

抑癌寧注射劑 (IMFINZI Injection) 50 mg/mL

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	IMFINZI Injection 50 mg/mL	成分	Durvalumab
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	50 mg/mL ; 10 mL/vial ; 注射劑		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部晚期非小細胞肺癌 (NSCLC)：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。 2. 小細胞肺癌：併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一，適用於擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人的第一線治療。 3. 膽道癌：與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer) 之成人病人。 4. 肝細胞癌：與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。 		
建議健保給付之適應症內容	膽道癌：適用於與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer) 之成人病人，壺腹癌除外。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，給付規定通則同 9.69.免疫檢查點抑制劑之給付規定，詳見附錄一。		
建議療程 (擷取自藥品仿單)	治療持續時間：直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。 <ul style="list-style-type: none"> • 體重 30 kg 以上的病人：每 3 週一次 (21 天) 1500 mg 併用化療，最多 8 個週期。之後每 4 週一次 1500 mg 單一療法。 • 體重未滿 30 kg 的病人：每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg 併用化療，最多 8 個週期。之後每 4 週一次 20 mg/kg 單一療法。 		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

經綜合考量藥品作用機轉（ATC 碼）、最新臨床指引建議、現可以獲得的實證資料與健保給付規定等因素，本案的參考品為併用 cisplatin 與 gemcitabine。值得注意的是，本案建議者此次送審另有提出 durvalumab 用於肝細胞癌的健保給付申請，兩案因研究主題不同，參考品亦有異。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等 HTA 機構於民國 112 年至 113 年間，公告其對本案適應症的評估審議資料。這些機構主要評估的實證資料皆為 TOPAZ-1 樞紐試驗，並在廠商降價（或執行商業協議）同時考量本案目標族群的治療選項已多年沒有改變情況下，同意收載本案藥品併用 cisplatin 與 gemcitabine 於局部晚期或轉移性膽道癌成年病人治療（排除壺腹癌，同樞紐試驗設計）。這些機構的審議重點詳如內文第三章。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案研究主題「durvalumab 與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於未曾接受過治療或無法手術之局部晚期或轉移性膽道癌病人的相對療效與相對安全性表現」，我們於民國 113 年 4 月 17 日止，在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等三大電子資料庫，跟據預先設定之 PICOS 條件和關鍵字，進行快速之系統性文獻搜尋步驟，共獲得 600 筆資料。經逐筆資料標題與摘要閱讀後，共有 3 篇文獻、23 篇研討會摘要被納入彙整^a。以下將呈現這些實證資料的重點以供參考，詳細說明請參閱內文第（四）章第 2 節。

1. 第三期隨機對照臨床試驗（TOPAZ-1 study）

TOPAZ-1 試驗是一項多國^b多中心、雙盲、隨機分派之第三期臨床試驗。病人以 1:1 比例被隨機分派至[試驗組]durvalumab 併用 cisplatin, gemcitabine 與[對照組]安慰劑併用 cisplatin, gemcitabine，用以比較這兩種療法對於本案目標族群的治療表現差異。

試驗主要排除壺腹癌、具有腦轉移、曾經/正在罹患自體免疫或發炎性疾病、曾經接受過免疫療法的病人^c。試驗藥物中的化療藥物至多給予八個療程，durvalumab 與安

^a TOPAZ-1 試驗自民國 103 年 4 月中開始進行，預計 114 年 3 月底結束。根據試驗計畫書，試驗階段將包含兩次期中分析與一次最終分析。基於第一次期中分析並未規劃進行正式的統計分析，所以，此處所呈現的內容，主要為第二次期中分析結果。再者，基於第二次期中分析數據搜集截止日時（110 年 8 月 11 日；追蹤時間中位數 16.8 個月），存活分析數據已成熟，所以，法規單位將分析結果視為最終分析。後續，一項探索性的存活分析於 111 年 2 月間進行，提供病人整體存活（overall survival, OS）的進一步資料。因為，目前於期刊正式發表的文獻內容僅呈現 110 年 8 月 11 日之分析結果，為提供讀者更多的參考資料，所以，我們亦納入多項研討會摘要結果。惟基於這些資料尚未經過同儕審核並於期刊發表，實證等級較低，我們將在下頁表格中以灰體字呈現 OS 的更新數據，其餘資料請參閱正文，讀者解讀並外推至我國臨床現況時，宜謹慎。

^b 參與本試驗的國家來自歐洲、美洲與亞洲等 17 個國家。其中，在亞洲部分，參與的國家有中國（3 個臨床試驗中心）、香港（4）、印度（4）、日本（8）、韓國（6）、台灣（8）與泰國（6）。本案建議者於送審資料中，並未提供我國 60 位試驗參與者的相關數據或說明以供參考。

^c 試驗主要納入條件中，病人須為初診斷之時，病況即屬於無法手術或轉移性階段。但是，如果

慰劑則持續給予直至無法耐受藥物毒性或疾病惡化。

本試驗自 103 年 4 月間開始進行，截至 110 年 8 月第二次期中分析數據搜集截止日，共納入 685 位病人（試驗組 341 人）；追蹤時間（中位數）試驗組為 16.8 個月、對照組為 15.9 個月；當時，試驗組仍有 18.6%（63 人）、對照組 5.8%（20 人）的病人持續接受試驗藥物治療。已結束試驗的病人中，試驗組有 42.5%（145 人）、對照組有 49.4%（170 人）後續接受抗癌治療^d。下表簡要呈現本試驗主次要評估指標的重點數據。

總結試驗結果我們瞭解到，在追蹤時間為 16 個月左右之時，本案藥品做為第一線治療用藥，主要療效指標的分析結果顯示，可以延長病人的整體存活時間 1.3 個月（12.8 月 vs. 11.5 月^e；HR 0.80 [95%CI 0.66 to 0.97]；p=0.021）；在次要指標無疾病惡化時間（progression free survival, PFS）、客觀反應率（objective response rate, ORR）的表現，亦具統計顯著較對照組為佳。在藥物安全性的分析，兩組表現大致相近，但是試驗組有較高的免疫相關不良事件（immune-mediated adverse events, imAEs；12.7% vs. 4.7%），惟這些 imAEs 皆屬於低嚴重程度，且沒有病人因此死亡。

指標	110 年 8 月 11 日的數據分析結果 (最終分析)		111 年 2 月 25 日的數據分析結果 (探索性分析)	
	試驗組 (341 人)	對照組 (344 人)	試驗組 (341 人)	對照組 (344 人)
追蹤時間 (中位數；95%CI)	16.8 個月 (14.8 to 17.7)	15.9 個月 (14.9 to 16.9)	23.4 個月 (20.6 to 25.2)	22.4 個月 (21.4 to 23.8)
OS (中位數；95%CI) HR(95%CI)	12.8 個月 (11.1 to 14.0)	11.5 個月 (10.1 to 12.5)	12.9 個月 (11.6 to 14.1)	11.3 個月 (10.1 to 12.5)
	HR 0.80 (0.66 to 0.97)；p=0.021		HR 0.76 (0.64 to 0.91)*	
PFS (中位數；95%CI) HR(95%CI)	7.2 個月 (6.7 to 7.4)	5.7 個月 (5.6 to 6.7)	---	
	HR 0.75 (0.63 to 0.89)；p=0.001			
ORR OR(95%CI)	91 人 (26.7%)	64 人 (18.7%)	---	
	OR 1.60 (1.11 to 2.31)；p=0.011			
第 3 或 4 級治療 相關不良事件 (TEAE)	212 人 (62.7%)	222 人 (64.9%)	分析結果與左側結果相近。	
第 3 或 4 級 TEAE 使病人終止試驗	30 人 (8.9%)	39 人 (11.4%)	分析結果與左側結果相近。	
第 3 或 4 級 TEAE 導致病人死亡	2 人 (0.6%)	1 人 (0.3%)	---	

*因非屬事先規畫之分析，所以沒有進行統計檢定並估算 p 值。

進入試驗之前，病人已接受過手術（with curative intent）和/或完成輔助療法已經超過六個月，疾病又復發者，仍被允許進入試驗。

^d 兩組病人後續接受的抗癌治療方案中，比例最高者為細胞毒性化療藥物（42.8%）。使用標靶藥物者僅佔 4.1%，使用免疫藥品者僅佔 2.8%。

^e 併用 cisplatin 與 gemcitabine 做為晚期膽道癌第一線治療的樞紐試驗 ABC-02 試驗（Valle et al., NEJM 2010），病人的整體存活時間中位數為 11.7 個月，與本試驗結果相近。

2. 系統性文獻回顧/統合分析

基於 TOPAZ-1 試驗為一活性對照 (active controlled) 臨床試驗，且其相對效益評估之對照組符合本案參考品設定，所以，同時被納入的一篇系統性文獻回顧文獻的間接比較結果，將做為支持性資料。

這份非由藥品廠商支持完成的研究 (Feng et al.)，統合分析 111 年 5 月前發表的 17 項隨機對照試驗數據 (含 3,632 位病人)。研究結果顯示，用於晚期膽道癌的第一線治療藥品中，與對照組併用 cisplatin 與 gemcitabine 相比，接受本案藥品組合治療的病人，有最佳的整體存活與無疾病惡化存活表現。惟基於此項間接比較仍存有諸多研究限制，讀者解讀並外推分析結果至我國臨床現況時，宜謹慎。

四、醫療倫理：

無系統性蒐集資料可以參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘錄加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等 HTA 機構，於其評估審議報告中呈現的病友意見，以供參考。

1. 這些 HTA 機構蒐集的病友意見，皆源自該國多個病友團體的意見。
2. 病人除表達因疾病相關症狀影響他們每天的日常生活之外，更表達因疾病不易被早期發現又惡性度高、預後不佳，有效治療藥品有限，加入新藥臨床試驗不易等困境。
3. 曾經使用過本案藥品的病人則表示，與其他治療藥品相比，他們經歷的症狀控制、藥物不良事件、藥物使用方便性等情況差異不明顯 (litter to no difference)。其中，有部分病人甚至表示，他們的疾病被有效控制 (cancer had regressed) 且未經歷或經歷些許藥物不良事件 (little to no side effects)。

五、成本效益：

(一) 國內藥物經濟學研究：

1. 建議者提出一份目標族群為未曾接受治療且無法接受手術的局部晚期或轉移性膽道癌 (包含肝內膽管癌、肝外膽管癌與膽囊癌) 病人的國內藥物經濟學研究報告，此報告為比較併用本品, gemcitabine, cisplatin 與併用 gemcitabine, cisplatin 治療目標族群之成本效用與成本效益分析，採分段存活模型，分析期間為 15 年，基礎分析結果顯示與併用 gemcitabine, cisplatin 相比，併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 每人平均可增加 0.37 個 QALY，總成本增加新台幣 1,413,866 元，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為新台幣 3,854,328 元/QALY gained。
2. 本報告認為研究設計大致合宜，惟未提供研究報告，僅提供中文摘要以及分析模型，因此部分參數之設定以及我國情境適用性存有疑義，如：(1) 比較策略選用併用 gemcitabine, cisplatin 為現行標準治療，但健保已於 113 年 2 月 1 日將併用 gemcitabine, TS-1 作為晚期或復發之膽道癌第一線治療納入給付，建

議者應將其納入比較策略較為合理；另外模型中採用 TOPAZ-1 臨床試驗執行方式僅計算 8 個療程，與臨床治療現況不符；(2) 建議者對於 OS 與 PFS 等臨床療效參數的外推模型選用標準以及是否足以反應我國國情未說明；(3) 建議者於後線治療選項中納入包括 capecitabine、nivolumab、pembrolizumab 與 TS-1 等健保未給付用於後線治療的藥物，與我國國情不符；(4) 除部分參數直接採用我國資料外，效用值、部分醫療成本以及不良事件等部分採用外國參數者，均未說明如何適用我國情境。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 於民國 112 年 2 月的醫療科技評估報告中指出，由於成本效益模型設定目標族群與實際取得之適應症範圍具有差異、長期療效具有不確定性、納入相對劑量密度參數估算錯失劑量可能低估藥費成本以及採用之健康效用值估算可能高估 durvalumab 效用；經 CADTH 重新分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，durvalumab 需降價 93% 才具有成本效益。考量 durvalumab 的臨床試驗結果呈現具有統計顯著差異的療效，且晚期膽道癌已多年未有突破性的新治療選項，故建議在符合條件的前提下將 durvalumab 納入給付。
2. 澳洲 PBAC 於民國 112 年 3 月的會議中，考量廠商採用的 durvalumab 在存活期外推結果、增加的存活時間、對應效用值具有不確定性以及建議價格過於昂貴，不建議將 durvalumab 納入給付並向廠商提出修改意見，同年 7 月廠商依會議結論調整經濟評估模型相關參數並降低建議價格重新送件後，PBAC 重新建議有條件將 durvalumab 納入給付。
3. 英國 NICE 於民國 113 年 1 月的醫療科技評估報告中指出，成本效益中存活期外推方法具有不確定性、治療成本估算應採用至治療停止時間以及健康效用值可能高估。NICE 校正分析模型後，採用廠商建議的疾病嚴重度 QALY 加成計算成本效益，認為雖然結果仍具有高度不確定性，但此疾病具有高度為滿足需求且 ICER 值仍低於建議願付價格閾值 (30,000 英鎊/QALY gained)，故建議有條件將 durvalumab 納入給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估未來五年 (民國 115 年至民國 119 年) 本品治療組合使用人數約為第一年 390 人至第五年 670 人，本品治療組合年度藥費為第一年 6.08 億元至第五年 10.36 億元 (其中本品年度藥費約為第一年 5.81 億元至第五年 9.90 億元；cisplatin, gemcitabine 併用之年度藥費約為第一年 0.27 億元至第五年 0.45 億元)，扣除被取代品藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 5.72 億元至第五年 9.75 億元。
- (二) 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，然而本報告對於建議者目標族群推估人數、被取代藥品設定等存有疑慮，本報告校正相關參數後，預估未來五年 (民國 115 年至民國 119 年) 本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，

推估未來五年本品治療組合之年度藥費第一年 7.41 億元至第五年 12.41 億元(其中本品年度藥費約為第一年 7.08 億元至第五年 11.87 億元;cisplatin, gemcitabine 併用之年度藥費約為約為第一年 0.32 億元至第五年 0.54 億元), 扣除被取代品藥費後, 對健保藥費財務影響約為第一年 7.05 億元至第五年 11.81 億元。

- (三) 敏感度分析：本報告考量 TS-1 納入給付時間尚短，未來市佔率具有不確定性；另膽囊及肝外膽管癌病人接受手術與非手術治療選項的人數比例亦具有不確定性，故針對此兩項參數進行敏感度分析。結果顯示若將 TS-1 市佔率增加至 20%，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，健保藥費財務影響即為總額財務影響約為第一年 7.02 億元至第五年 11.77 億元。若依健保資料庫分析結果將病人接受手術人數比例增加至 60.91%，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，健保藥費財務影響即為總額財務影響約為第一年 7.10 億元至第五年 11.90 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經民國 113 年 7 月份藥品專家諮詢會議討論後，結論為請建議者提出新財務方案，若在財務影響於控制目標內，始建議給付。本報告依建議者更新之本品建議支付價，推估未來五年本品使用人數為第一年 480 人至第五年 800 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 6.84 億元至第五年 11.46 億元，其中本品年度藥費約為第一年 6.52 億元至第五年 10.92 億元，扣除被取代藥費後 推估財務影響約為第一年增加 6.48 億元至第五年增加 10.86 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	IMFINZI Injection 50 mg/mL	Gemzar 等	CISPLATIN INJECTION "DBL" 等
主成分/含量	Durvalumab/ 50 mg/mL	Gemcitabine/ 200 mg 或 1 g/vial	Cisplatin/1 mg/mL
劑型/包裝	注射劑/10 mL (vial) 玻璃小瓶裝	凍晶注射劑/ 200 mg 或 1 g 單次使用小瓶裝	注射劑/ 50、100 mL 小瓶裝
WHO/ATC 碼	L01FF03	L01BC05	L01XA01
主管機關許可適應症（僅擷取與本案相關者）	與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌之成人病人。	可用於治療晚期或復發之膽道癌（含肝內膽管）。	抗惡性腫瘍劑。
健保給付條件	擬訂中	無法手術切除或晚期或復發之膽道癌（含肝內膽管）病患	未訂定給付條件。
健保給付價	擬訂中	（僅列部分） • 200 mg：505 元 • 1,000 mg：2,354 元	• 50 mL：350 元 • 100 mL：350 元
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> • 體重 30 kg 以上的病人：每 3 週一次 1500 mg 併用化療，最多 8 個週期。之後每 4 週一次 1500 mg 單一療法。 • 體重未滿 30 kg 的病人：每 3 週一次 20 mg/kg 併用化療，最多 8 個週期。之後每 4 週一次 20 mg/kg 單一療法。 	<ul style="list-style-type: none"> • 單用：1000 mg/m²，4 週為一個治療週期，每週給藥 1 次，連續給藥 3 週，接著休息 1 週。 • 併用 cisplatin 時：gemcitabine 的劑量為 1000 mg/m²，於療程第 1 天及第 8 天靜脈點滴輸注，3 週為一個治療週期。 	有多種用藥劑量和時程，一般單用時如下：每間隔 3-4 星期靜脈輸注一次，每次 50-100 mg/m ² ，或者每天靜脈輸注 15-20 mg/m ² 投予 5 天，每間隔 3-4 星期一次。
療程	持續使用至疾病惡化或無法耐受。	持續使用至疾病惡化或無法耐受。	持續使用至疾病惡化或無法耐受。

每療程花費	擬訂中	單用:11,607 元 併用:7,738 元	700 元
參考品建議理由 (請打勾"✓")			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	✓
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來,最多病人使用或使用量最多的藥品		✓	✓
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素,請說明:			
<p>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。</p>			

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 112 年 2 月公告，建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, 含鉑化療</u> 於先前未接受過治療的局部晚期或轉移性膽道癌，但不應給付於治療壺腹癌。含鉑化療包含 cisplatin、carboplatin 和 oxaliplatin。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 7 月公告，建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 於治療未曾接受過全身性抗癌治療的局部晚期或轉移性膽道癌 (包含膽管癌及膽囊癌)。
NICE (英國)	於民國 113 年 1 月 10 日公告，建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 於治療局部晚期、無法切除或轉移性膽道癌成年病人的第一線治療。

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。

【抑癌寧注射劑】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 12 月 07 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

(一) 疾病簡介

膽道癌（biliary tract cancer, BTC）原發於膽道上皮細胞，是一群異質性惡性腫瘤的統稱，子分類包含膽管癌（cholangiocarcinoma, CCA）^a、膽囊癌（gallbladder cancer, GBC）以及壺腹癌（ampulla of vater cancer）。CCA 可依解剖位置區分為肝內和肝外膽管癌（intrahepatic 和 extrahepatic，簡稱 iCCA 和 eCCA），而 eCCA 可再細分為肝門和遠端膽管癌^b（perihilar 和 distal，簡稱 pCCA 和 dCCA）[1]。美國的研究顯示 CCA 子分類中，以 pCCA 佔比最高，約 50 至 60%，iCCA 和 dCCA 則分別為 10 至 20%，以及 20 至 30%[1]。以病理組織分類而言，CCA、GBC 和壺腹癌皆以腺癌最為常見[2-4]，超過 98% 的 GBC 為腺癌[3]，CCA 亦有超過 90% 為腺癌[4]。

^a 英文又稱 biliary duct cancer。

^b 肝門膽管癌 pCCA 又稱 Klatskin tumor，病灶範圍從左右肝內膽管穿出肝臟匯合為總肝管，至總肝管與膽囊交會形成總膽管前，而遠端膽管癌 dCCA 的病灶範圍為總膽管開始至壺腹前。肝內膽管癌 iCCA 的病灶範圍則包含為膽管、小膽管和左右肝內膽管。

CCA 的發生率在亞洲國家高於歐美國家，其中我國 CCA 發生率約為每年每 10 萬人中有 4.7 人，而 GBC 在全球的發生率約為每年每 10 萬人中有 1.5 至 14 人[5]。我國 2021 年的癌症登記報告顯示，在「肝及肝內膽管」癌症分類下的「膽管癌」新發生人數為 1,231 人^c，而「膽囊及肝外膽管」癌症分類的新發生人數為 1,163 人（佔當年消化器官及腹膜癌症^d個案數的 2.97%），因此合計 2021 年 BTC 的新發生人數約 2,400 人，iCCA 約佔 50%[6]。壺腹癌較罕見，被認為佔所有消化器官癌症的 0.2 至 0.5%[7, 8]。

