

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：OPDIVO

學名：Nivolumab

事由：

1. 本案為台灣小野藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)建議擴增含 nivolumab 成分藥品 OPDIVO[®](以下簡稱本品)之健保給付範圍至「併用含 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC), 且 PD-L1 表現量 \geq 1%病人的第一線治療」。
2. 本案建議給付用法與範圍前經民國 113 年 2 月全民健康保險藥物給付規定及支付標準共同擬訂會議討論, 決議為不建議擴增; 會議認為晚期 ESCC 的第一線治療上有化療或化療併用電療之治療選項, 可為臨床上緩解之用。
3. 建議者 114 年再次提出給付建議, 因查驗中心過去已針對本案完成相關醫療科技評估報告, 因此, 本報告以補充報告方式呈現, 主要更新前次報告完成後更新之主要醫療科技評估組織建議、實證資料與財務影響評估, 以供後續健保審議會參考。

完成時間：民國 114 年 12 月 11 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 114 年 2 月 25 日止, 查無資料。
PBAC (澳洲)	於民國 112 年 3 月公告, 建議給付 合併 <u>nivolumab, fluoropyrimidine</u> , 鉑類藥物, 作為 PD-L1 表現量 \geq 1%的晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療。
NICE (英國)	於民國 112 年 2 月 8 日公告, 建議給付 合併 <u>nivolumab, fluoropyrimidine</u> 與鉑類為基礎的化學治療, 適用於 PD-L1 表現量 \geq 1%的未經治療、不可切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌成人病人。 僅在病人不適合使用合併 <u>pembrolizumab</u> , 化療, 且英國廠商須根據商業協議提供 nivolumab 的情況下建議使用。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；
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。

二、相對療效與安全性

(一) 療效參考品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依據我國許可適應症及健保給付條件，目前給付藥品僅有化學治療，因此本報告認為合併 fluorouracil, cisplatin 為主要療效參考品。

(二) 電子資料庫文獻

本報告經過快速電子資料庫文獻搜尋更新後，獲得一項第III期隨機對照試驗 CheckMate-648 之更新數據與兩項間接比較研究(Nian et al. 2024、Chen et al. 2024)，符合本案探討之 PICOS^a。以下簡要彙整三項研究相關結果以供參考。

1. 相對療效

- (1) CheckMate-648 試驗納入 970 名無法切除的晚期、復發或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人；經隨機分派後，PD-L1 CPS (Combined Positive Score)≥1% 之合併 nivolumab, 化療組^b 與化療組分別有 158 人與 157 人。全體受試者年齡中位數為 64 歲，其中約 80% 為男性。最新資料截止時間為 111 年 5 月 7 日止，分析結果顯示整體存活與無惡化存活數據與主要分析結果一致，皆顯示合併 nivolumab, 化療 統計上顯著優於化療組。如後表一。

表一、CheckMate-648 試驗整體存活與無惡化存活數據

資料截止日	110 年 3 月 1 日		111 年 5 月 7 日	
分組	N+C	C	N+C	C
PD-L1≥1%人數	158	157	158	157
整體存活				
中位數 (月)	15.4	9.1	15.0	9.1
風險比 (HR)	0.54 (99.5% CI: 0.37 to 0.80)		0.59 (95% CI: 0.46 to 0.76)	
12 個月總存活比例估計值	58%	37%	58%	37%
24 個月總存活比例估計值			31%	12%
無惡化存活				
中位數 (月)	6.9	4.4	6.8	4.4
風險比 (HR)	0.65 (98.5% CI: 0.46 to 0.92)		0.67 (95% CI: 0.51 to 0.89)	
12 個月無惡化存活比例估計值	25%	10%		
24 個月無惡化存活比例估計值			12%	3%

^a CheckMate-648 試驗未限制受試者 PD-L1 表現量；為本案藥品治療組合適應症限制 PD-L1 須≥1%，故本報告僅針對 PD-L1≥1% 之次群體結果進行陳述；此外，試驗設計受試者接受隨機分派至三組別；由於本案建議之用法為合併 nivolumab, 化療組，因此本報告省略合併 nivolumab, ipilimumab 組之結果不表。

^b 化療組合為 cisplatin, fluorouracil。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NA, not available.

N+C：合併 nivolumab，化療(fluorouracil 與 cisplatin)

C：chemotherapy 化療(fluorouracil, cisplatin)

- (2) 兩項網絡統合分析 (Nian et al. 2024、Chen et al. 2024) 針對 PD-L1 \geq 1%之 ESCC 病人第一線治療效果與安全性進行網絡統合分析。兩項研究結果皆顯示合併 nivolumab，化療組在無惡化存活、整體存活皆優於化療。

2. 相對安全性

- (1) CheckMate-648 試驗結果顯示合併 nivolumab，化療組發生與治療相關的所有不良事件、嚴重不良事件、因不良事件停止藥物治療等皆較化療組要高。較常發生的不良事件包含噁心、食慾下降、粘膜炎和貧血，如後表匯整。

	合併 <u>nivolumab</u> ，化療組 (n=310)	化療組 (n=304)
所有等級治療相關不良事件	96%	90%
所有等級治療相關的嚴重不良事件	24%	16%
第 3 至 4 級的嚴重不良事件	19%	13%
治療中因不良事件停止藥物治療	35%	21%
因治療相關不良事件而死亡	2%	2%

- (2) 兩項網絡統合分析 (Nian et al. 2024、Chen et al. 2024) 針對 PD-L1 \geq 1%之 ESCC 病人第一線治療之安全性分析結果顯示，合併 nivolumab，化療發生嚴重 3 級以上不良事件的風險劣於化療。

3. 實證考量

CheckMate-648 試驗中，化療組受試者後續接受免疫治療比較僅 16%，而有 54%病人接受化學治療。由於健保已給付 nivolumab 用於第二線治療，故試驗化療組之存活情形可能較健保給付現況有所低估。

兩項網絡統合分析均納入不同免疫治療之試驗，雖然有提供「PD-L1 表現量 1%以上」但對於不同試驗使用不同 PD-L1 表現量檢測評估方式之處理有所不同。由於不同檢測方式所獲取的病人不完全相同，因此解讀網絡統合分析結果時需留意此點。

三、醫療倫理

無系統性蒐集相關資料可供參考。為彌補不足之處，本報告擷取主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

英國 NICE 報告中提及病友表示病人需要努力維持體能和處理疾病造成的狀態。ESCC 本身與治療造成的副作用會影響病人生活品質、社交經驗、與家人和照護者的關係。此外，晚期 ESCC 相對來說存活率較差。病人專家表示需要新治療，特別是針對不適合接受 pembrolizumab 治療的病人。

四、成本效益

建議者提交一份國內藥物經濟學研究，目標族群為未曾接受全身性治療之無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC，且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 之成人病人，介入策略為 nivolumab 合併化療（fluorouracil 及 cisplatin），比較策略為化療（fluorouracil 及 cisplatin），模型使用分段存活模型，參考 CheckMate-648 臨床試驗推估 OS 及 PFS。基礎分析結果顯示，與化療相比，nivolumab 合併化療之遞增成本效用比值約為 206 萬/QALY gained。

本報告認為建議者提出成本效用分析研究設計大致合宜，但有部分限制使分析結果具有不確定性，首先，模型假設病人不會接受後線治療，並以 Checkmate-648 臨床試驗結果進行 PFS、OS 外推，但根據現行健保給付規定，目標族群第一線使用化療（比較策略）後可接續使用 nivolumab，在 CheckMate-648 臨床試驗之後線治療使用免疫檢查點抑制劑比例較低的情況下，可能低估比較策略的預期生命年及藥費成本，使成本效益估計受到影響。其次，雖然該研究指出以情境分析採用不同外推模型推估 OS 及 PFS，且對結果最具影響力，但未將該分析結果呈現於報告中，導致無法判斷其對成本效益結果的影響程度。雖然模型設定之後線治療用藥與我國情境不盡相符，但整體而言建議者提供的藥物經濟學研究資訊尚稱充分。

五、財務衝擊

- (一) 建議者本次提交之財務影響評估主要參考相關文獻及專家意見等資料，以 120 mg 規格量計算本品年度藥費，並考量部份病人將本品由第二線提前至第一線使用而節省之第二線治療藥費。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，本報告採用最新年度癌登資料更新目標族群人數，並考量案件審議時程，將推估年份由 113 年至 117 年調整為 114 年至 118 年。本報告之財務影響高於建議者之估計，主要是本報告估計第三期的晚期病人比例較高，造成目標族群人數高於建議者之估計；並將原情境之本品二線市占率由 100%調整為 70%，使本品因提前至第一線使用進而節省之第二線治療藥費減少，如後表匯整。

