

抑癌寧注射劑 (IMFINZI Injection 50mg/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 50mg/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	注射劑；500 mg/10 mL/瓶		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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	小細胞肺癌		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，適用於擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 的第一線治療，且限合併 cisplatin 的化療病患使用。		
建議療程	擴散期小細胞肺癌(ES-SCLC)： 每3週一次(21天) 1,500mg 併用化療，共4個週期；之後每4週一次 1500mg 單一藥物治療，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止 ^a 。		
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，藥品名為_____，從民國____年____月____日起開始給付		

^a 病人體重若為 30 kg 以下，必須依體重調整適當劑量，相當於 IMFINZI 每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg 併用化療，共 4 個週期，之後接受每 4 週一次 20 mg/kg 單一藥物治療，直到體重增加至 30 kg 以上為止。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：在綜合考量治療指引建議、ATC 分類碼、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為合併 atezolizumab, carboplatin, etoposide 為合適的參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告針對 durvalumab 用於擴散期小細胞肺癌成年病人之相對療效及安全性主要是參考 1 項第三期隨機分派對照試驗「CASPIAN」，及 9 項網絡統合分析研究。

(一) 直接比較試驗（CASPIAN 試驗）

CASPIAN 試驗為一項第三期、開放式作業的隨機對照試驗，受試族群為先前未接受過治療且 WHO 體能狀態 0 或 1 分的擴散期小細胞肺癌成年病人。CASPIAN 試驗共分為三組^b，本報告於此呈現與本案相關之合併 durvalumab, etoposide, platinum (簡稱 durvalumab, EP) 相較於單用 etoposide, platinum (簡稱 EP) 的療效及安全性結果，主要療效指標為整體存活期(OS)。

病人基期特徵	共納入 805 位病人，年齡中位數為 63 歲，約 70% 為男性，亞裔病人約佔 14%；多數病人於診斷時的疾病分期為第四期(91%)，約一成病人於基期時具有腦部轉移。2 組在基期時皆有較高的病人比例接受 carboplatin (佔 78%)，cisplatin 則僅皆佔 25%*。			
相對療效	<u>Durvalumab, EP</u> 組相較於 EP 組，統計上可顯著延長整體存活期；儘管無法針對無惡化存活期進行正式統計顯著性檢定，但無惡化存活期結果仍可作為支持整體存活期的效益。			
		合併 <u>durvalumab, EP</u> (268 人)	單用 EP (269 人)	HR (95% CI)
	最終分析數據，追蹤中位數約為 25 個月			
	OS 中位數	12.9 個月	10.5 個月	0.75 (0.62 to 0.91)
	PFS 中位數	5.1 個月	5.4 個月	0.80 (0.66 to 0.96)
相對安全性	追蹤時間中位數>3 年			
	OS 中位數	12.9 個月	10.5 個月	0.71 (0.60 至 0.86)
相對安全性	Durvalumab, EP 組及 EP 組，3 級以上不良事件及因不良事件終止治			

^b Durvalumab, tremelimumab, etoposide, platinum、durvalumab, etoposide, platinum，及 etoposide, platinum。

	療的發生率大致呈現相當，但 <u>durvalumab, EP</u> 組有較高的免疫相關不良事件發生率。
生活品質	<u>Durvalumab, EP</u> 組相較於 EP 組，統計上可顯著改善食慾喪失的發生，但咳嗽、呼吸困難、疲勞及胸痛等症狀，2 組的改善幅度相當。
*可根據研究人員判斷，轉換 carboplatin 及 cisplatin。	

(二) 間接比較研究

9 項網絡統合分析結果皆指出，durvalumab, EP 及 atezolizumab, EP，不論是整體存活期或是無惡化存活期皆呈現相當；此外，2 組亦可達到相似的不良事件發生率。值得注意的是，9 項網絡統合分析皆是以 durvalumab 及 atezolizumab 之樞紐試驗相關數據進行分析。

四、醫療倫理：

本報告雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，本報告於此摘述加拿大 CADTH 評估報告中蒐集到的病友意見，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 評估報告所蒐集到的病友意見指出，擴散期小細胞肺癌是一個快速進展且預後不佳的疾病，且現有治療選項是有限的，存有未滿足之醫療需求。

(二) 截至 113 年 12 月 4 日止，《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) 加拿大 CADTH 於 110 年 7 月公告評估報告，經調整經濟模型中的健康效用值及後續治療設定後，推估與 etoposide 併用 carboplatin 或 cisplatin 之一（簡稱 EP）相比，durvalumab 併用 EP 的 ICER 為 441,634 加幣/QALY gained，在成本效益閾值為

50,000 加幣/QALY gained 的情況下，durvalumab 的藥價需調降 88%才符合成本效益。

- (二) 澳洲 PBAC 於 109 年 11 月公告評估報告，廠商執行 durvalumab 與 atezolizumab 的最低成本分析，PBAC 針對兩藥品的等效劑量進行調整，並表示須依據調整後的等效劑量進行成本比較，durvalumab 的每人藥費成本不應超過 atezolizumab。PBAC 建議 durvalumab 在符合最低成本的前提下同意給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估本品納入給付與 etoposide、cisplatin 併用做為 ES-SCLC 一線治療後，臨床地位會取代 atezolizumab 併用 etoposide、carboplatin，其主要參照 atezolizumab 的健保給付條件定義目標族群，並依據癌登年報及查驗中心先前的評估報告數據推估病人數；再依仿單劑量及臨床試驗之 mPFS 推估本品治療組合及 atezolizumab 治療組合之藥費。
- (二) 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，然仍有部分疑慮：(1)在接受治療的病人比例上有所低估，本報告根據癌登年報予以調整；(2)建議者計算 atezolizumab 療程數的方式與本品略有差異，以致有高估被取代藥費之疑慮；(3)考量本品與 atezolizumab 在各方面並無明顯差異，本報告認為建議者設定之本品市占率有高估的可能性，故對此進行敏感度分析。
- (三) 另值得注意的是，建議者於本品建議給付規範中未敘明限用於「無腦部或無脊髓轉移」，然推估財務影響時有限在此族群；本報告基於預期本品與 atezolizumab 有相似給付規定，故亦假設本品將限用於此族群，據此推估財務影響。
- (四) 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）財務影響推估結果如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估	
		基礎分析	敏感度分析*
本品使用人數	250 人至 380 人	265 人至 400 人	180 人至 210 人
本品年度藥費	2.28 億至 3.41 億元	2.41 億至 3.60 億元	1.60 億至 1.93 億元
本品併用 etoposide、cisplatin 藥費	2.30 億至 3.44 億元	2.43 億至 3.63 億元	1.62 億至 1.95 億元
財務影響	0.61 億至 0.93 億元	0.86 億至 1.29 億元	0.57 億至 0.69 億元

*於敏感度分析假設本品與 atezolizumab 均分市場，市占率各為 50%。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經 113 年 5 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本品支付價進行財務影響更新。本報告按照建議者設定，調整本品及 atezolizumab 使用療程數皆為 7 次，並根據建議之健保支付價更新相關數據後，推估

未來五年本品使用人數為第一年 265 人至第五年 397 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.56 億元至第五年 3.83 億元，其中本品藥費約為第一年 2.54 億元至第五年 3.80 億元，財務影響約為第一年增加 0.97 億元至第五年增加 1.46 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	抑癌寧注射劑；IMFINZI Injection 50 mg/ml	癌自禦注射劑；Tecentriq Injection 60 mg/ml
主成分/含量	Durvalumab；50 mg/ml	Atezolizumab；60 mg/ml
劑型/包裝	注射劑；500 mg/10 mL/瓶	注射劑；1200 mg/20 mL/瓶
WHO/ATC 碼	L01FF03	L01FF05
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。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌：(略) 2. 非小細胞肺癌：(略) 3. 三陰性乳癌：(略) 4. 小細胞肺癌：與 carboplatin 和 etoposide 併用，適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)。 5. 肝細胞癌：(略)
健保給付	擬訂中 ^o	第 9 節 9.69 「免疫檢查點 PD-1、

^o 應比照 atezolizumab 新增「適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移」之限制條件。

條件		PD-L1 抑制劑」(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小細胞肺癌成人患者。
健保給付價	擬訂中	83,258 元/支
仿單建議劑量與用法	<p>擴散期小細胞肺癌(ES-SCLC)：</p> <p>每 3 週一次(21 天) 1,500mg 併用化療，共 4 個週期；之後每 4 週一次 1500mg 單一藥物治療，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。</p> <p>[註：病人體重若為 30 kg 以下，必須依體重調整適當劑量，相當於 IMFINZI 每 3 週一次 (21 天) 20 mg/kg 併用化療，共 4 個週期，之後接受每 4 週一次 20 mg/kg 單一藥物治療，直到體重增加至 30 kg 以上為止。]</p>	<p>小細胞肺癌：</p> <p>誘導治療期，每個療程於第 1 天以靜脈輸注方式依序給予 Tecentriq (建議劑量 1200 mg，60 分鐘靜脈輸注)，隨後給予 carboplatin (建議目標 AUC 5 mg/ml/min，靜脈輸注)，接著給予 etoposide (建議劑量 100 mg/m²，靜脈輸注)，etoposide 會於第 2 及第 3 天以靜脈輸注再次給予。</p> <p>此療程每 3 週投予一次，直到完成四個週期、或發生疾病惡化、或出現無法接受的毒性為止。</p> <p>若可耐受第一次的 Tecentriq 輸注，後續療程可以 30 分鐘的時間進行 Tecentriq 靜脈輸注。請一併參考與 Tecentriq 併用之化學療法的仿單資訊。</p> <p>結束 4 個 carboplatin 和 etoposide 化療週期後，Tecentriq 單獨使用的建議劑量為：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 每 2 週 840 毫克或 - 每 3 週 1200 毫克或 - 每 4 週 1680 毫克
療程	直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。	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	<ul style="list-style-type: none"> - 前 4 個療程與 etoposide 及 carboplatin 併用之藥費：87,210 元 - 4 個療程後單獨使用之藥

		費：83,258 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：		ATC 分類碼相同

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)	<p>於民國 110 年 7 月公告，建議有條件給付 durvalumab 併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一，做為擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 成年病人的第一線治療，惟須符合下列給付條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>初始治療條件</u> (1) 病人先前未接受過擴散期小細胞肺癌之治療。 (2) 病人須有良好的體能狀態。 <u>終止治療條件</u> 如病人出現疾病惡化或無法忍受的毒性，須終止給付 durvalumab。 <u>定價條件</u> Durvalumab 需要降價至少 88%才符合成本效益。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 11 月公告，建議給付 durvalumab 併用 etoposide 與含鉑化學治療，作為 ES-SCLC 病人的第一線治療，此係基於與 atezolizumab 進行最小成本分析下^d，durvalumab 的成本效益是可接受的，並且須符合下列給付條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>初始治療條件</u> (1) 病人先前未接受過治療。 (2) 病人 WHO 體能狀態 (ECOG) 須為 0 或 1 分。 (3) 須併用 etoposide 及含鉑化學治療。 <u>接續治療條件</u> (1) 須以 durvalumab 做為單一治療。 (2) 病人在使用 durvalumab 治療期間無疾病惡化。
NICE (英國)	<p>於民國 109 年 11 月公告，由於廠商撤回送審的相關證據並確認終止進行評估，因此 NICE 無法針對是否給付 durvalumab 用於先前未接受治療之 ES-SCLC 成人病人提出建議。</p>

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

^d 意即每位病人使用 durvalumab 的花費將不高於使用 atezolizumab 的花費；兩者等效劑量如下。

Durvalumab	每 3 週給予 durvalumab 1,500 mg 併用 EP，共 4 個療程； 後續每 4 週給予 durvalumab 1,500 mg 進行維持治療，共 6.2 個療程。
Atezolizumab	每 3 週給予 atezolizumab 1,200 mg 併用 EP，共 4 個療程； 後續每 4 週給予 atezolizumab 1,680 mg 進行維持治療，共 6.2 個療程。

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 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

小細胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）診斷大約佔所有肺癌診斷的 13%[1]，大多數病人被診斷出 SCLC 時患有轉移性疾病，只有三分之一病人屬於早期疾病[2]。SCLC 可被分為兩種期別（stage），包括侷限期（limited stage, LS-SCLC）與擴散期（extensive stage, ES-SCLC）。其中 LS-SCLC 是指腫瘤僅侷限於同側胸腔和區域淋巴結，並且可以在單一放射治療區域中進行治療；ES-SCLC 則是腫瘤超出侷限期疾病的範圍，例如發生遠端轉移、發生惡性心包膜或胸腔積水，及對側鎖骨或對側肺門受到侵犯[3]。根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）之小細胞肺癌指引（2024 年第二版）[4]，ES-SCLC 之定義為第四期（T any, N any, M 1 a/b/c）^a或 T3 至 T4 因擴散至多處肺部結節，或是因腫瘤或淋巴結節體積太大而無法涵蓋在一個病人可耐受的放射治療計畫中。

NCCN 對於 ES-SCLC 的第一線治療建議，會依據腫瘤有無發生局部症狀，

^a 根據美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）公告之癌症分期系統[5]，TNM 定義為下：T：腫瘤大小和侵犯程度、N：區域淋巴結的轉移狀況、M：有無遠端轉移。

以及有無腦轉移等情形而有不同的治療建議。關於 ES-SCLC 的第一線治療建議彙整於表三。

表三、NCCN (2024 年) 對於 ES-SCLC 之第一線治療建議[4]