BTC 的危險因子在各子分類不盡相同，整體而言，慢性發炎容易使膽道上皮細胞異常增生，進而轉變成癌細胞，其中可能涉及不同致癌基因和抑癌基因突變。目前最被確立與 BTC 相關的慢性發炎為原發性硬化性膽管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC），而 PSC 又與慢性發炎性腸道疾病相關[9]。以各別的子分類而言，其他可能會增加罹患 CCA 風險的因素包含肝吸蟲寄生、肝內膽管結石、慢性 B 型和 C 型肝炎病毒感染、先天性膽道畸形^e、肥胖、抽菸、飲酒和第二型糖尿病等[1]；其他與 GBC 相關的危險因子包含慢性膽囊發炎、膽結石、陶瓷樣膽囊^f、膽囊息肉及先天性膽囊囊腫等；與 CCA 不同的是，罹患 GBC 的女性病人較多[8]。

雖然 BTC 在惡性腫瘤中相對少見，卻極具侵襲性。由於早期症狀不明顯且不具特異性，通常為偶然被發現，且被診斷時大部分病人已進展至晚期且無法手術切除，預後不佳。根據美國 2012 年至 2018 年的資料，局部轉移 CCA 病人的 5 年存活率約為 9 至 18%，遠端轉移 CCA 病人則為 2 至 3%[10]。病人可能出現的症狀包含腹部疼痛或沉重（特別是右上腹）、阻塞型黃疸、全身搔癢或不適、糞便或尿液顏色改變、發燒、食慾不佳和體重下降等，其中 eCCA 病人因膽道阻塞較可能出現黃疸[8]。

BTC 的診斷除了會以血液檢驗^g評估肝功能，以及有無肝炎或自體免疫疾病等潛在的肝膽疾病，亦須以影像學檢查評估原發腫瘤的範圍、數量以及是否轉移[11]。各影像學檢查工具皆有其優點，例如初步檢查會使用腹部超音波；MRI 和 MRCP^h可評估膽道和周圍血管狀況；內視鏡超音波（EUS）、內視鏡逆行性膽胰

^c 癌症登記報告將 iCCA 與肝癌合併計算，eCCA 則與 GBC 合併登記。「肝及肝內膽管」癌症分類下另有「合併肝細胞癌和膽管癌」的子分類，發生人數為 171 人。

^d 癌症登記報告所指之「消化器官及腹膜癌症」包含食道、胃、小腸、結腸、直腸、乙狀結腸連結部、肛門、肝及肝內膽管、膽囊及肝外膽管、胰、後腹膜腔及腹膜、消化器官之其他部位及與腹膜分界不明部位。

^e 例如 caroli's disease 和先天性總膽管囊腫（choledochal cyst）。

^f 陶瓷樣膽囊（porcelain gallbladder）為膽囊壁因累積鈣質沉積物，呈現鈣化。

^g 血清醣類抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA 19-9）雖然不是用於診斷 BTC 的腫瘤標記，但上升的 CA 19-9 與預後較差有關，因此可用於評估治療反應[11]。癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）亦可用於監測疾病進程[11]。

^h MRI 為磁振造影，英文全名為 magnetic resonance imaging；MRCP 為膽道胰管磁振造影術，英文全名為 magnetic resonance cholangiopancreatography。

道造影 (ERCP) 和經皮穿肝膽道造影 (PTC)ⁱ 可評估膽道阻塞程度且能獲取組織，其中 ERCP 和 PTC 可同步治療膽道阻塞；電腦斷層掃描（可搭配正子斷層造影）則可用於癌症分期，偵測局部或遠端的淋巴結腫大和腫瘤轉移[11]。

(二) 疾病治療

BTC 的處置方式會依癌症期別和腫瘤是否可手術切除而有不同的治療路徑。針對無法手術切除和轉移性 BTC，指引皆建議進行分子檢測，治療選項包含全身性治療（例如化療、免疫治療、標靶治療）、放射治療、參與臨床試驗或支持性照護（例如膽汁引流、放置金屬支架等）。

由於未查獲我國相關學會公告之 BTC 指引，以下摘錄 2023 年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 第三版的 BTC 指引、2023 年歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的 BTC 指引，以及 2019 年日本肝膽胰外科學會 (Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, JSHBPS) 的 BTC 指引中，與本案適應症（局部晚期或轉移性 BTC）相關的藥物治療建議。

1. NCCN 指引[4]

NCCN 指引針對無法切除及轉移性 BTC 的全身性治療整理如表三。本案藥品 durvalumab 併用 gemcitabine 和 cisplatin，以及合併 pembrolizumab^j、gemcitabine、cisplatin 皆為 NCCN 指引建議的第一線首選治療，證據等級及醫師建議使用的共識類別為 category 1。針對特定基因變異的病人，一些標靶治療或免疫檢查點抑制劑可能具有效益。

表三、NCCN 指引建議用於無法切除及轉移性 BTC 的全身性治療*

第一線			
首選方案	<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)[†] 合併 <u>pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin</u> (category 1) 		
其他推薦方案	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (category 1) FOLFOX[‡] 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, albumin-bound paclitaxel</u> 合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin, albumin-bound paclitaxel</u> (category 2B) 單一藥物：5-FU 或 capecitabine 或 </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (category 1) FOLFOX[‡] 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, albumin-bound paclitaxel</u> 合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin, albumin-bound paclitaxel</u> (category 2B) 單一藥物：5-FU 或 capecitabine 或
<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (category 1) FOLFOX[‡] 合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, albumin-bound paclitaxel</u> 合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u> 	<ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>gemcitabine, oxaliplatin</u> 合併 <u>gemcitabine, cisplatin, albumin-bound paclitaxel</u> (category 2B) 單一藥物：5-FU 或 capecitabine 或 		

ⁱ EUS 的英文全名為 endoscopic ultrasonography；ERCP 英文全名為 endoscopic retrograde cholangiopancreatography；PTC 英文全名為 percutaneous transhepatic cholangiography。

^j Pembrolizumab 已於我國取得局部晚期無法切除或轉移性 BTC 的許可適應症，須與 gemcitabine 及 cisplatin 併用。與本案藥品具有相近治療地位之藥品，詳見後方「疾病治療藥品於我國之收載現況」章節。

		gemcitabine
特定情形下的方案	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NTRK</i> 融合陽性：entrectinib 或 larotrectinib • MSI-H 或 dMMR：pembrolizumab（臨床試驗數據有限） • TMB-H：合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u>（category 2B） • <i>RET</i> 融合陽性：pralsetinib（category 2B）；若為 CCA，可使用 selpercatinib（category 2B）。 	
後線 [§]		
首選方案	FOLFOX	
其他推薦方案	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI[†]（category 2B） • Regorafenib（category 2B） 	<ul style="list-style-type: none"> • 合併 <u>liposomal irinotecan, fluorouracil, leucovorin</u>（category 2B） • 其他：同第一線的首選及其他推薦方案
特定情形下的方案	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NTRK</i> 融合陽性：entrectinib 或 larotrectinib • MSI-H 或 dMMR：pembrolizumab（臨床試驗數據有限）或 dostarlimab-gxly（category 2B） • TMB-H：合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u>（category 2B）或 pembrolizumab（臨床試驗數據有限） • <i>BRAF</i> V600E 突變：合併 <u>dabrafenib, trametinib</u> • CCA 且具有 <i>FGFR2</i> 融合或重組：futibatinib 或 pemigatinib 	<ul style="list-style-type: none"> • CCA 且具有 <i>IDH1</i> 突變：ivosidenib（category 1） • HER2 陽性：合併 <u>trastuzumab, pertuzumab</u> • <i>RET</i> 基因融合陽性：pralsetinib（category 2B）；若為 CCA，可使用 selpercatinib（category 2B）。 • Nivolumab（category 2B） • 合併 <u>lenvatinib, pembrolizumab</u>（category 2B）
<p>*此表格沒有備註證據與共識等級者，皆為 category 2A。Category 1 表示基於高等級的證據，NCCN 委員有一致共識認為此介入適當；category 2A 表示基於較低等級的證據，NCCN 委員有一致共識認為此介入適當；category 2B 表示基於較低等級的證據，NCCN 委員有共識認為此介入適當。</p> <p>[†]合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 亦建議用於完成根治性手術 6 個月以上和完成術後輔助治療 6 個月以上的復發病人。</p> <p>[‡]FOLFOX 包含活性葉酸（<u>folinic acid</u>）、5-FU（5-<u>fluorouracil</u>）和 <u>oxaliplatin</u>。</p> <p>[§]NCCN 指引提醒目前仍缺乏曾接受過免疫檢查點抑制劑治療的病人於後線使用其他免疫療法的數據。</p> <p>[†]FOLFIRI 包含活性葉酸（<u>folinic acid</u>）、5-FU（5-<u>fluorouracil</u>）和 <u>irinotecan</u>。</p> <p>縮寫：BTC, biliary tract cancer; 5-FU, 5-fluorouracil; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; MSI-H, microsatellite instability-high; dMMR, mismatch repair deficient; TMB-H, tumor mutational burden-high; CCA, cholangiocarcinoma; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1; HER2, human epidermal growth factor receptor 2。</p>		

2. ESMO 指引[11]

ESMO 指引針對局部晚期或轉移性 BTC 建議的全身性治療整理如表四。對

於日常體能狀態 PS^k 為 0 或 1 的 BTC 病人，第一線標準治療建議使用合併 cisplatin, gemcitabine ± 本案藥品 durvalumab (證據及建議等級分別為 I 和 A)。若病人腎功能不佳，可使用 oxaliplatin 替代 cisplatin (II, B)。PS 為 2 的病人可單用 gemcitabine 作為第一線藥物 (IV, B)。

表四、ESMO 指引建議用於局部晚期或轉移性 BTC 的全身性治療*

第一線
<ul style="list-style-type: none"> • 局部晚期：合併 <u>cisplatin, gemcitabine ± durvalumab</u> (I, A; MCBS 4)[†] • 晚期或轉移性：先做或同步做分子檢測，再以合併 <u>cisplatin, gemcitabine ± durvalumab</u> (I, A; MCBS 4) 治療
後線
<p>依分子檢測結果區分：</p> <ul style="list-style-type: none"> • All comers：首選 FOLFOX (I, A; MCBS 1)，替代治療為 5-FU ± irinotecan (II, C) • IDH1 突變：ivosidenib[‡] (I, A; MCBS 2) • FGFR2 融合：pemigatinib (III, A; MCBS 3) 或 infigratinib[‡] (III, A; MCBS 3) 或 futibatinib[‡] (III, A) • BRAF 突變：合併 <u>dabrafenib, trametinib</u>[‡] (III, A; MCBS 3) • MSI-H 或 dMMR：pembrolizumab (III, A; MCBS 3) • HER2/neu 過度表現：合併 <u>trastuzumab, pertuzumab</u>[§] (III, A)
<p>*證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II 表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III 表示為前瞻性世代研究；IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。MCBS 全名為 ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1，用於評估新癌症治療能帶來之臨床效益大小。針對非根治性的適應症，5 分為最高等級，1 分為最低，有 4 或 5 分的新癌症治療皆被認為有顯著臨床效益。</p> <p>[†]若一開始認為無法手術的病人，對此複方治療有反應，後續可考慮進行救援性手術 (salvage surgery) 或局部治療。</p> <p>[‡]美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 有核准上市，歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 沒有核准。</p> <p>[§]FDA 和 EMA 都沒有核准上市。</p> <p>縮寫：BTC, biliary tract cancer; 5-FU, 5-fluorouracil; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; MSI-H, microsatellite instability-high; dMMR, mismatch repair deficient; TMB-H, tumor mutational burden-high;</p>

^k PS (performance status) 表示癌症病人的日常體能狀態。分數來自 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale，範圍從 0 至 5，以 1 為級距，分數越小，表示越能自理日常生活和工作。0 表示能完全自理，1 表示劇烈體能活動受限但能進行輕度或久坐的工作，2 表示能自理和走動但無法從事任何工作，3 表示 50% 以上的清醒時間需臥床或坐輪椅，4 表示完全臥床或坐輪椅，5 表示死亡。

CCA, cholangiocarcinoma; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1; HER2, human epidermal growth factor receptor 2。

3. JSHBPS 指引[12]

針對無法切除的膽道癌，JSHBPS 指引推薦的第一線化療為以 gemcitabine 為基礎的化療複方，包含合併 gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, TS-1¹及合併 gemcitabine, cisplatin, TS-1，整體建議等級^m為 Grade 1，證據等級為 A。JSHBPS 指引未於指引中提及本案藥品 durvalumab。

4. 治療指引小結

NCCN 指引和 ESMO 指引皆建議於局部晚期或轉移性 BTC 第一線治療，使用本案建議者申請的合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin。其中 NCCN 指引更將之列為首選推薦。NCCN 指引和 ESMO 指引建議的主要不同處為標靶治療的使用時機，ESMO 指引將標靶治療列於後線，NCCN 指引建議的治療位階則包含第一線及後線。第二個建議的不同處為 ESMO 指引未提及第一線可使用合併 pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin，可能是因為其樞紐試驗完整結果 (KEYNOTE-966) 的發表日期晚於 ESMO 指引發表日期。

本案藥品於歐盟 EMA 及美國 FDA 取得本案適應症的時間為 2022 年，而日本的 JSHBPS 指引可能因發表年份較早 (2019 年)，未於指引提及本案藥品。與 NCCN 指引和 ESMO 指引不同的是，這份指引有建議 TS-1 併用化療於第一線治療使用。雖然 ESMO 指引未推薦，但有提及合併 gemcitabine, TS-1 與合併 cisplatin, gemcitabine 在日本病人具有不劣性；而合併 cisplatin, gemcitabine, TS-1 相較於合併 cisplatin, gemcitabine 在日本病人可顯著改善整體存活期 (overall survival, OS)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 durvalumab 屬於 PD-L1 抑制劑ⁿ，是一種人類免疫球蛋白 G1 kappa (IgG1_κ) 單株抗體，會與 PD-L1 結合並阻斷 PD-L1 與 PD-1 和 CD80 的交互作用，解除對免疫反應的抑制，進而增進抗腫瘤的免疫反應和 T 細胞活化。本案藥品與 BTC 相關的許可適應症為「與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚

¹ JSHBPS 指引稱為 S-1，ESMO 指引稱為 S1，我國許可證的藥品名稱為 TS-1 (成分為合併 tegafur, gimeracil, oteracil)，為求前後內文一致，本報告統稱為 TS-1。

^m JSHBPS 指引的建議等級分為 Grade 1 和 Grade 2。Grade 1 表示強烈推薦做或不做，Grade 2 為微弱推薦 (表示建議做或不做)。證據等級最高為 A，最低為 D，共 4 個等級。

ⁿ PD-L1 全名為 programmed death-ligand 1，中文為程序性細胞死亡配體-1；PD-1 全名為 programmed cell death protein 1，中文為程序性細胞死亡受體-1。

期或轉移性 BTC 之成人病人」[13]，而此次建議者申請的適應症為「與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之 BTC 成人病人」。

我們於世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站 ATC/DDD Index 頁面查詢[14]，得知本案藥品 durvalumab 的 ATC 代碼為 L01FF03。前五碼 L01FF 的分類為 PD-1/PD-L1 抑制劑，尚有 12 種成分屬於此類，其中 pembrolizumab 與本案相關之許可適應症為「與 gemcitabine 及 cisplatin 併用，治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌（biliary tract carcinoma）的病人」。其餘 11 種^o目前於我國皆未取得與本案相關適應症。

另於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁[15]，以「膽道癌」或「膽管癌」或「消化系統之癌症」或「消化器癌」作為適應症之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，查獲之成分除本案藥品外，另有 tegafur、TS-1、gemcitabine、streptococcus pyrogenes 的細胞^p、pemigatinib、pembrolizumab、5-FU、含有 Coriolus versicolor（雲芝）菌絲體獲得的蛋白質結合多醣體。

經查詢藥品給付規定[16]及「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[17]，得知前述藥品目前於健保有給付於 BTC 相關適應症的成分包含 tegafur、TS-1、gemcitabine、streptococcus pyrogene 的細胞、pemigatinib 及 5-FU。其中合併 TS-1, gemcitabine 之給付範圍與本案藥品組合（合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin）相似，詳見表五；然而，pemigatinib 之給付條件為「成人接受過全身性藥物治療、腫瘤具有 *FGFR2* 融合或重排、不可手術切除的局部晚期或轉移性肝內膽管癌」，治療位階為二線以上，且限具有 *FGFR2* 融合或重排的 iCCA，與本案藥品申請給付的治療位階不同。其餘 tegafur、streptococcus pyrogene 的細胞及 5-FU 則未另訂定給付條件。

綜合前述治療指引建議、藥品作用機轉（ATC 分類碼）、各項藥品之我國許可適應症、健保給付規定及諮詢臨床醫師等資訊，本報告認為與本案藥品組合具有相近治療地位之藥品為合併 gemcitabine, cisplatin、合併 pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, TS-1、合併 gemcitabine, carboplatin、單用 gemcitabine 及單用 5-FU。與本案藥品組合具有相近治療地位之個別藥品資料彙整於表五，各藥品的詳細給付規定如附錄一所列。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取 BTC 相關適應症）

^o 11 種包含 nivolumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab、toripalimab。

^p 成分全名為 streptococcus pyrogenes Su strain treated with benzylpenicillin potassium，為以 benzylpenicillin potassium 治療過的化膿性鏈球菌 Su 菌株。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
單株抗體				
L01FF03 Durvalumab (本案藥品)	膽道癌：與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌(biliary tract cancer)之成人病人。	注射劑	50 mg/mL	健保未收載,建議收載用於 BTC 中。
L01FF02 Pembrolizumab	膽管癌 (biliary tract carcinoma)：與 gemcitabine 及 cisplatin 併用,治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌的病人。	注射劑	25 mg/mL	健保已收載,但尚未給付於 BTC。
化學治療				
L01BC53 合併 <u>tegafur</u> , <u>gimeracil</u> , <u>oteracil</u> (TS-1)	膽道癌:與 gemcitabine 合併使用治療晚期或復發之膽道癌。	膠囊劑	20 mg/ 5.8 mg/ 19.6 mg /cap、25 mg/ 7.25 mg/ 24.5 mg /cap	健保已收載,用於「與 gemcitabine 合併使用作為晚期或復發之膽道癌第一線治療」。
L01BC05 Gemcitabine	膽道癌:gemcitabine 可用於治療晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管),目前尚未有證據支持用於膽道癌之手術後輔助治療。	注射劑	38 mg/mL、40 mg/mL	健保已收載,用於「無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患」。
		凍晶注射劑	200 mg/vial、1000 mg/vial	
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/mL	健保已收載,未訂定給付條件。
L01BC02 Fluorouracil (5-FU)	消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。	注射劑	50 mg/mL	健保已收載,未訂定給付條件。
L01XA02 Carboplatin	未取得 BTC 相關適應症。	注射劑	10 mg/mL	腎功能不佳(CCr<60)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。

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 Embase/PubMed/Cochrane Library 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 2023 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 1 月 10 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2023 年 11 月 12 日公告。
	Embase/PubMed/Cochrane Library 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 3 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)

本報告於 2024 年 04 月 02 日止，於 CADTH 之公開網頁[18]輸入關鍵字 durvalumab，查獲一份 2023 年 2 月公告之本案適應症相關評估報告[19]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

CADTH/pCODR 的專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 建議給付合併 durvalumab, gemcitabine, 含鉑化療 於先前未接受過治療 (即第一線) 的局部晚期或轉移性 BTC 病人，且病人須具備好的 PS^k。Durvalumab 須由具有診治 BTC 經驗的專科醫師處方開立，且 durvalumab 的價格需再降低才建議給付。Durvalumab 不應給付於治療壺腹癌。若病人發生客觀的疾病惡化或無法接受的毒性，則應停止使用合併 durvalumab, gemcitabine, 含鉑化療。

建議給付的局部晚期 BTC 須為不適合手術者。第一線包含新診斷為局部晚期或轉移性 BTC 的病人，或完成術後輔助治療或根治性手術 6 個月以上的復發病人。可使用的含鉑化療包含 cisplatin、carboplatin 和 oxaliplatin。

2. 主要療效證據及建議理由

pERC 參考的主要療效證據為一項雙盲、具活性對照組、隨機分派的第三期臨床試驗 TOPAZ-1，比較合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 與合併安慰劑、gemcitabine, cisplatin 的療效與安全性。加拿大廠商 (AstraZeneca Canada Inc.) 共提供 TOPAZ-1 試驗的兩組數據，分別為預先計畫的第二次期中分析 (數據截止日期 2021 年 8 月 11 日)，以及多出 6.5 個月追蹤時間的事後分析 (數據截止日期 2022 年 2 月 25 日)。前者呈現的是所有試驗指標的結果，後者僅更新 OS 和安全性數據。