項目	建議者推估 (113 年至 117 年)	本報告推估 (114 年至 118 年)
本品使用人數	437 人至 527 人	476 人至 554 人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品年度藥費	4.85 億元至 5.85 億元	5.28 億元至 6.15 億元
第一線治療新增藥費	新增 4.87 億元 至新增 5.87 億元	新增 5.30 億元 至新增 6.17 億元
第二線治療節省藥費	節省 1.83 億元 至節省 2.01 億元	節省 1.35 億元 至節省 1.45 億元
財務影響	新增 3.04 億元 至新增 3.86 億元	新增 3.95 億元 至新增 4.72 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據健保署藥品專家諮詢會議初核結果及建議者更新之健保支付價更新財務影響，推估本品第一線治療人數約第一年 476 人至第五年 554 人，財務影響約為第一年新增 3.58 億元至第五年新增 4.28 億元（第一線治療年度藥費約新增 4.80 億元至 5.59 億元，第二線治療年度藥費因部份病人將本品提前至第一線使用而節省約 1.22 億元至 1.31 億元）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

OPDIVO[®] (成分為 nivolumab, 以下簡稱本品) 目前於我國具有黑色素瘤、非小細胞肺癌、惡性肋膜間皮瘤、腎細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、胃癌、胃食道癌或食道腺癌、肝細胞癌、轉移性大腸直腸癌、食道鱗狀細胞癌之適應症; 目前已獲健保給付單一治療用於晚期黑色素瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸部鱗狀細胞癌、晚期腎細胞癌、食道鱗狀細胞癌; 以及併用 ipilimumab 用於治療惡性肋膜間皮瘤、併用 fluoropyrimidine 用於治療胃癌。詳細給付規定參見附錄一。

今台灣小野藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)提出擴增含 nivolumab 成分藥品 OPDIVO[®] (以下簡稱本品) 之給付範圍至「併用含 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC), 且 PD-L1 表現量 \geq 1%病人的第一線治療」。目前健保已給付 nivolumab 單一成分治療於經含鉑及含 fluoropyrimidine 治療後惡化之食道鱗狀細胞癌。

本案藥品及建議給付範圍曾於 2024 年 2 月全民健康保險藥物給付規定及支付標準共同擬訂會議中討論, 並決議不擴增此給付範圍, 理由是晚期 ESCC 的第一線治療上有化療或化療併用電療之治療選項, 可為臨床上緩解之用, 又併用 nivolumab 之臨床效益, 科學證據尚不足。本次建議者再次提出建議; 考量查驗中心過去已完成相關評估報告[1], 本報告以補充資料方式呈現, 更新現行治療指引建議、主要醫療科技評估組織建議、最新實證情形, 以及財務影響, 供後續審議會議參考。

二、療效評估報告

(一) 治療現況更新

1. 2024 NCCN 治療指引[2]

根據 2024 年 NCCN 治療指引第 5 版食道癌治療中, 在無法切除之局部晚期、復發性或轉移性 ESCC 的第一線治療選項中, 屬於 Category 1 等級的治療方案包括: 合併 fluoropyrimidine、鉑類化療藥物(如 oxaliplatin 或 cisplatin)及 nivolumab。有關其他治療選擇, 如表二。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二：NCCN 食道癌及胃食道接合處癌，無法切除之局部晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌

第一線治療 (首選 Oxaliplatin, 因其相較於 cisplatin 具有較低的毒性)
<p>首選治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), oxaliplatin 和 nivolumab (category 1) • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), oxaliplatin 和 pembrolizumab (若 PD-L1 CPS \geq 10 為 category 2A; 若 PD-L1 CPS $<$ 10 為 category 2B) • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine) 和 oxaliplatin • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), cisplatin 和 nivolumab (category 1) • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), cisplatin 和 pembrolizumab (若 PD-L1 CPS \geq 10 為 category 1; 若 PD-L1 CPS $<$ 10 為 category 2B) • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine) and cisplatin • Nivolumab 和 ipilimumab • MSI-H/dMMR tumors (不受 PD-L1 狀態影響) <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab • Dostarlimab-gxly • Nivolumab 和 ipilimumab • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), oxaliplatin 和 nivolumab • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine), oxaliplatin 和 pembrolizumab <p>其他建議療法</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracil 和 irinotecan • Paclitaxel 單用，或合併 carboplatin 或 cisplatin • Docetaxel 單用，或合併 cisplatin • Fluoropyrimidine (fluorouracil 或 capecitabine) • Docetaxel, “cisplatin 或 oxaliplatin”, fluorouracil
第二線或後續治療(依據先前治療療程與病人體能狀態而定)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

首選療程

- Nivolumab (category 1)
- Pembrolizumab 用於 PD-L1 表現量 CPS ≥ 10 的腫瘤 (category 1)
- Docetaxel (category 1)
- Paclitaxel (category 1)
- Irinotecan (category 1)
- Tislelizumab-jsgr (category 1)
- Fluorouracil 合併 irinotecan

其他建議療程

- Irinotecan 和 cisplatin
- Docetaxel 和 irinotecan (category 2B)

適用於特定情況

- Entrectinib, larotrectinib, 或 repotrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors
- Pembrolizumab for MSI-H/dMMR tumors
- Nivolumab 和 ipilimumab for MSI-H/dMMR tumors
- Pembrolizumab for TMB high (≥ 10 mutations/megabase) tumors
- Dostarlimab-gxly for MSI-H/dMMR tumors
- Dabrafenib 和 trametinib for *BRAF* V600E mutated tumors
- Selpercatinib for *RET* gene fusion-positive tumors

PD-L1, programmed death-ligand 1

2. 目前健保給付現況

目前健保僅給付合併 fluorouracil, cisplatin 的化學治療，作為晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌（ESCC）之第一線治療，並未訂定給付規定。NCCN 指引建議首選中，合併 nivolumab, ipilimumab、合併 fluoropyrimidine, “cisplatin or oxaliplatin”, pembrolizumab 兩項治療方案於我國具有藥品許可證以及適應症，但尚未獲健保給付。

自 2024 年 4 月 1 日起，核准限以 nivolumab 120 mg 規格量品項，用於曾接受合併鉑類，fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性 ESCC 病人。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 2 月 24 日止，查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 2 月 8 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 6 月 12 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 1 月收訖。

1. PBAC (澳洲) [3]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2023 年 3 月發布與本案相關的報告，建議澳洲廠商提出風險分攤協議後，建議給付 nivolumab 合併 fluoropyrimidine 和鉑類藥物，作為 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 病人的第一線治療。雖然報告中未說明建議給付規定，本報告查詢澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme) 現行的給付規定，要求病人開始使用 nivolumab 的臨床條件為 WHO 體能狀態不得高於 1，且未曾接受 PD-1/PD-L1 抑制劑治療；停藥條件則為疾病惡化或治療已達 24 個月 (以先發生者為準)。

在 PBAC 的報告中，未對 nivolumab 給付的臨床療效進行詳細的實證說明。報告主要集中於經濟層面的考量，基於澳洲藥品管理局核准的適應症以及病人預估數據，主要針對風險分攤機制支出上限的調整，因此 ESCC 病人可以使用 nivolumab 作為第一線治療，但其臨床療效的具體證據並未在此報告中進行詳細討論。

2. NICE (英國)[4]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2023 年 2 月 8 日發布與本案相關之評估報告[TA865]。建議給付 nivolumab 合併 fluoropyrimidine 與鉑類為基礎的化學治療，作為 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的未經治療、不可切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 成人病人的治療選項；給付條件限制僅在病人不適合使用合併 pembrolizumab 化療，且英國廠商須根據商業協議提供 nivolumab 的情況下建議使用。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(1) 委員會建議依據

臨床試驗顯示，對於 PD-L1 表現量達 1% 以上的 ESCC 病人，nivolumab 合併 fluoropyrimidine 與鉑類化療可延長整體存活期 (overall survival, OS)，並延後疾病惡化，且符合 NICE 對末期延命治療的標準。然而，合併 nivolumab, 化療 與合併 pembrolizumab, 化療 進行過間接比較，該比較結果存在不確定性，難以判斷哪種組合更具療效。此外，nivolumab 相較於 pembrolizumab 的成本效益存在不確定性，且不太可能具成本效益。因此，僅當合併 pembrolizumab, 化療 不適用時，合併 nivolumab, 化療 才被建議作為治療選項。

- (2) 考量 nivolumab 相較於化療的臨床效益與成本效益，委員會認為其經濟性在可接受範圍內。在此情境下，合併 nivolumab, 化療 可作為 ESCC 病人的建議治療方案。此外，為確保病人能及時獲得適合的治療，應同步檢測 PD-L1 表現量 (適用於 nivolumab) 及 CPS (適用於 pembrolizumab)¹，以減少治療延遲的風險臨床地位與比較品

在比較 nivolumab 的臨床地位時，化療與合併 pembrolizumab, 化療 均為適當的比較對象，但需考量病人是否適合使用 pembrolizumab。

英國廠商主張合併 pembrolizumab, 化療 獲得核准的時間尚短，尚未成為臨床標準治療。而臨床專家指出，各醫療機構對於 pembrolizumab 的使用率低於預期，部分原因包括 COVID-19 疫情導致的檢測能力限制，以及不同診斷機構對 CPS 檢測方式的差異。此外，癌症藥物基金負責人表示，pembrolizumab 的使用率正在緩慢上升，這在需要特定檢測的治療中屬於常見情況。儘管對於 pembrolizumab 的使用普遍程度存在不同意見，臨床專家與癌症藥物基金負責人皆認為

