

# 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(UC)

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 cisplatin 和 gemcitabine 適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人且 PD-L1 $\geq$ 1%病人的第一線治療」。
2. 本品現行之健保給付規定包括局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人經含鉑化療失敗後的第二線治療。而現行健保給付可用於晚期泌尿道上皮癌成人病人的第一線治療或第一線治療後維持療法之免疫檢查點抑制劑，包括 pembrolizumab，適用於不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌病人，以及 avelumab，適用於局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人，在接受第一線含鉑化療後疾病未惡化者可作為維持療法。
3. 針對此次建議者提出本品與化療併用於晚期泌尿道上皮癌第一線治療之健保給付範圍擴增，財團法人醫藥品查驗中心受健保署委託針對本案進行醫療科技評估，以供後續健保審議會議參考。

完成時間：民國 114 年 12 月 16 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

##### (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 6 月 2 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於民國 113 年 11 月公告， <u>建議給付</u> nivolumab 作為第一線治療，用於適用 cisplatin 之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人；另訂有起始與續用治療條件，詳見表五。
NICE (英國)	至民國 114 年 6 月 2 日止，查無相關資料。

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

###### 1. 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

考量國際臨床治療指引與我國藥品許可適應症核准現況，與本案藥品具相同治療地位者包括 enfortumab vedotin, pembrolizumab、gemcitabine, cisplatin（未惡化者以 avelumab 維持治療）；另參考現行之藥品給付規定，本案藥品併用 gemcitabine, cisplatin 合適的療效參考品包括 gemcitabine, cisplatin、gemcitabine, cisplatin 接著用 avelumab 維持治療，且應將 enfortumab vedotin, pembrolizumab 視為潛在的療效參考品。

### 2. 電子資料庫文獻

本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 1 項隨機對照試驗與 1 項網絡統合分析 (Monteiro et al. 2024)；本案藥品之相對療效與安全性證據主要來自該項第三期、開放式作業隨機對照試驗 CheckMate-901 之子研究。以下簡要彙整前述研究之相關結果以供參考。

#### (1) 相對療效

CheckMate-901 試驗子研究納入 608 位無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人；隨機分派至接受 nivolumab 合併 gemcitabine, cisplatin（完成至多 6 個療程後接著使用 nivolumab 持續至多 2 年，簡稱 NIVO+GC 組）或是接受 gemcitabine, cisplatin（簡稱 GC 組）。經過 33.6 個月的追蹤，分析結果顯示 NIVO+GC 組相較 GC 組可顯著延長整體存活期 (OS)，也可顯著延長經盲化獨立中央評估 (BICR) 之無惡化存活期 (PFS)；惟需留意 PFS 之延長可能不具臨床意義，基於對此類免疫檢查點抑制劑而言，PFS 的解釋具困難性。此外，針對 PD-L1 $\geq$ 1% 的次族群分析結果顯示，NIVO+GC 相比 GC 亦有數值上較佳之 OS 與 PFS。如下表所示。

CheckMate-901 主要療效指標	整體族群		PD-L1 $\geq$ 1%次族群	
	NIVO+GC 組 (N=304)	GC 組 (N=304)	NIVO+GC 組 (N=111)	GC 組 (N=110)
整體存活期				
中位數 (月)	21.7	18.9	25.10	15.34
風險比 (HR)	<b>0.78</b> (95%CI=0.63 to 0.96; p=0.02)		0.75 (95%CI=0.53 to 1.06)	
經 BICR 評估之無惡化存活期				
中位數 (月)	7.9	7.6	-	-
風險比 (HR)	<b>0.72</b> (95%CI=0.59 to 0.88; p=0.001)		0.58 (95%CI=0.41 to 0.81)	
<b>粗體</b> 表示具統計顯著差異。				
縮寫：CI, confidence interval; HR, hazard ratio; BICR, blinded independent central review。				

網絡統合分析結果顯示，針對療效指標 OS，本案相關療效參考品之療效排序依

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

序為 enfortumab vedotin, pembrolizumab、nivolumab 併用 gemcitabine, cisplatin、gemcitabine, cisplatin。

### (2) 相對安全性

NIVO+GC 組在任何原因的不良事件、治療藥物相關不良事件、治療相關不良事件導致停藥之發生率、免疫介導之不良事件 (immune-mediated AEs) 均較 GC 組高；NIVO+GC 組常見的不良事件包括貧血、噁心、嗜中性白血球減少症等，常見的免疫介導不良事件包括甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、皮疹等。

### (3) 實證考量

針對無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人之第一線治療，從 CheckMate-901 試驗子研究中，無法得知 NIVO+GC 相比我國現行第一線標準治療經 GC 治療未惡化者以 avelumab 維持治療之相對療效，基於該試驗中隨機分派至 GC 組的病人僅 10.5% 後續接受 avelumab 維持治療。

## 3. 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。

澳洲 PBAC 報告中提及病友團表示晚期/轉移性膀胱癌病人及其眷屬在與疾病共存及支持上，生活品質會受到影響；此外，病友團體也表示對改善第一線治療的方案有未被滿足的臨床需求，並提到併用 nivolumab 治療能延長病人存活的益處。

## 二、成本效益

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份評估 OPDIVO 合併 cisplatin 與 gemcitabine，用於可接受 cisplatin 治療並符合 PD-L1 表現量  $TC \geq 1\%$  的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人的國內藥物經濟學研究，比較策略為標準化療 (cisplatin 合併 gemcitabine)。其採用分段存活模型，並以 CheckMate901 試驗數據推估藥品療效，成本部分則涵蓋藥費及其他醫療費用。結果顯示，相較於僅使用標準化療，OPDIVO 合併 cisplatin 與 gemcitabine 的 ICER 為 177 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為其研究主題及設計能符合申請主張，在模型架構及參數來源品質皆屬良好，但受試驗資料本身限制關係，在比較策略的療效參數可能無法充分反映 avelumab 維持治療於我國的使用情況，有低估比較策略的整體存活期的可能性，另外少部分參數設定（如：後續治療費用、效用值參數）是否能充分反應國情亦

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

存有疑慮。此研究雖有上述限制，但經綜合考量研究架構及所有參數後，整體執行品質屬良好。

### (二) 其他經濟評估報告

澳洲 PBAC 於 113 年 11 月公告評估報告，廠商依據委員會建議調整經濟模型中的評估期間、效用值、OS 及 PFS 外推模型、enfortumab vedotin 藥費等設定，重新分析的結果顯示，與化學治療相比，nivolumab 併用化學治療的 ICER 值介於 75,000 澳幣/QALY gained 至小於 95,000 澳幣/QALY gained，委員會認為 nivolumab 經降價後的 ICER 值可落在 55,000 澳幣/QALY gained 至小於 75,000 澳幣/QALY gained，並有簽訂風險分擔協議，因此認為 nivolumab 的成本效益是可以接受的。

### 三、財務影響評估

1. 建議者預期本品併用 gemcitabine 與 cisplatin 做為 UC 第一線治療，將取代第一線化學治療後的 avelumab 維持治療，亦會同時影響 IO 後線治療。建議者以癌症登記報告推估晚期或轉移性泌尿道上皮癌人數，再依據可接受 cisplatin 比例、符合 ECOG 比例、PD-L1  $\geq 1\%$  比例等推估目標病人數，進一步推估現有情境及修訂後情境當中，第一線化療及 avelumab 維持治療、本品第一線治療（使用時間以 7.9 個月計算）、第二線 IO 治療（pembrolizumab、nivolumab）的人數及藥費。建議者另將可能新增的 PD-L1 檢測費用納入計算。
2. 本報告認為建議者的推估架構適當，且參數來源皆清楚說明，本報告主要校正可能重複計算的病人數推估參數，並參考國內研究及健保資料庫分析調整「可接受 cisplatin 治療比例」及「pembrolizumab 第二線治療占比」。建議者與本報告未來五年（115 至 119 年）推估結果如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本品第一線治療人數	167 人至 219 人	150 人至 196 人
本品第一線藥費	2.15 億元至 2.82 億元	1.93 億元至 2.53 億元
本品第一線併用化療藥費(A)	2.23 億元至 2.92 億元	2.00 億元至 2.61 億元
取代第一線化療及維持治療藥費(B)	0.74 億元至 1.20 億元	0.67 億元至 0.98 億元
第二線 IO 藥費減少(C)	0.56 億元至 0.66 億元	0.49 億元至 0.61 億元
增加 PD-L1 檢測費(D)	160 萬元至 170 萬元	140 萬元至 150 萬元
藥費財務影響(=A-B-C)	0.93 億元至 1.07 億元	0.84 億元至 1.03 億元
整體財務影響(=A-B-C+D)	0.95 億元至 1.09 億元	0.85 億元至 1.04 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

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，本報告依據健保署所提供之本品價格資訊更新財務影響推估，預估未來五年本品第一線治療人數約為第一年 150 人至第五年 196 人，本品第一線併用化療藥費約為第一年 1.82 億元至第五年 2.38 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.65 億元至第五年 0.79 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<sup>®</sup> (成分為 nivolumab, 以下稱本案藥品), 屬於 PD-1 (細胞程式死亡受體-1, Programmed cell death protein 1) 抑制劑, 我國許可適應症包含用於泌尿道上皮癌, 以及黑色素瘤、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、胃癌、胃食道癌或食道腺癌、肝細胞癌、轉移性大腸直腸癌、食道鱗狀細胞癌等; 依據最新公告之健保藥品給付規定, 本案藥品已給付用於黑色素瘤、非小細胞肺癌第二/三線、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌第二線、頭頸部鱗狀細胞癌第二線、胃癌、晚期肝細胞癌、晚期腎細胞癌、食道鱗狀細胞癌等疾病之治療 (詳如附錄一)。

本案由台灣小野藥品工業股份有限公司 (以下簡稱建議者) 向衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 提出本案藥品給付規定修訂申請, 建議擴增 nivolumab 給付用於「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且 PD-L1  $\geq 1\%$  病人的第一線治療」。後續健保署委託財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 進行醫療科技評估, 供本案藥品給付規定修訂後續研議相關事宜參酌。

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

##### 1. 疾病簡介

泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma, UC) 可發生在上泌尿道 (包含腎盂 [calyces]、腎盂、輸尿管) 和下泌尿道 (膀胱與尿道), 分類為上泌尿道泌尿道上皮癌 (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 和膀胱癌 (urinary bladder cancer, UBC) [1, 2], 其中 UTUC 是指影響腎盂 (calyces) 到遠端輸尿管的泌尿道上皮任何腫瘤之生長[1, 3]。UC 可進一步依腫瘤侵犯肌肉程度分類為非肌肉層浸潤性膀胱癌 (NMIBC)、肌肉層浸潤性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC)<sup>a</sup> 或轉移性惡性腫瘤[1, 3]。UBC 為全球男性第七大常見癌症, 在女性則位列常見癌症第十七名, 於已開發國家中的更為常見[5]。根據美國的研究顯示 UTUC 佔所有 UC 的約 5% 至 10%, 男性與女性之比例約為 2:1, 診斷時的平均年齡為 73 歲, 而其餘多數 UC 則屬於 UBC, 男性與女性的診斷年齡中位數分別為 69 歲和 73 歲[1, 6]。轉移性 UC 相比非肌肉層侵襲性疾病的預後較差, 5 年整體存活率

<sup>a</sup> 四分之三的膀胱癌病人診斷為非肌肉層浸潤性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC), 為一種受限於黏膜層或侵犯固有層 (lamina propria) 的局部性疾病[4]; 肌肉層浸潤性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 指腫瘤分期為 T2 期者, 即腫瘤侵犯肌肉層[2]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(overall survival, OS) 分別為 6% 和 90% [7]，根據美國監測、流行病學與最終結果計畫 (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, SEER)<sup>b</sup> 之資料統計，2017 年至 2022 年轉移性泌尿道上皮癌的存活時間中位數為 11 個月 [8]。UC 發生的風險因子主要與吸菸有關，其餘也包含環境中芳香胺 (aromatic amines) 和多環芳香族烴 (polycyclic aromatic hydrocarbons) 或砷等物質暴露、中草藥使用、遺傳有關 [1, 5]。基因突變在泌尿道上皮癌中相當常見，最常見臨床相關基因改變 (clinically relevant genomic alterations) 的基因包含 *CDKN2A* (34%)、*FGFR3* (21%)、*PIK3CA* (20%) 和 *ERBB2* (17%) [9]。然而根據研究比較，臺灣的 UTUC 病例約佔所有 UC 的 20 至 25%，以 UTUC 佔比而言為全球最高 [1, 10]，與臺灣民眾使用中藥之馬兜鈴酸<sup>c</sup>暴露有關 [10]。

根據 2022 年我國癌症登記報告，泌尿道上皮癌涉及腎盂、輸尿管、膀胱等泌尿道部位，在男性與女性通報人數共分別為 2,368 人和 1,661 人，其中為膀胱惡性腫瘤的個案 (58%)，相較於腎盂及其他泌尿器官 (42%) 較多 [11]。在泌尿道惡性腫瘤中，病人的組織學形態分布均以泌尿上皮癌最多，以原發部位為膀胱之癌症為例，在 2,507 名初次診斷為膀胱惡性腫瘤的病人中，分別佔男性、女性個案之 93.50% 和 91.69%，2022 年因膀胱惡性腫瘤死亡者占全部惡性腫瘤死亡人數之 2.21%；另根據分析膀胱癌個案，臨床期別為第 III 級與第 IV 級者約佔 14.54% [11]。

### 2. 臨床診斷與治療

當病人出現無痛性血尿或頻尿、尿急、排尿困難、夜尿等症狀時，可能懷疑為泌尿道腫瘤而須進一步診斷。臨床診斷可使用電腦斷層掃瞄泌尿道造影 (computed tomography urography, CTU)、核磁共振泌尿道造影 (magnetic resonance urography, MRU)、細胞學檢查、膀胱鏡、膀胱組織切片、輸尿管鏡、尿液學檢查等方法<sup>d</sup> [2, 12]，若出現全身性的症狀，包含厭食、體重減輕、夜間盜汗等症狀時，須評估是否有遠端轉移 [2]。

針對局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的治療，本報告參考美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 與台灣泌尿科醫學會發布之治療指引。

#### (1) 美國 NCCN

<sup>b</sup> SEER 為美國之癌症登記系統。

<sup>c</sup> 馬兜鈴酸 (aristolochic acid) 是馬兜鈴屬植物的成分之一，具強效腎臟毒性且為人類致癌物，與慢性腎臟病和上泌尿道泌尿道上皮癌有關。

<sup>d</sup> 其他診斷檢查包含生殖細胞基因檢測、胸部或腹部影像學檢查、腎臟或膀胱超音波等。

## 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 NCCN 公告 2025 年第一版之膀胱癌 (bladder cancer) 治療指引[12]<sup>e</sup>，局部晚期或轉移性膀胱癌 (第 IV 期) 的第一線治療，首選藥物為 enfortumab vedotin-ejfv, pembrolizumab (category 1)，其他建議治療方案包含 gemcitabine, cisplatin 接著用 avelumab 做為維持治療 (category 1)、gemcitabine, cisplatin, nivolumab 接著用 nivolumab 做為維持治療 (category 1)、DDMVAC<sup>g</sup> 併用生長因子接著用 avelumab 做為維持治療 (category 1)；對於不適用 cisplatin 的病人可採用 gemcitabine, carboplatin 接著用 avelumab 做為維持治療 (category 1)、對局部晚期或轉移性 UC 不適用含鉑化療之病人可用 pembrolizumab (category 2A)、而 atezolizumab 限用於腫瘤 PD-L1 過度表現者或不論 PD-L1 表現而不適用於任何含鉑化療者 (category 2B)<sup>h</sup> 如表一。

表一 NCCN 指引建議局部晚期或轉移性膀胱癌全身性治療之第一線治療

情境	治療藥物	建議等級 <sup>†</sup>
首選治療	<u>Enfortumab vedotin-ejfv, pembrolizumab</u>	category 1
其他建議方案	<u>Gemcitabine, cisplatin</u> 接著用 <u>avelumab</u> 做為維持治療	category 1
	<u>Gemcitabine, cisplatin, nivolumab</u> 接著用 <u>nivolumab</u> 做為維持治療	category 1
	DDMVAC 併用生長因子接著用 <u>avelumab</u> 做為維持治療	category 1
其他可用方案 (不適用 cisplatin 者)	<u>Gemcitabine, carboplatin</u> 接著用 <u>avelumab</u> 做為維持治療	category 1
	<u>Pembrolizumab</u> (局部晚期或轉移性 UC 不適用含鉑化療之病人)	category 2A
	<u>Atezolizumab</u> (限用於腫瘤 PD-L1 過度表現者或不論 PD-L1 表現而不適用於任何含鉑化療者)	category 2B

<sup>†</sup> NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證 (實證至少有一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；

<sup>e</sup> NCCN 未針對泌尿道上皮癌提供治療建議指引，轉移性泌尿道上皮癌的治療建議已包含於膀胱癌治療指引，因此本報告摘錄 NCCN 對於膀胱癌之治療指引，未進一步區分亞型；且 NCCN 指引中針對局部晚期或轉移性膀胱癌與 UTUC 的全身性治療建議一致。

<sup>g</sup> DDMVAC (dose-dense[劑量密集] methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)。

<sup>h</sup> 其中 atezolizumab 或 nivolumab 均可併用 hyaluronidase-tqjs 以皮下注射給藥，用以替代原先 atezolizumab 或 nivolumab 之靜脈注射給藥，但所需使用的劑量不同。目前我國尚無此治療之核准藥品許可證。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Category 2A 為根據較低等級實證（實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識（專家小組 85% 以上）；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識（專家小組 50% 以上但未達 85%）。

縮寫：DDMVAC：dose-dense[劑量密集] methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin；UC：泌尿道上皮癌。

局部晚期或轉移性膀胱癌全身性治療之第二線治療，將依據前線使用之治療（依免疫療法併用 Enfortumab vedotin-ejfv、化療、免疫療法、或免疫療法併用化療分類），選用其他類別之治療方案（如附錄二）。後續之後線治療方案以生物標記導向療法（biomarker-directed therapy）為首選治療（包含 erdafitinib [懷疑具 FGFR3 基因改變] 和 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki [若 HER2 陽性且 IHC 3+]），其餘治療選項則為化療相關方案（包含 gemcitabine [category 2A]、paclitaxel 或 docetaxel [category 2A]、ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine [category 2B]、gemcitabine, paclitaxel [category 2B]）或 sacituzumab govitecan-hziy（category 2A）。

### (2) 歐洲 ESMO

根據 ESMO 在 2024 年 6 月公告之晚期或轉移性泌尿道上皮癌第一線治療之指引[13]，認為 enfortumab vedotin, pembrolizumab 是晚期或轉移性泌尿道上皮癌新的第一線標準治療，若無法使用 enfortumab vedotin, pembrolizumab 者則可用 nivolumab, cisplatin, gemcitabine 或用含鉑化療與 avelumab 維持治療做為替代治療選擇。

ESMO 將病人分為是否適用 Enfortumab vedotin, pembrolizumab 治療者，再將不適用 Enfortumab vedotin, pembrolizumab 者區分為僅適用 cisplatin，或適用 cisplatin 或 carboplatin 者，以提供治療方案之選擇。有關 ESMO 指引建議晚期或轉移性泌尿道上皮癌第一線治療，如表二所示。

表二 ESMO 指引建議晚期或轉移性泌尿道上皮癌第一線治療

情境		治療藥物	證據等級，建議等級 <sup>†</sup>
適用 <u>enfortumab vedotin, pembrolizumab</u> 治療者		<u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u>	I, A
不適用 EV-P 治療者 <sup>‡</sup>	僅適用 cisplatin	<u>Nivolumab, gemcitabine, cisplatin</u>	I, A
	適用	<u>Gemcitabine, cisplatin</u> ，未惡化者以	I, A

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	cisplatin 或 carboplatin	avelumab 維持治療	I, A
		<u>Gemcitabine, carboplatin</u> , 未惡化者 以 avelumab 維持治療	
<p>† ESMO 證據等級由高至低為 I 至 V, I 表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗, 或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性; II 表示有幾個小型隨機分派試驗, 或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗, 或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗; III 表示為前瞻性世代研究; IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究; V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。</p> <p>ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類, A 表示強烈建議, 具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益; B 表示一般推薦, 具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限; C 表示可選擇, 療效證據或效益不足, 沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦, 具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件; E 表示永不推薦, 具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。</p> <p>‡ 無法取得 <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u> 或有禁忌症者。</p> <p>縮寫: EV-P: <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u>。</p>			

當第一線治療惡化後, 後續將根據原先的治療方案選擇不同的治療, 包括含鉑化療、erdafitinib、pembrolizumab、atezolizumab、Enfortumab vedotin、sacituzumab govitecan、vinflunine 或 taxane 等治療。另 ESMO 表示, 若第一線治療有使用免疫檢查點抑制劑(ICI), 在沒有進一步證據的情況下, 不建議再次單用(rechallenge) ICI。詳細第一線治療惡化後之後續治療建議如附錄三。

### (3) 台灣泌尿科醫學會之治療指引

台灣泌尿科醫學會於 2024 年公告之泌尿科治療指引[2], 對於泌尿道上皮癌相關的治療建議, 主要參考自 NCCN 膀胱癌指引 2023 年第三版, 本報告摘錄泌尿道上皮癌相關之藥物治療指引, 來自該指引的 UTUC 和膀胱癌兩個章節<sup>i</sup>。此指引根據病人是否適用 cisplatin 化療、體能狀態等臨床情境, 提供標準的治療方案, 而可能不適用標準方案之特定病人則可選用替代治療方案, 此指引針對轉移性泌尿道上皮癌於 UTUC 與膀胱癌之藥物治療大致相近<sup>j</sup>。有關台灣泌尿科醫學會泌尿道上皮癌之第一線的治療建議指引, 如表三。

表三 台灣泌尿科醫學會有關泌尿道上皮癌之第一線治療指引

情境	標準方案	特定患者的替代方
----	------	----------

<sup>i</sup> 台灣泌尿科醫學會之治療指引中, 證據等級、建議等級均為強度, 但未說明證據等級、建議等級之定義, 部分治療註記「category」之等級係源自於 NCCN 指引之建議。

