



抑癌寧注射劑 (IMFINZI Injection) 50 mg/mL 併用 抑佳妥注射劑 (IMJUDO injection) 20 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 併用 IMJUDO Injection	成分	durvalumab 併用 tremelimumab
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 20 mg/ml		
主管機關許可適應症	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：IMFINZI 與 tremelimumab 併用，適用於未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	肝細胞癌：IMFINZI 與 tremelimumab 併用，適用於未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 9.69. 免疫檢查點抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、) 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：(略) 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：(112/12/1、113/4/1) (1) 晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):		

	I. 限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用、<u>durvalumab 與 tremelimumab 併用</u>，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：(112/8/1、112/10/1) 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：<u>（僅限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用治療）</u> 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、atezolizumab 與 bevacizumab 併用、<u>durvalumab 與 tremelimumab 併用</u>僅得擇一使用，不得互換。 IV. atezolizumab 與 bevacizumab 併用、<u>durvalumab 與 tremelimumab 併用</u>治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。
建議療程	- 體重 30 公斤以上的病人： 第一週期之第一天給予單一劑量 300 mg 之 tremelimumab，隨後給予 1500 mg 的 durvalumab，之後每 4 週使用 durvalumab 1500 mg 做為單一治療劑，持續使用。 - 體重未滿 30 公斤以上的病人： 第一週期之第一天給予單一劑量 4 mg/kg 之 tremelimumab，隨後給予 20 mg/kg 的 durvalumab，之後每 4 週使用 durvalumab 20 mg/kg 做為單一治療劑，持續使用。
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

針對本案用於「未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人」，本報告經綜合考量藥品作用機轉、ATC碼、最新臨床指引建議、最新實證資料與健保給付規定等因素，合併atezolizumab、bevacizumab、sorafenib和lenvatinib皆為合適的療效比較品，其中合併atezolizumab、bevacizumab與本案合併durvalumab、tremelimumab藥理機轉同樣屬於免疫抑制劑^a。另值得注意的是，本案建議者此次送審資料另提出durvalumab用於轉移性膽道癌（biliary tract cancer, BTC）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。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

經快速電子資料庫搜尋，本報告獲得一項第III期、多國多中心、開放式作業、隨機對照試驗 HIMALAYA，比較合併 tremelimumab、durvalumab 與 sorafenib；以及 5 項網絡統合分析。

HIMALAYA 試驗納入 18 歲以上、病理組織確診為肝細胞癌未曾接受過全身性治療且不是用局部治療的病人，肝癌分期上屬於 BCLC B 或 C，體能分數為 ECOG 0 或 1 分，並排除病人包括需要非藥物處置的腹水、主門靜脈栓塞或具有 B 型肝炎和 C 型肝炎的合併感染。試驗共納入 1,171 位病人，年齡中位數約 65 歲，80%以上為男性，日本病人以外的亞洲族群人數^b大約為 40%，多數病人體能狀態與肝功能良好，80%病人為 BCLC 肝癌分期 C（晚期）。

試驗追蹤四年後分析病人的整體存活期中位數（OS），合併 tremelimumab、durvalumab 組為 16.4 個月，sorafenib 組為 13.8 個月，風險比為 0.78（95%信賴區間為 0.67 to 0.92；P=0.0037），顯示合併 tremelimumab、durvalumab 組在統計上相較於 sorafenib 組能統計上顯著延長病人存活時間。

在追蹤時間約為 33 個月之安全性方面，最常見的不良事件包括皮膚紅疹和腹瀉。整體來說，嚴重不良事件仍以合併 tremelimumab、durvalumab 組較 sorafenib 組高（17.5% vs. 9.4%），但因治療相關不良事件停止治療則較低（8.2% vs. 11%）；但合併 tremelimumab、durvalumab 組有 9 人因治療相關不良事件死亡（2.3% vs. 0.8%），其中有

^a 惟 bevacizumab 是人類表皮血管生長因子抑制劑。

^b 因日本病人與其他非亞洲國家以 C 型肝炎為主，與其他亞洲國家大多為 B 型肝炎的型態不同，故日本病人未合併於亞洲族群進行分析。

6 人是因免疫相關不良事件而死。試驗追蹤四年的長期安全性分析結果與主要分析結果相似，未發現新的安全性事件。免疫相關的不良事件分析方面，合併 tremelimumab, durvalumab 組發生因為治療產生 durvalumab 和 tremelimumab 的中和性抗藥抗體（neutralizing antidrug antibody）分別有 5 位（1.7%）和 20 位（11.0%）。

在間接比較部分，本報告納入針對晚期肝細胞癌第一線治療（包括現行健保已給付：藥品合併 atezolizumab, bevacizumab、lenvatinib 和 sorafenib）的間接比較研究，詳如內文表十一。在整體存活期方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab 傾向優於合併 durvalumab, tremalimumab、lenvatinib 及 sorafenib，合併 durvalumab, tremalimumab 亦傾向優於 lenvatinib 及 sorafenib；PFS 方面，同樣以合併 atezolizumab, bevacizumab 最佳，傾向優於 lenvatinib、合併 durvalumab, tremalimumab 及 sorafenib，但後三者之間在各研究則無一致結果。安全性方面，分析結果未呈現一致性，但合併 durvalumab, tremelimumab 有優於其他治療的趨勢。五篇網絡統合分析文獻皆未特別針對亞洲族群的比較結果。

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，於其評估審議報告中呈現的病友意見，以及彙整自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考。

(一) 加拿大 CADTH 參考加拿大大腸直腸癌資源與行動網絡團體(The Colorectal Cancer Resource & Action Network, CCRAN) 意見，指出肝細胞癌將對病人和照顧者造成重大的生理和心理影響，並且可能影響生活品質和日常生活，其中在工作、參與喜愛的活動和與家人朋友相處時間等層面最常受到影響。由於大部分肝細胞癌病人同時為肝硬化病人，而當前的治療選擇受限於病人整體健康狀態，這些限制包括病人對治療的耐受度，一部分源自於治療的副作用，CCRAN 認為這是目前肝細胞癌治療主要的挑戰。CCRAN 指出，現階段肝細胞癌病人仍期待有新的治療能夠改善生活品質、延長存活時間，並且有可以處理的不良事件，以維持病人的功能性、社會參與度和職場貢獻。

(二) 截至 113 年 12 月 4 日，《新藥及新特材病友意見分享平台》共收集到 10 筆病友意見；經排除 3 筆無內文、1 筆意見未回應問題、4 筆意見之疾病非本案藥品適應症後，納入 2 筆癌症希望基金會提供之意見，收集到 3 位病人與 1 為照顧者的意見；然而該筆意見同時填入小細胞肺癌與肝癌收集系統，且就意見內文本報告無法判斷屬何癌別，故同時列於小細胞肺癌與肝癌之評估報告中。

1. 在本案藥品使用經驗方面，1 為病友已使用 8 個月且仍持續使用中。該病友先前曾使用化療，並認為本品對於大腫瘤似乎有療效，但較難觀察到抑制腫瘤轉移之效果。病友表示使用本品較困擾的副作用包含噁心嘔吐、食慾不振及疲倦易累。

2. 在醫療現況方面，3 名病友表示接受之治療分別為 uracil/tegafur、免疫治療、手術；接受藥物治療之 2 名病友表示目前治療可控制病情。
3. 在生活品質方面，3 位未使用本品之病友自述疾病對於日常生活的影響不大，僅有 1 位病人表示有腹瀉及皮膚乾癢之情形；而已使用本品之病友提及其在確診後的併發症輕微，但因需使用大劑量之化療藥品，治療過程中身體虛弱。
4. 病友對於新治療之期待包含治療針對腫瘤細胞、減少副作用和治療過程不適。

五、成本效益：

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份 durvalumab 併用 tremelimumab 用於無法手術切除且不符合局部治療條件的肝細胞癌的國內藥物經濟學研究，比較策略為 atezolizumab 併用 bevacizumab、sorafenib 及 lenvatinib。其採用分割存活模型，並以 HIMALAYA 試驗數據及間接比較結果推估藥品療效，成本部分則涵蓋藥費及其他醫療費用。結果顯示，durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab，有較高的 QALY 和較低的成本，具有成本效益絕對優勢 (dominant)；而相較於 sorafenib 及 lenvatinib，所推估之 ICER 分別為 5.4 萬及 451 萬元/QALY gained。

本報告對此份國內研究之說明如後：

1. 建議者針對國內研究僅提供中文摘要，雖有提交 Excel 模型供檢視，但所提供之全文報告為加拿大情境，並未就國內研究完整說明參數假設及資料來源，以致本報告在驗證及對照研究方法和結果上存在一定難度。
2. 本報告經細部檢視 Excel 模型後，主要疑慮如下：(1)目標族群係引用已排除器官移植或有消化道出血風險者之 HIMALAYA 試驗，此與建議給付條件未能完全相符；(2)以相對風險比值 (HR=1) 推估介入策略和比較策略的 OS 及 PFS，此方式有高估 durvalumab 併用 tremelimumab 的 PFS 效益的疑慮，另模型中假設延遲使用 bevacizumab 亦降低了比較策略的效益；(3)模型未根據我國健保情境進行調整，如 atezolizumab 併用 bevacizumab 應有 2 年給付上限、後線治療設定不符健保規定；(4)未正確引用 durvalumab 藥費參數於結果計算，以致低估 durvalumab 併用 tremelimumab 的藥費，此對分析結果有重大影響。
3. 本報告認為其研究主題及設計能符合申請主張，但對於模型相關假設的合理性、數據引用及分析結果計算的正確性有諸多疑慮，又此份國內研究的報告撰寫邏輯與陳述較為欠缺，故認為整體研究品質受限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

加拿大 CADTH 於 112 年 11 月公告評估報告，經 CADTH 調整經濟模型之設定，包含 sorafenib 之相對療效、效用值、停藥標準等後，重新評估 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib 的 ICER 為 265,036 加幣/QALY gained，若成本效益閾值

為 50,000 加幣，則 durvalumab 併用 tremelimumab 之藥價需調降約 50% 才符合成本效益。此外，durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 及 lenvatinib 的 ICER，分別約為 86.3 萬及 24.6 萬加幣/QALY gained。

六、財務衝擊：

- 建議者預估 durvalumab 併用 tremelimumab (以下稱本品治療組合) 納入給付於「晚期肝細胞癌的一線治療」後，主要會取代 atezolizumab 併用 bevacizumab。其以癌症登記年報推估 BCLC B 或 C 期肝癌之第一線全身性治療人數，再以自評之市占率推估本品治療組合使用人數；藥費部分以臨床試驗之 mPFS 推估，另建議者表示 Avastin (bevacizumab) 於本適應症之藥費將由其許可證持有廠商支付，故不納入計算。
- 本報告經檢視建議者提供之數據後認為其推估架構大致合宜，惟參考健保資料庫分析結果，認為肝癌第一線用藥人數應不會如建議者所預估的呈現下降趨勢，故本報告調整目標族群人數之外推方式；另略調整接受局部治療之比例，其餘設定則參考建議者假設。建議者與本報告之推估結果如後表。

推估項目	建議者推估(115 至 119 年)	查驗中心推估(115 至 119 年)
本品治療組合人數	389 人至 619 人	390 人至 645 人
本品治療組合藥費	4.29 億元至 6.83 億元	4.31 億元至 7.12 億元
Durvalumab 藥費	2.32 億元至 3.68 億元	2.32 億元至 3.84 億元
Tremelimumab 藥費	1.98 億元至 3.15 億元	1.98 億元至 3.28 億元
財務影響	第一年增加 1.05 億元至 第五年增加 1.68 億元	第一年增加 1.06 億元至 第五年增加 1.75 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案藥品經 113 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，建議納入給付並提出建議支付價，本報告根據健保署提供之支付價進行財務影響更新。本報告參考建議者推估方式，以高推估方式設定本品市占率，據此推估未來五年本品使用人數為第一年 488 人至第五年 743 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 4.38 億元至第五年 6.67 億元，其中本品藥費約為第一年 2.67 億元至第五年 4.07 億元，財務影響約為第一年增加 0.32 億元至第五年增加 0.48 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品[°]）之比較資料

	本案藥品		參考品 1		參考品 2	參考品 3
商品名	Imfinzi	Imjudo	Tecentriq	Avastin	Nexavar	Lenvima
主成分/ 含量	durvalumab 50 mg/ml	tremelimumab 20 mg/ml	atezolizumab 60 mg/mL	bevacizumab 25 mg/mL	sorafenib 200 mg	lenvatinib 4, 10 mg
劑型/包裝	注射劑/小瓶	注射劑/小瓶	注射劑/小瓶	注射劑/小瓶	膜衣錠/鋁箔盒裝	膠囊/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01FF03	L01FX20	L01FF05	L01FG01	L01EX02	L01EX08
主管機關 許可適應 症 (僅列肝 細胞癌相 關資訊)	肝細胞癌： IMFINZI 與 tremelimumab 併 用，適用於未曾接 受全身性療法之 晚期或無法切除 之肝細胞癌成人 病人。	與 durvalumab 併 用，適用於治療未 曾接受全身性療 法之晚期或無法 切除之肝細胞癌 成人病人。	肝細胞癌：與 bevacizumab 併用，適用於治 療未曾接受全身性療法且無法切除或轉移 之肝細胞癌病人，且肝功能為 Child-Pugh A。		轉移性或無法手術切 除且不適合局部治療 或局部治療失敗之晚 期肝細胞癌(HCC)。	肝 細 胞 癌 (Hepatocellular Carcinoma): 適用於無 法手術切除且不適合 局部治療之晚期肝細 胞癌病人。

