

非小細胞肺癌一線免疫治療的成本效果

林建佑 楊思雋

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胸腔科

摘 要

肺癌是全球死亡率第一的癌症，一線免疫檢查點抑制劑被證實和化療相比能增加總存活期。然而其成本效果也需被考量。本文整理 20 篇於 2017 至 2020 年間探討非小細胞肺癌一線免疫檢查點抑制劑成本效果的期刊論文，包含：KEYNOTE 024、KEYNOTE 042、KEYNOTE 189、KEYNOTE 407、CheckMate 227、IMpower 150、及 IMpower 130 等臨床試驗。這些分析顯示一線免疫檢查點抑制劑多不敷成本效果。未來宜建構相關的參數，以利台灣肺癌新診療的成本效果評估。

關鍵詞：非小細胞肺癌 (Non small cell lung cancer)
免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint inhibitor)
成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis)

介 紹

一、肺癌免疫治療

肺癌在全球是發生率第二及死亡率第一的癌症，已開發國家的發生率是開發中國家的三到四倍；地區分布上，東亞是肺癌發生率比較高的地區，特別是女性，懷疑是跟家族史有關。在過去十年內，醫學界對腫瘤如何逃脫免疫的過程有更深一層的認識，藉由藥物再活化宿主的抗腫瘤免疫反應能改善肺癌病人的總存活期。這樣的藥物稱為免疫檢查點抑制劑 (ICIs, Immune checkpoint inhibitors)，包括 Anti-PD1 (programmed cell death protein-1)、Anti-PDL1 (programmed death ligand-1) 以及 Anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)。免疫檢查點抑制劑可單用、和化學治療合併使用，或是

和其他免疫檢查點抑制劑合併使用 (例如 Anti-PDL1 加 Anti-CTLA4)。目前免疫檢查點抑制劑可用在很多晚期非小細胞肺癌及少部分的小細胞肺癌¹。

根據臨床試驗，某些免疫檢查點抑制劑被證實和化療相比能增加總存活期。根據 KEYNOTE 024 trial²，pembrolizumab 在 PDL1 \geq 50%、沒有基因突變的晚期非小細胞肺癌病人，能改善總存活期。KEYNOTE 042 trial 擴展病人到 PDL1 \geq 1%³，對於總存活期也有改善，雖然大多數的改善是來自 PDL1 \geq 50% 這個族群的病患。若是合併化療，根據 KEYNOTE 189 trial⁴，不論 PDL1 表現如何，對於沒有基因突變的晚期非鱗狀細胞肺癌病人，也能改善總存活期。而在晚期鱗狀細胞肺癌的病人，能改善總存活期的為 KEYNOTE 407 study⁵。

在 CheckMate 227 trial⁶，nivolumab 和 ipilimumab 併用和化療相比，對於轉移性非小細胞肺癌患者有顯著的總存活期改善。另一個美國食品藥物管理局認可的藥物是 atezolizumab，在 IMpower 130 trial⁷，轉移性非鱗狀非小細胞肺癌患者，atezolizumab 合併化學治療可有效延長總存活期。另一個可延長總存活期的是 IMpower 150 trial⁸，使用 atezolizumab 合併血管新生抑制劑 bevacizumab 及化學治療，相較於只使用血管新生抑制劑 bevacizumab 合併化學治療，可有效延長總存活期。

儘管近幾年來免疫檢查點抑制劑的療效越來越被證實，另一方面也需考量到成本。在美國，平均每位患者半年總費用，根據不同藥物可高達 138,542-160,540 美金⁹。因此，免疫治療藥物的成本效果愈來愈重要。

二、成本效果分析 (CEA, cost-effectiveness analysis)

成本效果分析 (CEA) 為經濟分析 (economic evaluation) 的一種，常見的經濟分析包括最低成本分析 (CMA, cost-minimization analysis)、成本效果分析 (CEA, cost-effectiveness analysis)、成

本效用分析 (CUA, cost-utility analysis) 以及成本效益分析 (CBA, cost-benefit analysis)。各種經濟分析的比較、特性、適用時機如表一^{10,11}。

