



吉舒達注射劑 (Keytruda Injection)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Keytruda Injection	成分	pembrolizumab
建議者	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	注射劑；100 mg/4 mL 單次使用小瓶裝		
主管機關許可適應症(僅擷取非小細胞肺癌相關適應症)	- 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) $\geq 1\%$) 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 $\geq 1\%$) 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>4 公分，淋巴結分期$\leq N2$)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)。 - 單獨使用，作為已完全切除之第 IB 期(T2a≥ 4 公分)、第 II 期或第 III 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)非小細胞肺癌 (NSCLC)病人的輔助治療。		
目前健保已給付之適應症內容(非小細胞肺癌)	- 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： - 非小細胞肺癌： - 不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型，且皆需符合下列條件之一：		



	- CTCAE v4.0 grade ≥ 2 audiometric hearing loss - CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy - CIRS (the cumulative illness rating scale) score >6 II. 先前已使用過platinum類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且EGFR/ALK腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。 III. 先前已使用過platinum類及docetaxel/paclitaxel類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且EGFR/ALK/ROS-1腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺癌成人患者。 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： (2)轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。 3. 使用條件： (1) 病人身體狀況良好(ECOG ≤ 1)。 (2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：(略)。 (3) 病人之生物標記表現：使用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： <table border="1"> <tr> <th>給付範圍</th><th>pembrolizumab (Dako 22C3 或Ventana SP263*)</th></tr> <tr> <td>非小細胞肺癌第一線用藥</td><td>TPS $\geq 50\%$</td></tr> <tr> <td>非小細胞肺癌第二線用藥</td><td>TPS $\geq 50\%$</td></tr> <tr> <td>非小細胞肺癌第三線用藥</td><td>TPS $\geq 50\%$</td></tr> </table> * Ventana SP263僅適用於檢測非小細胞肺癌。 (4)~(9) (略)。 4. (略)。	給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或Ventana SP263*)	非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq 50\%$	非小細胞肺癌第二線用藥	TPS $\geq 50\%$	非小細胞肺癌第三線用藥	TPS $\geq 50\%$
給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或Ventana SP263*)								
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq 50\%$								
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS $\geq 50\%$								
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS $\geq 50\%$								
此次建議健保給付之適應症內容	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。								
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 1. (略) 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： (1)~(5) (略) (6)轉移性非鱗狀非小細胞肺癌：限pembrolizumab 與								



	pemetrexed 及含鉑類化學療法併用做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。 3.使用條件： (1)~(2) (略) (3)病人之生物標記表現：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： <table border="1"> <tr> <td>給付範圍</td><td>pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)</td></tr> <tr> <td>非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)</td><td>TPS 0~49%</td></tr> </table>	給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)	TPS 0~49%
給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)				
非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)	TPS 0~49%				
建議療程	每三週一次，每次靜脈注射 200 毫克。疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥。				

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案藥品 Keytruda (pembrolizumab)在非小細胞肺癌方面，現已納入健保給付單獨用於治療 PD-L1 TPS $\geq$ 50%、無特定腫瘤驅動基因之轉移性非小細胞肺癌，但第一線之治療病人須不適合化學治療，肺鱗狀細胞癌病人在第二線以後須曾接受含鉑化學治療失敗，肺腺癌病人在第三線以後治療則須曾接受含鉑化學治療、taxanes 類兩線治療。另外，pembrolizumab 合併化學治療用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線治療亦已納入健保給付。此次建議者美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司建議擴增 pembrolizumab 併用 pemetrexed 及含鉑化學療法，用於轉移性、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。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 1 項隨機對照試驗 KEYNOTE-189 符合本案 PICOS。此試驗為第 III 期、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，且為本案適應症之樞紐試驗。

試驗目的	KEYNOTE-189 試驗旨在評估 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 作為一線治療使用於不具有 EGFR 或 ALK 突變的轉移性
------	---



	非鱗狀非小細胞肺癌病人之療效及安全性。受試者以 2:1 分層隨機分派至 pembrolizumab, pemetrexed, platinum (以下簡稱 pembrolizumab 組) 或 placebo, pemetrexed, platinum (以下簡稱安慰劑組)。
病人主要納入與排除條件	18 歲以上、轉移性疾病期間未曾接受過其他全身性治療、體能狀態分數 0 至 1 分； - 主要排除條件為症狀性中樞神經系統轉移、曾有需類固醇治療的非感染性肺炎病史、活動性自體免疫疾病、接受全身性免疫抑制劑治療。
試驗介入	受試者接受每三週為一週期，每週期的第一天使用 <u>pembrolizumab, pemetrexed, platinum</u> 或 <u>placebo, pemetrexed, platinum</u> ，共 4 週期；而後持續使用 <u>pembrolizumab, pemetrexed</u> 或 <u>placebo, pemetrexed</u> 至多 35 個週期，直至病人出現疾病惡化、無法耐受毒性、研究者決定終止或病人撤除同意。安慰劑組病人若在治療期間疾病惡化，可轉而接受 pembrolizumab 單藥治療。
療效指標	- 共同主要療效指標為整體存活期和由盲性獨立中央審查的無惡化存活期； - 次要療效指標包含客觀反應率、反應持續時間、安全性，探索性指標為 PD-L1 表現量對療效的影響及生活品質。
病人特性	試驗納入 616 位受試者，兩組分布大致相似，但 pembrolizumab 組男性比例較高 (62%，安慰劑組為 52.9%)。兩組受試者年齡中位數分別為 65 歲與 63.5 歲；地區以歐洲和北美為主，東亞人數僅 10 人；96% 病人為肺腺癌、約 17% 病人有腦轉移；PD-L1 表現量依 $\geq 50\%$ 、1 to 49%、 $< 1\%$ ，分別各佔約 3 成。

(二) 試驗結果顯示，pembrolizumab 組明顯較安慰劑組有較長之整體存活期 (overall survival) 與無惡化存活期 (progression-free survival)。依 PD-L1 表現量區分之次族群分析亦顯示一致結果。

	所有受試者		PD-L1 TPS<1%		PD-L1 TPS 1 to 49%		PD-L1 TPS≥50%	
	Pembro組 n=410	安慰劑組 n=206	Pembro組 n=127	安慰劑組 n=63	Pembro組 n=128	安慰劑組 n=58	Pembro組 n=132	安慰劑組 n=70
整體存活期								
[期中分析]資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)*								
中位數(月)	NR	11.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
風險比 (95% CI)	0.49 (0.38 to 0.64)		0.59 (0.38 to 0.92)		0.55 (0.34 to 0.90)		0.42 (0.26 to 0.68)	
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)								
中位數(月)	22.0	10.6	17.2	10.2	21.8	12.1	27.7	10.1
風險比	0.60		0.55		0.65		0.68	



(95% CI)	(0.50 to 0.72)	(0.39 to 0.76)	(0.46 to 0.90)	(0.49 to 0.96)
無惡化存活期				
[期中分析]資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)*				
中位數(月)	8.8	4.9	6.1	5.1
風險比 (95% CI)	0.52 (0.43 to 0.64)	0.75 (0.53 to 1.05)	0.55 (0.37 to 0.81)	0.36 (0.25 to 0.52)
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)				
中位數(月)	9.0	4.9	6.2	5.1
風險比 (95% CI)	0.50 (0.42 to 0.60)	0.67 (0.49 to 0.92)	0.57 (0.41 to 0.80)	0.35 (0.25 to 0.49)
*期中分析即達到預定之統計檢定邊界值，故此即為最終分析結果。				

(三) 安全性方面，兩組在任何不良事件、3 級以上不良事件、因不良事件造成死亡之比例相似。Pembrolizumab 組出現免疫相關不良事件的比例為 27.9%，發生率由高至低依序為甲狀腺低下、甲狀腺亢進、非感染性肺炎、結腸炎、輸注反應；因不良事件造成死亡且不良事件可歸因於試驗介入者有 8 位受試者^a。安全性比較節錄參見內文表八。

(四) 生活品質方面，以 EORTC QLQ-C30 整體健康狀態/生活品質 (global health status/QoL) 量表測量，兩組間第 12 週與基礎期相比差異無統計顯著差異，而在第 21 週時，pembrolizumab 組差異顯著優於安慰劑組 (LS mean difference 5.3, 95% CI 1.1 to 9.5)。

四、醫療倫理：無系統性蒐集的相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告參考主要醫療科技評估組織所收集之病友意見以及自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，彙整如後。

(一) 主要醫療科技評估組織所收集到之病友意見

1. 病友指出晚期非鱗狀非小細胞肺癌為無法治癒且有高症狀負擔，對病人的生活品質、工作和家庭造成很大的生理、心理及財務壓力。現行化學治療的副作用仍會影響病人生活品質並限制病人自行活動。
2. 接受過免疫療法病人指出機會雖不高但可能會發生非感染性肺炎 (pneumonitis)，而有病人需要住院治療。病人期望有新治療選擇可以停止或減少疾病惡化、降低副作用、增加獨立生活和減少需要他人協助。病友認為若治療效果好，願意忍受顯著的副作用。
3. 此外，病友認為 PD-L1 表現小於 50%，或不適合做切片檢查而無法得知 PD-L1 狀態的病人群體，有未滿足的治療需求。加入 pembrolizumab 至鉑類雙藥化療相較於鉑類雙藥化療提供了顯著的存活效益，且不對整體生活品質有額外影響，其家人及照顧者也可因病人的較長壽命或生活品質改善而受惠。

^a 2 名病人是因急性腎衰竭、2 名病人因非感染性肺炎 (pneumonitis)，不明原因、腦病變、嗜中性白血球低下伴隨發燒、肺炎 (pneumonia) 各 1 人



(二) 《新藥及新特材病友意見分享平台》

1. 至民國 114 年 2 月 7 日為止，共收集到 3 筆由台灣癌症基金會提供之意見，分別來自 3 位個別病人意見。3 位病人均接受過本案藥品合併化學治療。
2. 在本品使用經驗方面，3 位病人自費接受本品合併化學藥物治療，包含 2 位男性病友為肺腺癌三期不適合手術且無基因突變、1 位女性病友為肺癌第四期且有腦轉移；病友提到之治療效果包含腫瘤縮小或消失，且未轉移病人後續已進行或預計進行手術切除。其中 1 位病友提到副作用為輕微的皮膚過敏、脫皮。病人提及有關接受本品合併化學藥物治療的副作用如噁心嘔吐、頭痛、虛弱等，治療當週身體最為不適，食慾差、進食量偏少，需靠家屬協助備餐及家務，但在 1 至 2 週後可獲得緩解。
3. 一位肺癌第三期不適合手術病人表示罹癌後需放棄工作，治療費用對於家庭經濟造成負擔，但病友生活作息正常，且能自理，亦能維持正常人際及社交生活。

五、成本效益：

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療相較於 pemetrexed, platinum 合併治療，作為轉移性、PD-L1 TPS 介於 0%至 49%、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變、非鱗狀非小細胞肺癌成人病人第一線治療之成本效益。建議者研究結果顯示，在 TPS 介於 0%至 49%的病人群中，在介入組僅給付 pembrolizumab 之前提下，所推估之 ICER 值為新台幣 134 萬元/QALY gained，約等於 1.3 倍 GDP，建議者認為 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療為符合 WHO 指導方針（低於 3 倍的 GDP）所定義的具成本效益的治療選擇。
2. 有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為其研究主題與設計大致合理，但在存活期的外推上以及本土適用性上，本報告認為具有疑慮，例如：建議者於模型中選用 Keynote 189 主要研究之結果，該試驗研究期間較短（追蹤時間中位數為 13 個月），本報告考量 Keynote 189 臨床試驗已有後續更新研究，因此建議者以 Keynote 189 主要研究之結果進行外推，考量外推期間較長，將使外推結果具有不確定性進而影響最終分析結果；除此，模型中在整體存活期的推估部分，建議者以美國 SEER 資料庫做為基礎，然而建議者於文中未陳述 SEER 的數據是否能反映我國國情，但在敏感度分析結果顯示第二至五年的存活推估對於最終 ICER 值影響甚大，因此本報告認為以 SEER 推估之整體存活結果具不確定性。

除此以外，建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致部分參數的計算過程無法驗證。本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學之資訊有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告



1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 108 年 5 月發布一份關於 Keytruda® 的醫療科技報告，經濟指導小組認為在廠商所提交的經濟模型中，影響結果最大的關鍵在於介入組與比較組間的 OS 差異、試驗結束後之臨床效益以及評估期間等參數設定，其重新進行參數調整後，推估 ICER 值的上下限範圍在 194,242 加幣/QALY gained 至 196,477 加幣/QALY gained。最終 pERC 認為無論是廠商或是 EGP 的分析結果皆認為本品治療組合不具成本效益，然而考量本品治療組合具有臨床的淨效益，且在 OS、PFS、毒性以及病人的生活品質改善上具統計上顯著意義，故同意在改善本品治療組合之成本效益以及財務影響降至可接受之範圍後，始建議給付本品治療組合用於先前未接受系統性化療之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 基因突變、非鱗狀 NSCLC 病人的治療。
2. 澳洲 PBAC 於民國 107 年 11 月及民國 108 年 7 月會議討論。民國 108 年 7 月會議提出之醫療科技評估報告中，廠商再次提交一份成本效用分析和成本效果分析，其中包含二個經濟評估，分別為 PD-L1 TPS <50% 和 PD-L1 TPS ≥50% 之病人族群，比較品分別為 platinum 雙藥化療（接續單用 PD-L1 抑制劑）和單用 pembrolizumab（接續使用 platinum 雙藥化療）；本報告僅針對 PD-L1 TPS <50% 之病人族群之經濟評估內容進行說明，PBAC 認為相較於廠商民國 107 年送審資料，已提供相關臨床試驗後續追蹤數據更新，但效用值的計算方式仍具不確定性，認為真實之 ICER 值將會高於廠商於基礎值分析之推估結果，但考量本品治療組合的成本效益具不確定性，但對於病人的 OS 具有顯著改善的效果，且可滿足 PD-L1 TPS 小於 50% 之 NSCLC 病人未滿足的第一線治療需求，故 PBAC 建議在廠商願意提供折扣，並簽署特殊價格協議（Special Pricing Arrangement, SPA），即當費用超過年度補助上限時，廠商須償還超過部分一定比率之費用的情況下，建議納入給付。

PBAC 最終建議將 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療列入給付清單，限定只在第 100 條 Efficient Funding of Chemotherapy 的特殊協議下使用，用於治療不具有 EGFR/ALK/ROS1 基因突變、第 IV 期非鱗狀 NSCLC 的病人。PBAC 認為，無論 PD-L1 表現狀態如何，都需要小幅降低 PSCR 提出的加權價格，以解決 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療成本效果的不確定性。

3. 英國 NICE 於民國 108 年 1 月及民國 110 年 3 月分別提出相關 pembrolizumab 的醫療科技評估報告。在民國 110 年 3 月的報告中，NICE 調整相關參數後，重新推估，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的 ICER 值低於 5 萬英鎊/QALY gained，由於 ITT 族群符合 NICE 安寧臨終標準，委員會作出結論，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源耗用範圍。在 PD-L1 TPS ≥50% 之病人群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的 ICER 值介於 2 萬英鎊/QALY gained 至 3 萬英鎊/QALY gained 之間，委員會作出結論表示，PD-L1 TPS ≥50% 之病人



群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的成本效果評估，符合 NICE 一般認為 NHS 資源耗用的成本效果的範圍內。最終，NICE 指出廠商本次所提出的經濟模型已根據前次審查意見進行修正，且針對臨床試驗數據進行更新，如果在兩年內停止使用下，本品治療組合的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，因此 NICE 建議以相同給付範圍轉為常規給付，且仍須符合以下條件：（1）治療直到疾病惡化，或至多使用兩年；（2）廠商願意簽訂本品之商業協議。

六、財務衝擊：

1. 建議者建議將本品併用化療（pemetrexed 及 platinum）納入健保給付，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀 NSCLC，且腫瘤 PD-L1 表現量 TPS 介於 0%至 49%病人之第一線治療，預估未來五年（2025 年至 2029 年）新情境下本品治療組合使用人數約為第一年 1,230 人至第五年 1,411 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 20.61 億元至第五年 23.64 億元；其中本品年度藥費約為第一年 14.17 億元至第五年 16.25 億元。扣除取代藥品年度藥費後對健保之藥費財務影響約為第一年 16.12 億元至第五年 18.50 億元。
2. 建議者已參考查驗中心前次之評估報告，並依建議內容進行調整，故本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟在取代品的假設及其年度藥費的估算可能有高估之虞，使財務影響評估具有不確定性。本報告調整相關參數後，推估本品治療組合使用人數約為第一年 1,176 人至第五年 1,427 人，本品治療組合年度藥費約為第一年 19.70 億元至第五年 23.90 億元，對健保之財務影響約為第一年 16.31 億元至第五年 19.79 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 10 月份健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品治療組合具有臨床效益，建議給付用於「合併化療用於「非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」。本案經 2025 年 2 月份藥品專家諮詢會議再次討論，會議結論為修改本品單用給付規定，取消限不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者之規定與使用條件，以及建議廠商提交本案藥品治療組合不限表現量且不具有 EGFR、ALK 或 ROS-1 腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療之建議案。