[°] 以研發廠品項為例。

健保給付 條件	擬訂中	擬訂中	晚期肝細胞癌部分： (1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一： I.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。 II.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支） III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內≥3 次局部治療之記錄。 (2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。 (3)每日至多處方 4 粒。 (4)Sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換。			
健保給付 價	擬訂中	擬訂中	83,258 元	6,450 元	863 元	968 元

仿單建議劑量與用法	• 體重 30 公斤以上的病人： 第一週期之第一天給予單一劑量 300 mg 之 tremelimumab，隨後給予 1500 mg 的 durvalumab，之後每 4 週使用 durvalumab 1500 mg 做為單一治療劑。 • 體重未滿 30 公斤以上的病人： 第一週期之第一天給予單一劑量 4 mg/kg 之 tremelimumab，隨後給予 20 mg/kg 的 durvalumab，之後每 4 週使用 durvalumab 20 mg/kg 做為單一治療劑。		atezolizumab • 每 2 週 840 毫克或 • 每 3 週 1200 毫克或 • 每 4 週 1680 毫克 當同一天給藥時，Tecentriq 須在 Avastin (bevacizumab)之前給予。每 3 週給予 Avastin (bevacizumab) 15 mg/kg。		• 每日建議劑量為一次 400 毫克（2 顆 200 毫克）錠劑，一天服用 2 次，不與食物一起服用（至少用餐前一小時或用餐後 2 小時）	建議劑量是根據病人的實際體重： • 體重大於或等於 60 公斤 (kg) 的病人為 12 mg，或 體重小於 60 公斤 (kg) 的病人為 8 mg。
療程	持續治療。		治療應持續直到病患無法再得到臨床效益或發生不可接受的毒性。		每日口服一次直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。	治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
每療程花費	擬訂中	擬訂中	每 4 週為 111,011 元 ^d	無 ^e	每 4 週為 96,656 元 ^f	每 4 週為 62,608 元 ^g
參考品建議理由（請打勾”✓”）						

^d Atezolizumab 每三週施打一次，故每 4 週藥費約為 83,258/3×4=111,011 元。

^e 根據全民健康保險藥物共同擬訂會議藥品部分第 62 次會議議程資料內容，Avastin 於本適應症由其許可證持有廠商吸收，故不納入藥費計算。

^f Sorafenib 每日服用 4 顆，故每日藥費為 863×4=3,452 元；4 週共 3,452×28=96,656 元。

^g 參考樞紐試驗 REFLECT 及先前 Tecentriq 醫療科技評估報告，設定 12mg 與 8mg 每日使用比例分別為 69%及 31%，分別需服用 3 顆或 2 顆 4 mg 藥物，故加權計算每日藥費為 968×(69%×2+31%×3)=2,236 元；4 週共 2,236×28=62,608 元。

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：	Atezolizumab 與 durvalumab 同屬 PD-L1 抗體。		
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			



表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 112 年 11 月公告，建議有條件給付 tremelimumab 合併 durvalumab，用於需要全身性治療且無法切除的肝細胞癌成年病人的第一線治療，病人須符合以下條件： - 合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u> 應給付於 18 歲以上病人第一線治療，並同時符合以下條件： 1.1 確認為無法切除的肝細胞癌：無法再改用局部治療（包括肝動脈化學栓塞 TACE）。 1.2 Child-Pugh class A。 1.3 ECOG 體能表現分數 0 或 1 分。 1.4 需要全身性治療。 - 病人若有以下條件則不適用合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u> 2.1 曾經接受無法切除的肝細胞癌全身性治療。 2.2 有自體免疫疾病或發炎性疾病。 - 若有以下情形，需停用合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u>： 3.1 沒有臨床上益處。 3.2 出現無法接受的毒性或安全性問題：應於每 3 至 4 個月接受 CT 或 MRI 檢查。 - 合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u> 應由專科醫師處方。 - 合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u> 不應與其他全身性治療同時給付。 - 合併 <u>tremelimumab, durvalumab</u> 的 ICER 值相較於 sorafenib 為每 QALY 265,036 元加幣，應降價 50%以達到每 QALY 50,000 元加幣的願付閾值。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 4 月 2 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	相關評估已列入審議程序，預計於民國 113 年 6 月中開始評議。

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。

【抑癌寧注射劑併用抑佳妥注射劑】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 13 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

依據 2021 年公告的癌症登記報告，我國肝及肝內膽管惡性腫瘤在男性與女性的發生率排名分別為第 4 及第 6 位，死亡人數占全部惡性腫瘤人數 15.4%，組織型態大多屬於肝細胞癌，分別占男性個案 87.2%、女性個案 80.3%[1]。

肝細胞癌的臨床分期以巴塞隆納臨床肝癌分期（Barcelona Clinic Liver Cancer Classification, BCLC）最廣泛被接受，對照表如表三[2]，依據病人肝功能、ECOG 體能表現和腫瘤分期可分為極早期肝癌（BCLC 0）、早期肝癌（BCLC A）、中期肝癌（BCLC B）、晚期肝癌（BCLC C）與末期肝癌（BCLC D）；其中病人肝臟功能以 Child-Pugh 分數（表四）評估總膽紅素、血中白蛋白、凝血酶原時間（INR）、肝腦病變（hepatic encephalopathy）等五項指標的分數總合再分為 A、B、C 級，此外，血清中甲型胎兒蛋白（alpha-fetoprotein）為肝癌最常使用的腫瘤標記。

表三、巴塞隆納臨床肝癌分期（BCLC）對照表[3][¶]

BCLC 分期 [§]	ECOG PS	肝功能分級 Child-Pugh	腫瘤分期
極早期 (0)	0	A	單一腫瘤≤2 公分
早期 (A)	0	A-B	單一腫瘤，≤3 顆，≤3 公分
中期 (B)	0	A-B	多顆腫瘤
晚期 (C)	1 至 2 分	A-B	血管侵犯，肝外擴散
末期 (D)	3 至 4 分	C	其他

[¶]同時參考 Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of Hepatology 2022; 76(3): 681-693.

[§]Stage 0、A 和 B 須符合所有條件；Stage C 和 D 須符合至少一項條件。

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能表現分數。

表四、肝硬化嚴重程度：Child-Pugh 分級^h[4]

指標	計分		
	1	2	3
腹水	無	輕度	中度
膽紅素	<2 mg/dL (<34.2 mmol/L)	2 to 3 mg/dL (34.2 to 51.3 mmol/L)	>3 mg/dL (>51.3 mmol/L)
白蛋白	>3.5 g/dL (35 g/L)	2.8 to 3.5 g/dL (28 to 35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
凝血酶原時間	<4	4 to 6	>6
INR	<1.7	1.7 to 2.3	>2.3
肝腦病變	無	1 至 2 級	3 至 4 級

早期與中期肝細胞癌以非藥物的局部治療為主，包括腫瘤消融、肝動脈栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）、局部酒精注射治療（percutaneous ethanol injection）或肝臟移植等治療，若病人條件不合適局部治療或局部治療失敗，再接受後續全身性藥物治療[2]。

而晚期肝細胞癌因腫瘤不適合切除，以全身性藥物治療為主[2]。參考歐洲肝臟研究學會（European Association for the Study of the Liver, EASL）於 2018 年公告的肝癌治療準則建議用於第一線治療晚期肝細胞癌成年病人的藥品包括 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab、bevacizumab、合併 tremelimumab、

^h Child-Pugh 分數 5 至 6 分屬於 A 級（代償良好[well-compensated disease]），7 至 9 分為 B 級，10 至 15 分屬於 C 級（代償不良[decompensated disease]）。各級病人 1 年和 2 年存活期分別為 A 級 100%、85%；B 級 80%、60%；C 級 45%、35%。

durvalumab，其他治療包括單用 pembrolizumab 或 durvalumab；若接受第一線治療失敗，藥品選擇可依據第一線治療選用 sorafenib、lenvatinib、regorafenib、cabozantinib、合併 nivolumab, ipilimumab、或單用 nivolumab 或 ramucirumab[5]。美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2023 年公布之指引亦推薦合併 atezolizumab, bevacizumab、合併 tremelimumab, durvalumab 為第一線治療[6]，其他建議治療藥品如表五。

表五、NCCN 治療指引於肝細胞癌全身性治療建議[6]

第一線治療		
推薦治療： Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh A 級) (category 1) Tremelimumab + durvalumab (category 1)	其他建議治療： Sorafenib (category 1) Lenvatinib (category 1) Durvalumab (category 1) Pembrolizumab (category 2B)	特殊情況建議用藥： Nivolumab (category 2A) Atezolizumab+bevacizumab (限 Child-Pugh A 級) (category 2A) TMB-H 腫瘤病人： Nivolumab+ipilimumab (category 2B)
疾病惡化之後線治療		
推薦治療： Regorafenib (限 Child-Pugh A 級) (category 1) Cabozantinib (限 Child-Pugh A 級) (category 1) Lenvatinib (限 Child-Pugh A 級) (category 2A) Sorafenib (Child-Pugh A 或 B 級) (category 2A)	其他建議治療： Nivolumab + ipilimumab (限 Child-Pugh A 級) (category 2A) Pembrolizumab (限 Child-Pugh A 級) (category 2A)	特殊情況建議用藥： Ramucirumab (限 AFP $\geq$ 400 ng/mL 和 Child-Pugh B 級) (category 1) Nivolumab (限 Child-Pugh B 級) (category 2A) MSI-H/dMMR 腫瘤： Dostarlimab-gxly (category 2B) RET 基因融合陽性： Selpercatinib (category 2A) TMB-H 腫瘤： Nivolumab+ipilimumab (category 2B)

NCCN 建議等級：

- Category 1 基於最高等級證據，NCCN 一致認為是適當的治療。
- Category 2A 基於較低等級證據，NCCN 一致認為是適當的治療。
- Category 2B 基於較低等級證據，NCCN 大致認為是適當的治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品治療組合為 durvalumab 和 tremelimumab 的合併治療，其中 durvalumab 是一種程序性死亡配體 1 (programmed cell death ligand, PD-L1) 阻斷抗體，為人類免疫球蛋白 G1κ (IgG1κ) 單株抗體，而 tremelimumab 是一種細胞毒性 T 細胞淋巴細胞相關抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen, CTLA-4)，能阻斷人類 IgG2 的單株抗體。

Durvalumab 和 tremelimumab 皆已取得我國藥品許可證，肝細胞癌治療適應症為「durvalumab 與 tremelimumab 併用，適用於未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人」[7]，本次建議者建議納入健保給付範圍與適應症相同，並須符合下列條件之一：

- 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。

另外，本案藥品組合與 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab、僅得擇一使用不得互換，且治療失敗後不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。

(一) WHO ATC 分類碼查詢[8]

本案藥品 durvalumab 的 ATC 分類碼為 L01FF03，屬於 L antineoplastic and immunomodulating agents 抗腫瘤與免疫抑制劑/ L01 antineoplastic agents 抗腫瘤藥品/ L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates 單株抗體和抗體藥物複合體/ L01FF PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors 細胞程式死亡-配體 1 抑制劑，ATC 前五碼同為 L01FF 的成分尚有其他 12 項，經逐一查詢，其中 nivolumab、pembrolizumab 和 atezolizumab 在我國已取得治療「肝細胞癌」相關藥品許可適應症。

另一項藥品 tremelimumab 的 ATC 分類碼為 L01FX20，屬於 L antineoplastic and immunomodulating agents 抗腫瘤與免疫抑制劑/ L01 antineoplastic agents 抗腫

瘤藥品/ L01F monoclonal antibodies and antibody drug conjugates 單株抗體和抗體藥物複合體/ L01FX Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates 其他單株抗體和抗體藥物複合體，ATC 前五碼同為 L01FX 的成分尚有其他 28 項，經逐一查詢，除了 tremelimumab 外，僅 ipilimumab 於我國取得「肝細胞癌」相關許可適應症。

(二) 我國藥品許可證查詢[7]

於衛生福利部食品藥物管理署的《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》公開網頁，以關鍵字「肝細胞癌」搜尋「未註銷」之藥品，本案藥品以外，查得 sorafenib、regorafenib、cabozantinib、ipilimumab、ramucirumab、nivolumab、pembrolizumab、lenvatinib 等成分；其中 sorafenib、lenvatinib 和 atezolizumab 三項成分與本案藥品同樣適用於治療「轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌」病人，其他藥品則適用於治療「先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人」。

(三) 藥品健保給付規定查詢[9]

查詢衛生福利部中央健康保險署《藥品給付規定》(2024 年 3 月 25 日版) 中《第 9 節抗腫瘤藥物》，以「肝細胞癌」為關鍵字搜尋相關規定，查獲 sorafenib 與 lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab 於治療「轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌」相關給付規定。

綜合以上查詢，並參考國際臨床指引建議，本報告認為與本案藥品同樣用於「未曾接受全身性治療的轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌」相近治療地位之藥品包括 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab，藥品資訊如表六。