成本效果分析 (CEA) 針對特定的目標族群 (target population)，觀察一定的時間軸 (time horizon)，比較新方案及舊方案的成本與效果，以提供決策者最適當的醫療資源分配。決策者可以是醫療照護部門 (health care sector)，亦可以從社會的觀點 (societal perspective)，差別在於前者僅考量保險的或自費的花費，後者還包括看護費、交通費、請假失業造成的人力資本損失等。因為觀察時間很長，有可能到終身，還需考慮折現率 (discount rate) 的問題，也就是未來的花費或壽命較現在的不值錢。

增量成本效果比 (ICER, incremental cost-effectiveness ratio) 是新方案相較於常規方案增加的成本除以兩方案之間效果的差別¹²。通常 ICER 在醫療中的表現方式為每增加一個健康人年 (QALY, quality-adjusted life year) 增加的成本。若 ICER 值小於願付金額 (WTP, willingness-to-pay)，被視為數成本效果¹³。願付金額因地區而異，一般的通則是願付金額介於 1 至 3 個人均 GDP。

表一：不同類型的經濟分析

	特性	適用時機	單位及公式
最低成本分析 Cost-minimization analysis (CMA)	只比較成本 (cost)，常以醫療金額 (dollars) 表示	多種不同方案相同效果時，比較成本高低	ΔCost ($\text{Cost}_{\text{新方案}} - \text{Cost}_{\text{舊方案}}$)
成本效果分析 Cost-effectiveness analysis (CEA)	同時比較成本 (cost) 和效果 (effect)。效果常以增加的存活年 (life-years saved) 表示	兩種不同方案，同時比較效果和成本	遞增成本效果比值 ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) $\text{ICER} = \frac{\Delta \text{Cost}}{\Delta \text{Effect}} = \frac{\text{Cost}_{\text{新方案}} - \text{Cost}_{\text{舊方案}}}{\text{Effect}_{\text{新方案}} - \text{Effect}_{\text{舊方案}}}$
成本效用分析 Cost-utility analysis (CUA)	成本效果分析的一種。效果以標準化的形式表現，如健康人年 quality-adjusted life-year (QALY)	兩種不同方案，同時比較效果和成本	遞增成本效用比值 ICUR (Incremental cost-utility ratio) $\text{ICUR} = \frac{\Delta \text{Cost}}{\Delta \text{QALY}} = \frac{\text{Cost}_{\text{新方案}} - \text{Cost}_{\text{舊方案}}}{\text{QALY}_{\text{新方案}} - \text{QALY}_{\text{舊方案}}}$
成本效益分析 Cost-benefit analysis (CBA)	同時比較成本和效益 (benefit)。將治療所增加的效果，乘以願付金額 (willingness-to-pay, WTP)，換算為金錢 (dollars)	用金錢同時衡量多獲得的效果與多花的成本	Net monetary benefit (NMB) $\text{NMB} = \Delta \text{Effect} \times \text{WTP} - \Delta \text{Cost}$

三、成本效果分析模型

成本效果分析模型的基礎來自決策樹分析 (decision-tree analysis)。然而決策樹分析不容易考量時間變數，因此當要探討如癌症控制後惡化的機率、事件發生的時間 (像是無惡化存活期 progression-free survival) 等與時間相關的變數時，就應使用狀態轉變模型 (state-transition model)，即馬卡夫模型 (Markov model)。

馬卡夫模型 (Markov model) 中個體目前的情況稱為狀態 (state)，從目前的狀態轉變到的另一個狀態稱為事件 (event)，狀態會維持或是轉變端看轉變機率 (transition probability)。時間軸會被切割成長度相等的時間單位稱為馬卡夫週期 (Markov cycle)。每個週期由一個狀態轉變到另一個狀態，都是同樣的轉變機率；一般在癌症相關研究常見的狀態為 progression free (無惡化)、progression (惡化)，及 death (死亡)。

另外一個常用的模型為分段存活模型 (partitioned survival model)，它和馬卡夫模型不同的是馬卡夫模型需要藉由計算轉變機率來獲取各時間點不同狀態的人數分布，分段存活模型則直接藉由無惡化存活、總存活曲線，求得該分布¹⁴。