建議者於 114 年 3 月份依據健保藥品專家諮詢會議結論再次提交建議案及財務影響評估。本報告依藥品專家諮詢會議結論及更新的藥品建議價格，更新財務影響推估，預估本品擴增給付後，於 114 年至 118 年本品使用人數約為第一年 1,591 人至第五年 1,930 人，新增單用本品 41 人至 50 人，新增本品併用化療藥物 1,259 人至 1,528 人；新增本品年度藥費約為第一年 15.44 億元至第五年 18.73 億元；新增本品



單用、本品併化療藥費約為第一年 17.64 億元至第五年 21.41 億元；扣除取代藥費後對健保之藥費財務影響約為第一年增加 16.25 億元至第五年增加 19.73 億元。

若考量本品擴增給付範圍於非小細胞肺癌、乳癌、大腸直腸癌，新增本品及併用化療之年度藥費，扣除被取代藥費及其他藥品降價之節省後，財務影響為第一年 26.78 億元至第五年 33.55 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Keytruda	—
主成分/含量	Pembrolizumab；25 mg/mL	—
劑型/包裝	注射劑；100 mg/4mL 小瓶裝	—
WHO/ATC 碼	L01FF02	—
主管機關許可適應症（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) $\geq$ 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 $\geq$ 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$>$4 公分，淋巴結分期$\leq$N2)的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。 - 單獨使用，作為已完全切除之第 IB 期 (T2a$\geq$4 公分)、第 II 期或第 III 期	—

	(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)非小細胞肺癌(NSCLC)病人的輔助治療。	
此次建議健保給付之適應症	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。	
健保給付條件	擬訂中	—
健保給付價	每瓶 100 毫克新台幣 49,334 元	—
仿單建議劑量與用法	每三週一次 200 毫克或每六週一次 400 毫克 ^b 如果是在同一天給藥，於進行化學療法之前先投予 KEYTRUDA	—
療程	疾病惡化或發生無法接受之毒性反應或 24 個月沒有出現疾病惡化則予以停藥	—
每療程花費	單一療程（每三週）新台幣 98,668 元	—
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		—
具間接比較 （indirect comparison）		—
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		—
目前臨床治療指引建議的首選		—
其他考量因素，請說明：		—

^b 成人每 6 週一次 400 mg 的給藥方案係依據藥物動力學數據與療效及安全性的關係來核准，此用法用量仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	於民國108年5月公告，有條件建議給付pembrolizumab與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成年病人的第一線治療。 【給付條件】成本效益改善至可接受程度、財務衝擊可解決、病人身體狀態良好；持續治療直至確認疾病惡化、無法耐受毒性，或至多兩年。 【建議理由】合併 <u>pembrolizumab</u>, <u>pemetrexed</u>, <u>platinum</u> 相較於 <u>pemetrexed</u>, <u>platinum</u>，在無惡化存活期、整體存活期和生活品質皆達到統計上顯著且具臨床意義的改善，且具有可處理的毒性。此外，pembrolizumab符合病人價值，能控制疾病惡化和改善整體存活及生活品質，及可處理的毒性。
PBAC (澳洲)	於民國108年7月公告，建議給付pembrolizumab與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為不具有EGFR、ALK或ROS1腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 【給付條件】體能狀態0或1分、簽訂特殊價格協議及風險分攤協議、治療不可超過24個月。 【建議理由】對於PD-L1 TPS<50%病人，PBAC相信<u>pembrolizumab</u>, <u>pemetrexed</u>, <u>platinum</u>三藥併用，對於部分病人而言，療效顯著優於僅使用鉑類雙藥化療後再使用PD-L1抑制劑。而對於PD-L1 TPS≥50%病人，PBAC建議給付三藥合併療法乃基於澳洲廠商降價後的成本效益估計值是可接受的，且三藥合併療法每人每療程價格已近似於包含pembrolizumab單藥治療等替代療法的價格，然而，PBAC認為尚需小幅度降低pembrolizumab價格，以解決不確定性。
NICE (英國)	前於民國110年3月公告，建議給付pembrolizumab與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成年病人的第一線治療。 【給付條件】治療直至疾病惡化，或至多兩年、英國廠商須依給付協議提供協定的藥價折扣。 【建議理由】Pembrolizumab合併療法相較於鉑類雙藥化療，符合NICE延長壽命的生命末期治療標準，但對於PD-L1陽性且TPS≥50%的病人，與pembrolizumab單藥療法相比並未符合。在成本效益估計值部分，pembrolizumab合併療法若於2年停藥，則符合NICE考量在NHS 資源下使用的可接受範圍。

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) 自民

國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【吉舒達注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 04 月 12 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、背景說明

自 2019 年 4 月健保收載本案藥品 pembrolizumab 單獨用於不適合接受化學治療的轉移性非小細胞肺癌做為第一線治療，以及先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗的晚期非小細胞肺腺癌做為第三線治療。2022 年 4 月，美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）曾建議擴增 pembrolizumab 用於「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」，且限縮於 PD-L1 表現量（tumor proportion score, TPS）0 to 49% 的病人。查驗中心於 2022 年 8 月 10 日完成該案醫療科技評估報告，爾後經 2022 年 9 月及 2023 年 4 月中央健康保險署藥品專家諮詢會議及 2023 年 10 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論[1]，因人數眾多、財務衝擊太大，暫不擴增給付範圍。

2024 年 7 月，建議者再次針對相同病人族群，提出建議給付申請。爰此，健保署函請查驗中心協助執行醫療科技評估，俾供健保相關審議會議參考。

二、疾病治療現況

根據世界衛生組織分類，肺癌主要可分為小細胞癌（small cell carcinoma）、腺癌（adenocarcinoma）、鱗狀細胞癌（squamous cell carcinoma）、大細胞癌（large cell lung cancer）四種類型，後三者又可統稱為非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）[2]。參考我國 110 年癌症登記報告，肺癌的發生率在男女均排名第二，死亡率在男女均排名第一。組織形態學分布上，男性的小細胞癌佔 11.3%、腺癌佔 58.7%、鱗狀細胞癌佔 18.1%、大細胞癌佔 0.36%；女性的小細胞癌佔 3.4%、腺癌佔 88.3%、鱗狀細胞癌佔 1.8%、大細胞癌佔 0.05%[3]。

在晚期非鱗狀非小細胞肺癌的治療選擇上，首先須確認 *EGFR*、*ALK*、*KRAS*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK*、*MET*、*RET*、*ERBB2* 等基因異常情況，使用相對應的標靶治療。若未有基因異常，可根據 PD-L1（programmed death-ligand 1, PD-L1）的表現程度（tumor proportion score, TPS），選擇使用免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitor, ICI）及/或化學治療。

根據 2024 年美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）第 7 版非小細胞肺癌指引[4]，未有基因異常的晚期非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療選擇依據 PD-L1 表現量，整理如表三所示，可以看出不論 PD-L1 表現量，pembrolizumab、pemetrexed、platinum 均為偏好治療選項。

根據歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2023 年發布的，未有基因異常的轉移性非小細胞肺癌臨床診療指引[5]，晚期非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療選擇依據 PD-L1 表現量，整理如表四所示；同樣的，不論 PD-L1 表現量，pembrolizumab、pemetrexed、platinum 均為合適的治療選項。兩個指引僅差在體能狀態分數等於 2 且 PD-L1 $\geq 1\%$ 至 49% 的病人，ESMO 建議化療為主，而 NCCN 仍偏好建議使用 pembrolizumab、pemetrexed、platinum。

表三 NCCN對於晚期非鱗狀非小細胞肺癌，未對免疫治療有禁忌症病人的第一線治療建議

	PD-L1 $\geq 50\%$ (PS 0-2)	PD-L1 $\geq 1\% - 49\%$ (PS 0-2)	PD-L1 $< 1\%$ (PS 0-1)	PD-L1 $< 1\%$ (PS 2)
偏好治療	◆ Pembrolizumab ◆ <u>(Carboplatin or cisplatin), pemetrexed, pembrolizumab</u> ◆ Atezolizumab ◆ Cemiplimab ◆ <u>Cemiplimab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</u>	◆ <u>(Carboplatin or cisplatin), pemetrexed, pembrolizumab</u> ◆ <u>Cemiplimab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</u>	◆ <u>(Carboplatin or cisplatin), pemetrexed, pembrolizumab</u> ◆ Cemiplimab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed	✓ <u>Carboplatin, pemetrexed</u>
其他建議	◆ <u>Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab</u> ✓ <u>Carboplatin, albumin-bound paclitaxel, atezolizumab</u> ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</u> ◆ <u>Cemiplimab, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</u> ➤ <u>Tremelimumab, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel</u> ➤ <u>Tremelimumab, durvalumab,</u>	◆ <u>Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab</u> ✓ <u>Carboplatin, albumin-bound paclitaxel, atezolizumab</u> ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</u> ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab</u> ◆ <u>Cemiplimab, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</u> ◆ <u>Tremelimumab, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel</u>	◆ <u>Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab</u> ✓ <u>Carboplatin, albumin-bound paclitaxel, atezolizumab</u> ✓ <u>Nivolumab, ipilimumab</u> ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, (carboplatin or cisplatin)</u> ◆ <u>Cemiplimab, paclitaxel, (carboplatin or cisplatin)</u> ◆ <u>Tremelimumab, durvalumab, carboplatin, albumin-bound paclitaxel</u>	✓ <u>Carboplatin, albumin-bound paclitaxel</u> ✓ <u>Carboplatin, docetaxel</u> ✓ <u>Carboplatin, etoposide</u> ✓ <u>Carboplatin, gemcitabine</u> ✓ <u>Carboplatin, paclitaxel</u>

	<u>(carboplatin or cisplatin), pemetrexed</u>	◆ <u>Tremelimumab, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</u>	◆ <u>Tremelimumab, durvalumab, (carboplatin or cisplatin), pemetrexed</u>	
特定情況 使用	◆ <u>Nivolumab, ipilimumab</u>	➤ Pembrolizumab	無	無
註：粗體字為健保現行給付治療組合。PS為performance status，體能狀態分數縮寫。 菱形標示（◆）建議等級為category 1；勾勾標示（✓）建議等級為category 2A；箭頭標示（➤）建議等級為category 2B。指引將證據等級分為category 1、2A、2B、3。Category 1為基於高品質的證據，且專家一致同意；Category 2A為基於低品質的證據，且專家一致同意；Category 2B為基於低品質的證據，且專家基本同意，無明顯分歧；Category 3為基於低品質的證據，且專家意見存在明顯分歧。				

表四 ESMO對於晚期非鱗狀非小細胞肺癌，未對免疫治療有禁忌症病人的第一線治療建議

	PD-L1 ≥50%，PS 0-2	不論PD-L1表現量，PS 0-1	PD-L1 <50%，PS 2
治療選擇	◆ Pembrolizumab [I, A ; MCBS 5] ◆ Atezolizumab [I, A ; MCBS 5] ◆ Cemiplimab [I, A ; MCBS 4]	◆ <u>Pembrolizumab, platinum, pemetrexed</u> (4 cycles) followed by <u>pembrolizumab, pemetrexed</u>[I, A ; MCBS 4] ◆ <u>Atezolizumab, carboplatin, nab-paclitaxel</u> (4-6 cycles) followed by <u>atezolizumab</u>[I, A ; MCBS 3] ◆ <u>Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u> (4-6 cycles) followed by <u>atezolizumab, bevacizumab</u>[I, A ; MCBS 3] ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab, 2 cycles of platinum-doublet ChT</u> followed by <u>nivolumab, ipilimumab</u>[I, A ; MCBS 4] ◆ <u>Cemiplimab, platinum-doublet ChT</u> (4 cycles) followed by <u>cemiplimab, pemetrexed maintenance</u>[I, A] ◆ <u>Durvalumab, tremelimumab, platinum-doublet ChT</u> (4 cycles) followed by <u>durvalumab, tremelimumab, pemetrexed maintenance</u>[I, A ; MCBS 4] ◆ <u>Nivolumab, ipilimumab</u> (only for PD-L1 ≥1%)[I, A ; MCBS 4]	◆ Platinum-doublet ChT [carboplatin preferred: I, A ; pemetrexed preferred: II, A] , maintenance pemetrexed if improvement to PS 0-1[MCBS 4]。 ◆ Single-agent ChT [pemetrexed: II, B ; gemcitabine, vinorelbine or docetaxel: I, B]

註1：粗體字為健保現行給付治療組合。PS為performance status，體能狀態分數縮寫。

1. 證據等級I=證據來自至少一篇高品質(低偏誤風險)大型隨機對照試驗或無異質性之統合分析；證據等級II=證據來自小型或大型隨機對照試驗(較低品質，具偏誤風險)，或具異質性之統合分析；證據等級III=證據來自前瞻性世代研究(prospective cohort study)。

2. 建議等級A=強烈建議(strongly recommended)，具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益；建議等級B=一般建議(generally recommended)，中至強度的療效證據但臨床效益有限；建議等級C=選擇性建議(optional)，療效及臨床效益未能證實勝過其缺點(如：副作用或較高花費)可能帶來的風險。

3. MCBS 為ESMO - Magnitude of Clinical Benefit Scale的縮寫，對於無法治癒的適應症分為1至5分，越高分表示越應及早開始考量是否給付的問題。在標準治療的整體存活期小於12個月的情況下，4分意指死亡風險比小於0.65以及整體存活期延長超過3個月，或兩年存活比例增加超過10%。

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為Keytruda®吉舒達，主成分為pembrolizumab；pembrolizumab是一種單株抗體，會與PD-1結合並阻斷其與PD-L1及PD-L2的交互作用，解除由PD-1路徑所媒介的免疫反應抑制作用[6]。建議者本次建議本案藥品擴增健保給付適應症用於「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」，且限縮於腫瘤PD-L1 TPS 0至49%病人。

Pembrolizumab的WHO/ATC分類碼為L01FF02[7]，歸類於antineoplastic and immunomodulating agents(L)/antineoplastic agents (L01)/ monoclonal antibodies and antibody drug conjugates (L01F)/PD-1/PD-L1(Programmed cell death protein 1/ death ligand 1) inhibitors (L01FF)中。此分類項中，除本案藥品外，我國尚有nivolumab、durvalumab、avelumab、atezolizumab、cemiplimab已核准上市。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》網頁[8]，以「非小細胞肺癌」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，搜尋到134筆資料。經查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定第九節抗腫瘤藥物[9]，共27項藥品已給付於治療非小細胞肺癌並訂有給付規定，扣除限特定基因突變使用之16個藥品後，無特定基因突變的病人可使用藥品包含免疫檢查點抑制劑atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab，及化學治療藥品carboplatin、docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil、tegafur/uracil、vinorelbine等11項藥品。

參考臨床診療指引、衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》、及健保署藥品給付規定第九節抗腫瘤藥物，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品如表五所示。

表五 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保 現 行 給付條件
免疫療法				
L01FF02 Pembrolizumab (本案藥品)	(1) 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) $\geq 1\%$)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。	注射劑	100 mg/ 4 mL	詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
	(2) 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 $\geq 1\%$) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 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>4公分，淋巴結分期$\leq N2$)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)。 (6) (6)單獨使用，作為已完全切除之第 IB 期($T2a \geq 4$公分)、第 II 期或第 III 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)非小細胞肺癌(NSCLC)病人的輔助治療。			
L01FF05 Atezolizumab	(1) 單獨使用，適用於第 II 至 IIIA 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)且腫瘤具 PD-L1 表現(tumor cell (TC) $\geq 1\%$)之非小細胞肺癌病人接受手術切除及含鉑藥物化學治療後的輔助性治療。	注射劑	840 mg/14 mL 或 1200 mg/	詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
	(2) 單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用本品。 (3) 與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。 (4) 與 nab-paclitaxel carboplatin 併用，做為轉移性，不具 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。 (5) (5)單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現(tumor cells (TC) $\geq 50\%$或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$)之非小細胞肺癌。		20 mL	
L01FF01 Nivolumab	(1) 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 ($\geq 1\%$)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。 (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	注射劑	10 mg/ mL	詳見附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
	(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。			
L01FF04 Ipilimumab	(1) 併用 nivolumab 適用於帶有 PD-L1($\geq 1\%$)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。 (2) 併用 nivolumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療。	注射劑	50 mg/ 10 mL	詳見附錄一
L01FF06 Cemiplimab	單一療法用於第一線治療有 PD-L1 表現 (tumor proportion score [TPS] $\geq 50\%$) 且無 EGFR、ALK 或 ROS1 基因異常之局部晚期(且不適合手術切除或接受根治性化學放射治療)或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人。	注射劑	350 mg/ 7 mL	健保尚未給付
化學治療				
L01CD01 Paclitaxel	已使用合併療法(除非有禁忌，至少應包括使用 anthracycline 抗癌藥)失敗的非小細胞肺癌之第二線療法。	注射劑	6 mg/ mL	(1) 非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
				與 cisplatin 併用。 (2) 與 pembrolizu mab 及 carboplatin 併用於轉 移性鱗狀 非小細胞 肺癌的第 一線治 療，患者需 符合免疫 檢查點抑 制劑之藥 品給付規 定。
L01CD02 Docetaxel	非小細胞肺癌。	注射 劑	10、 20、 40 mg/ mL	局部晚期 或轉移性 非小細胞 肺癌。
L01CD01 nab-paclitaxel	對於無法手術或放射治療的患者， ABRAXANE 併用 carboplatin，做為 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之 第一線治療。	注射 劑	100 mg/ vial	未給付於 非小細胞 肺癌。
L01BC05 Gemcitabine	非小細胞肺癌。	注射 劑	200、 1000 mg/ vial	晚期或無 法手術切 除之非小 細胞肺癌。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘤劑。	注射 劑	1 mg/ mL	未訂給付 規定。
L01XA02 Carboplatin	卵巢癌。	注射 劑	10 mg/	腎功能不 佳

