

備思復凍晶注射劑 (Padcev Powder for concentrate for solution for infusion)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	備思復凍晶注射劑	成分	enfortumab vedotin
建議者	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
含量規格劑型	1. 單位含量：enfortumab vedotin 20mg/30mg 2. 包裝規格量：enfortumab vedotin 20mg/vial、30 mg/vial 3. 劑型：凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人： · 先前接受過 PD-1 (programmed death receptor-1) 或 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療； · 或不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。		
建議健保給付之適應症內容	1. 用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、avelumab 等) 和含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人。 2. 用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、avelumab 等)，且不適合接受含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 1. 用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、avelumab 等) 和含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，須檢附接受過含鉑化學治療之病歷報告。 2. 用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、avelumab 等)，且不適合接受含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，需符合下列條件之一，並檢附相關佐證資料： (1) CTCAE (the common terminology criteria for adverse		

	<p>events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss</p> <p>(2) CIRIS (the cumulative illness rating scale) score >6。</p> <p>3. 初次申請用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人時，需檢附病人身體狀況良好 (ECOG ≤ 1) 之評估資料。</p> <p>4. 須經事前審查核准後使用，每 12 週需檢送相關評估資料再次申請，再申請時應檢附病人之疾病影像檢查及報告，若疾病惡化則需停止使用。</p>
建議療程	<p>每日劑量：</p> <p>一般劑量為 1.25 mg/kg (≥ 100 kg 病人的最大劑量為 125 mg)，在 28 天週期的第 1、8 和 15 天靜脈輸注 30 分鐘，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。</p>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<p><input type="checkbox"/> 非突破創新新藥</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥</p>
健保是否還有給付其他同成分藥品	<p><input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品</p> <p><input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付</p>

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

建議者自評 Padcev[®] (enfortumab vedotin) 屬於突破創新新藥，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告綜合考量藥品 ATC 分類碼、臨床治療指引建議、相對療效實證資料等資訊後，認為本案藥品無合適參考品，詳細說明如表一之附註^g。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH 同意在廠商降價並設定給付條件情況下，建議可收載本案藥品用於接受過 PD-1、PD-L1 及含鉑化療的病人^a。澳洲 PBAC 則基於廠商第二次送審後再度調降的價格，可以讓估算的 ICER (incremental cost-effectiveness ratio) 值落入可接受範圍內，所以在設定給付條件情況下同意收載。而英國 NICE 則基於廠商未提出收載申請，無法進行評估作業。重點內容請參閱本摘要說明之表二，詳細說明請參閱正文第三章。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

^a 經查詢，加拿大衛生主管機關核准本案藥品之適應症為「用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成年病人，且先前接受過 PD-1、PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療」，並未核准用於「不適合接受含 cisplatin 化療的病人」。澳洲的情況亦同。

本案藥品 enfortumab vedotin (EV) 用於「局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成年病人」的治療，可以分為「單方使用」以及「與 pembrolizumab 併用」兩種。目前我國衛生主管機關所核准者，為單方使用的部分。

針對本案研究主題「enfortumab vedotin 做為單方療法，用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成年病人治療」，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫，以“enfortumab vedotin”做為主要關鍵字，進行快速之系統性文獻搜尋步驟。目前可以獲得的實證資料主要有 11 筆，分別是 4 篇臨床試驗類文獻及 6 篇研討會摘要，呈現 EV-301 試驗的期中分析與長期追蹤結果與 EV-201 試驗的分析結果^b，以及 1 篇單臂統合性分析研究，納入 2021 年 11 月以前發表的臨床試驗類 (clinical trials) 文獻，呈現本案藥品四項試驗的統合結果。這些研究的重點結果摘錄如下，詳細說明請參閱本報告正文第三章第 (四) 節第 2 段落。

(一) EV-301 試驗與 EV-201 試驗^c

指標	EV-301		EV-201	
			Cohort 1	Cohort 2
	EV 組	化療組	EV 組	EV 組
試驗設計	多國多中心、開放性、第三期 RCT		多國多中心、開放性、兩群體(cohorts)、第二期單臂試驗	
納入病人群	局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成年病人			
	曾接受過含鉑化療，在接受 PD-1/L1 之時或之後，出現疾病惡化者。		曾接受過 PD-1/L1 治療，但未曾接受過含鉑化療，且不適合接受 cisplatin 者。	
分析人數	301 人	307 人	125 人	89 人
追蹤時間(中位數)	23.8 個月		22.3 個月	16.0 個月
OS(中位數)	12.9 個月 vs. 9.0 個月 95%CI 0.70(0.56~0.89) P=0.001		12.4 個月	16.1 個月 95%CI 11.3~24.1
PFS(中位數)	5.6 個月 vs. 3.7 個月 95%CI 0.51~0.75 P<0.001		---	6.7 個月 95%CI 5.0~8.3
TEAE	93.9%	91.8%	---	---
			(追蹤時間中位數 10.2 個月時，TEAE 94%)	(追蹤時間中位數 13.4 個月時，TEAE 97%)

^b 經查詢 ClinicalTrials.gov 網頁，尚在進行中的試驗，EV-301 試驗預計 2024 年 2 月底完成，EV-201 試驗預計 2025 年 5 月底完成。

^c 下表中，EV-301 試驗、EV-201 試驗 cohort 1 與 cohort 2 的數據，皆為最新發表之長期追蹤結果。這些資料皆源自研討會摘要，而期中分析結果已於期刊發表，詳如正文第三章第 (四) 節第 2 段落。

第 3 級 (含) 以上 TEAE	~50%	~50%	--- (追蹤時間中位數 10.2 個月時, TEAE 54%)	--- (追蹤時間中位數 13.4 個月時, TEAE55%)
-------------------	------	------	-------------------------------------	------------------------------------

Enfortumab vedotin 用於「接受過免疫療法與含鉑化療病人」的治療成效，首先在第二期單臂 EV-201 試驗的 cohort 1 展現，並經由第三期隨機對照 EV-301 試驗確認。即根據 EV-301 試驗期中分析和長期追蹤結果，與接受單方化療處置者相比，接受本案藥品治療可以延長病人的整體存活 (OS)^d與無疾病惡化存活 (PFS) 時間；藥品安全性評估部分，雖然兩組病人在與治療相關不良事件 (TEAE) 的表現大致相近，但是，仍有個別 TEAE 項目本案藥品的發生率較高，如眼部 (28% vs. 8%)、皮膚 (54% vs. 20%) 以及周邊神經病變 (50% vs. 34%)^e；而且，enfortumab vedotin 組病人有較高比例因不良事件中斷治療。EV-301 試驗中，86 位日本病人的分析結果與整體族群相近^f。病人健康相關生活品質評估結果，兩組病人表現沒有統計上顯著差異。

Enfortumab vedotin 用於「接受過免疫療法但不適合接受含鉑化療病人」的療效表現，主要源自第二期單臂 EV-201 試驗的 cohort 2 數據。針對病人 OS 與 PFS 的評估，EV-201 試驗的 cohort 2 病人表現與 cohort 1 及 EV-301 試驗病人的表現相近。惟受限於單臂試驗設計的侷限性，相對療效與相對安全性的評估，目前僅能擷取其他同治療地位藥品之臨床試驗數據進行間接比較 (naïve comparison)，尚無已發表文獻可供參考。

(二) 單臂統合分析

Wang 等人於 112 年在期刊發表的研究，共納入四項 enfortumab vedotin 臨床試驗數據進行統合分析，包含兩項第一期單臂臨床試驗 (EV-101、日本病人的試驗)、一項第二期單臂兩群體臨床試驗 (EV-201 cohort 1 & cohort 2) 以及第三期隨機對照臨床試驗 (EV-301)，共 584 位病人的數據。

作者將統合的 enfortumab vedotin 的 OS 與 PFS 分析結果，與 EV-301 試驗化療組的結果進行比較，並認為本案藥品表現較佳。藥品安全性評估部分，分析結果大致呈現病人可以良好耐受本案藥品；但是，作者認為因為 EV-301 與 EV-201 試驗接受本案藥品治療者，曾出現史蒂芬強森症候群 (Steven-Johnson Syndrome) 和毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis) 等罕見案例，所以，本案藥品的安全性仍有討論的餘地。

四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考。為避免缺漏，茲重點摘要加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 等醫療科技評估組織蒐集到的病友與臨床專家意見如下：

^d 本案藥品與化療相比所呈現的延長整體存活時間優勢，在各種敏感度分析中皆維持不變，包含事先定義的次族群分析，或是將化療組病人在期中分析後可以轉至 EV 組的情況納入分析考量。

^e 此處數據擷取自 CADTH 評估報告。其中，與試驗藥物相關的皮膚不良事件，亦納入嚴重皮膚不良事件的數據。

^f 台灣有 18 位病人(源自 6 個臨床試驗中心)參與 EV-301 試驗，包含 EV 組 6 人、化療組 12 人。目前沒有相關數據可以參考。

- (一) 病友表示目前治療藥品缺乏額外選擇的現況。三位曾經接受過 enfortumab vedotin 治療的病友則表示，與他們曾經接受過的其他治療藥品相比，本案藥品的副作用出現時間較短、較容易耐受，其中兩位病友治療後生活回歸正常、一位病友的病灶達完全緩解。
- (二) 源自加拿大的兩個醫學會以及澳洲的三個醫學會意見，大致皆表示 enfortumab vedotin 能夠顯著延長病人的整體存活時間。給付本案藥品將得以彌補，目前接受過免疫療法與含鉑化療後第三線藥物的未滿足需求 (unmet need)。亦即，與目前第三線可能會使用的非含鉑化療藥品相比，病人可以選擇藥物安全性表現與療效表現更佳之處置。

五、成本效益：

- (一) CADTH 於 111 年 1 月公告報告，CADTH 在經濟模型中調整存活期外推分布、評估時間、效用值、相對劑量強度等設定後，重新評估 enfortumab vedotin 相較於化療 (docetaxel 或 paclitaxel) 之 ICER 為 506,439 加幣/QALY gained，若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 enfortumab vedotin 至少需降價 93% 才能符合成本效益。
- (二) PBAC 於 112 年 2 月公告的補充資料中，表示廠商依 PBAC 建議調整經濟模型之設定，並再次調降價格以及限制使用的療程數後，推估 enfortumab vedotin 相較於化療 (docetaxel 或 paclitaxel) 之 ICER 為介於 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間，可符合 PBAC 認為本案應有之成本效益標準，故建議納入給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品給付於接受過免疫治療之泌尿道上皮癌病人後，若本品做為二線治療，臨床地位為取代 gemcitabine, carboplatin 合併治療；若本品做為三線治療，臨床地位為新增關係。其以癌症年報之病人數、接受一線治療比例以及臨床試驗之無惡化存活率推估目標病人數，並以臨床試驗之治療期間推估本品藥費，另外亦將使用本品及化療所衍生之注射費用納入估算。
- (二) 本報告對於建議者推估之主要疑慮為本品臨床地位之設定，由於本品做為二線治療係建議用於不適合含鉑化療之病人，故 carboplatin 應非為被取代對象，又考量到 gemcitabine 和 carboplatin 仿單建議用法之限制，故本報告假設本品做為二、三線治療皆屬新增關係，而未列入化療取代費用之計算。另在病人數推估部分，本報告認為建議者之推估大致合宜，僅略調整一線使用免疫治療之比例。建議者與本中心之未來五年 (113 至 117 年) 推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	258 人至 300 人	298 人至 323 人
本品年度藥費	2.62 億元至 3.04 億元	3.05 億元至 3.32 億元
其他醫療費用(注射費)	382 萬元至 440 萬元	520 萬元至 570 萬元

藥費財務影響	第一年 2.57 億元至 第五年 2.98 億元	第一年 3.05 億元至 第五年 3.32 億元
整體財務影響	第一年 2.60 億元至 第五年 3.03 億元	第一年 3.10 億元至 第五年 3.37 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 112 年 11 月藥品專家諮詢會議建議之初核價格及給付規定（先前接受過含鉑化學治療且接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑治療失敗後的病人），重新進行財務影響評估，預估未來五年本品年度藥費第一年 2.16 億元到第五年 2.35 億元，財務影響亦為第一年增加 2.16 億元到第五年增加 2.35 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Padcev	無合適參考品 ^g
主成分/含量	Enfortumab vedotin ; 20、30 mg/vial	-
劑型/包裝	凍晶注射劑/玻璃小瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L01FX13	-
主管機關許可適應症	適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人： <ul style="list-style-type: none"> • 先前接受過 PD-1 (programmed death receptor-1) 或 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療。 • 不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。 	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 1.25 mg/kg (≥100 kg 病人的最大劑量為 125 mg)，在 28 天週期的第 1、8 和 15 天靜脈輸注 30 分鐘。	-
療程	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。	-
每療程花費	擬訂中	-
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）		-

^g 綜合國際臨床治療指引建議與健保給付規定，若本品用於第二線不適合接受含鉑化療的病人，療效參考品可為 gemcitabine；若本品用第三線接受過免疫療法以及含鉑化療的病人，療效參考品可為 gemcitabine 以及 cisplatin。然而，根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 19 條提及「新藥經藥物擬訂會議審議認屬第 2A 類新藥者，核價參考品以最近五年收載之療效類似藥品為主要參考」，故本案藥品無合適核價參考品。

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：	-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國111年1月公告。建議給付enfortumab vedotin於成人、手術無法切除、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且曾接受過含鉑化療以及PD-1或PD-L1抑制劑者。 【條件】病人體能狀態良好、每2到3個月接受影像學檢查、廠商降價。 【理由】基於整體實證資料，委員會認為enfortumab vedotin符合病人的部分治療需求，如延緩疾病進展，並具可處理的副作用特性。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 2 月公告。建議給付 enfortumab vedotin 用於成人、手術無法切除、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且曾接受過含鉑化療以及 PD-1 或 PD-L1 抑制劑者。 【條件】 ECOG PS 分數不得大於 1。 【理由】PBAC 認為相較於 docetaxel 或 paclitaxel，enfortumab vedotin 在部分病人族群能顯著改善療效結果，且根據澳洲廠商的特別收益合約 (special revenue arrangement, SRA)，enfortumab vedotin 的 ICER 值介於 55,000 至 <75,000 澳幣 /QALY gained 之間，符合 PBAC 的要求。
NICE (英國)	根據民國 111 年 6 月公告的說明，因為英國廠商未提出給付申請案，所以 NICE 無法進行給付審議作業。廠商向 NICE 表示，當下的實證資料尚不足以顯現，NHS 收載本案藥品用於目標族群是一項符合成本效益的選擇，所以未提出申請。截至民國 112 年 6 月 15 日止，NICE 網頁未有進一步資訊公告。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

【備思復凍晶注射劑】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 113 年 01 月 30 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

泌尿道上皮細胞癌（urothelial carcinoma, UC）又稱移行上皮細胞癌（transitional cell carcinoma），可能發生部位包含位於下泌尿道的膀胱、尿道，以及位於上泌尿道之腎盂、輸尿管，幾近所有的泌尿道上皮細胞癌為膀胱癌（bladder cancer），僅約 5% 至 10% 為上泌尿道上皮細胞癌（upper tract urothelial carcinoma）[1]。根據我國 109 年癌症登記報告，腎盂及其他泌尿器官惡性腫瘤發生率及死亡率於男性排名為第 17 位、第 16 位；女性為第 14 位、第 13 位。膀胱惡性腫瘤發生率及死亡率於男性排名為第 11 位、第 11 位；女性為第 16 位、第 14 位。組織學型態而言，均以泌尿道上皮細胞癌為主，不論男女均占約 90 至 95%[2]。

泌尿道上皮細胞癌的危險因子有年齡較長、男性、基因變異、環境暴露（如抽菸、鴉片、職業暴露的化學製劑、中草藥的馬兜鈴酸等），臨床表徵或症狀包含血尿、疼痛、排尿困難、虛弱等[3, 4]。根據 Liao 等人 2023 年發表的本土研究，台灣上泌尿道上皮細胞癌於全世界居冠，可能因馬兜鈴酸暴露所致，且儘管泌尿道上皮細胞癌及膀胱癌的發生率逐年下降，上泌尿道上皮細胞癌的發生率卻逐年上升[5]。

膀胱癌可依腫瘤是否侵犯膀胱肌肉層，分為非肌肉侵犯性膀胱癌（non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC）及肌肉侵犯性膀胱癌（muscle-invasive bladder cancer, MIBC, T stage ≥ 2 ）。治療上，NMIBC經尿道膀胱鏡切除手術（transurethral resection of bladder tumor, TURBT）後，可視復發風險選擇定期監視、膀胱內灌注治療^a、手術切除等處置。MIBC若為 stage 3A以下則可搭配前導性化療及手術切除，術後可再搭配化療、放療或免疫療法；stage 3B以上則以系統性治療為主。局部晚期或轉移性上泌尿道上皮細胞癌的系統性治療選擇與膀胱癌一致[6]。