健保目前給付於「未曾接受全身性治療療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成年病人」的治療藥品(即第一線治療)包括 sorafenib、lenvatinib、合併 atezolizumab, bevacizumab；若接受 sorafenib 治療失敗，第二線治療藥品包括 regorafenib、ramucirumab、合併 nivolumab, ipilimumab；健保尚未給付除了 sorafenib 之外其他第一線用藥失敗的後線治療藥品。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅列肝細胞癌相關內容）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
L01EX02 sorafenib	轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌(HCC)。	膜衣錠	200 mg	晚期肝細胞癌部分： (1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者 ，並符合下列條件之一： I. 肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。 II. 大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支） III. 經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。 (2) 需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。 (3) 每日至多處方 4 粒。 (4) Sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換。
L01EX08 lenvatinib	肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma)：適用於無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌病人。	膠囊	4, 10 mg	
L01FF05 atezolizumab	肝細胞癌：與 bevacizumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法且無法切除或轉移之肝細胞癌病人，且肝功能為 Child-Pugh A。	注射液劑	60 mg/ml	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。 試驗排除曾接受肝臟移植

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
				ii.正在接受免疫抑制藥物治療。 試驗排除接受免疫抑制治療，除局部、低劑量、預防性給藥 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)。 12 個月內曾有 GI 靜脈出血病史 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。
L01FG01 bevacizumab		注射液劑	25 mg/ml	與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR （加拿大）	於 2023 年 11 月公告。
PBAC（澳洲）	至 2024 年 4 月 2 日止查無資料。
NICE（英國）	相關評估已列入審議程序，預計於 2024 年 6 月中開始評議。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/ PubMed/ Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 3 月 27 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODRⁱ（加拿大）[10]

本報告於 2024 年 4 月 2 日止，以關鍵字「durvalumab」搜尋加拿大 CADTH 公開網頁，查獲 1 份與本案相關，評估合併 tremelimumab, durvalumab 治療「無法切除的肝細胞癌成年病人第一線治療」的公開報告，摘述如下。

1. 委員會決議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）於 2023 年 11 月公告，建議有條件給付 tremelimumab 合併 durvalumab，用於需要全身性治療且無法切除的肝細胞癌成年病人的第一線治療，病人須符合以下條件：

(1) 合併 tremelimumab, durvalumab 應給付於 18 歲以上病人第一線治療，並同時符合以下條件：

A. 確認為無法切除的肝細胞癌：無法再改用局部治療（包括肝動脈化學栓塞

ⁱ 加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）。

[transcatheter arterial chemoembolization, TACE])

- B. Child-Pugh class A
- C. ECOG 體能表現分數 0 或 1 分
- D. 需要全身性治療

(2) 病人若有以下條件則不適用合併 tremelimumab, durvalumab

- A. 曾經接受無法切除的肝細胞癌全身性治療
- B. 有自體免疫疾病或發炎性疾病

(3) 若有以下情形，需停用合併 tremelimumab, durvalumab：

- A. 沒有臨床上益處。
- B. 出現無法接受的毒性或安全性問題：應於每 3 至 4 個月接受斷層掃描或磁共振造影檢查。

(4) 合併 tremelimumab, durvalumab 應由專科醫師處方。

(5) 合併 tremelimumab, durvalumab 不應與其他全身性治療同時給付。

(6) 合併 tremelimumab, durvalumab 的遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 相較於 sorafenib 為每增加一個經生活品質校正生命年 (quality-of-life adjusted life year, QALY) 為 265,036 元加幣，應降價 50% 以達到每增加一個 QALY 為 50,000 元加幣的願付閾值。

2. 討論要點

- (1) 委員會注意到 HIMALAYA 試驗設計時，sorafenib 是唯一核准用於治療無法切除、不適用局部治療且未曾接受治療的肝細胞癌病人的藥品，而評議期間臨床上已有其他常用的治療藥品取代 sorafenib 為標準治療，包括合併 atezolizumab, bevacizumab 以及 lenvatinib，儘管如此，委員會依然同意 sorafenib 仍是高出血風險，或無法耐受合併 atezolizumab, bevacizumab 以及 lenvatinib 治療的病人合適的治療選擇。
- (2) 委員會主要參考一項第 III 期、開放式作業的隨機對照試驗 HIMALAYA，研究結果顯示，HIMALAYA 試驗中未顯示合併 tremelimumab, durvalumab 會增加肝毒性或出血風險，因此合併 tremelimumab, durvalumab 可用於治療不適用合併 atezolizumab, bevacizumab 治療的病人。此外，委員會認為從合併 atezolizumab, bevacizumab 轉換為併 tremelimumab, durvalumab 僅適用於出現嚴重副作用（例如嚴重蛋白尿或腸胃道穿孔）且未出現疾病惡化的病人。
- (3) 委員會留意到合併 tremelimumab, durvalumab（每四週一次治療）相較於合併 atezolizumab, bevacizumab 治療（每三週一次治療）可減少病人到院次數，進而降低醫療院所的整體治療負擔。

- (4) 兩項間接比較研究評估合併 tremelimumab, durvalumab 相較於其他第一線治療（合併 atezolizumab, bevacizumab 或 lenvatinib）於無法切除的肝細胞癌病人療效與安全性，但研究結果受限於研究設計且療效指標不準確，尚無法得知第一線治療之間的療效與安全性差異，也因此建議降價以反應療效方面的不確定性。
- (5) 委員會討論合併 tremelimumab, durvalumab 在首次治療時，tremelimumab 相較於其他現有治療的高治療成本，將直接對健康照護系統造成影響。
- (6) 委員會留意到 CADTH 預估與加拿大廠商宣稱的財務影響的落差來自兩點差異：

- A. 加拿大廠商高估診斷時為 BCLC stage C 的病人數；
- B. 加拿大廠商假設病人接受合併 tremelimumab, durvalumab 治療失敗後將持續使用，臨床專家則認為病人治療失敗後將轉換至第二線治療。

3. 其他考量

- (1) HIMALAYA 試驗因為治療給藥途徑和頻率不同而設計為開放式作業，因此主觀療效評估結果（無疾病惡化存活期、客觀反應率、病人回報的生活品質）可能受到影響；但其程度與偏差方向並不清楚。
- (2) 三分之一的病人篩選後未進入隨機分派，主要因為未符合試驗納入條件，最常見的原因是器官或骨髓功能不全。
- (3) 目前臨床上多數病人已接受過全身性治療，但受限於 HIMALAYA 試驗已排除曾接受過全身性治療的病人，因此無法得知合併 tremelimumab, durvalumab 是否能治療「曾接受過治療」的病人。

(二) PBAC（澳洲）[11]

截至 2024 年 4 月 2 日，於澳洲 PBAC 公開網頁未查獲與本案相關評估報告。

(三) NICE（英國）[12]

於 2024 年 4 月 2 日查詢 NICE 公開網頁，合併 durvalumab, tremelimumab 於「未曾接受治療且無法切除之肝細胞癌」之治療評估已列入英國 NICE 審議程序，預計於 2024 年 6 月中開始進行評議。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[13]

截至 2024 年 4 月 2 日，於蘇格蘭 SMC 公開網頁未查獲與本案相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：未曾接受過全身性治療，且無法切除的晚期肝細胞癌病人。 排除條件：未設限。
Intervention	合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u>
Comparator	我國健保已給付之肝細胞癌第一線用藥： sorafenib、lenvatinib、合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u>
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/ PubMed/ Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 23 日止，以「hepatocellular」、「durvalumab」、「tremelimumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 4 月 23 日止，分別於 PubMed、Embase 與 Cochrane Library 查獲 94 筆、82 筆及 47 筆資料，經逐筆標題及摘要閱讀，排除不符合本案 PICOS、重複發表文獻以及已發表文獻的會議摘要，查獲 1 項與符合本案之臨床試驗 HIMALAYA 及相關分析結果，以及與本案相關之間接比較研究。

HIMALAYA 試驗為本品與現有治療 sorafenib 的直接比較試驗，考量臨床指引建議與臨床實務，晚期肝細胞癌全身性治療預期將以免疫抑制劑做為首要選擇，目前健保已給付合併 atezolizumab, bevacizumab 免疫抑制劑做為無法切除且不適

合局部治療，或局部治療失敗的晚期肝細胞癌治療，而由於 HIMALAYA 試驗進行期間，以當時的標準治療 sorafenib 做為對照治療，試驗結果可能無法反應現階段臨床實務，故本報告透過系統性文獻搜尋結果，另外納入晚期肝細胞癌第一線治療（包括現行健保已給付：藥品合併 atezolizumab, bevacizumab、lenvatinib 和 sorafenib）的間接比較研究，以彌補 HIMALAYA 試驗未能反映臨床實務之處。

以下本報告摘述 HIMALAYA 臨床試驗（與試驗相關文獻共 4 筆）^j與 5 項間接比較研究（4 篇療效分析結果，1 篇治療相關安全性分析結果），做為本案相對療效與安全性參考。

A. 主要臨床實證資料：HIMALAYA[14-17]

HIMALAYA 是一項第 III 期、開放式作業（open-label）、活性藥品對照試驗，旨在評估無法切除的肝細胞癌，及未曾接受過全身性治療的肝細胞癌病人，以合併 tremelimumab (300 mg), durvalumab、單用 durvalumab 或合併 tremelimumab (75 mg), durvalumab 治療，相較於 sorafenib 的療效與安全性，此試驗由 AstraZeneca 公司出資完成。由於合併 tremelimumab (75 mg), durvalumab 後續因與 duvalumab 單獨治療療效與安全性相似故關閉，且本案仿單核准用法為合併 tremelimumab, durvalumab，tremelimumab 核准用法為 300 mg，故本報告以下僅摘錄合併 tremelimumab, durvalumab 組（以下簡稱 STRIDE 組）與 sorafenib 組數據。

試驗納入 18 歲以上、病理組織確診為肝細胞癌未曾接受過全身性治療且不是用局部治療的病人，肝癌分期上屬於 BCLC B 或 C，體能分數為 ECOG 0 或 1 分，並且至少有一個可以 RECIST v1.1 測量的病灶。試驗主要排除病人包括需要非藥物處置的腹水、主門靜脈栓塞或具有 B 型肝炎和 C 型肝炎的合併感染，其他病人條件與試驗設計資訊如表七。

表七、HIMALAYA 臨床試驗資訊

臨床試驗	HIMALAYA (NCT03298451)	
試驗設計	第 III 期、隨機對照、直接比較試驗	
病人條件	主要納入條件	- 18 歲以上 - 未曾接受全身性治療，且無法切除之肝細胞癌

^j 篩選的文獻中包含一項其中研討會摘要[14]利用 HIMALAYA 試驗健康生活品質測量問卷健康效用指標（EuroQoL 5-Dimension, 5-Level health state utility[HSU]index, EQ-5D-5L）及視覺類別量表（visual analogue scale, VAS）分析結果，計算 STRIDE 組和 sorafenib 組病人接受治療後健康狀態效用（health state utility）的變化，惟試驗計畫書中的生活品質測量結果未呈現於發表文獻中，故本報告未納入摘述此研討會摘要做為評估參考

		- 肝癌分期 BCLC B（中期，不符合局部治療條件）或 C（晚期） - 肝功能 Child-Pugh A 級 - 體能表現 ECOG 0 或 1 分		
	主要排除條件	- 具臨床意義的腹水（需要非藥物治療之處置） - 主門靜脈栓塞（main portal vein thrombosis） - 伴隨 B 型肝炎和 C 型肝炎合併感染 - 曾接受主要器官移植（如肝臟移植） - 過去 12 個月內具有或曾有胃腸道靜脈曲張出血、上消化道出血、潰瘍或食道靜脈曲張出血病史，或屬於食道靜脈曲張出血高風險病人 - 納入試驗前 14 天曾接受免疫抑制劑治療		
試驗分組	Tremelimumab 300 mg, durvalumab（STRIDE）組		durvalumab 組	Sorafenib 組
	n=393		n=389	n=389
主要療效指標	STRIDE 組相較於 sorafenib 組的整體存活期（overall survival, OS）。			
次要療效指標	- Durvalumab 組相較於 sorafenib 組的整體存活期不劣性（non inferiority）與較優性（superiority）檢定。 - 各組在 18、24、36 個月的存活人數百分比、無疾病惡化存活期、發生疾病惡化時間、客觀反應率、疾病控制率及治療反應期間。			
安全性	不良事件、因不良事件死亡、終止治療、降低治療劑量及抗藥抗體。			
生活品質指標	• 健康生活品質測量問卷健康效用指標（EuroQoL 5-Dimension, 5-Level, EQ-5D-5L） • 視覺類別量表（visual analogue scale, VAS）			

試驗共納入 1,171 位病人，年齡中位數約 65 歲，80%以上為男性，日本病人以外的亞洲族群人數^k大約為 40%，多數病人體能狀態與肝功能良好，80%病人為 BCLC 肝癌分期 C（晚期），其他病人基期特徵如表八。

