

## 維泰凱 (Vitrakvi)

### 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	Vitrakvi	成分	larotrectinib
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	1. 口服溶液劑：20 毫克/毫升 <sup>a</sup> 2. 膠囊劑：25 毫克/膠囊、100 毫克/膠囊 <sup>b</sup>		
主管機關許可適應症 <sup>c</sup>	適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)；</li> <li>2. 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)；</li> </ol> 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。		
目前健保已給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童(未滿 18 歲)病人，並應符合以下五項條件：           <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。</li> <li>(2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。</li> <li>(3) 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。</li> <li>(4) 下列適應症之一：               <ol style="list-style-type: none"> <li>I. 嬰兒纖維肉瘤的第一線治療。</li> <li>II. 先天性中胚層腎瘤。</li> <li>III. 分泌型乳腺癌/幼年型乳腺癌。</li> <li>IV. 唾液腺分泌性癌。</li> <li>V. 甲狀腺癌。</li> <li>VI. 膠質細胞瘤。</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>		

<sup>a</sup> 需冷藏保存，首次打開藥瓶的 30 天後剩餘未用的所有 VITRAKVI 口服溶液需丟棄。

<sup>b</sup> 需配水吞服完整膠囊。請勿咀嚼或弄碎膠囊。

<sup>c</sup> 此適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間獲得加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。參考衛生福利部食品藥物管理署公開之新成分新藥核准審查報告摘要 (<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637171246996740966>)，本品於上市後要求(post-marketing requirement)提交的確認性試驗為一項非介入性試驗 ON-TRK (PrOspective Non-interventional Study in Patients With Locally Advanced or Metastatic TRK Fusion Cancer Treated With Larotrectinib)。

	<p>VII. 軟組織肉瘤。</p> <p>(5) 前項適應症第II至VII須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。</p> <p>2. 略</p>
<p>此次建議健保給付之適應症內容</p>	<p>1. 須符合以下條件:</p> <p>(1) 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。</p> <p>(2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。</p> <p>(3) 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。</p> <p>2. 可用於所有 NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童(未滿 18 歲)病人，除了嬰兒纖維肉瘤可作為(含)一線以上使用外，其餘適應症需曾接受一線治療後無效或復發的病人。</p> <p>3. 針對有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人(≥18 歲)病人，包括之適應症有:</p> <p>(1)非小細胞肺癌</p> <p>(2)大腸直腸癌</p> <p>(3)黑色素瘤</p> <p>(4)胰臟癌</p> <p>(5)甲狀腺癌</p> <p>(6)惡性神經膠質瘤，退化性星狀細胞瘤</p> <p>(7)肝內膽管癌</p> <p>(8)軟組織肉瘤</p> <p>(9)胃腸道基質瘤</p> <p>(10)唾液腺腫瘤</p> <p>(11)骨癌</p> <p>(12)闌尾癌</p> <p>(13)分泌型乳腺癌</p>
<p>建議健保給付條件</p>	<p><input type="checkbox"/>無</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>有，如表三</p>
<p>建議療程</p>	<p>1. <u>體表面積至少有 1.0 平方公尺之成年與兒童病人的建議劑量</u>: 建議劑量是口服 100 mg，每天兩次，搭配或不搭配食物皆可，直至疾病惡化或直至出現不可接受的毒性。</p> <p>2. <u>體表面積不到 1.0 平方公尺之兒童病人的建議劑量</u>: 建議劑量是口服 100 mg/m<sup>2</sup>，每天兩次，搭配或不搭配食物皆可，直至疾病惡化或直至出現不可接受的毒性。</p>

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、案由：本案藥品已自民國 111 年 3 月收載為健保用藥品項，給付用於具 NTRK 基因融合的 7 種類型實體腫瘤兒童病人；今台灣拜耳股份有限公司(以下簡稱建議者)提出申請，建議擴增給付本案藥品用於「具有 NTRK 基因融合不分腫瘤類型之實體腫瘤的兒童病人 (<18 歲)」，及「有 NTRK 基因融合的 13 種實體腫瘤成人 (≥ 18 歲) 病人」，故衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心就其相對療效與財務衝擊提供相關評估意見。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

不論加拿大 CADTH、澳洲 PBAC，或是英國 NICE 皆建議給付 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合的實體腫瘤病人。彙整各國之給付條件比較如後表，詳細給付條件如表二。

國家 \ 建議給付條件	兒童 (<18 歲)	成人 (≥18 歲)
加拿大 CADTH	V (不限癌別)	V (不限癌別)
澳洲 PBAC	V (不限癌別)	V (限唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌)
英國 NICE	V (不限癌別)	V (不限癌別)

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

相對療效及安全性資料來自 3 項多中心、開放式作業、單組臨床試驗合併分析<sup>d</sup>之結果，其納入年齡 ≥ 1 個月、具有 NTRK 基因融合<sup>e</sup>，且所有病人都必須曾接受過符合其腫瘤類型和疾病階段既有的標準治療 (若可取得)，或因局部晚期疾病而需要接受會產生重大併發症的手術」。探討 larotrectinib 用於有無法切除或轉移性實體腫瘤的兒童與成年病人的療效及安全性，主要療效指標為客觀腫瘤反應率<sup>f</sup>。

(一) 相對療效方面

1. 相關療效數據如後表，合併分析的整體療效結果彙整如內文表十；依據腫瘤類型分析的療效結果詳如內文表十一至表十五整理。截至目前所取得資料，非原發性中樞

<sup>d</sup> 包括第 1 期試驗 LOXO-TRK-14001 (受試者年齡 ≥ 18 歲)、第 1/2 期試驗 SCOUT (1 個月至 21 歲)，及第 2 期籃型試驗 NAVIGATE (≥ 12 歲)；其中 SCOUT 試驗及 NAVIGATE 試驗仍在進行受試者招募。有關個別試驗資訊，詳如查驗中心於 2021 年完成的評估報告表五，連結如下：

[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=26E3B70257517114&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=26E3B70257517114&topn=5FE8C9FEAE863B46)。

<sup>e</sup> NTRK 檢測方式包含 NGS、PCR、FISH、Nanostring、Sanger 定序，及全基因組晶片分析 (chromosomal microarray)。

<sup>f</sup> 非原發性中樞神經系統實體腫瘤主要療效指標為由「盲性中央獨立評估委員會 (BIRC)」依據 RECIST 1.1 版本評估客觀反應率。原發性中樞神經系統腫瘤，腫瘤反應將會由研究人員根據 RANO 或 RECIST 1.1 版本進行評估。

神經系統實體腫瘤病人族群的客觀反應率約 70%至 80%，原發性中樞神經系統腫瘤病人族群客觀反應率約 20%至 30%。然而，成人與兒童之客觀反應率數據具有差異，不同腫瘤類型的客觀反應率數據亦具有差異。而針對無惡化存活期及整體存活期效益，因未有足夠的個案數及方法學上的限制，因此，相關結果仍未有定論。

## 2. 生活品質(探索性分析)

在生活品質部分，接受 larotrectinib 治療，多數的成人及兒童病人，健康相關生活品質相較於基期皆可達到具有意義的改善程度；且大多數病人可在初始治療後 2 個月內可達到改善。

### (二)安全性方面

在安全性部分，248 位病人在治療時間中位數為 12.5 個月時的安全性資料，不良反應多為第 1 級及第 2 級；且僅有 2%的病人因於治療後出現不良事件而永久性終止接受 larotrectinib 治療。此外，年長者（≥ 65 歲）和年輕病人的安全性資料一致。

資料截斷日	病人數	腫瘤反應評估者	客觀反應率		
			整體族群	兒童(約佔 1/3)	成人(約佔 2/3)
非原發性中樞神經系統腫瘤(non-primary CNS tumour) - 主要分析族群					
2017 年 7 月 17 日	55 人	BIRC (研究者)	75% (80%)	-	-
2019 年 2 月 19 日 (追蹤 12.9 個月)	159 人	研究者	79%	92%	73%
2019 年 7 月 15 日	164 人	BIRC	73%	91%	63%
2020 年 7 月 (治療中位數為 34.5 個月)	192 人	BIRC	72%	64%	87%
2021 年 7 月 20 日	244 人	BIRC	69%	-	-
原發性中樞神經系統腫瘤(primary CNS tumour) - 事後分析(post hoc)					
2019 年 7 月 15 日	24 人	研究者	21% (兒童佔 20 人)		
2020 年 7 月	33 人	研究者	30% (兒童佔 26 人)		
2021 年 7 月	38 人	研究者	30% (兒童佔 28 人)		

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考；為彌補現有醫療倫理的不足之處，本報告於此摘述加拿大 CDATH 及澳洲 PBAC 評估報告中蒐集的病友意見供作參考：

- 對於具有較佳安全性及療效的 NTRK 基因融合之標靶治療，有未被滿足的醫療需求。
- Larotrectinib 為具備以下幾點益處的新治療選擇：包含可達到疾病控制、延長存活、改善生活品質，及減少不良反應和具有耐受性，且可避免病人進行毀損性手術及接受化學治療。

### 五、成本效益：

(一)加拿大 CADTH 於民國 110 年 9 月公告評估報告，若不納入 NTRK 基因檢測費用，CADTH 推估 larotrectinib 相較於各腫瘤部位之最佳支持療法的 ICER 為 426,077 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，larotrectinib 需

降價 90% 才能符合成本效益；然而若有納入 NTRK 基因檢測費用，則無法透過降價使 larotrectinib 具有成本效益。

- (二) 澳洲 PBAC 於民國 111 年 3 月公告評估報告，針對具 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童及高 NTRK 基因融合發生率（唾液腺分泌性癌或分泌型乳癌）之成人病人，廠商推估 larotrectinib 之 ICER 為 75,000 至 <95,000 澳幣/QALY gained 之間，PBAC 考量此族群有未被滿足之醫療需求，故認為成本效益結果為可接受，建議給付於此族群；而針對低 NTRK 基因融合發生率成人族群，PBAC 則認為 larotrectinib 須大幅降價才具有成本效益，故不建議給付於低 NTRK 基因融合發生率之成人。
- (三) 英國 NICE 於民國 109 年 5 月公告評估報告，其針對模型架構及各項參數推估的不確定性進行討論，而經證據審查小組（ERG）校正後之 larotrectinib 的 ICER 為 30,888 英鎊/QALY gained，但若調整外推之惡化後存活率後，ICER 提高到 48,161 英鎊/QALY gained，顯示該分析模型對此參數極度敏感，故建議在癌症藥品基金下給付以收集更為長期的資料。

#### 六、財務衝擊：

- (一) 兒童部份，建議者提出本品降價並在不增加財務衝擊之下將 7 項適應症擴增為「不分腫瘤類型」NTRK 融合基因兒童，因此未提供財務推估資料。本報告初步評估擴增給付後增加使用本品之小兒病人數不多，考量目前實際用藥人數尚低於先前本中心之估算，且建議者已提出不增加財務衝擊，故本報告未對此進行細部評估。
- (二) 成人部份，建議者認為本品擴增給付於 13 種實體腫瘤後，於分泌型乳腺癌為新增關係，其餘依各適應症會取代化療、標靶治療或免疫治療等，預估未來五年（112 至 116 年）開始使用本品人數為第一年 16 人至第五年 46 人，本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 2.61 億元，取代現行治療之藥費後，藥費財務影響約為第一年 0.79 億元至第五年 2.28 億元；若納入 NTRK 基因檢測費用（IHC、NGS），整體財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 2.46 億元。
- (三) 本報告對建議者推估之疑慮包含未考量復發為晚期癌症之人數、部分取代藥品之設定未盡合理，及推估本品藥費時未隨著跨年度進行計算。因此，本報告分別推估各癌別病人數、調整取代藥品、以跨年度方式計算本品藥費並調整評估年度。此外，考量病人接受 NTRK 基因檢測之比例具不確定性，且 NTRK 融合基因率於不同文獻之差異甚大，不確定性亦高，故針對此二參數進行敏感度分析。本報告推估未來五年（113 年至 117 年）之基礎分析與敏感度分析結果彙整如後表。

項目	基礎分析	提高 IHC 檢測率	調整 NTRK 融合基因率
開始使用本品人數	第一年 21 人至 第五年 72 人	第一年 42 人至 第五年 72 人	第一年 51 人至 第五年 178 人
本品年度藥費	第一年 0.5 億元至 第五年 3.32 億元	第一年 1 億元至 第五年 3.83 億元	第一年 1.21 億元至 第五年 8.22 億元

藥費財務影響	第一年 0.38 億元至 第五年 2.79 億元	第一年 0.75 億元至 第五年 3.27 億元	第一年 0.91 億元至 第五年 6.91 億元
整體財務影響 (含 IHC、NGS 檢測費)	第一年 0.45 億元至 第五年 2.99 億元	第一年 0.91 億元至 第五年 3.47 億元	第一年 1 億元至 第五年 7.15 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 112 年 9 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。本報告根據初核支付價格，推估未來五年本品新增使用人數為第一年 21 人至第五年 72 人，本品累積使用人數約為第一年 21 人至第五年 161 人，本品年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 2.69 億元，考量本品取代現有治療藥費及本品於既有適應症降價節省，推估之藥費財務影響為第一年 0.06 億元至第五年 1.95 億元，若考量免疫組織化學染色檢測費用之總額財務影響約為第一年 0.13 億元至第五年 2.11 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 1
商品名	Vitakvi	無合適參考品
主成分/含量	larotrectinib/ 20 mg/mL、25 mg/cap、100 mg/cap	-
劑型/包裝	口服溶液/100 毫升玻璃瓶裝； 膠囊/塑膠瓶裝(HDPE)	-
WHO/ATC 碼	L01XE53	-
主管機關許可適應症	適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：  1. 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)； 2. 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)； 3. 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。	-
此次建議健保給付之適應症	擬訂中	
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	20mg/ml = 81,440 元 25 mg/cap = 1,131 元 100 mg/cap = 4,072 元	-
仿單建議劑量與用法	1. <u>體表面積至少有 1.0 平方公尺之成年與兒童病人的建議劑量</u> ：建議劑量是口服 100 mg，每天兩次，搭配或不搭配食物皆可。 2. <u>體表面積不到 1.0 平方公尺之兒童病人的建議劑量</u> ：建議劑量是口服 100 mg/m <sup>2</sup> ，	-

	每天兩次，搭配或不搭配食物皆可。	
療程	持續治療，直至疾病惡化或直至出現不可接受的毒性。	-
每療程 花費	2,376,000元 /年	-
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：		-



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
CADTH (加拿大)	<p>分別於民國 108 年 10 月 31 日及 110 年 9 月公告。CADTH 在歷經 2 次審議後，建議<b>有條件給付</b> larotrectinib 用於有 NTRK 基因融合的局部晚期或轉移性實體腫瘤之成人和兒童病人。</p> <p><b>【給付條件】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合，且無已知的後天阻抗性突變</li> <li>2. 無法接受外科手術切除的局部晚期或轉移性實體腫瘤</li> <li>3. 日常體能狀態 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人：ECOG 0 至 2 分</li> <li>• 兒童：ECOG 0 至 3 分</li> </ul> </li> <li>4. 該腫瘤治療部位的所有既有標準治療皆已用盡，且接受外科手術切除及/或放射療法會導致嚴重的併發症</li> <li>5. 對於具有以下任一條件者，不應接受 larotrectinib 治療：(1) 已發生腦轉移，(2) 不穩定的心血管疾病的病人，(3) 無法停止終止接受強效 CYP3A4 抑制劑或誘導劑</li> <li>6. 至少需降價 90%</li> </ol> <p><b>【理由】</b></p> <p>pERC 基於不定腫瘤 (tumour - agnostic) 的觀點評估現有的證據指出，larotrectinib 對於某些類型的特定腫瘤，具治療效益，且 larotrectinib 可滿足病人的治療需求，並可達到疾病控制，且不良反應為可控制的，及口服劑型易於投予的優點。</p>
PBAC (澳洲)	<p>分別於民國 109 年 11 月、110 年 11 月及 111 年 3 月公告。PBAC 歷經 1 次廠商降價及 MSAC 同意給付 NTRK 基因融合的檢測 (包含 NGS 及 FISH) 後，最終建議給付 larotrectinib。</p> <p><b>【給付條件】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合的實體腫瘤 (不限癌別) 之兒童病人 (&lt;18 歲)，或具有 NTRK 基因融合的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌的成人病人 (≥18 歲)</li> <li>2. 無法手術切除的局部晚期、轉移性、或局部晚期但需要進行毀損性手術或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人</li> <li>3. 無其他全身性的抗腫瘤替代治療選擇</li> </ol> <p><b>【理由】</b></p> <p>(四) 具有 NTRK 基因融合的罕見癌症，存有最高度的臨床治療需求；且試驗中，大多數具有 NTRK 基因融合高發生率的成人及兒童病人，為罕見癌症。</p> <p>(五) 對於不建議給付 larotrectinib 用於具有 NTRK 基因融合低發生率的成人病人，主要是考量其 ICER 值高且具有不確定性；此外，PBAC 認為此病人族群，具備有效的替代療法，因此醫療未滿足需求較小。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 109 年 5 月 27 日公告，larotrectinib 建議<b>有條件</b>在癌症藥品基金內使用，用於治療具有 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤</p>

的成年和兒童病人。

**【給付條件】**

1. 疾病於局部晚期或轉移性階段，或手術切除可能造成嚴重健康問題。
2. 沒有合適的治療選項。
3. 須遵循給付協議（managed access agreement）中協定的條件。

**【理由】**

1. 具有NTRK 基因融合陽性實體腫瘤的病人目前無標準治療方式，現今的治療策略是根據腫瘤起始部位來決定。
2. Larotrectinib 為一種不依賴組織學（histology-independent）的治療方式；其標的為NTRK 基因融合，無論腫瘤發生於任何的部位，而此基因融合存在於許多不同的腫瘤類型。
3. 臨床試驗證據指出，larotrectinib 用於治療具有NTRK 基因融合的腫瘤，可達到縮小腫瘤的反應；但因為試驗中未與其他治療進行比較，很難知道larotrectinib 的治療效果有多好。此外，證據亦指出，larotrectinib 對於具有NTRK 基因融合的部分腫瘤類型具有療效，但對於部分腫瘤類型的療效證據很少或是並無證據。
4. Larotrectinib 的成本效果估計值是非常不確定的，由於模型中的病人族群分布與NHS 臨床現況不同，且模型推算的疾病惡化後存活率令人難以置信。
5. 蒐集更多資料將有助於解決臨床證據的不確定性，且在目前藥價下larotrectinib 有可能符合成效果，故被建議在癌症藥品基金內使用並蒐集資料<sup>g</sup>。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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；

MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫。

<sup>g</sup> 委員會的結論指出，與larotrectinib 使用相關的部分不確定性可透過蒐集更多資料獲得解決：

- (1) 正在進行的臨床試驗：追蹤已收納病人將可提供更成熟的存活數據，且臨床試驗可能會再納入有其他部位實體腫瘤的病人，將可進一步提供相關治療數據以探討治療反應的異質性。
- (2) 透過Blueteq、SACT及分子資料庫收集的真實世界數據：將可進一步提供資訊說明臨床試驗結果對於NHS 臨床實務的外推性、NTRK 基因融合的盛行率、英國的腫瘤類型分佈、篩選及治療路徑等。
- (3) 一項非介入性研究(ON-TRK)：將收集larotrectinib 的安全性及療效數據，並可能提供有關治療反應異質性的進一步資訊。
- (4) 與英格蘭基因組學公司(Genomics England)合作進行的一項非介入性研究：將蒐集NTRK 基因融合數據，應可提供有關NTRK 基因融合是否會影響疾病預後的進一步資訊。

## 【維泰凱】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 112 年 10 月 03 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，並於健保局網站公開。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

本案申請藥品 Vitrakvi，主成分為 larotrectinib（以下簡稱本案藥品），主管機關核准之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：1、具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變（acquired resistance mutation）；2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症（severe morbidity）；3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化」。目前健保已給付本案藥品用於符合前述條件之嬰兒纖維肉瘤、先天性中胚層腎瘤、分泌型乳腺癌/幼年型乳腺癌、唾液腺分泌性癌、甲狀腺癌、膠質細胞瘤，及軟組織肉瘤兒童病人（未滿 18 歲）。

今台灣拜耳股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增健保給付 larotrectinib 用於「具有 NTRK 基因融合不分腫瘤類型之實體腫瘤的兒童病人（<18 歲）」，及「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人（≥18 歲）病人」，適應症範圍包含以下 13 個疾病類別：非小細胞肺癌（共有 4 種不同給付條件的目標族群）、大腸直腸癌、黑色素瘤、胰臟癌、甲狀腺癌、惡性神經膠質瘤、肝內膽管癌、軟組織肉瘤、胃腸道基質瘤、唾液腺腫瘤、骨癌、闌尾癌，及分泌型乳腺癌。建議修訂之給付規

定與現行給付規定比較詳如表三。

針對建議者本次提出之擴增給付建議，衛生福利部中央健康保險署於2022年12月函請財團法人醫藥品查驗中心就本案評估主題進行相對療效及財務影響評估，以供後續審議會議參考。

表三、建議者建議修訂之前後對照表

修訂後給付規定	原給付規定
<p>1. <u>須符合以下條件:</u></p> <p>(1) <u>具NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。</u></p> <p>(2) <u>為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。</u></p> <p>(3) <u>沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。</u></p> <p>2. <u>可用於所有NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童(未滿18 歲)病人，除了嬰兒纖維肉瘤可作為(含)一線以上使用外，其餘適應症需曾接受一線治療後無效或復發的病人。</u></p> <p>3. <u>針對有NTRK 基因融合的實體腫瘤成人(≥18 歲)病人，包括之適應症有:</u></p> <p>(1) <u>非小細胞肺癌:</u></p> <p>I. <u>不適合接受化學治療之晚期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。</u></p> <p>II. <u>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患者。</u></p> <p>III. <u>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患者。</u></p> <p>IV. <u>先前曾接受過至少一線anti-EGFR TKI 治療失敗，且因NTRK 基因融合對anti-EGFR TKI 產生抗性之局部侵犯性或轉移性之EGFR 突變非小細胞肺癌患者。</u></p> <p>(2) <u>大腸直腸癌:</u></p> <p>I. <u>先前已使用過 FOLFIRI ( Folinicacid/5- fluorouracil/irinotecan ) 或 FOLFOX ( Folinicacid/5- fluorouracil/oxaliplatin ) 治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結</u></p>	<p>1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童 (未滿 18 歲)病人，並應符合以下五項條件：</p> <p>(1) 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。</p> <p>(2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。</p> <p>(3) 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。</p> <p>(4) 下列適應症之一：</p> <p>I. 嬰兒纖維肉瘤的第一線治療。</p> <p>II. 先天性中胚層腎瘤。</p> <p>III. 分泌型乳腺癌/幼年型乳腺癌。</p> <p>IV. 唾液腺分泌性癌。</p> <p>V. 甲狀腺癌。</p> <p>VI. 膠質細胞瘤。</p> <p>VII. 軟組織肉瘤。</p> <p>(5) 前項適應症第II至VII須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用：</p> <p>(1) 每次申請之療程以12週為限。</p> <p>(2) 初次申請時需檢附NTRK基因融合檢測</p>

修訂後給付規定	原給付規定
<p><u>腸癌患者。</u></p> <p>(3) <u>黑色素瘤:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，且BRAF 腫瘤基因為原生型之無法手術切除或轉移的第三期或第四期黑色素瘤患者。</u></p> <p>(4) <u>胰臟癌:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移性胰臟癌患者。</u></p> <p>(5) <u>甲狀腺癌:</u></p> <p>I. <u>用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)甲狀腺癌。</u></p> <p>(6) <u>惡性神經膠質瘤，退行性星狀細胞瘤:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過標準放射線治療以及化學藥物治療失敗之高度惡性神經膠質瘤(WHO 第4 級)與退行性星狀細胞瘤(WHO 第3-4 級)。</u></p> <p>(7) <u>肝內膽管癌:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管) 病患。</u></p> <p>(8) <u>軟組織肉瘤:</u></p> <p>I. <u>用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療。</u></p> <p>(9) <u>胃腸道基質瘤:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。</u></p> <p>(10) <u>唾液腺腫瘤:</u></p>	<p>報告。NTRK 1/2/3檢測需由該項目符合以下認證之實驗室執行，檢測報告上應註明方法學與檢測平台，並由病理專科醫師簽發報告，且於檢測報告上加註專科醫師證書字號。</p> <p>I. 衛生福利部食品藥物管理署精準醫療分子檢驗實驗室列冊登錄。</p> <p>II. 美國病理學會(The College of American Pathologists, CAP)實驗室認證。</p> <p>III. 財團法人全國認證基金會(Taiwan Accreditation Foundation, TAF)實驗室認證(ISO15189)。</p> <p>IV. 台灣病理學會分子病理實驗室認證。</p> <p>(3) 再次申請時需檢附療效評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。</p>

修訂後給付規定	原給付規定
<p>I. <u>無法手術切除或轉移的唾液腺腫瘤。</u></p> <p>(11) <u>骨癌:</u></p> <p>I. <u>無法手術切除或轉移的骨癌。</u></p> <p>(12) <u>闌尾癌:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的闌尾癌。</u></p> <p>(13) <u>分泌型乳腺癌:</u></p> <p>I. <u>先前曾接受過前導性、術後輔助性或轉移性化學治療的轉移性分泌型乳腺癌。</u></p> <p>4. 需經事前審查核准後使用，初次申請須檢附NTRK 基因融合檢測報告，核准後每12 週需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。</p>	

## 二、疾病治療現況

### (一)神經營養受體酪氨酸激酶 (NTRK) 介紹

神經營養酪氨酸受體激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) 包含三個家族成員「NTRK 1、NTRK 2 及 NTRK 3 基因」，經轉譯轉錄後分別會產生 TRK<sup>a</sup> A、TRK B 及 TRK C 蛋白，在神經系統發展及存活上扮演重要的角色。然而當 NTRK 基因重組 (rearrangements)，導致 2 個基因產生融合，TRK 蛋白產生變異，使下游的訊息傳遞過度活化無法控制，進而導致癌細胞不受控的增生及癌化[1, 2]。

### (二)NTRK 基因融合癌症盛行率

儘管具有 NTRK 基因融合的癌症 (NTRK fusion - positive tumors) 已廣泛在許多實體腫瘤中得到鑑定，包含乳癌、膽管癌 (cholangiocarcinoma)、大腸直腸癌、婦科癌症、神經內分泌瘤、非小細胞肺癌、唾液腺癌、胰臟癌、肉瘤，及甲狀腺癌等，但有 NTRK 基因融合的癌症發生率非常低 (<2%)，全球每年約僅有 1,500 至 5,000 位的兒童、青少年及成人會罹患具有 NTRK 基因融合的癌症，且不同癌症的盛行率並不相同。例如非常罕見的惡性腫瘤有較高的 NTRK 基因融合發生率 (>20%)，包含分泌型乳腺癌 (secretory breast carcinoma, SBC)、分泌型唾液腺癌 (mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland, MASC)、嬰兒纖維肉瘤、多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma) 和兒童甲狀腺癌等，其中分泌型乳腺癌和唾液腺分泌型癌、先天性中胚層腎瘤和嬰兒纖維肉瘤，主要是因為 NTRK 基因融合所驅動的癌別 (>90%)；但常見的癌症類型則有較低的 NTRK 基因融合發生率，如大腸直腸癌、肺癌和侵襲性乳癌等 (<1%) [1, 3, 4]。

成人及兒童 NTRK 基因融合發生率之腫瘤類型比較彙整如表四。

表四、成人及兒童 NTRK 基因融合不同類型腫瘤的發生率[1]

癌症類別	成人	兒童
高度膠質細胞瘤	3%	4.0 至 40.0%
毛狀星細胞瘤 (pilocytic astrocytoma)	< 1.0%	< 5.0%
分泌型唾液腺癌	> 90.0%	-
頭頸部鱗狀上皮細胞癌	< 5.0%	-
甲狀腺癌	5.0 至 25.0%	26.0%
肺癌	3.3%	-

<sup>a</sup> TRK 為 tropomyosin receptor kinase (原肌球蛋白受體激酶)。



癌症類別	成人	兒童
分泌型乳腺癌	> 90.0%	> 90.0%
胃腸道基質瘤 (GIST)	5.0 至 25.0%	-
膽管癌	4.0%	-
黑色素瘤	< 5.0%	11.0%
Spitz 型的黑色素瘤	5.0 至 25.0%	16.0%
肉瘤	< 5.0%	-
血淋巴惡性腫瘤 (hematolymphoid malignancies)	< 5.0%	< 5.0%
胰臟癌	< 5%	-
大腸直腸癌	0.5 至 4.0%	-
泌尿道上皮癌	< 5.0%	-
先天性/嬰兒纖維肉瘤	-	92.0%
中胚葉腎瘤 (mesoblastic nephroma)	-	> 90.0%

GIST, gastrointestinal stromal tumor。

### (三)NTRK 基因融合的檢測方式

NTRK 基因融合的生物標記檢測是鑑定符合接受基因變異標的治療的唯一方法。儘管目前的檢測方式，可包含免疫組織化學染色 (immunohistochemistry, IHC)、螢光原位雜合技術 (DNA fluorescence in situ hybridization, FISH)、反轉錄及聚合酵素鏈鎖反應 (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT - PCR) 及次世代定序法 (next-generation sequencing, NGS) [1]，但還是會以 NGS 為主，且應須慎選可靠可檢測 NTRK 基因融合的 NGS 平台，因為最先進的 DNA - NGS 平台仍有可能無法辨識所有的 NTRK 基因融合，尤其是涉及 NTRK 2 和 NTRK 3 基因融合的癌症類型；而標靶 RNA 序列 (targeted RNA sequencing) 可做為 DNA - NGS 的配套方法[5]。

對於高盛行率的 NTRK 基因融合癌症類型且涉及復發性基因融合夥伴 (recurrent partners；如 MASC、嬰兒纖維肉瘤、分泌型乳腺癌，及細胞型或混合型的先天性中胚層腎瘤)，FISH 及 RT - PCR 為 NGS 合理的替代檢測方式，且這 2 種檢測方式相較於 NGS 較為快速且成本較低；但缺點是僅能檢測單個驅動因子的變異，而 NGS 則可檢測多個可能的基因變異[5]。

### (四)NTRK 基因融合癌症治療

針對具有 NTRK 基因融合癌症現有 2 種創新的治療選擇，包含 larotrectinib 及 entrectinib，分別於 2018 年及 2019 年取得美國食品和藥物管理局 (U.S. FDA) 的核准。其中 larotrectinib 為一種選擇性的 pan - Trk 抑制劑 (selective pan - Trk

inhibitor)，為第一個發展同時可適用於兒童及成人病人「不定腫瘤 (tumor - agnostic)」的口服治療藥品；而 entrectinib 則為針對 Trk A、Trk B、Trk C、ROS1 及 ALK1 的多重激酶抑制劑 (multi - kinase inhibitors) [6]。

根據加拿大 CADTH 評估報告，對於具有 NTRK 基因融合的局部晚期或轉移性實體腫瘤成人病人，目前主要會根據原發腫瘤部位接受合適的標準治療（包含化學治療、免疫療法，及/或標靶治療）；但許多癌症類型通常預後不佳，且對於接受前線治療後發生惡化的後續治療選擇有限。而對於具有 NTRK 基因融合且接受前線治療屬於難治性的兒童病人，並沒有復發的標準治療；例如局部晚期、無法接受外科手術切除的嬰兒纖維肉瘤 (infantile fibrosarcoma)，前線的標準化學治療耐受性差且療效有限，且與顯著的併發症具關連性[7]。

此次建議者建議擴增給付健保用於「具有 NTRK 基因融合不分腫瘤類型之實體腫瘤的兒童病人 (<18 歲)」，及「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人 (≥18 歲) 病人」，共 13 個適應症（如表三）。以下將針對此次建議者建議納入健保給付之成人適應症進行治療方式之重點摘述：

