

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

(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1、114/1/1、114/2/1、114/6/1、114/8/1、114/10/1)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

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

(2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)

I. 鞏固治療：限 durvalumab 用於第三期局部晚期、無法手術切除且腫瘤表現 PD-L1 \geq 1% 之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，病人須於接受根治性同步放射治療合併至少 2 個週期含鉑化療後無惡化(無 PD)，且至多使用 12 個月。(114/8/1)

II. 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。(114/6/1)

III. 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。

IV. 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。

(3) 典型何杰金氏淋巴瘤：先前已接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與移植後 brentuximab vedotin (BV) 治療，但又復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人患者。

(4) 泌尿道上皮癌：使用含 atezolizumab 藥品成分須於 113 年 8 月 1 日前審核同意用藥。(109/11/1、112/10/1、113/8/1)

I. 不適合接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌成人患者，且需符合下列條件之一：

i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後疾病惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌成人患者。

III. 限 avelumab 用於接受第一線含鉑化學治療 4 至 6 個療程後，疾病未惡化，且達部分緩解 (PR) 或疾病呈穩定狀態者 (SD) 之無法手術切除局部晚期 (stage III) 或轉移性泌尿道上皮癌 (stage IV) 成人患者之維持療法。(112/10/1)

(5) 頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

I. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。(112/12/1)

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。
(108/4/1、109/11/1、112/12/1)

III. 本類藥品與 cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。(108/4/1)

(6)轉移性胃癌：先前已使用過二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化的轉移性胃腺癌成人患者，且於109年4月1日前經審核同意用藥，後續評估符合續用申請條件者。(109/4/1)

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

(8)晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：

I. Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。

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

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

IV. 未曾進行肝臟移植。

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

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

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

(11)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。(114/6/1)

2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患者：

(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1)

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

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

(112/8/1、112/10/1、114/2/1)

i. 肝外轉移(遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)。

ii. 大血管侵犯(腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左/右靜脈第一或第二分支)。

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

II. 須排除有以下任一情形：

i. 曾接受器官移植。

- ii. 正在接受免疫抑制藥物治療。
 - iii. 有上消化道出血之疑慮且未接受完全治療（須有半年內之內視鏡評估報告）。
- III. sorafenib、lenvatinib、atezolizumab 與 bevacizumab 併用、durvalumab 與 tremelimumab 併用僅得擇一給付，不得互換。
(114/2/1)
- IV. atezolizumab 與 bevacizumab 併用或 durvalumab 與 tremelimumab 併用治療失敗後，不得申請使用 regorafenib 或 ramucirumab。
(114/2/1)
- (2) 非小細胞肺癌：(112/12/1、113/4/1、113/8/1、114/6/1)
- I. 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用4個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。(112/12/1、113/4/1、113/8/1)
 - II. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda、Apeta 或 Pemetrexed Sandoz)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys、Avastin、Abevmy、Vegzelma 或 Mvasi)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。(114/6/1、114/8/1)
- (3) 小細胞肺癌：限 atezolizumab 與 carboplatin 及 etoposide 併用，或 durvalumab 與 etoposide 及 carboplatin 或 cisplatin 兩者之一併用，適用於先前未曾接受化療，且無腦部或無脊髓轉移之擴散期 (extensive stage) 小細胞肺癌成人患者。(112/12/1、114/2/1)
- (4) 惡性肋膜間皮瘤：限 ipilimumab 與 nivolumab 120mg 規格量品項併用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤且病理組織顯示為非上皮型(Non-epithelioid)成人病人的第一線治療。(113/4/1、113/6/1)
- (5) 胃癌（不含胃腸基質瘤及神經內分泌腫瘤/癌）：限以 nivolumab 120mg 規格量品項併用 fluoropyrimidine (5-FU 或 capecitabine) 及 oxaliplatin，用於第一線治療晚期或轉移性且不具有 HER2 過度表現的胃癌病人。(113/4/1、113/6/1)
- (6) 膽道癌第一線用藥：限 durvalumab 與 cisplatin 及 gemcitabine 併用至多使用8個療程，接續單用 durvalumab 於先前未接受過治療或不可手術之局部晚期或轉移性膽道癌 (biliary tract cancer)，並須排除以下任一情形：(114/2/1)
- I. 壺腹癌。
 - II. 曾接受異體器官移植。
 - III. 具有或曾有活動性自體免疫或發炎性疾病。
- (7) 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(114/6/1)：
- I. 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。
 - II. 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。