針對本案目標族群局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的病人，以下綜整美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）以及歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）的指引建議。

（一）NCCN[6]

參考2023年第三版膀胱癌治療指引，局部晚期或轉移性病人建議的治療流程如表一。針對先前接受過免疫療法且不適合cisplatin者，enfortumab vedotin的證據等級為2A；針對先前接受過免疫療法及化療者，enfortumab vedotin的證據等級為1。

^a 如卡介苗、gemcitabine 以及 mitomycin。

表一 局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌系統性治療建議^b

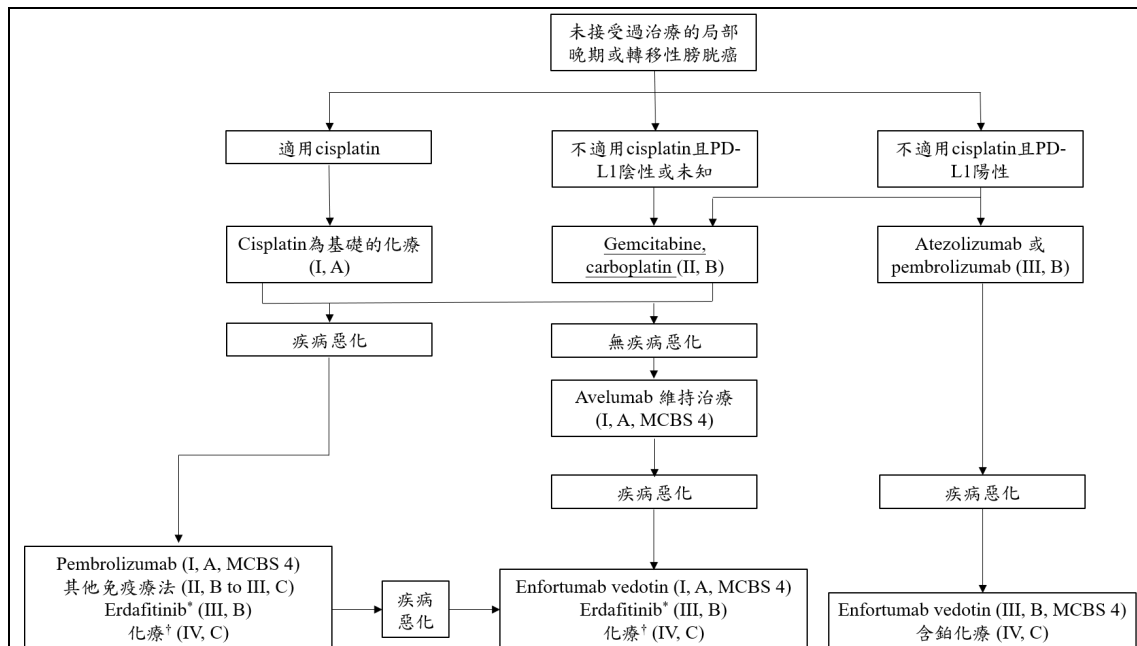
	第一線		含鉑或其他化療後第二線	免疫療法後第二線		第三線
偏好治療	適用 cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Cisplatin, gemcitabine</u>，後續 avelumab 維持療法 (Category 1) • DDMVAC* 搭配生長因子，後續 avelumab 維持療法 (Category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (Category 1) • Nivolumab • Avelumab • Erdafitinib[§] • Enfortumab vedotin 	適用 cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gemcitabine, cisplatin</u> • DDMVAC* 搭配生長因子 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab vedotin (Category 1) • Erdafitinib[§]
	不適用 cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Carboplatin, gemcitabine</u>，後續 avelumab 維持療法 (Category 1) • Pembrolizumab • <u>Pembrolizumab, enfortumab vedotin</u> 		不適用 cisplatin	<ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab vedotin • <u>Carboplatin, gemcitabine</u> 	
其他建議治療	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine • <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> • Atezolizumab[†] (Category 2B) 		<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 或 docetaxel • Gemcitabine • <u>Pembrolizumab, enfortumab vedotin</u> (Category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erdafitinib[§] • Paclitaxel 或 docetaxel • Gemcitabine 	<ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab govitecan • Gemcitabine • Paclitaxel 或 docetaxel 	

^b 指引將證據等級分為 category 1、2A、2B、3。Category 1 為基於高品質的證據，且專家一致同意；Category 2A 為基於低品質的證據，且專家一致同意；Category 2B 為基於低品質的證據，且專家基本同意，無明顯分歧；Category 3 為基於低品質的證據，且專家意見存在明顯分歧。

	第一線	含鉑或其他化療後第二線	免疫療法後第二線	第三線
				<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> • <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> • <u>Gemcitabine, cisplatin</u> • DDMVAC* 搭配生長因子
特定情況使用	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> • Atezolizumab[†] (Category 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> • <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> • <u>Gemcitabine, cisplatin</u> • DDMVAC* 搭配生長因子 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> • <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> 	
<p>註：未標示建議等級的均為category 2A。灰底字為本案藥品目標族群。</p> <p>*為dose-dense methotrexate、vinblastine、doxorubicin、cisplatin的療程縮寫。</p> <p>† 僅用於腫瘤有PD-L1表現的人。</p> <p>‡ 僅用於不適合任何含鉑化療，且不論PD-L1是否表現的人。</p> <p>§ 用於FGFR3或FGFR2基因變異。</p>				

(二) ESMO[7]

根據2022年的膀胱癌指引，局部晚期或轉移性病人的治療流程以下圖呈現。針對先前接受過免疫療法且不適合cisplatin者，enfortumab vedotin的證據及建議等級為 (III, B)；針對先前接受過免疫療法及含鉑化療者，enfortumab vedotin的證據等級為 (I, A)。與NCCN指引類似的是，enfortumab vedotin用於不適合cisplatin者，其建議及證據等級皆較接受過含鉑化療者低。



圖一 ESMO針對局部晚期或轉移性膀胱癌病人的建議處置

註：

- 證據等級I=證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析；證據等級II=證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析；證據等級III=證據來自前瞻性世代研究(prospective cohort study)。
- 建議等級A=強烈建議(strongly recommended)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益；建議等級B=一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限；建議等級C=選擇性建議(optional)，療效及臨床效益未能證實勝過其缺點(如：副作用或較高花費)可能帶來的風險。
- MCBS 為ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale的縮寫，對於無法治癒的適應症分為1至5分，越高分表示越應及早開始考量是否給付的問題。在標準治療的整體存活期小於12個月的情況下，4分意指死亡風險比小於0.65以及整體存活期延長超過3個月，或兩年存活比例增加超過10%。

*用於FGFR3或FGFR2基因變異。

†若與上次含鉑化療間隔超過一年，可選擇含鉑化療，若無，則可選擇paclitaxel、docetaxel或vinflunine。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 enfortumab vedotin 是一種抗體藥物複合體，主要作用於泌尿道上皮腫瘤細胞表面的 nectin-4。Enfortumab vedotin 與 nectin-4 結合進入細胞後，釋放出微管干擾因子 monomethyl auristatin E，導致細胞週期終止與細胞凋亡[8]。我國核准的上市許可適應症為「適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人：先前接受過 PD-1（programmed death receptor-1）或 PD-L1（programmed death-ligand 1）抑制劑和含鉑化學治療；或不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療」[9]。

本次建議者提案，建議將 enfortumab vedotin 給付於「1、用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人。2、用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑，且不適合接受含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」。

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 頁面[10]，本案藥品之 ATC 碼為 L01FX13，屬抗腫瘤製劑（L01, antineoplastic agents）中單株抗體及抗體藥物複合體（L01F, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates）的其他單株抗體及抗體藥物複合體（L01FX, other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates）。此一分類層級共有 23 種藥品，其中屬抗體藥物複合體者尚有 gemtuzumab ozogamicin、brentuximab vedotin、polatuzumab vedotin、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sacituzumab govitecan、loncastuximab tesirine、tisotumab vedotin。

在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[11]，以「泌尿道上皮」、「膀胱癌」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，除本案藥品外，查獲 gemcitabine、mitomycin、erdafitinib、nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumab。

根據健保署 2023 年 5 月底公告之藥品給付規定《第 9 節抗腫瘤藥物》[12]，目前已收載可用於先前經含鉑化學治療失敗後疾病惡化之晚期泌尿道上皮細胞癌或膀胱癌，做為第二線以後的治療藥品包括 pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab 及 gemcitabine。

綜合國際臨床治療指引建議與健保給付規定，與本案藥品 enfortumab vedotin 具相近治療地位藥品的基本資料整理如表二。若本品用於第二線不適合接受含鉑化療的病人，療效參考品可為 gemcitabine；若本品用第三線接受過免疫療法以及含鉑化療的病人，療效參考品可為 gemcitabine 以及 cisplatin。此外，參考 NCCN

與ESMO指引建議，儘管paclitaxel、docetaxel、carboplatin、erdafitinib尚未給付於泌尿道上皮癌，考量臨床上病人可能自費使用，可視為潛在療效參考品。

表二 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑 型	單位 含量	健保現行 給付條件
L01FX13 Enfortumab vedotin	適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人：先前接受過 PD-1 (programmed death receptor-1) 或 PD-L1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療；或不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。	注射劑	20、30 mg/vial	建議收載中
免疫療法				
L01FF02 Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> 治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。 治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。 	注射劑	100 mg/4 mL	已給付用於 UC 治療。詳見附錄一
L01FF05 Atezolizumab	<p>適用於治療下列之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人¹：</p> <ul style="list-style-type: none"> 接受含鉑化學治療後疾病惡化，或 不適合含 cisplatin 療法且腫瘤 PD-L1 表現$\geq 5\%$，或 不適合任何含鉑化學治療者，則不需考慮腫瘤 PD-L1 表現量 	注射劑	840 mg/14 mL 或 1200 mg/20 mL	已給付用於 UC 治療。詳見附錄一
L01FF01 Nivolumab	<ul style="list-style-type: none"> 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人*。 適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人 	注射劑	10 mg/mL	已給付用於 UC 治療。詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑 型	單位 含量	健保現行 給付條件
	的輔助治療。			
L01FF04 Avelumab	適用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌(Urothelial Carcinoma, UC)病人之維持療法。	注射劑	20 mg/ mL	未給付用於 UC 治療。
標靶藥物				
L01EX16 Erdafitinib	治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人，並且： - 帶有具感受性 FGFR3 或 FGFR2 基因變異，以及 - 先前曾於使用至少一種含鉑化學療法治療期間或治療後[包括接受前導性(neoadjuvant)或輔助性(adjuvant)含鉑化學療法治療的 12 個月內]出現惡化現象。	膜衣錠	3、4、5 mg/ tab	尚未獲得給付。
化學治療				
L01CD01 Paclitaxel	未有 UC 適應症。	注射劑	6 mg/ mL	未給付用於 UC 治療。
L01CD02 Docetaxel	未有 UC 適應症。	注射劑	10 、 20、40 mg/ mL	未給付用於 UC 治療。
L01BC05 Gemcitabine	膀胱癌。	注射劑	200 、 1000 mg/vial	用於晚期膀胱癌病患。
L01AA06 Ifosfamide	未有 UC 適應症。	注射劑	0.5 、 1 、 2 g/vial	未訂給付規定。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/ mL	未訂給付規定。
L01XA02 Carboplatin	未有 UC 適應症。	注射劑	10 mg/ mL	未給付用於 UC 治療。
L01BA01 Methotrexate	抗惡性腫瘍。	注射劑	25、 100 mg/mL	未訂給付規定。

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑 型	單位 含量	健保現行 給付條件
L01CA01 Vinblastine	未有 UC 適應症。	注 射 劑	1 mg/ mL	未訂給付 規定。
L01DB01 Doxorubicin	未有 UC 適應症。	注 射 劑	10 mg/vial	未給付用 於 UC 治 療。
L01DC03 Mitomycin	膀胱癌(灌注使用)。	注 射 劑	10 mg/vial	未訂給付 規定。
<p>†說明：此適應症療效乃依據腫瘤反應率加速核准，將來仍須有確認性試驗結果以確認療效。</p> <p>*本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。</p>				

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月及 11 月公告。
NICE (英國)	截至 2023 年 6 月 15 日尚未公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2022 年 6 月公告。
	Cochrane library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 6 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [13]

經查詢加拿大衛生主管機關 Health Canada，enfortumab vedotin 於加拿大取

得的上市許可適應症為，用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人，且先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療，並未核准用於不適合接受含 cisplatin 化學治療的病人[14]。

1. 給付建議與理由

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）建議給付 enfortumab vedotin，用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人，且先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療者，與上市許可適應症範圍相同，惟須符合後表條件：

給付條件	理由
初始治療	
用於成人（年齡大於 18）、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、曾接受過以下兩種治療：	EV-301 試驗的結果顯示 enfortumab vedotin 能顯著改善病人的整體存活期、無惡化存活期以及客觀反應率。
<ul style="list-style-type: none"> PD-1 或 PD-L1 抑制劑 含鉑化療 	
病人體能狀態良好。	CADTH 進行的文獻回顧確認，目前沒有證據顯示 enfortumab vedotin 用於 ECOG PS ^o 分數大於 1 病人的益處。但是，根據臨床專家意見，經過篩選，部分 ECOG PS 分數為 2 的病人可由醫師審慎評估後使用。
以下兩種病人不應使用：	
<ul style="list-style-type: none"> 第二級以上的感覺或運動神經病變，或是仍有與先前治療相關的毒性發生。 有活動性中樞神經系統轉移病灶、無法控制的糖尿病、角膜炎或角膜潰瘍 	這個部分的限制條件源自 EV-301 試驗的病人排除條件。CADTH 進行的文獻回顧確認，並未有其他證據顯示 enfortumab vedotin 用於這群病人的療效。
接續使用	
病人應於每個治療週期（cycle）開始前由醫師評估，且每 2 到 3 個月接受影像學檢查。	EV-301 試驗病人首次給藥後，每 56 天（大概每 2 個月）安排影像學檢查直到疾病惡化。臨床專家表示，實務上病

^o 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status，美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數的縮寫

給付條件	理由
	人會每個月(即每個治療週期)評估藥物毒性及病況惡化情形,每2到3個月接受影像學檢查。
停止治療	
疾病惡化或出現無法耐受的藥物毒性時,應停止治療。	EV-301 試驗中, enfortumab vedotin 於疾病惡化或出現無法耐受的藥物毒性時即停止使用。沒有額外證據支持疾病惡化的病人繼續治療。
處方使用	
Enfortumab vedotin 應於有治療晚期泌尿道上皮癌經驗、有給予可能外滲(extravasation)的藥物經驗、有藥局能監測藥物交互作用的醫院開立。	<ul style="list-style-type: none"> • 確保 enfortumab vedotin 用於合適的病人,並能妥善處理副作用。 • 根據已知的給藥相關併發症,應於有藥物外滲處理經驗的中心給予 enfortumab vedotin 。
Enfortumab vedotin 不應併用其他藥物。	EV-301 試驗中, enfortumab vedotin 為單獨使用。CADTH 進行的文獻回顧確認,目前沒有證據顯示 enfortumab vedotin 併用其他治療藥品的安全性與潛在效益。
價格	
降低價格。	<ul style="list-style-type: none"> • 相較於 taxanes 類藥品, enfortumab vedotin 的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)為\$506,439 加幣。 • 需降價 93%,使相較於 taxanes 類藥品的 ICER 達到\$50,000。
採用的可行性	
需考量 enfortumab vedotin 採用的可行性。	根據加拿大廠商的建議價,第三年的財務衝擊達\$4000 萬加幣,給付三年的總財務衝擊將達\$9900 萬加幣。此外,由於加拿大廠商與 CADTH 預估的財務衝擊不一致,亦須留意財務衝擊的不確定性。

委員會同意給付的依據,係一項第三期開放式隨機對照試驗(EV-301),比較 enfortumab vedotin 與化療用於接受過含鉑化療及 PD-1 或 PD-L1 抑制劑的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人的表現差異。結果顯示 enfortumab vedotin 能

統計上顯著延長病人的整體存活期(overall survival, OS)(HR^d=0.70, 95%CI^e 0.56 to 0.89; P=0.0014) 以及無惡化存活期 (progression free survival, PFS) (HR=0.62, 95%CI 0.51 to 0.75; P<0.00001), 並統計上顯著改善客觀反應率 (objective response rate, ORR) (40.6% vs. 17.9%, p<0.001)。

蒐集到的病人意見, 表達了他們對於新的治療藥品可以延長存活時間、延長疾病緩解時間、藥物嚴重副作用減少以及改善生活品質的需求。pERC 委員會認同這些病人的需求有高度未被滿足的缺口(considerable unmet need)。儘管 EV-301 的試驗結果提示, enfortumab vedotin 與化療相比, 在健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 此一指標的表現沒有差異。pERC 委員會認為 HRQoL 評估問卷完成率低, 結果並不成熟, 因此, 根據目前可以獲得的資料, 無法做出 enfortumab vedotin 對 HRQoL 此一指標影響的結論。