#### 1. 非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer)

對於早期非小細胞肺癌（病理分期 I 及 II 期），以外科手術切除為標準的治療策略，並以治癒疾病為最終目標。其中對於病理分期為 IB 且具有高風險特徵，及第 II 期病人族群，建議於術後接受化學輔助治療 (adjuvant therapy)。而針對第 III 期病人族群，則依據腫瘤大小及淋巴結轉移程度進行分類；如果病理分期為 T3N1，或是多處腫瘤病灶但無侵犯至縱膈腔淋巴結 (mediastinal lymph nodes)，則建議仍進行完整切除術並且搭配術後之化學輔助治療；對於 T3N2 且屬於高風險復發之病人，或是手術後仍有殘留之腫瘤細胞時，則建議進行術後放射線治療 (postoperative radiation therapy, PORT) 或化學放射治療 (chemoradiotherapy)；T3N3 之病人建議採行同步化學放射治療，且針對治療後無惡化之病人，可接受 durvalumab (PD-L1 抑制劑) 治療[8, 9]。

根據美國國家癌症資訊網指引 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2023 年針對非小細胞肺癌公告的第 1 版指引指出[10]，轉移性非小細胞肺癌，主要會依據病理組織型態及基因突變結果來選擇合適的治療策略；生物標記檢測大致可包含：EGFR、ALK<sup>b</sup>及 PD-L1 等。對於無特殊腫瘤基因突變，而無法接受標靶治療的病人，則會根據 PD-L1 的表現量及腫瘤組織型態來挑選合適的治療。因此，對於具有基因突變的病人 (driver mutation present)，第一線建議給予相對應之標靶治療，如果疾病惡化則可考慮可能之抗藥性基因產生 (如

<sup>b</sup> 其他基因檢測包含：KRAS、ROS1、BRAF、NTRK1/2/3、METex14 skipping、RET 及 ERBB2 (HER2)。

T790M)，或是採取全身性治療（主要以含鉑類化學治療組合為主），並且根據 PD-L1 表現量決定藥品之選擇。此外，該指引建議對於具有 NTRK 基因融合的轉移性非小細胞肺癌病人，接受 larotrectinib 或 entrectinib 作為一線或後線的治療選擇（建議等級 category 2A）。前述相關治療策略詳如附錄一及附錄二。

## 2. 大腸直腸癌（colorectal Cancer）

大腸直腸癌治療方面，根據 2020 年癌症登記報告顯示，首次療程以手術治療者最多。根據 2022 年 NCCN 大腸癌治療指引第 2 版[11]及直腸癌指引第 3 版[12]，大腸癌及直腸癌之治療差異，主要在於局部侵犯之直腸癌（第二期、第三期）建議接受手術前同步放射線、放射線及化學治療，大腸癌則主要以手術及化療為主，較少需要放射線治療，其他期別治療則相似。針對大腸直腸癌第三期病人（淋巴結轉移），主要會接受 FOLFOX<sup>c</sup>或 CAPEOX<sup>d</sup>；而無法接受外科手術切除或第四期的病人族群（遠端轉移），主要會以全身性治療（化學治療及標靶藥物）為主，並建議透過檢測特定幾種基因型或突變狀態，如 RAS、BRAF、人類表皮生長因子受體（Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2）、核酸錯誤配對修復（Mismatch Repair, MMR）及高微衛星不穩定性（microsatellite instability, MSI），以提供合適的標靶治療（如 bevacizumab、panitumumab 或 cetuximab），而化學治療將會依據曾接受過的化學治療組合來選擇替代的化學治療組合（如一線化學治療組合為 FOLFOX，二線將會替換為 FOLFIRI<sup>e</sup>）。此外，該指引建議將 larotrectinib<sup>f</sup>或 entrectinib 作為具有 NTRK 基因融合的轉移性大腸直腸癌病人的後續治療，而 selpercatinib 則是作為具有 RET 基因融合病人之後續治療選擇；但前述治療建議尚未列入指引的治療流程中。大腸直腸癌晚期或轉移性疾病治療及與我國健保給付之比對詳如附錄三及附錄四[11-13]。

## 3. 黑色素瘤（melanoma）

根據 NCCN 於 2022 年針對黑色素瘤公告的 2023 年第 1 版指引指出，對於發生遠端轉移或無法接受外科手術切除的黑色素瘤病人，建議的一線治療包含免疫檢查點抑制劑<sup>g</sup>，或是對於有 BRAF V600 突變的病人給予標靶治療。對於接受一線治療後發生疾病惡化的二線或後線全身性治療選擇，將會取決於病人的臨床病史，包含對於先前治療的反應及不良事件、潛在疾病（underlying disease）的惡化速度（有無症狀）、是否有發生中樞神經系統惡化、是否有症狀、病人偏好

<sup>c</sup> FOLFOX 由 folinic acid、fluorouracil (5-FU)和 oxaliplatin 組成。

<sup>d</sup> CAPEOX 由 oxaliplatin 和 capecitabine 組成。

<sup>e</sup> FOLFIRI 由 folinic acid、5-fu 和 irinotecan 組成。

<sup>f</sup> 為根據 NAVIGATE 試驗中 14 位胃腸道癌症病人之結果，顯示無惡化存活期中位數 5.3 個月(95% CI, 2.2 至 9.0)，整體存活期中位數為 33.4 個月(95% CI, 2.8 至 36.5)，其中 5 位仍繼續進行中，因此 censored，剩下 9 位中有 8 位屬於大腸癌，50%部分反應，50%穩定疾病。

<sup>g</sup> NCCN 小組認為免疫檢查點抑制劑適合用於 BRAF 基因突變及 BRAF 原生型的病人族群。

及服藥順從性 (compliance) 等。其中針對 BRAF 原生型的病人，可接受免疫檢查點抑制劑 (如 nivolumab、pembrolizumab、nivolumab 或 pembrolizumab, ipilimumab、nivolumab, relatlimab-rmbw)、interleukin-2、T-VEC<sup>h</sup> ± ipilimumab 或化學治療等；對於具有 NTRK 基因融合的病人，則可接受 larotrectinib 或 entrectinib (建議等級 category 2A)；而對於曾接受過多種治療但仍發生疾病惡化，且不適合接受全身性治療之日常體能狀態不佳的病人，則可考慮接受最佳支持療法 (best supportive care) [14]。前述治療建議彙整如附錄五。

ESMO2019年黑色素瘤指引所建議之治療策略大致上和NCCN指引相似。對於無法接受外科手術切除的第III/IV期黑色素瘤病人，可接受PD-1免疫檢查點抑制劑 (如nivolumab、pembrolizumab、nivolumab, ipilimumab)、BRAF抑制劑合併MEK抑制劑 (適用於BRAF V600突變者) 作為一線治療；但若為無法接受手術的第IIIB/C及IVM1a期病人，則可接受T-VEC作為一線治療。對於接受治療後發生惡化的二線治療選擇，主要會取決於曾接受過的一線治療藥品及疾病的突變狀態；對於BRAF原生型的黑色素瘤病人，若曾接受anti-PD-1作為單獨的一線治療，二線治療選擇可包含單獨接受ipilimumab (證據等級II，建議等級B)、nivolumab, ipilimumab (證據等級IV，建議等級B)，或可考慮參與臨床試驗；於某些治療情境下，則可考慮接受化學治療 (如dacarbazine或temozolomide) 作為橋接治療 (bridging therapy)。對於接受前述治療仍發生惡化者，目前尚無相關的實證資料支持，但可考慮接受臨床試驗，或再次接受免疫檢查點抑制劑；此外，化學治療 (如dacarbazine或temozolomide) 可作為緩和療法的替代治療選擇或可作為橋接治療。該份指引尚未針對具有NTRK基因融合的病人提出相關治療建議[15]。

#### 4. 胰臟癌 (pancreatic adenocarcinoma)

胰臟癌主要會是藉由電腦斷層掃描和超音波，將病人分成可切除腫瘤 (resectable disease)、臨界可切除腫瘤 (borderline resectable disease)、局部晚期腫瘤 (locally advanced disease) 及轉移性腫瘤 (metastatic disease)。

根據NCCN於2022年針對胰腺癌公告的第2版治療指引[16]，對於無法接受外科手術切除者，建議可依據局部晚期或轉移性疾病的治療。對於日常體能狀態良好且局部晚期胰腺癌的後線治療，建議可接受臨床試驗 (偏好治療)、全身性治療、化學放射療法等；但對於轉移性胰腺癌的後線治療，則建議接受臨床試驗 (偏好治療)、全身性治療、放射療法 (用於止痛藥屬難治性的嚴重疼痛) 等。其中偏好的全身性治療選擇，建議依據病人基因突變狀態提供合適的治療，例如對於具有NTRK基因融合的病人，可接受larotrectinib或entrectinib (建議等級category 2A)，對於具有MSI-H、dMMR或TMB-H (≥10 mut/Mb) 的病人，則建議給予pembrolizumab。其他建議的全身性治療方案，包含：(1)對於曾接受過以

<sup>h</sup> T-VEC 為 talimogene laherparepvec 的縮寫；T-VEC 主要是經由病灶 (intralesional) 內注射給予。

gemcitabine 為基礎的化學治療，建議可接受 5-FU 合併 leucovorin 及 liposomal irinotecan、5-FU 合併 leucovorin 及 irinotecan、FOLFIRINOX 或 modified FOLFIRINOX<sup>i</sup> 等；(2) 對於曾接受過以 fluoropyrimidine 為基礎的化學治療，則建議可接受 gemcitabine、gemcitabine 合併 albumin-bound paclitaxel 等。而對於日常體能狀態不佳的局部晚期或轉移性胰腺癌之後線治療，則可包含緩和療法及最佳支持療法、單一化學治療(如 gemcitabine、capecitabine 等)、標靶治療(如 larotrectinib、entrectinib、pembrolizumab 等) 或放射療法等。前述治療建議詳如附錄六，並彙整 NCCN 指引治療選項與我國健保給付規定之比對如附錄七。

## 5. 甲狀腺癌 (thyroid carcinoma)

甲狀腺癌之治療主要包含：手術治療、放射性碘治療 (radioactive iodine therapy, RAI)、促甲狀腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治療、體外放射線治療、化學藥物治療及標靶治療。根據 109 年癌症登記報告[17]，首次療程以手術治療者最多，占 95.92%，其次為內分泌藥物治療占 70.42%，放射線治療占 50.78%。根據 2022 年 NCCN 針對甲狀腺癌公告的第 3 版指引[18]，甲狀腺癌會依據腫瘤大小及淋巴結侵犯進行分期，並且據此進行全甲狀腺切除術 (total thyroidectomy)、次全甲狀腺切除術 (subtotal thyroidectomy)、頸部淋巴結廓清術 (neck dissection) 等。術後會藉由 TSH、甲狀腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、抗甲狀腺球蛋白抗體 (antithyroglobulin antibody) 等抽血數據及低劑量放射性碘-131 影像學檢查，即可檢測是否有殘餘病灶；並依據不同轉移處病灶給予不同劑量的高劑量放射性碘-131，不論是術後或是放射性碘治療後，建議口服甲狀腺素，即所謂促甲狀腺素抑制治療。臨床上口服甲狀腺素有兩個主要的目的，第一為避免甲狀腺素低下症，第二為抑制 TSH 刺激甲狀腺腫瘤細胞的生長[19]。針對局部區域性復發及發生遠端轉移性疾病且不適合接受放射線碘治療的分化型甲狀腺癌病人，建議接受體外放射線治療 (external beam radiation therapy, EBRT) 及全身性治療 (如針對濾泡癌或乳突癌給予 lenvatinib 及 sorafenib)，或依據基因突變狀態提供合適的標靶治療，例如 NCCN 指引建議將 larotrectinib 及 entrectinib 作為接受放射碘治療無效且具有 NTRK 基因融合的病人族群 (包含乳突癌、濾泡癌等)[18]。前述治療流程如附錄八，甲狀腺癌處置流程如附錄九。

## 6. 高惡性度神經膠質瘤 (high-grade 或 malignant gliomas) - 退行性星狀細胞瘤 (anaplastic astrocytoma)

<sup>i</sup> FOLFIRINOX 及 modified FOLFIRINOX 的療程如下表所示

FOLFIRINOX	mFOLFIRINOX
Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2hrs Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2hrs Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> , IV, 90mins 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , IV bolus 5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 46hrs	Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2hrs Leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 2hrs Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> , IV, 90mins 5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> , IV, 46hrs

腦瘤分級是根據世界衛生組織（World Health Organization, WHO）的分類系統，將腫瘤惡性度分為 1 至 4 級，數字越高，惡性度也越高[20]。膠質瘤為原發性惡性腦瘤中最常見的一種（約高達 80%），可分成星狀細胞瘤、寡樹突膠質瘤（oligodendroglioma）、混合型膠質瘤（mixed glioma 或 oligoastrocytoma），及室管膜瘤（ependymoma）4 種[19]。其中 WHO 第 3 級星狀細胞瘤又稱為退行性星狀細胞瘤，而 WHO 第 4 級星狀細胞瘤一般會稱為「膠質母細胞瘤」(glioblastoma multiforme, GBM)，是惡性度極高之腦癌[21]。NCCN 於 2022 年針對中樞神經系統腫瘤公告的第 2 版指引，對於高惡性度膠質瘤(定義 WHO 第 3 及 4 級膠質瘤，包含膠質母細胞瘤)的第一線治療建議為盡可能最大程度安全切除腫瘤，並建議在接受外科手術切除後接受放射療法，以達到局部控制並改善存活；對於日常體能狀態良好（KPS  $\geq$  60）的高惡性度膠質瘤病人<sup>j</sup>，建議在術後同時接受腦部的局部放射療法及化學治療。目前針對高惡性度神經膠質瘤接受治療後發生復發的治療選擇效果有限，因此在可能的情況下，參與臨床試驗為復發性疾病首選的治療。其中對於日常體能狀態良好的 IDH 基因突變之星狀細胞瘤 WHO 第 3 或 4 級，偏好的全身性治療選擇包含再次接受 temozolomide (TMZ)、carmustine、lomustine、PCV 或 bevacizumab；而對於膠質母細胞瘤，除了前述的治療藥品外，還可以考慮接受 regorafenib。對於日常體能狀態不好的病人則應接受緩和療法或最佳支持性療法[22]。而該指引則是建議將 larotrectinib 及 entrectinib 作為對於偏好或建議治療方案治療失敗或無法耐受的膠質瘤成人病人（建議等級 category 2A）。相關治療策略如附錄十及附錄十一。

ESMO 針對高度惡性神經膠質瘤為較早期的臨床指引（2014 年），故於此不多做說明[24]。

## 7. 肝內膽管癌（hepatobiliary cancers）

根據 NCCN 於 2022 年針對肝膽管癌公告的第 4 版指引[25]，及 ESMO 於 2022 年針對膽管癌公告的指引[26]，局部晚期（無法切除）及轉移性疾病之病人，可接受以下幾種治療策略，包含放射療法合併 fluoropyrimidine、經動脈血管栓塞治療（肝內膽管癌）、移植（肝外膽管癌）、膽道引流（肝外膽管癌）、全身性化學治療及最佳支持性療法等。其中 NCCN 指引對於無法切除及轉移性的肝膽管癌病人，偏好的化學治療包含合併 gemcitabine, cisplatin 或合併 durvalumab, gemcitabine, cisplatin；對於接受一線全身性治療失敗發生疾病惡化的病人，偏好的治療建議為接受 FOLFOX。此外，該指引建議將 larotrectinib 或 entrectinib 做為具有 NTRK 基因融合之無法接受外科手術切除及轉移性疾病的肝內膽管癌病

<sup>j</sup> 包含 WHO 第 3 級寡樹突膠質瘤（oligodendroglioma；IDH- 基因突變，1p19q 聯合缺失 [codeletion]），及 WHO 第 3 或 4 級的 IDH (isocitrate dehydrogenase, IDH) - 基因突變星狀細胞瘤[22]。IDH-1 基因有無突變為惡性膠質瘤預後及腫瘤分類重要參考；其中有突變預後較佳，若為野生型無突變則預後較差[23]。

人之一線及後線治療（建議等級 category 2A）。而 ESMO 指引針對晚期及轉移性疾病在接受 gemcitabine, cisplatin 一線治療失敗後的二線標準治療同樣為 FOLFOX，其他治療選擇大致上和 NCCN 指引一致，如建議將 NTRK 抑制劑用於接受前線治療後發生惡化或無法耐受之具有 NTRK 基因融合病人族群（證據等級 III，建議等級 A）。詳如附錄十二。

## 8. 軟組織肉瘤（Soft Tissue Sarcoma, STS）

軟組織肉瘤是指人體軟組織（如纖維、脂肪、肌肉、滑膜等部位）長出罕見的腫瘤；其治療主要會根據肉瘤類型、癌症分期、惡性程度、病人健康狀態及年齡來進行挑選[27]。根據NCCN於2022年針對軟組織肉瘤公告的第2版指引，外科手術切除為多數軟組織肉瘤<sup>k</sup>病人的標準治療（適用於組織邊緣沒有癌細胞者 [negative margins]）。但對於晚期、無法切除或轉移性的軟組織肉瘤，單一化學治療（包含dacarbazine、doxorubicin、epirubicin或ifosfamide），或是以anthracycline為基礎的化學合併治療方案（doxorubicin或epirubicin合併ifosfamide及/或dacarbazine）皆廣泛用於此病人族群。此外，近期有許多標靶治療對於某些組織類型的晚期或轉移性軟組織肉瘤具治療效果，如pazopanib被該指引作為接受治療後仍發生疾病惡化、無法切除或轉移性非脂肪軟組織肉瘤(non-lipogenic STS)的其中一種緩和療法；其他後線的治療選擇還包含eribulin及trabectedin。另外，該指引建議將larotrectinib及entrectinib作為僅有NTRK基因融合之晚期或轉移性軟組織肉瘤病人的一線治療藥品（建議等級category 2A）[29]。前述相關治療建議如附錄十三。

另根據 ESMO 於 2021 年針對軟組織肉瘤及臟器肉瘤 (visceral sarcomas) 所公告的指引和 NCCN 指引同樣建議將全身性的化學治療方案作為局部晚期/轉移性、無法切除的軟組織肉瘤病人的緩和療法。標準的一線治療同樣為以 anthracycline 作為基礎的化學治療；其中對於接受化學治療達到部分反應 (partial response) 或疾病穩定 (stable disease) 的病人，將持續接受最大的化學治療劑量至疾病發生惡化或發生無法接受的不良事件；但對於接受化學治療仍無法達到部分反應或疾病穩定的病人，將根據組織學型態接受合適的化學治療 (histology-driven chemotherapy)。ESMO 指引建議的晚期軟組織肉瘤病人二線及後線治療選擇，與 NCCN 指引之建議同樣包含 trabectedin、pazopanib、eribulin 等，但另亦建議將 larotrectinib 及 entrectinib 用於具有 NTRK 基因融合之局部晚期或轉移性肉瘤的病人（證據等級 III，建議等級 A）[30]。前述相關治療建議如附錄十四。

## 9. 胃腸道基質瘤（Gastrointestinal stromal tumours, GISTs）

<sup>k</sup> 軟組織肉瘤包含許多類型，如血管肉瘤、纖維肉瘤、腸胃道間質瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、平滑肌肉瘤、小兒纖維肉瘤、上皮樣肉瘤，及橫紋肌肉瘤等[28]。

根據NCCN於2022年針對胃腸道基質瘤公告的第2版指引指出，對於無法切除、發生惡化或轉移性胃腸道基質瘤，會依病人突變類型（為imatinib - sensitive突變或imatinib - insensitive突變）而有不同的治療選擇。(1)對於imatinib - sensitive突變的一線治療為imatinib，而二線、三線及四線治療則分別為sunitinib、regorafenib及ripretinib；(2)對於imatinib - insensitive突變的一線治療則為avapritinib，二線及後線治療則分別為dasatinib及ripretinib（如附錄十五）。不論突變狀況，對於接受ripretinib治療後仍發生惡化，則可考慮參加臨床試驗、現有數據有限的其他治療選擇、透過再次切片辨識其他潛在不常見的突變之相關標靶治療，或最佳支持性療法。其中最佳支持性療法為再次接受先前具有耐受性且有效的TKI治療藥品（如再次接受imatinib [imatinib rechallenge]），以緩解症狀。此外，該指引建議對於具有NTRK基因融合之無法切除、發生惡化或轉移性胃腸道基質瘤，則是傾向將larotrectinib及entrectinib作為第一線治療選擇（建議等級category 2A）<sup>1</sup>[31]。

ESMO於2021年9月針對胃腸道基質瘤公告的指引對於晚期或發生轉移的胃腸道基質瘤的治療選擇建議，大致上和NCCN指引相似，且同樣會依據突變類型提供不同的治療選擇。Imatinib - sensitive突變的一線治療為imatinib（對於局部晚期、無法切除及轉移性病人，imatinib為標準的治療選擇），二線、三線及四線治療分別為sunitinib、regorafenib及ripretinib。但對於imatinib - insensitive突變的病人，PDGFRA D842V突變者的一線治療選擇為avapritinib，BRAF突變者的一線治療選擇則為BRAF抑制劑，後線治療將依突變狀態而異（如附錄十六）。其中對於imatinib - insensitive突變的病人，接受前述治療後發生疾病惡化的病人，指引指出應持續接受TKI治療（對於無其他治療選擇時），以延緩疾病惡化，而非停止接受治療，或可接受臨床試驗；而對於曾接受過imatinib，且具治療反應者，可再次接受imatinib（rechallenge with imatinib）<sup>m</sup>；而除了臨床試驗，並不建議合併2種以上TKI作為治療選擇[32]。此外，該指引同樣建議將larotrectinib或entrectinib作為具有NTRK基因融合之胃腸道基質瘤的一線治療選擇（證據等級III，建議等級A）。

## 10. 唾液腺腫瘤（salivary gland tumors）

根據NCCN於2023年針對頭頸癌公告的第1版指引，唾液腺腫瘤的主要治療方式為適當的接受外科手術切除。此外，NCCN小組建議此病人族群應接受高度順型放射治療（highly conformal radiotherapy），如IMRT<sup>n</sup>、質子或其他重離子的根治性放射線療法。NCCN小組基於現有試驗證據有限，對於無法手術切除的唾

<sup>1</sup> 對於沒有KIT/PDGFRA突變的GIST病人，可能會具有NTRK基因融合的。

<sup>m</sup> 對於曾接受imatinib標準劑量後發生惡化的病人，可根據病人耐受度及惡化程度，轉換接受sunitinib或提高imatinib的劑量。

<sup>n</sup> IMRT為intensity modulated radiation therapy（強度調控放射治療）的縮寫。



液腺腫瘤接受化學放射療法 (chemoradiation) 的共識較少 (建議等級2B)；而全身性的標靶治療也逐漸成為發生遠端轉移的唾液性腫瘤病人的其中一項治療選擇。因此，對於無法手術切除者，可給予放射療法、全身性治療，或參與臨床試驗；而對於復發發生遠端轉移者，可參與臨床試驗 (偏好治療)，但若日常體能狀態 (performance status, PS) 介於0至3分者，則可接受全身性治療、期待性治療 (expectant management, 適用於生長緩慢的疾病)、選擇性的切除轉移性病灶 (selected metastasectomy)，或最佳支持性療法。此外，該指引建議將larotrectinib或entrectinib用於具有NTRK基因融合之復發性、無發手術切除或轉移性唾液腺腫瘤 (建議等級category 2A) [33]。關於復發、無法接受外科手術切除或轉移性唾液腺腫瘤的治療如附錄十七，全身性治療建議彙整如附錄十八。

ESMO於2022年針對唾液腺腫瘤公告的指引指出，外科手術切除及術後接受放射療法為未發生遠端轉移的主要治療方式；但根治性的放射療法則為功能性 (functionally) 腫瘤無法接受外科手術切除，或由於共病症 (comorbidities) 不適合接受外科手術切除的主要治療方法。該指引建議對於局部復發及/或轉移性疾病，可考慮再次給予放射療法或全身性治療 (包含化學治療或標靶治療)，並強烈建議參與臨床試驗 (證據等級V, 建議等級C)。基於目前缺乏證據，因此並不建議將再次給予放射療法合併化學療法作為主要治療方式 (證據等級IV, 建議等級C)。此外，ESMO指引建議將larotrectinib或entrectinib作為具有NTRK基因融合的分秘型唾液腺腫瘤 (證據等級III, 建議等級A) [34]。

## 11. 骨癌 (bone cancer)

原發性骨癌是極為罕見的腫瘤，以軟骨肉瘤 (chondrosarcoma)、骨肉瘤 (osteosarcoma)、脊索瘤 (chordomas) 和依汶氏肉瘤 (Ewing sarcoma) 為最常見的原發性骨癌，而高惡性度未分化多形性肉瘤 (undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS) 和骨巨細胞瘤 (giant cell tumor of bone, GCTB) 則較為罕見[35]。

根據NCCN於2022年針對骨癌公告的指引，多數骨癌類型的主要治療為外科手術切除，而依汶氏肉瘤主要的治療為接受多種化學治療製劑。對於無法接受外科手術切除或發生轉移性疾病，則可接受放射療法、全身性治療、臨床試驗或最佳支持性療法等。但前述治療選擇會因骨癌類型不同而略有差異，且化學治療對於部分類型骨癌治療效果有限。詳如附錄十九及二十[35]。

ESMO於2021年針對骨肉瘤公告的指引，對於發生轉移性疾病或無法接受外科手術切除的治療建議大致上和NCCN指引，包含放射療法或化學治療，且同樣會根據不同骨癌類型有不同的治療選擇，如附錄二十一。

不論是NCCN或是ESMO指引，皆尚未將TRK抑制劑本案藥品 (larotrectinib) 及entrectinib作為骨癌之治療建議。

## 12. 闌尾癌 (appendiceal cancer)

闌尾癌為罕見的結腸癌特殊類型，僅佔大腸癌的1至5%，整體發生率小於1%；其具有不同種的生物學特徵及疾病惡性程度 (malignant behaviors)。近年來因為闌尾癌的治療選擇上有更多的探討，且由於積極接受外科手術切除及全身性治療，讓病人的存活率及生活品質皆得到了改善；但因為闌尾癌的發生率低且缺乏隨機對照試驗的相關數據，病人的治療策略多仰賴於具有相關治療經驗的臨床專家來進行評估；其中腫瘤減積手術 (cytoreductive surgery) 和腹腔內溫熱化療 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) 為轉移性上皮闌尾癌的標準治療<sup>o</sup>[36, 37]。

NCCN於2022年針對大腸癌所公告的第3版指引指出，目前闌尾腺癌的治療數據相當有限，主要會參考大腸直腸癌的治療準則。多數病人會接受減積手術 (debulking surgery) 合併全身性或腹腔內溫熱化療。而近期的NCCN Outcomes Database分析發現，以fluoropyrimidine<sup>p</sup>為基礎的化學治療方案為最常使用的全身性治療[38]。

## 13. 分泌型乳腺癌 (secretory carcinoma of the breast)

分泌型乳腺癌是一種罕見但獨特的乳腺癌亞型，大多為三陰性腫瘤<sup>q</sup>，預後普遍良好；組織型態學特徵為細胞內及細胞外有大量的嗜伊紅性分泌物 (eosinophilic secretion) 產生，臨床表徵大至可包含腫瘤生長緩慢、無痛、邊界清楚、可移動、可觸摸到腫塊等。分泌型乳腺癌會發生在兒童及成人，發生年齡介於3至83歲，好發於年輕女性 (年齡中位數為25歲)，但偶爾仍會發生在年輕男性 (年齡中位數為19歲) [39]。

針對分泌型乳腺癌目前並無一致的治療指引，治療選擇會取決病人年齡及腫瘤大小，治療選擇包含腫瘤或乳房切除、鄰近的淋巴結切除、放射治療及化學治療[40]。在成人部分，由於復發機率增加，建議至少接受單純的乳房切除術，對於腫瘤大於2公分且腫瘤邊緣較不清楚的病人，一些研究傾向接受改良型乳房根治手術 (modified radical mastectomy)。此外，文獻指出，對於局部復發的成人病人在接受乳房保留手術 (conservative surgery) 後可能須接受輔助性放射治療，但因為顯著的併發症發生風險 (包含肺纖維化及骨骼生長受損)，因此並不建議將該治療策略用於原發性腫瘤的兒童病人。而輔助性化學治療為常使用的治療治療，尤其是對於有淋巴結轉移 (node-positive) 的病人[39]。根據2021年維泰凱 (Vitrakvi) 醫療科技評估報告，臨床專家指出分泌型乳腺癌目前並無最佳的治療策

<sup>o</sup> 化學治療方案大致可包含 cisplatin、fluorouracil (5-FU) 及 oxaliplatin。

<sup>p</sup> 如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine。

<sup>q</sup> 三陰性腫瘤即雌激素受體 (estrogen Receptor, ER)、黃體素受體 (progesterone receptor, PR) 及 HER2 皆為陰性。

略，主要還是會參考乳腺癌治療指引[41]。

2022年NCCN針對乳腺癌發布的第4版指引指出，分泌型的三陰性乳腺癌接受局部治療的支持性數據有限，但對於僅有病理淋巴轉移陽性（pN+）則可考慮接受全身性或標靶治療。對於接受全身性治療後發生復發性疾病，且無法接受外科手術切除（包含局部或區域性）或轉移性疾病（第IV期；M1）的三陰性乳腺癌，將接受全身性治療直到發生惡化或發生無法接受的不良事件，並轉換其他的全身性治療替代方案；對於接受多種全身性治療後發生惡化者，則應接受緩和療法。此外，該指引亦建議將larotrectinib及entrectinib作為發生復發性疾病，且無法接受外科手術切除（包含局部或區域性）或轉移性疾病（M1）之具有NTRK基因融合乳腺癌病人的治療選擇（建議等級category 2A）[42]。前述治療建議如附錄二十二。

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品維泰凱<sup>®</sup>口服溶液 20 毫克/毫升、膠囊 25 毫克及膠囊 100 毫克（Vitrakvi 20mg / ml oral solution、25mg capsule、100mg capsule）等 3 品項之有效成分為 larotrectinib，為 TRK 抑制劑。本案藥品主管機關核准之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：1、具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)；2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症 (severe morbidity)；3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化」。

此次建議者建議擴增給付健保用於「具有 NTRK 基因融合不分腫瘤類型之實體腫瘤的兒童病人 (<18 歲)」，及「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人 (≥18 歲) 病人」，包含以下 13 種適應症：非小細胞肺癌（共有 4 種不同給付條件的目標族群）、大腸直腸癌、黑色素瘤、胰臟癌、甲狀腺癌、高惡性度神經膠質瘤（惡性神經膠質瘤，退行性星狀細胞瘤）、肝內膽管癌、軟組織肉瘤、胃腸道基質瘤、唾液腺腫瘤、骨癌、闌尾癌，及分泌型乳腺癌。

針對前述 13 種建議擴增給付之成人適應症，本報告首先參考前章節各國治療指引建議，進一步比對此次建議擴增給付之成人各適應症與我國許可適應症及健保給付現況，彙整其分別之建議給付條件與本案藥品具相近治療地位之藥品如表五（相關資訊詳如附錄二十三，包括 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付條件等結果）。說明各適應症具相近治療地位之藥品如後：

1. 非小細胞肺癌，共包含以下 4 個建議給付之目標族群：
  - 針對(1)不適合接受化學治療之基因原生型晚期非小細胞肺癌之目標族群：

對於 PD-L1 表現量  $TPS \geq 50\%$  的病人將會優先使用免疫檢查點抑制劑<sup>r</sup>（包含 pembrolizumab 及 atezolizumab）作為一線治療藥品，而本案藥品將有可能做為治療後發生疾病惡化的二線治療選擇；而對於 PD-L1 表現量 0% 至 49% 的病人，目前並無合適的治療藥品。綜觀上述，對於此目標族群，目前並無具相近治療地位之健保給付藥品。

- 針對(2)platinum 治療失敗後基因原生型的晚期鱗狀非小細胞肺癌，以及(3)platinum 及 docetaxel/paclitaxel 治療均失敗的基因原生型晚期非小細胞肺癌之目標族群：與本案具相近治療地位之健保給付藥品為免疫檢查點抑制劑（針對 PD-L1 表現量  $\geq 50\%$ ，包含 pembrolizumab、nivolumab 及 atezolizumab），及化學治療（針對 PD-L1 表現量 0% 至 49%）。另外，根據 EGFR-TKI 如 gefitinib、erlotinib 及 afatinib 的健保給付規定，於一線治療惡化後，並無限制使用族群須為 EGFR 突變陽性的病人。然而，臨床專家指出僅有少部分病人會使用 EGFR-TKI，如 PD-L1 表現量  $< 50\%$  的病人族群中，有 60% 至 70% 的病人會接受化學治療<sup>s</sup>，僅有 20% 至 30% 病人會使用 EGFR-TKI。因此，具相近治療地位的藥品主要仍為免疫檢查點抑制劑及化學治療。
- 針對(4)曾接受過至少一線 anti-EGFR TKI 治療失敗，且對 anti-EGFR TKI 產生抗性之 EGFR 突變非小細胞肺癌之目標族群：與本案具相近治療地位之健保給付藥品為化學治療。