TOPAZ-1 試驗納入的受試者為先前未接受過治療的無法切除晚期或轉移性 BTC 病人，或是完成手術或術後輔助治療 6 個月以上復發的病人。由於病人的 PS 須為 0 或 1，納入 iCCA、eCCA 和 GBC 的病人，但排除壺腹癌，因此有上述的給付條件限制。TOPAZ-1 試驗的研究設計及結果數據已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處予以省略。

TOPAZ-1 試驗的結果顯示，相較於合併 gemcitabine, cisplatin，先前未接受過治療的局部晚期或轉移性 BTC 病人於第一線接受合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 有統計上顯著較長的 OS 中位數，第 12、18 及 24 個月的整體存活率數據亦支持此結果，而兩組數據的 OS 結果一致。於 TOPAZ-1 試驗中，合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 亦能顯著改善無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 以及具有可處理的不良事件，與對照組相比沒有額外的嚴重安全性顧慮，且不會損害病人的健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL)。

總結而言，pERC 認為在合併 gemcitabine, cisplatin 加上 durvalumab 能滿足病人的一些需求，包含改善 OS，以及具有與現行治療類似的不良事件。

3. 參考品

TOPAZ-1 試驗的對照組為合併 gemcitabine, cisplatin，pERC 同意此化療複方為加拿大現行局部晚期或轉移性 BTC 的第一線標準治療，是本案藥品合理的比較品。在臨床實務上，若考量病人的腎功能，可使用 carboplatin 或 oxaliplatin 替換標準治療中的 cisplatin；若病人 PS 不佳，則可單用 gemcitabine 作為第一線治療。

4. 其他臨床或實務相關考量點

- (1) 雖然 TOPAZ-1 試驗的情境是第一線治療，但 pERC 認為對於已開始接受合併 gemcitabine, cisplatin 於第一線治療的病人，只要沒有證據顯示疾病惡化，給付新增的 durvalumab 實屬合理。
- (2) pERC 注意到 Health Canada 核准的 durvalumab 仿單沒有明確指定必須用於

何種線別，然而 TOPAZ-1 試驗現有的證據僅適用於第一線治療，因此 durvalumab 用於後線的相對療效目前未知。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

總結而言，局部晚期或轉移性 BTC 的治療方式在過去 10 年皆未改變，治療結果也未改善。因此病人和臨床醫師皆強調，與現有治療相比，需要可延長壽命、能改善或維持生活品質，並減少副作用的新治療。病人認為 durvalumab 可以做為另一個治療 BTC 的選項，能延後疾病惡化並具有可處理的副作用。病友和臨床醫師的意見分別摘錄如後。

(1) 病友團體意見

病友團體意見來自 Canadian Cancer Survivor Network (CCSN) 等機構^q蒐集的 58 位個人問卷回覆以及 Colorectal Cancer Resource and Action Network (CCRAN) 進行的 7 份訪談資訊^r。CCSN 的 58 份問卷回覆中，有 12 位具有本案藥品的使用經驗。

CCSN 的問卷顯示 BTC 會影響病人生活品質的症狀包含腹痛、食慾不振及噁心嘔吐等，而照顧者表示照顧患有 BTC 的親人會影響他們的生活，包含情緒上感到疲憊不堪、處理藥物和預約回診時會遇到挑戰，及無法提前計畫事情。回覆問卷的 BTC 病人表示，最常使用的治療方式包含合併 gemcitabine, cisplatin、免疫治療、放射治療、手術、標靶治療和 FOLFOX。大多數回覆問卷的病人表示治療相關不良反應包含疲勞、睡眠困難、落髮、四肢麻木和刺痛及腹瀉等。雖然大多數回覆問卷的病人表示在取得治療方面沒有問題，但可用的資源有限及經濟困難均被視為挑戰。

CCSN 問卷回覆中，大部分具有本案藥品使用經驗的 BTC 病人表示 durvalumab 與其他治療相比在症狀控制、副作用、使用方便性或疾病惡化方面幾乎沒有差異。病人回報的 durvalumab 副作用包含疲勞、便秘、白血球數量和血小板數量減少和貧血等。CCRAN 訪談中具使用經驗的 4 位病人及 3 位照顧者表示，加上 durvalumab 幾乎沒有新增副作用，並認為 durvalumab 輸注時間較短，所以比其他治療更方便使用。

整體而言，受訪的病人一致認為應向符合給付條件者提供 durvalumab。受訪的病人或照顧者一致認為比起現行治療，新治療最重要須能延長壽命及副作用須

^q 其他參與的病友團體包含 Canadian Liver Foundation、Canadian Organization for Rare Disorders、Cholangiocarcinoma Foundation、Colorectal Cancer Resource and Action Network (CCRAN)、Gastrointestinal Society 以及 Regroupement québécois des maladies orphelines。問卷蒐集時間為 2022 年 7 月 18 日至 8 月 2 日。

^r 訪談時間為 2022 年 7 月 7 日至 7 月 22 日。

和現行治療相似或更少，同時盡可能兼顧生活品質和取得治療的方便性。

(2) 臨床專家及醫師團體之意見

除了 CADTH 諮詢的臨床專家，兩個醫師團體 CGOEN 和 OH-CCO DAC^s 提供關於本案藥品的意見。

臨床專家和兩個醫師團體皆表示，自 2010 年後，合併 gemcitabine, cisplatin 一直是晚期 BTC 的第一線治療，然而其 OS 中位數小於 12 個月，因此延長存活期對於局部晚期或轉移性 BTC 病人是一個未被滿足的重要需求，而延緩疾病惡化及維持生活品質亦是這群病人的治療目標。OH-CCO DAC 另表示合併 gemcitabine, carboplatin 亦可能於第一線治療使用。

臨床專家強調手術是目前唯一可以治癒 BTC 的方式，但 BTC 被診斷時通常已為晚期且無法手術，並指出晚期 BTC 病程進展迅速，病人在第一線治療後經常惡化，大部分病人無法存活至接受第二線治療，而第二線治療（如合併 5-FU, oxaliplatin）的存活效益不大且病人耐受性差。目前尚無可預測局部晚期或轉移性 BTC 的生物標記。

醫師團體強調目前加拿大沒有給付任何治療 BTC 的標靶藥物，顯示對於更有效治療的需求尚未滿足。醫師團體表示在起始合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 之前嘗試其他治療並不合理，且在目前合併 gemcitabine, cisplatin 加上 durvalumab 並不會影響後線治療的順序。醫師團體表示最適合使用 durvalumab 者為符合臨床試驗條件的 BTC 病人，而最不適合使用者為具有免疫治療禁忌症、肝或腎功能不足，或 PS 為 3 以上的病人。醫師團體表示臨床實務上會以病情變化和/或影像學有無惡化判斷病人對治療的反應。臨床有意義的治療反應為維持或改善生活品質，以及延長存活期，而疾病惡化或治療無法耐受會是造成治療停止的因素。

(二) PBAC（澳洲）

本報告於 2024 年 04 月 02 日止，於澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 網頁「Medicine Status Website」輸入關鍵字 durvalumab 查詢藥品收載進程[20]，查獲兩份本案適應症相關評估報告[21, 22]。

PBAC 於 2023 年 3 月公告之評估報告結論為不建議給付[21]。澳洲廠商

^s CGOEN 全名為 Canadian Gastrointestinal Oncology Evidence Network，由 7 位臨床醫師代表該團體提供意見。OH-CCO DAC 全名為 Ontario Health Cancer Care Ontario Gastrointestinal Cancer Drug Advisory Committee，由 5 位臨床醫師代表該團體提供意見。

(AstraZeneca Pty Ltd.) 在處理 PBAC 提出的問題後再次提交申請，而 PBAC 於 2023 年 7 月公告更新的評估報告結論。此處摘錄 2023 年 7 月公告之評估報告結論[22]，以及兩份評估報告的相關重點於後。

1. 評估結論

PBAC 建議給付 durvalumab 於治療晚期 BTC (iCCA、eCCA 和 GBC)。建議給付的病人族群為 (1) 在無法切除腫瘤的情形下，未曾接受過全身性抗癌治療且為局部晚期 BTC，或 (2) 在腫瘤轉移的情形下，未曾接受過全身性抗癌治療且為轉移性 BTC。在開始使用 durvalumab 時病人的 PS 須為 0 或 1，且在開始使用時即須併用 gemcitabine 和 cisplatin。若病人疾病惡化，則必須停止給付 durvalumab。

2. 主要療效證據及建議理由

PBAC 參考的主要療效證據與 CADTH 相同，TOPAZ-1 試驗資料一樣來自兩個數據截止日期。TOPAZ-1 試驗的研究設計及結果呈現於「電子資料庫相關文獻」章節。

PBAC 認為兩組受試者的基期特徵平衡，試驗的偏差風險低。PBAC 指出受試者年齡中位數 64 歲、49% 的受試者 PS 為 0，以及所有受試者皆有足夠的肝功能，因此認為 TOPAZ-1 試驗的受試者可能比目前於 PBS 接受治療的 BTC 病人更健康。

PBAC 認為合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 可些許改善 OS，且微幅改善 PFS，次族群分析亦有一致的結果。客觀反應率 (objective response rate, ORR) 和反應持續時間 (duration of response, DoR) 的結果亦偏好合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin。HRQoL 的結果在兩組相似，合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 有改善生活品質的趨勢，但與基期相比，兩組生活品質的進步皆未具臨床意義。

PBAC 指出 TOPAZ-1 試驗中兩組發生不良事件的比例相似，不過 durvalumab 組發生免疫相關不良事件的人數較多，但整體而言合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 的不良事件是可處理的。

總結而言，PBAC 認為澳洲廠商的宣稱合理，即合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 相較於合併 gemcitabine, cisplatin 有較佳的療效，且具有可處理的安全性。此外，PBAC 注意到 2023 年第二版的 NCCN 指引和 2023 年 ESMO 指引對於使用 durvalumab 的支持。PBAC 認為澳洲廠商對於給付族群的修正已解決委員會

先前的顧慮之一^t，即給付族群應排除壺腹癌的病人。

3. 參考品

PBAC 認為合併 gemcitabine, cisplatin 是合理的比較品，符合現行澳洲於第一線治療無法切除或轉移性 BTC 的臨床實際情形。

4. 病友團體意見或倫理相關議題

PBS 網站消費者評論 (Consumer Comments facility) 蒐集到的意見^u顯示，durvalumab 的治療有效，可以減少腫瘤大小、延長壽命和改善生活品質，而副作用大部分輕微，包含疲勞、噁心、腹瀉和皮膚搔癢。另有病友團體提到購買 durvalumab 相關費用的財務負擔，以及 BTC 預後差且需要額外的治療選項。

五個病友組織^u皆強烈支持將 durvalumab 納入給付，有組織認為 durvalumab 應歸類為最優先列入 PBS 的治療之一。前述團體的意見表示 durvalumab 可以改善存活、具有可接受的不良事件，並指出 durvalumab 帶來的希望對 BTC 病人的重要性。另有意見提出目前參與試驗的不平等問題，因為這取決於臨床醫師的意願和病友自行提倡參與試驗的能力。其他意見則描述病人受到 BTC 的影響、對於更有效且持續治療的關注、財務及治療負擔、化療副作用的嚴重性，以及認為免疫治療具有改善生活品質的潛力。

(三) NICE (英國)

本報告於 2024 年 04 月 02 日止，於 NICE 之公開網頁[23]輸入關鍵字 durvalumab，查獲一份 2024 年 1 月 10 日公告之本案適應症相關評估報告[24]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

在許可適應症範圍^v內，建議給付合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 用於治療局部晚期、無法切除或轉移性 CCA 或 GBC 的成年病人，且當英國廠商

^t 除了給付族群的修改，PBAC 先前認為待解決的問題還有經濟模型參數的修改，以及財務預估參數的修改。由於內容與經濟評估較相關，於此不贅述。

^u 包含 4 位個人 (從前後文無法得知為病人或照顧者)、2 位專業人員以及 5 個組織 (Cholangiocarcinoma Foundation Australia、Rare Cancers Australia、Australasian Gastro Intestinal Trials Group Community Advisory Panel、PanCare Foundation、Medical Oncology Group of Australia)。

^v 合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 於英國的許可適應症為用於局部晚期、無法切除或轉移性 BTC 成年病人的第一線治療。BTC 包含 CCA、GBC 和壺腹癌，但委員會指出壺腹癌不在此次評估範圍內。

(AstraZeneca) 依商業協議降價提供 durvalumab 時才建議給付。

2. 主要療效證據及建議理由

NICE 參考的主要療效證據與 CADTH 和 PBAC 相同。英國廠商提供的 TOPAZ-1 試驗資料一樣來自兩個數據截止日期，2022 年 2 月的數據主要針對 OS，追蹤時間中位數約 22 個月，OS 數據成熟度為 76.9%；2021 年 8 月的數據主要關注在 PFS，追蹤時間中位數約 16 個月，PFS 數據成熟度為 83.6%。TOPAZ-1 試驗的研究設計及結果數據呈現於後面「電子資料庫相關文獻」章節。

委員會理解 TOPAZ-1 試驗排除壺腹癌病人是因為壺腹癌的基因特徵與其他 BTC 亞型不同，目的為減少受試者的異質性。英國有 8 個治療中心，共 47 位病人參與 TOPAZ-1 試驗。

英國廠商和 NICE 外部評估小組 (external assessment group, EAG) 一致認為比例風險假設^w在 OS 和 PFS 並不成立，EAG 認為不同時間段的分段 (piecewise) 風險比率會比整個試驗的風險比率 (hazard ratio, HR) 更能提供資訊。委員會指出根據 piecewise HR，隨機分派後的幾個月即可觀察到合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 在 OS 和 PFS 的效益，而這比較可能是由於 durvalumab 的免疫治療作用方式，而不是分析方式造成。

委員會的結論認為根據 TOPAZ-1 試驗的證據，相較於合併 gemcitabine, cisplatin，合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 可以延後病情惡化的時間和延長壽命。雖然成本效益的推估結果具有不確定性，但考量疾病嚴重性及其對生活品質及壽命的影響，推估結果應會落在 NICE 認為英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 資源可接受的範圍內。因此建議給付合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin。

3. 參考品

合併 gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, oxaliplatin (針對腎功能不佳的病人)，和單用 gemcitabine、5-FU 或 capecitabine (針對虛弱的病人) 皆有納入比較品的考量範圍。英國廠商認為合併 gemcitabine, cisplatin 是最適合的比較品，而臨床專家認為合併 gemcitabine, cisplatin 是大多數無法切除或晚期 BTC 病人第一線會使用的治療。委員會總結各方意見後做出結論，認為本案藥品最合適的比較品為合併 gemcitabine, cisplatin。

4. 其他臨床或實務相關考量點

^w 比例風險假設 (proportional hazard assumption)，簡而言之，係指風險比率不會隨時間改變。

NICE 委員會關於 TOPAZ-1 試驗結果於英國病人的外推性，討論點摘錄如下：

- (1) 過半的受試者來自亞洲：受試者有 54.6%來自亞洲。EAG 指出比起安慰劑組，durvalumab 組在亞裔，或居住在亞洲的受試者，OS 的數值更大，意味著更大的治療效益。有臨床意見指出此效益可能是因為亞洲有相對較高的 B 型肝炎發生率，可能與 durvalumab 組的治療反應較佳有關。英國廠商對此提出有或無病毒性肝炎的 OS 次族群分析結果^x，結果顯示兩組具有一致的 OS 效益。英國廠商另提供地理區域與治療的探索性交互作用檢定結果，結果顯示治療對亞洲與非亞洲受試者的 OS 效果一致。
- (2) 受試者的年齡中位數較 NHS 病人的平均低：受試者的年齡中位數為 64 歲，而 NHS 中 BTC 病人的平均年齡約 70 歲。臨床專家指出年齡不會影響治療反應、療效或後線治療的資格。
- (3) ECOG PS：試驗納入的受試者 PS 須為 0 或 1。有臨床醫師意見指出一些 PS 為 2 的 BTC 病人^y仍適合化療，或許也可使用合併 gemcitabine, cisplatin。癌症藥品基金的臨床主管則基於臨床試驗數據，確認若 durvalumab 被建議給付，僅可給付於 PS 為 0 或 1 的病人。

針對以上各點討論，委員會認為由於試驗年齡及某些次族群在療效的差異，TOPAZ-1 試驗的結果是否可外推至 NHS 的臨床實務，具有不確定性。委員會總結，雖然不可能在成本效益估計中具體量化這些不確定性，但 TOPAZ-1 試驗的結果仍適合用於決策過程。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

病友表示 BTC 人數較少且常被誤診成其他疾病，因此認為人們對 BTC 的了解較少，而這意味大多數 BTC 被診斷時皆已進入晚期，且病況通常已無法進行手術。有病友描述被診斷為晚期 CCA 時可能僅剩數週的壽命，龐大的情緒影響他們及他們的家人。病友表示雖然 BTC 較常見於老年人，仍有病友在 44 歲時被診斷。病友表示 BTC 術後的復發風險非常高，而這會讓他們和他們的家人持續地擔憂。病友強調無法切除或晚期 BTC 的第一線治療選項很少，十幾年來化療（合併 gemcitabine, cisplatin）仍然是標準治療。病友和臨床專家皆表示現行化療的預後和生活品質不佳，急需更多治療選擇。

針對病友意見，委員會表示合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 是第一個核准用於無法切除或晚期 BTC 第一線的免疫治療，且起始第一線治療通常不需進行分子檢測，所以 durvalumab 可以提供給所有符合資格的病人。委員會理解

^x 英國廠商表示這些次族群分析無法檢測統計上有無顯著差異，且沒有針對多重檢定進行校正。

^y 於英國，適合化療的 BTC 病人中，約有約 25%的病人 PS 為 2，其餘 75%的病人 PS 為 0 或 1。

BTC 對病友及其家人帶來重大的生理、心理和社交影響，並意識到對於無法切除或晚期 BTC 的治療需求尚未被滿足。委員會針對此段落的結論為病友和臨床醫師皆歡迎合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 成為一個新的治療選項。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

本報告於 2024 年 04 月 02 日止，於 SMC 之公開網頁[25]輸入關鍵字 durvalumab，查獲一份 2023 年 11 月 12 日公告之本案適應症相關評估報告[26]，相關重點摘錄如後。

I. 評估結論

SMC 建議給付 durvalumab 於 NHSScotland 使用，且須併用 gemcitabine 和 cisplatin，給付的適應症為局部晚期、無法切除或轉移性 BTC 成年病人的第一線治療。上述建議僅適用於蘇格蘭廠商 (AstraZeneca) 以經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案 (PAS)²提供 durvalumab，或是以相等或更低的 PAS 或定價提供應藥品。

II. 主要療效證據及建議理由

SMC 參考的主要療效證據與 CADTH、PBAC 和 NICE 相同，TOPAZ-1 試驗的資料一樣來自兩個數據截止日期。TOPAZ-1 試驗的研究設計及結果數據呈現於「電子資料庫相關文獻」章節。

根據 TOPAZ-1 試驗事先計畫的期中分析結果 (數據截止日期 2021 年 8 月 11 日止)，於現行第一線標準化療添加 durvalumab，比起安慰劑組，可統計上顯著增加晚期或轉移性 BTC 病人的 OS 和 PFS。額外的分析結果提供更延長的 OS 數據 (數據截止日期 2022 年 2 月 25 日止)，結果與期中分析結果相似。兩組的 HRQoL 結果相似，顯示在合併 gemcitabine, cisplatin 添加 durvalumab 與損害病人的 HRQoL 無關。

安全性方面，兩組皆有受試者因治療相關不良事件死亡，durvalumab 組有 2 位，安慰劑組則有 1 位。Durvalumab 組發生免疫相關不良事件的比例較多，而

² PAS 的全名為 Patient Access Scheme，由蘇格蘭廠商提交，並須經過 PAS 評估小組審核。藥品的定價可以依 PAS 的協議給予折扣。

兩組皆有發生化療典型的不良事件。

SMC 報告提及 EMA 審查本案藥品的敘述，即「雖然 durvalumab 對於 OS 的效益不大，但有鑑於 BTC 的預後不佳且 durvalumab 的安全性可控，因此仍具有臨床相關性 (clinically relevant)」。

III. 參考品

合併 gemcitabine, cisplatin 是蘇格蘭現行晚期或轉移性 BTC 的第一線標準治療，為合理的比較品。臨床實務中，durvalumab 將會被新增於第一線標準化療。

IV. 其他臨床或實務相關考量點

以生物學理而言，病人的 PD-L1 表現量越大，透過 durvalumab 獲得的效益可能會越多。然而 TOPAZ-1 試驗並未將 PD-L1 狀態當作隨機分派的分層因子，且在事後的 OS 交互作用檢定，PD-L1 表現量 1% 和 5% 亦未達顯著差異。因此目前沒有足夠證據顯示 PD-L1 表現量在 durvalumab 用於 BTC 可以做為治療反應的預測因子。