表八、HIMALAYA 試驗病人基期特質

病人基期特質	STRIDE 組	Sorafenib 組
人數	393	389
年齡中位數（歲）	65.0	64.0

^k 因日本病人與其他非亞洲國家以 C 型肝炎為主，與其他亞洲國家大多為 B 型肝炎的型態不同，故日本病人未合併於亞洲族群進行分析。

病人基期特質	STRIDE 組	Sorafenib 組
男性	327 (83.2%)	337 (86.6%)
亞洲族群 (不包含日本 ^c)	156 (39.7%)	156 (40.1%)
ECOG 分數		
0	244(62.1%)	241(62.0%)
1	148(37.7%)	147(37.8%)
2	1(0.3%)	1(0.3%)
Child-Pugh 分級/分數		
A/5	295(75.1%)	277(71.2%)
A/6	92(23.4%)	102(26.2%)
B/7	4(1.0%)	10(2.6%)
其他	2(0.5%)	0
BCLC 肝癌分期		
B (中期)	77(17.9%)	66(17.0%)
C (晚期)	316(80.4%)	323(83.0%)
肝外擴散	209(53.2%)	203(52.2%)
大血管侵犯	103(26.2%)	100(25.7%)
AFP ≥ 400 ng/ml	145(36.9%)	124(31.9%)
PD-L1 表現		
陽性 (≥ 1%)	148(37.7%)	148(38.0%)
陰性 (< 1%)	189(48.1%)	181(46.5%)
未檢測	52(13.2%)	45(11.6%)
病毒性肝炎		
B 型肝炎	122 (31.0)	119 (30.6)
C 型肝炎	110 (28.0)	104 (26.7)
無	161 (41.0)	166 (42.7)

AFP, alpha-fetoprotein。

(a) 主要分析結果 (時間切點：2021 年 8 月 27 日) [15]

截至主要分析時間，STRIDE 組追蹤中位數為 33.18 個月 (範圍 31.74 to 34.53)，sorafenib 組為 32.23 個月 (範圍 30.42 to 33.71)。STRIDE 組有 262 位病人 (66.7%)、sorafenib 組有 293 位病人死亡 (75.3%)，整體死亡率的風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.78 (96.02% 信賴區間 [confidence interval, CI] 0.65 to 0.93；p=0.0035)；兩組整體存活期中位數分別為 16.43 個月與 13.77 個月。STRIDE 組和 sorafenib 組的存活率在 18 個月、24 個月和 36 個月如下：

- 18 個月：48.7% (95% CI 43.6 to 53.5) vs 41.5% (95% CI 36.5 to 46.4)

- 24 個月：40.5% (95% CI 35.6 to 45.3) vs 32.6% (95% CI 27.9 to 37.4)
- 36 個月：30.7% (95% CI 25.8 to 35.7) vs 20.2% (95% CI 15.8 to 25.1)

(b) 亞洲次族群分析（研討會摘要）[17]

HIMALAYA 試驗中，針對整體存活各項次族群分析結果均與主要分析結果一致。亞洲次族群的基期特質在各治療組間相似，主要分析時間切點十，亞洲次族群的分析結果和全部病人具有一致性。排除日本病人以外的亞洲病人在 STRIDE 組 (n=156) 和 sorafenib 組 (n=156) 的 OS 中位數分別 16.5 個月 (95%CI 12.6 to 22.1)、11.8 個月 (95%CI 9.4 to 14.7)，風險比 0.68 (95% CI 0.52 to 0.89)。

(c) 追蹤四年分析結果（時間切點：2023 年 1 月 23 日）[16]

HIMALAYA 試驗追蹤 4 年的試驗時間切點為 2023 年 1 月 23 日，STRIDE 組與 sorafenib 組的追蹤時間中位數 49.12 個月和 47.31 個月時，STRIDE 組有 291 位病人 (74.0%)、sorafenib 組有 316 位病人死亡 (81.2%)，整體死亡率的風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.78 (95% CI 0.67 to 0.92)。STRIDE 組和 sorafenib 組的存活率在 48 個月分別為 25.2%和 15.1%。HIMALAYA 試驗結果彙整如表九。

表九、HIMALAYA 試驗療效指標分析結果。

	主要分析結果 (時間切點 2021 年 8 月 27 日)			追蹤 4 年結果 (時間切點 2023 年 1 月 23 日)		
分組	STRIDE 組 (N=393)	Sorafenib 組 (N=389)	風險比 (95%CI)	STRIDE 組 (N=393)	Sorafenib 組 (N=389)	風險比 (95%CI)
追蹤期間 中位數，月 (範圍)	33.18 (31.74 to 34.53)	32.23 (30.42 to 33.71)		49.12 (46.95 to 50.17)	47.31 (45.08 to 49.15)	
主要療效指標						
OS 中位 數，月 (95% CI)	16.43 (14.16 to 19.58)	13.77 (12.25 to 16.13)	0.78 (0.65 to 0.93) p=0.0035	16.4 (14.2 to 19.6)	13.8 (12.3 to 16.1)	0.78 (0.67 to 0.92) P=0.0037
亞洲次族 群 ¹ OS， 月 (95% CI)	16.5 (12.6 to 22.1)	11.8 (9.4 to 14.7)	0.68 (0.52 to 0.89)	存活人數		0.71 (0.55 to 0.91)
				117/156 (75.0%)	134/156 (85.9%)	

¹ 日本以外的亞洲國家的肝炎型態以 B 型肝炎為主，而日本與其他西方國家以 C 型肝炎為主，故亞洲次族群分析排除日本病人。

其他療效指標						
PFS ， 月 (95% CI)	3.78 (3.68 to 5.32)	4.07 (3.75 to 5.49)	0.9 (0.77 to 1.05)	—	—	—
ORR ， 人 (%)	79 (20.1)	20 (5.1)	—	—	—	—
CI, confidence interval; ORR, objective response rate; OS, overall survival;						

(d) 安全性分析

安全性方面，主要分析至少接受一個治療劑量的病人共 1,302 位，STRIDE 組和 sorafenib 組接受治療期間的中位數為 5.5 個月 (0.4 to 42.7) 和 4.1 個月 (0.1 to 38.6)，兩組分別有 378 位 (97.4%) 和 145 位 (95.4%) 病人發生不良事件 (表十)；最常見的不良事件包括皮膚紅疹和腹瀉。試驗追蹤四年的長期安全性分析結果與主要分析結果相似，未發現新的安全性事件。

因不良事件導致死亡分別有 30 位 (7.7%) 和 12 (7.9%) 病人。其他包括免疫相關的不良事件分析結果如表，其中 STRIDE 組發生因為治療產生 durvalumab 和 tremelimumab 的中和性抗藥抗體 (neutralizing antidrug antibody) 分別有 5 位 (1.7%) 和 20 位 (11.0%)。

表十、HIMALAYA 試驗主要安全性分析結果[15]。

治療相關安全性分析，人數 (%)	STRIDE 組 (n=388)	sorafenib 組 (n=374)
嚴重不良事件	68 (17.5%)	35 (9.4%)
治療相關 3/4 級不良事件	100 (25.8%)	138 (36.9%)
因治療相關不良事件終止治療	32 (8.2%)	41 (11.0%)
因治療相關不良事件死亡 [¶]	9 (2.3%)	3 (0.8%)
免疫相關不良事件，人數 (%)		
導致死亡 [§]	6(1.5%)	0
導致高劑量類固醇治療	78(20.1%)	7(1.9%)
導致終止治療	22(5.7%)	6(1.6%)
3/4 級因治療發生的出血事件	0.5%	1.1%
抗 durvalumab 中和性抗體	5(1.7%)	-
抗 tremelimumab 中和性抗體	20(11.0%)	-

[¶]重症肌無力、神經系統疾病、心肌炎、急性呼吸衰竭、肺炎、肝衰竭、肝炎各 1 件，及免疫相關肝炎 2 件。

§ 因肺炎、肝炎、心肌炎、重症肌無力各 1 件，及免疫相關肝炎 2 件。

B. 網絡統合分析

(a) 第一線治療相對療效分析

本報告納入「無法切除的晚期肝細胞癌第一線治療」評估參考的網絡統合分析，皆納入 2008 年至 2022 年間（時間切點略有差異）之隨機對照試驗，納入分析之文獻皆屬低偏差風險（risk of bias）。除了 Ciliberto, D. et al (2023) 未排除曾接受過局部治療的肝細胞癌病人外，其餘研究皆排除曾接受過局部治療的研究文獻。網絡統合分析資訊彙整如表十一。

納入的網絡統合分析於療效結果具有一致性。在整體存活期方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab 傾向優於合併 durvalumab, tremalimumab、lenvatinib 及 sorafenib，PFS 方面，同樣以合併 atezolizumab, bevacizumab 最佳，傾向優於 lenvatinib、合併 durvalumab, tremalimumab 及 sorafenib。而第一線全身性治療的安全性方面，分析結果未呈現一致性，但合併 durvalumab, tremelimumab 有優於其他治療的趨勢。五篇網絡統合分析文獻皆沒有特別針對亞洲族群的比較結果。

(b) 相對安全性分析[18]

有鑑於免疫檢查點抑制劑（immune check point inhibitor, ICIs）與其他標靶治療（如 sorafenib）存在多個類別的不良事件，Rizzo, A. et al.(2023)納入第III期、晚期肝細胞癌的第一線藥物治療的臨床試驗，旨在比較接受免疫檢查點抑制劑和 sorafenib 治療，在第 3/4 級以及第 5 級治療相關的不良事件、嚴重不良事件以及因為不良事件終止治療的差異，提供臨床選擇用藥在治療安全性的考量。分析結果以勝算比與 95%信賴區間呈現（odds ratios, ORs；95% CI）。

分析結果發現，接受免疫檢查點抑制劑治療的病人顯示有較高的嚴重不良事件風險（OR 1.48，95% CI 1.16 to 1.9），而接受 sorafenib 的病人則有較容易因為治療相關不良事件導致終止治療（OR 0.65，95% CI 0.48 to 0.89）。整體而言，接受免疫抑制劑治療或 sorafenib 治療，在第 3/4 級以及第 5 級治療相關的不良事件相似。

(c) 網絡統合分析研究限制

考量網絡統合分析為試驗的間接比較，分析結果可能會受到下限制而須謹慎解讀：

1. 網絡統合分析數據為試驗的整合數據（study level data），而非個別病人數據（individual patient level data），可能影響分析結果的統計檢定力。

2. 部分研究於統合分析時仍在進行中，試驗數據仍會再更新。
3. 雖然試驗間研究設計、納入病人條件相似，但分析結果仍會受到試驗相似性和遞移性（assumptions of transitivity）影響。
4. 病人特質方面，可能因網絡統合分析研究設計的不同具有差異，或未依病人預後條件進行分層，如：B 型或 C 型肝炎感染、年齡或種族等。

表十一、本報告納入療效評估參考的網絡統合分析文獻資訊（僅呈現本品與我國健保已給付之比較品分析結果，排序前者較優）

作者/ 年份	文獻標題	納入條件	納入 人數	分析結果：OS、PFS、安全性的 p score
相對療效				
Chen, J. J. et al, 2024[19]	New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis	• 無法切除的肝癌病人第一線免疫抑制劑治療的療效 • 第 III 期隨機對照試驗 • 排除先前曾接受過局部治療	8,275	• OS：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.83) 顯著優於其他治療，而其他治療間沒有顯著差異。合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.62)。 • PFS：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.67) 與 lenvatinib (0.64) 相當，且顯著優於合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.34) 及 sorafenib (0.16)。 • 第 3 級以上不良事件排序：合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.68)、合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.47)、sorafenib (0.44)、lenvatinib (0.31) • 因不良事件終止治療排序：合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.68)、sorafenib (0.52)、lenvatinib (0.42)、合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.22)
Ciliberto, D. et al, 2023[20]	First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis	• 晚期肝癌第一線全身性治療的療效與安全性 • 隨機對照試驗 • 未排除先前曾接受過局部治療	13,293	(以 SUCRA 值呈現) • OS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (90.5%)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (81.9%)、lenvatinib (47.6%)、sorafenib (32.7%) • PFS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (84.6%)、lenvatinib (61.5%)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (46.2%)、sorafenib (30.8%) • 治療耐受性：合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (95.6%)、sorafenib (56.2%)、合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (54.7%)、lenvatinib (29.4%)

Fong, K. Y. et al, 2023[21]	First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis	• 晚期肝細胞癌第一線全身性治療的療效 • 第 III 期隨機對照試驗 • 排除先前曾接受過局部治療	9,589	• OS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.99)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.85)、lenvatinib (0.55)、sorafenib (0.39) • PFS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.96)、lenvatinib (0.84)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.55)、sorafenib (0.29)
Singh, B. et al, 2023[22] (研討會摘要)	A Network Meta-Analysis of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma	• 晚期或轉移性無法切除的肝細胞癌第一線治療的療效 • 隨機對照試驗 • 排除先前曾接受過局部治療	未說明	• OS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u>、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u>、lenvatinib、sorafenib (未呈現 SUCRA 或 p score 數據)
Fulgenzi, C. A. M. et al, 2022[23]	Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials	• 無法切除的肝細胞癌第一線全身性治療的療效 • 第 III 期隨機對照試驗 • 排除先前曾接受過局部治療	6,272	• OS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.93)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.69)、lenvatinib (0.38)、sorafenib (0.18) • PFS 排序：合併 <u>atezolizumab, bevacizumab</u> (0.84)、lenvatinib (0.77)、合併 <u>durvalumab, tremelimumab</u> (0.41)、sorafenib (0.24)
相對安全性				
Rizzo, A. et al,	Treatment-related	• 無法切除的肝	2,010	• 第 3/4 級不良事件：免疫抑制劑與 sorafenib 治療沒有顯著