分期	疾病狀態		第一線治療
擴散期	局部部位無症狀或發生腦轉移	體能狀態 (performance status, PS) ^b 0 至 2 分，或因 SCLC 導致 PS 3 至 4 分	全身性治療組合，包括支持性療法 (supportive care)
		非因 SCLC 導致 PS 3 至 4 分	個體化治療，包括支持性療法
	有局部症狀且合併轉移	上腔靜脈症候群、肺葉阻塞、骨轉移	全身性治療±對有症狀的部位進行放射性治療 ^c
		脊髓壓迫	先對症狀部位進行放射性治療，再給予全身性治療，除非需要立即開始全身性治療
	腦轉移	無症狀	在開始腦部放射性治療前可給予全身性治療
		有症狀	全身性治療前進行腦部放射性治療

本報告以下將著重於與此次本案藥品「durvalumab」相關之 ES-SCLC 的全身性治療建議方案。NCCN 建議下列治療先進行 4 個週期，後續依據病人對於治療後的反應 (response) 和耐受性 (tolerability)，最多增加至 6 個週期；簡要說明 ES-SCLC 第一線全身性治療藥品組合如下：

(一) 偏好療程 (preferred regimen)

- (1) 合併 carboplatin, etoposide, atezolizumab，共 4 個療程；後續使用 atezolizumab 維持治療 (category 1) ^d
- (2) 合併 carboplatin, etoposide, durvalumab，共 4 個療程；後續使用 durvalumab 維持治療 (category 1)
- (3) 合併 cisplatin, etoposide, durvalumab，共 4 個療程；後續使用 durvalumab 維持治療 (category 1)

^b 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG) 測量病人 PS 的指標，評分標準從 0 分到 4 分，分數越高代表病人體能狀態越差。

^c 如果由於骨轉移導致骨折風險較高，則可以考慮進行骨科固定和體外放射治療 (external beam radiation therapy, EBRT)。

^d NCCN 指引提供之證據和共識類別：category 1：根據高等證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2A：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 2B：根據較低等級的證據，NCCN 認為介入措施是適當的；category 3：根據任何等級的證據，對於介入是否適當，NCCN 存在重大分歧。

(二) 其他建議療程 (other recommended regimens)

(1) 合併 carboplatin, etoposide (category 2A)(2) 合併 cisplatin, etoposide (category 2A)

(三) 特定情況使用 (useful in certain circumstances)

(1) 合併 carboplatin, irinotecan (category 2A)(2) 合併 cisplatin, irinotecan (category 2A)

歐洲腫瘤學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2021 年公告的 SCLC 臨床治療指引[6]，對於 ES-SCLC^e (即第IV期小細胞肺癌或無法接受治癒性治療的第三期小細胞肺癌) 的第一線治療建議，是以病人的 PS 分級以及病人是否對免疫治療 (immunotherapy, IO) 有禁忌症等給予不同治療建議。表四為 ESMO 對於 ES-SCLC 的第一線治療建議。

表四、 ESMO (2021 年) ES-SCLC 的第一線治療建議

PS 0 至 1 分且對 IO 無禁忌症	合併 <u>carboplatin, etoposide, atezolizumab</u> ，共 4 個療程；後續使用 atezolizumab 維持治療 (I ^f , A ^g ；MCBS 3 ^h)
	合併 <u>platinum, etoposide, durvalumab</u> ，共 4 個療程；後續使用 durvalumab 維持治療 (I, A；MCBS 3)
PS 0 至 1 分但對 IO 有禁忌症	合併 <u>carboplatin, etoposide</u> ，4 至 6 個療程 (I, A)
	合併 <u>carboplatin, 口服 topotecan</u> (II, C)
	合併 <u>cisplatin, irinotecan</u> (II, C)
因 SCLC 造成 PS ≥ 2 分	合併 <u>carboplatin, etoposide</u> ，4 至 6 個療程 (I, A) ⁱ
	合併 <u>carboplatin, gemcitabine</u> ，4 至 6 個療程 (II, C)
PS ≥ 2 分且有共病症 (comorbidities)	最佳支持性療法

^e 治癒性治療定義為可以把腫瘤完全切除或完全根治的治療。

^f 根據 ESMO 標準作業程序之臨床實務指引：證據等級 I：至少來自一項大型隨機對照試驗的證據或進行良好的統合分析、無異質性 (heterogeneity) 的隨機試驗；證據等級 II：小型隨機試驗或大型具備誤風險的隨機試驗或是以前者為基礎之統合分析或具有異質性之統合分析；證據等級 III：前瞻性世代研究 (prospective cohort study)；證據等級 IV：回顧性世代研究或病例對照研究 (case-control study)；證據等級 V：無對照組的研究、病例報告、專家意見。

^g 根據 ESMO 標準作業程序之臨床實務指引：建議強度 A：強而有力的證據證明療效具有顯著的臨床益處，強烈建議；建議強度 B：有較強或中等的療效證據，但臨床效益有限，一般建議；建議強度 C：功效或效益的證據不足且未能證實勝過其風險，選擇性建議；建議強度 D：具有不利療效或不良指標的中等證據，一般而言不建議；建議強度 E：具有不利療效或不良指標的強烈證據，絕不建議。

^h ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) 分數量表 v1.1 是用於評估經由 EMA 或 FDA 核准的新治療或新適應症的指標。對於非治癒性治療，採 1 至 5 分制，以 5 分為最佳。此分數是由 ESMO 指引委員會中的 ESMO-MCBS 工作小組計算和認可[7]。

ⁱ 對於 PS ≥ 2 的病人可考慮降低化療劑量抑或 (和) 預防性給予顆粒球聚落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)。

其中「PS 0 至 1 分但對 IO 有禁忌症」和「因 SCLC 造成 PS \geq 2 分」對於化學療法具治療反應，且 PS 狀態仍維持在 0 至 2 分，可接續搭配胸腔鞏固性放射療法 (II, C)；若病人年齡小於 75 歲，且經由核磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 確認沒發生腦轉移 (II, B)，可接受預防性顱部放射治療 (prophylactic cranial irradiation, PCI)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Durvalumab 為一種人類免疫球蛋白 G1 單株抗體，會與 PD-L1 結合，並阻斷 PD-L1 和 CD80 分子的交互作用，透過阻斷 PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 的交互作用釋放了對免疫反應的抑制作用，為一種有效的 PD-L1 抑制劑[8]。PD-L1 的表達存在多種腫瘤細胞和造血細胞的表面，本案藥品成分可阻斷 PD-1/PD-L1 路徑，增強抗腫瘤 T 細胞活性，進而增強癌細胞的免疫控制[9]。

(一) WHO ATC 分類碼

本報告於 2024 年 2 月 7 日於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 頁面[10]，查詢本案藥品 durvalumab 之 ATC 分類碼為 L01FF，屬 (antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / monoclonal antibodies and antibody drug conjugates / PD-1/PD-L1 [Programmed cell death protein 1/death ligand 1] inhibitors) 類別，前 5 碼同屬「L01FF」者尚有其他 12 種，其中 7 種成分於我國未上市^j，有 4 種成分的許可適應症與本案藥品無關^k，剩餘 1 種成分「atezolizumab」與本案藥品具有相關許可適應症「小細胞肺癌：與 carboplatin 和 etoposide 併用，適用於第一線治療成人擴散期小細胞肺癌 (extensive stage small cell lung cancer)」。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢

以「小細胞肺癌」為關鍵字於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢[11]，並限制註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 2 種除本案藥品外具有相同許可適應症之藥品成分：topotecan、atezolizumab。其中 topotecan 核准用於卵巢癌、小細胞肺癌之第二線化療及子宮頸癌；atezolizumab 則核准用於非小細胞肺癌、三陰性乳癌、小細胞肺癌及肝細胞癌。

其他 NCCN 和 ESMO 建議用於治療 ES-SCLC 的藥品成分之許可適應症如

^j 7 種成分包含 dostalimab、prolgolimab、tislelizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab、toripalimab。

^k 4 種成分包含 nivolumab、pembrolizumab、avelumab、cemiplimab。

下：

1. Carboplatin 於我國許可適應症為卵巢癌。
2. Cisplatin 之許可適應症為抗惡性腫瘤劑。
3. Etoposide 之許可適應症為抗癌症。
4. Irinotecan 之許可適應症為適用於晚期性大腸直腸癌之第一線治療、轉移性胰臟癌，及局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療藥物。
5. Gemcitabine 之許可適應症為非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌、膽道癌、卵巢癌第二線治療、曾使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌。

上述化療藥品中，gemcitabine、carboplatin 及 irinotecan 於我國並未許可適用於 ES-SCLC。

(三) 中央健康保險署藥品給付規定

經查健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節 抗腫瘤藥物》內容[12]，以關鍵字「小細胞肺癌」進行搜尋查得 atezolizumab 限與 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 ES-SCLC 成人患者，同時需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。而上述化療藥品中，etoposide 及 cisplatin 雖未訂有給付規定，但皆已收載為健保用藥品項，而 carboplatin 健保則給付用於腎功能不佳($CCr < 60$)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。Topotecan 不論注射劑型或口服劑型皆限用於小細胞肺癌之第二線化學治療。

(四) 其他具有相近治療地位之藥品

綜合上述，目前適用於 ES-SCLC 之藥品成分包括 carboplatin、cisplatin、topotecan、etoposide 及 atezolizumab。彙整與本案藥品具相近治療地位藥品之相關資訊如表五，包括 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付條件等搜尋結果。

表五 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 (僅重點摘要相關之資訊)

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
PD-1/PD-L1 抑制劑				
L01FF03 durvalumab (本案藥品)	小細胞肺癌：併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之	注射劑	50 mg/ml	建議收載中

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
	一，適用於擴散期 小細胞肺癌 (ES-SCLC) 病人 的第一線治療。			
L01FF05 atezolizumab	小細胞肺癌，與 carboplatin 和 etoposide 併用，適 用於第一線治療成 人擴散期小細胞肺 癌。	注射劑	60 mg/ml	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
鉑金類化療藥品				
L01XA02 carboplatin	卵巢癌	注射劑	10 mg/ml	1. 卵巢癌患者 2. 腎功能不佳 (CCr<60ml/ min/1.73m ²) 或曾作單側 或以上腎切 除之惡性腫 瘤患者使用
L01XA01 cisplatin	抗惡性腫瘍劑	注射劑	1 mg/ml	未另行訂給付 規定
非鉑金類化療藥品				
L01CB01 etoposide	抗癌症	軟膠囊劑； 注射劑	50 mg/cap； 20 mg/ml	未另行訂給付 規定
L01CE01 topotecan	卵巢癌、小細胞肺 癌之第二線化療， 與 cisplatin 併用適 用於經組織學檢查 確定患有第 IV-B 期復發或持續性子 宮頸癌	凍晶注射 劑；注射劑	1,4 mg/vial； 1,3,4 mg/ml/vial	限用於小細胞 肺癌之第二線 化學治療

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/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 2021 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2021 年 11 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2024 年 2 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [13]

於 CADTH 之公開網頁，輸入關鍵字「durvalumab」，查獲一份與本案藥品相關之評估報告。

1. 給付建議

CADTH 於 2021 年 7 月建議收載 durvalumab 加上 etoposide 與含鉑化學治療 (cisplatin 或 carboplatin) 用於 ES-SCLC 成人病人，同時須符合表六所列之條件：

表六 CADTH 對於 durvalumab 之給付條件

起始治療	
1. 病人先前未曾接受過 ES-SCLC 之治療 2. 病人必須有良好的 PS	<u>給付規定考量原因</u> 1. CASPIAN 臨床試驗結果顯示，durvalumab 與 etoposide 及含鉑化學治療做為 ES-SCLC 之起始治療可延長病人之存活期。 2. CASPIAN 臨床試驗在基期 (baseline)

	時排除 ECOG ¹ PS 大於 1 分之病人。
終止治療條件	
依據每個治療週期的臨床評估或每 2 至 3 個月進行的影像學檢查結果，如病人出現不可接受的治療毒性或疾病發生惡化（根據 RECIST 標準 ^m ），須終止給付 durvalumab。	<u>給付規定考量原因</u> CASPIAN 試驗中，如果病人出現疾病惡化、無法耐受或嚴重之不良事件（adverse event, AE），則終止使用 durvalumab 治療，與臨床實務情況相符。
處方條件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 應由接受過腫瘤及免疫學專業訓練之臨床醫師開立處方及監測治療，並確保 durvalumab 僅開立給予合適的病人。 2. 治療可在門診或住院的化學治療單位進行，以確保治療之毒性、不良事件之處置。 	
核價	
Durvalumab 合併 etoposide 和 platinum（以下簡稱 durvalumab 合併 EP）較單獨 EP（以下簡稱 EP）使用昂貴。Durvalumab 合併 EP 做為治療時，durvalumab 需要降價至少 88%，durvalumab 合併 EP 才能達到被視為有成本效果的每 QALY ⁿ 50,000 加幣的閾值。	

2. 建議給付理由

pERC^o參酌的證據資料為 CASPIAN 試驗，並由該臨床試驗的證據得出，對於成年 ES-SCLC 病人，durvalumab 合併 EP 與 EP 相比，不論是統計上或臨床上皆可改善整體存活。病人表示需要有可延長存活且副作用可控制的治療選擇，durvalumab 符合病人的治療需求。此外，透過症狀分析結果顯示，durvalumab 合併 EP 相較於 EP，可減緩食慾喪失的情形。病人和臨床專家提供給 pERC 的意見指出，ES-SCLC 是一種具有侵襲性之預後不佳的疾病，且現有治療選擇有限。