¹ 在 NHS (英國國民健康服務) 實務中，nivolumab 與 pembrolizumab 適用的 PD-L1 檢測標準不同，前者依據 tumor cell expression (腫瘤細胞表現量 $\geq 1\%$)，後者則依據 CPS (combined positive score, 腫瘤與免疫細胞綜合表現量 ≥ 10)，但部分病人可能同時符合兩種治療條件。然而，CPS 檢測的可及性較低，部分醫院無法執行，需外送檢測時可能導致治療延遲 2 週以上，影響病人獲得合適免疫治療的時機。因此，臨床專家建議應同步進行 nivolumab 與 pembrolizumab 的 PD-L1 適用性檢測，而非先後測試，以減少治療延遲的風險。NICE 委員會強調，儘管 pembrolizumab 在 NHS 的實施可能面臨挑戰，nivolumab 的臨床與成本效益評估仍應以 pembrolizumab 作為對照組，以確保病人能夠獲得最佳療效與成本效益的治療選擇。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

pembrolizumab 應納入本次評估的比較品。

因此委員會對比較品的選擇有以下 2 種情境：

情境	條件			適合比較品
	PD-L1 表現量	CPS	病人可適用藥物	
1	≥ 1%	< 10	僅 nivolumab 時	化療
2	≥ 1%	≥ 10	合併 Nivolumab, 化療或 合併 pembrolizumab, 化療 皆可時	合併 pembrolizumab, 化療

(3) 臨床療效

根據 CheckMate-648 研究結果，合併 nivolumab, 化療 相較於化療，能顯著改善無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (OS)，特別是在 PD-L1 表現量 ≥ 1% 的 ESCC 病人中。因此委員會認為，在僅有 nivolumab 適用的情況下，PD-L1 表現量 ≥ 1% 的 ESCC 病人的研究數據才適合做臨床決策。

(4) 病友意見

根據英國 NICE 報告，病人表示，他們需要努力維持體力應對疾病帶來的各種挑戰。ESCC 不僅會影響病人的生活品質，還會影響到他們的社交活動以及與家人和照護者的關係。更重要的是，晚期 ESCC 的存活率相對較低。病人專家表示，迫切需要新的治療選項，尤其是針對那些無法接受 pembrolizumab 治療的病人。

3. SMC (蘇格蘭)[5]

蘇格蘭藥物委員會 (The Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 6 月 12 日發布評估報告 [SMC2519]。建議給付 nivolumab 合併 fluoropyrimidine 與鉑類化療藥物，用於未可切除的晚期、復發性或轉移性 ESCC 且腫瘤細胞 PD-L1 表現量 ≥ 1% 成人病人的第一線治療。此建議必須在英國廠商同意以藥品給付協議 (NHSScotland Patient Access Scheme) 價格或更低價格供應下有效。

(1) 療效證據

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

根據開放式的第三期臨床試驗 CheckMate-648，該研究比較合併 nivolumab,化療，與化療，用於第一線治療無法切除晚期或轉移性 ESCC 病人之療效。在進行最終分析時（數據截止日期：2021 年 3 月 1 日），PD-L1 \geq 1%的 ESCC 病人整體存活中位數為 23.7 個月（範圍 12.9 至 40.7 個月）（整體存活追蹤時間至少為 12.9 個月時）。主要分析顯示，對於 PD-L1 \geq 1%的 ESCC 病人，合併 nivolumab,化療顯著較化療延長了 PFS 和 OS。

(2) 與生活品質相關的證據

根據 2022 年 3 月 1 日的數據截止點，治療組間在 EQ-5D-3L 效用指數和視覺類比分數（VAS）上似乎無顯著差異。在所有組別中，FACT-E 分數²在第 49 週時有所提高。然而，這些基線到後期的改善被認為在臨床上並不具備實質意義。此外，由於試驗為開放式設計，主觀之生活品質指標可能會造受偏差影響；且試驗設定生活品質指標僅為探索性指標。

(3) 安全性證據摘要

在 CheckMate-648 研究中，將合併 nivolumab,化療後，雖然增加了毒性並提高了不良事件發生率，但這些不良事件被認為是可控的。與化療組相比，合併 nivolumab,化療的嚴重不良事件發生率較高，包括治療相關的嚴重不良事件和導致停用治療的不良事件。此外，兩組都經常出現胃腸道不良事件（如噁心、嘔吐、腹瀉等）以及血液學不良事件（如貧血和白血球減少）。然而，大多數不良事件都是可管理的。

(三) 電子資料庫文獻搜尋

依 2022 年查驗中心完成之醫療科技評估報告[1]之搜尋策略，檢索 2022 年 12 月 22 日至 2025 年 2 月 20 日止發表之文獻。搜尋策略與結果整理於附錄三。

Population	晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌病人的第一線治療
Intervention	nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療
Comparator	未限制，但以含 fluoropyrimidine 及含鉑的化療組合為主

² FACT-E 分數是一個專門用來評估食道癌 (Esophageal Cancer) 病人健康狀況的量表，屬於 FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) 系列的一部分。這套量表主要用來評估癌症病人在治療過程中的生活品質，涵蓋了身體、情緒、社會和功能等方面。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Outcome	未限制
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

所有文章經過逐一閱讀標題及摘要篩選，排除 2022 年 12 月 21 日以前發表的文章，並排除與 PICO 不符的資料後，共納入 3 篇符合條件的文獻，包含 1 篇 CheckMate-648 隨機對照試驗的長期追蹤分析與 2 篇網絡統合分析。

1. 隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) [6]

CheckMate-648 是一項由 Bristol Myers Squibb 與 Ono Pharmaceutical 提供資助的第三期、開放式、三臂隨機分配 (1:1:1) 臨床試驗，目的在評估 nivolumab 合併療法〔與化療 (cisplatin 和 fluorouracil)，或 ipilimumab 併用〕與化療 (合併 cisplatin, fluorouracil) 相比，對於無法切除的晚期、復發或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 病人作為第一線治療的療效和安全性。由於本品建議給付用法是與化療併用，本報告以下不再贅述與合併 nivolumab, ipilimumab 併用之試驗結果。

CheckMate-648 研究共納入 970 名病人，年齡中位數為 64 歲，其中約 80% 為男性，約 70% 為亞裔、半數病人 PD-L1 表現量 ≥ 1 〔使用 CPS (Combined Positive Score) 作為 PD-L1 表現量的主要指標〕、約 60% 病人在進入試驗時是新診斷轉移性疾病。試驗主要結果顯示，在 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的亞群中，合併 nivolumab, 化療 組相較於化療組在主要療效指標 (包括 OS 與 PFS) 上顯著改善，且顯示出更高的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 及更長的反應持續時間 (duration of response, DOR)。以下彙整本次搜尋到 CheckMate-648 試驗的最新長期追蹤結果。

(1) 臨床效果

於腫瘤細胞 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的病人，nivolumab 合併化療相較於化療，在至少 29 個月的追蹤期後 (兩組組追蹤時間中位數分別為 39.4、39.6 個月)，合併 nivolumab, 化療 組的 OS 中位數為 15.0 個月 (95% 信賴區間 [CI]: 11.9 至 18.6)，而化療組為 9.1 個月 (95% CI: 7.7 至 10.0)。合併 nivolumab, 化療 組的死亡風險降低了 41% (風險比 [HR]=0.59; 95% CI: 0.46 至 0.76)。在 12 個月時，合併 nivolumab, 化療 組的存活率為 58%，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

化療組為 37%。在 24 個月時，合併 nivolumab,化療組 的存活率為 31% (95% CI: 24 至 39)，化療組為 12% (95% CI: 7 至 18)。

合併 nivolumab,化療組 的中位數 PFS 為 6.8 個月(95% CI: 5.7 至 8.3)，而化療組的中位數 PFS 為 4.4 個月 (95% CI: 2.9 至 5.8)。合併 nivolumab,化療組 的疾病惡化降低了 33% (HR=0.67; 95% CI: 0.51 至 0.92)。在 24 個月時，合併 nivolumab,化療組 的無惡化存活率為 12% (95% CI: 7 至 19)，化療組為 3% (95% CI: <1 至 11)。

合併 nivolumab,化療組 在客觀反應率 (ORR) 達 53%，高於化療組的 20%。完全反應率也較高，分別為 17%與 4%。在反應持續時間 (DOR) 方面，合併 nivolumab,化療組 的中位數為 8.4 個月，而化療組為 5.7 個月。且 22%的病人在合併 nivolumab,化療組 中反應持續至少 24 個月，對比化療組的 13%。額外分析顯示，於第 18 週達到反應的病人，其合併 nivolumab,化療組 的中位數總生存期 (OS) 為 27.7 個月，顯著高於未達反應的 11.4 個月 (HR=0.26, 95%CI: 0.17 至 0.40)。表三彙整了主要研究結果及延長追蹤的數據資料。

表三、PD-L1 表現量≥1% ESCC 病人的主要結果與延長追蹤結果[5-7]