2023[18]	adverse events of first-line immunotherapy versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis	細胞癌病人第一線免疫抑制劑治療相較於sorafenib的安全性 第 III 期隨機對照試驗	差異 (OR 0.56 ; 95%CI 0.27 to 1.15) - 第 5 級不良事件：免疫抑制劑與 sorafenib 治療沒有顯著差異 (OR 1.41 ; 95%CI 0.73 to 2.73) - 嚴重不良事件：免疫抑制劑發生風險顯著較高 (OR 1.48 ; 95%CI 1.16 to 1.9) - 因不良事件終止治療：sorafenib 發生風險較高 (OR 0.65 ; 95%CI 0.48 to 0.89)
----------	--	--	--

(五)建議者提供之資料

建議者提供予療效評估參考的文獻資料包括 HIMALAYA 主要分析結果文獻、HIMALAYA 追蹤四年的分析結果簡報一份、HIMALAYA 亞洲次族群分析結果簡報一份，以及 HIMALAYA 試驗中的 STRIDE 組和晚期肝細胞癌第一線全身性治療藥品的間接比較結果 (matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) 一份。其中 HIMALAYA 試驗相關訊息已摘述於本報告電子資料庫搜尋段落，於此不再重述，以下簡述建議者提供之間接比較研究資訊。

建議者透過系統性文獻搜尋，執行的未公開間接比較研究以 HIMALAYA 試驗的 STRIDE 組與其他第一線治療 (以合併 atezolizumab, bevacizumab 為主，以及 lenvatinib 和 sorafenib) 試驗，包括 REFLECT、CheckMate 459、IMbrave 150 進行間接比較分析。研究結果顯示，合併 atezolizumab, bevacizumab 相較於 STRIDE，有較佳的整體存活期(OS)、無疾病惡化存活期(PFS)、客觀反應(ORR)和治療反應時間 (DOR)，而僅有 PFS 顯示兩組間有顯著差異。安全性方面兩組之間沒有統計顯著差異。

四、療效評估結論

本案由建議者提出合併 durvalumab, tremelimumab 給付治療「適用於未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人」，做為第一線全身性治療的用藥選擇。

(一) 療效參考品

本報告查詢 WTO ATC 分類碼、衛福部食藥署藥品許可證與健保署藥品健保給付規定，目前我國有合併 atezolizumab, bevacizumab、sorafenib 和 lenvatinib 三種治療選擇用於「未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人」；本報告另外參考國際 ESMO 及 NCCN 臨床治療指引，兩治療指引皆建議合併 atezolizumab, bevacizumab 做為「未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌」適合免疫抑制劑治療病人於第一線的首選治療藥品。

綜合上述查詢，並參考國際臨床治療指引建議，目前我國用於「未曾接受全身性療法之晚期或無法切除之肝細胞癌成人病人」之藥品，包括合併 atezolizumab, bevacizumab、sorafenib 和 lenvatinib，故本報告認為合併 atezolizumab, bevacizumab、sorafenib 和 lenvatinib 皆為合適的療效比較品。其中，合併 atezolizumab, bevacizumab 與本案藥品合併 durvalumab, tremelimumab，其組合皆含有 PD-L1 抗體，但另一項藥品藥理機轉則有所不同；tremelimumab 為 CTLA-4 抗體，屬免

疫療法，但 bevacizumab 則為人類血管內皮生長因子抗體；而 sorafenib 和 lenvatinib 藥理機轉與本案藥品組合不同。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

本報告經搜尋主要醫療科技評估組織加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 公開網頁，僅查獲加大 CADTH 與本案相關之評估報告與初步給付建議評估結果，英國則預計於 2024 年 6 月開始審議程序。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pERC）於 2023 年 11 月公告，建議有條件給付 tremelimumab 合併 durvalumab，用於需要全身性治療且無法切除的肝細胞癌成年病人的第一線治療。病人適用條件為 18 歲以上、未曾接受過全身性治療、不適用局部治療的肝細胞癌病人，並且屬於肝功能與體能狀態良好（Child-Pugh class A、ECOG 分數 0 或 1 分），接受合併 tremelimumab, durvalumab 治療後若沒有臨床上益處，或出現無法接受的毒性或安全性問題時需停用；此外，合併 tremelimumab, durvalumab 應由專科醫師處方，並且不應與其他全身性治療同時給付。在成本效益方面，相較於 sorafenib，委員會建議應降價 50% 以達到每 QALY 50,000 元加幣的願付閾值。

委員會主要參考第 III 期隨機對照試驗 HIMALAYA，研究結果未顯示合併 tremelimumab, durvalumab 會增加肝毒性或出血風險，因此認為合併 tremelimumab, durvalumab 可用於治療不適用合併 atezolizumab, bevacizumab 治療的病人。委員會認為試驗對照組 sorafenib 治療雖然已不符合當前首選治療，但仍認同可做為合適的參考品。

委員會另外參考兩項間接比較以了解合併 tremelimumab, durvalumab 相較於其他第一線治療（合併 atezolizumab, bevacizumab 或 lenvatinib）於無法切除的肝細胞癌病人療效與安全性，但研究結果受限於研究設計且療效指標不準確，尚無法得知第一線治療之間的療效與安全性差異，也因此建議降價以反應療效方面的不確定性。而合併 tremelimumab, durvalumab 每四週一次治療可減少病人到院次數，進而降低醫療院所的整體治療負擔，但也考量在首次治療時，tremelimumab 的治療成本將直接對健康照護系統造成影響。

(三) 相對療效與安全性

本案主要療效評估參考實證資料為第 III 期直接比較試驗 HIMALAYA，HIMALAYA 試驗比較本品（合併 tremelimumab, durvalumab，試驗中稱 STRIDE 組）與現有治療 sorafenib，試驗納入 18 歲以上、病理組織確診為肝細胞癌未曾接受過全身性治療且不是用局部治療的病人，肝癌分期上屬於 BCLC B 或 C，體能分數為 ECOG 0 或 1 分，並排除病人包括需要非藥物處置的腹水、主門靜脈栓

塞或具有 B 型肝炎和 C 型肝炎的合併感染，追蹤四年後分析病人的整體存活期中位數 (OS)，STRIDE 組為 16.4 個月，sorafenib 組為 13.8 個月，兩組風險比為 0.78 (95%CI 0.67 to 0.92；P=0.0037)，顯示 STRIDE 組在統計上相較於 sorafenib 組能顯著延長病人存活時間。安全性方面，最常見的不良事件包括皮膚紅疹和腹瀉。試驗追蹤四年的長期安全性分析結果與主要分析結果相似，未發現新的安全性事件。免疫相關的不良事件分析結果，STRIDE 組發生因為治療產生 durvalumab 和 tremelimumab 的中和性抗藥抗體 (neutralizing antidrug antibody) 分別有 5 位 (1.7%) 和 20 位 (11.0%)。

而本報告考量臨床指引建議與臨床實務，晚期肝細胞癌全身性治療預期將以免疫抑制劑做為首要選擇，HIMALAYA 試驗與 sorafenib 的比較結果可能無法反應現階段臨床實務，故本報告另外參考其他晚期肝細胞癌第一線治療 (包括現行健保已給付：藥品合併 atezolizumab, bevacizumab、lenvatinib 和 sorafenib) 的間接比較研究。

納入評估的網絡統合分析結果具有一致性，在整體存活期方面，以合併 atezolizumab, bevacizumab 傾向優於合併 durvalumab, tremalimumab、lenvatinib 及 sorafenib，PFS 方面，同樣以合併 atezolizumab, bevacizumab 最佳，優於 lenvatinib、合併 durvalumab, tremalimumab 及 sorafenib。安全性方面，分析結果未呈現一致性，但合併 durvalumab, tremelimumab 有優於其他治療的趨勢。五篇網絡統合分析文獻皆未特別針對亞洲族群的比較結果。

(四) 醫療倫理

無系統性搜尋文獻可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告以下摘述加拿大 CADTH 於評估報告中病人團體意見供參。

加拿大 CADTH 參考加拿大大腸直腸癌資源與行動網絡團體 (The Colorectal Cancer Resource & Action Network, CCRAN) 意見，指出肝細胞癌將對病人和照顧者造成重大的生理和心理影響，並且可能影響生活品質和日常生活，其中在工作、參與喜愛的活動和與家人朋友相處時間等層面最常受到影響。由於大部分肝細胞癌病人同時為肝硬化病人，而當前的治療選擇受限於病人整體健康狀態，這些限制包括病人對治療的耐受度，一部分源自於治療的副作用，CCRAN 認為這是目前肝細胞癌治療主要的挑戰。CCRAN 指出，現階段肝細胞癌病人仍期待有新的治療能夠改善生活品質、延長存活時間，並且有可以處理的不良事件，以維持病人的功能性、社會參與度和職場貢獻。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者申請 durvalumab 併用 tremelimumab 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」，作為第一線治療，並提供一份國內藥物經濟學研究。建議者提供之資料包含本土研究之中文摘要、Excel 分析模型及加拿大情境之完整報告，相關內容及結果摘要如後。

1. 建議者提出之報告內容摘要

根據建議者提供之中文摘要，建議者以健保署觀點執行成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，目標族群為患有不可切除的肝細胞癌，且不符合局部治療條件的患者。介入策略為 durvalumab 併用單次 tremelimumab；比較策略則為 atezolizumab 併用 bevacizumab、sorafenib 及 lenvatinib。分析模型採用分割存活模型 (partitioned-survival model, PSM)，包含疾病無惡化 (progression-free)、疾病惡化 (progressed disease) 及死亡三個階段，模型基於 HIMALAYA 試驗的數據設定，成本與效果年折現率 (discount rate) 皆為 3%。

另根據 Excel 分析模型及加拿大完整報告，模型之評估期間為 20 年，週期設定為一週。durvalumab 併用 tremelimumab 及 sorafenib 的療效參數來自 HIMALAYA 試驗亞洲地區次族群及其四年追蹤研究數據，並選取參數分布進行外推^m；比較策略 atezolizumab 併用 bevacizumab 及 lenvatinib 的療效則透過相對風險比值 (hazard ratio, HR) 間接推估ⁿ。藥品不良事件發生率參考各自樞紐試驗數據及 NICE 科技評議報告。成本部分涵蓋藥費、藥物施打、後線藥品使用、醫療資源使用、不良事件處置及臨終照護等費用，主要參考健保藥品支付價及醫療服務項目支付標準。效用部分則根據 HIMALAYA 試驗數據及相關成本效用分析研究進行設定。

建議者提供之中文摘要顯示，durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 可增加 0.003 個經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)，成本可節省約台幣 159 萬，durvalumab 併用 tremelimumab 具有成本效益絕對優勢 (dominant)。機率敏感度分析部分，建議

^m 各項藥品皆根據 AIC 及 BIC 值、log-cumulative hazard plots 及臨床合理性等原則，選取不同的外推分布，durvalumab 併用 tremelimumab 的 OS 及 PFS 分別採用 log-normal 及 generalized gamma 分布，sorafenib 則都採用 log-normal 分布進行外推。

ⁿ Atezolizumab 併用 bevacizumab 及 lenvatinib 的相對療效透過 IMbrave150 及 REFLECT 試驗資料與 HIMALAYA 進行配對調整間接比較 (MAIC)，計算 OS 及 PFS 的相對風險比值 (HR)。

者執行 3,000 次的分析，建議者表示在願付閾值（willingness to pay, WTP）為 1 倍 GDP（約 104 萬）之下，使用 durvalumab 併用 tremelimumab 有 100% 的機率符合成本效益。而根據 Excel 分析模型，敏感度分析結果顯示對 ICER 值影響較大的因子包括計算 atezolizumab 併用 bevacizumab 的 OS 和 PFS 所採用之 HR、疾病無惡化期間的住院頻率及住院醫師諮詢費用等。

而另根據 Excel 分析模型，durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib 及 lenvatinib，分別增加 1.08 及 0.10 QALY，以及增加 5.8 萬及 43.9 萬元，其 ICER 分別約為 5.4 萬及 451 萬元/QALY gained。

2. 查驗中心評論

基於建議者僅提供本土研究之中文摘要及 excel 分析模型，而完整評估報告僅提供加拿大情境的分析，於驗證及對照研究方法和結果上存在一定難度。該研究以 OS 及 PFS 作為療效參數指標，資料來源為藥品直接比較之 HIMALAYA 試驗、亞洲次族群分析與四年追蹤研究，以及其他藥品樞紐試驗間接比較結果。本報告對於此份報告的評論說明如下：