3. 臨床證據

(1) CASPIAN 試驗在預先指定的期中分析可達到 OS 主要指標；儘管依據多重檢定的次序，不論是在期中或最終分析皆無法針對關鍵次要指標-無惡化存活期（progression-free survival, PFS）進行正式的統計顯著性檢定分析，但

¹ 縮寫為 Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG 為美國東部腫瘤臨床研究合作組織制定的簡化活動狀態評分表。

^m 為臨床試驗中衡量實體腫瘤對治療反應的標準方法；腫瘤接受治療後的療效可分為完全緩解、部分緩解、疾病穩定和疾病進展。

ⁿ 縮寫為 quality adjusted life year，為疾病負擔常用的衡量標準，用以評估經濟負擔以及醫療干預措施之價值。

^o 縮寫為 pCODR Expert Review Committee，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會。

PFS 結果仍可支持 OS 的結果，且 durvalumab 合併 EP 相較於 EP，亦可能具有延長 PFS 的效益。

- (2) Durvalumab 合併 EP 的整體健康狀態/生活品質惡化時間中位數較單獨使用 EP 長。從基期到疾病惡化 (progression disease, PD) 或試驗進行至第 12 個月，對 EORTC QLQ-C30^p和 EORTC QLQ-LC13^q關鍵症狀進行重複測量分析的混合模型顯示，durvalumab 合併 EP 統計上可顯著減少食慾喪失的發生；但在疲勞、咳嗽、呼吸困難和胸痛等症狀方面，2 組間並無統計上顯著差異。
- (3) pERC 討論到 CASPIAN 試驗，健康相關生活品質發生惡化的時間結果顯示，durvalumab 合併 EP 對此結果具有效益，但因為缺乏多重檢定 (multiplicity) 的控制，且 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-LC13 的完成率，2 組具有差異，因此結果仍具有不確定性。
- (4) 單獨使用 EP 相較於 durvalumab 合併 EP 有較高的嚴重 (serious) 不良事件發生率及死亡事件，但多數死亡被認為是 ES-SCLC。

4. 其他議題

- (1) CADTH 委員會討論到 CASPIAN 只納入 ECOG 0 或 1 分的病人，目前尚無證據確認 durvalumab 使用於 ECOG 大於 1 分病人的效益；然而臨床專家表示 ECOG PS 2 分的 ES-SCLC 病人在接受 durvalumab 合併 EP 治療後可以獲得效益，且在完成治療療程後，病人的 ECOG 分數通常會獲得改善；因此，建議 ECOG PS 2 分的病人可給予 durvalumab 治療。臨床專家同時表示 ECOG PS 3 至 4 分的病人可能難以忍受化療，因此化療加上 durvalumab 不建議用於此病人族群。
- (2) Durvalumab 應依照 CASPIAN 試驗及其仿單建議與 EP 合併使用。對於已經開始接受 EP 作為第一線治療的病人或已經完成 EP 治療的病人，委員會與專家意見皆不贊同加入 durvalumab 於 EP 中。
- (3) 委員會討論到 ES-SCLC 經常會惡化至腦轉移，且病人可能會使用預防性顱部放射治療。臨床專家認為前述治療增加的 OS 不長，且如何選擇可能從預防性顱部放射治療獲益的病人具有挑戰性；而在 CASPIAN 試驗中預防性顱部放射治療僅允許使用在隨機分派至單獨接受 EP 的病人，因此並無證據顯示預防性顱部放射治療加上 durvalumab 治療對於 ES-SCLC 病人具有效益。
- (4) 試驗中接受 durvalumab 的病人將持續接受治療直到 PD，委員會透過臨床專家之意見，如病人因發生不良事件停止 durvalumab 治療，待不良事件解決後重新開始使用 durvalumab 是合理的，因這些不良事件之發生通常是短暫

^p 縮寫為 European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire，歐洲癌症研究與治療組織癌症病人特定生活品質量表；用來測量病人的健康相關生活品質，指標變項 (indicator variable) 為 5 個功能量表，原因變項 (casual variable) 包括 3 個症狀量表及 6 個單獨問題，分數越高代表病人對其生活品質越滿意。

^q 縮寫為 Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13，肺癌生活品質量表；用以評估肺癌病人的疾病和治療特异性症狀，量表由肺癌相關症狀和治療副作用組成。

的。

- (5) ES-SCLC 病人有未滿足之醫療需求 (unmet needs)。儘管大多數病人對第一線化療具有治療反應，但多數病人也容易在幾個月內復發。許多病人復發後狀態不佳亦無法接受第二線治療，且接受第二線治療的病人在疾病治療上的成效有限。

(二) PBAC (澳洲) [14]

於 PBAC 之公開網頁，輸入關鍵字「durvalumab」，查獲一份 2020 年 11 月的會議摘要，重點訊息摘要於後。

1. 給付建議

PBAC 建議收載 durvalumab 合併 EP 做為治療組合，用於尚未接受過治療的 ES-SCLC 病人。此建議是基於與 atezolizumab 採用成本最小化 (cost-minimised) 的基礎下，durvalumab 的成本效果是可被接受的，而成本最小化是基於以下等效劑量 (equi-effective doses)：

- 4 個療程的 durvalumab 1,500 mg 加上 EP (每 3 週)，接續單用 6.2 個療程的 durvalumab 1,500 mg (每 4 週)

同等效益於

- 4 個療程的 atezolizumab 1,200 mg 加上 EP (每 3 週)，接續單用 6.2 個療程的 atezolizumab 1,680 mg (每 4 週)

2. 建議給付條件

(1) 起始治療

- 病人先前未曾接受過 ES-SCLC 相關治療
- 病人須符合世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 定義之 PS 0 或 1 分
- Durvalumab 需與 EP 化療同時併用

(2) 接續治療

- 須以 durvalumab 做為單一藥物治療
- 病人先前須接受 durvalumab 用於 ES-SCLC 的治療，且是經由藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 給付

- 病人在使用 durvalumab 治療期間無發生疾病惡化

3. 比較品

建議者提交 atezolizumab 加上 EP 做為主要參考品，主要原因是：

- A. Atezolizumab 和 durvalumab 都是針對 PD-L1 的免疫檢查點抑制劑，預期會與 EP 併用。
- B. Atezolizumab 是 PBS 收載用於治療 ES-SCLC 的藥品。
- C. Atezolizumab 和 durvalumab 屬於同一類別藥物，且 durvalumab 申請與 atezolizumab 相同之適應症。
- D. 建議者提交之文件也提到 pembrolizumab 可做為潛在比較品，然而考慮到 KEYNOTE 604 試驗的 OS 未達到標準，因此未來亦較無可能提交 pembrolizumab 用於 ES-SCLC。

經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 認為 atezolizumab 合併 EP 是適合的參考品，主要是基於 atezolizumab 和 durvalumab 有相同的適應症，因此最有可能被取代。

4. 其他會議討論結果

- (1) PBAC 建議 durvalumab 的給付條件及限制與 atezolizumab 相同。
- (2) PBAC 認為使用等效劑量計算 durvalumab 之價格是最能讓 durvalumab 和 atezolizumab 花費相當的方法。
- (3) PBAC 同時指出建議者提出 durvalumab 不劣於 atezolizumab 是來自於間接比較研究，透過使用 CASPIAN 試驗的 durvalumab 組和 IMpower 133 試驗的 atezolizumab 組進行比較，並且將單獨使用 EP 做為共同對照組。PBAC 認為兩個試驗設計相似、兩個試驗活性治療組的 OS 相似。此外，兩個試驗的活性治療組相對於比較品亦可達到相似的 OS 改善程度。
 - 在 CASPIAN 試驗中，durvalumab 合併 EP 相較於 EP，統計上可顯著改善 OS (12.9 個月 vs. 10.5 個月，HR 0.75，95%CI 0.63 至 0.91)。
 - 在 IMpower 133 試驗中，atezolizumab 加上 carboplatin 和 etoposide 相較於 carboplatin 和 etoposide，統計上可顯著改善 OS (12.3 個月 vs. 10.3 個月，HR 0.76，95%CI 0.60 至 0.95)。
- (4) PBAC 認為 durvalumab 用於 ES-SCLC 的療效及安全性不劣於 atezolizumab 的宣稱，具合理性。主要是基於 CASPIAN 和 Impower 133 試驗設計相似，且兩藥品的作用機轉相同，試驗中關於 OS 和 PFS 的結果也相似。儘管對不良反應進行穩健之比較較為困難，但 PBAC 基於 durvalumab 缺乏出現安全

性問題的跡象，且為同作用機轉，因此認為 durvalumab 預期的安全性資料和 atezolizumab 相似。

(三) NICE (英國) [15]

NICE 無法就 durvalumab 合併治療用於未經治療的 ES-SCLC 在英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 下使用提出建議，因為英國廠商撤回了其提交的證據，且確認不提交評估，主要是因為 durvalumab 可能無法成為具有成本效果的 NHS 資源使用。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [16]

SMC 無法針對 durvalumab 與 etoposide 及 carboplatin 或 cisplatin 併用作為 ES-SCLC 的一線治療，在 NHSScotland 納入給付提出建議。因為，廠商尚未向 SMC 提交有關該適應症的產品資訊，因此 SMC 無法提出是否建議給付。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	ES-SCLC 之成人病人
Intervention	durvalumab
Comparator	未設限
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review) 暨統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 19 日止，以“durvalumab”、“small cell lung cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋 Cochrane、Pubmed 及 Embase 文獻資料庫，經逐筆標題及摘要篩選後，排除和主題無關、研討會摘要、重複的文獻後，尋獲 5 篇符合 PICOS 相關的第三期隨機對照試驗(randomized controlled trials, RCTs)(CASPIAN, NCT03043872) [17-21]，其中 1 篇為期中分析結果[19]、1 篇為最終分析結果[17]、1 篇為接受 durvalumab 治療後 3 年長期追蹤結果[18]、1 篇為接受 durvalumab 治療的健康相關生活品質之文獻[20]，及 1 篇 CASPIAN 試驗之日本次族群病人的分析結果[21]；以及 9 篇網絡統合分析研究[22-30]。9 篇網絡統合分析都是納入 RCT 進行分析，且皆僅納入本案藥品之樞紐試驗 (CASPIAN)，其中有 3 篇使用期中分析的數據 [22, 26, 27]、3 篇使用最終分析的數據[23, 24, 29]，其餘 3 篇則是使用 3 年長期追蹤的數據[25, 28, 30]。

A. 隨機對照試驗 (由 AstraZeneca 贊助)

納入的 CASPIAN 試驗是一項第 3 期、開放式試驗、單盲的隨機對照試驗，試驗相關內容呈現於表七。該試驗主要是根據預計接受的含鉑化療藥品 (carboplatin 或 cisplatin) 將病人以 1:1:1 比例隨機分派至 durvalumab 合併 tremelimumab 及 EP 組、durvalumab 合併 EP 組或 EP 組。本報告後續將僅呈現與本案相關之藥品比較組合，即 durvalumab 合併 EP 組與 EP 組之比較結果數據供參考^r。

表七 CASPIAN 之臨床試驗設計比較

臨床試驗	NCT03043872 (CASPIAN) [17]
試驗設計	多國多中心、開放式、第 3 期、試驗委託者單盲之隨機分派試驗
試驗納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 18 歲以上之病人 (在日本為 20 歲以上) 經組織學或細胞學定義為 ES-SCLC (根據美國癌症聯合委員會^s第 7 版定義為第 4 期^t、或 T3 至 T4 因多處肺部結節範圍擴散的、或是因腫瘤或結節體積太大，可耐受的放射治療計畫無法涵蓋這些範圍等) 如病人的腫瘤有腦轉移之情形，但無症狀或病情穩定，且在試驗開始收前已經穩定停止使用類固醇或抗癲癇藥物至少一個

^r 本報告考量由於 tremelimumab 為另一種治療 ES-SCLC 的單株抗體製劑，我國目前具有 SCLC 相關許可適應症之藥品不包括 tremelimumab，因此暫不摘錄 durvalumab 合併 tremelimumab 及 EP 組的結果。

^s 縮寫為 AJCC，American Joint Committee on Cancer。

^t T any, N any, M 1a/b。

臨床試驗	NCT03043872 (CASPIAN) [17]
	月以上 4. 病人需適合接受含鉑化學治療 (包括 carboplatin 或 cisplatin) 5. WHO PS 分數 0 分或 1 分
試驗排除條件	1. 病人曾接受過胸部放射線治療 2. 預計接受鞏固性胸部放射線治療 3. 曾有或現有自體免疫疾病 4. 須接受全身性治療的腫瘤伴生症候群 (paraneoplastic syndrome) 5. 原發性免疫缺陷疾病 (primary immunodeficiency diseases) 6. 其他未獲控制的併發疾病 (concurrent illness) 或感染
試驗治療方案	受試者以 1:1:1 比例隨機分派至 durvalumab 合併 tremelimumab 及 EP 組或 durvalumab 合併 EP 組或單獨使用 EP: 1. Durvalumab 合併 EP 組 ^u : (1) 每 3 週接受一次 durvalumab 1500mg, 共 4 個療程, 後續每 4 週接受一次 durvalumab 1500mg 做為維持治療 (2) 每次療程的第一至三天每天接受 etoposide 80 至 100 mg/m ² (3) 由試驗主持人選擇每試驗療程的起始日給予 carboplatin AUC ^v 5 至 6 mg/ml/min 或 cisplatin 75 至 80 mg/m ² 2. EP 組 ^w : (1) 每次療程的第一至第三天每天接受 etoposide 80 至 100 mg/m ² (2) 由試驗主持人選擇每試驗療程的起始日給予 carboplatin AUC 5 至 6 mg/ml/min 或 cisplatin 75 至 80 mg/m ² 由試驗主持人決定是否給予預防性顱部放射線治療
主要臨床指標	Durvalumab 合併 EP 組與 EP 組的病人 OS 之比較
次要臨床指標	1. PFS 2. 未確認性的客觀反應率(unconfirmed objective response, ORR) 3. 第 18 個月之 OS 4. 第 6 個月之 PFS 5. 第 12 個月之 PFS 6. 安全性