<sup>j</sup> 差異在於適合 cisplatin 化學藥物治療者使用 nivolumab, gemcitabine, cisplatin 後, 在 UTUC 指引未建議維持治療, 轉移性膀胱癌指引則建議用 nivolumab 做為維持治療; 針對化療有反應者給予維持性療法之方案, 在 UTUC 指引建議 avelumab 和 nivolumab, 轉移性膀胱癌指引則僅建議使用 avelumab。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

		案
1. 轉移性上泌尿道泌尿上皮癌		
適合 cisplatin 化學藥物治療者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)</li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法 (category 1)</li> <li>• <u>Nivolumab, gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u></li> </ul>	
腎功能差或是 ECOG <sup>k</sup> 日常體能狀態差，合併不符合使用 cisplatin 的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, carboplatin</u></li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> <li>• Atezolizumab</li> <li>• Pembrolizumab</li> </ul>
因聽力喪失或是神經病變而不符合使用 cisplatin，但腎功能正常及 ECOG 日常體能狀態佳的患者	<u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u>	-
針對化療有反應者給與維持性療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avelumab (category 1)</li> <li>• Nivolumab</li> </ul>	-
2. 轉移性膀胱癌		
適合 cisplatin 化學藥物治療者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)</li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法 (category 1)</li> <li>• <u>Nivolumab, gemcitabine, cisplatin</u> 接著用 nivolumab 做為維持治療 (category 1)</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u> (category</li> </ul>	-

<sup>k</sup> ECOG(美國東岸癌症臨床研究合作組織, Eastern Cooperative Oncology Group)體能狀態得分，得分為 0 至 5 分，分數愈高表示體能狀態愈差。0 分為最佳，表示可完全活動，不受限制地進行所有動作；1 分表示在激烈活動受到限制，但可以走動，能夠進行輕度或久坐的工作；5 分表示死亡。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	1)	
腎功能差或是 ECOG 日常體能狀態差，合併不符合使用 cisplatin 的患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, carboplatin</u> (category 1)</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• Atezolizumab</li> </ul>
因聽力喪失或是神經病變而不符合使用 cisplatin，但腎功能正常及 ECOG 日常體能狀態佳的患者	<u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u>	-
針對化療有反應者給予維持性療法	Avelumab	-
縮寫：DDMVAC：dose-dense[劑量密集] <u>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin</u> ；ECOG：ECOG(美國東岸癌症臨床研究合作組織，Eastern Cooperative Oncology Group)體能狀態得分。		

轉移性泌尿道上皮癌於第一線治療失敗後，後續的全身性治療藥物建議，亦分別建議於上泌尿道泌尿上皮癌與膀胱癌之治療指引，須根據先前使用含鉑治療或免疫檢查點抑制劑選用治療藥物，上泌尿道泌尿上皮癌與膀胱癌之轉移性泌尿道上皮癌之後線全身性治療藥物建議大致相近<sup>1</sup>，建議之藥物治療包含 pembrolizumab、nivolumab、avelumab、enfortumab vedotin、erdatinib 等藥治療，有關台灣泌尿科醫學會轉移性泌尿上皮癌於第一線治療失敗後之接續全身性藥物治療建議可參考附錄四。

## (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為 PD-1 抑制劑，屬於一種 IgG4 kappa 免疫球蛋白。由於 PD-L1 和 PD-L2 與 T 細胞上的 PD-1 受體相結合時，能抑制 T 細胞的增生和細胞激素的生成；nivolumab 可透過與 PD-1 受體結合並阻斷其與 PD-L1 和 PD-L2 的交互作用，能抑制 T 細胞增生和細胞激素的生成，達到抗腫瘤免疫抑制作用，包括抗腫瘤免疫反應。在同源基因小鼠腫瘤模型中，顯示阻斷 PD-1 的活性能減緩腫瘤的生長。

本案藥品之許可適應症包含用於泌尿道上皮癌，以及黑色素瘤、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、胃癌、胃食道癌或食道腺癌、肝細胞癌、轉移性大腸直腸癌、食道鱗狀細胞癌等；

<sup>1</sup> 僅差異於曾使用過免疫檢查點抑制劑者之其他替代藥物。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

基於建議者此次申請納入健保給付之適應症為泌尿道上皮癌，且本案藥品之治療目標病人群為先前未治療、PD-L1  $\geq 1\%$  之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人。依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為合併 cisplatin 與 gemcitabine，用於目標病人群。

### 1. WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之藥品解剖治療化學 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分類系統[14]得知，本案藥品 nivolumab 之 ATC 分類碼為 L01FF01。而 ATC 分類碼前 5 碼 L01FF 屬「PD-1/PD-L1 抑制劑」(PD-1/PD-L1 [Programmed cell death protein 1/death ligand 1] inhibitors) 之藥品共有 13 項，除了本案藥品之外另有 pembrolizumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab、dostarlimab、prolgolimab、tislelizumab、retifanlimab、sugemalimab、serplulimab、toripalimab 等藥品。

### 2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[15, 16]，以本案相關適應症「泌尿道上皮癌」搜尋<sup>m</sup>，共有 10 項結果，包含 7 個成分 erdafitinib (Balversa<sup>®</sup>)、pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>)、atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>)、avelumab (Bavencio<sup>®</sup>)、durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>)、enfortumab vedotin (Padcev<sup>®</sup>) 與 nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>，本案藥品)。

### 3. 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2025 年 5 月 23 日公告之最新藥品給付規定內容[17]，與本案適應症「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌」第一線藥物治療，現已納入健保且有相關給付規定者有 pembrolizumab，適用於不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌；另 avelumab 則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或疾病呈穩定狀態者之無法手術切除局部晚期 (第 III 期) 或轉移性泌尿道上皮癌 (第 IV 期) 成人病人之維持療法。

### 4. 具有相近治療地位之藥品

針對無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人之第一線治療，根據國際臨床治療指引，可知 enfortumab vedotin 併用 pembrolizumab、cisplatin, gemcitabine 接

<sup>m</sup> 關鍵字採用泌尿道上皮癌、泌尿道上皮癌、urothelial carcinoma。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

著用 avelumab 維持治療，在各指引均建議使用；進一步依據藥品許可證與現行健保給付規定，可知 cisplatin, gemcitabine、pembrolizumab、avelumab 等藥品可於現行健保給付規定下使用，其中，健保給付規定 pembrolizumab 僅適用於不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人病人，atezolizumab 須於 113 年 8 月 1 日前審核同意方可給付使用，avelumab 僅適用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人在第一線含鉑化療後未惡化者之維持療法。與本案藥品具有相近治療地位之藥品如表四所示。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（詳見附錄一）

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 <sup>†</sup>
L01FF01 Nivolumab (本案藥品)	無法切除或轉移性黑色素瘤、黑色素瘤之輔助治療、可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療、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、胃癌或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、食道癌或胃食道癌切除的輔助治療	注射劑	10 毫克/毫升	給付用於黑色素瘤、鱗狀非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、泌尿道上皮癌第二線用藥、胃腺癌、晚期腎細胞癌、晚期肝細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥、食道鱗狀細胞癌、惡性肋膜間皮瘤等。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 毫克/毫升	用於頭頸癌、局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌、晚期卵巢癌、非小細胞肺癌、轉移及末期肺癌、復發性或持續性子宮頸癌、轉移性胃腺癌、惡性肋膜間質細胞瘤、小細胞肺癌等。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

L01BC05 gemcitabine	<ul style="list-style-type: none"> <li>非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。用於曾經使用含鉑類藥物治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。</li> <li>膽道癌。</li> </ul>	注射劑	38 毫克/毫升 <sup>n</sup>	用於晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌、晚期膀胱癌、局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌、卵巢癌第二線治療、無法手術切除或晚期或復發之膽道癌（含肝內膽管）、局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌。
L01FF04 avelumab	適用於治療轉移性默克細胞癌（Merkel Cell Carcinoma）之成人病人。併用 axitinib 適用於晚期腎細胞癌（Renal Cell Carcinoma, RCC）病人的第一線治療。適用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌（Urothelial Carcinoma, UC）病人之維持療法。	注射液劑	20 毫克/毫升	用於無法手術切除局部晚期或轉移性泌尿上皮癌之維持療法、默克細胞癌。
L01FX13 enfortumab vedotin	<p>1. 單獨使用適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌（mUC）的成人病人：</p> <p>(1) 先前接受過 PD-1（programmed death receptor-1）或 PDL1（programmed death-ligand 1）抑制劑和含鉑化學治療；或</p>	凍晶注射劑	10 毫克/毫升	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。

<sup>n</sup> 以 Gemmis® Injection 38 mg/ml 為例。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	(2) 不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。 2. 併用 pembrolizumab 適用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (mUC) 的成人病人。			
L01FF02 pembrolizumab	黑色素細胞瘤、非小細胞肺癌、典型何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、泌尿道上皮癌、胃癌、原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤、高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性癌症、高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮頸癌、腎細胞癌、子宮內膜癌、食道癌、三陰性乳癌、高腫瘤突變負荷量癌症等。	注射劑	100 毫克/4 毫升 小瓶	用於黑色素瘤、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、胃癌。
<p><sup>†</sup>Nivolumab、avelumab 於健保藥品給付規定中，列於「免疫檢查點抑制劑」之給付規定；cisplatin 已給付但無藥品給付規定條件之專項；gemcitabine 之健保給付則節錄自健保給付規定 gemcitabine 之項目。此處僅列出各藥品在健保給付規定中之給付適應症，詳細健保給付規定條件請參見附錄一。</p>				

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### 1. CDA-AMC (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 網站[18]，以關鍵字「nivolumab」搜尋有關本案適應症「轉移性泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma)」之給付建議評估報告，截至 2025 年 6 月 2 日止，未查獲相關評估報告可供參考<sup>o</sup>。

#### 2. PBAC (澳洲)

<sup>o</sup> 尋獲一篇評估報告有關 nivolumab 用於接受根治性泌尿道上皮癌後具有高復發風險之輔助治療 [19]，然而具有轉移性疾病者被排除在給付條件之外，因此不符本案適應症。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[20]，以關鍵字「nivolumab」搜尋有關本案藥品此次建議擴增給付適應症之評估報告，尋獲一項對於 nivolumab 用於轉移性泌尿道上皮癌之評估報告[21]<sup>p</sup>。PBAC 在 2024 年 11 月會議中，建議給付 nivolumab 用於適用 cisplatin 之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌 (unresectable or metastatic urothelial carcinoma, u/mUC) 成人病人的第一線治療。PBAC 建議以第 100 條 (Section 100)<sup>q</sup> 透過簡化的事前審查 (Authority Required [Streamlined]) 方式收載。

### (1) 建議給付條件

PBAC 建議給付 nivolumab 用於無法手術或轉移性之泌尿道上皮癌，根據治療階段區分為起始治療條件與續用治療條件，有關 PBAC 建議給付條件如表五。

表五 PBAC 建議 nivolumab 用於無法手術或轉移性之泌尿道上皮癌之給付條件

階段	給付條件
起始治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 先前未接受過 PBS 補助的全身性治療用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌，且</li> <li>• 起始治療必須與 cisplatin 和 gemcitabine 合併使用，且</li> <li>• 在開始使用本藥物治療時，病人的 WHO 體能狀態 (performance status)<sup>r</sup> 不得高於 1，且</li> <li>• 先前未接受過 PBS 補助的 PD-1 或 PD-L1 抑制劑治療本疾病，且</li> </ul> <p>病人必須依照澳洲核准產品資訊中的劑量方案<sup>q</sup>使用本藥品的治療</p> <p>■ 處方指示：在此收載之下，病人終生中最多僅可接受 6 劑</p>

<sup>p</sup> 另尋獲 2 篇評估報告有關 nivolumab 用於高風險肌肉層浸潤性泌尿道上皮癌[22, 23]，因不符本案適應症，故未節錄。

<sup>q</sup> 屬於化療高效資金 (efficient funding of chemotherapy)，第 100 條 (Section 100) 為高度專科藥物之計畫 (highly specialised drugs program)，此計畫提供對特定於藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 下的專科藥品的使用權限，用於治療慢性疾病。這些藥物由於其臨床用途和其他特殊性，在處方開立和供應方面受到限制。在多數情況下，醫師需要接受特定訓練或隸屬於專科醫院部門才能開立這些藥品[24]。

<sup>r</sup> WHO 體能狀態得分 (WHO Performance Status Scores) [25]：

0 分：無症狀 (完全正常，可無限制地進行所有生病前的活動)。

1 分：有症狀但能完全自行行動 (在劇烈活動上受限，但可行走，能從事輕度或久坐性工作，例如簡單家務、辦公室工作)。

2 分：有症狀，白天臥床時間 < 50% (可走動且能完全自理，但無法從事任何工作活動；清醒時間中超過一半的時間能活動)。

3 分：有症狀，白天臥床時間超過 50%，但未完全臥床 (僅能有限自我照顧，清醒時間中超過一半的時間臥床或坐著)。

4 分：完全臥床 (完全失能，無法自我照顧，整天臥床或坐在椅子上)。

5 分：死亡。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

	<p>PBS 補助的合併療法，包含 nivolumab 以及 <u>cisplatin, gemcitabine</u>。</p>
<p>續用治療</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病人先前必須已接受至多 6 劑的合併療法，包含 nivolumab 以及 <u>cisplatin, gemcitabine</u>，做為本疾病的起始治療，且</li> <li>• 本治療必須為單一療法以治療本疾病，且</li> <li>• 病人必須依照澳洲核准產品資訊中的劑量方案<sup>†</sup>使用本藥品的治療，且</li> <li>• 當出現以下任一情況時，病人不得繼續接受 PBS 補助之治療（不論何者先發生）：             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 已自治療開始達 24 個月，不論起始治療是否為 PBS 補助</li> <li>- 即使使用此藥治療，疾病仍出現惡化</li> <li>- 出現無法接受的毒性反應</li> </ul> </li> </ul> <p>若出現以上情況，應在所有尚未使用的重複處方上標註「取消」字樣。</p> <p>■ 處方指示：當處方劑量為每兩週 240 毫克時，才可以尋求增加重複處方，最多可達 11 次。</p>
<p><sup>¶</sup> 與含 cisplatin 化療之併用治療，nivolumab 起始治療每 3 週給予 360 毫克靜脈注射 30 分鐘給藥，至多 6 個療程。</p> <p><sup>†</sup> 在 6 週期的併用治療後，單用 nivolumab 續用治療每 4 週給予 480 毫克靜脈注射 30 分鐘給藥，直到出現疾病惡化、不可接受的毒性、或至多 2 年。</p> <p>註：PBS：藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme）；PD-1：細胞程式死亡受體-1（programmed cell death protein 1）；PD-L1：細胞程式死亡配體-1（programmed cell death ligand 1）。</p>	

#### (2) 建議給付理由

- PBAC 認為對於某些病人而言，nivolumab (NIVO) 在療效上相較於標準治療（standard of care [SoC]，包含 gemcitabine, cisplatin 化療組合，簡稱 GC）可以提供小幅度的療效改善。PBAC 建議將 nivolumab 收載的原因之一，是基於其評估 nivolumab 在降價後到達遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）至每獲得一個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）需約 55,000 至 75,000 澳幣時，其成本效益是可接受的，且配合風險分攤協議（risk sharing arrangement），以涵蓋第一線及後線治療的用藥支出。
- PBAC 注意到各機構的意見，顯示轉移性泌尿道上皮癌病人的親身經歷以及對更多治療方案選擇的需求，認為無法切除或轉移性泌尿道上皮癌對更有效

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

的治療有高度臨床上的需求。

- CheckMate-901 (CM-901) 的子研究可以做為支持 nivolumab 相較於 SoC 的療效宣稱的主要臨床證據。相較於 SoC，nivolumab 合併 SoC 在整體存活期 (overall survival, OS) 方面顯示出統計上顯著的小幅改善，無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 亦有改善。整體而言，基於 OS 的差異，認為對於 OS 優於 SoC 的宣稱是合理的。
- 在 CM-901 子研究中，NIVO 合併 SoC 組發生全因 (all-cause) 或與研究藥物相關 (Study-drug related) 之重度 (severe) 不良事件<sup>s</sup>、嚴重 (serious) 不良事件 (SAE)<sup>t</sup> 和重度 SAE，以及任何程度的治療相關不良事件 (treatment-related adverse events) 的比例均高於 SoC 組，PBAC 認為 NIVO 合併 SoC 組的相對安全性低於 SoC 組是合理的。

### (3) 相對療效

臨床實證係根據一項直接對照試驗 CM-901 研究，CM-901 為第三期、開放式作業、隨機分派之臨床試驗，其比較 608 位 u/mUC 病人接受 nivolumab、ipilimumab 或 NIVO 併用 SoC 相較於 SoC 之療效與安全性，其中 SoC 包含 GC。CM-901 的子研究僅包含其中的接受 NIVO 併用 SoC 與 SoC 之比較，主要療效指標為由盲化獨立中央評估 (blinded independent central review, BICR) 對於治療意向 (intention-to-treat, ITT) 族群之 OS 和 PFS；截至 2023 年 5 月 9 日之資料，nivolumab 併用 SoC 組的中位數追蹤時間為 33.61 個月，而 SoC 組為 33.53 個月。另外選擇兩項臨床試驗：JAVELIN Bladder 100 (JB-100)<sup>u</sup> 與 EV-302 試驗<sup>v</sup>，以提供與補充參考品和接近市場參考品之療效與安全性的間接治療比較。

- 在治療意向族群中，顯示 NIVO 併用 SoC 相較於 SoC 在 OS 方面具有統計學上顯著改善，其死亡風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.78 (95%信賴區間 [confidence interval, CI]: 0.63 to 0.96)，意即 NIVO 併用 SoC 組的死亡風險降低 22%。根據 Kaplan-Meier 存活曲線亦顯示 NIVO 併用 SoC 的存活優勢。但因 avelumab 使用情況的差異，使得 NIVO 併用 SoC 的療效可能被高估。

<sup>s</sup> 重度 (severe) 指第 3 級以上之不良事件。

<sup>t</sup> 嚴重不良事件 (serious adverse event) 指死亡、危及生命、導致病人住院或延長病人住院時間、造成永久性殘疾、先天性畸形、其他需作處置以防永久性傷害的不良事件。

<sup>u</sup> JB-100 (n=700) 為一項第三期、開放式作業、隨機對照試驗，將接受第一線化療後無疾病惡化的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人者，隨機分派至接受最佳支持療法 (BSC)，合併或不合併 avelumab。此試驗用以支持 nivolumab 併用 SoC 在後續單用 nivolumab 之治療，相較於 avelumab 之間接比較分析。

<sup>v</sup> EV-302 (n=886) 為一項第三期開放式作業試驗、隨機分派試驗，評估 enfortumab vedotin, pembrolizumab (EV+PEM) 與 gemcitabine 合併鉑類藥物化療，用於先前未治療之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人之療效比較。此試驗用以支持 nivolumab 併用 SoC 與 EV+PEM 間間接比較分析，而並未對 EV+PEM 提出直接比較的臨床療效宣稱。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- NIVO 併用 SoC 在 PFS 方面，由 BICR 評估顯示相較於 SoC 有統計學上的顯著改善，其疾病惡化或死亡的 HR 為 0.72 (95% CI: 0.59 to 0.88)。PFS 在 Kaplan-Meier 存活曲線顯示 NIVO 併用 SoC 具療效優勢，並可持續維持。然而，經濟評估次委員 (economics sub committee, ESC) 認為，NIVO 併用 SoC 所報告增加 PFS 中位數的益處可能不具臨床意義，並指出對於免疫檢查點抑制劑而言，PFS 的解釋具有困難性。
- 對於 PD-L1  $\geq$  1% 的病人，OS 和 PFS 均傾向 NIVO 併用 SoC 組顯著較佳；但對於 PD-L1  $<$  1% 的病人，雖顯示 NIVO 併用 SoC 可降低疾病惡化或死亡的風險，但未達統計顯著。在 OS 中位數方面，PD-L1  $\geq$  1% 的病人接受 NIVO 併用 SoC 組相較於 SoC 組 OS 中位數較長，分別為 25.1 個月和 15.34 個月；對於 PD-L1  $<$  1% 的病人接受 NIVO 併用 SoC 組和 SoC 組的 OS 中位數則分別為 21.06 個月和 20.76 個月。
- 在生活品質方面透過 EORTC QLQ-C30<sup>w</sup> 測量，在基期兩組之結果相當，由於兩組之 EORTC QLQ-C30 平均得分與基期相比之差異均未達 10 分，因此治療組之間未發現生活品質有臨床意義的變化。另以歐洲生活品質量表 (European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level, EQ-5D-5L)<sup>x</sup> 測量，兩組之得分變化穩定，亦顯示兩組不具有臨床重要性的平均變化。
- 間接相對療效方面，比較在接受化療之後未惡化的病人，顯示 nivolumab 和 avelumab 在 PFS (HR: 1.22) 和 OS (HR: 0.97) 沒有統計上的顯著差異；然而，由於納入治療組間第一線接受的化療藥物、基期特性、後續接受的治療藥物以及共同參考組事件發生率有差異，具傳遞性 (transitivity) 問題，因此 ESC 認為這項間接比較的結果缺乏參考價值。另外對於 NIVO 併用 SoC 和 enfortumab vedotin 併用 pembrolizumab (EV+PEM) 的間接比較，顯示 NIVO 併用 SoC 在 OS 和 PFS 之療效指標劣於 EV+PEM；雖然此間接比較的納入適用 cisplatin 與否的標準不同、病人的健康狀態與平均年齡可能不同，而 ESC 同意認為 EV+PEM 相對於 NIVO 併用 SoC 的獲益程度可能更優越於間接比較結果之程度。
- ESC 根據臨床試驗結果，同意 NIVO 併用 SoC 在療效指標 OS 方面優於 SoC，但對於以 NIVO 併用 SoC 治療，後續單用 NIVO 之治療方案，認為間接比

<sup>w</sup> 歐洲癌症治療與研究組織所發展的癌症生活品質核心問卷 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30, EORTC QLQ-C30): 包含五種功能面向: 身體功能 (費力活動、長短距離步行、日常活動)、角色功能 (工作受限、休閒娛樂受限)、情緒功能 (緊張、焦慮等)、認知功能 (注意力及記憶力)、社會功能 (家庭生活社交活動)，以及整體健康狀態 (身體狀況、健康狀況)，還包括三項複合症狀指標 (疲勞、噁心、嘔吐) 與六項單一症狀指標 (疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

<sup>x</sup> 共包含五個面向: 行動能力 (mobility)、自我照顧 (self-care)、日常生活 (usual activities)、疼痛或不適 (pain/discomfort)、焦慮或沮喪 (anxiety/depression)，將健康狀態程度分為 5 種程度評分，其中以第 5 級最嚴重。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