- (1) **目標族群：**建議者以 HIMALAYA 試驗設定目標族群，其中試驗排除接受器官移植或有消化道出血風險者，然本案申請之建議給付條件，並未將曾接受器官移植或有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療加以排除，故目標族群未能完全符合，建議者對此亦未有相關說明。
- (2) **比較策略：**建議者設定之比較策略為合宜，然 lenvatinib 的使用劑量設定未依病人體重進行調整，且未依當前健保支付之規格品項調整使用量。
- (3) **相對療效：**建議者採用相對風險比值（HR=1）推算 atezolizumab 併用 bevacizumab 及 lenvatinib 的 OS 及 PFS，然未提供合理說明。本報告考量加拿大情境之完整報告中 MAIC 結果顯示 atezolizumab 併用 bevacizumab 的 PFS 顯著較佳（HR=0.58），故建議者之設定會高估 durvalumab 併用 tremelimumab 的 PFS 效益。另模型設定部分病人會因出血疑慮而延遲使用 bevacizumab，進而降低 atezolizumab 併用 bevacizumab 的效益，此假設不符合現行給付規定之併用原則。
- (4) **藥費成本：**atezolizumab 併用 bevacizumab 的健保給付上限為 2 年，模型中未據此進行校正；模型中 lenvatinib 的劑量與藥費計算亦與現行給付情況有落差。另根據 Excel 分析模型，發現建議者未正確引用 durvalumab 藥費參數於結果計算，以致低估 durvalumab 併用 tremelimumab 的藥費，對 ICER 結果具顯著影響。
- (5) **其他醫療成本：**模型中後線藥物的使用設定與現行給付規定未能相符。

整體而言，建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究主題及設計能符合其申請主張，雖有提供 Excel 檔案以供驗證，但未提供本土研究之完整報告以詳細說明參數假設及資料來源之合理性；本報告經檢視 Excel 檔案後，對於模型相關假設的合理性、數據引用及分析結果計算的正確性有諸多疑慮，又報告撰寫的邏輯與陳述較為欠缺，故整體品質受限。

(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 PubMed/Embase/Cochrane/CRD/INAHTA 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 11 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 3 月 27 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2023 年 11 月 22 日發佈一項聲明。
其他醫療科技評估 組織	至 2024 年 3 月 27 日止查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	PubMed/Embase/Cochrane/CRD/INAHTA 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 3 月收到建議者完整資料光碟一份。

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) [10]

加拿大 CADTH 於 2023 年 11 月公告評估報告，建議有條件給付 durvalumab 併用 tremelimumab 做為肝細胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的第一線治療，病人須經專科醫師認定病情良好、Child-Pugh A class、需接受全身性治療且無法切除之 HCC，由具備相關經驗的臨床醫師進行處方，並不得與其它全身性療法共同使用，另應調降 durvalumab 與 tremelimumab 的價格。CADTH 建議給付之理由主要為臨床試驗結果顯示 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib，能夠統計上顯著改善病人的存活期並抑制腫瘤增生，且副作用在可控制範圍內，惟根據經濟評估結果，durvalumab 併用 tremelimumab 的藥價需調降 50%才符合成本效益。

經濟評估方面，廠商採用加拿大公共醫療照護付費者觀點，以三階段分割存活模型執行成本效用分析，比較 durvalumab 併用 tremelimumab 與 sorafenib、lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab，用於 HCC 病人的成本效益。模型設定的健康狀態包括疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個階段，評估期間為終生(15 年)，durvalumab 併用 tremelimumab 的臨床療效採用 HIMALAYA 試驗中的整體存活期(overall survival, OS)及疾病無惡化存活期(progression-free survival, PFS)數據進行外推；與 sorafenib、lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab 的相對療效則採用 REFLECT 及 IMbrave150 試驗數據進行配對調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，效益指標為生命年(life year, LY)及 QALY。廠商推估 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib、lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab 的 ICER 分別為加幣 219,363 元、251,381 元及 592,067 元/QALY gained。

CADTH 認為廠商的模型設定存在以下限制：

- (1) Sorafenib 的療效不應採用由 lenvatinib 配對調整(MAIC)之間接比較數據，因為 HIMALAYA 試驗已有其直接比較之數據。
- (2) 由於缺乏 durvalumab 併用 tremelimumab 與 lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab 的直接比較療效數據，CADTH 臨床評估結果表示廠商採用的 MAIC 在方法學上存在限制及不準確的估計值，可能導致藥物經濟評估結果具不確定性，因此後續分析也被認為不恰當。
- (3) 廠商依據病人有無接受治療及接受的治療藥物套用不同的效用值，而 CADTH 指引建議應根據健康狀態套用效用值才較為合適。
- (4) 廠商假設 durvalumab 併用 tremelimumab 在疾病惡化後能可繼續使用，而 lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab 則需停止使用，CADTH 諮詢專家意見認為所有藥品於疾病惡化後皆應轉用第二線治療。
- (5) 臨床專家認為廠商外推 durvalumab 併用 tremelimumab 的長期療效並不合理；另由於比較品的 OS 及 PFS 採用比例風險法(proportional hazards approach)進行推估，因此其相對療效存在不確定性。

CADTH 針對前述限制進行調整，其中包括：sorafenib 相對療效參考 HIMALAYA 試驗數據、根據健康狀態套用效用值、假設疾病惡化後須停用第一線治療等。經調整並重新評估後，CADTH 推估 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib 的 ICER 為加幣 265,036 元/QALY gained，在 WTP 設定為加幣 50,000 元/QALY gained 的情況下，廠商建議之 durvalumab 併用 tremelimumab 藥價需調降約 50%才符合成本效益。此外，於情境分析中假設 durvalumab 併用 tremelimumab 與 atezolizumab 併用 bevacizumab 之臨床療效相等，在能夠獲得相同效益的情況下，durvalumab 併用 tremelimumab 的成本較高。

2. NICE（英國）[12]

於 NICE 網站查獲 2023 年 11 月更新的公告，表示廠商暫不會於本次評議中提交送審證據，因此該科技評議將會暫緩。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	hepatocellular carcinoma
Intervention	durvalumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、cost consequence analysis、cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase/Cochrane/CRD/INAHTA 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 8 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

本報告依據搜尋策略共尋獲 2 篇文獻，各研究摘述如下：

A. Feng Wen et al., 2024[24]

本篇研究採用 Himalaya、IMbrave150、ORIENT-32、CARES-310 及 LEAP-002 試驗數據，使用馬可夫模型比較 durvalumab 併用 tremelimumab、atezolizumab 併用 bevacizumab、sintilimab 併用 bevacizumab 生物相似藥（IBI305）、camrelizumab 併用 rivoceranib 及 pembrolizumab 併用 lenvatinib 於不可切除之 HCC 第一線治療

的成本效益，模型健康狀態包括疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個階段，醫療成本參考華西醫院之數據及已發表研究。

分析結果顯示，上述治療組合的成本效果比值 (cost-effectiveness ratio, CER) 分別依序為 \$115,875、\$78,872、\$24,072、\$13,306 及 \$66,726 美元/QALY gained，其中 camrelizumab 併用 rivoceranib 為最具成本效益之治療選擇，另當 WTP 設定為 \$73,500 美元/QALY gained 的情況下，sintilimab 併用 bevacizumab 為最具成本效益之治療選項。

B. Sah, J. et al., 2023[25] (加拿大觀點)

本篇研究使用醫療照護成本模型 (cost-of-care model) 比較 durvalumab 併用 tremelimumab 與 atezolizumab 併用 bevacizumab 於不可切除之 HCC 第一線治療的直接醫療成本 (如藥費、醫療資源使用、內視鏡檢查及不良事件處置等)，相關參數源自於 HIMALAYA 與 IMbrave150 試驗、公開會商業機構資源或已發表研究。

分析結果顯示，接受 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 治療，每人每年能夠節省加幣 16,869 元，其中的成本差異主要為內視鏡檢查、藥物施打及不良事件處置費用。

4. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇透過系統性文獻回顧及網絡統合分析，評估免疫治療或標靶治療做為不可切除之 HCC 第一線治療之療效及安全性，並進一步執行成本效益分析，研究摘述如下：

- Liu K. et al., 2023[26]

本篇研究搜尋 2010 年至 2022 年間以免疫治療或標靶治療做為不可切除之 HCC 第一線治療之臨床試驗，最終納入 15 篇臨床試驗進行網絡統合分析，其中藥品治療組合包含 brivanib、donafenib、durvalumab、lenvatinib、linifanib、nivolumab、sunitinib、tislelizumab、atezolizumab 併用 bevacizumab、cabozantinib 併用 atezolizumab、durvalumab 併用 tremelimumab、pembrolizumab 併用 lenvatinib、sintilimab 併用 bevacizumab 生物相似藥、sorafenib 併用 doxorubicin、sorafenib 併用 erlotinib 以及 sorafenib。

成本效益分析方面，該研究使用馬可夫模型比較上述治療組合用於不可切除之 HCC 第一線治療的成本效益，模型健康狀態包括疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個階段，評估期間為 15 年，各階段效用值參考臨床試驗數據，成本則採用

中南大學湘雅醫學院及已發表研究之數據。

分析結果顯示，與使用 sorafenib 相比，durvalumab 可提高 0.209 QALYs，但成本會增加\$5,226 美元，其 ICER 值為\$25,005 美元/QALY；atezolizumab 併用 bevacizumab 相較於 sorafenib 則可提高 0.581 QALYs，但成本會增加\$44,711 美元，其 ICER 值為\$76,955 美元/QALY gained；而其中最具成本效益之治療選擇為 tislelizumab。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2021 年癌症登記年報顯示我國肝癌（ICD-10：C220）的新發人數為 8,138 人，其中七成以上為 55 歲至 79 歲的病人，男性占比約為 71.5%，在組織型態上以肝細胞癌為大宗，各占男性個案之 98.75%，女性個案之 97.71%。另外，肝及肝內膽管（C22）發生率排名於男性為第 4 位、女性為第 6 位，當年度癌症死亡人數共計 7,881 人，死亡率排名於男性為第 2 位、女性為第 4 位[1]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

Durvalumab（下稱本品）於 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01FF03，屬「L01F：monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」的「L01FF：PD-1/PD-L1（programmed cell death protein 1/death ligand 1）inhibitors」類[8]，同屬此項分類的其他藥品成分共有 12 項。而於我國取得上市核可且核准適應症與本案建議給付適應症相同的成分僅有 atezolizumab[7]，並有取得我國健保給付[27]；另 tremelimumab 的編碼為 L01FX20，屬「L01F：monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」的「L01FX：other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類[8]，同屬此項分類的其他藥品成分共有 28 項，但並無於我國取得上市核可且與 tremelimumab 核准適應症相同的成分[7]。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[7]，以本品組合（durvalumab 合併 tremelimumab）核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「肝細胞癌」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「肝細胞癌」的藥品成分有 sorafenib、alcohol、regorafenib、lenvatinib、

cabozantinib、ipilimumab、ramucirumab、nivolumab 及 atezolizumab 等 9 種，其中已被納入健保給付用於肝細胞癌病人之治療的成分有 sorafenib、regorafenib、lenvatinib、ramucirumab、nivolumab 及 atezolizumab 等 6 種[27]，其中 regorafenib 及 ramucirumab 為 sorafenib 的後線治療，又 nivolumab 為給付於「已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者」，與本品臨床地位不相符。

經查詢現行健保給付規定第 9 節 9.34「sorafenib (如 Nexavar)」及 9.63「lenvatinib (如 Lenvima)」相關內容：用於「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」；另 9.69「免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑」相關內容：「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」[9]，sorafenib、lenvatinib 與 atezolizumab 的現行健保給付範圍與本品建議給付範圍相近，皆用於 HCC 第一線治療。

綜上所述，本報告基於 ATC、同藥理作用或同治療類別之臨床對照試驗之選取原則，以及其臨床地位與本品治療組合相近（用於 HCC 第一線治療）者，認為 sorafenib、lenvatinib 及 atezolizumab 併用 bevacizumab 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者提供的財務影響分析資料，預估本品納入健保給付於「晚期肝細胞癌的一線治療」後，本品併用 tremelimumab 將會取代目前 atezolizumab 併用 bevacizumab、sorafenib 及 lenvatinib 的治療組合。本品使用人數為第一年 389 人至第五年 619 人，本品藥費約為第一年 2.32 億元至第五年 3.68 億元，本品治療組合之年度藥費約為第一年 4.29 億元至第五年 6.83 億元，財務影響約為第一年增加 1.05 億元至第五年增加 1.68 億元。建議者財務影響分析相關假設及估算過程說明如下：

1. 臨床地位設定

建議者表示本品合併 tremelimumab 用於 HCC 病人的第一線治療，將部分取代 atezolizumab 合併 bevacizumab、sorafenib 與 lenvatinib；然在實際計算上，建議者僅計算會取代 atezolizumab 合併 bevacizumab 之情境，並未取代 sorafenib 與 lenvatinib。

2. 目標族群人數推估

(1) 未曾接受全身性療法且不適合局部治療之肝癌 BCLC B 或 C 期新發人數

建議者根據 2016 年至 2021 年癌症登記檔中，HCC 新發人數（第一年 8,417 人至第六年 8,138 人）之線性成長率，推算未來五年（2026 至 2030 年）新診斷為 HCC 的人數為第一年 7,897 人至第五年 7,606 人。接著，同樣根據癌登 2016 年至 2021 年巴塞隆納臨床肝癌分期（Barcelona Clinic Liver Cancer classification, BCLC）為 B 期及 C 期的平均占比（分別為 20% 及 27%），推估未來五年 BCLC B 期新發人數為第一年 1,607 人至第五年 1,548 人；而 BCLC C 期新發人數為第一年 2,118 人至第五年 2,040 人。