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
			mL	(CCr<60) 或曾作單 側或以上 腎切除之 惡性腫瘤 患者使用。
L01BA04 Pemetrexed	(1) ALIMTA 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。 (2) ALIMTA 單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受 4 個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。 (3) ALIMTA 單一藥物是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。 (4) ALIMTA 與 pembrolizumab 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。	注射 劑	100 mg、 500/ vial	(1) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患(顯著鱗狀細胞組織型除外)之單一藥物治療。 (2) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥，且限用

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
				於 ECOG 為 0~1 之病患。
L01CA04 Vinorelbine	非小細胞肺癌。	注射劑	10 mg/ mL	(1) 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。 (2) 病理分期第二期及第三期前半 (stageII & stageIIIA)
		軟膠囊	20、30、80 mg	非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程。
L01CB01 Etoposide	抗癌症。	注射劑	100 mg/ 5mL	未訂給付規定。
		軟膠囊	50 mg	
L01BC53 Tegafur/uracil	與 CISPLATIN 併用治療轉移及末期肺癌。	膠囊劑	100/ 224 mg	(1) 與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。 (2) 用於病

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症(擷取具肺癌相關適應症)	劑型	單位 含量	健保現行 給付條件
				理分期為 T2 且腫瘤 $\geq 3\text{cm}$ 之肺腺癌病人，作為手術後輔助治療，使用期限以二年為限。
L01BC53 Tegafur/gimeracil/ oteracil	適用於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。	膠囊劑	20、 25 mg	(1) 曾使用含鉑之化學藥物治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。 (2) 不得與標靶治療、其他化療或免疫檢查點抑制劑併用。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2019 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 7 月公告。
NICE (英國)	於及 2021 年 3 月公告。

其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於2019年10月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於2024年7月5日收訖。

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

（一）CDA-AMC（加拿大）[10]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）的專家審查委員會（Expert Review Committee, pERC）於2019年5月建議有條件給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum合併使用於無EGFR或ALK基因異常，且未曾接受全身性化學治療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人病人，建議條件如下：改善成本效益至可接受範圍、解決財務衝擊。病人條件為身體狀態良好；持續治療直至疾病惡化、無法耐受毒性、或至多兩年即停藥。

1. 建議理由

合併pembrolizumab, pemetrexed, platinum相較於pemetrexed, platinum，在無惡化存活期（progression-free survival, PFS）、整體存活期（overall survival, OS）和生活品質（quality of life, QoL）皆達到統計上顯著且具臨床意義的改善，且具有可處理的毒性。此外，pERC同意pembrolizumab符合病人價值，能控制疾病惡化和改善整體存活及生活品質，及可處理的毒性。

pERC認為在加拿大廠商的申請價之下，合併pembrolizumab, pemetrexed, platinum用於先前未治療的非鱗狀非小細胞肺癌且無EGFR或ALK基因異常病人，相較於合併pemetrexed, platinum，不符合成本效益，且三藥合併使用潛在的財務衝擊可能是低估且巨大，需考慮透過定價協議（pricing arrangement）來改善成本效益和財務衝擊。

2. 臨床效益

療效結果主要根據KEYNOTE-189，試驗結果顯示PFS有臨床意義上的改善。OS的部分，儘管化療組中有部分病人惡化後轉為單用pembrolizumab，且pembrolizumab合併化療組的中位數尚未達到，但仍有臨床且統計顯著的改善。反應率及反應持續時間上，pembrolizumab合併化療的表現也優於化療。安全性上，儘管pembrolizumab合併化療有較高的免疫相關不良事件，但可透過適當監測處理。生活品質的部分，pembrolizumab合併化療在第21周時有統計上顯著改善。

針對高PD-L1（≥50%）病人，委員會指出使用pembrolizumab合併化學治療

相較於單獨使用pembrolizumab缺乏直接比較證據，而利用KEYNOTE-189及KEYNOTE-024試驗的間接比較結果顯示pembrolizumab合併化學治療傾向有較佳的OS及PFS，但未達統計顯著，故兩組間的相對療效存在不確定性；同時，委員會認為不論是pembrolizumab合併化學治療或是pembrolizumab單用，均比單用化學治療有效，兩種治療選擇應供臨床醫師，依據病人需求及偏好使用。

3. 病友意見

非鱗狀非小細胞肺癌病人及其家屬皆認為此疾病為高症狀負擔的疾病，包括食慾不振、咳嗽、疼痛和呼吸急促，最常見症狀為疲勞和無力。病人希望能多與醫師溝通討論肺癌疾病本身以及可使用的治療選項。此外，雖然化學治療是必須的，但現行治療存在顯著的副作用，影響到獨立生活和生活品質。曾使用免疫治療的病人指出有較少副作用且不會干擾每日生活，但曾有一位病人報告因肺炎非感染性肺炎住院。

根據三個病友團體的意見，病人對治療最為看重的價值為可停止或減少疾病惡化、降低副作用，和可改善食慾和體力，額外提及病人期望能增加獨立生活和減少需要他人協助、較少或無費用負擔。曾使用pembrolizumab合併療法的病人指出有疲勞、噁心、甲狀腺炎、非感染性肺炎、皮膚發癢等副作用，但若治療效果好願意忍受顯著的副作用。

(二) PBAC（澳洲）[11, 12]

PBAC於2018年11月會議、2019年7月會議討論本案相關內容，並於2019年7月會議建議給付合併pembrolizumab, pemetrexed, cisplatin or carboplatin用於EGFR原生型、無ALK、ROS1基因重組的第四期非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療，需簽訂特殊價格協議及風險分攤協議。PBAC建議給付規定如下^c：

初始治療

- 病人必須尚未針對轉移性疾病接受過全身性治療；
- 病人必須不曾使用過PD-1或PD-L1抑制劑治療非小細胞肺癌；
- 病人必須符合WHO日常體能狀態0或1分；
- 病人腫瘤必須無EGFR基因異常，或ALK基因或ROS1基因重組。

持續治療

^c 澳洲藥品給付計畫現行給付規定包含每三週給藥一次，每次 200 mg，以及每六週給藥一次，每次 400 mg 方案。

- 病人必須先前已接受PBS給付此藥品在此適應症的治療；
- 病人在接受此藥品治療此適應症時必須無疾病惡化^d；
- 整體療程不可超過24個月。

1. 建議理由

澳洲廠商對於pembrolizumab用於高低PD-L1表現量的病人群提出不同價格（用於TPS $\geq$ 50%病人的價格低於TPS $<$ 50%），並依兩個病人群預估的使用量加權計算pembrolizumab的有效價格。PBAC認為在澳洲廠商所提加權價格下，仍應再小幅降價，以解決不論PD-L1表現皆可合併使用 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 的成本效益不確定性。

對於PD-L1 TPS $<$ 50%病人，PBAC相信pembrolizumab, pemetrexed, platinum三藥併用，對於部分病人而言，療效顯著優於僅使用鉑類雙藥化療惡化後再接受PD-(L)1抑制劑單藥治療。而對於PD-L1 TPS $\geq$ 50%病人，PBAC建議給付三藥合併療法乃基於澳洲廠商降價後的成本效益估計值是可接受的，且三藥合併療法每人每療程價格已近似於包含pembrolizumab單藥治療等替代療法的價格，然而，PBAC認為尚需小幅度降低價格，以解決不確定性。

2. 比較治療

對於PD-L1 TPS $<$ 50%病人，澳洲廠商原提議比較品為含鉑雙藥化療，但PBAC認為比較品應為含鉑雙藥化療，惡化後接受PD-(L)1抑制劑單藥治療。對於PD-L1 TPS $\geq$ 50%病人，澳洲廠商原提議比較品為pembrolizumab單藥治療，但PBAC認為比較品應為pembrolizumab單藥治療，惡化後接受含鉑雙藥化療。合併atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel雖已獲PBAC建議但尚未納入PBS給付，故非比較對象。

3. 相對療效

此案所引用的臨床試驗實證，在PD-L1 TPS $<$ 50%病人為KEYNOTE-189試驗之次族群分析，此為直接比較併用pembrolizumab, pemetrexed, platinum三藥療法及併用platinum, pemetrexed惡化後使用PD-L1抑制劑的療效與安全性。而對於PD-L1 TPS $\geq$ 50%病人則透過使用KEYNOTE-189、KEYNOTE-024及KEYNOTE-042不同試驗中多世代數據進行間接比較，以含鉑類雙藥療法作為共同參考組，比較併用pembrolizumab, pemetrexed, platinum三藥療法相較於pembrolizumab單藥治療（KEYNOTE-024:ITT PD-L1 TPS $\geq$ 50%，以及KEYNOTE-042:ITT PD-L1 TPS $\geq$ 1%）的療效及安全性。

^d 治療初期可能會有短暫惡化或復發情形，故當懷疑惡化時，必須在4周後再次進行影像檢查

對於PD-L1< 50%病人方面，PBAC認為KEYNOTE-189試驗中PD-L1 TPS<50%的次族群分析合理且提供臨床證據，PBAC同意此重新申請案提供更多成熟數據呈現明顯且臨床相關的改善，以及PD-L1抑制劑在疾病惡化後使用的新證據，已釐清前次申請時的疑慮，故認同pembrolizumab, pemetrexed, platinum比pemetrexed, platinum在療效方面相對較佳。另外PBAC也認同pembrolizumab, pemetrexed, platinum相對安全性較差。

PD-L1 TPS≥50%病人方面，相對療效依據是間接比較；間接比較是分析不同試驗相似受試者的多個次族群以確保可比較性。PBAC注意到pembrolizumab, pemetrexed, platinum三藥合併使用僅於PFS的風險比達統計上顯著優於pembrolizumab單藥使用，OS並無顯著差異。此外，PBAC認為依據各試驗次族群的間接比較存在本質上的不確定性，且未適當說明遞移性範圍和執行間接比較的方法學。整體而言，PBAC認為此證據無法支持較優性的結論，但也認為pembrolizumab, pemetrexed, platinum的療效不太可能劣於pembrolizumab單藥治療。另外，PBAC也認同pembrolizumab, pemetrexed, platinum相對安全性較差。

4. 消費者意見

根據2位病友及16位醫療人員的意見，pembrolizumab併用療法有許多好處，包括延長壽命及可耐受毒性，提供低PD-L1表現的病人一線使用pembrolizumab的可近性。澳洲肺癌基金會認為三藥療法可作為第四期非鱗狀非小細胞肺癌的標準治療，因為可延長PFS和OS，且不論PD-L1表現，病人皆可使用一線免疫治療。

5. 其他考量

PBAC發現臨床試驗同意受試者若發生無法接受毒性，可個別停止pembrolizumab或pemetrexed，故建議給付規定中，續用治療時可容許病人單獨停止pemetrexed或pembrolizumab。此外，PBAC指出PBS不給付多線免疫治療，給付規定應該註明。

(三) NICE（英國）[13]

NICE於2021年3月建議給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum用於非EGFR陽性或ALK陽性的未曾治療、轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人。建議條件為未曾中斷治療者，需於者兩年時停止用藥，或因為疾病惡化提早停止用藥；且英國廠商須根據商業協議所簽訂的折扣提供pembrolizumab。

1. 建議理由

- (1) 此次評議是審查轉移性非鱗狀非小細胞癌第一線治療合併使用 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 在癌症藥品基金 (Cancer Drugs Fund) 下，藥品近用管理協議 (managed access agreement) 所蒐集的額外證據。
- (2) 上述無 *EGFR* 陽性或 *ALK* 陽性突變的非鱗狀 NSCLC 病人，當時標準治療是視 PD-L1 表現量而定；若腫瘤的 PD-L1 為陰性或 PD-L1 陽性但 TPS 低於 50%，可使用 pemetrexed 合併 carboplatin 或 cisplatin；若腫瘤 PD-L1 陽性且 TPS 至少 50%，可使用 pembrolizumab 單藥治療。而本案探討的 pembrolizumab 合併療法對 PD-L1 陽性與否皆可使用，不用考慮 TPS。
- (3) 癌症藥品基金所收集的臨床證據顯示，持續使用 pembrolizumab 合併療法至多 2 年的病人，相較於使用鉑類雙藥化療病人有較長的存活。Pembrolizumab 合併療法與 pembrolizumab 單藥療法並無直接比較試驗，而一項間接比較顯示 PD-L1 陽性且 TPS 至少 50% 的病人，使用 pembrolizumab 合併療法或單藥療法的存活並無顯著差異。
- (4) Pembrolizumab 合併療法相較於鉑類雙藥化療，符合 NICE 延長壽命的生命末期治療標準，但與 pembrolizumab 單藥療法相比並未符合。
- (5) 在成本效益估計部分，NICE 認為若 2 年內停藥，pembrolizumab 合併療法符合 NHS 資源使用可接受的標準，因此建議給付。

2. 臨床療效

根據 KEYNOTE-189 試驗更新數據，委員會認為意向治療族群中，pembrolizumab 合併療法相較於鉑類雙藥療法具有臨床療效，整體存活期風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.56 (95% 信賴區間 [confidence interval, CI] 0.46 to 0.69)。委員會指出 KEYNOTE-189 試驗中有部分受試者在兩年後仍然接受 pembrolizumab，但並不清楚這對存活的影響。

英國廠商所提供的高 PD-L1 表現量群體的臨床療效來自間接比較數據，以試驗 KEYNOTE-189 及 KEYNOTE-021 世代 G 比較使用 pembrolizumab 合併療法與鉑類雙藥化療，以試驗 KEYNOTE-042 及 KEYNOTE-024 比較使用 pembrolizumab 單藥療法與鉑類雙藥化療進行分析。雖然整體存活效應點估計值分析結果顯示 pembrolizumab 合併療法較 pembrolizumab 單藥治療佳，但因置信區間 (credible interval) 重疊而未達統計上顯著差異，委員會認為 pembrolizumab 合併療法與 pembrolizumab 單藥療法對 PD-L1 TPS 至少 50% 族群的整體存活類似。

3. 病友意見

根據此份評估報告之 public committee slides[14] 內容描述，病友團體認為晚期/轉移性肺癌病人存活率差、儘管有接受治療效果也差，對家庭或照顧者影響大，若無抗癌治療則癌症症狀難以治療，如呼吸困難、咳嗽或體重下降，且這些

症狀會讓家人或照顧者感到負擔，而免疫療法提供了新治療選項，以及此適應症有未滿足的治療需求。Pembrolizumab的好處包括延長壽命的可能性，對病人及家屬極為重要，缺點是有副作用。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[15]

SMC建議給付合併pembrolizumab, pemetrexed, platinum用於轉移性非鱗狀非小細胞癌且非*EGFR*陽性或*ALK*陽性突變成人病人的第一線治療。由於該案英國廠商申請給付範圍為PD-L1 TPS<50%或是無法評估PD-L1的病人，因此SMC建議給付限用於PD-L1 TPS<50%或無法評估PD-L1狀態的病人，此外，使用pembrolizumab治療需遵守兩年停藥條件。

SMC先前已給付pembrolizumab使用於以下兩種情況：（1）單獨使用於PD-L1 TPS≥1%且已接受至少一線化學治療之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌成人；（2）單獨使用於第一線治療PD-L1 TPS ≥50%且不具*EGFR*或*ALK*突變的轉移性非小細胞肺癌成人，兩情況皆兩年需停藥。此申請案主要聚焦在PD-L1 TPS<50%及無法測得PD-L1 TPS的族群。

此建議的有效性取決於提高pembrolizumab成本效益的病人藥品可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）在NHSScoland持續採行，或可直接以同等或更低的公告藥價取得pembrolizumab。

A. 臨床療效議題

- a. KEYNOTE-189試驗結果顯示pembrolizumab, pemetrexed, platinum顯著改善整體存活期及無惡化存活期，臨床專家認為pembrolizumab具有存活益處。
- b. KEYNOTE-189試驗仍在進行中，整體存活期結果尚未成熟，且化療組的病人惡化後可接受pembrolizumab單藥治療或其他後續治療，可能影響後續的存活結果。
- c. 臨床上，可能有病人因體能狀態不佳無法接受化療，這類病人亦不適用pembrolizumab併用化學治療。
- d. 該申請案目標族群PD-L1<50%的數據來自KEYNOTE-189試驗的次族群分析，而該試驗對此次族群可能無足夠統計檢定力。
- e. 由於有少數病人因無法測得PD-L1而無法使用pembrolizumab，故英國廠商申請將無法測得PD-L1病人也納入給付考量。