較之結果認為無法支持其療效與安全性方面皆不劣於 avelumab。

### (4) 相對安全性

對所有接受研究治療的病人進行安全性分析，澳洲廠商提交資料宣稱 NIVO 併用 SoC 之安全性不劣於 SoC。

- NIVO 併用 SoC 和 SoC 在全因不良事件發生率分別為 99.7%和 98.6%；相較於 SoC，NIVO 併用 SoC 有更多重度(severe)不良事件、嚴重不良事件(serious adverse event, SAE) 和重度 SAE；此外，NIVO 併用 SoC 組也有更高比例的與治療相關的不良事件，包含任何等級、重度、嚴重、和重度 SAE。
- 在 NIVO 併用 SoC 組中，最常見的與藥物相關的不良事件，不論任何等級且發生率 $\geq 10\%$ 的不良事件包含貧血(57.2%)、噁心(46.7%)以及嗜中性球減少症(30.6%)。在 NIVO 併用 SoC 組中，發生率 $\geq 5\%$ 、且屬於 3 級或 4 級的嚴重藥物相關不良事件包含貧血(22.0%)、嗜中性球減少症(18.8%)、以及嗜中性球數下降(14.5%)。此外，NIVO 併用 SoC 組有 1 例與治療相關的第 5 級不良事件(敗血症)，而 SoC 組亦有 1 例(急性腎損傷)。
- 在間接比較的結果中，avelumab 相較於 NIVO 併用 SoC 可能有較少的 $\geq 3$  級不良事件、 $\geq 3$  級治療相關不良事件、SAEs、導致治療中止的不良事件以及導致治療中止的治療相關不良事件之發生率，但兩者紀錄不良事件發生的其間條件不同，可能導致結果較傾向 avelumab，因此間接安全性比較結果需謹慎解讀。基於澳洲廠商提供的直接證據，若對每 100 位病人治療，以 NIVO 併用 SoC 相較於 SoC 可以達到以下結果：
  - 在第 18 個月時約可減少 6 位病人死亡；
  - 約有多 10 位病人會出現貧血；
  - 約有多 7 位病人會出現白血球數量下降；
  - 約有多 12 位病人會出現搔癢症。
- ESC 對於澳洲廠商宣稱 NIVO 併用 SoC 在安全性方面劣於 SoC 屬合理，且未有足夠證據支持 NIVO 併用 SoC 的安全性不劣於 avelumab。

### (5) 其他臨床議題

- PBAC 認為，包含 GC 的 SoC 作為參考品是適當的，由於 GC 是澳洲 u/mUC 第一線推薦用藥，且 nivolumab 僅適用於可使用 cisplatin 的病人，因此 GC 是合適的參考品，未將 carboplatin 做為參考品亦屬合理。PBAC 指出，avelumab 用於維持治療可做為補充參考品(supplementary comparator)，但 PBAC 認為由於 nivolumab 的預計給付範圍比維持治療更廣，且僅適用於適用 cisplatin 之病人，因此將 avelumab 視為較不相關之參考品。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 在單獨使用 SoC 組中，有 20.5% 接受後續全身治療者接受 avelumab 治療（相當於所有隨機分派至 SoC 者的 10.5%），PBAC 同意 ESC 表示在 CM-901 的子研究中使用 avelumab 的人數可能低於在澳洲臨床環境中觀察到的人數，此差異使得 CM-901 子研究中報告的 OS 小幅度改善，和預定的 PBS 族群比較而言可能被高估。
- 整體而言，認為 CM-901 子研究的偏差風險低，除了病人自述結果（patient reported outcomes, PROs）與病人自述不良事件因試驗設計為開放式作業而可能存在偏差之外。
- 在比較 nivolumab 併用 SoC 後續以 nivolumab 單一治療與 avelumab 維持治療的間接治療比較中，兩者的共同比較對照組分別為 CM-901 試驗中的 SoC 組與 JB-100 試驗中的 BSC 組。兩試驗的 SoC 組和 BSC 組接受系統性抗癌治療的限制差異，使得此間接比較具有高度的偏差風險。
- 在比較 nivolumab 併用 SoC 與 EV+PEM 的間接比較中，共同比較對照組為 SoC。於 EV-302 試驗中，SoC 組為鉑類藥物（platinum）合併 gemcitabine，其中鉑類藥物可為 cisplatin 或 carboplatin；而在 CM-901 子研究中，SoC 組僅納入適用 cisplatin 者。由於此差異及其他傳遞性（transitivity）相關問題，使得此間接比較具有高度的偏差風險。
- 無惡化存活期（PFS）與客觀反應率（objective response rate, ORR）常用於整體存活期（OS）的替代指標；然而，探討此類替代指標於轉移性泌尿道上皮癌效度的文獻指出，PFS 與 OS 之間具中度相關性，而 ORR 與 OS 之間的相關性不佳。
- PBAC 表示 enfortumab vedotin 合併 pembrolizumab 之治療被指出為接近市場之參考品（near market comparator），並同意 ESC 的觀點，即如果 enfortumab vedotin 合併 pembrolizumab 之治療納入 PBS，它很可能會成為新的 SoC 並優先於 nivolumab 使用。

### 3. NICE（英國）

透過英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）公開網站[26]查詢相關評估報告，以關鍵字「nivolumab」搜尋有關本案適應症之給付建議評估報告。截至 2025 年 6 月 2 日止，未查獲評估報告可供參考<sup>y</sup>。

<sup>y</sup> 尋獲一篇評估報告有關 nivolumab 用於已接受過含鉑化療的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人之治療[27]，該評估報告結果顯示不建議將 nivolumab 用於該情境。另於 NICE 公開網站中得知，以「nivolumab 用於未經治療的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人之治療」為題的評估案件正在發展中（In development），並於 2024 年 3 月 8 日暫停評估[28]。截至 2025 年 6 月 2 日止，

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

- SMC (蘇格蘭)

透過蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網站[29] 查詢相關評估報告，以關鍵字「nivolumab」搜尋有關本案適應症相關之給付建議評估報告，尋獲一份於 2024 年 10 月 7 日完成的評估建議[30]，該建議指出：SMC 不建議將 nivolumab 合併 cisplatin, gemcitabine 用於無法切除或轉移性 UC 成人病人之第一線治療應用於 NHS 蘇格蘭。由於此藥品之許可證持有商未就此適應症向 SMC 提出申請，因此無法建議此藥品在 NHS 蘇格蘭使用於此適應症。

#### 2. 電子資料庫相關文獻

- 搜尋方法

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

Population	納入條件：先前未接受過治療之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma)，且 PD-L1 $\geq 1\%$ 之成人病人
Intervention	Nivolumab 併用 <u>cisplatin, gemcitabine</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧研究 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)。

依照上述之 PICOS，於 2025 年 6 月 5 日止，以無法切除或轉移性泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma) 與 nivolumab 併用 cisplatin, gemcitabine 等做為關鍵字進行搜尋<sup>z</sup>，搜尋策略請見附錄五。

- 搜尋結果

---

未查獲進一步已公告之評估報告可供參考。

<sup>z</sup> 為確保文獻搜尋之完整性與正確性，未將「未接受過治療」與「PD-L1 $\geq 1\%$ 」做為關鍵字搜尋，但於文獻搜尋時納入篩選考量。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 2 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 19 筆，在 Embase 共尋獲 70 筆資料資料。經逐筆標題與摘要篩選符合本案評估主題者，並排除重複文獻，本報告最終納入 4 篇臨床試驗文獻（均來自 1 項臨床試驗 CheckMate-901），和 1 篇系統性文獻回顧與網絡統合分析文獻。

(1) CheckMate-901(NCT03036098, 由 Bristol Myers Squibb 和 Ono Pharmaceutical 資助進行) [31]

- 試驗簡介

CheckMate-901 是一項國際性、開放式作業、隨機分派之第三期臨床試驗。研究共分為兩個部分，分別比較接受 nivolumab 併用 gemcitabine, cisplatin (NIVO+GC) 和 gemcitabine, cisplatin (GC) 之療效與安全性，此子研究已完成；另一子研究進行接受 nivolumab 併用 ipilimumab 與接受含鉑化療之比較，此為進行中研究而未包含於文獻之試驗結果，且不符合 PICOS 搜尋策略與本案藥品之治療情境；因此，本報告僅敘述 nivolumab 併用 gemcitabine, cisplatin 和 gemcitabine, cisplatin 之子研究比較結果。整體研究納入適用 cisplatin 的病人，將病人以 1:1:1:1 的比例隨機分派到試驗的兩個部分，並根據腫瘤 PD-L1 的表現和有無肝臟轉移進行分層。研究納入未接受治療且經組織學確診為無法切除或轉移性之 UC 成人病人，腫瘤包含腎盂、輸尿管、膀胱或尿道。試驗之主要療效指標為根據 BICR 評估之 OS 和 PFS，亦同時針對預定之次族群進行評估；次要療效指標包含生活品質，以及針對腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 的病人評估其根據盲化獨立中央評估 (blinded independent central review, 亦稱中央評估[central review]) 之 OS 和 PFS；探索性指標則包含客觀反應 (objective response) 與安全性。有關本報告摘錄之 CheckMate-901 試驗之簡介如表六所示。

表六 CheckMate-901 之試驗簡介

試驗設計	國際性、開放式作業、隨機分派之第三期臨床試驗，以 1:1 將病人隨機分派至兩治療組，根據腫瘤 PD-L1 的表現和有無肝臟轉移進行分層。
試驗族群與 納入條件	<p>納入 18 歲以上、經組織學確診為不可切除或轉移性泌尿道上皮癌之病人，腫瘤原發部位包含腎盂、輸尿管、膀胱或尿道。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 需依據固體腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 第 1.1 版為可測量之疾病，且 ECOG 得分為 0 或 1 分。</li> <li>• 均需接受來自原發腫瘤部位或轉移部位之腫瘤組織切片。</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> <li>病人須符合使用 cisplatin 治療的條件，包含具有良好的腎功能良好（即腎絲球過濾率<math>\geq 60</math> 毫升/分鐘）、經 CTCAE 第四版評估為<math>\leq 1</math> 級之聽力損失和周邊神經病變<sup>¶</sup>。</li> <li>先前未曾接受過針對不可切除或轉移性泌尿道上皮癌的全身性化學治療<sup>†</sup>。</li> <li>具有良好的血液功能與肝臟功能。</li> </ul>
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>具備可接受具治癒目的之局部治療的疾病。</li> <li>有活動性腦轉移或腦膜轉移（leptomeningeal metastases）。</li> <li>過去 3 年內有活動性惡性腫瘤者。</li> <li>任何嚴重或未受控制之醫療疾病。</li> <li>經紐約心臟病協會心臟衰竭功能分級為第 III 級或第 IV 級者。</li> </ul>
試驗藥物與給藥方式	<p>治療共分為以下兩組：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NIVO+GC 組：每三週一次靜脈注射 nivolumab 360 mg，合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療至多 6 個療程，後續為每四週給藥一次 nivolumab 480 mg，直至疾病出現惡化、出現無法接受的毒性反應、撤回試驗同意，或接受達 2 年治療上限。</li> <li>GC 組：每三週一次以 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療，至多 6 個療程。</li> </ul> <p>不允許對預定之 nivolumab 降低劑量。根據試驗方案，可允許降低 gemcitabine 與 cisplatin 的劑量；亦允許 nivolumab 與 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 延遲給藥。若病人僅停用 cisplatin，可換用 <u>gemcitabine, carboplatin</u> 做為替代治療，以完成剩餘的含鉑雙藥療程至最多共 6 個療程。</p>
主要療效指標	<p>OS 和根據 BICR 評估之 PFS，亦同時針對預定之次族群進行評估。其中 OS 定義為從隨機分派到任何原因導致死亡之間的時間<sup>‡</sup>；PFS 定義為自隨機分派至首次由中央評估依 RECIST 標準確認的疾病惡化或因任何原因導致死亡（以先發生者為準）之間的時間<sup>§</sup>。</p>
次要療效指標	<p>次要療效指標包含健康相關生活品質<sup>§</sup>，以及針對腫瘤 PD-L1 表現<math>\geq 1\%</math><sup>§</sup>的病人評估其根據中央評估之 OS 和 PFS；探索性指標則包含客觀反應率（objective response），其定義為根據 RECIST 標準所確認的完全反應或部分反應，以及針對所有接受至少一劑試驗藥物的病人測量其安全性，係依據 CTCAE 第四版進行分級，也對免疫介導不良事件（immune-mediated AEs）進行評估。</p>
統計分析	<p>經估算需要大約需 600 名受試者以使得本試驗具有 85% 的檢力以檢測在 NIVO+GC 組與 GC 組之間的 OS 平均風險比為 0.70 的差異，並以能觀察到至少 356 例死亡事件為原則。</p> <p>整體顯著水準（<math>\alpha</math>）設定為 0.05，分配至 OS 和 PFS 之指標，其中</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>OS 之顯著水準為 0.04，包含一次於達到預估死亡數 75%時進行的正式期中分析（interim analysis）及一次最終分析（final analysis）。而 PFS 之顯著水準為 0.01，僅進行一次最終分析。如果在期中分析中 OS 的差異即顯著，則將使用階層檢定程序（hierarchical testing procedure）對 PFS 進行正式測試，以便儘早停止優越性試驗。</p> <p>對於 PFS 的比較，我們確定 460 例疾病惡化或死亡事件將使試驗以 70%的檢力檢測到平均風險比（hazard ratio）達 0.70，整體型一錯誤率為 0.01。OS 的雙尾顯著水準為 0.0311，PFS 的雙尾顯著水準為 0.01。除主要療效指標的雙重比較外，沒有其他預先設定的多重性校正方法。因此，其他結果報告之信賴區間並未進行多重比較校正，應謹慎解讀。</p> <p>我們對生活品質之 EORTC QLQ-C30 資料進行混合效應線性迴歸（mixed-effects linear regression）重複測量分析，以評估試驗之治療對病人自基期至第 16 週生活品質的影響。模型中做為固定效應的共變量包括治療組、時間、分層因子、基期評分、基期評分與時間的交互作用，以及治療組與時間的交互作用；截距和時間被納入用於隨機效應。在特定時間點達 10 分的差異將被認為具有臨床意義。</p>
<p>¶ 不適用 cisplatin 之病人將接受 <u>gemcitabine, carboplatin</u> 之治療。</p> <p>† 若曾接受膀胱內治療（intravesical therapy），可在試驗治療開始前至少 4 週完成。若曾接受術前輔助化學治療、放射治療，或在根治性膀胱切除術（radical cystectomy）之術後接受過含鉑輔助化學治療，且在完成治療後 12 個月以上發生疾病復發，亦可被納入本試驗。</p> <p>‡ 未被記錄死亡狀態者，其 OS 資料在其最後被確認存活的日期進行設限（censoring）。若病人已完成隨機分派但沒有後續追蹤資料，則其 OS 資料設限於接受隨機分派當日。接受試驗藥物治療期間以及在停藥後的每 3 個月，皆持續追蹤 OS。</p> <p>§ 若病人尚存活且未惡化，則時間點設限於其最後一次可評估的腫瘤評估時間。若病人存活但在試驗期間未進行任何腫瘤評估，則其 PFS 資料設限在隨機分派時。若病人在疾病惡化前接受後續抗癌症治療，則其 PFS 資料會設限在接受後續治療之前最後一次的可評估腫瘤的評估時間點；另進行 PFS 之敏感度分析，其中未對在疾病惡化前接受後續治療的病人進行設限處理。</p> <p>° PD-L1 是根據腫瘤細胞膜陽性染色的百分比（至少 100 個腫瘤細胞）所定義，可以透過使用 PD-L1 免疫組織化學檢測法（IHC 28-8 pharmDx, Dako）進行評估。</p> <p>§ 使用歐洲癌症治療與研究組織所發展的癌症生活品質核心問卷（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30, EORTC QLQ-C30）測量整體健康狀況得分，評估自基期之健康相關的生活品質變化。</p> <p>縮寫：BICR：盲化獨立中央評估（blinded independent central review）；CTCAE：不良事件常用術語標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）；ECOG：美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group）體能狀態得分；OS：整體存活期（overall survival）；PFS：無惡化存活期（progression-free survival）；NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine</u>。</p>	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

cisplatin 治療；GC：gemcitabine, cisplatin。

自 2018 年 1 月 30 日至 2022 年 9 月 28 日，共有 608 位病人在 30 個國家(包含中國、以色列、日本、南韓、新加坡、臺灣等亞洲國家)的 135 個據點接受隨機分組。在治療意向族群中，分配至接受 NIVO+GC 組或單獨使用 GC 組治療的病人各有 304 名。NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組治療完成治療的比例分別為 74.0%、54.5%，疾病惡化是兩組中最常見的停藥原因。在 NIVO+GC 組和 GC 組，分別有 49 例 (16.1%) 和 43 例 (14.9%) 的病人至少接受了一劑 carboplatin 替代 cisplatin。在基期時兩組的臨床和人口學特徵大致平衡，有關試驗病人基期特性如表七。

表七 CheckMate-901 試驗之病人基期特性

特性	NIVO+GC (N = 304)	GC (N = 304)
年齡，歲(範圍)		
中位數	65(32 to 86)	65(35 to 85)
年齡分佈，人數(%)		
<65 歲	150 (49.3%)	148 (48.7%)
≥65 歲	154 (50.7%)	156 (51.3%)
性別，人數(%)		
男性	236 (77.6%)	234 (77.0%)
女性	68 (22.4%)	70 (23.0%)
種族或族群，人數(%)†		
白人	211 (69.4%)	225 (74.0%)
亞洲人	75 (24.7%)	63 (20.7%)
美國原住民或阿拉斯加原住民	1 (0.3%)	1 (0.3%)
黑人	0	2 (0.7%)
其他	17 (5.6%)	13 (4.3%)
地理區域，人數(%)		
美國	19 (6.2%)	21 (6.9%)
歐洲	134 (44.1%)	142 (46.7%)
亞洲	72 (23.7%)	61 (20.1%)
其他地區	79 (26.0%)	80 (26.3%)
ECOG 體能狀態得分，人數(%)		
0 分	162 (53.3%)	162 (53.3%)
1 分	140 (46.1%)	142 (46.7%)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

>1 分	2 (0.7%)	0
初始診斷的腫瘤類型，人數(%)		
膀胱泌尿道	235 (77.3%)	219 (72.0%)
腎盂	33 (10.9%)	44 (14.5%)
其他	36 (11.8%)	41 (13.5%)
自初始診斷至今的時間，年(範圍)		
中位數	0.51(0 to 27.8)	0.36(0 to 23.9)
診斷時間分佈，人數(%)		
<1 年	179 (58.9%)	199 (65.5%)
≥1 年	125 (41.1%)	105 (34.5%)
組織學變異，人數(%)		
無變異	150 (49.3%)	142 (46.7%)
腺癌	53 (17.4%)	50 (16.4%)
鱗狀細胞癌	20 (6.6%)	23 (7.6%)
微乳突型	17 (5.6%)	16 (5.3%)
其他	62 (20.4%)	71 (23.4%)
未報告	2 (0.7%)	2 (0.7%)
疾病分期，人數(%)		
轉移性	261 (85.9%)	269 (88.5%)
局部無法切除或非轉移性	41 (13.5%)	33 (10.9%)
未報告	2 (0.7%)	2 (0.7%)
腫瘤 PD-L1 表現，人數(%)		
≥1%	111 (36.5%)	110 (36.2%)
<1%	193 (63.5%)	194 (63.8%)
肝轉移，人數(%)		
有	64 (21.1%)	64 (21.1%)
無	240 (78.9%)	240 (78.9%)
縮寫：NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。		

- 相對療效

根據最終分析結果顯示，中位追蹤時間為 33.6 個月（範圍自 7.4 至 62.4 個月）。NIVO+GC 組相較單獨使用 GC 組的 OS 統計上顯著延長，死亡的風險比（hazard ratio）為 0.78（95%信賴區間[CI]：0.63 to 0.96，P=0.02），NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組的 OS 分別為 21.7 個月和 18.9 個月，第 12 個月時的 OS 分別為 70.2%和 62.7%，24 個月時的 OS 分別為 46.9%和 40.7%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

根據中央評估的結果，NIVO+GC 組相較單獨使用 GC 組的 PFS 亦統計上顯著延長，疾病惡化或死亡的風險比為 0.72 (95%CI : 0.59 to 0.88, P=0.001)，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組的 PFS 分別為 7.9 個月和 7.6 個月，第 12 個月時的 PFS 分別為 34.2%和 21.8%，24 個月時的 PFS 分別為 23.5%和 9.6%。另根據研究者評估的結果，NIVO+GC 組的 PFS 也優於單獨使用 GC 治療 (HR 為 0.70[95% CI : 0.57 to 0.85])。

由於在疾病惡化前 NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組分別有 7.9%和 24.3%的病人接受後續的抗癌治療，因此對 PFS 的資料進行設限，其中 NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組分別有 2%、14.5%使用 avelumab 或 pembrolizumab，而所有接受單獨使用 GC 治療者 (n=304) 有 10.5%使用 avelumab 做為後續治療；根據未納入對使用後續抗癌治療設限的資料進行之 PFS 敏感度分析結果亦顯示其結果與主要分析之結果一致 (HR : 0.74[95% CI : 0.62 to 0.89])。有關主要療效指標 OS 和 PFS 之相對療效結果如表八。

表八 CheckMate-901 試驗之主要療效指標結果

指標	NIVO+GC (N = 304)	GC (N = 304)	HR (95% CI)
<b>整體存活率</b>			
事件數	172	193	0.78 (0.63 to 0.96) (p=0.02)
中位數(月)	21.7 (18.6 to 26.4)	18.9 (14.7 to 22.4)	
第 12 個月 OS	70.2 (64.6 to 75.1)	62.7 (56.8 to 68.1)	-
第 24 個月 OS	46.9 (40.7 to 52.8)	40.7 (34.6 to 46.7)	-
<b>無惡化存活期</b>			
事件數	211	191	0.72 (0.59 to 0.88) (p=0.001)
中位數(月)	7.9 (7.6 to 9.5)	7.6 (6.1 to 7.8)	
第 12 個月 PFS	34.8 (28.6 to 40.0)	21.8 (16.1 to 27.9)	-
第 24 個月 PFS	23.5 (18.3 to 29.0)	9.6 (5.6 to 15.0)	-
縮寫：95% CI：95%信賴區間；HR：風險比(hazard ratio)；OS：整體存活期(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。			