V. 病友團體意見或倫理相關議題

病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 表示，BTC 經常在晚期或病灶已無法切除的階段被診斷出來，而在現行的第一線治療 (合併 gemcitabine, cisplatin) 下，病人的 OS 約為 11.5 個月。BTC 極為不佳的預後對病友及其家人造成巨大且負面的心理影響，且相比於其他癌症，BTC 的第一線治療已多年沒有進展，現有的治療選擇亦非常有限。綜上所述，對於可耐受且更有效的治療需求尚未被滿足。

臨床專家認為 durvalumab 可解決 BTC 第一線治療中未被滿足的需求，是一項治療進展。Durvalumab 可以增加 PFS 中位數和 OS 中位數，有些病人獲得的效益甚至比臨床試驗所觀察到的更多。Durvalumab 可以延長病友與親友相處的時間，有更多機會可以製造共同的生活回憶，且除了改善症狀，也可緩解疾病帶來的心理影響。因為使用 durvalumab 可以改善 OS，或許可以讓病人存活到更新的治療上市，此舉為病友帶來希望。病友表示開始使用 durvalumab 後會增加回診次數^{aa}，這可能會潛在增加病人存活的效益。

2. 電子資料庫相關文獻

^{aa} 蘇格蘭目前的標準治療為 8 個循環的化療，若開始併用 durvalumab 和化療，8 個循環之後的每 4 週皆須回診施打 durvalumab，因此會增加回診次數。

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Embase/PubMed/Cochrane Library 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	局部晚期或轉移性膽道癌成人病人的第一線治療
Intervention	合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u>
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、健康相關生活品質與相對安全性
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR)、統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Embase/PubMed/Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 17 日止，以「biliary tract cancer」結合「durvalumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告於 2024 年 4 月 17 日止，使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行相對療效文獻搜索，於 Embase 查獲 485 筆資料，於 PubMed 查獲 53 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 62 筆資料。排除重複 95 筆資料後，共得到 505 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 475 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 30 筆資料，分別為 28 筆具有 RCT 結果的資料，及 2 筆 SR 或 MA 類文獻資料。

初步納入的 28 筆具有 RCT 結果的資料皆來自第三期樞紐試驗 TOPAZ-1，經排除 2 筆 TOPAZ-1 試驗登錄資料、2 筆未報告 TOPAZ-1 試驗結果的資料後，最終納入 1 筆 TOPAZ-1 試驗的期刊文獻[27]及 23 筆 TOPAZ-1 試驗的研討會摘要^{bb}。納入的 2 筆 SR 或 MA 類文獻分別為晚期 BTC 第一線治療的 SR 及網絡統合

^{bb} 23 筆研討會摘要的主題分別為：1 筆期中分析[28]、2 筆更新 OS 結果[29, 30]、12 筆次族群分析 (3 筆依基因變異狀態[31-33]、1 筆依地理區域[34]、1 筆華人受試者的分析[35]、3 筆依試驗期間有無使用抗生素[36-38]、2 筆依基期癌症狀態[39, 40]、2 筆依原發腫瘤位置[41, 42])、4 筆免疫媒介不良反應 (immune-mediated adverse event, imAE) [43-46]、1 筆 HRQoL [47]、3 筆長期存活者的特徵[48-50]。

分析 (network meta-analysis, NMA) [51]，以及標靶藥物和免疫治療在 BTC 第一線的 SR 及 MA[52]。

基於本案藥品主要實證資料來自 TOPAZ-1 試驗，以下區分「TOPAZ-1 試驗」和「SR 或 MA 類文獻」兩個段落，重點摘述於後。TOPAZ-1 試驗期刊文獻未呈現的結果或更新之數據，才會以研討會摘要的內容補充於「TOPAZ-1 試驗」段落，須留意研討會摘要與期刊文獻的證據等級存在差異。

A. TOPAZ-1 試驗

(a) 試驗設計[27]

TOPAZ-1 試驗的研究目的為評估合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 相較於合併 安慰劑, gemcitabine, cisplatin 於晚期 BTC 第一線治療的療效與安全性。試驗的研究設計和研究方法摘錄於表六。TOPAZ-1 試驗的贊助者為 AstraZeneca。

表六、TOPAZ-1 試驗簡介

試驗設計	全球性、多國多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機分派設計的第三期試驗。	
試驗族群*	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> 篩選時的年齡為 18 歲以上，且預期壽命至少 12 週。 具有組織學證實之無法切除、局部晚期或轉移性膽道腺癌，包含 iCCA、eCCA 和 GBC。 先前未接受過治療的無法切除或轉移性 BTC，或完成根治性手術 6 個月以上和(如果有接受)術後輔助治療 6 個月以上出現復發的病人。 ECOG PS 為 0 或 1。 於基期至少有 1 個符合 RECIST v1.1 的可測量病灶。 先前未曾接受免疫媒介治療。 具有足夠器官和骨髓功能[†]。 體重大於 30 kg。
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> 壺腹癌。 曾接受異體器官移植。 具有或曾有活動性的自體免疫或發炎性疾病。 具有活動性感染[‡]，包含結核病、B 型肝炎、C 型肝炎或 HIV。 已知對任何研究藥物過敏。
研究藥物	介入組	合併使用 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 。每 3 週靜脈注射 1,500 mg 的 durvalumab、gemcitabine 1,000 mg/m ² BSA 和 cisplatin 25 mg/m ² BSA，共 8 個循環 (每個循環 21 天)。後續則每 4 週單獨靜脈注射 durvalumab 1,500 mg。

	對照組	合併使用 <u>安慰劑</u> ， <u>gemcitabine</u> ， <u>cisplatin</u> 。安慰劑的給法與 durvalumab 相同，gemcitabine 和 cisplatin 的給法與介入組相同。
隨機分派	兩組受試者的比例為 1：1，分層因子為初始疾病狀態（無法切除 vs. 復發）和原發腫瘤位置（iCCA vs. eCCA vs. GBC）。	
停藥標準	臨床表現或影像學結果顯示疾病惡化、發生無法接受的毒性、退出試驗等。	
試驗指標 （未列探 索性指 標）	主要指標	OS
	次要指標	<ul style="list-style-type: none"> • 關鍵次要：PFS • 其他次要：ORR[§]、DoR、疾病控制率[§]、依 PD-L1 表現量區分的療效指標、HRQoL[¶]（以 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-BIL21 等工具評估）、安全性指標（例如不良事件）
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> • 所有進入隨機分派的受試者皆會納入療效分析。 • 主要指標（OS）的檢定方式為分層的 log-rank test，分層因子為初始疾病狀態（無法切除 vs. 復發）和原發腫瘤位置（iCCA vs. eCCA vs. GBC）。雙尾顯著水準為 0.03。 • 若兩組在主要指標（OS）達統計顯著差異，才會檢定關鍵次要指標（PFS）。PFS 的檢定方式為 log-rank test，雙尾顯著水準為 0.0481。 • Durvalumab 相較於安慰劑的效果，在 OS 和 PFS 是以 HR 和 95% CI 估計。 • 其他次要指標皆未校正多重性（multiplicity）或正式檢定，因此不應用於推論治療效果。 	
<p>* 此處僅呈現部分，納入及排除條件完整的內容詳見試驗計畫書[27]。</p> <p>† 例如血清膽紅素濃度小於等於正常值上限的 2.5 倍、ALT 和 AST 小於等於正常值上限的 2.5 倍、測量或計算出的 CrCl > 50 mL/min 等。</p> <p>‡ 若 B 型肝炎（定義為具有 B 型肝炎核心抗體，且不具有 B 型肝炎表面抗原）和 C 型肝炎（定義為具有 C 型肝炎抗體，且 C 型肝炎病毒 RNA 的 PCR 結果為陰性）已治癒，則可納入。此項為受試者收錄期間變更的條件。</p> <p>§ 腫瘤反應是以 RECIST v1.1 進行評估，ORR 包含完全反應和部分反應；疾病控制則包含完全反應、部分反應和疾病穩定。</p> <p>¶ EORTC QLQ-C30 為核心生活品質問卷，共有 30 個問題，包含症狀、功能和整體健康等面向。每個面向的分數範圍為 0 至 100 分。在功能和整體健康得分越高，分別表示功能越佳和健康狀態越好；而症狀面向的得分越高則表示症狀越嚴重。EORTC QLQ-BIL21 為膽道癌生活品質問卷，共有 21 個問題，合計 8 個面向（治療副作用、引流袋/管的問題、體重減輕、疼痛、疲勞、黃疸、焦慮、進食；前 3 個面向為單一問題，後 5 個面向則為多個問題構成）。每個面向的分數範圍為 0 至 100 分，分數越高，表示症狀嚴重度越高。兩個問卷對於臨床有意義的變化皆為分數改變 10 分以上。</p> <p>縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1 (固體腫瘤反應評估標準 第 1.1 版); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CrCl, creatinine clearance; HIV, human immunodeficiency virus; RNA, ribonucleic acid; PCR, polymerase chain reaction; BSA, body surface area; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; DoR, duration of response; HRQoL, health-related quality of life;</p>		

EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-BIL21, EORTC 21-Item Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Quality of Life Questionnaire; HR, hazard ratio; CI, confidence interval。

(b) 試驗結果

試驗納入受試者的期間為 2019 年 4 月至 2020 年 12 月。受試者分別來自 17 個國家，包含亞洲、歐洲、美國及南美洲，最終共有 685 位進入隨機分派（即 full analysis set），durvalumab 組有 341 位、安慰劑組有 344 位病人。在兩組有接受研究藥物者，分別為 338 位及 342 位。整體而言，兩組受試者的基期特徵平衡，如表七所示[27]。

查獲的 TOPAZ-1 試驗結果有兩個數據截止日期，2021 年 8 月 11 日為事先預計的第二次期中分析[27]，而 2022 年 2 月 25 日非事先預計分析的時間點，但追蹤時間延長 6.5 個月。以下呈現兩個時段的分析結果。

Durvalumab 組和安慰劑組在數據截止日期為 2021 年 8 月 11 日時，兩組各有 18.6%和 5.8%的受試者仍持續接受研究藥物，中止比例^{cc}分別為 81.4%和 94.2%，相差 12.8%。在中止研究藥物後，兩組接受一種以上後續治療的比例分別為 42.5%和 49.4%，而其中分別有 94%和 92%的受試者皆是接受具細胞毒性的化療[27]。根據 CADTH 評估報告[19]，於數據截止日期 2022 年 2 月 25 日，兩組中止研究藥物的比例分別為 90.5%和 98.0%，相差 7.5%，比第二次期中分析的差距小。

表七、TOPAZ-1 試驗的受試者基期特徵（僅部分）

基期特徵	Durvalumab 組 (N=341)	安慰劑組 (N=344)	全部 (N=685)
年齡中位數（範圍）	64（20 至 84）	64（31 至 85）	64（20 至 85）
女性人數，人數（%）	172（50.4）	168（48.8）	340（49.6）
種族，人數（%）			
亞裔	185（54.3）	201（58.4）	386（56.4）
白人	131（38.4）	124（36.0）	255（37.2）
黑人或非裔美洲人	8（2.3）	6（1.7）	14（2.0）
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	1（0.3）	1（0.1）
其他	17（5.0）	12（3.5）	29（4.2）
地區			
亞洲	178（52.2）	196（57.0）	374（54.6）

^{cc} Durvalumab 組和安慰劑組中止研究藥物的受試者中，原因皆以影像學檢查結果發現疾病惡化的佔比最多，分別為 69%及 74%。

基期特徵	Durvalumab 組 (N=341)	安慰劑組 (N=344)	全部 (N=685)
歐洲	108 (31.7)	107 (31.1)	215 (31.4)
北美洲	37 (10.9)	28 (8.1)	65 (9.5)
南美洲	18 (5.3)	13 (3.8)	31 (4.5)
ECOG PS 為 0, 人數 (%)	173 (50.7)	163 (47.4)	336 (49.1)
原發腫瘤類型, 人數 (%)			
iCCA	190 (55.7)	193 (56.1)	383 (55.9)
eCCA	66 (19.4)	65 (18.9)	131 (19.1)
GBC	85 (24.9)	86 (25.0)	171 (25.0)
疾病狀態, 人數 (%)			
初診斷時即無法切除	274 (80.4)	279 (81.1)	553 (80.7)
復發	67 (19.6)	64 (18.6)	131 (19.1)
疾病分類, 人數 (%)			
局部晚期	38 (11.1)	57 (16.6)	95 (13.9)
轉移性	303 (88.9)	286 (83.1)	589 (86.0)
PD-L1 表現量, 人數 (%)			
TAP* ≥1%	197 (57.8)	205 (59.6)	402 (58.7)
TAP <1%	103 (30.2)	103 (29.9)	206 (30.1)
遺漏值 (missing)	41 (12.0)	36 (10.5)	77 (11.2)
* TAP 是指具有 PD-L1 染色之腫瘤細胞和/或免疫細胞的比例。 縮寫：ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TAP, tumor area positivity。			

I. 臨床療效評估

由於事先預計的第二次期中分析在主要指標達統計顯著差異[27]，因此被視為最終且正式的 OS 分析。TOPAZ-1 試驗仍持續追蹤中，以便進行 OS 的探索性分析，而 2022 年 2 月 25 日雖非事先預計分析的時間點，但追蹤時間延長 6.5 個月，有更新 OS 結果[29, 30]。兩個數據截止日期的療效結果摘錄如表八^{dd}。

在數據截止日期 2021 年 8 月 11 日，durvalumab 組的追蹤時間中位數為 16.8 個月，安慰劑組為 15.9 個月，兩組受試者死亡的比例分別為 58.1%和 65.7%。Durvalumab 組的 OS 中位數顯著較長 (HR 0.80, 95% CI 0.66 至 0.97)，比安慰劑組多 1.3 個月(12.8 vs. 11.5)。在估計的第 12 個月整體存活率兩組分別為 54.1%和 48.0%[27]。在數據截止日期 2022 年 2 月 25 日，亦獲得方向性一致的 OS 結

^{dd} 由於兩組的主要指標 (OS) 達統計顯著差異，因此關鍵次要指標 (PFS) 有接續進行預計的檢定。

果^{cc}[29, 30]。

Durvalumab 組的 PFS 中位數亦顯著較長 (HR 0.75, 95% CI 0.63 至 0.89), 比安慰劑組多 1.5 個月 (7.2 vs. 5.7)。兩組的 ORR 分別為 26.7% 和 18.7%, 其中兩組達到完全反應 (complete response, CR) 的受試者分別為 7 位 (2.1%) 及 2 位 (0.6%)。兩組的治療反應持續時間 (duration of response, DoR) 中位數分別為 6.4 和 6.2 個月。兩組對治療持續有反應 12 個月以上的比例分別為 26.1% 和 15.0%[27]。

表八、TOPAZ-1 試驗的療效指標

數據截止日期		2021 年 8 月 11 日[27]		2022 年 2 月 25 日[29, 30]	
組別		Durvalumab 組 (N=341)	安慰劑組 (N=344)	Durvalumab 組 (N=341)	安慰劑組(N=344)
追蹤時間中位數, 月 (95% CI)		16.8 (14.8 至 17.7)	15.9 (14.9 至 16.9)	23.4 (20.6 至 25.2)	22.4 (21.4 至 23.8)
OS	中位數, 月 (95% CI)	12.8 (11.1 至 14.0)	11.5 (10.1 至 12.5)	12.9 (11.6 至 14.1)	11.3 (10.1 至 12.5)
	HR (95% CI)	0.80 (0.66 至 0.97); <i>p</i> =0.021		0.76 (0.64 至 0.91) *	
第 12 個月的整體存活率, % (95% CI)		54.1 (48.4 至 59.4)	48.0 (42.4 至 53.4)	54.3 (48.8 至 59.4) †	47.1 (41.7 至 52.3) †
第 18 個月的整體存活率, % (95% CI)		35.1 (29.1 至 41.2)	25.6 (19.9 至 31.7)	34.8 (29.6 至 40.0) †	24.1 (19.6 至 28.9) †
第 24 個月的整體存活率, % (95% CI)		24.9 (17.9 至 32.5)	10.4 (4.7 至 18.8)	23.6 (18.7 至 28.9) †	11.5 (7.6 至 16.2) †
PFS	中位數, 月 (95% CI)	7.2 (6.7 至 7.4)	5.7 (5.6 至 6.7)	此次分析未更新相關數據。	
	HR (95% CI)	0.75 (0.63 至 0.89); <i>p</i> =0.001			
ORR [‡]	人數 (%)	91 (26.7)	64 (18.7)		
	OR (95% CI)	1.60 (1.11 至 2.31); <i>p</i> =0.011 [§]			
CR, 人數 (%)		7 (2.1)	2 (0.6)		
PR, 人數 (%)		84 (24.6)	62 (18.1)		
疾病控制率, 人數 (%)		291 (85.3)	284 (82.6)		
DoR 中位數, 月 (四分位距)		6.4 (4.6 至 17.2)	6.2 (3.8 至 9.0)		
第一次對治療有反應的時間中位數, 月 (四分位距)		1.6 (1.3 至 3.0)	2.7 (1.4 至 4.1)		

^{cc} Durvalumab 組顯著較長 (HR 0.76, 95% CI 0.64 至 0.91), 比安慰劑組多 1.6 個月 (12.9 vs. 11.3)。

對治療持續有反應的病人比例 (%)			
≥3 個月	88.9	89.0	此次分析未更新相關數據。
≥6 個月	59.3	54.2	
≥9 個月	32.6	25.3	
≥12 個月	26.1	15.0	
*因為非事先預訂分析，所以沒有進行檢定和 p 值。			
†這些 95% CI 數據來自 PBAC 報告[21]，摘要未提供。			
‡受試者在基期須有可測量的疾病才可計算 ORR。安慰劑組有 1 位受試者在基期不具有可測量的疾病，因此在分析腫瘤反應相關的結果時，安慰劑組的人數是以 343 位計算，除了疾病控制率仍是以 344 計算。			
§此數據 CADTH 報告和 PBAC 報告皆有提供[19, 21]，全文文獻未提供。CADTH 報告認為此結果的統計檢定未針對多重性 (multiplicity) 進行校正，因此型一錯誤 (type I error) 的風險會增加。			
縮寫：OS, overall survival; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; DoR, duration of response。			

OS 和 PFS 在各次族群的分析結果方面，不論數據截止日期為何，整體而言趨勢與 full analysis set 一致^{ff}[27, 29-42]，須留意有些次族群人數較少，信賴區間較寬。

HRQoL 方面，回報 HRQoL 的比例在基期大於 81%，經過 28 個循環後，大部分 HRQoL 的回報比例超過 70%。兩組在基期的 HRQoL 分數相當，經治療後，在惡化時間中位數、症狀、功能以及整體健康的分數皆無統計上顯著差異[47]。

II. 安全性評估

數據截止日期為 2021 年 8 月 11 日的安全性分析結果顯示，至少接受過一次研究藥物的受試者在 durvalumab 組為 338 位，安慰劑組為 342 位。durvalumab 組暴露於研究藥物的時間中位數為 7.3 個月，安慰劑組為 5.8 個月。不良事件結果摘錄於表九[27]。

約 99% 的受試者皆曾發生不良事件，其中 durvalumab 組發生嚴重不良事件的比例約為 47%，安慰劑組約為 44% (與研究藥物相關者分別約為 16% 和 17%)。第 3 或第 4 級不良事件的比例分別約為 76% 和 78% (與研究藥物相關者分別約為 63% 和 65%)。因不良事件而停止治療的比例為 13% 和 15% (與研究藥物相關者分別為 9% 和 11%)。Durvalumab 組有 2 位受試者因研究藥物相關不良事件死亡 (缺血性中風和肝衰竭)，安慰劑組則有 1 位受試者因研究藥物相關不良事件死亡 (多發性肌炎) [27]。

^{ff} 雖次族群分析與 full analysis set 一致，但根據第二次期中分析的結果顯示，有幾個次族群的 OS 在 durvalumab 組顯著較佳，例如：疾病狀態為復發、原發腫瘤位置為 iCCA、種族為亞裔、地區為亞洲、PS 為 1，以及疾病分類為局部晚期[27]。

免疫相關不良事件(immune-mediated adverse event, imAE)方面，durvalumab 組發生的比例較多 (12.7% vs. 4.7%)，其中在任一組發生率大於 1%者，分別為甲狀腺低下 (5.9% vs. 1.5%)、皮膚炎/紅疹 (3.6% vs. 0.3%)、肝臟事件 (1.2% vs. 0.6%) 和腎上腺機能不全 (1.2% vs. 0.3%)。第 3 或第 4 級 imAE 的比例則分別為 2.4%和 1.5%[27]。各 imAE 症狀出現的時間中位數(median time to onset, mTTO)各有不同[44-46]。Durvalumab 組需要以藥物控制 imAE 的比例較高 (全身性皮質類固醇 8.0% vs. 3.5%; 高劑量類固醇 3.8% vs. 2.9%; 內分泌治療 6.5% vs. 1.5%) [43, 45, 46]。