- f. SMC諮詢的專家認為，將pembrolizumab併用於現行標準雙藥化學治療可能會影響現行療程安排及治療管理，因雙藥化療持續4個週期，而pembrolizumab則每三週一次，持續35週期。不過當時若有接受pemetrexed維持治療，也是每三週一次。

B. 病友意見

病友團體及臨床專家共同參與的會議表示，希望能將pembrolizumab增加納入NHS Scotland的生命末期用藥選項，原因是轉移性非鱗狀非小細胞肺癌為無法治癒且高症狀負擔的疾病，對病人的生活品質、工作和家庭造成很大的生理、心理及財務壓力。現行對於PD-L1表現小於50%族群的治療選項有限，而pembrolizumab併用鉑類雙藥化療提供了顯著的存活效益且不影響整體生活品質。這群病人目前只能等二線才能使用免疫治療，然而約半數使用雙藥化療的病人在疾病惡化後已不適用於另一線治療。若此族群病人可及早使用pembrolizumab併用療法使病人自主生活更久，其家人及照顧者也可因病人有較長壽命或改善生活品質而受惠。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	不具有 <i>EGFR</i> 或 <i>ALK</i> 腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人病人，且尚未針對轉移性疾病接受過全身性治療
Intervention	pembrolizumab、pemetrexed 及 platinum 併用
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	第三期隨機對照分派試驗(phase III randomized controlled trials)、系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(systematic reviews /meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 19 日止，以“pembrolizumab”、“pemetrexed”、“non-small cell lung cancer”、

“platinum”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於PubMed搜尋到23筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入10筆文獻；於Embase搜尋到194筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入22筆文獻；於Cochrane搜尋到183筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入21筆文獻。經排除重複文獻及研討會摘要後，納入6篇KEYNOTE-189試驗相關文獻。

A. KEYNOTE-189 試驗[16-21]

KEYNOTE-189為第III期、多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，旨在評估pembrolizumab, pemetrexed, platinum作為一線治療使用於不具有*EGFR*或*ALK*突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人之療效及安全性。

病人主要納入條件為18歲以上、轉移性疾病期間未曾接受過其他全身性治療、體能狀態分數0至1分；主要排除條件為症狀性中樞神經系統轉移^c、曾有需類固醇治療的非感染性肺炎病史、活動性自體免疫疾病、接受全身性免疫抑制劑治療。

病人以PD-L1表現量($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$)、鉑類藥品種類(*cisplatin* vs. *carboplatin*)、吸菸史(從未吸菸 vs. 曾吸菸或正在吸菸)分層，以2比1的比例隨機分派至接受pembrolizumab, pemetrexed, platinum (以下簡稱pembrolizumab組) 或 placebo, pemetrexed, platinum (以下簡稱安慰劑組)。所有病人在每三週為一週期的第一天使用前述藥品，共4週期，而後持續使用pembrolizumab, pemetrexed或placebo, pemetrexed至多35個週期，直至病人出現疾病惡化、無法耐受毒性、研究者決定終止或病人撤除同意。安慰劑組病人若在治療期間疾病惡化，可轉而接受pembrolizumab單藥治療。

共同主要療效指標為整體存活期和由盲性獨立中央審查的無惡化存活期，次要療效指標包含客觀反應率、反應持續時間、安全性，探索性指標為PD-L1表現量對療效的影響及生活品質。

a. 基本特性

受試者基本特性詳如表六，基本上兩組分布相似，惟pembrolizumab組有較高的男性比例。此外，KEYNOTE-189另有日本延伸試驗，共納入10位主試驗以及額外30位的日本人，病人納入條件與KEYNOTE-189一致，詳見附錄三。

表六 KEYNOTE-189試驗受試者基本特性

^c 接受過治療且使腦部轉移穩定者，以及無症狀亦未接受治療者可納入。

	Pembrolizumab組 (n=410)	安慰劑組 (n=206)
年齡, 中位數(範圍)	65.0 (34.0 to 84.0)	63.5 (34.0 to 84.0)
男性, n(%)	254 (62.0)	109 (52.9)
地區, n(%)		
歐洲	243 (59.3)	131 (63.6)
北美	111 (27.1)	46 (22.3)
東亞	4 (1.0)	6 (2.9)
其他	52 (12.7)	23 (11.2)
ECOG體能狀態, n(%)		
0	186 (45.4)	80 (38.8)
1	221 (53.9)	125 (60.7)
2	1 (0.2)	0
組織學, n(%)		
腺癌	394 (96.1)	198 (96.1)
未明示的非小細胞肺癌	10 (2.4)	4 (1.9)
其他 (大細胞癌、腺鱗癌、或其他非鱗狀癌)	6 (1.5)	4 (1.9)
穩定腦轉移	73 (17.8)	35 (17.0)
現行或曾經吸菸, n(%)	362 (88.3)	181 (87.9)
PD-L1 TPS, n(%)		
<1%	127 (31.0)	63 (30.6)
1% to 49%	128 (31.2)	58 (28.2)
≥50%	132 (32.2)	70 (34.0)
無法評估*	23 (5.6)	15 (7.3)
對非轉移性病灶的前線治療, n (%)		
胸部放射線治療	26 (6.8)	20 (9.7)
前導性治療	5 (1.2)	6 (2.9)
輔助性治療	25 (6.1)	14 (6.8)
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 美國東岸癌症臨床研究合作組織分數：常用於評估癌症病人體能狀態，分數越大，體能越差，0分(無症狀)至4分(臥床不起)，而5分則為死亡；TPS, tumor proportion score		
* 在分層隨機分派時，這群病人被視為PD-L1 TPS<1%。在依PD-L1表現量進行的次族群分析中，這群病人則不被納入分析。		

b. 療效結果

試驗療效數據詳如表七。試驗在追蹤時間中位數10.5個月時進行期中分析，此時整體存活HR為0.49 (95% CI 0.38 to 0.64), $p < 0.001$ (期中檢定邊界值為0.00128)，無惡化存活期HR為0.52 (95% CI 0.43 to 0.64), $p < 0.001$ (期中檢定邊界值為

0.00559)；兩項共同主要指標皆通過統計檢定，顯示pembrolizumab組相較於安慰劑組有更佳的整體存活與無惡化存活。在追蹤時間中位數64.6個月時，pembrolizumab組仍顯示有顯著較長的整體存活期（中位數22.0月 vs. 10.6月，HR 0.60，95% CI 0.50 to 0.72）、無惡化存活期（中位數9.0月 vs. 4.9月，HR 0.50，95% CI 0.42 to 0.60）、較佳的客觀反應率（48.3% vs. 19.9%）。

本次建議者建議給付於PD-L1 TPS 0至49%的病人族群，而KEYNOTE-189試驗次族群分析分別呈現PD-L1 TPS 1至49%與<1%。在PD-L1 TPS 1至49%次族群中，追蹤時間中位數64.6個月時，pembrolizumab組相較於安慰劑組，有顯著較長的整體存活期（中位數21.8月 vs. 12.1月，HR 0.66，95% CI 0.46 to 0.96）、無惡化存活期（中位數9.4月 vs. 4.9月，HR 0.57，95% CI 0.41 to 0.80）、較佳的客觀反應率（50.0% vs. 20.7%）。另在PD-L1 TPS<1%次族群中，pembrolizumab組相較於安慰劑組，同樣有顯著較長的整體存活期（中位數17.2月 vs. 10.2月，HR 0.55，95% CI 0.39 to 0.76）、無惡化存活期（中位數6.2月 vs. 5.1月，HR 0.67，95% CI 0.49 to 0.92）、較佳的客觀反應率（33.1% vs. 14.3%）。

KEYNOTE-189 日本延伸試驗中，在追蹤時間中位數 18.5 個月時，pembrolizumab 組（25 人）相較於安慰劑組（15 人），有較長的整體存活期中位數〔未達到（95% CI 未達到 to 未達到）vs. 25.9 月（95% CI 11.9 to 29.0），HR 0.29，95% CI 0.07 to 1.15〕、較長的無惡化存活期中位數〔16.5 月（95% CI 8.8 to 21.1） vs. 7.1 月（95% CI 4.7 to 21.4），HR 0.62，95% CI 0.27 to 1.42〕、較佳的客觀反應率（56% vs. 33%）、較長的反應持續時間中位數（13.6 月 vs. 9.7 月）。基本上，日本延伸試驗結果與主試驗結果趨勢一致，展現了 pembrolizumab 組的療效，然而受限於樣本數，無法針對不同 PD-L1 表現量進行次族群分析。

表七 KEYNOTE-189試驗療效數據

	所有受試者		PD-L1 TPS<1%		PD-L1 TPS 1 to 49%		PD-L1 TPS≥50%	
	Pembrolizumab組 n=410	安慰劑組 n=206	Pembrolizumab組 n=127	安慰劑組 n=63	Pembrolizumab組 n=128	安慰劑組 n=58	Pembrolizumab組 n=132	安慰劑組 n=70
整體存活期								
[期中分析]資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)								
中位數(月) (95% CI)	NR	11.3 (8.7 to 15.1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
風險比 (95% CI)	0.49 (0.38 to 0.64)		0.59 (0.38 to 0.92)		0.55 (0.34 to 0.90)		0.42 (0.26 to 0.68)	
資料截點 2018/9/21 (追蹤時間中位數23.1個月)								
中位數(月) (95% CI)	22.0 (19.5 to 25.2)	10.7 (8.7 to 13.6)	17.2 (13.8 to 22.8)	10.2 (7.0 to 13.5)	21.8 (17.7 to 25.9)	12.1 (8.7 to 19.4)	NR (20.4 to NR)	10.1 (7.5 to NR)
風險比 (95% CI)	0.56 (0.45 to 0.70)		0.52 (0.36 to 0.74)		0.62 (0.42 to 0.92)		0.59 (0.39 to 0.88)	
資料截點 2019/5/20 (追蹤時間中位數31.0個月)								
中位數(月) (95% CI)	22.0 (19.5 to 24.5)	10.6 (8.7 to 13.6)	17.2 (13.8 to 22.8)	10.2 (7.0 to 13.5)	21.8 (17.7 to 25.6)	12.1 (8.7 to 19.4)	27.7 (20.4 to NR)	10.1 (7.5 to 22.0)
風險比 (95% CI)	0.56 (0.46 to 0.69)		0.51 (0.36 to 0.71)		0.66 (0.46 to 0.96)		0.59 (0.40 to 0.86)	
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)								
中位數(月) (95% CI)	22.0 (19.5 to 24.5)	10.6 (8.7 to 13.6)	17.2 (13.8 to 22.8)	10.2 (7.0 to 13.5)	21.8 (17.7 to 25.6)	12.1 (8.7 to 19.4)	27.7 (20.4 to 38.2)	10.1 (7.5 to 22.0)
風險比 (95% CI)	0.60 (0.50 to 0.72)		0.55 (0.39 to 0.76)		0.65 (0.46 to 0.90)		0.68 (0.49 to 0.96)	
無惡化存活期								
[期中分析]資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)								
中位數(月) (95% CI)	8.8 (7.6 to 9.2)	4.9 (4.7 to 5.5)	6.1	5.1	NA	NA	NA	NA
風險比 (95% CI)	0.52 (0.43 to 0.64)		0.75 (0.53 to 1.05)		0.55 (0.37 to 0.81)		0.36 (0.25 to 0.52)	
資料截點 2018/9/21 (追蹤時間中位數23.1個月)								
中位數(月) (95% CI)	9.0 (8.1 to 9.9)	4.9 (4.7 to 5.5)	6.2 (4.9 to 8.1)	5.1 (4.5 to 5.7)	9.2 (7.8 to 13.1)	4.9 (4.7 to 5.1)	11.1 (9.1 to 14.4)	4.8 (4.6 to 5.0)

	所有受試者		PD-L1 TPS<1%		PD-L1 TPS 1 to 49%		PD-L1 TPS≥50%	
	Pembrolizumab組 n=410	安慰劑組 n=206	Pembrolizumab組 n=127	安慰劑組 n=63	Pembrolizumab組 n=128	安慰劑組 n=58	Pembrolizumab組 n=132	安慰劑組 n=70
CI)		5.5)		to 6.8)		to 6.9)		(3.1 to 6.2)
風險比 (95% CI)	0.48 (0.40 to 0.58)		0.64 (0.47 to 0.89)		0.51 (0.36 to 0.73)		0.36 (0.26 to 0.51)	
資料截點 2019/5/20 (追蹤時間中位數31.0個月)								
中位數(月) (95% CI)	9.0 (8.1 to 10.4)	4.9 (4.7 to 5.5)	6.2 (4.9 to 8.1)	5.1(4.5 to 6.8)	9.4 (8.1 to 13.8)	4.9 (4.7 to 8.6)	11.1 (9.2 to 16.5)	4.8 (3.1 to 6.2)
風險比 (95% CI)	0.49 (0.41 to 0.59)		0.67 (0.49 to 0.93)		0.53 (0.38 to 0.74)		0.35 (0.25 to 0.49)	
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)								
中位數(月) (95% CI)	9.0 (8.1 to 10.4)	4.9 (4.7 to 5.5)	6.2 (4.9 to 8.3)	5.1 (4.5 to 6.8)	9.4 (8.1 to 13.8)	4.9 (4.7 to 8.6)	11.3 (9.1 to 16.5)	4.8 (3.1 to 6.2)
風險比 (95% CI)	0.50 (0.42 to 0.60)		0.67 (0.49 to 0.92)		0.57 (0.41 to 0.80)		0.35 (0.25 to 0.49)	
客觀反應率								
資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)								
% (95% CI)	47.6 (42.6 to 52.5)	18.9 (13.8 to 25.0)	32.3 (24.3 to 41.2)	14.3 (6.7 to 25.4)	48.4 (39.5 to 57.4)	20.7 (11.2 to 33.4)	61.4 (52.5 to 69.7)	22.9 (13.7 to 34.4)
資料截點 2018/9/21 (追蹤時間中位數23.1個月)								
% (95% CI)	48.0 (43.1 to 53.0)	19.4(14.2 to 25.5)	32.3 (24.3 to 41.2)	14.3 (6.7 to 25.4)	49.2 (40.3 to 58.2)	20.7 (11.2 to 33.4)	62.1 (53.3 to 70.4)	24.3 (14.8 to 36.0)
資料截點 2019/5/20 (追蹤時間中位數31.0個月)								
% (95% CI)	48.3 (43.4 to 53.2)	19.9 (14.7 to 26.0)	33.1 (25.0 to 42.0)	14.3 (6.7 to 25.4)	50.0 (41.0 to 59.0)	20.7 (11.2 to 33.4)	62.1 (53.3 to 70.4)	25.7 (16.0 to 37.6)

	所有受試者		PD-L1 TPS<1%		PD-L1 TPS 1 to 49%		PD-L1 TPS≥50%	
	Pembrolizumab組 n=410	安慰劑組 n=206	Pembrolizumab組 n=127	安慰劑組 n=63	Pembrolizumab組 n=128	安慰劑組 n=58	Pembrolizumab組 n=132	安慰劑組 n=70
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)								
% (95% CI)	48.3 (43.4 to 53.2)	19.9 (14.7 to 26.0)	33.1 (25.0 to 42.0)	14.3 (6.7 to 25.4)	50.0 (41.0 to 59.0)	20.7 (11.2 to 33.4)	62.1 (53.3 to 70.4)	25.7 (16.0 to 37.6)
反應持續時間								
資料截點 2017/11/8 (追蹤時間中位數10.5個月)								
中位數(月)(範圍)	11.2(1.1+ to 18.0+)	7.8 (2.1+ to 16.4+)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
資料截點 2018/9/21 (追蹤時間中位數23.1個月)								
中位數(月)(範圍)	12.4 (1.1+ to 29.0+)	7.1 (2.4 to 22.0+)	10.8 (1.1+ to 22.6)	7.8 (4.1 to 18.1+)	12.9 (2.1+ to 29.0+)	7.6 (2.4 to 22.0+)	15.1 (1.2+ to 26.8+)	7.1 (3.4 to 19.4)
資料截點 2019/5/20 (追蹤時間中位數31.0個月)								
中位數(月)(範圍)	12.5 (1.1+ to 34.9+)	7.1 (2.4 to 27.8+)	10.8 (1.1+ to 26.9)	7.8 (4.1 to 26.4+)	13.6 (2.1+ to 34.5)	7.6 (2.4 to 27.8+)	15.1 (1.2+ to 34.9+)	7.1 (3.4 to 19.4)
資料截點 2022/3/8 (追蹤時間中位數64.6個月)								
中位數(月)(範圍)	12.7 (1.1+ to 68.3+)	7.1 (2.4 to 31.5)	10.8 (1.1+ to 59.4+)	7.8 (4.1 to 28.3+)	13.6 (2.1+ to 67.6+)	7.6 (2.4 to 31.0+)	15.3 (1.2+ to 68.3+)	7.1 (3.4 to 31.5)
數據單位：客觀反應率為%(95%信賴區間)；整體存活、無惡化存活為月 (95%信賴區間) NA, not available；NR, not reached								

c. 安全性結果 (如表八)