馬卡夫模型是不富記憶的 (memoryless)，意即每個週期由一個狀態轉變到另一個狀態，都是同樣的轉變機率。理論上年紀多增一個週期，因共病增加等因素轉變機率也應有不同，較複雜的微模擬 (microsimulation) 即是為解決此問題，發展出來一富記憶的 (memoryful) 模型。

四、醫療經濟研究品質分析 (QHES, Quality of Health Economic Studies)

QHES 強調醫療經濟分析必須要有適當的方法，明顯的結果，且對於結果有詳盡的說明，也因此 QHES 被認為可提供研究者判斷不同研究的品質進而輔助醫療決策¹⁵。QHES 包含 16 條標準，由 8 位有經驗之醫療經濟專家組成之小組制定出。每個標準都有一個加權點值。將 16 條標準回答為“是”的相加即是分數，最高分數為 100。一般以 75 分為切點，做為評斷成本效果分析文獻好壞的依據。QHES 已被證實有

良好的建構效度 (construct validity)。

方法

一、文獻搜索

我們搜尋過去 5 年來 PubMed 資料庫含有以下關鍵字：lung cancer、non-small cell lung cancer 及 immunotherapy、immune checkpoint inhibitor、pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab、durvalumab 及 cost effectiveness、CEA、cost utility。

二、文獻整理及品質評估

我們整理文獻基本資料包括：作者、出版年份、國家、目標族群、介入、對照，方法包括：分析模型、觀點、時間軸、折現率、願付金額，以及結果：ICER。並用 QHES 分析其品質。

結果

2017 至 2020 年間共有 20 篇文獻 (表二)。其中作者以中國 (10 篇) 及美國 (6 篇) 居多。探討的藥物主要為 pembrolizumab (15 篇)，其餘是 nivolumab (3 篇) 和 atezolizumab (2 篇)，沒有關於 durvalumab 的文獻。目標族群以非鱗狀細胞肺癌病人為主，只有少數有包含鱗狀細胞肺癌病患病人。有 11 篇是收錄 PDL1 大於 1% 的病人，其中又有 7 篇收錄 PDL1 大於 50% 的病人。這些文獻主要來自幾個臨床試驗：KEYNOTE 024、KEYNOTE 042、KEYNOTE 189、KEYNOTE 407、CheckMate 227、IMpower 150、及 IMpower 130。文獻的觀點多來自醫療照護部門 (15 篇)。

一、Pembrolizumab-KEYNOTE 024¹⁶⁻²²

7 篇文獻裡有 4 篇說 pembrolizumab 相較於化療敷成本效果，而這 4 篇其中 3 篇為藥商 (Merck) 贊助；其它 3 篇不敷成本效果的文獻來自於政府贊助或是沒有贊助。亞洲地區的 2 篇研究 (Aziz¹⁶、Liao¹⁷) 都不敷成本效果。Chouaid¹⁸ 的研究把病患分成鱗狀細胞肺癌和非鱗狀細胞肺癌二組，二組都敷成本效果。另

表二 免疫治療研究的特點及其研究結果

Author	Year	Country	Target population	Intervention	Comparator	Model type	Perspective	Time horizon	Discount rate	Costing year	WTP threshold	ICER	QHES
KEYNOTE 024 ² :													
Aziz ¹⁶	2020	Singapore (Ministry of Health)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (2.00 QALYs)	Platinum doublet (1.13 QALYs)	Partitioned survival model	Health care sector	10 years	3%	NA	SGD100,000 / QALY (1.23 GDP per capita)	SGD167,692 / QALY	83
Liao ¹⁷	2019	China (National Natural Science Foundation)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (1.10 QALYs)	Platinum doublet (0.65 QALYs)	Markov model	Chinese societal	10 years	3%	2018	\$26,481 / QALY (3 GDP per capita)	\$103,128 / QALY	81
Chouaid ¹⁸	2019	French (MSD Merck Sharp & Dohme)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (squamous: 1.57 QALYs) (non-squamous: platinum doublet 2.06 QALYs)	1. Squamous: platinum doublet (0.83 QALYs) 2. Non-squamous: platinum doublet with paclitaxel plus bevacizumab (1.04 QALYs)	Partitioned survival model	Health care sector	10 years	4%	2017	€100,000 / QALY (3.09 GDP per capita)	€84,097 / QALY €78,729 / QALY	92
Georgieva ¹⁹	2018	United States (No funding)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (2.69 QALYs)	Platinum doublet (1.06 QALYs)	Bayesian Markov model	Health care sector: UK US	Lifetime	0 (3%)	2018	1. \$42,000 / QALY (0.97 GDP per capita) 2. \$100,000 / QALY (1.58 GDP per capita)	\$52,000 / QALY \$49,000 / QALY	84
Bhadhuri ²⁰	2019	Switzerland (MSD Merck Sharp & Dohme)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (3.05 QALYs)	Platinum doublet (1.71 QALYs)	Partitioned survival model	Health care sector	20 years	3%	2018	CHF100,000 / QALY (1.32 GDP per capita)	CHF57,402 / QALY	84
Hu, X. ²¹	2018	United Kingdom (No funding)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (1.54 QALYs)	Platinum doublet (0.71 QALYs)	Markov model	Health care sector	Lifetime	3.5%	2017	£50,000 / QALY (1.72 GDP per capita)	£86,913 / QALY	87

