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	5 mg/mL，10 mL 小瓶裝；注射劑		
主管機關許可適應症（完整適應症如附錄一）	1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：(略)。 2. 晚期腎細胞癌：(略)。 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：(略)。 4. 肝細胞癌：(略)。 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：(略)。 7. 食道癌：(略)。		
目前健保已給付之適應症內容	惡性肋膜間皮瘤 • 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	成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。		
建議健保給付條件	□無 ■有，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		
建議療程	轉移性或復發性非小細胞肺癌：		

	建議的 YERVOY 劑量	治療持續時間
	每 6 週 YERVOY：1 mg/公斤 每 3 週併用 nivolumab： 360mg 並依病理組織學分類進行含鉑雙藥化療，每 3 週一次	• 併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。 • 依病理組織學分類進行含鉑雙藥化療 2 個療程。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：全民健康保險目前已給付合併 ipilimumab, nivolumab 用於治療惡性肋膜間皮瘤。今建議者建議擴增 ipilimumab, nivolumab, 兩個周期含鉑化學治療給付至成年轉移性或復發性非小細胞肺癌病人的第一線治療。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二。澳洲 PBAC 僅建議本案藥品組合用於無 EGFR 或 ALK 或 ROS-1 基因突變之轉移性鱗狀 NSCLC 病人第一線治療，而不建議用於非鱗狀 NSCLC 病人；而英國 NICE 不建議用於上述病人，加拿大 CDA-AMC 則認為降價至符合成本效益後建議給付。三個主要醫療科技評估組織認為適當的參考品不同，加拿大 CDA-AMC 認為適當參考品為化學治療，而澳洲 PBAC 與英國 NICE 則均為 pembrolizumab, 化學治療（英國尚有 atezolizumab, 化學治療）。

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，獲得 2 項試驗與 5 項網絡統合分析（NMA）符合本案 PICOS，納入 2 項試驗與 3 項 NMAs（1 項 NMA 未納入單獨治療分析、1 項僅納入非鱗狀 NSCLC 病人）。2 項試驗分別為本案藥品樞紐試驗 CheckMate 9LA 與 JCOG2007。其中 JCOG2007 試驗與 NMA 提供與本案療效參考品比較之相對療效與安全性結果。惟 JCOG2007 試驗提早結束，因此其統計檢定力有所不足，在解讀時需留意。

試驗	CheckMate 9LA	JCOG2007
研究設計	隨機、開放式作業 國際性第三期試驗	隨機、開放式作業 日本多中心第三期試驗
目標族群	• 年齡≥18 歲 • 未曾治療過之第IV期/復發性	• 年齡≥20 歲 • 臨床III期（不適合根治性放療）與

摘要	NSCLC 的成人 • 無 *EGFR/ALK* 基因突變	IV期或復發性 NSCLC
主要排除條件	*EGFR/ALK* 突變。	*EGFR*（僅非鱗狀 NSCLC 病人）、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* V600E、*MET* exon 14-skipping、*RET* 或 *NTRK* 基因融合/突變（需為陰性或未知）。
介入藥物	NIV, IPI, PDC 組： Nivolumab 360 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W，合併 2 週期含鉑雙藥化療*。 Nivolumab + Ipilimumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受毒性。	NIV, IPI, PDC 組： Nivolumab 360 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W，合併 2 週期含鉑雙藥化療*。 Nivolumab + Ipilimumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受之毒性。
對照藥物	PDC 組： 4 週期含鉑雙藥化療*。 非鱗狀 NSCLC 可選擇 Pemetrexed 維持治療，持續至疾病惡化或發生無法接受毒性。	PEM, PDC 組： Pembrolizumab 200 mg Q3W (或 400 mg Q6W)，合併 4 週期含鉑雙藥化療*。 Pembrolizumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受之毒性。
Q3W, 每三周一次；Q6W, 每六週一次。 *含鉑雙藥化療使用組合詳見內文表格彙整		

(二) 相對療效

1. JCOG2007 試驗因發生較多與試驗治療有關之死亡而提早結束，因此納入樣本數未達預定收集人數，統計檢定力不足，試驗結果僅供參考。

JCOG2007 試驗分組	Ipilimumab, nivolumab, 兩個周期含鉑化學治療	Pembrolizumab, 四個周期含鉑化學
主要指標－整體存活期中位數	23.7 個月	20.5 個月
	風險比 0.98（90%信賴區間 0.72 to 1.34）；p=0.46	
次要指標－無惡化存活期中位數	7.4 個月	6.0 個月
	風險比 0.95（95%信賴區間 0.73 to 1.25）	
資料截止時間為 2023 年 3 月 30 日。		

2. CheckMate 9LA 試驗主要結果顯示 NIV, IPI, PDC 在主要指標整體存活、次要指標無惡化存活均優於含鉑雙藥化療；在整體存活的次族群分析方面，鱗狀、非鱗狀受試者分析結果均與主要分析結果一致。含鉑雙藥化療組病人後續有接受免疫治療，可能稀釋存活效益。

CheckMate 9LA 試驗分組	ipilimumab, nivolumab, 兩個周期含鉑化學治療	含鉑雙藥化療組
主要指標 整體存活期中位數*	15.6 個月	10.9 個月
	風險比 0.66（95%信賴區間 0.55 to 0.80）	
亞洲人†	未達中位數 12 個月存活率為 93%	13.3 個月 12 個月存活率為 60%
	風險比 0.33（95%信賴區間 0.14 to 0.80）	
非鱗狀†	17.0 個月	11.9 個月
	風險比 0.69（95%信賴區間 0.55 to 0.87）	
鱗狀†	14.5 個月	9.1 個月
	風險比 0.62（95%信賴區間 0.45 to 0.86）	
長期追蹤 6 年整體存活率	16%	10%
	風險比 0.74（95%信賴區間 0.63 至 0.87）	
次要指標 無惡化存活期中位數*	6.8 個月	5.0 個月
	風險比 0.70（97.48%信賴區間 0.57 to 0.86）	
LCSS 生活品質‡	兩組相較於基礎期均無惡化，但均未達到最小臨床重要差異。	

*資料截止時間為 108 年 10 月 3 日
†資料截止時間為 109 年 3 月 9 日。
‡問卷回覆率於試驗期間均高於 80%
LCSS,平均症狀負荷指數（ASBI, Average Symptom Burden Index）由 LCSS 的 6 個核心症狀（如食慾下降、疲倦、咳嗽、呼吸困難、胸痛/疼痛、血痰等）之視覺類比量表分數取平均。分數愈低代表症狀負荷愈小。

3. 2 項網絡統合分析結果（Siciliano, 2022、Wenfan, 2023）顯示，在整體病人群不考慮 PD-L1 表現量、鱗狀或非鱗狀時，以整體存活而言，優勢順序為 PEM, PDC 均為第一位、NIV, IPI, PDC 與 pembrolizumab 單獨治療兩者相次之，atezolizumab, bevacizumab, 化學治療最差。Sheng, 2021 研究結果不同處在於 NIV, IPI, PDC 優於 atezolizumab, bevacizumab, 化學治療與 pembrolizumab 單獨治療，而後兩者相近且未有明顯差異。在無惡化存活期方面，3 項研究的結果較為一致，均以 PEM, PDC 與 atezolizumab, bevacizumab, 化學治療較佳，而 NIV, IPI, PDC 相對排名在中間，而單用排名靠後。

   3 項研究對於非鱗狀 NSCLC，整體存活的次族群分析，排名均顯示 PEM, PDC 可能優於 NIV, IPI, PDC 或至少相近，並稍優於 atezolizumab, bevacizumab, 化學治療；PD-L1 抑制劑單獨治療在 3 項研究中期排名並不一致。在鱗狀 NSCLC 方面，2 項研究整體存活的次族群分析結果則顯示 NIV, IPI, PDC 與 PEM, PDC 相近，有優於 PD-L1 抑制劑單獨治療傾向，但點估計均無顯著差異；而 Sheng, 2021 研究結果則顯示 atezolizumab 優於合併 PD-L1 抑制劑，化學治療，再優於 pembrolizumab。在 PD-L1≥50%病人的整體存活方面，3 項研究結果均顯示 NIV, IPI, PDC 與 pembrolizumab 單獨治療相近；Siciliano 等人於 111 年發表的研究結

果顯示 PEM, PDC 較佳，但另 2 項研究結果則相近。

(三) 相對安全性

1. JCOG2007 試驗中 NIV, IPI, PDC 組發生較多與治療相關死亡，有 11 人（8%），而 PEM, PDC 組有 3 人（2%）。即使變更計畫書排除納入有高度發生與治療有關不良事件風險病人，仍無法停止 NIV, IPI, PDC 組發生與治療有關的死亡，故中止試驗。與治療有關的不良事件導致死亡中，事件包含細胞激素釋放症候群（cytokine release syndrome）、心肌炎、噬血球性淋巴組織球增生症（haemophagocytic syndrome）。

2. CheckMate 9LA 試驗結果（資料截止日：109 年 3 月 9 日）顯示 NIV, IPI, PDC 相較於 PDC 組發生較多與治療相關 3 至 4 級不良事件（47% vs. 38%）、與治療相關的嚴重不良事件（30% vs. 18%），以及因與治療相關不良事件而終止試驗任何一項治療（22% vs. 8%）。在 6 年追蹤研究中，3 級與 4 級不良事件發生仍為 NIV, IPI, PDC 組較多。並無新的安全信號出現。

3. 3 項 NMA 的比較結果一致顯示單用 pembrolizumab、單用 atezolizumab 在發生 3 級以上與治療有關不良事件風險較低，而 NIV, IPI, PDC 發生風險較高。NIV, IPI, PDC 與 PEM, 化療則相似。

四、醫療倫理：本品無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告擷取加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 報告中之病友團體意見以供參考。

(一) 多數病人重視治療的持久療效與延長存活，並期望能減少化療曝露與相關毒性，以維持生活品質並降低日常功能受限的風險。

(二) 病友團體普遍認為，nivolumab, ipilimumab, 含鉑雙化療為具臨床意義的額外選擇，特別是對於希望縮短化療療程、避免長期 pemetrexed 維持治療，或因年齡、共病或不耐受性而需降低化療強度的病人族群。

(三) 病友團體亦指出，即使臨床結果與現有免疫化療方案相近，擁有更多治療選擇本身即具重要倫理與社會價值。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供 1 份成本效用分析，評估本案治療組合用於無 EGFR 或 ALK 基因異常之晚期 NSCLC 成年病人的成本效益。其基礎分析結果顯示，相較於四個週期含鉑雙藥化療，ICER 約為 190.9 萬元/QALY gained。

2. 本報告考量該分析未納入現行健保已放寬給付之免疫抑制劑，難以反映實際臨床給付情境；且相關模型參數是否符合本國國情未明，亦未提供經濟模型以供驗證。綜上，本報告認為該經濟評估結果具不確定性，參考價值有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 110 年 3 月公告評估報告並建議收載。經 CDA-AMC 重新分析後，與 PDC 單獨治療相比，本案治療組合的 ICER 值約為 14.7 萬加幣/QALY gained；CADTH 認為 ipilimumab 與 nivolumab 的價格需降低 28%，才能在願付閾值 50,000 加幣/QALY gained 下達到具成本效益的結果

2. 澳洲 PBAC 於 2020 年 1 月公告，建議收載本案治療組合用於轉移性或復發性 NSCLC 病人的第一線治療。廠商宣稱本案治療組合與 pembrolizumab, platinum 合併治療的療效與安全性相當，故提出一份最小成本分析研究。然而，PBAC 認為療效不劣性假設在非鱗狀 NSCLC 缺乏充分證據支持，故最終建議限制使用條件為鱗狀 NSCLC 病人

3. 英國 NICE 於民國 110 年 9 月公告評估報告，不建議收載。主因為 NICE 認為該藥物經濟學研究存在不確定性，且 ICER 值亦超過 NHS 資源下可接受的範圍。

六、財務衝擊：

1. 建議者認為本案治療組合將取代現行用於復發或轉移性 NSCLC 之治療，包括免疫檢查點抑制劑以及化療，對健保財務而言為取代關係。建議者以癌登年報、已發表文獻以及專家意見推估未來五年復發或轉移性 NSCLC 病人數，並參考 112 年 Yervoy HTA 報告以及專家意見，推估本案目標族群後，按鱗狀/非鱗狀、PD-L1 分布進行各次族群之本品市占率，並以此推估本案治療組合使用人數。在本案治療組合之年度藥費推估，係以仿單用法用量、現行健保支付價進行，並參考 CheckMate 9LA 試驗資訊設定使用時長。在取代藥品年度藥費部分，則以仿單用法用量、現行健保支付價進行推估，並參考各項取代治療之相關樞紐試驗或專家意見設定使用時長。

2. 經檢視建議者之推估架構雖屬合理，惟考量查驗中心近期有執行復發或轉移性 NSCLC 相關醫療科技評估案，並經藥品專家諮詢會議討論，在考量相關結果較能反映現行臨床認知下，故改採近期 HTA 報告之推估邏輯與參數進行推估。本案治療組合中的 PDC 設定改依樞紐試驗設定進行，取代藥品相關治療之使用時長，則按各取代治療相關試驗之次族群資訊進行調整。

3. 建議者與本報告之未來五年（115 至 119 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本案治療組合使用人數	532 人至 804 人	388 人至 583 人
本案治療組合年度藥費	9.88 億元至 15.05 億元	7.29 億元至 11.04 億元
本品年度藥費	4.26 億元至 6.49 億元	3.13 億元至 4.75 億元
取代藥品年度藥費	4.33 億元至 7.04 億元	3.31 億元至 5.62 億元
藥費財務影響	5.55 億元至 8.00 億元	3.98 億元至 5.42 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 115 年 1 月健保藥品專家諮詢會議討論，建議本案藥品用於「非小細胞肺癌」以癌症新藥暫時性專款給付 2 年，並於給付協議屆期前再評估財務預估是否準確。本報告依據 115 年 4 月 1 日調降後的本品支付價以及專家會議建議之 Opdivo 價格進行藥費計算，並將給付起始年度設定為 116 年，預估未來五年本品用藥人數 396 人至 596 人，本品年度藥費為第一年 2.96 億元至第五年 4.49 億元，併用 Opdivo 新增藥費第一年 3.34 億元至第五年 5.07 億元，併用化療新增藥費第一年 0.12 億元至第五年 0.19 億元，扣除取代藥費的財務影響為第一年約增加 3.04 億元至第五年約增加 3.99 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 (併用 nivolumab 與含鉑化學治療)	參考品 1 (單用或併用含鉑化學治療)	參考品 2 (單用或併用 bevacizumab 與含鉑化學治療)	參考品 3 (含鉑雙藥化療)	
商品名	Yervoy	Keytruda	Tecentriq	CISPLATIN INJECTION "DBL"	Taxol
主成分/含量	Ipilimumab；5mg/ml	Pembrolizumab；25mg/ml	Atezolizumab；60mg/ml	Cisplatin；1 mg/mL	paclitaxel；6 mg/mL
劑型/包裝	10ml 小瓶裝；注射劑	4ml 小瓶裝；注射劑	14、20 mL 小瓶裝；注射劑	50、100 mL 小瓶裝；注射劑	5 mL 小瓶裝；注射劑
WHO/ATC 碼	L01FX04	L01FF02	01FF05	L01XA01	L01CD01
主管機關許可適應症*	・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	・單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) ≥ 1%)且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞	・單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若	抗惡性腫瘍劑	非小細胞肺癌

	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。	肺癌病人。 ・單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score ≥ 1%)的晚期非小細胞肺癌病人[參見用法及用量(3.1)]，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 ・與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 ・與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞	治療後疾病惡化方可使用本品。 ・與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。 ・與 nab-paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性，不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。 ・單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現			

		肺癌的第一線治療藥物。	(tumor cells (TC) ≥ 50% 或 tumor infiltrating immune cells (IC) ≥ 10%)之非小細胞肺癌。 ・單獨使用，適用於第一線治療不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且不適合含鉑化學治療之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人。		
此次建議健保給付之適應症	擬訂中				
健保給付條件†	擬訂中	• 鱗狀 NSCLC 晚期第一線 – 單用於 TPS≧50%且且無 EGFR/ALK 基因變 – 併用 pembrolizumab 與 carboplatin 與 paclitaxel 至多 4 個療程後單用 pembrolizumab	• 鱗狀 NSCLC 晚期且 TC≧50%或 IC≧10%且無 EGFR/ALK 基因變異第一線：單用 • 非鱗狀 NSCLC 晚期第一線： – 單用於不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的病人。	未另訂給付條件	• 非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。 • 與 pembrolizumab 及 carboplatin 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

		• 非鱗狀 NSCLC 晚期第一線： – 單用於不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的病人 – 併用：pembrolizumab 與 pemetrexed 與 含鉑類化學療法	– 併用：atezolizumab 與 bevacizumab 與 carboplatin 與 paclitaxel			
健保給付價(元)	擬訂中	49,333	83,258	50mg、100mg:350	424	
仿單建議劑量與用法	• Ipilimumab：1 mg/kg，每六週給藥一次 • Nivolumab：360 mg，每三週給藥一次 • 化療併用：依病理組織型態選擇含鉑雙藥化療。	單用：每三週一次 2 mg/公斤或每三週一次 200 mg 或每六週一次 400 mg。 併用：每三週一次 200 mg 或每六週一次 400 mg。	單用或併用：每二週 840 mg 或每三週 1200 mg 或每四週 1680 mg。	75 mg/m^2，每三週一次	135 mg/m^2，每三週一次 (Yervoy 仿單的試驗章節有提到 PDC 之 paclitaxel 200 mg/m^2)	
療程	併用 nivolumab 直到	治療於疾病惡化或發生	治療直到疾病惡化或出現	4 至 6 個療程	4 至 6 個療程	

	疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。 依病理組織學分類進行含鉑雙藥化療 2 個療程	無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。	無法接受的毒性為止。		
每療程花費	ipi:190,290 元/6 週 nivo:122,418 元/3 週	98,666 元/3 週	83,258 元/3 週	50mg*3:1050 元/3 週	200 mg/m^2 :6,219 元/3 週
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：					

*因適應症繁多，僅節錄早期非小細胞肺癌相關適應症。
†僅摘錄第一線病人對象規定，完整給付規定如附錄二。

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 110 年 3 月公告，**建議在特定條件下給付**合併 nivolumab, ipilimumab 與 2 個週期含鉑雙藥化療（NIV, IPI, PDC），用於成年轉移性或復發性、無 *EGFR* 或 *ALK* 基因異常之非小細胞肺癌（NSCLC）病人的第一線治療。給付須以降價改善成本效益至可接受水準為前提。 適用病人條件： • 組織型態：鱗狀與非鱗狀皆可。 • PD-L1 表現：不限，包含未知表現量。 • 病人條件：良好的體能狀態。 • 治療時間：治療持續至疾病惡化或出現無法耐受之毒性，最長兩年為上限。 委員會認為 NIV, IPI, PDC 相較於單獨化療，具有明確臨床效益，能改善存活並維持生活品質，且不良反應可監測與管控。
PBAC（澳洲）	於民國 109 年 11 月公告，建議給付合併 nivolumab, ipilimumab 與 2 個週期含鉑雙藥化療（NIV, IPI, PDC），用於先前未治療之第四期鱗狀非小細胞肺癌（NSCLC）病人的第一線治療。 給付條件： • 僅限鱗狀細胞癌，不包含非鱗狀細胞癌。 • 臨床條件：病人須具 WHO 體能狀態為 0 或 1 分、不得曾接受 PD-1/PD-L1 抑制劑治療 NSCLC • 給付時間治療最長可持續 24 個月，或於疾病惡化時提前停止。 決策理由： • PBAC 認為澳洲廠商提出的證據不足以證明 NIV, IPI, PDC 在非鱗狀 NSCLC 族群中相較於合併 pembrolizumab, platinum 具有不劣性，因此未建議該族群給付。 • 在非鱗狀 NSCLC 已有其他給付的免疫治療方案，因此未呈現顯著的未被滿足需求。然而，在鱗狀 NSCLC 中可選擇的治療選項較少，因此提供額外選擇對部分病人可能有價值。
NICE（英國）	於民國 110 年 9 月公告，**不建議**將合併 nivolumab, ipilimumab 與 2 個週期含鉑雙藥化療，用於無 *EGFR* 或 *ALK* 基因異常的轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）成年病人的第一線治療。 決策理由： • 臨床證據不確定性：雖然臨床試驗顯示 NIV, IPI, PDC 相較於單用化療能延長存活，但與其他免疫化療方案（例如

	pembrolizumab 或 atezolizumab 組合)的比較僅來自間接證據，結果具有高度不確定性。 • NICE 認為 NIV, IPI, PDC 的成本效益結果，高於英國醫療體系可接受的範圍。與現行治療（包括化療、atezolizumab 及 pembrolizumab 單藥或合併方案）相比，經濟評估顯示其成本效益不具優勢。特別是在與 pembrolizumab 合併化療比較時，分析結果存在高度不確定性，無法透過進一步資料收集加以解決，因此不建議給付或以癌症藥物基金給付。

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 12 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，給付用於治療惡性肋膜間皮瘤[a]，並訂有給付規定。

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「轉移性或復發性非小細胞肺癌：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」，本報告以下評估合併 ipilimumab, nivolumab, 含鉑化學治療於「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」之範圍，建議修訂給付規定如下表：