追蹤時間中位數64.6個月的安全性數據詳如表八。整體而言，兩組在任何不良事件、3級以上不良事件、因不良事件造成死亡的比例相似，常見的不良事件有噁心、貧血、疲勞、便秘、腹瀉等。Pembrolizumab組出現免疫相關不良事件的比例為27.9%，發生率由高至低依序為甲狀腺低下、甲狀腺亢進、非感染性肺炎、結腸炎、輸注反應，因不良事件造成死亡的比例為7.2%，其中有8位病人(2%)可歸因於試驗介入；2名病人是因急性腎衰竭、2名病人因非感染性肺炎(pneumonitis)，不明原因、腦病變、嗜中性白血球低下伴隨發燒、肺炎(pneumonia)各1人。安慰劑組因不良事件造成死亡且與研究介入有關者則有2人。

表八 KEYNOTE-189試驗安全性數據節錄（追蹤時間中位數64.6個月）

n (%)	Pembrolizumab組 (n=405)		安慰劑組 (n=202)	
任何不良事件	404 (99.8)		200 (99.0)	
3級以上不良事件	295 (72.8)		136 (67.3)	
因不良事件造成死亡*	29 (7.2)		14 (6.9)	
因不良事件中斷任何試驗介入治療	145 (35.8)		35 (17.3)	
常見不良事件	任何等級	3級以上	任何等級	3級以上
噁心	235 (58.0)	14 (3.5)	108 (53.5)	8 (4.0)
貧血	196 (48.4)	77 (19.0)	98 (48.5)	36 (17.8)
疲勞	174 (43.0)	31 (7.7)	80 (39.6)	7 (3.5)
便秘	144 (35.6)	4 (1.0)	67 (33.2)	1 (0.5)
腹瀉	131 (32.3)	21 (5.2)	44 (21.8)	6 (3.0)
食慾不振	122 (30.1)	5 (1.2)	64 (31.7)	2 (1.0)
嗜中性球低下	114 (28.1)	68 (16.8)	50 (24.8)	24 (11.9)
嘔吐	109 (26.9)	16 (4.0)	48 (23.8)	6 (3.0)
咳嗽	104 (25.7)	0	62 (30.7)	0
呼吸困難	103 (25.4)	17 (4.2)	54 (26.7)	8 (4.0)
免疫相關不良事件節錄	113 (27.9)	52 (12.8)	27 (13.4)	9 (4.5)
甲狀腺低下	32 (7.9)	2 (0.5)	5 (2.5)	0
甲狀腺亢進	20 (4.9)	0	7 (3.5)	0
非感染性肺炎	20 (4.9)	12 (3.0)	6 (3.0)	4 (2.0)
結腸炎	13 (3.2)	7 (1.7)	0	0
輸注反應	12 (3.0)	2 (0.5)	3 (1.5)	0

* Pembro組中3人死於肺炎，2人死於腸梗塞，死於急性腎衰竭、急性腎衰竭合併嗜中性球低下、心臟驟停、心臟驟停合併呼吸衰竭、心衰竭、心肺衰竭、腦梗塞、慢性阻塞性肺病、肝腦病變、咳血、缺血性腦中風、肺部感染、腸繫膜動脈栓塞、心肌梗塞、嗜中性球低下、腹

膜炎、肺囊蟲肺炎、肺炎、敗血性休克、脊椎骨折、整體健康惡化各1人，3人未明確死因。安慰劑組中，2人死於呼吸衰竭，死於腦出血、瀰漫性血管內凝血、咳血、顱內出血、低血鉀合併上心室心搏過速、多重器官衰竭、肺炎、肺炎合併呼吸衰竭、腎衰竭、敗血性休克、支氣管炎各1人，1人未明確死因。

d. 生活品質

追蹤時間中位數10.5個月時，pembrolizumab組與安慰劑組超過99%受試者完成至少一次生活品質評估。EORTC QLQ-C30整體健康狀態/生活品質（global health status/QoL）量表^f分數與基期的差異，兩組間在第12週尚無統計上顯著差異（LS mean difference 3.6, 95% CI -0.1 to 7.2）；第21週時，pembrolizumab組（248人完成問卷）相較安慰劑組（91人完成問卷）則有統計上顯著改善（LS mean difference 5.3, 95% CI 1.1 to 9.5）^g。在至咳嗽、胸痛或呼吸困難症狀惡化的時間方面，pembrolizumab組病人尚未達到中位數，安慰劑組則為7.0個月（HR 0.81, 95% CI 0.60 to 1.09）。隨著追蹤開始，時間愈長則完成人數比例愈低，此時遺漏值是假設遺漏是因為隨機因素（使用constrained longitudinal data analysis進行分析）。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供KEYNOTE-189試驗，資料截點為2017/11/8、2019/5/20、2022/3/8的文獻，已於前述章節呈現，於此不再贅述。

建議者另提供了一篇美國真實世界證據[22]，旨在評估pembrolizumab、pemetrexed、platinum在真實世界的療效，研究資料來源為Flatiron health database，共納入283位不具有EGFR或ALK突變、轉移性非鱗狀非小細胞肺癌、體能狀態分數0至1分、第一線使用pembrolizumab、pemetrexed、carboplatin的病人。在追蹤時間中位數21.5個月時，所有病人整體存活期中位數16.5月（95% CI 13.2 to 20.6）、無惡化存活期中位數6.4月（95% CI 5.4 to 7.8）；PD-L1 ≥ 50%病人整體存活期中位數20.6月（95% CI 14.8 to 未達到）、無惡化存活期中位數8.8月（95% CI 7.2 to 11.6）；PD-L1 1 to 49%病人整體存活期中位數16.3月（95% CI 11.6 to 22.4）、無惡化存活期中位數5.9月（95% CI 4.6 to 8.1）；PD-L1 < 1%病人整體存活期中位數13.2月（95% CI 10.1 to 21.5）、無惡化存活期中位數5.0月（95% CI 4.3 to 6.6）。

該真實世界研究的結果與KEYNOTE-189試驗相比，有較短的整體存活期及

^f EORTC QLQ-C30 涵蓋五個功能量表（身體、角色、認知、情緒和社交）、一個整體健康狀態量表、三個症狀量表（疼痛、疲勞和噁心或嘔吐）和六個單項（呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉和經濟困難）。五個功能量表和整體健康狀態量表得分較高表示健康狀況較好；症狀量表的得分越高表示症狀的嚴重程度越高。

^g 至少 10 分的變化量被認為是具有臨床意義的。

無惡化存活期，作者認為可能是研究中病人年齡較大、共病較多、治療情境差異、病人比較早停用pemetrexed所致。在考量此回溯性研究時需考量其納入病人為美國情境，且預後因子或修飾因子分布與試驗不同。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品Keytruda®吉舒達的主成分為pembrolizumab，建議者建議擴增健保給付適應症於「與pemetrexed及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有EGFR或ALK腫瘤基因異常且腫瘤PD-L1 TPS 0 to 49%之非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療」。

針對本案目標族群，參考臨床治療指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，pembrolizumab, pemetrexed, platinum之合適的療效參考品為化療，包含鉑類藥品(carboplatin、cisplatin)、taxanes (paclitaxel、docetaxel)、gemcitabine、pemetrexed、etoposide、vinorelbine等；其中本案藥品治療組合與pemetrexed, platinum有直接比較試驗。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大CDA-AMC於2019年3月公告，建議有條件給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum合併使用於無EGFR或ALK基因異常的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人的第一線治療，條件為成本效果提高至可接受範圍，財務衝擊可接受，及用藥至多兩年。建議理由為符合淨整體臨床效益，且與病人價值一致。

澳洲PBAC於2019年7月公告，建議給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum合併使用於無EGFR、ALK或ROS1基因變異的第四期非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，並簽訂特殊定價協議及風險分攤協議。建議理由為PD-L1 TPS<50%病人使用pembrolizumab, pemetrexed, platinum療效顯著優於鉑類雙藥化療。對於PD-L1 TPS≥50%病人，基於澳洲廠商降價後的成本效益估計值是可接受的，且三藥併用與pembrolizumab單藥治療的價格相近，若再小幅度降價（約5%）則可解決不論PD-L1表現的所有病人，合併使用pembrolizumab, pemetrexed, platinum的成本效益不確定性。

英國NICE於2021年3月公告建議給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum用於非EGFR或ALK陽性的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人第一線治療，條件為用藥至多兩年，且須符合商業協議。建議理由為pembrolizumab, pemetrexed, platinum相較於鉑類雙藥化療有較長存活，且符合NICE生命末期治療標準，雖然與

pembrolizumab單藥療法的存活無顯著差異且未符合生命末期治療標準，但由於pembrolizumab, pemetrexed, platinum限2年停藥，符合NICE成本效益可接受範圍，故建議使用。

CDA-AMC、PBAC及NICE皆建議給付pembrolizumab, pemetrexed, platinum用於非EGFR或ALK陽性、不限PD-L1狀態的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌成人第一線治療；其中CDA-AMC與PBAC皆建議應降價至符合成本效益。而蘇格蘭SMC建議給付相同適應症中，PD-L1 TPS<50%或無法測量PD-L1病人，此與本案建議者申請給付適應症相近，條件為用藥至多兩年，及需提供改善pembrolizumab成本效果的病人藥品可近性方案，SMC建議給付理由為pembrolizumab, pemetrexed, platinum具臨床效益，且現行對於PD-L1 TPS<50%或無法測量PD-L1病人族群的治療選項有限。

(三) 相對療效及安全性

證據主要來自KEYNOTE-189試驗。KEYNOTE-189為雙盲、多國多中心、第三期隨機對照試驗，比較不具EGFR或ALK突變的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人一線合併使用pembrolizumab, pemetrexed, platinum (n=410)相較於合併使用placebo, pemetrexed, platinum (n=206)的療效及安全性。

在追蹤時間中位數64.6個月時，pembrolizumab組相較於安慰劑組，有顯著較長的整體存活期（22.0月 vs. 10.6月，HR 0.60，95%CI 0.50 to 0.72）、無惡化存活期（9.0月 vs. 4.9月，HR 0.50，95%CI 0.42 to 0.60）、較佳的客觀反應率（48.3% vs. 19.9%），且不同PD-L1表現量次族群的結果與整體試驗族群一致，pembrolizumab組均有顯著較長的整體存活期、無惡化存活期及較佳的客觀反應率。

安全性的部分，兩組在任何不良事件、3級以上不良事件、因不良事件造成死亡的比例相似，常見的不良事件有噁心、貧血、疲勞、便秘、腹瀉等。Pembrolizumab組出現免疫相關不良事件的比例為27.9%，發生率由高至低依序為甲狀腺低下、甲狀腺亢進、非感染性肺炎、結腸炎、輸注反應。

生活品質的部分，在EORTC QLQ-C30整體健康狀態/生活品質(global health status/QoL)量表分數與基值的差異上，兩組間第12週尚無統計顯著差異，而在第21週時，pembrolizumab組差異顯著優於安慰劑組（LS mean difference 5.3，95% CI 1.1 to 9.5）。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，於此摘錄CDA-AMC、PBAC、NICE

及SMC評估報告所收集的病友觀點提供參考。晚期非鱗狀非小細胞肺癌為無法治癒且高症狀負擔的疾病，對病人的生活品質、工作和家庭造成很大的生理、心理及財務壓力。現行化學治療的副作用仍會影響病人生活品質並限制病人自行活動。接受過免疫療法病人指出機會雖不高但可能會發生非感染性肺炎（pneumonitis），而有病人需要住院治療。病人期望有新治療選擇可以停止或減少疾病惡化、降低副作用、增加獨立生活和減少需要他人協助。若治療效果好，願意忍受顯著的副作用。

PD-L1表現小於50%或不適合做切片檢查，而無法得知PD-L1狀態的病人族群有未滿足的治療需求。加入Pembrolizumab至鉑類雙藥化療相較於鉑類雙藥化療提供了顯著的存活效益且不對整體生活品質有額外影響，其家人及照顧者也可因病人的較長壽命或生活品質改善而受惠。

六、成本效益評估

(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

建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討 pembrolizumab pemetrexed, platinum 合併治療（以下簡稱本品治療組合）相較於 pemetrexed, platinum 合併治療，作為轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變、TPS 介於 0%至 49%、非鱗狀非小細胞肺癌成人病人第一線治療之成本效益，模型相關資訊如表七所示。

表七、建議者本土藥物經濟學研究之模型摘要

項目	內容
評估觀點	中央健康保險署觀點
目標族群	年齡大於 18 歲、符合接受第一線治療的不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌，PD-L1 表現量 0%-49% 之族群
介入策略	<u>pembrolizumab, pemetrexed, platinum</u> （carboplatin 或 cisplatin）合併治療
比較策略	主要比較組： <u>pemetrexed, platinum</u> （carboplatin 或 cisplatin）合併治療 間接比較組： <u>platinum, docetaxel</u> 或 <u>gemcitabine</u> 或 <u>paclitaxel</u> 或 <u>vinorelbine</u> 合併治療
模型架構	以決策樹決定病人進入分段存活模型(partitioned survival model)，三種健康狀態分別為疾病無惡化(progression-free, PF)、疾病惡化(progressed disease, PD)與死亡(death)狀態
評估期間	模型設定 20 年（視為終生），並以其它評估期間進行敏感度分析
折現率	成本及健康效用之年折現率皆為 3%
敏感度分析	情境分析、決定性敏感度分析、機率性敏感度分析

在臨床療效參數部分，建議者引用 KEYNOTE 189 臨床試驗納入治療時間（time on treatment）、無惡化存活期（progression free survival, PFS）以及整體存活期（overall survival, OS）等參數，透過參數分布的方法進行數據外推。考量 OS 的外推結果與美國監測流行病學和最終結果計劃（Surveillance Epidemiology and End Results program, SEER）之年度死亡率數據具有落差，故在 OS 的推估部分除了第一年以臨床試驗之存活數據為主之外，在介入組部分後續第二至五年改以

SEER 之數據為基礎，結合試驗中第 7 至 12 個月介入組與比較組 6 個月死亡風險（6-month mortality risk）的相對風險（relative risk, RR）進行相關推估。在第五年以後，建議者認為後續年度的存活和先前的治療選擇無關，故以 SEER 死亡風險為基礎進行後續推估；而在比較組的 OS 推估部分，第一年同樣使用臨床試驗的存活數據，後續年度則改用 SEER 死亡風險數據。

關於成本參數部分，建議者納入藥費成本及其他醫療成本。在介入組年度藥費推估上，主要按照現行健保支付價、仿單用法用量進行估計，且在基礎值分析中，設定僅給付 pembrolizumab，併用之化療由病人自費，而比較組年度藥費推估邏輯則與介入組相同。另外在其他醫療成本的計算上，則納入藥物管理及監測成本、化療前藥物使用成本（pre-medication costs）、疾病管理成本、安寧照護成本以及不良事件管理成本等參數，相關參數資料來源包括 KEYNOTE 189 臨床試驗、各藥品仿單及現行健保支付價、健保資料庫、癌症登記資料庫以及專家意見。

關於效用值參數部分，建議者以 KEYNOTE 189 臨床試驗所蒐集之 EQ-5D-3L 問卷數據為基礎，使用 time to death 的方法進行計算，且透過我國本土文獻進行加權。

基礎值分析結果顯示，在 TPS 介於 0% 至 49% 的病人群中，在介入組僅給付 pembrolizumab 之前提下，所推估之遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為新台幣 1,344,192 元/QALY gained，約等於 1.3 倍國內生產毛額（Gross Domestic Product, GDP，2023 年我國 1 個 GDP 為新台幣 1,007,936 元），建議者認為 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療為符合 WHO 指導方針（低於 3 倍的 GDP）所定義的具成本效益的治療選擇。

決定性敏感度分析部分，結果呈現介入組與比較組在第二至五年整體存活推估所使用的 RR 對於整體 ICER 值的影響最大，其次為外推統計分布，第三則為大於等於 360 天的效用值；而在以整體病人群為基礎進行之機率敏感性分析部分，結果顯示介入組之 ICER 值有 89% 的機率低於新台幣 3,000,000 元/QALY gained。

2. 查驗中心評論

有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為其研究主題與設計大致合理，但在存活期的外推上以及本土適用性上，本報告認為具有疑慮，又在建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致部分參數的計算過程無法驗證。相關評論彙整如後：

- (1) 考量 Keynote 189 臨床試驗已有後續更新研究，但建議者於模型中卻仍選用 Keynote 189 主要研究（primary study）之結果，由於該試驗研究期間較短（中

位追蹤時間為 13 個月)，因此外推期間較長的研究結果將具有不確定性進而影響最終分析結果。

- (2) 建議者以 Keynote 189 日本延伸性研究[21]作為本案反映國情的支持證據，惟因人數較少且 PD-L1 次群體分組方式未能符合送審主張，建議者認為本品治療組合臨床效益不具有種族及地區差異的主張仍具有不確定性。
- (3) 模型中在整體存活期的推估部分，是以美國 SEER 資料庫做為基礎，然而建議者於文中未陳述 SEER 的數據是否能反映我國國情，但在敏感度分析結果顯示第二至五年的存活推估對於最終 ICER 值影響甚大，因此本報告認為以 SEER 推估之整體存活結果具不確定性。
- (4) 模型所採用之決策樹分析，未說明各 PD-L1 表現量病人之決策路徑是否反映我國臨床現況，但於中文摘要補充說明 PD-L1 陽性表現比率之數據及來源，但未提供模型以供檢核。
- (5) 部分推估結果因無計算過程說明，且中文摘要中所呈現之相關健保支付價亦有引用錯誤情況，在未檢附實際模型供檢核之前提下，本報告無法驗證計算過程之正確性。