其中，目標族群(2)、(3)及(4)可使用的化學治療藥品，大致可包含 cisplatin、carboplatin、paclitaxel、pemetrexed（限用於非鱗狀）、vinorelbine、etoposide、gemcitabine，及 docetaxel。

2. 大腸直腸癌：針對「已使用過 FOLFIRI 或 FOLFOX 治療失敗的轉移性直腸結腸癌」，與本案具相近治療地位之健保給付藥品包含：(1) cetuximab、(2) regorafenib、(3) trifluridine/tipiracil，及(4)化學治療（如 FOLFIRI 或 FOLFOX）。另外建議者認為 bevacizumab 為相近治療地位之藥品，本報告認為 bevacizumab 之健保給付僅限用於一線治療，因此，與本案藥品為不同之給付治療地位。
3. 黑色素瘤：針對「曾接受過至少一次全身性治療失敗之 BRAF 原生型的第三期或第四期黑色素瘤」，最新臨床指引指出主要會依據曾經接受過的治療藥品及疾病的突變狀態等來挑選合適的治療藥品。對於 BRAF 原生型的病人，主要會給予免疫檢查點抑制劑（如 pembrolizumab 或 nivolumab）合併或不合併 ipilimumab、nivolumab, relatlimab-rmbw、interleukin-2 及化學治療等；但對於日常體能狀態不佳者，則可接受最佳支持性療法（如附錄五）。其中健保給付 pembrolizumab 或 nivolumab 用於「無法切除或轉移之第三期

<sup>r</sup> Nivolumab 尚未給付於非小細胞肺癌第一線用藥。

<sup>s</sup> 化學治療會同時合併自費免疫檢查點抑制劑。

- 或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者」，與本案具相近治療地位；但健保目前並未給付 ipilimumab、relatlimab-rmbw 及 interleukin-2 用於黑色素瘤。此外，建議者所提出的 vemurafenib，健保給付用於「BRAF V600 突變陽性」，與本案限用於 BRAF 原生型的病人族群不同。
4. 胰臟癌：針對「先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，無法手術切除或轉移性胰臟癌」，與本案具相似治療地位之健保給付藥品，包含：(1) gemcitabine、(2) TS-1，及(3)合併 5-FU, leucovorin, liposomal irinotecan。另外，建議者認為合併 gemcitabine, albumin-based paclitaxel 為相近治療地位之藥品，然本報告認為健保給付 albumin-based paclitaxel 「限併用 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療」，與本案藥品為不同之給付治療地位。
  5. 甲狀腺癌：針對「用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性甲狀腺癌」，與本案具相近治療地位之健保給付藥物包含：sorafenib 及 lenvatinib。另外，針對建議者將 vandetanib 作為與本案藥品具相似治療地位，本報告經諮詢臨床專家及參考臨床指引建議，認為髓質癌並不會接受放射性碘作為治療，且健保給付 vandetanib 限「用於無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌」，因此本報告認為 vandetanib 與本案藥品為不同之給付治療地位。
  6. 惡性神經膠質瘤，退型性星狀細胞瘤：針對「曾接受放射治療及化學治療失敗的高度惡性膠質瘤」，最新臨床指引建議的偏好全身性治療方案，包含再次接受 TMZ、carmustine、lomustine、bevacizumab、regorafenib、PCV，或最佳支持性療法；而對於偏好或建議治療方案治療失敗或無法耐受者，則可考慮接受 etoposide 及 cisplatin(如附錄十一)。其中，健保目前分別給付 TMZ 及 bevacizumab 用於「經手術或放射線治療後復發之退行性星狀細胞瘤」及「惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤」，與本案具相近治療地位。而 carmustine 及 PCV 健保並無給付；lomustine 已註銷許可證；regorafenib 健保目前並未給付用於惡性神經膠質瘤及退行性星狀細胞瘤。此外，etoposide 及 cisplatin 健保皆給付作為抗腫瘤製劑，亦為與本案藥品具相近治療地位之藥品。
  7. 肝內膽管癌：針對「曾接受過至少一次全身性治療失敗<sup>t</sup>，又有疾病惡化，無法手術切除或晚期或復發的膽道癌」，指引列為偏好的治療選擇為 FOLFOX。經諮詢臨床專家，針對局部晚期或轉移性膽管癌目前臨床二線治療主要為 mFOLFOX (off-label use)、FOLFIRI (off-label use) 或合併 gemcitabine, TS-1 (off-label use)，其中僅有 gemcitabine 為健保給付藥品，且臨床指引亦建議將 gemcitabine 單一製劑作為後線治療(如附錄十二)。因此，本報告認為與本案藥品具相似治療地位之藥品為 gemcitabine；另外建議者認為 oxaliplatin 與本案藥品具相近治療地位，本報告認為 oxaliplatin 僅

<sup>t</sup> 經指引回顧與諮詢臨床專家，合併 gemcitabine, cisplatin 為一線之治療主力。

- 給付於結腸直腸癌、胃癌及胰臟癌，與本案目標族群不同。
8. 軟組織肉瘤：針對「曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤」，不論是 NCCN 或是 ESMO 的最新指引皆建議將 trabectedin、pazopanib 及 eribulin 作為晚期/轉移性軟組織肉瘤接受化學治療惡化後的後線首選治療選擇。其中 pazopanib 及 eribulin 健保分別給付用於「曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤患者」，及「無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤成人患者，且先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療」，與本案具相近治療地位；但健保目前尚未給付 trabectedin 作為治療藥品。此外，健保亦給付 ifosfamide 及 epirubicin 化學治療用於「軟組織肉瘤」，亦為與本案藥品具相近治療地位之藥品。而建議者所提出的 doxorubicin，健保給付用於「AIDS related Kaposi's Sarcoma」，與本案目標族群較為不同。
  9. 胃腸道基質瘤：針對「曾接受過至少一次全身性治療失敗的胃腸道基質瘤」，根據國際最新臨床指引，會依據突變類型不同來選擇合適的治療。對於接受一線治療失敗之胃腸道基質瘤，若為 imatinib - sensitive 突變，治療選擇依序可包含 sunitinib、regorafenib、ripretinib，及再次接受 imatinib；但若為 imatinib - insensitive 突變，治療選擇則為 dasatinib 及 ripretinib。其中 imatinib、sunitinib 及 regorafenib 健保現分別給付用於「無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤（第一線或後線）」、「以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤（第二線）」及「先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質腫瘤（第三線）」，與本案具相近治療地位；而健保並尚未給付 ripretinib 及 dasatinib 作為胃腸道基質瘤之治療藥品。本報告經諮詢臨床專家，認為 imatinib、sunitinib 及 regorafenib 皆有可能作為本案目標族群之治療藥品。
  10. 唾液腺腫瘤：針對「無法切除或轉移的唾液腺腫瘤」，國際最新臨床指引建議可接受全身性化學治療，如 cisplatin, vinorelbine、cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide、carboplatin, paclitaxel 及 carboplatin, gemcitabine<sup>u</sup>，及健保現尚未給付用於唾液腺腫瘤的標靶治療，或最佳支持性療法。其中 cisplatin 及 cyclophosphamide（糖衣錠）健保現分別給付做為「抗惡性腫瘤劑」及「防治癌症」，與本案藥品具相同治療地位。此外，針對建議者所提出的 epirubicin<sup>v</sup> 及 5-fluorouracil<sup>w</sup>，本報告諮詢的臨床專家指出，雖我國許可適應症不包含「唾液腺腫瘤」，但健保並未另規範給付條件，因此臨床上亦可能用於此目標族群（off-label use）；而針對建議者所提出的 vinorelbine，健保給付規定

<sup>u</sup> Doxorubicin 健保現給付用於「轉移性卵巢癌」、「AIDS related Kaposi's Sarcoma」及「轉移性乳癌」等。Carboplatin 健保現給付用於「卵巢癌」及「腎功能不佳或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤」。Paclitaxel 健保現給付用於「晚期卵巢癌」、「非小細胞肺癌」、「轉移性乳癌」及「卡波西氏肉瘤」。Gemcitabine 健保現給付用於「非小細胞肺癌」、「胰臟癌」、「晚期膀胱癌」、「轉移性乳癌」、「卵巢癌」，及「膽道癌(含肝內膽管)」。

<sup>v</sup> Epirubicin 許可適應症包含乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢癌。

<sup>w</sup> 5-fluorouracil 許可適應症包含消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。

- 限用於「非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患」，與本案目標族群不同<sup>x</sup>。
11. 骨癌：針對「無法手術切除或轉移骨癌」的治療，不論是 NCCN 或 ESMO 最新指引皆建議可接受放射療法或全身性治療(包含化學治療及標靶治療)，但仍還是會依據骨癌類型不同而異(如附錄十九至二十一)。與本案藥品具相近治療地位之骨癌健保給付藥品，包含 ifosfamide ± etoposide、cyclophosphamide, etoposide、cisplatin、methotrexate，及 methotrexate, etoposide, ifosfamide 等。
  12. 闌尾癌：針對「曾接受過一次治療失敗的闌尾癌」，根據國際最新臨床指引，目前闌尾癌主要會是參考大腸直腸癌的治療準則，而 NCCN 近期的資料分析指出，fluoropyrimidine 為基礎的化學治療方案為最常使用的治療選擇。此外，本報告諮詢的臨床專家意見指出，闌尾癌除了使用化學治療，臨床上還是有機會使用轉移性大腸直腸癌的二線或後線治療，包含：(1) cetuximab 合併 irinotecan、(2) trifluridine/tipiracil，及(3) regorafenib。
  13. 分泌型乳腺癌：針對「曾接受過化學治療失敗的轉移性分泌型乳腺癌」，根據乳腺癌的國際最新臨床指引，可接受其他替代性的全身性治療，如化學治療或標靶治療。本報告諮詢之臨床專家指出，分泌型乳腺癌雖屬三陰性乳癌，但其組織學型態的特異性，接受 olaparib 的治療效果有限，因此主要還是會接受化學治療(NCCN 指引建議的偏好治療選擇，包含 paclitaxel、capecitabine、gemcitabine、vinorelbine、eribulin 及 cisplatin 等；如附錄二十二)。此外，對於接受多種全身性治療失敗後，則會考慮接受緩和療法。

表五、依建議擴增給付之適應症與本案藥品具相近治療地位之藥品進行彙整

建議擴增之適應症	建議擴增之給付條件	具相近治療地位之藥品
1. 非小細胞肺癌	(1) 不適合接受化學治療之晚期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。	無具相近治療地位之藥品。
	(2) 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患者。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 表現量 ≥ 50%：包含 pembrolizumab、nivolumab 及 atezolizumab。</li> <li>• PD-L1 表現量 0% 至 49%：化學治療，包含 cisplatin、carboplatin、paclitaxel、vinorelbine、</li> </ul>

<sup>x</sup> Vinorelbine 健保現給付用於：(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，及(2) 病理分期第二期及第三期前半(stage II & stage IIIA) 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。

建議擴增之適應症	建議擴增之給付條件	具相近治療地位之藥品
		etoposide、gemcitabine，及 docetaxel。
	(3) 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患者。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 表現量 <math>\geq 50\%</math>: 包含 pembrolizumab、nivolumab 及 atezolizumab。</li> <li>• PD-L1 表現量 0% 至 49%: 化學治療，包含 cisplatin、carboplatin、paclitaxel、pemetrexed、vinorelbine、etoposide、gemcitabine，及 docetaxel。</li> </ul>
	(4) 先前曾接受過至少一線 anti-EGFR TKI 治療失敗，且因 NTRK 基因融合對 anti-EGFR TKI 產生抗性之局部侵犯性或轉移性之 EGFR 突變非小細胞肺癌患者。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 化學治療，包含 cisplatin、carboplatin、paclitaxel、pemetrexed、vinorelbine、etoposide、gemcitabine，及 docetaxel。</li> </ul>
2. 大腸直腸癌	先前已使用過 FOLFIRI (Folinicacid / 5 - fluorouracil / irinotecan) 或 FOLFOX (Folinicacid / 5 - fluorouracil / oxaliplatin) 治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌患者。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (K)RAS 原生型：包含 cetuximab、regorafenib、trifluridine/tipiracil，及化學治療（如 FOLFIRI 或 FOLFOX）</li> <li>• (K)RAS 突變型：包含 regorafenib 及 trifluridine/tipiracil，及化學治療（如 FOLFIRI 或 FOLFOX）</li> </ul>
3. 黑色素瘤	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，且 BRAF 腫瘤基因為原生型之無法手術切除或轉移的第三期或第四期黑色素瘤患者。	Pembrolizumab 及 nivolumab
4. 胰臟癌	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移性胰臟癌患者。	Gemcitabine、TS-1，及合併 <u>5-FU</u> 、 <u>leucovorin</u> 、 <u>liposomal irinotecan</u>
5. 甲狀腺癌	用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性	Sorafenib 及 lenvatinib



建議擴增之適應症	建議擴增之給付條件	具相近治療地位之藥品
	(progressive)甲狀腺癌。	
6. 惡性神經膠質瘤，退行性星狀細胞瘤	先前曾接受過標準放射線治療以及化學藥物治療失敗之高度惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)與退行性星狀細胞瘤(WHO 第 3-4 級)。	TMZ (退行性星狀細胞瘤)、bevacizumab (惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤)、etoposide 及 cisplatin
7. 肝內膽管癌	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。	Gemcitabine
8. 軟組織肉瘤	用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療。	Pazopanib、eribulin、ifosfamide 及 epirubicin
9. 胃腸道基質瘤	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二線：sunitinib</li> <li>• 三線：regorafenib</li> <li>• 其他後線治療：再次接受 imatinib</li> </ul>
10. 唾液腺腫瘤	無法手術切除或轉移的唾液腺腫瘤。	化學治療，如 cisplatin、clophosphamide
11. 骨癌	無法手術切除或轉移的骨癌。	化學治療，如 cyclophosphamide、ifosfamide、etoposide、cisplatin 及 methotrexate 等
12. 闌尾癌	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的闌尾癌。	參考大腸直腸癌，包含 cetuximab, irinotecan、regorafenib 及 trifluridine/tipiracil。
13. 分泌型乳腺癌	先前曾接受過前導性、術後輔助性或轉移性化學治療的轉移性分泌型乳腺癌。	化學治療，如 paclitaxel、capecitabine、gemcitabine、vinorelbine、eribulin 及 cisplatin 等

本報告另於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[43]，查詢本案藥品 larotrectinib 之 ATC 分類碼為 L01EX12，屬 antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / protein kinase inhibitors / other protein kinase inhibitors 類別，同屬「L01XE」者尚有其他 20 種成分藥品。其中 3 種成分於我國尚未取得許可適應證<sup>y</sup>，6 種成分健保尚未給付<sup>z</sup>，5 種成分於我國健保給付之適應症與本案無關<sup>aa</sup>，1 種成分

<sup>y</sup> 3 種成分包含 masitinib、quizartinib 及 pralsetinib。

<sup>z</sup> 6 種成分包含 gilteritinib、pexidartinib、capmatinib、ripretinib、tepotinib，及 selpercatinib。

<sup>aa</sup> 5 種成分包含 vandetanib (無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌)、cabozantinib

entrectinib 與本案藥品具相關許可適應症，適用於「治療 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤的成人及 12 歲（含）以上小兒病人」，惟目前健保僅給付用於「ROS-1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌」；其餘 5 種成分與本案藥品具相近之健保給付條件，但並非限制在具有 NTRK 基因融合的病人。前述與本案藥品具相近治療地位之藥品，彙整相關適應症及給付條件如表六。

表六、與本案藥品具相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01EX12 Larotrectinib (本案藥品)	適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件： 1、具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)； 2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)； 3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。	口服液劑； 膠囊劑	1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童(未滿 18 歲)病人，並應符合以下五項條件： (1) 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。 (2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。 (3) 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。 (4) 下列適應症之一： I. 嬰兒纖維肉瘤的第一線治療。 II. 先天性中胚層腎瘤。 III. 分泌型乳腺癌/幼年型乳腺癌。 IV. 唾液腺分泌性癌。 V. 甲狀腺癌。 VI. 膠質細胞瘤。 VII. 軟組織肉瘤。 (5) 前項適應症第 II 至 VII 須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。 2.. 需經事前審查核准後使用：(略)
L01EX14 Entrectinib	1.ROS1 陽性之非小細胞肺癌：適用於治療 ROS1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人。 2.NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤：適用於治療 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤的成人病人，並應符合以下條件： (1)具	膠囊劑	健保目前僅給付用於 ROS-1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人，尚未收載用於有 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤之病人。

(用於未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人)、nintedanib (用於特發性肺纖維化及全身性硬化症有關之間質性肺病)、midostaurin (用於急性骨髓性白血病)，及 avapritinib (用於治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ )D842V 突變之無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	NTRK 基因融合且無已知的後天抗性突變(acquired resistance mutation) (2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病狀(severe morbidity) (3)於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項。		
L01EX01 Sunitinib	腸胃道間質腫瘤(GIST) 本品適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。	膠囊劑	腸胃道間質腫瘤： (1)限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。 (2)若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療。 (3)略。
L01EX02 Sorafenib	放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。	膜衣錠	用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)。
L01EX03 Pazopanib	本品適用於治療先前曾接受化學治療的晚期軟組織肉瘤(STS)病人。	膜衣錠	軟組織肉瘤： (1)用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療。 (2)須排除胃腸道基質瘤、脂肪惡性肉瘤、橫紋肌惡性肉瘤、軟骨惡性肉瘤、骨性惡性肉瘤、依文氏(Ewing's sarcoma)惡性肉瘤、原發性神經外胚層腫瘤(primitive neuroectodermal tumor)、突起性表皮纖維惡性腫瘤 (dermatofibrosarcoma protuberance)或具骨轉移的患者。 (3)略。
L01EX05 Regorafenib	大腸直腸癌： Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 腸胃道間質腫瘤： 適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉	膜衣錠	1.轉移性大腸直腸癌(mCRC)： (1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 (2)(略) 2.胃腸道間質腫瘤(GIST) (1)先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	移性的胃腸道間質瘤。肝細胞癌：適用於治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病患。		切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。 (2)需經事前審查核(略)
L01EX08 Lenvatinib	適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。	膠囊劑	用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-RDTC)。

#### 四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、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
CADTH/pCODR (加拿大)	分別於 2019 年 10 月 31 日及 2021 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	分別於 2021 年 3 月、2021 年 11 月及 2022 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 5 月 27 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2022 年 12 月 19 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2022 年 12 月 14 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

##### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

CADTH 分別於 2019 年 10 月 31 日及 2021 年 9 月針對 larotrectinib 公告 2 份評估報告 [7, 44]。其中於 CADTH 於 2019 年公告的評估報告，基於 larotrectinib 相較於現有治療選擇或最佳支持性療法，淨臨床效益 (net clinical benefit) 具不確定性，並未建議給付 larotrectinib 用於治療具 NTRK 基因融合之局部晚期或轉移性實體腫瘤的成人及兒童病人。儘管加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 指出 larotrectinib 具備抗腫瘤活性，但委員會最終認為在納入的試驗及合併分析的病人族群中存在異質性

(heterogeneity)，並無法根據腫瘤類型評估治療結果的差異；此外，缺乏NTRK基因融合是否為所有腫瘤類型的致癌驅動因子之相關證據，及缺乏有基因融合病人在現有治療下的治療結果之歷史證據，使得臨床效益幅度具不確定性。pERC提及，由於納入分析的病人族群之腫瘤類型存在異質性，因此對於決策所需的重要指標，如整體存活期（overall survival, OS）及無惡化存活期（progression-free survival, PFS）並無法解釋。由於合併分析病人群的異質性導致臨床效益幅度存在相當大的不確定性，故無法對larotrectinib相較於現有治療的成本效益做出結論。因此，不建議給付larotrectinib用於治療具NTRK基因融合之局部晚期或轉移性實體腫瘤的成年及兒童病人。但pERC指出，larotrectinib的抗腫瘤活性、可控制的副作用及可易由口服給予，符合病人對於治療的期望。該份評估報告內容詳如查驗中心於2021年1月7日完成的維泰凱 (Vitrakvi) 醫療科技評估報告[41]。

CADTH於2021年9月公告的評估報告，建議有條件給付larotrectinib用於有NTRK基因融合的局部晚期或轉移性實體腫瘤之成人和兒童病人，且無已知的後天阻抗性突變（acquired resistance mutation），或手術切除極可能造成嚴重病症（severe morbidity），及沒有合適的替代治療選項。給付條件如表七。以下重點摘要該份評估報告的內容。

## 1. 給付條件

表七、CADTH 建議給付條件

初始治療條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合，且無已知的後天阻抗性突變</li> <li>2. 無法接受外科手術切除的局部晚期或轉移性實體腫瘤</li> <li>3. 日常體能狀態 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人：ECOG 0 至 2 分</li> <li>• 兒童：ECOG 0 至 3 分</li> </ul> </li> <li>4. 該腫瘤治療部位的所有既有標準治療皆已用盡，且接受外科手術切除及/或放射療法會導致嚴重的併發症</li> <li>5. 對於有以下情形的病人，不應接受 larotrectinib 治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 已發生症狀的腦轉移</li> <li>• 不穩定的心血管疾病</li> <li>• 無法於接受 larotrectinib 初始治療前終止接受強效 CYP3A4 抑制劑或誘導劑（inducer）</li> </ul> </li> </ol>
續用條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 沒有發生以下任一情況： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 影像學疾病惡化</li> <li>• 無法接受的不良反應</li> </ul> </li> <li>2. 在接受初始治療後第一年，每 3 至 4 個月接受一次影像學評估（電腦斷層及/或核磁共振造影）。後續將可根據臨床判</li> </ol>

	斷，延長追蹤的間隔時間。
終止治療	對於發生以下任一情況，應終止治療： 1. 影像學疾病惡化 2. 無法接受的不良反應 3. 停藥後 4 週內不良反應仍無法解決
處方	1. 應僅限於有 NTRK 基因融合診斷及治療經驗的臨床專家開立處方 2. 應僅限於有使用抗腫瘤藥物治療經驗的專家監督下使用 3. 僅能以 larotrectinib 作為單一治療藥品 4. 劑量： • 體表面積 $\geq 1$ 平方公尺：口服 100 mg，每天 2 次 • 體表面積 $< 1$ 平方公尺的兒童：口服 100 mg/m <sup>2</sup> ，每天 2 次
價格	在願付閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，本案藥品建議支付價至少需降價 90% 才有可能達到成本效果。

## 2. 決議理由（療效部分）

pERC 指出，儘管現有 larotrectinib 證據對於不同腫瘤部位的抗腫瘤活性存在相當大的異質性，且試驗中觀察到的治療反應率幅度以及病人的長期存活和生活品質具有很大的不確定性。但委員會承認具有 NTRK 基因融合的腫瘤罕見，使得證據收集特別具有挑戰性；對於試驗中樣本數較小的病人族群，larotrectinib 的臨床療效證據具有不確定性。此外，pERC 認為適合接受 larotrectinib 治療的病人通常有很大的疾病負擔，且沒有其他的治療選擇。雖然在不同腫瘤部位，larotrectinib 的治療反應差異很大，但 pERC 基於不定腫瘤（tumour - agnostic）的觀點評估現有的證據；最終評估結論指出，對於某些類型的特定腫瘤，larotrectinib 的治療效益超過其他缺乏明確臨床證據的腫瘤類型，且 larotrectinib 可滿足沒有其他有效治療選擇病人的需求，以達到疾病症狀控制、疾病控制，且具有可控制的不良反應，及口服劑型易於投予。

## 3. 臨床證據

- (1) 儘管建議者於再次提交提供了額外的分析結果<sup>bb</sup>，以解決不同腫瘤類型固有的異質性、試驗中病人族群的異質性，及缺乏對照組的擔憂，但仍沒有一項替代分析方法<sup>cc</sup>可以支持 larotrectinib 在所有腫瘤類型都有相同的療效（uniform effectiveness）。

<sup>bb</sup> 包含主要分析的延伸性數據及原發性中樞神經系統腫瘤的數據。

<sup>cc</sup> 包含貝氏分級模型（Bayesian hierarchical modeling）、排列置換法分析（permutation analysis），及個人生長調變指數（intra-person growth modulation index）。

- (2) pERC 審查了 4 項大樣本數的真實世界證據研究結果指出，NTRK 基因融合在某些癌症中具有致癌性（oncogenicity）及相互排斥（mutually exclusive）的特性<sup>dd</sup>，但病人具有 NTRK 基因融合，並不會增加或減少無惡化存活期或整體存活期<sup>ee</sup>。
- (3) pERC 根據現有證據支持 larotrectinib 的抗腫瘤活性，但各腫瘤類型間，則是存有不同的治療反應。此外，pERC 指出因為具有 NTRK 基因融合實體腫瘤是罕見的，因此某些腫瘤類型在合併分析（pooled analysis）病人族群中的代表性不足（underrepresented），使得信賴區間較寬；且 larotrectinib 在不同腫瘤類型間之治療效益幅度具有較大的不確定性。但是，pERC 認同透過腫瘤類型的次族群分析是探索性，而非屬於推論性（non-inferential）的結果。
- (4) pERC 指出，在具有 NTRK 基因融合的非中樞神經系統實體腫瘤病人族群中有較高的客觀反應率（objective response rate, ORR）。但受限於合併分析之病人族群具有不同的存活分佈，且存活數據尚不成熟，使得整體存活及無惡化存活的效益難以解釋。此外，在多數腫瘤類型，客觀反應率並非核准可作為整體存活及無惡化存活的替代指標，因此 larotrectinib 的長期治療效果仍具有不確定性。
- (5) pERC 仔細考量了疾病了罕見性、病人對於治療的期望（patient values）、醫療未滿足需求（unmet need），及現有證據的不確定性等，認為應給付 larotrectinib 給所有具有 NTRK 基因融合實體腫瘤的病人族群。

#### 4. 其他討論議題

- (1) NTRK 基因融合的檢測應該在診斷時，或在接受一線治療時即進行。
- (2) 額外的數據收集：應透過更多真實世界的證據，以進一步了解 larotrectinib 的療效及安全性。

## (二) PBAC（澳洲）

PBAC 於 2021 年 3 月發布之初步公開摘要文件(Public Summary Document) 中，包含 2020 年 11 月的會議摘要及同年 12 月更新的補充內容（addendum）。其中 2020 年 11 月的會議結論為暫緩決定是否收載 larotrectinib 「用於治療具有

<sup>dd</sup> 例如在 VOYAGER-1 研究指出，NTRK 基因融合和 ALK、BRAF、ERBB2、EGFR、ROS1 或 KRAS 等基因共同出現（co-occurrence）是不常見的。因此，間接指出 NTRK 基因融合具有的致癌性，因為在多數情況下，基因融合的存在是主要的致癌驅動（oncogenic driver）因子。VOYAGER-2 研究也有相關的發現。

<sup>ee</sup> VOYAGER-1 及 VOYAGER-2 研究結果皆指出，有無 NTRK 基因融合，具備相似的整體存活。廠商基於此 2 項試驗以提供 NTRK 基因融合作為預後因子的證據，但受限於追蹤時期僅有小樣本的病人數及事件，因此無法有任何明確的結論。而另一項 MDACC 研究也和 VOYAGER 研究得到一致的結論，具有 NTRK 基因融合並不會影響整體存活，但此結果亦可能是因為受限於小樣本數的影響。

NTRK 基因融合之無法手術切除的局部晚期、轉移性，或局部晚期但需要進行侵入性手術（disfiguring surgery）或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人」。此決議主要是基於在建議者建議的價格之下，其成本效果高到令人無法接受，且具不確定性。因此，PBAC 要求衛生福利部與建議者接洽，試圖適當的降低 larotrectinib 的價格；且 PBAC 還建議在 PBS 做出最終的給付建議之前，應等待澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）對於支付 NTRK 基因檢測與否先提出意見。此外，儘管 PBAC 承認，對於有 NTRK 基因融合的病人存在取得有效治療選擇的臨床需求，且在許多罕見的腫瘤類型皆已發現了 NTRK 基因融合的表現；但 PBAC 特別提到，目前有限的臨床結果指出 larotrectinib 可能的相對治療效益將主要來自 NTRK 基因融合高發生頻率的兒童病人及成人病人族群當中。而同年 12 月的補充內容，同樣是基於建議者建議的價格之下，其遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）高到無法接受，且具不確定性，因此不建議給付 larotrectinib 用於此病人族群 [45]。

經建議者再此提交申請，PBAC 於 2021 年 11 月的會議公開摘要文件，基於在此次建議者降價後的建議價格之下，larotrectinib 「用於具有 NTRK 基因融合的兒童病人，及 NTRK 基因融合高發生率的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌成人病人<sup>ff</sup>」之 ICER 值是可接受的，PBAC 有意建議給付，但應等待 MSAC 對於支付 NTRK 基因檢測的建議，因此暫緩決定是否收載 larotrectinib。然而，針對 larotrectinib 「用於具有 NTRK 基因融合低發生率的成人病人」，PBAC 則是考量 ICER 值高且具有不確定性，且此病人族群具備有效的替代療法，醫療未滿足之需求較小，因此不建議給付 larotrectinib 用於此病人族群 [46]。

PBAC 最終於 2022 年 7 月公告 2022 年 3 月的補充內容提及，因為 MSAC 於 2021 年 11 月 25 至 26 日的會議，同意給付 NTRK 基因融合的檢測（包含 NGS 及 FISH）<sup>gg</sup>，以確定是否符合接受 larotrectinib 的治療資格。因此，PBAC 最終建議以處方授權方式（Authority Required）給付 larotrectinib 「用於具有 NTRK 基因融合的兒童病人，及 NTRK 基因融合高發生率的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌成人病人」；但 PBAC 仍維持不建議給付用於具有 NTRK 基因融合低發生率的成人病人 [47]。以下重點摘要前述三份評估報告中療效相關內容。

<sup>ff</sup> 為無法手術切除的局部晚期、轉移性、或局部晚期但需要進行毀損性手術或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人。

<sup>gg</sup> MSAC 認同 ESC 指出，建議採用的 NTRK 基因融合檢測的分析性能（analytical performance）證據皆仍存有限制（即 NGS、FISH 和 IHC）。但 MSAC 仍認為，儘管 RNA-NGS、DNA-NGS 和 FISH 的分析性能各不相同，但對於兒童及成人 NTRK 基因融合高發生頻率的癌症類型都在可接受的限度內。且 MSAC 並不建議將 NTRK 基因融合的檢測給付用於 NTRK 基因融合發生頻率低的成人腫瘤類型，因為檢測效能不佳，和 PBAC 不建議給付 larotrectinib 用於此病人族群一致。因此，MSAC 建議在 NTRK 基因融合檢測前，並不需要先進行 IHC 檢測。



## 1. 給付條件

PBAC 就初始治療、續用及終止治療提給付條件建議（詳見表八）。其中，初始治療條件病人需為無法手術切除者，或需採毀損性或肢體截肢手術者，且病人無其他全身性的抗腫瘤替代治療選擇。

表八、PBAC 建議給付條件

初始治療條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合的實體腫瘤（不限癌別）之兒童病人（&lt;18 歲），或具有 NTRK 基因融合的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌的成人病人（≥18 歲）</li> <li>2. 無法手術切除的局部晚期、轉移性，或局部晚期但需要進行侵入性手術或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人</li> <li>3. 無其他全身性的抗腫瘤替代治療選擇</li> </ol>
續用條件	沒有發生影像學疾病惡化
終止治療	影像學疾病惡化
價格	簽署特殊協議方案（Special pricing arrangements）

## 2. 比較品

PBAC 指出，目前 larotrectinib 的臨床實踐尚無共識；此外，PBAC 認同經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）的觀點，認為 larotrectinib 作為前期或後線的治療將取決於治療目的。因此，PBAC 考量了 larotrectinib 的臨床地位，目前並無法確定每個次族群最合適的比較品為何。