基於評估審議的整體證據, pERC 委員會總結認為 enfortumab vedotin 對於目標族群是一項有效的治療藥品, 並符合病人提出的治療需求, 如延緩疾病進展, 並具可處理的副作用特性; 在藥物安全性部分, 委員會認為 enfortumab vedotin 有顯著但可處理的藥物毒性 (toxicity profile)。

2. 討論要點

- (1) 根據 EV-301 試驗, enfortumab vedotin 相較於化療能統計上顯著延長病人的 OS (HR=0.70, 95%CI 0.56 to 0.89)。儘管統計顯著, pERC 委員會認為 enfortumab vedotin 的療效中等, 主要是考量到試驗早期停止, 僅擷取 68.6% 的數據, 可能高估 enfortumab vedotin 的 OS 效益。然而, pERC 亦了解到目前經含鉑化療以及免疫療法後惡化的病人並無其他能延長存活期的治療選擇, 故委員會認為 OS 以及 PFS 的結果具臨床意義。
- (2) pERC 委員會審慎解讀 EV-301 試驗的藥物安全性分析結果後瞭解到, enfortumab vedotin 有較高的嚴重不良事件比例, 其中 enfortumab vedotin 組病人的皮膚不良反應、周邊神經病變以及眼部疾病比例高於化療組病人。pERC 委員會基於接受 enfortumab vedotin 治療的病人出現眼部疾病, 也考量是否應將常規眼科檢查列入潛在的給付條件之中。當然, 委員會也知道這些眼部疾病使用常規藥物治療即可。
- (3) 病人團體表示期待新治療能有較低的治療相關感染發生。pERC 委員會認為 EV-301 試驗中病人的感染發生率低, 因此同意 enfortumab vedotin 的副作用是可處理的。
- (4) EV-301 試驗對照組為化療, 包含 paclitaxel、docetaxel 以及 vinflunine 等藥品。其中, vinflunine 並非加拿大臨床可用的治療選項, 因此試驗中化療組

^d HR 為 hazard ratio, 風險比的縮寫。

^e CI 為 confidence interval, 信賴區間的縮寫。

的結果應剔除使用 vinflunine 的病人數據。儘管化療組病人使用 vinflunine 的比例為 25.8% (75 人)，pERC 委員會認為並不影響解讀試驗結論。

- (5) EV-301 試驗中兩組病人在整個試驗期間自評的 HRQoL 結果沒有差異。由於數據尚不成熟、自評問卷完成率低等侷限性，enfortumab vedotin 對病人 HRQoL 的影響，委員會無法提出確切的評論。

3. 臨床證據

證據主要來自 EV-301 試驗，CADTH 對試驗的評議如下：

- (1) 整體而言，enfortumab vedotin 組與化療組病人的基本特性相似，代表著這項試驗的隨機分派有達到其目的。
- (2) 開放性的試驗設計是合宜的，但是，有可能在回報試驗結果時產生偏差的風險，特別是那些需要主觀測量和解讀指標，如次要指標 PFS、ORR、不良事件以及 HRQoL。另外，病人疾病惡化情形是由研究者評估而非獨立評審委員會 (independent review committee) 評估。
- (3) Enfortumab vedotin 組與化療組的停藥比例分別為 81.4%與 92.8%；因疾病惡化停藥的比例為 58.8%與 58.6%。這樣的結果顯示，由於開放性試驗設計，化療組有較高的比例因病人或醫師決定而停藥。
- (4) 本試驗因 OS 結果顯著偏好 enfortumab vedotin 組而早期停止，可能高估 enfortumab vedotin 的療效。
- (5) 臨床專家認為，EV-301 試驗納入的病人較為健康，難以反映臨床真實情況。此外，EV-301 試驗化療組的藥物選項含 vinflunine，並未實際使用於加拿大臨床情境，臨床專家認為試驗分析結果是否排除接受 vinflunine 治療者的數據，並不會影響療效分析結果，然而可能影響安全性分析結果。

4. 病友觀點

病友意見由加拿大膀胱癌協會 (Bladder Cancer Canada) 提供。協會以線上問卷及電話訪談的方式蒐集 38 位病人與 6 位照顧者的意見，其中有 2 位接受過 enfortumab vedotin 治療。

病友及照顧者表示，膀胱癌的症狀包括疲勞、缺乏睡眠、肌耐力喪失、血尿、腹部與骨頭疼痛、行動受限以及排尿困難，當中影響生活最劇的有尿失禁、造口與導管照護、泌尿道感染。此外，部分省份未給付造口與導管的相關費用，造成財務上的負擔。

病友表示，現行治療的副作用包括疲勞、便秘、血球低下、食慾降低、神經病變、噁心嘔吐、失眠、腹瀉以及口腔潰瘍。2 位接受過 enfortumab vedotin 治療的病人表示，與他們曾接受的治療相比，enfortumab vedotin 的副作用為短暫且可

處理的；此外，當問及 enfortumab vedotin 的主要價值時，他們回覆「生活又回來了(life back again)」，他們又可以參與他們享受的活動；同時，他們也強調了政府給付的重要性。

病友對新治療的期待包括減緩疾病惡化、疼痛、疲勞、性功能障礙，改善身體能量層級與強度(energy levels and strength)、身心健康、尿失禁，並減少感染以及避免手術。整體而言，受訪者期待新治療能有較少的副作用，並能使疾病緩解或治癒。

5. 臨床專家觀點

臨床專家表示，在經含鉑化療及 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療後惡化的病人，目前無有效的治療選擇，且未滿足治療需求。這群病人僅能選用 paclitaxel 或 docetaxel，並獲得中等程度的療效，enfortumab vedotin 能提供新的治療選擇。專家亦表示，部分 enfortumab vedotin 造成的不良事件可能須由眼科醫師或皮膚科醫師評估。

委員會收到 2 個相關學會的意見。儘管目前沒有太多 enfortumab vedotin 的使用經驗，臨床醫師仍認為此藥能為膀胱癌的治療帶來重大影響，同時滿足醫療需求以及提供新治療選擇。Enfortumab vedotin 能統計上顯著延長 OS，並維持生活品質，進而改善膀胱癌病人的預後。

(二) PBAC (澳洲) [15, 16]

經查詢澳洲衛生主管機關 Therapeutic Goods Administration，enfortumab vedotin 於澳洲取得的上市許可適應症為，適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人，且先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療，並未核准用於不適合接受含 cisplatin 化學治療的病人[17]。

1. 給付建議與理由

2022 年 3 月第一次給付審議會議時，PBAC 不建議給付 enfortumab vedotin 於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人，且先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療的病人。2022 年 11 月第二次會議時，針對同樣的病人族群，PBAC 推遲做出給付決議。2023 年 2 月的第二次會議補充資料中，PBAC 最終建議給付 enfortumab vedotin 於同樣的病人族群，相關條件如下：

- (1) 病人需經 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療，且於治療期間或治療後發生疾病惡化，或，病人在含鉑化學治療期間或治療後發生疾病惡化，且因不

耐受 PD-1 或 PD-L1 抑制劑而無法繼續治療。

- (2) 初始接受 enfortumab vedotin 時，ECOG PS 分數不得大於 1。
- (3) 該治療是唯一 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 補貼的全身性抗癌治療。
- (4) 病人需第一次接受 enfortumab vedotin 治療，或，若病人已使用過 enfortumab vedotin，欲繼續治療，則需符合上述條件且未發生疾病惡化。

第一次審議時，PBAC 認為 EV-301 試驗的結果顯示，enfortumab vedotin 可以提供病人中等程度的 OS 效益，並認為儘管可能出現顯著不良事件，enfortumab vedotin 的安全性整體而言屬可接受範圍。然而，依澳洲廠商的建議價，ICER 值過高並具有不確定性。

後來，澳洲廠商再次提交申請。第二次審議時，PBAC 推遲做出給付決議的原因是，委員會關切澳洲廠商提出的特別收益合約 (special revenue arrangement, SRA)，將無法使 enfortumab vedotin 具成本效益，並再次重申 ICER 值目標 \$50000 至 \$75000/QALY gained 是合宜的。委員會認為，廠商需要再度降價以達到上述閾值^f。

在 2023 年 2 月的第二次會議補充資料中，廠商再次調降價格並限制使用的療程數，調整後的 ICER 值介於 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間，因此 PBAC 建議納入給付。

2. 比較品

澳洲廠商以單用 docetaxel 或 paclitaxel 做為比較品，PBAC 認為合適。

3. 證據考量

證據主要來自 EV-301 試驗，PBAC 報告中將試驗結果整理如表三及表四所示。

表三 EV-301 的 OS 與 PFS 結果

	資料截斷日期：2021/07/31		資料截斷日期：2020/07/15	
	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)
OS 結果				
死亡(%)	68.8	77.2	44.5	54.4

^f 委員會表示，如果廠商希望以 SRA 做為降低 ICER 值的方法，則需要解決因接受 enfortumab vedotin 治療時間長短不同，導致 ICER 值估算不確定性的問題。

	資料截斷日期：2021/07/31		資料截斷日期：2020/07/15	
	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)
整體存活比例(95% CI)				
第 6 個月	77.9 (72.7 to 82.3)	69.5 (63.9 to 74.4)	77.9 (72.7 to 82.3)	69.5 (63.9 to 74.4)
第 12 個月	53.0 (47.1 to 58.6)	38.7 (33.1 to 44.3)	51.5 (44.6 to 58.0)	39.2 (32.6 to 45.6)
第 24 個月	29.3 (23.9 to 34.9)	19.8 (15.3 to 24.8)	未報告	未報告
整體存活期中位數 (月)(95% CI)	12.9 (11.0 to 14.9)	8.9 (8.3 to 10.3)	12.9 (10.6 to 15.2)	9.0 (8.1 to 10.7)
風險比 (95% CI)	0.70 (0.58 to 0.85)		0.70 (0.56 to 0.89)	
校正後* 整體存活期中位數 (月)(95% CI)	12.9 (11.0 to 14.9)	8.9 (8.1 to 10.2)	12.9 (10.6 to 15.2)	8.9 (8.1 to 無法估計)
校正後* 風險比 (95% CI)	0.62 (0.49 to 0.85)		0.71 (0.52 to 0.85)	
PFS 結果				
惡化或死亡(%)	76.7	80.8	66.8	75.2
無惡化存活比例(95% CI)				
第 6 個月	44.7 (38.7 to 50.4)	29.2 (23.9 to 34.7)	44.0 (38.0 to 49.8)	28.2 (22.9 to 33.8)
第 12 個月	24.8 (19.8 to 30.2)	9.8 (6.4 to 13.9)	21.7 (26.3 to 27.7)	8.3 (4.6 to 36.4)
第 24 個月	13.0 (8.9 to 17.8)	5.8 (3.3 to 9.5)	未報告	未報告
無惡化存活期中位數 (月)(95% CI)	5.6 (5.3 to 6.3)	3.7 (3.5 to 3.9)	5.6 (5.3 to 5.8)	3.7 (3.5 to 3.9)
風險比 (95% CI)	0.63 (0.53 to 0.76)		0.62(0.51 to 0.75)	
*在 2020/07/15，有 4 位化療組的病人接受 enfortumab vedotin 接續治療；2021/07/31，有 18 位化療組的病人接受 enfortumab vedotin 接續治療。澳洲廠商以 rank preserving structural failure time 方法校正化療組中接續治療的影響。				

表四 EV-301 的安全性結果（資料截斷日期：2020/07/15）

(%)	Enfortumab vedotin (n=296)	化療 (n=291)
任何不良事件	98.0	99.0
嚴重不良事件	46.6	44.0
三級以上不良事件	70.9	66.3
因不良事件停止治療	17.2	17.5
因不良事件降低劑量	34.1	27.8
因不良事件中斷用藥	60.8	29.2
因不良事件導致死亡	7.1	5.5

關於 EV-301，PBAC 提出以幾點評議內容。

- (1) Enfortumab vedotin 相較於化療能延長整體存活期約 4 個月，經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為療效中等。此外，在次委員會會議前的廠商回應（Pre-Sub-Committee Response, PSCR）中提供了 2021/07/31 的整體存活期結果，降低了期中分析的不確定性。整體而言，PBAC 認為澳洲廠商宣稱 enfortumab vedotin 療效優於化療是合理的。
- (2) 澳洲廠商比較了 EV-301 與 EV-201 cohort 1 的存活曲線，並說明兩試驗中 enfortumab vedotin 組存活曲線相似，再次驗證了 enfortumab vedotin 存活益處。
- (3) 探索性次族群分析顯示 enfortumab vedotin 分別與 docetaxel、paclitaxel 以及 vinflunine 相比後的結果一致。其中 enfortumab vedotin 相較於 taxanes，整體存活期的風險比為 0.65（95%CI 0.53 to 0.81）。
- (4) HRQoL 結果偏好 enfortumab vedotin，但未達顯著差異。PSCR 聲稱由於化療組的問卷完成率較低，完成問卷的人可能是健康狀態較好的病人，使結果不利於 enfortumab vedotin。
- (5) 澳洲廠商宣稱 enfortumab vedotin 安全性不劣於化療，並於 PSCR 提及因不良事件降低劑量的比例較高是由於治療時間較長以及給藥較頻繁所致，因不良事件中斷用藥的比例較高是由於兩組計畫書不同所致。ESC 及 PBAC 認為兩組不良事件特性不同，難以宣稱其不劣性，但認為 enfortumab vedotin 有可接受的安全性特性。

4. 消費者意見

PBAC 收到了個別病友意見與 3 個學會意見。病友表達了缺乏治療選擇的現況，另有一位病友分享了使用 enfortumab vedotin 治療後達完全緩解、副作用多可耐受以及若非參與臨床試驗否則將無法負荷藥費。3 個學會均闡述了 enfortumab vedotin 治療的益處，包括延長存活率等，當中澳大利亞腫瘤內科學會

(Medical Oncology Group of Australia) 強烈建議將 enfortumab vedotin 優先納入給付，理由是 ESMO 指引中 enfortumab vedotin 的 ESMO-MCBS 為 4，表示相較於化療有實質上的進步。

(三) NICE (英國) [18]

截至 2023 年 6 月 15 日止，因英國廠商未提交證據，故 NICE 無法做決策，亦無公布報告預計發布日期。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

於 2022 年 6 月公告，由於廠商未提交給付申請資料，所以，SMC 無法建議 enfortumab vedotin 用於蘇格蘭地區。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌、先前接受過免疫檢查點抑制劑、先前接受過或不適合接受含鉑化學治療的病人
Intervention	enfortumab vedotin
Comparator	未設限
Outcome	整體存活期、無惡化存活期、腫瘤客觀反應率、安全性相關指標、健康相關生活品質
Study design	Clinical trial、systemic review、meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，

於 2023 年 6 月 26 日止，以 urothelial carcinoma、bladder cancer、enfortumab vedotin 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 Pubmed 獲得 14 筆資料，經標題與摘要篩選後得 6 篇文獻。於 Embase 獲得 108 筆資料，經標題與摘要篩選後得 11 篇文獻。於 Cochrane 獲得 56 筆資料，經標題與摘要篩選後得 8 篇文獻。經排除重複文獻後，得 5 篇 EV-301 試驗相關文獻、5 篇 EV-201 試驗相關文獻與 1 篇統合分析[20]。

針對接受過含鉑化療者，證據主要來自 EV-301 的期中分析結果[21]、長期追蹤結果[22]、日本次族群分析結果[23]、難治次族群分析結果[24]、健康相關生活品質結果[25]以及 EV-201 的 cohort 1 療效結果[26]、cohort 1 長期追蹤結果[27]、cohort 1 健康相關生活品質結果[28]。當中除了 EV-301 的期中分析結果、日本次族群分析結果以及 EV-201 的 cohort 1 療效結果、cohort 1 健康相關生活品質結果以正式文獻發表外，其餘皆以研討會論文形式發表。

針對不適合接受含鉑化學者，證據主要來自 EV-201 的 cohort 2 療效結果[29]、cohort 2 長期追蹤結果[30]。當中 EV-201 的 cohort 2 療效結果以正式文獻發表，長期追蹤結果以研討會論文形式發表。

經本報告查詢 ClinicalTrials.gov 網站[41, 42]，EV-301 預計於 2024 年 2 月 29 日完成試驗，EV-201 預計於 2025 年 5 月 31 日完成試驗，可以期待兩試驗後續有正式的長期追蹤結果發表。