綜上所述，本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學之資訊有限。

(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及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2019 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 11 月、2019 年 7 月會議。
NICE (英國)	於 2019 年 1 月、2021 年 3 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2019 年 10 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2 篇已發表研究。

1. CDA-AMC (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)

於 2019 年 5 月發布一份關於 Keytruda® (pembrolizumab) (以下簡稱本品) 的醫療科技報告[10]，報告中述及 pCODR 下之專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 認為本品，化療 (pemetrexed, cisplatin 或 carboplatin) 合併治療 (以下簡稱本品治療組合)，對於先前未接受系統性化療之轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的病人治療上具有臨床的淨效益，且在整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression free survival, PFS)、毒性以及病人的生活品質 (quality of life) 改善上具統計上顯著意義；故同意在改善本品治療組合之成本效益以及財務影響降至可接受之範圍後，才建議給付本品治療組合用於先前未接受系統性化療之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀 NSCLC 的治療，相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效果及成本效用分析，以分段存活模型 (partitioned-survival model) 為基礎，設定目標族群為未接受系統性化療之轉移性、非鱗狀 NSCLC，介入策略為本品治療組合，比較策略為單用化療 (pemetrexed, cisplatin 或 carboplatin)。模型中的療效參數之數據來源為 KN189 臨床試驗，納入參數包括 OS、PFS、治療時間以及健康狀態效用值；而在成本參數方面則納入 PD-L1 檢測成本、藥品成本、不良事件治療成本、藥事服務成本、疾病追蹤成本、後續治療成本，以及臨終照護成本。模型評估期間為 10 年。廠商的基礎值分析結果顯示相較於 pemetrexed, platinum 合併治療，本品治療組合之遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為 132,760 加幣/經生活品質校正生命年 (QALYs)。

經濟指導小組 (economic guidance panel, EGP) 認為在廠商所提交的經濟模型中，影響結果最大的關鍵在於介入組與比較組間的 OS 差異、試驗結束後之臨床效益以及評估期間等參數設定。EGP 重新進行參數調整後，提出 ICER 值的上下限範圍，其中在 ICER 值下限的計算上，主要調整處為針對轉換組別 (crossover) 之試驗設計，進行 OS 的兩階段校正以及設定兩年後本治療的臨床效益下降，所推估之 ICER 值為 194,242 加幣/QALY gained；而在 ICER 值上限的計算上，則是更改評估期間為 5 年、設定接受本品治療組合治療病人在疾病進展後停藥以及調整各疾病進展狀態的效用值，所推估之 ICER 值為 196,477 加幣/QALY gained。EGP 提及由於 KN189 之追蹤期間中位數僅 13 個月，故認為 2 年試驗期間結束後本品治療組合是否能維持臨床效益具不確定性。

最終 pERC 認為無論是廠商或是 EGP 的分析結果皆認為本品治療組合不具成本效益，然而考量本品治療組合具有臨床的淨效益，且在 OS、PFS、毒性以及病人的生活品質 (quality of life) 改善上具統計上顯著意義，故同意在改善本品治療組合之成本效益以及財務影響降至可接受之範圍後，始建議給付本品治療組合用於先前未接受系統性化療之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 基因突變、非鱗

狀 NSCLC 病人的治療。

2. PBAC (澳洲)

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 曾於 2018 年 11 月會議中提出一份關於 pembrolizumab 的醫療科技評估報告[12]，PBAC 認為 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療 PD-L1 TPS<50%之病人族群的療效優勢尚不確定，且成本效益分析結果存在高度不確定性，故拒絕廠商提交的給付建議。PBAC 又於 2019 年 7 月會議提出一份關於 pembrolizumab 的醫療科技評估報告[11]，報告中述及 PBAC 認為 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療，在第 100 條 Efficient Funding of Chemotherapy 的特殊協議下 (special arrangements under section 100) 列入給付清單，用於不具有 EGFR/ALK/ROS1 基因突變、第 IV 期非鱗狀 NSCLC 的病人的第一線治療。藥品協議方案包含 pembrolizumab 簽訂特殊價格協議 (special pricing arrangement, SPA) 以及年度補貼上限，超額則按協定比例返還。本報告將相關經濟評估內容重點摘要如後：

廠商再次提交一份成本效用分析和成本效果分析，其中包含二個經濟評估，分別為 PD-L1 TPS <50% 和 PD-L1 TPS ≥ 50% 之病人族群，比較品分別為 platinum 雙藥化療 (接續單用 PD-L1 抑制劑) 和單用 pembrolizumab (接續使用 platinum 雙藥化療)。本報告僅針對 PD-L1 TPS <50% 之病人族群進行經濟模型之設定說明，廠商以疾病無惡化、疾病惡化以及死亡等三階段分段存活模型 (partitioned-survival model) 為基礎，設定目標族群為未接受系統性化療、不具有 EGFR/ALK/ROS1 基因突變、第 IV 期非鱗狀 NSCLC，且 ECOG 體能評估分數為 0 或 1，介入策略為本品治療組合，而比較策略為 platinum 雙藥化療 (接續單用 PD-L1 抑制劑)，評估期間為 7.5 年，模型週期為每週，針對成本及效益進行折現，年折現率設定為 5%，模型中的療效參數之數據來源為 KN189 臨床試驗，納入 OS、PFS 以及效用值等數據。

PBAC 認為相較於廠商 2018 年的送審資料，已提供相關臨床試驗後續追蹤數據更新，但效用值的計算方式仍具不確定性，認為真實之 ICER 值將會高於廠商於基礎值分析之推估結果。PBAC 考量本品治療組合的成本效益具不確定性，但對於病人的 OS 具有顯著改善的效果，且可滿足 PD-L1 TPS <50% 之 NSCLC 病人未滿足的第一線治療需求，故 PBAC 建議在廠商願意提供折扣，並簽署特殊價格協議 (Special Pricing Arrangement, SPA)，即當費用超過年度補助上限時，廠商須償還超過部分一定比率之費用的情況下，建議納入給付。

PBAC 最終建議將 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療列入給付清單，限定只在第 100 條 Efficient Funding of Chemotherapy 的特殊協議下使用，用於治療不具有 EGFR/ALK/ROS1 基因突變、第 IV 期非鱗狀 NSCLC 的病人。PBAC

認為，無論 PD-L1 表現狀態如何，都需要小幅降低 PSCR 提出的加權價格，以解決 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療成本效果的不確定性。

3. NICE（英國）

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2019 年 1 月提出一份關於 pembrolizumab 的醫療科技評估報告（TA557），報告中指出考量 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療（本品治療組合）於「未經治療的轉移性、未具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變、非鱗狀 NSCLC 成年病人，符合 NICE 的臨終標準（end-of-life criteria），然而由於當時的臨床試驗證據仍不成熟，對於長期效益的推估結果並不穩健，因此導致成本效益評估結果具不確定性，故建議以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund）進行給付。

NICE 於 2021 年 3 月提出另一份 pembrolizumab 的醫療科技報告（TA683）[13]，報告中指出廠商本次所提出的經濟模型已根據前次審查意見進行修正，且針對臨床試驗數據進行更新，如果在兩年內停止使用下，本品治療組合的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，因此 NICE 建議以相同給付範圍轉為常規給付，且仍須符合以下條件：（1）治療直到疾病惡化，或至多使用兩年；（2）廠商願意簽訂本品商業協議，以下就 TA683 相關經濟評估內容重點摘要如後。

在 2021 年的醫療科技評估報告中（TA683），廠商根據前次的評估結果進行修正，修正內容包括 OS 透過 log-logistic 及 generalized gamma 參數分布進行外推、治療時間透過 generalized gamma 參數分布進行外推、本品治療組合相較於化療之治療效益自第三年起逐年調降至第五年、針對 360 天內將死亡者以 time to death 的方法呈現生活品質下降，計算疾病惡化狀態的效用值、納入本品治療組合再治療成本、使用臨床試驗中新的劑量強度以及成本數據、限制本品治療組合使用期間上限兩年。在模型經上述調整後，套用廠商經折扣後的本品建議價格、pemetrexed 維持治療以及後線治療等相關成本參數，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的 ICER 值低於 5 萬英鎊/QALY gained。由於 ITT 族群符合 NICE 安寧臨終標準，委員會作出結論，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源耗用範圍。在 PD-L1 TPS $\geq$ 50%之病人群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的 ICER 值介於 2 萬英鎊/QALY gained 至 3 萬英鎊/QALY gained 之間。委員會作出結論表示，PD-L1 TPS $\geq$ 50%之病人群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的成本效果評估，符合 NICE 一般認為 NHS 資源耗用的成本效果的範圍內。

最後，NICE 認為本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療，在臨

床上更有臨床效益；本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的臨床效益沒有統計上顯著差異。本品治療組合與任一比較品相比，最合理的成本效果估計是符合 NHS 資源耗用的成本效益，因此建議本品治療組合用於未經治療的轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變、非鱗狀 NSCLC 病人，並規定 2 年停止治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2019 年 10 月發布一份關於 pembrolizumab 的醫療科技評估報告[15]，在有病人可近性方案（patient access scheme, PAS）所提供之折扣下，建議給付 pembrolizumab 合併 pemetrexed, platinum 用於 TPS 小於 50%（或無法評估）、先前未接受過治療、轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀 NSCLC 病人的第一線治療，且使用 pembrolizumab 治療需遵守 2 年臨床停用規則。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交了一份成本效用分析，以分段存活模型為基礎，設定目標族群為未接受系統性化療、轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、PD-L1 TPS<50% 的非鱗狀 NSCLC 病人，目標族群之資料取自於 KEYNOTE 189 臨床試驗的次族群數據。介入策略則為本品治療組合，比較策略為 pemetrexed, cisplatin 或 carboplatin。經濟模型主要由無惡化存活（PFS）、疾病惡化後，以及死亡等三種健康狀態組成，評估期間為終生（設定 20 年），相關用法用量則按仿單，設定本品治療組合最長使用 2 年，而比較組相關化療使用組成之比率與使用時間，亦按臨床試驗試驗設定。

在 OS 推估部分，建議者使用兩階段推估方法，以第 54 週做為切點，前 54 週採 KEYNOTE 189 臨床試驗的存活數據，第 54 週以後則以相關統計方法以及視覺判斷選定後續擬合的參數分布進行外推，另外廠商在比較組部分的 OS 並未調整在後線治療轉換為 PD-L1 療法所帶來的存活效益。在 PFS 的部分，廠商透過一樣的推估模式，設定第 21 週做為切分點，21 週以前使用臨床試驗數據，21 週以後則以參數分布進行外推。在效用值部分，模型中是以 KEYNOTE 189 臨床試驗中所蒐集之數據為基礎，根據死亡時間計算估計值，並納入不良事件所導致效用值下降的考量。另外在成本參數部分，廠商納入藥品成本（包含維持治療以及後續治療）、疾病監測與管理、不良事件處置以及安寧照護等相關成本。

在以 PAS 為前提之下，廠商經濟模型的估算結果顯示相較於 pemetrexed, cisplatin 或 carboplatin，本品治療組合的 ICER 值為 40,580 英鎊/QALY gained。在單因子敏感度分析部分，模型對於 OS 的外推結果、死亡時間大於 360 天的效用值等參數最具敏感性。

SMC 對於廠商所提出之經濟模型，提出了以下幾點評論，首先 SMC 認為相關數據仍未成熟，考量臨床試驗的評估期間較短，故相關外推結果會隨時間的拉長而產生不確定性；其次，SMC 認為根據死亡時間計算估計值與一般慣用按健康狀態估計之效用值有所不同，且情境分析結果指出，採較保守的疾病惡化狀態效用值將導致 ICER 值的提升，故認為模型中所使用的效用值具不確定性。

在考量了所有可用證據、病人意見，以及相關模型經 SMC 修飾後，SMC 同意建議收載給付本品治療組合用於 PD-L1 TPS<50%（或無法評估），且先前未接受過治療、轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀 NSCLC 病人。SMC 考量到病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）能改善 pembrolizumab 的成本效益，故此項建議是基於廠商能夠持續提供 PAS 或是在公告價格為相同或更低的條件下才成立。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：patient with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer 排除條件：無
Intervention	pembrolizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 23 日止，以“NSCLC”、“pembrolizumab”及“cost-effectiveness”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，經標題與摘要閱讀並排除重複文獻後，查獲 8 篇以 pembrolizumab 為介入策略且與本案相關之經濟研究。

8 篇研究中，有 3 篇研究是以研討會海報形式進行發表[23-25]，三篇研究分別以美國、法國以及台灣為情境，探討 pembrolizumab 併用化療相較於單用化療，在先前未接受過治療、轉移性、非鱗狀非小細胞肺癌病人之治療上是否具有成本效益，而 3 篇研究最終結論皆顯示 pembrolizumab 併用化療為具有成本效益之治療選擇。

另外 5 篇則為已發表文獻，分別以美國及中國為情境，其中 Insinga 等人於 2018 年、2021 年發表的研究為廠商贊助研究，而 Wu 等人於 2020 年、Cai 等人於 2020 年及 Jiang 等人於 2022 年發表之研究則非廠商贊助研究，上述 5 篇研究中 Cai 等人及 Jiang 等人以中國為情境之研究的最終結論為相較於單用化療，pembrolizumab 併用化療並不具有成本效益外，其餘 3 篇以美國為情境之研究均認為 pembrolizumab 併用化療為一具有成本效益的治療選擇。茲將此 5 篇研究之研究方法與研究結論摘錄如下。

A. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US.[26]

本篇研究為 Insinga 等人於 2018 年發表，以美國為情境，旨在探討 pembrolizumab 作為轉移性、非鱗狀非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）治療的成本效益。該研究設定符合接受第一線化療、轉移性、未具有 EGFR 或 ALK 突變、非鱗狀 NSCLC 病人為目標族群，以 pembrolizumab 合併化療（pemetrexed、platinum）作為介入策略，以化療（pemetrexed、platinum）或是單用 pembrolizumab 做為比較策略。分析時採美國第三方健康付費者（U.S. third-party healthcare payer）為觀點，以分段存活模型（partitioned-survival model）為基礎，設定疾病無惡化、疾病惡化後以及死亡等三個健康狀態，評估期間設定 20 年，並設定年折現率為 3.0%，並針對成本以及效益進行折現。

模型中關於介入組與比較組兩組之 OS 估計，主要以 KEYNOTE 189 臨床試驗存活曲線為基礎，結合監測流行病學和最終結果計劃（SEER）的數據，透過最適度擬合之選擇，以參數分布進行外推；而在 PFS 的外推上，則根據相關統計方法找出試驗中 PFS 曲線之切點，再根據最適度擬合的結果，透過參數分布進行外推；而在健康效用值部分，相關參數取自於 KEYNOTE 189 臨床試驗，並根據死亡時間方式（A time-to-death approach）計算各階段健康效用之估計值；在成本參數部分主要納入藥物成本、藥物管理成本、疾病管理成本、不良反應成本，相關費用均引用已發表文獻或公開資訊，並轉換至 2017 年美國的幣值水準。

相關研究結果顯示，就整體族群而言，相較於化療，pembrolizumab 合併化療的 ICER 值為 104,823 美金/QALY gained；若在相同設定下，針對 PD-L1 介於 1%至 49%進行次族群分析，所對應的 ICER 值則為 66,837 美金/QALY gained；而針對 PD-L1 小於 1%的病人，所對應的 ICER 值為 183,529 美金/QALY gained。研究者最終的結論指出，在所有符合治療條件的轉移性非鱗狀 NSCLC 病人中，使用 pembrolizumab 合併化療可延長病人預期壽命，且雖然不同的 PD-L1 次族群之 ICER 值有所不同，但使用 pembrolizumab 合併化療的 ICER 值在大多數的情況下是低於美國 3 倍人均 GDP 180,000 美元/QALY gained，因此認為 pembrolizumab 合併化療是為一具成本效益之治療。

B. Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US – updated analyses with additional trial follow-up. (僅節錄非鱗狀部分) [27]

本篇研究為 Insinga 等人於 2021 年發表，以美國為情境，旨在探討 pembrolizumab 作轉移性、非鱗狀 NSCLC 治療的成本效益。該研究設定符合接受第一線化療、轉移性、非鱗狀 NSCLC 病人為目標族群，以 pembrolizumab 合併化療 (pemetrexed、platinum) 作為介入策略，以化療 (pemetrexed、platinum) 做為比較策略。分析時採美國第三方健康付費者 (U.S. third-party healthcare payer) 為觀點，以分段存活模型為基礎，設定疾病無惡化、疾病惡化後以及死亡等三個健康狀態，評估期間設定 20 年，並設定年折現率為 3.0%，並針對成本以及效益進行折現。