建議修定給付規定	現行給付規定 （詳見附錄一）
9.69. 免疫檢查點抑制劑（如	9.69. 免疫檢查點抑制劑（如

[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。

Ipilimumab）	Ipilimumab）
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) (略)	(1) (略)
(2)非小細胞肺癌：	(2)非小細胞肺癌：
I. 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。	I. 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。
II. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。	II. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。
III. 轉移性非小細胞肺癌第一線：限 ipilimumab 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。	
(3) – (7) （略）	(3) – (7) （略）

二、疾病治療現況

依據我國 2022 年癌症登記報告，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.80%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 19.36%[1]。根據 2024 年死因統計結果分析，肺癌已經連續多年為前 3 名，每十萬人口中，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤死亡人數佔 44.8 人，性別分層分析顯示不論男性或女性之第一大癌症死因均為氣管、支氣管和肺癌[2]。

非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）是最常見的肺癌類型，約佔所有肺癌的 80%，主要病理型態有腺癌、鱗狀細胞癌和大細胞癌[3, 4]。依據 2022 年癌症登記報告，組織形態分布以腺癌最多（男性 59.63%，女性 88.43%），鱗狀細胞癌次之（男性 18.19%，女性 3.42%）。

肺癌的危險因子包含吸菸、環境因素、肺部疾病病史以及基因變化。某些特定基因突變特別增加罹患肺癌風險，例如 *EGFR*、*ALK*、*ROS1* 或 *BRAF* 等，當有「驅動基因突變（oncogenic driver mutation）」，可接受標靶藥物可以治療，效果相當好；然而，針對不具驅動基因突變的族群，因其疾病變化對治療的反應差異明顯，臨床結果普遍較差，因此治療策略多仰賴免疫治療與化學治療。

臨床上，病人可能出現慢性咳嗽、咳血、胸痛、呼吸困難、聲音沙啞或體重減輕，部分病人因遠端轉移而出現骨痛、神經症狀或肝功能異常。由於早期多無特異症狀，大部分肺癌在確診時，疾病已經較為晚期。診斷流程包括影像學檢查，如胸部電腦斷層掃描（computed tomography, CT）、正子斷層掃描合併電腦斷層（Positron emission tomography/CT, PET/CT），及腦磁振造影（magnetic resonance imaging, MRI），並進行組織切片確認病理分類與進行基因檢測。依 AJCC/UICC[b] TNM[c]系統判斷分期，必要時評估 PD-L1 表現量，做為 藥物治療的選擇參考。

臨床上，若有驅動基因突變，NCCN[f] 2025 年第 8 版或 ESMO[g] 2025 年更新指引均建議優先採用對應之標靶治療；本報告不納入此類情境之討論，主要聚焦於本建議案建議給付的「無 *EGFR*/*ALK* 基因突變的轉移性或復發性 NSCLC 成人病人」。依 NCCN 或 ESMO 指引建議，若病人對免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitor, ICI）無使用禁忌症，均建議以 ICIs 作為治療基礎[5-7]。對於 PD-L1 表現量≥ 50%的病人，單用 PD-1/PD-L1 抑制劑（如 pembrolizumab、atezolizumab）為首選建議；若 PD-L1 表現量< 50%或無表現，則首選免疫治療合併以鉑類為基礎化療（非鱗狀 NSCLC 使用 pemetrexed 組合，鱗狀 NSCLC 則以合併 taxanes 或 gemcitabine）。若病人因合併症或自體免疫疾病不適合免疫治療，含鉑雙藥化療、單藥化學治療仍為標準方案（詳細 NCCN 指引建議藥物詳見附

[b] 美國聯合癌症委員會（American Joint Committee on Cancer，簡稱 AJCC）/國際抗癌聯盟（Union for International Cancer Control，簡稱 UICC）。

[c] TNM 是分別是腫瘤(Tumor，T)、淋巴結(Lymph node，N)及擴散(Metastasis，M)。

[f] NCCN：美國國家癌症資訊網, National Comprehensive Cancer Network。

[g] ESMO：歐洲腫瘤學學會, European Society for Medical Oncology。

錄二，ESMO 指引建議藥物詳見附錄三）。

NCCN 指引中，nivolumab, ipilimumab, 2 個週期含鉑化療在轉移性 NSCLC 的第一線治療藥物是位於「其他建議」（Category 1），不分病理組織型（鱗狀／非鱗狀）與 PD-L1 表現量皆適用；非鱗狀 NSCLC 建議的含鉑雙化療為 pemetrexed, cisplatin 或 carboplatin，鱗狀 NSCLC 則建議合併 paclitaxel, carboplatin。上述建議適用於體能狀態評分（ECOG PS[j]）0 至 2 分之病人；若為評分為 3 至 4 分，則以最佳支持性照護為主。

ESMO 指引建議在無免疫治療禁忌前提下，nivolumab, ipilimumab, 2 個週期含鉑化療治療組合為晚期或轉移性 NSCLC 的一線治療選項，無論鱗狀或非鱗狀組織型別，建議適用於體能狀況良好（ECOG PS 0 至 1 分）或可接受化療的 ECOG PS 2 分病人。對於體能不良（ECOG PS 3 至 4 分）的病人，免疫化療合併方案並不建議使用，因該族群通常無法耐受化療及免疫相關不良反應，臨床上多以最佳支持治療為主。彙整 nivolumab, ipilimumab, 2 個週期含鉑化療治療組合的條件以及證據建議如下：

組織型態	病人條件	證據等級*	建議等級$
鱗狀	PS 0–2 且 PD-L1 ≥50%	IV	B
	PS 0–1 且不限 PD-L1 表現量	I	A
非鱗狀	PS 0–2 且 PD-L1 ≥50%	IV	B
	PS 0–1 且不限 PD-L1 表現量	I	A

縮寫：PS, performance status，ECOG 體能狀態；PD-L1, programmed death-ligand 1，計畫性死亡受體-1。
* 證據等級（Level of Evidence）：I＝ 多中心隨機對照試驗 (RCT) 或 meta-analysis 有一致結果。IV＝前瞻性觀察或早期試驗 (phase II)、次族群分析、或較少樣本 RCT。
$ 建議等級（Grade of Recommendation）：A＝ 強烈建議、明確臨床效益。B＝ 合理建議、有支持但需更多資料。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

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

依本案藥品建議給付規定，針對「不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之轉移

[j] ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，美國東岸癌症臨床研究合作組織分數評估癌症病人的體能狀態，將病人體能狀況評估分為 0 至 5 分，分數越低體能狀況越佳，5 分為死亡。

性或復發性非小細胞肺癌病人第一線治療」查詢我國相近地位藥品。於 2025 年 10 月 1 日查詢世界衛生組織 ATC 分類碼[8]，ipilimumab 分類碼為 L01FX04，ATC 前五碼同樣為 L01FX 的藥品尚有其他 35 項成分，經逐一查詢，本品之外已於我國取得藥品許可證的成分包括 brentuximab、elotuzumab、blinatumomab、polatuzumab、dinutuximab、amivantamab、sacituzumab、mosunetuzumab、enfortumab、teclistamab、glofitamab、tremelimumab、gemtuzumab、talquetamab、epcoritamab、elranatamab、loncastuximab、tafasitamab、zolbetuximab、mogamulizumab、tarlatamab。

於 2025 年 10 月 6 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材許可證網頁[9]，以「轉移性非小細胞肺癌」、「復發性非小細胞肺癌」、「非小細胞肺癌」做為搜尋關鍵字，共查獲 169 筆資料，分類如表三。

表三、本案相關藥品許可證查詢結果

類別	藥物與說明
化學治療藥物（Chemotherapy）	葉酸拮抗劑：pemetrexed 微管抑制劑：docetaxel、paclitaxel / albumin-bound paclitaxel 抗代謝類藥物：gemcitabine、vinorelbine、tegafur/gimeracil/oteracil (TS-1)
標靶治療藥物（Target Therapy）	EGFR 抑制劑：gefitinib、erlotinib、afatinib、osimertinib、dacomitinib、lazertinib ALK 抑制劑：crizotinib、ceritinib、alectinib、brigatinib、lorlatinib *ROS1*/*NTRK* 突變：entrectinib、repotrectinib *MET* 突變：capmatinib、tepotinib *RET*：selpercatinib、pralsetinib *KRAS* G12C：sotorasib、adagrasib *BRAF*/*MEK*：dabrafenib、trametinib、binimetinib、encorafenib HER2：trastuzumab deruxtecan VEGF 抑制：bevacizumab、ramucirumab *EGFR*/MET 雙標靶抗體：amivantamab
免疫檢查點抑制劑（Immunotherapy）	PD-1 抑制劑：pembrolizumab、nivolumab、cemiplimab PD-L1 抑制劑：atezolizumab、durvalumab CTLA-4 抑制劑：ipilimumab
ALK, ALK tyrosine kinase receptor; BRAF, B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase; CTLA-4, human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KRAS, The Kirsten rat sarcoma virus proto-oncogene, GTPase; MET, MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; RET, ret proto-oncogene; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1	

考量本案建議給付病人對象為不具特定標靶位點之 NSCLC 病人，針對上述已取得台灣藥物許可證的免疫檢查點抑制劑，綜整各藥物的非小細胞肺癌適應症

如表四：

表四、免疫檢查點抑制劑的適應症

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅摘錄晚期或轉移性非小細胞肺癌相關者)
L01FF01 Nivolumab	• 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 (≧1%)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。 • 併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。 • 併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。 • 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。
L01FF02 Pembrolizumab	• 單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) ≥ 1%)且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人 • 單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score ≥ 1%)的晚期非小細胞肺癌病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 • 與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。 • 與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。
L01FF03 Durvalumab	• 作為單一療法，治療患有局部晚期、無法手術切除的非小細胞肺癌，且接受放射治療合併含鉑化療後病情未惡化的病人
L01FF04 Ipilimumab	• 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[參閱臨床試驗]。 • 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
L01FF05 Atezolizumab	• 單獨使用，適用於第 II 至 IIIA 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版) 且腫瘤具 PD-L1 表現(tumor cell (TC) ≥ 1%)之非小細胞肺癌病人接受手術切除及含鉑藥物化學治療後的輔助性治療。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅摘錄晚期或轉移性非小細胞肺癌相關者)
	• 單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用本品。 • 與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。 • 與 nab-paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性，不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。 • 單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現 (tumor cells (TC) ≥ 50%或 tumor infiltrating immune cells (IC) ≥ 10%)之非小細胞肺癌。 • 單獨使用，適用於第一線治療不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且不適合含鉑化學治療之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人病人。
L01FF06 Cemiplimab	• 單一療法用於第一線治療有 PD-L1 表現 (tumor proportion score [TPS] ≥ 50%) 且無 EGFR、ALK 或 ROS 1 基因異常之局部晚期(且不適合手術切除或接受根除性化學放射治療)或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC)成人病人。

於 2025 年 10 月 6 日止，經查詢健保藥品給付規定（2025 年 9 月 24 日更新版）[10]，以「非小細胞肺癌」做為搜尋關鍵字，再經比對「轉移性非小細胞肺癌」、「復發性非小細胞肺癌」、「不具 EGFR 或 ALK 基因異常」、「第一線治療」等符合本案給付條件病人定義後，查獲 carboplatin、docetaxel、gemcitabine、paclitaxel、vinorelbine、gefitinib、pemetrexed、erlotinib、bevacizumab、afatinib、tegafur/gimeracil/oteracil、atezolizumab、pembrolizumab、entrectinib、larotrectinib、tepotinib。

健保給付規定有說明：docetaxel 未被限定治療線別；paclitaxel 於第一線治療時限與 cisplatin 併用；pemetrexed 僅限與含鉑化療併用；而 pembrolizumab 與 atezolizumab 則依其單獨使用或與化學治療併用之不同情境，分別訂有給付規範，須同時符合組織學（鱗狀或非鱗狀）及 PD-L1 表現量等條件方可給付，其 pembrolizumab 與 atezolizumab 詳細給付條件可參考附錄一。表五整理現行健保給付於「不具特殊標靶異常之成年轉移性或復發性非小細胞肺癌病人的第一線治療」藥品：

表五、現行健保已給付於「成年轉移性或復發性非小細胞肺癌病人的第一線治療」

PD-1/PD-L1 為基礎治療

PD-L1 表現量	非鱗狀 NSCLC(不具 *EGFR*、*ALK*、*ROS-1* 腫瘤基因異常）	鱗狀 NSCLC（不具 *EGFR*、*ALK* 腫瘤基因異常）
≥ 50%	單用選擇 • Pembrolizumab • Atezolizumab 併用 • Pembrolizumab 與 pemetrexed (限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz) 及含鉑類化學療法併用。 Atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用。	單用 • Pembrolizumab • Atezolizumab
1-49%	併用 • Pembrolizumab 與 pemetrexed (限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz) 及含鉑類化學療法併用。 • Atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用。	併用 • Pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。
< 1%	併用 • Pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz)及含鉑類化學療法併用。 • Atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用。	含鉑雙藥化療

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 2021 年 3 月 4 日公告。
PBAC（澳洲）	於 2020 年 11 月公告。
NICE（英國）	於 2021 年 9 月 8 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。 於 2021 年 12 月 10 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 9 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）[11]

1. 建議與主要理由

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）於 2021 年 3 月建議在特定條件下給付合併 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程含鉑雙藥化療（platinum doublet chemotherapy, PDC）用於無 EGFR 或 ALK 基因異常之成年轉移性或復發性非小細胞肺癌（NSCLC）病人的第一線治療。不論組織型態為鱗狀或非鱗狀，亦不受 PD-L1 表現量限制（包括未知表現者），病人須具備良好的體能狀態（0 至 1 分）。治療最長可持續兩年，若病人出現疾病惡化或無法耐受的毒性反應，則須提前停止。

委員會之所以提出有條件給付的建議，是因為與單純化療相比，該治療組合在整體存活期（overall survival, OS）、無惡化存活期（progression-free survival, PFS）與客觀反應率（objective response rate, ORR）方面皆顯示統計上顯著且臨床具意義的改善，同時能維持病人生活品質（quality of life, QoL），且毒性可管理範圍，與現行其他免疫治療相符。綜合考量，pERC 認為此治療組合具備淨臨床效益。然而，考量加拿大廠商提交的成本效益不足，委員會建議給付需以價格調整至可接受的成本效益水準為前提。

委員會所考量之證據主要來自一項第三期、開放式、多國多中心隨機對照試驗 CheckMate 9LA，以及另一項作為補充證據之 CheckMate 227 試驗；以及一項加拿大廠商提供之間接比較。加拿大當時大多數省份之藥品計畫對於此目標族群所給付之標準治療為單獨接受 pembrolizumab（TPS ≥ 50%）或 pembrolizumab 併用 4 至 6 療程的含鉑雙重化療（不限 PD-L1 表現量），故間接比較方有提供本案治療組合與加拿大既有已給付治療之比較性結果。

2. 臨床證據

pERC 評估的臨床證據包括第Ⅲ期銜接試驗 CheckMate 9LA 作為主要依據，並以 CheckMate 227 作為補充證據，同時參考間接治療比較（indirect treatment comparison, ITC）。

(1) 主要證據 – CheckMate 9LA

- CheckMate 9LA 是一項第三期、開放式、多國多中心隨機對照，納入 719 位轉移性或復發性 NSCLC 病人（無 EGFR/ALK 基因異常）。病人隨機分配至合併 Nivolumab, Ipilimumab, 2 週期 platinum-doublet chemotherapy （NIVO, IPI, PDC）組與含鉑雙化療藥物組。中位年齡為 65 歲，大部分為體能狀態 1 分、非鱗狀組織（68.8%），以及 PD-L1 <1%（36.7%）。
  試驗結果顯示，治療組在整體存活期上具統計與臨床顯著效益：期中分析 OS 中位數 14.1 個月 vs. 10.7 個月（HR=0.69; 95% CI, 0.55 至 0.87），後續更新資料切點的分析亦顯示 HR=0.66（95% CI, 0.55 至 0.80）。無惡化存活期與客觀反應率同樣顯示顯著改善。臨床效益在不同組織型態與 PD-L1 表現水平均一致。生活品質（QoL）分析顯示雖未達臨床顯著改善，但 NIVO, IPI, PDC 能延緩惡化時間。安全性方面，治療組整體不良事件發生率較高，但免疫相關不良事件大多屬低等級且可管理。
- pERC 認為本案治療組合相較於含鉑化學治療用於轉移性 NSCLC 第一線治療，可改善主要指標整體存活與其他次要指標，不僅具有臨床上意義，且指標結果亦與 PD-L1 表現量或組織型態無關。pERC 結論認為與對照組含鉑化學治療相比，本案治療組合較容易發生毒性相關事件，包含 3 到 4 級不良事件、嚴重不良事件（serious adverse events），以及不良事件導致之治療終止。

(2) 補充證據 – CheckMate 227

- 由於 9LA 的追蹤時間較短（12.7 個月），加拿大廠商提交

CheckMate 227 作為補充證據。該試驗比較合併 nivolumab, ipilimumab（NIVO, IPI）與 PDC，納入與 9LA 相似族群。中位追蹤 29.3 個月時，PD-L1 ≥1% 病人顯示 OS 優於 PDC，但存活曲線在治療初期略有不利，隨後展現持續長期效益。

- 延長追蹤至 43.1 個月的數據顯示，NIVO, IPI 在所有 PD-L1 表現族群均能維持長期存活優勢。
- 此結果支持免疫治療的長期效益，並說明 9LA 設計中加入短程化療可減緩早期 OS 劣勢。不過，由於兩試驗在治療設計（劑量、化療方案）上存在差異，無法直接推論 IO-IO 與 IO-IO+PDC 的長期療效等同。

(3) 間接治療比較 (ITCs)

由於缺乏直接試驗證據，廠商亦提交間接治療比較（ITC），比較合併 NIVO, IPI, PDC 與加拿大已核准的以 pembrolizumab 為基礎療程。ITC 來源包含：

- 非鱗狀：KEYNOTE-189（合併 pembrolizumab, PDC）
- 鱗狀：KEYNOTE-407（合併 pembrolizumab, PDC）
- 高 PD-L1 表現（TPS ≥50%）：KEYNOTE-024、KEYNOTE-042（pembrolizumab 單藥）

主要 ITC 結果顯示：OS、PFS、ORR 差異均無統計顯著性，且敏感度分析在不同 PD-L1 表現與組織型態下結果一致。然而，由於族群特徵異質性、化療對照組差異、試驗設計與追蹤期不一致，這些比較結論存在高度不確定性。因此，pERC 指出無法藉由 ITC 對合併 NIVO, IPI, PDC 與 pembrolizumab 為基礎的療程之間的相對臨床優劣做出明確結論。

3. 病友團體意見

來自兩個病友團體組織的意見指出，病人普遍重視療效持久、能延長存活的治療，並希望能減少化療曝露與相關副作用。同時，病人期望治療能延緩疾病進展、改善疾病症狀並維持生活品質。在考量這些價值後，pERC 認為合併 NIVO, IPI, PDC 治療提供了一項額外的治療選擇，尤其對於重視縮短化療療程以降低毒性的特定次族群病人，例如高齡者、伴隨共病的病人，或是非鱗狀 NSCLC 且希望避免 pemetrexed 維持治療者，該治療方案更具吸引力。

(二) PBAC（澳洲）[12]

PBAC 於 2020 年 11 月建議給付 nivolumab 合併 ipilimumab 與兩週期鉑類雙藥化療(NIVO, IPI, PDC)於轉移性、無 *EGFR* 基因表現或 *ALK* 重組(rearrangement)或 *ROS 1* 重組之鱗狀非小細胞肺癌（NSCLC）病人 。若 NIVO, IPI, PDC 的價格可依據與 pembrolizumab, platinum 的成本最小化分析(cost-minimisation analysis)進行調整，則在鱗狀 NSCLC 族群中其成本效益可被接受。由於澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefit Scheme）已給付免疫療法用於治療第 IV 期 NSCLC 第一線治療，故 PBAC 認為此臨床地位並無未滿足需求，好處是提供病人較少化療療程之選擇；而此好處可能遭到多接受 ipilimumab 抵銷。

對於非鱗狀轉移性 NSCLC 第一線治療，PBAC 未建議給付，主要理由為：

- 臨床證據未能支持「NIVO, IPI, PDC 與 pembrolizumab, platinum 在療效與安全性上具不劣性」。
- 間接比較結果顯示，NIVO, IPI, PDC 在非鱗狀 NSCLC 的整體存活上呈現趨勢劣於 pembrolizumab, platinum（HR > 1）。

澳洲 PBS 給付初次使用以及持續使用之臨床條件如下：

初次使用	• 鱗狀 NSCLC，且 • 轉移期未曾治療，且 • 未曾以 PD-1/PD-L1 抑制劑治療 NSCLC，且 • 體能狀態為 0 至 1 分，且 • *EGFR*/*ALK*/*ROS1* 基因無突變，且 • 需合併 2 個療程含鉑化療，且 • Ipilimumab, nivolumab 兩者需合併使用。
持續使用	• 接受治療期間，不得發生疾病惡化，且 • 總治療期間自首次給藥起計算不得超過 24 個月，或至疾病惡化之後（以較早發生者為準）。