^u 第(2)、(3)點給藥皆為每 3 週一次, 最多 4 個療程。

^v Area under the curve 之縮寫;指血漿中藥物濃度隨著時間的定積分以作圖,得到的曲線下面積。

^w 第(1)、(2)點給藥皆為每 3 週一次, 最多 6 個療程。

(a) 相對療效結果

關於病人族群，自 2017 年 3 月 27 日至 2018 年 5 月 29 日共納入 805 位病人，其中 durvalumab 合併 EP 組共 268 位，EP 組共 269 位；納入的病人年齡為 18 歲以上，除在日本為 20 歲以上，未曾接受過治療、組織學或細胞學認定之 ES-SCLC、根據 AJCC 定義為第 IV 期或 T3 至 T4 因多處肺部結節範圍擴散、或是因腫瘤或結節體積太大，可耐受的放射治療計畫無法涵蓋這些範圍等之病人。最終 2 組皆各有 3 位病人未接受試驗用藥；基期時，亞裔病人較非亞裔病人少，而使用 cisplatin 的病人較使用 carboplatin 病人少（25%及 78%），但該試驗允許根據研究人員判斷，轉換 carboplatin 及 cisplatin。受試者基本特性彙整於表八。

表八 基期時受試者之基本特性

	CASPIAN 試驗	
	Durvalumab 合併 EP (n=268)	EP (n=269)
年齡		
中位數 (IQR) ^x	62 (58 至 68) 歲	63 (57 至 68) 歲
性別		
男性	190 人 (71%)	184 人 (68%)
女性	78 人 (29%)	85 人 (32%)
種族		
亞裔 (%)	36 人 (13%)	42 人 (16%)
癌症分期		
III (%)	28 人 (10%)	24 人 (9%)
IV (%)	240 人 (90%)	245 人 (91%)
WHO PS		
0 (%)	99 人 (37%)	90 人 (33%)
1 (%)	169 人 (63%)	179 人 (67%)
有無腦轉移		
有 (%)	28 人 (10%)	27 人 (10%)
無 (%)	240 人 (90%)	242 人 (90%)
有無肝轉移 (%)		
有 (%)	108 人 (40%)	104 人 (39%)
無 (%)	160 人 (60%)	165 人 (61%)

【期中分析結果】

^x 縮寫為 interquartile range，四分位距。

關於期中分析，在 OS 追蹤時間中位數為 14.2 個月時，durvalumab 合併 EP 組的 OS 中位數為 13 個月(95% CI=11.5 至 14.8)，EP 組則為 10.3 個月(95% CI=9.3 至 11.2)；durvalumab 合併 EP 統計上可顯著降低 27% 的死亡風險 (hazard ratio [HR]=0.73，95% CI=0.59 至 0.91)。Durvalumab 合併 EP 組的 PFS 中位數為 5.1 個月，EP 組則為 5.4 個月，兩組 HR 為 0.78 (95% CI=0.65 至 0.94)；在第 6 個月時，durvalumab 合併 EP 組與單 EP 組，PFS 比例分別為 45% 及 46%，第 12 個月時則分別為 18% 及 5%。

而在預先設定的次族群分析結果和整體病人族群結果呈現一致，durvalumab 合併 EP 具有較佳的整體存活效益趨勢，包含年齡 (<65 歲及 ≥65 歲)、性別、WHO PS 評分 (0 分及 1 分)、疾病分期 (AJCC III 及 IV 期)、含鉑化療藥品等 (carboplatin 及 cisplatin)、種族 (亞洲及非亞洲)、腦或中樞神經系統轉移 (是及否)，及區域 (亞洲、歐洲、北美及南美) 等；其中 carboplatin 及 cisplatin 之 OS HR 分別為 0.70 (95% CI 0.55 至 0.89) 及 0.88 (95% CI 0.55 至 1.41)，亞裔及非亞裔之 OS HR 則分別為 0.81 (95% CI 0.43 至 1.49) 及 0.73 (0.58 至 0.92)。

儘有小樣本數的日本次族分析結果，durvalumab 合併 EP 組及 EP 組分別為 18 名病人及 16 名病人。整體中位數年齡為 69 歲，大多數病人是男性 (82%)。在期中分析，OS 追蹤中位數為 12.5 個月 (範圍 10.1 至 18 個月) 時，OS 中位數呈現數值上偏向 durvalumab 合併 EP 組 (尚未到達及 15.2 個月)，HR 為 0.77 (95% CI 0.26 至 2.26)，但 2 組並無統計上顯著差異；而在 PFS 也可以觀察到，durvalumab 合併 EP 組和 EP 組並無差異 (4.5 個月及 4.7 個月)，兩組 HR 為 0.9 (95% CI 0.43 至 1.89)。Durvalumab 合併 EP 組和 EP 組，試驗主持人未經確認的 ORR 分別為 94% 及 81%、第 6 個月 PFS 比例則分別為 33.3% 及 25%，第 12 個月 OS 則分別為 72.2% 及 66.2%。

【最終分析結果】

關於最終分析結果，在 OS 追蹤時間中位數為 25.1 個月 (IQR=22.3 至 27.9 個月) 時，durvalumab 合併 EP 組的 OS 中位數為 12.9 個月 (95% CI=11.3 至 14.7)，EP 組的 OS 中位數則為 10.5 個月 (95% CI=9.3 至 11.2)，durvalumab 合併 EP 組相對於 EP 組的 HR 為 0.75 (95% CI 0.62 to 0.91；nominal p=0.0032)^y；而 durvalumab 合併 EP 組及 EP 組的 PFS 中位數同樣分別為 5.1 個月及 5.4 個月 (HR 為 0.80，95% CI 0.66 to 0.96)。值得注意的是，該試驗不論是期中或是最終分析，皆受限於試驗設計的因素，無法針對 PFS 進行正式的統計顯著檢定分析。對於所有預先設定的次族群分析族群，結果如同期中分析結果顯示，durvalumab 合併 EP 組具有較佳的整體存活趨勢。

試驗次要療效指標結果呈現於表九；另呈現事後檢定分析結果於表十。

^y 因在期中分析時已達預設的統計顯著標準，故於最終分析時，未再針對此比較組合進行檢定。

表九 CASPIAN試驗次要療效指標結果

次要療效指標	CASPIAN	
	Durvalumab 合併 EP (n=268)	EP (n=269)
PFS 中位數	5.1 個月 (95% CI=4.7 至 6.2 個月)	5.4 個月 (95% CI=4.8 至 6.2 個月)
	HR=0.80 (95% CI=0.66 至 0.96)	
經試驗主持人評估之 未確認性的 ORR	79%	71%
	odds ratio (OR) =1.61 (95% CI=1.09 至 2.40)	
第 18 個月的 OS (%)	32.0% (95% CI=26.5 至 37.7)	24.8% (95% CI=19.7 至 30.1)
第 6 個月的 PFS (%)	45.4% (95% CI=39.3 至 51.3)	45.8% (95% CI=39.5 至 51.9)
第 12 個月的 PFS (%)	17.9% (95% CI=13.5 至 22.8)	5.3% (95% CI=2.9 至 8.8)

表十 CASPIAN 試驗事後檢定分析結果

事後檢定分析項目	CASPIAN 試驗	
	Durvalumab 合併 EP (n=268)	EP (n=269)
經試驗主持人評估後確 認的 ORR ^z	68%	58%
	odds ratio=1.53 (95% CI=1.08 至 2.18)	
於第 12 個月對治療仍有 反應的比例 (%)	23.2% (95% CI=17.3 至 29.7)	7.3% (95% CI=3.8 至 12.4)
於第 24 個月對治療仍有 反應的比例 (%)	13.5% (95% CI=8.7 至 19.3)	3.9% (95% CI=1.4 至 8.4)
第 12 個月的 OS (%)	52.8% (95% CI=46.6 至 58.5)	39.3% (95% CI=33.4 至 45.1)
第 24 個月的 OS (%)	22.2% (95% CI=17.3 至 27.5)	14.4% (95% CI=10.3 至 19.2)
第 24 個月的 PFS (%)	11.0% (95% CI=7.5 至 15.2)	2.9% (95% CI=1.08 至 2.18)

【3 年追蹤分析結果】

關於 OS 追蹤時間中位數>3 年的分析結果，durvalumab 合併 EP 相較於 EP 組，OS 可持續得到改善：HR 為 0.71 (95% CI=0.60 至 0.86；p=0.0003)，OS 中

^z 確認 ORR 的評估需在最初反應後至少四週以上進行測量。

位數分別為 12.9 個月和 10.5 個月，第 36 個月 OS 分別為 17.6%和 5.8%。如同先前期中及最終分析結果所觀察到的，預先設定的次族群，OS 結果亦偏向於 durvalumab 合併 EP。

該試驗文獻作者結論指出，使用 durvalumab 合併 EP 治療的病人在 3 年時的存活率約為使用 EP 治療病人的 3 倍，其中大多數病人在數據截止時仍持續接受 durvalumab 治療，因此確立 durvalumab 加上 EP 可做為 ES-SCLC 的第一線治療。

【生活品質分析結果】

關於 CASPIAN 試驗中評估的 QoL 指標，可包括：第 12 個月的 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-LC13。其中 EORTC QLQ-LC13 的關鍵疾病相關症狀評估可包含咳嗽、呼吸困難和胸痛，EORTC QLQ-C30 則包含的疲勞和食慾不振，前述指標皆為預先設定的次要評估指標。

相較於基期時的變化

Durvalumab 合併 EP 組和 EP 組分別各有 244 位病人 (93%) 及 245 位 - 病人 (94%) 提供基期時的 QLQ-LC13 數據。兩項問卷使用 MMRM 分析^{aa}基期到 PD 或 12 個月每次返診數值變化的整體校正平均結果顯示，durvalumab 合併 EP 組相較於 EP 組，食慾喪失可達到統計上顯著的改善程度 (估計值差異：-4.5；99% CI：-9.04 至 -0.04；nominal p=0.009)；但咳嗽、呼吸困難、疲勞及胸痛評分，2 組相較於基期皆呈現相當的改善幅度；兩組之疾病相關症狀的校正平均變化彙整於表十一。

表十一 疾病相關症狀的調整平均變化

	相較於基期時之分數變化	
	Durvalumab 合併 EP (n=261)	EP (n=260)
食慾不振 (QLQ-C30)	-12.7	-8.2
2 組間的差異值	-4.5 (99% CI：-9.04 至 -0.04；nominal p=0.009)	
咳嗽 (QLQ-LC13)	-17.1	-17.1
2 組間的差異值	0 (99% CI：-5.25 至 5.29；nominal p=0.992)	
呼吸困難 (QLQ-LC13)	-8.6	-8.0
2 組間的差異值	-0.5 (99% CI：-4.38 至 3.29；nominal p=0.714)	
疲勞 (QLQ-C30)	-7.4	-5.6
2 組間的差異值	-1.9 (99% CI：-6.28 至 2.51；nominal p=0.268)	

^{aa} 此統計分析方式不對缺失資料進行插補，而是將受試者於試驗期間所有觀察到的資料皆列入分析，並考量同一受試者量測值間之變異。

胸痛 (QLQ-C30)	-8.1	-9.4
2 組間的差異值	1.3 (99% CI: -3.2 至 5.71; nominal p=0.465)	

症狀惡化時間 (Time to deterioration, TTD) ^{bb}

關於症狀惡化時間的分析族群包括 QLQ-C30 功能量表和整體健康狀況/QoL 基期時得分 ≥ 10 之病人,及 QLQ-C30 和 QLQ-LC13 症狀量表/項目基期時得分 ≤ 90 之病人。結果顯示, durvalumab 合併 EP 組與 EP 組相比,可延長所有症狀發生惡化的時間。兩組之各項風險比彙整於表十二。

表十二 Durvalumab 合併 EP 組與 EP 組相比之疾病相關症狀惡化結果彙整

	HR	95% CI
食慾不振 (QLQ-C30)	0.70	0.542 至 0.899
咳嗽 (QLQ-LC13)	0.78	0.6 至 1.026
呼吸困難 (QLQ-LC13)	0.79	0.625 至 1.006
疲勞 (QLQ-C30)	0.82	0.653 至 1.027
胸痛 (QLQ-C30)	0.76	0.575 至 0.996