A. EV-301 試驗

a. 研究設計

EV-301 為多國多中心、開放性、第三期隨機對照試驗，旨在比較局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且先前接受過治療的成人病人中，enfortumab vedotin 與化療的有效性及安全性。試驗納入條件為 18 歲以上、影像學證實為轉移性或手術無法切除的局部晚期泌尿道上皮癌、ECOG PS 0 到 1、接受 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療時疾病惡化、先前接受過含鉑化療^g；排除條件為局部晚期或轉移後接受超過一種化療療程、第二級以上感覺或運動神經病變、先期治療曾發生嚴重毒性、活動性中樞神經系統轉移病灶、無法控制的糖尿病^h、活動性角膜炎、角膜潰瘍。

^g 對於含鉑化療作為術前或術後輔助治療的病人，需於治療結束後 12 個月內發生疾病惡化。

^h 定義為 HbA1c ≥ 8% 或是 HbA1c 介於 7-8% 但伴隨糖尿病症狀（多尿、多喝）。

病人以 1:1 隨機分派至 enfortumab vedotin 組或化療組，分派依據 ECOG PS (0 或 1)、地區別 (西歐、美國或其他地區) 以及是否有肝臟轉移進行分層。Enfortumab vedotin 組的給藥方式為 1.25 mg/kg，在 28 天週期的第 1、8 和 15 天給予。化療組有 3 種藥物選擇ⁱ，分別為 paclitaxel 175 mg/m²、docetaxel 75 mg/m² 以及 vinflunine 320 mg/m²，均在 21 天週期的第 1 天給予。

主要療效指標為整體存活期 (overall survival, OS)，關鍵次要療效指標 (key secondary efficacy end points) 為無惡化存活期 (progression survival, PFS) 以及整體反應率 (overall response rate, ORR)^j，其他次要療效指標包含安全性以及健康相關生活品質評估。試驗期間病人每 8 週接受影像學檢查，直至疾病惡化、死亡或是試驗中止。

整體存活期以及無惡化存活期以 Kaplan-Meier 方法呈現，以分層 log-rank test 檢定兩組差異，並以分層 Cox proportional hazard models 計算風險比 (hazard ratio, HR) 以及 95% 信賴區間 (95% confidence interval, 95%CI)。腫瘤整體反應率以及疾病控制率 (disease control rate)^k 以分層 Cochrane-Mantel-Haenszel test 檢定兩組差異。分層分析皆以 ECOG PS、地區別以及是否有肝臟轉移進行分層。試驗以階層守門方法 (hierarchical gatekeeping procedure)^l 校正多重檢定，將單尾型一錯誤率控制在 0.025。

b. 病人基本特性

608 位病人納入試驗，基本特性分布如下表五所示，整體而言，兩組病人基本特性分布平均。期中分析時 (資料截斷日期：2020/07/15)，enfortumab vedotin 組的治療時間中位數為 5.0 個月；化療組的治療時間中位數為 3.5 個月。

表五 EV-301 試驗族群基本特性

人數(%)	Enfortumab vedotin N=301	化療 N=307
年齡中位數(範圍)(年)	68.0 (34.0 to 85.0)	68.0 (30.0 to 88.0)
≥75 歲	52 (17.3)	68 (22.1)
男性	238 (79.1)	232 (75.6)
地理地區		

ⁱ 由研究者在隨機分派前選擇完畢。

^j 由研究者 (investigator) 以 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 評估。包含完全反應 (complete response) 以及部分反應 (partial response)。

^k 包含完全反應、部分反應以及穩定疾病 (stable disease)。

^l 於期中分析時，以 O'Brien-Fleming alpha spending 方法決定 OS 的 alpha 值 (0.00679)，達統計顯著後才能依序檢定 PFS 以及 ORR。

人數(%)	Enfortumab vedotin N=301	化療 N=307
西歐	126 (41.9)	129 (42.0)
美國	43 (14.3)	44 (14.3)
其他	132 (43.9)	134 (43.6)
抽菸情形		
曾經抽過	167 (55.5)	165 (53.4)
現在會抽	29 (9.6)	31 (10.1)
從未抽過	91 (30.2)	102 (33.2)
未知或未報告	14 (4.7)	10 (3.3)
糖尿病史或高血糖	56 (18.6)	58 (18.9)
ECOG PS		
0	120 (39.9)	124 (40.4)
1	181 (60.1)	183 (59.6)
Bellmunt 危險分數 [†]		
0-1	201 (66.8)	208 (67.8)
≥2	90 (29.9)	96 (31.3)
未報告	10 (3.3)	3 (1.0)
原發腫瘤部位		
上泌尿道	98 (32.6)	107 (34.9)
膀胱或其他	203 (67.4)	200 (65.1)
初診斷時組織型態		
移行上皮細胞癌	229 (76.1)	230 (75.4)
混合型	45 (15.0)	42 (13.8)
其他 [‡]	27 (9.0)	33 (10.8)
轉移部位		
僅淋巴結	34 (11.3)	28 (9.2)
內臟轉移	234 (77.7)	250 (81.7)
肝臟	93 (30.9)	95 (30.9)
先前系統性治療		
1-2	262 (87.0)	270 (87.9)
≥3	39 (13.0)	37 (12.1)
接受免疫療法時達最佳 整體反應(best response) [§]		
有反應	61 (20.3)	50 (16.3)
無反應	207 (68.8)	215 (70.0)
診斷為轉移性或局部晚期 疾病至試驗時間(範	14.8 (0.2 to 114.1)	13.2 (0.3 to 118.4)

人數(%)	Enfortumab vedotin N=301	化療 N=307
圍)(月)		
[†] 根據是否有血紅素<10 g/dL、ECOG PS>0 以及肝臟轉移來評分，範圍 0 至 3。 [‡] 包括腺癌（adenocarcinoma）、鱗狀細胞癌（squamous-cell carcinoma）以及假肉瘤性分化（pseudosarcomatous differentiation）。 [§] best response 定義為完全反應或部分反應。		

c. 療效結果

I. EV-301 整體試驗族群結果

期中分析時（資料截斷日期：2020/07/15 止），enfortumab vedotin 組的治療時間中位數為 5.0 個月；化療組的治療時間中位數為 3.5 個月，兩組的追蹤時間中位數為 11.1 個月。另有長期追蹤結果（資料截斷日期：2021/07/15 止），追蹤時間中位數達 23.8 個月，兩次分析結果以下表六呈現。期中分析時的腫瘤反應結果以表七呈現。

整體而言，本報告認為受限於開放性試驗，且腫瘤惡化情形是由研究者評估而非獨立盲性委員會，無惡化存活期及腫瘤反應結果可能偏好 enfortumab vedotin 組，但整體存活期為客觀結果，應不至於有所影響。此外，參考 PBAC 報告及 EMA（European Medicines Agency）的審查報告[43]，有部份化療組病人於期中分析後轉而接受 enfortumab vedotin 治療(cross-over)^m，可能使長期追蹤結果不利於 enfortumab vedotin 組，但實際上結果仍與期中分析一致，提升了整體存活期結果的穩健度。

表六 EV-301 期中分析及長期追蹤結果

	長期追蹤結果 資料截斷日期：2021/07/31		期中分析 資料截斷日期：2020/07/15	
	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)
整體存活期				
整體存活期中位數	12.9	8.9	12.9	9.0

^m 參考 EMA 報告，由於期中分析結果（資料截斷日期：2020/07/15）顯示 enfortumab vedotin 能顯著改善整體存活期，故於 2020/09/14 的試驗計畫書變更中，化療組的病人可經評估後，轉而接收 enfortumab vedotin 治療。另參考 PBAC 報告，2021/07/31，有 18 位化療組的病人接受 enfortumab vedotin 接續治療。

	長期追蹤結果 資料截斷日期：2021/07/31		期中分析 資料截斷日期：2020/07/15	
	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)
(月)(95% CI)	(未報告)	(未報告)	(10.6 to 15.2)	(8.1 to 10.7)
風險比 (95% CI)	0.70 (0.58 to 0.85)		0.70 (0.56 to 0.89)	
P 值	P=0.00015		P=0.001	
無惡化存活期				
無惡化存活期中位數 (月)(95% CI)	5.6 (未報告)	3.7 (未報告)	5.6 (5.3 to 5.8)	3.7 (3.5 to 3.9)
風險比 (95% CI)	0.63 (0.53 to 0.76)		0.62 (0.51 to 0.75)	
P 值	P<0.00001		P<0.001	

表七 EV-301 期中分析時的腫瘤反應結果

	Enfortumab vedotin (n=288)	化療 (n=296)
整體反應率*		
病人數 (%)	117 (40.6)	53 (17.9)
95% CI (%)	34.9 to 46.5	13.7 to 22.8
P 值	<0.001	
疾病控制率†		
病人數 (%)	207 (71.9)	158 (53.4)
95% CI (%)	66.3 to 77.0	47.5 to 59.2
P 值	<0.001	
至腫瘤反應時間(月)		
中位數	1.9	1.9
範圍	1.1 to 5.7	1.2 to 8.6
反應持續時間(月)‡		
中位數	7.4	8.1
95% CI	5.6 to 9.5	5.7 to 9.6
最佳整體反應 (%)		
完全反應	4.9	2.7
部分反應	35.8	15.2
穩定疾病	31.3	35.5
疾病進展	15.3	28.0
無法評估	12.8	18.6
* 包含完全反應以及部分反應。		

† 包含完全反應、部分反應以及穩定疾病。

‡ 包含所有完全反應以及部分反應的病人。

II. 次族群結果

試驗亦於期中分析時，針對整體存活期進行次群分析，結果如表八呈現ⁿ。整體而言，各次族群結果與主要結果一致，惟本報告認為女性的風險比較高 (HR 1.17, 95%CI 0.72 to 1.89)，可能由於未知干擾因子或人數較少所致。

表八 整體存活期次族群分析結果

次族群	風險比 (95% CI)
年齡	
<65 歲	0.68 (0.47 to 0.99)
≥65 歲	0.75 (0.56 to 1.00)
<75 歲	0.69 (0.53 to 0.89)
≥75 歲	0.91 (0.55 to 1.51)
性別	
男性	0.61 (0.47 to 0.79)
女性	1.17 (0.72 to 1.89)
地理地區	
西歐	0.76 (0.53 to 1.07)
美國	0.88 (0.51 to 1.54)
其他	0.64 (0.45 to 0.92)
ECOG PS	
0	0.81 (0.53 to 1.24)
1	0.67 (0.51 to 0.84)

ⁿ 另有研討會論文將年齡 ≥65 歲、有肝臟轉移、原發腫瘤部位於上泌尿道以及接受免疫療法時無反應的次族群稱為難治次族群，並呈現額外療效資訊，簡要整理以下表呈現。

	整體存活期中位數 (月)		無惡化存活期中位數 (月)		整體反應率(%)	
	Enfortumab vedotin	化療	Enfortumab vedotin	化療	Enfortumab vedotin	化療
年齡 ≥65 歲	14.3	9.5	5.7	3.8	40.8	19.9
有肝臟轉移	9.6	6.0	4.1	2.6	35.5	10.8
原發腫瘤部位 於上泌尿道	12.6	10.9	5.6	3.8	43.9	19.0
接受免疫療法 時無反應	11.6	9.2	5.4	3.7	39.7	17.4

次族群	風險比 (95% CI)
肝臟轉移	
有	0.66 (0.46 to 0.96)
無	0.73 (0.55 to 0.98)
原本預計接受的化療藥物	
Paclitaxel	0.71 (0.49 to 1.01)
Docetaxel	0.71 (0.48 to 1.04)
Vinflunine	0.77 (0.48 to 1.24)
原發腫瘤部位	
上泌尿道	0.85 (0.57 to 1.27)
膀胱或其他	0.67 (0.51 to 0.88)
先前系統性治療療程數	
1 至 2	0.69 (0.54 to 0.88)
≥ 3	0.88 (0.47 to 1.64)
接受免疫療法時達最佳整體反應(best response)	
有反應	0.63 (0.34 to 1.17)
無反應	0.76 (0.58 to 0.99)

III. 日本次族群結果

共 86 位日本病人參與 EV-301 試驗，其基本特性整理如附錄三，整體而言，基本特性與整體試驗族群相似。

期中分析時，enfortumab vedotin 組的治療時間中位數為 5.6 個月；化療組的治療時間中位數為 4.0 個月，兩組的追蹤時間中位數為 10.7 個月，分析結果如表九呈現，整體而言與試驗主要結果一致。

表九 日本次族群結果

	Enfortumab vedotin (n=36)	化療 (n=50)
整體存活期		
整體存活期中位數 (月)(95% CI)	15.2 (11.6 to 無法估計)	10.6 (7.8 to 11.8)
風險比 (95% CI)	0.44 (0.21 to 0.91)	
無惡化存活期		
無惡化存活期中位數 (月)(95% CI)	6.5 (5.4 to 12.9)	5.4 (3.5 to 5.8)
風險比 (95% CI)	0.46 (0.26 to 0.84)	

	Enfortumab vedotin (n=36)	化療 (n=50)
腫瘤反應		
整體反應率*		
病人數 (%)	11 (34.4)	10 (21.3)
95% CI (%)	18.6 to 53.2	10.7 to 35.7
疾病控制率†		
病人數 (%)	27 (84.4)	30 (63.8)
95% CI (%)	67.2 to 94.7	48.5 to 77.3
反應持續時間(月)‡		
中位數	5.6	5.6
95% CI	3.7 to 9.5	2.5 to 無法估計
最佳整體反應 (%)		
完全反應	6.3	0
部分反應	28.1	21.3
穩定疾病	50.0	42.6
疾病進展	12.5	21.3
無法評估	3.1	14.9
* 包含完全反應以及部分反應。		
† 包含完全反應、部分反應以及穩定疾病。		
‡ 包含所有完全反應以及部分反應的病人。		

d. 健康相關生活品質評估結果

病人於基期、試驗的前 12 週每週一次、12 週後每 12 週一次，以 European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)^o 量測生活品質，直到試驗結束。統計方法以 mixed model repeated measures 評估治療後與基期的差異，並以 logistic regression 比較兩組臨床顯著進步的比例差異。

Enfortumab vedotin 組的平均問卷完成率為 70.2%；化療組的平均問卷完成率為 66.9%，兩組基期的分數相似。第 12 週與基期相比，兩組的整體健康狀態差異相似 (enfortumab vedotin: -2.8, 化療: -5.0, p=0.24)，enfortumab vedotin 組的疼痛指標相較於化療組有統計上顯著進步 (enfortumab vedotin: -5.62, 化療: 0.11, p<0.05)，但降低食慾指標有統計上顯著惡化 (enfortumab vedotin: 8.55, 化

^o 評估面向包含整體健康狀態 (global health status)、五項功能指標 (生理、角色、心理、認知、社交)、三項複合症狀指標 (疲勞、噁心、嘔吐) 以及六項單一症狀指標 (疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示越嚴重。

療：1.26, $p < 0.05$)，其他症狀指標兩組皆未有統計上顯著差異。Enfortumab vedotin 組相較於化療組於所有功能指標、整體健康狀態、疼痛、疲勞、呼吸短促、便秘皆有較高的臨床顯著進步比例，其中疼痛指標比例差異最大(enfortumab vedotin：51.6%，化療：28.8%，OR 2.76, 95%CI 1.81 to 4.22)。

綜合以上，本報告認為儘管 logistic regression 的分析結果偏好 enfortumab vedotin，但受限於開放性試驗設計，且兩組治療後的整體健康狀態與基期相比差異相似，因此本報告對於兩組病人在此一指標的表現，與 CADTH 與 PBAC 等醫療科技評估組織的論點相同，即兩組病人的健康相關生活品質表現無統計上顯著差異。

e. 安全性結果

期中分析時的安全性結果如表十呈現。此外，enfortumab vedotin 最常見的不良事件包含皮膚不良事件與周邊神經病變，另將詳細結果呈現如表十一。整體而言，本報告認為兩組發生任何不良事件以及第三級以上不良事件比例相似，惟 enfortumab vedotin 組有較高的因不良事件中斷治療比例，並應留意皮膚不良事件與周邊神經病變的發生。日本次族群的安全性結果與整體試驗族群相似，相關資訊整理如附錄四。

表十 兩組治療相關不良事件比例

人數(%)	Enfortumab vedotin (n=296)		化療 (n=291)	
因不良事件減量	96 (32.4)		80 (27.7)	
因不良事件中斷治療	151 (51.0)		55 (18.9)	
因不良事件停止治療	10 (13.5)		33 (11.3)	
	所有等級	第三級以上	所有等級	第三級以上
任何不良事件	278 (93.9)	152 (51.4)	267 (91.8)	145 (49.8)
脫髮	134 (45.3)	0	106 (36.4)	0
周邊感覺神經病變*	100 (33.8)	9 (3.0)	62 (21.3)	6 (2.1)
搔癢	95 (32.1)	4 (1.4)	13 (4.5)	0
疲勞	92 (31.1)	19 (6.4)	66 (22.7)	13 (4.5)
降低食慾	91 (30.7)	9 (3.0)	68 (23.4)	5 (1.7)
腹瀉	72 (24.3)	10 (3.4)	48 (16.5)	5 (1.7)
味覺障礙	72 (24.3)	0	21 (7.2)	0
噁心	67 (22.6)	3 (1.0)	63 (21.6)	4 (1.4)
斑丘疹	48 (16.2)	22 (7.4)	5 (1.7)	0
貧血	34 (11.5)	8 (2.7)	59 (20.3)	22 (7.6)
嗜中性球降低	30 (10.1)	18 (6.1)	49 (16.8)	39 (13.4)
嗜中性球低下	20 (6.8)	14 (4.7)	24 (8.2)	18 (6.2)

