均符合原先建議之適應症族群內。

3. NICE（英國）

截至 2025 年 12 月 26 日查詢英國 NICE 公開網站，顯示本案目前正在進行評估，預計 2026 年 7 月發布最終評估指引[19]。

4. **其他**醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2025 年 11 月 27 日為止，查詢蘇格蘭 SMC 公開網站，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告[20]。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed 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	hepatocellular carcinoma
Intervention	ipilimumab, nivolumab 作為第一線治療
Comparator	無
Outcome	無
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、cost consequence analysis、cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed 文獻資料庫，於 2025 年 12 月 1 日止，以”hepatocellular carcinoma”、“ipilimumab”、“nivolumab”、“cost”等做為關鍵

字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

截至 2025 年 12 月 1 日止，本報告未查獲與本案相關之成本效益文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案相關之成本效益文獻。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考 2022 年癌症登記年報，我國初次診斷為肝及肝內膽管惡性腫瘤（ICD-10：C22，不含原位癌）共計 10,433 人，年齡中位數分別為男性 66 歲及女性 72 歲，男性占比約 70%。在組織型態上以肝細胞癌為大宗，男性約 90%、女性約 80%。另外，死因為肝及肝內膽管惡性腫瘤者共計 7,781 人，其死亡率排序分別為男性第二順位及女性第四順位[1]。

(二) 財務影響

(1) 建議者推估

建議者提出擴增給付 ipilimumab, nivolumab (以下簡稱本品組合)用於轉移或晚期無法切除肝細胞癌(HCC)之第一線治療，並推估給付後未來五年(2026 年至 2030 年) 本品組合之用藥人數約第一年 480 人至第五年 710 人，及本品組合之年度藥費約第一年 12.80 億元至第五年 18.71 億元，部分取代 durvalumab,tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab，財務影響約第一年 6.67 億元至第五年 10.88 億元。詳細計算邏輯及過程說明如後。

(1) 臨床地位

建議者指出，本品組合預期會取代相同適應症之已收載免疫抑制劑治療組合，包括：durvalumab,tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab。

(2) 目標族群人數

建議者以 2018 年至 2022 年癌症登記年報中 HCC 新診斷病人數為基礎[1]，利用五年平移法推估未來五年 HCC 新病人數，約第一年 8,100 人至第五年 8,200 人；再參考 2021 年至 2022 年癌症登記年報，BCLC 分期 B 及 C 的比例分別為 21.17%、25.73%，又各別區分為三類病人，包括：無法手術及局部治療、局部治療失敗，及手術後轉移，相關參數設定如表十七。接續，建議者設定上述病人中符合 ECOG 大於 1 分者約 90%，進一步推估未來五年目標族群人數，約每年 2,000 人。

表十七、建議者推估目標族群所設定之參數

人數比例			BCLC B	BCLC C	數據來源
#1	無法手術及局部治療 [dd]		11.22%	47.66%	癌登年報[1]
#2	局部治療失敗	局部治療 [ee]	40.34%	24.90%	癌登年報[1]
		局部治療失敗	70%	90%	Durvalumab 評估報告[35]
#3	手術後轉移	手術 [ff]	40.3%	8.6%	癌登年報[1]
		手術後轉移	10.6%	10.6%	國內已發表文獻[36]

(3) 本品組合新增用藥人數

建議者設定本品組合未來五年市占率約第一年 24%至第五年 35%，予以推估未來五用藥人數約第一年 480 人至第五年 710 人。

(4) 本品組合新增年度藥費

在療程時間之設定，建議者僅說明參考來源為臨床試驗報告(Clinical Study Report, CSR)及擷取引用數據之表格，惟未提供 CSR 完整內容以供查證。經本報告檢視，於歐洲藥品管理局 EMA 報告中查獲建議者所引用之相關數據[37]，該資料係分析 CheckMate 9DW 試驗中本品組合之給藥情形。建議者以每三個月為一區間的用藥人數比例 (如從第一劑起用藥時間超過 3 個月者約 59%、超過 6 個月者約 45.2%.....等)，並設定上限為 24 個月，再將治療月份乘以相對應之人數比例，加權計算本品組合的療程時間平均 10.191 個月，其中，合併 nivolumab 平均 3.3 劑，予以推估合併治療期之療程時間為平均 2.475 個月(3.3*3/4)，而 nivolumab 單獨治療時間則以 10.191 個月扣除前四劑合併治療之 2.475 個月，以 7.716 個月做計算 (如表十八)。

[dd]建議者參考 2021 年至 2022 年癌症登記年報，統計肝癌(C220)發生病人按 BCLC 期別及治療方式分類。「不可手術、不適合局部治療之治療選擇」為以下治療方式之人數加總：標靶治療、放療合併標靶治療、化療、化療合併標靶治療、免疫治療、免疫治療合併標靶治療、未有首次治療申報紀錄、其他治療。

[ee]參考來源同上，「局部治療」為以下治療方式之人數加總：局部治療、栓塞、局部治療合併栓塞、放療、放療合併栓塞、放療合併標靶治療。

[ff]參考來源同上，「手術」為以下治療方式之人數加總：手術、手術合併局部治療、手術合併栓塞、手術合併標靶治療。

建議者將上述療程時間以一個月 4 週換算給藥次數，並假設前四劑都會併用 nivolumab 與 ipilimumab，再依據兩者現行健保支付價，予以計算本品組合的總療程費用約每人 265 萬元(如表十八)，本品組合之年度藥費約第一年 12.80 億元至第五年 18.71 億元，包含 ipilimumab 約第一年 6.06 億元至第五年 8.87 億元、nivolumab 約第一年 6.73 億元至第五年 9.84 億元。