(b) 相對安全性結果

關於期中分析發生之任何程度的不良事件,任何試驗治療相關之不良事件在 durvalumab 合併 EP 組和 EP 組的比例相近:98%及 97%;3 或 4 級不良事件在兩組的發生比例亦相同:皆為 62%;且 2 組皆同樣皆只有 9%的病人因不良事件終止治療。治療相關之常見不良事件包括嗜中性白血球低下症 (neutropenia) 和貧血 (anemia)。另外免疫相關的不良事件在 durvalumab 合併 EP 組和 EP 組的比例分別為 20%及 3%。最常見的免疫相關不良事件為甲狀腺低下 (durvalumab 合併 EP 組:9%、EP 組:1%) 或甲狀腺亢進 (durvalumab 合併 EP 組:5%、EP 組:0%),嚴重度大多為 1 或 2 級。因免疫相關不良事件導致之死亡兩組各有 1 名病人發生,分別是因為肝毒性及肺炎。

有關最終分析觀察到的不良事件發生,最常見之 3 級或更嚴重的不良事件與期中觀察到的結果相同:嗜中性白血球低下症和貧血,且在期中及最終分析治療相關不良事件的發生率相同,相關結果彙整於表十三。Durvalumab 合併 EP 組及 EP 組各分別有 6 位 (2%, 包含心臟驟停、脫水、肝毒性、間質性肺疾病、全部血球減少症及敗血症) 及 2 位 (1%, 包含全部血球減少症及血小板減少) 病人發生治療相關死亡事件。

^{bb}定義為從隨機分派到後續評估中確認首次發生具有臨床意義的惡化 (症狀較基期增加 10 分; 功能和整體健康狀況/QoL 較基期下降 10 分)。

表十三 經由研究人員評估之治療相關不良事件結果彙整

	Durvalumab 合併 EP (n=265)	EP (n=266)
	3 或 4 級 AE	3 或 4 級 AE
期中分析		
治療相關嚴重不良事件	25 人 (9%)	45 人 (17%)
治療相關終止治療事件	3 人 (1%)	4 人 (2%)
嗜中性白血球低下症	61 人 (23%)	86 人 (32%)
貧血	21 人 (8%)	38 人 (14%)
血小板減少症	14 人 (5%)	24 人 (9%)
白血球減少症	15 人 (6%)	14 人 (5%)
最終分析		
治療相關嚴重不良事件	25 人 (9%)	45 人 (17%)
治療相關終止治療	3 人 (1%)	4 人 (2%)
嗜中性白血球低下症	61 人 (23%)	86 人 (32%)
貧血	21 人 (8%)	38 人 (14%)
血小板減少症	14 人 (5%)	24 人 (9%)
白血球減少症	15 人 (6%)	14 人 (5%)

B. Durvalumab vs. atezolizumab 之系統性文獻回顧暨網絡統合分析

9 篇網絡統合分析，本報告後續經全文閱讀後發現，不論 OS、PFS 或是 3 級以上不良事件發生率，以 CASPIAN 試驗之期中分析、最終分析或是 3 年長期追蹤數據結果，皆呈現本案藥品和 atezolizumab 具相當的效益。其中 atezolizumab 之數據主要是來自於 IMpower133 第三期試驗。因此本報告後續將重點摘要其中一項長期追蹤 3 年的研究結果做為參考[28]，及 1 項亞洲次族群之比較性研究結果供參考[29]。另彙整 9 篇網絡統合分析數據如表十五。

(a) 整體病人族群分析結果

Li 等人於 2023 年發表的網絡統合分析，主要在確認 PD-1/PD-L1 合併化學治療用於 ES-SCLC 的最佳治療組合。該研究共納入 6 項 RCT，2,600 名病人進行分析，治療組合可包含以下 7 種組合：化學治療、atezolizumab 合併化療、durvalumab 合併化療、pembrolizumab 合併化療、nivolumab 合併化療、adebreliumab 合併化療，及 serplulimab 合併化療。本報告基於 atezolizumab 與本案藥品具相近治療地位，因此後續將主要重點摘述 atezolizumab 與本案藥品之相對療效及安全性證據做為參考。Atezolizumab 和 durvalumab 進行的間接比較數據分別來自於

IMpower 133 試驗^{cc}與 CASPIAN 試驗，2 項試驗設計相似。

關於 durvalumab 與 atezolizumab 之間的 OS 及 PFS，2 組皆未達統計上顯著差異，但 durvalumab 相較於 atezolizumab，統計上可顯著達到較佳的 ORR(OR 1.84，95% CI 1.08 至 3.14)；此外，2 組發生 3 級以上治療相關之不良事件發生率亦呈現相當。前述相關結果彙整如表十四。

表十四 Li 等人於 2023 年發表的網絡統合分析

	Durvalumab vs. Atezolizumab	Durvalumab vs. EP	Atezolizumab vs. EP
OS (HR)	0.95 (95% CI=0.71 至 1.28)	0.72 (95% CI= 0.6 至 0.86)	0.75 (95% CI= 0.6 至 0.95)
ORR (OR)	1.84 (95% CI= 1.08 至 3.14)	1.54 (95% CI= 1.08 至 2.19)	0.84 (95% CI=0.56 至 1.25)
治療相關 之 Grade≥3 AE (HR)	0.8 (95% CI=0.47 至 1.34)	0.83 (95% CI=0.59 至 1.16)	<u>EP vs. Atezolizumab</u> 0.96 (95% CI=0.64 至 1.44)
	Atezolizumab vs. Durvalumab	Durvalumab vs. EP	Atezolizumab vs. EP
PFS (HR)	0.97 (95% CI=0.73 至 1.3)	0.8 (95% CI= 0.66 至 0.96)	0.77 (95% CI= 0.62 至 0.96)

本報告另額外彙整 9 篇網絡統合分析結果如表十五。

(b) 亞洲次族群分析結果

Du 等人於 2023 年發表的網絡統合分析中，針對亞洲次族群病人的分析結果，數據來源同樣為 IMpower133 及 CASPIAN 試驗，值得注意的是 IMpower133 試驗僅納入日本病人族群。該研究結果同樣指出，durvalumab 及 atezolizumab 的 OS 並無統計上顯著差異，兩者 HR 0.84 (95% CI 0.31 至 2.23)。

^{cc} IMpower133 試驗納入條件如下：18 歲以上之病人、經組織學或細胞學定義為 ES-SCLC、未曾接受過 ES-SCLC 全身性治療、ECOG 指標為 0 或 1 分、具有可測量的病灶（根據 RECIST 之標準）、血液學及器官功能正常，和病人自前次接受化學治療或放射線治療後至少 6 個月未曾接受治療（其中包括先前曾接受過化學治療或放射線治療的侷限期 SCLC 病人）。

表十五 9 篇網絡統合分析研究結果彙整

第一作者 (年份)	Durvalumab vs. Atezolizumab			
	OS (HR)	PFS (HR)	ORR (OR)	Grade \geq 3 AE (HR)
資料來源為 CASPIAN 試驗之 OS 期中分析結果				
Chen (2021) [22]	0.93 (95% CI=0.67 至 1.30)	0.96 (95% CI=0.72 至 1.29)	0.79* (95% CI=0.64 至 0.98)	-
Chen (2020) [27]	0.96* (95% CI=0.69 至 1.34)	0.99* (95% CI=0.74 至 1.32)	RR 0.79* (95% CI=0.65 至 0.97)	1.02* (95% CI=0.82 至 1.27)
Wang (2020) [26]	1.01 (95% CI=0.89 至 1.36)	1.07 (95% CI=0.97 至 1.18)	-	0.97 (95% CI=0.78 至 1.2)
資料來源為 CASPIAN 試驗之 OS 最終分析結果				
Zhu (2023) [24]	1.01* (95% CI=0.75 至 1.37)	0.96* (95% CI=0.73 至 1.27)	-	-
Wang (2023) [23]	0.99 (95% CI=0.73 至 1.33)	1.04 (95% CI=0.79 至 1.37)	-	0.94 (95% CI=0.54 至 1.64)
Du (2023) [29]	整體族群 0.99 (95% CI=0.73 至 1.33) 亞洲族群：0.84 (95% CI=0.31 至 2.23)	0.96* (95% CI=0.72 至 1.29)	-	0.94 (95% CI=0.54 至 1.65)
資料來源為 CASPIAN 試驗之 OS 3 年追蹤結果				
Li (2023) [28]	0.95 (95% CI=0.71 至 1.28)	0.97* (95% CI=0.73 至 1.30)	1.84 (95% CI=1.08 至 3.14)	0.8 (95% CI=0.47 至 1.34)
Zhang (2023) [25]	0.99* (95% CI=0.72 至 1.35)	0.96* (95% CI=0.72 至 1.28)	0.54* (95% CI=0.15 至 1.93)	0.94 (95% CI=0.15 至 5.79)
Zhu (2023) [30]	1.07* (95% CI=0.8 至 1.43)	0.96* (95% CI=0.72 至 1.28)	-	1.16 (95% CI=0.91 至 1.47)
*表示 Atezolizumab vs. Durvalumab 縮寫 RR, response ratio				

(五) 建議者提供之資料

建議者提出之健保給付之適應症為「小細胞肺癌：適用於擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 的第一線治療，且以 cisplatin 為主的化療病患使用」。

關於本案藥品之臨床療效實證資料，建議者檢附之文獻包含 CASPIAN 臨床試驗之期中及最終分析，本報告皆已於前述內容摘述，故於此不再贅述。惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Imfinzi 的主成分為 durvalumab，建議者建議健保給付用於 ES-SCLC 第一線治療，建議給付規定為「小細胞肺癌：適用於擴散期小細胞肺癌 (ES-SCLC) 的第一線治療，且限合併 cisplatin 為主的化療病患使用」。

針對本案評估的目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況及健保給付規定，目前健保給付合併 atezolizumab, carboplatin, etoposide 作為 ES-SCLC 之第一線治療藥品。另參考國際最新臨床治療指引建議，並比對我國許可適應症及健保給付情形後，etoposide, 含鉑化療 (包含 cisplatin 及 carboplatin) 亦可於臨床上做為 ES-SCLC 之第一線治療藥品。其中本案藥品與 etoposide, 含鉑化療 具有直接比較試驗，並與 atezolizumab 合併化學治療具有間接比較研究。

綜合上述所有資訊，針對本案目標族群，etoposide, 含鉑化療 和 atezolizumab, carboplatin, etoposide 皆為可能的療效參考品。其中僅 atezolizumab 與本案藥品 ATC 前五碼相同，故本報告認為 atezolizumab 為本案主要之療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 評估報告皆建議給付 durvalumab 合併 EP 作為先前未曾接受過 ES-SCLC 成年病人的第一線治療。

給付條件方面，CADTH 之起始治療除了病人先前未曾接受過 ES-SCLC 治療亦包括病人需有良好的日常體能狀態，但若病人出現疾病惡化或無法耐受治療則應終止 durvalumab 治療；此外，durvalumab 需要降價至少 88%，才符合成本效益。PBAC 則基於與 durvalumab 與 atezolizumab 採用成本最小化的方式納入收

載用於未曾接受過治療之 ES-SCLC，相關給付條件和 CADTH 大致相同。

(三) 相對療效及安全性

CASPIAN 第三期隨分派對照試驗之期中分析結果指出，durvalumab 合併 EP 組統計上可顯著延長 OS(13 個月 vs. 10.3 個月;HR 為 0.73,95% CI=0.59 至 0.91); 而最終分析結果亦顯示，durvalumab 合併 EP 組亦可達到較佳的 OS 治療趨勢(12.9 個月 vs. 10.5 個月)。關於次要療效指標，durvalumab 合併 EP 組及 EP 組，PFS 分別為 5.1 個月及 5.4 個月，但受限於試驗設計的因素，並無法針對 PFS 進行正式統計顯著性檢定；而經試驗主持人評估後之未確認的 ORR，durvalumab 合併 EP 組及 EP 組分別為：79%vs. 71%，OR 為 1.61 (95% CI=1.09 至 2.40)，顯示使用 durvalumab 合併 EP 組可達到較佳的治療反應。

本報告納入的 9 項網絡統合分析結果皆指出，不論是整體病人族群或是亞洲族群的分析結果皆顯示，durvalumab 和 atezolizumab 具有相當的整體存活效益。其中亞洲次族群療效結果顯示，durvalumab 合併 EP 組相對於 atezolizumab 合併 EP 組的 OS HR 為 0.84 (95% CI=0.31 至 2.23)，顯示 durvalumab 相較於 atezolizumab 能夠降低病人死亡風險。

關於安全性部分，於期中分析發現任何試驗治療相關之不良事件在 durvalumab 合併 EP 組相對於 EP 組的比例相近、且 3 或 4 級不良事件在兩組的發生比例亦相同。與治療相關之最常見的不良事件為嗜中性白血球低下症和貧血；而最常見的免疫相關不良事件則為甲狀腺低下或甲狀腺亢進；最終分析結果亦呈現一致的不良事件結果。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，於此摘述加拿大 CADTH 評估報告提及之病友意見作為補充。

加拿大 CADTH 從病友及其家屬或照護者收集到的意見指出，由於肺癌的診斷和隨後的治療對病人及其家人的生活有重大影響，如照顧者需要請假陪同病人治療，並且可能影響工作效率和財務狀況，甚至導致精神壓力。治療期間和治療後的情緒和身體傷害可能會影響照顧者履行其家庭角色之能力，並影響他們參與喜歡的活動的能力。此外，許多病友都希望透過免疫療法獲得疾病改善，且可同時改善生活品質和可控制的副作用。病人重視可改善的關鍵指標包括：控制癌症並且在以副作用可控的範圍下延遲疾病進展、改善症狀、延緩病情惡化、以良好的生活品質延長生存期，以及提供更持久且病人可耐受的治療。病人同樣認為罹患 ES-SCLC 的生存率較差，並且缺乏可控的副作用治療方案。SCLC 的治療在過去 30 年沒有改變，代表存在重大未滿足的治療需求。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 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 2021 年 7 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 11 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2021 年 11 月公告。
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 2 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) [13]