數據截止日期為 2022 年 2 月 25 日的安全性結果顯示，兩組發生第 3 或第 4 級治療相關不良事件發生的比例，以及導致研究藥物中斷的比例，與期中分析的結果相似[29, 30]。

表九、TOPAZ-1 試驗的不良事件結果

數據截止時間	2021 年 8 月 11 日	
組別	Durvalumab 組 (N=338)	安慰劑組 (N=342)
暴露於研究藥物的時間中位數，月 (範圍)	7.3 (0.1 至 24.5)	5.8 (0.2 至 21.5)
不良事件，人數 (%)		
任何	336 (99.4)	338 (98.8)
嚴重	160 (47.3)	149 (43.6)
第 3 或第 4 級	256 (75.7)	266 (77.8)
導致研究藥物中止	44 (13.0)	52 (15.2)
導致死亡	12 (3.6)	14 (4.1)
治療相關不良事件，人數 (%)		
任何	314 (92.9)	308 (90.1)
嚴重	53 (15.7)	59 (17.3)
第 3 或第 4 級	212 (62.7)	222 (64.9)
導致研究藥物中止	30 (8.9)	39 (11.4)
導致死亡	2 (0.6)	1 (0.3)
任何等級的不良事件 (僅列發生率在任一組大於 30%者)，人數 (%)		
貧血	163 (48.2)	153 (44.7)
噁心	136 (40.2)	117 (34.2)
便秘	108 (32.0)	99 (28.9)
嗜中性白血球低下症	107 (31.7)	102 (29.8)
嗜中性白血球數目減少	91 (26.9)	106 (31.0)
第 3 或第 4 級的不良事件 (僅列發生率在任一組大於 5%者)		
貧血	80 (23.7)	77 (22.5)

嗜中性白血球數目減少	71 (21.0)	88 (25.7)
嗜中性白血球低下症	68 (20.1)	72 (21.1)
血小板數目減少	33 (9.8)	29 (8.5)
膽管炎	22 (6.5)	11 (3.2)
血小板低下症	16 (4.7)	18 (5.3)
白血球數目減少	15 (4.4)	20 (5.8)

III. 長期存活者的特徵

研究人員進一步分析長期存活者 (long-term survivors, LTS) 的特徵，將 LTS 的定義為須自隨機分派後存活 18 個月以上，分析的數據截止日期為 2022 年 2 月 25 日[48-50]。結果顯示，durvalumab 組的 LTS 較多 (88 位 vs. 65 位)，但 LTS 的基期特徵大致上與 full analysis set 相似[48-50]。數值上差異較明顯的是疾病狀態為復發者，LTS 約有 37%，而 full analysis set 為 20% 左右；以及 LTS 的 PS 為 0 者也較多，約 60% 左右，而 full analysis set 約為 50%。此外，LTS 接受後續治療的比例 (durvalumab 組 58%，安慰劑組 82%) 亦高於 full analysis set (durvalumab 組 51%，安慰劑組 54%)。

IV. TOPAZ-1 試驗小結

TOPAZ-1 試驗的最新分析結果 (數據截止日期 2022 年 2 月 25 日) 顯示，在現行第一線標準化療 (合併 gemcitabine, cisplatin) 中添加本案藥品 durvalumab，可以顯著延長 OS 中位數約 1.5 個月，而期中分析的結果 (數據截止日期 2021 年 8 月 11 日) 也顯示可以顯著延長 PFS 中位數約 1.5 個月。Durvalumab 組的兩年存活率約為 23.6%，安慰劑組約為 11.5%。次族群分析的結果趨勢與 full analysis set 一致。HRQoL 並沒有因為添加 durvalumab 而有重大的變化。

安全性方面，幾乎所有受試者於試驗期間皆有發生不良事件，其中 durvalumab 組和安慰劑組發生第 3 或第 4 級不良事件的比例分別約為 76% 和 78%，而第 3 或第 4 級且與研究藥物相關的不良事件之比例則分別約為 63% 和 65%。相較於任何原因的不良事件，發生第 3 或第 4 級 imAE 的比例相對不高，且沒有無法處理的 imAE 發生，兩組在甲狀腺低下和皮膚炎/紅疹的發生率差距較明顯。

目前 TOPAZ-1 試驗仍在持續追蹤當中，未來可能會有更長期的 OS 數據，但需留意存活分析結果的表現可能會受到病人後續治療的藥品影響。

B. SR 或 MA 類文獻

納入的 2 筆 SR 或 MA 類文獻分別為 Feng 等人的晚期 BTC 第一線治療的 SR 及 NMA[51]，以及 Yan 等人的標靶藥物和免疫治療在 BTC 第一線的 SR 及

MA[52]。

(a) Feng 等人的 SR 及 NMA[51]

此研究的目的是比較晚期 BTC 第一線藥物治療的相對療效[51]。Feng 等人於 3 個電子資料庫 (PubMed、Web of Science、Cochrane Library) 搜尋 2022 年 5 月以前發表的 RCTs，接著再由兩位研究人員以 Cochrane risk of bias tool 獨立評估 RCTs 的品質，並且於評估結果意見不同時取得共識。NMA 用於合併不同 RCTs 結果的統計方法是隨機式模型 (random-effects model)，並以 HR 和 95% CI 的方式呈現不同治療組合的比較結果。

SR 最終共納入 17 項研究，合計 3,632 位病人。較多 RCTs 是來自亞洲國家，而不同 RCTs 的研究族群有所不同，有些 iCCA 病人占超過 50%，有些是 GBC 病人超過 50%，有些 RCTs 有納入壺腹癌的病人，有些則僅納入 GBC 的病人。在各 RCTs 的偏差風險 (risk of bias) 方面，幾乎所有的研究都具有好的隨機分派、完整的結果數據，以及低的報告偏差 (reporting bias)，但主要的問題點是大部分的研究都無法達到好的受試者及研究人員盲性及結果評估盲性。有些 RCTs 是單一中心收案，納入的受試者人數有限。

NMA 的結果顯示，在不同比較組合⁸⁸的 global inconsistency 方面沒有差異 ($p=0.8428$)，在 RCTs 之間的 local 和 loop inconsistency 方面亦無差異 ($p>0.05$)。網絡圖 (network plot) 顯示合併 gemcitabine, cisplatin 為最常被比較的治療組合，樣本數最多，有最大的節點，第二大節點為合併 gemcitabine, oxaliplatin，而其他治療組合多與這兩者比較。第三節點為單用 gemcitabine，第四節點為合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin，第五節點為合併 TS-1, gemcitabine。

在 OS 的比較結果，合併 cediranib, gemcitabine, cisplatin、合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 和合併 merestinib, gemcitabine, cisplatin 相較於標準治療皆具有較佳的趨勢，但都沒有統計顯著差異。而 Feng 等人對於合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 的 OS 證據較有信心，認為相較於合併 gemcitabine, cisplatin 是有效的治療組合，並期待其完整結果發表^{hh}；在標準治療分別並用 cediranib

⁸⁸ 比較的組合包含 (1) 合併 gemcitabine, cisplatin (以下簡稱 GemCis) vs. 合併 TS-1, cisplatin (以下簡稱 S1Cis); (2) Gemcitabine (以下簡稱 Gem) vs. TS-1 vs. 合併 gemcitabine, TS-1 (以下簡稱 GemS1); (3) GemS1 vs. TS-1; (4) vandetanib vs. 合併 gemcitabine, vandetanib vs. Gem; (5) 最佳支持性照護 vs. 合併 5-FU, folinic acid vs. 合併 gemcitabine, oxaliplatin (以下簡稱 GemOxa); (6) GemOxa vs. 合併 GemOxa, erlotinib; (7) 合併 GemOxa, cetuximab vs. GemOxa; (8) 合併 GemCis, cediranib vs. GemCis; (9) 合併 oxaliplatin, irinotecan, 5-FU vs. GemCis; (10) 合併 GemCis, ramucirumab vs. 合併 GemCis, merestinib vs. GemCis; (11) GemCis vs. GemS1; (12) GemOxa vs. 合併 capecitabine, oxaliplatin; (13) GemOxa vs. 合併 GemOxa, erlotinib; (14) GemS1 vs. Gem; (15) Gem vs. GemCis; (16) 合併 GemCis, durvalumab vs. GemCis; (17) GemOxa vs. GemCis; (18) 合併 GemOxa, panitumumab vs. GemOxa。

^{hh} 需留意 Feng 等人在文獻搜索時，本案藥品的樞紐試驗 TOPAZ-1 尚未發表完整結果，僅有摘

和 merestinib 的兩個第二期試驗，受試者人數皆有限，且皆不以 OS 為主要療效指標，因此可能造成結果具有偏差。其他治療組合對於 OS 沒有顯著差異，而 Feng 等人認為合併 gemcitabine, oxaliplatin 和合併 TS-1, gemcitabine 可以做為無法耐受標準治療時的替代治療組合。此外，PFS 的比較結果亦顯示合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 是有效的治療組合。

(b) Yan 等人的 SR 及 MA[52]

此研究的目的是比較標靶藥物和免疫治療在晚期 BTC 第一線治療的相對療效和安全性，並有預先在 PROSPERO 註冊計畫書（編號為 CRD42022336576）。Yan 等人共搜尋 4 個電子資料庫（PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library）及 1 個臨床試驗登錄網站（clinicaltrials.gov）於 2022 年 1 月 11 日以前的臨床試驗及世代研究（cohort studies），接著再以 Cochrane risk of bias tool 評估臨床試驗的品質，或以 ROBINS-Iⁱⁱ 評估 cohort studies 的品質。統計分析方面，在異質性較小（ $I^2 < 25\%$ ）的研究使用固定式模型（fixed-effects model），在異質性較大（ $I^2 > 25\%$ ）的研究使用隨機式模型（random-effects model）。若 $I^2 > 75\%$ 則會以漏斗圖檢測其出版偏差（publication bias）。

最終共納入 33 項研究，其中 22 項為標靶治療，11 項為免疫治療，合計 3,087 位病人。在 22 項標靶治療研究中，有 11 項為單臂的第 II 期試驗，10 項為第 II 期 RCTs，1 項為第 III 期 RCT；以 iCCA 病人數最多（約佔四成），GBC 為第二順位（約佔兩成）。在 11 項免疫治療研究中，1 項為第 III 期 RCT，1 項為第 II/III 期 RCT，其餘為第 II 期試驗；研究中的免疫治療皆有併用化療；原發腫瘤部位以 iCCA 病人數最多（約佔五成）。研究品質方面，Yan 等人認為大部分 RCTs 和非 RCTs 的品質良好，偏差風險低。

MA 結果在 OS 的部分，標靶治療研究的異質性高（ $I^2 = 63\%$ ），以 random-effects model 獲得的 pooled OS 為 10.65 個月，漏斗圖的結果為出版偏差低。免疫治療研究的異質性高（ $I^2 = 84\%$ ），以 random-effects model 獲得的 pooled OS 為 15.62 個月。在 PFS 方面，標靶治療研究的異質性高（ $I^2 = 95\%$ ），以 random-effects model 獲得的 PFS 中位數為 6.02 個月，漏斗圖的結果為出版偏差低。免疫治療研究的異質性高（ $I^2 = 87\%$ ），以 random-effects model 獲得的 PFS 中位數為 8.56 個月。ORR 方面，標靶治療研究的異質性高（ $I^2 = 78\%$ ），pooled ORR 為 32.1%。免疫治療研究的異質性低（ $I^2 = 0\%$ ），以 fixed-effects model 獲得的勝算比（odds ratio）為 1.62（95% CI 為 1.16 至 2.26）。

與研究藥物相關的不良事件結果中，在標靶治療發生率前十名者包含嗜中性

要呈現。

ⁱⁱ ROBINS-I 的全名為 Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions。

白血球低下、貧血、疲勞、腹瀉、白血球低下、神經病變、皮膚紅疹、高血壓和手足皮膚反應。免疫治療的與研究藥物相關不良事件方面，有研究認為免疫治療合併化療與單用化療相比沒有差異，另有研究認為免疫治療合併化療相比於單用化療，發生第 3 或第 4 級治療相關不良事件的比例較低。

Yan 等人的結論認為免疫治療併用化療做為第一線治療可以提升晚期 BTC 病人的 ORR，進而改善 OS。然而，由於現有臨床試驗的研究設計仍有該改善空間，未來仍需要更多高品質且具有可比性的晚期 BTC 第一線治療研究。

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供一份紙本正式送審資料及一份電子正式送審資料，內含申請資料摘要、藥物納入全民健保給付建議書、藥品許可證、中英文仿單、主成分專利資訊、療效評估文獻、參考國藥價、國外給付規定、國內藥物經濟學研究、三國醫藥科技評估資料、經濟效益評估文獻、財務影響資料及病人意見分享品項認識產品。當中的「療效評估文獻」與評估本案藥品的療效及安全性較為相關，內容摘述如後。

療效評估文獻的內容包含一篇本案藥品樞紐試驗 TOPAZ-1 的結果（完整期刊文獻）[27]及一篇 TOPAZ-1 試驗的地理區域次族群分析結果（研討會摘要）[34]，相關重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」，於此不再贅述。建議者提供的研討會摘要海報另針對病毒性肝炎狀態（曾有或正處於 B 型肝炎或曾有 C 型肝炎 vs. 未曾有過病毒性肝炎 vs. 狀態缺失）進行 OS 的次族群分析，結果顯示三群受試者有相似的 OS，交互作用檢定的結果為 $p=0.79$ ，表示病毒性肝炎的狀態對於 OS 不具有統計學上有意義之影響。

總結而言，建議者提供之相對療效資料為本案藥品樞紐試驗 TOPAZ-1 的結果，數據截止日期為 2021 年 8 月 11 日，但未提供數據截止日期為 2022 年 2 月 25 日的更新結果或給予說明。另外，根據建議者提供之藥物納入全民健保給付建議書，呈現本案藥品於樞紐試驗有納入我國病人共 60 位，具有國內臨床使用經驗。倘若未來能提供國內病人使用本案藥品的相關數據與說明，將使送審資料更具有我國病人之代表性，實證資料的穩健性將更進一步提升。

此外，建議者於公文中提供之給付規定草案適應症為「適用於與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌（biliary tract cancer）之成人病人，壺腹癌除外」，與藥物納入全民健保給付建議書的敘述略有不同。本案藥品的樞紐試驗 TOPAZ-1 是針對第一線晚期 BTC 病人，且有排除壺腹癌病人，因此建議於給付規定草案合併兩者之敘述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品為 IMFINZI Injection 50 mg/mL，主成分為 durvalumab。主管機關許可適應症為「與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer) 之成人病人」。建議者申請給付的適應症為「與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌 (biliary tract cancer) 成人病人」，給付條件同 9.69. 免疫檢查點抑制劑之給付規定通則。

針對本案目標族群 (局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之 BTC 成年病人)，經查詢我國藥品許可適應症現況，可用於 BTC 的藥品包含 tegafur、TS-1、gemcitabine、streptococcus pyrogenes 的細胞、pemigatinib、pembrolizumab、5-FU、含有 Coriolus versicolor (雲芝) 菌絲體獲得的蛋白質結合多醣體。上述藥品經查詢我國健保藥品收載情形，tegafur、TS-1、gemcitabine、streptococcus pyrogenes 的細胞、pemigatinib 及 5-FU 皆為健保已收載用於 BTC 之給付品項。

另參考國外治療指引，與本案藥品組合具相近治療地位 (即第一線) 且核准於我國使用者，包含合併 pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, TS-1、合併 gemcitabine, cisplatin, TS-1、單用 5-FU 或 gemcitabine 皆獲建議用於本案目標族群。依據我們進行的系統性文獻回顧的搜尋結果，合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 與合併 gemcitabine, cisplatin 具有直接比較試驗的實證資料。

綜合上述所有資訊及參考臨床醫師的建議，本報告認為針對本案目標族群，合併 gemcitabine, cisplatin、合併 pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin、合併 gemcitabine, TS-1、合併 gemcitabine, carboplatin、單用 gemcitabine 及單用 5-FU 皆為可能的療效參考品，其中以我國現況最常使用且具有直接比較試驗的合併 gemcitabine, cisplatin 最為合適。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 4 月 2 日為止，本報告查獲之醫療科技評估報告於加拿大 CADTH 為 1 份、澳洲 PBAC 為 2 份、英國 NICE 為 1 份以及蘇格蘭 SMC 為 1 份，以下統整評估報告中針對本案藥品的給付建議：

評估組織	公告日期	給付建議	給付條件
加拿大	2023 年 2 月	• 建議給付合併 <u>durvalumab</u> ,	• 病人須具備好的 PS。

CADTH		<u>gemcitabine</u> , 含鉑化療於先前未接受過治療的局部晚期或轉移性 BTC, 但不應給付於治療壺腹癌。 • 含鉑化療包含 cisplatin、carboplatin 和 oxaliplatin。	• 須由具有診治 BTC 經驗的專科醫師處方開立。 • Durvalumab 的價格需再降低才建議給付。
澳洲 PBAC	2023 年 7 月	建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 於治療未曾接受過全身性抗癌治療的局部晚期或轉移性 BTC (iCCA、eCCA 和 GBC)。	病人的 PS 不能超過 1。
英國 NICE	2024 年 1 月 10 日	建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 於治療局部晚期、無法切除或轉移性 BTC 成年病人的第一線治療。	廠商須依商業協議提供 durvalumab 才建議給付。
蘇格蘭 SMC	2023 年 11 月 12 日	建議給付合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> 於治療局部晚期、無法切除或轉移性 BTC 成年病人的第一線治療。	廠商須依病人用藥可近性方案提供 durvalumab 才建議給付。

(三) 臨床療效與安全性

針對本案目標給付族群，於 3 項電子資料庫的文獻搜尋過程中，查獲一項本案藥品組合(合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin)與合併 gemcitabine, cisplatin 之第三期直接比較試驗 TOPAZ-1。

根據 TOPAZ-1 試驗的期中分析的結果(數據截止日期 2021 年 8 月 11 日止)，現行第一線標準化療(合併 gemcitabine, cisplatin)併用本案藥品 durvalumab，除了可統計上顯著延長 OS 中位數約 1.3 個月，亦能顯著延長 PFS 中位數約 1.5 個月。估計的 durvalumab 組兩年存活率約為 24.9%，安慰劑組約為 10.4%。HRQoL 並沒有因為加上 durvalumab 而有明顯差異。

安全性方面，幾乎所有受試者於試驗期間皆有發生不良事件，其中第 3 或第 4 級不良事件的比例分別約為 76%和 78%。第 3 或第 4 級且與研究藥物相關的不良事件之比例則分別約為 63%和 65%。發生第 3 或第 4 級 imAE 的比例相對不高，且沒有新的 imAE 發生，兩組在甲狀腺低下和皮膚炎/紅疹的發生率差距較明顯。

整體而言，TOPAZ-1 試驗的結果顯示，相較於合併 gemcitabine, cisplatin，合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 在晚期 BTC 病人的第一線治療有顯著較佳

的療效，可延長整體存活時間並延後疾病惡化的時間，並具有可處理的不良事件。目前 TOPAZ-1 試驗仍在持續追蹤當中，未來可能會有更長期的 OS 數據，但需留意此項結果可能會受到後續治療藥物的影響。

(四) 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告已於內文摘要加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 所蒐集之相關病友團體與臨床專家之相關意見，以彌補短時間內我們無法合宜地呈現國內醫療倫理議題之不足。各醫療科技評估組織蒐集之相關意見統整如後：

病友強調無法切除或晚期 BTC 的第一線治療選擇很少，且相比於其他癌症，十幾年來的標準治療仍未有進展，皆是化療（合併 gemcitabine, cisplatin），治療結果也未改善，對病友及其家人造成巨大且負面的心理影響。病友和臨床專家皆表示現行化療的預後和生活品質不佳，需要可延長壽命、能改善或維持生活品質，並減少副作用的新治療。亦即，目前仍有未被滿足的治療需求。

病人認為 durvalumab 可以做為另一個治療 BTC 的選項，能延後疾病惡化並具有可處理的副作用。臨床專家認為 durvalumab 可解決 BTC 第一線治療中未被滿足的需求，是一項治療進展。Durvalumab 可以延長病友與親友相處的時間，有更多機會可以製造回憶，且除了改善症狀，也可緩解疾病帶來的心理影響。因為使用 durvalumab 可以改善 OS，或許可以讓病人存活到更新的治療上市，此舉將為病友帶來希望。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份目標族群為未曾接受治療且無法接受手術的局部晚期或轉移性膽道癌（包含肝內膽管癌、肝外膽管癌與膽囊癌）病人的國內藥物經濟學研究報告。