## 3. 臨床證據

- (1) 儘管具有 NTRK 基因融合的癌症類型對於有效治療存在臨床需求；但 PBAC 認為缺乏有效標準治療之具有 NTRK 基因融合的罕見癌症，存有最高度的臨床治療需求。此外，PBAC 指出，larotrectinib 試驗中，大多數具有 NTRK 基因融合高發生頻率的成人及兒童癌症類型，為罕見癌症。
- (2) PBAC 認為，儘管試驗結果指出 larotrectinib 具有治療效果，但由於數據尚未成熟，且 3 項試驗之間存有異質性（如試驗設計/目的、病人/疾病特徵、不同腫瘤類型的治療效果等）。因此，對於合併分析的結果解讀上應謹慎。
- (3) PBAC 指出，由於病人樣本數小，使得腫瘤次族群的反應率有較大的信賴區間。因此，PBAC 並無法確定不同腫瘤類型是否有一致的治療效果。但 PBAC 認為，NTRK 基因融合高發生率的腫瘤類型相較於 NTRK 基因融合低發生率的腫瘤類型，可達到較大的治療效果。
- (4) PBAC 認為，對於 NTRK 基因融合高發生率的成人及兒童病人族群，larotrectinib 相較於標準治療，治療效果較佳的宣稱是可以接受的；但因為 larotrectinib 試驗數據存在問題（如將 NTRK 基因融合低發生率的兒童軟組

織肉瘤歸類於 NTRK 基因融合高發生率)，加上目前標準治療數據的適用性，及單組間接比較 (naïve indirect comparisons) 的不確定性，使得 larotrectinib 的治療效益幅度具有不確定性<sup>hh</sup>。此外，PBAC 認為，最合適的比較品具有不確定性，將使得 larotrectinib 的相對效益，整體具有不確定性。

- (5) PBAC 認為，NTRK 基因融合低發生率的成人及兒童病人族群，larotrectinib 相較於標準治療，有更佳治療效果的宣稱，並沒有足夠的證據可支持。
- (6) PBAC 認為針對兒童次族群不須指定腫瘤類型是適當的，因為兒童癌症病人有較高的臨床需求高，且兒童癌症的盛行率相對較低。但 PBAC 認為一些具備有效療法之 NTRK 基因融合低發生率的成人癌症類型，臨床未滿足之需求較小，且相較於既有的有效治療，larotrectinib 的遞增效益 (incremental benefit) 具不確定性。
- (7) 儘管廠商於再次提交時，更新到最新的數據 (截至 2020 年 7 月)，但合併所有癌症類型的整體存活期中位數亦尚未成熟。
- (8) PBAC 指出，由於證據有限，並無法評估 NTRK 基因融合表現狀態，對於接受 larotrectinib 治療效果有任何預後上的影響 (prognostic effect)。
- (9) PBAC 承認，基於數據有限，並無法比較 larotrectinib 和標準治療的相對安全性。但 PBAC 注意到澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 代表指出，年輕的兒童病人 (嬰兒或幼兒) 通常有較高的治療相關不良事件 (treatment-related adverse events) 發生率，且兒童病人存在有神經發展障礙的風險。儘管 PBAC 認為兒童病人神經發展障礙的風險，可能會隨著治療延長而增加，但 larotrectinib 的安全性資料是可控制的；此外，目前並沒有足夠的數據可評估 larotrectinib 的長期安全性。

#### 4. 其他討論議題

- (1) PBAC 指出，TGA 核准 larotrectinib 用於接受治療後仍發生疾病惡化或沒有合適替代療法的病人。因此，PBAC 建議藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefits, PBS) 應限用於曾經接受過治療或不適合接受其他替代療法者。
- (2) PBAC 指出，目前並無足夠證據可證實在發生疾病惡化後接受 larotrectinib 是否具有治療效益，且在發生疾病惡化後繼續接受 larotrectinib 治療不太可能具有成本效果。因此，PBAC 建議應限用 larotrectinib 治療至疾病發生惡化。
- (3) PBAC 認為合併分析數據中僅有 3 位病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 日常體能評分在 3 分以上，因此試驗中的數據可能無法反映此病人族群接受 larotrectinib 治療的療效及安全性。因此，PBAC 認為 ECOG 日常體能狀態評分為 2 分以下的病人族群，

<sup>hh</sup> 標準治療的治療效果會因為癌症類型、標準治療線別、標準治療類型等而有所不同。此外，PBAC 認為，基於納入的歷史研究及並未納入治療情境中最具治療效果的研究，將使得標準治療的療效結果無法反映目前的臨床實際情境。

適合接受 larotrectinib 治療。

### (三) NICE (英國)

NICE 於 2020 年 5 月 27 日公告的評估報告，建議 larotrectinib 作為癌症藥品基金 (Cancer Drugs Fund) 範圍內的治療選擇，用於治療 NTRK 基因融合陽性的實體腫瘤之成人和兒童病人；但應蒐集更多資料，以解決臨床證據的不確定性。此決議主要是基於以下幾點考量：(1) NTRK 基因融合陽性的實體腫瘤病人，目前並無標準的治療方式，現今的治療策略是根據腫瘤起始部位來決定。Larotrectinib 為一種不依賴組織學 (histology - independent) 的治療方式；其治療標的有 NTRK 基因融合的腫瘤，無論腫瘤發生於任何的部位；而此基因融合存在於許多不同的腫瘤類型。(2) 臨床試驗證據指出，larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合的腫瘤，可達到縮小腫瘤的反應；但因為試驗中缺乏與其他治療進行比較，很難知道 larotrectinib 的治療效果有多好。證據亦指出，larotrectinib 對於具有 NTRK 基因融合的部分腫瘤類型具備療效，但對於部分腫瘤類型的療效證據很少或是並無證據。相關給付條件如後[48]。

1. 疾病於局部晚期或轉移性階段，或手術切除可能造成嚴重健康問題。
2. 沒有合適的治療選項。
3. 須遵循給付協議 (managed access agreement) 中協定的條件。

該份評估報告內容已摘述於查驗中心 2021 年 1 月 7 日完成的維泰凱(Vitakvi) 醫療科技評估報告[41]中，因此不再此進行贅述。

### (四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [49]

截至 2022 年 12 月 19 日，以“larotrectinib”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案相關之評估報告。

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	有 NTRK 基因融合實體腫瘤的病人
Intervention	larotrectinib
Comparator	健保已給付之治療藥品
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review) 暨統合分析 (meta-analysis)

依照上述 PICOS 於 2023 年 1 月 13 日止，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，以 larotrectinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二十四。由於查驗中心於 2021 年 1 月 7 日完成之維泰凱(Vitrakvi)醫療科技評估報告已分於 2020 年 10 月 10 日及 2020 年 12 月 7 日執行文獻蒐集 (摘錄截至 2019 年 2 月及同年 7 月的合併分析數據) [41]，故本報告主要會是針對 2020 年 10 月 10 日及 2020 年 12 月 7 日後發表之文獻進行更新。

## (2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要篩選後，排除重複、已有文獻發表之研討會摘要數據以及與主題無相關後，針對具有 NTRK 基因融合實體腫瘤的病人，接受 larotrectinib 治療之試驗，共納入了 6 篇試驗文獻及 6 篇研討會摘要。此次更新納入的 12 篇試驗結果，包含合併分析的最新數據 (源自研討會摘要) [50]、合併分析的生活品質數據[51, 52]，及針對甲狀腺癌[53, 54]、中樞神經系統腫瘤[55, 56]、肺癌[57, 58]及唾液腺腫瘤次族群所發表的試驗結果[59, 60]，和 1 篇間接比較的真实世界研討會摘要[61]。而本報告將主要會參考歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 仿單中刊載合併分析的最新結果[62]，及 PBAC 依腫瘤類型針對成人族群的分析數據供參考。重點摘要前述分析結果如下：

### A. 樞紐試驗合併分析結果

#### (a) 試驗設計

針對 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合實體腫瘤病人的療效及長期安全性，主要會是參考以下 3 項試驗的合併分析結果，包含 NCT02122913 ( LOXO-TRK-14001 )、NCT02637687 ( LOXO-TRK-15003 ; SCOUT )，及 NCT02576431 ( LOXO-TRK-15002 ; NAVIGATE)。前述 3 項試驗的納入條件存

有異質性，其中 LOXO-TRK-14001 試驗是針對成人病人 (≥18 歲) 進行的第 1 期臨床試驗，SCOUT 試驗是針對嬰兒、兒童及青少年病人 (1 個月至 21 歲) 進行的第 1/2 期臨床試驗，而 NAVIGATE 試驗則是針對青少年及成人病人 (≥12 歲) 進行的第 2 期籃型試驗 (basket study)<sup>ii</sup>。其中 LOXO-TRK-14001 及 SCOUT 試驗並不一定需具有 NTRK 基因融合的表現，而 NAVIGATE 則要求必須有 NTRK 基因融合的表現。Larotrectinib 的一個治療週期為 28 天，病人將持續接受治療至疾病惡化或無法接受的副作用發生<sup>jj</sup>。相關試驗設計詳如 2021 年 1 月 7 日完成之評估報告<sup>kk</sup>[41]。

根據 EMA 仿單所刊載截至 2020 年 7 月的合併分析，共納入 225 位具有 NTRK 基因融合的病人 (≥1 個月)，包含 192 位非原發性中樞神經系統實體腫瘤 (包含 122 位成人及 70 位兒童)，及 33 位原發性中樞神經系統實體腫瘤的病人<sup>ll</sup>。其中非原發性中樞神經系統腫瘤的病人，必須曾接受過符合其腫瘤類型和疾病分期既有的標準治療，或研究人員評估認為須接受根治性手術 (如肢體截肢、臉部腫瘤切除術 [facial resection]，或手術後會發生癱瘓 [paralysis])，或對於晚期疾病的病人接受既有標準治療可能無法耐受，或無法從中得到具臨床意義的治療效益；而原發性中樞神經系統腫瘤的病人則需接受過外科手術切除、放射療法及/或全身性治療[62]。

另根據研討會摘要，更新截至 2021 年 7 月 20 日的合併分析數據，共有 269 位病人接受 larotrectinib 治療，其中只有 244 位病人接受「盲性中央獨立評估委員會 (blinded independent review committee, BIRC)」的反應率評估[50]。

非原發性中樞神經系統實體腫瘤主要療效指標為由 BIRC 依據 RECIST 1.1 版本評估客觀反應率 (overall response rate, ORR) 及反應持續時間 (duration of response, DoR)。但 33 位原發性中樞神經系統腫瘤的病人，腫瘤反應將會由研究人員根據 RANO 或 RECIST 1.1 版本進行評估。

合併分析試驗之基期特徵如表九。合併分析的整體療效結果如表十。依據不同腫瘤類型的反應率比較如表十一。原發性中樞神經系統腫瘤、甲狀腺癌、肺癌及唾液腺腫瘤次族群的試驗結果分別如表十二、表十三、表十四及表十五。

## (b) 試驗結果

<sup>ii</sup> SCOUT 試驗及 NAVIGATE 試驗仍在進行受試者招募。

<sup>jj</sup> 儘管發生惡化，但若經由研究人員評估可自接受 larotrectinib 中受益的病人，仍可持續接受治療 (post-progression treatment)。

<sup>kk</sup> NTRK 基因融合主要會是根據 NGS (196 位)、PCR (12 位)、FISH (14 位)、Nanostring (1 位)、Sanger 定序 (1 位)，及全基因組晶片分析 (chromosomal microarray, 1 位) 進行確認。

<sup>ll</sup> 包含星狀細胞瘤、神經膠母細胞瘤、膠質瘤、glioneuronal 腫瘤、混合神經膠質細胞瘤 (neuronal and mixed neuronal glial tumor)、神經外胚層母細胞瘤 (primitive neuroectodermal tumors) 等。

## I. 療效分析結果 - 包含客觀反應率、整體存活及無惡化存活期

### 【非原發性中樞神經系統實體腫瘤病人族群之合併分析】 [62]

截至 2020 年 7 月，共有 192 位具有 NTRK 基因融合實體腫瘤的病人納入分析，年齡中位數為 38 歲，大多數病人（64%）年齡≥18 歲，多數病人為白種人（72%），ECOG 日常體能狀態多界於 0 至 1 分（87%）。192 位病人中最常見的腫瘤類型包含軟組織肉瘤、嬰兒纖維肉瘤、甲狀腺癌、唾液腺腫瘤，及肺癌。73% 的病人曾接受過全身性治療（全身性治療中位數為 1 次）。發生疾病惡化前的治療時間中位數為 34.5 個月。共有 79% 的病人接受 larotrectinib 治療超過 12 個月，66% 的病人接受 larotrectinib 治療超過 24 個月。截至分析時間點時的合併分析結果如下：

- 192 位接受反應評估的病人，共有 72% 的病人可達到 BIRC 評估的主要療效評估指標「客觀反應率」，其中有 23% 的病人可達到完全反應，7% 病人可達到病理學完全反應，43% 病人可達到部分反應<sup>mmm</sup>。反應持續時間中位數為 34.5 個月。無惡化存活期中位數為 33.4 個月，整體存活期中位數則尚未到達。
- 成人次族群(n=122)及兒童次族群(n=70)的客觀反應率分別為 64% 及 87%。

而源自研討會摘要，截至 2021 年 7 月 20 日更新的數據如後[50]：

- 244 位接受治療評估的病人中，共有 69% 的病人可達到 BIRC 評估的客觀反應率，其中有 26% 病人可達到完全反應，43% 病人可達到部分反應（包含 5% 病人可達到病理學完全反應）。追蹤時間中位數為 28.3 個月時，反應持續時間中位數為 32.9 個月。追蹤時間中位數為 29.3 個月時，無惡化存活期中位數為 29.4 個月；而追蹤時間中位數為 32.2 個月時，整體存活期中位數尚未到達。

### 【原發性中樞神經系統實體腫瘤之次族群分析（事後分析）】 [55, 56]

截至 2020 年 7 月，共有 33 位具有 NTRK 基因融合的原發性中樞神經系統腫瘤病人（不論病人的組織學型態及惡性度）納入分析，年齡中位數為 8.9 歲，多數病人<18 歲（79%）。最常見的組織學型態為高惡性度膠質瘤（佔 19 位）；且多數病人曾接受過全身性治療（85%）。治療持續時間中位數為 11.1 個月。截至分析時間點，有 15 位病人（45%）終止治療，其中有 14 位病人是因為疾病惡化而終止治療。分析結果如後：

<sup>mmm</sup> EMA 指出，由於具有 NTRK 基因融合的癌症罕見，對於多個腫瘤類型的病人進行探討，會受限於某些腫瘤類型的病人數有限，導致每個腫瘤類型的客觀反應率估計具不確定性。此外，整體病人族群的客觀反應率可能無法反應特定腫瘤預期的治療反應。

- 33 位接受反應率評估的病人，共有 30% 的病人可達到研究人員評估的客觀反應率，其中有 9% 的病人可達到完全反應，21% 的病人可達到部分反應。在追蹤時間中位數為 12 個月時，反應持續時間中位數尚未到達。在追蹤時間中位數為 16.5 個月時，無惡化存活期中位數為 18.3 個月，整體存活期中位數則尚未到達。
- 源自研討會摘要，在截至 2021 年 7 月更新的數據，37 位接受反應評估的病人，同樣有 30% 的病人可達到研究人員評估的客觀反應率。在追蹤時間中位數為 25.6 個月時，反應持續時間中位數尚未到達。在追蹤時間中位數為 27.4 個月時，無惡化存活期中位數為 16.5 個月；而在追蹤時間中位數為 26.7 個月時，整體存活期中位數則尚未到達。

#### 【甲狀腺癌之次族群分析】 [53, 54]

截至 2020 年 7 月，共有 29 位具有 NTRK 基因融合的甲狀腺癌病人納入分析，多數病人組織學型態為甲狀腺乳頭癌（69%）。病人年齡中位數為 60 歲，多數病人 ≥18 歲（93%），且多數病人曾接受過放射線碘治療（79%）。治療持續時間範圍介於 0.26 至 57.5 個月；截至分析時間點，有 19 位病人（66%）持續接受治療。分析結果如下：

- 28 位接受反應率評估的病人，共有 71% 的病人可達到研究人員評估的客觀反應率，其中有 7% 的病人可達到完全反應，64% 的病人可達到部分反應。反應持續時間長達 12 個月及 24 個月的病人比例分別為 95% 及 81%；12 個月及 24 個月時的無惡化存活率分別為 81% 及 69%；12 個月、24 個月及 36 個月時的整體存活率則分別為 89%、76% 及 65%。
- 源自研討會摘要，在截至 2021 年 7 月更新的數據，30 位接受反應評估的病人，共有 63% 的病人可達到 BIRC 評估的客觀反應率。在追蹤時間中位數為 28.8 個月時，反應持續時間中位數為 43.3 個月；在追蹤時間中位數為 30.6 個月時，無惡化存活期中位數為 48.7 個月；而在追蹤時間中位數為 34.1 個月時，整體存活期中位數為 48.7 個月。

#### 【肺癌之次族群】 [57, 58]

截至 2020 年 7 月，共有 20 位具有 NTRK 基因融合的晚期肺癌病人納入分析，多數病人組織學型態為肺腺癌（95%）。病人年齡中位數為 48.5 歲，曾接受過的全身性治療次數中位數為 3。治療持續時間範圍介於 0.03 至 51.5 個月；截至分析時間點，有 11 位病人（55%）持續接受治療。分析結果如下：

- 15 位接受反應評估的病人，共有 73% 的可達到研究人員評估的客觀反應率，其中有 7% 的病人可達到完全反應，67% 的病人可達到部分反應；而藉由 BIRC 評估的客觀反應率則為 87%。在追蹤時間中位數為 17.4 個月時，反應

持續時間中位數為 33.9 個月；在追蹤時間中位數為 16.6 個月時，無惡化存活期中位數為 35.4 個月；在追蹤時間中位數為 16.2 個月時，整體存活期中位數則為 40.7 個月。

- 源自研討會摘要，在截至 2021 年 7 月更新的數據，23 位接受反應評估的病人，共有 83% 的病人可達到 BIRC 評估的客觀反應率。在追蹤時間中位數為 12.9 個月時，反應持續時間中位數尚未到達；在追蹤時間中位數為 14.6 個月時，無惡化存活期中位數尚未到達；而在追蹤時間中位數為 12.9 個月時，24 個月及 36 個月時的整體存活率皆為 72%。

### 【唾液腺腫瘤之次族群】

截至 2020 年 7 月，共有 24 位具有 NTRK 基因融合的唾液腺腫瘤病人納入分析，約有一半的病人為分泌型唾液腺腫瘤（54%）。年齡中位數為 58.5 歲，幾乎所有病人接受過外科手術切除（96%），且多數病人皆為轉移性疾病（92%）。治療持續時間範圍介於 1.0 至 60.4 個月；截至分析時間點，有 14 位病人（58%）持續接受治療。分析結果如下：

- 24 位接受反應率評估的病人，共有 92% 的可達到研究人員評估的客觀反應率，其中有 13% 的病人可達到完全反應，79% 的病人可達到部分反應。而分泌型及非分泌型唾液腺腫瘤的客觀反應率，則分別為 85% 及 100%。在追蹤時間中位數為 29.2 個月時，反應持續時間中位數尚未到達；且在追蹤時間中位數分別為 30.9 及 31.9 個月時，無惡化存活期及整體存活期中位數亦尚未到達。
- 源自研討會摘要，在截至 2021 年 7 月更新的數據，25 位接受反應率評估的病人，共有 84% 的病人可達到 BIRC 評估的客觀反應率。在追蹤時間中位數為 39.6 個月時，反應持續時間中位數尚未到達；在追蹤時間中位數為 41.3 個月時，無惡化存活期中位數為 56.0 個月；而在追蹤時間中位數為 43.7 個月時，整體存活率中位數則尚未到達。

## II. 療效分析結果 - 生活品質（探索性指標）<sup>mn</sup>[51, 52]

針對生活品質評估主要是納入 NAVIGATE 及 SCOUT 試驗中有完成生活品質評估的病人族群。截至 2018 年 7 月 30 日及 2021 年 7 月的更新結果，各分別有 57 位（包含 40 位成人及 17 位兒童[2 至 19 歲]）及 113 位病人完成基期及至少一個基期後（post-baseline）的健康相關生活品質問卷評估（HRQoL；包含 EORTC QLQ-C30<sup>oo</sup>、EQ-5D-5L<sup>pp</sup>及 PedsQL）<sup>qq</sup>而納入進行分析。分析結果如下：

<sup>mn</sup> 皆是由 Bayer 贊助完成。

<sup>oo</sup> 包含整體健康狀態（Global health status, GHS）、5 種功能量表（包含身體功能、角色、認知、情感及社會功能）、3 種症狀量表（包含疲勞、疼痛及噁心/嘔吐）、其他單一特定的症狀評估，



截至 2018 年 7 月 30 日，有 60% 的成人病人，HRQoL (包含 EORTC QLQ-C30 GHS 及 EQ-5D-5L VAS 健康狀態) 至少有一個時間點相較於基期可達到具有意義的改善程度；但仍有 7.5% 的病人，相較於基期發生具有意義的惡化程度。而有 76% 的兒童病人，PedsQL 至少有一個時間點相較於基期可達到具有意義的改善程度<sup>pp</sup>。此外，EORTC QLQ-C30 和 PedsQL 評分，在接受 larotrectinib 治療後可快速持續改善，分別有 68% 及 71% 的病人可在初始治療後 2 個月內達到改善。

於 2021 年 7 月更新的結果 (源自研討會摘要)，大致上和先前的結果一致。多數的成人病人 (75%)，HRQoL 可在接受 larotrectinib 治療後 2 個月內達到改善。EORTC QLQ-C30 GHS 和 EQ-5D-5L VAS，病人改善持續時間中位數分別為 12.5 個月和 12.9 個月。

### III. 安全性分析結果[62]

248 位納入安全性分析之具有 NTRK 基因融合的病人，在治療時間中位數為 12.5 個月時的安全性資料，不良反應多為第 1 級及第 2 級；且僅有 2% 的病人因於治療後出現之不良事件 (treatment-emergent adverse events) 而永久性終止接受 larotrectinib 治療。此外，年長者 (≥ 65 歲) 和年輕病人的安全性資料一致。

- 最常見的不良反應 (≥ 20%) 包含 ALT 升高、AST 升高、嘔吐、便秘、疲勞、噁心、貧血、頭暈，及肌痛 (myalgia)。
- 最常見的第 4 級不良反應，包含嗜中性白血球 (neutrophil) 減少、ALT 升高、AST 升高，白血球 (leukocyte) 計數下降，ALP 升高。其中以嗜中性白血球減少發生率最高，佔 2%。
- 最常見的第 3 級不良反應發生率多 < 5% (包含體重增加、疲勞、頭暈、感覺異常 [paraesthesia]、肌肉無力、噁心、肌痛、步態不穩 [gait disturbance]，及嘔吐等)，而貧血發生率則為 7%。

---

及疾病對於經濟的影響等。

<sup>pp</sup> 包含 EQ-5D-5L 通用量表 (generic) 及 EQ-5D-5L 健康狀態視覺類比量表 (visual analog scale, VAS)。

<sup>qq</sup> HRQoL 為 health-related quality of life (健康相關生活品質) 的縮寫；EORTC QLQ-C30 為 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Module 的縮寫；EQ-5D-5L 為 EuroQoL five dimensions 5-level version；PedsQL 為 pediatric quality of life inventory (兒童生活品質問卷) 的縮寫。

<sup>rr</sup> 具有意義的改善程度定義為：EORTC QLQ-C30 及 EQ-5D-5L 相較於基期至少改善 10 分；PedsQL 則為相較於基期至少改善 4.5 分。

表九、合併分析試驗之基期特徵

	截至 2020 年 7 月 (源自 EMA 仿單及 PBAC 報告)[47, 62]		截至 2021 年 7 月 (源自研討會摘要)[50]
	非原發性 CNS 腫瘤 (n=192 位)	原發性 CNS 腫瘤 (n=33 位)	非原發性 CNS 腫瘤 (n=269 位)
年齡中位數	38 歲(範圍 0.1 至 84 歲)	9 歲(範圍 1.3 至 79 歲)	-
< 18 歲	37%	26 位	35%
≥18 歲	64%	7 位	65%
白人	72%	24 位	-
男性	51%	17 位	-
ECOG 日常體能狀態			
0 至 1 分	87%	28 位	-
2 分	11%	4 位	-
3 分	2%	-	-
曾接受過相關腫瘤治療*	92% (73%曾接受過全身性治療)	97% (全身性治療中位數為 1)	全身性治療次數 0=27%, 1=28%, ≥2=45%
腫瘤類型			
成人高發生率的 NTRK 基因融合腫瘤類型 <sup>‡</sup>			
唾液腺腫瘤 (MSAC)	22 位(10%)	-	9%
乳癌 <sup>§</sup>	7 位(3%)	-	-
成人低發生率的 NTRK 基因融合腫瘤類型 <sup>‡</sup>			
甲狀腺癌	28 位(12%)	-	11%
成人軟組織肉瘤	23 位(10%)	-	25% (包含兒童)
肺癌 (非小細胞肺癌)	15 位(7%)	-	10%
大腸直腸癌	8 位(4%)	-	7% <sup>  </sup>
黑色素瘤	7 位(3%)	-	-
胃腸道基質瘤 (GIST)	4 位(2%)	-	-
成人骨肉瘤	2 位(1%)	-	-
胰臟癌	2 位(1%)	-	-
膽管癌	2 位(1%)	-	-
闌尾癌	1 位(0%)	-	-
肝癌	1 位(0%)	-	-
子宮頸癌	1 位(0%)	-	-
原發性 CNS 腫瘤	-	7 位(21%)	-
兒童高發生率的 NTRK 基因融合腫瘤類型 <sup>‡</sup>			
嬰兒纖維肉瘤	40 位(18%)	-	18%
先天性中胚層腎瘤	2 位(1%)	-	-
兒童軟組織肉瘤	25 位(11%)	-	-
兒童低發生率的 NTRK 基因融合腫瘤類型 <sup>‡</sup>			
兒童骨肉瘤	0 位(0%)	-	-
原發性 CNS 腫瘤	-	26 位(76%)	-
其他			
其他未知的原發性腫瘤	1 位(0%)	-	-

CNS=central nervous system ; MASC=Mammary analogue secretory carcinoma ; GIST=gastrointestinal stromal tumour。

\* 包含外科手術切除、放射療法或全身性治療。

<sup>‡</sup> 高發生率是指該癌症組織學的 NTRK 基因融合發生率≥75%；而低發生率則是指該癌症組織學的 NTRK 基因融合發生率<75%。

<sup>§</sup> 包含 4 位分泌型乳腺癌，及 3 位非分泌型乳腺癌病人。

<sup>||</sup> 包含 18 位大腸及 1 位直腸。

表十、合併分析的整體療效結果

	截至 2020 年 7 月(源自 EMA 仿單)[62]		截至 2021 年 7 月 20 日(源自研討會摘要) [50]
	不含原發性 CNS 腫瘤 n=192 位(主要分析族群)	含原發性 CNS 腫瘤 n=225 位	不含原發性 CNS 腫瘤 n=269 位(僅 244 位接受反應評估)
治療時間中位數	34.5 個月(範圍 1.6 至 58.5 個月)	-	治療持續時間範圍 0.1 至 67.9 個月
客觀反應率*(95% CI)	72 % (65 至 79) , (139 位)	65% (59 至 72) , (147 位)	69% (63 至 75)
完全反應率	23% (44 位)	21% (47 位)	26% (64 位)
病理學完全反應 <sup>§</sup>	7% (13 位)	6% (13 位)	5% (13 位)
部分反應率	43% (82 位)	39% (87 位)	43% (104 位)
疾病穩定	-	-	17% (41 位)
至反應出現時間中位數 (time to first response ; 範圍)	1.84 個月(0.89 至 16.2)	1.84 個月(0.89 至 16.20)	1.8 個月
反應持續時間中位數(範圍)	34.5 個月(1.6 至 58.5)	34.5 個月(1.6 至 58.5)	32.9 個月(95% CI 27.3 至 41.7) (追蹤時間中位數為 28.3 個月)
≥ 12 個月持續反應率	79%	79%	-
≥ 24 個月持續反應率	66%	66%	-
無惡化存活期中位數	33.4 個月	-	29.4 個月 (追蹤時間中位數為 29.3 個月)
1 年無惡化存活率(95% CI)	67% (60 至 74)	-	-
2 年無惡化存活率(95% CI)	57 % (49 至 65)	-	-
整體存活期中位數	尚未到達	-	尚未到達 (追蹤時間中位數為 32.2 個月)
1 年整體存活率(95% CI)	89 % (85 至 94)	-	-
2 年整體存活率(95% CI)	82% (76 至 88)	-	-
4 年整體存活率(95% CI)	-	-	64% (55 至 73)

CNS=central nervous system。

\*非原發性中樞神經系統腫瘤由獨立審查委員會 (BIRC) 根據 RECIST 1.1 版本進行評估，而原發性中樞神經系統腫瘤是研究人員依據 RECIST 1.1 版本或 RANO 進行評估。

<sup>§</sup>病理學完全反應是指接受 larotrectinib 治療後接受外科手術切除時，所有癌細胞都被根除 (no viable tumour cells) 且組織邊緣沒有癌細胞 (negative margins) 的病人比例。

表十一、依據不同腫瘤類型的反應率(BIRC 評估)結果比較 (截至 2020 年 7 月)  
[62]

腫瘤類型 (僅摘錄此次建議給付族群之結果)	病人數 (n=225)	客觀反應率* (95% CI)	反應持續時間(月)	
			≥ 12	≥ 24
軟組織肉瘤	48 位	69% (54 至 81)	78%	63%
原發性 CNS 腫瘤[56]	33 位	30 % (16 至 49)	75%	NR
甲狀腺癌	28 位	68 % (44 至 81)	94%	76%
唾液腺腫瘤	22 位	86% (65 至 97)	89%	84%
肺癌	15 位	87% (60 至 98)	64%	64%
大腸直腸癌	8 位	38% (9 至 76)	67%	67%
黑色素瘤	7 位	43% (10 至 82)	50%	NR
分泌型乳腺癌	4 位	75% (19 至 99)	0%	0%
非分泌型乳腺癌	3 位	67% (9 至 99)	100%	NR
胃腸道基質瘤	4 位	100% (40 至 100)	75%	38%
骨肉瘤	2 位	50%(1 至 99) %	0%	0%
膽管癌	2 位	0%	NA	NA
胰臟癌	2 位	0%	NA	NA
闌尾癌	1 位	0%	NA	NA

\*非原發性中樞神經系統腫瘤由獨立審查委員會 (BIRC) 根據RECIST 1.1 版本進行評估，而原發性中樞神經系統腫瘤是研究人員依據RECIST 1.1 版本或RANO 進行評估。

表十二、原發性中樞神經系統腫瘤次族群的試驗結果彙整[55, 56]

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
<b>基期特徵</b>		<b>基期特徵</b>	
病人數	33 位	病人數	38 位
高惡性度膠質瘤	19 位	高惡性度膠質瘤	23 位
低惡性度膠質瘤	9 位	低惡性度膠質瘤	9 位
年齡中位數	8.9 歲	年齡中位數	10.8 歲
< 18 歲	26 位(79%)	< 18 歲	28 位(74%)
男性	17 位(52%)	男性	-
曾接受過放射療法	18 位(55%)	曾接受過放射療法	-
曾接受全身性治療	28 位(85%)	曾接受全身性治療	1 種：16 位(42%) ≥2 種：16 位(42%)
<b>療效結果(n=33 位)</b>		<b>療效結果(n=37 位)</b>	
治療持續時間中位數(範圍)†	11.1 個月 (1.2 至 31.3)	治療持續時間範圍	0.1 至 38.7 個月
客觀反應率(研究人員)¶	30%	客觀反應率(研究人員)¶	30%
完全反應率*	3 位(9%)	完全反應率	3 位
部分反應率*	7 位(21%)	部分反應率	8 位
疾病穩定	20 位(61%)	疾病穩定	21 位
疾病惡化*	3 位(9%)	疾病惡化	5 位
至反應出現時間中位數	1.9 個月	至反應出現時間中位數	1.9 個月
反應持續時間中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 12 個月)	反應持續時間中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 25.6 個月)
≥24 週疾病控制率	24 位(73%)	≥24 週疾病控制率	-
≥24 週成人疾病控制率‡	4 位(57%)	≥24 週成人疾病控制率	-
無惡化存活期中位數	18.3 個月 (追蹤時間中位數 16.5 個月)	無惡化存活期中位數	16.5 個月 (追蹤時間中位數 27.4 個月)
12 個月無惡化存活率	56%	12 個月無惡化存活率	-
24 個月無惡化存活率	42%	24 個月無惡化存活率	-