(1) 臨床證據

在臨床證據方面，PBAC 主要依據 CheckMate 9LA 試驗結果，顯示合併 NIVO, IPI, PDC 組相較於 PDC 組，在整體存活上具有統計顯著的改善（HR = 0.66；95% CI：0.55 至 0.80）。次族群分析亦顯示，在不同的組織學類型及 PD-L1 表現層級中，療效趨勢一致，但在高齡（>75 歲）與從未吸菸的病人中，治療效果相對不明顯。

針對非鱗狀肺癌的間接比較結果，顯示 NIVO, IPI, PDC 相較於 pembrolizumab, platinum 的整體存活風險比為 1.18（95% CI：0.88 至 1.58），呈現 pembrolizumab, platinum 具有較佳療效的趨勢，因而 PBAC 不接受其「不劣性」

的主張。相較之下，在鱗狀肺癌族群中，間接比較顯示 NIVO, IPI, PDC 的整體存活風險比為 0.93（95% CI：0.70 至 1.23），與 pembrolizumab, platinum 大致相當；而 CheckMate 9LA 的鱗狀次族群分析（HR = 0.87；95% CI：0.59 至 1.28）亦支持此結果。至於與 atezolizumab, bevacizumab,化療的間接比較，PBAC 認為證據不足，無法形成明確結論。

在安全性方面，NIVO, IPI, PD 與 pembrolizumab, platinum 在短期追蹤下無明顯差異。然而，由於兩組試驗的追蹤時間不同（14.2 個月對比 23.1 個月），PBAC 認為安全性方面不劣性的宣稱雖合理但長期仍存在不確定性，特別是與 ipilimumab 相關的免疫相關不良事件可能會隨時間累積。

(2) 病友意見

整體而言，普遍認為 NIVO, IPI, PDC 能帶來實際益處，尤其是減少化療週期，降低與化療相關的不良反應。此外，Lung Foundation Australia 特別指出，即使臨床結果與現有治療相比並無顯著差異，能夠獲得更多治療選擇仍具有重要價值，因為這能使病人在治療決策上有更大的彈性與自主性。

(三) NICE（英國）[13]

NICE 不建議將合併 nivolumab, ipilimumab，兩個週期的鉑類雙藥化療，作為無 *EGFR* 或 *ALK* 基因突變之轉移性非小細胞肺癌成年病人的第一線治療。

委員會指出，無 EGFR 或 ALK 基因突變之轉移性 NSCLC 的標準治療為免疫治療劑合併鉑類化療，治療選擇依據 PD-L1 表現及組織型態而異。雖然臨床試驗結果顯示相較於 PDC，NIVO, IPI, PDC 治療可延長整體存活期及無惡化存活期，但該療法與其他免疫化療治療組合（如 pembrolizumab 組合、atezolizumab 組合）比較實證僅有間接比較，推論結果存在高度不確定性。此外，療效持續時間及與現行 NHS 實務治療相比的真實效益尚不明確，因此 NICE 認為不足以支持常規給付。此外，委員會也認為此案不確定性無法透過癌症藥品基金（Cancer Drugs Fund）機制來處理，故也不建議以癌症藥品基金給付。

(1) 療效證據

主要參考 CheckMate-9LA，一項開放式、第三期隨機對照試驗，研究納入了未曾接受治療的復發或轉移性 NSCLC 成年病人，所有受試者皆無 EGFR 或 ALK 基因突變，並需具備體能狀態評分為 0 至 1 分。實驗組為合併 nivolumab, ipilimumab, 兩個週期的鉑類雙化療（NIVO, IPI, PDC），對照組的病人依組織型態接受不同的標準鉑類雙化療（PDC）：非鱗狀組別接受 pemetrexed 合併 cisplatin

或 carboplatin，並可續行 pemetrexed 維持治療；鱗狀組別則接受 paclitaxel 合併 carboplatin。需要注意的是，本試驗並未涵蓋英國 NHS 臨床實務常用的比較組，例如 PD-L1 ≥50%病人為單用 pembrolizumab，或 PD-L1 <50% 非鱗狀病人的為合併 pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類化療，或是 atezolizumab 的組合療法。

結果顯示 NIVO, IPI, PDC 相較於 PDC，在整體存活期與無惡化存活期皆具有統計學顯著差異。更新資料截點（2020 年 3 月）顯示，整體存活期中位數為 15.6 個月，相較於 PDC 的 10.9 個月（HR =0.66，95% CI 0.55 至 0.80）；無惡化存活期中位數則分別為 6.7 個月與 5.0 個月（HR=0.68，95% CI 0.57 至 0.82）。這些存活獲益與病人的 PD-L1 表現狀態或組織型態無明顯關聯。部分受試者在疾病進展後仍接受了免疫治療或標靶治療，委員會也說明此情境並不符合 NHS 的臨床常規，可能導致試驗中觀察到的存活效益被高估。

CheckMate-227 試驗提供了與 CheckMate-9LA 類似病人群的補充數據。這是一項第三期隨機對照研究，病人同樣為未治療的轉移性或復發性 NSCLC，且不具 EGFR 或 ALK 基因突變。不同於 CheckMate-9LA 的設計，CheckMate-227 的實驗組為合併 nivolumab, ipilimumab，而對照組為 PDC，並依 PD-L1 表現狀態進行分層。追蹤資料結果顯示，合併 nivolumab, ipilimumab 在長期整體存活期上優於 PDC，且觀察到的效益並不受 PD-L1 表現影響。不過，研究中也顯示在治療初期，存活曲線曾一度交叉，顯示短期死亡風險可能增加，之後才出現持續的長期獲益。

此外，英國廠商進行了多項間接治療比較，將 CheckMate-9LA 的結果與 NHS 臨床常用的其他免疫治療組合進行對照，包括：

- 合併 pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類化療（非鱗狀且 PD-L1 <50%）
- 單用 pembrolizumab（PD-L1 ≥50%）
- 合併 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel （非鱗狀且 PD-L1 <50%）。

雖然這些分析為評估 nivolumab 組合相對效益提供了參考，但整體結果存在不確定性。其原因包括：不同試驗之間病人族群的異質性、化療方案不一致、追蹤時間差異，以及統計模型（如分數多項式模型 fractional polynomial models）帶來的高變異性。尤其是在與 pembrolizumab 合併化療的比較中，模型推估的存活效益甚至出現 nivolumab 組合「顯著更佳」的結論，但這與臨床專家對實際療效「應該大致相當」的看法不一致。委員會特別指出，考量既有研究（如 KEYNOTE-598、KEYNOTE-024、CheckMate-026）的結果，並不支持 nivolumab 在療效上明顯優於 pembrolizumab 的假設。因此，這些間接比較結果在決策時參考價值有限。

(2) 安全性

NICE 委員會指出，合併 nivolumab, ipilimumab 的雙免疫檢查點抑制劑方案，預期會比現行僅含單一免疫抑制劑的免疫化療組合產生更多不良事件，特別是免疫相關不良事件（irAEs），部分甚至可能相當嚴重。相對之下，化療相關的毒性則因僅需施行兩個週期而較少。

英國廠商在提交的資料中提供了來自間接比較的安全性分析，聲稱合併 nivolumab, ipilimumab 與其他免疫化療方案之間，在停藥率或嚴重不良事件的發生率上並無顯著差異。然而，委員會認為這些資料的完整性與解釋性有限，難以完全排除潛在風險。綜合而論，委員會傾向認為 NIVO, IPI, PDC 的耐受度低於 NHS 既有的免疫化療組合。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

SMC 不建議給付合併 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程化療，做為轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）第一線治療（蘇格蘭廠商申請病人對象尚需符合 PD-L1 <50%條件）。主要理由在於：雖然臨床試驗顯示療效改善，但蘇格蘭廠商提交的成本效益不足，且經濟模型不夠嚴謹，未能證明其在 NHS Scotland 體系下具可接受的價值。

A. 療效證據

主要的臨床證據來自 CheckMate 9LA 隨機對照試驗。該研究納入未經治療且無 *EGFR*/*ALK* 基因突變之第 IV 期或復發性 NSCLC 成人病人，比較合併 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程化療（免疫化療組）與標準化療 4 個療程（PDC）。

結果顯示，在資料切點時間為 2021 年 2 月 18 日時，免疫化療組在整體存活期（OS）具統計學顯著與臨床意義改善（HR= 0.72, 95% CI: 0.61 至 0.86），中位 OS 約延長 3.4 至 4.7 個月。無惡化存活期（PFS）與客觀反應率（ORR）亦顯著優於 PDC 組，且反應持續時間較長。次族群分析顯示，療效改善在不同 PD-L1 表現層級（<1%、1–49%、≥50%）及組織學類型（鱗狀與非鱗狀）中一致。

由於追蹤時間有限，蘇格蘭廠商也引用 CheckMate 227 試驗（合併 nivolumab, ipilimumab 比較單用化療組，追蹤時間最長 43.1 個月）作為長期療效支持。該試驗顯示 nivolumab, ipilimumab 在初期數月存活曲線稍有劣勢，但後續展現持續長期的 OS 改善，支持免疫雙藥治療的耐久效益。

SMC 指出，CheckMate 9LA 試驗中，部分受試者惡化後，仍會接受免疫治療或標靶治療，此與 NHS Scotland 之臨床標準治療不符。此外，CheckMate 9LA 試驗為開放式作業，故主觀指標例如生活品質、不良事件、PFS 與 ORR 皆有可能受到影響；其中 PFS 和 ORR 是經由盲性獨立審查方式評估，可減少此偏誤。

在 NHS Scotland 中，鱗狀 NSCLC 且 PD-L1< 50%者之適當比較品為合併 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel；非鱗狀 NSCLC 且 PD-L1< 50%為合併 pembrolizumab, pemetrexed, (cisplatin 或 carboplatin)，後續以 pemetrexed 做為維持治療。由於本案治療組合與上述比較品間無直接比較試驗，且 HR 隨時間變動，故廠商進行一項分式多項式模型網絡統合分析（network meta-analysis，以下簡稱 NMA）。由於 CheckMate 9LA 之追蹤時間不足，後續療效存活資料是由 CheckMate 227 提供。根據該間接比較結果，SMC 認為整體存活與 PFS 在各治療之間比較證據仍不充足。

對於網絡統合分析方法上之限制，SMC 指出主要為納入研究之臨床與方法上之差異，包含研究設計、基礎期之組織型態與 PD-L1 表現量、疾病嚴重度、治療時間中位數。然而，分析並未呈現上述差異之異質性。此外，NMA 之基礎分析目標族群大於蘇格蘭廠商申請的目標族群。SMC 結論認為由於 CheckMate 9LA 試驗與 KEYNOTE 系列試驗差異，無法做出明確結論。

整體而言，SMC 認為合併 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程化療可帶來額外臨床效益，但其與蘇格蘭臨床實務中常用的合併 pembrolizumab, 化療相比，缺乏直接證據，僅有網絡統合分析研究的間接比較，且結論存在高度不確定性。

B. 安全性

在 CheckMate 9LA 中，免疫化療組與 PDC 組的整體安全性大致符合既知免疫檢查點抑制劑與化療的不良反應特徵。

	免疫化療組	PDC 組
任何等級治療相關不良事件（TRAE）	91%	87%
3 級以上 TRAE	47%	38%
嚴重 TRAE	30%	18%
因不良事件停藥	19%	7%

相比於 PDC 組，免疫化療組中，免疫相關不良事件如腸胃道（5.6% vs 0.6%）、皮膚（4.0% vs 0.3%）、肝臟（4.4% vs 0.9%）較為常見，但大多可恢復。相較之下，傳統化療相關血液學毒性（如貧血、中性球減少）在免疫化療組發生率較低。免疫化療組需更多免疫毒性監測與管理，但並無新的安全性訊號出現。

C. 病人團體

在 PACE（Patient and Clinician Engagement）會議中，病人團體與臨床專家指出，晚期 NSCLC 為不可治癒疾病，病人承受多重症狀，生活品質嚴重受影響。代表意見認為：

- 減少化療週期的治療方案具吸引力，因可降低化療相關副作用（如掉髮、周邊神經病變）。
- 雙免疫治療可能延長存活，並有助改善咳嗽與呼吸困難等症狀，進一步提升病人與家庭的生活品質。
- 提供額外免疫治療選項，不僅增加臨床替代方案，也能帶來心理支持，使病人在面臨有限選擇時感到希望。

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：

本報告以 PICOS 為檢索與納入依據，尋找符合本次建議新藥給付條件之研究；內容涵蓋病人族群（population）、治療方法（intervention）、療效對照（comparator）、療效測量指標（outcomes） 與研究設計（Study design）。鑑於非小細胞肺癌（NSCLC）之臨床決策常依病理組織型（非鱗狀／鱗狀）與 PD-L1 表現量，本次初始檢索先以 NSCLC 整體為目標範圍；取得文獻後，將以人工審閱方式進一步確認納入條件，並依文獻是否區分非鱗狀／鱗狀與 PD-L1 表現量進行分群彙整。以下為本次檢索條件之整體概要（PICOS）：

Population	成人（≥18 歲）轉移性或復發 NSCLC，EGFR/ALK 陰性（或未檢出可治療驅動基因）
Intervention	ipilimumab + nivolumab + 2 週期含鉑化療
Comparator	無設限 （但目標以台灣健保已給付的第一線藥物為核心） • 非鱗狀： 1. Pembrolizumab 2. Atezolizumab 3. Pembrolizumab + Pemetrexed +含鉑化療 4. Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel

	• 鱗狀： 1. Pembrolizumab 2. Atezolizumab 3. Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel 4. 含鉑雙藥化療。
Outcome	無設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧與統合分析、網絡統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 10 月 7 日為止，以「non small cell lung cancer」、「ipilimumab」及「nivolumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

本報告以上述搜尋策略於 PubMed/ Embase/Cochrane Library 分別查獲 31 筆、172 筆及 127 筆文獻，經逐筆標題與摘要審閱，排除重複文獻、不符合本案 PICOS、不符合試驗設計條件之文獻，以及研討會摘要，查獲 2 項共 7 篇[15-21]與本案藥品組合用於「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」第一線治療之「化療」或其他「免疫抑制劑組合」的直接比較研究；另有 5 篇為探討「轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人使用免疫抑制藥物第一線治療」的網絡統合分析[22-26]，以上文獻摘述於後：

A. 隨機對照試驗

納入兩項第三期臨床試驗：CheckMate 9LA[16-20]與 JCOG2007[15]。CheckMate 9LA 為隨機、開放式作業、國際多中心試驗，評估併用 nivolumab, ipilimumab, 2 週期含鉑化學治療（以下稱 NIV, IPI, PDC 組），與單用 4 週期含鉑化學治療（以下稱 PDC 組）相比，作為轉移性 NSCLC 病人之第一線治療，在療效與安全性上的表現。JCOG2007 為在日本 48 個中心進行之隨機、開放式作業、多中心試驗，針對未經治療且無驅動基因突變之晚期/轉移性 NSCLC，比較併用 pembrolizumab,含鉑化療（以下稱 PEM, PDC 組）與 nivolumab, ipilimumab, 2 週期含鉑化學治療（以下稱 NIV, IPI, PDC 組）之臨床成效。CheckMate 9LA 試驗由 Bristol Myers Squibb 出資進行；JCOG2007 試驗由 The National Cancer Center Research and Development Fund and Japan Agency for Medical Research and Development 出資進行。

上述兩項試驗共同聚焦於 nivolumab, ipilimumab, 2 週期含鉑化學治療

的一線應用，分別以「對照傳統化療」與「對照既有免疫併化療標準」兩種設計路徑，提供本申請案在實證的比較依據。以下整理 CheckMate 9LA 與 JCOG2007 的研究設計對照如表六，接續整理 CheckMate 9LA 受試者基本資料與結果於如下方表六至表九：

表六、兩項臨床試驗的研究設計

	CheckMate 9LA 試驗	JCOG2007 試驗
研究設計	隨機、開放式作業 國際性第三期試驗	隨機、開放式作業 日本多中心第三期試驗
目標族群摘要	• 年齡≥18 歲 • 未曾治療過之第Ⅳ期/復發性 NSCLC 的成人 • ECOG 體能狀態 0 或 1 分 • 無 *EGFR*/*ALK* 基因突變 • 必須具有可測量的病灶。	• 年齡≥20 歲 • 臨床Ⅲ期（不適合根治性放療）與Ⅳ期或復發性 NSCLC • ECOG 體能狀態 0 或 1 分 • 未曾接受晚期 NSCLC 全身性治療。 • 無有症狀之中樞神經轉移病灶
主要排除條件	*EGFR*/*ALK* 突變。	• *EGFR*(僅非鱗狀 NSCLC 病人)、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* V600E、*MET* exon 14-skipping、*RET* 或 *NTRK* 基因融合/突變（需為陰性或未知）。 • 白細胞計數>8600/μL 或中性粒細胞/淋巴細胞比率(NLR)>5。
分層因子	腫瘤組織學（鱗狀 vs.非鱗狀）、性別（男 vs.女）、腫瘤 PD-L1 表現（<1% vs. ≥1%）。	機構、臨床分期（Ⅲ期/復發 vs. Ⅳ期）、性別、組織學類型（非鱗狀 vs. 鱗狀）、PD-L1 TPS（<1% vs. 1－49% vs. ≥50% vs. 未知）。
介入藥物	<u>NIV, IPI, PDC</u> 組： Nivolumab 360 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W，合併 2 週期含鉑雙藥化療。 Nivolumab + Ipilimumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受毒性。	<u>NIV, IPI, PDC</u> 組： Nivolumab 360 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W，合併 2 週期含鉑雙藥化療。 Nivolumab + Ipilimumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受之毒性。
對照藥物	PDC 組： 4 週期含鉑雙藥化療。 非鱗狀 NSCLC 可選擇 Pemetrexed 維持治療，持續至疾病惡化或發	<u>PEM, PDC</u> 組： Pembrolizumab 200 mg Q3W (或 400 mg Q6W)，合併 4 週期含鉑雙藥化療。

	CheckMate 9LA 試驗	JCOG2007 試驗
	生無法接受毒性。	Pembrolizumab 治療持續至 2 年或至疾病惡化或發生無法接受之毒性。
所有受試者接受之化療方案	鱗狀：Carboplatin + Paclitaxel。 非鱗狀：Carboplatin/Cisplatin+Pemetrexed。	鱗狀：Carboplatin + (Paclitaxel 或 Nab-paclitaxel)。 非鱗狀：Carboplatin + Pemetrexed。
主要目標	OS。	OS。
其他目標	PFS、ORR、OR。	PFS、ORR、DOR、生活品質(QOL，使用 FACT-L[m]症狀子量表)。
安全性評估	評估所有治療病人的治療相關不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)，分級依據 NCICTCAEv4.0[n]。 免疫導致不良事件追蹤至最後一個劑量後 100 天。	評估所有接受治療的合格病人的 TRAEs，分級依據 NCI-CTCAEv5.0。特別關注與治療相關死亡。
OS：整體存活期。PFS：無惡化存活期。ORR：客觀反應率。DOR：反應持續時間。		

表七、CheckMate 9LA 受試者基本資料

	NIV, IPI, PDC n=361	PDC n=358
年齡(歲)	65.0 (59.0 to 70.0)	65.0 (58.0 to 70.0)
< 65	176 (49%)	178 (50%)
≥ 65 to < 75	148 (41%)	147 (41%)
≥ 75	37 (10%)	33 (9%)
性別		
女性	109 (30%)	106 (30%)
男性	252 (70%)	252 (70%)
地區		
北美洲	36 (10%)	28 (8%)
歐洲	212 (59%)	213 (60%)
亞洲	28 (8%)	30 (8%)
其他*	85 (24%)	87 (24%)
ECOG 體能狀態†		
0	113 (31%)	112 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)
抽菸狀態		

[m] FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung) 是一種用於評估癌症患者生活品質及疾病相關症狀的患者自評結果 (Patient-Reported Outcome, PRO) 工具。

[n] 國家癌症研究所不良事件通用術語準則 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

	NIV, IPI, PDC n=361	PDC n=358
從未抽菸	46 (13%)	52 (14%)
曾經或當下吸菸	315 (87%)	306 (86%)
腫瘤型態		
鱗狀	113 (31%)	112 (31%)
非鱗狀	248 (69%)	247 (69%)
肝轉移	68 (19%)	68 (19%)
骨轉移	97 (27%)	110 (31%)
中樞轉移	64 (18%)	58 (16%)
PD-L1 狀態‡		
可測量人數	338 (94%)	333 (93%)
<1%	135 (40%)	129 (39%)
≥1%	203 (60%)	204 (61%)
1–49%	127 (38%)	106 (32%)
≥50%	76 (22%)	98 (29%)

表格數據以中位數（四分位距）或人數（占比）表示。
*包含阿根廷、澳大利亞、巴西及智利。
†各組別各分別有一名病人未報告 ECOG 體能狀態。
‡無法評估 PD-L1 表現量的病人（最多佔隨機分配總人數的 10%）歸類在 PD-L1 表現量低於 1%的組別。