人數(%)	Enfortumab vedotin (n=296)		化療 (n=291)	
白血球降低	16 (5.4)	4 (1.4)	31 (10.7)	20 (6.9)
嗜中性球低下合併發燒	2 (0.7)	2 (0.7)	16 (5.5)	16 (5.5)

*55 位 enfortumab vedotin 組的病人以及 58 位化療組的病人有預先存在的周邊神經病變

表十一 皮膚不良事件與周邊神經病變

人數(%)	皮膚不良事件	皮疹	嚴重表皮不良反應*	周邊神經病變	感覺相關†	運動相關
Enfortumab vedotin (n=296)						
所有等級	139 (47.0)	130 (43.9)	60 (2.3)	137 (46.3)	130 (43.9)	22 (7.4)
第一級	41 (13.9)	41 (13.9)	20 (6.8)	44 (14.9)	43 (14.5)	5 (1.7)
第二級	55 (18.6)	46 (15.5)	25 (8.4)	78 (26.4)	76 (25.7)	12 (4.1)
第三級	42 (14.2)	42 (14.2)	14 (4.7)	15 (5.1)	11 (3.7)	5 (1.7)
第四級	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
第五級	0	0	0	0	0	0
化療 (n=291)						
所有等級	46 (15.8)	28 (9.6)	22 (7.6)	89 (30.6)	86 (29.6)	7 (2.4)
第一級	30 (10.3)	21 (7.2)	12 (4.1)	45 (15.5)	44 (15.1)	5 (1.7)
第二級	14 (4.8)	6 (2.1)	8 (2.7)	37 (12.7)	35 (12.0)	2 (0.7)
第三級	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	7 (2.4)	7 (2.4)	0
第四級	0	0	0	0	0	0
第五級	0	0	0	0	0	0

*包含口腔炎、藥疹、結膜炎、大皰性皮炎、皮膚剝脫、水皰、多形紅斑、剝脫性皮炎、固定性疹、口腔潰瘍、天皰瘡、中毒性皮炎。

†包含周邊感覺神經病變、感覺異常、多發性神經病變、感覺減退、神經毒性、感覺遲鈍、步態障礙、燒灼感、神經痛和感覺喪失。

B. EV-201 試驗

a. 研究設計

EV-201 為多國多中心、開放性、兩群體 (cohort)、第二期單臂試驗，旨在探討 enfortumab vedotin 於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的有效性及安全性。Cohort 1 納入條件為 18 歲以上、ECOG PS 0 到 1、於最近一次療程發生疾病惡化、先前接受過含鉑化療以及 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療；排除條件為第二級以上感

覺或運動神經病變、無法控制的糖尿病^p；與 EV-301 的受試者納入及排除條件一致。Cohort 2 納入條件 18 歲以上、ECOG PS 0 到 2、先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療、**先前未接受含鉑化療^q且無法接受 cisplatin 治療^r**；排除條件與 cohort 1 一致。

主要療效指標為客觀反應率 (objective response rate, ORR)，次要療效指標為無惡化存活期 (progression survival, PFS)、反應持續時間 (duration of response, DOR)、整體存活期 (overall survival, OS)、安全性相關指標、以及健康相關生活品質評估。在試驗期間，前一年每 8 週接受影像學檢查，一年後每 12 週接受檢查，並由獨立盲性委員會 (blinded independent central review, BICR) 評估，直到疾病惡化、死亡或是試驗中止。

b. 病人基本特性

Cohort 1 共 125 位病人接受治療，cohort 2 共 89 位病人接受治療，兩組基本特性如表十二呈現。

表十二 EV-201 中 cohort 1 及 cohort 2 基本特性

人數(%)	Cohort 1 (n=125)	Cohort 2 (n=89)
年齡中位數(範圍)(年)	69 (40 to 84)	75 (49 to 90)
≥75 歲	34 (27)	46 (52)
男性	88 (70)	66 (74)
地理地區		
北美	117 (94)	57 (64)
亞洲	8 (6)	18 (20)
ECOG PS		
0	40 (32)	37 (42)
1	85 (68)	11 (12)
2	0	11 (12)
原發腫瘤部位		
上泌尿道	81 (65)	38 (43)
膀胱或其他	44 (35)	51 (57)
初診斷時組織型態		
僅移行上皮細胞癌	84 (67)	62 (70)
合併鱗狀細胞分化	15 (12)	12 (13)

^p 定義為 HbA1c ≥ 8% 或是 HbA1c 介於 7-8% 但伴隨糖尿病症狀 (多尿、多喝)。

^q 若病人含鉑化療用於術前輔助 (neoadjuvant) 或是術後輔助 (adjuvant)，且於治療後 12 個月內未發生疾病惡化，則視為未接受含鉑化療。

^r 由於 ECOG PS 等於 2、腎功能受損 (肌酸酐清除率介於 30-60 ml/min)、或是第二級以上聽力受損而無法接受 cisplatin 治療。

人數(%)	Cohort 1 (n=125)	Cohort 2 (n=89)
合併其他變異*	26 (21)	15 (17)
轉移部位		
僅淋巴結	13 (10)	18 (20)
內臟轉移	112 (90)	70 (79)
肝臟	50 (40)	21 (24)
先前系統性治療療程中位數(範圍)	3 (1 to 6)	1 (1 to 4)
接受免疫療法時達最佳整體反應		
有反應	25 (20)	22 (25)
無反應	100 (80)	67 (75)
PD-L1 表現量(CPS) [†]		
<10	78 (65)	53 (66)
≥10	42 (35)	27 (34)
Nectin-4 表現量(H score) [‡] 中位數(範圍)	290 (14 to 300)	275 (0 to 300)
*包括肉瘤樣、乳突狀、微乳突狀、小細胞狀和腺狀。		
[†] 為 combined positive score 的縮寫。		
[‡] 介於 0 至 300 分，越高分表現量越高。		

c. 療效結果

I. EV-201 cohort 1 以及 cohort 2 結果

Cohort 1 於資料截斷日期 2019/03/01 時，追蹤時間中位數為 10.2 月，治療時間中位數為 4.6 月，另有長期追蹤結果，追蹤時間中位數延長為 22.3 月；Cohort 2 於資料截斷日期 2020/09/08 時，追蹤時間中位數為 13.4 月，治療時間中位數為 6.0 月，另有長期追蹤結果，追蹤時間中位數延長為 16.0 月。兩組結果以下表十三呈現。

本報告認為，就整體存活期及無惡化存活期，cohort 1、cohort 2 與 EV-301 中 enfortumab vedotin 組的表現相似（OS 中位數及 PFS 中位數分別為 12.9 月以及 5.6 月）。儘管如此，本報告認為受限於單臂試驗，cohort 2，也就是先前未接受含鉑化療且無法接受 cisplatin 治療的病人族群，其相對療效仍有不確定性，若能輔以真實世界外部對照組的比較結果或許能使證據更加穩健。

表十三 Cohort 1 以及 cohort 2 療效結果

人數 (%)	Cohort 1 (n=125)	Cohort 2 (n=89)
客觀反應率(95%CI)	55 (44) (35 to 53)	46 (52) (41 to 62)
完全反應	15 (12)	18 (20)
部分反應	40 (32)	28 (31)

人數 (%)	Cohort 1 (n=125)	Cohort 2 (n=89)
穩定疾病	35 (28)	27 (30)
疾病惡化	23 (18)	8 (9)
無法評估	12 (10)	8 (9)
至反應時間中位數(月)	1.8	1.8
反應持續時間中位數(月)	7.6	10.9
無惡化存活期中位數(月) (95%CI)	5.8 (4.9 to 7.5)	5.8 (5.0 to 8.3)
整體存活期中位數(月) (95%CI)	11.7 (9.1 to 未達到)	14.7 (10.5 to 18.2)
長期追蹤結果		
客觀反應率(%) (95%CI)	未報告	51 (40 to 61)
完全反應(%)	未報告	22
反應持續時間中位數(月)	未報告	13.8
無惡化存活期中位數(月) (95%CI)	未報告	6.7 (5.0 to 8.3)
整體存活期中位數(月) (95%CI)	12.4 (9.5 to 15.6)	16.1 (11.3 to 24.1)

II. 次族群結果

Cohort 1 及 cohort 2 的客觀反應率次族群結果以下表十四呈現。整體而言，各次族群與主結果一致，此外，本報告注意到 cohort 2 中女性次族群的結果優於男性（61% vs. 48%），似乎與 EV-301 中的女性次族群整體存活期結果不太一致（女性：HR 1.17, 95%CI 0.72 to 1.89；男性：HR 0.61, 95%CI 0.47 to 0.79），期待後續研究針對 cohort 2 病人族群，比較 enfortumab vedotin 與化療組的差異，並針對性別差異做次族群分析，使證據更加穩健。

表十四 Cohort 1 及 cohort 2 客觀反應率次族群結果

次族群	客觀反應率(%) (95% CI)	
	Cohort 1	Cohort 2
年齡		
<75 歲	47 (36.7 to 58.0)	58 (42.1 to 73.0)
≥75 歲	35 (19.7 to 53.5)	46 (30.9 to 61.0)
ECOG PS		
0	60 (43.3 to 75.1)	65 (47.5 to 79.8)
≥1	36 (26.3 to 47.6)	42 (28.7 to 56.8)
性別		

次族群	客觀反應率(95% CI)	
	Cohort 1	Cohort 2
男性	未報告	48 (36.0 to 61.1)
女性	未報告	61 (38.5 to 80.3)
Bellmunt 危險分數		
0-1	51 (39.3 to 63.3)	52 (38.9 to 64.0)
≥2	33 (20.3 to 47.1)	52 (30.6 to 73.2)
原發腫瘤部位		
上泌尿道	39 (24.4 to 54.5)	61 (43.4 to 76.0)
膀胱或其他	47 (35.7 to 58.3)	45 (31.1 to 59.7)
肝臟轉移		
有	38 (24.7 to 52.8)	48 (25.7 to 70.2)
無	48 (36.3 to 59.8)	53 (40.4 to 65.2)
接受免疫療法時達最佳整體反應(best response)		
有反應	56 (34.9 to 75.6)	64 (40.7 to 82.8)
無反應	41 (31.3 to 51.3)	48 (35.4 to 60.3)
PD-L1 表現量(CPS)		
<10	47 (36.0 to 59.1)	53 (38.6 to 66.7)
≥10	36 (21.6 to 52.0)	48 (28.7 to 68.1)

d. 健康相關生活品質結果

僅有 cohort 1 有報告生活品質評估結果。病人於基期以及每 4 周一次，以 (QLQ-C30) 以及 EQ-5D-3L^s量測生活品質，直到試驗結束。統計方法以 mixed model repeated measures 評估與基期的差異。

病人填寫兩種問卷的完成率約為 86%。QLQ-C30 的整體健康狀態、生理功能、症狀指標於試驗期間均維持穩定，並發現病況達完全反應及部分反應的病人中，疼痛及疲勞分數有略微下降。EQ-5D-3L 的效用 (utility) 值於試驗期間維持穩定^t。整體而言，enfortumab vedotin 未顯著改善病人生活品質，與 EV-301 試驗的結果相似。

e. 安全性結果

Cohort 1 及 cohort 2 的安全性指標分析結果以下表十五呈現。整體而言，與

^s 為 EuroQol-5 dimension level 3 的縮寫。問卷評估的 5 個面向分別為行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛或不舒服、焦慮或沮喪，並將結果轉換為 utility 值，介於 0 至 1 之間，數值越大生活品質越好。

^t 基期平均值為 0.80，後續約落在 0.77 至 0.91 之間。

EV-301 試驗的結果一致，須留意皮膚不良事件與周邊神經病變副作用。

表十五 Cohort 1 及 cohort 2 的安全性結果

人數(%)	Cohort 1		Cohort 2	
任何不良事件	125 (100)		89 (100)	
第三級以上不良事件	68 (54)		49 (55)	
嚴重(serious)不良事件	24 (19)		15 (17)	
因不良事件停止治療	15 (12)		14 (16)	
	所有等級	第三級以上	所有等級	第三級以上
疲勞	62 (50)	7 (6)	24 (27)	6 (7)
脫髮	61 (49)	0	45 (51)	0
降低食慾	55 (44)	1 (1)	24 (27)	5 (6)
味覺障礙	50 (40)	0	24 (27)	0
周邊感覺神經病變	50 (40)	2 (2)	39 (44)	3 (3)
噁心	49 (39)	3 (2)	19 (21)	1 (1)
腹瀉	40 (32)	3 (2)	15 (17)	5 (6)
斑丘疹	27 (22)	5 (4)	20 (22)	7 (8)
體重降低	28 (22)	1 (1)	22 (25)	1 (1)
皮膚乾燥	28 (22)	0	15 (17)	1 (1)

C. 統合分析

根據 Wang 等人 2023 年發表的單臂統合分析，研究旨在探討 enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的有效性及安全性。研究搜尋了 pubmed、embase、web of science 資料庫，文獻納入條件為隨機對照試驗、非隨機對照試驗、世代研究、病例對照研究以及橫斷性研究，且受試者為 18 歲以上、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、經一線治療（含鉑化療或免疫療法）後失敗的病人。

研究納入五篇文獻，除了 EV-301 與 EV-201 的 cohort 1 以及 cohort 2 外，另納入兩篇第一期臨床試驗，病人數共 584 位，療效以及安全性結果如表十六、十七呈現。

表十六 統合分析療效結果

療效指標	結果
客觀反應率(%) (95%CI)	47 (41 to 53)
完全反應(%) (95%CI)	7 (5 to 9)
部分反應(%) (95%CI)	34 (30 to 38)
穩定疾病(%) (95%CI)	31 (27 to 35)

療效指標	結果
疾病惡化(%) (95%CI)	14 (11 to 17)
反應持續時間中位數(月) (95%CI)	7.5 (6.4 to 8.6)
無惡化存活期中位數(月) (95%CI)	5.6 (5.4 to 5.8)
整體存活期中位數(月) (95%CI)	12.9 (11.2 to 14.1)

表十七 統合分析安全性結果

安全性指標	結果(%) (95%CI)	
任何不良事件	95 (93 to 97)	
第三級以上不良事件	53 (49 to 57)	
	所有等級	第三級以上
疲勞	39 (35 to 42)	5 (3 to 6)
脫髮	45 (42 to 50)	0
周邊感覺神經病變	38 (34 to 41)	2 (1 to 3)
斑丘疹	20 (17 to 24)	5 (3 to 7)
搔癢	28 (25 to 32)	1 (0 to 2)
降低食慾	35 (32 to 39)	2 (1 to 3)
腹瀉	27 (23 to 30)	3 (2 to 4)
味覺障礙	30 (26 to 33)	0

根據研究結果，作者認為 enfortumab vedotin 具良好的療效及安全性。本報告認為，針對接受過含鉑化療者，EV-301 試驗的療效結果已相當穩健；針對不適合接受含鉑化療者，由於 EV-201 的 cohort 2 缺乏外部對照組，具有證據缺口。本研究僅將各研究中 enfortumab vedotin 組的結果整合，不適合接受含鉑化療者仍沒有比較對象，難以填補當前的證據缺口。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者自評為突破創新新藥，需執行系統性文獻回顧以佐證其療效顯著性。基於執行本案時間極為有限，本報告參考 Cochrane rapid review 方法學[31]，對於建議者執行之系統性文獻回顧的評價呈現如表十八。

表十八 應用 Cochrane rapid review 方法學評價建議者執行之系統性文獻回顧

建立研究問題	建議者明確制定研究問題，比較 enfortumab vedotin 相較於其他健保已給付藥品之相對療效及安全性，整體符合 Cochrane 的建議事項。
建立搜尋標準	建議者依第二線及第三線以上病人族群詳列 PICOS，清楚說明比較品選擇依據，並優先選擇證據等級較高的研究設計，