加拿大 CADTH 於 2021 年 7 月公告評估報告，建議有條件給付 durvalumab 併用 etoposide 以及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一做為擴散期小細胞肺癌 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 的第一線治療，條件包含病人須為未曾接受過 ES-SCLC 之治療且身體功能狀態良好 (ECOG PS > 1)，藥物需經癌症及免疫治療專科的醫師進行處方及監測，若病人出現疾病惡化及無法耐受的藥物毒性應停止使用。CADTH 建議給付之理由主要為臨床試驗結果顯示 durvalumab 併用 etoposide 與含鉑化療相較於單用含鉑化療藥品，能夠統計上顯著改善病人的存活期且副作用在可控制範圍內，惟根據經濟評估結果，

durvalumab 的藥價需調降 88%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(3-state partitioned survival model)執行成本效用分析(cost-utility analysis)，比較 durvalumab 併用 etoposide 及 carboplatin 或 cisplatin 與單獨使用 etoposide 和含鉑化療，用於 ES-SCLC 病人的成本效益。模型設定的健康狀態包括疾病無惡化 (progression-free)、疾病惡化 (experienced progression) 與死亡三個階段，評估期間為終生 (10 年)，臨床療效則採用 CASPIAN 試驗中的疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 及整體存活期 (overall survival, OS) 數據進行外推，效益指標為生命年 (life year, LY) 及經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)。廠商推估 durvalumab 併用 etoposide 及含鉑化療的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為加幣 353,824 元/QALY gained。

CADTH 認為廠商的模型設定存在以下限制：

- (1) CASPIAN 試驗未納入 ECOG 大於 1 的病人，可能導致預期存活率與臨床實際情況不相符。
- (2) 由 CASPIAN 試驗兩年數據所推估的長期存活率具不確定性，可能有高估 durvalumab 效益之虞。
- (3) 廠商使用 time-to-death 的方法將病人進行分類來計算健康效用值 (utility)，但其時間點與一般會出現重大生活品質改變的時間點並不一致，且考量 ES-SCLC 屬於嚴重疾病，各個分類所使用的效用值權重會高於預期，導致遞增的 QALY 有高估的可能性。
- (4) 後續治療的化療使用量被低估，惟此部分對結果的影響有限。

CADTH 針對前述第 3、4 項限制進行調整並重新評估後，推估 ICER 為加幣 441,634 元/QALY gained，在願付價格 (willingness to pay, WTP) 設定為加幣 50,000 元/QALY gained 的情況下，廠商建議之 durvalumab 藥價需調降 88%才符合成本效益。此外，由於上述第 1、2 項限制仍具不確定性，CADTH 以一系列情境分析試圖探討某些不確定性造成的影響 (如評估期間、durvalumab 的劑量、效用值參數來源、死亡時間、PFS 及 OS 外推方式、etoposide 與含鉑類化療療程數等)，然而所有情境結果皆表明 durvalumab 在建議價格下不具成本效益 (ICER 值高於加幣 5 萬/QALY gained)。

2. PBAC (澳洲) [14]

澳洲 PBAC 於 2020 年 11 月的會議建議給付 durvalumab 併用 etoposide 與含鉑類化療 (EP) 用於未曾接受治療，且 ECOG 為 0 或 1 的 ES-SCLC 病人。其中，給付規定應與 2020 年 3 月公告 atezolizumab (Tecentriq) 的給付規定具一致性。

經濟評估方面，廠商執行最低成本分析（cost-minimization analysis）來比較 durvalumab 與 atezolizumab（皆併用 etoposide 與含鉑類化療）用於治療 ES-SCLC 病人的成本效益。廠商根據 CASPIAN 及 IMpower133 試驗的藥品用法用量，估算 durvalumab 與 atezolizumab 的等效劑量為：

- 每 3 週給予 durvalumab 1,500 mg 併用 EP，共 4 個療程；後續每 4 週給予 durvalumab 1,500 mg 進行維持治療。
- 每 3 週給予 atezolizumab 1,200 mg 併用 EP，共 4 至 6 個療程，後續每 3 週給予 atezolizumab 1,200 mg 進行維持治療。

由 CASPIAN 及 IMpower133 試驗間接比較的結果表明，durvalumab 在療效及安全性上不劣於 atezolizumab，因此 PBAC 認為選用此分析模型應屬合理，惟兩項 PD-L1 抑制劑的每人藥費應維持一致才符合成本效益，其中包括平均療程數與療程劑量藥費等設定。PBAC 將藥物療程數與劑量根據 CASPIAN 試驗之平均使用次數（10.2 次）、臨床方便性，以及 atezolizumab 於其他癌別試驗中的藥物動力學及暴露反映數據進行調整：

- 每 3 週給予 durvalumab 1,500 mg 併用 EP，共 4 個療程；後續每 4 週給予 durvalumab 1,500 mg 進行維持治療，共 6.2 個療程。
- 每 3 週給予 atezolizumab 1,200 mg 併用 EP，共 4 個療程；後續每 4 週給予 atezolizumab 1,680 mg 進行維持治療，共 6.2 個療程。

PBAC 建議在 durvalumab 符合最低成本的前提下同意給付，其認為 durvalumab 與 atezolizumab 須依據上述等效劑量進行換算，且 durvalumab 的每人藥費不應超過 atezolizumab，在此情況下 durvalumab 的成本效益是可接受的。

3. NICE（英國）[15]

由於藥品許可證持有藥商認為 durvalumab 治療組合在 NHS 很可能不具成本效益，決定撤回送審的相關證據並無意再次提交，因此 NICE 無法建議給付 Imfinzi 用於先前未接受治療之 ES-SCLC 成人病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[16]

因藥品許可證持有藥商未提出納入給付申請，故 SMC 無法建議給付 Imfinzi 併用 etoposide 及 carboplatin 或 cisplatin 之一做為 ES-SCLC 第一線治療。

5. 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：

本報告考量 durvalumab 可能的核價參考品及財務影響推估的預期取代對象為 atezolizumab，故將 atezolizumab 設定為搜尋策略之療效對照品。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： extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) 排除條件：未設限
Intervention	durvalumab
Comparator	atezolizumab
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 PubMed/Embase/Cochrane/CRD/INAHTA 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 7 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告依據搜尋策略共尋獲 5 篇文獻，其中 3 篇為 durvalumab 與 atezolizumab 比較之成本效益分析研究，2 篇為透過系統性文獻回顧（systematic review, SR）及網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）間接比較兩者療效及安全性，同時執行成本效益之研究，結果皆顯示 durvalumab 為不符合成本效益之治療選擇，各研究摘述如下：

A. Makarova et al., 2023[31]（俄羅斯觀點）

本篇研究為一研討會摘要，比較 durvalumab 與 atezolizumab 併用 carboplatin/etoposide 於 ES-SCLC 第一線治療之成本效果分析，療效指標為 OS 及 PFS。結果顯示 durvalumab 組的 OS 和 PFS 分別為 12.9 個月和 5.1 個月；atezolizumab 組 OS 和 PFS 分別為 12.3 個月和 5.2 個月。成本方面，兩組的不良事件處置費用相近，但 durvalumab 組的藥費成本約為 atezolizumab 組的 2 倍，在療效相近的情況下，durvalumab 組相較於 atezolizumab 組的成本效果比值（cost-effectiveness ratio, CER）每個月分別高出 €1,427.9/OS 和 €3,955.8/PFS。

敏感度分析結果顯示，無論 atezolizumab 組成本調高 68%、OS 降低 40%或 PFS 降低 44%，其 CER 皆低於 durvalumab 組，表示在俄羅斯醫療系統中使用 atezolizumab 組合治療 ES-SCLC 相較於使用 durvalumab 組合更符合成本效益。

B. Ionova et al., 2022[32]（美國觀點）

本篇研究使用馬可夫模型比較 durvalumab 與 atezolizumab 併用 etoposide/含鉑類藥品於 ES-SCLC 第一線治療之成本效益，模型健康狀態包括疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個階段，評估期間為終身，參數主要源自 CASPIAN 及 IMpower133 試驗，成本則包含不良事件處置費用。

分析結果顯示，durvalumab 組相較於 atezolizumab 組可提高 0.148 QALYs，但需額外支出 \$27,284 美元，其 ICER 值為 165,182 美元/QALY gained，高於 WTP 為 \$150,000 美元/QALY gained，其中 durvalumab 的藥費及其不良事件處置費用對結果最具敏感度，而 durvalumab 可能需降價以符合成本效益。

C. Liu et al., 2021[33]（美國觀點）

本篇研究使用馬可夫模型比較 durvalumab 與 atezolizumab 併用 etoposide/含鉑類藥品於 ES-SCLC 第一線治療之成本效益，模型健康狀態同樣包括疾病無惡化、疾病惡化與死亡三個階段，評估期間為 10 年，臨床療效和安全性參考 IMpower133 和 CASPIAN 試驗資料，各階段效用值參考已發表研究，成本則採用美國付費者觀點。另由於傳統化療（etoposide/含鉑類藥品）為美國癌症指引中的治療首選之一，該研究亦將其納入分析範疇。

分析結果顯示，atezolizumab 組相較於 durvalumab 組可提高 0.016 QALYs 並節省 \$5,737 美元，為較優勢(dominant)的治療選擇。與傳統化療相比，durvalumab 組雖然可提高 0.146 QALYs，但治療成本卻高出許多，ICER 為 464,593 美元/QALY gained，於 WTP 設定為 \$100,000 美元/QALY gained 的情境下不具成本效益。儘管 atezolizumab 和 durvalumab 相較於傳統化療都不符合成本效益，但 atezolizumab 組合比 durvalumab 組合更具經濟效益。此類藥品雖有顯著療效，但仍需進一步調降藥價以達到成本效益。

D. Zhu et al., 2023[34] (美國觀點)

本篇研究透過系統性文獻回顧及網絡統合分析，評估免疫治療併用化療做為 ES-SCLC 第一線治療之療效及安全性，並進一步執行成本效益分析。該研究搜尋 2000 年至 2021 年間以免疫治療併用化療做為 ES-SCLC 第一線治療之臨床試驗，最終納入 4 篇對照組為化療之臨床試驗(CASPIAN、IMpower133、CA184-156 及 KEYNOTE-604)，進行網絡統合分析之藥品包含 durvalumab、atezolizumab、pembrolizumab 和 ipilimumab。成本效益分析結果顯示，與單用化療相比，atezolizumab 組為最具成本效益之免疫治療(ICER 分別為 170,985 美元/LY gained 及 321,452 美元/QALY gained)；而在腦部遠端轉移的族群中，與單用化療相比，durvalumab 組最具成本效益 (ICER 分別為 324,183 美元/LY gained 及 621,350 美元/QALY gained)。然而，在 WTP 設定為 150,000 美元/QALY gained 的情境下，上述免疫治療皆不具成本效益。

E. Kang et al., 2022[35] (中國觀點)

此研究亦透過系統性文獻回顧及網絡統合分析，評估免疫檢查點抑制劑併用化療做為 ES-SCLC 第一線治療之療效，並進一步執行成本效益分析。此研究搜尋 2021 年以前以免疫檢查點抑制劑做為 ES-SCLC 第一線治療之臨床試驗研究，最終納入 5 篇對照組為化療之臨床試驗(IMpower133、CASPIAN、KEYNOTE-604、CA184-156 及 EA5161)，進行網絡統合分析之免疫檢查點抑制劑包含 atezolizumab、nivolumab、durvalumab、ipilimumab 和 pembrolizumab。成本效益分析結果顯示，atezolizumab 組相較於其他藥品組合最具成本效益，敏感度分析結果則顯示，藥費對分析結果最具敏感度。另在中國 WTP 設定為 31,313 美元/QALY 的情況下，atezolizumab 組合有超過 50%的機率符合成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供兩篇採中國觀點，比較 durvalumab 與傳統化療治療 ES-SCLC 之成本效益分析文獻，結果亦顯示 durvalumab 為不具成本效益之治療選項，研究摘述如下：

- Tong et al., 2021[36] (中國觀點，比較 durvalumab 與傳統化療)

該研究使用馬可夫模型評估 durvalumab 合併 etoposide 與含鉑類藥品，與單用化療相比，於 ES-SCLC 第一線治療之成本效益，模型健康狀態包括疾病穩定 (stable)、疾病惡化與死亡三個階段，療效指標參考 CASPIAN 試驗資料，成本與效用值則參考已發表研究，其中成本採用中國病人觀點計算。

分析結果顯示，與單用化療相比，durvalumab 組可提高 0.14 QALYs，但需

額外支出 \$32,220 美元，ICER 為 230,143 美元/QALY gained，在 WTP 設定為 28,527 美元/QALY gained 的情境下不具成本效益。於敏感性分析中，疾病惡化階段的效用值與治療成本，以及各項藥品費用對分析結果最具敏感度。

- Liu & Kang, 2022[37] (中國觀點，比較 durvalumab 與傳統化療)