此報告為比較併用本品, gemcitabine, cisplatin 與併用 gemcitabine, cisplatin 治療目標族群之成本效用與成本效益分析，相關模型設定如表十。

表十、成本效用分析模型設定

項目	參數
目標族群	未曾接受治療且無法接受手術的局部晚期或轉移性膽道癌（包含肝內膽管癌、肝外膽管癌與膽囊癌）病人
決策模型	分段存活模型（partitioned survival model）
健康狀態	疾病惡化前（pre-progression）、疾病惡化後（post-progression）以及死亡（death）
介入策略	併用 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u>
比較策略	併用 <u>gemcitabine, cisplatin</u>
循環週期	21 天
評估觀點	健保署觀點/加拿大公立醫療體系付費者觀點
評估期間	15 年
評估指標	生命年（LY）及健康生活品質校正生命年（QALY）
折現率	成本與效果之年折現率均為 3%
敏感度分析	決定性敏感度分析、機率性敏感度分析、單因子敏感度分析

模型中的病人特徵取自一項我國健康資料庫研究、一項韓國研究以及一項日本研究。療效參數主要來自 TOPAZ-1 試驗中 durvalumab 組與安慰劑組的疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS）以及整體存活期（overall survival, OS）的 Kaplan-Meier 存活曲線以及外推結果，一般族群的年齡別死亡率參考中華民國內政部台灣地區簡易生命表。效用值取自國外文獻，不良事件的負效用值亦納入考量。費用參數包括藥品費用、檢驗費用、不良事件相關處置費用，其中 durvalumab 採用建議者建議價格，其他費用則參考健保署公告支付價格、醫療服

務給付項目及支付標準、專家意見以及國內外文獻。

基礎分析結果顯示與併用 gemcitabine, cisplatin 相比，併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 每人平均可增加 0.37 個 QALY，總成本增加新台幣 1,413,866 元，遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為新台幣 3,854,328 元/QALY gained。模型中未設定願付價格閾值以評估介入策略相較於比較策略是否具有成本效益。

單因子敏感度分析中，建議者以龍捲風圖呈現 20 個影響參數，圖中對 ICER 結果影響最大的參數為結果的折扣率以及疾病惡化後的效用值，增加幅度最大為 2.6%。建議者據此認為 ICER 結果是相當穩健的。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出之國內藥物經濟學研究，本報告認為研究設計大致合宜，惟未提供研究報告，僅提供中文摘要以及分析模型，因此部分參數之設定以及我國情境適用性存有疑義，相關說明如後：

- (1) 模型中多處文字敘述提到採用加拿大付費者觀點或來自加拿大的費用資料等，與中文摘要或模型實際參數不符。
- (2) 比較策略選用併用 gemcitabine, cisplatin 為現行標準治療，但健保已於 2024 年 2 月 1 日將併用 gemcitabine, TS-1 作為晚期或復發之膽道癌第一線治療納入給付，亦應納入比較策略較為合理；另外模型中採用 TOPAZ-1 臨床試驗執行方式僅計算 8 個療程，與臨床治療現況不符。
- (3) 建議者對於 OS 與 PFS 等臨床療效參數的外推模型選用標準以及是否足以反應我國國情未說明。
- (4) 建議者於後線治療選項中納入包括 capecitabine、nivolumab、pembrolizumab 與 TS-1 等健保未給付用於後線治療的藥物，與我國國情不符。
- (5) 除部分參數直接採用我國資料外，效用值、部分醫療成本以及不良事件等部分採用外國參數者，均未說明如何適用我國情境。
- (6) 其他國家醫療科技評估報告提其分析期間為重要影響因子，但建議者併物公調整分析期間對於 ICER 值的影響。
- (7) 模型中機率敏感度分析因內容錯誤無法正確呈現結果。

(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 2023 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 1 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 11 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	4 篇經濟效益評估文獻

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) [19]

CADTH 於 2023 年 2 月公告評議結果，考量 durvalumab 的臨床試驗結果呈現具有統計顯著差異的療效，且晚期膽道癌已多年未有突破性的新治療選項，有條件建議將 durvalumab 納入給付，「併用 gemcitabine, 含鉑藥物，治療健康狀態相對良好且未曾接受過其他治療的局部惡化或轉移性膽道癌病人。」

廠商針對此次給付申請提出一份採用分段存活模型的成本效用分析，目標族群為「接受第一線治療的局部晚期或轉移性膽道癌成人病人」。主要治療策略為併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin，對照治療策略為併用 gemcitabine, cisplatin；主要臨床參數來源為一項併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 對照併用 gemcitabine, cisplatin 用於治療晚期膽道癌病人的隨機分派雙盲第三期試驗結果。評估時間長度為終生(20 年)，結果為經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 與生命年 (life years, LYs)。分析採用觀點為加拿大公立保險人觀點。分析結果呈現相較於併用 gemcitabine, cisplatin，durvalumab 複方療法將增加 171,414 加幣的醫療成本以及 0.40 個 QALY，ICER 值為 426,083 加幣/QALY gained。

針對廠商提出的分析模型，CADTH 認為其中具有以下幾點限制：

- 分析模型中設定的目標族群僅包含接受第一線治療的成人病人，與 durvalumab 在加拿大取得的適應症範圍具有差異。併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 用於晚期膽道癌後線治療的成本效益未知。
- durvalumab 的長期療效具有不確定性，模型中新增整體存活年約 68.9% 來自

TOPAZ-1 臨床試驗追蹤期間（約 2.75 年）以外的模型外推結果。

- durvalumab 的估計新增存活年中約 48%來自疾病惡化後的健康狀態，缺乏表面效度。雖然臨床試驗中 durvalumab 複方療法顯著延長病人的 PFS 和 OS，但無法確定對於治療後惡化的病人所具有延長生命的效果，因此無法確定模型中惡化期的新增存活年是來自模型設計或是 durvalumab 複方療法效果。
- 廠商納入相對劑量密度以估算錯過以及中斷的治療劑量，但這導致不恰當的低估藥費成本。
- 健康效用值的估算來自 TOPAZ 試驗中僅作為探索性研究的 EQ-5D-5L 問卷結果，由於未針對降低型一錯誤（type 1 error）進行研究控制而具有不確定性。且廠商假設病人年齡不影響健康效用值，這可能使得 QALY 估計值有利於 durvalumab。

CADTH 針對以上評論，指出在模型調整中，仍無法校正或估算的部分包括 durvalumab 複方療法做為後線治療的成本效益以及 durvalumab 複方療法對於疾病惡化後的新增存活年效果。經調整存活期外推模型、調整相對劑量密度為 100% 以及採用年齡校正效用值後，CADTH 重新估算的 ICER 值為加幣 659,175 元/QALY gained。

其他考量則包括目前的臨床證據僅支持 durvalumab 複方療法用於第一線治療，但臨床專家認為若 durvalumab 納入給付，少數已經開始接受併用 gemcitabine, cisplatin 化學治療且疾病尚未惡化的病人可能會再加上 durvalumab。但一方面目前仍缺乏 durvalumab 用於此情境的臨床療效與成本效益證據，且若在此情境下 durvalumab 加上骨幹化療，則可能會低估財務影響。

2. PBAC（澳洲）[21, 22]

澳洲 PBAC 於 2023 年 3 月會議中決議不建議將 durvalumab 納入給付，但提出幾點建議並認為若廠商能夠根據建議修正相關送審資料，可透過早期再進入重新申請（early re-entry resubmission）程序再次送件。後續廠商再次送件後，PBAC 於同年 7 月會議中決議有條件建議將 durvalumab 納入給付，「與 gemcitabine 以及 cisplatin 併用，用於治療局部晚期膽道癌（僅包含肝內膽管癌、肝外膽管癌以及膽囊癌）且未曾接受過全身性治療且無法接受手術治療；或轉移性膽道癌且未曾接受過全身性治療的成人病人。」

針對此次給付申請，廠商提出一項以分段存活模型推估的成本效益/成本效用分析，以生命年以及 QALY 為主要結果，包含疾病未惡化、疾病惡化與死亡三個健康狀態。分析期間為 10 年，分析週期為一週。主要治療策略與對照治療策略分別為併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 以及併用 gemcitabine, cisplatin；病人族群、臨床療效參數（OS、PFS 與 TTD 等）之設定來自 TOPAZ-1 臨床試驗；

效用值推估則透過 TOPAZ-1 臨床試驗中收集的 EQ-5D-5L 問卷進行轉換推估。

廠商以此模型推估，durvalumab 若納入給付，其 ICER 值應落在 115,000 澳幣/QALY gained 至 135,000 澳幣/QALY gained 的區間。

PBAC 評估委員會於 2023 年 3 月會議中對 durvalumab 的經濟評估模型以及財務估算提出以下建議：

- 評估模型的結果對於分析期間很敏感，若分析期間從 10 年改為 5 年，ICER 值會從 115,000 至 135,000 澳幣/QALY gained 的區間增加至 135,000 至 155,000 澳幣/QALY gained 區間。而 PBAC 認為分析期間設為五年較合理。
- PBAC 建議廠商縮短分析區間後，應配合調整建議價格使 ICER 值控制在不高於 75,000 澳幣/QALY gained 的上限。
- 應調整模型以避免計入 durvalumab 於疾病惡化後仍持續使用的情形。
- 在計算財務影響時，應考量「約 22% 肝癌病人合併有肝內膽管癌」、「更新病人自付額」、「納入給付前已開始使用而給付後會轉由保險負擔的病人人數」、「建議降低價格」以及「假設疾病惡化後不會繼續使用 durvalumab 治療」等因素。並指出廠商在市佔率、健康狀態以及肝癌合併有肝內膽管癌的人數比例可能高估以致高估財務影響。

廠商於會後參考 PBAC 建議將評估模型修正部分如下：

- 依照 PBAC 建議調整給付條件，包含排除壺腹癌病人。
- 將分析期間縮短至 7.5 年並調降建議價格；生活品質問卷與效用值之轉換改採澳洲研究結果；最終使 ICER 值降至 55,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 區間。
- 調整市佔率與不同類型醫療院所的使用比例。

PBAC 針對重新送件之評議意見如下：

- 廠商未依照 PBAC 建議將分析期間縮短為 5 年而是調整為 7.5 年，並說明使用 durvalumab 的病人可能獲得長期臨床效益，若縮短至 5 年無法完成呈現。且 2020 年 atezolizumab 併用 bevacizumab 治療肝癌的申請案中，PBAC 同意 7.5 年的分析期間；另 2018 年 regorafenib 用於肝癌二線治療的申請案中，PBAC 也同意分析期間 5 年的設定，以此兩案例作為分析期間設定為 7.5 年的支持證據。PBAC 仍認為分析期間 5 年仍是較合理的設定，而 7.5 年過於樂觀，但考量過往案例，同意若其他參數採取較保守的假設，則 7.5 年的分析期間設定尚屬合理。
- 但若將重新送件的評估模型分析期間調整為 PBAC 建議的 5 年，則 ICER 值會增加至 75,000 至 95,000 澳幣/QALY gained 區間。

- PBAC 指出廠商在評估模型中的健康效用值換算從加拿大研究結果轉換為澳洲研究結果並非 PBAC 要求，僅於 2023 年 3 月會議中提及有較新的研究結果，可能可以提供更符合國情的資訊。但與修正前的評估模型比較，採用不同的健康效用值轉換方式對於 QALY 的影響很小，採用澳洲的研究結果應屬合理。

整體而言，PBAC 認為修正後的評估模型具有中等程度的確定性，主要的不確定性來自於存活期外推結果、增加的存活時間多來自疾病惡化後存活期以及較樂觀的分析期間。而 durvalumab 複方療法相較於化學治療可以提供中等程度的治療效果改善，在成本效益分析結果達到 PBAC 可接受的範圍之下，建議將 durvalumab 依建議條件納入給付。

3. NICE (英國) [24]

英國 NICE 於 2024 年 1 月 10 日公告關於併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 用於治療膽道癌的醫療科技評估報告，建議在廠商同意商業協議的前提下，給付併用 durvalumab, gemcitabine 以及 cisplatin 作為「局部惡化、無法接受手術或轉移性膽道癌成人病人之第一線治療」。

廠商提出一項以分段存活模型推估的成本效用分析，病人族群為未曾接受過治療且無法接受手術的局部晚期或轉移性膽道癌成人病人，主要治療策略與比較策略參考 TOPAZ-1 臨床試驗設計。模型採國家健康服務(National Health Service, NHS) 觀點，一個週期的時間為一週，評估時間長度為 20 年(終身)，主要結果為新增 QALY 以及其遞增效果比值(ICER)。健康狀態分為無疾病惡化、疾病惡化與死亡三個階段，並以 TOPAZ-1 臨床試驗中收集的 EQ-5D 問卷結果推估健康狀態效用值；藥費與其他醫療成本參考 NHS 公告之相關費用。考量商業機密，NICE 並未於公開報告中呈現此成本效用分析的 ICER 值，但經疾病嚴重度將 QALY 結果加權 1.2 倍之後，廠商的成本效用分析結果 ICER 值低於 30,000 英鎊/per QALY。

以下針對 NICE 主要回應內容進行摘述：

- 廠商在模型中的整體存活期提供數種不同的外推方法推估存活曲線，並選用 spline 1 knot odds distribution 作為基礎情境的外推方法；證據評估小組也採用了同樣的方法，但認為 gamma distribution 也是另一個合理的外推方法。廠商回應 gamma distribution 無法呈現 durvalumab 作為免疫療法可以提供給病人的長期治療效果，但臨床專家則認為實際上能因免疫療法得到長期效益的病人只佔整體的極小部分。評議委員會認為在 durvalumab 使用經驗不足的情形下，很難評估最適合的整體存活期外推方法為何，因此模型中的整體存活期具有高度不確定性，但廠商與證據評估小組在基礎情境中採用的外推

方法應屬合理。

- 模型中 durvalumab 組的疾病無惡化存活期外推方法上，廠商與證據評估小組分別採用了 spline 1 個節點的勝算分配 (odds distribution) 與 spline 3 個節點的風險分配 (hazard distribution)。廠商認為其選用的方法與 TOPAZ-1 試驗中的疾病無惡化存活曲線相近，且能夠呈現專家意見提到膽道癌病人的 2 年疾病無惡化存活人數比例約為 5%；證據評估小組則認為 spline 3 個節點的風險分配是最貼合 TOPAZ-1 試驗結果的外推方法。但證據評估小組補充，認為在 TOPAZ-1 試驗中疾病無惡化存活的臨床證據已足夠成熟，因此外推方法對於 ICER 結果的影響有限。評議委員會認為疾病無惡化存活期的外推結果與整體存活期類似，因缺乏臨床使用經驗而具有高度不確定性，但證據評估小組選用的 spline 3 個節點風險分配較貼合臨床試驗結果，因此為較合理的外推方法。對於併用 gemcitabine, cisplatin 組的疾病無惡化存活期外推方法，評議委員會的結論亦類似，考量與臨床試驗結果的貼合度，證據評估小組採用的 spline 3 個節點風險分配方法較廠商使用的 spline 1 個節點常態分配 (normal distribution) 方法更合適，但兩個方法的結果差異對於 ICER 值的影響有限。
- 估算治療成本時，廠商對 durvalumab 組採用 TOPAZ-1 試驗的 PFS 結果作為治療時間，而非至治療停止時間 (time to discontinuation, TTD)，並說明 durvalumab 取得的許可適應症以及臨床治療均以 PFS 作為停藥時間點；但證據評估小組認為 TOPAZ-1 試驗有統計 TTD，採用此結果應較合理。而對於併用 gemcitabine, cisplatin 組，廠商採用 TOPAZ-1 的 PFS 結果，這部分證據評估小組則考量臨床經驗的結果與 TOPAZ-1 的 PFS 結果相近，因此採用此參數應屬合理。評議委員會認為選用 TTD 作為治療時間的參數對於 ICER 值有明顯的影響，因此評估上應採用 TTD 作為計算方法。
- 健康效用值的證據來源為 TOPAZ-1 試驗期間收集受試者的 EQ-5D-5L 問卷，並轉換為 EQ-5D-3L 所對應的效用值。其中證據評估小組注意到模型中採用的疾病惡化期的效用值與經年齡校正後的英國一般人口效用值均值相近，因此可能偏高；且因為 TOPAZ-1 試驗中受試者疾病惡化後接受 EQ-5D-5L 問卷調查的人次偏低，因此疾病惡化期的健康效用值具高度不確定性。評議委員會理解接受 durvalumab 組在模型中疾病惡化期的存活時間較長，可能透過此階段增加較多 QALY；整體而言，雖然效用值具有一定程度的不確定性且可能偏好 durvalumab 組，但是模型中所採用的效用值參數應屬合理。

在送審資料中，廠商提出了局部晚期或轉移性膽道癌屬於重大疾病的相關佐證，而根據 NICE 醫療科技評估手冊，若符合重大疾病資格，可依照嚴重程度給予對應的 QALY 加成。評議委員會經檢視送審資料與參考證據評估小組意見，認為廠商建議局部晚期或轉移性膽道癌符合重大疾病的標準，並且廠商建議之 1.2 倍 QALY 加權應屬合理。

- NICE 根據以上意見將廠商提供的分析模型進行以下校正：
- 對 durvalumab 組的 OS 曲線推估採用 spline 1 knot odds distribution。
- 對 durvalumab 組的 PFS 曲線推估採用 spine 3 knot hazard distribution。
- 以 TTD 與外推數據計算 durvalumab 組以及化療組的醫療成本。

校正後的模型以 1.2 倍 QALY 加權後的結果分析，ICER 值介於 20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained。評議委員會考量雖然此結果具有高度不確定性，但此疾病具有高度未滿足需求且 ICER 值最高不超過 30,000 英鎊/QALY gained 仍在 NHS 可接受的範圍內，故據此結果建議將 durvalumab 依建議條件納入給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 11 月公告關於 durvalumab 用於治療膽道癌的醫療科技評估報告，建議在符合 NHSScotland 病人准入計畫 (patient access scheme, PAS) 的前提下，將 durvalumab 納入給付，與 gemcitabine 及 cisplatin 併用於「局部晚期、無法切除或轉移性膽道癌成人病人的第一線治療」。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商向 SMC 提出一份成本效用分析，設定以併用 durvalumab, gemcitabine, cisplatin 作為主要治療策略，比較策略為併用 gemcitabine, cisplatin。健康狀態分為疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個狀態；分析期間為 20 年，每一週期為一週；結果指標為 QALY。基礎情境中，相關療效證據主要來自 TOPAZ-1 臨床試驗，包括 PFS、OS、TTD 與效用值參數。廠商依據外推結果與試驗存活期 Kaplan-Meier 曲線的符合程度分別選用 1-knot odds spline 模型與 1-knot normal spline 模型作為 durvalumab 組與化療組的 PFS 與 OS 外推方法。效用值透過 TOPAZ-1 試驗期間收集的 EQ-5D-5L 結果進行轉換，得到疾病無惡化狀態與疾病惡化狀態的效用值分別為 0.797 (95%信賴區間 0.787 至 0.807) 以及 0.679 (95% 信賴區間 0.638 至 0.720)，並根據病人年齡以及性別校正。醫療成本包含藥物、注射、注射後追蹤、不良事件、後續治療以及臨終照護的費用，並參考 TOPAZ-1 試驗結果設定相對劑量比例。

敏感度分析中，廠商針對 durvalumab 組與化療組的 OS 與 PFS 外推參數分別採用不同的外推方法、以 TTD 取代 PFS 作為治療時間長度、調整效用值的計算方法、以疾病惡化期效用值的 95%信賴區間上下限估算生活品質以及縮短分析期間為 5 或 1 年。其中對於 ICER 值影響最大的是針對 durvalumab 組的 OS 採用不同外推方法估算整體存活時間。

SMC 認為廠商提供的評估模型具有 3 項優勢以及 4 點不確定性，優勢部分包括臨床證據相對成熟、存活曲線分析符合 NICE 指引以及推估效用值的方法符合現行最佳方法。

評估模型的不確定性包括：

- 由於缺乏臨床使用經驗，難以驗證 durvalumab 組的五年存活期外推曲線的有效性，也影響最後 ICER 值的估算。
- 分析期間為 20 年，但根據存活曲線屆時的存活機率不到 1%，因此應考慮採用較短的分析期間，例如 5 年或 10 年，這個校正因為會導致 durvalumab 組的 QALY 減少，因此使得 ICER 值結果增加。
- 疾病惡化期的健康效用值具有較高不確定性的原因來自 TOPAZ-1 試驗中，疾病惡化後仍接受 EQ-5D-5L 問卷調查的人數比例甚低，且未能收集到接受後線治療受試者的問卷結果。
- 病人接受注射的相關醫療成本可能被低估了，因為 durvalumab 組的病人可能需要需較多次的注射天數和醫療資源利用，SMC 校正此數據後認為此參數對 ICER 值的影響較小。