資料截止日	2021 年 3 月 1 日		2021 年 10 月 4 日		2022 年 5 月 7 日	
	N+C	C	N+C	C	N+C	C
人數	158	157	158	157	158	157
整體存活期(OS)						
中位數 (月)	15.4	9.1	15.0	9.1	15.0	9.1
風險比 (HR)	0.54 (99.5% CI: 0.37 to 0.80)		0.59 (95% CI: 0.46 to 0.76)		0.59 (95% CI: 0.46 to 0.76)	
12 個月總存活比例估計值	58%	37%	58%	37%	58%	37%
18 個月總存活比例估計值			45%	21%	45%	21%
24 個月總存活比例估計值					31%	12%
無惡化存活期(PFS)						
中位數 (月)	6.9	4.4	6.9	4.4	6.8	4.4
風險比 (HR)	0.65 (98.5% CI: 0.46 to 0.92)		0.66 (95% CI: 0.50 to 0.87)		0.67 (95% CI: 0.51 to 0.89)	
12 個月無惡化存活比例估計值	25%	10%	25%	10%		

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

24 個月無惡化存活比例估計值					12%	3%
客觀反應率						
達客觀反應人數 (%)	84 (53%)	31 (20%)	84 (53%)	31(20%)	83 (53%)	31(20%)
反應持續時間中位數 (月)	8.4	5.7	8.4	5.7	8.4	5.7
達完全反應人數 (%)	26 (16%)	8 (5.1%)	26 (16%)	8 (5.1%)	27 (17%)	7 (4%)

N+C：合併 nivolumab,化療組(fluorouracil 與 cisplatin)

C：chemotherapy 化療組(fluorouracil 與 cisplatin)

(2) 安全性

此長期追蹤報告中顯示，在所有有接受治療的病人群中，合併 nivolumab,化療組有 96%的人出現任何等級的治療相關不良事件，而化療組則為 90%。其中，與治療相關的嚴重不良事件（serious treatment-related adverse events）發生率在合併 nivolumab,化療組中為 24%，其中 19%的病人嚴重度為 3 至 4 級；而化療組的發生率為 16%，其中 13%為 3 至 4 級。治療中因不良事件而停止藥物的病人比例，在合併 nivolumab,化療組為 35%，高於化療組的 21%。因與治療相關不良事件而死亡比例，兩組均有 2%的病人死亡。整理資料如表四。

表四：所有接受治療之 ESCC 病人的治療相關不良事件

	合併 <u>nivolumab,化療組</u>	化療組
人數	310	304
所有不良事件		
任何等級	96%	90%
第 3 至 4 級	49%	36%
嚴重不良事件		
任何等級	24%	16%
第 3 至 4 級	19%	13%
因不良事件停用藥物		
任何等級	35%	21%
第 3 至 4 級	10%	6%
因不良事件導致死亡	2%	2%

合併 nivolumab,化療組最常見與治療有關的不良事件包括噁

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

心、食慾下降、口腔粘膜炎和貧血等；合併 nivolumab,化療組 中噁心的發生率為 59%，而化療組則為 52%。其中具有潛在免疫原因引起的治療相關不良事件，大多數為 1 級或 2 級，在合併 nivolumab,化療組 中 3 級或 4 級事件的發生率低於 3%。此外，若以年齡分層分析，在 65 歲以下的病人中，有 45% 的人在合併 nivolumab,化療組 中有 3 至 4 級不良事件，而在 65 歲及以上的病人中，該比例為 52%。

總體而言，雖然合併 nivolumab,化療組 的不良事件發生率略高於化療組，但該治療的安全性仍被認為是可接受的。

(3) 後續治療

在腫瘤細胞 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的 ESCC 病人中，接受合併 nivolumab,化療組 與化療組的病人後續接受全身性治療 (subsequent systemic therapy) 的比例分別為 89/158 (56%) 及 89/157 (57%)。

在合併 nivolumab,化療組 中，後續接受 Anti-PD-L1 治療的比例為 11%，而接受其他全身性抗癌治療 (systemic anticancer treatments) 的比例為 54%，其中 31% 使用 Paclitaxel，17% 使用 Fluorouracil。

在化療組中，16% 的病人後續接受 Anti-PD-L1 治療，54% 接受其他全身性抗癌治療，其中 25% 使用 Paclitaxel，22% 使用 Fluorouracil。相關的後續治療分析詳見表五。

表五：PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ ESCC 病人的後續治療

	合併 <u>nivolumab,化療組</u>	化療組
人數	158	157
後續全身性治療	56%	57%
Anti-PD-1/PD-L1	11%	16%
Nivolumab	9%	11%
Pembrolizumab	1%	2%
其他全身抗癌藥物	54%	54%
Paclitaxel	31%	25%
Fluorouracil	17%	22%
Docetaxel	15%	13%
Cisplatin	14%	14%
Nedaplatin	8%	6%

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Gimeracil:oteracil potassium;tegafur	6%	3%
Oxaliplatin	6%	3%
Carboplatin	6%	4%
Irinotecan	2%	3%

2. 網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) [8, 9]

2024 年有 2 篇研究文獻透過 NMA 研究設計探討最佳治療方案。Nian 等人進行了一項 NMA，廣泛比較各種一線治療策略，旨在確定治療晚期、無法切除的 ESCC 的最優方案，並考量 PD-L1 表現量及種族差異等因素。研究結果顯示，多數免疫治療聯合化療方案展現出良好的臨床效益。另一方面，Chen 等人的 NMA 研究則更聚焦於評估不同一線免疫治療組合，特別關注 PD-L1 表現陽性的影響，以確定不同 PD-L1 表現量時的最佳免疫治療方案。研究結果顯示，對於未考慮 PD-L1 表現量的 ESCC 病人，合併 sintilimab, 化療 是最佳選擇；而對於 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的 ESCC 病人，合併 nivolumab, 化療 與合併 camrelizumab, 化療在 OS 與 PFS 方面提供最佳療效。由於本報告的建議給付用法為合併 nivolumab, 化療，因此以下重點說明該用法的結果：

(1) Nian 等人的 NMA 分析[8]

本研究透過系統性回顧與 NMA 分析，比較多種一線療法在治療晚期、無法切除的 ESCC 中的臨床療效，並尋找最佳治療方案。研究搜尋至 2023 年 4 月為止，納入 9 項第 II/III 期隨機對照試驗共 4,499 位病人，結果顯示，在 PD-L1 腫瘤比率分數 (tumor proportion score, TPS) $\geq 1\%$ 的 ESCC 病人結果顯示，合併 nivolumab, 化療 相較於化療，顯示更佳的 OS。在 TPS $\geq 1\%$ 的 ESCC 病人中，合併 nivolumab, 化療 的治療相較於化療，有顯著的臨床效果。合併 nivolumab, 化療 的 OS 風險比為 0.54 (95% CI: 0.37 至 0.79)，死亡風險減少 46%。此外，PFS 風險比為 0.65 (95% CI: 0.46 至 0.92)，疾病進展風險降低 35%。

安全性結果顯示，化療相較於合併 nivolumab, 化療，嚴重 3 級以上不良事件的發生風險較低 (OR=0.61, 95% CI: 0.44 至 0.84)。在合併 nivolumab, 化療 的病人中，超過 50% 出現噁心 (nausea)，25% 至 50% 之間的不良事件包括食慾下降 (appetite decreased)、貧血 (anemia) 和嗜中性白血球減少症

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(neutropenia)，而發生率低於 25% 的不良事件則以疲勞 (fatigue)、腹瀉 (diarrhea)、嘔吐 (vomiting) 及白血球減少症 (leukopenia) 為主。

(2) Chen 等人的 NMA 分析[9]

本研究透過系統性回顧與 NMA 分析，評估第一線接受免疫療法在 PD-L1 表現陽性的晚期 ESCC 病人中的療效與安全性。研究搜尋至 2024 年 1 月為止，共納入 7 項隨機對照試驗，涵蓋 4,688 名病人。

整合分析結果顯示，在 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ (涵蓋 CPS 與 TPS 測量方式的研究) 的 ESCC 病人中，所有免疫檢查點抑制劑合併化療均顯示出 OS 有顯著改善。相較於化療，合併 nivolumab, 化療 的 OS 風險比為 0.64 (95% CI: 0.46 至 0.90)，死亡風險減少 46%；PFS 風險比為 0.65 (95% CI: 0.46 至 0.92)，疾病進展的風險減少了 35%。

安全性分析，結果顯示，合併 nivolumab, 化療 相較於化療，有顯著高的不良事件風險 (HR=1.64, 95% CI: 1.19 至 2.26)。免疫檢查點抑制劑合併化療更常見免疫相關不良事件，包括皮疹、甲狀腺功能異常 (低下或亢進)、與免疫治療相關的肺炎、搔癢及肺炎。

(3) 兩篇研究的異同與結論的適用性

兩篇研究皆證實，合併 nivolumab, 化療 相較於化療，在 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的 ESCC 病人中具有顯著療效，可延長 OS 及 PFS。然而，需特別注意的是，這兩 NMA 在 PD-L1 表現量的分析方式有所不同。Nian et al. 2024 研究將 CPS 與 TPS 分開進行 NMA，而 Chen et al. 2024 則將 CPS 與 TPS 的結果合併分析。由於這兩種測量方式的生物學意義及臨床解釋可能存在差異，因此這樣的處理方式可能影響結果的比較與適用性。安全性證據顯示，合併 nivolumab, 化療 會增加不良事件風險，這一點在兩篇研究中皆有所呈現。