(5) 被取代品年度藥費

在療程時間部分，atezolizumab, bevacizumab 與 durvalumab, tremelimumab 分別參考 IMbrave150 試驗[38]及 HIMALAYA 試驗[39]的 PFS 中位數，設定為 6.8 個月及 3.78 個月。其中，建議者同樣以每個月 4 周換算給藥次數，及各品項現行支付價計算，每人總療程費分別為 atezolizumab, bevacizumab 約 127 萬元、durvalumab, tremelimumab 約 87 萬元，詳如表十八。

在市占率部分，建議者參考相關醫療科技評估報告[35]，設定 atezolizumab, bevacizumab 與 durvalumab, tremelimumab 原情境之市占率；另假設本品組合擴增給付後，atezolizumab, bevacizumab 市占率於第一年減少 24%至第五年減少 21%，而 durvalumab, tremelimumab 於第一年減少 0%至第五年減少 14%。據以推估 atezolizumab, bevacizumab 被取代的年度藥費約第一年 6.13 億元至第五年 5.38 億元，而 durvalumab, tremelimumab 約第一年 0 億元至第五年 2.45 億元。

表十八、建議者計算的各項治療之總療程費用

治療藥品 (規格含量)		單次劑量 (頻次)	每月藥費 (元)	治療期間 (月)	總療程費用 (元)	
					各成分	合計
Ipilimumab	前四劑合併	3 mg/kg (每 3 週)	50.7 萬	2.475	125.6 萬	265.0 萬
Nivolumab	前四劑合併	1 mg/kg (每 3 週)	5.4 萬	2.475	13.5 萬	
	第五劑後單用	480 mg (每 4 週)	16.3 萬	7.716	126.0 萬	
Atezolizumab		1200 mg (每 3 週)	11.1 萬	6.8	75.6 萬	126.9 萬
Bevacizumab		15 mg (每 3 週)	7.6 萬		51.4 萬	
Durvalumab†		1500 mg (每 4 週)	13.7 萬	3.78	48.7 萬	86.7 萬
Tremelimumab (第一劑合併)		300 mg (給藥 1 次)	38.0 萬	1	38.0 萬	

†durvalumab, tremelimumab 用法用量係於第一個月併用 durvalumab 與 tremelimumab 各第一劑，後續為 durvalumab 單獨治療。

(6) 財務影響

根據前述計算之本品組合新增年度藥費，及 atezolizumab, bevacizumab 與 durvalumab, tremelimumab 被所取代之年度藥費，據以計算本品組合擴增給付用於轉移或無法切除晚期 HCC 之第一線治療的財務影響，約第一年 6.67 億元至第五年 10.88 億元。

(7) 敏感度分析

建議者針對本品組合市占率進行敏感度分析。高推估設定為第一年 29%至第五年 40%，本品組合年度藥費增加為第一年 15.48 億元至第五年 21.38 億元，財務影響增加為第一年 8.14 億元至第五年 12.52 億元;在低推估則設定為第一年 19%至第五年 30%，本品組合年度藥費降低為第一年 10.12 億元至第五年 16.03 億元，財務影響降低為第一年 5.26 億元至第五年 9.24 億元。

2. 本報告重新計算

現行與本品組合具有相同適應症之已收載治療選項，包含：atezolizumab, bevacizumab、durvalumab, tremelimumab、sorafenib 及 lenvatinib 等四項。然而，本報告考量國際指引已將 atezolizumab, bevacizumab、durvalumab, tremelimumab 列為首選治療，且參考專家意見，病人若符合免疫檢查點抑制劑之用藥條件則會優先使用該類藥品，因此，本報告認為，建議者設定本品組合擴增給付後會取代 atezolizumab, bevacizumab、durvalumab, tremelimumab，應屬合理。惟建議者於目標族群人數、本品組合和被取代品年度藥費之計算方式，具有不確定性。詳細說明如後。

(1) 目標族群人數

根據建議者提出的推估方法，本報告調整以下內容：

A. 「接受局部治療」定義：經檢視癌症登記年報，「接受局部治療」除建議者設定「局部治療、栓塞、局部治療合併栓塞、放療、放療合併栓塞、放療合併標靶治療」等項目，應亦包含「放療合併栓塞與標靶治療」。本報告據以重新推估 BCLC 分期 B 及 C 者之中符合「接受局部治療」定義的人數比例，分別為 40.78%及 28.39%。

B. 轉移病人數：檢視建議者參考之國內已發表文獻[36]，其納入接受手術切除之第一至三期 HCC 病人，其中約 10.6%病人於術後發生遠端轉移。據此，建議者設定各年度有接受手術之 BCLC B 及 C 病人，其中約 10.6%於當年度會發生遠端轉移，然而，此 10.6%為涵蓋研究中第一至三期 HCC 病人所推估之數據，而非僅限 BCLC B 及 C 病人；此外，本報告認為「曾接受手術之 BCLC A 病人於手術後發生遠端轉移者」亦符合本案目標族群條件。因此，本報告參考上述同篇文獻[36]，將接受手術之 BCLC B 及 C 病人於術後發生遠端轉移之比例調整為 25.8%[gg]，另加上接受手術 BCLC A 病人於手術後發生遠端轉移之人數，約每年 90 人（接受手術 BCLC A 病人數約每年