表二 免疫治療研究的特點及其研究結果 (續)

Author	Year	Country	Target population	Intervention	Comparator	Model type	Perspective	Time horizon	Discount rate	Costing year	WTP threshold	ICER	QHES
Huang ²²	2017	United States (Merck & Co. Inc.)	PD-L1 ≥50% metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy (2.60 QALYs)	Platinum doublet (1.55 QALYs)	Partitioned survival model	Health care sector (third-party public payer)	20 years	3%	2016	\$150,000 / QALY (2.59 GDP per capita)	\$97,621 / QALY	84
KEYNOTE 042 ³ :													
She ²³	2019	China (Hunan Natural Science Foundation)	PD-L1 ≥1% locally advanced / metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy	Platinum doublet	Combining decision tree and Markov model	US Health care sector	20 years	3%	NA	\$150,000 / QALY (2.3 GDP per capita)	\$136,229, \$160,626, \$179,530 / QALY for PD-L1 ≥50%, ≥20%, ≥1%	85
Weng ²⁴	2019	China (Natural Science Foundation of Fujian Province)	PD-L1 ≥1% locally advanced / metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy	Platinum doublet	Markov model	US Health care sector	Lifetime	3%	NA	\$180,000 / QALY (2.75 GDP per capita)	\$47,596, \$47,184, \$68,061 / QALY for PD-L1 ≥50%, ≥20%, ≥1%	93
Zhou ²⁵	2019	China (National Natural Science Foundation)	PD-L1 ≥1% locally advanced / metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy	Platinum doublet	Markov model	Health care sector (payers in China)	10 years	3%	2019	\$26,508 / QALY (3 GDP per capita)	\$36,493, \$42,311, \$39,404 / QALY for PD-L1 ≥50%, ≥20%, ≥1%	70
Huang ²⁶	2019	United States (Merck Sharp & Dohme Corp.)	PD-L1 ≥1% locally advanced / metastatic NSCLC	Pembrolizumab monotherapy	Platinum doublet	Partitioned survival model	Health care sector (third-party public payer)	20 years	3%	2019	\$194,000 / QALY (3 GDP per capita)	\$130,155 / QALY	92

表二 免疫治療研究的特點及其研究結果 (續)