III. 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。

3. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

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

II. GOT $<$ 60U/L 及 GPT $<$ 60U/L，且 T-bilirubin $<$ 1.5mg/dL (晚期肝細胞癌以及膽

道癌病人可免除此條件)(114/2/1)

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

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR $>$ 30mL/min/1.73m² 且 $<$ 60mL/min/1.73m²。

ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR $>$ 30mL/min/1.73m²。

iii. 泌尿道上皮癌維持治療(112/10/1): eGFR $>$ 30mL/min/1.73m²。

iv. 其他癌別: Creatinine $<$ 1.5mg/dL 且 eGFR $>$ 60mL/min/1.73m²。

(3) 病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1、114/8/1、114/10/1)

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	P001	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌鞏固治療	P015	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	PD-L1 \geq 1%
鱗狀、非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(單用)	P013	TPS \geq 50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用)	P013	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥	P011	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

非鱗狀非小細胞肺癌第三線用藥	P012	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥 (併用化療)	P014	TPS 1~49%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
小細胞肺癌 (併用化療)	P021	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
典型何杰金氏淋巴瘤	P031	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	P042	CPS \geq 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC \geq 5% (113年8月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	P041	CPS \geq 10	TC \geq 5%	IC \geq 5% (113年8月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌維持療法	P043	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
胃腺癌 (109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	P051	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥 (併用化療)	P052	本藥品尚未給付於此適應症	CPS \geq 5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	P061	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌 (109年4月1日前審核同意符合續用)	P071	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告 (109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥 (併用)	P072	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告 (併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告 (併用 tremelimumab)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	P082	CPS \geq 20	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	P081	TPS \geq 50%	TC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
默克細胞癌	P091	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	P101	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
惡性肋膜間皮瘤(ipilimumab併用 nivolumab)	P111	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告，病理組織為非上皮型(Non-epithelioid)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
膽道癌(併用化療)	P121	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
早期三陰性乳癌(併用化療)	P131	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
大腸直腸癌	P141	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

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

- (4)每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物(atezolizumab與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥及非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥除外)，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。(enfortumab vedotin用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外)。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1)
- (5)給付時程期限：自初次處方用藥日起算2年(pembrolizumab用於早期三陰性乳癌依前述給付時程期限至多使用17個療程、durvalumab用於鞏固治療自初次處方用藥日起算1年)。(109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)
- (6)需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。(108/4/1、110/10/1、111/6/1)
- (7)每次申請以12週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1、111/6/1、113/6/1、114/6/1)
 - I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)
 - II. 生物標記表現量檢測報告：PD-L1表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)

- III. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。
- IV. 病人12週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

- V. 先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T. A. C. E. 治療紀錄。

- VI. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。

- VII. 使用於泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：(111/2/1、114/6/1)

- i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss

- ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy

- iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6

- VIII. 使用於早期三陰性乳癌用藥時，初次申請時需檢附 ER、PR 及 HER2 為陰性之

- 檢測報告。(114/6/1)

- IX. 其他佐證病歷資料。

- (8) 用藥後每12週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以

- mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：

- (109/4/1、109/11/1、114/6/1、114/8/1)

- I. 有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

- II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；

- III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起24週期限者，不得申請續用。

- IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥12週，並於12週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。

- durvalumab 用於非小細胞肺癌之鞏固治療不在此限。(114/8/1)

- V. 使用於早期三陰性乳癌，術前前導性治療腫瘤惡化(PD)者，或術後輔助治療復發者，不得申請續用。(114/6/1)

- (9) 申請續用時，需檢附病人12週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

- I. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1) 及心肺與肝腎功能之評估資料。

- II. 以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

- III. 使用於泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：(108/6/1、109/11/1、114/6/1)

- i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse

- events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score >6
- IV. 使用於早期三陰性乳癌術後輔助治療時，須檢附於乳房和/或手術切除的淋巴結中發現有殘餘的侵襲性癌症(non-pCR)佐證。
(114/6/1)

V 其他佐證病歷資料。

4. 登錄與結案作業：(109/11/1、114/1/1)

- (1) 醫師處方使用本類藥品，倘病人結束治療、停止用藥、未通過續用申請或達給付時程期限時，醫事機構須在28天內於VPN系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。(109/11/1、114/1/1)
- (2) 已結案者自結案日後不予支付藥費。