該研究使用決策分析模型分析 durvalumab 合併化療與單用化療，於 ES-SCLC 第一線治療之成本效益，評估期間為 10 年，參數源於 CASPIAN 試驗及公開資料，另在情境分析中考量病人支持協議(patient assistance program, PAP)。分析結果顯示，與單用化療相比，durvalumab 組可提高 0.25 QALYs，但需額外支出 76,354 美元，ICER 為 302,051 美元/QALY gained；在考量病人支持協議之情境分析下，durvalumab 組相較於單用化療的 ICER 為 192,591 美元/QALY gained，在 WTP 設定為 30,000 美元/QALY gained 的情況下皆不具成本效益。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

小細胞肺癌(SCLC)屬於高侵襲性腫瘤，具備快速生長與早期轉移等特性，占所有肺癌比例約15%[38]。根據2021年癌症登記年報統計，該年度新診斷為SCLC共有1,008人，其中87.2%為男性，年齡中位數介於65至69歲區間[39]。

SCLC分為侷限期(limited stage, LS)與擴散期(extensive stage, ES)，當腫瘤被侷限於單側胸腔稱為侷限期小細胞肺癌(LS-SCLC)；但當腫瘤擴散超出單側胸腔的範圍時，稱為擴散期小細胞肺癌(ES-SCLC)，在台灣約有三分之二的病人被診斷為後者，存活中位數約為5.6個月[38, 40]。

(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[10]，同屬此項分類的藥品成分共有 12 項。而於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分僅有 atezolizumab 一種，並有取得我國健保給付[41]。

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[11]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「擴散期小細胞肺癌」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「擴散期小細胞肺癌」的藥品成分同樣僅有 atezolizumab 一種，且其臨床地位與本品相近（用於 ES-SCLC 第一線治療），並已被納入健保給付用於病人之治療[41]。

經查詢現行健保給付規定第 9 節 9.69「免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑」相關內容「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小細胞肺癌成人患者」[12]，atezolizumab 的現行健保給付範圍與本品建議給付範圍相近，皆用於 ES-SCLC 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，認為 atezolizumab 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「擴散期小細胞肺癌的一線治療」後，合併本品、etoposide 與 cisplatin 將會取代目前合併 atezolizumab、etoposide 與 carboplatin 的治療組合。本品使用人數為第一年 251 人至第五年 376 人，本品藥費約為第一年 2.28 億元至第五年 3.41 億元，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.30 億元至第五年 3.44 億元，財務影響約為第一年增加 6,082 萬元至第五年增加 9,334 萬元。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

建議者預計本品合併 etoposide 及 cisplatin 用於 ES-SCLC 病人的第一線治療，將部分取代 atezolizumab 合併 etoposide 及 carboplatin。

2. 目標族群人數推估

建議者根據 2017 年至 2021 年癌症登記檔中，SCLC 個案數（第一年 837 人至第五年 1,008 人）之複合年均成長率（約為 4.8%），以及假設七成個案屬於擴散期（其餘三成為侷限期），推算未來五年（2025 至 2029 年）新診斷為 ES-SCLC 的人數為第一年 850 人至第五年 1,023 人。

此外，建議者認為由侷限期復發為擴散期之個案亦屬於本案目標族群，根據查驗中心於 2020 年完成之 Tecentriq 醫療科技評估報告，LS-SCLC 病人於第一年及第二年復發為 ES-SCLC 的比例分別為 70% 及 20%，據此推估未來五年由侷限期復發為擴散期的人數為第一年 324 人至第五年 391 人。

建議者根據2016年至2020年癌症登記檔中，SCLC 整併期別為第四期，且治療方式分類為緩和治療^{dd}、未有首次治療申報紀錄^{cc}及未治療比例，歷年數值介於10%至15%，故以中間值12.5%做為未接受第一線治療比例，並予以排除。

符合免疫治療條件方面，建議者同樣參考 Tecentriq 評估報告中，病人身體狀況良好（ECOG \leq 1）可接受治療的比例為55%，無腦轉移或脊髓轉移的比例為67%，接受 cisplatin 或 carboplatin 化療治療的比例為88%，據此推估符合免疫檢查點給付限制之 ES-SCLC 人數為第一年335人至第五年404人。

3. 本品使用人數推估

建議者認為目前已有給付相似機轉及適應症的產品（Tecentriq），考量市場競爭下，預估本品市占率將由第一年75%增加至第五年93%，推估本品使用人數為第一年251人至第五年376人。

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

建議者根據仿單及台北癌症中心發表的肺癌治療指引[42]，設定本品、atezolizumab 與化療藥品的使用方法及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
Atezolizumab	1200 mg: 83,258 元	第一日注射 1200 mg	83,258 元
Etoposide	100 mg: 215 元	第一至三日注射 100 mg/m ² 100*1.7=170 mg	215 元*2 瓶*3 日=1,290 元
Cisplatin	10 mg: 70 元 50 mg: 350 元	第一日注射 75-80 mg/m ² 75*1.7=127.5 mg	350 元*2 瓶 +70 元*3 瓶=910 元
Carboplatin	450 mg: 2,662 元	第一日注射 AUC 5-6	2,662 元 ^{註2}

註1：成人體表面積以 1.7 m² 作計算。

註2：建議者未說明如何計算 carboplatin 的每次療程費用。

^{dd} 「緩和照護」定義：僅接受緩解或減輕個案症狀所提供之照護（無毒殺或抑制腫瘤功能），例如繞道手術或疼痛控制等治療。

^{cc} 「未有首次治療申報紀錄」定義：個案於首次療程中未接受任何的治療方式，包括拒絕治療。

(2) 本品治療組合年度藥費

建議者按照 CASPIAN 試驗中合併本品、etoposide 及含鉑類化療病人的無惡化存活期中位數 (mPFS) 為 5.1 個月計算，每人平均使用本品 6.1 個療程^{ff}，本品之每人藥費約為 90.7 萬元；併用之化療藥品 etoposide 及 cisplatin 則設定為 4 個療程，併用化療之每人藥費約為 91.6 萬元。建議者推估本品與 etoposide 及 cisplatin 併用之年度藥費約為第一年 2.30 億元至第五年 3.44 億元，其中本品年度藥費約為第一年 2.28 億元至第五年 3.41 億元。

(3) 被取代品藥費推估

建議者根據 IMpower133 試驗中合併 atezolizumab、etoposide 及 carboplatin 病人的 mPFS 為 5.2 個月計算，每人平均使用 atezolizumab 持續 8 個療程^{gg}，atezolizumab 之每人藥費約為 66.6 萬元；併用之化療藥品 etoposide 及 carboplatin 則參考 Tecentriq 評估報告設定為 6 個療程，併用化療之每人藥費約為 69 萬元，推估被取代治療組合之年度藥費節省約為第一年 1.69 億元至第五年 2.51 億元。

5. 財務影響推估

綜合以上，本品合併 etoposide 及 cisplatin 之年度藥費扣除被取代之 atezolizumab 合併化療組合年度藥費後，財務影響約為第一年增加 6,082 萬元至第五年增加 9,334 萬元。

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至 95% 執行敏感度分析，其他參數則維持原先設定，據此推估本品使用人數為第一年 318 人至第五年 383 人，本品與 etoposide 及 cisplatin 併用之年度藥費約為第一年 2.92 億元至第五年 3.51 億元，其中本品藥費約為第一年 2.89 億元至第五年 3.48 億元，財務影響約為第一年增加 7,915 萬元至第五年增加 9,532 萬元。

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

本報告參考美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) ES-SCLC 治療指引[4]及國內藥品給付現況，認為建議者

^{ff} 本品用法為每 3 週一次併用化療共 4 個週期；之後本品每 4 週單獨使用一次做為維持治療，故 5.1 個月=20.4 週=Q3W*4 次+Q4W*2.1 次，共 6.1 次。

^{gg} Atezolizumab 為每 3 週一個療程，故將 5.2 個月推算為 22.3 週，共使用 8 次。

設定本品併用化療會取代 atezolizumab 併用化療為合理。

2. 目標族群人數推估

建議者未於建議健保給付之適應症內容中提及「無腦部或無脊髓轉移」之限制條件，但在推估目標族群時有採用該比例進行估算。本報告根據免疫檢查點抑制劑給付規定 9.69 針對 SCLC 之規定（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 SCLC 成人患者）[12]，認為建議者申請本品之建議給付條件與 atezolizumab 相似，惟需於給付規定中提及「無腦部或無脊髓轉移」之敘述較為合理。

建議者參考本中心 Tecentriq 評估報告中，ES-SCLC 病人身體狀況良好（ECOG \leq 1）可接受治療的比例為 55%，無腦轉移或脊髓轉移的比例為 67%，本報告認為合宜。然本報告經查詢一項國內 2011 年至 2015 年健保資料庫串聯癌登資料的分析研究[38]，計算新診斷病人 ECOG \leq 1 的比例約為 66.2%；而歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）Tecentriq 評估報告中[43]，臨床實務上無腦轉移病人的比例為 85%，因此本報告另針對上述兩項參數分別執行敏感度分析。

接受治療比例部分，建議者排除治療方式為緩和治療、未有首次治療申報紀錄及未治療之第四期 SCLC 病人比例（平均值為 12.0%；中位數為 12.5%），設定接受第一線治療的病人比例為 88%。經查 NCCN 對 ES-SCLC 的定義為美國癌症聯合委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）8th 版本規範之第四期（stage IV）SCLC，以及部分無法涵蓋在放射線治療視野內之第三期（stage III）SCLC[4]，故本報告認為建議者推估接受第一線治療比例的方式尚屬合理。然而，建議者後續又將接受 cisplatin 或 carboplatin 化療治療的比例（88%）納入計算，本報告對此存有疑慮。考量能夠接受化療或免疫治療者皆可能使用本品治療，故查詢 2021 年癌症登記檔中[39]，SCLC 整併期別為第四期，且有接受治療（排除緩和治療、未有首次治療申報紀錄及其他治療）的比例為 87.2%，其中治療方式為化療或免疫療法^{hh}的比例為 81.7%，據此推算有接受第一線治療者中，使用化療或免疫療法^{hh}的比例為 93.7%（81.7% / 87.2%），與建議者提出的比例（88%）有些許差異，故改以 81.7% 估算整體可接受化療或免疫治療族群人數，再考量其中 ECOG \leq 1 可接受治療比例（55%），以及無腦轉移或脊髓轉移比例（67%）後，重新推估符合免疫檢查點給付限制之目標族群人數為第一年 354 人至第五年 426 人。

^{hh} 治療方式分類為「化療或免疫療法」的項目包括：手術合併化療、手術合併化療與放療、化療、同步化療與放療、非同步化療與放療、免疫治療合併化療，以及免疫治療合併化療與放療。

3. 本品使用人數推估

建議者預期本品取代 Tecentriq 市占率將由第一年 75%增加至第五年 93%，然本品相較於 atezolizumab，無論在療效、安全性、給藥途徑或治療指引偏好方面皆未呈現重大差異，故本報告認為建議者設定之市占率有高估之可能性；惟考量藥品市占率取決於藥商銷售行為，故本報告於基礎分析中採用建議者之設定，另將兩藥品之市占率皆調整為 50%做為敏感度分析。本報告推估本品使用人數為第一年 265 人至第五年 397 人。

4. 年度藥費推估

(1) 各藥品使用方法及單次療程費用

本報告認為建議者設定之藥品用法大致合宜，惟建議者設定 carboplatin 的每次療程劑量價格為單瓶 450 mg 規格之藥費 (2,662 元)，未詳細說明計算過程。本報告根據 NCCN[4]及台北癌症中心針對 ES-SCLC 的治療指引[42]，carboplatin 與 atezolizumab 及 etoposide 併用之療程劑量為 AUC 5，依照 Calvert 公式 (Carboplatin dose (mg) = Target AUC x (GFR + 25)) [44]及免疫化療給付規定 (限用於 eGFR > 60 mL/min/1.73m² 病人) [12]進行換算，carboplatin 之最低注射劑量為 5*(60+25)=425 mg，故本報告認為建議者採用之療程藥價尚屬合理。

本報告根據各品項的更新給付規格與健保支付價，重新計算各治療藥品的使用方法及單次療程費用如後表。

藥品	規格含量/單價	每次療程總量	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
Atezolizumab	1200 mg: 83,258 元	第一日注射 1200 mg	83,258 元
Etoposide	100 mg: 215 元	第一至三日注射 100 mg/m ² 100*1.7=170 mg	215 元*2 瓶*3 日=1,290 元
Cisplatin	40 mg: 70 元 50 mg: 350 元 100 mg: 350 元	第一日注射 75-80 mg/m ² 75*1.7=127.5 mg	350 元*1 瓶 +350 元*1 瓶 =700 元
Carboplatin	150 mg: 1,201 元 450 mg: 2,662 元	第一日注射 AUC 5 5*(60+25)=425 mg	2,662 元

註：成人體表面積以 1.7 m² 作計算；eGFR 以 60 mL/min/1.73m² 作計算。

(2) 本品治療組合年度藥費

建議者依據 CASPIAN 試驗之 mPFS 推算本品每人平均使用 6.1 個療程，

併用之化療藥品則使用 4 個療程，本報告認為本品治療組合之療程數設定合理，惟健保不再給付 cisplatin 10 mg 規格，同時新增 100 mg 規格，故每次療程須使用 cisplatin 50 mg 及 100 mg 各一瓶，其療程藥費調整為 700 元。據此本報告推算合計本品與 etoposide 及 cisplatin 併用之年度藥費約為第一年 2.43 億元至第五年 3.63 億元，其中本品藥費約為第一年 2.41 億元至第五年 3.60 億元