表八、CheckMate 9LA 試驗療效結果

	NIV, IPI, PDC n=361	PDC n=358	HR (95% CI)
存活分析(OS)			
存活時間中位數†	14.1 個月	10.7 個月	0.69 (96.71% CI：0.55 to 0.87) *p*=0.00065
次族群 OS 中位數分析‡			
PD-L1 <1%	16.8 個月	9.8 個月	0.62 (0.45 to 0.85)
PD-L1≥1%	15.8 個月	10.9 個月	0.64 (0.50 to 0.82)
鱗狀 NSCLC	14.5 個月	9.1 個月	0.62 (0.45 to 0.86)
非鱗狀 NSCLC	17.0 個月	11.9 個月	0.69 (0.55 to 0.87)
亞洲次族群*	未達到 (NR)	13.3 個月	0.33 (0.14 to 0.80)
2 年存活率‡	38%	26%	
6 年存活率$	20%	7%	
無惡化存活期 (PFS)			
無惡化存活中位數†	6.8 個月	5.0 個月	0.70 (97.48% CI：0.57 to

	NIV, IPI, PDC n=361	PDC n=358	HR (95% CI)
			0.86) *p*=0.00012
次族群 PFS 中位數分析‡			
PD-L1 <1%	5.8 個月	4.6 個月	0.71 (0.53 to 0.94)
PD-L1≥1%	7.1 個月	4.7 個月	0.67 (0.53 to 0.84)
鱗狀 NSCLC	5.6 個月	4.3 個月	0.57 (0.42 to 0.78)
非鱗狀 NSCLC	7.0 個月	5.6 個月	0.74 (0.60 to 0.92)
亞洲次族群*	8.4 個月	5.4 個月	0.47 (0.24 to 0.92)
6 年無惡化存活率$	9%	3%	0.70 (0.59 to 0.82)
反應率			
客觀反應率 (ORR)†	38%	25%	
亞洲次族群‡	57% (16/28)	23% (7/30)	
完全反應 (CR)†	2%	1%	
亞洲次族群‡	7% (2/28)	0% (0/30)	
反應持續			
反應持續時間中位數†	11.3 個月	5.6 個月	
亞洲次族群‡	7.0 個月	4.4 個月	
6 年持續反應率$	19%	NA (無提供)^	

*亞洲次族群分析包含了 58 名亞洲病人（主要來自日本與中國, NIV, IPI, PDC 組 28 人與 PDC 組 30 人）。
†期中報告資料截止日期：2019 年 10 月 3 日
‡探索性延長報告資料截止日期：2020 年 3 月 9 日
$6 年追蹤報告資料截止日期：2024 年 11 月 22 日
^PDC 組中對治療有反應的病人數據，在研究追蹤的 72 個月之前就被排除，所以無法計算此比率。

表九、CheckMate 9LA 試驗安全性結果

CheckMate 9LA 安全性分析 (資料截止日：2020 年 3 月 9 日)		
	NIV, IPI, PDC n=358	PDC n=349
因任何等級治療相關之不良事件(TRAEs)而停止治療	69 (19)	26 (7)
因 3、4 級 TRAEs 而停止治療	58 (16)	16 (5)
3、4 級 TRAEs	168 (47)	132 (38)
常見 3、4 級 TRAEs		

CheckMate 9LA 安全性分析 (資料截止日：2020 年 3 月 9 日)		
	NIV, IPI, PDC n=358	PDC n=349
嗜中性球低下	24 (7)	32 (9)
貧血	21 (6)	50 (14)
腹瀉	14 (4)	2 (1)
脂肪酶上升	22 (6)	3 (1)
嗜中性球低下合併發燒	14 (4)	10 (3)
任何等級治療相關之嚴重不良事件(TRSAEs)	106 (30)	62 (18)
3、4 級 TRSAEs	91 (25)	51 (15)
CheckMate 9LA 六年長期追蹤安全性分析 (資料截止日：2024 年 11 月 22 日)		
	NIV, IPI, PDC n=358	PDC n=349
任何等級的不良事件	356 (99)	342 (98)
任何等級的不良事件而停止治療	116 (32)	65 (19)
3、4 級的不良事件	250 (70)	189 (54)
3、4 級的不良事件而停止治療	93 (26)	45 (13)
任何等級的 TRAEs	328 (92)	306 (88)
3、4 級的 TRAEs	172 (48)	133 (38)
任何等級的 SAEs	224 (63)	154 (44)
治療相關的任何等級 SAEs	109 (30)	63 (18)
治療相關的 3、4 級 SAEs	93 (26)	52 (15)
治療相關的死亡	8 (2)	6 (2)
TRAE, treatment-related adverse events TRSAEs, treatment-related serious adverse events		

CheckMate 9LA 試驗共有 719 位受試者接受隨機分派，NIV, IPI, PDC 組共 361 人，PDC 組共 358 人；兩組基期特性大致相當。期中分析時（資料截止日：2019 年 10 月 3 日）的結果顯示，NIV, IPI, PDC 組相較 PDC 組在 OS、PFS、ORR 與 DOR 皆顯著改善。次族群分析方面，在性別、ECOG PS、鱗狀或非鱗狀、肝臟轉移與否、骨轉移與否、中樞神經轉移與否、PD-L1 表現量差異等皆有顯著差異，但在年齡 75 歲以上（HR=1.04）、未曾吸菸（HR= 1.08）兩組無顯著差異。

在最短追蹤時間達 68.6 個月的更新分析中（資料截止日：2024 年 11 月 22 日）[19]，NIV, IPI, PDC 組相較於 PDC 組，持續展現 OS 的顯著優勢（HR= 0.74；95% CI：0.63 至 0.87），對應之 6 年存活率分別為 16%與 10%。此外在次族群的 OS 也顯示一致的結果，PD-L1＜1%：20% 對 7%、PD-L1≥1%：15% 對 10%、鱗狀 NSCLC：14% 對 5%以及非鱗狀 NSCLC：17% 對 12%。NIV, IPI, PDC 組的 6 年反應持續率為 19%，而 PDC 組所有病人於該時間點前皆已停藥或反應消失。由於 PDC 組中有 34%的病人在後線接受了免疫療法，可能稀釋了 OS 效益，校正轉換治療後，NIV, IPI, PDC 組的療效估計值更佳，最終在 6 年追蹤的存活率分析顯示，OS HR 為 0.70（95% CI：0.59 至 0.82）。安全性結果顯示，NIV, IPI, PDC 組有較高的第 3 與 4 級不良事件與停藥，長期追蹤也呈現相似結果。

在不良事件與安全性方面，追蹤時間最短為 23.3 個月之結果顯示，NIV, IPI, PDC 組相較於 PDC 組，最常見的第 3–4 級治療相關不良事件包括嗜中性白血球減少症（7% 對 9%）、貧血（6% 對 14%）、腹瀉（4% 對 1%）、脂肪酶升高（6% 對 1%）及發燒性嗜中性白血球減少症（4% 對 3%）。任何等級與治療有關之嚴重不良事件於 NIV, IPI, PDC 組發生率為 30%，PDC 組為 18%。治療相關死亡事件兩組各為 2%，主要原因包括急性腎衰竭、肝炎、肺炎與敗血症等。在 NIV, IPI, PDC 組中，治療相關不良事件如腹瀉與脂肪酶升高的發生率較高，但大多可控制並經治療後緩解，整體安全性仍屬可接受範圍。後續於 6 年追蹤研究中，並無新的安全信號出現。

在亞洲次族群分析結果顯示[17]，NIV, IPI, PDC 組（28 人）在整體存活方面傾向優於 PDC 組（30 人）（12 個月存活率為 93% vs. 60%，HR 為 0.33[95% CI：0.14 至 0.80]）；12 個月無惡化存活率則為 35% vs. 12%（HR 為 0.47 [95% CI：0.24 至 0.92]），亦顯著較佳，安全性分析於附錄六，整體分析與整體族群相似。

在病人報告結果分析[21]，試驗使用 Lung Cancer Symptom Scale average symptomburden index and 3-item global index (LCSS ASBI/3-IGI)測量肺癌相關症狀情形，以及利用 EQ-5D-3L visual analog scale and utility index (EQ-5D-3L VAS/UI)測量生活品質。問卷回覆率於試驗期間均高於 80%。整體而言，兩組在 LCSS 平均症狀負荷指數（ASBI）[o]及三項整體指數（3-IGI）[p]及 EQ-

[o] LCSS 平均症狀負荷指數（ASBI, Average Symptom Burden Index）由 LCSS 的 6 個核心症狀（如食慾下降、疲倦、咳嗽、呼吸困難、胸痛/疼痛、血痰等）之視覺類比量表分數取平均。分數愈低代表症狀負荷愈小

[p] 三項整體指數（3-IGI, 3-Item Global Index）由 3 個整體項目平均，包含症狀困擾（symptom distress）、對活動的干擾（interference with activity）與整體生活品質（HRQoL overall）。分數愈高代表整體狀態愈好

5D-3L 之視覺類比量表（VAS）[q]及效用指數（UI）[r]均未顯示比基線惡化，惟未達最小臨床重要差異。混合效應重複量測模型[s]顯示 NIV, IPI, PDC 組於症狀負荷與 HRQoL 改善上具數值優勢。時間事件分析顯示 NIV, IPI, PDC 組顯著延遲症狀惡化時間（LCSS ASBI: HR=0.62, 95% CI 0.45 至 0.87），兩年內仍維持良好生活品質。整體結果顯示，在至少兩年追蹤時間內，NIV, IPI, PDC 可維持或改善病人主觀症狀與生活品質。

第二項臨床試驗 JCOG2007 於日本 48 間醫院收案，比較 NIV, IPI, PDC 組與 PEM, PDC 組，試驗於 2021 年 4 月 6 日開始收案至 2023 年 3 月 30 日試驗提前終止期間，NIV, IPI, PDC 組共有 148 名受試者，其中 11 名（7%）出現治療相關死亡。由於治療相關死亡數偏高，研究提前中止收案，研究最終共納入 295 名病人（男性 236 名〔80%〕、女性 59 名〔20%〕），各組的基本資料如表十，各項特徵在 2 組的分布相似。

至資料截止日 2023 年 5 月 25 日，NIV, IPI, PDC 組相比於 PEM, PDC 組，在整體存活期與次要指標上皆未達統計顯著差異，資料整於表十一；整體而言，兩組療效皆展現一定療效，但 NIV, IPI, PDC 組並未優於 PEM, PDC 組；次族群分析的結果與主要分析一致，顯示療效表現穩定但無顯著差異。

- 整體存活期（OS）：OS 中位數分別為 23.7 個月（NIV, IPI, PDC 組）與 20.5 個月（PEM, PDC 組），風險比為 0.98（90% CI：0.72 至 1.34；p = 0.46），兩組存活結果相似。
- 無惡化存活期（PFS）：PFS 中位數分別為 6.0 個月（95% CI：5.5 至 8.8）與 7.4 個月（95% CI：5.9 – 8.9），HR 0.95（95% CI：0.73 至 1.25），差異不具統計意義。
- 客觀反應率（ORR）：在具可測量病灶的病人中，NIV, IPI, PDC 組為 55%（95% CI：46 至 63），PEM, PDC 組為 65%（95% CI：57 至 73）。
- 反應持續期間：在 165 位達客觀反應的病人中，反應持續時間中位數分別為 11.3 個月與 8.0 個月（HR 0.82；95% CI：0.55 至 1.22）。

安全性分析如表十二，共有 290 名（98%）受試者接受至少一劑治療。

[q] EQ-5D-3L 視覺類比量表（VAS）為病人自評整體健康，分數愈高代表自評健康愈好。

[r] EQ-5D-3L 效用指數（UI, Utility Index）依 5 構面（行動力、自我照護、日常活動、疼痛/不適、焦慮/憂鬱）的 3 等級組合，套用國家權重計算效用值（理論範圍約 <0 至 1，1 代表完全健康；具體範圍依權重集）。數值愈高代表健康效用愈佳。

[s] 研究中，使用混合效應重複量測模型（Mixed-Effect Model Repeated Measures）是一種用於分析病人隨時間變化的連續數據（如症狀或生活品質分數）的統計方法。可同時考慮治療組別、時間與個體差異，在部分時間點資料缺失時，仍可估計出整體趨勢，並判斷不同治療組隨時間變化的平均差異。

非血液學第 3 級以上不良事件於 NIV, IPI, PDC 組較常見（60%，87/146）相較於 PEM, PDC 組（41%，59/144）。在第 3 級以上的非血液學不良事件中，嗜中性球低下合併發燒、斑丘疹、腎上腺功能低下及低鈉血症的發生率於 NIV, IPI, PDC 組均較 PEM, PDC 組高出超過 5%。整體而言，NIV, IPI, PDC 組的不良事件較多且嚴重程度較高。其中，鱗狀細胞癌病人發生等級高的不良事件的比例高於非鱗狀病人。此外，共有 293 位（99%）於基線完成症狀評估問卷。根據各時間點的分析結果，PEM, PDC 組在治療後第 6 週與第 18 週的生活品質表現較佳。

需要注意的是 JOCG2007 試驗提早終止研究，潛在的統計檢定力不足[t]與追蹤期較短，會導致結果的可信度和確定性下降，因此 OS 和 PFS 數據中存在非比例風險性（non-proportionality of hazards），因此需謹慎看待結果。

表十、JCOG2007 受試者基本資料

	NIV, IPI, PDC n=148	PEM, PDC n=147
年齡(歲)	68 (62 to 73)	68 (62 to 73)
性別		
女性	28 (19%)	31 (21%)
男性	120 (81%)	116 (79%)
ECOG 體能狀態		
0	70 (47%)	66 (45%)
1	78 (53%)	81 (55%)
臨床分期		
III	7 (5%)	7 (5%)
IV	115 (78%)	111 (76%)
復發	26 (18%)	29 (20%)
抽菸狀態		
從未抽菸	17 (11%)	17 (12%)
曾經或當下吸菸	131 (89%)	130 (88%)
腫瘤型態		
鱗狀	33 (22%)	32 (22%)
非鱗狀	115 (78%)	115 (78%)
肝轉移	22 (15%)	18 (12%)
腦轉移	29 (20%)	19 (13%)
PD-L1 狀態		

[t] 研究原先規劃需要總共 329 次死亡事件才能達到預期的 80% 統計檢定力，由於提早終止，最終分析僅有 117 次死亡事件，導致試驗檢定力大幅受限，僅有 44%的檢定力來偵測預期中的療效差異。

	NIV, IPI, PDC n=148	PEM, PDC n=147
<1%	58 (39%)	61 (41%)
1–49%	49 (33%)	47 (32%)
≥50%	23 (16%)	25 (17%)
不知	18 (12%)	14 (10%)
紫杉醇基礎藥物 Paclitaxel Nanoparticle albumin-bound paclitaxel	33 (22%) 0	5 (3%) 27 (18%)
意向治療族群的持續抗癌藥物治療分析		
持續治療	22 (15%)	22 (15%)
換成二線治療	68 (46%)	84 (57%)
換成三線治療	35 (24%)	40 (27%)
表格數據以中位數（四分位距）或人數（占比）表示。		

表十一、JCOG2007 試驗療效結果

	NIV, IPI, PDC N=147	PEM, PDC N=148	HR (95% CI)
整體存活期中位數	23.7 個月	20.5 個月	0.98 (90% CI 0.72 to 1.34) p=0.46*
無惡化存活中位數	6.0 個月	7.4 個月	0.95 (0.73 to 1.25) p=0.74$
客觀反應率	55% (76/139)	65% (89/136)	p=0.0847
反應持續時間中位數	11.3 個月	8.0 個月	0.82 (0.55 to 1.22) p=0.33
生活品質(QOL) (FACT-L 症狀 6 週未惡化比例)	64% (94/146)	75% (110/147)	Odds Ratio (95% CI)： 0.57 (0.33 to 0.97) p=0.037
* 分層/單尾 log-rank 檢定 $ 未分層/雙尾檢定			

表十二、JCOG2007 試驗安全性結果

安全性指標	NIV, IPI, PDC	PEM, PDC
	N=146	N=144
治療相關死亡	11 (8%)	3 (2%)
第 3 級以上非血液學不良事件	87 (60%)	59 (41%)

安全性指標	NIV, IPI, PDC	PEM, PDC
	N=146	N=144
第 4 級以上非血液學不良事件	18 (12%)	7 (5%)
因不良事件導致治療中止	40 (27%)	29 (20%)
第 3 級以上的不良事件		
嗜中性球低下合併發燒	14 (10%)	2 (1%)
斑丘疹 (Maculopapular rash)	14 (10%)	5 (3%)
腎功能不全	8 (5%)	0
低血鈉症	26 (18%)	14 (10%)

B. 網絡統合分析（NMA）

本案納入的 5 篇間接比較研究中[22-26]，經方法學及研究族群適切性審查後，排除了 2 篇文獻；首先，Liu 等人於 2021 年發表分析對象為第 III－IV 期非小細胞肺癌，雖同樣探討免疫治療組合，但僅比較 10 種免疫抑制劑合併化療與單獨化療，未涵蓋單用免疫抑制劑之對照組，與本案比較架構不符，亦予以排除。Shao 等人於 2022 年發表的研究僅納入第 IIIB－IV 期非鱗狀非小細胞肺癌患者，未涵蓋鱗狀細胞癌族群，因此不符合本次整體族群定義。

綜合以上篩選結果，最終納入 Sheng（2021）[24]、Siciliano（2022）[23]與 Wenfan（2023）[22]共 3 篇統合研究為間接比較參考資料，作為免疫抑制劑治療組合的證據。同時考量免疫抑制劑治療組合種類繁多，本報告僅摘述本案合理的療效參考品之治療，包括單用 pembrolizumab、單用 atezolizumab、單用化療以及併用藥物組合：pembrolizumab 合併化療、atezolizumab 合併化療與本案主要組合 nivolumab, ipilimumab, 含鉑化療的結果。

納入之研究皆為晚期及/或轉移性（即第 III 至第 IV 期及復發性）非小細胞肺癌之第 II 或 III 期隨機對照試驗，治療線別皆為第一線使用免疫抑制劑單用或合併使用其他藥品之治療，研究經費來源皆非由廠商出資，未有利益衝突。研究目的於了解，在晚期或轉移性非小細胞第一線治療中，免疫抑制劑的治療組合的療效（包含整體存活期、無疾病惡化存活期）與安全性之比較。研究皆納入隨機對照試驗，經網絡統合分析探討致病性基因屬於野生型（即不具有致病性基因突變[oncogene driver mutations]）非小細胞肺癌；各統合分析的基本資料彙整如表十三所示：

表十三、網絡統合分析基本資料

文獻	納入研究類型	非小細胞肺癌納入條件	納入文章篇數	納入病人數	研究結果	免疫治療組合種類
Sheng, 2021[24]	RCT	第 III 或 IV 期或復發性且致病性基因陰性	26	16,977	OS、PFS、ORR、AE	18
Siciliano, 2022[23]	RCT	晚期或轉移性*且無致病性基因突變	17	9,599	OS、PFS、ORR、AE	17
Wenfan, 2023[22]	RCT	第 IIIB 至 IV 期且無致病性 EGFR 突變或 ALK 融合基因	28	17,702	OS、PFS、ORR、AE	21

RCT：隨機對照試驗。OS：整體存活期。PFS：無惡化存活期。ORR：客觀反應率。AE：不良反應。
*文章內沒有說明期別

納入的 3 篇網路統合分析研究在核心統計方法上皆採用了貝氏方法計算結果，並透過間接比較來評估網路中所有治療方案之間的相對療效，用風險比（HR）來衡量總體存活期（OS）和無惡化存活期（PFS），並以勝算比（OR）衡量客觀反應率（ORR）和等級 3 以上的治療相關不良事件（Grade≥3 AE 或 TRAE）。然而在具體的軟體選擇和處理潛在方法學問題（如異質性和不一致性）的細節上有所不同，詳細的差異請參閱附錄七。

將依序整理 3 篇整合分析之結果，重點聚焦於 OS、PFS 及安全性結果的差異，並進一步根據腫瘤組織型態區分為鱗狀與非鱗狀，最後呈現 PD-L1 表現量>50%次族群的分析結果。

晚期 NSCLC 病人使用一線免疫抑制藥物組合的 OS 排序大致如表十四，整體而言如下結論：

- 免疫檢查點抑制劑與化療結合的方案，在總體生存期方面，顯著優於單獨使用（Pembrolizumab 或 Atezolizumab）或單獨使用化療
- NIV, IPI, PDC 與 PEM, Chemo 的 OS 療效接近，是統合研究中排名順位前面組合
- 單獨使用或 ATE, BEV, Chemo 雖然提供了優於單獨化療的 OS，跟所有免疫抑制組合藥物比較的排名為後段。

表十四、各 NMA 研究中 OS 資訊整理

藥物	Sheng (2021) OS 排名	Siciliano (2022) OS 排名	Wenfan (2023) OS HR
NIV, IPI, PDC	2	5	**0.73***
PEM, Chemo	1	1	**0.64***
ATE, BEV, Chemo	4	11	0.8
Pembrolizumab	6	4	**0.75***
Atezolizuma	10	9	0.85
單用化療	18	14	reference
* 有統計差異			

3 篇 NMA 研究在晚期 NSCLC 病人的 PFS 排序上顯示出相對一致性，合併療法皆有明顯優於單用免疫抑制藥物或單用化療，尤其 ATE, BEV, Chemo 與 ATE, BEV, Chemo 的排序皆優於 NIV, IPI, PDC，各研究 PFS 排序與資訊如表十五：