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
整體存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 16.5 個月)	整體存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 26.7 個月)
12 個月整體存活率	85 %	12 個月整體存活率	-
24 個月整體存活率	58 %	24 個月整體存活率	65 %

†截至分析時間點，有 15 位 (45%) 病人終止治療，其中有 14 位病人因疾病惡化終止治療。

¶原發性中樞神經系統腫瘤是研究人員依據 RECIST 1.1 版本或 RANO 進行評估。

|| 其他類型 (6 位)，包含 glioneuronal 腫瘤、神經上皮腫瘤、彌漫性軟腦脊膜膠質神經元 (diffuse leptomeningeal)、神經母細胞瘤 (neuroblastoma)、recurrent small round blue cell 等。

\*達到完全及部分反應的病人皆為兒童 (包含膠質瘤及非膠質瘤)。疾病惡化皆發生在高惡性度膠質瘤病人。

‡成人高惡性度及低惡性度膠質瘤 24 週疾病控制率分別為 50%及 100%；兒童 24 週疾病控制率則為 77%。

表十三、甲狀腺癌次族群的試驗結果彙整[53, 54]

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
<b>基期特徵</b>		<b>基期特徵</b>	
病人數	29 位	病人數	30 位
甲狀腺乳突癌(PTC)	20 位(69%)	分化型甲狀腺癌(DTC)	23
甲狀腺濾泡癌(FTC)	2 位(7%)	甲狀腺未分化癌(ATC)	7
甲狀腺未分化癌(ATC)	7 位(24%)	年齡中位數	61.5 歲
年齡中位數	60 歲	< 18 歲	-
< 18 歲	2 位(7%)	≥18 歲	-
≥18 歲	27 位(93%)	男性	-
男性	9 位(31%)	曾接受過 RAI 治療	26 位(87%)
曾接受過 RAI 治療	23 位(79%)	腦轉移	-
腦轉移	4 位(14%)	<b>療效結果(n=30 位)</b>	
<b>療效結果 (n=28 位)</b>		治療持續時間範圍	-
治療持續時間範圍	0.26 至 57.5 個月	客觀反應率(BIRC)	63%
客觀反應率(研究人員)	71%	完全反應率	10%
完全反應率	7%	部分反應率	53%
部分反應率	64%	疾病穩定	17%
疾病穩定	14%	疾病惡化	13%
疾病惡化	11%	至反應出現時間中位數	1.9 個月
至反應出現時間中位數	1.87 個月	反應持續時間中位數	43.3 個月 (追蹤時間中位數 28.8 個月)
反應持續時間中位數	-	無惡化存活期中位數	48.7 個月 (追蹤時間中位數 30.6 個月)
12 個月持續反應率	95%	12 個月無惡化存活率	-
24 個月持續反應率	81%	24 個月無惡化存活率	-
無惡化存活期中位數	-	整體存活期中位數	48.7 個月 (追蹤時間中位數 34.1 個月)
12 個月無惡化存活率	81%	12 個月整體存活率	-
24 個月無惡化存活率	69%	24 個月整體存活率	-
整體存活期中位數	-	36 個月整體存活率	-
12 個月整體存活率	89%		
24 個月整體存活率	76%		
36 個月整體存活率	65%		

PTC=papillary thyroid carcinoma ; FTC=follicular thyroid carcinoma ; ATC=anaplastic thyroid carcinoma ; RAI=radioactive iodine ; BIRC= blinded independent review committee ; DTC=differentiated thyroid carcinoma 。

表十四、肺癌次族群的試驗結果彙整[57, 58]

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
<b>基期特徵</b>		<b>基期特徵</b>	
病人數	20 位	病人數	26 位
年齡中位數	48.5 歲	年齡中位數	51.5 歲
男性	10 位(50%)	男性	-
亞洲人	8 位(40%)	亞洲人	-
曾接受過放射療法	9 位(45%)	曾接受過放射療法	-
曾接受全身性治療	19 位(95%)	曾接受全身性治療 $\geq 2$	73%
腺癌	19 位(95%)	非小細胞肺癌	24 位
<b>療效結果(n=15 位)</b>		<b>療效結果(n=23 位)</b>	
治療持續時間範圍	0.03 至 51.5 個月	治療持續時間範圍	2.1 至 52.7 個月
客觀反應率(研究人員)	73%	客觀反應率(BIRC)	83%
完全反應率	7%	完全反應率	2 位
部分反應率	67%	部分反應率	17 位
疾病穩定	20%	疾病穩定	4 位
疾病惡化	7%	疾病惡化	-
至反應出現時間中位數	1.8 個月	至反應出現時間中位數	1.8 個月
反應持續時間中位數	33.9 個月 (追蹤時間中位數 17.4 個月)	反應持續時間中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 12.9 個月)
12 個月持續反應率	81%	12 個月持續反應率	-
24 個月持續反應率	65%	24 個月持續反應率	72%
無惡化存活期中位數	35.4 個月 (追蹤時間中位數 16.6 個月)	無惡化存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 14.6 個月)
12 個月無惡化存活率	65%	12 個月無惡化存活率	-
24 個月無惡化存活率	55%	24 個月無惡化存活率	67%
整體存活期中位數	40.7 個月 (追蹤時間中位數 16.2 個月)	整體存活期中位數	-
12 個月整體存活率	86%	12 個月整體存活率	-
24 個月整體存活率	75%	24 及 36 個月整體存活率	72% (追蹤時間中位數 12.9 個月)

BIRC= blinded independent review committee

表十五、唾液腺腫瘤次族群的試驗結果彙整[59, 60]

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
<b>基期特徵</b>		<b>基期特徵</b>	
病人數	24 位	病人數	25 位
年齡中位數	58.5 歲	年齡中位數	59.0 歲
男性	18 位(75%)	男性	-
亞洲人	4 位(17%)	亞洲人	-
疾病狀態		疾病狀態	-
局部晚期	2 位(8%)	局部晚期	-
轉移性	22 位(92%)	轉移性	-
組織學型態		組織學型態	-
分泌型唾液腺腫瘤	13 位(54%)	分泌型唾液腺腫瘤	-
腺癌(NOS)	6 位(25%)	腺癌(NOS)	-
曾接受外科手術切除	23 位(96%)	曾接受外科手術切除	-
曾接受放射療法	20 位(83%)	曾接受放射療法	-
曾接受全身性治療*	12 位(50%)	曾接受全身性治療	-
<b>療效結果(n=24 位)</b>		<b>療效結果(n=25 位)</b>	

截至 2020 年 7 月		截至 2021 年 7 月(源自研討會摘要)	
治療持續時間範圍	1.0 至 60.4 個月	治療持續時間範圍	1.0 至 68.0 個月
客觀反應率(研究人員)	92%	客觀反應率(BIRC)	84%
完全反應率	3 位(13%)	完全反應率	8 位
部分反應率	19 位(79%)	部分反應率	13 位
疾病穩定	0 位	疾病穩定	2 位
疾病惡化	2 位(8%)	疾病惡化	2 位
至反應出現時間中位數	1.8 個月	至反應出現時間中位數	1.8 個月
反應持續時間中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 29.2 個月)	反應持續時間中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 39.6 個月)
12 個月持續反應率	90%	12 個月持續反應率	-
24 個月持續反應率	72%	24 個月持續反應率	-
36 個月持續反應率	60%	36 個月持續反應率	71%
無惡化存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 30.9 個月)	無惡化存活期中位數	56.0 個月 (追蹤時間中位數 41.3 個月)
12 個月無惡化存活率	87%	12 個月無惡化存活率	-
24 個月無惡化存活率	78%	24 個月無惡化存活率	-
36 個月無惡化存活率	66%	36 個月無惡化存活率	64%
整體存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 31.9 個月)	整體存活期中位數	尚未到達 (追蹤時間中位數 43.7 個月)
12 個月整體存活率	96%	12 個月整體存活率	-
24 個月整體存活率	91%	24 個月整體存活率	-
36 個月整體存活率	91%	36 個月整體存活率	82%

BIRC= blinded independent review committee ; NOS=not otherwise specified

\*最多人曾接受的全身性治療方案包含 carboplatin, paclitaxel、cisplatin、docetaxel、docetaxel, carboplatin, fluorouracil、entrectinib 及 paclitaxel。

## B. 間接比較研究 (源自研討會摘要) [61]

該研究<sup>ss</sup>主要是基於 larotrectinib 現有數據都是來自於具有 NTRK 基因融合病人族群的單組試驗，缺乏比較性數據，因此旨在透過配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 研究，比較 larotrectinib 和標準治療的相對療效。其中 larotrectinib 數據是來自於 larotrectinib 的試驗結果 (包含 NCT02122913、NCT02637687 及 NCT02576431 試驗)，而標準治療數據則是來自於 Flatiron Health / Foundation Medicine 臨床基因數據庫 (clinico-genomic database) 中已確認具有 NTRK 基因融合的局部晚期或轉移性癌症。納入的腫瘤類型包含轉移性腦癌、乳癌、唾液腺腫瘤、非小細胞肺癌、軟組織肉瘤及大腸直腸癌。配對前的納入條件為 18 歲且曾接受過 ≤ 4 種治療。整體存活為唯一的評估指標。

Larotrectinib 和標準治療分別各有 85 位及 28 位病人納入分析<sup>tt</sup>。研究結果顯

<sup>ss</sup> 該研究是由 Bayer 贊助完成。

<sup>tt</sup> MAIC 是假設所有觀察到及未觀察到的預後因子 (prognostic factors) 皆納入進行校正；且配對

示，larotrectinib 相較於標準治療，可降低 78% 的死亡風險 (adjusted HR 為 0.22，95%CI 為 0.09 至 0.54)。該研究作者結論指出，larotrectinib 相較於標準治療用於具有 NTRK 基因融合的成人病人，可延長整體存活，但該分析僅限於真實世界數據中可用的預後變項 (prognostic variables)，仍需要進一步的數據來進行確認。

## (五) 建議者提供之資料

建議者於臨床療效實證資料，共檢附 2 篇臨床試驗文獻 [63, 64]、1 篇 MAIC 之研究文獻 [65]，及 3 篇研討會海報。其中 2 篇臨床試驗文獻已於查驗中心 2021 年 1 月 7 日完成的維泰凱 (Vitrakvi) 醫療科技評估報告中說明 [41]；1 篇 MAIC 研究文獻 [65]，旨在比較 larotrectinib 及 entrectinib 用於具有 NTRK 基因融合癌症之相對療效及安全性，不符合本案設定之 PICOS；2 篇研討會海報分別為更新截至 2021 年 7 月更新的數據，及 larotrectinib 和標準治療的 MAIC 研究結果，皆已於本報告 (四) 其他實證資料之相關段落說明；其餘 1 篇研討會海報，則是旨在透過 GMI (Growth modulation index) 來探討 larotrectinib 和前一線全身性治療的無惡化存活及至治療失敗的時間 (time to treatment failure)，於此不在多贅述。

建議者針對療效送審資料，並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

## 五、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案藥品維泰凱<sup>®</sup> (Vitrakvi) 之有效成分為 larotrectinib，為 TRK 抑制劑。本案藥品於 2019 年 12 月 3 日取得我國上市許可，經主管機關核准之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：1、具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變 (acquired resistance mutation)；2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症 (severe

後 2 組基本特徵無顯著差異 (log-rank testing p=0.26)。配對結果如後表。

基本特徵	配對後	基本特徵	配對後
NTRK 1	81.8%	轉移性腦癌	17.9%
年齡 ≥ 65 歲	39.2%	乳癌	4.0%
ECOG 0 至 1 分	50.2%	唾液腺腫瘤	7.1%
診斷後曾接受過 0 至 2 種的治療	71.5%	非小細胞肺癌	18.0%
診斷時腫瘤分期為 0 至 II 期	17.9%	軟組織肉瘤	21.0%
診斷時腫瘤分期為 III 至 IV 期	64.3%	大腸直腸癌	31.8%



morbidity)；3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。」

此次，建議者建議本案藥品擴增納入符合以上 3 項條件之具有 NTRK 基因融合的成人及兒童病人。在兒童部分為「具有 NTRK 基因融合不分腫瘤類型之實體腫瘤的兒童病人 (<18 歲)」；而在成人部分為「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤成人病人 (≥18 歲)」，包含以下 13 種實體腫瘤類型：非小細胞肺癌（共有 4 種不同給付條件的目標族群）、大腸直腸癌、黑色素瘤、胰臟癌、甲狀腺癌、高度惡性神經膠質瘤與退行性星狀細胞瘤、肝內膽管癌、軟組織肉瘤、胃腸道基質瘤、唾液腺腫瘤、骨癌、闌尾癌，及分泌型乳腺癌。

針對本案評估的兒童及成人目標族群，與本案藥品 ATC 前五碼相同，且經進一步比對我國藥品許可適應症及健保給付現況，並同時參考國際治療指引建議，目前僅有 entrectinib 於我國核准用於治療具有 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤的成人及 12 歲(含)以上小兒病人，唯健保尚未納入給付該品項用於具有 NTRK 基因融合之目標族群。因此，本報告認為與本案藥品 larotrectinib 具相近臨床地位，且同屬治療 NTRK 基因融合陽性之標靶治療藥品，於我國目前尚無合適的療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2022 年 12 月 19 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆建議給付 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合的實體腫瘤病人。其中 CADTH 及 NICE 皆建議給付 larotrectinib 用於有 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童及成人病人。但澳洲 PBAC 在兒童部分則是不限癌症類型，成人則僅建議給付用於 NTRK 高發生率的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌。相關給付建議比較彙整如表十六。

表十六、主要醫療科技評估組織建議彙整

	加拿大 CADTH (2021 年 9 月)	澳洲 PBAC (2022 年 3 月)	英國 NICE (2020 年 5 月 27 日)
給付條件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合實體腫瘤之成人和兒童病人</li> <li>2. 無已知的後天阻抗性突變</li> <li>3. 無法接受外科手術切除的局部晚期或轉移性實體腫瘤</li> <li>4. 日常體能狀態 成人：ECOG 0 至 2 分 兒童：ECOG 0 至 3 分</li> <li>5. 該腫瘤治療部位的所有既有標準治療皆已用盡，且接受外科手術切</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合的實體腫瘤（不限癌別）之兒童病人 (&lt;18 歲)，或具有 NTRK 基因融合的唾液腺分泌性癌及分泌型乳腺癌的成人病人 (≥18 歲)</li> <li>2. 無法手術切除的局部晚期、轉移性、或局部晚期但需要進行侵入性手術或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人</li> <li>3. 無其他全身性的抗腫瘤替代治療選擇</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 具有 NTRK 基因融合實體腫瘤之成人和兒童病人</li> <li>2. 疾病於局部晚期或轉移性階段，或手術切除可能造成嚴重健康問題。</li> <li>3. 沒有合適的治療選項</li> </ol>

	加拿大 CADTH (2021 年 9 月)	澳洲 PBAC (2022 年 3 月)	英國 NICE (2020 年 5 月 27 日)
	除及/或放射療法會導致嚴重的併發症 6. 對於有以下情形的病人，不應接受 larotrectinib 治療 (1) 已發生症狀的腦轉移 (2) 不穩定的心血管疾病 (3) 無法於 larotrectinib 初始治療前終止接受強效 CYP3A4 抑制劑或誘導劑		
續用條件	沒有發生影像學疾病惡化或無法接受的不良反應	沒有發生影像學疾病惡化	未提及
終止治療	發生影像學疾病惡化、無法接受的不良反應，或停藥後 4 週內不良反應仍無法解決	影像學疾病惡化	未提及
降價方案	至少需降價 90%	特殊協議方案	給付協議方案

### (三) 相對療效及安全性

針對「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之病人，接受 larotrectinib 作為治療藥品」之療效及安全性評估，3 項單組試驗的合併分析結果，在延長分析時間及增加樣本數後所更新的數據，針對非原發性中樞神經系統實體腫瘤病人族群，截至 2020 年 7 月及 2021 年 7 月更新的數據，分別有 72% 及 69% 的病人可達到 BIRC 評估的主要療效評估指標「客觀反應率」，可達到和先前相似（73% 至 75%）的治療效益；反應持續時間中位數分別為 34.5 個月及 32.9 個月，無惡化存活期中位數則分別為 33.4 個月及 29.4 個月，但 2 個分析時間點整體存活期中位數皆尚未到達。此外，成人病人族群及兒童病人族群的客觀反應率分別為 64% 及 87%。其他成人次族群的客觀反應率，如本報告表九。

在生活品質部分，接受 larotrectinib 治療，多數的成人及兒童病人，HRQoL 相較於基期皆可達到具有意義的改善程度；且大多數病人可在初始治療後 2 個月內可達到改善。

在安全性資料方面，最常見不良反應，大致和先前相同，包含 ALT 升高、AST 升高及貧血等；且多數不良反應為第 1 級及第 2 級。此外，年長者（≥ 65 歲）和年輕病人具有一致的安全性資料。

### (四) 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但加拿大 pERC 根據病友團體的意見

指出，因為大多數具有NTRK基因融合腫瘤，診斷時多為晚期或已發展為侵襲性癌症或屬於罕見疾病，因此通常預後較差；且對於較常規療法（conventional therapy），有較佳安全性及療效的NTRK標靶治療有未被滿足的醫療需求。此外，現有的常規療法具有顯著的不良反應，且並非針對具有NTRK基因融合的腫瘤。因此，病人期望能夠有可能達到疾病控制、延長存活、改善生活品質，及減少不良反應和具有耐受性的新治療選擇[7]。

而澳洲PBAC透過消費者意見平台（Consumer Comments facility）收集了專業健康照護專家、病友團體等的意見指出，larotrectinib的臨床反應率高且耐受性良好，可避免許多兒童進行侵入性手術及接受化學治療。此外，臨床專家認為，一些未被建議納入給付的癌症類型，也可因接受larotrectinib治療而受益。澳洲一項研究計畫（Zero Childhood Cancer program）指出，larotrectinib對於兒童及青少年病人具有以下幾點益處：包含維持疾病穩定、提高存活率、減少不良事件發生、改善生活品質，及因為減少不良事件的發生而降低住院率[47]。

## 六、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、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 CRD/INAHTA/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
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 10 月、2021 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 3 月、2021 年 11 月、2022 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 5 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2022 年 12 月 29 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供經濟評估文獻。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [7, 44]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Oncology Drug Review, pERC) 於 2019 年 10 月以及 2021 年 9 月公告評估報告，2021 年 9 月針對 CADTH 重新提交的臨床數據及評估方法進行討論，最終建議將 larotrectinib 用於治療有神經營養酪胺酸受體激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) 基因融合且為局部晚期或轉移性實體腫瘤的成人及兒童。

病人開始治療條件須符合以下條件：(1) 病人須具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變 (acquired resistance mutation)；為轉移性或不可手術切除之局部晚期實體腫瘤；須具有良好的日常體能狀態；(2) 該腫瘤部位已接受所有可用的標準治療，且手術或放射治療可能造成嚴重的病症；(3) 起始治療不可用於

有症狀之腦轉移、有不穩定心血管疾病，或無法於開始治療前停止接受 CYP3A4 抑制劑或誘導劑之病人。

pERC 建議理由為，臨床試驗證據顯示 Vitrakvi 能改善疾病控制、具可控的毒性特徵及可以滿足沒有其他有效治療選擇病人的需求；然而，根據廠商提出建議價格（209.35 加幣）Vitrakvi 不符合成本效益，若病人的 NTRK 融合狀態未知且須經由檢測確認是否可接受 Vitrakvi 治療，僅透過降價不足以確保其成本效益能符合 ICER 值 50,000 加幣/QALY gained 之閾值；若檢測成本不由公部門（public payers）支付，Vitrakvi 需至少降價 90% 以符合成本效益閾值。另外，根據廠商提出建議價格，未來三年之財務影響為 35,735,142 加幣。

廠商提交九個採用分割存活模型（Partitioned survival model）之成本效用分析，包含七個成年原發腫瘤部位、一個合併兒童腫瘤類型以及一個合併分析<sup>iiii</sup>。以加拿大醫療付費者觀點，目標族群為具有 NTRK 基因融合之局部晚期或轉移性的實體腫瘤成人和兒童，介入策略為 larotrectinib，比較策略為目前各腫瘤部位之最佳支持性治療<sup>vv</sup>（best supportive care）。模型之健康狀態分為無惡化存活期、疾病惡化期以及死亡，評估期間為 10 年，模型中接受 larotrectinib 及比較策略之病人在每個健康狀態持續時間分別透過臨床試驗和文獻之 OS 及 PFS 曲線進行模擬，接受 larotrectinib 者接受治療至疾病惡化為止，模型週期（cycle）為 7 天。廠商提交一份合併分析（pooled analysis）及根據個別腫瘤部位之結果，合併分析中考量與 11 種不同部位癌症最佳支持性治療相關之折現成本及折現存活結果的加權組合，以建立單一的比較策略組合，其權重部分由 larotrectinib 試驗之腫瘤分布類型決定。

CADTH 針對廠商評估報告提出了幾項限制：

- 採用合併分析會掩蓋 larotrectinib 在不同腫瘤部位的相對療效及成本效益之變異性，其分析結果未能顯示從分層 Kaplan-Meier 存活曲線觀察到之藥物反應、疾病惡化或整體存活的異質性；況且將不同比較策略的成本及效益以平均方式處理，會掩蓋 larotrectinib 可能具有成本效益或不具有成本效益之病人族群、環境及條件。
- 建議給付之適應症包含 16 種成年人之癌症，然而分層分析僅呈現 7 種成人

<sup>iiii</sup> 包含非小細胞肺癌、腦癌/神經膠質瘤、成人非胃腸道基質瘤之軟組織肉瘤、成人胃腸道基質瘤之軟組織肉瘤、小兒軟組織肉瘤、甲狀腺癌、大腸直腸癌、唾液腺腫瘤、肝內膽管癌、黑色素瘤、分泌型乳癌以及胰臟癌等。

<sup>vv</sup> 分泌型乳癌：vinorelbine or gemcitabine；肝內膽管癌：gemcitabine + cisplatin；腦癌/神經膠質瘤：lomustine；高微衛星不穩定大腸直腸癌：5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin；非小細胞肺癌：docetaxel + pemetrexed + topotecan、pembrolizumab + platinum、nivolumab • 黑色素瘤：carboplatin + paclitaxel；唾液腺腫瘤：cisplatin + vinorelbine；成人胃腸道基質瘤之軟組織肉瘤：regorafenib；成人非胃腸道基質瘤之軟組織肉瘤：doxorubicin + ifosfamide；小兒軟組織肉瘤：vincristine + dactinomycin + cyclophosphamide；甲狀腺癌：doxorubicin + cisplatin、lenvatinib。

癌症次族群 (subtypes)；且針對部分  $\leq 5$  名病人之腫瘤部位，廠商係由其他腫瘤類型假設其遞增效益 (incremental benefit) 及遞增成本效益 (incremental cost-effectiveness)，此部分並未經過臨床證實。

- 廠商低估了確診為 NTRK 融合突變之成本，其假設多數病人係透過免疫組織化學染色 (immunohistochemistry) 確認，然 CADTH 臨床專家認為免疫組織化學染色用於篩檢 NTRK 融合突變之方法仍在開發中，且臨床上尚未驗證其對所有腫瘤類型篩檢之準確性。
- 廠商外推 PFS 及 OS 存活曲線時未假設任何治療減弱 (waning)，使分析時超過臨床試驗觀察期之後的長期結果不確定性非常小，CADTH 考量到臨床試驗的樣本數小及數據的成熟度後，認為廠商的假設並不合理。
- 廠商的成本未依照其宣稱的內容調整通貨膨脹，且未納入與非癌症相關之醫療利用成本。
- 未根據 CADTH 指引之建議將評估期間設定為終生 (lifetime)。

CADTH 調整了外推長期 PFS 及 OS 的方法、假設 PFS 及 OS 估計值有更高的不確定性、根據觀察性數據來假設次族群病人未能得到預期治療效益、納入以次世代定序 (NGS) 確認符合條件病人之遞增成本。CADTH 重新分析得到的所有癌症合併分析之基礎值 ICER 為 929,434 加幣/QALY gained，然而合併分析會掩蓋各個癌別成本效益的異質性，根據不同癌症部位 larotrectinib 的 ICER 值，從非胃腸道基質瘤之軟組織肉瘤 (non-GIST soft tissue sarcomas) 成年病人 183,055 加幣/QALY gained，至非小細胞肺癌的 818,375 加幣/QALY gained 皆有。當 NGS 檢測不是常規實施的情況下，由於辨認符合治療條件病人的方式會主導 larotrectinib 的治療成本，導致無論降低多少藥物成本皆無法使 larotrectinib 具有成本效益。

若排除篩檢成本，CADTH 推估出合併分析的 ICER 則會降低為 426,077 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，藥物價格須降低 90% 才具有成本效益。

## 2. PBAC (澳洲) [47]

PBAC 於 2021 年 3 月、2021 年 11 月以及 2022 年 7 月公告評估報告，2022 年 3 月評估報告針對之前報告修正部分進行討論，最終 PBAC 建議 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童病人，以及唾液腺分泌性癌 (mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland) 或分泌型乳癌 (secretory breast carcinoma) 的成人病人。須符合以下條件：(1) 起始治療前須確定具有 NTRK 基因融合並檢附資料；(2) 為不可切除之局部晚期、轉移性或

不適合手術切除之局部晚期腫瘤<sup>ww</sup>。

根據 2021 年 11 月公告的評估報告，廠商採用分割存活模型 (Partitioned survival model) 之成本效用及成本效果分析，以具有 NTRK 基因融合<sup>xx</sup>的病人為目標族群，介入策略為 larotrectinib，比較策略為目前各腫瘤部位之標準治療<sup>yy</sup> (standard of care, SoC)。模型之健康狀態分為無惡化存活期、疾病惡化期以及死亡，評估期間為 15 年，模型週期 (cycle) 為 7 天，轉移機率根據 larotrectinib 合併分析及比較策略臨床試驗的疾病無惡化和整體存活曲線進行外推。健康狀態效用值的權重取自 NAVIGATE 和 SCOUT 研究，並針對疾病無惡化存活期的基礎健康狀態效用值以治療反應及不良事件調整。篩檢策略根據病人的年齡及腫瘤的 NTRK 融合率差異而不同，針對所有兒童病人及有高 NTRK 基因融合率成人以 NGS 及 FISH 篩檢；針對低 NTRK 基因融合率的成人，若 IHC 篩檢為陽性，後續再以 NGS 及 FISH 確認。廠商推估兒童及有高 NTRK 基因融合率成人之遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 介於 75,000 澳幣/QALY gained 至 <95,000 澳幣/QALY gained；低 NTRK 基因融合率成人 ICER 介於 35,000 澳幣/QALY gained 至 <45,000 澳幣/QALY gained。

PBAC 於 2021 年評估報告針對不同目標族群提出意見如後：

#### (1) 具 NTRK 基因融合兒童及高 NTRK 基因融合率成人

廠商根據 PBAC 前次意見將評估期間修正為 15 年、調整 NTRK 篩檢成本及 larotrectinib 相關數據後之 ICER 為 75,000 澳幣/QALY gained 至 <95,000 澳幣/QALY gained。儘管缺乏直接比較數據、標準治療採用歷史數據、各研究的病人數量小、數據尚不成熟及各腫瘤間具有異質性，使得推估出的 larotrectinib 遞增效益存在不確定性，然由於具 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童及高 NTRK 基因融合率成人在臨床上對於有效治療有高度未滿足需求，因此在廠商建議價格下的 ICER 可被接受。最終延遲決議待澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 回應是否負擔 NTRK 篩檢經費後再次討論。

#### (2) 低 NTRK 基因融合率成人

廠商提交低 NTRK 基因融合率之腫瘤為成人軟組織肉瘤、大腸直腸癌、甲狀腺癌及非小細胞肺癌，PBAC 認為該族群接受 larotrectinib 相較於標準治療之遞增效益未受到 larotrectinib 單臂數據所支持且目前的數據尚不成熟。PBAC 認為低 NTRK 基因融合發生率成人之 ICER 介於 75,000 澳幣/QALY gained 至 <

<sup>ww</sup> 指需透過毀損性手術 (disfiguring surgery) 或截肢手術 (limb amputation) 以完成手術切除。

<sup>xx</sup> 包含高和低 NTRK 基因融合率 (frequency) 的成人及兒童。

<sup>yy</sup> 包含七個族群，病人分布之權重分別為小兒軟組織肉瘤 (29.8%)、小兒神經膠質瘤 (11.6%)、唾液腺腫瘤 (12.9%)、大腸癌 (5.1%)、軟組織肉瘤成人 (14.6%)、非小細胞肺癌 (9.5%) 及甲狀腺癌 (16.5%)。

95,000 澳幣/QALY gained，PBAC 注意到若將模型的評估期間應從 15 年縮短至 5 年、使用最保守方法外推 OS 和 PFS，並將治療持續時間從 39.6 個月縮短至 17.45 個月，則 ICER 會提升至 155,000 至 < 255,000 澳幣/QALY gained。由於難以有足夠數據解決 larotrectinib 有效性之不確定性，需要大幅降價才能使 larotrectinib 相較於標準治療有成本效益。考量目前該族群仍有替代治療，其未滿足醫療需求較低，故不建議給付 larotrectinib 於治療低 NTRK 基因融合發生率成人。

後續在 2022 年 7 月公告的補充資料中，廠商針對財務推估進行修正，包含：病人數預估僅納入兒童及 NTRK 融合率高<sup>zz</sup>之成人、修正預估每個病人之用藥數量 (script volume)、用藥跨越不同年度以呈現起始治療及持續治療，並調整在祖父條款下 (此指在 PBS 給付前即已用藥) 的預估病人數。PBAC 認為修正後的財務估計能適當反應目標族群的預估持續治療時間約為 3.64 年，當治療時間次族群分析係透過臨床實施之腫瘤類型分布給予權重時，僅能治療至疾病惡化。此外，PBAC 維持之前的建議，認為應以風險分攤協議 (Risk sharing arrangement, RSA) 來處理低 NTRK 基因融合率成人使用 larotrectinib 以及治療時間延長所導致的財務風險。

最終在 2022 年 7 月公告的補充資料中，PBAC 認為在廠商建議價格下，給付 larotrectinib 於具 NTRK 基因融合實體腫瘤的兒童及高 NTRK 基因融合發生率的成人之 ICER 可被接受，並經確認 NTRK 篩檢經費由 MSAC 提供後，PBAC 建議給付 larotrectinib 於此範圍；至於低 NTRK 基因融合發生率的成人，PBAC 則不建議給付。

### 3. NICE (英國) [48]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2020 年 5 月的報告中，建議在簽訂藥品可近性協議 (managed access agreement) 的前提下，在 Cancer Drug Fund 內給付 larotrectinib 於有 NTRK 基因融合實體腫瘤的成人及兒童。須符合以下條件：(1) 疾病為局部晚期或轉移性，或手術治療可能導致嚴重健康問題。(2) 無適合的治療選擇。

詳細內容請參閱本中心前份 Vitrakvi 醫療科技評估報告[41]，於此不另摘述。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2022 年 12 月 29 日止，查無 larotrectinib 相關評估報告。

<sup>zz</sup> 包含唾液腺分泌性癌 (mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland) 及分泌型乳癌 (secretory breast carcinoma)。



## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：

<b>Population</b>	納入條件：未設限 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	larotrectinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 2 月 13 日止，以“larotrectinib”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二十五。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase、CRD 等電子資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，共納入 2 篇以 larotrectinib 為介入策略之經濟研究，相關內容摘要如後。

- Comparison of Alternative Methods to Assess the Cost-Effectiveness of Tumor-Agnostic Therapies: A Triangulation Approach Using Larotrectinib as a Case Study[66]

該篇研究由 Briggs 等人於 2022 年發表，以分割存活模型評估 larotrectinib 之成本效益。研究在沒有直接比較數據的情況下，使用了三種方法來進行反事實（counterfactual）估計：(1)根據 larotrectinib 試驗中每個腫瘤部位的系統性文獻