Author	Year	Country	Target population	Intervention	Comparator	Model type	Perspective	Time horizon	Discount rate	Costing year	WTP threshold	ICER	QHES
KEYNOTE 189 ⁴ :													
Insinga ²⁷	2018	United States (Merck Sharp & Dohme Corp.)	Non-squamous metastatic NSCLC	Pembrolizumab + platinum doublet	Platinum doublet Pembrolizumab monotherapy (PD-L1 $\geq 50\%$)	Partitioned survival model	Health care sector (third-party payer)	20 years	3%	2017	\$180,000 / QALY (3 GDP per capita)	\$104823 / QALY \$147511 / QALY	85
Wan ²⁸	2020	China (National Natural Science Foundation)	Non-squamous metastatic NSCLC	Pembrolizumab + platinum doublet	Platinum doublet	Markov model	Health care sector: US China	Lifetime	3%	NA	\$100,000 / QALY (1.53 GDP per capita) \$27,351 / QALY (3 GDP per capita)	\$132392 / QALY \$92,533 / QALY	80
Zeng ²⁹	2019	China (National Natural Science Foundation)	Non-squamous metastatic NSCLC	Pembrolizumab + platinum doublet	Platinum doublet	Markov model	US Health care sector	20 years	3%	2018	\$171,660 / QALY (3 GDP per capita)	\$194,372 / QALY	77
KEYNOTE 407 ⁵ :													
Insinga ³⁰	2019	United States (Merck Sharp & Dohme Corp.)	Squamous metastatic NSCLC	Pembrolizumab + platinum doublet	Platinum doublet Pembrolizumab monotherapy (PD-L1 $\geq 50\%$)	Partitioned survival model	Health care sector (third-party payer)	20 years	3%	2018	\$100,000 / QALY (1.59 GDP per capita)	\$86,293 / QALY Cost saving	85
CheckMate 227 ⁶ :													
Hu ³¹	2020	China (Human Natural Science Foundation)	Metastatic NSCLC	Nivolumab + ipilimumab	Platinum doublet	Markov model	US Health care sector	20 years	3%	NA	\$150,000 / QALY (2.3 GDP per capita)	\$107,404, \$133,732, \$172,589 / QALY for PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$	85

表二 免疫治療研究的特點及其研究結果 (續)

Author	Year	Country	Target population	Intervention	Comparator	Model type	Perspective	Time horizon	Discount rate	Costing year	WTP threshold	ICER	QHES
Li ³²	2020	China (National Natural Science Foundation)	Metastatic NSCLC	Nivolumab + ipilimumab	Platinum doublet	Markov model	US Health care sector	10 years	3%	2019	\$150,000 / QALY (2.3 GDP per capita)	\$180,307 / QALY	85
IMPOWER 150 ⁶ :													
Criss ³³	2019	United States (National Institutes of Health)	Non-squamous metastatic NSCLC	Atezolizumab/bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (ABCP)	Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (BCP) Pembro-lizumab/platinum doublet	Micro-simulation model	Health care sector	15 years	3%	2019	\$100,000 / QALY (1.53 GDP per capita)	\$201676 / QALY Dominated	85
Wan ³⁴	2019	China (National Natural Science Foundation)	Non-squamous metastatic NSCLC	Atezolizumab/bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (ABCP)	Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (BCP) Carboplatin/paclitaxel (CP)	Markov model	US Health care sector	Lifetime	3%	2018	\$100,000 / QALY (1.59 GDP per capita)	\$568967 / QALY \$516114 / QALY	93
IMPOWER 130 ⁷ :													
Lin ³⁵	2020	China (Natural Science Foundation of Fujian Province)	Non-squamous metastatic NSCLC	Atezolizumab + carboplatin/nab-paclitaxel	Carboplatin/nab-paclitaxel	Markov model	US Healthcare sector	10 years	3%	2018	\$180,000 / QALY (2.86 GDP per capita)	\$333,199 / QALY	84

GDP = gross domestic product; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; NA = not applicable; NSCLC = non-small-cell lung cancer; PD-L1 = programmed death-ligand 1; QALY = quality-adjusted life year; QHES = Quality of Health Economic Studies; WTP = willingness-to-pay.

外，Georgieva¹⁹的研究分別從美國和英國的觀點做比較，雖然二組的 ICER 差不多，但因為美國願付金額較高，導致美國的觀點數成本效果而英國沒有。

二、Pembrolizumab-KEYNOTE 042²³⁻²⁶

此範疇較多亞洲的研究，4 篇中 3 篇來自中國，這 3 篇 (She²³, Weng²⁴, Zhou²⁵) 中有 2 篇數成本效果，不過須注意的是 2 篇的觀點都是從美國醫療照護部門。同樣地，藥商 (Merck) 贊助的研究 (Huang²⁶) 數成本效果。She²³, Weng²⁴ 這兩篇文章做次族群分析，分為 PDL1 \geq 50%、 \geq 20%、 \geq 1% 三個族群去看，She²³ 這篇只有 PDL1 \geq 50% 以上才數成本效果、而 Weng²⁴ 則是都數成本效果。