在 OS 和 PFS 的次族群分析中，結果顯示多數次族群的 NIVO+GC 組之風險比均優於 GC 組，其中對於 PD-L1  $\geq 1\%$  的次族群，NIVO+GC 組之 OS (HR 為 0.75[95% CI : 0.53 to 1.06]) 和 PFS (HR 為 0.58[95% CI : 0.48 to 0.81]) 均優於 GC 組，但在 OS 未達統計顯著差異。有關主要療效指標之次族群結果如表九。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表九 CheckMate-901 試驗主要療效指標之次族群分析結果

指標	OS 之 HR (95% CI)	PFS 之 HR (95% CI)
所有病人	0.78 (0.63 to 0.95)	0.71 (0.58 to 0.86)
年齡		
<65 歲	0.69 (0.51 to 0.92)	0.72 (0.54 to 0.96)
65 至 <75 歲	0.89 (0.63 to 1.26)	0.74 (0.54 to 1.02)
≥75 歲	0.86 (0.49 to 1.52)	0.60 (0.35 to 1.01)
性別		
男性	0.76 (0.60 to 0.97)	0.72 (0.57 to 0.90)
女性	0.82 (0.54 to 1.26)	0.68 (0.45 to 1.03)
種族		
白人	0.80 (0.63 to 1.02)	0.74 (0.59 to 0.94)
亞裔	0.71 (0.45 to 1.12)	0.54 (0.34 to 0.85)
其他	0.84 (0.35 to 1.97)	0.89 (0.35 to 2.25)
地理區域		
美國	1.92 (0.95 to 3.88)	1.45 (0.63 to 3.31)
亞洲	0.73 (0.46 to 1.17)	0.55 (0.35 to 0.88)
歐洲	0.73 (0.53 to 0.99)	0.67 (0.50 to 0.91)
其他地區	0.73 (0.49 to 1.08)	0.80 (0.56 to 1.14)
ECOG 體能狀態得分		
0 分	0.70 (0.51 to 0.95)	0.64 (0.48 to 0.86)
1 分	0.85 (0.64 to 1.11)	0.76 (0.58 to 1.00)
PD-L1 表現		
≥1%	0.75 (0.53 to 1.06)	0.58 (0.41 to 0.81)
<1% 或 無法判定	0.80 (0.62 to 1.04)	0.80 (0.62 to 1.02)
肝轉移		
有	0.77 (0.51 to 1.16)	0.97 (0.65 to 1.45)
無	0.77 (0.61 to 0.98)	0.65 (0.52 to 0.82)
先前接受過全身性癌症治療		
有	0.90 (0.59 to 1.38)	0.65 (0.42 to 1.00)
無	0.76 (0.60 to 0.96)	0.74 (0.59 to 0.93)
縮寫：95% CI：95%信賴區間；ECOG：美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group)體能狀態得分；HR：風險比(hazard ratio)；OS：整體存活期(overall survival)；NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。		

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

根據中央評估的結果，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 分別為 57.6%和 43.1%，達完全反應 (complete response, CR) 則分別為 21.7%和 11.8%。達 ORR 和 CR 時間的中位數在兩組均為 2.1 個月；而研究者評估的結果與中央評估結果一致。根據中央評估的結果，NIVO+GC 組反應持續時間中位數與完全反應持續時間中位數均較單獨使用 GC 組長，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組於後續使用全身性治療的比例分別為 35.5%和 51.3%。對於 NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組之次要療效指標比較結果如表十。

表十 CheckMate-901 試驗客觀反應、最佳整體反應以及達反應時間之結果

指標	NIVO+GC (N = 304)	GC (N = 304)
客觀反應率，% (95% CI)	57.6 (51.8 to 63.2)	43.1 (37.5 to 48.9)
確認之最佳整體反應，人數(%)		
完全反應 (complete response)	66 (21.7%)	36 (11.8%)
部分反應(partial response)	109 (35.9%)	95 (31.2%)
疾病穩定(stable disease)	77 (25.3%)	86 (28.3%)
疾病惡化 (progressive disease)	29 (9.5%)	39 (12.8%)
無法評估	23 (7.6%)	48 (15.8%)
達成客觀反應時間的中位數，月(IQR)		
任一客觀反應	2.1 (2.0 to 2.3)	2.1 (2.0 to 2.2)
完全反應	2.1 (1.9 to 2.2)	2.1 (1.9 to 2.2)
反應持續時間中位數，月(95% CI)		
任一客觀反應	9.5 (7.6 to 15.1)	7.3 (5.7 to 8.9)
完全反應	37.1 (18.1 to NE)	13.2 (7.3 to 18.4)
縮寫：95% CI：95%信賴區間；IQR：四分位距(interquartile range)；NE：無法估計(not estimable)； NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。		

有關 CheckMate-901 試驗中健康相關生活品質之分析，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組分別納入 276 名和 248 名，結果顯示基期特性大致相當，在兩組有 78%至 86%受試者完成評分者，在第 24 週時達 60%。自基期至第 16 週的整體最小平方平均變化顯示，EORTC QLQ-C30 之整體健康狀況維持穩定，至第 16 週時兩組之與基期之變化幅度均未超過 10 分，而 NIVO+GC 在量表評分上均不劣於單獨使用 GC 組。因此結果指出，相較於單獨使用 GC，加上 nivolumab 的治療對於健康相關生活品質的影響極小[31, 32]。有關健康相關生活品質的比較結果如表十一。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十一 CheckMate-901 試驗健康相關生活品質之結果

指標	NIVO+GC 最 小平方平均 (95% CI)	GC 最小平方平 均 (95% CI)	最小平方平均 差異(95% CI)	不劣性邊際 <sup>¶</sup>
EORTC QLQ-C30				
整體健康 狀態	-0.47 (-2.46 to 1.53)	0.06 (-2.06 to 2.18)	-0.53 (-3.05 to 2.00)	-4
生理功能	-2.50 (-4.45 to -0.54)	-4.26 (-6.34 to -2.19)	1.77 (-0.71 to 4.24)	-5
角色功能	-3.78 (-6.59 to -0.97)	-4.53 (-7.46 to -1.59)	0.75 (-2.80 to 4.30)	-6
疲勞	4.67 (2.26 to 7.08)	5.57 (3.04 to 8.10)	-0.90 (-3.94 to 2.13)	+5
EQ-5D-5L				
EQ-VAS	1.18 (-0.64 to 2.99)	0.95 (-0.95 to 2.86)	0.22 (-2.05 to 2.49)	-7
<sup>¶</sup> 為最小重要差異的下界；此外，經由統合分析的結果設定不同的次項目達到差異的閾值，當小於該次項目的小量(small)差距之閾值時，解釋其結果之差異為極小(trivial)的。 註：95% CI：95%信賴區間；EORTC QLQ-C30：歐洲癌症治療與研究組織癌症生活品質核心問卷 C30；EQ-5D-5L：歐洲生活品質量表(European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level)；EQ-VAS：歐洲生活品質視覺化量表；NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。				

- 相對安全性

在安全性分析中分別納入 304 位和 288 位在 NIVO+GC 組和 GC 組的病人。NIVO+GC 組的治療持續時間中位數為 7.4 個月（範圍自 0 至 47.9 個月），GC 組為 3.7 個月（範圍自 0 至 14.3 個月）。NIVO+GC 組和 GC 組在任何原因的不良事件發生率分別為 99.7%和 98.6%，發生第 3 級以上者則分別為 76.6%和 67.7%；發生任何級別與治療藥物相關不良事件分別為 97.4%和 92.7%，其中發生第 3 級以上者分別為 61.8%和 51.7%。分別有一名病人在 NIVO+GC 組（因敗血症）和 GC 組（因急性腎損傷）發生第 5 級治療相關不良事件<sup>aa</sup>。常見的不良事件包含貧血、噁心、嗜中性白血球減少症等；免疫介導之不良事件方面，NIVO+GC 組和 GC 組在任何級別的不良事件發生率分別為 29.3%和 0.7%，常見免疫介導之不良事件為甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、皮疹等；因任何級別之治療相關不良事件（treatment-related adverse event）導致停藥者在 NIVO+GC 組和 GC 組分

<sup>aa</sup> 即不良事件導致死亡。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

別有 21.1%和 17.4%，第 3 級以上不良事件導致停藥者分別有 11.2%和 7.6%。有關在 NIVO+GC 組和 GC 組之治療相關不良事件之結果如表十二。

表十二 CheckMate-901 試驗治療相關不良事件之結果

不良事件 <sup>¶</sup>	NIVO+GC (N = 304)		GC (N = 288)	
	任何等級(%)	等級≥3(%)	任何等級(%)	等級 ≥3 (%)
任何不良事件	296 (97.4%)	188 (61.8%)	267 (92.7%)	149 (51.7%)
貧血	174 (57.2%)	67 (22.0%)	137 (47.6%)	51 (17.7%)
噁心	142 (46.7%)	1 (0.3%)	138 (47.9%)	3 (1.0%)
嗜中性白血球減少症	93 (30.6%)	57 (18.8%)	86 (29.9%)	44 (15.3%)
嗜中性球數下降	75 (24.7%)	44 (14.5%)	60 (20.8%)	32 (11.1%)
疲倦	74 (24.3%)	6 (2.0%)	69 (24.0%)	4 (1.4%)
食慾降低	68 (22.4%)	4 (1.3%)	45 (15.6%)	1 (0.3%)
血小板數下降	66 (21.7%)	23 (7.6%)	43 (14.9%)	14 (4.9%)
白血球數下降	64 (21.1%)	30 (9.9%)	40 (13.9%)	11 (3.8%)
嘔吐	55 (18.1%)	4(1.3%)	48 (16.7%)	6 (2.1%)
無力	47 (15.5%)	3 (1.0%)	46 (16.0%)	5 (1.7%)
血小板減少症	45 (14.8%)	20 (6.6%)	35 (12.2%)	13 (4.5%)
搔癢	44 (14.5%)	2 (0.7%)	8 (2.8%)	0
便秘	44 (14.5%)	0 (0.0%)	40 (13.9%)	1 (0.3%)
皮疹	41 (13.5%)	2 (0.7%)	10 (3.5%)	1 (0.3%)
腹瀉	40 (13.2%)	4 (1.3%)	25 (8.7%)	0
甲狀腺功能低下症	40 (13.2%)	0 (0.0%)	0	0
血中肌酸酐增加	39 (12.8%)	1 (0.3%)	35 (12.2%)	0
白血球減少症	38 (12.5%)	7 (2.3%)	33 (11.5%)	5 (1.7%)

¶表中列出的是兩組治療中有任一組中有≥10%的病人出現之不良事件(自首次用藥起至療程結束後 30 天內)，由研究者判定是否與試驗藥物相關。

縮寫：NIVO+GC：nivolumab 合併 gemcitabine, cisplatin 治療；GC：gemcitabine, cisplatin。

- 次族群分析結果

### A. 亞裔次族群[33]

一篇會議摘要報告在 CheckMate-901 試驗中亞裔族群（包含中國、日本、南韓、臺灣、新加坡）的次族群分析結果，共納入 133 名亞裔病人，分別有 72 人分配至 NIVO+GC 組，61 人至 GC 組，追蹤時間中位數為 27.2 個月。結果顯示，在 OS 與 PFS 之主要療效指標方面，NIVO+GC 組均較 GC 組佳；而其他療效指

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

標方面，NIVO+GC 組和 GC 組的 ORR 分別為 58.3%和 39.3%，CR 率則分別為 20.8%和 9.8%，亦顯示 NIVO+GC 組有相較 GC 組更好的療效結果；但若另比較 UTUC 和膀胱癌的次族群，則各療效指標之結果無明顯差異。而反應持續時間中位數在 NIVO+GC 組和 GC 組分別為 9.5 個月和 6.1 個月，第三級以上治療相關不良事件之發生率分別為 63.8%和 61.5%。針對亞裔次族群之分析結果如表十三。

表十三 CheckMate-901 試驗亞裔次族群之療效指標結果

療效指標	所有受試者 (N=133)		上泌尿道泌尿上皮癌 (N=42)		膀胱癌 (N=89)	
	NIVO+GC (n = 72)	GC (n = 61)	NIVO+GC (n = 20)	GC (n = 22)	NIVO+GC (n = 51)	GC (n = 38)
BICR 評估之 ORR, % (95% CI)	58.3 (46.1 to 69.8)	39.3 (27.1 to 52.7)	65.0 (40.8 to 84.6)	50.0 (28.2 to 71.8)	56.9 (42.2 to 70.7)	34.2 (19.6 to 51.4)
OS 中位數, 月 (95% CI)	24.0 (19.0 to 28.9)	18.9 (12.0 to 24.9)	28.9 (14.8 to 42.2)	15.3 (12.0 to 23.6)	23.9 (18.6 to 27.5)	21.7 (9.7 to 29.5)
HR (95% CI)	0.69 (0.42 to 1.15)		0.66 (0.29 to 1.53)		0.77 (0.43 to 1.40)	
PFS 中位數, 月(95% CI)	9.5 (7.6 to 11.2)	7.2 (5.7 to 7.8)	10.3 (7.6 to NR)	7.8 (4.4 to 9.3)	9.5 (6.2 to 11.6)	6.0 (3.9 to 7.4)
HR (95% CI)	0.40 (0.16 to 1.02)		0.51 (0.22 to 1.20)		0.55 (0.31 to 0.96)	

縮寫：95% CI：95%信賴區間；BICR：盲化獨立中央評估(blinded independent central review)；HR：風險比(hazard ratio)；NR：未達到(not reach)；ORR：客觀反應率(objective response rate)；OS：整體存活期(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；NIVO+GC：nivolumab 合併 gemcitabine, cisplatin 治療；GC：gemcitabine, cisplatin。

### B. 華裔次族群[34]

另一項會議摘要針對共 91 名華裔病人進行次族群分析，在 NIVO+GC 組和 GC 組分別包含 44 名和 47 名病人，其追蹤時間中位數分別為 26.2 個月和 28.3 個月。分析結果顯示，NIVO+GC 組的 OS、PFS 中位數均較 GC 組長；ORR、CR 和反應持續時間 (duration of response, DoR) 方面，NIVO+GC 組亦均顯示有較佳的結果。安全性方面，NIVO+GC 組和 GC 組的任何不良事件發生率均為 97.7%，而治療相關不良事件的發生率則分別為 95.5%和 97.7%。詳細華裔次族群之分析結果如表十四。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十四 CheckMate-901 試驗華裔次族群之療效指標結果

療效指標	NIVO+GC (N = 44)	GC (N = 47)	HR (95% CI)
OS 中位數， 月 (95% CI)	22.6 (13.1 to 35.6)	18.9 (11.7 to 24.4)	0.70 (0.41 to 1.21)
12 個 月 OS ，% (95% CI)	74.0 (58.0 to 84.7)	61.9 (44.8 to 75.1)	
PFS 中位數， 月 (95% CI)	7.8 (6.2 to 14.2)	6.9 (4.4 to 7.8)	0.54 (0.30 to 0.94)
12 個 月 PFS ，% (95% CI)	33.3 (17.3 to 50.3)	6.2 (0.5 to 23.6)	
ORR ，% (95% CI)	50.0 (34.6 to 65.4)	34.0 (20.9 to 49.3)	—
CR ，人數 (%)	7.0 (15.9)	2 (4.3)	
DoR 中位數， 月 (95% CI)	12.5 (3.9 to NE)	6.7 (3.9 to 7.5)	
註：95% CI：95%信賴區間；BICR：盲化獨立中央評估(blinded independent central review)；CR：完全反應(complete response)；DoR：反應持續時間(duration of response)；HR：風險比(hazard ratio)；NE：無法估計(not estimable)；ORR：客觀反應率(objective response rate)；OS：整體存活期(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；NIVO+GC：nivolumab 合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> 治療；GC： <u>gemcitabine, cisplatin</u> 。			

### (2) 系統性文獻回顧與網絡統合分析研究[35]

一項系統性文獻回顧與網絡統合分析研究針對晚期或轉移性泌尿道上皮癌之藥物治療之療效進行彙整，納入隨機對照之第三期臨床試驗、免疫聯合療法做為第一線治療為治療組、含鉑化療做為第一線治療為對照組、以英文發表之文獻。以評估各試驗中治療意向族群的 OS、PFS 和 ORR 以及接受含 carboplatin 化療治療的病人的次族群中 OS 為療效指標。採用隨機效應模型，進行貝式網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)。共納入五篇研究，包含 3,734 名病人，所有試驗的病人年齡中位數為 65 至 69 歲，追蹤時間中位數為 13.4 至 41.5 個月；整體研究之偏差風險低。

研究結果顯示，pembrolizumab, enfortumab vedontin (PEMBRO+EV) 相較於 nivolumab 併用含鉑化療 (NIVO+PlatinumCT)、atezolizumab 併用含鉑化療 (ATEZO+PlatinumCT)、pembrolizumab 併用含鉑化療 (PEMBRO+PlatinumCT)、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

durvalumab, tremelimumab (DURVA+TREME)、含鉑化療 (PlatinumCT)，有較佳的 OS，PEMBRO+EV 可能是最有效的第一線全身治療，其次為 nivolumab 併用含鉑化療 (NIVO+PlatinumCT) (如表十五)。

針對疾病惡化前接受後續治療病人之資料未進行設限的疾病惡化存活敏感度分析的結果，NIVO+PlatinumCT 居 PFS 療效之第三位，僅次於 PEMBRO+EV 和 ATEZO+PlatinumCT (如表十六)。

在 PFS 方面，PEMBRO+EV 相較於 DURVA+TREME、NIVO+PlatinumCT、PEMBRO+PlatinumCT、PlatinumCT 有較佳的結果；另 ATEZO+PlatinumCT 相較於 DURVA+TREME、NIVO+CisplatinCT、PEMBRO+PlatinumCT、PlatinumCT 也有較佳的 PFS。PlatinumCT 與 PEMBRO+PlatinumCT 相比，PFS 也有統計上顯著優勢。以 PlatinumCT 做為全身治療的參考對象時，在 PFS 方面 PEMBRO+EV 可能是最有效的第一線全身治療，其次為 ATEZO+PlatinumCT (如表十七)。

有關網絡統合分析 ORR 的結果，顯示 PEMBRO+EV 的 ORR 優於 ATEZO+PlatinumCT、DURVA+TREME、PEMBRO+PlatinumCT、PlatinumCT；另 NIVO+PlatinumCT 相較於 ATEZO+PlatinumCT、DURVA+TREME、PlatinumCT 亦有較佳的 ORR 結果。以 PlatinumCT 做為全身治療的參考對象時，在 ORR 方面 PEMBRO+EV 可能是最有效的第一線全身治療，其次為 NIVO+PlatinumCT (如表十八)。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十五 網絡統合分析治療意向族群 OS 的比較結果

治療組 參考品	PEMBRO+EV	NIVO+PlatinumCT	ATEZO+PlatinumCT	PEMBRO+PlatinumCT	DURVA+TREME	PlatinumCT
PEMBRO+EV	—	1.81 (1.18 to 2.77)	2.04 (1.34 to 3.11)	1.88 (1.22 to 2.9)	1.94 (1.23 to 3.05)	2.41 (1.83 to 3.18)
NIVO+PlatinumCT	0.55 (0.3 to 0.85)	—	1.13 (0.72 to 1.79)	1.04 (0.66 to 1.66)	1.07 (0.66 to 1.75)	1.34 (0.96 to 1.86)
ATEZO+ PlatinumCT	0.49 (0.32 to 0.75)	0.88 (0.56 to 1.39)	—	0.92 (0.58 to 1.46)	0.95 (0.59 to 1.53)	1.18 (0.87 to 1.62)
PEMBRO+ PlatinumCT	0.53 (0.35 to 0.82)	0.96 (0.6 to 1.52)	1.09 (0.69 to 1.71)	—	1.03 (0.63 to 1.68)	1.28 (0.92 to 1.77)
DURVA+TREME	0.52 (0.33 to 0.81)	0.93 (0.57 to 1.51)	1.06 (0.66 to 1.71)	0.97 (0.6 to 1.59)	—	1.25 (0.87 to 1.79)
PlatinumCT	0.41 (0.31 to 0.55)	0.75 (0.54 to 1.04)	0.85 (0.62 to 1.15)	0.78 (0.56 to 1.09)	0.80 (0.56 to 1.14)	—

註 1：表格內數值表示勝算比(odds ratio, OR)，其括號內表示 95% 置信區間(credible interval)，當 OR<1 時表示治療組具有潛在的優勢。

註 2：ATEZO：atezolizumab；DURVA：durvalumab；TREME：tremelimumab；NIVO：nivolumab；PEMBRO：pembrolizumab；EV：enfortumab vedontin；PlatinumCT：platinum-based chemotherapy。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十六 網絡統合分析針對疾病惡化前接受後續治療病人之資料未進行設限的 PFS 敏感度分析

治療組 參考品	ATEZO+PlatinumCT	DURVA+TREME	NIVO+PlatinumCT	PEMBRO+EV	PEMBRO+PlatinumCT	PlatinumCT
ATEZO+PlatinumCT	—	1.91 (1.19 to 3.07)	1.06 (0.64 to 1.77)	0.77 (0.50 to 1.19)	2.26 (1.43 to 3.58)	1.55 (1.11 to 2.15)
DURVA+TREME	0.52 (0.33 to 0.84)	—	0.56 (0.33 to 0.93)	0.4 (0.26 to 0.62)	1.18 (0.74 to 1.89)	0.81 (0.58 to 1.13)
NIVO+PlatinumCT	0.94 (0.56 to 1.57)	1.8 (1.07 to 3.0)	—	0.72 (0.45 to 1.16)	2.12 (1.28 to 3.55)	1.45 (0.99 to 2.16)
PEMBRO+EV	1.3 (0.84 to 2.0)	2.49 (1.61 to 3.84)	1.38 (0.86 to 2.23)	—	2.93 (1.92 to 4.51)	2.01 (1.53 to 2.65)
PEMBRO+PlatinumCT	0.44 (0.28 to 0.70)	0.85 (0.53 to 1.35)	0.47 (0.28 to 0.78)	0.34 (0.22 to 0.52)	—	0.68 (0.49 to 0.95)
PlatinumCT	0.65 (0.46 to 0.90)	1.24 (0.88 to 1.73)	0.69 (0.46 to 1.01)	0.5 (0.38 to 0.65)	1.46 (1.06 to 2.03)	—