模型中關於介入組與比較組兩組之整體存活期 (overall survival, OS) 估計，主要以 KEYNOTE 189 臨床試驗存活曲線為基礎，結合監測流行病學和最終結果計劃 (SEER) 的數據，透過最適度擬合之選擇，以參數分布進行外推；而在 PFS 的外推上，則根據相關統計方法找出試驗中 PFS 曲線之切點，再根據最適度擬合的結果，透過參數分布進行外推；而在健康效用值部分，相關參數取自於 KEYNOTE 189 臨床試驗，並根據死亡時間方式 (A time-to-death approach) 計算各階段健康效用之估計值；在成本參數部分主要納入藥物成本、藥物管理成本、疾病管理成本、不良反應成本，相關費用均引用自己發表文獻或公開資訊，並轉換至 2019 年的美國幣值水準。

研究結果顯示就整體族群而言，相較於化療，pembrolizumab 合併化療的 ICER 值為 158,030 美金/QALY gained；若在相同設定下，針對 PD-L1 介於 1 至 49%以及 PD-L1<1%進一步進行次族群分析，所對應的 ICER 值則分別為 189,606 美金/QALY gained、125,480 美金/QALY gained，若設定 3 倍美國人均 GDP 作為閾值 (195,000 美金/QALY gained)，則所有的 ICER 值皆低於閾值。

研究者最終的結論指出，在所有符合治療條件的轉移性、非鱗狀 NSCLC 病人中，目前使用 pembrolizumab 合併化療在幾乎所有非鱗狀 NSCLC 的病人族群或是 PD-L1 級距分組之次族群，都是一個具有成本效益的治療選擇。

C. The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. (僅節錄非鱗狀部分) [28]

本篇研究為 Wu 等人於 2020 年發表，以美國為情境，旨在探討 pembrolizumab 作轉移性、無 EGFR 或 ALK 基因突變、非鱗狀 NSCLC 治療的成本效益。模型的起始將病人設定為未經 PD-L1 檢測，透過決策樹 (decision tree) 模型分為「全數病人使用化療」(參考組)、「全數病人使用 pembrolizumab 合併化療」、「經 PD-L1 檢測且 $TPS \geq 50\%$ 使用 pembrolizumab 合併化療 (其餘病人使用化療)」以及「經 PD-L1 檢測且 $TPS > 1\%$ 使用 pembrolizumab 合併化療 (其餘病人使用化療)」等四組，在決定是以化療或是 pembrolizumab 合併化療進行治療後，就進入由疾病無惡化、疾病惡化後以及死亡等三種健康狀態組成之馬可夫模型，該模型設定的分析期間為 20 年，每 21 天作為一個模型週期，並針對成本以及效益進行折現，年度折現率設定則依國別設定，於美國為 3%。

在療效參數部分，模型中 OS 以及 PFS 的資料來源，非鱗狀 NSCLC 則取自於 KEYNOTE 189 臨床試驗，並透過不同分布，執行最適度擬合後，挑選最適合的分布進行介入組的存活外推；而在比較組部分，考量上述兩臨床試驗的追蹤期間較短，故建議者彙整 KEYNOTE 407 臨床試驗、KEYNOTE 189 臨床試驗以及 KEYNOTE 042 臨床試驗的比較組數據，以避免長期存活模擬時可能的不確定性。此外，研究者理解三個臨床試驗中在組織學以及化療方案存在差異，但研究者透過相關方法得到晚期 NSCLC 的組織學差異、以及以化療方案的差異對於 OS 而言沒有顯著影響的結論，故仍以此方法進行後續推估。在不良反應以及轉移機率的部分，亦是引用 KEYNOTE 189 兩試驗為基礎進行推估。在成本參數部分，研究者納入藥費成本、各健康狀態成本、不良反應管理成本以及安寧照護成本，相關費用引用自以發表的經濟文獻，並根據通膨指數調整至等同 2018 年美國幣值水準。而在效用值參數部分，建議者以 KEYNOTE 189 臨床試驗兩試驗蒐集之資料為基礎，並根據死亡時間方式 (A time-to-death approach) 計算各階段健康效用之估計值。

針對未確認 PD-L1 檢測之病人，基礎值分析結果指出相較於全數病人皆使用化療，全數病人使用本品合併化療在非鱗狀 NSCLC 病人之 ICER 值為 122,248 美元/QALY gained；若以進行 PD-L1 檢測之病人相較於全數病人皆使用化療，在非鱗狀 NSCLC 病人且 $TPS \geq 50\%$ 之 ICER 值為 143,282 美金/QALY gained、 $TPS > 1\%$ 之 ICER 值為 127,661 美金/QALY gained。

研究者最終之結論為針對未經治療、無 EGFR 或 ALK 基因突變之轉移性 NSCLC，pembrolizumab 合併化療是為一具成本效益之治療選擇，此外 PD-L1 的級距分組並不會提高免疫治療的成本效益。

D. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Reconstruction of Partitioned Survival Model Based on Time Dependent Pricing Mechanism of Patient Assistance Program.[29]

本篇研究為 Cai 等人於 2021 年發表，以中國為情境，旨在探討 pembrolizumab 透過不同的定價機制(pricing mechanism)作為轉移性、非鱗狀非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治療的成本效益。該研究設定標族群同 KEYNOTE 189 臨床試驗設定，符合接受第一線化療、轉移性、未具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀 NSCLC 病人為目標族群，以 pembrolizumab 合併化療(pemetrexed 及 platinum)作為介入策略，以化療(pemetrexed 及 platinum)或是單用 pembrolizumab 做為比較策略。分析時採中國健康照護付費者為觀點，以分段存活模型(partitioned-survival model)為基礎，設定疾病無惡化、疾病惡化後以及死亡等三個健康狀態，評估期間設定 10 年，模型週期則為每 3 週，並設定年折現率為 5.0%，並針對成本以及效益進行折現。

模型中關於介入組與比較組兩組之 OS 以及 PFS 的估計，主要以 KEYNOTE 189 臨床試驗存活曲線為基礎，再根據統計方法以及視覺判斷選擇最適合的參數分布進行外推；而在健康效用值之參數設定為引用已發表文獻；在成本參數部分主要納入藥物成本、不良反應成本、醫療服務以及後續追蹤成本，相關費用均引用已發表文獻或公開資訊。

基礎值分析結果指出就整體族群而言，相較於化療，pembrolizumab 合併化療的 ICER 值為 65,272 美金/QALY gained，若以中國人均 GDP 的 3 倍(33,581 美金/QALY gained)作為願付閾值，pembrolizumab 合併化療並不是一個具有成本效益的治療選項。

E. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer in China.[30]

本篇研究為 Jiang 等人於 2022 年發表，以中國為情境，旨在探討 pembrolizumab 作為轉移性、無 EGFR 或 ALK 基因突變、非鱗狀 NSCLC 治療的成本效益。該研究設定標族群同 KEYNOTE 189 臨床試驗設定，符合接受第一線化療、轉移性、未具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀 NSCLC 病人為目標族群，以 pembrolizumab 合併化療(pemetrexed 及 platinum)作為介入策略，

以化療（pemetrexed 及 platinum）做為比較策略。分析時採中國健康照護付費者為觀點，以分段存活模型（partitioned-survival model）為基礎，設定疾病無惡化、疾病惡化後以及死亡等三個健康狀態，基於本案例評估期間設定 20 年，並針對成本以及效益進行 3%折現。

模型中關於介入組與比較組兩組之 OS 以及 PFS 的估計，主要以 KEYNOTE 189 臨床試驗存活曲線為基礎，再根據統計方法以及視覺判斷選擇最適合的參數分布進行外推；而在健康效用值之參數設定為引用已發表文獻；在成本參數部分主要納入藥物成本、術前用藥成本、藥品處理成本、疾病管理成本、停藥後治療成本、安寧照護成本、不良反應成本，相關費用引用自天津協和醫院 2019 年收費標準，以 2019 年 1 美金換算 6.90 人民幣匯率計算。

基礎值分析結果指出就整體族群而言，相較於化療，pembrolizumab 合併化療的 ICER 值為 96,644 美金/QALY gained，若以中國人均 GDP 的 3 倍（28,106 美金/QALY gained）作為願付閾值，pembrolizumab 合併化療並不是一個具有成本效益的治療選項。在次群體分析中，PD-L1 TPS<1%病人的 ICER 值為 109,229 美金/QALY gained，高於整體試驗族群；PD-L1 TPS 1%-49%病人的 ICER 值為 91,399 美金/QALY gained，低於整體試驗族群。敏感度分析顯示，如果 pembrolizumab 組合的價格接近每劑 707 美金，才可能具有成本效益。廠商在中國透過慈善藥品捐贈計畫使 ICER 值降到 56,968 美金/QALY gained。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇與本案相關之成本效益研究[27]，然該研究已於前段文獻回顧中被納入，故不再贅述。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記年報[3]，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤之新發病人數共 16,880 人，粗發生率約每十萬人口 72.21 人，為我國十大癌症排行第二位；若以性別區分，男性與女性的粗發生率分別每十萬人口約為 77.39 人、67.13 人，其均位於該性別之十大癌症排行第二位；新發個案中男、女性年齡中位數則分別為 68 歲與 66 歲。而在死亡率部分，整體而言肺、支氣管及氣管之粗死亡率約為每十萬人 42.95 人，為我國十大癌症排行第一位；若以性別區分，男性死亡率為每十萬人口 54.71 人，女性則為每十萬人口 31.41 人，其死亡率皆為以該性別之十大癌症排行第一位；在組織型態為小細胞肺癌以外之個案總數為 15,253 人，其

中男性共 7,234 人 (47.4%)。

另根據 2023 年各類癌症健保前十大醫療支出統計[31]，氣管、支氣管和肺癌 (ICD-10-CM：C33-C34) 總醫療費用點數為癌症健保醫療支出中排名首位，約 243 億點，五年平均成長率為 10.37%，其中藥品約花費 123 億點，每人平均藥費及平均醫療費用分別約 13 萬點、25 萬點。

(二) 財務影響

1. 建議者推估

建議者建議將本品併用化療 (pemetrexed 及 platinum) 納入健保給付，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀 NSCLC，且腫瘤 PD-L1 表現量 TPS 介於 0%至 49%病人之第一線治療，預估未來五年 (2025 年至 2029 年) 新情境下本品治療組合使用人數約為第一年 1,230 人至第五年 1,411 人，本品治療組年度藥費約為第一年 20.61 億元至第五年 23.64 億元；其中本品年度藥費約為第一年 14.17 億元至第五年 16.25 億元。扣除被取代藥費後對健保之藥費財務影響約為第一年 16.12 億元至第五年 18.50 億元，建議者分析之相關假設及估算過程如後：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品治療組合將用於不具 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 (NSCLC)，且腫瘤 PD-L1 表現量 TPS 介於 0%至 49%成人病人的第一線治療。建議者認為本品治療組合，擴增健保給付後將部份取代現有第一線的治療用藥 pemetrexed 合併 platinum 化學治療，臨床使用定位為「取代關係」。

(2) 目標族群推估

建議者以台灣 2017 年至 2021 年癌症登記年報 (以下簡稱癌登年報) 之 NSCLC 各期別新發病人數為基礎，並以線性迴歸或複合成長率的方式推估未來數年各期別 NSCLC 新發人數；接續，建議者參考兩篇亞洲研究分別設定 Stage I-II 復發比率為 22.5%[32]、Stage III 復發比率為 27.9%[33]，估算每年復發為轉移性 NSCLC 病人數，加上 Stage IV 新發病人數後，推估未來五年轉移性 NSCLC 總人數約為第一年 9,886 人至第五年 11,353 人。建議者又以 2017 年至 2021 年癌登年報中非鱗狀細胞癌占 NSCLC 的平均比率 88.0%，推估未來五年轉移性非鱗狀 NSCLC 病人數約為第一年 8,700 人至第五年 9,991 人。

建議者再引用國內研究，計算不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之 NSCLC 病人約為整體 NSCLC 病人的 39.9%[34]，再以 2020 年 2 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 42 次會議（以下簡稱共擬會議）資料，設定接受第一線治療比率約 90%、符合 ECOG 為 0-1 之比率約 90%、符合心肺肝腎功能條件比率約 70%，再根據相關文獻設定 TPS 介於 0%至 49%之比率為 78%[35]，綜合上述參數，建議者推估未來五年第一線轉移性、不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀之 NSCLC 病人數約 1,537 人至 1,764 人。

(3) 使用人數推估

建議者根據臨床醫師意見，設定原始情境下目標族群全數使用 pemetrexed 合併 platinum 治療。建議者假設本品治療組合納入健保給付後，於 PD-L1 表現量 1%至 49%的市場，以及 PD-L1 表現量小於 1%的市場，都將取代 pemetrexed 合併 platinum 化學治療，且未來五年的市占率皆為 80%，推估 PD-L1 表現量 1%至 49%使用本品治療組合的未來五年病人數為第一年 489 人至第五年 561 人；PD-L1 表現量小於 1%使用本品治療組合的未來五年病人數為第一年 741 人至第五年 850 人。綜上，建議者推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 1,230 人至第五年 1,411 人。

(4) 本品治療組年度藥費推估

建議者參考本品及化療藥品核准之仿單建議用法用量、國民營養調查健康狀況變遷調查之 19 歲至 64 歲一般人平均體重及身高計算平均體表面積為 1.7m^2 ，換算每療程所需藥品用量，以開瓶不共用，瓶數無條件進位。

在本品部分，每次給予 200 mg，每 3 週給藥一次，每次治療使用 2 瓶（每瓶 100 mg），每個療程的本品藥費約為 98,668 元。Pemetrexed 是每次給予 850 mg，每 3 週給藥一次，每次治療使用 100 mg 規格量 4 瓶及 500mg 規格量 1 瓶，每個療程的藥費約為 44,451 元。本品治療組合在治療誘導期的 4 個療程會加上 platinum，cisplatin 每次給予 127.5 mg，每 3 週給藥一次，每次治療使用 50 mg 規格量 1 瓶及 100mg 規格量 1 瓶，每個療程的藥費約為 700 元；carboplatin 每次給予 429.2 mg，每 3 週給藥一次，每次治療使用 450mg 規格量 1 瓶，每個療程的藥費約為 2,662 元；建議者諮詢臨床醫師意見，以 cisplatin 占 80%及 carboplatin 占 20%的比率，加權計算出每個月的含鉑化療藥費約為 1,092 元。

建議者根據 Keynote 189 試驗中本品治療組合 PD-L1 表現量 1%至 49%次族群的 PFS 中位數 9 個月，以每療程 21 天換算為 14.4 個療程；PD-L1 表現量小於 1%次族群的 PFS 中位數 6.2 個月換算為 9.9 個療程。估計在 PD-L1 表現量 1%至 49%次族群使用本品治療組合的人年藥費約 207 萬元，其中本品人年藥費約 142 萬元；PD-L1 表現量小於 1%次族群使用本品治療組合的人年藥費約 142 萬元，

其中本品人年藥費約 97 萬元。

建議者依據前述推估之使用人數及人年藥費，計算本品治療組合 PD-L1 表現量 1%至 49%次族群未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 10.12 億元至第五年 11.61 億元；PD-L1 表現量小於 1%次族群未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 10.49 億元至第五年 12.03 億元。

綜上所述，未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 20.61 億元至第五年 23.64 億元；其中本品藥費約為第一年 14.17 億元至第五年 16.25 億元。

(5) 被取代藥費推估

在被取代藥費推估部分，建議者根據臨床醫師意見設定現有第一線的治療用藥主要為 pemetrexed 合併 platinum 化學治療，根據 Keynote 189 試驗中對照組（pemetrexed 合併 platinum 化療）的 PFS 中位數 4.9 個月，以每療程 21 天換算為 8 個療程，藥費計算邏輯與參數設定與前述本品治療組合中 pemetrexed 合併 platinum 化療相同，推估人年藥費約 36 萬元，估計未來五年被取代藥費為第一年約 4.48 億元至第五年約 5.14 億元。

(6) 其他醫療費用推估

建議者認為本品治療組合納入健保後之藥品相關施打費用，如診察費、藥事服務費、病床費、化療注射費等費用的改變對於整體財務影響有限，故未納入計算。此外，建議者考量 Keynote-189 試驗觀察到本品治療組合與化療組合之嚴重度三級以上副作用發生率相近（72.8% vs. 67.3%），預期副作用相關處理費用的改變對整體財務影響有限，故未納入計算。

(7) 財務影響推估

根據上述推估，建議者預估未來五年的財務影響約為第一年 16.12 億元至第五年 18.50 億元。

(8) 敏感度分析

建議者考量本品治療組合之療效優於化療，於敏感度分析假設本品治療組合擴增健保給付後市占率為 85%，預估未來五年的財務影響約為第一年增加 17.12 億元至第五年增加 19.66 億元。