(3) 被取代品治療組年度藥費

建議者以 mPFS 推估本品（1 個月換算為 4 週）及 atezolizumab（1 個月換算為 30 日=4.3 週）之療程數方式略有不同，且計算每人藥費所取用之療程小數位數不一致（分別為 6.1 次及 8 次），有高估 atezolizumab 取代藥費的疑慮。因此本報告採用與本品相同之推估方法，重新計算 atezolizumab 之療程數約為 6.9 次（5.2 個月*4=20.8 週；每 3 週一個療程）。由於兩項藥品的療程數設定具不確定性，本報告另以 CASPIAN 試驗之 durvalumab 使用療程數中位數 7 次[19]，以及 IMpower133 試驗之 atezolizumab 使用療程中位數 7 次[45]執行敏感度分析。

此外，建議者將 carboplatin 的療程數設定為 6 次，然而同樣根據 NCCN[4] 及台北癌症中心治療指引[42]，carboplatin 與 atezolizumab 及 etoposide 併用之建議療程數為 4 次，另建議者計算合併 carboplatin 與 etoposide 的年度藥費時亦有人數誤植的情形。

本報告據上述內容調整後，推估 atezolizumab 之每人藥費約 57.4 萬，atezolizumab 併用 carboplatin 與 etoposide 之每人藥費 59.0 萬，合計可被取代的年度藥費約為第一年 1.57 億元至第五年 2.34 億元。

5. 財務影響推估

綜合以上，合併本品、etoposide 及 cisplatin 之年度藥費扣除被取代 atezolizumab 合併化療組合之年度藥費節後，財務影響約為第一年增加 8,613 萬元至第五年增加 1.29 億元。

6. 敏感度分析

(1) 病人身體狀況良好可接受治療比例（基礎分析設定為 55%）

本報告參考國內癌登資料分析研究，將 ECOG \leq 1 的比例調整為 66.2%，據此估算本品使用人數為第一年 319 人至第五年 478 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.92 億元至第五年 4.37 億元，其中本品藥費約為第一年 2.90 億元至第五年 4.33 億元，財務影響約為第一年增加 1.04 億元至第五年

增加 1.55 億元。

(2) 無腦轉移比例（基礎分析設定為 67%）

本報告參考 EMA 報告設定臨床實務上無腦轉移病人的比例(約為 85%)推估目標族群人數，據此推算本品使用人數為第一年 336 人至第五年 503 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 3.08 億元至第五年 4.61 億元，其中本品藥費約為第一年 3.05 億元至第五年 4.57 億元，財務影響約為第一年增加 1.09 億元至第五年增加 1.64 億元。

(3) 本品市占率（基礎分析設定為 75%至 93%）

本報告假設未來五年本品與 Tecentriq 治療組合的市占率各半（第一年至第五年市占率皆調整為 50%），據此推估本品使用人數約為第一年 177 人至第五年 213 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 1.62 億元至第五年 1.95 億元，其中本品藥費約為第一年 1.60 億元至第五年 1.93 億元，財務影響約為第一年增加 5,742 萬元至第五年增加 6,915 萬元。

(4) 本品及 atezolizumab 療程數（基礎分析中分別設定為 6.1 及 6.9 次）

本報告根據 CASPIAN 及 IMpower133 試驗之使用療程數中位數，將本品及 atezolizumab 的療程數都設定為 7 次，據此重新計算本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.78 億元至第五年 4.16 億元，其中本品藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 4.13 億元，合計被取代治療組合之年度藥費約為第一年 1.59 億元至第五年 2.38 億元，財務影響約為第一年增加 1.19 億元至第五年增加 1.79 億元。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議
 - (1) 加拿大 CADTH 建議有條件給付 durvalumab 合併 etoposide、carboplatin 或 cisplatin 用於 ES-SCLC 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 ICER 約為加幣 44.2 萬/QALY gained，廠商建議之 durvalumab 藥價需調降 88%才符合成本效益（WTP=加幣 5 萬/QALY gained）。
 - (2) 澳洲 PBAC 建議給付 durvalumab 合併 etoposide 與含鉑類化療用於未曾接受治療的 ES-SCLC 病人。經濟評估以最低成本分析執行，PBAC 認為因 durvalumab 與 atezolizumab 療效與安全性相近，故兩者療程劑量藥費應維持一致才符合成本效益。
3. 電子資料庫之成本效益相關文獻

無論是本報告查獲的 5 篇 durvalumab 與 atezolizumab 比較之研究，或是建議者提供的 2 篇 durvalumab 與傳統化療比較研究，其成本效益分析結果皆顯示 durvalumab 治療組合為不符合成本效益之選項。

4. 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 2.30 億元至第五年 3.44 億元，對健保之財務影響第一年增加約 6,082 萬元至第五年增加約 9,334 萬元。
 - (2) 本報告認為建議者在分析設定上存在部分疑慮；經調整目標族群人數、各藥品使用方法與單次療程費用後，重新推估本品使用人數為第一年 265 人至第五年 397 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.43 億元至第五年 3.63 億元，其中本品藥費約為第一年 2.41 億元至第五年 3.60 億元，財務影響約為第一年增加 8,613 萬元至第五年增加 1.29 億元。
 - (3) 於敏感度分析中，經本報告調整 ECOG \leq 1 的比例後，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.92 億元至第五年 4.37 億元，財務影響約為第一年增加 1.04 億元至第五年增加 1.55 億元；經調整無腦轉移病人比例後，本品治療組合之年度藥費約為第一年 3.08 億元至第五年 4.61 億元，財務影響約為第一年增加 1.09 億元至第五年增加 1.64 億元；另經調整本品預期取代市占率後，

本品治療組合之年度藥費約為第一年 1.62 億元至第五年 1.95 億元，財務影響約為第一年增加 5,742 萬元至第五年增加 6,915 萬元；最後經調整本品及 atezolizumab 療程數後，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.78 億元至第五年 4.16 億元，財務影響約為第一年增加 1.19 億元至第五年增加 1.79 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 5 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本品支付價進行財務影響更新。本報告按照建議者設定，調整本品及 atezolizumab 使用療程數皆為 7 次，並根據建議之健保支付價更新相關數據後，推估未來五年本品使用人數為第一年 265 人至第五年 397 人，本品治療組合之年度藥費約為第一年 2.56 億元至第五年 3.83 億元，其中本品藥費約為第一年 2.54 億元至第五年 3.80 億元，財務影響約為第一年增加 0.97 億元至第五年增加 1.46 億元。

參考資料

1. Wang WZ, Shulman A, Amann JM, Carbone DP, Tsihchlis PN. Small cell lung cancer: Subtypes and therapeutic implications. *Seminars in Cancer Biology* 2022; 86: 543-554.
2. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 3.
3. Lauren A Byers CMG. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung.
<https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung>. Published 2023. Accessed February 6, 2024.
4. Small Cell Lung Cancer. *National Comprehensive Cancer Network* 2024.
5. Cancer Staging Systems.
<https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>. Published 2024. Accessed February 6, 2024.
6. Oncology. European Society for Medical Oncology. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2021.
7. ESMO. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34932-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34932-4/fulltext). Published 2017. Accessed February 7, 2024.
8. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1): 92.
9. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)* 2020; 12(3):738.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2024. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 7, 2024.
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 15, 2024.
12. 衛生福利部中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容(分章節).
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2023. Accessed February 15, 2024.
13. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Durvalumab (Imfinizi). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/durvalumab>. Published 2021. Accessed February 16, 2024.

14. Public Summary Document - Durvalumab (Imfinzi®) - November 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Age Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/durvalumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-120-mg>. Published 2020. Accessed February 17, 2024.
15. Durvalumab in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer (terminated appraisal) [TA662]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta662>. Published 2020. Accessed February 17, 2024.
16. Medicines advice - durvalumab 50mg/mL concentrate for solution for infusion (Imfinzi®) [SMC2434]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-n-onsub-smc2434/>. Published 2021. Accessed February 17, 2024.
17. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 51-65.
18. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* 2022; 7(2): 100408.
19. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1929-1939.
20. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020; 149: 46-52.
21. Hotta K, Nishio M, Saito H, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: CASPIAN Japan subgroup analysis. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(6): 1073-1082.
22. Chen J, Wang J, Xu H. Comparison of atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, and nivolumab as first-line treatment in patients with extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(15): e25180.
23. Wang S, Li Y, Liu Z, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint

- inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Lung Cancer* 2023; 178: 47-56.
24. Zhu Y, Liu K, Yang Q, Zeng M, Peng L. First-line Immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Front Public Health* 2023; 11: 1028202.
 25. Zhang T, Li W, Diwu D, Chen L, Chen X, Wang H. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1197044.
 26. Wang BC, Xiao BY, Li PC, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Oncol* 2020; 2020: 2368164.
 27. Chen HL, Tu YK, Chang HM, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Immune Checkpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy as a First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12(12).
 28. Li H, Han H, Li C, et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231189430.
 29. Du J, Wang X, Fan L, Shan X, Li M, Liu L. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon* 2023; 9(4): e14794.
 30. Zhu Y, Liu K, Zhu H, Cao H, Zhou Y. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231206147.
 31. Makarova E, Krysanov I, Ermakova V, Kurkin DV. EE360 Clinical and Economic Evaluation of Atezolizumab Versus Durvalumab Administration in Adult Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Value in Health* 2023; 26(12): S120.
 32. Ionova Y, Vuong W, Sandoval O, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Durvalumab as First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in the USA. *Clinical Drug Investigation* 2022; 42(6): 491-500.
 33. Liu Q, Luo X, Yi L, Zeng X, Tan C. First-Line Chemo-Immunotherapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A United States-Based

- Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11.
34. Zhu Y, Liu K, Yang Q, Zeng M, Peng L. First-line Immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Frontiers in Public Health* 2023; 11.
 35. Kang S, Wang X, Zhang Y, Zhang B, Shang F, Guo W. First-Line Treatments for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer With Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in Oncology* 2022; 11.
 36. Tong Y-h, Ding H-y, Xin W-x, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus etoposide: platinum in the first-line therapy of extensive stage small-cell lung cancer from the Chinese payers' perspective. *Tumori Journal* 2022; 108(1): 33-39.
 37. Liu G, Kang S. Cost-effectiveness of adding durvalumab to first-line chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer in China. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2022; 22(1): 85-91.
 38. Chiang C-L, Hsieh W-T, Tang C-H, Sheu M-L, Chen Y-M. Treatment patterns and survival in patients with small cell lung cancer in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2021; 84(8): 772-777.
 39. 110 年 癌 症 登 記 報 告 . 衛 生 福 利 部 國 民 健 康 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published December 2023. Accessed Feb 15th, 2024.
 40. Kuo Y-H, Lin Z-Z, Yang Y-Y, et al. Survival of Patients with Small Cell Lung Carcinoma in Taiwan. *Oncology* 2012; 82(1): 19-24.
 41. 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.
 42. 肺 癌 整 療 指 引 . 台 北 癌 症 中 心 . <https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2023/06/03%E8%82%BA%E7%99%8C-%E6%8C%87%E5%BC%95-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2022. Accessed Feb 20th, 2024.
 43. Assessment report_Tecentriq. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-00414-3-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published Jul 2019. Accessed Feb 27th, 2024.
 44. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1748-1756.
 45. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England*

Journal of Medicine 2018; 379(23): 2220-2229.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋紀錄

PubMed (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
搜尋	關鍵字	篇數
1	durvalumab AND “small cell lung cancer”	745
2	#1 AND random*	143
3	#1 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, Randomized Controlled Trial	68
Embase (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
1	'durvalumab' OR 'durvalumab'/exp	11,725
2	('durvalumab' OR 'durvalumab'/exp) AND ('small cell lung cancer' OR 'small cell lung cancer'/exp)	5,099
3	#2 AND random*	1,048
4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	312
Cochrane (搜尋日期：2024 年 2 月 19 日止)		
1	durvalumab AND (small cell lung cancer)	483

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2024/2/7	#1	(extensive stage small cell lung cancer[MeSH Terms]) OR ("extensive stage SCLC") OR (ES-SCLC)	1,098
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi) OR (atezolizumab) OR (Tecentriq)	4,606
		#3	cost	1,106,450
			#1 AND #2 AND #3	13
Embase	2024/2/7	#1	'extensive stage small cell lung cancer' OR 'extensive stage sclc' OR 'es-sclc'	2,023
		#2	imfinzi OR durvalumab OR tecentriq OR atezolizumab	22,901
		#3	cost	1,127,297
			#1 AND #2 AND #3	31
Cochrane Library	2024/2/7	#1	("extensive stage small cell lung cancer") OR ("extensive stage SCLC") OR ("ES-SCLC")	578
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi) OR (atezolizumab) OR (Tecentriq)	2,513
		#3	cost	94,531
			#1 AND #2 AND #3	6
CRD	2024/2/7	#1	(extensive stage small cell lung cancer) OR (extensive stage SCLC) OR (ES-SCLC)	8
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi) OR (atezolizumab) OR (Tecentriq)	10
		#3	cost	22,534
			#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	2024/2/7	#1	(extensive stage small cell lung cancer) OR (extensive stage SCLC) OR (ES-SCLC)	8
		#2	(durvalumab) OR (Imfinzi) OR (atezolizumab) OR (Tecentriq)	42
		#3	cost	3,827
			#1 AND #2 AND #3	0