註 1：表格內數值表示勝算比(odds ratio, OR)，其括號內表示 95%置信區間(credible interval)，當 OR<1 時表示治療組具有潛在的優勢。

註 2：ATEZO：atezolizumab；DURVA：durvalumab；TREME：tremelimumab；NIVO：nivolumab；PEMBRO：pembrolizumab；EV：enfortumab vedotin；PlatinumCT：platinum-based chemotherapy。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十七 網絡統合分析治療意向族群中混合治療 PFS 比較的結果

治療組 參考品	ATEZO+PlatinumCT	DURVA+TREME	NIVO+PlatinumCT	PEMBRO+EV	PEMBRO+PlatinumCT	PlatinumCT
ATEZO+PlatinumCT	—	1.91 (1.19 to 3.07)	2.08 (1.3 to 3.32)	0.77 (0.50 to 1.19)	2.26 (1.43 to 3.58)	1.55 (1.11 to 2.15)
DURVA+TREME	0.52 (0.33 to 0.84)	—	1.09 (0.68 to 1.74)	0.4 (0.26 to 0.62)	1.10 (0.71 to 1.84)	0.81 (0.58 to 1.13)
NIVO+PlatinumCT	0.48 (0.30 to 0.77)	0.92 (0.58 to 1.48)	—	0.37 (0.24 to 0.57)	1.19 (0.77 to 1.84)	0.75 (0.53 to 1.04)
PEMBRO+EV	1.3 (0.84 to 2.0)	2.49 (1.61 to 3.84)	2.7 (1.75 to 4.18)	—	2.93 (1.92 to 4.51)	2.01 (1.53 to 2.65)
PEMBRO+PlatinumCT	0.44 (0.28 to 0.70)	0.85 (0.53 to 1.35)	0.92 (0.58 to 1.46)	0.34 (0.22 to 0.52)	—	0.68 (0.49 to 0.95)
PlatinumCT	0.65 (0.46 to 0.90)	1.24 (0.88 to 1.73)	1.34 (0.96 to 1.88)	0.5 (0.38 to 0.65)	1.46 (1.05 to 2.03)	—

註 1：表格內數值表示勝算比(odds ratio, OR)，其括號內表示 95%置信區間(credible interval)，當 OR<1 時表示治療組具有潛在的優勢。

註 2：ATEZO：atezolizumab；DURVA：durvalumab；TREME：tremelimumab；NIVO：nivolumab；PEMBRO：pembrolizumab；EV：enfortumab vedontin；PlatinumCT：platinum-based chemotherapy。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十八 網絡統合分析治療意向族群中混合治療 ORR 比較的結果

治療組 參考品	ATEZO+PlatinumCT	DURVA+TREME	NIVO+PlatinumCT	PEMBRO+EV	PEMBRO+PlatinumCT	PlatinumCT
ATEZO+PlatinumCT	—	0.51 (0.34 to 0.77)	1.55 (1.02 to 2.37)	2.27 (1.54 to 3.35)	1.29 (0.86 to 1.93)	0.87 (0.66 to 1.14)
DURVA+TREME	1.96 (1.30 to 2.95)	—	3.05 (1.96 to 4.76)	4.46 (2.95 to 6.74)	2.52 (1.64 to 3.87)	1.7 (1.25 to 2.31)
NIVO+PlatinumCT	0.64 (0.42 to 0.98)	0.33 (0.21 to 0.51)	—	1.46 (0.95 to 2.24)	0.83 (0.53 to 1.28)	0.56 (0.4 to 0.77)
PEMBRO+EV	0.44 (0.30 to 0.65)	0.22 (0.15 to 0.34)	0.68 (0.45 to 1.05)	—	0.57 (0.38 to 0.85)	0.38 (0.29 to 0.50)
PEMBRO+PlatinumCT	0.78 (0.52 to 1.16)	0.4 (0.26 to 0.61)	1.21 (0.78 to 1.88)	1.76 (1.18 to 2.66)	—	0.67 (0.50 to 0.91)
PlatinumCT	1.16 (0.88 to 1.51)	0.59 (0.43 to 0.81)	1.79 (1.3 to 2.48)	2.62 (1.99 to 3.47)	1.49 (1.1 to 2.0)	—

註 1：表格內數值表示勝算比(odds ratio, OR)，其括號內表示 95%置信區間(credible interval)，當 OR<1 時表示治療組具有潛在的優勢。

註 2：ATEZO：atezolizumab；DURVA：durvalumab；TREME：tremelimumab；NIVO：nivolumab；PEMBRO：pembrolizumab；EV：enfortumab vedontin；PlatinumCT：platinum-based chemotherapy。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (五) 建議者提供之資料

建議者提供 2 篇療效相關文獻資料，分別為 CheckMate-901 試驗之全體族群之試驗結果[31]，與 CheckMate-901 試驗之亞裔族群分析之結果[33]，此 2 篇文章均已於前段詳細敘述。然而，與本案具有相近治療地位之治療方案包括化學治療 cisplatin, gemcitabine (GC) 後，對 GC 有反應或穩定的病人接著以 avelumab 維持治療療法。但建議者所提供之 CheckMate-901 之對照組未將對 GC 有反應或穩定的病人後續使用 avelumab 維持治療療法納入試驗治療藥物比較，且所有單獨使用 GC 組的病人僅 10.5% 在後續治療使用 avelumab，與我國實際臨床情境有差異。因此，在建議者提供之資料中仍缺乏本案藥品之治療方案與 GC 後接著以 avelumab 維持治療療法相比的直接或間接比較研究，故難以對兩者間之相對療效與安全性提供明確的結論。

### (六) 療效評估結論

#### 1. 療效參考品

根據本報告彙整 NCCN 指引、ESMO 指引與台灣泌尿科醫學會有關泌尿道上皮癌等臨床治療指引，針對無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人之第一線治療，均提及可用之治療方案包含：enfortumab vedotin, pembrolizumab, gemcitabine, cisplatin 接著用 avelumab 做為維持治療、gemcitabine, cisplatin, nivolumab 接著用 nivolumab 做為維持治療，不適用 cisplatin 的病人可採用 gemcitabine, carboplatin 接著用 avelumab 做為維持治療，或是單用 pembrolizumab 或 atezolizumab；另經藥品許可證查詢與現行健保給付規定之查詢，可知 cisplatin, gemcitabine、pembrolizumab、avelumab 等藥品均已獲健保給付；然而，依據現行健保給付規定，pembrolizumab 僅適用於「不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人病人」，而 avelumab 僅適用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌成人病人在第一線含鉑化療後未惡化者之維持療法。因此，對於適合接受化療之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人的第一線治療，與「本案藥品 nivolumab 併用 cisplatin, gemcitabine，接著單用 nivolumab 之治療方案」具相近治療地位之治療包括化學治療 cisplatin, gemcitabine 後接著以 avelumab 維持治療療法，以及 enfortumab vedotin, pembrolizumab 等藥品。其中，對於原先以 cisplatin, gemcitabine 治療後無惡化者，其療效參考品為 cisplatin, gemcitabine 後續接著以 avelumab 維持治療療法；而若原先以 cisplatin, gemcitabine 治療期間惡化者，其療效參考品則為 cisplatin, gemcitabine 併用療法；另外，enfortumab vedotin, pembrolizumab 可視為本案潛在之療效參考品。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

經查詢加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織對於本案藥品應用之評估報告，尋獲澳洲 PBAC 針對轉移性泌尿道上皮癌之評估報告。

PBAC 於 2024 年 11 月會議，由於對於治療目標族群，PBAC 認為 nivolumab 可相較於標準治療達療效改善，與可接受的成本效益分析結果等原因，建議 nivolumab 用於適用 cisplatin 之無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人的第一線治療，病人須符合 WHO 體能狀態得分不超過 1，且起始治療須與 cisplatin 和 gemcitabine 併用，而在經過至多 6 劑的合併療法後續用 nivolumab 時則為單藥治療，直至到達 24 個月、疾病仍出現惡化、或出現無法接受的毒性反應；其中 PBAC 未針對腫瘤 PD-L1 的表現進行設限。在相對療效與安全性部分，PBAC 認為同意 nivolumab 合併標準治療在療效指標方面優於標準治療，並安全性方面劣於標準治療，另針對澳洲廠商提供之間接比較資料，認為無法支持其療效與安全性方面皆不劣於 avelumab。

### 3. 相對臨床療效與安全性

整體而言，對於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人之第一線治療，主要證據來自 CheckMate-901 試驗，其結果顯示相較於 gemcitabine, cisplatin 治療（GC 組），以 nivolumab 合併 gemcitabine, cisplatin 治療（NIVO+GC 組）可以分別改善主要療效指標 OS（HR：0.78）與 PFS（HR：0.72），而安全性則顯示 NIVO+GC 組有較高的不良事件發生率。另根據系統性文獻回顧與網絡統合分析之研究結果指出，在 OS、PFS、ORR 等療效指標，enfortumab vedotin 併用 pembrolizumab 可能均為最佳治療方案，而 nivolumab 併用含鉑化療在 OS 和 ORR 之療效指標則為次佳治療方案。

此外，針對本案之治療目標病人群，療效參考品包括 cisplatin, gemcitabine 後接著以 avelumab 維持治療療法，但在各試驗的比較均未將 avelumab 維持治療納入試驗之治療方案中；在 CheckMate-901 試驗中，所有接受單獨使用 GC 治療者（n=304）僅有 10.5% 使用 avelumab 做為後續治療，另網絡統合分析之間接比較結果亦未對 avelumab 之維持治療納入分析。綜合上述，參考現有臨床試驗與間接比較之結果，針對本案藥品併用化學治療 cisplatin, gemcitabine 之相對療效結果，應留意其療效參考品可能與我國現行臨床主要治療情境有所不同。

- 相對療效：

根據國際性、開放式作業、隨機分派之第三期臨床試驗 CheckMate-901，研

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

究納入確診為不可切除或轉移性泌尿道上皮癌且 ECOG 得分為 0 或 1 分之病人，分別各有 304 人接受 NIVO+GC 組（每三週靜脈注射 nivolumab 一次，合併 gemcitabine, cisplatin 治療至多 6 個療程，後續為每四週給藥 nivolumab 一次）或 GC 組（每三週一次以 gemcitabine, cisplatin 治療，至多 6 個療程），兩組在基期之特性相近。相對療效之結果顯示，NIVO+GC 組可相較 GC 組顯著延長 OS，死亡的風險比（hazard ratio）為 0.78，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組的 OS 中位數分別為 21.7 個月和 18.9 個月；NIVO+GC 組的 PFS 亦可相較於 GC 組顯著改善，疾病惡化或死亡的風險比為 0.7，NIVO+GC 組和單獨使用 GC 組的 PFS 中位數分別為 7.9 個月和 7.6 個月。而在客觀反應率、達 CR 比率、達緩解的持續時間方面，NIVO+GC 組均相較於 GC 組有較佳的結果，而健康相關生活品質之分析結果則指出 NIVO+GC 組在量表評分上不劣於 GC 組，顯示相較於單獨使用 GC，加上 nivolumab 的治療對於健康相關生活品質的影響極小。

- 相對安全性：

相對安全性的結果表示，NIVO+GC 組和 GC 組發生任何原因的不良事件、治療藥物相關不良事件、治療相關不良事件導致停藥之發生率相近，但 NIVO+GC 組均略高於 GC 組，常見的不良事件為貧血、噁心、嗜中性白血球減少症、嗜中性球數下降、疲倦、食慾降低、血小板數下降、白血球數下降等。兩組各有 1 名分別因為敗血症、急性腎臟損傷而發生第 5 級不良反應（死亡）之案例。

- 系統性文獻回顧與網絡統合分析：

另根據針對晚期或轉移性泌尿道上皮癌之藥物治療之網絡統合分析分析，比較本案藥品 nivolumab 併用含 cisplatin 化療之治療方案（NIVO+CisplatinCT）、pembrolizumab, enfortumab vedontin（PEMBRO+EV）、atezolizumab 併用含鉑化療（ATEZO+PlatinumCT）、pembrolizumab 併用含鉑化療（PEMBRO+PlatinumCT）、durvalumab, tremelimumab（DURVA+TREME）和含鉑化療等治療，顯示在 OS、PFS、ORR 等療效指標，enfortumab vedontin 併用 pembrolizumab 可能均為最佳治療方案，而本案藥品 nivolumab 併用含鉑化療在 OS 和 ORR 之療效指標位為次佳治療方案。

#### 4. 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之不足，以下摘錄 PBAC 評估報告中對於病友意見蒐集之結果。

澳洲病友團體的評論描述晚期/轉移性膀胱癌病人及其眷屬在與疾病共存及支持上，生活品質會受到影響。提及除了標準治療之外，對於改善第一線治療的

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

方案有未滿足臨床需求，並提到併用 nivolumab 治療能延長病人存活的益處，並指出在許多情況下，病人可以達到部分或完全反應。

# 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

建議者提出一份國內藥物經濟學研究報告，採用成本效益分析（cost-effectiveness analysis），比較「OPDIVO<sup>®</sup>併用化學治療（cisplatin 合併 gemcitabine）」相較於「標準化學治療（cisplatin 合併 gemcitabine）」用於目標族群為「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，且可接受 cisplatin 治療並符合 PD-L1 表現量  $TC \geq 1\%$ 」的成本效益。相關模型設定如下表：

模型設定	內容
目標族群	無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，且可接受 cisplatin 治療並符合 PD-L1 表現量 $TC \geq 1\%$
介入策略	OPDIVO <sup>®</sup> 併用化學治療（cisplatin 合併 gemcitabine）
比較策略	標準化學治療：cisplatin 合併 gemcitabine
模型架構	分段存活模型（three-state partitioned survival model） 健康狀態包含：疾病無惡化（progression-free）、疾病進展（progressed disease）及死亡
評估觀點	衛生福利部中央健康保險署
評估期間	30 年（終生）
循環週期	7 天
折現率	成本及效益皆設定 3%
評估指標	(1) 生命年（life year, LY） (2) 生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY） (3) 遞增成本效益比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析及情境分析

各項參數之設定及資料來源說明如後：

- (1) **療效參數**：來自 CheckMate 901 試驗資料，並依照 NICE 相關文件的模型挑選原則，選擇整體存活期（OS）及無惡化存活期（PFS）資料的外推模型。
- (2) **安全性參數**：來自 CheckMate 901 試驗資料，納入試驗中任一組別發生率  $\geq 2\%$  的三級以上治療相關不良反應。
- (3) **流行病學資料**：模型中關於目標族群年齡、性別、平均身高體重等基本特性

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之設定，參考自癌症登記年報、國民營養健康狀況變遷調查成果報告（2017年-2020年）等政府公開報告，並使用我國國民生命表校正死亡率。

- (4) **成本參數**：模型將藥品治療及施打費用<sup>bb</sup>、追蹤費用、疾病管理費用、藥物不良反應處置費用及臨終照護費用納入考量。藥品價格及各項醫療處置之單位成本參考自現行健保支付價格、醫療服務給付項目及支付標準及政府公開統計報告；給藥劑量及頻率根據仿單做設定；醫療資源使用量參考自臨床專家意見；治療時間設定根據 CheckMate 901 試驗資料及其他藥品之臨床試驗資料，並設定免疫檢查點抑制劑使用上限為 2 年。
- (5) **效用參數**：來自 CheckMate901 試驗 EQ-5D-5L 問卷測量結果，並依據 NICE 手冊建議，將結果轉換為效用值。

基礎分析結果顯示，OPDIVO 併用化學治療組的成本約 146 萬元，可獲得 3.2 個生命年，約 2.4 個 QALY；標準化學治療組的成本約 41 萬元，可獲得 2.4 個生命年，約 1.8 個 QALY。因此，相較於標準化學治療組，OPDIVO 併用化學治療組的 ICER 值約為 177 萬元/QALY gained。

機率性敏感度分析結果顯示，在願付價格閾值為 200 萬/QALY 的情況下，與標準治療組相比，OPDIVO 併用化學治療組有約 40%的機率符合成本效益；在願付價格閾值為 400 萬/QALY gained 情況下，OPDIVO 併用化學治療組有約 80%至 90%的機率符合成本效益。

### 2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究報告，本報告認為研究主題設定合適，與本次申請之擴增給付範圍及現行給付規定相符；研究架構設計亦大致合宜且完整。參數來源的品質皆為良好，然而在反應國情的部分，本報告針對部分模型假設及參數設定是否能充分反應國情仍存有疑慮，相關說明如後：

- (1) **比較策略後續治療情形**：建議者未說明所採用之試驗資料，其在比較策略後續治療（avelumab 維持治療、免疫檢查點抑制劑第二線治療）的分布情況是否足以反映臺灣臨床現況。本中心參考建議者於財務影響設定之相關參數，進一步估計國內 avelumab 維持治療及免疫檢查點抑制劑第二線治療可能的使用比例，認為建議者於模型採用的資料可能無法充分反映 avelumab 維持治療在臨床實際情況的效益，並且可能低估比較策略的 OS；此外，由於試驗設計限制，亦無法反映 avelumab 在 PFS 上的效益。

<sup>bb</sup> 建議者在基礎情境中納入 nivolumab 併用化療、單用標準化療及後線治療的藥品費用；在情境分析中，額外將接受 avelumab 維持治療的藥品費用納入考量。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (2) **後續治療費用設定**：建議者參考 CheckMate 901 試驗資料設定後線治療藥品的分布，然並未說明分布的設定是否符合國內治療情形。經查詢現行給付規定及參考過去評估報告，本報告認為建議者的設定可能低估免疫檢查點抑制劑的分布；且 enfortumab vedotin 給藥天數設定有誤，低估其藥品費用；另外建議者參考 pembrolizumab 試驗 PFS 結果設定免疫檢查點抑制劑二線治療時間，與台灣治療時間約 4 個月的實際情況不相符。
- (3) **效用值**：考量健康偏好會受不同地區文化差異的影響，目前已有國內研究建立關於臺灣族群健康狀態偏好的 EQ-5D-5L 轉換表，本報告認為應可將測量結果轉換為效用值。建議可利用國內轉換表進行效用值轉換，亦可參考國內或鄰近亞洲國家已發表之健康效用值研究結果，說明模型設定是否能反映臺灣民眾的健康偏好。
- (4) **敏感度分析**：建議者於模型中設定評估期間為 30 年，考量評估期間對結果的影響未知且具不確定性，建議應針對評估期間長度行情境分析；另外，考量療效參數採用的試驗資料，可能無法充分反映 avelumab 維持治療在臨床實際情況的效益，進而低估比較策略的 OS，建議者未針對相對療效的不確定性進行敏感度分析；最後，由於後續治療藥品分布比例具不確定性，建議針對此部分進行敏感度分析，以瞭解對結果的影響程度。
- (5) **結果正確性**：建議者未提供經濟模型分析檔案，本報告無法進一步驗證結果的正確性。

整體而言，本報告認為建議者本次提交之藥物經濟學研究，在模型架構及參數來源品質良好，雖然受試驗資料本身限制關係，可能無法充分反映 avelumab 維持治療於我國的使用情況，有低估比較策略在 OS 效益的可能，但整體執行品質仍屬良好。

### (二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 5 月 14 日止，查無相關報告。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2025 年 5 月 14 日止，查無相關報告。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告： 於 2024 年 10 月公告。
------------	---------------------------------------

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；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

### 1. CDA-AMC（加拿大）

至 2025 年 5 月 14 日止，於 CDA-AMC 網頁未查詢到相關評估報告。

### 2. PBAC（澳洲）[21]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2024 年 11 月發布一份關於 nivolumab（OPDIVO）的醫療科技評估報告，建議收載 nivolumab 用於「可接受 cisplatin 治療的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」之第一線治療。

委員會建議收載的原因主要基於，在經濟小組委員會（economics sub-committee, ESC）重新指定的模型設定下，降價後 nivolumab 的 ICER 值可落在 55,000 澳幣/QALY gained 至小於 75,000 澳幣/QALY gained；並簽訂一份關於「一線及後線治療費用」的風險分擔協議，因此委員會認為 nivolumab 的成本效益是可以接受的。

經濟評估內容重點摘要如下：

廠商提交一份成本效用分析，模型採用分段存活模型，共包含疾病無惡化（progression-free, PF）、疾病進展（progressive disease, PD）及死亡三個健康狀態，介入策略為 nivolumab 併用化學治療（cisplatin 合併 gemcitabine），比較策略為化學治療（cisplatin 合併 gemcitabine），評估期間設定為 10 年，循環週期設定為一週，折現率設定為 5%。臨床及效用參數來自 CheckMate 901 試驗。廠商分析結果顯示，與化學治療相比，nivolumab 併用化學治療的 ICER 值介於 75,000 澳幣/QALY gained 至小於 95,000 澳幣/QALY gained。

經濟小組委員會（ESC）針對廠商所提交之經濟模型提出以下討論：

- (1) **評估期間的設定**：廠商最初設定評估期間為 10 年，委員會及 ESC 曾於 2021 年 avelumab 評估報告提到關於「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」這類族群，7.5 年為較適當的評估期間。後續廠商回覆亦接受評估期間為 7.5 年之設定。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (2) **存活資料截斷時間點**：關於存活資料截斷時間點的設定，建議者未說明挑選的理由。ESC 建議可參考 Gebiski 提出的方法，提供更為嚴謹的方法設定截斷時間點。
- (3) **後續治療費用**：廠商根據 CheckMate 901 試驗資料，假設各組接受後續治療的比例（35.5% vs. 51.3%），考量到試驗仍持續進行中，關於後續治療的資料可能尚未完整，ESC 認為此資料引用可能是不適當的。但 ESC 注意到，即使假設兩組接受後續治療的比例相等，其對 ICER 結果的影響微小。
- (4) **低估 enfortumab vedotin 治療費用**：ESC 認為 nivolumab 併用化療的病人，大部分會在後續治療選擇 enfortumab vedotin，然而廠商在介入策略假設後續接受 enfortumab vedotin 的比例偏低，可能低估介入策略 enfortumab vedotin 的後線治療費用；此外，enfortumab vedotin 給藥次數計算錯誤。
- (5) **無法反映 avelumab 實際存活效益**：廠商在比較策略組設定的 avelumab 使用比例（33.3%），無法反映臨床試驗中，對照組實際 avelumab 的使用比例（20.5%）。雖然 avelumab 治療費用的設定可能可以反映澳洲臨床使用情況，但是與 avelumab 相關的存活效益無法在模型中進行準確的校正。此外，由於試驗中對照組使用 avelumab 的比例較低，可能不足以代表 avelumab 於臨床實際可獲得的效益，因此須謹慎解讀介入策略所帶來的額外效益。
- (6) **排除臨終照護費用**：廠商於模型中有將臨終照護費用納入考量。ESC 認為最終所有病人皆會死亡，因此將臨終照護成本排除是合理的。