表十五、各 NMA 研究中 PFS 資訊整理

藥物	Sheng (2021) PFS 排名	Siciliano (2022) PFS 排名	Wenfan (2023) PFS HR
NIV, IPI, PDC	8	8	0.68
PEM, Chemo	2	1	**0.53***
ATE, BEV, Chemo	1	2	**0.44***
Pembrolizumab	9	10	0.78
Atezolizuma	10	11	0.72
單用化療	16	15	reference
* 有統計差異			

在安全性的分析，此 3 篇 NMA 研究皆採用第 3 級以上的治療相關不良事件（Grade ≥3 TRAEs），結果顯示了高度一致的安全性趨勢，單用化療和單用免疫抑制劑（Pembrolizumab 或 Atezolizumab）的安全性效益最高，在所有研究中普遍排名最前。合併療法安全性風險高，尤其雙免疫抑制藥物合併化療風險最高，而單免疫抑制劑合併化療方案安全性居中。各研究安全性的排序（排名越靠前，代表該治療方案越安全）與資訊如表十六：

表十六、各 NMA 研究中 Grade ≥ 3 TRAE 資訊整理

藥物	Sheng (2021) AE OR	Siciliano (2022) AE 排名	Wenfan (2023) AE OR
NIV, IPI, PDC	**1.44***	13	reference
PEM, Chemo	1.10	12	0.97
ATE, BEV, Chemo	**2.81***	14	—

藥物	Sheng (2021) AE OR	Siciliano (2022) AE 排名	Wenfan (2023) AE OR
Pembrolizumab	**0.33***	3	**0.23***
Atezolizumab	**0.18***	4	**0.14***
單用化療	reference	8	0.67
* 有統計差異			

非鱗狀非小細胞肺癌（Non-Squamous NSCLC）次族群分析

在非鱗狀非小細胞肺癌次族群中，3 篇網絡統合 OS 分析結果一致顯示，免疫治療合併化療相較於單用免疫治療或化療具明顯的存活優勢。整體而言，PEM, Chemo 在 Sheng 與 Wenfan 研究中，皆 OS 順位第一，與單用化療相比，死亡風險顯著降低。ATE, BEV, Chemo 的 OS 排名約僅次於 PEM, Chemo。相較之下，NIV, IPI, PDC 位於中高順位，然而不同免疫抑制藥物組合間的比較，並無顯著差異。而單用免疫治療組（Pembrolizumab 或 Atezolizumab）均優於單用化療，僅有 Siciliano 的次族群分析顯示單用免疫治療組優於 NIV, IPI, PDC 與 ATE, BEV, Chemo，但未達顯著差異。

各研究的 PFS 皆顯示免疫治療合併化療表現最佳，不論是 NIV, IPI, PDC 或 PEM, Chemo 與 ATE, BEV, Chemo，皆位於 NMA 研究的前面順位。單用免疫治療只有 pembrolizumab 納入 Siciliano 研究分析中，PFS 順位為第三，僅次於位於 ATE, BEV, Chemo 與 PEM, Chemo。單用化療的控制疾病進展的能力最弱。

鱗狀細胞非小細胞肺癌（Squamous NSCLC）次族群分析

在鱗狀細胞肺癌次族群中，3 篇網絡統合分析的 OS 結果顯示一致趨勢，皆指出免疫治療合併化療具有最佳的生存表現。其中，NIV, IPI, PDC 的排序最為前列。中間順位則多為單用免疫檢查點抑制劑或 PEM, Chemo，而單用化療在所有治療中持續位於最低順位。

在 PFS 分析中，單用 pembrolizumab 為第一順位，接續為 PEM, Chemo 或 NIV, IPI, PDC，排序差不多，跟單用化療的 PFS HR 一樣，彼此之間相比沒有差異。單用化療在所有治療中持續位於最低順位，單用 pembrolizumab 的表現最佳，位居首位，其次為 PEM, Chemo 或 NIV, IPI, PDC，二者排序相近，且 PFS 風險比差異不顯著，療效相當。單用化療則在所有治療中持續位於最低順位。ATE, BEV, Chemo 治療組合在鱗狀細胞肺癌中缺乏資料，故無法了解其相對於其他治療之效果。目前研究在鱗狀細胞次族群的覆蓋範圍不均，相對療效結果應謹慎解讀。

PD-L1 表現量≥50%非小細胞肺癌次族群分析

在 PD-L1 表現量≥50%的次族群中，3 篇 NMA 分析 OS 顯示，免疫治療組相較於單用化療皆有明顯存活效益。整體而言，NIV, IPI, PDC、PEM, Chemo 及 ATE, BEV, Chemo 以及單用免疫抑制藥物皆為表現佳的治療策略。其中，Sheng 與 Wenfan 研究顯示 NIV, IPI, PDC 與 PEM, Chemo 的 OS 風險比皆約為 0.66；Siciliano 的 SUCRA 排序則以單用 atezolizumab 與 PEM, Chemo 為前段，資料如表十七：

表十七、PD-L1 表現量≥50%的次族群資訊整理

藥物	Sheng (2021) OS HR	Siciliano (2022) OS SUCRA	Wenfan (2023) OS HR
NIV, IPI, PDC	**0.66***	59.2	**0.66***
PEM, Chemo	**0.67***	70.5	**0.68***
ATE, BEV, Chemo	-	69.3	0.6
Pembrolizumab	**0.68***	60.4	**0.66***
Atezolizumab	-	73.8	0.76
單用化療	reference	14	reference
* 有統計差異			

(五) 建議者提供之資料

本案為台灣必治妥施貴寶股份有限公司提出之建議案，建議本案治療組合用於不具 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。建議者並未提供相關系統性文獻回顧資料，僅提供本案治療組合之樞紐試驗 CheckMate 9LA 以及長期追蹤文獻共 3 篇。由於本報告已於前段摘錄此試驗內容，此處不再贅述。建議者另提供目前健保已給付的 pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療，來自 KEYNOTE-189 的 5 年長期 OS 追蹤結果，並將其與 CheckMate-9LA 的 5 年追蹤資料 NIV, IPI, PDC 的 5 年存活率進行單純比較（naïve comparison），即 pembrolizumab,化療的 5 年存活率為 9.6%至 10.7%，而 NIV, IPI, PDC 為 15.8%。此比較僅可作為不同研究間趨勢參考，由於未使用研究設計或統計分析（如配對校正間接比較）等方法調整納入病人特性差異，難以用於支持兩者療效差異。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

依據我國現行健保給付規定，含鉑類化學治療與免疫檢查點抑制劑（ICI）可用於「不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之成年轉移性或復發性非小細胞肺癌（NSCLC）」病人之第一線治療。

參考國際主要臨床治療指引（NCCN、ESMO），臨床治療建議需依病理組織型別（非鱗狀或鱗狀）及 PD-L1 表現量進行分層，以選擇合適之免疫化學治療方案。

因此，合理之療效參考品可依下列分類所示：

1. 非鱗狀（Non-squamous）NSCLC 第一線用藥

PD-L1 表現量	療效參考品項
≥ 50%	• Pembrolizumab • Atezolizumab • Pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療（cisplatin／carboplatin）* • Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxe*
< 49%	• Pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療（cisplatin／carboplatin）* • Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel*
*健保規範，併用時不需檢附 PD-L1 報告	

2. 鱗狀（Squamous）NSCLC 第一線用藥

PD-L1 表現量	療效參考品項
≥ 50%	• Pembrolizumab • Atezolizumab
1 至 49%	• Pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel
< 1%	• 含鉑雙藥化療

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2025 年 10 月 13 日止，以“ipilimumab”為關鍵字搜尋加拿大 CAD-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁，各獲得一份有關之醫療科技評估報告。

加拿大 CDA-AMC 建議在「改善成本效益至可接受」的前提下，有條件

給付 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程含鉑化學治療，適用於不具 EGFR/ALK 基因異常的轉移性或復發性 NSCLC 成人病人，不限組織型與 PD-L1 表現，治療最長 2 年或至疾病惡化／無法耐受為止。相較於單用化療組，臨床效益與生活品質維持具整體淨效益，但與其他免疫化療的間接比較結果不確定，故需降價以提升成本效益。

澳洲 PBAC 僅建議給付於鱗狀 NSCLC，且整體治療成本不高於 pembrolizumab, 含鉑化療方案為前提；不建議給付於非鱗狀 NSCLC，因提交證據不足以支持與 pembrolizumab, 含鉑化療之非劣效。同時明定臨床限*免疫相關不良事件如腹瀉與脂肪酶升高在 PDC 組略為增加免疫相關不良事件如腹瀉與脂肪酶升高在 PDC 組略為增加*制給付條件。

英國 NICE 不建議常規給付 nivolumab, ipilimumab, 2 個療程含鉑化學治療於未治療、無 EGFR/ALK 基因突變之轉移性 NSCLC 成人。委員會認為雖較單用化療組有存活效益，但與 NHS 既有治療（如 atezolizumab 組合、pembrolizumab 單藥或合併化療）之間接比較充滿不確定性，且成本效益估計高於可接受範圍，因此不納入常規給付。上述不確定性也無法透過癌症藥物基金機制處理，故也不建議以癌症藥物基金給付。

(三) 相對療效與安全性

本報告經快速系統性文獻搜尋，查獲兩項與本案藥品與我國已給付於「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」第一線治療之「化療」或「單用或併用免疫抑制劑」的直接比較研究，另摘述本案藥品之網絡分析比較研究五項與真實世界實證資料，做為評估之參考。

(1) 兩項直接比較第三期臨床試驗：

試驗名稱	CheckMate 9LA （NIV, IPI, PDC 組與 PDC 組）	JCOG2007 （NIV, IPI, PDC 組與 PEM, PDC 組）
療效比較	• NIV, IPI, PDC 組的存活時間中位數顯著優於 PDC 組 (6 年追蹤 OS 的 HR=0.74，95% CI：0.63 – 0.87)，且 6 年整體存活率 16% vs 10%)。 • 不論 PD-L1 表現量（<1%或≥1%）、組織型態（鱗狀或非鱗狀）皆顯示出相同趨勢的結果。	• 兩組間 OS 無顯著差異（分層 HR=0.98，95% CI：0.72 – 1.34)。 • 次族群分析不論 PD-L1 表現量(<1%、1-49%、≥50%或未知)、組織型態（鱗狀或非鱗狀）皆無顯著差異。 • NIV, IPI, PDC 組發生過高治療相關的死亡，導致試驗提早結束，檢定力低於預期，需保守看待結果數據
安全	NIV, IPI, PDC 組有較高的高等級不良	NIV, IPI, PDC 組有較高比例的不良事件

試驗名稱	CheckMate 9LA （NIV, IPI, PDC 組與 PDC 組）	JCOG2007 （NIV, IPI, PDC 組與 PEM, PDC 組）
性總結	事件與停藥，但長期追蹤未見新警訊	及較差的生活品質趨勢。

(2) 5 篇網路統合分析

對晚期或轉移性、無 EGFR/ALK 基因突變非小細胞肺癌（NSCLC）病人之網絡統合分析結果顯示，nivolumab, ipilimumab, 含鉑化療 及 pembrolizumab, 含鉑化療在 OS 上均顯著優於單用化療。

多數分析指出，pembrolizumab,含鉑化療在非鱗狀組織型或 PD-L1 ≥1%的族群中表現最為穩定，為排名前段的治療。而 nivolumab, ipilimumab, 含鉑化療則於 PD-L1 <1%、鱗狀組織型、或伴有腦轉移的病人族群中 OS 的表現突出。相對地，atezolizumab, bevacizumab,含鉑化療雖在多篇研究的 PFS 中排名前段，顯示疾病控制效果佳，但整體 OS 效益略低於 pembrolizumab, 含鉑化療或 nivolumab, ipilimumab, 含鉑化療為主的治療組合。

在安全性方面，多數分析顯示免疫化療組合（包含 nivolumab, ipilimumab, 含鉑化療與 pembrolizumab,含鉑化療）在等級 3 不良事件發生率上與單用化療相近或略低，且未出現新的安全性疑慮；其免疫相關不良事件雖需監測，但整體可控。

(四) 醫療倫理

無系統性搜尋文獻可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告以下摘述加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 報告中之病友團體意見以供參考。

多數病人重視治療的持久療效與延長存活，並期望能減少化療曝露與相關毒性，以維持生活品質並降低日常功能受限的風險。病友組織普遍認為，nivolumab, ipilimumab, 含鉑雙化療提供了一項具臨床意義的額外選擇，特別是對於希望縮短化療療程、避免長期 pemetrexed 維持治療，或因年齡、共病或不耐受性而需降低化療強度的病人族群。

同時，病人團體亦指出，即使臨床結果與現有免疫化療方案相近，擁有更多治療選擇本身即具重要倫理與社會價值，因為這使病人在治療決策過程

中能享有更高的自主性與選擇權。整體而言，該治療方案被視為在兼顧療效、毒性與病人價值觀之間提供了平衡與尊重個人偏好的新選項。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提交 1 份國內藥物經濟學研究報告，採健保署觀點，進行成本效果（cost-effectiveness analysis, CEA）分析及成本效用分析（cost-utility analysis, CUA）方法，模型相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的晚期非小細胞肺癌病人
介入策略	NIVO, IPI, PDC 合併治療
比較策略	PDC
模型架構	分割存活模型（partitioned survival model），健康狀態分別為無疾病惡化（progression-free, PF）、疾病惡化（progressed disease, PD）與死亡（death）狀態
評估期間	模型設定 25 年（從平均年齡開始追蹤，視為終生），模型週期（cycle）在第 1 至 28 週以一週為循環週期，第 29 週之後以 4 週為一循環週期（使用半週期校正）
療效參數	CheckMate 9LA、CheckMate 227
折現率	成本及健康效用之年折現率皆為 3%
敏感度分析	決定性敏感度分析、機率性敏感度分析

IPI：ipilimumab、NIVO：nivolumab、PDC：platinum-doublet chemotherapy

1. 建議者提出之報告內容摘要

模型設定所有個案在進入模型時均處於 PF 狀態，若病情穩定，病人將維持在 PF 的健康狀態；若病情惡化，則進入 PD 狀態或死亡的健康狀態。模型是依據 RECIST 1.1 標準評估病情是否惡化，不同健康狀態的占比是依據 CheckMate 9LA 試驗的數據。在基礎案例分析中，介入組為 ipilimumab, nivolumab 及 2 個週期 PDC 合併治療（NIVO, IPI, PDC 合併治療），比較組則為單用 4 週期的 PDC。至於治療持續時間則是根據 CheckMate 9LA 試驗中觀察所得的治療持續時間（DoT）設定。

模型的成本和治療結果的評估方式，是將每個健康狀態的成本、醫療資源使用情況和生活品質，依據 CheckMate 9LA 試驗所觀察到不同健康狀態的占比，予以加權處理。成本包括藥費、藥物調劑費、藥品安全監測費、不同疾病狀態的醫療處理費用、安寧照顧費用、不良事件處理費以及後續治療費用，對於介入組設有 2 年停藥規則，這與 CheckMate 9LA 試驗及國內臨床照顧一致。治療結果

包括獲得的生命年（LY）和調整後品質生命年（QALY）。生活品質方面採用台灣公開發表文獻的 EQ-5D 數據。

整體健康狀態效用值參數來自一篇以 EQ-5D-5L 問卷測量的本土肺癌研究。另利用 CheckMate 9LA 試驗（12 個月數據）的病人層面效用數據，再以美國權重導出 PF 與 PD 狀態的效用值。至於嚴重不良事件（第 3 至第 4 級）相關負效用值參數則來自國外研究文獻。

基礎案例評估模型分析結果，NIVO, IPI, PDC 合併治療相較於單用 4 週期的 PDC，需多花費新台幣 302.6 萬元，另可增加 1.80 個生命年或 1.58 個經生活品質校正生命年（quality adjusted life year, QALY），ICER 值為新台幣 190.9 萬元/QALY gained。

2. 查驗中心評論

針對建議者所提出之國內藥物經濟學研究，本報告評估結果如下：

(1) 建議者依 CheckMate 9LA 試驗設定比較策略為 PDC，然而，現行台灣健保已開放第一線使用 ICIs 藥品，因此本中心認為模型設定不符合本土使用情境。
(2) 模型中病人存活情形設定評估期間為 25 年（視為終生），參考英國 NICE 認為介入策略治療組合應假設治療效果為治療開始後持續 3 至 5 年，缺乏證據支持更長的治療效果持續期間，以致長期推估具有不確定性。
(3) 建議者在報告中未說明 CheckMate 9LA 與 CheckMate 227 試驗中亞洲群體種族特性是否符合本土情況，且做為長期存活曲線推估基礎的 CheckMate 227 試驗之介入組與比較組的藥品組合並不符合本土使用情境，療效結果存在不確定性。
(4) 建議者引用之不良事件的負效用值皆來自國外文獻，建議者未提供有關種族特異性、地區差異之說明，是否適用於我國或對經濟評估結果的影響具有不確定性。
(5) 在成本參數引用部分，建議者的經濟評估模型設定與送審資料中財務影響試算表不一致，可能高估介入組藥費成本，例如:本品併用的 Opdivo 360 mg，每 3 週一次，模型採用 Opdivo 100mg*3.6 支=136,022 元，若採 BIA 假設的 Opdivo 120mg*3=122,418 元，藥費較低。
(6) 建議者未檢附分析模型，本報告無法進一步驗證結果計算之正確性。

綜上，本報告認模型的比較策略並未納入已給付的免疫檢查點抑制劑（Immune Checkpoint Inhibitors, 簡稱 ICIs），且採用之評估期間與療效參數使評估結果存在不確定性，另因未檢附分析模型以致本報告無法檢核相關參數引用及推估正確性，又部分參數之引用能否適切反映國情亦具不確定性，因此本報告認

為此藥物經濟學研究所能提供之資訊有限。

(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，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 2021 年 3 月公告。
PBAC（澳洲）	於 2020 年 11 月公告。
NICE（英國）	於 2021 年 9 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 2021 年 12 月公告。
建議者提供之資料	兩篇文獻

1. CDA-AMC（加拿大）[11]

CDA-AMC 於 2021 年 3 月發布相關醫療科技評估報告，在成本效益改善至可接受範圍的前提下，有條件建議收載 ipilimumab 與 nivolumab 併用 2 個週期的含鉑雙藥化學療法用於轉移性或復發性非小細胞肺癌且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常病人之第一線治療，不限非鱗狀或鱗狀、不限 PD-L1 表現量（包括 PD-L1 表現量不明的病人）、需體能狀態良好，ipilimumab 與 nivolumab 持續使用直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性，至多兩年。經濟評估相關意見，摘述如下：

模型設定 nivolumab 4.5 mg/kg，最高劑量為 360 mg，每三週靜脈輸注一次，ipilimumab 1 mg/kg，每六週靜脈輸注一次，PDC 每次間隔三週，共兩個週期。PDC 療程結束，應繼續 nivolumab, ipilimumab 治療，直到病情惡化或出現不可耐受的毒性，若無疾病惡化，最長治療時間上限為 24 個月。建議者採用藥物單價為 nivolumab 40 mg：782 加幣、nivolumab 100 mg：1,955 加幣、ipilimumab 50 mg：5,800 加幣，PDC 每次治療費用 646 加幣，每個療程的總費用 16,178 加幣。

廠商提交了一項成本效用分析研究，介入策略為 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療，比較策略共有四種，包括：PDC、單用 pembrolizumab、pembrolizumab, PDC 合併治療、pembrolizumab, 化療合併治療，用於治療無已知 EGFR 或 ALK 基因異常、尚未治療的轉移性或復發性的 NSCLC 成人病人。使用分割存活模型，設有三種健康狀態，分別為無疾病惡化、疾病惡化和死亡，依據 OS 和 PFS 外推

曲線設定病人待在不同健康狀態的時間，病人可能會停止治療，此時不再產生治療費用，設定治療持續時間（DoT）同於無疾病惡化存活期(PFS)，採 CheckMate 9LA 試驗和 CheckMate 227 試驗呈現 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療與單用 PDC 兩組間的相對療效，另外。廠商提交 1 份間接治療比較（ITC）提供另外三組含 pembrolizumab 的治療策略的療效。

CDA-AMC 認為廠商提交的經濟分析存在以下限制：

- 臨床審查小組（CADTH Clinical Review）指出廠商提交的 ITC 具有諸多研究限制，認為必須謹慎解釋 ITC 評估結果的合適性。
- 從試驗觀察到的每個比較組的DoT，以及CDA-AMC諮詢的臨床專家的意見，認為使用PFS將高估了DoT。
- 臨床審查小組認為採用CheckMate 227試驗數據代表CheckMate 9LA 試驗個案的長期療效，存在適用性的擔憂。
- 模型設定的藥品用量與nivolumab仿單不一致，且開瓶共用的假設將導致低估ipilimumab與nivolumab的成本。
- 臨床專家和CADTH-參與藥物計劃(CADTH-participating drug plan)的意見，認為廠商可能明顯低估ipilimumab的藥物丟棄。
- 廠商提供不易調整的模型，無法讓CADTH針對治療結果進行敏感性分析。

CDA-AMC 針對上述疑點進行了重新分析，調整的設定包括：排除間接比較、使用 nivolumab 仿單建議用量、假設 nivolumab 或 ipilimumab 開瓶不共用、修改 DoT 估算方法，以及採用完全基於 CheckMate 9LA 試驗數據的 OS 外推方式。

重新分析結果顯示，與單用 PDC 相比，合併 ipilimumab, nivolumab, PDC 的遞增成本效用比值（ICER）為 146,827 加幣/QALY gained（成本增加 73,063 加幣，QALY 增加 0.50）。