三、Pembrolizumab-KEYNOTE 189²⁷⁻²⁹ & 407³⁰

在非鱗狀細胞肺癌 pembrolizumab 併用化療和單獨化療相比的成本效果分析上，3 篇中只有藥商 (Merck) 贊助的這篇文獻 (Insinga²⁷) 數成本效果。而 Insinga²⁷ 這篇有趣的是有比較在 PDL1 \geq 50% 以上 pembrolizumab 併用化療及 pembrolizumab 單用的成本效果，pembrolizumab 併用化療的成本效果比 pembrolizumab 單用還好。而 Insinga³⁰ 的另一篇探討 pembrolizumab 併用化療在鱗狀細胞肺癌相較於化療也是數成本效果的。

四、Nivolumab & ipilimumab-CheckMate 227^{31,32}

Nivolumab 和 ipilimumab 併用的研究有 2 篇，1 篇是沒有成本效果，另外 1 篇則是在次族群分析中 PDL1 \geq 1% 和 PDL1 \geq 50% 有成本效果。

五、Atezolizumab-IMPOWER 150^{33,34}

Criss³³ 和 Wan³⁴ 發表的研究顯示 (ABCP, atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel) 相較於 (BCP, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel) 或是 (CP, carboplatin and paclitaxel) 都是不數成本效果的。另外 Criss³³ 有發現 ABCP 相較 pembrolizumab 合併化療花費更多但效果卻

無較好 (dominated)。

六、Atezolizumab-IMPOWER 130³⁵

若是單純 ACP (Atezolizumab + carboplatin/nab-paclitaxel) 和化療 Carboplatin/nab-paclitaxel 的比較，根據 Lin³⁵ 的研究，ACP 是不數成本效果的。

七、文獻的品質

我們用 QHES 來評估這 20 篇文獻的品質。分數範圍從 70 分到 93 分，平均是 84.8 分，其中只有一篇文獻低於 75 分。超過一半的問題沒有符合問題 11 (對於健康效用值的評估是否有效及可靠?)，意即臨床試驗中往往只評估存活，常無評估生活品質效用值以做參考。

討 論

不同的國家的成本效果不同，即使是同國家也會因為實驗的設計、不同的觀點而有所不同。在我們的研究中可看到亞洲國家都是沒有成本效果的 (Aziz¹⁶, Liao¹⁷, Zhou²⁵, Wan²⁸)，主要的原因來自比較低的願付金額。在 Wan²⁸ 這篇有比較不同的觀點，可以明顯看出：在美國的願付金額是 \$100,000/QALY，而在中國則是 \$27,351/QALY。有趣的是，很多中國作者從歐美的角度去研究，可能的原因為其國內並無相關參數 (如：副作用的花費或對生活品質效用值的影響) 可供引用。

有一定比例的成本效果分析是由藥商所贊助的，在我們的研究中有 6 篇 (Bhadhuri²⁰, Chouaid¹⁸, Huang^{22,26}, Insinga^{27,30}) 是由 Merck Sharp & Dohme Corp 所贊助。這 6 篇全部都說免疫治療數成本效果，其原因可能是 WTP threshold 定得較高，每 QALY 都高於 100,000 塊美金。而在其餘 14 篇非藥商贊助的研究中，只有 3 篇而且是在次族群分析中才有成本效果。若屏除藥商所做的研究，免疫藥物對於肺癌病人是否數成本效果仍值得商榷。

針對不同 PDL1 來做次族群分析，根據 She²³, Weng²⁴, Zhou²⁵, Hu³¹ 等人的研究，PDL1 \geq 50% 的相較於 PDL1 $<$ 50% 每增加 1 個

QALY 所需付出的成本較低。不過尚未有研究針對 atezolizumab 對不同 PDL1 做次族群分析。

在 3 種不同免疫檢查點抑制劑上，由不同的研究來比較哪個藥比較敷成本效果還很難下一個定論，不過較多的研究在 pembrolizumab 上，也有較高的比率富成本效果。目前只有一個研究 (Criss³³) 有去比較 2 種不同的藥物，似乎 (ABCP, atezolizumab/bevacizumab/carboplatin/paclitaxel) 比 pembrolizumab/platinum doublet 更不敷成本效果，不過未來需要更多的研究來比較不同的免疫檢查點抑制劑。