針對上述問題，ESC 建議基礎情境應包含下列設定：(1)評估期間設定為 7.5 年、(2)修正 OS 及 PFS 截斷時間點、(3)設定 PF 及 PD 效用值分別為 0.772 及 0.698、(4)基於臨床合理性，OS 及 PFS 皆改採用 gamma 外推模型、(5)修正 enfortumab vedotin 藥費及(6)移除臨終照護費用。以此模型設定重新分析，基礎分析結果顯示，ICER 值介於 75,000 澳幣/QALY gained 至小於 95,000 澳幣/QALY gained。

### 3. NICE（英國）

至 2025 年 5 月 14 日止，於 NICE 網頁未查詢到相關評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC（蘇格蘭）[30]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2024 年 10 月發布一份關於 nivolumab 的醫療科技評估報告。由於廠商未提交相關資料，因此

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SMC 無法針對「nivolumab 併用 cisplatin 及 gemcitabine 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」此項治療方式做出收載建議。

### (三) 財務影響

#### 1. 建議者財務影響推估

若給付範圍擴增 OPDIVO 併用 cisplatin 與 gemcitabine 可用於「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人且 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%之第一線治療」，依建議者提供的財務影響評估結果，本品臨床地位為取代關係，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品第一線使用人數約為第一年 167 人至第五年 219 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 2.23 億元至第五年 2.92 億元，藥費財務影響約為第一年 0.93 億元至第五年 1.07 億元。

##### (1) 臨床地位設定

建議者申請的擴增給付範圍為「併用 gemcitabine 與 cisplatin，適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人且 PD-L1 表現量 $\geq$ 1%之第一線治療」。建議者認為 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin 預期將取代第一線化學治療後的維持治療，維持治療使用之藥物為 avelumab，因此設定本品用於第一線臨床地位為「取代關係」。

##### (2) 目標族群人數

###### ■ 晚期或轉移性（IV 期）泌尿道上皮癌人數

建議者依據 2017 年至 2022 年癌症登記報告之泌尿道上皮癌新診斷病人數 [11, 36-40]，以年均複合成長率 1.27%，推估未來五年泌尿道上皮癌新診斷病人數約為 4,238 人至 4,458 人。進一步，分別參考近六年癌症登記報告及一篇臺灣研究 [11, 36-41]，計算膀胱泌尿上皮癌及上泌尿道上皮癌 I 至 IV 期佔比，並依據癌症登記報告統計資料，計算膀胱泌尿上皮癌及上泌尿道上皮癌分別佔 57.9% 及 42.1%，依此加權估計泌尿道上皮癌（膀胱+上泌尿道）於各期別佔比為 44.8%（I 期）、22.8%（II 期）、22.9%（III 期）及 9.4%（IV 期），推估未來五年晚期或轉移性（IV 期）泌尿道上皮癌新診斷病人數約為 400 人至 421 人。

關於早期（I 至 III 期）泌尿道上皮癌病人復發至 IV 期的人數推估，建議者參考 2023 年 Bavencio 醫療科技評估報告 [42]，假設第 I 期病人約有 20% 於一年內惡化至第 IV 期；第 II 及 III 期病人約有 50% 於一年內惡化至第 IV 期，經加權估計，約有 31.8% 的早期泌尿道上皮癌病人於一年內惡化至第 IV 期，推估未來

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

五年早期病人復發至第 IV 期之復發人數約為 1,221 人至 1,285 人。

合計未來五年晚期或轉移性泌尿道上皮癌人數約為 1,622 人至 1,706 人。

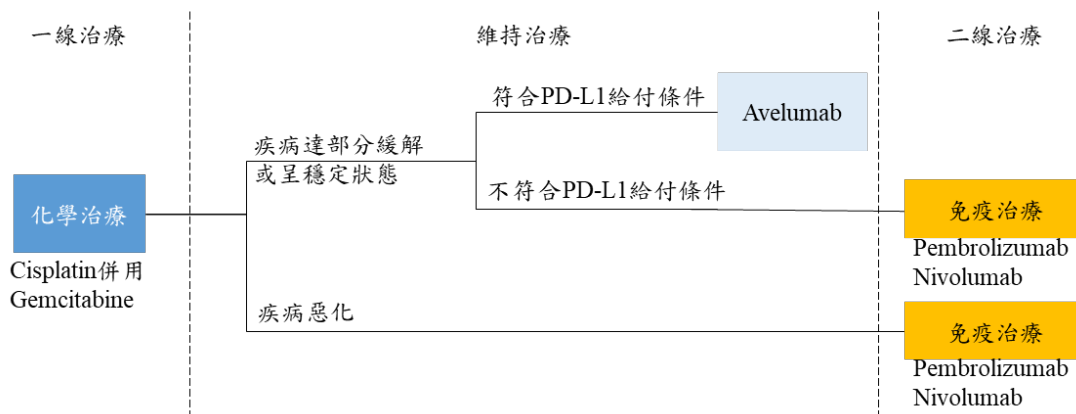
### ■ 符合 OPDIVO 給付條件人數

建議者參考 2023 年 Bavencio 醫療科技評估報告[42]，假設第 IV 期病人一線會接受含鉑類藥物（platinum-based）化學治療的比例約為 90%；諮詢臨床專家意見，假設符合 cisplatin 治療條件中 eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> 的比例為 50%，並設定符合 ECOG 體能狀態  $\leq 1$  的比例為 90%；依據 CheckMate 901 樞紐試驗之納入受試者特性分布[31]，設定 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  的比例為 36.3%。

依照上述設定，建議者推估未來五年符合 OPDIVO 給付條件之目標族群人數約為第一年 239 人至第五年 252 人。

### (3) 原情境年度藥費

在現行給付規定下，無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人的治療流程如下圖。建議者推估原情境年度藥費約為第一年 1.87 億元至第五年 2.14 億元，各線治療選項的使用人數及年度藥費整理於下表，詳細藥費推估過程說明如下：



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

原情境年度藥費	1.87 億元至 2.14 億元	
本品（第二線）年度藥費	3,656 萬元至 3,395 萬元	
治療選項	使用人數	年度藥費
第一線治療	239 人至 252 人	
僅接受化學治療	174 人至 164 人	1,424 萬元至 1,342 萬元
接受化學治療及 avelumab 維持治療	65 人至 88 人	9,226 萬元至 1.25 億元
第二線治療	139 人至 131 人	
Pembrolizumab	83 人至 79 人	4,367 萬元至 4,157 萬元
Nivolumab	56 人至 52 人	3,656 萬元至 3,395 萬元

### ■ 第一線治療人數推估

在原情境下，健保僅給付「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」第一線治療可以使用標準化學治療及 avelumab 作為維持治療；第二線治療可以選擇 nivolumab 或 pembrolizumab。

因此，在第一線治療人數推估，建議者依據給付規定，設定第一線治療選擇化學治療的比例為 100%，並進一步設定符合 avelumab 維持治療使用條件之各項參數：參考臨床專家意見，假設約有 60% 的病人在接受 4 至 6 個週期的化學治療後，疾病可達到部分緩解（partial response, PR）或呈穩定狀態（stable disease, SD）；參考一篇國外研究[43]，假設 PD-L1 表現量  $TC \geq 1\%$  的病人約有 65% 符合 avelumab 給付條件要求之 PD-L1 表現量 ( $TC \geq 25\%$ )。接著，根據臨床專家意見，專家表示目前 avelumab 市占率約為 70%，因此建議者參考 2023 年 Bavencio 醫療科技評估報告高推估之市占率成長幅度[42]，設定未來五年符合 avelumab 給付條件且會使用的病人比例為 70% 至 90%。

依照上述設定，建議者推估未來五年第一線治療僅接受化學治療的人數約為 174 人至 164 人；一線治療接受化學治療後接續 avelumab 維持治療的人數約為 65 人至 88 人。

### ■ 第二線 IO 治療人數推估

依現行給付規定，每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑，因此只有第一線無使用 avelumab 維持治療的病人可於第二線治療選擇 nivolumab 或 pembrolizumab。建議者根據 2023 年 Bavencio 醫療科技評估報告[42]，假設先前一線僅接受化學治療的病人，有 80% 會繼續接受二線免疫治療，並進一步參考臨

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

床專家意見，設定 pembrolizumab 及 nivolumab 的市占率分別為 60% 及 40%。

依照上述設定，建議者推估未來五年接受第二線治療總人數約為 139 人至 131 人；其中，接受 pembrolizumab 治療的人數約為 83 人至 79 人；接受 nivolumab 治療的人數約為 56 人至 52 人。

### ■ 一線治療藥費推估

#### A. 一線僅接受化學治療之年度藥費

建議者表示目前泌尿道上皮癌第一線標準化學治療組合為 cisplatin 合併 gemcitabine，因此參考 cisplatin 及 gemcitabine 仿單建議用法用量（附錄六）設定給藥劑量及頻率[44]；參考臺灣國民營養健康狀況變遷調查（2017 年至 2020 年）提供之各年齡層男女平均身高體重以計算體表面積（body surface area, BSA）[45]，並輔以 2021 年癌症登記年報泌尿道上皮癌確診之年齡層分布及男女比率（59.3% vs 40.7%）進行校正，經校正後，建議者採用平均體重 63.6 公斤及平均體表面積 1.68m<sup>2</sup> 之設定計算藥品治療費用；參考 CheckMate 901 樞紐試驗結果[31]，cisplatin 合併 gemcitabine 治療組的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）中位數，設定治療時間為 7.6 個月。

依照上述設定及公告健保支付價格，建議者估算接受 cisplatin 合併 gemcitabine 第一線治療的療程費用約為 8.2 萬元/人，推估未來五年第一線治療為僅接受化學治療的年度藥費約為 1,424 萬元至 1,342 萬元。

#### B. 一線接受化學治療及 avelumab 維持治療之年度藥費

根據給付規定，接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個週期後，若疾病達部分緩解（PR）或呈穩定狀態（SD），可使用 avelumab 作為維持治療，因此建議者假設病人平均會接受 5 個週期的化學治療，一個週期為 28 天。給藥劑量、給藥頻率、體重及體表面積之設定同「一線僅接受化學治療」。

關於 avelumab 藥費計算，建議者參考 avelumab 仿單建議用法用量（附錄六）設定給藥劑量及頻率[44]；以體重 63.6 公斤之設定計算藥品治療費用；參考 JAVELIN Bladder 100 樞紐試驗長期追蹤結果[46]，PD-L1 表現量  $\geq 25\%$  族群接受 avelumab 治療的 PFS 中位數為 7.5 個月，以此作為治療時間的設定。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依照上述設定及公告健保支付價格，建議者估算第一線接受 cisplatin 合併 gemcitabine 及 avelumab 維持治療的療程費用約為 142 萬元/人，推估未來五年第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療的年度藥費約為 0.93 億元至 1.25 億元。

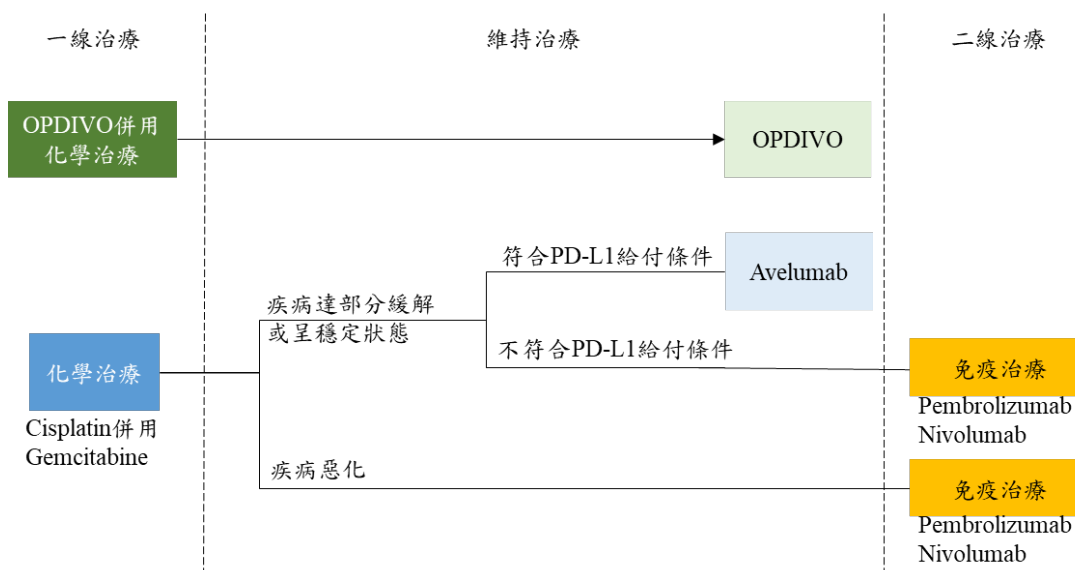
### ■ 第二線 IO 治療藥費推估

建議者參考 pembrolizumab 及 nivolumab 仿單建議用法用量(附錄六)設定給藥劑量及頻率[44]；根據健保署公告之免疫檢查點抑制劑使用情形[47]，第二線使用免疫治療病人的 PFS 中位數為 4.0 個月，以此設定 pembrolizumab 及 nivolumab 第二線治療時間。

依照上述設定及公告健保支付價格，建議者估算 pembrolizumab 的療程費用約為 53 萬元/人，nivolumab 的療程費用約為 65 萬元/人，推估未來五年 pembrolizumab 第二線治療的年度藥費約為 4,367 萬元至 4,157 萬元；nivolumab 第二線治療的年度藥費約為 3,656 萬元至 3,395 萬元。

### (4) 新情境年度藥費

若 OPDIVO 併用化學治療擴增給付於第一線治療，無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人的治療流程如下圖。建議者推估新情境年度藥費約為第一年 2.80 億元至第五年 3.21 億元，各線治療選項的使用人數及年度藥費整理於下表，詳細藥費推估過程說明如下：



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

新情境年度藥費	2.80 億元至 3.21 億元	
本品（一線+二線）年度藥費	2.26 億元至 2.87 億元	
治療選項	使用人數	年度藥費
第一線治療	239 人至 252 人	
接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin	167 人至 219 人	2.23 億元至 2.92 億元
僅接受化學治療	52 人至 21 人	426 萬元至 172 萬元
接受化學治療及 avelumab 維持治療	20 人至 12 人	2,839 萬元至 1,703 萬元
第二線治療	42 人至 17 人	
Pembrolizumab	25 人至 10 人	1,315 萬元至 526 萬元
Nivolumab	17 人至 7 人	1,110 萬元至 457 萬元

### ■ 第一線治療人數推估

在新情境下，第一線治療選項包含（1）標準化學治療接續 avelumab 作為維持治療 或是（2）OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin；第二線治療可選擇 nivolumab 或 pembrolizumab。

因此，建議者預估若本品擴增給付至第一線治療，「OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」治療選項未來五年的市占率為 70%至 87%；「化學治療」未來五年市占率為 30%至 13%。avelumab 維持治療使用條件及市占率等相關參數設定與原情境相同。

依照上述設定，建議者推估未來五年第一線治療「接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的人數約為 167 人至 219 人；第一線治療「僅接受化學治療」的人數約為 52 人至 21 人；第一線治療「接受化學治療後接續 avelumab 維持治療」的人數約為 20 人至 12 人。

### ■ 第二線 IO 治療人數推估

依現行給付規定，每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑，因此只有第一線接受化學治療且沒有使用 avelumab 的病人，可於第二線治療選擇 nivolumab 或 pembrolizumab。推估架構與原情境相同。

依照上述設定，建議者推估未來五年接受第二線治療總人數約為 42 人至 17 人；其中，接受 pembrolizumab 治療的人數約為 25 人至 10 人；接受 nivolumab 治療的人數約為 17 人至 7 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### ■ 第一線治療藥費推估

#### A. 第一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin 之年度藥費

建議者參考 OPDIVO 仿單建議用法用量(附錄六)及 CheckMate 901 樞紐試驗結果(OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin 組 PFS 中位數 7.9 個月)[31, 44]，設定病人會接受 6 個週期(每週期為 3 週)的「OPDIVO 併用化學治療」，以及 3.4 個週期(每週期為 4 週)的 OPDIVO 維持治療。建議者設定病人平均體表面積(BSA)為 1.68m<sup>2</sup>。

依照上述設定、OPDIVO 建議給付價格及公告健保支付價，建議者估算「一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的療程費用約為 133 萬元/人，推估未來五年「一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的年度藥費約為 2.23 億元至 2.92 億元；其中，OPDIVO 一線治療的年度藥費約為 2.15 億元至 2.82 億元。

#### B. 第一線僅接受化學治療之年度藥費

藥費計算方式同原情境。依前述設定及公告健保支付價格，建議者估算接受 cisplatin 合併 gemcitabine 第一線治療的療程費用約為 8.2 萬元/人，推估未來五年一線治療為僅接受化學治療的年度藥費約為 426 萬元至 172 萬元。

#### C. 第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療之年度藥費

藥費計算方式同原情境。依照前述設定及公告健保支付價格，建議者估算第一線接受 cisplatin 合併 gemcitabine 及 avelumab 維持治療的療程費用約為 142 萬元/人，推估未來五年第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療的年度藥費約為 2,839 萬元至 1,703 萬元。

### ■ 第二線 IO 治療藥費推估

藥費計算方式同原情境。依照前述設定及公告健保支付價格，建議者估算 pembrolizumab 的療程費用約為 53 萬元/人，nivolumab 的療程費用約為 65 萬元/人，推估未來五年 pembrolizumab 第二線治療的年度藥費約為 1,315 萬元至 526 萬元；nivolumab 第二線治療的年度藥費約為 1,110 萬元至 457 萬元。

#### (5) 其他醫療費用

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者假設新情境中，所有符合「OPDIVO 併用化學治療」用藥條件的病人皆會進行 PD-L1 檢測，估算約有 657 人至 691 人會進行檢測；原情境下，建議者假設所有接受化學治療後，疾病達部分緩解或呈穩定狀態的病人（約 60%）皆會進行 PD-L1 檢測，估算約有 394 人至 415 人會進行檢測。因此，若健保給付 OPDIVO 併用化學治療作為第一線治療，未來五年接受 PD-L1 檢測的人數將新增約 263 人至 276 人。

依據健保署公告的 PD-L1 免疫組織化學染色（代碼 30103B）診療項目支付點數 5,984 點（假設一點一元），建議者推估未來五年 PD-L1 檢測新增費用約為第一年 157 萬元至第五年 165 萬元。

### (6) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將新情境年度藥費與原情境年度藥費相減，建議者推估若本品擴增給付於「併用 gemcitabine 與 cisplatin，適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人且 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  之第一線治療」，未來五年的財務影響約為第一年 0.93 億元至第五年 1.07 億元。

從健保總額預算觀點，若考量 PD-L1 檢測新增費用，未來五年的財務影響約為第一年 0.95 億元至第五年 1.09 億元。

## 2. 查驗中心評論與校正

本報告認為建議者的財務影響推估架構適當且參數來源皆清楚說明。本報告針對以下幾點推估過程進行評論：第一，建議者在估算泌尿道上皮癌各期別占比時，未將第 0 期納入計算，可能因此高估泌尿道上皮癌 I 至 IV 期的占比；第二，考量多數 IIIB 期病人亦屬於無法切除之腫瘤，建議可採用較保守之定義，定義晚期或轉移性泌尿道上皮癌包含第 IIIB 期及 IV 期病人；第三，由於可接受 cisplatin 的病人，本身已須符合「ECOG 體能狀態  $\leq 1$ 」的用藥條件，因此此項參數應不須再重複考量；第四，為更貼近我國臨床情境，經參考國內研究及健保資料庫分析，本報告調整「可接受 cisplatin 治療比例」及「pembrolizumab 二線治療占比」。

### (1) 臨床地位設定

建議者認為「OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」預期將取代第一線化學治療後的 avelumab 維持治療，故設定本品臨床地位為「取代關係」。經查詢現行健保給付規定[48]，對於適合接受化療的泌尿道上皮癌病人，目前一線可以使用標準化學治療，後續疾病若無惡化可使用 avelumab 維持治療，二線治療則可

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以選擇免疫檢查點抑制劑，因此本報告認為建議者設定的「取代關係」為合理。然而，本報告認為 OPDIVO 於化學治療階段即可與化療藥品併用，因此建議預期取代之治療選項應調整為「僅接受化學治療」及「接受化學治療及 avelumab 維持治療」會更為精確。此外因給付規定限制一個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑，因此二線免疫檢查點抑制劑的使用情形，亦會受到影響。

### (2) 目標族群人數

#### ■ 晚期或轉移性（IV 期）泌尿道上皮癌人數

建議者利用各年度癌症登記報告，以年均複合成長率推估未來五年泌尿道上皮癌新診斷病人數，並參考癌症登記報告及臺灣研究，加權估計泌尿道上皮癌（膀胱+上泌尿道）I 至 IV 期的佔比，藉以推估晚期或轉移性（IV 期）泌尿道上皮癌新診斷病人數。

本報告認為建議者推估方式合理，然而建議者在分別估計膀胱泌尿道上皮癌及上泌尿道上皮癌 I 至 IV 期的佔比時，未將第 0 期的占比納入計算，可能因此高估泌尿道上皮癌 I 至 IV 期的占比，高估原因為建議者所使用之癌登報告泌尿道上皮癌新診斷病人數包含第 0 期病人，因此後續在計算各期別分布比例時亦應將第 0 期比例納入考量才能正確反映可能之分布情形。此外，建議者計算晚期或轉移性泌尿道上皮癌人數時僅納入第 IV 期病人，本報告考量大部分 IIIB 期病人亦屬於無法切除之腫瘤，因此保守推估晚期或轉移性泌尿道上皮癌包含第 IIIB 期及 IV 期病人。