[gg] 參考文獻中 124 位第三期 HCC 病人，其中 32 位發生遠端轉移，占比約 25.8%[36]。

1,210 人[1]，再乘以術後發生遠端轉移之比例約 7.6%[hh][36]）。據此，本報告重新推估符合本案用藥條件之轉移性人數約每 320 人。

綜上，本報告重新推估未來五年間符合本案用藥條件之病人數約每年 2,400 人。另參考與本案具相同適應症之已收載藥品（atezolizumab, bevacizumab、sorafenib 及 lenvatinib)之每年首次用藥人數，合計約 2022 年 3,200 人下降至 2024 年 2,900 人，依其趨勢外推之未來五年病人數與本報告重新推估之 2,400 人相近，顯示本報告之推估結果具合理性；相較之下，建議者原先推估之目標族群人數（每年 2,000 人）則可能有低估之虞。

(2) 年度藥費計算方式

A. 療程時間設定

首先，建議者於本品組合之療程時間設定，採用 CheckMate 9DW 試驗之「用藥時間平均值」，惟並非直接引用 CSR 所提供之實際平均用藥時間 8.73 個月，而係依據 CSR 中各用藥時間區間之人數比例，加權推估平均用藥時間為 10.19 個月。然此推估方式假設各區間內之病人皆持續用藥至區間上限[ii]，可能導致所估平均值高於實際情形。另就被取代品而言，建議者則採用 IMbrave 及 HIMALAYA 試驗之「PFS 中位數」作為療程時間。相較於前述本品組合採用「用藥時間平均值」，此一作法同時涉及「用藥時間與 PFS」以及「平均值與中位數」兩層差異，惟建議者並未說明採用不同估計指標之理由。本報告逐一探討如後：

(A) 「用藥時間」與「PFS」之比較： CheckMate 9DW、IMbrave 及 HIMALAYA 等試驗皆允許部分符合特定條件之疾病惡化受試者可持續用藥，若考量我國現行給付規定明訂「免疫檢查抑制劑需於發生疾病惡化後停用」，理應以「PFS」作為療程時間較為恰當；但 CheckMate 9DW 試驗中，本品組合之「用藥時間」卻明顯短於「PFS」，如表十九所示；進一步比較可見，CheckMate 9DW 試驗中因治療相關不良事件而停藥之人數比例為 18%，高於 IMbrave 及 HIMALAYA 試驗的 10%及 8.2%[40]；另 EMA 報告之補充分析顯示，CheckMate 9DW 試驗中有超過 50%受試者於開始治療前六個月內即停藥[jj]，其原因除了疾病惡化 (約 43%)，其次為不耐受治療毒性(約 36%)[37]。由此推測，因 CheckMate 9DW 試驗中超過半數受試者接受四次 ipilimumab 及 nivolumab 合併治療，可能導致治療初期因不良事件而停藥之風險較高，進而觀察到「用藥時間」短於「PFS」；惟此情形可望透過治療初期篩適當篩

[hh] 參考文獻中 630 位第一至二期 HCC 病人，其中 48 位發生遠端轉移，占比約 7.6%[36]。

[ii] 如超過 3 個月的人數比例 59%，建議者假設 41% (1-59%)病人皆用藥滿 3 個月，但實際上該 41%病人可能部分僅用藥 1 至 2 個月；再以用藥超過 6 個月的人數比例為 45.2%為例，建議者則假設 13.8% (45.2%-59%)病人皆用藥滿 6 個月，同樣地，其中可能有部分病人僅用藥 4 至 5 個月。

[jj] 根據 EMA 報告，Checkmate 9DW 試驗中接受 ipilimumab, nivolumab 治療少於 5.84 個月者共 182 位 (佔整體 ipilimumab, nivolumab 受試者約 55%)，其中因藥物毒性而停藥有 66 位，約佔 36% (76/182)。

選病人條件而改善[kk][40]，其實際用藥時間亦可能因此延長。

(B) 「平均值」與「中位數」之比較：免疫檢查點抑制劑的存活曲線於後期常呈現長尾平台期(long tail plateau) [40]，顯示部分病人可獲得較持久的治療效益，在此情況下，「平均值」相較於「中位數」更能反映整體病人所累計的實際用藥時間[41]，因此，本報告認為以「平均值」更能呈現免疫檢查點抑制劑的實際使用情形。

綜上，本報告認為，本品組合的早期發生不良事件之風險，於臨床實務上可透過適當篩選病人條件而降低，預計實際療程時間會長於 CheckMate 9DW 試驗中所呈現，另考量免疫檢查點抑制劑之療效具延遲性及長尾效益，故本報告於基礎分析中，將本品組合與被取代品的療程時間皆設定為「PFS 平均值」，惟於現有公開實證資料中未查獲 PFS 平均值，故本報告參考 CheckMate 9DW、HIMALAYA、IMbrave 等試驗所公布的 PFS Kaplan–Meier 曲線，利用 WebPlotDigitizer 軟體擷取各時間點的存活機率，並將時間上限設定為 24 個月，予以推估 PFS 平均值[ll]，如表十九，可見 PFS 平均值明顯高於 PFS 中位數。另考量其不確定性，本報告以各試驗「PFS 中位數」作為敏感度分析。