	整體符合 Cochrane 的建議事項。
文獻搜尋	建議者搜尋了 Cochrane library 以及 PubMed 資料庫，並詳列搜尋紀錄，惟未搜尋 Embase 資料庫，但整體符合 Cochrane 的建議事項。
文獻篩選	<ul style="list-style-type: none"> 建議者的文獻篩選流程與本報告相比，遺漏 EV-201 的 cohort 1 生活品質結果及 EV-301 的難治次族群結果。兩篇文獻皆符合建議者設定之 PICOS，且根據建議者所述的搜尋時間，應能搜得這兩篇文獻。 經本報告搜尋 Cochrane library 以及 PubMed，未查獲 EV-201 相關研討會論文，僅能透過 Embase 查得。 EV-301 長期追蹤及生活品質結果皆以研討會論文形式發表，建議者提供了更細部的資訊供本報告參考。考量資料機敏性，上述資訊未呈現於電子資料庫相關文獻章節。
數據擷取	不適用。
偏差評估	建議者簡要呈現納入文獻的方法結果，惟未評估偏差風險。
證據整合	建議者最後針對系統性文獻回顧結果提出討論與綜整結果，惟未對證據品質有所評價，大致符合 Cochrane 的建議事項。

整體而言，建議者搜得的文獻與本報告大致一致，且提供詳細 PICOS、搜尋紀錄、文獻篩選流程以利本報告驗證。另外，針對不適合接受含鉑化學治療的病人族群，證據僅來自單臂試驗，倘若建議者能針對此病人族群提供真實世界外部對照結果，將提高證據的穩健程度。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Padcev 的主成分為 enfortumab vedotin，適應症為「適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人：先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療；或不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。」。建議者申請健保給付適應症為「用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，以及用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑，且不适合接受含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」。整體而言建議者申請的目標族群未超出我國核准適應症範圍。

綜合國際臨床治療指引建議與健保給付規定，若本品用於第二線不适合接受含鉑化療的病人，療效參考品可為 gemcitabine；若本品用第三線接受過免疫療法

以及含鉑化療的病人，療效參考品可為gemcitabine以及cisplatin。此外，參考NCCN與ESMO指引建議，儘管paclitaxel、docetaxel、carboplatin、erdafitinib尚未給付於泌尿道上皮癌，考量臨床上病人可能自費使用，可視為潛在療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於2023年7月17日在加拿大CADTH、澳洲PBAC、英國NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「enfortumab vedotin」進行搜尋，僅CADTH及PBAC有相關評估報告，詳細資訊整理如表十九。值得注意的是，CADTH及PBAC評估的目標族群為先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化療的病人，無不適合接受含鉑化療者，與本次建議者建議之目標族群有所差異。

表十九 主要醫療科技評估組織之給付建議

加 拿 大 CADTH	建議
	於2022年1月公告，建議給付enfortumab vedotin於成人、手術無法切除、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且曾接受過含鉑化療以及PD-1或PD-L1抑制劑，重點條件如下： <ul style="list-style-type: none"> • 病人體能狀態良好。 • 每2到3個月接受影像學檢查。 • 降低價格。
	理由
	基於整體證據，pERC 認為 enfortumab vedotin 部分符合病人的治療需求，如延緩疾病進展，並具可處理的副作用特性。
澳 洲 PBAC	建議
	於2023年2月公告的第二次會議補充資料中，建議給付enfortumab vedotin於成人、手術無法切除、局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌，且曾接受過含鉑化療以及PD-1或PD-L1抑制劑的病人，重點條件如下： <ul style="list-style-type: none"> • 病人需經 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療，且於治療期間或治療後發生疾病惡化，或，病人在含鉑化學治療期間或治療後發生疾病惡化，且因不耐受 PD-1 或 PD-L1 抑制劑而無法繼續治療。 • 初始接受 enfortumab vedotin 時，ECOG PS 分數不得大於 1。
	理由
	PBAC認為相較於docetaxel或paclitaxel，enfortumab vedotin在部分病人族群能顯著改善療效結果，且根據澳洲廠商的特別收益合約（special revenue arrangement, SRA），enfortumab vedotin的ICER值介於55,000至<75,000澳幣/QALY之間，符合PBAC的要求。
英 國 NICE	截至 2023 年 7 月 17 日止，因英國廠商未提交證據，故 NICE 無法做決策，亦無公布報告預計發布日期。

(三) 相對臨床療效及安全性

針對接受過免疫療法及含鉑化療的病人族群，證據主要來自 EV-301 試驗及 EV-201 試驗的 cohort 1；針對接受過免疫療法且不適合接受含鉑化學治療的病人族群，證據主要來自 EV-201 試驗的 cohort 2，相關試驗資訊及長期追蹤結果綜整以下表二十呈現。

表二十 EV-301 與 EV-201 長期追蹤結果綜整

	EV-301		EV-201	
研究設計	多國多中心、開放性、第三期隨機分派對照試驗		多國多中心、開放性、兩群體 (cohort)、第二期單臂試驗	
研究分組	Enfortumab vedotin (n=301)	化療 (n=307)	Cohort 1 (n=125)	Cohort 2 (n=89)
納入條件	先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑和含鉑化學治療		先前接受過PD-1或PD-L1抑制劑、未接受含鉑化療且無法接受cisplatin治療	
排除條件	第二級以上的感覺或運動神經病變、惡化中的中樞神經轉移、無法控制的糖尿病、角膜炎或角膜潰瘍			
整體存活期中位數(月)	12.9	8.9	12.4	16.1
風險比(95%CI)	0.70 (0.58 to 0.85)		不適用	不適用
無惡化存活期中位數(月)	5.6	3.7	未報告	6.7
風險比(95%CI)	0.63 (0.53 to 0.76)		不適用	不適用
客觀反應率(%)	40.6	17.9	44	52
任何不良事件(%)	93.9	91.8	100	100
第三級以上不良事件(%)	51.4	49.8	54	55

針對接受過免疫療法及含鉑化療的病人族群，本報告認為 EV-301 試驗中，不論期中分析或長期追蹤結果，皆顯示 enfortumab vedotin 能顯著延長整體存活期及無惡化存活期，且 EV-301 中 enfortumab vedotin 組的結果與 EV-201 的 cohort 1 一致，療效證據穩健。美中不足的是，EV-301 的生活品質結果（整體健康狀態）未達統計顯著差異，可能如 CADTH 及 PBAC 報告中提及，問卷完成率低所致。

針對接受過免疫療法且不適合接受含鉑化學治療的病人族群，本報告認為受限於 EV-201 單臂設計、人數較少、未有生活品質結果，與接受過含鉑化療的病人族群相比，療效證據相對不足。

安全性的部分，enfortumab vedotin 組與化療組的任何不良事件及第三級以上不良事件發生率相似，並應注意 enfortumab vedotin 的皮膚不良事件與周邊神經病變。如 CADTH 及 PBAC 報告所述，enfortumab vedotin 有可接受的安全性特性。

總結來說，參考 EV-301 的健康相關生活品質結果^u，本報告認為由於病人期望新治療能減緩疼痛，儘管可能惡化食慾不振，enfortumab vedotin 應能部分符合病人期待。此外，EV-301 的安全性結果顯示 enfortumab vedotin 組病人有較低的嗜中性球降低比例，應能符合病人對減少感染的期待。最後，enfortumab vedotin 能顯著延長病人整體存活期，即由化療組 8.9 個月的中位數存活期延長至 12.9 個月，亦符合病人期待。大抵而言，本案藥品用於目標族群的表現如 CADTH 與 PBAC 評估審議報告所述，enfortumab vedotin 療效中等並符合病人的部分治療需求。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題相關資訊不足之處，本報告摘述主要醫療科技組織發布之評估報告中的病人及臨床醫師意見供作參考。

病人表示泌尿道上皮癌的症狀包括疲勞、缺乏睡眠、肌耐力喪失、血尿、腹部與骨頭疼痛、行動受限以及排尿困難，當中影響生活最劇的有尿失禁、造口與導管照護、泌尿道感染，現行治療的副作用包括疲勞、便秘、血球低下、食慾降低、神經病變、噁心嘔吐、失眠、腹瀉以及口腔潰瘍，並期待新治療能減緩疾病惡化、疼痛、疲勞、性功能障礙，改善力量、身心健康、尿失禁，並減少感染以及避免手術。

^u Enfortumab vedotin 相較於化療，能顯著改善疼痛指標，但顯著惡化食慾不振指標，於其他症狀指標未有顯著差異。

臨床專家表示，當前無有效的治療用於經含鉑化療及 PD-1 或 PD-L1 抑制劑的泌尿道上皮癌病人，具未滿足治療需求。Enfortumab vedotin 能提供新的治療選擇，並能顯著延長整體存活期，維持生活品質，進而改善膀胱癌病人的預後。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 3 月、2022 年 10 月公告。
NICE (英國)	於 2022 年 6 月 15 日公告評估終止。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告: 於 2022 年 6 月 11 日公告不建議給付。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	未提供

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [13]

加拿大 CADTH 於 2022 年 1 月完成 enfortumab vedotin 用於先前接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含鉑化學治療的局部晚期或轉移泌尿道上皮癌的醫療科技評估報告，委員會建議納入給付，但附帶條件之一為 enfortumab vedotin 須降價以符合成本效益。

在經濟評估部分，廠商提交了一份採用分割存活模型(partitioned survival model)的成本效用研究，用以比較 enfortumab vedotin 組及化療組(docetaxel 或 paclitaxel)之間的成本效益，模型設定的病人族群為曾接受過鉑類化療和 PD-1 (或 PD-L1)抑制劑的局部晚期或轉移期泌尿道上皮癌成年病人，相關設定與 EV-301 試驗及給付條件相符合，模型以公共醫療照顧付費者(Canadian

publicly funded health care payer)觀點，分析期間為 10 年；在療效參數來自 EV-301 試驗，使用試驗的 EQ-5D 數據評估效用值及副作用的發生率。

介入策略 enfortumab vedotin，單價 enfortumab vedotin 20 mg 品項 1,181 加幣、30 mg 為 1,272 加幣，基於 EV-301 試驗個案平均體重為 74 公斤，CADTH 換算每 28 天的 enfortumab vedotin 費用 17,718 加幣，廠商將試驗觀察到的相對劑量強度(Relative dose intensity, RDI)納入估算，且認為藥品丟棄的影響不大，最終評估 enfortumab vedotin 每 28 天的費用為 15,131 加幣。

比較策略為化療(docetaxel 或 paclitaxel)，其成本和效益參考 EV-301 試驗，依據個案使用兩藥品的比例加權評估，EV-301 試驗分別為 51%和 49%。EV-301 試驗中的 docetaxel 和 paclitaxel 分別為每 3 週 75 mg/m² 和 175 mg/m²，CADTH 換算 28 天的 docetaxel 費用為 2,196 加幣、paclitaxel 為 4,433 加幣。廠商的基礎案例分析結果顯示，相較於化療(docetaxel 或 paclitaxel)，病人使用 enfortumab vedotin 每增加一個 QALY 需多花費 316,921 加幣。

整體而言，CADTH 認為評估模型包含以下限制：

- 廠商選擇的外推方式可能高估整體存活時間。
- 廠商採用接受特定治療藥品組的效用值(treatment-specific utilities)，並不恰當，且未能納入副作用的影響。
- 廠商模型納入 RDI 恐低估藥物成本，因為 RDI 考量了藥品延遲使用、劑量減少、增加及其他因素，而上述可能與藥品成本並不直接相關；此外，藥品剩藥可能丟棄導致相關計算具不確定性。

CADTH 改採用 Gompertz 分布外推病人的整體存活期、縮短評估時間至 5 年、採用依據健康生活狀態評估的效用值參數、不考慮 RDI，重新評估之 ICER 為 506,439 加幣/QALY gained，若要使 ICER 達到 50,000 加幣/QALY gained 以符合成本效益，則價格至少需調降 93%。

CADTH 在敏感度分析調整了 RDI、化療單價及效用值參數等因子。若接受廠商的 RDI 設定，則 ICER 值降為 412,286 加幣/QALY gained；若模型中將介入組和對照組個別獨立使用 Gompertz 函數外推整體存活期，則 ICER 增為 687,056 加幣/QALY gained。此外，其他敏感度分析結果呈現調整其餘因子對 ICER 的影響有限。

2. PBAC (澳洲) [15, 16]

澳洲 PBAC 最初於 2022 年 3 月會議的公開摘要文件 (Public Summary Document)，不建議 enfortumab vedotin 用於先前 PD-1 或 PD-L1 抑制劑和含

鉑化學治療過的局部晚期或轉移泌尿道上皮癌；後續，PBAC 於 2022 年 11 月的會議中做出推遲給付的決定；最後於 2023 年 2 月，PBAC 基於廠商提出再次降價後的成本效益，最終同意給付。經濟評估相關內容摘要如下：

於 2022 年 3 月，廠商遞交一份評估時間設定 10 年的成本效用分析，模型設定的病人族群為曾接受過鉑類化療和 PD-1(或 PD-L1)抑制劑的局部晚期或轉移期泌尿道上皮癌成年病人，介入策略為 enfortumab vedotin，比較策略為化療(docetaxel 或 paclitaxel)，評估結果認為給付 enfortumab vedotin 的 ICER 值介於 95,000 至 115,000 澳幣/QALY gained 之間。當時，PBAC 注意到 ESC 調整經濟評估的相關設定，包括將研究時間改為 5 年、使用 ITT 病人在整體存活與無惡化存活相對風險參數、假設效用值並不依據病人選擇的治療藥品而有所不同，以及採用 Weibull 函數外推整體存活期，對此，PBAC 注意到 ESC 調整評估模型後，ICER 增加到介於 155,000 至 255,000 澳幣/QALY gained 之間。故 PBAC 認為廠商提出的經濟評估結果具不確定，且 ESC 重新分析後的 ICER 更高。另一方面，PBAC 注意到 PSCR 和會議前(Pre-PBAC)的討論，相較於用 Weibull 函數外推，指數函數(exponential)外推的評估結果與 EV-301 試驗中 enfortumab vedotin 組長期存活數據更為相似(fit)，因此，PBAC 認為相關假設仍具不確定性，並建議廠商根據 ESC 建議進行更改，包括改用 Weibull 函數進行整體存活的外推，除非可以提出充分理由解釋為何選擇使用指數分佈。

於 2022 年 11 月廠商再次提交申請，基於 2022 年 3 月 PBAC 的建議，廠商將評估時間設定由 10 年更改為 7.5 年，更新了試驗數據，並且使用所有化療病人(ITT)的試驗結果(包括使用 vinflunine 病人數據)，用以計算化療病人的整體存活期和無惡化存活期，此與 2022 年 3 月 PBAC 提出的建議一致；此外，廠商校正了試驗的交叉設計(cross-over)對整體存活期的相對風險比例的影響，並且針對無疾病惡化期使用的效用值設定，改為依據病人的疾病狀態而非使用的治療藥品。對於模型外推模型的問題，延伸研究的數據分析證明了使用指數分布的合理性，同時呈現了 enfortumab vedotin 組受試驗交叉的影響，因此修正後的基礎案例分析可校正試驗交叉對於風險比的影響。

於 2022 年 10 月，廠商提出了特別收益合約(special revenue arrangement, SRA)，目的是增加給付 enfortumab vedotin 的成本效益、減少 ICER 值。SRA 限制 PBS 支付 enfortumab vedotin 的治療上限，限制治療時間或限制療程數，若超過此上限，廠商須依據合約返還固定比例金額，在有 SRA 的情況下，ICER 降為介於 75,000 至 <95,000 澳幣/QALY gained 之間。

對於財務評估的部分，於 2022 年 3 月，PBAC 認為將 RDI 納入模型設定可能導致費用低估約 5%，對此廠商在 2022 年 10 月的經濟評估模型予以校正。另

外，於 2022 年 3 月 PBAC 認為 enfortumab vedotin 用藥病人數具不確定性，可通過資料的多重檢核 (data triangulation) 來解決相關疑慮，並假設約有 8 成目前 pembrolizumab 用藥病人後續將接受 enfortumab vedotin，對此廠商在 2022 年 10 月的經濟評估模型納入相關假設。此外，再次申請時，廠商提出的出廠價與先前相同。

PBAC 在 2022 年 10 月推遲決議是否給付，主要是考量即使廠商有提出 SRA，給付 enfortumab vedotin 仍不具有成本效益，PBAC 重申 2022 年 3 月的結論，給付 enfortumab vedotin 的 ICER 值應介於 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間。最終，在 2023 年 2 月的補充資料中，廠商再次調降價格並限制使用的療程數，調整後的 ICER 值介於 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間，因此 PBAC 建議納入給付。

3. NICE (英國) [18]

英國 NICE 於 2022 年 6 月 15 日公告相關資訊，因廠商未提出實證資料，故停止評估 enfortumab vedotin 用於先前治療過的局部晚期或轉移泌尿道上皮癌 [TA797]。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [19]

蘇格蘭 SMC 於 2022 年 6 月 11 日公告，因廠商未提出申請，故不建議 enfortumab vedotin 用於先前接受過鉑類化療及 PD-1(或 PD-L1)抑制劑的局部晚期或轉移泌尿道上皮癌病人。