本報告「重新定義晚期或轉移性泌尿道上皮癌為第 IIIB 期及 IV 期」以及「在計算期別分布納入第 0 期病人」，經重新計算後，設定泌尿道上皮癌（膀胱+上泌尿道）於各期別佔比為 29.6%（I 期）、15.5%（II 期）、15.3%（IIIA 期）及 7.0%（IIIB 至 IV 期），推估未來五年晚期或轉移性（IIIB 至 IV 期）泌尿道上皮癌新診斷病人數約為 298 人至 313 人。

關於早期復發至 IV 期的人數推估，本報告認為建議者惡化之參數設定合理，然而建議者於加權估計步驟計算錯誤，低估加權復發機率。因此，本報告沿用建議者參考之 Bavencio 醫療科技評估報告的設定[42]，重新計算後，推估未來五年早期病人復發至第 IV 期之復發人數約為 904 人至 950 人。

合計未來五年晚期或轉移性泌尿道上皮癌人數約為 1,202 人至 1,264 人。

#### ■ 符合 OPDIVO 給付條件人數

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者參考 Bavencio 醫療科技評估報告及臨床專家意見，假設符合 cisplatin 用藥條件，可接受 cisplatin 治療的比例約為 45%，並依據本次 nivolumab 給付條件，參考 Bavencio 醫療科技評估報告及 CheckMate 901 樞紐試驗，設定「ECOG 體能狀態 $\leq 1$ 的比例」及「PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 的比例」。首先，經查詢歐洲泌尿外科協會（European Association of Urology, EAU）治療指引[49]，指引提到約有一半的病人可以接受 cisplatin 治療，此外，根據一篇臺灣研究結果顯示[50]，約有 85.4% 的病人接受含鉑類藥物一線化學治療；其中 57.4% 的病人使用 cisplatin，因此本報告改以上述臺灣研究結果重新設定「可接受 cisplatin 治療的比例」，並考量此參數不確定性高，將於後續進行敏感度分析；第二，本報告認為，由於可接受 cisplatin 的病人，本身已須符合「ECOG 體能狀態 $\leq 1$ 」的用藥條件，因此此項參數不須再重複考量；最後，PD-L1 表現量之參數設定合理，沿用建議者設定。

依照上述設定，經重新計算，推估未來五年符合 OPDIVO 給付條件之目標族群人數約為第一年 214 人至第五年 225 人。

### (3) 原情境年度藥費

本報告推估原情境年度藥費約為第一年 1.66 億元至第五年 1.82 億元，各線治療選項的使用人數及年度藥費整理於下表，詳細藥費推估過程評論與校正如下：

原情境年度藥費		1.66 億元至 1.82 億元
本品（第二線）年度藥費		2,439 萬元至 2,428 萬元
治療選項	使用人數	年度藥費
第一線治療	214 人至 225 人	
僅接受化學治療	156 人至 155 人	1,274 萬元至 1,268 萬元
接受化學治療及 avelumab 維持治療	58 人至 70 人	8,296 萬元至 9,973 萬元
第二線治療	125 人至 124 人	
Pembrolizumab	87 人至 87 人	4,586 萬元至 4,566 萬元
Nivolumab	37 人至 37 人	2,439 萬元至 2,428 萬元

#### ■ 第一線治療人數推估

經檢視 2023 年 Bavencio 醫療科技評估報告之相關參數設定，本報告認為建議者在 avelumab 維持治療相關用藥條件的參數設定尚屬合理，故沿用建議者設

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

定。

關於 avelumab 市占率，建議者參考專家意見及 Bavencio 醫療科技評估報告進行設定，考量 avelumab 市占率具較大不確定性，本報告於基礎情境改以 Bavencio 醫療科技評估報告高推估之市占率上限 80% 進行保守推估，調整未來五年符合 avelumab 給付條件且會使用的病人比例為 70% 至 80%，並於後續進行敏感度分析。

依照上述設定，經重新計算，推估未來五年第一線治療僅接受化學治療的人數約為 156 人至 155 人；第一線治療接受化學治療後接續 avelumab 維持治療的人數約為 58 人至 70 人。

### ■ 第二線 IO 治療人數推估

建議者參考 Bavencio 醫療科技評估報告，設定第一線僅接受化學治療的病人，有 80% 會繼續接受第二線免疫治療，本報告認為合理，故沿用建議者設定。關於第二線免疫治療的藥品市占率，建議者參考專家意見，設定 pembrolizumab 及 nivolumab 的市占率分別為 60% 及 40%。本報告參考 2019 年至 2024 年免疫檢查點抑制劑用於泌尿道上皮癌第二線治療的使用情況，結果顯示近年 pembrolizumab 的占比皆高於 60%，因此本報告調整 pembrolizumab 及 nivolumab 的市占率設定，分別設定為 70% 及 30%，考量 atezolizumab 自去年 8 月起不再給付於第二線治療，未來 pembrolizumab 及 nivolumab 實際占比具高度不確定性，將於後續進行敏感度分析。

依照上述設定，本報告推估未來五年接受第二線治療總人數約為 125 人至 124 人；其中，接受 pembrolizumab 治療的人數約為 87 人至 87 人；接受 nivolumab 治療的人數約為 37 人至 37 人。

### ■ 第一線治療藥費推估

#### A. 第一線僅接受化學治療之年度藥費

建議者參考仿單設定給藥劑量及頻率；參考國民營養健康狀況變遷調查（2017 年至 2020 年）報告，設定平均體重及平均體表面積；最後參考 CheckMate 901 試驗 PFS 結果，設定治療時間。本報告認為建議者推估方式合理，經驗證平均體重及平均體表面積之計算亦合理正確，故沿用建議者設定。

依照上述設定及公告健保支付價格，估算接受 cisplatin 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

gemcitabine 一線治療的療程費用約為 8.2 萬元/人，推估未來五年第一線治療為僅接受化學治療的年度藥費約為 1,274 萬元至 1,268 萬元。

### B. 第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療之年度藥費

本報告認為建議者計算藥費方式合理，故沿用建議者設定。依照建議者設定及公告健保支付價格，估算第一線接受 cisplatin 合併 gemcitabine 及 avelumab 維持治療的療程費用約為 142 萬元/人。經重新計算，推估未來五年第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療的年度藥費約為 8,296 萬元至 9,973 萬元。

### ■ 二線 IO 治療藥費推估

本報告認為建議者計算藥費方式合理，故沿用建議者設定。依照建議者設定及公告健保支付價格，估算 pembrolizumab 的療程費用約為 53 萬元/人，nivolumab 的療程費用約為 65 萬元/人。經重新計算，推估未來五年 pembrolizumab 第二線治療的年度藥費約為 4,586 萬元至 4,566 萬元；nivolumab 第二線治療的年度藥費約為 2,439 萬元至 2,428 萬元。

### (4) 新情境年度藥費

本報告推估新情境年度藥費約為第一年 2.50 億元至第五年 2.85 億元，各線治療選項的使用人數及年度藥費整理於下表，詳細藥費推估過程說明如下：

新情境年度藥費		2.50 億元至 2.85 億元
本品治療組合(第一線+第二線)年度藥費		2.01 億元至 2.56 億元
治療選項	使用人數	年度藥費
第一線治療	214 人至 225 人	
接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin	150 人至 196 人	2.00 億元至 2.61 億元
僅接受化學治療	47 人至 20 人	382 萬元至 165 萬元
接受化學治療及 avelumab 維持治療	18 至 9 人	2,489 萬元至 1,296 萬元
第二線治療	37 人至 16 人	
Pembrolizumab	26 人至 11 人	1,376 萬元至 594 萬元
Nivolumab	11 人至 5 人	732 萬元至 316 萬元

### ■ 第一線治療人數推估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者預估若本品擴增給付至第一線治療，「OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」治療選項未來五年的市占率為 70%至 87%。avelumab 維持治療使用條件及市占率等相關參數設定與原情境相同。本報告認為本品市占率之設定為合理，而關於「avelumab 使用條件及市占率」等參數設定，本報告評論與前段相同，調整 avelumab 市占率為 70%至 80%。

依照上述設定，經重新計算，推估未來五年第一線治療「接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的人數約為 150 人至 196 人；第一線治療「僅接受化學治療」的人數約為 47 人至 20 人；第一線治療「接受化學治療後接續 avelumab 維持治療」的人數約為 18 人至 9 人。

### ■ 第二線 IO 治療人數推估

建議者推估架構與原情境相同，因此本報告評論亦與原情境相同，調整 pembrolizumab 及 nivolumab 的市占率為 70%及 30%。

經重新計算後，推估未來五年接受第二線治療總人數約為 37 人至 16 人；其中，接受 pembrolizumab 治療的人數約為 26 人至 11 人；接受 nivolumab 治療的人數約為 11 人至 5 人。

### ■ 第一線治療藥費推估

#### A. 第一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin 之年度藥費

建議者參考仿單及 CheckMate 901 試驗結果，設定給藥劑量、頻率及治療時間，本報告認為建議者計算藥費方式合理，故沿用建議者設定。

依照建議者設定、OPDIVO 建議給付價格及公告健保支付價，估算「一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的療程費用約為 133 萬元/人。經重新計算，本報告推估未來五年「一線接受 OPDIVO 併用 gemcitabine 與 cisplatin」的年度藥費約為 2.00 億元至 2.61 億元；其中，OPDIVO 一線治療的年度藥費約為 1.93 億元至 2.53 億元。

#### B. 第一線僅接受化學治療之年度藥費

建議者藥費計算方式同原情境，因此本報告評論亦與原情境相同，沿用建議者設定。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依照上述設定及健保支付價，估算接受 cisplatin 合併 gemcitabine 一線治療的療程費用約為 8.2 萬元/人。經重新計算，推估未來五年一線治療為僅接受化學治療的年度藥費約為 382 萬元至 165 萬元。

### C. 第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療之年度藥費

建議者藥費計算方式同原情境，因此本報告評論亦與原情境相同，沿用建議者設定，估算第一線接受 cisplatin 合併 gemcitabine 及 avelumab 維持治療的療程費用約為 142 萬元/人。經重新計算，推估未來五年第一線接受化學治療及 avelumab 維持治療的年度藥費約為 2,489 萬元至 1,296 萬元。

### ■ 第二線 IO 治療藥費推估

建議者藥費計算方式同原情境，因此本報告評論亦與原情境相同，沿用建議者設定，估算 pembrolizumab 的療程費用約為 53 萬元/人，nivolumab 的療程費用約為 65 萬元/人。經重新計算，推估未來五年 pembrolizumab 第二線治療的年度藥費約為 1,376 萬元至 594 萬元；nivolumab 第二線治療的年度藥費約為 732 萬元至 316 萬元。

### (5) 其他醫療費用

建議者假設新情境中，符合 cisplatin 用藥條件的所有病人皆會進行 PD-L1 檢測；原情境中，假設所有接受化療後，疾病達部分緩解或呈穩定狀態的病人（約 60%）皆會進行 PD-L1 檢測。本報告認為建議者設定合理，故沿用建議者設定，經重新計算，推估若健保給付 OPDIVO 併用化學治療作為第一線治療，未來五年接受 PD-L1 檢測的人數將新增約 236 人至 248 人。

依據健保署公告的 PD-L1 免疫組織化學染色（代碼 30103B）診療項目支付點數 5,984 點（假設一點一元），推估未來五年 PD-L1 檢測新增費用約為第一年 141 萬元至第五年 148 萬元。

### (6) 財務影響

從健保藥費預算觀點，將新情境年度藥費與原情境年度藥費相減，本報告推估若本品擴增給付於「併用 gemcitabine 與 cisplatin，適用於無法切除或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人且 PD-L1 表現量  $\geq 1\%$  之第一線治療」，未來五年的財務影響約為第一年 0.84 億元至第五年 1.03 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

從健保總額預算觀點，若考量 PD-L1 檢測新增費用，本報告推估未來五年的財務影響約為第一年 0.85 億元至第五年 1.04 億元。

### (7) 敏感度分析

考量「可接受 cisplatin 治療的比例」、「avelumab 市占率」及「pembrolizumab 市占率」具有不確定性，本報告針對上述參數進行敏感度分析，分析結果如下表所列：

調整參數			健保藥費財務影響
可接受 cisplatin 治療的比例	基礎情境	49% (=85.4%×57.4%)	8,374 萬元至 1.03 億元
	低推估	40%	6,833 萬元至 8,381 萬元
	高推估	60%	1.02 億元至 1.26 億元
Avelumab 市占率	基礎情境	70%-80%	8,374 萬元至 1.03 億元
	採用建議者設定	70%-90%	8,374 萬元至 9,594 萬元
Pembrolizumab 市占率	基礎情境	70%	8,374 萬元至 1.03 億元
	高推估	80%	8,485 萬元至 1.04 億元

### (四) 經濟評估結論

#### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，針對本次擴增給付族群「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人，且可接受 cisplatin 治療並符合 PD-L1 表現量 TC  $\geq 1\%$ 」，評估「OPDIVO 併用化學治療」相較於「標準化學治療」的成本效益。基礎分析結果顯示，相較於標準化學治療組，OPDIVO 併用化學治療組的 ICER 值約為 177 萬元/QALY gained；機率性敏感度分析結果顯示，在願付價格閾值分別為 200 萬/QALY 及 400 萬/QALY gained 的情況下，OPDIVO 併用化學治療組相較於標準治療組，分別約有 40% 及 80% 至 90% 的機率符合成本效益。

本報告認為建議者本次提交之藥物經濟學研究，在模型架構及參數來源品質良好，雖然針對部分模型假設及參數設定是否能充分反應國情仍存有疑慮，且受

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗資料本身限制關係，可能無法充分反映 avelumab 維持治療於我國的使用情況，有低估比較策略在 OS 效益的可能，但整體執行品質仍屬良好。

### (二) 國際醫療科技評估組織報告

澳洲藥品給付諮詢委員會(PBAC)建議收載 nivolumab 用於「可接受 cisplatin 治療的無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人病人」之第一線治療。委員會認為，透過降低 nivolumab 價格及簽訂風險分擔協議，nivolumab 的成本效益是可以接受的。

### (三) 財務影響

1. 建議者推估若給付範圍擴增 OPDIVO 併用 cisplatin 與 gemcitabine 可用於「無法切除或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ 之第一線治療」，推估未來五年(2026年至2030年)本品第一線使用人數為第一年167人至第五年219人，本品治療組合年度藥費約為第一年2.23億元至第五年2.92億元，藥費財務影響約為第一年0.93億元至第五年1.07億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響推估架構適當且參數來源皆清楚說明。本報告針對以下幾點推估過程進行評論：第一，建議者在估算泌尿道上皮癌各期別占比時，未將第0期納入計算，可能因此高估泌尿道上皮癌 I 至 IV 期的占比；第二，考量多數 IIIB 期病人亦屬於無法切除之腫瘤，建議可採用較保守之定義，定義晚期或轉移性泌尿道上皮癌包含第 IIIB 期及 IV 期病人；第三，由於可接受 cisplatin 的病人，本身已須符合「ECOG 體能狀態 $\leq 1$ 」的用藥條件，因此此項參數不須再重複考量；第四，為更貼近我國臨床情境，經參考國內研究及健保資料庫分析，本報告調整「可接受 cisplatin 治療比例」及「pembrolizumab 二線治療占比」。
3. 本報告重新定義晚期或轉移性泌尿道上皮癌為第 IIIB 期及 IV 期；調整泌尿道上皮癌於各期別的占比；參考國內研究結果設定「可接受 cisplatin 治療的比例」；移除「ECOG 體能狀態 $\leq 1$ 」之參數設定；改以保守推估方式，設定 avelumab 市占率；參考本中心之分析結果，調整 pembrolizumab 二線治療占比。推估未來五年(2026年至2030年)本品第一線使用人數約為第一年150人至第五年196人，本品治療組合年度藥費約為第一年2.00億元至第五年2.61億元，藥費財務影響約為第一年0.84億元至第五年1.03億元。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，本報告依據更新之本品價格資訊更新財務影響推估，預估未來五年本品一線治療人數約為第一年 150 人至第五年 196 人，本品一線併用化療藥費約為第一年 1.82 億元至第五年 2.38 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.65 億元至第五年 0.79 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. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2017; 24(10): 730–734.
2. 台灣泌尿科醫學會. 泌尿科治療指引.  
<https://online.fliphtml5.com/ejpn/ivfj/#p=1>. Published 2024. Accessed May 20, 2025.
3. Tanaka MF, Sonpavde G. Diagnosis and management of urothelial carcinoma of the bladder. *Postgrad Med* 2011; 123(3): 43–55.
4. Audisio A, Buttigliero C, Delcuratolo MD, et al. New Perspectives in the Medical Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Immune Checkpoint Inhibitors and Beyond. *Cells* 2022; 11(3).
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology* 2013; 63(2): 234–241.
6. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int* 2011; 107(7): 1059–1064.
7. Audisio M, Buttigliero C, Turco F, et al. Metastatic Urothelial Carcinoma: Have We Take the Road to the Personalized Medicine? *Cells* 2022; 11(10).
8. Di Bello F, Siech C, Jannello LMI, et al. Contemporary survival in metastatic bladder cancer patients: A population-based study. *Int J Cancer* 2024; 155(10): 1762–1768.
9. Ross JS, Wang K, Khaira D, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer* 2016; 122(5): 702–711.
10. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(21): 8241–8246.
11. 國民健康署. 中華民國 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>.  
Published 2024. Accessed Apr 8, 2025.
12. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf). Published 2025. Accessed May 20, 2025.
13. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Clinical Practice Guideline

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2024; 35(6): 485–490.
14. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Jun 2, 2025.
  15. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Feb 11, 2025.
  16. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Jun 2, 2025.
  17. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2025. Accessed Jun 2, 2025.
  18. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cda-amc.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed Jun 3, 2025.
  19. CDA-MAC. CADTH Reimbursement Recommendation. Nivolumab (Opdivo): As a monotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0272%20Opdivo%20UC%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>. Published 2022. Accessed Jun 3, 2025.
  20. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed Jun 3, 2025.
  21. PBAC. Nivolumab; Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL; Opdivo®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/nivolumab-PSD-November-2024>. Published 2024. Accessed Jun 3, 2025.
  22. PBAC. Nivolumab (urothelial carcinoma): Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL, Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL: Opdivo®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/nivolumab-miuc-psd-july-2022>. Published 2022. Accessed Jun 3, 2025.
  23. PBAC. Nivolumab: Injection concentrate for I.V. infusion 40 mg in 4 mL, Injection concentrate for I.V. infusion 100 mg in 10 mL; Opdivo®- November 2023 – March 2024.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/nivolumab-Opdivo-PSD-November-2023>. Published 2024. Accessed Jun 3, 2025.
24. PBAC. Section 100 – Highly Specialised Drugs Program. <https://www.pbs.gov.au/info/browse/section-100/s100-highly-specialised-drugs>. Published 2024. Accessed Jun 3, 2025.
  25. Picot J CK, Bryant J, et al. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Bortezomib and Thalidomide in Combination Regimens with an Alkylating Agent and a Corticosteroid for the First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Economic Evaluation. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2011.
  26. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed Jun 4, 2025.
  27. NICE. Nivolumab for treating locally advanced unresectable or metastatic urothelial cancer after platinum-containing chemotherapy. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta530>. Published 2018. Accessed Jun 4, 2025.
  28. NICE. Nivolumab with chemotherapy for untreated unresectable or metastatic urothelial cancer [ID5102]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11010>. Published 2024. Accessed Jun 6, 2025.
  29. SMC. Medicines advice. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed June 2, 2025.
  30. SMC. nivolumab (Opdivo). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-full-smc2281/>. Published 2024. Accessed Jun 6, 2025.
  31. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(19): 1778–1789.
  32. Bedke J, Liao W, Shi L, Blum SI, Patel M, Powles TB. 1962O Health-related quality of life from the CheckMate 901 trial of nivolumab as first-line therapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma. In; 2024:S1134.
  33. Tomita Y, Ye D, Fujii A, Takeuchi N. Nivolumab (NIVO) plus gemcitabine-cisplatin (GC) vs GC alone in Asian patients with previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (u/mUC) from CheckMate 901. *Annals of oncology* 2024; 35: S1508.
  34. Ye D, He Z, Zou Q, et al. Nivolumab (NIVO) plus gemcitabine-cisplatin (GC)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- vs GC alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma (u/mUC): chinese population analysis results from the phase III CheckMate 901 trial. *Annals of oncology* 2024; 35: S1511.
35. Monteiro FSM, Soares A, Mollica V, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2024; 196.
  36. 中華民國 106 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/12235/File\\_13854.pdf](https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/12235/File_13854.pdf). Published 2019. Accessed May 22, 2025.
  37. 中華民國 107 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
[https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/13498/File\\_21195.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/13498/File_21195.pdf). Published 2020. Accessed May 22, 2025.
  38. 中華民國 108 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
[https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/14913/File\\_18302.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/14913/File_18302.pdf). Published 2021. Accessed May 22, 2025.
  39. 中華民國 109 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
[https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/16434/File\\_21196.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/16434/File_21196.pdf). Published 2022. Accessed May 22, 2025.
  40. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
[https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_23506.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf). Published 2023. Accessed May 22, 2025.
  41. Wu YT, Luo HL, Wang HJ, Chen YT, Cheng YT, Chiang PH. Gender effect on the oncologic outcomes of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(6): 1043–1048.
  42. Bavencio 醫療科技評估報告補充資料. 財團法人醫藥品查驗中心.  
[https://www.cde.org.tw/media/tbroczwt/11208\\_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88\\_%E7%AC%AC3%E6%A1%88\\_bavencio-avelumab.pdf?mediaDL=true](https://www.cde.org.tw/media/tbroczwt/11208_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88_%E7%AC%AC3%E6%A1%88_bavencio-avelumab.pdf?mediaDL=true). Published 2023.
  43. Zajac M, Scott M, Ratcliffe M, et al. Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma. *Diagn Pathol* 2019; 14(1): 99.
  44. 藥品仿單查詢平台. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://mcp.fda.gov.tw/>. Accessed May 22, 2025.
  45. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告(106–109 年). 衛生福利部國民健康署委託研究計畫.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

Published 2022.

46. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After  $\geq 2$  Years of Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023; 41(19): 3486–3492.
47. 癌症免疫新藥續用或結案回報情形. 財團法人醫藥品查驗中心.  
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-74635-228f537a329f415697918e3671614548-1.pdf>. Accessed May 22, 2025.
48. 最新版藥品給付規定內容(分章節). 衛生福利部中央健康保險署.  
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2025.  
Accessed May 22, 2025.
49. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. European Association of Urology.  
<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>. Published 2025.
50. Wu CT, Young L, Lee A, et al. 276MO Epidemiology, treatment (tx) patterns, and clinical outcomes of patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) in Taiwan: A retrospective cohort study. *Annals of Oncology* 2024; 35: S1511.