CDA-AMC 進行之情境分析顯示，比較合併 ipilimumab, nivolumab, PDC 與 PDC、單用 pembrolizumab、pembrolizumab, PDC 合併治療、pembrolizumab,化療合併治療的成本效益，根據序列分析，ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療相較於 PDC、單用 pembrolizumab、pembrolizumab, PDC 合併治療的成本更高、QALY 較多。在這種情況下，ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療不具有成本效益；而對於單用 pembrolizumab、pembrolizumab, PDC 合併治療比較具有成本效益。若每獲得一個 QALY 的願付閾值低於 50,000 加幣，ipilimumab 與 nivolumab 皆降價 28%的狀況下，ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療則可能具有成本效益。

由於模型架構或資料的限制，CDA-AMC 無法解決下述疑慮，包括：廠商 ITC 的不確定性、比較策略的存活數據具有方法學限制、以及模型設定的比較策略有所遺漏，因此，應謹慎解釋 CDA-AMC 分析結果。

pCODR 專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC），認為在廠商提出的藥品價格基礎上，合併 ipilimumab, nivolumab, PDC 與單用 PDC 相比不具有成本效益，且廠商提出的經濟評估分析結果具有不確定性。

pERC 認為由於缺乏與免疫療法（Immunotherapy-based regimens）併用的直接或有力的間接比較證據，故無法取得合併 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療相較於免疫療法的臨床療效和安全性結論，成本效益評估具有不確定性。

pERC 認為 ipilimumab 與 nivolumab 降價，使得 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療達到具有成本效益並改善財務影響的前提下，可有條件建議收載。

2. PBAC（澳洲）[12]

PBAC 於 2020 年 11 月發布 1 份評估報告，建議收載 ipilimumab 與 nivolumab 併用 PDC*2 週期（以下簡稱 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療），用於轉移期尚未接受治療的非小細胞肺癌（NSCLC）病人。PBAC 建議限制使用標準為鱗狀細胞 NSCLC 病人，病人須不具 EGFR、ALK 或 ROS-1 腫瘤基因異常，病人之 WHO 日常體能狀態（performance status）為 0 或 1 分。有關 PBAC 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提出 1 份最小成本分析研究（CMA），用以呈現 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療與 pembrolizumab, PDC 合併治療相比的成本效益，廠商遞送資料宣稱上述兩種治療選項的療效與安全性相當。

ESC 認為 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療與 pembrolizumab, PDC 合併治療相比，在非鱗狀 NSCLC，其療效不劣性的說法缺乏充分證據支持，但在鱗狀 NSCLC，其療效可能得到充分支持，PBAC 對此亦表認同。另 ESC 認為 CM9LA 試驗的更長期追蹤數據將提供有益資訊。

最終，PBAC 建議 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療用於治療先前未治療的第 IV 期鱗狀非小細胞肺癌。

3. NICE（英國）[13]

NICE 於 2021 年 9 月發布 1 份醫療科技評估報告 TA724，不建議給付 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療用於轉移性或復發性非小細胞肺癌（NSCLC）且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常病人的第一線治療。有關 NICE 之經濟評估相關意見，摘述如下：

廠商提交的經濟評估報告使用三種狀態的分割存活模型來評估 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療與單用 PDC、atezolizumab 合併療法以及單用

pembrolizumab 相比的成本效益。對於接受 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療與單用 PDC 的病人，廠商使用臨床試驗 CheckMate 9LA 的結果來模擬前 13 個月的總體存活期和無疾病惡化存活期，CheckMate 227 試驗則用估算 13 個月之後長期存活數據，廠商並未採用不同次族群數據分別評估用藥的成本效益，ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療相較於 atezolizumab 合併療法、單用 pembrolizumab 的相對療效，來自間接比較的相對風險，委員會的結論認為使用廠商的模型結構進行決策制定是可接受的，但不確定對每個人使用相同的存活曲線是否合適。

廠商在其模型中設定了 2 年的治療停止規則，CheckMate 9LA 中本案治療組合的最長可能持續時間為 24 個月，在仿單也有相關說明。委員會認為設定 2 年停止規則與其他 NICE 對未經治療的 NSCLC 的科技評估指引是一致的，且反映本案治療組合將如何應用於臨床實務。委員會的結論認為根據臨床和成本效益證據，設定 2 年治療停止規則是可以接受的。

ERG 認為 CheckMate 9LA 中在 PDC 治療後接受後續治療的人數比例低於 NHS 臨床實務經驗，因此擔心使用 CheckMate 9LA 數據估計前 13 個月的存活率可能低估了接受 PDC 治療的病人的存活率；委員會最終認為應單獨使用 CheckMate 227 數據對接受 PDC 的病人的存活建模，因為 CheckMate 227 中病人後續接受免疫治療比率較為接近 NHS 臨床實務經驗。委員會認為本案治療組合的首選假設是治療開始後持續 3 至 5 年的治療效果，因為沒有證據支持更長的治療效果持續期間。ERG 建議使用基於疾病惡化測量而來的健康效用值而非死亡時間的效用值，以避免高估效用值，委員會認同此觀點更適合決策制定。

最終成本效益分析的結果是本案治療組合在任何次族群中都不具有成本效益。委員會的結論認為本案治療組合的成本效益估計值大多高於 NICE 通常認可的 NHS 資源使用成本效益比值。三個次族群的遞增成本效益比值（ICER）分析結果如下：

對於鱗狀細胞且 PD-L1 TPS 低於 50%的 NSCLC 次族群：與 PDC 治療相比，本案治療組合的 ICER 高於 NHS 通常認可的生命末期治療資源使用成本效益比值（50,000 英鎊/QALY gained）。對於非鱗狀細胞且 PD-L1 TPS 低於 50%的 NSCLC 次族群：與 atezolizumab 組合和 PDC 相比，本案治療組合的 ICER 高於 NHS 通常認可的資源使用成本效益比值（30,000 英鎊/QALY gained）。儘管本案治療組合比合併 pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療更具優勢地位（更有效且更便宜），但該分析被認為不足以做出決策，且建模的結果似乎不符合實際情況。

對於不限細胞型態且 PD-L1 TPS 50%以上的 NSCLC 次族群：本案治療組合比 pembrolizumab 單獨治療的成本更高且效果更差（即 pembrolizumab 更具優勢）；

與 PDC 相比每獲得一個 QALY 的 ICER 超過 30,000 英鎊。最終，NICE 不建議給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

SMC 於 2022 年 1 月發布 1 份醫療科技評估報告，不建議給付 ipilimumab 與 nivolumab 併用 2 個週期的含鉑雙藥化學療法（以下簡稱 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療），用於轉移性或復發性非小細胞肺癌（NSCLC）且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常病人的第一線治療。經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

廠商提交了一項成本效用分析，比較 ipilimumab, nivolumab, PDC*2 cycles 相較於 PDC*4 cycles、或相較於 pembrolizumab, PDC*4 cycles 的成本效益，廠商申請給付 PD-L1<50%的病人族群，成本效益分析結果依據病人的組織學型態與 PD-L1 表現量分別呈現。

鱗狀、NSCLC PD-L1<50%病人族群，比較策略：pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel（或 nab-paclitaxel）、PDC（合併 docetaxel, gemcitabine, paclitaxel 或合併 vinorelbine, 鉑類化療）。非鱗狀、NSCLC PD-L1<50%病人族群，比較策略：合併 pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類化療、PDC（合併 cisplatin, pemetrexed）。臨床專家認為在蘇格蘭臨床實務中 PDC、pembrolizumab, PDC 合併治療是本次提案目標族群病人的主要治療方法。

在 CheckMate 9LA 臨床試驗中，nivolumab 和 ipilimumab 的治療時間上限為 24 個月，因此廠商在其基本案例中訂有 2 年停止規則，為適當的設定。於 4 個週期的 PDC 治療後，非鱗狀病人有可能接受 pemetrexed 維持治療，但基礎方案分析並未納入考量。

廠商使用三種健康狀態的分割存活模型，健康狀態包括無疾病惡化（PFS）、疾病惡化（post-progression）和死亡（death），評估時間設為 25 年，ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療以及單用 PDC，相關 PFS 和 OS 數據來自 CheckMate 9LA 和 CheckMate 227，OS 和 PFS 採用分段建模方法，其中模型前 24 個月內採用 Kaplan-Meier（KM）的數據來自 CheckMate 9LA，在此後使用來自 CheckMate 227 的外推數據。另外，使用從分數多項式間接比較（fractional polynomial NMA）的依時 HR 值（time dependent HRs），基於 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療的基期存活曲線 PFS 和 OS，用以估算 pembrolizumab, PDC 合併治療數據，廠商假設 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療的治療效果持續。

健康效用值以經品質調整生命年（QALY）衡量，並使用 EQ-5D-3L 問卷直接

從 CheckMate 9LA 臨床試驗受試者收集的效用數據進行估算。在基礎案例分析使用死亡時間方法（time to death approach），用來估計當病人接近死亡時與健康相關的生活品質隨時間的下降，在基本案例中使用了合併的死亡時間效用值。情境分析中使用特定於治療的死亡時間效用值和基於疾病惡化狀態的效用值。CheckMate 9LA 中任一治療中發生率≥5%的 3 級或 4 級不良反應的負效用值亦有納入考量。

在基礎案例分析中，包括本案治療組合和比較組的藥物採購和管理成本、後續治療成本、不良事件成本以及無疾病惡化和疾病惡化健康狀態的疾病管理成本。模型中還包括一次性臨終關懷費用。

ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療以及 PDC 組的治療持續時間直接從 CheckMate 9LA 的 KM 數據中獲得，pembrolizumab, PDC 合併治療使用 PFS 代表治療持續時間。廠商提交了藥品價格協議，在定價上提供折扣，由於商業機密和競爭法問題，SMC 無法公開廠商的分析結果。

SMC 認為廠商在經濟模型中有關 pembrolizumab, PDC 合併治療的間接比較方法，具有高度不確定性，比較結果並未提供兩種治療之間的差異證據，可能使結果更加有利於合併 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療。ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療優於 pembrolizumab, PDC 的主要原因來自於臨床數據的長期外推估計，這是該模型最具不確定性的部分。使用 PFS 作為 pembrolizumab, PDC 合併治療的治療持續時間可能不合理，病人可能因疾病惡化以外的原因停止治療，高估了其治療成本，使結果有利於 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療。最後，SMC 認為 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療的治療效果持續時間應設定約 3 到 5 年，將對於 ICER 值有重大影響。

最終，SMC 不建議納入給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	晚期非小細胞肺癌病人

Intervention	IPI, NIVO, PDC
Comparator	無設限
Outcome	ICER
Study design	CUA、CEA

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 10 月 21 日止，進行關鍵字搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

排除建議者提供的文獻之後，本報告另外尋獲兩篇成本效益研究，摘要如後。

美國文獻[27]評估 IPI, NIVO, PDC 合併治療治療晚期 NSCLC 的成本效益，此壁報論文評估結果顯示，與單純化療相比，使用 IPI, NIVO, PDC 合併治療的成本增加 190,281 美元，並可額外增加 1.23 個 QALY。

加拿大研究[28]，從加拿大國家健康照護付費者的觀點，比較 IPI, NIVO, PDC 合併治療以及 4 個週期的 PDC，用於第四期或復發性 NSCLC 病人的第一線治療進行成本效用分析。療效、安全性和生活品質數據來自第三期 CheckMate 9LA 臨床試驗。研究使用 CheckMate 9LA Kaplan Meier（KM）數據估計 OS 長達 13 個月，後續則根據 CheckMate 227 參數外推。PDC 的 OS 和無疾病惡化存活期（PFS）完全根據 CheckMate 9LA 數據的參數外推。機率性敏感度分析，結果顯示 1,000 次模擬後模型穩定，IPI, NIVO, PDC 合併治療對 4 個週期 PDC 的 ICER 值為 99,008 美元/QALY gained。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

美國文獻[29]評估 IPI, NIVO, PDC 合併治療晚期 NSCLC 的成本效益，此研究建立一個馬可夫模型，臨床療效參數來自 CheckMate 9LA 試驗，成本和效用數據來自文獻，評估結果顯示，與單純化療相比，IPI, NIVO, PDC 合併治療的成本增加 264,278 美元，並可額外增加 0.80 個 QALY， ICER 值為 202,275 美元/QALY gained。結論為 IPI, NIVO, PDC 合併治療作為晚期 NSCLC 病人的第一線治療方案，成本效益不高。

美國文獻[30]評估同樣 IPI, NIVO, PDC 合併治療晚期 NSCLC 的成本效益，研究建立一個分割存活模型，採美國醫療保健支付者觀點，臨床療效參數來自 CheckMate 9LA 試驗的存活數據，並以 CheckMate 227 試驗（NIVO + IPI）的長期追蹤數據外推，並根據其他相關臨床試驗和真實世界登錄系統的數據進行驗證，

效用值來自 CheckMate 9LA 收集的 EQ-5D-3L 資料。評估結果顯示，IPI, NIVO, PDC 合併治療相較於 PDC，將額外增加生命年（3.71 vs 1.89）和 QALY（2.86 vs 1.37），但須更高的成本（317,581 美元 vs 119,909 美元）。ICER 值為 132,960 美元/QALY gained。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2022 年癌症登記年報，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤之新發病人數共 17,982 人，粗發生率約每十萬人口 77.29 人，為我國十大癌症排行第二位；若以性別區分，男性與女性的粗發生率分別每十萬人口約為 81.89 人、72.80 人，其均位於該性別之十大癌症排行第二位；新發個案中男、女性年齡中位數則分別為 68 歲與 65 歲。而在死亡率部分，整體而言肺、支氣管及氣管之粗死亡率約為每十萬人 43.21 人，為我國十大癌症排行第一位；若以性別區分，男性死亡率為每十萬人口 54.73 人，女性則為每十萬人口 31.95 人，其死亡率皆為以該性別之十大癌症排行第一位；在組織型態為小細胞肺癌以外之個案總數為 16,420 人，其中男性共 7,703 人。

另根據 2024 年各類癌症健保前十大醫療支出統計，氣管、支氣管和肺癌（ICD-10-CM：C33-C34）總醫療費用點數為癌症健保醫療支出中排名首位，約 259 億點，五年平均成長率 7.51%，其中藥品約花費 133 億點，每人平均藥費及平均醫療費用分別約 12.8 萬點、24.9 萬點。

(二) 財務影響

1. 建議者推估

(1) 臨床地位

建議者依據現行用於 NSCLC 之免疫治療給付規定中，針對型態組織學、PD-L1 表現量分類將各免疫治療選項進行分類，詳如下表，而 ipilimumab, nivolumab, PDC（以下簡稱本案治療組合）在相對應臨床地位之取代藥品則分述如後。

PD-L1	鱗狀	非鱗狀
<1%	無 ICIs	● Pembrolizumab,pemetrexed, 鉑類併用 ● Atezolizumab,bevacizumab, carboplatin,paclitaxel 併用
1%至 49%	Pembrolizumab,carboplatin,paclitaxel 併用，至多 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。	
≧50%	● 單用 Pembrolizumab ● 單用 Atezolizumab	● 單用 Pembrolizumab ● 單用 Atezolizumab ● Pembrolizumab,pemetrexed, 鉑類併用 ● Atezolizumab,bevacizumab, carboplatin,paclitaxel 併用

■ 鱗狀、PD-L1<1%

建議者評估本次建議給付的本案治療組合，可取代化療（PDC）。

■ 鱗狀、PD-L1≧1%至 49%

建議者評估本次建議給付的本案治療組合，可取代 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel 併用。

■ 鱗狀、PD-L1≧50%

建議者評估本次建議給付本案治療組合，可取代單用 pembrolizumab。

■ 非鱗狀、PD-L1< 50%

建議者評估本次建議給付的本案治療組合，可取代 pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類併用、atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 併用。

■ 非鱗狀、PD-L1≧ 50%

建議者評估本次建議給付的本案治療組合，可取代 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 併用。

(2) 目標族群推估

■ 復發或轉移性 NSCLC 病人數

建議者依據 2018 年至 2022 年癌症登記年報新診斷第四期的 NSCLC 病人數，採計算複合年成長率（2.09%），推估未來五年（2026 年至 2030 年）新診斷

第四期的 NSCLC 成年病人數為 7,414 人至 8,055 人。

接續，建議者依據 2018 年至 2022 年癌症登記年報新診斷第一期、第二期、第三期的 NSCLC 病人數，分別計算複合年成長率（依序為 9.66%、1.23%、-0.50%），推估 2023 年至 2027 年新診斷的第一期 NSCLC 病人數約 6,709 人至 9,703 人、第二期約 613 人至 645 人、第三期約 1,524 人至 1,493 人，再參考文獻及臨床專家意見，設定第 I 至第 III 期的 NSCLC 病人的惡化比例（依序為 12.6%、37.6%、48.6%），並據此推估未來五年復發性 NSCLC 病人數為 1,812 人至 2,188 人。

綜上，建議者推估未來五年復發或轉移性 NSCLC 總病人數為 9,226 人至 10,243 人。

■ 符合給付規定病人數

建議者參考 2023 年完成的 Yervoy HTA 報告，設定 NSCLC 病人中屬鱗狀的比率為 13.7%，依專家意見評估鱗狀病人不具基因異常的比例為 96%，且有 93% 的病人會接受第一線治療。另外，建議者參考專家意見設定 PD-L1 表現量在小於 1%、1%到 49%、50%以上的比率分別為 37%、34%及 29%。最後，參考 Yervoy 醫療科技評估報告設定約有 58.4%符合 ICIs 給付規範，據此推估未來五年符合本案給付規定之鱗狀、NSCLC 病人約為 659 人至 732 人。

而在符合本案給付規定之非鱗狀、NSCLC 病人數推估上，則假設病人屬非鱗狀之比例為 86.3%，依據專家意見評估鱗狀病人不具基因異常的比例為 42.5%，其餘比例設定與推估邏輯均同鱗狀假設，據此推估未來五年符合本案給付規定之非鱗狀、NSCLC 病人約為 1,838 人至 2,040 人

綜上，建議者推估本案之目標族群約為第一年 2,497 人至第五年 2,772 人。

(3) 使用人數推估

建議者假設本案治療組合納入健保給付後，主要用於 PD-L1<50%的病人族群，特別是鱗狀、PD-L1<1%的病人，因該群病人原先只能單獨使用化療，建議者估計本案治療組合未來五年的市占率第一年 75%至第五年 90%；另外，在 PD-L1≧50%的病人族群，建議者評估因目前病人多單用 ICIs，預估本案通過後對臨床處方行為影響不大，估計未來五年本案治療組合的市占率分別為 5%至 10%（鱗狀）、1%至 3%（非鱗狀），其餘各組市占率詳見下表。最終，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 532 人至第五年 804 人。

建議者推估	鱗狀		非鱗狀	
PD-L1	市占率	用藥人數	市占率	用藥人數
<1%	75%至 90%	183 人至 244 人	30%至 42%	204 人至 317 人
1%至 49%	30%至 40%	67 人至 100 人	10%至 15%	63 人至 104 人
≧50%	5%至 10%	10 人至 21 人	1%至 3%	5 人至 18 人

(4) 本案治療組合年度藥費

■ **ipilimumab 每月藥費**

建議者假設病人體重 65 公斤，依仿單建議用法用量，每次給予 1 mg/kg，每 6 週給藥一次，基礎模型假設開瓶不共用，每次治療使用 2 瓶，按現行健保支付價計算每月（4 週）藥費約 12.7 萬元。

■ **nivolumab 每月藥費**

依仿單建議用法用量每次給予 360 mg，每 3 週給藥一次，每次治療使用 3 瓶，按現行健保支付價計算每月（4 週）藥費約 16.3 萬元。

■ **PDC 每月藥費**

本案治療組合在治療初期會加上 PDC 兩個週期，鱗狀以 cisplatin, docetaxel、或 cisplatin, paclitaxel、或 cisplatin, gemcitabine 進行治療，依現行健保支付價格、仿單建議用法用量、專家意見評估個別藥品組合占率，換算每人每月加權藥費約 1.3 萬元，非鱗狀以 cisplatin, pemetrexed 進行治療，每 3 週一次，依現行健保支付價格計算每人每月藥費約 2 萬元。

承上，建議者參考樞紐試驗（CheckMate 9LA）的無疾病惡化存活期，鱗狀為 5.6 個月、非鱗狀 7 個月，併用的 PDC 使用 1.5 個月（2 個週期），估算本案治療組合鱗狀每位病人藥費 164.5 萬元、非鱗狀 206 萬元。綜上所述，建議者預估本案治療組合未來五年年度藥費約為第一年 9.88 億元至第五年 15.05 億元，其中本品年度藥費約為 4.26 億元至 6.49 億元。

(5) 取代藥品年度藥費

建議者推估	本案治療組合藥費
鱗狀（PFS 5.6 個月）	
PD-L1 <1%	第一年 3.01 億元至第五年 4.01 億元
PD-L1 1%至 49%	第一年 1.10 億元至第五年 1.64 億元
PD-L1 ≧50%	第一年 0.16 億元至第五年 0.35 億元
非鱗狀（PFS 7 個月）	
PD-L1 <1%	第一年 4.20 億元至第五年 6.53 億元
PD-L1 1%至 49%	第一年 1.30 億元至第五年 2.14 億元
PD-L1 ≧50%	第一年 0.10 億元至第五年 0.37 億元
合計	第一年 9.88 億元至第五年 15.05 億元