回顧結果，進行歷史對照 (historical control)；(2)根據 larotrectinib 試驗中前一線治療至疾病惡化的時間，進行世代內之比較 (intracohort comparison)；(3)以對 larotrectinib 無反應者作為對照組。結合以上反事實估計值，得出三角估計之成本效益平均結果。

研究結果顯示決定性分析中以三種方法推估出的 ICER 相近，範圍介於 83,868 至 104,922 英鎊/QALY gained；三種方法於成本效益平面上的機率敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis, PSA) 結果幾乎重疊。在三角估計方法中，對每種方法的 PSA 結果加權平均後顯示 ICER 為 95,587 英鎊/QALY gained。

- Economic Evaluation of a Tumour-Agnostic Therapy: Dutch Economic Value of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers[67]

Michels 等人於 2022 年發表以荷蘭的社會觀點比較 larotrectinib 和標準治療 (SoC) 作為具有 NTRK 基因突變病人治療之成本效益。研究以採用分割存活方法 (partitioned survival approach) 之世代狀態轉移模型 (cohort state-transition model)，健康狀態包含疾病無惡化期、疾病惡化期以及死亡，評估期間為終生，週期 (cycle) 為一週。介入策略之疾病惡化數據取自 larotrectinib 臨床試驗數據，比較策略包含非小細胞肺癌、唾液腺腫瘤、黑色素瘤等十種癌症<sup>aaa</sup>之標準治療療效數據取自文獻，並依據臨床試驗腫瘤的分布情形加權計算。研究結果包含成本、生命年 (LYs) 及生活品質校正生命年，每年分別以 4%、1.5% 對成本及效果進行折現。

結果顯示 larotrectinib 與標準治療相比增加 7.48 個生命年、5.61 生活品質校正生命年及 232,260 歐元，ICER 為 41,424 歐元，成本增加原因主要來自 larotrectinib 的治療成本。機率敏感度分析中顯示當閾值為 80,000 歐元時，larotrectinib 有 88% 的機會相較於標準治療具有成本效益。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案相關之成本效益研究資料。

## 七、財務影響

### (一) 建議者推估

建議者提供 Vitrakvi® (成分 larotrectinib，以下簡稱本品) 於給付規定修訂

<sup>aaa</sup> 包含大腸直腸癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、原發性腦癌、甲狀腺癌、小細胞肺癌、乳癌、胰臟癌、唾液腺癌和兒童癌症。

後之財務影響，建議者建議在不增加健保財務衝擊下將小兒適應症放寬為不限腫瘤類型，故不計算小兒之財務影響。針對成人部分，建議者認為給付規定修訂後本品為新增及取代關係，包含：(1) 新增分泌型乳腺癌病人之治療。(2) 取代非小細胞肺癌、大腸直腸癌、黑色素瘤、胰臟癌、甲狀腺癌、惡性神經膠質瘤/退化性星狀細胞瘤、肝內膽管癌、軟組織肉瘤、胃腸道基質瘤、唾液腺腫瘤、骨癌、闌尾癌之現有治療。建議者估計未來五年（2022年至2026年）本品使用人數約為第一年16人至第五年46人，本品年度藥費約為第一年0.91億元至第五年2.61億元，財務影響約為第一年0.79億元至第五年2.28億元，納入篩選NTRK融合基因病人檢測費用之財務影響約為第一年0.87億元至第五年2.46億元。建議者採用假設及數據如下：

### 1. 臨床使用地位

根據NCCN指引及我國目前健保給付規定，建議者認為本品於建議修訂的健保給付規定之臨床使用地位包含新增以及取代關係。因目前台灣健保無給付於分泌型乳腺癌的藥品，建議者預估本品納入給付後對分泌型乳腺癌而言屬新增關係；其他腫瘤類型屬於取代關係，取代藥品如表十七。

表十七、建議者設定之取代藥品

癌症類型	取代藥品
非小細胞肺癌	pembrolizumab 、 nivolumab 、 atezolizumab 、 carboplatin/paclitaxel 、 carboplatin/gemcitabine 、 carboplatin/vinorelbine 、 carboplatin/pemetrexed 、 cisplatin/gemcitabine 、 cisplatin/vinorelbine 、 cisplatin/pemetrexed
大腸直腸癌	bevacizumab/capecitabine/oxaliplatin 、 FOLFOX (5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin) 、 FOLFIRI (5-FU/leucovorin/irinotecan) 、 cetuximab/irinotecan 、 bevacizumab/FOLFOXIRI 、 bevacizumab/FOLFOX 、 cetuximab/FOLFOXIRI 、 cetuximab/FOLFOX 、
黑色素瘤	pembrolizumab 、 nivolumab 、 vemurafenib
胰臟癌	gemcitabine 、 TS-1 、 gemcitabine/albumin-based paclitaxel 、 liposomal irinotecan/5-FU/leucovorin
甲狀腺癌	sorafenib 、 lenvatinib 、 vandetanib
惡性神經膠質瘤，退化性星狀細胞瘤	temozolomide 、 bevacizumab
肝內膽管癌	gemcitabine/cisplatin 、 gemcitabine/oxaliplatin
軟組織肉瘤	doxorubicin 、 epirubicin 、 pazopanib
胃腸道基質瘤	Imatinib 、 sunitinib 、 regorafenib

唾液腺腫瘤	cisplatin/vinorelbine、vinorelbine、epirubicin/5-FU
骨癌	cyclophosphamide、ifosfamide、cyclophosphamide/etoposide
闌尾癌	取代藥品同大腸直腸癌。
分泌型乳腺癌	無，屬新增關係

## 2. 目標族群推估

建議者以建議給付條件之個別癌症的 NTRK 融合基因發生率、NTRK 融合基因於全體人口之盛行率，及 NTRK 融合基因於新發癌症病人之整體比例等三種方式推估未來五年目標病人數，最終採取中推估結果，以第 IV 期新發癌症病人數，以及 NTRK 融合基因於新發癌症病人之整體比例（0.26%）及其年度成長率，推估未來五年（2022 年至 2026 年）NTRK 融合基因病人數為第一年 148 人至第五年 176 人。

## 3. 本品使用人數推估

建議者假設目標族群接受第一線治療的比率為 90%，並假設接受一線治療後可接受二線治療病人比率為 80%。另考量我國尚未給付 NGS，且目前已給付 NGS 的國家之檢測率不高，故建議者假設未來五年之 NTRK 檢測率為第一年 25% 至第五年 50%，推估可接受治療的 NTRK 融合基因病人實際被篩檢出來的人數為第一年 27 人至第五年 63 人。

建議者進一步假設本品未來五年市占率為 60% 至 73%，依此推估未來五年使用本品人數約為第一年 16 人至第五年 46 人。

## 4. 本品年度藥費推估

建議者依據仿單建議用法用量每天口服 100 mg 兩次，及假設病人接受本品的無惡化存活期中位數（mPFS）為 28.3 個月，結合本品使用人數及本次建議之給付價格後，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 2.61 億元。

## 5. 被取代的年度藥費

建議者首先計算各癌症之加權取代藥費，其根據取代藥品之仿單及臨床治療準則估算現有治療（包含化療、標靶治療、免疫治療等）的劑量及頻率，並依自行假設之各項治療市占率，結合健保支付價格，推估不同癌症類型現有治療之加權平均藥費；其次，建議者再依 2019 年各腫瘤類型病人於目標族群之比重，結合前述各癌症現有治療平均藥費，推估未來五年被取代品之加權平均藥費約為每年 73 萬元，建議者設定之各癌症病人比重與平均藥費如表十八所示。

綜合以上，建議者推估被取代的年度藥費約為第一年 0.12 億元至第五年 0.34 億元。

表十八、建議者推估之病人比重及平均藥費

癌症類型	病人比重	平均藥費
非小細胞肺癌	18.9%	\$388,516
大腸直腸癌	16.9%	\$433,657
黑色素瘤	0.2%	\$1,060,283
胰臟癌	6.9%	\$334,302
甲狀腺癌	19.8%	\$1,632,174
惡性神經膠質瘤，退化性星狀細胞瘤	5.6%	\$519,47
肝內膽管癌	15.4%	\$93,455
軟組織肉瘤	1.4%	\$241,294
胃腸道基質瘤	8.4%	\$2,192,283
唾液腺腫瘤	3.9%	\$131,860
骨癌	0.5%	\$93,923
闌尾癌	與大腸直腸癌合併估算	
分泌型乳腺癌	2.2%	無，屬新增關係

## 6. 其他醫療費用

有關篩選具有 NTRK 融合基因病人之檢測費用，建議者認為針對較大範圍族群的篩檢，會先以免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）初步篩檢，IHC 篩檢為陽性者再以 NGS 進行確認性檢測，其推估 NTRK 檢測費用合計約為第一年 0.08 億元至第五年 0.18 億元。IHC 與 NGS 之費用推估分別說明如後：

建議者將符合建議給付癌別之 2019 年第 IV 期總病人數，以該族群之癌症平均成長率 3.4% 推估 2022 年至 2026 年目標族群病人數，約為第一年 20,000 至第五年 23,000 人；建議者進一步假設目標族群 IHC 檢測率為第一年 25% 至第五年 50%，推估接受 IHC 檢測之人數約為第一年 5,000 人至第五年 12,000 人，再根據 IHC 健保支付價，推估目標族群接受 IHC 檢測之費用約為第一年 0.07 億元至第五年 0.16 億元。

建議者進一步依 IHC 檢測之敏感度 87.9%、目標族群之 NTRK 發生率 0.5% 推估 NTRK 融合基因病人數為第一年 32 人至第五年 73 人；並假設 NGS 價格（30,000 元）後，推估病人接受 NGS 檢測之費用約為第一年 0.01 億元至第五年 0.02 億元。

## 7. 財務影響

根據建議者估計本品給付規定修訂後增加的年度藥費，扣除被取代的年度藥費後，估計未來五年（2022 年至 2026 年）藥費財務影響約為第一年 0.79 億元至第五年 2.28 億元。若考量 NTRK 融合基因病人檢測費用，總額財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 2.46 億元。

## 8. 敏感度分析

考量 NTRK 檢測率之不確定性，建議者對 NTRK 檢測率進行敏感度分析。若 NTRK 檢測率為 90% 及 10% 時，於納入給付後第五年（2026 年）之整體財務衝擊分別為 4.43 億元及 0.48 億元。

### (二) 查驗中心推估

建議者本次提交擴增給付建議時，提出藥費降價，並建議在不增加健保財務衝擊下放寬原先小兒七項適應症，擴增為「不分腫瘤類型」NTRK 融合基因兒童，並在此前提下不計算小兒降價之財務節省。本報告依本中心之 2020 年評估報告 [41] 及所有兒童癌症人數及 NTRK 發生率，推估小兒擴增適應症後每年約較先前給付條件增加 1 至 3 名病人，另以健保資料庫分析 2022 年 3 月本品納入健保給付半年後之使用病人數，結果顯示本品使用人數為 4 人，低於 2020 年評估報告估算人數。考量建議者提出在不增加健保財務衝擊下擴增給付，本報告不另外估算小兒擴增適應症之財務影響，以下針對本次建議者提交之成人擴增給付條件進行評估。

本報告認為建議者財務影響分析架構大致合理，然部分參數未說明來源或誤植，在病人數估算方式及部分參數推估上有疑義。另，建議者於藥費財務影響及總額財務影響推估病人數方式有異，使前後篩檢出具有 NTRK 基因融合之病人數不同。本報告針對建議者估算評論如下：

#### 1. 臨床使用地位

建議者認為本品於建議修訂的健保給付規定之臨床使用地位為新增關係（分泌型乳腺癌）及取代關係（非小細胞肺癌及其他癌症），本報告參考臨床指引、健保給付規定及諮詢專家後，認為建議者設定之臨床地位合理。然建議者設定具有相同臨床地位取代藥品存在部分疑慮，本報告調整之取代藥品及說明如表十九所示。

表十九、本報告依建議擴增給付適應症設定之取代藥品及調整說明

癌症類型	本報告設定之取代藥品	調整說明
非小細胞肺癌	pembrolizumab 、 nivolumab 、	

	atezolizumab、化學治療（如 carboplatin 等）	
大腸直腸癌	FOLFOX、FOLFIRI、cetuximab、regorafenib、trifluridine/tipiracil	本品建議給付於 FOLFOX 或 FOLFIRI 失敗後，然 bevacizumab 限給付於一線治療，故未列入 bevacizumab。
黑色素瘤	pembrolizumab、nivolumab	本品建議給付於 BRAF 腫瘤基因原生型病人，因 vemurafenib 用於治療 BRAF V600 突變陽性患者，故未列入 vemurafenib。
胰臟癌	gemcitabine、TS-1、 <u>liposomal irinotecan, 5-FU, leucovorin</u>	本品建議給付於接受過至少一次全身性治療失敗後，然 albumin-based paclitaxel 限給付於第一線治療，故未列入 albumin-based paclitaxel。
甲狀腺癌	sorafenib、lenvatinib	本品建議給付於放射性碘治療無效病人，然 vandetanib 用於治療甲狀腺髓質癌，該族群病人不會接受放射性碘治療，故未列入 vandetanib。
惡性神經膠質瘤，退化性星狀細胞瘤	temozolomide、bevacizumab、化學治療（如 etoposide 等）	
肝內膽管癌	gemcitabine	經諮詢臨床專家，目前臨床二線治療皆以 off-label use 治療如 mFOLFOX、FOLFIRI 或合併 <u>gemcitabine, TS-1</u> 為主，僅 gemcitabine 屬健保給付藥品。另 oxaliplatin 健保給付於結腸直腸癌、胃癌及胰臟癌，故未列入 oxaliplatin。
軟組織肉瘤	pazopanib、化學治療（如 epirubicin）	doxorubicin 給付於 AIDS related Kaposi's Sarcoma，與本案目標族群及臨床處置較為不符，故未列入 doxorubicin。
胃腸道基質瘤	imatinib、sunitinib、regorafenib	
唾液腺腫瘤	cisplatin、cyclophosphamide、epirubicin、5-FU	vinorelbine 限給付於非小細胞肺癌及轉移性乳癌病人，故未

		列入 vinorelbine。
骨癌	cyclophosphamide、ifosfamide、etoposide 等化學治療	
闌尾癌	取代藥品同大腸直腸癌。	
分泌型乳腺癌	無，屬新增關係	

## 2. 目標族群推估

建議者以 NTRK 融合基因於新發癌症病人發生率之中推估的結果推估目標族群，然本報告認為建議者估算方式有部分疑慮：(1) 建議者新發癌症病人數以 2019 年癌症登記年報所有侵襲癌新發個案推估，包含多項未包含在本次擴增給付條件以外之適應症，使人數有高估的疑慮；(2) 各類型癌症之異質性大及 NTRK 發生機率差異大（非小細胞肺癌<0.1%、分泌型乳腺癌>90%），若將所有癌症合併計算使結果具有高度不確定性；(3) 僅納入癌症新發病人，未考量復發或轉移之病人數。(4) 各癌別建議給付條件不同，非所有病人皆會接受二線治療，且接受二線治療之病人比例，應會依照疾病嚴重度及藥品療效而不同。

綜合以上因素，本報告依照建議者提出的建議給付條件估算個別適應症人數，並考量本案審議時程調整推估年度，詳細估算說明如下：

### (1) 非小細胞肺癌

本報告透過 2016 年至 2020 年癌登年報第 IV 期非小細胞肺癌新發病人數為基礎，以複合成長率推估未來五年(2024 年至 2028 年)之第 IV 期新發病人數。針對復發為轉移性病人數推估部分，以複合成長率推估第 I 期病人數及以平均成長率推估第 II、III 期的病人數，期別復發為轉移型比例之設定本報告參考國外 [68, 69] 已發表文獻，設定第 I、II 期遠端復發比例為 22.5%、第 III 期遠端復發比例為 27.9%，推估未來五年復發為轉移性非小細胞肺癌病人數。綜合以上，將未來五年新發為第 IV 期人數與第 I 至 III 期遠端復發人數加總，推估未來五年轉移性非小細胞肺癌病人數約為第一年 1 萬人至第五年 1 萬 2,200 人。

### (2) 大腸直腸癌

本報告根據 2016 年至 2020 年癌登年報結腸癌及直腸癌第 IV 期新發病人數為基礎，以複合成長率推估未來五年第 IV 期新發病人數。第 I 至 III 期遠端復發人數參考本中心 Vectibix 評估報告 [70]，假設第 I 至 III 期病人後續發生遠端轉移之比例分別為 5.5%、15% 及 38%，並以 2020 年該期患者所占比例作為權重進行加權平均，估算之遠端轉移率約為 22.2%，依此估算前一年度第 I 至 III 期病人有 22.2% 將於次年復發為轉移性結腸直腸癌。



考量結腸直腸癌包含部分組織型態為胃腸道基質瘤之病人，因後續會獨立估算胃腸道基質瘤病人數，本報告參考2020年癌症登記年報胃腸道基質瘤占結腸直腸癌比例約為0.3%，於此扣除胃腸道基質瘤病人數。關於接受二線治療人數，本報告諮詢之臨床專家表示約80%大腸直腸癌會接受二線治療，綜合以上本報告推估未來五年符合建議給付條件之轉移性大腸直腸癌病人約為第一年5,300人至第五年6,000人。

### (3) 黑色素瘤

本報告加總2016年至2020年癌症登記年報皮膚黑色素瘤及非皮膚（口腔、肺、子宮頸等部位）黑色素瘤新發病人數，以複合成長率推估未來五年新發人數。本報告參考國內文獻[71]第III、IV期病人比例分別為33.9%、25.1%，並參考臨床專家意見將IIIc病人設定為第III期病人之33.3%，以此推估新發無法以手術切除（IIIc）或轉移性（IV）的病人約占整體新發人數之36.4%。黑色素瘤復發人數，經諮詢臨床專家第II期病人的復發率約為20%，第III期病人的復發率約為50%，本報告依臨床醫師之經驗，假設第I、II期病人於手術切除後第三年復發，復發比例為20%；第IIIa、IIIb病人在手術切除後第二年復發，復發比例為50%。本報告依上述方式加總新發無法以手術切除（IIIc）或轉移性（IV）病人數和復發人數後，推估未來五年轉移性黑色素瘤病人約為230人至260人。

考量建議給付條件限用於BRAF腫瘤基因為原生型之病人，本報告另參考國內文獻[72]將BRAF腫瘤基因原生型比例設定為85.7%，並參考KEYNOTE-001試驗接受過治療比例[73]，假設黑色素瘤接受二線治療比例為75.7%。推估符合建議給付條件之轉移性黑色素瘤病人數約為第一年150人至第五年170人。

### (4) 胰臟癌

經諮詢臨床專家，專家表示由於胰臟癌惡性度高、發現及診斷較晚，故臨床上有許多病人不會接受治療。本報告根據2016年至2020年癌症登記年報胰惡性腫瘤新發人數，以複合成長率推估未來五年新發病人數，並參考2020年癌症登記年報緩和照護比例42.8%，扣除後將胰臟癌接受治療人數比例設定為57.2%。

接受治療人數中新診斷為轉移性之病人數，本報告參考國外統計數據[74]新診斷為轉移性比例52%推估，並考量胰臟癌屬高度惡性疾病，假設新診斷為非轉移性之病人，隔年將全數惡化至轉移性胰臟癌，以此推估未來五年轉移性及復發之病人。另根據臨床醫師建議，假設80%病人接受二線治療，綜合以上推估未來五年符合建議給付條件之轉移性胰臟癌病人數約為第一年1,800人至2,500人。

### (5) 甲狀腺癌

建議者建議本品給付於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性甲狀腺癌病人，根據健保給付規定 sorafenib 及 lenvatinib 用於治療「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC)」，本報告以健保資料庫分析符合甲狀腺惡性腫瘤診斷碼 (ICD-10-CM=C73) 且使用 sorafenib 或 lenvatinib 病人數。經資料庫分析 2018 年至 2021 年放射性碘治療無效的甲狀腺癌病人約為 376 人至 601 人，本報告以複合成長率推估未來五年放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性甲狀腺癌病人數約為第一年 820 人至第五年 1,500 人。

#### (6) 惡性神經膠質瘤、退行性星狀細胞瘤

本報告根據癌症登記年報 2016 年至 2020 年腦惡性腫瘤新發人數為基礎，考量病人成長趨勢具不確定性，故以三年平移法推估未來五年腦部惡性腫瘤病人數。由於建議者建議給付病人為高度惡性 (WHO 第 3 至 4 級) 病人，本報告另扣除 2020 年癌登年報腦癌緩和照護比例 8.6%，依此推估可接受治療病人數。

根據 2020 年癌登年報，腦癌接受手術比例 78.1%，故推估新發為轉移性腦癌之比例約為 13.4%。因腦癌復發率高，故本報告假設接受手術 (78.1%) 的病人中，次年度將會全數復發。另諮詢臨床專家，專家表示由於腦癌之治療幾乎無法使病人痊癒，故估算 80% 病人一線治療失敗進入二線治療。根據以上推估，未來五年符合建議給付條件之轉移性惡性神經膠質瘤、退行性星狀細胞瘤病人數約為每年 530 人。

#### (7) 肝內膽管癌

本報告依照癌症登記年報 2016 年至 2020 年肝內膽管癌新發人數，以平均成長率推估未來五年新發病人數，另扣除 2020 年癌登年報肝內膽管癌緩和照護比例 14.3%，依此推估可接受治療病人數。本報告根據 2020 年癌登年報肝內膽管癌接受手術比例 22.1%，故推估新發為轉移性肝內膽管癌之比例約為 63.6%。復發人數部分參考國外文獻[75]肝內膽管癌術後三年累積復發率 65%，依此設定一年復發率約為 21.7%。本報告將新發為轉移性病人數與術後復發人數加總後，參考國外文獻[76]將接受二線治療的比例設定為 32.5%，最終推估未來五年符合建議給付條件之轉移性肝內膽管癌病人數約為第一年 340 人至第五年 420 人。

#### (8) 軟組織肉瘤

本報告以癌症登記年報 2016 年至 2020 年結締組織、軟組織及其他皮下組織惡性腫瘤新發人數為基礎，採用複合成長率推估未來五年新發病人數。本報告參考 2020 年癌登年報手術切除比例 77.3%，假設轉移性軟組織肉瘤病人比例為 22.7%，術後復發病人參考國外文獻[77]軟組織肉瘤五年轉移率為 29%，故假設一年復發率約為 5.8%。本報告將新發為轉移性病人數與術後復發人數加總後，

參考建議者假設二線比例 80%，最終推估未來五年符合建議給付條件之轉移性肝內軟組織肉瘤病人數約為第一年 240 人至第五年 250 人。

#### (9) 胃腸道基質瘤

癌症登記年報自 2020 年起，將所有胃癌中的胃腸道基質瘤病人均視為惡性腫瘤，然在 2020 年以前僅高風險的胃腸道基質瘤病人需申報至癌症登記年報。考量胃腸道基質瘤病人定義有調整，本報告以癌症登記年報 2020 年組織型態為胃腸道基質瘤人數的加總為起始值，並以 2016 年至 2019 年之平均成長率推估未來五年新發病人數。

新發為轉移性或無法切除病人之比例經諮詢臨床專家約為 30%至 40%，本報告將該比例設定為 40%進行推估；手術切除後復發部分，本報告以各年度推估之胃腸道基質瘤新發病人數，扣除當年度為轉移性或無法切除比例，並參考臨床專家建議 50%病人於術後三年內復發，故本報告假設一年復發率為 16.7%。本報告將新發為轉移性或無法切除病人數與術後復發人數加總後，參考建議者假設二線比例 80%，最終推估未來五年符合建議給付條件之轉移性胃腸道基質瘤病人數約為第一年 660 人至第五年 860 人。

#### (10) 唾液腺腫瘤

經諮詢臨床專家，本報告以癌症登記年報原發部位為主唾液腺惡性腫瘤病人估算唾液腺腫瘤病人數。此部分與建議者計算唾液腺腫瘤之病人比重時僅納入唾液腺分泌性癌（mammary analogue secretory carcinoma, MASC）人數有所不同，考量唾液腺分泌性癌為唾液腺腫瘤中較為罕見的一種類型，且本品並未限制給付於 MASC，故本報告未再納入 MASC 之占比。

本報告根據 2016 至 2020 年癌症登記年報主唾液腺惡性腫瘤第 IV 期人數，以複合成長率推估未來五年新發為第 IV 期之病人數，推估新診斷為轉移性病人數。另加總第 I 期至第 III 期病人數，並透過複合成長率推估未來五年人數，參考國外文獻[78]唾液腺腫瘤遠端復發率為 15.5%，相乘後得出未來五年復發為轉移性唾液腺腫瘤人數。最終將新發為第 IV 期及術後轉移病人數加總後，推估未來五年符合建議給付條件之轉移性唾液腺腫瘤病人數約為第一年 170 人至第五年 220 人。

#### (11) 骨癌

建議者建議本品給付於無法手術切除或轉移的骨癌，本報告參考癌症登記年報 2016 年至 2020 年骨、關節及關節轉骨惡性腫瘤新發人數，以平均成長率推估未來五年新發病人數。參考 2020 年癌症登記年報接受手術比例為 79.1%，將未

接受手術治療比例 20.9%定義為轉移性骨癌。並根據國外文獻[79]骨肉瘤復發率約為 30%，估算手術切除後復發轉移之病人數。綜合以上將新發為轉移性骨癌及術後轉移病人數加總後，推估未來五年符合建議給付條件之轉移性骨癌病人數約為第一年 80 人至第五年 100 人。

## (12) 闌尾癌

本報告經諮詢臨床醫師，臨床上闌尾癌治療以參考大腸直腸癌之治療標準為主，癌症登記年報中亦未獨立估算闌尾癌人數，故本報告將闌尾癌與大腸直腸癌合併計算。

## (13) 分泌型乳腺癌

本報告沿用建議者依照癌症類型各別估算之方式，以癌症登記年報乳房惡性腫瘤新發人數，及國外文獻[80]分泌型乳腺癌於乳癌之占比（0.015%），推估未來五年分泌型乳腺癌新發病人數，本報告根據更新的癌症登記年報及調整審議年度後推估未來五年分泌型乳腺癌新發病人數每年皆約為 3 人。就目前文獻[81]資料顯示分泌型乳腺癌轉移性復發比例應不高，故不進一步估算轉移後復發人數。

根據以上各適應症推估，符合建議者建議給付條件病人數約為第一年 20,000 人至第五年 25,000 人。本報告彙整國外文獻[82-86]之 NTRK 基因融合率（表二十），依據上述推估之病人數與各癌症類型 NTRK 基因融合率相乘後，得出具 NTRK 基因融合之目標族群人數約為第一年 160 人至第五年 226 人。

表二十、NTRK 基因融合率

癌症類型	NTRK 基因融合率
非小細胞肺癌	0.17%
大腸直腸癌	0.26%
黑色素瘤	0.31%
胰臟癌	0.31%
甲狀腺癌	6.00%
惡性神經膠質瘤、退行性星狀細胞瘤	3.10%
肝內膽管癌	3.60%
軟組織肉瘤	0.20%
胃腸道基質瘤	3.20%
唾液腺腫瘤	11.11%
骨癌	2.70%
分泌型乳腺癌	92.87%

### 3. 本品使用人數推估

建議者考量我國尚未給付 NGS，假設未來五年我國之 NTRK 檢測率為第一年 25%至第五年 50%，本報告經諮詢臨床專家認為此假設具不確定性，本報告暫沿用建議者設定，將未來五年 NTRK 檢測率設定為第一年 25%至第五年 50%，後續再對此參數進行敏感度分析；進一步考量 IHC 檢測敏感度為 87.9%，推估經 IHC 檢測為陽性之病人全數會接受 NGS 檢測，推估未來五年經 NTRK 檢測為陽性之病人數約為第一年 35 人至 99 人。

本報告沿用建議者假設之本品市占率（60%至 73%），推估未來五年開始使用本品人數約為第一年 21 人至第五年 72 人，未來五年累積用藥人數約為第一年 21 人至第五年 161 人。

### 4. 本品年度藥費推估

建議者依據建議給付價格及仿單建議用法用量每天口服 100 mg 兩次，結合病人使用本品之無惡化存活期中位數（mPFS）28.3 個月估算本品藥費，建議者將本品完整療程之藥費皆計算於起始用藥年度，未依照病人實際用藥年度進行跨年度調整，使估算之年度藥費無法真實呈現病人用藥情形。本報告參考 2022 年本品臨床試驗合併分析[50] mPFS（29.4 個月）之結果，調整一個月用藥天數為 30 天，再結合建議給付價格及仿單建議用法用量估算。若療程跨年度則依據實際用藥年度估算，綜合以上推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.5 億元至第五年 3.32 億元。

### 5. 被取代的年度藥費

建議者根據病人比重、各腫瘤類型取代藥品之仿單及臨床治療準則估算現有治療的劑量及頻率，並依自行假設市占率結合健保支付價格，推估不同癌症類型現有治療之平均藥費。本報告認為建議者估算之架構大致合理，然由於建議者假設之部分取代藥品與本品臨床地位不同（如表二十一），故本報告重新調整建議者設定之部分取代藥品及市占率。另，建議者在估算化療藥品時皆假設為開瓶共用，然考量臨床上開瓶共用可行性較低，故本報告皆以開瓶不共用估算藥費。

本品根據建議者估算架構調整為 2020 年之病人比重及取代藥品平均藥費如下表所示。最終推估取代藥品的加權年度藥費第一年約為 59 萬元，由於部分癌症（如：甲狀腺癌、胃腸道基質瘤）mPFS 超過一年，故本報告估計取代藥品於次年度之加權藥費約為 21 萬元。綜合以上，結合本品於市占率及取代藥品之加權年度藥費後，推估被取代年度藥費約為第一年 0.12 億元至第五年 0.53 億元。

表二十一、本報告推估之病人比重及平均藥費

癌症類型	病人比重	平均藥費(元)(第一年)
非小細胞肺癌	11.72%	\$341,110
大腸直腸癌	10.03%	\$171,314
黑色素瘤	0.34%	\$1,025,838
胰臟癌	3.45%	\$346,724
甲狀腺癌	25.17%	\$1,000,763
惡性神經膠質瘤，退化性星狀細胞瘤	13.63%	\$487,610
肝內膽管癌	8.48%	\$83,242
軟組織肉瘤	0.37%	\$94,072
胃腸道基質瘤	11.34%	\$499,094
唾液腺腫瘤	12.16%	\$6,319
骨癌	1.76%	\$109,498
闌尾癌	與大腸直腸癌合併估算	
分泌型乳腺癌	1.55%	無，屬新增關係

## 6. 其他醫療費用

建議者考量 NTRK 融合基因之檢測，會先針對大範圍族群以免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC) 初步篩檢，經 IHC 篩檢為陽性者再以 NGS 進行確認性檢測。本報告沿用建議者設定，然考量 NGS 給付之不確定性，本報告將 IHC 及 NGS 檢測費用分別估算，推估未來五年 IHC 檢測費用約為第一年 0.07 億元至第五年 0.17 億元，NGS 檢測費用約為第一年 0.01 億元至第五年 0.03 億元。

## 7. 財務影響

本報告預估於 2024 至 2028 年本品於成人擴增給付後的本品藥費財務影響約為第一年增加 0.38 億元至第五年增加 2.79 億元。考量到 IHC 檢測費用之總額財務影響約為第一年增加 0.44 億元至第五年增加 2.96 億元，若考量 NGS 檢測費用，則整體財務影響約為第一年增加 0.45 億元至第五年 2.99 億元。

## 8. 敏感度分析

### (1) 調整 NTRK 融合基因率

考量 NTRK 融合基因率 (Frequency) 於不同文獻之差異很大，以甲狀腺癌為例，過去文獻觀察到 NTRK 融合基因率介於 5%至 25%。本報告於文獻搜尋時以年度較新之統合分析、系統性文獻數據為主，然部分癌別 (如骨癌、惡性神經

膠質瘤等) 相關研究較少, 僅能參考單一文獻或以其他癌症數據替代, 使不確定性高。另, 各文獻之 NTRK 融合基因率數據隨著檢測方式不同 (IHC、FISH、PCR、NGS) 而有差異, 故本報告以建議者提交之 NTRK 發生率進行敏感度分析, 結果如後。