表十九、各項治療之試驗所公布的 PFS 與用藥時間之比較

項目	PFS		用藥時間	
數值 (月)	中位數	平均值	中位數	平均值
Ipilimumab, nivolumab (本品組合) [42]				
Nivolumab	9.1	11.64	4.7	8.73 [37]
Ipilimumab				2.27 [37]
Atezolizumab, bevacizumab [38]				
Atezolizumab	6.9	10.40	8.4	-
Bevacizumab			7	
Durvalumab, tremelimumab [39]				
Durvalumab	3.78	7.49	5.5	-
Tremelimumab				

*WebPlotDigitizer 軟體擷取 PFS 曲線中各時間點 PFS 機率後，換算追蹤時間上限 24 個月的 PFS 平均值。

[kk] 由於 ipilimumab, nivolumab 屬於免疫檢查點抑制劑雙重治療，若病人本身為第 3/4 級免疫相關不良事件(irAE)高風險者，包括：PS 不佳、肝功能受限或有嚴重共病症(如 CVD)，則應避免使用 ipilimumab, nivolumab[40]。

[ll] 利用 WebPlotDigitizer 軟體，擷取 PFS KM 曲線中多個時間點($t_1, t_2, \ldots, t_n$)，及對應各時間點的 PFS 存活率 $S(t)$，PFS 平均值即為 PFS 曲線下面積，計算公式: Mean $PFS_{0-24} \approx \sum_{i=1}^{n-1} S(ti) \times (ti_{+1} - ti)$，並設定上限為 24 個月。

B. 給藥次數計算方式

無論本品組合、atezolizumab, bevacizumab 或 durvalumab, tremelimumab，建議者皆以月 4 週換算各項治療的給藥次數，惟以一年 52 週計算，每月應平均有 4.33 週。本報告後續改以「每月 4.33 週」換算給藥次數。

綜合上述，本報告於藥費計算部分，調整「療程時間」及「給藥次數計算方式」，重新計算各項治療的總療程費用如表二十。

表二十、本報告重新計算療程費用與建議者之比較

療程時間設定		本報告重新推估				建議者	
		基礎分析		敏感度分析		本品: ToT 平均值 被取代品: PFS 中位數	
		PFS 平均值		PFS 中位數			
治療藥品		治療期間 (月)	總療程費(元)	治療期間 (月)	總療程費(元)	治療期間 (月)	總療程費(元)
Ipilimumab	前四劑合併	2.27*	125.4 萬	2.75*	152.0 萬	2.475	125.6 萬
Nivolumab	前四劑合併	2.27*	13.4 萬	2.75*	16.3 萬	2.475	13.5 萬
	第五劑後單用	9.37	152.9 萬	6.35	103.6 萬	7.716	126.0 萬
合計			**291.7 萬**		**271.9 萬**		**265.0 萬**
Atezolizumab		10.40	125.6 萬	6.90	83.3 萬	6.8	75.6 萬
Bevacizumab			85.6 萬		56.8 萬		51.4 萬
合計			**211.1 萬**		**140.0 萬**		**126.9 萬**
Durvalumab		7.49	102.5 萬	3.78	51.7 萬	3.78	51.7 萬
Tremelimumab		1	35.0 萬	1	35.0 萬	1	35.0 萬
合計			**137.5 萬**		**86.7 萬**		**86.7 萬**

*ipilimumab, nivolumab 合併治療期的 PFS 平均值 2.27 個月，係以 CheckMate 9DW 受試者平均使用 3.3 劑合併治療，進行換算 (3.3*30.5/21)，而 nivolumab 單獨治療的 PFS 平均值則以表十八的整體 PFS 平均值 11.64 個月扣除 2.27 個月；ipilimumab, nivolumab 合併治療期的 PFS 中位數 2.75 個月，係以受試者使用合併治療中位數為 4 劑，進行換算 (4*30.5/21)[37]，而 nivolumab 單獨治療的 PFS 中位數則以表十八的整體 PFS 中位數 9.1 個月扣除 2.75 個月。

(2) 本報告重新推估財務影響

本報告重新推估之財務影響如表二十一。本報告在目標族群加上 BCLC A 者發生術後轉移之人數，重新推估的目標族群人數略高於建議者估計值。基礎分析之設定上，本品組合市占率採用建議者提出的基礎值 (第一年 24%至第五年 35%)，且設定本品組合及被取代品的療程時間均為試驗的 PFS 平均值，據以推估的本品組合年度藥費約第一年 16.39 億元至第五年 23.97 億元，財務影響約第一年 4.53 億元至第五年 9.04 億元，若將療程時間設定為 PFS 中位數，本品組合年度藥費會略減為第一年 15.27 億元至第五年 22.42 億元，惟本品組合與被取代品 PFS 中

位數之間的差異較大，財務影響反而會增加為第一年 7.40 億元至第五年 12.58 億元。然而，無論將療程時間設定為 PFS 平均值或 PFS 中位數，建議者推估的財務影響大致介於本報告推估的範圍內。另外，本報告亦採用建議者提出的市占率高低值計算財務影響 (如附錄五)，本品組合年度藥費於第一年約 12.09 億至 19.80 億元，而第五年約 19.15 億元至 27.39 億元，財務影響於第一年約 3.58 億至 9.07 億元，而第五年約 7.58 億至 14.50 億元。

表二十一、本報告重新推估財務影響與建議者之比較 (本品組合市占率為建議者提出之基礎值：第一年 24%至第五年 35%)