# 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 本案藥品與相近臨床地位藥品之適應症與現行健保給付規定

ATC 分類碼 成分名	L01FF01 Nivolumab (本案藥品)
我國許可適應症	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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<math>\geq</math>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。</p> <p>4、非小細胞肺癌：（1）併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1（<math>\geq</math>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。（2）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。（3）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。（4）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。</p> <p>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。</p> <p>6、腎細胞癌：（1）適用於先前經抗血管新生療法治療（anti-angiogenic therapy）的晚期腎細胞癌病人。（2）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。（3）併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。</p> <p>7、頭頸部鱗狀細胞癌：適用於接受含鉑化學治療時或之後</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

	<p>疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。</p> <p>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：（1）接受自體造血幹細胞移植（HSCT）與 brentuximab vedotin，或（2）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（confirmatory trial）證明確實達到臨床效益。</p> <p>9、泌尿道上皮癌：（1）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。（2）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（confirmatory trial）證明確實達到臨床效益。（3）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輔助治療。</p> <p>10、胃癌、胃食道癌或食道腺癌：（1）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。（2）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。</p> <p>11、肝細胞癌：併用 ipilimumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌（HCC）病人。</p> <p>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。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。</p> <p>13、食道鱗狀細胞癌：（1）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。（2）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。（3）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。</p>
--	---

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	<p>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。</p>
<p>健保現行給付條件</p>	<p>免疫檢查點抑制劑：</p> <p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 非小細胞肺癌：非小細胞肺癌第一線用藥：轉移性非小細胞肺癌成人病人，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。鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥：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病人。肺腺癌第三線用藥：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病人。</li> <li>• 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。</li> <li>• 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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CTCAE (the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade <math>\geq</math> 2 audiometric hearing loss</li> <li>2. CTCAE v4.0 grade <math>\geq</math> 2 peripheral neuropathy</li> <li>3. CIRIS (the cumulative illness rating scale) score &gt;6</li> </ol> </li> <li>- 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。</li> <li>- 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。</li> </ul> </li> <li>• 頭頸部鱗狀細胞癌（不含鼻咽癌）：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。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</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

	<p>轉移性（第三期或第四期）頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 轉移性胃癌：先前已使用過二線（含）以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於 109 年 4 月 1 日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。</li> <li>• 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。</li> <li>• 晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件： <ul style="list-style-type: none"> <li>I.Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。</li> <li>II.先前經 T.A.C.E.於 12 個月內<math>\geq</math>3 次局部治療失敗者。</li> <li>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。</li> <li>IV.未曾進行肝臟移植。</li> <li>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。</li> </ul> </li> <li>• 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。</li> <li>• 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。</li> <li>• 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。</li> <li>• 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。</li> </ul>
ATC 分類碼	L01XA01
成分名	Cisplatin
我國許可適應症	抗惡性腫瘍劑。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

健保現行給付條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel : 頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。</li> <li>• Gemcitabine : 與 durvalumab 及 cisplatin 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌（biliary tract cancer）成人病人（壺腹癌除外），患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。</li> <li>• Paclitaxel 成分注射劑： 晚期卵巢癌，作為第一線治療時需與 cisplatin 併用；非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。</li> <li>• Uracil-Tegafur : 與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。</li> <li>• Topotecan 注射劑： 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及（或）放射療法進行治療的患者。</li> <li>• Trastuzumab : 轉移性胃癌（限 IV 劑型） Trastuzumab 合併 capecitabine（或 5-fluorouracil）及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現（IHC3+或 FISH+）轉移性胃腺癌（或胃食道接合處腺癌）的治療。</li> <li>• Pemetrexed : 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</li> <li>• Bevacizumab : 持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌： Bevacizumab 與 cisplatin 及 paclitaxel 合併使用，可用於持續性、復發性或轉移性之子宮頸癌。</li> <li>• 免疫檢查點抑制劑： <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durvalumab : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>2. 膽道癌第一線用藥：限 durvalumab 與 cisplatin 及</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>
----------	---

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	<p>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：</p> <p>I. 壺腹癌。</p> <p>II. 曾接受異體器官移植。</p> <p>III. 具有或曾有活動性自體免疫或發炎性疾病。</p>
ATC 分類碼 成分名	L01BC05 gemcitabine
我國許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 非小細胞肺癌</li> <li>2. 胰臟癌</li> <li>3. 膀胱癌</li> <li>4. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌患者。</li> <li>5. 用於曾經使用含鉑類藥物治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。</li> <li>6. 膽道癌。</li> </ol>
健保現行給付條件	<p>限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。</li> <li>2. 晚期膀胱癌病患。</li> <li>3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。</li> <li>4. 用於曾經使用含鉑類藥物（platinum-based）治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。</li> <li>5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌（含肝內膽管）病患。</li> <li>6. 與 durvalumab 及 cisplatin 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌（biliary tract cancer）成人病人（壺腹癌除外），患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。</li> </ol>
ATC 分類碼 成分名	L01FF04 avelumab
我國許可適應症	適用於治療轉移性默克細胞癌（Merkel Cell Carcinoma）之成人病人。併用 axitinib 適用於晚期腎細胞癌（Renal Cell

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	Carcinoma, RCC) 病人的第一線治療。適用於接受第一線含鉑化學治療後，疾病未惡化之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (Urothelial Carcinoma, UC) 病人之維持療法。
健保現行給付條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫檢查點抑制劑： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 泌尿道上皮癌：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。</li> <li>- 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。</li> </ul> </li> </ul>
ATC 分類碼 成分名	L01FX13 enfortumab vedotin
我國許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 單獨使用適用於治療患有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌(mUC)的成人病人：(1) 先前接受過 PD-1 (programmed death receptor-1) 或 PDL1 (programmed death-ligand 1) 抑制劑和含鉑化學治療；或(2) 不適合接受含 cisplatin 化學治療，且先前接受過一線以上治療。</li> <li>2. 併用 pembrolizumab 適用於治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌(mUC)的成人病人。</li> </ol>
健保現行給付條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2. 使用條件： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 病人身體狀況良好 (ECOG ≤ 2) 且預期壽命至少 3 個月以上。</li> <li>(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 &lt; 60U/L 及 GPT &lt; 60U/L，且 T-bilirubin &lt; 1.5mg/dL。 III. 腎功能: eGFR &gt; 30mL/min / 1.73m<sup>2</sup>。</li> <li>(3) 無中樞神經系統(CNS)轉移。</li> </ol> </li> </ol>

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

	<p>(4)需排除病情控制不佳的糖尿病患者 (HbA1c<math>\geq</math>8%)。</p> <p>3. 須經事前審查核准後使用。初次申請時需檢附以下資料：</p> <p>(1)病人身體狀況良好(ECOG<math>\leq</math>2)及心肺與肝腎功能之評估資料。</p> <p>(2)病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。</p> <p>(3)其他佐證病歷資料。</p> <p>4. 每次申請事前審查以 3 個療程為限，再次申請時需檢附療效評估資料，若病情惡化即不得再次申請，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物及免疫檢查點抑制劑。</p> <p>5. 每位病人限給付 6 個療程。</p>
<p>ATC 分類碼</p> <p>成分名</p>	<p>L01FF02</p> <p>pembrolizumab</p>
<p>我國許可適應症</p>	<p>1.黑色素細胞瘤：治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。作為輔助性療法治療患有第 IIB 或 IIC 期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與 12 歲以上兒童病人。作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。2.非小細胞肺癌：單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) <math>\geq</math> 1%) 且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score <math>\geq</math> 1%) 的晚期非小細胞肺癌病人，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。與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。與含 cisplatin 化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人(腫瘤大小<math>&gt;</math>4 公分，淋巴結分期<math>\leq</math>N2)的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。單獨使</p>

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

用，用於已完全切除且術後接受含鉑藥物化學治療之非小細胞肺癌(NSCLC)且具高復發風險病人的輔助治療(adjvant therapy)。

3.惡性胸膜間皮瘤：與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為無法切除之晚期或轉移性惡性胸膜間皮瘤(MPM, malignant pleural mesothelioma)成人病人的第一線治療藥物。

4.典型何杰金氏淋巴瘤：治療罹患復發或頑固性典型何杰金氏淋巴瘤的成人病人。治療罹患頑固性或先前至少已接受兩線治療仍復發之典型何杰金氏淋巴瘤的兒童病人。

5.頭頸部鱗狀細胞癌：與含鉑化學療法及 fluorouracil(FU)併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物。單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]之病人的第一線治療藥物。單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]的病人。

6.泌尿道上皮癌：與 enfortumab vedotin 併用，治療局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌的成人病人。單獨使用，治療接受含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象，或於使用含鉑化學療法進行前導性或輔助性治療後 12 個月內出現疾病惡化現象的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。單獨使用，治療不適合接受任何含鉑化學療法的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人。單獨使用，治療有原位癌(CIS)，有或沒有乳頭狀腫瘤，且不適合進行或決定不進行膀胱切除術的卡介苗(BCG)無反應性、高危險、非肌肉侵犯性膀胱癌(NMIBC)病人。

7.胃癌：與 fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陰性胃腺癌(adenocarcinoma)或胃食道接合部(gastroesophageal junction,GEJ)腺癌成年病人的第一線治療藥物。與 trastuzumab、fluoropyrimidine 及含鉑化學療法併用，做為經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現[綜合陽性分數(CPS)  $\geq 1$ ]之局部晚期無法切除或轉移性之 HER2 陽性胃腺癌或胃食道接合部(GEJ)腺癌病人的第一線治療藥物。

8.原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤：治療罹患頑固性或先前至少已接受兩種治療仍復發之原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤的成人及兒童病人。

9.高微衛星不穩定性(microsatellite instability high;

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足性 (mismatch repair deficient; dMMR) 癌症：治療患有無法切除或轉移性高微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 之下列癌症的成人病人。使用 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現惡化現象的大腸直腸癌，或於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當之替代治療選擇的實體腫瘤。

10. 高微衛星不穩定性或錯誤配對修復功能不足性大腸直腸癌：做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯誤配對修復功能不足 (dMMR) 大腸直腸癌 (CRC) 病人的第一線治療藥物。

11. 肝細胞癌：治療先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病人。

12. 膽管癌 (Biliary Tract Carcinoma)：與 gemcitabine 及 cisplatin 併用，治療患有局部晚期無法切除或轉移性之膽管癌 (BTC) 的病人。

13. 子宮頸癌：與同步化學放射療法併用，治療高復發風險之局部晚期子宮頸癌病人。與化學療法併用，合併或不合併 bevacizumab，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS $\geq$ 1) 的持續性、復發或轉移性子宮頸癌病人。單獨使用，治療經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (CPS $\geq$ 1)，且在接受化學治療期間或治療後出現疾病惡化現象的復發或轉移性子宮頸癌病人。

14. 腎細胞癌：與 axitinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。與 lenvatinib 併用，做為晚期腎細胞癌病人的第一線治療藥物。做為中高或高復發風險腎細胞癌成人病人在腎切除術後或腎臟及轉移病灶切除後的輔助治療。

15. 子宮內膜癌：與 carboplatin 及 paclitaxel 併用，隨後作為單一療法，治療原發性晚期或復發性子宮內膜癌病人。與 lenvatinib 併用適用於曾經以任何形式接受過全身性治療後疾病惡化，且不適合根治手術或放射治療之晚期子宮內膜癌病人。

16. 食道癌：與含鉑及 fluoropyrimidine 之化學療法併用，做為局部晚期無法切除或轉移性食道癌或胃食道接合部癌病人的第一線治療藥物。作為單一療法，治療患有復發性局部晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌，經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現 (綜合陽性分數 [CPS] $\geq$ 10)，且先前曾接受一種 (含) 以上全身性治療，於治療時或治療後發生疾病惡化的病人。

17. 三陰性乳癌 (Triple Negative Breast Cancer)：與化學療法併用，做為高風險早期三陰性乳癌 (TNBC) 病人的前導性治療用藥，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥。與

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

	<p>化學療法併用，治療局部復發性無法切除或轉移性之三陰性乳癌(TNBC)，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 表現(綜合陽性分數[CPS]≥10)病人。 18.高腫瘤突變負荷量(Tumor Mutational Burden-High; TMB-H)癌症：治療患有無法切除或轉移性、經確效之試驗檢測出高腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden high [TMB-H]) [≥10 mutations / megabase (mut/Mb)]、於先前治療後出現惡化現象且無任何其他適當替代治療選擇之實體腫瘤的成人病人。</p>
<p>健保現行給付條件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 免疫檢查點抑制劑： <ul style="list-style-type: none"> <li>- 大腸直腸癌：限 pembrolizumab 做為無法切除或轉移性高微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復功能不足性(dMMR)大腸直腸癌(CRC)之成年病人第一線治療。</li> <li>- 非小細胞肺癌： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>2. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda 或 Apeta)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys 或 Avastin)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。</li> </ol> </li> <li>- 早期三陰性乳癌：非轉移性、第 II 期至第 IIIb 期 (cT1c N1-2 或 T2-4 N0-2) 成年病人： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 術前前導性治療：限 pembrolizumab 每3週1次與 carboplatin 和 paclitaxel 併用至多4個療程，接續限 pembrolizumab 每 3 週 1 次與 cyclophosphamide 和 doxorubicin 或 epirubicin 併用至多4個療程，做為初診斷病人前導性治療用藥。</li> <li>2. 術後輔助治療：上述病人接受過術前前導性治療後，限手術後未達 pCR 者，單用 pembrolizumab 每3週1次，做為輔助治療用藥，且至多使用9個療程。</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	<p>3. 上述 pembrolizumab 用於早期三陰性乳癌依前述療程規定至多使用17個療程，且用於術後輔助治療，pembrolizumab 與 olaparib 僅能擇一支付。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 黑色素瘤、典型何杰金氏淋巴瘤泌尿道上皮癌第一/二線、胃腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌第一/二線。</li></ul>
--	--

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 NCCN 指引建議局部晚期或轉移性膀胱癌全身性治療之第二線治療

首選治療方案	其他建議方案	特定情況可用治療
先前接受免疫療法與 Enfortumab vedotin-ejfv (未接受無化療)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持治療</li> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, carboplatin</u> (category 2B)</li> <li>• 生物標記導向療法<sup>†</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 或 docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin, nivolumab</u> (category 2B)</li> </ul>
先前接受化療 (未接受免疫療法或 Enfortumab vedotin-ejfv)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (category 1, 在含鉑治療後)</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin-ejfv, pembrolizumab</u></li> <li>• Enfortumab vedotin-ejfv</li> <li>• Nivolumab (category 2B)</li> <li>• Avelumab (category 2B)</li> <li>• 生物標記導向療法<sup>†</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 或 docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持治療 (category 2B)</li> <li>• <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> (category 2B)</li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> (category 2B)</li> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u> (category 2B)</li> </ul>
先前接受免疫療法 (未接受化療或 Enfortumab vedotin-ejfv)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab vedotin-ejfv</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin-ejfv, pembrolizumab</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, carboplatin</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持治療</li> <li>• 生物標記導向療法<sup>†</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 或 docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin, nivolumab</u> (category 2B)</li> <li>• <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u> (category 2B)</li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u> (category 2B)</li> </ul>
先前接受化療和免疫療法 (未接受 Enfortumab vedotin-ejfv)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab vedotin-ejfv</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Enfortumab</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sacituzumab</li> </ul>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<p>(category 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 生物標記導向療法<sup>†</sup></li> </ul>	<p><u>vedotin-ejfv,</u> <u>pembrolizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel                    或 docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Gemcitabine,</u> <u>cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長 因子支持治療</li> <li>• <u>Ifosfamide,</u> <u>doxorubicin,</u> <u>gemcitabine</u> (category 2B)</li> <li>• <u>Gemcitabine,</u> <u>paclitaxel</u> (category 2B)</li> </ul>	<p>govitecan-hziy</p>
<p><sup>†</sup>生物標記導向療法 (biomarker-directed therapy)：不論先前接受的治療，對於具有可治療突變 (actionable mutations) 的病人，可考慮使用所有癌症不定腫瘤 (pan-cancer tumor-agnostic) 之治療。治療包含：懷疑 FGFR3 突變者可用 Erdafitinib 治療；HER2 陽性者 (IHC3+) 可用 Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 治療。</p> <p>註 1：DDMVAC：dose-dense[劑量密集] <u>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin</u>。</p> <p>註 2：未標示建議等級者，其建議等級為 category 2A。NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證 (實證至少有一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證 (實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識 (專家小組 85%以上)；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識 (專家小組 50%以上但未達 85%)。</p>		

## 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 ESMO 指引建議局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌於第一線治療惡化後之治療建議

第一線治療藥物	惡化後之治療藥物（證據等級，建議等級 <sup>†</sup> ）			
<u>Enfortumab vedotin</u> , <u>pembrolizumab</u>	含鉑化療（IV，B）			
	Erdafitinib（IV，B）			
<u>Nivolumab</u> , <u>gemcitabine, cisplatin</u>	→		惡化	
<u>Gemcitabine</u> , <u>cisplatin</u>	初次惡化 <sup>‡</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab(I, A)</li> <li>• Atezolizumab(III, B)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erdafitinib（I，A）</li> <li>• Enfortumab vedotin(I, A)</li> </ul>
<u>Gemcitabine</u> , <u>carboplatin</u>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sacituzumab govitecan（III，B）</li> <li>• Vinflunine（II，C）</li> <li>• Taxanes（III，C）</li> </ul>
<p><sup>†</sup> ESMO 證據等級由高至低為I至V，I表示至少須有一個方法學品質良好的大型隨機對照試驗，或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性；II表示有幾個小型隨機分派試驗，或幾個有少量偏誤的大型隨機分派試驗，或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗；III表示為前瞻性世代研究；IV表示為回溯性世代研究或病例對照研究；V表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。</p> <p>ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。</p> <p><sup>‡</sup><u>Gemcitabine, cisplatin</u> 或 <u>gemcitabine, carboplatin</u> 初次治療惡化後，可用 pembrolizumab 或 atezolizumab，後續惡化可用 erdafitinib、enfortumab vedotin、sacituzumab govitecan、vinflunine、taxanes 等藥物治療。</p>				

# 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 台灣泌尿科醫學會轉移性泌尿上皮癌於第一線治療失敗後之接續全身性藥物治療建議

1. 轉移性上泌尿道泌尿上皮癌	
(1) 曾使用含鉑化療：建議參與新藥物的臨床試驗	
首選藥物： Pembrolizumab (category 1)	其它建議藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel or docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u> (category 2B)</li> </ul>
首選替代藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab</li> <li>• Avelumab(截至 2023 年 12 月台灣核准於化療穩定或病灶縮小且 PD-L1 陽性)</li> <li>• Enfortumab vedotin</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	其他替代藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法</li> </ul>
(2) 曾使用免疫檢查點抑制劑：建議參與新藥物的臨床試驗	
不符合使用 cisplatin 患者之首選藥物，且沒有過化療藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab vedotin</li> <li>• Gemcitabine/carboplatin</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	其他建議藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel or docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>
符合使用 cisplatin 患者之首選藥物，且沒有用過化療藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	其他替代藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ifosfamide</li> <li>• <u>Doxorubicin, gemcitabine</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> </ul>
2. 轉移性膀胱癌	
(1) 曾使用 platinum：建議參與新藥物的臨床試驗	
首選藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (category 1)</li> </ul>	其他建議藥物： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel or docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Enfortumab vedotin, pembrolizumab</u> (category 2B)</li> </ul>
首選替代藥物：	其他替代藥物：

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab</li> <li>• Avelumab(截至 2023 年 12 月台灣核准於化療穩定或病減縮且 PD-L1 陽性)</li> <li>• Enfortumab vedotin</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法</li> </ul>
(2) 曾使用免疫檢查點抑制劑：建議參與新藥物的臨床試驗	
<p>不符合使用 cisplatin 患者之首選藥物，且沒有用過化療藥物：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfortumab vedotin</li> <li>• Gemcitabine/carboplatin</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	<p>其他建議藥物：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel or docetaxel</li> <li>• Gemcitabine</li> </ul>
<p>符合使用 cisplatin 患者之首選藥物，且沒有用過化療藥物：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gemcitabine, cisplatin</u></li> <li>• DDMVAC 併用生長因子支持療法</li> <li>• Erdafitinib</li> </ul>	<p>其他替代藥物：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> </ul>
<p>註：DDMVAC：dose-dense[劑量密集] <u>methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin</u>。</p>	

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄五 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 6 月 5 日止)		
#1	urothelial carcinoma	35,957
#2	unresectable or metastatic	1,491,540
#3	nivolumab AND gemcitabine AND cisplatin	80
#4	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,335,064
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2
Cochrane (搜尋日期：2025 年 6 月 5 日止)		
#1	urothelial carcinoma	1,468
#2	unresectable or metastatic	42,849
#3	nivolumab AND gemcitabine AND cisplatin	87
#4	#1 AND #2 AND #3	19
Embase (搜尋日期：2025 年 6 月 5 日止)		
#1	'urothelial carcinoma'/exp OR 'urothelial carcinoma' OR (urothelial AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))	54,001
#2	unresectable OR metastatic	576,604
#3	nivolumab AND gemcitabine AND cisplatin	2,281
#4	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	2,040,805
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	70

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄六 治療藥品仿單建議用法用量

第一線治療		
OPDIVO 併用 化學治療	Nivolumab (併用化療)	360 毫克，每三週一次，至多治療 6 個週期
	Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> ，於每個週期的第 1 及 8 天給藥， 每三週一個週期，至多治療 6 個週期
	Cisplatin	70mg/m <sup>2</sup> ，每三週一次，至多治療 6 個週期
	Nivolumab (維持治療)	240 毫克，每兩週一次 或 480 毫克，每四週一次
化學治療	Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> ，於每個週期的第 1、8 及 15 天給 藥，每四週一個週期，至多治療 6 個週期
	Cisplatin	70mg/m <sup>2</sup> ，每四週一次，至多治療 6 個週期
維持治療	Avelumab	10 毫克/公斤，每兩週一次
第二線治療		
Pembrolizumab		每三週一次 200 毫克 或 每六週一次 400 毫克
Nivolumab		3 毫克/公斤，每兩週一次 或 240 毫克，每兩週一次 或 480 毫克，每四週一次