項目	基礎分析	以建議者提供之 NTRK 融合基因率推估
開始使用本品人數	第一年 21 人至第五年 72 人	第一年 51 人至第五年 178 人
本品累積用藥人數	第一年 21 人至 第五年 161 人	第一年 51 人至 第五年 398 人
本品年度藥費	第一年 0.5 億元至 第五年 3.32 億元	第一年 1.21 億元至 第五年 8.22 億元
藥費財務影響	第一年 0.38 億元至 第五年 2.79 億元	第一年 0.91 億元至 第五年 6.91 億元
總額財務影響 (含 IHC 檢測)	第一年 0.44 億元至 第五年 2.96 億元	第一年 0.98 億元至 第五年 7.08 億元
整體財務影響 (含 IHC 和 NGS 檢測)	第一年 0.45 億元至 第五年 2.99 億元	第一年 1 億元至 第五年 7.15 億元

## (2) IHC 檢測率

在 NGS 尚未納入健保給付情況下, IHC 檢測率依據目前各個適應症治療藥品種類及突變發生比例而有所不同。考量 IHC 檢測率不確定性高, 且本品通過給付後可能會使目前以化學治療為主之適應症的檢測率提高, 故本報告參考專家建議假設未來五年 IHC 檢測率皆為 50% 估算其財務影響, 結果如後。

項目	基礎分析	提高 IHC 檢測率
IHC 檢測率	第一年 25% 至第五年 50%	未來五年皆為 50%
開始使用本品人數	第一年 21 人至第五年 72 人	第一年 42 人至第五年 72 人
本品累積用藥人數	第一年 21 人至 第五年 161 人	第一年 42 人至 第五年 192 人
本品年度藥費	第一年 0.5 億元至 第五年 3.32 億元	第一年 1 億元至 第五年 3.83 億元
藥費財務影響	第一年 0.38 億元至 第五年 2.79 億元	第一年 0.75 億元至 第五年 3.27 億元
總額財務影響 (含 IHC 檢測)	第一年 0.44 億元至 第五年 2.96 億元	第一年 0.89 億元至 第五年 3.44 億元
整體財務影響 (含 IHC 和 NGS 檢測)	第一年 0.45 億元至 第五年 2.99 億元	第一年 0.91 億元至 第五年 3.47 億元

## 八、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 建議將 larotrectinib 用於治療有 NTRK 基因融合之局部晚期或轉移性實體腫瘤的成人及兒童。然而，若篩檢費用由公部門支付時 larotrectinib 不符合成本效益，若篩檢費用不由公部門支付，larotrectinib 需至少降價 90%以符合成本效益閾值（50,000 加幣/QALY gained）。
2. 澳洲 PBAC 建議 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童及唾液腺分泌性癌或分泌型乳癌的成人，其 NTRK 篩檢經費由 MSAC 提供。PBAC 認為具 NTRK 基因融合實體腫瘤之兒童及高 NTRK 基因融合率成人在臨床上對於有效治療有高度未滿足需求，因此在廠商建議價格下的 ICER 可被接受。低 NTRK 基因融合發生率成人族群根據 PBAC 估算之 ICER 為 75,000 澳幣/QALY gained 至 < 95,000 澳幣/QALY gained，PBAC 認為廠商須大幅降價才能使 larotrectinib 具有成本效益，考量目前該族群仍有替代治療，其未滿足醫療需求較低，故不建議給付 larotrectinib 於治療低 NTRK 基因融合發生率成人。

(三) 財務影響推估

1. 建議者建議在不增加健保財務衝擊下擴增小兒適應症，並推估擴增成人十三項適應症本品未來五年（2022 至 2026 年）新增使用人數為第一年 16 人至第五年 46 人，本品年度藥費約為第一年 0.91 億元至第五年 2.61 億元，財務影響約為第一年 0.79 億元至第五年 2.28 億元，納入 NTRK 融合基因病人檢測費用之財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 2.46 億元。
2. 本報告認為建議者提供財務影響分析架構大致合理，主要疑慮在於建議者未考量癌症復發人數、估算之部分取代藥品臨床地位與本品不同，以及藥費計算方式未隨著用藥年度調整。經校正病人數推估方式、取代藥品設定、藥品調整為開瓶不共用及療程藥費隨用藥年度調整後，未來五年（2024 年至 2028 年）新增使用人數為第一年 21 人至第五年 72 人，累積用藥人數為第一年 21 人至第五年 161 人，本品年度藥費約為第一年 0.5 億元至第五年 3.32 億元，藥費財務影響為第一年 0.38 億元至第五年 2.79 億元。考量 IHC 檢測費用之總額財務影響約為第一年 0.44 億元至第五年 2.96 億元；考量 NGS 檢測費用後之財務影響約為第一年 0.45 億元至第五年 2.99 億元。
3. 本報告另對 NTRK 基因融合率及 IHC 檢測率進行敏感度分析，若依建議者提供之基因融合率估算，本品使用人數為第一年 51 人至第五年 178 人，藥



費財務影響約為第一年 0.91 億元至第五年 6.91 億元，包含 IHC 及 NGS 之整體財務影響分別約為第一年 0.98 億元至第五年 7.08 億元及第一年 1 億元至第五年 7.15 億元；若提高 IHC 檢測率至每年 50%之本品使用人數為第一年 42 人至第五年 72 人，藥費財務影響約為第一年 0.75 億元至第五年 3.27 億元；包含 IHC 及 NGS 之整體財務影響分別約為第一年 0.89 億元至第五年 3.44 億元及第一年 0.91 億元至第五年 3.47 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 2023 年 9 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。本報告根據初核支付價格，推估未來五年本品新增使用人數為第一年 21 人至第五年 72 人，本品累積使用人數約為第一年 21 人至第五年 161 人，本品年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 2.69 億元，考量本品取代現有治療藥費及本品於既有適應症降價節省，推估之藥費財務影響為第一年 0.06 億元至第五年 1.95 億元，若考量免疫組織化學染色檢測費用之總額財務影響約為第一年 0.13 億元至第五年 2.11 億元。

## 參考資料

1. Ruiz-Cordero R, Ng DL. Neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) fusions and their role in cancer. *Cancer Cytopathology* 2020; 128(11): 775-779.
2. 張尚安. 精準醫療新趨勢，NTRK 基因融合變異甲狀腺癌. 常春月刊. <https://www.ttv.com.tw/%E7%B2%BE%E6%BA%96%E9%86%AB%E7%99%82%E6%96%B0%E8%B6%A8%E5%8B%A2-NTRK%E5%9F%BA%E5%9B%A0%E8%9E%8D%E5%90%88%E8%AE%8A%E7%95%B0%E7%94%B2%E7%8B%80%E8%85%BA%E7%99%8C-a-13605.html>. Accessed December 21, 2022.
3. Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. *Modern Pathology* 2022; 35(3): 298-305.
4. Neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive cancers. Genentech. <https://www.gene.com/patients/disease-education/neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase>. Accessed December 21, 2022.
5. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology* 2018; 15(12): 731-747.
6. Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, et al. A review of NTRK fusions in cancer. *Annals of medicine and surgery (2012)* 2022; 79: 103893.
7. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Larotrectinib (Vitakvi). <https://www.cadth.ca/larotrectinib>. Published 2021. Accessed December 19, 2022.
8. West HJ, MDEric Vallières M, FRCSCSteven E Schild M. Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-i-and-stage-ii-non-small-cell-lung-cancer?search=non%20small%20cell%20lung%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-i-and-stage-ii-non-small-cell-lung-cancer?search=non%20small%20cell%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H1). Published 2023. Accessed March 1, 2023.
9. Steven E Schild M, Suresh S Ramalingam M, Eric Vallières M, FRCSC. Management of stage III non-small cell lung cancer. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?search=non%20small%20cell%20lung%20cancer&topicRef=4642&source=see\\_link#H29](https://www.uptodate.com/contents/management-of-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer?search=non%20small%20cell%20lung%20cancer&topicRef=4642&source=see_link#H29). Published 2023. Accessed March 1, 2023.
10. Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>. Published 2023. Accessed January 30, 2023.

11. Colon cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. Published 2022. Accessed January 3, 2023.
12. Rectal cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>. Published 2022. Accessed January 3, 2023.
13. 林鵬展醫師、陳立宗醫師. 大腸直腸癌(Colorectal Cancer). 財團法人台灣癌症基金會. <https://www.canceraway.org.tw/page.php?IDno=2212>. Accessed January 3, 2023.
14. Melanoma: Cutaneous. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>. Accessed January 4, 2023.
15. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(12): 1884-1901.
16. Pancreatic Adenocarcinoma National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1455>. Published 2022. Accessed January 30, 2023.
17. 中華民國 109 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/16434/File\\_20339.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/16434/File_20339.pdf). Published 2020. Accessed March 1, 2023.
18. Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1470>. Published 2022. Accessed March 1, 2023.
19. 魏國珍. 腦瘤. 長庚紀念醫院. <https://www1.cgmh.org.tw/intr/intr2/c32320/disease-0.asp?pno=58>. Accessed February 2, 2023.
20. 腦瘤 - Brain Tumor. 財團法人台灣癌症基金會. <https://www.canceraway.org.tw/cancerinfo.php?id=FD3596B7-8FF1-4E64-9ED2-89EE6DB0B336#:~:text=%E6%83%A1%E6%80%A7%E8%85%A6%E7%98%A4%E5%89%87%E6%98%AF,%E5%B8%B8%E5%87%BA%E7%8F%BE%E7%9A%84%E8%85%A6%E7%98%A4%E3%80%82>. Accessed February 2, 2023.
21. 任益民. 腦瘤. 三軍總醫院. <https://wwwv.tsgh.ndmctsgh.edu.tw/unit/10026/24307>. Accessed December 28, 2022.
22. Central Nervous System Cancers. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.

- Accessed December 28, 2022.
23. 許秉權 . 認識惡性原發神經膠質瘤 . 台灣癌症防治網 . <http://web.tccf.org.tw/lib/addon.php?act=post&id=5047>. Accessed March 23, 2023.
  24. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25: iii93-iii101.
  25. Hepatobiliary Cancers National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>. Published 2022. Accessed January 7, 2023.
  26. Vogel A BJ, Edeline J, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/biliary-tract-cancer>. Published 2022. Accessed February 21, 2023.
  27. 面對惡性軟組織肉瘤 . 財團法人癌症希望基金會 . <https://www.ecancer.org.tw/uploadfile/HandBook/2020/20200311/20200311045307634.pdf>. Published 2020. Accessed December 26, 2022.
  28. 洪意茹 . 軟組織肉瘤 . DeepQ 醫學百科 . <https://dzs.deepq.com/disease/C1261473>. Accessed December 26, 2022.
  29. Soft Tissue Sarcoma. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464>. Accessed December 26, 2022.
  30. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO - EURACAN - GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(11): 1348-1365.
  31. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1507>. Accessed December 23, 2022.
  32. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2022; 33(1): 20-33.
  33. Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>. Accessed December 27, 2022.
  34. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, et al. Salivary gland cancer:

- ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open* 2022; 7(6).
35. Bone Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1418>. Accessed December 30, 2022.
  36. Hoehn RS, Rieser CJ, Choudry MH, Melnitchouk N, Hechtman J, Bahary N. Current Management of Appendiceal Neoplasms. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2021; (41): 118-132.
  37. 俗稱盲腸炎的闌尾也會有闌尾癌？ 100 歲人瑞闌尾癌抗癌成功 歡慶百歲生日 . 汐止國泰綜合醫院 . [https://sijhih.cgh.org.tw/rwd102/store/F4/41\\_08\\_20161118.pdf](https://sijhih.cgh.org.tw/rwd102/store/F4/41_08_20161118.pdf). Published 2016. Accessed January 30, 2023.
  38. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. Accessed January 30, 2023.
  39. Vasudev P, Onuma K. Secretory Breast Carcinoma: Unique, Triple-Negative Carcinoma With a Favorable Prognosis and Characteristic Molecular Expression. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2011; 135(12): 1606-1610.
  40. NIH GARD Information: Secretory breast carcinoma. National Organization for Rare Disorders. <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/secretory-breast-carcinoma/>. Accessed December 20, 2022.
  41. 財團法人醫藥品查驗中心. 醫療科技評估報告 - 維泰凱(Vitrakvi) . [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=26E3B70257517114&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=26E3B70257517114&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2021. Accessed December 19, 2022.
  42. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Published 2022. Accessed December 20, 2022.
  43. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01EX&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EX&showdescription=no). Accessed December 19, 2022.
  44. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Larotrectinib (Vitrakvi). <https://www.cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntkr-locally-advanced-or-metastatic-solid>. Published 2019. Accessed December 19, 2022.
  45. Public Summary Document - LAROTRECTINIB (Vitrakvi®) - November

- 2020 PBAC Meeting with December 2020 Addendum Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/larotrectinib-capsule-25-mg-capsule-100-mg-oral-solution>. Published 2020. Accessed December 19, 2022.
46. Public Summary Document - LAROTRECTINIB (Vitrakvi®) - November 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/larotrectinib-capsule-25-mg-capsule-100-mg-oral-solution>. Published 2021. Accessed December 19, 2022.
47. Public Summary Document - LAROTRECTINIB (Vitrakvi®)– November 2021 PBAC Meeting with March 2022 Addendum. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/larotrectinib-capsule-25-mg-capsule-100-mg-oral-solution>. Published 2022. Accessed December 19, 2022.
48. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours[TA630]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630>. Published 2020. Accessed January 13, 2023.
49. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=larotrectinib>. Accessed December 19, 2022.
50. Drilon AE, Hong DS, Van Tilburg CM, et al. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in a pooled analysis of patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
51. Kummar S, Shen L, van Tilburg CM, et al. Updated health-related quality of life of patients with TRK-fusion cancer treated with larotrectinib in clinical trials. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16\_suppl): 6563-6563.
52. Kummar S, Berlin J, Mascarenhas L, et al. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Current problems in cancer* 2021; 45(6): 100734.
53. Cabanillas ME, Lin JJ, Brose MS, et al. Updated efficacy and safety of larotrectinib in patients with advanced tropomyosin receptor kinase (trk) fusion-positive thyroid carcinoma. *Thyroid* 2022; 32: A6-A7.
54. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *European journal of endocrinology* 2022; 186(6): 631-643.

55. Perreault S, Drilon A, Lassen U, et al. Long-term control and safety of larotrectinib in a cohort of adult and pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion primary central nervous system (CNS) tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40: 2010-2010.
56. Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro-oncology* 2022; 24(6): 997-1007.
57. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO precision oncology* 2022; 6: e2100418.
58. Drilon AE, Lin JJ, Kummar S, et al. Updated efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
59. Le X, Baik C, Bauman J, et al. Larotrectinib Treatment for Patients With TRK Fusion-Positive Salivary Gland Cancers. *The oncologist* 2022.
60. Hong DS, Tahara M, Baik C, et al. Updated efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion salivary gland tumours. *Annals of Oncology* 2022; 33: S847-S848.
61. Bokemeyer C, Paracha N, Lassen UN, et al. Overall survival (OS) of patients with TRK fusion-positive cancer receiving larotrectinib versus standard of care (SoC): A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) using real-world data (RWD). *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
62. Vitrakvi. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>. Accessed January 13, 2023.
63. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(8): 731-739.
64. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21(4): 531-540.
65. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, et al. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. *Cancers* 2022; 14(7).
66. Briggs A, Wehler B, Gaultney JG, et al. Comparison of Alternative Methods to Assess the Cost-Effectiveness of Tumor-Agnostic Therapies: A Triangulation Approach Using Larotrectinib as a Case Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*

- 2022; 25(6): 1002-1009.
67. Michels RE, Arteaga CH, Peters ML, Kapiteijn E, Van Herpen CML, Krol M. Economic Evaluation of a Tumour-Agnostic Therapy: Dutch Economic Value of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers. *Applied health economics and health policy* 2022; 20(5): 717-729.
  68. 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.
  69. 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? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017; 52(3): 522-528.
  70. 財團法人醫藥品查驗中心. 醫療科技評估報告 - 維必施 (Vectibix). [https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2015%E5%B9%B4/45\\_29721\\_1\\_104CDR06016\\_Vectibix%20solution%20for%20infusion%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A.pdf](https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2015%E5%B9%B4/45_29721_1_104CDR06016_Vectibix%20solution%20for%20infusion%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A.pdf). Published 2015. Accessed February 1, 2023.
  71. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma research* 2004; 14(6): 537-541.
  72. Sheen YS, Liao YH, Liao JY, et al. Prevalence of BRAF and NRAS mutations in cutaneous melanoma patients in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2016; 115(2): 121-127.
  73. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(4): 582-588.
  74. Institute NC. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed March 2, 2023.
  75. Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *The British journal of surgery* 2018; 105(7): 848-856.
  76. Brieu B, Dahan L, De Rycke Y, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer* 2015; 121(18): 3290-3297.
  77. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with



- localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97(10): 2530-2543.
78. Mimica X, McGill M, Hay A, et al. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer* 2020; 126(10): 2153-2162.
79. Biermann JS, Adkins DR, Agulnik M, et al. Bone cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2013; 11(6): 688-723.
80. Horowitz DP, Sharma CS, Connolly E, Gidea-Addeo D, Deutsch I. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2012; 21(3): 350-353.
81. Min N, Zhu J, Liu M, Li X. Advancement of secretory breast carcinoma: a narrative review. *Annals of translational medicine* 2022; 10(21): 1178.
82. Ameline B, Saba KH, Kovac M, et al. NTRK fusions in osteosarcoma are rare and non-functional events. *The journal of pathology Clinical research* 2020; 6(2): 107-112.
83. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology* 2018; 15(12): 731-747.
84. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Therapeutic advances in medical oncology* 2020; 12: 1758835920975613.
85. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2019; 32(1): 147-153.
86. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer discovery* 2015; 5(1): 25-34.

## 附錄

附錄一、2023 年 NCCN 第一版指引對於非小細胞肺癌之治療建議[10]

### 無基因突變之晚期非小細胞肺癌一線藥品選擇

病理組織型態	PD-L1	藥物選擇
鱗狀細胞癌	≥ 50%	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Pembrolizumab*</b></li> <li>合併 <u>carboplatin, paclitaxel, pembrolizumab</u></li> <li><b>Atezolizumab*</b></li> <li>Cemiplimab-rwlc</li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab, paclitaxel, carboplatin</u></li> <li>合併 <u>cemiplimab-rwlc, paclitaxel, platinum</u></li> </ol>
	≥ 1% 至 49%	<ol style="list-style-type: none"> <li>合併 <u>carboplatin, paclitaxel, pembrolizumab</u></li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab, paclitaxel, carboplatin</u></li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u></li> <li>合併 <u>cemiplimab-rwlc, paclitaxel, platinum</u></li> </ol>
非鱗狀非小細胞癌	≥ 50%	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Pembrolizumab*</b></li> <li>合併 <u>platinum, pemetrexed, pembrolizumab</u></li> <li><b>Atezolizumab*</b></li> <li>Cemiplimab-rwlc</li> <li>合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab</u></li> <li>合併 <u>carboplatin, nab-paclitaxel, atezolizumab</u></li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, platinum</u></li> <li>合併 <u>cemiplimab-rwlc, paclitaxel, platinum</u></li> <li>合併 <u>cemiplimab-rwlc, pemetrexed, platinum</u></li> </ol>
	≥ 1% 至 49%	<ol style="list-style-type: none"> <li>合併 <u>platinum, pemetrexed, pembrolizumab</u></li> <li>合併 <u>carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, atezolizumab</u></li> <li>合併 <u>carboplatin, nab-paclitaxel, atezolizumab</u></li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab, pemetrexed, platinum</u></li> <li>合併 <u>nivolumab, ipilimumab</u></li> <li>合併 <u>cemiplimab-rwlc, paclitaxel, platinum</u></li> </ol>

病理組織型態	PD-L1	藥物選擇
		7. 合併 <u>cemiplimab-rwlc, pemetrexed, platinum</u>

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*健保給付 atezolizumab 及 pembrolizumab 於非小細胞肺癌共包含以下三種病人族群：(1)一線：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；(2)二線：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；(3)三線：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/ROS1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺癌成人患者。前述病人族群 TPS 需 ≥ 50%。

### 無基因突變之晚期非小細胞肺癌後線治療

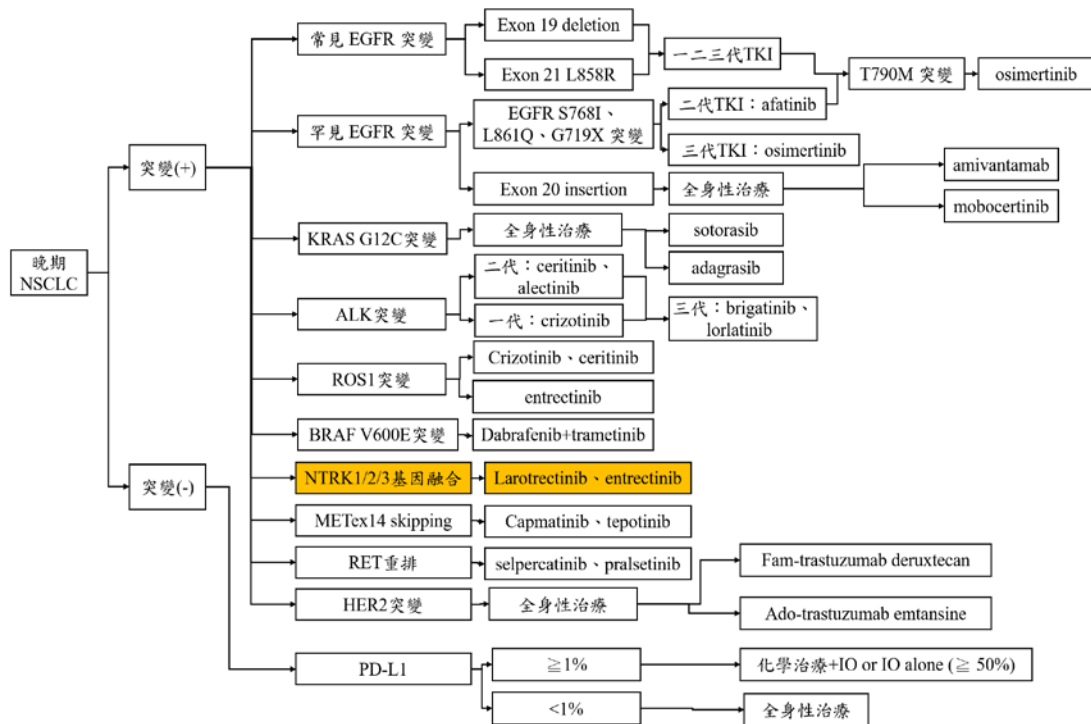
病人族群	藥品組合
具有免疫檢查點抑制劑相關之禁忌症*	<ol style="list-style-type: none"> <li>合併 <u>bevacizumab, carboplatin, paclitaxel</u></li> <li>合併 <u>carboplatin<sup>‡</sup>, nab-paclitaxel</u></li> <li>合併 <b>platinum, docetaxel</b></li> <li>合併 <b>platinum, etoposide</b></li> <li>合併 <b>platinum, gemcitabine</b></li> <li>合併 <b>platinum, paclitaxel</b></li> <li>合併 <b>platinum, pemetrexed</b>(限用於非鱗狀)</li> <li>合併 <b>gemcitabine, (docetaxel 或 vinorelbine)</b></li> </ol>
先前接受過免疫檢查點抑制劑及含鉑藥品治療	<p>如果先前治療未使用過下列藥品則建議使用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Docetaxel</b></li> <li><b>Gemcitabine</b></li> <li><b>Pemetrexed</b> (限用於非鱗狀)</li> <li>合併 <u>ramucirumab, docetaxel</u></li> <li>Nab-paclitaxel</li> </ol>
PD-L1 < 1%	全身性化學治療(不建議使用免疫檢查點抑制劑)

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*包含具有自體免疫疾病且正進行免疫抑制劑治療者；以及免疫檢查點抑制劑於部分基因突變(如:EGFR exon 19 deletion 或 L858R、ALK 重排)病人族群，目前證據顯示此族群之免疫檢查點抑制劑效益有限。

‡Carboplatin 健保僅給付用於(1)卵巢癌，及(2)腎功能不佳(CCr<60)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。

附錄二、不同基因突變狀態下之晚期非小細胞肺癌治療流程圖



## 附錄三、2022 年 NCCN 大腸直腸癌晚期或轉移性疾病之治療建議

治療線別	藥物選擇
一線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 限用於 KRAS/NRAS/BRAF wild-type：合併(FOLFOX 或 FOLFIRI), (cetuximab 或 panitumumab)*</li> <li>• 合併(FOLFOX 或 FOLFIRI 或 CAPEOX) ± bevacizumab*</li> <li>• dMMR/MSI-H：(nivolumab ± ipilimumab)或 pembrolizumab</li> </ul>
二線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 依據基因型選擇合適的標靶治療並合併化學治療方案 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 當一線治療選擇以 oxaliplatin 為主的化學治療方案時，二線則選擇以 irinotecan 為主；反之亦然。</li> <li>▶ 限用於 KRAS/NRAS/BRAF wild-type：合併(FOLFOX 或 FOLFIRI), (cetuximab<sup>¶</sup> 或 panitumumab)，或 irinotecan, (cetuximab 或 panitumumab)</li> <li>▶ 合併(FOLFOX 或 FOLFIRI 或 CAPEOX), bevacizumab</li> </ul> </li> <li>• 單獨化學治療方案 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ FOLFIRI 或 irinotecan<sup>‡</sup></li> <li>▶ FOLFOX 或 CAPEOX<sup>*a</sup></li> </ul> </li> <li>• BRAF V600E 陽性病人：合併 encorafenib, (cetuximab 或 panitumumab)。</li> <li>• HER2 陽性：合併 trastuzumab, (pertuzumab 或 lapatinib) 或 fam-trastuzumab deruxtecan-nxki。</li> <li>• dMMR/MSI-H：dostarlimab</li> </ul>
三、四線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regorafenib<sup>  </sup></li> <li>• Trifluridine 合併 tipiracil<sup>‡</sup> ± bevacizumab</li> </ul>

灰底表示健保已給付用於轉移性大腸直腸癌；灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*健保僅給付 panitumumab 和 bevacizumab 作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。而 cetuximab 於轉移性直腸結腸癌之一線健保給付條件則為「與 FOLFIRI(Folinicacid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX(Folinicacid/5-fluorouracil/oxaliplatin) 合併使用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 基因沒有突變之轉移性直腸結腸癌病患之第一線治療」。

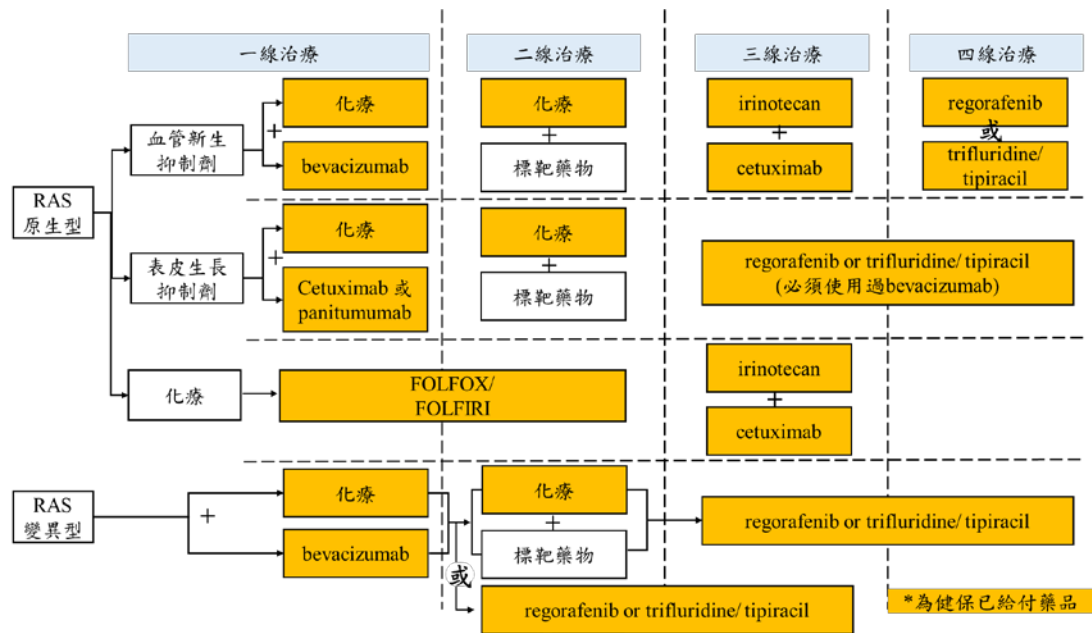
<sup>¶</sup>Cetuximab 健保給付後線為「與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患」。

<sup>||</sup>Regorafenib 健保給付用於「治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法」。

<sup>‡</sup> Trifluridine 合併 tipiracil 健保給付用於「治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法」。

<sup>a</sup> Capecitabine 僅給付於轉移性結腸直腸癌第一線用藥。

附錄四、轉移性大腸直腸癌健保現行之給付狀態



附錄五、NCCN 指引對於發生轉移性疾病 / 無法接受外科手術切除的黑色素瘤之全身性治療建議<sup>‡</sup>

	第一線治療方案	二線或後線治療方案 (一線治療後疾病惡化、無法耐受)
偏好治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>合併免疫檢查點抑制劑               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Nivolumab, ipilimumab</u> (建議等級 1)<sup>¶</sup></li> <li>▶ <u>Nivolumab/relatlimab-rmbw</u>(建議等級 1)</li> </ul> </li> <li>單獨接受 anti-PD-1<sup>¶</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Pembrolizumab</u> (建議等級 1)</li> <li>▶ <u>Nivolumab</u> (建議等級 1)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>單獨接受 anti-PD-1<sup>¶</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Pembrolizumab</u><sup>§</sup></li> <li>▶ <u>Nivolumab</u><sup>§</sup></li> </ul> </li> <li><u>Nivolumab, ipilimumab</u><sup>¶</sup></li> <li><u>Nivolumab, relatlimab-rmbw</u></li> <li>接受 anti-PD-1 發生惡化，可接受 <u>pembrolizumab, 低劑量 ipilimumab</u></li> <li>BRAF V600 突變，可合併標靶治療               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Dabrafenib, trametinib</u><sup>&amp;</sup> (建議等級 1)</li> <li>▶ <u>Vemurafenib</u><sup>*</sup>, <u>cobimetinib</u> (建議等級 1)</li> <li>▶ <u>Encorafenib, binimetinib</u> (建議等級 1)</li> </ul> </li> </ul>
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>BRAF V600 突變</u> (activating mutation)，可合併標靶治療               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Dabrafenib, trametinib</u> (建議等級 1)</li> <li>▶ <u>Vemurafenib, cobimetinib</u>(建議等級 1)</li> <li>▶ <u>Encorafenib, binimetinib</u> (建議等級 1)</li> </ul> </li> <li><u>Pembrolizumab, 低劑量 ipilimumab</u> (建議等級 2B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Ipilimumab</u></li> <li>高劑量 interleukin-2</li> </ul>
特定狀況下治療方案	-	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>KIT 基因活化性突變</u> (activating mutations of KIT)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ KIT 抑制劑 (如 imatinib、dasatinib、nilotinib、ripretinib)</li> </ul> </li> <li><u>ROS1 基因融合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Crizotinib、entrectinib</u></li> </ul> </li> <li><u>NTRK 基因融合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Larotrectinib、entrectinib</u></li> </ul> </li> <li><u>BRAF 基因融合及非 V600 突變</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Trametinib</u></li> </ul> </li> <li><u>NRAS 基因突變</u> (接受免疫查點抑制劑發生惡化)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Binimetinib</u> (建議等級 2B)</li> </ul> </li> <li>合併治療               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>Pembrolizumab, lenvatinib</u></li> <li>▶ <u>Ipilimumab, 病灶注射 T-VEC</u></li> </ul> </li> </ul>

	第一線治療方案	二線或後線治療方案 (一線治療後疾病惡化、無法耐受)
		(建議等級 2B) • 合併 BRAF/MEK 合併 PD(L)-1 免疫查點抑制劑 ▶ <u>Dabrafenib, trametinib 合併 pembrolizumab 或 vemurafenib, cobimetinib 合併 atezolizumab</u> • 化學治療 • 日常體能狀態不佳 ▶ 最佳支持療法