項目	本報告重新計算		建議者推估
	基礎分析	敏感度分析	
療程時間設定	PFS 平均值	PFS 中位數	本品: ToT 平均值 被取代品: PFS 中位數
本品組合用藥人數	702 至 822 人		483 人至 706 人
本品組合藥費 (A=A1+A2)	16.39 億至 23.97 億	15.27 億至 22.34 億	12.80 億至 18.71 億
Ipilimumab (A1)	7.04 億至 10.30 億	8.54 億至 12.49 億	6.06 億至 8.87 億
Nivolumab (A2)	9.34 億至 13.67 億	6.73 億至 9.85 億	6.73 億至 9.84 億
被取代品藥費 (B=C+D)	11.86 億至 14.93 億	7.87 億至 9.76 億	6.13 億至 7.83 億
A+B (C)	11.86 億至 10.41 億	7.87 億至 6.91 億	6.13 億至 5.38 億
D+T (D)	0.00 億至 4.52 億	0.00 億至 2.85 億	0.00 億至 2.45 億
財務影響 (E=A-B)	4.53 億至 9.04 億	7.40 億至 12.58 億	6.67 億至 10.88 億

A+B=atezolizumab, bevacizumab; D+T=durvalumab, tremelimumab; ToT=time of treatment (用藥時間)

八、 經濟評估結論

1. 國內藥物經濟學研究

建議者提出 ipilimumab, nivolumab 比較 TKI (sorafenib、lenvatinib)與免疫檢查點抑制劑組合 (durvalumab, tremelimumab、atezolizumab, bevacizumab)用於轉移性或無法切除之晚期 HCC 病人的第一線治療之成本效用分析。療效方面，ipilimumab, nivolumab 與 TKI 引用 CheckMate 9DW 試驗資料進行外推，其餘免疫治療組合則以間接比較結果換算；成本計算項目納入藥品、後續治療、就診與檢測、不良事件及臨終照護，效用值則依 CheckMate 9DW 之效用分析與 NICE TA551 所提供之換算公式進行推估。分析結果顯示，若願付額閾值為新台幣 3,279,639/QALY gained，ipilimumab, nivolumab 相較於所有對照治療皆符合成本效益，其中，ipilimumab, nivolumab 相較 atezolizumab, bevacizumab 具有成本效益之絕對優勢。

本報告認為該分析存在多項不確定性，包括：超出合理範圍之分析期間、療效外推之品質及其反應國情之適切度、模型中未納入具臨床重要性的免疫相關不良事件、就診及相關檢測資源使用量採用英國數據之合理性、健康狀態效用值偏高、模型設定未依循國內現行給付條件 (如免疫檢查點抑制劑用藥上限兩年之限制，及未納入 sorafenib 後使用 ramucirumab 之情境)、敏感度分析結果未能涵蓋所有與決策相關之重要參數，且建議者未提供 Excel 模型供驗證等。基於上述理由，本報告認為建議者本次提出的國內藥物學經濟研究之整體品質尚可。

2. 主要醫療科技評估組織報告

(1) 加拿大 CDA-AMC 於 2025 年 10 月公告 ipilimumab, nivolumab 用於無法切除或晚期 HCC 之評估報告草案，並建議有條件給付。CDA-AMC 認為 ipilimumab, nivolumab 與 TKI 或其他免疫檢查點抑制劑組合具相近臨床價值，可作為替代治療選項。在廠商提出的成本效益分析部分，CDA-AMC 指出該分析因缺乏直接比較與長期追蹤資料，且治療期間、相對療效及 TKI 療效參數等具高度不確定性。

(2) 澳洲 PBAC 於 2025 年 7 月會議中，認為 ipilimumab, nivolumab 用於晚期 HCC 之臨床證據不足且成本效益具不確定性，而未建議給付；但於「晚期或轉移癌症多項適應症(multi-indication)」，PBAC 於同次會議中要求廠商重新提交風險分攤方案 (risk-sharing arrangement, RSA)，並於 9 月會議再次審議，PBAC 認為廠商調整後之 RSA 可使 ipilimumab, nivolumab 具有高度符合成本效益之可能性，故建議給付，並要求給付後須持續監測使用情形。

(3) 英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 截至 2025 年 11 月止，尚未公布相關評估報告。

3. 財務影響

(1) 建議者推估

建議者推估 ipilimumab, nivolumab (以下簡稱本品組合)若擴增給付於轉移或晚期無法切除 HCC 之第一線治療，未來五年(2026 年至 2030 年)用藥人數約第一年 480 人至第五年 710 人，及本品組合之年度藥費約第一年 12.80 億元至第五年 18.71 億元；部分取代 durvalumab, tremelimumab 及 atezolizumab, bevacizumab 後，財務影響約第一年 6.67 億元至第五年 10.88 億元。

(2) 本報告重新推估：

在目標族群人數，本報告另納入部分曾於 BCLC A 期接受手術但之後發生轉移之病人數。在療程時間，考量 CheckMate 9DW、HIMALAYA、IMbrave 試驗皆允許部分疾病惡化者持續用藥，惟為符合我國健保規定「發生疾病惡化者不得續用免疫檢查點抑制劑」，原則上應以 PFS 作為療程時間。然而，試驗結果顯示本品組合於治療初期因不良事件停藥比例高，致其用藥時間低於 PFS，惟考量此一風險可望透過治療初期病人篩選而改善；另外，免疫檢查點抑制劑具長尾效應，平均值較中位數更能反映其累積使用情形，故本報告將本品組合及被取代品之療程時間均設定為各項試驗之 PFS 平均值 (建議者原設定本品組合採用 CheckMate 9DW 試驗之用藥時間平均值，而被取代品則為 HIMALAYA、IMbrave 試驗中的 PFS 中位數)。此外，在給藥次數計算上，本報告將每月 4 週之假設調整為每月 4.33 週（以一年 52 週除以 12 個月計算）。