整體而言，對於 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的晚期 ESCC 病人，合併 nivolumab, 化療 是一種有效的治療選擇，但安全性是需要關注的重要問題。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(四) 建議者提供之資料

建議者提供了兩篇與療效相關的文獻，其中一篇為 CheckMate-648 臨床試驗[7]，另一篇則是發表於 2024 年美國臨床腫瘤學會年會的 CheckMate-648 臨床試驗 45 個月長期追蹤結果[10]。CheckMate-648 臨床試驗的資料已於 2024 年醫療科技評估報告[1]中闡述，本報告在前段中結合了 29 個月長期追蹤的結果。建議者提供的第二篇資料為海報研討會摘要資料，為 CheckMate-648 臨床試驗追蹤至 45 個月的研究結果，綜整不同資料截止點的數據資料詳見表六：

表六、PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ ESCC 病人的主要結果與延長追蹤結果

資料截止日	2021 年 3 月 1 日		2021 年 10 月 4 日		2022 年 5 月 7 日		45 個月長期追蹤	
	N+C	C	N+C	C	N+C	C	N+C	C
人數	158	157	158	157	158	157	158	157
整體存活期(OS)								
中位數 (月)	15.4	9.1	15.0	9.1	15.0	9.1	15.0	9.1
風險比 (95% CI)	0.54 (0.37 to 0.80)*		0.59 (0.46 to 0.76)		0.59 (0.46 to 0.76)		0.60 (0.47 to 0.77)	
12 個月總生存期	58%	37%	58%	37%	58%	37%		
18 個月總生存期			45%	21%	45%	21%		
24 個月總生存期					31%	12%		
45 個月總生存期							16%	8%
無惡化存活期(PFS)								
中位數 (月)	6.9	4.4	6.9	4.4	6.8	4.4	6.8	4.4
風險比 (95% CI)	0.65 (0.46 to 0.92)\$		0.66 (0.50 to 0.87)		0.67 (0.51 to 0.89)		0.67 (0.51 to 0.88)	
12 個月無惡化存活期	25%	10%	25%	10%				
24 個月無惡化存活期					12%	3%		
45 個月無惡化存活期							5%	0
客觀反應率								
客觀反應率	84 (53%)	31 (20%)	84 (53%)	31(20%)	83 (53%)	31(20%)	83 (53%)	31(20%)
反應持續時間中位數 (月)	8.4	5.7	8.4	5.7	8.4	5.7	8.4	5.7
* 此信賴區間為 99.5%								
\$ 此信賴區間為 98.5%								
N+C：合併 <u>nivolumab</u> 化療組(fluorouracil 與 cisplatin)								
C：chemotherapy 化療組(fluorouracil 與 cisplatin)								

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

任何級別的治療相關不良事件在接受合併 nivolumab,化療的病人中發生率為 96%，在化療組為 90%；其中，嚴重程度第 3 至 4 級的 TRAEs 分別在 49%及 37%的病人中發生。經過長時間的隨訪後，未報告任何因治療相關不良事件而導致停藥的情況，也未出現新的治療相關死亡事件。

(五) 療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品為保疾伏 OPDIVO® injection 10 mg/mL (10 mL/vial, 12 mL/vial)，主成分為 nivolumab。我國健保核准的第一線治療藥物為 fluorouracil 與 cisplatin，因此本案療效參考品亦為相同的化學治療方案。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2025 年 2 月 24 日止，加拿大 CDA-AMC 尚未對本品在 ESCC 中的治療進行醫療科技評估。然而，澳洲 PBAC、英國 NICE 和蘇格蘭 SMC 皆建議將 nivolumab 合併 fluoropyrimidine 與鉑類化學治療，作為尚未接受治療的不可切除晚期、復發性或轉移性 ESCC 成人病人的第一線治療選擇。

3. 相對療效與安全性

療效證據依據 CheckMate-648 的長期追蹤結果顯示，針對目標給付族群「晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌且 PD-L1 表現量 \geq 1%病人的第一線治療」，合併 nivolumab,化療(fluorouracil 與 cisplatin)組的 OS 仍有為 15 個月，相較化學治療組可延長約 5.9 個月，並達統計上顯著差異 (HR=0.60；95% CI：0.47 至 0.77)。PFS 方面，合併 nivolumab,化療組為 6.8 個月，可延長 2.4 個月 (HR=0.67；95% CI：0.51 至 0.88)，亦達統計顯著差異。網絡統合分析的結果也呈現，在 PD-L1 表現量 \geq 1%的 ESCC 病人中，合併 nivolumab,化療於 OS 方面排名最高。

考量上述療效結果時，另需留意我國健保已給付 nivolumab 於第二線治療，而化療組後續接受免疫治療的比例較低，可能會影響化療組存活結果外推至建議健保給付病人群。

綜合 CheckMate-648 長期追蹤報告與 NMA 研究分析結果，合併 nivolumab,化療組的不良事件發生率略高於化療組。合併

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

nivolumab,化療組的任何等級治療相關不良事件 (TRAEs) 發生率為 96%，略高於化療組的 90%。嚴重第 3 至 4 級不良事件的發生率為 19%，亦高於化療組的 13%，且因不良事件停藥的比例在合併 nivolumab,化療組 為 35%，高於化療組的 21%。治療相關死亡比例則相同，兩組均為 2%。NMA 研究對合併 nivolumab,化療組 的安全性結果也顯示出風險較高。一項研究顯示，化療組相較於合併 nivolumab,化療組，嚴重 3 級以上不良事件的發生風險較低 (OR=0.61, 95% CI: 0.44 至 0.84)，而另一項研究則指出，合併 nivolumab,化療組 的 3 級以上不良反應發生率高於化療組 (HR=1.64, 95% CI: 1.19 至 2.26)，並且更常見免疫相關不良事件，如皮疹、甲狀腺功能異常及肺炎。整體而言，相較於化療組，合併 nivolumab,化療組 的嚴重不良事件風險較高，且常見為免疫相關不良反應。

4. 醫療倫理

本報告查無相關系統性收集之資訊可供參考，於此摘述英國 NICE 公告之評議諮詢文件中蒐集到的病人及臨床醫師意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。

病人表示，他們需要努力維持體力應對疾病帶來的各種挑戰。ESCC 不僅會影響病人的生活品質，還會影響到他們的社交活動以及與家人和照護者的關係。更重要的是，晚期 ESCC 的存活率相對較低。病人專家表示，迫切需要新的治療選項，尤其是針對那些無法接受 pembrolizumab 治療的病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出之藥物經濟學報告包含成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 及成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，經濟評估模型設定如下：

項目	內容
目標族群	無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC，PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 且未曾接受全身性治療之成人病人
介入策略	Nivolumab 合併化學治療 (fluorouracil 及 cisplatin)
比較策略	化學治療 (fluorouracil 及 cisplatin)
模型架構	採用分段存活模型 (partitioned survival model)，評估週期為 7 天，依疾病狀態分為疾病未惡化 (pre-progression)、疾病惡化 (post-progression) 及死亡 (death)
研究觀點	健保署
評估期間	終生 (30 年)
年折現率	成本 3%、效果 3%

臨床療效參數來自 CheckMate-648 臨床試驗 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 次族群的 OS 與 PFS，成本參數則包含藥品費用、注射費用、醫療處置費用、疾病處置費用、不良事件處置費用及臨終照護費用，效用值參數來自 CheckMate-648 臨床試驗之 EQ-5D-3L 數據，並另參考已發表文獻納入不良事件之負效用值，分析結果以遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 呈現，並進行單因子、機率性及情境敏感度分析。基礎分析結果顯示，與化學治療相比，nivolumab 合併化學治療之 ICER 值約為 153 萬/LY gained 及 206 萬/QALY gained。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為研究設計大致合宜，但有部分疑義與限制，使分析結果具有不確定性，相關評論如後：

- (1) 建議者未提供佐證資料說明模型採用之療效、安全性以及效用值參數是否足以反應國內臨床治療現況。本報告考量臨床試驗受試者有 70% 為亞洲族群，且參考日本次族群分析結果與整體臨床試驗結果差異不大，應可接受。
- (2) 經濟評估模型假設病人不會接受後線治療，並以 Checkmate-648 臨床試驗結果進行 PFS、OS 外推。然而，根據現行健保給付規定，目標族群第一線使

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

用化療（比較策略）後可接續使用 nivolumab，在 CheckMate-648 臨床試驗之後線治療使用免疫檢查點抑制劑比例較低的情況下，可能低估比較策略的預期生命年及藥費成本，導致成本效益估計受到影響。

- (3) 建議者未提供可操作之分析模板，以致無法進一步驗證相關數據引用及結果計算之正確性。
- (4) 研究指出情境分析採用不同外推模型推估 OS 及 PFS，且對結果最具影響力，但未將該分析結果呈現於報告中。

綜上，本報告認為模型設定之後線治療用藥與我國情境不盡相符，但整體而言建議者提供的藥物經濟學研究資訊尚稱充分，執行品質良好。

(二) 其他經濟評估報告

本報告參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，輔以其他醫療科技評估組織報告或 PubMed/Embase/Cochrane 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
CDA-AMC(加拿大)	至 2025 年 2 月 4 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2023 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 2 月公告。
其他醫療科技評估組織	於 2023 年 6 月 12 日公告 SMC (蘇格蘭) 相關醫療科技評估報告。
建議者提供之資料	於 2025 年 1 月收到建議者完整資料光碟一份。