建議者進一步根據癌登 2020 年及 2021 年 HCC 新發個案中，BCLC 為 B 期及 C 期且不可手術、不適合局部治療之比例^o（分別為 12.35% 及 56.07%），推算未來五年「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」之 B 期新發人數為第一年 198 人至第五年 191 人；C 期新發人數為第一年 1,187 人至第五年 1,144 人。

(2) 肝癌 BCLC B 或 C 期曾接受局部治療失敗人數

建議者認為接受過局部治療後復發之個案亦屬於本案目標族群，同樣依據癌登 2020 年及 2021 年 HCC 新發個案中，BCLC 為 B 期及 C 期且接受過局部治療的比例^p（分別為 39.54% 及 14.07%）；再根據一項中國回顧性研究 [28] 及專家意見，認為 B 期年復發率介於 60% 至 80%，C 期年復發率則設定為 90%，據此推估未來五年「局部治療失敗」之 B 期復發人數為第一年 508 人至第五年 490 人；C 期復發人數為第一年 268 人至第五年 258 人。

加總上述符合適應症之目標族群人數為第一年 2,162 人至第五年 2,083 人。

(3) 符合免疫治療給付條件之人數

符合免疫治療條件方面，建議者參考近期公開會議其他免疫療法之醫療科技評估報告及專家和學會意見，認為前述族群 ECOG $\leq$ 1 的比例為 90%，據此推估未來五年符合適應症及給付條件限制之目標族群人數為第一年 1,946 人至第五年 1,874 人。

3. 本品使用人數推估

依據建議者對市占率的調查及估計，相較於現有健保給付的治療，本品因有三年上市時間差，故預估第一年將以 1：3 取代比較品市占率，而市占率將於三年後達到穩定維持 3 成以上，預估本品市占率將由第一年 20% 增加至第五年 33%，

^o 「不可手術、不適合局部治療之治療選擇」定義：標靶治療、放療合併標靶治療、化療、化療合併標靶治療、免疫治療、免疫治療合併標靶治療、未有首次治療申報紀錄、其他治療。

^p 「局部治療選擇」定義：局部治療、栓塞、局部治療合併栓塞、放療、放療合併栓塞。

據此推估本品使用人數為第一年 389 人至第五年 619 人。建議者考量市占率具不確定性，以每年增加 3% 市占率執行敏感度分析。

4. 年度藥費推估

(1) 各治療藥品的使用方法及單次療程費用

建議者根據仿單設定本品、tremelimumab、atezolizumab、sorafenib 與 lenvatinib 的使用方法與單次療程費用如下表。

藥品	規格含量/單價	每次療程劑量	每次療程費用
本品	500 mg：建議支付價	第一日注射 1500 mg	約 15 萬元
Tremelimumab	300 mg：建議支付價	第一日注射 300 mg	約 51 萬元
Atezolizumab	1200 mg：83,258 元	第一日注射 1200 mg	83,258 元
Sorafenib	200 mg：863 元	每日 800 mg	3,452 元
Lenvatinib	8 mg：968 元	體重 ≥ 60 kg：每日 12 mg 體重 < 60 kg：每日 8 mg	1,302 元 ^{註 2}

註 1：建議者表示 bevacizumab 於本適應症完全由廠商給付，故不納入藥費計算。

註 2：建議者參考樞紐試驗 REFLECT 及先前 Tecentriq 醫療科技評估報告，設定 12mg 與 8mg 每日使用比例分別為 69% 及 31%，推算每日藥費為 $968 \times (69\% \times 12 + 31\% \times 8) / 8 = 1,302$ 元。

(2) 原情境與新情境藥品使用人數

建議者預期本品納入給付前後未來五年各藥品市占率如下表。

藥品	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
原情境市占率					
Atezolizumab	88%	90%	90%	90%	90%
Sorafenib	2%	1%	1%	1%	1%
Lenvatinib	10%	9%	9%	9%	9%
新情境市占率					
本品	20%	23%	28%	33%	33%
Atezolizumab	68%	67%	62%	57%	57%
Sorafenib	2%	1%	1%	1%	1%
Lenvatinib	10%	9%	9%	9%	9%

於原情境中，推估 atezolizumab 使用人數為第一年 1,713 人至第五年 1,687 人；於新情境中，本品使用人數為第一年 389 人至第五年 619 人，atezolizumab 使用人數為第一年 1,323 人至第五年 1,068 人。sorafenib 和 lenvatinib 使用人數則維持不變。

(3) 原情境年度藥費

建議者根據 IMbrave150 試驗[29]中合併 atezolizumab 與 bevacizumab 病人的無惡化存活期中位數 (mPFS) 為 6.8 個月，計算每人平均使用 atezolizumab 持續 10 個療程^q，atezolizumab 之每人藥費約為 83.3 萬元；而建議者表示 bevacizumab 於本適應症完全由廠商給付，故不納入藥費計算。據此推估 atezolizumab 與 bevacizumab 併用之年度藥費約為第一年 14.26 億元至第五年 14.04 億元。

建議者根據 HIMALAY[15]試驗中 sorafenib 病人的 mPFS 為 4.07 個月計算，每人平均使用 sorafenib 持續 122.1 個療程^r，sorafenib 之每人藥費約為 42.1 萬元，據此推估 sorafenib 之年度藥費約為第一年 1,641 萬元至第五年 790 萬元。

另根據 REFLECT 試驗[30]中 lenvatinib 病人的 mPFS 為 7.3 個月計算，每人平均使用 lenvatinib 持續 219 個療程^s，lenvatinib 之每人藥費約為 28.5 萬元，據此推估 lenvatinib 之年度藥費約為第一年 5,549 萬元至第五年 4,810 萬元。

(4) 新情境年度藥費

建議者根據 HIMALAYA 試驗中本品合併 tremelimumab (STRIDE 組) 病人的 mPFS 為 3.78 個月計算，每人平均使用本品 4 個療程^t，本品之每人藥費約為 59.5 萬元；而 tremelimumab 僅需於第一日給予一次療程，兩者併用之每人藥費約為 110.3 萬元。據此推估本品與 tremelimumab 併用之年度藥費約為第一年 4.29 億元至第五年 6.83 億元，其中本品年度藥費約為第一年 2.32 億元至第五年 3.68 億元。

建議者預期本品納入給付後，未來五年將取代部分 atezolizumab 市占率，根據前述計算之 atezolizumab 每人藥費及使用人數，推估新情境中 atezolizumab 與 bevacizumab 併用之年度藥費約為第一年 11.02 億元至第五年 8.90 億元。由於建議者預期本品主要取代對象為 atezolizumab，sorafenib 及 lenvatinib 的市占率未受影響，故其新情境藥費與原情境相同。

5. 財務影響推估

^q Atezolizumab 用法為每 3 週一次，故 6.8 個月=29.14 週，擬共計使用 10 次。

^r Sorafenib 為每日一個療程，故 4.07 個月=122.1 日，擬共計使用 122.1 次。

^s Lenvatinib 為每日一個療程，故 7.3 個月=219 日，擬共計使用 219 次。

^t 本品用法為每 4 週一次，故 3.78 個月=16.2 週，擬共計使用 4 次。

建議者預估對健保整體的財務影響為新情境本品治療組合與 atezolizumab 治療組合年度藥費，扣除原情境 atezolizumab 治療組合年度藥費，約為第一年新增 1.05 億元至第五年 1.68 億元。

6. 敏感度分析

建議者認為本品之市占率具有較高的不確定性，故將各年度本品市占率調高 3% 執行敏感度分析（第一年 23% 增加至第五年 36%），據此推估本品使用人數為第一年 448 人至第五年 675 人，本品與 tremelimumab 併用之年度藥費約為第一年 4.94 億元至第五年 7.45 億元，其中本品藥費約為第一年 2.66 億元至第五年 4.01 億元，財務影響約為第一年增加 1.21 億元至第五年增加 1.83 億元。

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在目標族群人數推估、市占率與使用療程數部分使財務影響評估具有不確定性，本報告對建議者提出的財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位設定

參考健保給付規定，本報告認為本品治療組合預期將部份取代無法切除或轉移 HCC 之第一線用藥 atezolizumab 合併 bevacizumab、sorafenib 與 lenvatinib 應屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者根據歷年癌登年報 HCC 新發人數，以線性推估未來五年新診斷人數，並以歷年 BCLC 為 B 期及 C 期的平均比例，以及其中不可接受手術或不適合局部治療的比例推算新診斷目標族群人數；另根據其中接受過局部治療的比例，以及各分期復發率，推算局部治療失敗後復發之目標族群人數。接續，建議者根據本中心評估報告及專家學會意見，設定上述族群中約有九成比例 ECOG ≤ 1 ，據此推估未來五年的目標族群人數。

本報告透過健保資料庫分析 2018 年至 2022 年，符合肝及肝內膽管(C22) 診斷碼的成人病人數，以及其中第一線新用藥（sorafenib 或 lenvatinib）人數，發現有逐年緩慢增長的趨勢，與建議者預期用藥人數逐年減少不一致。故本報告改以 2017 年至 2021 年癌症登記檔中，HCC 新發人數之五年平移法，保守推算未來五年新診斷為 HCC 的人數為第一年 8,338 人至第五年 8,353 人。

在計算不可手術、不適合局部治療或局部治療失敗後復發比例部分，本報告經查癌登資料確認建議者所引用之數據無誤，其他相關假設亦屬合理，

惟雖現行治療指引未建議 BCLC 分期為 B 或 C 的病人接受肝臟移植，然於 2021 年度癌登資料中，仍有極少數此類病人會接受移植（B 期約 0.53%；C 期約 0.43%），考量建議者提出的給付條件未針對肝臟移植加以限制，因此本報告認為可接受肝臟移植者亦應屬於本案適應症族群；另接受「放療合併標靶治療」應屬於可接受局部治療之情境（B 期約 0.59%；C 期約 9.87%），故本報告不予列入。此外，建議者在計算接受過局部治療比例時，未正確引用癌登 2020 年及 2021 年度之平均值，經本報告重新計算後，BCLC 為 B 期及 C 期且接受過局部治療的比例分別為 42.1%及 16.1%。

考量 HCC 復發率具不確定性，本報告另以上述健保資料庫分析之使用晚期 HCC 一線藥物人數進行線性推估，再引用先前 Tecentriq 醫療科技評估報告設定之符合 ECOG $\leq$ 1、心臟衰竭分級 NYHA Functional Class I, II、腎功能 eGFR >60 ml/min/1.73m² 之病人比例分別為 90%、99%、73%^u，以及 20%病人對 bevacizumab 有相關禁忌症予以排除後，據此估算之目標族群人數與透過癌登資料推估之人數尚屬相近。

綜上，本報告採用癌登資料與五年平移法保守推估 HCC 人數，並略調整上述參數後，推估目標族群人數為第一年 1,951 人至第五年 1,955 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預期本品市占率將由第一年 20%增加至第五年 33%。本報告經諮詢臨床醫師表示，若本品併用 tremelimumab 納入健保給付，預估原先使用 atezolizumab 合併 bevacizumab 的病人，將約有 4 成比例會因擔心 bevacizumab 的出血風險，或偏好本品治療組合的長期存活數據，而考量使用本品進行治療，惟對 sorafenib 或 lenvatinib 標靶藥物的市占率影響非常輕微，能夠忽略不計。

考量本品並無與 atezolizumab 於 HCC 的直接比較研究，而多篇間接比較統合分析的研究結果顯示，本品併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 的 OS 及 PFS，是否達到顯著差異的結果並不一致[18-22]，故其藥品市占率具不確定性。然市占率取決於藥商銷售行為，且根據建議者設定之原情境（atezolizumab 占比約為 90%）及臨床醫師意見（取代 atezolizumab 占比約 40%）估算本品市占率將達約 36%，與建議者之設定相近，故本報告於基礎分析中採用建議者之設定，另以年度市占率 $\pm$ 5%執行敏感度分析。本報告推估本品使用人數為第一年 390 人至第五年 645 人。

^u 由於 atezolizumab 至 2023 年起才納入 HCC 健保給付範圍，健保資料庫分析情境為使用 sorafenib 或 lenvatinib 的人數，然而此兩種藥物之給付規定未針對病人之體能或心腎功能狀態進行限制，故在估算本次目標族群時須將不符合上述條件之病人比例予以排除。

4. 年度藥費推估

由於本品納入健保給付後，僅會取代 atezolizumab 合併 bevacizumab 之藥費，因此未將 sorafenib（及其後線治療 regorafenib 或 ramucirumab）及 lenvatinib 藥費納入考量。

(1) 本品治療組合年度藥費

建議者根據 HIMALAYA 試驗中本品合併 tremelimumab 的 mPFS（3.78 個月）推估使用療程數為 4 次，經本報告以不同計算方式推算後認為該設定尚屬合理^v。據此推估本品之每人藥費約為 59.5 萬元，與 tremelimumab 併用之每人藥費約為 110.3 萬元；本品治療組合年度藥費約為第一年 4.31 億元至第五年 7.12 億元，其中本品年度藥費約為第一年 2.32 億元至第五年 3.84 億元。

(2) 被取代品治療組合年度藥費

建議者根據 IMbrave150 試驗中 atezolizumab 合併 bevacizumab 的 mPFS（6.8 個月）推估使用療程數為 10 次，同樣經本報告驗證後認為該設定尚屬合理^w。據此推估 atezolizumab 之每人藥費約為 83.3 萬元，合計可被取代的年度藥費約為第一年 3.25 億元至第五年 5.37 億元。