建議者參考市場調查結果與公司內部評估，預計在鱗狀/非鱗狀、PD-L1 表現量不同的 NSCLC 族群，各項取代藥品的被取代率之相關設定詳見下表。

鱗狀		
PD-L1	取代藥品	被取代率
<1%	PDC	75%至 90%
1% 至 49%	pembrolizumab,carboplatin,paclitaxel 併用	30%至 40%
≧50%	單用 Pembrolizumab	5%至 10%
非鱗狀		
PD-L1	取代藥品	被取代率
<1%	Pembrolizumab,pemetrexed,鉑類併用	20%至 30%
	Atezolizumab,bevacizumab,carboplatin,paclitaxel 併用	10%至 12%
1% 至 49%	Pembrolizumab,pemetrexed,鉑類併用	5%至 10%
	Atezolizumab,bevacizumab,carboplatin,paclitaxel 併用	每年皆 5%
≧50%	Atezolizumab,bevacizumab,carboplatin,paclitaxel 併用	1%至 3%
	Pembrolizumab,pemetrexed,鉑類併用	每年皆-15%
	單用 Atezolizumab	每年皆 15%

■ **PDC（未併用 ICIs）藥費：**

在鱗狀、PD-L1 小於 1%的病人族群，設定以 cisplatin 併用 docetaxel/paclitaxel gemcitabine 進行治療，再按仿單建議用法用量、現行健保支付價計算治療組合藥費後，再依專家意見評估個別藥品組合占率，另參考文獻設定治療期間為 4.5 個月，估算每人年藥費約 6.1 萬元。

■ **pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel 併用藥費：**

在鱗狀、PD-L1 介於 1%至 49%的病人族群，設定以 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel 併用進行治療，按仿單建議用法用量、健保支付價格計算藥費，另參考 KEYNOTE-407 試驗設定 pembrolizumab 治療時間為 6.4 個月，估計每人年藥費約 87.2 萬元。

■ **pembrolizumab 單用藥費：**

在鱗狀、PD-L1≧50%的病人族群，設定以 pembrolizumab 進行治療，按仿單建議用法用量、健保支付價格計算藥費，另參考 KEYNOTE-024 試驗 PFS 設定治療時間為 7.7 個月，推估每人年藥費約 101.3 萬元。

■ **atezolizumab 單用藥費：**

在鱗狀、PD-L1≧50%的病人族群，設定以 atezolizumab 進行治療，Impower 110 試驗的 PFS 設定治療時間為 8.1 個月，推估每人年藥費約 89.9 萬元。

■ **pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類併用藥費：**

在非鱗狀、PD-L1<50%的病人族群，設定以 pembrolizumab, pemetrexed, carboplatin/cisplatin 併用進行治療，按仿單建議用法用量、健保支付價格計算藥費，另參考 KEYNOTE-189 試驗整體族群的 PFS 結果，設定治療時間為 8.8 個月，推估每人年藥費約 132.8 萬元

■ **atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 併用藥費：**

在非鱗狀、不限制 PD-L1，設定以 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 併用進行治療，按仿單建議用法用量、健保支付價格計算藥費，另參考 IMpower150 試驗整體族群的 PFS 結果，設定治療時間為 8.2 個月，推估每人年藥費約 155.8 萬元。

綜上所述，新情境使用本品者，於原情境按上述設定計算各項被取代藥品年度藥費後，建議者預估被取代藥品未來五年之藥費合計約為第一年 4.33 億元至第五年 7.04 億元。

(6) 財務影響

根據上述推估，將本治療組合年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，建議者預估未來五年的藥費財務影響約為第一年 5.55 億元至第五年 8.00 億元。

(7) 敏感度分析

建議者假設本治療組合市占率較原先預估值增加約 5%進行高推估，估計未來五年本案治療組合年度藥費約為第一年 12.30 億元至第五年 17.74 億元，藥費財務影響約為第一年 6.65 億元至第五年 9.22 億元；若假設本治療組合市占率較原先預估值降低約 5%進行低推估，估計未來五年本案治療組合年度藥費約為第一年 8.01 億元至第五年 12.69 億元，藥費財務影響約為第一年 4.75 億元至第五年 6.96 億元。

2. 查驗中心推估

(1) 臨床地位

經檢視本案建議給付規定與現行健保給付規定，本報告認為建議者之臨床地位設定應屬合理。

(2) 目標族群推估

■ 復發或轉移性 NSCLC 病人數

在復發或轉移性 NSCLC 病人數推估部分，建議者引用 2023 年完成之 Yervoy HTA 報告之相關參數與邏輯進行本次推估，本報告認為雖應屬合理，然考量近期查驗中心有進行與復發或轉移性 NSCLC 相關之醫療科技評估案，相關案件亦經近期藥品專家諮詢會議討論，故或較能反映現行專家對於 NSCLC 病人推估結果的認知，因此本報告後續改以參考 2025 年 4 月完成之 Keytruda HTA 報告推估之邏輯與參數，以 2018 年至 2022 年癌症登記報告書中第四期的 NSCLC 病人數數據，透過線性回歸進行外推，估計未來五年（2026 年至 2030 年）第四期 NSCLC 病人數約為 7,465 人至 8,037 人。

而在遠端復發之 NSCLC 病人數推估部分，本報告同樣以癌症登記報告書中之數據進行線性外推，並同樣參考 Keytruda HTA 報告，設定第一、二期遠端復發比例為 22.5%、第三期則為 27.9%，推估未來五年復發為轉移性非小細胞肺癌病人數約 2,255 人至 2,622 人。

綜上，本報告推估未來五年復發或轉移性 NSCLC 總病人數為 9,720 人至 10,659 人。

■ 符合給付規定病人數

在符合給付規定之病人數推估上，在鱗狀 NSCLC 病人部分，根據 2022 年癌症登記報告書設定 NSCLC 病人中屬鱗狀之比率為 11.38%，不具基因異常之比

例則根據文獻[31]假設為 95.4%，另參考 2025 年 Keytruda HTA 報告設定接受一線治療比例為 80%，而 PD-L1 之分布設定則參考文獻設定[32]TPS <1%(33.36%)、TPS 1%至 49%（38.29%）、TPS ≥50%（28.34%），最後再依 Keytruda 醫療科技評估報告，評估接受 PD-L1 檢測且有報告比率（90%）、符合心肺肝腎功能條件比率（70%），並透過文獻[33]設定符合 ECOG 0-1 之比率（86.3%），推估未來五年符合本案給付規定之鱗狀、NSCLC 病人約為 459 人至 503 人。

而在符合本案給付規定之非鱗狀、NSCLC 病人數推估上，則假設病人屬非鱗狀之比例為 88.62%，依據 2022 年癌症登記報告長表假設不具基因異常比例為 35.76%，另參考 2025 年 Keytruda HTA 報告設定接受一線治療比例為 90%，其餘比例設定與推估邏輯均同鱗狀假設，據此推估未來五年符合本案給付規定之非鱗狀、NSCLC 病人約為 1,507 人至 1,653 人

綜上，建議者推估本案之目標族群約為第一年 1,966 人至第五年 2,156 人。

(3) 使用人數推估

沿用建議者各類病人的市占率假設，本報告推估未來五年本案治療組合之使用人數約為第一年 388 人至第五年 583 人。

本報告推估	鱗狀		非鱗狀	
PD-L1	市占率	用藥人數	市占率	用藥人數
<1%	75%至 90%	115 人至 151 人	30%至 42%	151 人至 232 人
1%至 49%	30%至 40%	53 人至 77 人	10%至 15%	58 人至 95 人
≧50%	5%至 10%	7 人至 14 人	1%至 3%	4 人至 14 人

(4) 本案治療組合年度藥費

在 ipilimumab 與 nivolumab 之相關藥費估算上，經檢視建議者之設定應屬合理，故每人月藥費及使用期間同建議者設定。

在併用之 PDC 的藥費估算上，本報告則是參考 CA209-9LA 設定使用兩療程，非鱗狀以 carboplatin/cisplatin, pemetrexed 併用進行治療，鱗狀則以 carboplatin, paclitaxel 併用進行治療，並按現行健保支付價進行計算，每月推估藥費依序為 2.4 萬元、1.6 萬元。

最終，本報告推估非鱗狀 NSCLC 病人每人年加權藥費約 206.7 萬元；鱗狀 NSCLC 病人每人年藥費約 164.8 萬元，預估未來五年本案治療組合年度藥費約為第一年 7.29 億元至第五年 11.04 億元，其中本品年度藥費約 3.13 億元至 4.75 億元。

(5) 取代藥品年度藥費

■ **PDC（未併用 ICIs）藥費：**

在鱗狀、PD-L1 小於 1%的病人族群，建議者依據專家意見評估治療組合與分佈進行計算，本報告考量臨床上化療組合繁多，相關藥費相較於免疫製劑藥品為低，對健保財務影響甚小，因此本報告參考 CA209-9LA 對照組設定，使用四個療程，考量現行 carboplatin 給付限制需與 pembrolizumab 併用，故沿用建議者提供的取代藥品組合之一，取最接近的治療組合，以 cisplatin, paclitaxel 併用作為代表，按現行健保支付價，換算每人年藥費 2.3 萬元。

■ **pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel 併用藥費**

在鱗狀、PD-L1 介於 1%至 49%的病人族群，本報告沿用建議者假設，以 pembrolizumab、carboplatin、paclitaxel 併用進行治療，並按 KEYNOTE 407 試驗調整 paclitaxel 用量，結合現行健保支付價，本報告推估 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel 併用之每人年藥費約 88.9 萬元。

■ **pembrolizumab 單用藥費：**

在鱗狀、PD-L1≧50%的病人族群，經檢視相關用法用量建議者設定應屬合理，故沿用建議者設定，假設每人年藥費約 101 萬元。

■ **pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類併用藥費：**

在非鱗狀、PD-L1<50%的病人族群，經檢視相關用法用量建議者設定應屬合理，故沿用建議者設定。

建議者依據 KEYNOTE-189 試驗整體族群的 PFS 結果設定治療時間為 8.8 個月，本報告另採用 KEYNOTE-189 試驗在 PD-L1<1%的病人族群[34]，設定 PFS 為 6.2 個月，估計每人年加權藥費約 94.6 萬元；至於 PD-L1 1%至 49%的病人族群，PFS 則為 9.4 個月，每人年加權藥費約 142.8 萬元。

■ **atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel 併用藥費**

在非鱗狀、不限制 PD-L1 的病人族群，經檢視相關用法用量建議者設定應屬合理，故沿用建議者設定。

建議者依據 IMpower150 試驗整體族群的 PFS 結果，設定治療時間為 8.2 個月，本報告另按 IMpower150 試驗在 PD-L1<1%的病人族群，設定 PFS 為 7.1 個月，估計每人年藥費約 120 萬元；而在 PD-L1 1%至 49%的病人族群，PFS 則為

11.3 個月，每人每年藥費約 140.1 萬元；最後在 PD-L1≧50%的病人族群，PFS 為 12.6 個月，每人每年藥費約 210.8 萬元。

綜上，本報告沿用建議者各取代藥品市占率假設，惟在非鱗狀且 PD-L1≧50%的病人族群，建議者假設在原情境、新情境之中，pembrolizumab, pemetrexed, 鉑類併用以及單用 Atezolizumab，兩組市占率互換，本報告考量在此病人族群，本案治療組合的市占率極低，兩組市占率互換應為誤植，故假設上述本案治療組合不取代上述兩組治療選項。最終，本報告預估取代藥品未來五年年度藥費約為第一年 3.31 億元至第五年 5.62 億元。

(6) 財務影響

根據上述推估，將本治療組合年度藥費扣除取代藥品年度藥費後，本報告預估未來五年的藥費財務影響約為第一年增加 3.98 億元至第五年增加 5.42 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. 建議者提供 1 份成本效用分析研究，評估介入組（ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療）用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的晚期非小細胞肺癌成年病人治療的成本效益。分析結果顯示介入組相較於 4 個週期含鉑雙藥化療（PDC），ICER 值約為 190.9 萬元/QALY gained。
2. 由於現行健保給付已放寬免疫抑制劑之給付條件，本報告認為比較策略在未納入免疫抑制劑之前提下，無法如實反映現況，亦未說明相關參數能否適切反映國情，且未提供經濟模型以供驗證推估之正確性。整體而言，本報告認為此經濟評估結果具有不確定性，參考程度有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2021 年 3 月公告，建議收載本案治療組合用於轉移性或復發性非小細胞且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常病人之第一線治療，若 ipilimumab 與 nivolumab 價格降 28%，使得 ipilimumab, nivolumab, PDC 合併治療達到具有成本效益並改善財務影響的前提下，可有條件建議收載。
2. 澳洲 PBAC 於 2020 年 1 月公告，建議收載本案治療組合用於轉移性或復發性非小細胞肺癌病人的第一線治療，廠商提出 1 份 CMA，遞送資料宣稱 ipilimumab, nivolumab, platinum 合併治療與 pembrolizumab, platinum 合併治療的療效與安全性相當。然而，PBAC 認為 ipilimumab, nivolumab, platinum 合併治療與 pembrolizumab, platinum 合併治療相比，在非鱗狀 NSCLC，其

療效不劣性的說法缺乏充分證據支持，但在鱗狀 NSCLC，其療效可能得到充分支持，最終限制使用條件為鱗狀 NSCLC 病人。

3. 英國 NICE 於 2021 年 9 月公告不建議給付本案治療組合，理由是藥物經濟學研究存在不確定性，且 ICER 值亦超過 NHS 資源下可接受的範圍。
4. 蘇格蘭 SMC 於 2022 年 1 月公告不建議給付本案治療組合，理由是藥物經濟學研究的治療成本估算理由不夠充分，且分析結果不夠穩健，療效長期外推估計具有高度不確定性。

(三) 財務影響

1. 建議者申請本案治療組合用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性 NSCLC 之治療，預估未來五年本案治療組合使用人數約為第一年 532 人至第五年 804 人，本案治療組合年度藥費約為第一年 9.88 億元至第五年 15.05 億元（其中本品年度藥費約為 4.26 億元至 6.49 億元），對健保之藥費財務影響約為第一年增加 5.55 億元至第五年增加 8.00 億元。
2. 建議者之推估架構經檢視雖應屬合理，然考量近期查驗中心有進行與復發或轉移性 NSCLC 相關之醫療科技評估案，相關案件亦經過近期之藥品專家諮詢會議討論，故或較能反映現行專家對於 NSCLC 病人推估結果的認知，因此本報告改以參考近期 HTA 報告之推估邏輯與參數進行推估。預估本案治療組合使用人數約為第一年 388 人至第五年 583 人，本案治療組合年度藥費約為第一年 7.29 億元至第五年 11.04 億元（其中本品年度藥費約 3.13 億元至 4.75 億元），對健保之藥費財務影響約為第一年增加 3.98 億元至第五年增加 5.42 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 1 月健保藥品專家諮詢會議討論，建議本案藥品用於「非小細胞肺癌」以癌症新藥暫時性專款給付 2 年，並於給付協議屆期前再評估財務預估是否準確。

本報告依據 2026 年 4 月 1 日調降後的本品支付價以及專家諮詢會議建議之 Opdivo 價格進行藥費計算，並將給付起始年度設定為 2027 年，預估未來五年本品用藥人數 396 人至 596 人，本品年度藥費為第一年 2.96 億元至第五年 4.49 億元，併用 Opdivo 新增藥費第一年 3.34 億元至第五年 5.07 億元，併用化療新增藥費第一年 0.12 億元至第五年 0.19 億元，扣除取代藥費後之藥費財務影響為第一年約增加 3.04 億元至第五年約增加 3.99 億元。

參考資料

1. 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 2025.Oct 16, 2025.
2. 113 年國人死因統計結果. 衛生福利部. Published 2025.Oct 16, 2025.
3. Lung cancer. World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer. Published 2023.Oct 3, 2025.
4. 癌症防治手冊. 衛生福利部國民健康署 https://health99.hpa.gov.tw/material/6742. Published 2020.Oct 16, 2025.
5. Non-Small Cell Lung Cancer_NCCN Guidelines (Version 8.2025). National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450. Published 2025.Oct 3, 2025.
6. ESMO Living Guideline: Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer. Published 2025.Oct 3, 2025.
7. Hendriks LEL, Cortiula F, Martins-Branco D, et al. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline. *Ann Oncol* 2025; 36(10): 1223-1227.
8. WHO ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024.Oct 1, 2025.
9. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch. Published 2025.Oct 3, 2025.
10. 健保藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html. Published 2025.Oct 3, 2025.
11. Reimbursement Recommendation Nivolumab (Opdivo). Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/nivolumab-ipilimumab-non-small-cell-lung-cancer-details. Published 2021.Oct 3, 2025.
12. PSD -nivolumab-ipilimumab-nov-2020. Australian Government Department

of Health and Aged Care. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/nivolumab-and-ipilimumab-nivolumab-injection-concentrate. Published 2020. Oct 3, 2025.

13. Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer. The National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta724. Published 2021.Oct 3, 2025.
14. Medicines advice - nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) [SMC2397]. Scottish Medicines Consortium. https://scottishmedicines.org.uk/media/6586/nivolumab-opdivo-final-december-2021docx-for-website.pdf. Published 2021.Oct 3, 2025.
15. Shiraishi Y, Nomura S, Sugawara S, et al. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12(11): 877-887.
16. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 198-211.
17. John T, Sakai H, Ikeda S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA. *International Journal of Clinical Oncology* 2022; 27(4): 695-706.
18. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2024; 12(2).
19. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open* 2025; 10(6):105123.
20. Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer* 2024; 211: 114296.

21. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *Eur J Cancer* 2023; 183: 174-187.
22. Wenfan F, Manman X, Xingyuan S, Zeyong J, Jian Z, Lu D. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023; 14: 20406223231189224.
23. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(3): 100465.
24. Sheng L, Gao J, Xu Q, et al. Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13: 17588359211018537.
25. Shao T, Zhao M, Liang L, Tang W. A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2022; 13: 948597.
26. Liu L, Bai H, Wang C, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2021; 16(7): 1099-1117.
27. Orsini I, Venkatachalam M, Yuan Y, Lee A, Penrod JR. HTA14 Expanding the HTA Cost-Effectiveness Analyses for CheckMate 9LA: Nivolumab Plus Ipilimumab Plus Chemotherapy As First-Line Strategy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in Health* 2023; 26(12, Supplement): S322.
28. Young KC, Sandhu H, Lee A, et al. PCN183 A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab plus Ipilimumab plus Two Cycles of Platinum Doublet-Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in the First-Line Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer in Canada. *Value in Health* 2021; 24: S53.
29. Peng Y, Zeng X, Peng L, et al. Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab Combined with Two Cycles of Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Advances in Therapy* 2021; 38(7): 3962-3972.
30. Polyzoi M, Sandhu H, Maervoet J, et al. Cost-effectiveness analysis of

nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *Journal of Medical Economics* 2022; 25(1): 660-668.

31. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-2376.
32. Aggarwal C, Abreu DR, Felip E, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Annals of Oncology* 2016; 27: vi363.
33. Yang S-C, Kuo C-W, Lai W-W, et al. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14(11): 1892-1900.
34. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1992-1998.