結 論

非小細胞肺癌一線免疫治療改善總存活期，但多不敷成本效果。未來宜建構相關的參數，以利台灣肺癌新診療的成本效果評估。

參考文獻

1. Remon J, Passiglia F, Ahn MJ, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Thoracic Malignancies: Review of the Existing Evidence by an IASLC Expert Panel and Recommendations. *J Thorac Oncol* 2020; 15(6): 914-47.
2. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537-46.
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819-30.
4. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-92.
5. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020; 15(10): 1657-69.
6. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020-31.
7. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(7): 924-37.
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378(24): 2288-301.
9. Nesline MK, Knight T, Colman S, Patel K. Economic Burden of Checkpoint Inhibitor Immunotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer in US Clinical Practice. *Clin Ther* 2020; 42(9): 1682-98 e7.
10. Drummond MF. Introduction to economic evaluation. In: Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW, eds. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015; 1-17.
11. Rabarison KM, Bish CL, Massoudi MS, Giles WH. Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making. *Front Public Health* 2015; 3: 164.
12. Gafni A, Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): the silence of the lambda. *Soc Sci Med* 2006; 62(9): 2091-100.
13. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7(5): 518-28.
14. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Making* 2017; 37(4): 427-39.
15. Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2003; 9(1): 53-61.
16. Aziz MIA, Tan LE, Tan WHG, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Med Econ* 2020; 23(9): 952-60.
17. Liao W, Huang J, Hutton D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of first-line pembrolizumab treatment for PD-L1 positive, non-small cell lung cancer in China. *J Med Econ* 2019; 22(4): 344-9.
18. Chouaid C, Bensimon L, Clay E, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2019; 127: 44-52.
19. Georgieva M, da Silveira Nogueira Lima JP, Aguiar P, Jr., de Lima Lopes G, Jr., Haaland B. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2018; 124: 248-54.
20. Bhadhuri A, Insinga R, Guggisberg P, Panje C, Schwenkglenks M. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss medical weekly* 2019; 149: w20170.
21. Hu X, Hay JW. First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis

- from the UK health care perspective. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) 2018; 123: 166-71.
22. Huang M, Lou Y, Pellissier J, et al. Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *Pharmacoeconomics* 2017; 35(8): 831-44.
 23. She L, Hu H, Liao M, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) 2019; 138: 88-94.
 24. Weng X, Luo S, Lin S, et al. Cost-utility analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels. *Oncology research* 2019.
 25. Zhou K, Jiang C, Li Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) 2019; 136: 98-101.
 26. Huang M, Lopes GL, Insinga RP, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA. *Immunotherapy* 2019; 11(17): 1463-78.
 27. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ* 2018; 21(12): 1191-205.
 28. Wan N, Zhang TT, Hua SH, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC. *Cancer medicine* 2020.
 29. Zeng X, Wan X, Peng L, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA. *BMJ open* 2019; 9(12): e031019.
 30. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Current medical research and opinion* 2019; 35(7): 1241-56.
 31. Hu H, She L, Liao M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 1649.
 32. Li J, Zhang T, Xu Y, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced NSCLC. *Immunotherapy* 2020.
 33. Criss SD, Mooradian MJ, Watson TR, Gainor JF, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness of Atezolizumab Combination Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *JAMA network open* 2019; 2(9): e1911952.
 34. Wan X, Luo X, Tan C, Zeng X, Zhang Y, Peng L. First-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: A United States-based cost-effectiveness analysis. *Cancer* 2019; 125(20): 3526-34.
 35. Lin S, Luo S, Zhong L, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Pharm* 2020; 42(4): 1175-83.

Cost-effectiveness of First-line Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Chien-Yu Lin, and Szu-Chun Yang

*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Lung cancer is the leading cause of cancer death, first-line immune checkpoint inhibitors have been reported to provide survival benefits compared with chemotherapy. However, the cost-effectiveness should also be evaluated. This article reviewed 20 studies evaluating the cost-effectiveness of first-line immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC) between 2017 and 2020. These studies used clinical trial data, including KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, CheckMate227, IMpower150, and IMpower130. Most of the cost-effectiveness studies appeared to show that first-line immune checkpoint inhibitors for NSCLC were not cost-effective. Constructing model for health technology assessment of lung cancer merits future research. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 91-101)