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	局部晚期或轉移性泌尿道上皮細胞癌、先前接受過免疫檢查點抑制劑、先前接受過或不適合接受含鉑化學治療
------------	--

Intervention	enfortumab vedotin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	成本效果分析、成本效用分析、成本效益分析、最低成本分析

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 7 月 10 日止，以(urothelial carcinoma AND enfortumab vedotin AND cost)做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄 5。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋到一篇成本效益文獻[32]，由吳等人建立一個決策分析模型，用來評估 enfortumab vedotin 用於治療已接受過 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療的晚期泌尿道上皮癌病人的療效和成本效益。模型所使用的療效參數臨床和效用值擷取已發表的文獻和資料庫。成本參數分別以美國、英國和中國的付費者觀點進行評估。研究結果顯示相較於化療，接受 enfortumab vedotin 的病人可額外增加 0.16 至 0.17 個 QALY，但研究評估在美國、英國和中國給付 enfortumab vedotin 的 ICER 皆過高，不具有成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供成本效益文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2020 年癌症登記年報[2]，膀胱惡性腫瘤發生個案數共 2,428 人，男性及女性分別為 1,705 人及 723 人，男性及女性發生個案年齡中位數分別為 70 歲及 74 歲；發生率排名於男性為第 11 位、女性為第 16 位，組織形態以泌尿道上皮癌占比最多，分別占男性個案 94.90%，女性個案 91.42%，當年死因為膀胱惡性腫瘤者共 1,065 人。

根據 2020 年癌症登記年報[2]，腎盂及其他泌尿器官惡性腫瘤，發生個案數共 1,735 人，男性及女性分別為 757 人及 978 人，男性及女性發生個案年齡中位數分別為 71 歲及 74 歲；發生率排名於男性為第 17 位、女性為第 14 位，組織形態以泌尿道上皮癌占比最多，分別占男性個案 93.66%，女性個案 94.17%，29.84%；當年死因為腎盂及其他泌尿器官惡性腫瘤者共計 673 人。

(二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，可參考本報告依據全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範所提之核價參考品選擇建議，說明如下。

在 WHO ATC/DDD Index 2023 中，enfortumab vedotin 編碼為 L01FX13，屬「L01FX：Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類，同分類之品項尚有其他 22 種成分。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，目前與本品同屬 L01FX 類另有 4 種藥品成分，包含 amivantamab、sacituzumab govitecan、osunetuzumab、teclistamab，但皆無核准用於泌尿道上皮癌或膀胱癌。若以「泌尿道上皮癌」、「膀胱癌」等為關鍵字查詢，目前尚未註銷的藥品成分包括 pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab、avelumab、erdafitinib、mitomycin C 及 gemcitabine。

進一步查詢健保用藥品項網路查詢服務及藥品給付規定，上述藥品中已收載用於治療「泌尿道上皮癌」或「膀胱癌」的成分包括 pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab、mitomycin C 及 gemcitabine。其中 mitomycin C 適用於膀胱癌灌注使用，與 enfortumab vedotin 的使用方式差異較大；而 enfortumab vedotin 建議給付用於免疫治療之後，與 pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab 等免疫治療之使用地位不同；另全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 19 條提及「新藥經藥物擬訂會議審議認屬第 2A 類新藥者，核價參考品以最近五年收載之療效類似藥品為主要參考」，故 gemcitabine 亦應非合適的核價參考品。

綜合上述，本報告依全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 19 條，考量新藥之核價參考品選取原則後，認為 enfortumab vedotin 無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

(1) 臨床使用地位

建議者參考健保給付規定，評估本品用於第一線接受 IO 治療失敗後的二線治療病人族群，本品可能取代 gemcitabine, carboplatin 合併治療，屬取代關係，在第一線或第二線接受過 gemcitabine 且經 IO 治療失敗的三線治療病人族群，因再次接受 gemcitabine 的可能性較低，故本品用於此族群屬新增關係。

(2) 目標族群推估

A. 泌尿道上皮癌病人數

建議者依據 2015 年至 2020 年癌症年報中泌尿道上皮癌發生人數，以線性模型預估未來五年內泌尿道上皮癌發生病人數約 4,330 至 4,710 人。

B. 晚期泌尿道上皮癌病人數

建議者參考 2020 年癌症登記報告的 IIIB 至 IVB 比例約 10.4%，因此預估每年發生晚期泌尿道上皮癌發生人數約 450 人至 490 人；另外考量早期病人手術後仍有復發至晚期的可能性，參考文獻早期上泌尿道上皮癌病人五年復發率 35%[33]，並假設其中約 70% 為遠端復發[34]，預估每年早期病人疾病復發人數約 860 人至 930 人，綜合上述，建議者評估未來五年局部晚期或轉移性晚期泌尿道上皮癌病人數 1,313 人至 1,421 人。

C. 第一線治療病人數

建議者參考 2020 年癌症登記報告，其中 Stage III 至 Stage IV 接受緩和治療、未有首次申報資料及其他治療的比例約 15.3%，建議者扣除上述病人比例以推估晚期病人接受第一線治療比例為 84.7%，其中 IO 比例為 8.7%，其餘病人可能接受化療，又參考文獻接受 cisplatin、carboplatin 治療的比例分別為 63%、37%[35]，評估第一線治療選擇 IO: cisplatin: carboplatin 的比例分別為 8.7%:57.5%:33.8%，換算未來五年第一線治療之 IO 病人數約 97 人至 105 人、cisplatin 約 639 人至 691 人、carboplatin 約 376 人至 407 人。

D. 第二線治療病人數

■ 一線 IO 治療後的二線治療病人數

參考 KN-361 試驗的首年惡化率 73.4%、次年 9.6%[36]，建議者預估未來五年第一線 IO 治療後惡化病人數約 80 人至 87 人，建議者預估上述病人接受第二線治療比例為 95%，預計未來五年第一線 IO 治療後惡化接受二線治療的病人數約 76 人至 82 人。

■ 一線接受 cisplatin 或 carboplatin 後的二線免疫治療病人數

建議者參考參考文獻[35]，以 carboplatin 治療病人首年惡化率 77.7%、cisplatin 80%，次年 22.3%、20%，預估未來五年第一線 cisplatin 治療後惡化病人數約 633 人至 688 人、carboplatin 治療後惡化病人數約 372 人至 405 人，建議者預估接受第二線治療比例為 95%，以及參考海報論文符合 IO 表現量的比例約 30.6%[37]，建議者推估二線免疫治療的病人數約 292 人至 318 人。

E. 二線免疫治療後的三線治療病人數

參考 KN-045 試驗[38]的無惡化存活率，建議者假設二線免疫治療當年惡化率 80.7%，預估後續接受第三線治療比例為 95%，最終，建議者預估預計未來五年二線 IO 治療後接受三線治療的病人數約 224 人至 244 人。

F. 符合給付條件病人數

建議者評估符合使用條件病人數，即一線 IO 治療後的二線治療病人數約 76 人至 82 人，加上二線免疫治療後的三線治療病人數約 224 人至 244 人，合計第一年 300 人至第五年 326 人。

(3) 本品使用病人數推估

建議者自評本品市占率，估計未來五年本品使用人數，第一年 258 人至第五年 300 人。

項目	建議者預估本品用藥人數
二線治療	第一年 65 人至第五年 76 人
三線治療	第一年 193 人至第五年 224 人
合計	第一年 258 人至第五年 300 人

(4) 本品年度藥費推估

建議者以仿單建議的用法用量計算，以 28 日為一療程，並分別於第 1、8 及 15 日給予 1.25mg/公斤，以 2020 年癌登及國民營養調查報告推估泌尿道上皮細胞癌病人體重 63.6 公斤，換算每次使用約 80mg，假設使用 20 mg 品項 1 小瓶和 30 mg 品項 2 小瓶。接著，參考 EV-301 及 EV-201 試驗的治療期間中位數以本品用於二線免疫治療後的三線治療期間為 5 個月、一線免疫治療後的二線治療期間為 6 個月，建議者預估本品年度藥費第一年 2.62 億元至第五年 3.04 億元。

項目	建議者預估本品年度藥費
二線治療(使用 6 個月)	第一年 0.75 億元至第五年 0.88 億元
三線治療(使用 5 個月)	第一年 1.86 億元至第五年 2.16 億元
合計	第一年 2.62 億元至第五年 3.04 億元

(5) 取代藥品年度藥費推估

在第一線接受 IO 治療的病人族群，本品可能取代 gemcitabine, carboplatin 合併治療，依據台北癌症中心建議之用法用量，以每 21 日為一療程，建議者

依據癌登病人數據對照假設國民營養調查報告，推估泌尿道上皮細胞癌病人的BSA是1.61，於第1日及8日給予1000mg/m²之gemcitabine，另外參考給付規定假設腎功能不佳的CCr為60，於第1日給予4.5AUC之carboplatin，EV-301試驗對照組的治療期間中位數3.5個月，推估接受每人化療的費用為75,540元。最終，建議者預估未來五年取代藥費第一年491萬元至第五年574萬元。

(6) 其他醫療費用

建議者考量藥品使用會額外產生注射費用，故納入PADCEV及化療所產生之注射費用。注射費用計算係依據仿單注射時間，且gemcitabine及carboplatin皆於第一日會進行注射，故不重複計算。注射費用係參考診療項目代碼「37038B：靜脈血管內化學藥物注射一小時內」設定為1,031點，並假設1點為1元，預估使用本品病人每療程注射費用3,093元，每人注射費用共19,884元(用於二線治療)或16,570元(用於三線治療)；而使用gemcitabine, carboplatin合併治療病人，每療程注射費用2,062元，每人注射費用共10,310元。最終，建議者預估未來五年本品納入給付後，新增的其他醫療費用為第一年382萬元至第五年444萬元。

(7) 財務影響

以本品新增年度藥費扣除取代化療之藥費，建議者評估未來五年的藥費財務影響為第一年2.57億元至第五年2.98億元；若將增加的其他醫療費用納入估算，則整體財務影響為第一年2.60億元至第五年3.03億元。

(8) 敏感度分析

建議者針對多項參數進行敏感度分析，如下：

項目	建議者敏感度分析結果
基礎案例分析	第一年 2.60 億元至第五年 3.03 億元
病人數預估方式(基礎分析:線性模型)	
指數模型	第一年 2.58 億元至第五年 3.03 億元
對數模型	第一年 2.51 億元至第五年 2.77 億元
五年復發率(基礎分析:35%)	
高推估:40%	第一年 2.80 億元至第五年 3.26 億元
低推估:30%	第一年 2.33 億元至第五年 2.71 億元
第一線 IO 使用率(基礎分析:8.7%)	
高推估:9.7%	第一年 2.63 億元至第五年 3.06 億元

低推估:7.7%	第一年 2.5 億元至第五年 2.91 億元
接受下一線治療比例(基礎分析:95%)	
高推估:100%	第一年 2.81 億元至第五年 3.26 億元
低推估:90%	第一年 2.34 億元至第五年 2.72 億元
市占率(基礎分析:86%~92%)	
高推估:+5%	第一年 2.72 億元至第五年 3.14 億元
低推估:-5%	第一年 2.43 億元至第五年 2.83 億元

2. 本報告校正之財務影響

本報告校正相關參數後，重新進行財務影響推估，詳如後述：

(1) 臨床使用地位

建議者設定第一線接受 IO 治療失敗後的二線治療病人族群，本品可能取代 gemcitabine, carboplatin 合併治療，本報告經查 carboplatin 仿單適應症僅有「卵巢癌」，且本品做為二線治療係建議給付在不適合含鉑化療的病人，故 carboplatin 應非為取代對象；而 gemcitabine 仿單於膀胱癌之說明為「併用 cisplatin 作為第一線治療用藥」與本案建議適應症不同，又考量化療藥費極低對整體藥費影響甚小，故本報告評估本品納入給付的臨床地位新增關係。另外，本報告同意建議者設定在三線治療病人族群，收載本品對健保財務而言屬新增關係。

(2) 目標族群人數推估

本報告注意到建議者提出的給付條件並未限制本品先前接受的免疫治療藥品屬健保支付或自費使用，經分析健保資料庫發現建議者預估免疫治療用藥人數略低於目前健保免疫治療用藥人數，考量自費用藥人數較難藉由現行資料進行估算，故此部分之評估係假設本品給付於**經使用健保給付的免疫治療藥品之後**，沿用建議者估算架構，僅針對少部分參數予以微調，重新估算目標族群人數，如後：

A. 泌尿道上皮癌病人數

沿用建議者評估模型，依據癌症年報，本報告假設複合成長率為每年 2.5%，預估未來五年泌尿道上皮癌發生病人數約 4,310 人至 4,750 人。

B. 晚期泌尿道上皮癌病人數

沿用建議者評估模型，參考 2020 年癌症登記報告晚期比例約 10.4%，預估

每年發生晚期泌尿道上皮癌發生人數約 460 人至 490 人；參考文獻早期病人五年復發率 35%[33]，其中約 70%為遠端復發[34]，預估每年早期病人疾病復發人數約 860 人至 920 人，綜合上述，建議者評估未來五年局部晚期或轉移性晚期泌尿道上皮癌病人數 1,310 人至 1,420 人。

C. 第一線治療病人數

沿用建議者評估模型，參考癌登評估晚期泌尿道上皮癌病人接受治療 84.7%。然而，對於建議者依據癌登 Stage III(包括 III A 跟 III B) 至 Stage IV 接受免疫治療比例 8.7%，以此推估晚期病人接受免疫治療比例，本報告考慮到免疫治療的健保給付有限制局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者，可能不包括 Stage III A 病人族群，故改以 2020 癌登 Stage IV 有接受免疫治療比例 12.5%。其餘病人亦依據參考建議者提供的文獻[35]，接受 cisplatin、carboplatin 治療的比例分別為 63%、37%，繼而推估第一線治療選擇「免疫治療」或 cisplatin 或 carboplatin 的比例分別為 12.5%、55.1%、32.4%，換算未來五年第一線 IO 治療病人數約 139 至 150 人、cisplatin 約 611 至 662 人、carboplatin 約 359 至 389 人，跟建議者差異之處，本報告調高第一線使用 IO 的比例。

D. 第二線治療病人數

■ 一線 IO 治療後的二線治療病人數

本報告參考 KN-361 試驗的惡化率，第一年 73.4%及第二年 9.6%，沿用建議者假設後續接受第二線治療比例為 95%，預計未來五年第一線 IO 治療後惡化可接受二線治療的病人數約 109 人至 118 人。

■ 一線接受 cisplatin 或 carboplatin 後的二線免疫治療病人數

本報告參考本土文獻[35]的無惡化存活率，沿用建議者假設後續接受第二線治療比例為 95%，因此推估第一線 cisplatin 或 carboplatin 治療後惡化接受二線治療的病人數約 950 人至 1,035 人，接著，參考文獻評估符合 IO 表現量的比例 31%[37]，預估第二線接受免疫治療的病人數每年約 284 至 304 人。

E. 二線免疫治療後的三線治療病人數

對於建議者參考 KN-045 試驗使用免疫治療首年惡化率 80.7%，之後因免疫治療可能會有長期效益，次年起不會在有使用過免疫治療後惡化的病人數，本報告參考 KN-045 試驗長期追蹤報告[39, 40]，評估第一年至第三年惡化率分別為 80.7%、5.8%、2%，同樣假設接受第三線治療比例為 95%，最終，

預計未來五年第二線免疫治療後三線治療的病人數約 237 人至 258 人。

F. 符合給付條件病人數

綜上，本報告預計二線治療的人數約 109 人至 118 人，三線治療的人數約 237 人至 258 人，合計符合使用條件病人數第一年 346 人至第五年 376 人。

(3) 本品使用病人數推估

沿用建議者評估之市占率，本報告預估本品用藥人數如下。

項目	本報告預估本品用藥人數
二線治療	第一年 94 人至第五年 101 人
三線治療	第一年 204 人至第五年 222 人
合計	第一年 298 人至第五年 323 人

(4) 本品年度藥費推估

以仿單建議 28 日為一療程，使用本品三次，每次用量為 1.25 毫克/公斤，沿用建議者依據癌登病人數據及國民營養調查報告推估體重 63.6 公斤，換算每次使用約 80mg，假設使用 20 mg 品項 1 小瓶和 30 mg 品項 2 小瓶；接著參考 EV-301 及 EV-201 試驗的三線治療期間 5 個月、二線治療期間 6 個月，本報告預估本品年度藥費第一年 3.05 億元至第五年 3.32 億元，。

項目	本報告預估本品年度藥費
二線治療	第一年 1.08 億元至第五年 1.17 億元
三線治療	第一年 1.97 億元至第五年 2.14 億元
合計	第一年 3.05 億元至第五年 3.32 億元