SMC 考量 durvalumab 具有等同孤兒藥資格以及所提供的臨床效益，雖然成本效益評估結果較高且具不確定性，仍建議 NHSScotland 將 durvalumab 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	納入條件：未接受過治療，局部晚期或轉移性膽道癌成人病人 排除條件：壺腹癌
Intervention	併用 <u>Durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u>

Comparator	化學治療
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、cost study

依照上述之 PICOS，透過 INAHTA/ PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 17 日止，以 “durvalumab”、“biliary tract cancer”、“cost”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

電子文獻資料庫搜尋經排除重複結果共獲得 26 篇文獻，經標題與摘要篩選並排除非英文與無法取得之文獻後，本報告共搜尋到 3 篇符合條件的文獻，包含 2 篇期刊文獻以及 1 篇研討會報告摘要，以下摘述內容。

A. Zhao 等人 (2023) [53]

此成本效益分析研究為一項具有三個健康狀態（疾病未惡化、疾病惡化與死亡）的馬可夫模型，評估觀點為中國醫療體系觀點，分析期間為 10 年，一個週期為 21 天，主要指標為 QALY 以及 ICER 值，願付價格參考世界衛生組織建議設定為 3 倍國民人均生產毛額 (37,663.26 美元/QALY gained)。目標族群參考 TOPAZ-1 試驗收案標準為未接受過治療且無法手術治療或轉移性膽道癌成人病人，主要治療策略為 durvalumab 併用化學治療，比較策略則為化學治療；OS 與 PFS 數據來自 TOPAZ-1 臨床試驗結果；成本參數僅納入直接醫療成本，數據來自中國醫療產業資料中心，健康效用值參數則來自其他已發表文獻，成本與健康效果折現率均為 5%。此研究設定具有恩慈計畫與不具有恩慈計畫的情境，並進行情境分析與敏感度分析。

基礎情境分析結果顯示在沒有恩慈計畫的條件下，併用 durvalumab，化學治療相對於化學治療在增加 0.12 個 QALY 時亦增加 80,961.10 美元，ICER 值為 696,571.11 美元/QALY gained。情境分析結果顯示 durvalumab 需降價 94.2% 才能使 ICER 值降低到願付價格閾值以下；而敏感度分析調整包括 durvalumab 價格、疾病無惡化期健康效用值、疾病惡化期健康效用值、折現率與不良事件醫療費用等參數後，結果顯示 durvalumab 價格與疾病無惡化期的健康效用值是影響 ICER 值結果最重要的兩個參數，但是在敏感度分析設定的調整範圍內均無法使 ICER 值降至願付價格閾值以下。研究者據此結果指出在預設的願付閾值下，併用 durvalumab，化學治療相較於化學治療用於晚期膽道癌病人是不具有成本效益的治療策略。

B. Ye 等人 (2023) [54]

此成本效益研究為一項具有三個健康狀態（疾病未惡化、疾病惡化與死亡）的馬可夫模型，評估觀點包括美國與中國的醫療體系觀點，分析期間為 10 年，一個週期為 21 天，主要指標包括整體花費、QALY、生命年以及 ICER 值，美國與中國的願付價格閾值分別設定為美金 150,000 元/QALY gained 以及 38,334 元/QALY gained。目標族群參考 TOPAZ-1 試驗收案標準為未接受過治療且無法手術治療或轉移性膽道癌成人病人，主要治療策略為 durvalumab 併用化學治療，比較策略則為化學治療；OS 與 PFS 數據來自 TOPAZ-1 臨床試驗結果；成本參數僅納入直接醫療成本，數據來自國家藥物數據平台的招標結果以及其他數個中國保險資料庫，健康效用值參數則來自其他已發表文獻，成本與健康效果折現率分別為 3%與 5%。此研究並進行情境分析與敏感度分析。

基礎情境分析結果顯示 durvalumab 併用化學治療相較於化學治療在美國與中國的情境下均增加 0.42 個 QALY 以及分別會增加美金 160,912.25 元與 154,904.98 元的醫療費用，ICER 值分別為美金 381,862.39 元/QALY gained 以及 367,608.51 元/QALY gained。單因子敏感度分析結果顯示，主要影響 ICER 值結果的因子包括 durvalumab 的價格、疾病惡化期的健康效用值以及疾病無惡化期的健康效用值，但是不論是美國情境或中國情境，在敏感度分析設定的調整範圍內均無法使 ICER 值降至願付價格閾值以下，若要在美國情境下作為具有成本效益的治療選擇，durvalumab 需降價至少 67.4%。研究者據此結果指出在預設的願付閾值下，durvalumab 併用化學治療相較於化學治療用於晚期膽道癌病人不論是在美國或是中國的情境下，均是不具有成本效益的治療策略。

C. Maldonado 等人 (2023) [55]

此成本分析研究為美國國家健康研究院（National Institute of Health, NIH）贊助之研究，以 TOPAZ-1 臨床試驗的受試者條件、治療方法以及臨床療效結果（OS 與 PFS）為情境，估算 durvalumab 併用化療與單用化療相比的生命年以及醫療花費結果。

結果顯示每一個療程中，durvalumab、gemcitabine 以及 cisplatin 的藥費分別為 13,797 美元、282 美元以及 87 美元，以 TOPAZ-1 試驗中 durvalumab 組與化療組的 PFS（7.2 個月：5.7 個月）估算，接受 durvalumab 併用化療的病人與接受化療的病人醫療成本分別為 127,119 美元以及 2,949 美元，增加 124,170 美元。以 PFS 增加 1.5 個月計算，durvalumab 併用化療相較於化療每增加 1 個生命年的成本為 1,655,604 美元/生命年。作者據此結果指出 durvalumab 併用化療雖然可以在不增加額外毒性的條件下增加 1.5 個月的 PFS，但治療花費為化療的 40 倍以上，不具有成本效益，因此仍須持續研發具有成本效益的晚期膽道癌治療策略。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者共提供 4 項成本效益分析研究，包括 3 篇期刊文獻及 1 篇研討會報告摘要，其中 3 項研究相關內容已呈現在電子文獻資料庫搜尋結果，不再於此段重複摘述。另一項研究因研究設計與 PICOS 不符，故於此摘錄說明。

A. Zhu 等人 (2023) [56]

此成本效益研究一項具有三個健康狀態（疾病未惡化、疾病惡化與死亡）的馬可夫模型，評估觀點包括高收入國家（美國）與中等收入國家（中國）的醫療體系觀點，分析期間為 15 年，一個週期為 3 個月，主要指標包括整體花費、QALY、生命年以及 ICER 值，高收入國家與中等收入國家的願付價格閾值分別設定為美金 100,000 元/QALY gained 以及 37,408 元/QALY gained。目標族群為無法接受手術的局部晚期或轉移性膽道癌病人，主要治療策略為 durvalumab 併用化學治療，對照策略為 pembrolizumab 併用化學治療；OS 與 PFS 數據來自 TOPAZ-1 與 KEYNOTE-966 臨床試驗結果；成本參數僅納入直接醫療成本，相關費用資料分別來自美國聯邦醫療保險和補助服務中心以及中國初級醫療照護基金會，健康效用值參數參考其他已發表文獻並納入不良事件造成的付效用值，成本與健康效果折現率分別為 3%與 5%。此研究並進行情境分析與敏感度分析。

基礎情境分析結果顯示在美國與中國的情境下，durvalumab 組相較於 pembrolizumab 組分別延長 0.29 與 0.26 生命年，增加的成本則分別為 63,777 美元與 5,234 美元，ICER 值為 288,725 美元/QALY gained 與 26,401 美元/QALY gained。單因子敏感度分析結果顯示，美國與中國的情境中，對於 ICER 值結果影響最大的因子均類似，依影響程度大小包括 durvalumab 藥品費用、pembrolizumab 藥品費用、PFS 風險比以及 PFS 狀態的健康效用值；機率性分析結果則顯示在預設的願付價格閾值下，美國情境與中國情境下 durvalumab 組相較於 pembrolizumab 組分別有 0.8%與 78.6%成為具成本效益的治療選項。研究者據此結果指出在預設願付價格閾值下，durvalumab 併用化療相較於 pembrolizumab 併用化療在美國情境下為不具成本效益的治療選項，但在中國情境下則有相反的結論，並認為這可以做為兩地醫療體系在擬定治療策略時的參考。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據癌症登記報告統計，2017 年至 2021 年間，肝內膽管癌的新發人數從 986

人上升至 1,160 人，膽囊及肝外膽管癌的病人數相近為 1,034 人至 1,163 人。以 2021 年報告為例，膽囊及肝外膽管癌的男性與女性病人年齡中位數均為 71 歲，死亡年齡中位數則分別為 71 歲與 76 歲[6]。根據 2022 年度全民健康保險醫療統計年報，當年度因肝及肝內膽管惡性腫瘤就診人數為 67,093 人，門住診合計醫療費用約為 65.9 億點，以就診人數計算，每人當年度平均醫療費用約為 9.8 萬點；因其他消化器官之惡性腫瘤就診人數為 9,062 人，門住診合計醫療費用約為 10.6 億點，以就診人數計算，每人當年度平均醫療費用約為 11.7 萬點[57]。相關文獻指出，膽管癌的存活期間中位數不足兩年，而 5 年存活率約 10%。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼 [14] 為 L01FF03，屬「L01F MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES」的「L01FF PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors」。同屬此分類的藥品成分共有 13 項，除本品外有 1 種成分 pembrolizumab 已於我國取得上市許可且適應症包含膽道癌之治療，但尚未取得我國健保收載給付。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢網頁[15]，已本品核准之適應症即建議給付條件為基準，設定「膽道癌」與「膽管癌」等為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「膽道癌」或「膽管癌」的藥品成分除本品外有 gemcitabine、TS-1、tegafur、pemigatinib 與 pembrolizumab 等 5 個成分共 18 個品項。其中可用於第一線治療且健保已收載[16] 給付者包括 gemcitabine、TS-1 與 tegafur。進一步參考 NCCN 治療指引[4]建議，其他化學治療中可併用的成分包括 oxaliplatin、carboplatin 與 capecitabine 等。

綜上所述，以本品之治療模式為基礎，本報告基於 ATC 分類篩選、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，並參考臨床治療指引與專家意見，本報告認為目前健保已納入的藥品中並無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者建議本品納入健保給付於「與 cisplatin 及 gemcitabine 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌 (biliary tract cancer) 成人病人壺腹癌除外」，預估未來五年 (2026 至 2030 年) 本品, cisplatin, gemcitabine 併用 (以下簡稱為本品治療組合) 之使用人數約為第一年 390 人至第五年 670 人，本品治療組合為第一年 6.08 億元至第五年 10.36 億元 (其中本品年度藥費約為第一年 5.81 億元至第五年 9.90 億元；cisplatin, gemcitabine 併用之年度藥費約為第一

年 0.27 億元至第五年 0.45 億元)，扣除被取代品藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 5.72 億元至第五年 9.75 億元。除此之外，建議者另提供藥品協議方案，基於商業利益考量，本報告僅呈現還款前之財務影響評估。

1. 建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

(1) 臨床地位設定

建議者認為以本品納入給付後會取代目前主要的治療方式為 gemcitabine, cisplatin 合併治療以及 gemcitabine, TS-1 合併治療，應屬於取代與新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者主要採用 2016 年至 2020 年癌症登記報告，新診斷第 III 期與第 IV 期肝內膽管癌，與膽囊及肝外膽管癌人數。對於肝內膽管癌病人，依整併期別統計人數與治療方式分為「第 III 期可接受手術」、「第 III 期不可接受手術」以及「第 IV 期不可接受手術」等三個族群，其中接受手術的族群參考文獻與專家意見推估一年後復發率為 70% 估算需要晚期全身性治療的人數，分別以五年平均成長率計算出三個族群未來五年人數後再進行加總。膽囊與肝外膽管癌族群則計算無法接受手術的人數，接著以複合成長率外推。綜合上述推估未來五年「局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌 (biliary tract cancer) 成人病人約為第一年 1,420 人至第五年 1,650 人，再依目前免疫療法健保給付規定須符合 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分，以相關文獻及專家意見設定約 86.4% 符合，估計未來五年 (2026 年至 2030 年) 目標族群人數約為第一年 1,220 人至第五年 1,430 人。

(3) 本品治療組合之使用人數推估

建議者根據專家意見與委外製作之市調報告結果，設定目標族群中未來五年符合免役檢查點抑制劑的人數比例為 40% 至 53%，而由於現行健保給付項目中尚無其他免疫檢查點抑制劑用於此適應症範圍，故納入給付後前五年市佔率設定為 80% 至 88%，據此估算，未來五年本品治療組合之病人數約為第一年 390 人至第五年 670 人。

(4) 本品治療組合之年度藥費推估

建議者根據本品仿單建議之用法用量，即本品每 21 天施打一次達 8 次療程後，後續以每 4 週施打一次計算，並且參考 TOPAZ-1 臨床試驗之 PFS 中位數 7.2 個月，假設每位病人約需施打 10 個療程，再依本品建議支付價，推估本品年度藥費約為第一年 5.81 億元至第五年 9.90 億元。

另外計算與本品合併使用之 gemcitabine, cisplatin 費用，建議者以每人平均

體表面積 1.68 平方公尺推估 gemcitabine 與 cisplatin 的用法用量為每療程的第 1 天與第 8 天分別施打 1000 mg/m² 以及 25 mg/m² 的劑量，以現行健保支付價格計算，每療程約 8,500 元，再以化療藥物的使用療程上限為 8 個療程推估未來五年 gemcitabine, cisplatin 併用之年度藥費為第一年 0.27 億元至第五年 0.45 億元。綜合上述，推估未來五年本品治療組合之年度藥費約為第一年 6.08 億元至第五年 10.36 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者估算本品納入給付後，將取代合併 gemcitabine, cisplatin 以及合併 gemcitabine, TS-1 兩種治療選項，對於合併 gemcitabine, cisplatin 治療，建議者以每人平均體表面積 1.68 平方公尺推估 gemcitabine 與 cisplatin 的使用量，再以每人每年使用 17 次及健保支付價推估每人年藥約 7.2 萬元；對於合併 gemcitabine, TS-1 治療，建議者同上述之每人平均體表面積 1.68 平方公尺推估，依 TS-1 仿單建議用量，每天給藥兩次，每次給藥 2 錠（依體表面積為 25 mg/錠），給藥 14 天後休息 7 天，以 21 天為一個療程，TS-1 25 mg/錠以 158 元推估，再參考臨床試驗 PFS 中位數 6 個月計算，每人約使用 9 個療程，每人年藥費約 11.1 萬元；最後，建議者根據全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬定會議藥品部分第 65 次會議資料，將合併 gemcitabine, cisplatin 與合併 gemcitabine, TS-1 的市佔率分別為 50%，加權推估每人年被取代藥費為 9.16 萬元，再以本品治療組合之使用人數推估被取代品藥費為第一年 0.36 億元至第五年 0.61 億元。

(6) 財務影響推估

建議者推估本品納入健保給付後，其將本品治療組合之年度藥費扣除被取代品藥費後，預估未來五年藥費財務影響約為第一年 5.72 億元至第五年 9.75 億元，由於建議者的財務影響分析中未估算其他醫療費用，故藥費財務影響即為整體財務影響。

(7) 敏感度分析

建議者考量未來若納入給付時，已有其他相同適應症範圍藥品納入給付，市佔率可能降低，故針對具有其他參考品的情境下假設市佔率將降低至 50% 至 57%，並進行敏感度分析，結果顯示本品治療組合未來五年使用人數約為第一年 240 人至第五年 430 人，藥費財務影響即為整體財務影響約為第一年 3.57 億元至第五年 6.29 億元。

2. 本報告之評論及校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，然而本報告對於建議者目標族

群推估人數、被取代藥品設定等存有疑慮，相關說明如後：

- 目標族群中，建議者僅納入肝內膽管癌第 III 期病人手術後復發者，未將第 I、II 期接受手術後可能復發之病人族群納入考量；膽囊及肝外膽管癌部分亦未納入手術後復發之病人。
- 目標族群的估算上，建議者將肝內膽管癌病人族群分為「第 III 期可接受手術」、「第 III 期不可接受手術」以及「第 IV 期不可接受手術」等三者，分別以 2016 年至 2020 年癌症登記報告中各整併期別人數以及治療方式統計結果估算未來五年人數後再進行加總。本報告認為不同年份之癌症登記報告的分期人數紀錄結果落差較大，其中 2019 年與 2018 年癌症登記報告中期別不詳之人數比例達 40% 以上，故改以推估未來五年總人數再依比例估算各期別人數的方式計算目標族群人數。
- 參考品部分，建議者估算 gemcitabine, cisplatin 的使用時間長度計算為一年，但參考 TOPAZ-1 臨床試驗的結果，其 PFS 僅約 6 個月，可能有高估被取代費用之可能。此外，根據健保給付規定以及健保資料庫分析，除 gemcitabine, cisplatin 與 gemcitabine, TS-1 以外，其他具有一定使用率之化療選項亦包括單用 gemcitabine 以及單用 fluorouracil。
- 由於 TS-1 近期始納入健保給付，其市佔率具不確定性，但經諮詢專家意見指出，現行給付情境下，病人可以使用 gemcitabine, cisplatin 並自費加用本品或 pembrolizumab 等免疫檢查點抑制劑，但 gemcitabine, TS-1 療法則無法。且 TS-1 雖然可能具有口服方便性，但對於消化道腫瘤病人，其吸收可能受到腸胃功能影響，整體考量下 gemcitabine, TS-1 之市佔率可能僅約 20%。

根據以上評論，本報告對於建議者所作之財務影響分析校正如下：

(1) 臨床使用地位

根據本品建議給付適應症以及用法用量，本品對於現行情境中合併 gemcitabine, cisplatin 療法應屬新增關係，但可能取代其他化療選項如合併 gemcitabine, TS-1 等，故建議者假設之新增並取代關係應屬合理。

(2) 目標族群推估

本報告參考 2017 年至 2021 年癌症登記報告，將目標族群分為肝內膽管癌以及膽囊與肝外膽管癌兩個次族群並分別進行估算。

肝內膽管癌部分，由於癌症登記報告有分析整併期別人數以及各期別病人接受不同治療之比例，故本報告先以複合成長率推估 2026 至 2030 年總人數後，將此族群進一步分為「第 I/II 期接受手術治療」、「第 III 期接受手術治療」、「第 III 期接受非手術治療」以及「第四期接受非手術治療」等四個次族群，分別進行估

算加總後，肝內膽管癌未來五年人數約為第一年 840 人至第五年 990 人。

- A. 第 I/II 期接受手術治療：以 2021 年癌症登記報告中接受手術治療的人數比例，並參考文獻[59]結論此族群手術後 3 年復發率約為 49.1% 估算。
- B. 第 III 期接受手術治療：以 2021 年癌症登記報告中接受手術治療的人數比例，並參考建議者假設此族群手術後 1 年復發率約為 70% 估算。
- C. 第 III 期接受非手術治療：此族群全數為目標族群。
- D. 第 IV 期接受非手術治療：此族群全數為目標族群。

膽囊與肝外膽管癌族群則先以複合成長率推估 2025 年至 2029 年總人數後，以癌症登記報告中接受非手術治療人數比例估算，並計算接受手術治療人數以及參考文獻 3 年復發率 49.10%[58]計算，兩者相加後，未來五年人數約為第一年 880 人至第五年 990 人。

接續，兩者加總後推估「局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌成人病人」約為第一年 1,720 人至第五年 1,980 人。再參考建議者提供之文獻，病人健康狀態分數為 0 至 1 分者占比約為 86.40%，估計未來五年目標族群人數約為第一年 1,490 人至第五年 1,710 人。

(3) 本品治療組合之使用人數

參考建議者假設且本報告經諮詢專家意見後，認為在現行給付規定下，考量肝腎功能等條件，符合免疫檢查點抑制劑的給付規定通則的病人人數介於 40% 至 50% 間應屬合理，故本報告參考建議者假設，推估未來五年符合使用免疫檢查點抑制劑使用條件的病人人數比例約為第一年 40% 至第五年 53%，進一步將免疫檢查點抑制劑的市占率可能從第一年 80% 逐漸增加至第五年 88% 納入考量，未來五年本品使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人。

(4) 本品治療組合之年度藥費推估

本報告參考本品仿單用法用量，及 TOPAZ-1 試驗結果之本品治療組合的病人疾病無惡化時間中位數約為 7.2 個月推估，即病人將接受本品，gemcitabine，cisplatin 治療完整 8 個療程後，再接受 2 次本品單方施打治療，推估未來五年本品治療組合之年度藥費第一年 7.41 億元至第五年 12.41 億元，其中本品年度藥費約為第一年 7.08 億元至第五年 11.87 億元，另外計算本品合併使用之 gemcitabine，cisplatin 費用為第一年 0.32 億元至第五年 0.54 億元。