2. 查驗中心推估

建議者已參考查驗中心前次之評估報告，並依建議內容進行調整，故本報告

認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟在取代品的假設及其年度藥費的估算可能有高估之虞，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品治療組合納入健保給付後將取代部分第一線化學治療藥品市場，與現有第一線的治療用藥為「取代關係」。本報告參考現行健保給付規定，現行轉移性非鱗狀 NSCLC、TPS 介於 0 至 49% 的第一線用藥以化學治療為主，為本品治療組合之取代對象。本報告認為建議者設定本品治療組合（pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併）僅會取代 pemetrexed, platinum 合併化學治療，則臨床使用定位應為「合併關係」。

(2) 目標族群推估

本報告認為建議者參考癌症登記年報 2017 年至 2021 年 NSCLC 各期別病人數，以線性回歸或複合成長率推估未來第 I 到 IV 期病人數的方式應屬可接受，惟建議者並未說明挑選推估方式的原因，例如使用複合成長率推估未來第 IV 期病人數會比使用線性回歸的人數更多。本報告參考癌症登記年報 2017 年至 2021 年 NSCLC I 到 IV 期總病人數，並以複合成長率 4.96%（相較於線性回歸及算數平均成長率 4.99%，屬中推估）推估未來五年 NSCLC 總病人數為第一年 17,179 人至第五年 20,850 人。接續，本報告參考前述癌登年報各期別五年平均比率，推估未來五年各期別病人數。

本報告認為建議者參考兩篇亞洲研究設定 Stage I-III 復發比率估算復發轉移 NSCLC 病人數，以及使用癌登報告估算非鱗狀 NSCLC 比率的方式應屬合理，本報告以同樣參數推估未來五年轉移性非鱗狀 NSCLC 病人數約為第一年 9,252 人至第五年 11,229 人。

本報告認為建議者參考國內研究設定不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之比率，及引用共擬會議資料設定接受第一線治療比率、符合 ECOG 為 0-1 之比率、符合心肺肝腎功能條件比率，並根據相關文獻設定 PD-L1 TPS 介於 0% 至 49% 比率的推估方式皆屬合理。惟本報告認為建議者本次未考量接受 PD-L1 檢測且有報告的比率，等同假設 100% 病人都會接受 PD-L1 檢測且有報告，應屬高估，故本報告參考共擬會議資料假設 90% 病人會接受 PD-L1 檢測且有報告，推估未來五年第一線轉移性、不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常、非鱗狀之 NSCLC 病人數約 1,470 人至 1,784 人。

(3) 本品治療組合使用人數推估

本報告參考建議者設定本品治療組合未來五年的市占率皆為 80%，推估 PD-L1 表現量 1%至 49%使用本品治療組合的未來五年病人數為第一年 467 人至第五年 567 人；PD-L1 表現量小於 1%使用本品治療組合的未來五年病人數為第一年 709 人至第五年 860 人。綜上，建議者推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 1,176 人至第五年 1,427 人。

(4) 本品治療組年度藥費推估

本報告認為建議者依據本品治療組合之藥品臨床試驗證據以及仿單建議用法用量設定治療期間、每次用量，並設定開瓶不共用的方式估算藥費應屬合理。本報告參考建議者估算模式，預估本品治療組合未來五年年度藥費約為第一年 19.70 億元至第五年 23.90 億元；其中本品藥費約為第一年 13.54 億元至第五年 16.44 億元。

(5) 被取代藥費推估

本報告認為建議者估算之 pemetrexed 合併 platinum 化學治療人年藥費應屬合理，惟建議者估算之第一線的治療用藥取代藥費僅納入相對較高價之 pemetrexed 合併 platinum 化學治療（人年藥費約 36 萬元），可能造成財務影響的低估。因此，本報告透過健保資料庫分析之非鱗狀 NSCLC 一線治療選項之市占率，除 pemetrexed 合併 platinum 化學治療之外還納入 pemetrexed 合併 docetaxel、pemetrexed 合併 paclitaxel 等化學治療，使用時間諮詢臨床醫師，加權估算化療人年藥費約為 29 萬元，估計未來五年被取代藥費第一年約 3.39 億元至第五年約 4.11 億元。

(6) 其他醫療費用推估

建議者因認為本品治療組合納入健保後之藥品相關施打費用及副作用相關處理費用對於整體財務影響有限，故未納入計算，本報告認為應屬合理。

(7) 財務影響推估

根據上述推估，建議者預估未來五年的財務影響約為第一年 16.31 億元至第五年 19.79 億元。

(9) 敏感度分析

本報告認為本品治療組合之療效優於化療，擴增健保給付後預期將具有較強的市場競爭優勢，故在基礎分析市占率為 80%之外，另以假設市占率為 90%作為高推估，預估未來五年的財務影響約為第一年 18.35 億元至第五年 22.28 億元。

八、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供一份本土情境之成本效用分析研究，評估介入組 (pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療) 相較於比較組 (pemetrexed, platinum 合併治療)，用於轉移性、TPS 介於 0% 至 49%、不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌成年病人治療的成本效益。研究結果顯示，pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療為符合成本效益的治療選擇，ICER 值約為新台幣 134 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為此份研究之主題與設計大致合宜，但在存活期的外推上以及本土適用性上，本報告認為具有疑慮，又在建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致部分參數的計算過程無法驗證。整體而言，本報告認為此經濟評估結果具有不確定性，整體資訊參考程度有限。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2019 年 5 月公告 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療對於先前未接受系統性化療之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 基因突變、非鱗狀 NSCLC 病人的治療上具有臨床的淨效益，且在 OS、PFS、毒性以及病人的生活品質改善上具統計顯著意義，故同意廠商在改善 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療的成本效益以及財務影響降至可接受之範圍後，始建議給付。
2. 澳洲 PBAC 於 2019 年 7 月會議討論 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療對於先前未接受系統性化療之轉移性、不具有 EGFR/ALK/ROS1 基因突變、非鱗狀 NSCLC 的病人治療上，在 OS 有顯著的改善，且可滿足 TPS<50% 之 NSCLC 病人於第一線治療的臨床需求，故建議在 Efficient Funding of Chemotherapy 中第 100 條特殊協議下給付本品治療組合。
3. 英國 NICE 於 2021 年 3 月的報告中表示，NICE 調整相關參數後，重新推估，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的 ICER 值低於 5 萬英鎊/QALY gained，因 ITT 族群符合 NICE 安寧臨終標準，委員會作出結論，本品治療組合相較於 pemetrexed, platinum 合併治療的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源耗用範圍。在 PD-L1 TPS $\geq$ 50% 之病人群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的 ICER 值介於 2 萬英鎊/QALY gained 至 3 萬英鎊/QALY gained 之間，委員會作出結論表示，PD-L1 TPS $\geq$ 50% 之病人群，本品治療組合相較於 pembrolizumab 單用的成本效果評估，符合 NICE 一般認為 NHS 資源耗用的成本效果的範圍內。最終，NICE 指出廠商本次所提出的經濟模型已根據前次審查意見進行修正，且針對臨床試驗數據進行更

新，如果在兩年內停止使用下，本品治療組合的成本效果評估是符合 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍內，因此 NICE 建議以相同給付範圍轉為常規給付，且仍須符合以下條件：(1)治療直到疾病惡化，或至多使用兩年；(2)廠商願意簽訂本品之商業協議。

4. 蘇格蘭 SMC 於 2019 年 10 月公告在有 PAS 所提供之折扣下，建議給付 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 合併治療用於 TPS<50%(或無法評估)、先前未接受過治療、轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因突變、非鱗狀 NSCLC 病人的第一線治療。

(三) 財務影響

1. 建議者申請本品治療組合用於轉移性、TPS 介於 0%至 49%、不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌成年病人治療，預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品治療組合使用人數約為第一年 1,230 人至第五年 1,411 人，本品治療組年度藥費約為第一年 20.61 億元至第五年 23.64 億元，對健保之財務影響約為第一年 16.12 億元至第五年 18.50 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者採用目標族群推估方式及取代藥品的估算具有不確定性。本報告在建議者估算基礎上調整目標族群推估方式及取代藥品組合。本報告預估本品治療組合使用人數約為第一年 1,176 人至第五年 1,427 人，本品治療組年度藥費約為第一年 19.70 億元至第五年 23.90 億元，對健保之財務影響約為第一年 16.31 億元至第五年 19.79 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 10 月份健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品治療組合具有臨床效益，建議給付用於合併化療用於「非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療」。本案經 2025 年 2 月份藥品專家諮詢會議再次討論，會議結論為修改本品單用給付規定，取消限不適合接受化學治療之轉移性非小細胞肺癌成人患者之規定與使用條件，以及建議廠商提交本案藥品治療組合不限表現量且不具有 EGFR、ALK 或 ROS-1 腫瘤基因異常之轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療之建議案。

建議者於 2025 年 3 月份依據健保藥品專家諮詢會議結論再次提交建議案及財務影響評估。本報告依健保藥品專家諮詢會議結論及健保署與建議者協商後之本品及相關併用藥品建議價格，更新財務影響推估，預估本品擴增給付後，於 2025 年至 2029 年本品使用人數約為第一年 1,591 人至第五年 1,930 人，新增單用本品 41 人至 50 人，新增本品併用化療藥物 1,259 人至 1,528 人；新增本品年

度藥費約為第一年 15.44 億元至第五年 18.73 億元；新增本品單用、本品併化療藥費約為第一年 17.64 億元至第五年 21.41 億元；扣除取代藥費後對健保之藥費財務影響約為第一年增加 16.25 億元至第五年增加 19.73 億元。

若考量本品擴增給付範圍於非小細胞肺癌、乳癌、大腸直腸癌，新增本品及併用化療之年度藥費，扣除被取代藥費及其他藥品降價之節省後，財務影響為第一年 26.78 億元至第五年 33.55 億元。

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 64 次會議紀錄。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-52474-d5ad7a535e354746a5a9eb3d2dafa297-1.pdf>. Published 2023. Accessed Aug. 5, 2024.
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022; 17(3): 362-387.
3. 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. Published 2023. Accessed Aug. 5, 2024.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer - Version 7.2024 — June 26, 2024. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published 2024. Accessed Aug. 5, 2024.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 358-376.
6. 吉舒達注射劑[仿單電子檔]。美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司。
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001025%E8%99%9F?no=1110711019&token=ZLiL8bZBbwIktyW. Published 2016. Accessed Aug. 5, 2024.
7. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Aug. 5, 2024.
8. 西藥、醫療器材許可證相關查詢。衛生福利部食品藥物管理署。
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2024. Accessed Aug. 5, 2024.
9. 第 9 節抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs. 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 2024. Accessed Aug. 5, 2024.
10. Keytruda for Non-Squamous NSCLC – Details. Canada's Drug Agency.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf. Published 2019. Accessed Aug. 5, 2024.

11. Pembrolizumab (NSCLC): Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL; Keytruda®. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pembrolizumab-nsclc-psd-july-2019.pdf>. Published 2019. Accessed Aug. 5, 2024.
12. Pembrolizumab (NSCLC): Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL; Keytruda®. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/pembrolizumab-nsclc-psd-november-2018.pdf>. Published 2018. Accessed Aug. 5, 2024.
13. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/resources/pembrolizumab-with-pemetrexed-and-platinum-chemotherapy-for-untreated-metastatic-nonsquamous-non-smallcell-lung-cancer-pdf-82609378374085>. Published 2021. Accessed Aug. 5, 2024.
14. Pembrolizumab with pemetrexed and platinumbased chemotherapy for untreated, metastatic, nonsquamous non-small-cell lung cancer [ID1584] - Public committee slides. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/documents/1>. Published 2021. Accessed Aug. 5, 2024.
15. Medicines advice - pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [SMC2207]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/4781/pembrolizumab-keytruda-resub-final-sept-2019-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed Aug. 5, 2024.
16. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092.
17. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505-1517.
18. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 2021; 32(7): 881-895.

19. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1992-1998.
20. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 387-397.
21. Horinouchi H, Nogami N, Saka H, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Sci* 2021; 112(8): 3255-3265.
22. Velcheti V, Hu X, Piperdi B, Burke T. Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices. *Sci Rep* 2021; 11(1): 9222.
23. Aggarwal H, Muehlenbein CE, Klein T, et al. PCN131 COST EFFECTIVENESS OF PEMETREXED IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND PLATINUM CHEMOTHERAPY (PEM+PEMBRO+PLAT), FOR INITIAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC NON-SQUAMOUS (NSQ) NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) IN THE U.S. *Value in Health* 2019; 22: S81.
24. 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* 2019; 127: 44-52.
25. Insinga R, Arunachalam A, Lei S, Shao YJ, Tan SC, Spiteri C. PCN41 Cost-Effectiveness of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in the 1ST LINE Treatment of Metastatic NSCLC in Taiwan. *Value in Health Regional Issues* 2020; 22: S12.
26. 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. *Journal of Medical Economics* 2018; 21(12): 1191-1205.
27. Insinga RP, Feliciano JL, Qiao N, Vandormael K, Zhang Y. Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US - updated analyses with additional trial follow-up. *J Med Econ* 2021; 24(1): 792-805.
28. Wu B, Lu S. The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus

- chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis. *Translational Lung Cancer Research* 2020; 9(5): 1770-1784.
29. Cai Y, Hui W, Zhu M, Zhang M, Gao Z, Wu H. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum Versus Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Reconstruction of Partitioned Survival Model Based on Time Dependent Pricing Mechanism of Patient Assistance Program. *Frontiers in Oncology* 2021; 11.
 30. Jiang Y, Wang X. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer in China. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29(3): 139-144.
 31. 衛生福利部國民健康署. 112 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-6018-9886a-3042-1.html>. Published 2024. Accessed July 31st, 2024.
 32. Zhu JF, Feng XY, Zhang XW, et al. Time-varying pattern of postoperative recurrence risk of early-stage (T1a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a single-center study of 994 Chinese patients. *PLoS One* 2014; 9(9): e106668.
 33. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52(3): 522-528.
 34. Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120852.
 35. Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer* 2019; 134: 174-179.

附錄

附錄一、PD-1、PD-L1 抑制劑用於非小細胞肺癌的給付規定

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：

(2)非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

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

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

ii.CTCAE v4.0 grade ≥ 2 peripheral neuropathy

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

II.先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。

III.先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人患者。

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：

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

3. 使用條件：

(1)病人身體狀況良好(ECOG ≤ 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 (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

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)

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS ≥ 50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第二線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	本藥品尚未給付於此適應症
非小細胞肺癌第三線用藥	TPS ≥ 50%	TC ≥ 50%	TC ≥ 50%或 IC ≥ 10%	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)	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

* 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。(109/4/1、109/11/1)

(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)

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.使用於非小細胞肺癌及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：

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.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)

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。

(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.使用於非小細胞肺癌及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：

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.其他佐證病歷資料。

4.登錄與結案作業：(109/11/1)

(1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、

病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。

(2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限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。

(3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄二、療效文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字		篇數
PubMed	2024/7/19	#1	((pembrolizumab) AND (pemetrexed)) AND (platinum)) AND (non small cell lung cancer) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	23
EMBASE	2024/7/19	#1	pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab	44884
		#2	'pemetrexed'	21085
		#3	platinum	102855
		#4	'non small cell lung cancer'	190239
		#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	701
		#6	#5 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	194
Cochrane library	2024/7/19	#1	(pembrolizumab):ti,ab,kw AND (pemetrexed):ti,ab,kw AND (platinum):ti,ab,kw AND (non small cell lung cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183

附錄三、KEYNOTE-189 日本延伸試驗的病人基本特性

	Pembrolizumab組 (n=25)	安慰劑組 (n=15)
年齡, 中位數(範圍)	64.0 (34 to 77)	66.0 (34 to 74)
男性, n(%)	19 (76)	12 (80)
ECOG體能狀態, n(%)		
0	15 (60)	9 (60)
1	10 (40)	6 (40)
組織學, n(%)		
腺癌	23 (92)	14 (93)
未明示的非小細胞肺癌	1 (4)	0
其他 (大細胞癌、腺鱗癌、或其他非鱗狀癌)	1 (4)	1 (7)
穩定腦轉移	4 (16)	5 (33)
現行或曾經吸菸, n(%)	18 (72)	12 (80)
PD-L1 TPS, n(%)		
<1%	14 (56)	6 (40)
≥1%	10 (40)	6 (40)
無法評估	1 (4)	3 (20)
對非轉移性病灶的前線治療, n (%)		
放射線治療	8 (32)	4 (27)
前導性治療	0	0
輔助性治療	3 (12)	3 (20)

附錄四、經濟文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：截至 2024 年 7 月 23 日止) in the last 10 years		
#1	non-squamous non-small cell lung cancer	1,053
#2	pembrolizumab	10,586
#3	Keytruda	10,608
#4	cost	537,603
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	23
	納入篇數	4
Cochrane Library (搜尋日期：截至 2024 年 7 月 23 日止)		
#1	non-squamous non-small cell lung cancer	1,546
#2	(pembrolizumab) OR (Keytruda)	3,439
#3	cost	80,480
#4	#1 AND #2 AND #3	14
	納入篇數	1
Embase (搜尋日期：截至 2024 年 7 月 23 日止)		
#1	'non squamous' AND 'non small cell' AND 'lung cancer'	4,461
#2	'pembrolizumab' OR 'keytruda'	45,151
#3	cost	1,163,563
#4	#1 AND #2 AND #3	72
	納入篇數	5