附錄

附錄一、YERVOY® (ipilimumab) 益伏注射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。
    - 本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。
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。

附錄二、現行給付規定（2025 年 9 月 24 日更新版）

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)

1.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(1)黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)

I. 鞏固治療：限 durvalumab 用於第三期局部晚期、無法手術切除且腫瘤表現 PD-L1 ≥ 1%之非小細胞肺癌成人病人，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，病人須於接受根治性同步放射治療合併至少2個週期含鉑化療後無惡化(無 PD)，且至多使用12個月。(114/8/1)

II. 非小細胞肺癌第一線用藥：轉移性非小細胞肺癌成人病人，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型。(114/6/1)

III. 鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人病人。

IV. 肺腺癌第三線用藥：先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人病人。

(3)典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV)治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4)泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於113年8月1日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)

I.不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

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

ii.CTCAE v4.0 grade≧2 peripheral neuropathy

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

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

III.限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療4至6個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解（PR）或疾病呈穩定狀態者(SD)之無法手術切除局部晚期(stage III)或轉移性泌尿上皮癌(stage IV)成人患者之維持療法。(112/10/1）

(5)頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

I.先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1）

III.本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1）

(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於109年4月1日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

(7)晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌(clear cell renal carcinoma)之成人患者。

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II.先前經 T.A.C.E.於12個月內>=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。(109/4/1)

(9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗

後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人患者。(109/6/1)

(10)食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120mg 規格量品項用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌病人。(113/4/1、113/6/1)

(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(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。(114/6/1)

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：

(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1)

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1、114/2/1):

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：(112/8/1、112/10/1、114/2/1)

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。(114/2/1)

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。(114/2/1)

(2)非小細胞肺癌：(112/12/1、113/4/1、113/8/1、114/6/1)

Ⅰ. 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與

carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用4個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

II. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。(114/6/1、114/8/1)

(3)小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用，或 durvalumab 與 etoposide 及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一併用，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期(extensive stage)小細胞肺癌成人患者。(112/12/1、114/2/1)

(4)惡性肋膜間皮瘤：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。(113/4/1、113/6/1)

(5)胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌）：限以 nivolumab 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine(5-FU 或 capecitabine)及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2過度表現的胃癌病人。(113/4/1、113/6/1)

(6)膽道癌第一線用藥：限 durvalumab 與 cisplatin 及 gemcitabine 併用至多使用8個療程，接續單用 durvalumab 於先前未接受過治療或不可手術之局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer)，並須排除以下任一情形：(114/2/1)

I.壺腹癌。

II.曾接受異體器官移植。

III.具有或曾有活動性自體免疫或發炎性疾病。

(7)早期三陰性乳癌：非轉移性、第 II 期至第 IIIb 期（cT1c N1-2 或 T2-4 N0-2）成年病人(114/6/1)：

I.術前前導性治療：限 pembrolizumab 每3週1次與 carboplatin 和 paclitaxel 併用至多4個療程，接續限 pembrolizumab 每3週1次與 cyclophosphamide 和 doxorubicin 或 epirubicin 併用至多4個療程，做為初診斷病人前導性治療用藥。

II.術後輔助治療：上述病人接受過術前前導性治療後，限手術後未達 pCR 者，單用 pembrolizumab 每3週1次，做為輔助治療用藥，

且至多使用9個療程。

III.上述 pembrolizumab 用於早期三陰性乳癌依前述療程規定至多使用17個療程，且用於術後輔助治療，pembrolizumab 與 olaparib 僅能擇一支付。

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)

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m^2 且<60mL/min/1.73m^2。

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m^2。

iii.泌尿道上皮癌維持治療(112/10/1)：eGFR>30mL/min/1.73m^2。

iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m^2。

(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：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1、114/8/1、114/10/1)

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
非小細胞肺癌鞏固治療	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%	TC≧50%	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三線用藥	P012	TPS≧50%	TC≧50%	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
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥（併用化療）	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
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
泌尿道上皮癌第一線用藥	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
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

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
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	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	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(Non-epithelioid)	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除外 ）。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1)

(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)

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.使用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)

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

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.使用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)

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。

4.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。

附錄三、NCCN 2025 年第 8 版 非小細胞肺癌指引

附錄 3-1 進展期或轉移性疾病之全身治療

<table>
<tr><td colspan="2">無 PD-1/PD-L1 抑制劑使用禁忌，且未檢出 EGFR 外顯子 19 缺失或 L858R 突變、以及 ALK、RET、或 ROS1 基因重排之轉移性或復發性非小細胞肺癌（NSCLC）成人病人。</td></tr>
<tr><td>腺癌、大細胞癌或未特定型非小細胞肺癌（NSCLC NOS），體能狀態評分為 0 至 2 分</td><td>鱗狀細胞癌（體能狀態評分為 0 至 2 分）</td></tr>
<tr><td>首選建議(以下各項療法皆屬 category 1)：
– Pembrolizumab, carboplatin, pemetrexed
– Pembrolizumab, cisplatin, pemetrexed
– Cemiplimab-rwlc, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</td><td>首選建議(以下各項療法皆屬 category 1)：
– Pembrolizumab, carboplatin, pemetrexed
– Pembrolizumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel
– Cemiplimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</td></tr>
<tr><td>其他建議：
(以下各項療法未特別註明者為 category 1)
– Atezolizumab, carboplatin, paclitaxel, bevacizumab
– Atezolizumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel (category 2A)
– Nivolumab, ipilimumab (category 2A)
– Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)
– Cemilimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</td><td>其他建議：
(以下各項療法未特別註明者為 category 1)
– Nivolumab, ipilimumab (category 2A)
– Nivolumab, ipilimumab, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</td></tr>
</table>

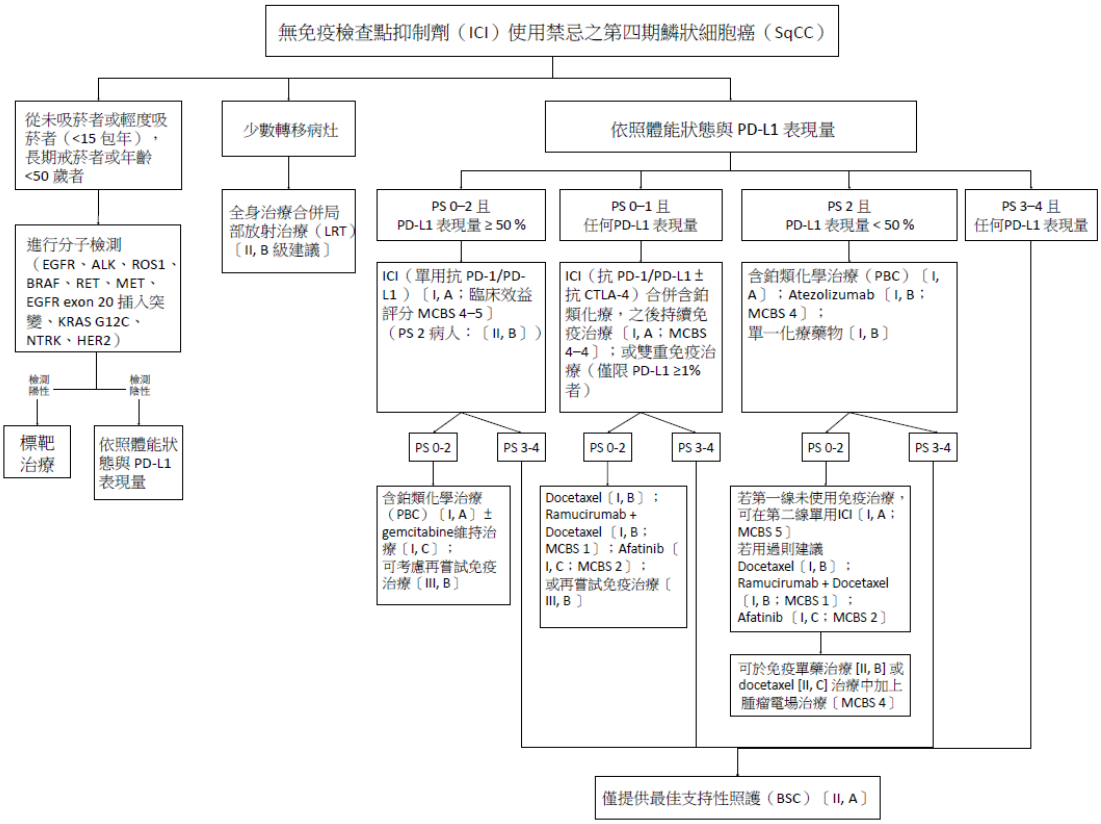
附錄 3-2 進展期或轉移性疾病之分子與生物標記導向治療

<table>
<tr><th colspan="2">PD-L1 表現量 ≥50% 且體能狀態（評分 0 至 2 分）之第一線治療</th></tr>
<tr><th>腺癌、大細胞癌或未特定型非小細胞肺癌</th><th>鱗狀細胞癌</th></tr>
<tr><td>首選建議療法(以下療法皆屬 category 1)：
– Pembrolizumab
– (Carboplatin or cisplatin), pemetrexed, pembrolizumab
– Atezolizumab
– Cemiplimab-rwlc
– Cemiplimab-rwlc, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</td><td>首選建議療法(以下療法皆屬 category 1)：
– Pembrolizumab
– Carboplatin, (paclitaxel or albumin-cound paclitaxel), pembrolizumab
– Atezolizumab
– Cemiplimab-rwlc
– Cemiplimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</td></tr>
<tr><td>其他建議
– Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab (category 1)
– Carboplatin, albumin-cound paclitaxel, atezolizumab (category 2A)
– Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin) (category 1)
– Cemiplimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin) (category 1)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel (category 2B)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed (category 2B)</td><td>其他建議
– Nivolumab, ipilimumab, paclitaxel, carboplatin (category 1)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel (category 2B)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), gemcitabine (category 2B)</td></tr>
<tr><td>特殊情況下使用之療法
– Nivolulmab, ipilimumab (category 1)</td><td>特殊情況下使用之療法
– Nivolulmab, ipilimumab (category 1)</td></tr>
<tr><td colspan="2">PD-L1 表現量 ≥50%且體能狀態評分 3 至 4 分之第一線治療</td></tr>
<tr><td colspan="2">最佳支持性照護</td></tr>
</table>

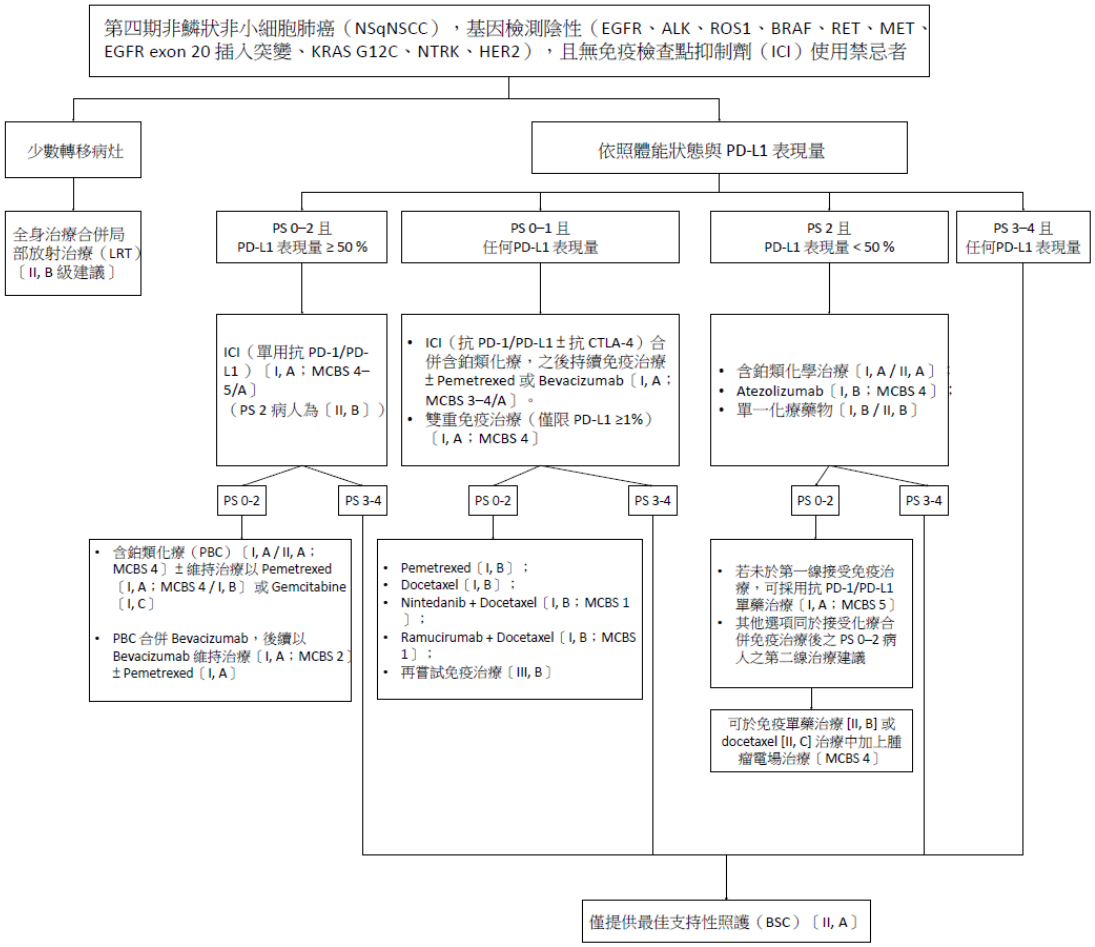
<table>
<tr><th colspan="2">PD-L1 表現量 1% – 49% 且體能狀態（評分 0 至 2 分）之第一線治療</th></tr>
<tr><th>腺癌、大細胞癌或未特定型非小細胞肺癌（NSCLC NOS）</th><th>鱗狀細胞癌</th></tr>
<tr><td>首選建議療法(以下療法皆屬 category 1)：
– (Carboplatin or cisplatin), pemetrexed, pembrolizumab
– Cemiplimab-rwlc, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</td><td>首選建議療法(以下療法皆屬 category 1)：
– Carboplatin, (paclitaxel or albumin-cound paclitaxel), pembrolizumab
– Cemiplimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</td></tr>
<tr><td>其他建議 (未標示皆屬 category 1)
– Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab
– Carboplatin, albumin-cound paclitaxel, atezolizumab (category 2A)
– Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)
– Cemiplimab-rwlc, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</td><td>其他建議 (未標示皆屬 category 1)
– Nivolumab, ipilimumab, paclitaxel, carboplatin
– Nivolumab, ipilimumab
– Tremelimumab-actl, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel (category 2A)
– Tremelimumab-actl, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), gemcitabine (category 2A)</td></tr>
<tr><td>特殊情況下使用之療法
– Pembrolizumab (category 2B)</td><td>特殊情況下使用之療法
– Pembrolizumab (category 2B)</td></tr>
<tr><td colspan="2">PD-L1 表現量 1% – 49% 且體能狀態評分 3 至 4 分之第一線治療</td></tr>
<tr><td colspan="2">最佳支持性照護</td></tr>
</table>

附錄四、ESMO 非驅動基因依賴型轉移性 NSCLC 全身治療建議 (2025 年 10 月更新版)

附錄 4-1 鱗狀細胞癌



附錄 4-2 非鱗狀細胞癌


第四期非鱗狀非小細胞肺癌（NSqNSCC），基因檢測陰性（EGFR、ALK、ROS1、BRAF、RET、MET、EGFR exon 20 插入突變、KRAS G12C、NTRK、HER2），且無免疫檢查點抑制劑（ICI）使用禁忌者
少數轉移病灶
依照體能狀態與 PD-L1 表現量
全身治療合併局部放射治療（LRT）〔II, B 級建議〕
PS 0–2 且 PD-L1 表現量 ≥ 50 %
PS 0–1 且 任何PD-L1 表現量
PS 2 且 PD-L1 表現量 < 50 %
PS 3–4 且 任何PD-L1 表現量
ICI（單用抗 PD-1/PD-L1）〔I, A；MCBS 4–5/A〕（PS 2 病人為〔II, B〕）
• ICI（抗 PD-1/PD-L1 ± 抗 CTLA-4）合併含鉑類化療，之後持續免疫治療 ± Pemetrexed 或 Bevacizumab〔I, A；MCBS 3–4/A〕。
• 雙重免疫治療（僅限 PD-L1 ≥1%）〔I, A；MCBS 4〕
• 含鉑類化學治療〔I, A / II, A〕
• Atezolizumab〔I, B；MCBS 4〕
• 單一化療藥物〔I, B / II, B〕
PS 0-2
PS 3-4
PS 0-2
PS 3-4
PS 0-2
PS 3-4
• 含鉑類化療（PBC）〔I, A / II, A；MCBS 4〕± 維持治療以 Pemetrexed〔I, A；MCBS 4 / I, B〕或 Gemcitabine〔I, C〕
• PBC 合併 Bevacizumab，後續以 Bevacizumab 維持治療〔I, A；MCBS 2〕± Pemetrexed〔I, A〕
• Pemetrexed〔I, B〕；
• Docetaxel〔I, B〕；
• Nintedanib + Docetaxel〔I, B；MCBS 1〕；
• Ramucirumab + Docetaxel〔I, B；MCBS 1〕；
• 再嘗試免疫治療〔III, B〕
• 若未於第一線接受免疫治療，可採用抗 PD-1/PD-L1 單藥治療〔I, A；MCBS 5〕
• 其他選項同於接受化療合併免疫治療後之 PS 0–2 病人之第二線治療建議
可於免疫單藥治療 [II, B] 或 docetaxel [II, C] 治療中加上腫瘤電場治療〔MCBS 4〕
僅提供最佳支持性照護（BSC）〔II, A〕

附錄五、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed 搜尋日期：2025 年 10 月 7 日止		
#1	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR NSCLC[tiab] OR "non-small cell lung cancer"[tiab]) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR metastatic[tiab] OR "stage IV"[tiab] OR advanced[tiab] OR recurrent[tiab] OR relapse*[tiab]) AND (first-line[tiab] OR "initial therapy"[tiab] OR untreated[tiab]) NOT (adjuvant[tiab] OR neoadjuvant[tiab] OR postoperative[tiab])	7,532
#2	("Nivolumab"[Mesh] OR nivolumab[tiab]) AND ("Ipilimumab"[Mesh] OR ipilimumab[tiab]) AND (carboplatin[tiab] OR cisplatin[tiab] OR platinum[tiab]) AND (pemetrexed[tiab] OR paclitaxel[tiab] OR "platinum-based chemotherapy"[tiab] OR chemotherapy[tiab])	204
#3	#1 AND #2	31
EMBASE 搜尋日期：2025 年 10 月 7 日止		
#1	('non small cell lung cancer'/exp OR nsclc:ti,ab OR 'non-small cell lung cancer':ti,ab) AND ('neoplasm metastasis'/exp OR 'metastasis'/exp OR metastatic:ti,ab OR 'stage iv':ti,ab OR recurrent:ti,ab OR relapse*:ti,ab) AND ('first line therapy'/exp OR 'first-line':ti,ab OR untreated:ti,ab) NOT (adjuvant:ti,ab OR neoadjuvant:ti,ab OR postoperative:ti,ab)	11,647
#2	('nivolumab'/exp OR nivolumab:ti,ab) AND ('ipilimumab'/exp OR ipilimumab:ti,ab) AND (carboplatin:ti,ab OR cisplatin:ti,ab OR 'platinum derivative'/exp) AND (pemetrexed:ti,ab OR paclitaxel:ti,ab OR 'platinum-based':ti,ab OR chemotherapy:ti,ab) OR ('checkmate 9la':ti,ab)	624
#4	#1 AND #2	101
#5	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'drug comparison'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical	72

	trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)	
Cochrane Library 搜尋日期： 2025 年 10 月 8 日止		
#1	("non-small cell lung cancer" OR NSCLC):ti,ab,kw	18,147
#2	(metastatic OR "stage IV" OR recurrent OR relapse):ti,ab,kw	114,364
#3	(first-line OR "initial therapy" OR untreated):ti,ab,kw	52,620
#4	#1 AND #2 AND #3	2,198
#5	(nivolumab):ti,ab,kw AND (ipilimumab):ti,ab,kw	1,591
#6	(carboplatin OR cisplatin OR platinum OR pemetrexed OR paclitaxel OR "platinum-based chemotherapy"):ti,ab,kw	3,770
#7	#5 AND #6	655
#8	#4 AND #7	127

附錄六、CheckMate 9LA 試驗亞洲次族群安全性結果

亞洲次族群安全性分析 (資料截止時間點：2020 年 3 月 9 日止)		
	NIV, IPI, PDC	PDC
	N=28	N=30
任何等級事件	28 (100)	29 (97)
3、4 級事件	16 (57)	18 (60)
常見 TRAEs		
疲勞	8 (29)	7 (23)
食慾不振	13 (46)	12 (40)
噁心	11 (39)	18 (60)
腹瀉	5 (18)	3 (10)
貧血	8 (29)	15 (50)
嗜中性白血球減少	10 (36)	8 (27)
白血球減少	6 (21)	6 (20)
任何等級 TRSAEs	10 (36)	9 (30)
3、4 級 TRSAEs	6 (21)	6 (20)
因任何等級 TRAEs 導致治療中止	6 (21)	5 (17)
治療相關死亡	0	0

附錄七、網路統合分析的統計方法的差異

研究	核心 NMA 軟體/方法	異質性/不一致性處理	排名計算方法
Sheng (2021)	Stata 15.0 進行網路圖生成。 WinBUGS 和 JAGS 透過 Markov Chain Monte Carlo (MCMC)模擬進行 NMA。	執行了配對（pairwise）和網路（network）不一致性分析，以評估網路一致性假設。	使用 SUCRA（曲線下面積）來計算每種治療方案為最佳治療的機率。
Siciliano (2022)	Cochrane Collaboration 軟體進行配對分析。 NMA 使用 Bayesian 網路模型和 Markov Chain Monte Carlo (MCMC) 模擬。	使用 Cochrane Q 檢定和 I^2 統計量評估異質性。 使用圖形化方法和 Hartung-Knapp 方法處理異質性。	使用 SUCRA（曲線下面積）來計算排名機率。
Wenfan (2023)	R 軟體 (version 4.1.0)，使用 package gemtc 進行 Bayesian NMA。 STATA 軟體用於網絡一致性評估。	執行了整體不一致性模型 (global inconsistency model) 和局部不一致性模型 (local inconsistency model) 進行評估。	排名概況（Ranking profiles）是透過 NMA 運行後計算的 Bayesian 排名概況，並參考至補充圖。

附錄八、經濟評估文獻搜尋紀錄

	查詢日期	關鍵字		篇數
PubMed	2025/10/21	#1	Non-small cell lung cancer	6
		#2	ipilimumab	
		#3	platinum-doublet chemotherapy	
		#4	cost	
		#5	#1 AND #2 AND#3 AND#4	
Embase	2024/12/10	#1	Non-small cell lung cancer	17
		#2	ipilimumab	
		#3	platinum-doublet chemotherapy	
		#4	cost	
		#5	#1 AND #2 AND#3 AND#4	
Cochrane library	2025/10/21	#1	Non-small cell lung cancer	5
		#2	Ipilimumab	
		#3	platinum-doublet chemotherapy	
		#4	cost	
		#5	#1 AND #2 AND#3 AND#4	