(5) 被取代品藥費

本報告根據健保已給付藥品，並諮詢臨床專家意見，其認為本品治療組合將可能取代之治療選項，除了合併 gemcitabine, cisplatin 及合併 gemcitabine, TS-1 治療外，也可能會取代單用 gemcitabine 及單用 fluorouracil 治療，故本報告輔以健保資料庫分析結果，並參考仿單建議之用法用量，以治療時間六個月，及健保支付價計算現行化學治療選項之每人年藥費及佔比如表十一，再依各治療選項之佔比加權推估被取代藥費，每人年為 7.52 萬元，再以本品治療組合之使用人數推估被取代品藥費為第一年 0.36 億元至第五年 0.60 億元。

表十一、化學治療藥費成本與使用人數佔比

治療選項	每人年藥費	比例
合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u>	68,000	68.8%
合併 <u>gemcitabine, TS-1</u>	133,000	12.1%
gemcitabine	70,000	17.9%
fluorouracil	6,000	1.2%

(6) 財務影響推估

根據前述校正後之推估結果，本報告推估本品治療組合之年度藥費扣除被取代品藥費後，推估未來五年藥費財務影響約為第一年 7.05 億元至第五年 11.81 億元。

(7) 敏感度分析

A. 含 TS-1 化學治療人數比例增加至 20%

本報告參考專家意見，未來使用含 TS-1 的化學治療人數比例可能達 20%，故調整接受不同化療的人數比例，設定 TS-1 為 20%，並將其他化療選項依比例調整，進行敏感度分析，估算未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，未來五年藥費財務影響約為第一年 7.02 億元至第五年 11.77 億元。

B. 調整膽囊與肝外膽管癌接受手術治療比例至 60.91%

由於癌症登記報告長表中未納入膽囊與肝外膽管癌統計資料，故本報告另以健保資料庫分析接受手術與化療的病人人數比例分別為 60.91%與 39.09%，並據此調整人數比例，估算未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，未來五年藥費財務影響約為第一年 7.10 億元至第五年 11.90 億元。

七、經濟評估結論

(一) 主要科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 於 2023 年 2 月的醫療科技評估報告中指出，由於成本效益模型設定目標族群與實際取得之適應症範圍具有差異、長期療效具有不確定性、納入相對劑量密度參數估算錯失劑量可能低估藥費成本以及採用之健康效用值估算可能高估 durvalumab 效用；經 CADTH 重新分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，durvalumab 需降價 93% 才具有成本效益。考量 durvalumab 的臨床試驗結果呈現具有統計顯著差異的療效，且晚期膽道癌已多年未有突破性的新治療選項，故建議在符合條件的前提下將 durvalumab 納入給付
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 3 月的會議中，考量廠商採用的 durvalumab 在存活期外推結果、增加的存活時間、對應效用值具有不確定性以及建議價格過於昂貴，不建議將 durvalumab 納入給付並向廠商提出修改意見，同年 7 月廠商依會議結論調整經濟評估模型相關參數並降低建議價格重新送件後，PBAC 重新建議有條件將 durvalumab 納入給付。
3. 英國 NICE 於 2024 年 1 月的醫療科技評估報告中指出，成本效益中存活期外推方法具有不確定性、治療成本估算應採用至治療停止時間以及健康效用值可能高估。NICE 校正分析模型後，採用廠商建議的疾病嚴重度 QALY 加成計算成本效益，認為雖然結果仍具有高度不確定性，但此疾病具有高度為滿足需求且 ICER 值仍低於建議願付價格閾值(30,000 英鎊/QALY gained)，故建議有條件將 durvalumab 納入給付。

(二) 財務影響

1. 建議者預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數約為第一年 390 人至第五年 670 人，本品治療組年度藥費為第一年 6.08 億元至第五年 10.36 億元（其中本品年度藥費約為第一年 5.81 億元至第五年 9.90 億元；cisplatin, gemcitabine 併用之年度藥費約為第一年 0.27 億元至第五年 0.45 億元），扣除被取代品藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 5.72 億元至第五年 9.75 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，然而本報告對於建議者於目標族群人數推估、被取代藥品設定等存有疑慮，本報告校正相關參數後，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，推估未來五年本品治療組合之年度藥費第一年 7.41 億元至

第五年 12.41 億元（其中本品年度藥費約為第一年 7.08 億元至第五年 11.87 億元；cisplatin, gemcitabine 併用之年度藥費約為約為第一年 0.32 億元至第五年 0.54 億元），扣除被取代品藥費後，對健保藥費財務影響約為第一年 7.05 億元至第五年 11.81 億元。

3. 敏感度分析：本報告考量 TS-1 納入給付時間尚短，未來市佔率具有不確定性；另膽囊及肝外膽管癌病人接受手術與非手術治療選項的人數比例亦具有不確定性，故針對此兩項參數進行敏感度分析。結果顯示若將 TS-1 市佔率增加至 20%，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，健保藥費財務影響即為整體財務影響約為第一年 7.02 億元至第五年 11.77 億元。若依健保資料庫分析結果將病人接受手術人數比例增加至 60.91%，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 480 人至第五年 800 人，健保藥費財務影響即為整體財務影響約為第一年 7.10 億元至第五年 11.90 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經 2024 年 7 月份藥品專家諮詢會議討論後，結論為請建議者提出新財務方案，若在財務影響於控制目標內，始建議給付。本報告依建議者更新之本品建議支付價，推估未來五年本品使用人數為第一年 480 人至第五年 800 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 6.84 億元至第五年 11.46 億元，其中本品年度藥費約為第一年 6.52 億元至第五年 10.92 億元，扣除被取代藥費後，推估財務影響約為第一年增加 6.48 億元至第五年增加 10.86 億元。

參考資料

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020; 17(9): 557-588.
2. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary Cancer: An Overview. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2014; (34): 112-115.
3. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology* 2009; 55(2): 218-229.
4. NCCN Guidelines[®]: Biliary Tract Cancers (Version 3.2023) National Comprehensive Cancer Network[®]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf. Published 2023. Accessed March 26, 2024.
5. Bridgewater JA, Goodman KA, Kalyan A, Mulcahy MF. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2016; (36): e194-e203.
6. 中華民國 110 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=17639>. Published 2023. Accessed March 27, 2024.
7. de Jong EJM, Geurts SME, van der Geest LG, et al. A population-based study on incidence, treatment, and survival in ampullary cancer in the Netherlands. *European Journal of Surgical Oncology* 2021; 47(7): 1742-1749.
8. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *The Lancet* 2021; 397(10272): 428-444.
9. Zamani Z FS. Biliary Tract Cancer (Updated 2023 Jul 10). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560550/>. Published 2023. Accessed April 30, 2024.
10. Survival Rates for Bile Duct Cancer (Last Revised: March 1, 2023). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>. Published 2023. Accessed April 2, 2024.
11. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2023; 34(2): 127-140.
12. Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019: The 3rd English edition. *Journal*

- of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2021; 28(1): 26-54.
13. 抑癌寧注射劑 IMFINZI Injection 50 mg/ml (仿單電子檔). 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司. 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%AC001088%E8%99%9F. Published 2023. Accessed March 25, 2024.
 14. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed April 1, 2024.
 15. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed April 1, 2024.
 16. 藥品給付規定 第九節 抗癌瘤藥物 (2024.03.25 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55683-0784e9f633154ed8ac1774d9d5f4a307-1.doc>. Published 2024. Accessed April 1, 2024.
 17. 健保用藥品項網路查詢服務 (資料更新時間:2024/03/27). 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed April 1, 2024.
 18. Search CADTH. Canada's Drugs and Health Technology Agency. https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject. Accessed April 2, 2024.
 19. CADTH Reimbursement Recommendation - Durvalumab (Imfinzi). Canada's Drugs and Health Technology Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf. Published 2023. Accessed April 2, 2024.
 20. Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care — The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed April 2, 2024.
 21. Public Summary Document - Durvalumab (Imfinzi®) - March 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care — The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/durvalumab-psd-03-2023.pdf>. Published 2023. Accessed April 2, 2024.
 22. Public Summary Document - Durvalumab (Imfinzi®) - July 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care — The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/durvalumab-psd-july-2023.pdf>. Published 2023. Accessed April 2,

- 2024.
23. Guidance, NICE advice and quality standards. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/published>. Accessed April 2, 2024.
 24. Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for treating unresectable or advanced biliary tract cancer [TA944]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta944/resources/durvalumab-with-gemcitabine-and-cisplatin-for-treating-unresectable-or-advanced-biliary-tract-cancer-pdf-82615668536005>. Published 2024. Accessed April 2, 2024.
 25. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed April 2, 2024.
 26. Medicines advice - durvalumab concentrate for solution for infusion (Imfinzi®) [SMC2582]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7940/durvalumab-imfinzi-final-oct-2023-for-website.pdf>. Published 2023. Accessed April 2, 2024.
 27. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(8): EVIDoa2200015.
 28. Oh DY, He AR, Qin S, et al. A phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(4 SUPPL).
 29. Oh DY, He AR, Qin S, et al. 56P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S565-S566.
 30. Oh DY, He AR, Qin S, et al. 78P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1462-S1463.
 31. Vogel A, Valle J, Qin S, et al. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A Phase 3 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Oncology Research and Treatment* 2024; 47: 68.
 32. Vogel A, Valle J, Qin S, et al. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A Phase 3 study of Durvalumab (D) or Placebo (PBO) plus Gemcitabine and Cisplatin (+GC) in advanced Biliary Tract Cancer (BTC).

- Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 63-64.
33. Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, et al. 68O Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1457.
 34. Vogel A, Chen LT, He AR, et al. Regional subgroup analysis of the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus gemcitabine and cisplatin (GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 35. Qin S, Cai JQ, Li E, et al. 98P Efficacy and safety of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in Chinese participants with advanced biliary tract cancer: Extension cohort of the phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, global TOPAZ-1 study. *Annals of Oncology* 2023; 34: S216-S217.
 36. Pelzer U, He AR, Tan B, et al. Outcomes by antibiotic use in participants with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab. *Oncology Research and Treatment* 2024; 47: 75.
 37. Pelzer U, He AR, Tan B, et al. Outcomes by antibiotic use in participants with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the Phase 3 TOPAZ-1 study. *Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 59-60.
 38. He AR, Tan BR, Suksombooncharoen T, et al. Outcomes by antibiotic use in participants with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(4): 550.
 39. Okusaka T, Kitano M, Chen MH, et al. 93P Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of Oncology* 2022; 33: S1471.
 40. Okusaka T, Kitano M, Chen M, et al. PD-8 Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of Oncology* 2022; 33: S242.
 41. He AR, Valle JW, Lee CK, et al. 86P Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of Oncology* 2022; 33: S1467-S1468.
 42. He A, Valle J, Lee C, et al. O-1 Outcomes by primary tumour location in

- patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of Oncology* 2022; 33: S378.
43. König AO, Antonuzzo L, Takahashi H, et al. Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the Phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Oncology Research and Treatment* 2024; 47: 69.
 44. König A, Antonuzzo L, Takahashi H, et al. Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 60.
 45. Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, et al. 57P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S566-S567.
 46. Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, et al. 91P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1470.
 47. Burris HA, Okusaka T, Vogel A, et al. Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 48. Finkelmeier F, Bouattour M, Valle J, et al. Characterization of long-term survivors in the TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Oncology Research and Treatment* 2024; 47: 63-64.
 49. Finkelmeier F, Bouattour M, Valle JW, et al. Characterization of long-term survivors in the TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 127-128.
 50. Bouattour M, Valle JW, Vogel A, et al. Characterization of long-term survivors in the TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(4): 531.

51. Feng L, Wang Y, Xu H, Yi F. Comparison of Different First-Line Systemic Therapies in Advanced Biliary Tract Cancer Based on Updated Random Controlled Trials: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2022; 2022.
52. Yan X, Zou H, Lai Y, Ung COL, Hu H. Efficacy and Safety of First-Line Targeted Treatment and Immunotherapy for Patients with Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023; 15(1).
53. Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Eff Resour Alloc* 2023; 21(1): 19.
54. Ye Z-m, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. *Frontiers in Public Health* 2023; 11.
55. Maldonado JA, Greten TF, Monge MCB. Cost-effectiveness of gemcitabine plus cisplatin with and without durvalumab in patients with advanced cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(4): 498.
56. Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor for patients with advanced biliary tract cancer: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int* 2023; 43(10): 2292-2301.
57. 衛生福利部統計處. 111 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部; 2023.
58. Cheng CY, Chen CP, Wu CE. Precision Medicine in Cholangiocarcinoma: Past, Present, and Future. *Life (Basel)* 2022; 12(6), 829.
59. Chiu TJ, Liu YW, Yong CC, Yin SM, Yeh CH, Chen YY. Combined Serum ALBUMIN with Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Prognosis of Biliary Tract Cancer after Curative Resection. *Cancers (Basel)* 2023; 15(22).

附錄

附錄一、與本案藥品治療地位相近之藥品的健保給付規定

與本案藥品具有相近治療地位之藥品如表五所列，其中 cisplatin 和 5-FU 未訂定給付條件，因此不列於後。本案參考的給付規定版本為 2024 年 3 月 25 日公告之版本。

【Pembrolizumab】

9.69. 免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab;nivolumab;pembrolizumab;avelumab;ipilimumab 製劑)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：
 - (1) 黑色素瘤：腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
 - (2) 非小細胞肺癌：
 - I. 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 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，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。
 - III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。
 - (3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。
 - (4) 泌尿道上皮癌：
 - I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss

- ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
- iii. CIRIS (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) 或轉移性泌尿道上皮癌 (stage IV) 成人患者之維持療法。
- (5) 頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌)：
 - 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。
 - 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。
 - III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
- (6) 轉移性胃癌：先前已使用過二線 (含) 以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
- (7) 晚期腎細胞癌：先前已使用過至少二線標靶藥物治療均失敗，又有疾病惡化之晚期腎細胞癌，其病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma) 之成人患者。
- (8) 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
 - I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
 - II. 先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。
 - III. 已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。
 - IV. 未曾進行肝臟移植。
 - V. 於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。
- (9) 默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌 (Merkel Cell Carcinoma) 之成人患者。
- (10) 食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120 mg 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。
- 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：
 - (1) 晚期肝細胞癌第一線用藥：

- I. 限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：
 - i. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。
 - ii. 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。
 - iii. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之紀錄。
 - II. 須排除有以下任一情形：
 - i. 曾接受器官移植。
 - ii. 正在接受免疫抑制藥物治療。
 - iii. 有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療（須有半年內之內視鏡評估報告）。
 - III. 與 sorafenib、lenvatinib 僅得擇一使用，不得互換。
 - IV. atezolizumab 與 bevacizumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。
- (2) 轉移性鱗狀非小細胞肺癌：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。
 - (3) 小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 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。
 - (4) 惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 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。
 - (5) 胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌）：限以 nivolumab 120 mg 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。
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 <60 U/L 及 GPT <60 U/L，且 T-bilirubin <1.5 mg/dL（晚期肝細胞癌病人可免除此條件）
 - III. 腎功能：（晚期腎細胞癌病人可免除此條件）
 - i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR >30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。

- ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR >30mL/min/1.73m²。
- iii. 泌尿道上皮癌維持治療：eGFR >30mL/min/1.73m²。
- iv. 其他癌別：Creatinine <1.5 mg/dL 且 eGFR >60 mL/min/1.73m²。

(3) 病人之生物標記表現：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)	avelumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS≥50%	本藥品尚未給付 於此適應症	TC≥50%或 IC≥10%	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS≥50%	TC≥50%	TC≥50%或 IC≥10%	本藥品尚未給付 於此適應症
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS≥50%	TC≥50%	TC≥50%或 IC≥10%	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)	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
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付 於此適應症	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	CPS≥10	本藥品尚未給付 於此適應症	IC≥5%	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	CPS≥10	TC≥5%	IC≥5%	本藥品尚未給付 於此適應症
泌尿道上皮癌維持療法	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	TC≥25%或 IC≥25%(如 IC 占 腫瘤區域超過 1%) 或 IC=100% (如 IC 占腫瘤區 域等於 1%)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	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

頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TPS \geq 50%	TC \geq 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
胃癌	CPS \geq 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
晚期腎細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	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 bevacizumab）	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
默克細胞癌	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
小細胞肺癌（併用化療）	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
胃癌第一線用藥（併用化療）	本藥品尚未給付於此適應症	CPS \geq 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
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 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

* 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。
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。
- (6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料（不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用）。
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：
 - I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。
 - II. 生物標記表現量檢測報告：符合本保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30103B 規定之依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材（class III IVD）所檢測之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

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

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影 (PET)。

 - III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
 - 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. 其他佐證病歷資料。

4. 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。

【合併 tegafur, gimeracil, oteracil】

9.46. Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑：

- 1. 治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。
- 2. 胃癌
 - (1) 胃癌術後輔助性化療，用於罹患 TNM Stage II (排除 T1)、IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術的成年患者，限用 1 年。
 - (2) 需經事前審查核准後使用。
- 3. 非小細胞肺癌
 - (1) 曾使用含鉑之化學藥物治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。
 - (2) 不得與標靶治療、其他化療或免疫檢查點抑制劑併用。
- 4. 與 gemcitabine 合併使用作為晚期或復發之膽道癌第一線治療。

【Gemcitabine】

9.4. Gemcitabine

限用於

- 1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
- 2. 晚期膀胱癌病患。
- 3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。
- 4. 用於曾經使用含鉑類藥物 (platinum-based) 治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。
- 5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌 (含肝內膽管) 病患。

【Carboplatin】

9.2. Carboplatin

限

1. 卵巢癌患者。
2. 腎功能不佳 (CCr<60) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
3. 與 pembrolizumab 及 paclitaxel 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。
4. 與 atezolizumab 及 etoposide 併用於擴散期 (extensive stage) 小細胞肺癌成人患者時，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。

附錄二、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	("biliary tract cancer*" OR "biliary cancer*" OR "biliary carcinogenesis " OR "biliary malignanc*" OR "cancer* of the biliary tract" OR "malignant tumor of biliary tract" OR "biliary tract neoplasm*"):ti,ab,kw,de	8,829
#2	"biliary tract cancer"/exp	60,848
#3	("durvalumab" OR "medi4736" OR "medi 4736" OR "medi-4736" OR "imfinzi"):ti,ab,kw,de	12,151
#4	"durvalumab"/exp	11,772
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	485
PubMed (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	"biliary tract cancer*"[tw] OR "biliary cancer*"[tw] OR "biliary carcinogenesis"[tw] OR "biliary malignanc*"[tw] OR "cancer* of the biliary tract"[tw] OR "malignant tumor of biliary tract"[tw] OR "biliary tract neoplasm*"[tw]	6,255
#2	"biliary tract neoplasms"[mh]	34,552
#3	"durvalumab"[tw] OR "medi4736"[tw] OR "medi 4736"[tw] OR "medi-4736"[tw] OR "imfinzi"[tw]	1,823
#4	"durvalumab"[Supplementary Concept]	684
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	53
Cochrane Library (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	("biliary tract cancer" OR "biliary tract cancers" OR "biliary cancer" OR "biliary cancers" OR "biliary carcinogenesis" OR "biliary malignancy" OR "biliary malignancies" OR "cancer of the biliary tract" OR "cancers of the biliary tract" OR "malignant tumor of biliary tract" OR "biliary tract neoplasm" OR "biliary tract neoplasms"):ti,ab,kw	856
#2	[mh "biliary tract neoplasms"]	757
#3	("durvalumab" OR "medi4736" OR "medi 4736" OR "medi-4736" OR "imfinzi" OR ""):ti,ab,kw	1,251
#4	(#1 OR #2) AND #3	62

附錄三、經濟評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	durvalumab'/exp OR durvalumab	12135
#2	'biliary tract cancer'	6571
#3	'bile duct carcinoma'	38913
#4	cholangiocarcinoma	30912
#5	gallbladder AND cancer	23049
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	67003
#7	'cost'	1141587
#8	#1 AND #6 AND #7	10
PubMed (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	durvalumab	1,813
#2	biliary tract cancer	39,433
#3	cholangiocarcinoma	21,615
#4	gallbladder cancer	16,366
#5	(biliary tract cancer) OR (cholangiocarcinoma) OR (gallbladder cancer)	52,297
#6	cost	1,119,426
#7	((durvalumab) AND ((biliary tract cancer) OR (cholangiocarcinoma) OR (gallbladder cancer))) AND (cost)	4
INAHTA database (搜尋日期：2024年4月17日止)		
#1	durvalumab	15