綜合上述調整內容，本報告重新推估的本品組合年度藥費約第一年 16.39 億元至第五年 23.97 億元，財務影響約第一年 4.53 億元至第五年 9.04 億元。敏感度分析中，將療程時間改為「PFS 中位數」，本品組合年度藥費會略減為第一年 15.27 億至第五年 22.34 億，惟本品組合與被取代品之間的「PFS 中位數」差異大於「PFS 平均值」，財務影響反而會增加為第一年 7.40 億至第五年 12.58 億。

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 3 月藥品專家諮詢會議討論後，建議本品合併 nivolumab（簡稱本品組合）擴增給付用於「轉移或晚期無法切除 HCC 之第一線治療」。本報告按其建議給付條件，推估本品新增使用人數第一年約為 702 人至第五年 822 人，並根據調整後價格計算，本品組合年度藥費第一年約為 17.63 億元至第五年 20.64 億元，扣除被取代品之藥費後，財務影響約為第一年 4.18 億元至第五年 5.87 億元。

參考資料

1. 中華民國 111 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269. Published 2024. Accessed November 21, 2025.
2. Jonathan M Schwartz RLC, Jr, Claude B Sirlin. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma. Published 2025. Accessed November 21, 2025.
3. Teng W, Wang HW, Lin SM, Diagnosis G, Systemic Therapy Group of T. Management Consensus Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: 2023 Update on Surveillance, Diagnosis, Systemic Treatment, and Posttreatment Monitoring by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. *Liver Cancer* 2024; 13(5): 468–486.
4. Lee WC. Value of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 52.
5. NCCN Guidelines Version 2.2025 - Hepatocellular Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf. Published 2025. Accessed November 21, 2025.
6. Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2025; 36(5): 491 – 506.
7. Kim JH, Shim JH, Lee HC, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver International* 2017; 37(12): 1861–1868.
8. Ipilimumab. National Cancer Institute. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/ipilimumab. Accessed November 26, 2025.
9. 益伏注射劑 5 毫克 / 毫升靜脈注射劑 [仿單電子檔]. 台灣必治妥施貴寶股份有限公司. https://www.cth.org.tw/public/medi_news/3c0128001877c758f1bd270f5f8eaf76.pdf. Accessed November 24, 2025.
10. 益伏注射劑 5 毫克/毫升. 衛生福利部食品藥物管理署. https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=69CB2371-8414-4AF5-8F47-BB6D7CA0EC11. Accessed November 25, 2025.
11. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走 114.1.20 更新). 衛生福利部中央健康保健署.

https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf. Published 2025. Accessed November 26, 2025.

12. ATC/DDD Index - L01FX. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed November 25, 2025.
13. 西藥許可證查詢 - L01FX. 衛生福利部食品藥物管理署. https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch. Accessed November 25, 2025.
14. 西藥許可證查詢 - 肝細胞癌. 衛生福利部食品藥物管理署. https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch. Accessed November 25, 2025.
15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01. Accessed December 12, 2025.
16. Reimbursement Recommendation-Nivolumab and ipilimumab(Opdivo and Yervoy). Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/nivolumab-and-ipilimumab-0. Published 2025. Accessed December 26, 2025.
17. Public Summary Document - July 2025 PBAC Meeting Opdivo® Yervoy®. Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/pbac-public-summary-documents-july-2025. Published 2025. Accessed November 27, 2025.
18. Public Summary Document – July 2025 PBAC Meeting with September 2025 Addendum Yervoy® Opdivo®. Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/pbac-public-summary-documents-july-2025. Published 2025. Accessed November 27, 2025.
19. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced hepatocellular carcinoma [ID6239]. National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11116. Accessed December 26, 2025.
20. Search results - ipilimumab (SMC). Scottish Medicines Consortium. https://scottishmedicines.org.uk/search/?page=1&keywords=ipilimumab&from=&to=. Accessed November 27, 2025.
21. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular

carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2025; 405(10492): 1851–1864.

22. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): checkMate 9DW Asian subgroup analysis. *Annals of oncology* 2024; 35: S1450–S1451.
23. Kudo M, Galle PR, Lee A, et al. 151P Matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) of nivolumab + ipilimumab (N + I) vs durvalumab + tremelimumab (D + T) and atezolizumab + bevacizumab (A + B) for first-line (1L) unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology* 2025; 36: S64.
24. 認識肝性腦病變. 衛生福利部屏東醫院. https://netreg.pntn.mohw.gov.tw/he/105%E8%AA%8D%EF%A7%BC%E8%82%9D%E6%80%A7%E8%85%A6%E7%97%85%E8%AE%8A.pdf. Accessed December 2, 2025.
25. Cheng S, Yang J, Shen F, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus - Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital consensus statement. *Oncotarget* 2016; 7(26): 40816–40829.
26. Yervoy-H-C-WS-2717 : EPAR - Assessment Report - Variation. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yervoy-h-c-ws-2717-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2025. Accessed December 23, 2025.
27. Sangro B, Decaens T, Galle PR, et al. Overall evaluation of health-related quality of life (HRQoL) and efficacy assessment in patients (pts) who discontinued (d/c) due to treatment-related adverse events (TRAEs): results from CheckMate 9DW. *Annals of oncology* 2025; 36: S62–S63.
28. Qin S, Bai Y, Han G, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in Chinese patients with unresectable/advanced hepatocellular carcinoma (HCC): checkMate 9DW expanded analyses. *Annals of oncology* 2025; 36: S67.
29. Kudo M, Yau T, Decaens T, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW expanded analyses. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43(4_suppl): 520–520.
30. Decaens T, Yau T, Kudo M, et al. 965MO Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for

unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Expanded analyses from CheckMate 9DW. *Annals of Oncology* 2024; 35: S657.