1. PBAC (澳洲) [3]

PBAC 於 2023 年 3 月公告一份公開摘要文件 (public summary documents)，自 2022 年 10 月起 nivolumab 已收載於藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 用於澳洲產品資訊 (Product Information) 所定義的特定腫瘤型態晚期或轉移性胃食道癌，故廠商針對 ESCC 一線治療之收載提出調整風險分攤協議 (risk sharing arrangement, RSA) 支出上限的建議，並提交資料調整 ESCC 病人數推估及財務影響評估。而 PBAC 建議修改目前 nivolumab 用於晚期或轉移性胃食道癌之 RSA 支出上限，以因應 nivolumab 收載於「與 fluoropyrimidine 及含鉑化療或 ipilimumab 併用，作為無法切除晚期、復發或轉移性，且 PD-L1 表現量 \geq 1%之 ESCC 病人的一線治療」後之預期新增使用量。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. NICE (英國) [4]

NICE 於 2023 年 2 月公告一份科技評議指引 (TA865)，建議在廠商提供商業協議的前提下，給付 nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化療，用於未曾接受治療且不適用 pembrolizumab 併用化療之無法切除晚期、復發或轉移性且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的 ESCC 成人病人。

廠商採用包含三個健康狀態的分段存活模型，評估 nivolumab 併用化療相較於單用化療，或 pembrolizumab 併用化療的成本效益。相較於單用化療部分，廠商根據 CheckMate-648 臨床試驗數據設定兩治療組的 OS 及效用值，成本計算部分採用相對劑量強度 (relative-dose intensity) 進行校正，廠商分析顯示針對不適用於 pembrolizumab 的病人，nivolumab 併用化療相較於單用化療的 ICER 低於 5 萬英鎊/QALY gained。證據評估小組 (Evidence Review Group, ERG) 主要調整 OS 及 PFS 外推方法、nivolumab 療效減弱、效用值等部分後，推估 nivolumab 併用化療相較於單用化療之 ICER 高於 5 萬英鎊/QALY gained。但由於 NICE 委員會並不認同 ERG 採用特定治療之效用值，故移除此假設後所推估之 ICER 低於 5 萬英鎊/QALY gained。委員會認為 nivolumab 併用化療相較於單用化療之情境，可符合臨終條款，故 nivolumab 併用化療用於不適合使用 pembrolizumab 的病人時可能具有成本效益。

NICE 委員會認為與單用化療相比，nivolumab 併用化療符合末期病人延長生命治療之標準，且其 ICER 可能落在可接受範圍內 (低於 5 萬英鎊/QALY gained)；然而與 pembrolizumab 相比，nivolumab 併用化療的成本效益估計存在較高的不確定性，且分析結果顯示其不具成本效益。因此，NICE 僅建議給付 nivolumab 併用化療用於不適用使用 pembrolizumab 併用化療的 ESCC 病人。

3. SMC (蘇格蘭) [5]

SMC 於 2023 年 6 月公告一份評估報告 (SMC2519)，建議收載 nivolumab 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化療做為無法切除晚期、復發或轉移性，且 PD-L1 表現量為 $\geq 1\%$ 之 ESCC 病人的一線治療。此建議必須在廠商同意以病人用藥可近性方案 (NHSScotland Patient Access Scheme) 價格或更低價格供應下有效。

經濟評估部分，廠商採用包含三個健康狀態 (無疾病惡化、疾病惡化、死亡) 的分段存活模型，評估 nivolumab 併用化療相較於單用化療的成本效益。模型設定分析期間為 40 年，療效參數源自 CheckMate 648 臨床試驗，成本涵蓋藥費、治療及不良事件處置等費用，效用值則參考臨床試驗進行設定。在納入 PAS 下，分析顯示 nivolumab 併用化療相較於單用化療的 ICER 為 31,363 英鎊/QALY

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

gained。

SMC 報告指出分析模型參數大多直接採用 CheckMate-648 臨床試驗數據，且後線治療用藥時間設定合理；惟病人的 OS 外推模型選擇及後線治療藥物設定存在部分疑慮。最終，委員會考慮在面對高成本效益比值時，可應用的 SMC 決策修正（SMC decision modifiers）條件，並同意 nivolumab 為等同孤兒藥，故能夠接受經濟評估結果存在較高的不確定性。

4. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Embase/Cochrane 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	esophageal squamous cell carcinoma、oesophageal squamous cell carcinoma
Intervention	nivolumab、Opdivo
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 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 8 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed、Cochrane 及 Embase 進行搜尋，經排除重複、篩選標題及摘要後納入 3 篇文獻，相關內容摘要如下：

A. Liu S. et al., 2022[11]（中國觀點）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此研究參考 CheckMate 648 臨床試驗以無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC 成人病人為目標族群，介入策略為合併 nivolumab 併用化療或 nivolumab 併用 ipilimumab，比較策略為化療，以中國健康照護系統為評估觀點，採用分段存活模型進行成本效用分析，評估期間設定 10 年。研究結果顯示 nivolumab 併用化療相較化療在 PD-L1 陽性病人之 ICER 為 216,628 美元/QALY gained；nivolumab 併用 ipilimumab 相較化療在 PD-L1 陽性病人之 ICER 為 185,484 美元/QALY gained。在中國願付價格 (willingness-to-pay, WTP) 閾值設定為 3 倍人均 GDP (38,351 美元/QALY gained) 的情境下，相較於化療，nivolumab 併用化療或 nivolumab 併用 ipilimumab 皆不具成本效益。

B. Cao X et al., 2022[12] (美國及中國觀點)

此研究參考 CheckMate 648 試驗以無法切除晚期、復發或轉移性 ESCC 成人病人為目標族群，介入策略為 nivolumab 併用化療或 nivolumab 併用 ipilimumab，比較策略為化療，以美國付費者及中國健康照護系統為評估觀點，採用分段存活模型進行成本效用分析，評估期間設定 10 年。研究結果顯示，採用美國付費者觀點時，nivolumab 併用 ipilimumab 相較化療在 PD-L1 陽性病人之 ICER 為 104,297 美元/QALY gained；nivolumab 併用化療相較化療在 PD-L1 陽性病人之 ICER 為 193,169 美元/QALY gained。而採用中國健康照護系統觀點時，nivolumab 併用化療及 nivolumab 併用 ipilimumab 之 ICER 皆高於 90,000 美元/QALY gained，高於 WTP 閾值 (37,654 美元/QALY gained)。

C. Liu S. et al., 2023[13] (中國觀點)

此研究採用包含三個健康狀態的分段存活模型執行成本效用分析，比較晚期、復發或轉移性 ESCC 患者使用 PD-L1 抑制劑 (包括 toripalimab、sintilimab、camrelizumab、serplulimab、pembrolizumab 及 nivolumab) 併用化療與單用化療的成本效益。評估期間設定為 10 年，每 3 週評估一次，且對成本及效果進行 5% 之折現。療效數據來自臨床試驗；成本納入藥費、後線治療費用、住院費用、放射學檢查、例行追蹤費用及不良事件處理費用等；效用值則參考已發表的文獻。在 WTP 閾值設定為 3 倍人均 GDP (38,351 美元/QALY gained) 的情境下，研究結果顯示相較於單用化療，toripalimab、sintilimab 及 camrelizumab 併用化療具有成本效益，serplulimab、pembrolizumab、nivolumab 併用化療則不具有成本效益，其中 nivolumab 併用化療的 ICER 為 400,769 美元/QALY gained。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

若本品（與化療併用）擴增給付至晚期或轉移性 ESCC 之第一線治療，建議者推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 437 人至第五年 527 人，本品年度藥費約為第一年 4.85 億元至第五年 5.85 億元，合計化療併用藥費、未被取代之化療藥費及二線藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，整體財務影響約為第一年新增 3.04 億元至第五年新增 3.86 億元。此外，建議者有提出藥品給付協議方案，考量屬商業機密，本報告僅呈現還款前之財務影響。

建議者採用的評估假設及理由如下：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品併用化療用於「晚期或轉移性 ESCC 且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 病人」之第一線治療後，將會取代現行的標準化療，對健保而言屬於取代關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者根據 2017 年至 2021 年癌症登記年報之食道癌新診斷病人數[14]，以線性迴歸進行推估，並依據 2021 年癌症登記年報之組織型態[15]設定食道癌病人有 91.9%屬於鱗狀細胞癌；再參考期別和治療方式，診斷為第三期（27.3%）且接受系統性治療³（9.38%）之病人比率與第四期病人占比（45.4%），估計未來五年每年新診斷為晚期或轉移性 ESCC 病人數約為 1,273 人至 1,355 人。此外，部分早期病人會復發為晚期或轉移性病人，建議者根據癌症登記年報當中，診斷為第一、二期，以及第三期接受局部治療之病人定義為早期病人，並參考專家意見，假設早期病人約有 45.6%於隔年復發，預估未來五年每年復發為晚期或轉移性病人數約為 528 人至 563 人。綜合上述，建議者推估未來五年晚期或轉移性 ESCC 病人數約為第一年 1,801 人至第五年 1,918 人。