(5) 取代藥品年度藥費推估

對於本品用在二線治療是否取代 gemcitabine, carboplatin 合併治療，如臨床地位部分之說明，因仿單建議的限制，gemcitabine 的仿單未有單獨治療膀胱癌的用法用量，而 carboplatin 的適應症只有卵巢癌，又本報告考量到與本品新增年度藥費相比，gemcitabine, carboplatin 合併治療的藥品費用相對較低，本報告評估對整體財務分析的影響極小，因而本報告假設本品納入給付將不會取代現有治療。

(6) 其他醫療費用

本報告認為建議者在計算本品之其他醫療費用時的相關假設，大致合理，沿

用診療項目代碼「37038B:靜脈血管內化學藥物注射一小時內」設定為 1,031 點，並假設 1 點為 1 元，預估使用本品病人每療程三次的注射費用共 3,093 元，預估未來五年新增醫療費用第一年 524 萬元至第五年 569 萬元。

(7) 財務影響

本報告評估未來五年的藥費財務影響為第一年 3.05 億元至第五年 3.32 億元；若將其他醫療費用納入估算，未來五年的整體財務影響為第一年 3.10 億元至第五年 3.37 億元。

(8) 敏感度分析

由於病人每次需使用本品 80mg，若假設使用 20 mg 品項 4 小瓶，相較於基礎案例分析假設使用 20 mg 品項 1 小瓶和 30 mg 品項 2 小瓶，每次治療的本品藥費由 60,049 元增加至 64,916 元(+8%)，此其情境下，未來五年的藥費財務影響為第一年 3.30 億元至第五年 3.59 億元，整體財務影響為第一年 3.35 億元至第五年 3.64 億元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之成本效益評估

1. 加拿大 CADTH 預估 enfortumab vedotin 相較於化療的 ICER 為 506,439 加幣/QALY gained，若要使 ICER 達到 50,000 加幣/QALY gained 以符合成本效益，則 enfortumab vedotin 的價格至少需調降 93%。
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 2 月，在廠商再次調降價格並限制使用的療程數後，ICER 值介於 55,000 至 <75,000 澳幣/QALY gained 之間，因此 PBAC 建議納入給付。

(二) 財務影響

1. 建議者以本品新增年度藥費扣除取代藥費，評估未來五年的藥費財務影響為第一年 2.57 億元至第五年 2.98 億元；若將其他醫療費用納入估算，評估未來五年的總額財務影響為第一年 2.60 億元至第五年 3.03 億元。
2. 本報告參考健保資料庫分析結果，假設本品給付於接受過健保給付的免疫治療藥品之後，調整建議者部分假設，並以本品新增年度藥費合併其他醫療費用，本報告評估未來五年的藥費財務影響為第一年 3.05 億元至第五年 3.32 億元；若將其他醫療費用納入估算，未來五年的整體總額財務影響為第一年 3.10 億元至第五年 3.37 億元。若本品可用於先前自費使用免疫治療藥品的

病人，則第二線治療病人不論 IO 表現量皆有可能使用免疫治療後接受本品治療，本品每年潛在用藥人數將會再增加。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 11 月藥品專家諮詢會議建議擴增給付範圍至適用於先前接受過免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑(如 atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、avelumab 等)和含鉑化學治療的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人並提出建議支付價，以及要求建議者提出新的藥品協議方案。

本報告依據藥品專家諮詢會議重新進行財務影響評估，主要依據癌登年報、文獻推估晚期病人數，考量到本案給付條件與近期 avelumab 擴增給付於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人化療後的維持療法之影響，可能增加病人在第一線選擇含鉑化療的比例，故本報告略調降第一線治療選擇免疫檢查點抑制劑的比例 3%，再依建議者設定之市占率推算未來五年本品用藥人數；本報告以專家諮詢會議建議的初核價格估算本品年度藥費第一年 2.16 億元到第五年 2.35 億元，本品年度藥費即為本案財務影響。

參考資料

1. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 2017; 35(3): 379-387.
2. 中華民國 109 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=16434>. Published 2020. Accessed July. 4, 2023.
3. Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder?search=urothelial%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=2~93&usage_type=default&display_rank=2. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
4. Yair Lotan TKC. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-bladder-cancer?search=urothelial%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=7~93&usage_type=default&display_rank=7. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
5. Liao CI, Fang HC, Lee PT, et al. Trends in the incidence of urothelial carcinoma in Taiwan after the ban on aristolochic acid-containing Chinese herbal preparations, 2001-2018: a national population-based cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023. Apr 15. doi: 10.1007/s00432-023-04771-6. Epub ahead of print.
6. Bladder Cancer Version. 3. editor. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
7. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. editor. European Society for Medical Oncology. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904827-4>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
8. Enfortumab vedotin: Drug information. editor. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/enfortumab-vedotin-drug-information?search=enfortumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
9. 備思復凍晶注射劑 20 毫克[仿單電子檔]. 台灣安斯泰來製藥股份有限公司

司

- https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001212%E8%99%9F. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
10. ATC / DDD Index 2023. editor. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
 11. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
 12. 藥品給付規定 - 第 9 節抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed July. 4, 2023.
 13. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Padcev (enfortumab vedotin). editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0251REC-Padcev%20Final-meta.pdf>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
 14. PADCEV® PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION. editor. Health Canada. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063362.PDF. Published 2021. Accessed June. 26, 2023.
 15. Public Summary Document - Enfortumab vedotin (Padcev®)- March 2022 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/enfortumab-vedotin-powder-for-i-v-infusion-20-mg-Powder-for-I-V-infusion-30-mg>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
 16. Public Summary Document - Enfortumab vedotin (Padcev®)- November 2022 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/enfortumab-vedotin-Padcev-PSD-November-2022>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
 17. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION - PADCEV™ (ENFORTUMAB VEDOTIN). editor. Therapeutic Goods Administration. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2022-PI-01699-1&d=20230626172310101>. Published 2022. Accessed June. 26, 2023.
 18. Enfortumab vedotin for previously treated locally advanced or metastatic

- urothelial cancer (terminated appraisal). editor. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta797>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
19. Medicines advice - enfortumab vedotin 20mg and 30mg powder for concentrate for solution for infusion(Padcev®)[SMC ID:2505]. editor. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6984/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-final-june-2022-for-website.pdf>. Published 2022. Accessed July. 4, 2023.
 20. Wang L, Shi G, Zhao G, He W, Cen Z, Xu F. Efficacy and safety of enfortumab vedotin in the treatment of advanced urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Anti-Cancer Drugs* 2023; 34(4): 473-478.
 21. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1125-1135.
 22. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 23. Matsubara N, Yonese J, Kojima T, et al. Japanese subgroup analysis of EV-301: An open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Medicine* 2023; 12(3): 2761-2771.
 24. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2021; 32: S710-S711.
 25. Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, et al. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 26. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37(29): 2592-2600.

27. O'Donnell P, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. EV-201: Long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and PD-1/PD-L1 inhibitors. *Annals of Oncology* 2020; 31: S579-S580.
28. McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, et al. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *Eur Urol* 2022; 81(5): 515-522.
29. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 872-882.
30. McGregor BA, Balar AV, Rosenberg JE, et al. Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors: An updated analysis of EV-201 Cohort 2. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15_suppl): 4524-4524.
31. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021; 130: 13-22.
32. Wu Q, Qin Y, Liao W, et al. Cost-effectiveness of enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *Therapeutic advances in medical oncology* 2022; 14: 17588359211068733.
33. Li C-C, Chang C-H, Huang C-P, et al. Comparing Oncological Outcomes and Surgical Complications of Hand-Assisted, Laparoscopic and Robotic Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2021; 11.
34. 疫療法在侵犯性泌尿上皮癌未來的轉折 臺中榮民總醫院 泌尿科 王賢祥
醫 師 editor.
<https://www.vghtc.gov.tw/UnitPage/RowViewDetail?WebRowsID=af6dc135-8c05-445e-8365-6c68de21aacf&UnitID=2f81d066-ff96-4b9d-a0e8-87e1ac169840&CompanyID=e8e0488e-54a0-44bf-b10c-d029c423f6e7&UnitDefaultTemplate=1>. Accessed JULY 11, 2023.
35. Huang SY, Wu CC, Hsieh MC, et al. Comparative Study of the Safety and Efficacy of First-Line Cisplatin and Carboplatin Chemotherapy in Elderly Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. *Oncology* 2020; 98(3): 146-153.

36. Powles T, Csomos T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 931-945.
37. Li JR, Feng YH, Chen CH, Ku WH, Huang HL, Huang WJS. 1776P Treatment outcomes and FGFR alterations in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer in Taiwan. *Annals of Oncology* 2022; 33: S1349-S1350.
38. Sonpavde G, Pond GR, Mullane S, et al. Outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma after discontinuation of programmed death (PD)-1 or PD ligand 1 inhibitor therapy. *BJU International* 2017; 119(4): 579-584.
39. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(6): 970-976.
40. Balar AV, Castellano DE, Grivas P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up☆. *Annals of Oncology* 2023; 34(3): 289-299.
41. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201). ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03219333?term=NCT03219333&rank=1>. Published 2022. Accessed July. 18, 2023.
42. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). editor. ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03474107?term=NCT03474107&rank=1>. Published 2023. Accessed July. 18, 2023.
43. Padcev: EPAR-Public assessment report. editor. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2022. Accessed July. 18, 2023.

附錄

附錄一 免疫療法用於泌尿道上皮癌相關給付規定

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

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：
 - (1) 泌尿道上皮癌：
 - A. 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：
 - a. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - b. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - c. CIRTS(the cumulative illness rating scale) score >6
 - B. 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。
 2. 使用條件：
 - (1) 病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。
 - (2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：
 - A. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II
 - B. GOT <60 U/L 及 GPT <60 U/L，且 T-bilirubin <1.5 mg/Dl
 - C. 腎功能：
 - a. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m² 且 <60 mL/min/1.73m²。
 - b. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR >30 mL/min/1.73m²。
 - (3) 病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)
泌尿道上皮癌 第一線用藥	CPS ≥ 10	本藥品尚未給付於 此適應症	IC $\geq 5\%$
泌尿道上皮癌 第二線用藥	CPS ≥ 10	TC $\geq 5\%$	IC $\geq 5\%$

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

- (4) 每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。
- (6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：
- A. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告。
 - B. 生物標記表現量檢測報告：符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30103B 規定之依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。
 - C. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - D. 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)。
 - E. 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。
 - F. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。
 - G. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - a. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - b. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - c. CIRS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
 - H. 其他佐證病歷資料。
- (8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：
- A. 有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；
 - B. 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；
 - C. 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。
 - D. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。
- (9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：

- A. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - B. 以 i-RECIST 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)。
 - C. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - a. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - b. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - c. CIRIS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
 - D. 其他佐證病歷資料。
3. 登錄與結案作業：
- (1) 醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。
 - (2) 病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。
 - (3) 已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄二 療效文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2023/06/26	#1 (("enfortumab vedotin"[Supplementary Concept] OR "enfortumab vedotin"[All Fields]) AND ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields] OR ("urinary bladder neoplasms"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "urinary bladder neoplasms"[All Fields] OR ("bladder"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "bladder cancer"[All Fields]))))	150
		#2 #1 AND Filters: Meta-Analysis, Clinical Trial, Systematic Review	14
Embase	2023/06/26	#1 'enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin' OR (('enfortumab'/exp OR enfortumab) AND ('vedotin'/exp OR vedotin))	612
		#2 'bladder cancer'/exp OR 'bladder cancer' OR (('bladder'/exp OR bladder) AND ('cancer'/exp OR cancer))	156638
		#3 'urothelial carcinoma'/exp OR 'urothelial carcinoma' OR (urothelial AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))	15751
		#4 #1 AND (#2 OR #3)	471
		#5 #4 AND ('clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	108
Cochrane library	2023/06/26	#1 urothelial carcinoma	1165
		#2 bladder cancer	6012
		#3 enfortumab vedotin	57

		#4	(#1 OR #2) AND #3	56
--	--	----	-------------------	----

附錄三 日本次族群基本特性

人數(%)	Enfortumab vedotin N=36	化療 N=50
年齡中位數(範圍)(年)	70.0 (58.0 to 81.0)	66.5 (44.0 to 87.0)
≥75 歲	7 (19.4)	11 (22.0)
男性	28 (77.8)	36 (72.0)
抽菸情形		
曾經抽過	24 (66.7)	30 (60.0)
現在會抽	2 (5.6)	3 (6.0)
從未抽過	10 (27.8)	16 (32.0)
未知或未報告	0	1 (2.0)
糖尿病史或高血糖	5 (13.9)	9 (18.0)
ECOG PS		
0	30 (83.3)	31 (62.0)
1	6 (16.7)	19 (38.0)
Bellmunt 危險分數 [†]		
0-1	33 (91.7)	36 (72.0)
≥2	3 (8.3)	14 (28.0)
未報告		
原發腫瘤部位		
上泌尿道	22 (61.1)	25 (50.0)
膀胱或其他	14 (38.9)	25 (50.0)
初診斷時組織型態		
移行上皮細胞癌	36 (100)	44 (88.0)
混合型	0	5 (10.0)
其他 [‡]	0	1 (2.0)
轉移部位		
僅淋巴結	3 (8.3)	5 (10.2)
內臟轉移	30 (83.3)	40 (81.6)
肝臟	5 (13.9)	11 (22.0)
先前系統性治療		
1-2	28 (77.8)	44 (88.0)
≥3	8 (22.2)	6 (12.0)
接受的含鉑化療		
Cisplatin	22 (61.1)	32 (64.0)
Carboplatin	7 (19.4)	10 (20.0)
Cisplatin 與 carboplatin 都有	7 (19.4)	7 (14.0)

人數(%)	Enfortumab vedotin N=36	化療 N=50
診斷為轉移性或局部晚期疾病 至試驗時間(範圍)(月)	18.3 (0.4 to 46.0)	13.3 (0.7 to 53.8)
<p>†根據是否有血紅素<10 g/dL、ECOG PS>0 以及肝臟轉移來評分，範圍 0 至 3。</p> <p>‡包括腺癌（adenocarcinoma）、鱗狀細胞癌（squamous-cell carcinoma）以及假肉瘤性分化（pseudosarcomatous differentiation）。</p>		

附錄四 日本次族群安全性結果

(%)	Enfortumab vedotin (n=36)		化療 (n=48)	
因不良事件減量	38.9		33.3	
因不良事件中斷治療	63.9		29.2	
因不良事件停藥	25.0		22.9	
人數(%)	所有等級	第三級以上	所有等級	第三級以上
任何不良事件	33 (91.7)	23 (63.9)	47 (97.9)	36 (75.0)
脫髮	19 (52.8)	0	18 (37.5)	0
味覺障礙	18 (50.0)	0	6 (12.5)	0
周邊感覺神經病變	17 (47.2)	0	15 (31.3)	0
白血球降低	9 (25.0)	2 (5.6)	18 (37.5)	13 (27.1)
降低食慾	9 (25.0)	2 (5.6)	10 (20.8)	1 (2.1)
搔癢	9 (25.0)	1 (2.8)	3 (6.3)	0
嗜中性球降低	8 (22.2)	5 (13.9)	24 (50.0)	22 (45.8)
貧血	8 (22.2)	2 (5.6)	9 (18.8)	4 (8.3)
斑丘疹	8 (22.2)	1 (2.8)	2 (4.2)	0
藥物疹	6 (16.7)	4 (11.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
淋巴球降低	6 (16.7)	2 (5.6)	5 (10.4)	5 (10.4)
澱粉酶上升	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0
身體不適	4 (11.1)	0	15 (31.3)	0
發燒	3 (8.3)	2 (5.6)	10 (20.8)	0
脂解酶上升	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (2.1)	1 (2.1)
紅疹	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (2.1)	0
嗜中性球低下合併發燒	1 (2.8)	1 (2.8)	6 (12.5)	6 (12.5)

附錄五 經濟文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2023/07/10	#1 ("carcinoma, transitional cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "transitional"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "transitional cell carcinoma"[All Fields] OR ("urothelial"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]) OR "urothelial carcinoma"[All Fields]) AND ("enfortumab vedotin"[Supplementary Concept] OR "enfortumab vedotin"[All Fields])	142
		#2 #1 AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	4
Embase	2023/07/10	('urothelial carcinoma'/exp OR 'urothelial carcinoma' OR (urothelial AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))) AND ('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin' OR (('enfortumab'/exp OR enfortumab) AND ('vedotin'/exp OR vedotin))) AND ('cost'/exp OR cost)	10
Cochrane library	2023/07/10	#1 urothelial carcinoma	1177
		#2 enfortumab vedotin	59
		#3 cost	74384
		#4 (#1 OR #2) AND #3	34
CRD	2023/07/10	#1 enfortumab vedotin	0