31. Facciorusso A, Tartaglia N, Villani R, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line therapy of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transl Res* 2021; 13(4): 2379–2387.
32. Thomas Yau PRG, Thomas Decaens, et al. 126O - Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW Asian subgroup analysis. ESMO Asia Congress 2024. https://clin.larvol.com/abstract-detail/ESMO%20Asia%202024/72693574. Accessed December 21, 2025.
33. Sugimori H, Hirao M, Igarashi A, et al. Health state utilities of patients with hepatitis B and C and hepatitis-related conditions in Japan. *Sci Rep* 2022; 12(1): 17139.
34. Ock M, Lim SY, Lee HJ, Kim SH, Jo MW. Estimation of utility weights for major liver diseases according to disease severity in Korea. *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1): 103.
35. 抑癌寧注射劑(IMFINZI Injection)50 mg/mL 併用抑佳妥注射劑(IMJUDO injection) 20 mg/ml （肝細胞癌 HCC）. 財團法人醫藥品查驗中心. https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/?Page=4&PageSize=10&q_attribute=item12. Published 2024. Accessed December 7, 2025.
36. Hsu HY, Tang JH, Huang SF, et al. Recurrence Pattern Is an Independent Surgical Prognostic Factor for Long-Term Oncological Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines* 2024; 12(3): 655.
37. OPDIVO-Assessment report. European Medicines Agency. https://teams.microsoft.com/l/message/19:7070dabc-d262-44e7-aded-e0207c549754_9d50421b-2c3c-446d-80da-e939cae27d57@unq.gbl.spaces/1765331785888?context=%7B%22contextType%22%3A%22chat%22%7D. Published 2025. Accessed December 7, 2025.
38. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382(20): 1894–1905.
39. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1(8): EVIDoa2100070.
40. Kudo M. Nivolumab plus Ipilimumab: A Novel First-Line Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2024; 13(5): 459–467.

41. Ben-Aharon O, Magnezi R, Leshno M, Goldstein DA. Median Survival or Mean Survival: Which Measure Is the Most Appropriate for Patients, Physicians, and Policymakers? *Oncologist* 2019; 24(11): 1469–1478.
42. Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 405(10492): 1851–1864.
43. Child-Pugh classification of severity of cirrhosis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78401. Published 2025. Accessed November 24, 2025.

附錄

附錄一、Child-Pugh 肝硬化嚴重程度分級表[43]

參數	分數		
	1	2	3
腹水（ascites）	無	輕微	中度
膽紅素（bilirubin）	<2 mg/dL	2 至 3 mg/dL	>3 mg/dL
白蛋白（albumin）	>3.5 g/dL	2.8 至 3.5 g/dL	<2.8 g/dL
凝血酶原時間（prothrombin time） 或 INR	<4 <1.7	4 至 6 1.7 至 2.3	>6 >2.3
腦病變（encephalopathy）	無	1 至 2 級	3 至 4 級

分級說明：

分級	分數	1 年存活率(%)	2 年存活率(%)
Class A 代償良好	5 至 6	100	85
Class B 顯著功能受損	7 至 9	80	60
Class C 代償不良	10 至 15	45	35

附錄二、肝細胞癌相關藥品成分給付規定（僅摘錄與肝細胞癌相關內容）

9.34.Sorafenib(如 Nexavar)：
2.晚期肝細胞癌部分：
(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
Ⅰ.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
Ⅱ.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 右靜脈第一或第二分支）
III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（ Transcatheter arterial chemo embolization,T.A.C.E. E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 >=3 次局部治療之記錄。
(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 3 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。
(3)每日至多處方 4 粒。
(4)Sorafenib、 lenvatinib 、 atezoliz umab 併用 bevacizumab 、 tremelimumab 併用 durvalumab 僅得擇一給付，不得互換。

9.37.Bevacizumab(如 Avastin)：
6.與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。

9.63.Lenvatinib(如 Lenvima)：
2.晚期肝細胞癌部分：
(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
I.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
II.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。
III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之記錄。
(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 3 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。(109/1/1、114/6/1)
(3)Lenvatinib、sorafenib、atezolizumab 併用 bevacizumab、tremelimumab 併用 durvalumab 僅得擇一給付，不得互換；且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab；durvalumab；tremelimumab 製劑)：
1. 本類藥品得於藥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) －(7)（略）
(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
Ⅰ.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
Ⅱ.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內>=3 次局部治療失敗者。
Ⅲ.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)
Ⅳ.未曾進行肝臟移植。
Ⅴ.於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。

(9)－(11)（略）

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：
(1)晚期肝細胞癌第一線用藥:

Ⅰ.限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，或限 durvalumab 與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。
iii.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內>=3 次局部治療之紀錄。

II.須排除有以下任一情形：
i.曾接受器官移植。
ii.正在接受免疫抑制藥物治療。
iii.有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療(須有半年內之內視鏡評估報告)。