建議者進一步依據癌症登記年報之第四期病人接受治療比例，設定約 91.7%病人會接受第一線治療；再參考相關文獻及專家意見[16]，估計符合健保給付免疫檢查點抑制劑治療條件之比例為 72%（包含病人符合 ECOG ≤ 1 比例為 90%，以及符合肝腎功能條件比例為 80%）；最後再根據臨床試驗病人特性[7]，設定 49%病人之 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 。依據上述參數，建議者預估未來五年目標族群人數約為第一年 583 人至第五年 620 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者假設未來無其他免疫檢查點抑制劑藥品用於本次建議給付範圍，設定

³ 系統性治療定義為接受非同步化療與放療、放療合併化療與免疫治療、化療、化療合併免疫治療、其他治療，加總後為 9.38%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品市占率為第一年 75%至第五年 85%，估計本品一線治療使用人數約為第一年 437 人至第五年 527 人。

(4) 原情境年度藥費推估

- A. 第一線治療：建議者認為現行國內健保給付的治療選擇僅有合併 fluorouracil, cisplatin，故假設所有病人皆會接受此化療。建議者參考 2013 年至 2016 年國民營養健康狀況變調查之國人身高體重[17]，以及癌症登記年報之食道癌性別比例[18]，加權計算病人體表面積為 1.73 m²，並依據藥品仿單用法用量[19]，推估每人每月使用 fluorouracil 1,000 mg 共 7 劑、cisplatin 50 mg 及 100 mg 各 1 劑。接續，建議者根據臨床試驗單用化療組病人之 PFS 中位數(mPFS) 設定治療時間 4.4 個月[7]，據此推估每人藥費約為 0.66 萬元，原情境第一線治療藥費約為第一年 0.04 億元至第五年 0.04 億元。
- B. 第二線治療：建議者參考專家意見並考量目前本品已給付用於第二線治療，假設病人接受二線治療比例為 80%，且所有病人皆使用本品，據此推估本品二線治療使用人數約為 466 人至 496 人。接著，建議者根據仿單建議之用法用量[19]，設定每人每月使用本品 120 mg 4 劑，並參考臨床試驗單用本品治療組之治療時間中位數 2.6 個月設定每人用藥時間[20]，以 120 mg 規格之健保支付價，推估本品每人藥費約為 42.4 萬元，原情境第二線治療藥費約為第一年 1.98 億元至第五年 2.10 億元。

合計一線及二線藥費，建議者預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 2.02 億元至第五年 2.15 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

- A. 第一線治療：建議者認為本品併用化療將部份取代原有第一線化療，同樣參考仿單建議之用法用量及健保支付價計算藥費，惟在合併治療使用時間部分，依據臨床試驗 PD-L1≥1%次族群病人之 mPFS，設定使用時間為 6.8 個月[7]，據此推估合併治療之每人藥費約為 112 萬元，未來五年本品年度藥費約為 4.85 億元至 5.85 億元，加上併用化療之年度藥費約為 4.90 億元至 5.90 億元；再合計第一線治療未被取代而維持單用化療者之年度藥費，推估新情境第一線治療藥費約為第一年 4.90 億元至第五年 5.91 億元。
- B. 第二線治療：建議者同樣假設病人接受二線治療比例為 80%，其中僅有 30% 病人會使用本品，據此推估第二線治療本品使用人數為 35 人至 22 人，未來五年二線本品年度藥費約為 0.15 億元至 0.09 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

合計一線及二線藥費，建議者預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 5.05 億元至第五年 6.00 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，建議者預估未來五年（2024 年至 2028 年）財務影響約為第一年新增 3.04 億元至第五年新增 3.86 億元（第一線治療年度藥費約新增 4.87 億元至 5.87 億元，第二線治療年度藥費因部份病人將本品提前至第一線使用而節省約 1.83 億元至 2.01 億元）。

2. 本報告之評論及校正

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，但未考量案件審議時程調整推估年份，並在目標族群推估、原情境之第二線本品藥費推估部份使財務影響評估具有不確定性，本報告之評論及調整說明如下：

(1) 臨床地位設定

根據國際指引、我國藥品許可證及健保給付規定[21]，本案目標族群使用的第一線治療為含 fluoropyrimidine 及含鉑化療併用，又本品需與含 fluoropyrimidine 及含鉑化療併用，故本報告認為臨床地位應為合併關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者以癌症登記年報、相關文獻及專家意見預估目標族群人數，本報告認為大致合理，惟改用最新年度癌症資料進行參數設定，並考量案件審議時程，調整推估年份為 2025 年至 2029 年。本報告根據 2018 年至 2022 年癌症登記年報之食道癌新診斷病人數[14]，以線性迴歸推估未來五年新診斷人數，並依據 2022 年癌症登記年報之組織型態[22]，設定食道癌病人有 93% 屬於鱗狀細胞癌。而對於第三期病人之早期與晚期比例設定，綜合考量臨床專家意見及 CheckMate-648 臨床試驗[7]，本報告透過 2022 年癌症登記年報之治療方式是否包含手術[22]，將第三期分為可進行手術切除之早期病人，及無法進行手術切除之晚期病人，以診斷為第三期（27.0%）且未進行手術切除（57.9%）之病人比率與第四期病人占比（43.7%），估計未來五年新診斷為晚期或轉移性 ESCC 病人數約為 1,538 人至 1,588 人。而早期復發為晚期或轉移人數之推估方式、接受第一線治療比例、符合免疫檢查點抑制劑給付條件比例、PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 比例，均參考建議者之假設後，本報告推估未來五年目標族群人數約為第一年 635 人至第五年 652 人。

(3) 本品使用人數推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告認為建議者預估之本品市占率與臨床專家意見相近，推估本品第一線治療使用人數約為第一年 476 人至第五年 554 人。

(4) 原情境年度藥費推估

- A. 第一線治療：建議者根據仿單建議之用法用量、臨床試驗結果及健保支付價估算藥費，本報告認為推估方式大致合理，預估未來五年原情境第一線治療藥費約為 0.04 億元至 0.04 億元。
- B. 第二線治療：建議者假設第一線使用化療者，進入第二線治療時 100% 使用本品，本報告認為有高估原情境藥費之虞，並參考臨床專家意見設定 70% 病人使用本品，推估未來五年第二線治療藥費約為 1.51 億元至 1.55 億元。而其他於第二線使用化療者，考量組合種類多且經評估預期對財務影響結果有限，故未納入計算。

合計一線及二線藥費，本報告預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 1.59 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

- A. 第一線治療：建議者根據仿單建議之用法用量、臨床試驗結果及健保支付價估算藥費，本報告認為推估方式大致合理，以此預估未來五年本品年度藥費約為 5.28 億元至 6.15 億元，加上併用化療之年度藥費約為 5.33 億元至 6.21 億元；再合計第一線治療未被取代而維持單用化療者之年度藥費後，推估新情境第一線治療藥費約為第一年 5.34 億元至第五年 6.21 億元。
- B. 第二線治療：建議者同樣根據仿單建議之用法用量、臨床試驗結果及健保支付價估算藥費，本報告經諮詢臨床專家後認為建議者設定之市占率尚可接受，以此預估新情境第二線治療藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.10 億元。

合計第一線及第二線藥費，本報告預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 5.50 億元至第五年 6.31 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年（2025 年至 2029 年）財務影響約為第一年新增 3.95 億元至第五年新增 4.72 億元（第一線治療年度藥費約新增 5.30 億元至 6.17 億元，第二線治療年度藥費因部份病人將本品提前至第一線使用而節省約 1.35 億元至 1.45 億元）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告之財務影響高於建議者之估計，主要是本報告估計第三期的晚期病人比例較高，造成目標族群人數高於建議者之估計；另外，本報告將原情境之本品第二線市占率由 100%調整為 70%，使本品因提前至第一線使用進而節省之第二線治療藥費減少。

(7) 敏感度分析

由於給付規定並未限定本品使用之規格量，本報告假設有半數病人將以每月使用本品 100 mg 共 5 劑進行敏感度分析，並依現行健保支付價，預估未來五年財務影響約為第一年 4.26 億元至第五年 5.09 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議初核結果及建議者更新之健保支付價更新財務影響，推估本品一線治療人數約第一年 476 人至第五年 554 人，財務影響約為第一年新增 3.58 億元至第五年新增 4.28 億元（第一線治療年度藥費約新增 4.80 億元至 5.59 億元，第二線治療年度藥費因部份病人將本品提前至第一線使用而節省約 1.22 億元至 1.31 億元）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 66 次會議議程 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-14355-a71ac-3614-1.html>. Published 2024. Accessed February 8, 2025.
2. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers_2024_v5. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>. Published 2024. Accessed February 8, 2025.
3. Public Summary Document - Nivolumab (gastro-oesophageal cancers): Opdivo® - March 2023. PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/nivolumab-Opdivo-PSD-March-2023>. Published 2023. Accessed February 7, 2025.
4. Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta865>. Published 2023. Accessed February 8, 2025.
5. Medicines advice - nivolumab (Opdivo). Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-oscc-full-smc2519/>. Published 2023. Accessed February 7, 2025.
6. Kato K, Doki Y, Chau I, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med* 2024; 13(9): e7235.
7. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386(5): 449-462.
8. Nian Z, Zhao Q, He Y, et al. Efficacy and Safety of First-line Therapies for Advanced Unresectable Oesophageal Squamous Cell Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024; 36(1): 30-38.
9. Chen W, Cao K, Zhang L, et al. Efficacy and safety evaluation of frontline immunotherapy combinations in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis highlighting the value of PD-L1