惟考量本品治療組合的 mPFS 較短，本報告另根據各別樞紐試驗的治療時間中位數，分別計算本品及 atezolizumab 合併 bevacizumab 的使用療程數，執行敏感度分析。

5. 財務影響推估

綜合以上，本品治療組合之年度藥費扣除被取代 atezolizumab 治療組合之年度藥費節省後，財務影響約為第一年增加 1.06 億元至第五年增加 1.75 億元。

6. 敏感度分析

(1) 本品市占率（基礎分析設定為 20%至 33%）

本報告以基礎市占率 $\pm 5\%$ 進行高推估及低推估分析；於高推估情境中，

^v 本品用法為每 4 週一次，若以一個月 4 週計算本品療程數：3.78 個月*4 週=15.1 週，共約使用 3.8 次；若以一個月為 52/12 週計算本品療程數：3.78 個月*52/12 週=16.4 週，共約使用 4.1 次。

^w Atezolizumab 用法為每 3 週一次，若以一個月 4 週計算本品療程數：6.8 個月*4 週=27.2 週，共約使用 9.1 次；若以一個月為 52/12 週計算本品療程數：6.8 個月*52/12 週=29.5 週，共約使用 9.8 次。

本品五年市占率分別為 25%、28%、33%、38% 及 38% (atezolizumab 設定為 63%、62%、57%、52% 及 52%)，本品使用人數約為第一年 488 人至第五年 743 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 5.38 億元至第五年 8.20 億元，其中本品藥費約為第一年 2.90 億元至第五年 4.42 億元，財務影響約為第一年增加 1.32 億元至第五年增加 2.01 億元。

於低推估情境中，本品五年市占率分別為 15%、18%、23%、28% 及 28% (atezolizumab 設定為 73%、72%、67%、62% 及 62%)，本品使用人數約為第一年 293 人 至第五年 547 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 3.23 億元至第五年 6.04 億元，其中本品藥費約為第一年 1.74 億元至第五年 3.26 億元，財務影響約為第一年增加 7,928 萬元至第五年增加 1.48 億元。

(2) 本品及 atezolizumab 療程數（基礎分析中分別設定為 4 及 10 次）

本報告根據 HIMALAYA 及 IMbrave150 試驗之接受治療時間中位數，依照建議者計算方式將本品（5.5 個月）及 atezolizumab（7.4 個月）療程數分別調整為 6 次^x和 11 次^y，據此重新計算本品之每人藥費約為 89.2 萬元，與 tremelimumab 併用之每人藥費約為 140.1 萬元；本品治療組合之年度藥費約為第一年 5.47 億元至第五年 9.04 億元，其中本品藥費約為第一年 3.48 億元至第五年 5.76 億元。

另 atezolizumab 之每人藥費約為 91.6 萬元，合計可被取代的年度藥費約為第一年 3.57 億元至第五年 5.91 億元，財務影響約為第一年增加 1.89 億元至第五年增加 3.13 億元。

^x 本品用法為每 4 週一次，若以一個月為 30/7 週計算本品療程數：5.5 個月*30/7 週=23.6 週，共約使用 5.9 次。

^y Atezolizumab 用法為每 3 週一次，若以一個月為 30/7 週計算本品療程數：7.4 個月*30/7 週=31.7 週，共約使用 10.6 次。

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供一份成本效用分析研究，評估本品併用 tremelimumab 相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 具有成本效益絕對優勢 (dominant)。敏感度分析結果顯示，對 ICER 最具影響的因子包括計算 atezolizumab 併用 bevacizumab 療效所採用之 HR、疾病無惡化期間的住院頻率及住院醫師諮詢費用等。
2. 本報告認為此份研究主題及設計雖符合其申請主張，然對於分析模型相關假設的合理性、數據引用及分析結果計算的正確性有疑慮，且報告撰寫的邏輯與陳述較為欠缺，整體品質為受限。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 建議有條件給付 durvalumab 併用 tremelimumab 做為 HCC 成人病人的第一線治療。經濟評估方面，經 CADTH 調整參數後推估 durvalumab 併用 tremelimumab 相較於 sorafenib 的 ICER 約為加幣 26.5 萬/QALY gained，廠商建議之 durvalumab 併用 tremelimumab 藥價需調降 50% 才符合成本效益；而相較於 atezolizumab 併用 bevacizumab 及相較於 lenvatinib 的 ICER 則分別約為加幣 86.3 萬及 24.6 萬/QALY gained。

(三) 財務影響推估

1. 建議者所進行之財務影響推估，認為本品納入健保給付後，未來五年本品治療組合之年度藥費第一年 4.29 億元至第五年 6.83 億元，對健保之財務影響第一年增加約 1.05 億元至第五年增加約 1.68 億元。
2. 本報告認為建議者在目標族群人數的推估設定上存在部分疑慮，經調整後重新推估本品使用人數為第一年 390 人至第五年 645 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 4.31 億元至第五年 7.12 億元，其中本品藥費約為第一年 2.32 億元至第五年 3.84 億元，財務影響約為第一年增加 1.06 億元至第五年增加 1.75 億元。
3. 於敏感度分析中，於本品市占率高推估之情境，本品治療組合之年度藥費約為第一年 5.38 億元至第五年 8.20 億元，財務影響約為第一年增加 1.32 億元至第五年增加 2.01 億元；於本品市占率低推估之情境，本品治療組合之年度藥費約為第一年 3.23 億元至第五年 6.04 億元，財務影響約為第一年增加 7,928 萬元至第五年增加 1.48 億元。另外調整本品及 atezolizumab 的療程數後，本品治療組合之年度藥費約為第一年 5.47 億元至第五年 9.04 億元，財務影響約為第一年增加 1.89 億元至第五年增加 3.13 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案藥品經 2024 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，建議納入給付並提出建議支付價，本報告根據健保署提供之支付價進行財務影響更新。本報告參考建議者推估方式，以高推估方式設定本品市占率，據此推估未來五年本品使用人數為第一年 488 人至第五年 743 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 4.38 億元至第五年 6.67 億元，其中本品藥費約為第一年 2.67 億元至第五年 4.07 億元，財務影響約為第一年增加 0.32 億元至第五年增加 0.48 億元。

參考資料

1. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. Published 2020. Accessed Apr 17, 2024.
2. 周宜群、許景盛. 肝癌診斷與治療的新進展. 臺灣醫界 2023; 66(7).
3. Udoh UA, Sanabria JD, Rajan PK, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression to Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Primary Liver Cancer. In: Sergi CM. Liver Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Apr 6. Table 1, [The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569796/table/Ch3-t0001/> doi: 10.36255/exonpublications.livercancer.2021.ch3. Accessed Apr 17, 2024.
4. Eric Goldberg SC. Child-Pugh classification of severity of cirrhosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78401>. Published 2023. Accessed Apr 2, 2024.
5. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018; 69(1): 182-236.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatocellular Carcinoma Version 2.2023. National Comprehensive Cancer Network. Published 2023. Accessed Apr 2, 2024.
7. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
8. WHO ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
9. 藥品給付規定 (1130223 版). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/lp-2466-1.html>. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
10. CADTH Reimbursement Recommendation - Tremelimumab (Imjudo) in Combination With Durvalumab (Imfinzi). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/durvalumab-and-tremelimumab>. Published 2022. Accessed Apr 2, 2024.
11. Pharmaceutical Benefits Scheme. Australia Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/publi>

- c-summary-documents-by-product. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
12. Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma ID2725. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571>. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
 13. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Published 2024. Accessed Apr 2, 2024.
 14. Qin L, Miranda M, Shephard C, Ganiyu AA, Tam V. The impact of treatment and treatment status on health state utility in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: an EQ-5D analysis from Himalaya. *Journal of hepatology* 2022; 77: S110.
 15. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1(8): EVIDoa2100070.
 16. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024.
 17. Chan SL, Kudo M, Sangro B, et al. 67O Outcomes in the Asian subgroup of the phase III HIMALAYA study of tremelimumab (T) plus durvalumab (D) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1456.
 18. Rizzo A, Carloni R, Ricci AD, et al. Treatment-related adverse events of first-line immunotherapy versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety* 2023; 22(4): 323-329.
 19. Chen JJ, Jin ZC, Luo B, et al. New First-line Immunotherapy-based Therapies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Living Network Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 2024; 12(1): 15-24.
 20. Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, et al. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon* 2023; 9(8): e18696.
 21. Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, et al. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2023; 12(1): 7-18.
 22. Singh B, Sharma A, Rai P, Kaur G, Pandey S. A Network Meta-Analysis of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Value in Health* 2023; 26(6): S26.
 23. Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airolidi C, et al. Comparative efficacy of novel

- combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. *Eur J Cancer* 2022; 174: 57-67.
24. Wen F, Huang P, Wu Q, Yang Y, Li Q. Promising first-line immuno-combination therapies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42(3_suppl): 469-469.
 25. Sah J, Genestier V, Qin L. EE208 A Total Cost of Care Analysis of Immune-Oncology (IO) Treatments for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC): A Canadian Payer Perspective. *Value in Health* 2023; 26(12): S91.
 26. Liu K, Zhu Y, Zhu H. Immunotherapy or targeted therapy as the first-line strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Immunology* 2023; 13.
 27. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed Feb 20th, 2024.
 28. Chen Q-F, Dai L, Wu Y, Huang Z, Chen M, Zhao M. Surveillance Strategy for Barcelona Clinic Liver Cancer B Hepatocellular Carcinoma Achieving Complete Response: An Individualized Risk-Based Machine Learning Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2021; 9.
 29. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(20): 1894-1905.
 30. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018; 391(10126): 1163-1173.

附錄

附錄一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品現行給付規定（僅列肝細胞癌相關內容）

9.34. Sorafenib(如 Nexavar)：(98/10/1、100/6/1、101/8/1、104/12/1、105/11/1、106/1/1、107/7/1、108/6/1、108/12/1、109/1/1、112/8/1)

2.晚期肝細胞癌部分：(101/8/1、105/11/1、108/6/1、109/1/1、112/8/1)

(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之

Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

II.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）

III.經導管動脈化學藥物栓塞治療(Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)每日至多處方 4 粒。

(4)Sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換。(109/1/1、112/8/1)

9.63. Lenvatinib(如 Lenvima)：(107/7/1、109/1/1、109/8/1、112/8/1)

2.晚期肝細胞癌部分：(109/1/1、109/8/1、112/8/1)

(1)轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之

Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

II.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

III.經導管動脈化學藥物栓塞治療（ Transcatheter arterial chemo embolization, T.A.C.E.）失敗者，需提供患者於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2)需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)Lenvatinib、sorafenib、atezolizumab 併用 bevacizumab 僅得擇一使用，不得互換；且 lenvatinib 治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。(109/1/1、109/8/1、112/8/1)

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

1. - 5. (略)

6.與 atezolizumab 併用適用於未曾使用過全身性治療用藥之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌，患者需符合 atezolizumab 之藥品給付規定。(112/8/1)

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

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)–(7) (略)

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。

III.已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與 regorafenib、ramucirumab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/6/1、110/5/1)

IV.未曾進行肝臟移植。

V.於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：(112/12/1、113/4/1)

(1)晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1、112/10/1):

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：
(112/8/1、112/10/1)

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

iii.經導管動脈化學藥物栓塞治療（Transcatheter arterial chemoembolization, 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。試驗排除曾接受肝臟移植

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。試驗排除接受免疫抑制治療，除局部、低劑量、預防性給藥

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)。12個月內曾有GI靜脈出血病史

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。

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

(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。(108/4/1、111/6/1、112/8/1)

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

電子資料庫	日期	關鍵字		篇數
PubMed	2024/4/23	#1	hepatocellular	170,413
		#2	Durvalumab AND tremelimumab	345
		#3	#1 AND #2	94
Embase	2024/4/23	#1	hepatocellular	206,508
		#2	durvalumab	12,168
		#3	tremelimumab	1,269
		#4	#1 AND #2 AND #3	173
		#5	#4, Study types: ('clinical trial'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'systematic review'/de)	82
Cochrane library	2024/4/23	#1	Hepatocellular carcinoma	6,489
		#2	durvalumab	1,233
		#3	tremelimumab	461
		#4	#1 AND #2 AND #3	47
		#5	#4, Cochrane Reviews, Trials	46

附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2024/4/8	#1	hepatocellular carcinoma	154,366
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi)	1,798
		#3	cost	1,117,458
			#1 AND #2 AND #3	3
Embase	2024/4/8	#1	'hepatocellular carcinoma'/exp OR 'hepatocellular carcinoma' OR (hepatocellular AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))	245,259
		#2	durvalumab OR imfinzi	12,079
		#3	cost	1,139,624
			#1 AND #2 AND #3	24
Cochrane Library	2024/4/8	#1	hepatocellular carcinoma	6,509
		#2	durvalumab OR imfinzi	1,235
		#3	cost	95,736
			#1 AND #2 AND #3	2
CRD	2024/4/8	#1	hepatocellular carcinoma	493
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi)	1
		#3	cost	22,534
			#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	2024/4/8	#1	hepatocellular carcinoma	81
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi)	15
		#3	cost	3873
			#1 AND #2 AND #3	0