III.sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 與 bevacizumab 併用 、durvalumab 與 tremelimumab 併用僅得擇一給付，不得互換。

IV.atezolizumab 與 bevacizumab 併用或 durvalumab 與 tremelimumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

(2) －(7)（略）

2. 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)

III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1)
i.泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m2 且<60mL/min/1.73m2。
ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m2。
iii.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)病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 VentanaSP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
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)

附錄三、療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane Library（搜尋日期：2025 年 11 月 27 日止）		
#1	(unresectable):ti,ab,kw	8,222
#2	(metastatic):ti,ab,kw	38,531
#3	(hepatocellular carcinoma):ti,ab,kw	6,860
#4	(Ipilimumab):ti,ab,kw	2,180
#5	(nivolumab):ti,ab,kw	3,673
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5	19
	納入篇數	7
PubMed（搜尋日期：2025 年 11 月 27 日止）		
#1	"unresectable"[Title/Abstract]	28,456
#2	"metastatic"[Title/Abstract]	319,124
#3	"hepatocellular carcinoma"[Title/Abstract]	138,532
#4	"Ipilimumab"[Title/Abstract]	6,150
#5	"nivolumab"[Title/Abstract]	11,954
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5	34
	納入篇數	1
Embase（搜尋日期：2025 年 11 月 27 日止）		
#1	unresectable:ab,ti	54,849
#2	metastatic:ab,ti	535,659
#3	hepatocellular AND carcinoma:ab,ti	201,189
#4	ipilimumab:ab,ti	14,166
#5	nivolumab:ab,ti	27,308
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5	92
	納入篇數	1

附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2025/12/17	#1	ipilimumab	6,875
		#2	nivolumab	12,906
		#3	hepatocellular carcinoma	171,872
		#4	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis) OR (cost analysis)	455,819
		#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

附錄五、本報告推估財務影響與建議者推估之總覽 (粗框為基礎分析結果)

項目		本報告重新評估		建議者推估
療程時間設定		PFS 平均值	PFS 中位數	本品: ToT 平均值 被取代品: PFS 中位數
本品組合市占率-基礎值 (第一年 24%至第五年 35%)				
本品組合用藥人數		562 至 822 人	562 至 822 人	483 人至 706 人
年度藥費 (億元)	本品組合 (A=A1+A2)	16.39 億至 23.97 億	15.27 億至 22.34 億	12.80 億至 18.71 億
	Ipilimumab (A1)	7.04 億至 10.30 億	8.54 億至 12.49 億	6.06 億至 8.87 億
	Nivolumab (A2)	9.34 億至 13.67 億	6.73 億至 9.85 億	6.73 億至 9.84 億
	被取代品(B=C+D)	11.86 億至 14.93 億	7.87 億至 9.76 億	6.13 億至 7.83 億
	A+B 組 (C)	11.86 億至 10.41 億	7.87 億至 6.91 億	6.13 億至 5.38 億
	D+T 組 (D)	0.00 億至 4.52 億	0.00 億至 2.85 億	0.00 億至 2.45 億
財務影響 (E=A-B)		4.53 億至 9.04 億	7.40 億至 12.58 億	6.67 億至 10.88 億
本品組合市占率-高推估 (第一年 29%至第五年 40%)				
本品組合用藥人數		679 人至 939 人	679 人至 939 人	584 人至 807 人
年度藥費 (億元)	本品組合 (A=A1+A2)	19.80 億至 27.39 億	18.45 億至 25.53 億	15.48 億至 21.39 億
	Ipilimumab (A1)	8.51 億至 11.77 億	10.32 億至 14.27 億	8.13 億至 11.25 億
	Nivolumab (A2)	11.29 億至 15.62 億	8.14 億至 11.26 億	7.33 億至 10.14 億
	被取代品(B=C+D)	14.16 億至 16.89 億	9.38 億至 11.02 億	7.33 億至 8.87 億
	A+B 組 (C)	13.84 億至 11.40 億	9.18 億至 7.56 億	7.15 億至 5.89 億
	D+T 組 (D)	0.32 億至 5.49 億	0.20 億至 3.46 億	0.17 億至 2.97 億
財務影響 (E=A-B)		5.64 億至 10.51 億	9.07 億至 14.50 億	8.14 億至 12.52 億
本品組合市占率-低推估 (第一年 19%至第五年 30%)				
本品組合用藥人數		445 人至 704 人	445 人至 704 人	382 人至 605 人
年度藥費 (億元)	本品組合 (A=A1+A2)	12.97 億至 20.55 億	12.09 億至 19.15 億	10.12 億至 16.03 億
	Ipilimumab (A1)	5.58 億至 8.83 億	6.76 億至 10.70 億	5.33 億至 8.44 億
	Nivolumab (A2)	7.40 億至 11.72 億	5.33 億至 8.44 億	4.80 億至 7.60 億
	被取代品(B=C+D)	9.39 億至 12.97 億	6.23 億至 8.49 億	4.85 億至 6.79 億
	A+B 組 (C)	9.39 億至 9.42 億	6.23 億至 6.25 億	4.85 億至 4.87 億
	D+T 組 (D)	0.00 億至 3.55 億	0.00 億至 2.24 億	0.00 億至 1.92 億
財務影響 (E=A-B)		3.58 億至 7.58 億	5.86 億至 10.66 億	5.26 億至 9.25 億

*A+B 組 =atezolizumab, bevacizumab; D+T 組 =durvalumab, tremelimumab;
ToT=time of treatment (用藥時間)