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- expression positivity scores. *Front Immunol* 2024; 15: 1414753.
10. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 ASCO Annual Meeting. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4034. Published 2024. Accessed 24 February, 2025.
 11. Liu S, Dou L, Wang K, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 899966.
 12. Cao X, Cai H, Li N, Zheng B, Zheng Z, Liu M. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 17588359221122733.
 13. Liu S, Dou L, Li S. Cost-effectiveness analysis of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal squamous-cell carcinoma in China. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14.
 14. 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>. Accessed 20th Feb, 2025.
 15. 110 年癌症登記報告。衛生福利部國民健康署。
https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14913/File_18302.pdf. Accessed 20th Feb, 2025.
 16. Guo J-C, Lin C-C, Lin C-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and use of antibiotics associated with prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Anticancer research* 2019; 39(10): 5675-5682.
 17. 國民營養健康狀況變遷調查。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>. Accessed February 20, 2025.
 18. 108 年癌症登記報告。衛生福利部國民健康署。
https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14913/File_18302.pdf. Accessed February 20, 2025.
 19. 保疾伏 OPDIVO (nivolumab) Injection 10mg/mL. 衛生福利部食品藥物管理署。
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001013%E8%9

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 9%9F. Accessed February 20, 2025.
20. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(11): 1506-1517.
 21. 藥品給付規定：第九節 抗腫瘤藥物。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55685-99c675b771ab4b2789c891bc8db447ce-1.pdf>. Accessed February 20, 2025.
 22. 111 年癌症登記報告。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>. Accessed February 20, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、Opdivo 主管機關許可適應症

1. 無法切除或轉移性黑色素瘤
 - 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。
2. 黑色素瘤之輔助治療
 - 適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。
3. 可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療
 - 併用含鉑化學治療適用於可切除(腫瘤 \geq 4 公分或淋巴結陽性)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的術前輔助治療。
4. 非小細胞肺癌
 - 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 (\geq 1%)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。
 - 併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。
 - 併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。
 - 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。
5. 惡性肋膜間皮瘤
 - 併用 ipilimumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。
6. 腎細胞癌
 - 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
 - 併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
 - 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

細胞癌病人。

7. 頭頸部鱗狀細胞癌
 - 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。
8. 典型何杰金氏淋巴瘤
 - 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：
 - 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或
 - 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。
 - 本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。
9. 泌尿道上皮癌
 - 併用 cisplatin 和 gemcitabine 適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人的第一線治療。
 - 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。
 - 本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。
 - 適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人的輔助治療。
10. 胃癌、胃食道癌或食道腺癌
 - 併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)或食道腺癌的病人。
 - 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌的病人。
11. 肝細胞癌
 - 併用 ipilimumab 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人
 - 本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)及反應持續時間(duration of time)，獲得加速核准。此適應症仍須執行確認性試驗(confirmatory trial)以證明其臨床效益。
12. 轉移性大腸直腸癌
 - 單一藥物或併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 和 irinotecan 治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

13. 食道鱗狀細胞癌

- 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人。

14. 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

- 適用於曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤之食道癌或胃食道癌病人的輔助治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二 Opdivo® (nivolumab)相關的健保給付規範(僅摘錄與本品相關的給付規範

民國 114 年 1 月 21 日公告版)

第 9 節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.10.Oxaliplatin：(需符合藥品許可證登載之適應症)(89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1、109/12/1、110/5/1、110/6/1、110/7/1、111/11/1、113/4/1、113/6/1)

- 4.與nivolumab 120mg規格量品項及fluoropyrimidine (5-FU或capecitabine)併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(113/4/1、113/6/1)

9.17.Capecitabine(如 Xeloda)：(88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1、110/2/1、113/4/1、113/6/1)

- 6.與 nivolumab 120mg 規格量品項及 oxaliplatin 併用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人，病人需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(113/4/1、113/6/1)

9.51.Regorafenib (如 Stivarga)：(104/9/1、105/8/1、107/12/1、108/6/1、110/5/1、110/6/1、113/6/1)

- 3.肝細胞癌(HCC)：(108/6/1、110/5/1)
(4)Regorafenib 與 ramucirumab、nivolumab 僅能擇一使用，不得互換。
(110/5/1)

9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab；durvalumab；tremelimumab 製劑)：(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1、114/1/1、114/2/1)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

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

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

- I. 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score > 6
- II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。
- III. 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。
- (3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。
- (4) 泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)
- I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：
 - i. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS (the cumulative illness rating scale) score > 6
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。
 - III. 限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解 (PR) 或疾病呈穩定狀態者 (SD) 之無法手術切除局部晚期 (stage III) 或轉移性泌尿道上皮癌 (stage IV) 成人患者之維持療法。(112/10/1)
- (5) 頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)
- I. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)
 - II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(108/4/1、109/11/1、112/12/1)
 - III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1)
- (6) 轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

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

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I .Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

II .先前經 T.A.C.E.於 12 個月內 \geq 3 次局部治療失敗者。

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

IV .未曾進行肝臟移植。

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

(9)默克細胞癌：限 avelumab 用於先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化之轉移性第四期默克細胞癌(Merkel Cell Carcinoma)之成人患者。(109/6/1)

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

2.本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1)

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

I .限 atezolizumab 與 bevacizumab 併用，或限 durvalumab 與 tremelimumab 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 Child-Pugh A class 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：(112/8/1、112/10/1、114/2/1)

i.肝外轉移（遠端轉移或肝外淋巴結侵犯）。

ii.大血管侵犯（腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支）。

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

II.須排除有以下任一情形：

i.曾接受器官移植。

ii.正在接受免疫抑制藥物治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

iii.有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療 (須有半年內之內視鏡評估報告)。

III.sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 與 bevacizumab 併用、durvalumab 與 tremelimumab 併用僅得擇一給付，不得互換。
(114/2/1)

IV.atezolizumab 與 bevacizumab 併用或 durvalumab 與 tremelimumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。
(114/2/1)

(2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

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

(4)惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型(Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。(113/4/1、113/6/1)

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

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

I.壺腹癌。

II.曾接受異體器官移植。

III.具有或曾有活動性自體免疫或發炎性疾病。

3.使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)。

(2)病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II.GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌以及膽道癌病人可免除此條件)(114/2/1)

III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1、112/10/1)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。
- ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。
- iii. 泌尿道上皮癌維持治療(112/10/1)：eGFR>30mL/min/1.73m²。
- iv. 其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。
- (3) 病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1)

給付範圍	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)
黑色素瘤	不需檢附報告
非小細胞肺癌第一線用藥	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TC ≥ 50%
非小細胞肺癌第三線用藥	TC ≥ 50%
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症
典型何杰金氏淋巴瘤	不需檢附報告
泌尿道上皮癌第一線用藥	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	TC ≥ 5%
泌尿道上皮癌維持療法	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	TC ≥ 10%
胃癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	不需檢附報告
晚期腎細胞癌	不需檢附報告
晚期肝細胞癌(109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	不需檢附報告
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
默克細胞癌	本藥品尚未給付於此適應症
小細胞肺癌(併用化療)	本藥品尚未給付於此適應症

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

胃癌第一線用藥 (併用化療)	CPS \geq 5
食道鱗狀細胞癌	TC \geq 1%
膽道癌	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法

9.92. Ramucirumab (如 Cyramza) : (110/5/1)

3.Ramucirumab 與 regorafenib、nivolumab 僅能擇一使用，不得互換。

9.109.Enfortumab vedotin(如 Padcev) : (113/5/1)

1.適用於先前接受過含鉑化學治療，後續接受免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab 製劑) 治療失敗後疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，須檢附接受過含鉑化學治療之病歷報告。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效評估文獻搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2025/2/20	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	15,467
		#2	nivolumab	11,730
			#1 AND #2 Filters: from 2022 - 2025	88
Embase	2025/2/20	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	37,087
		#2	nivolumab or opdivo	47,933
		#3	#1 AND #2	772
			#3 AND (2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	504
Cochrane Library	2025/2/20	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	1,952
		#2	nivolumab or opdivo	3,417
		#3	#1 AND #2	65
			#3 (with Publication Year from 2022 to 2025, in Trials)	35

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟評估文獻搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2025/2/8	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	27,920
		#2	nivolumab or Opdivo	11,694
		#3	cost	1,176,190
			#1 AND #2 AND #3	10
Embase	2025/2/8	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	26,896
		#2	nivolumab or Opdivo	47,813
		#3	cost	1,199,259
			#1 AND #2 AND #3	27
Cochrane Library	2025/2/8	#1	(esophageal squamous cell carcinoma) or (oesophageal squamous cell carcinoma)	2,032
		#2	nivolumab or Opdivo	3,500
		#3	cost	101,486
			#1 AND #2 AND #3	5