灰底表示健保已給付用於黑色素瘤；灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

‡除非有特別註記，建議等級皆為 category 2A

‡對於不具有 BRAF V600 活化性突變的病人，在接受「anti-PD-1 單一治療後發生惡化」，可考慮接受以下治療（若未曾接受過者）：

- 合併免疫療法：anti-PD-1, ipilimumab（偏好治療方案）、T-VEC, ipilimumab（適用於低疾病負擔且有可注射病灶[injectable lesions]），或臨床試驗。
- 單獨接受 ipilimumab（適用於接受 anti-PD-1 單一治療後發生惡化）
- Pembrolizumab, lenvatinib（適用於接受 anti-PD-1, PD-L1 發生惡化）

‡對於不具有 BRAF V600 活化性突變的病人，在接受「anti-PD-1 及 ipilimumab 後發生惡化（包含同時合併 anti-PD-1 或後續為接續治療）」，可考慮接受以下治療：

- 臨床試驗
- T-VEC（適用於低疾病負擔且有可注射病灶）
- 高劑量 interleukin-2
- 化學治療
- 最佳支持療法

§Nivolumab 及 pembrolizumab 健保現給付用於「腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者」。

\*Vemurafenib 健保現給付用於「治療 BRAF V600 突變陽性 ECOG ≤ 2 且罹患無法切除（第III期）或轉移性（第IV期）黑色素瘤之病人」，且與 dabrafenib（併用 trametinib）僅能擇一使用。

‡Dabrafenib 及 trametinib 健保給付為「併用於治療 BRAF V600 突變陽性 ECOG ≤ 2 且罹患無法切除（第III期）或轉移性（第IV期）黑色素瘤之病人」，或「併用於 BRAF V600 突變陽性且完全切除之第三期黑色素瘤病人術後輔助治療」。



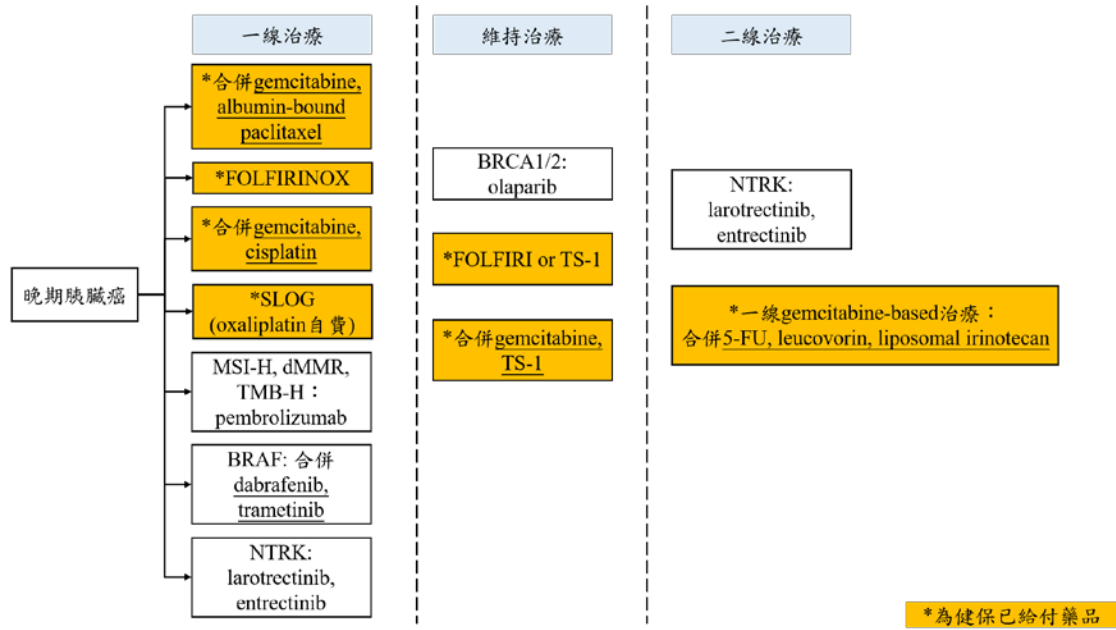
## 附錄六、NCCN 指引對於局部晚期及轉移性胰腺癌的全身性治療建議

	偏好治療方案	其他建議治療方案
日常體能 狀態良好	<ul style="list-style-type: none"> <li>MSI-H、dMMR 或 TMB-H (<math>\geq 10</math> mut/Mb) : Pembrolizumab</li> <li>NTRK 基因融合 : larotrectinib、entrectinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BRAF V600E 突變 : Dabrafenib 合併 trametinib</li> <li>RET 基因融合 : Selpercatinib</li> <li>曾接受以 gemcitabine 為基礎的化學治療 <ul style="list-style-type: none"> <li><b>5-FU 合併 leucovorin 合併 liposomal irinotecan*</b></li> <li>5-FU 合併 leucovorin 合併 irinotecan (FOLFIRI)</li> <li>FOLFIRINOX 或 modified FOLFIRINOX</li> <li>Oxaliplatin 合併 5-FU 合併 leucovorin (OFF)</li> <li>FOLFOX</li> <li>Capecitabine 合併 oxaliplatin</li> <li>Capecitabine</li> <li>持續輸注 5-FU</li> </ul> </li> <li>曾接受以 fluoropyrimidine 為基礎的化學治療 <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Gemcitabine</b></li> <li>Gemcitabine 合併 albumin-bound paclitaxel</li> <li>Gemcitabine 合併 cisplatin (only for known BRCA1/2 or PALB2 mutations)</li> <li>Gemcitabine 合併 erlotinib</li> <li><b>5-FU 合併 leucovorin 合併 liposomal irinotecan</b> (未曾接受過 irinotecan)</li> <li>Gemcitabine 合併 albumin-bound paclitaxel 合併 cisplatin</li> </ul> </li> </ul>
日常體能 狀態不佳		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Gemcitabine</b></li> <li>Capecitabine</li> <li>持續輸注 5-FU</li> </ul>

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*健保給付 irinotecan 微脂體注射劑「與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌」。

附錄七、彙整 NCCN 指引之胰臟癌治療建議與我國健保給付比對圖



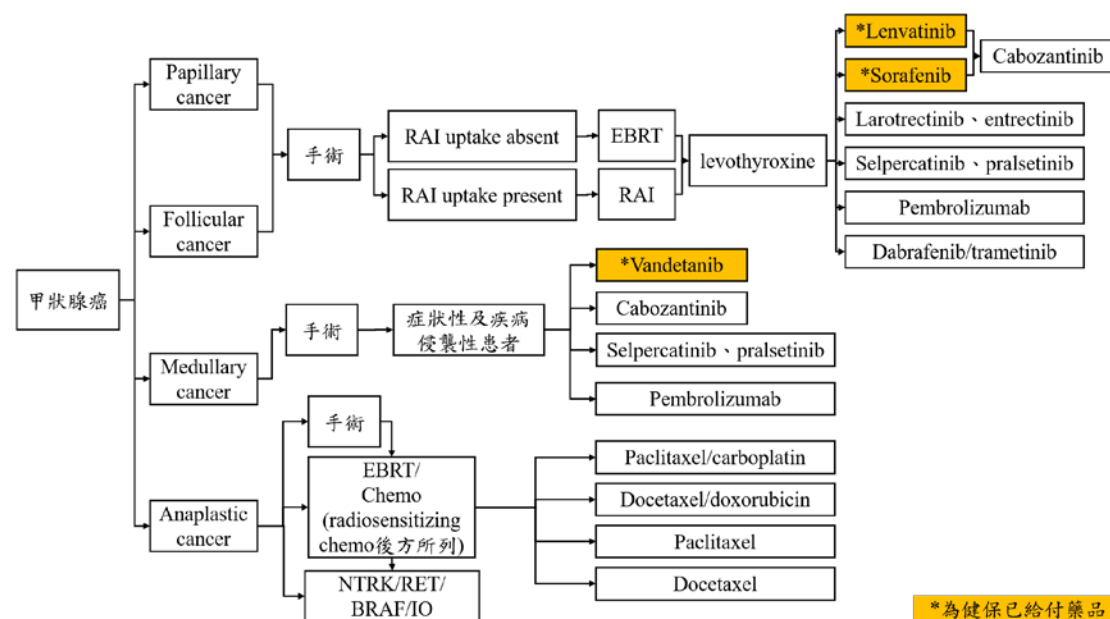
附錄八、NCCN 指引對於曾接受治療後發生惡化之局部復發、晚期、及/或轉移性疾病之不適合接受放射線碘 (RAI) 治療之甲狀腺癌治療建議

病人族群	藥物選擇 (灰色字體為健保未給付)
接受 RAI 及 levothyroxine 治療惡化後及/或發生症狀性疾病	<b>lenvatinib 及 sorafenib*</b>
Lenvatinib 及/或 sorafenib 後	Cabozantinib
NTRK 基因融合	larotrectinib、entrectinib
RET 融合	selpercatinib、pralsetinib
高腫瘤負荷(TMB-H)	pembrolizumab
BRAF V600E 突變	dabrafenib/trametinib

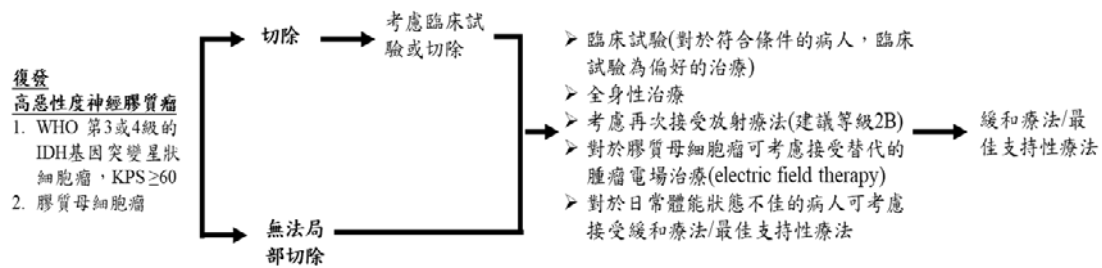
灰色+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*健保給付 lenvatinib 及 sorafenib 用於「放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性 (progressive) 分化型甲狀腺癌 (RAI-RDTC)」。

#### 附錄九、甲狀腺癌處置流程



## 附錄十、NCCN 指引對於發生復發之成人高度惡性神經膠質瘤的治療建議



## 附錄十一、NCCN 指引對於發生復發的高度惡性神經膠質瘤之全身性治療建議

成人膠質瘤 - IDH基因突變之星狀細胞瘤WHO第3或4級 (KPS ≥ 60)	
偏好治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TMZ*</b></li> <li>• Lomustine 或 carmustine</li> <li>• PCV</li> <li>• Bevacizumab</li> </ul>
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全身性治療合併 bevacizumab<sup>&amp;</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Carmustine 或 lomustine 合併 bevacizumab</li> <li>▶ TMZ 合併 bevacizumab</li> </ul> </li> </ul>
特定狀況下治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 對於偏好或建議治療方案治療失敗或無法耐受           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Etoposide</b><sup>  </sup> (建議等級 2B)</li> <li>▶ Carboplatin (建議等級 3)</li> <li>▶ <b>Cisplatin</b><sup>¶</sup> (建議等級 3)</li> </ul> </li> <li>• NTRK 基因融合           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib<sup>†</sup></li> <li>▶ Entrectinib</li> </ul> </li> <li>• BRAF V600E 突變           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ BRAF/MEK 抑制劑：dabrafenib, trametinib 或 vemurafenib, cobimetinib</li> </ul> </li> </ul>
成人膠質瘤 - 膠質母細胞瘤	
偏好治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bevacizumab</b><sup>§</sup></li> <li>• TMZ*</li> <li>• Lomustine 或 carmustine</li> <li>• PCV</li> <li>• Regorafenib<sup>#</sup></li> </ul>
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全身性治療合併 bevacizumab           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Carmustine 或 lomustine 合併 bevacizumab</li> <li>▶ TMZ 合併 bevacizumab</li> </ul> </li> </ul>
特定狀況下治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 對於偏好或建議治療方案治療失敗或無法耐受           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Etoposide</b><sup>  </sup> (建議等級 2B)</li> <li>▶ 以 platinum 為基礎的治療方案 (建議等級 3)</li> </ul> </li> <li>• NTRK 基因融合           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib<sup>†</sup></li> <li>▶ Entrectinib</li> </ul> </li> <li>• BRAF V600E 突變</li> </ul>

	▶ BRAF/MEK 抑制劑： <u>dabrafenib, trametinib</u> 或 <u>vemurafenib, cobimetinib</u>
--	---

灰底表示健保已給付用於膠質瘤；**灰底+粗體**表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。  
縮寫 IDH = isocitrate dehydrogenase；TMZ = temozolomide；PCV = procarbazine / lomustine / vincristine。

‡除非有特別註記，建議等級皆為 category 2A。

\*TMZ 健保現給付「用於經手術或放射線治療後復發之退行性星狀細胞瘤、多形神經膠母細胞瘤，及退行性寡樹突膠質細胞瘤」。

Ⓚ如果 bevacizumab 單獨治療失敗，且希望能繼續接受 bevacizumab 的減少類固醇用量效果 (steroid-sparing effect)，則可考慮 bevacizumab 合併全身治療。

§Bevacizumab 健保現給付用於「惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤 (glioblastoma multiforme) 復發之成人患者」。

||Etoposide 健保現給付用於「抗癌症」，且並未另訂定給付規定。

‡Cisplatin 健保現給付做為「抗惡性腫瘤劑」，且並未另訂定給付規定。

#Regorafenib 健保現給付用於轉移性大腸直腸癌、胃腸道間質瘤及肝細胞癌。

†健保目前僅給付本案藥品 (larotrectinib) 用於兒童膠質細胞瘤 (未滿 18 歲)。

附錄十二、NCCN 及 ESMO 指引對於無法切除及轉移性肝內膽管癌的全身性治療建議

一線治療		
偏好治療方案	其他建議治療方案	特定狀況下治療方案
<ul style="list-style-type: none"> <li>合併 <u>gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)</li> <li>合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>合併 <u>5-FU, oxaliplatin</u></li> <li>合併 <u>5-FU, cisplatin</u><sup>‡</sup> (category 2B)</li> <li>合併 <u>capecitabine, oxaliplatin</u></li> <li>合併 <u>capecitabine, cisplatin</u> (category 2B)</li> <li>合併 <u>gemcitabine, oxaliplatin</u></li> <li>合併 <u>gemcitabine, cisplatin, nab-paclitaxel</u> (category 2B)</li> <li>合併 <u>gemcitabine, nab-paclitaxel</u></li> <li>合併 <u>gemcitabine, capecitabine</u></li> <li>單一藥治療 (5-FU<sup>†</sup>、capecitabine 或 <u>gemcitabine</u>*)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>NTRK 基因融合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Entrectinib</li> <li>▶ Larotrectinib</li> </ul> </li> <li><u>MSI-H/dMMR</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab</li> </ul> </li> <li><u>RET 基因融合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pralsetinib (category 2B)</li> <li>▶ Selpercatinib (category 2B)</li> </ul> </li> </ul>
二線治療 <sup>c</sup>		
偏好治療方案	其他建議治療方案	特定狀況下治療方案
FOLFOX	<ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFIRI (category 2B)</li> <li>Regorafenib (category 2B)</li> <li>合併 <u>liposomal irinotecan, fluorouracil, leucovorin</u> (category 2B)</li> <li>合併 <u>durvalumab, gemcitabine, cisplatin</u> (category 2B)</li> <li>或前列一線治療之其他建議(依據先前接受的治療及肝功能不全程度決定)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab (category 2B)</li> <li>合併 <u>lenvatinib, pembrolizumab</u> (category 2B)</li> <li><u>NTRK 基因融合</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Entrectinib</li> <li>▶ Larotrectinib</li> </ul> </li> <li><u>MSI-H/dMMR</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab (亦可於 TMB-H)</li> <li>▶ Dostarlimab</li> </ul> </li> <li><u>FGFR2 融合或重排</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pemigatinib</li> <li>▶ Infigratinib</li> </ul> </li> </ul>

<sup>b</sup> 針對日常體能狀態 ECOG 為 2 分的病人。

<sup>c</sup> 根據 2018 年 ESMO 腫瘤分子標靶臨床用藥可行性量表(ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, ESCAT)[28]及 2020 年 ESMO NGS 技術應用在轉移性癌症治療的建議與指南 [29]，在晚期膽管癌方面，IDH1(IA)、FGFR2(IB)、MSI-H(IC)及 NTRK(IC)皆屬於 ESCAT level I 之建議，建議臨床可常規檢測(ready for routine use)。其中 IA 為根據前瞻性之隨機臨床試驗，證明存在臨床有意義之存活結果改善；IB 為根據前瞻性非隨機對照試驗，證明存在臨床有意義之改善；IC 之臨床試驗設計為橫跨不同腫瘤類型或籃型臨床試驗(basket trial)，並且在不同之腫瘤類型皆可看到相似之臨床效益。

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Futibatinib</li> <li>• <u>IDH1 基因突變</u></li> <li>▶ Ivosidenib</li> <li>• <u>BRAF-V600E 基因突變</u></li> <li>▶ 合併 <u>dabrafenib</u> , <u>trametinib</u></li> </ul>
--	--	---

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*Gemcitabine 健保給付用於無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。

†5-FU 健保給付用於消化器癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。

‡Cisplatin 健保給付作為抗惡性腫瘤劑。

附錄十三、NCCN 指引對於晚期 / 轉移性軟組織肉瘤非特定組織學亞型的全身性治療建議（下列方案適用於一般軟組織肉瘤）<sup>‡</sup>

	第一線治療方案	後線治療方案
偏好治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>以 anthracycline 為基礎的合併治療方案               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin<sup>†</sup></li> <li>▶ <b>Epirubicin</b><sup>§</sup></li> <li>▶ Liposomal doxorubicin</li> <li>▶ <u>Doxorubicin, dacarbazine (AD)</u></li> <li>▶ <u>Doxorubicin, ifosfamide, mesna (AIM)</u></li> <li>▶ <u>Ifosfamide, epirubicin, mesna</u></li> </ul> </li> <li>僅適用於具有 NTRK 基因融合者               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib<sup>*</sup></li> <li>▶ Entrectinib</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pazopanib</b><sup>  </sup></li> <li>• <b>Eribulin</b>（脂肪肉瘤建議等級為 1；其他亞型建議等級則為 2A）<sup>¶</sup></li> <li>• Trabectedin（脂肪肉瘤及平滑肌肉瘤建議等級為 1；其他亞型建議等級則為 2A）</li> </ul>
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>以 gemcitabine<sup>&amp;</sup> 為基礎的治療方案               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gemcitabine</li> <li>▶ <u>Gemcitabine, docetaxel</u></li> <li>▶ <u>Gemcitabine, vinorelbine</u></li> <li>▶ <u>Gemcitabine, dacarbazine</u></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazine</li> <li>• <b>Ifosfamide</b><sup>§</sup></li> <li>• Temozolomide</li> <li>• Vinorelbine</li> <li>• Regorafenib</li> <li>• Gemcitabine 為基礎的治療方案（若先前未接受過）               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gemcitabine</li> <li>▶ <u>Gemcitabine, docetaxel</u></li> <li>▶ <u>Gemcitabine, vinorelbine</u></li> <li>▶ <u>Gemcitabine, dacarbazine</u></li> <li>▶ <u>Gemcitabine and pazopanib</u>（建議等級 2B）</li> </ul> </li> </ul>
特定狀況下治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazopanib（不適合接受全身性靜脈注射的病人，或不適合接受以 anthracycline 作為基礎治療方案者）<sup>  </sup></li> <li>• <u>Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID)</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab（用於黏液纖維肉瘤 [myxofibrosarcoma]、未分化多形性肉瘤 [undifferentiated pleomorphic Sarcoma, UPS]、皮膚血管肉瘤 [cutaneous angiosarcoma] 及未分化型肉瘤）</li> </ul>

灰底表示健保已給付用於軟組織肉瘤；灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

<sup>‡</sup>除非有特別註記，建議等級皆為 category 2A

<sup>†</sup>Doxorubicin 健保給付用於「卵巢癌」、「AIDS related Kaposi's Sarcoma」，及「轉移性乳癌」等。

<sup>&</sup>Gemcitabine 健保給付用於「非小細胞肺癌及胰臟癌」、「乳癌」、「卵巢癌」，及「膽道癌(含肝內膽管)」。

<sup>||</sup>Pazopanib 健保給付用於「治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療」。

<sup>¶</sup>Eribulin 健保給付用於「限單獨使用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤成人患者，且先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療」。

<sup>§</sup>Ifosfamide、epirubicin 健保給付用於「軟組織肉瘤」，且並未另訂定給付規定。

<sup>\*</sup>Larotrectinib 為本案藥品，健保現給付用於兒童軟組織肉瘤（未滿 18 歲）。



## 附錄十四、ESMO 指引對於晚期軟組織肉瘤之治療建議

第一線†	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 以 anthracycline 為基礎的合併治療方案 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <u>doxorubicin</u> (證據等級 I, 建議等級 A)</li> <li>▶ <u>doxorubicin, ifosfamide</u> (證據等級 I, 建議等級 B) 或 <u>doxorubicin, dacarbazine</u> (證據等級 IV, 建議等級 B) §</li> </ul> </li> <li>• Imatinib*</li> <li>• NTRK 抑制劑‡ (證據等級 III, 建議等級 A)：適用於晚期具有 NTRK 基因融合的軟組織肉瘤</li> </ul>
第二線或後線	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabectedin (證據等級 I, 建議等級 B)</li> <li>• <b>Pazopanib</b> (證據等級 I, 建議等級 B)：適用於非脂肪軟組織肉瘤</li> <li>• <b>Eribulin</b>¶ (證據等級 II, 建議等級 A)：適用於脂肪肉瘤 (liposarcoma)</li> <li>• <u>Dacarbazine, gemcitabine</u> 或 <u>gemcitabine, docetaxel</u> (證據等級 II, 建議等級 B)：適用於曾接受過 doxorubicin 治療者</li> </ul>

灰底表示健保已給付用於軟組織肉瘤；**灰底+粗體**表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

§目前並無證據指出，多種化學治療組合相較要於單獨使用 doxorubicin，有較佳的整體存活。

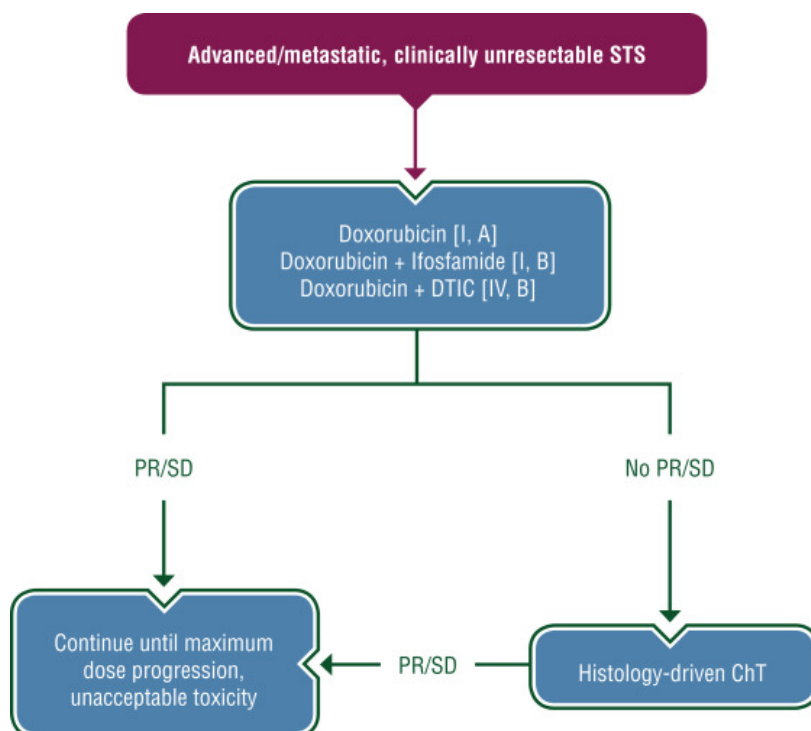
\*Imatinib 健保給付用於「治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤 (DFSP) 之成人患者」。

‡健保目前僅給付本案藥品 (larotrectinib) 用於兒童軟組織肉瘤 (未滿 18 歲)。

†Gemcitabine, docetaxel 一般不建議作為晚期軟組織肉瘤的一線治療。

¶Pazopanib 健保給付用於「治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療」。

¶Eribulin 健保給付用於「限單獨使用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤成人患者，且先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療」。



附錄十五、NCCN 指引對於無法切除、惡化或轉移性胃腸道基質瘤之治療建議<sup>†</sup>

	Imatinib - sensitive 突變	Imatinib - insensitive 突變	
		PDGFRA D842V 突變	具有NTRK 基因融合
第一線	<u>偏好治療</u> ： <b>Imatinib</b> (建議等級1) <sup>‡</sup>	<u>偏好治療</u> ：Avapritinib <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larotrectinib</li> <li>• Entrectinib</li> </ul>
第二線	<u>偏好治療</u> ： <b>Sunitinib</b> (建議等級1) <sup>‡</sup>	Dasatinib	
第三線	<u>偏好治療</u> ： <b>Regorafenib</b> (建議等級1) <sup>§</sup>	特定情況下的治療選擇： <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripretinib 每日 150 mg</li> <li>• 提高 ripretinib 劑量至 150 mg 一天兩次*</li> </ul>	
第四線	<u>偏好治療</u> ：Ripretinib (建議等級1)		
惡化後其他核准的治療選擇	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avapritinib</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Everolimus 合併 TKI</li> <li>• Nilotinib</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• 提高 ripretinib 劑量至 150 mg 一天兩次*</li> <li>• Sorafenib</li> </ul>		

灰底表示健保已給付用於GIST；**灰底+粗體**表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

縮寫PDGFRA=platelet-derived growth factor receptor alpha (血小板衍生生長因子α受體)。

<sup>‡</sup>除非有特別註記，建議等級皆為category 2A。

<sup>‡</sup>Imatinib健保給付用於「成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤，及作為完全切除後之術後輔助治療」。

<sup>‡</sup>Sunitinib健保給付用於「以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤」。

<sup>§</sup>Regorafenib健保給付用於「先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者」。

<sup>†</sup>Avapritinib健保給付用於「PDGFRA D842V 突變之無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年人」。

\*對於曾每日接受ripertinib 150 mg的病人。

## 附錄十六、ESMO 指引對於晚期或轉移性胃腸道基質瘤之治療建議

	Imatinib - sensitive 突變	Imatinib - insensitive 突變			
		PDGFRA D842V 突變	具有NTRK 基因融合	BRAF 突變	其他*
第一線	Imatinib <sup>  </sup> (證據等級I, 建議等級A)	Avapritinib <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Larotrectinib</li> <li>• Entrectinib</li> </ul>	BRAF 抑制劑	Sunitinib
第二線	Sunitinib <sup>¶</sup>				Regorafenib
第三線	Regorafenib <sup>§</sup>				Ripretinib
第四線	Ripretinib				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床試驗</li> <li>• 持續接受惡化前的治療藥品</li> </ul>
惡化後其他核准的治療選擇	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床試驗</li> <li>• <b>再次接受 imatinib<sup>‡</sup></b></li> <li>• 持續接受惡化前的治療藥品</li> </ul>				

灰底表示健保已給付用於GIST。灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

\*對於SDH(succinate dehydrogenase；琥珀酸脫氫)缺陷可接受sunitinib及regorafenib。

<sup>‡</sup>曾接受過imatinib，且具治療反應者。

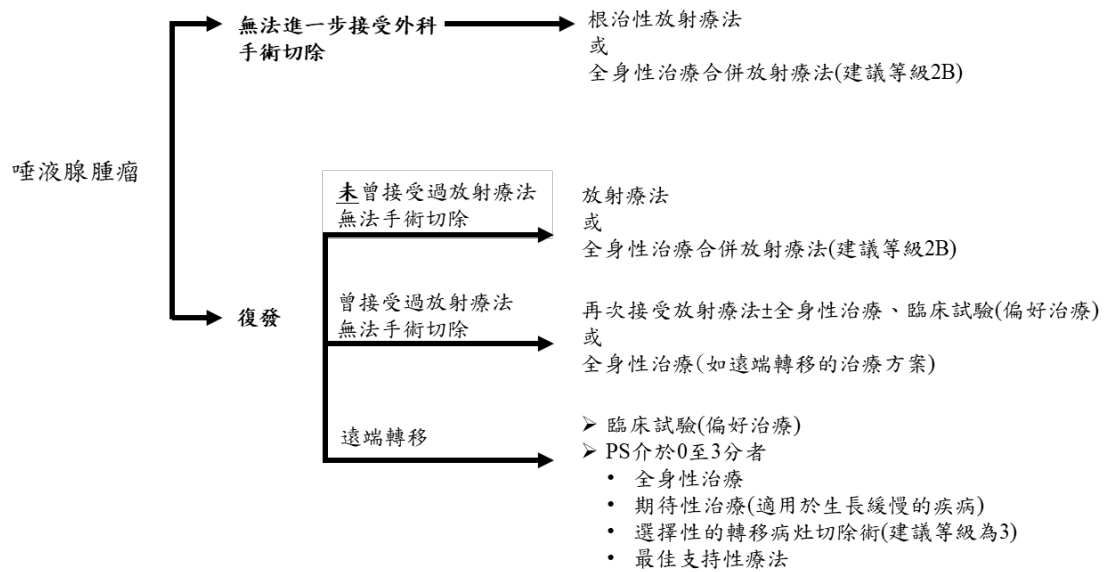
<sup>||</sup>Imatinib健保給付用於「成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤，及作為完全切除後之術後輔助治療」。

<sup>¶</sup>Sunitinib健保給付用於「以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤」。

<sup>§</sup>Regorafenib健保給付用於「先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者」。

<sup>†</sup>Avapritinib健保給付用於「PDGFRA D842V 突變之無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年人」。

## 附錄十七、NCCN 指引對於發生復發、無法接受外科手術切除或轉移性唾液腺腫瘤的治療建議



註除非有特別註記，建議等級皆為category 2A。

附錄十八、NCCN 指引對於發生復發、無法接受外科手術切除或轉移性唾液腺腫瘤的全身性治療建議（無法接受外科手術或放射療法者）<sup>\*†</sup>

偏好治療方案	無
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cisplatin<sup>¶</sup>, vinorelbine<sup>  </sup></b></li> <li>• <b>Cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide<sup>&amp;</sup></b> (建議等級 2)</li> <li>• Paclitaxel (non-ACC 建議等級 category 2A ; ACC 建議等級 2B)</li> <li>• <b>Carboplatin, paclitaxel</b></li> <li>• <b>Carboplatin, gemcitabine</b></li> </ul>
特定狀況下治療方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AR 陽性腫瘤 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Leuprolide</li> <li>▶ Bicalutamide</li> </ul> </li> <li>• NTRK 基因融合 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Larotrectinib<sup>†</sup></li> <li>▶ Entrectinib</li> </ul> </li> <li>• HER2 陽性腫瘤 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Trastuzuma</li> <li>▶ Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)</li> <li>▶ <b>Trastuzumab, pertuzumab</b></li> <li>▶ <b>Docetaxel, trastuzumab</b></li> <li>▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (建議等級 2B)</li> </ul> </li> <li>• Lenvatinib (建議等級 2B):適用於 ACC</li> <li>• Axitinib (建議等級 2B)</li> <li>• Sorafenib (建議等級 2B)</li> <li>• Pembrolizumab:適用於 MSI-H、dMMR、TMB-H (≥10 mut/Mb)</li> <li>• <b>Dabrafenib, trametinib</b>:適用於 BRAF V600E 陽性</li> <li>• Selpercatinib:適用於 RET 基因融合者</li> </ul>

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

縮寫 ACC=adenoid cystic carcinoma (腺樣囊性癌); AR=Androgen receptor (雄性素受體); HER2= Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (人類上皮因子接受體第二型蛋白); MSI-H=microsatellite instability-high (高微衛星不穩定); dMMR=mismatch repair deficient (錯配修復系統存在缺陷)。

\*全身性治療會根據病人特徵(如日常體能狀態、治療目標等)來選擇合適的治療。

†除非有特別註記，建議等級皆為 category 2A。

¶Cisplatin 健保現給付做為「抗惡性腫瘤劑」，且並未另訂定給付規定。

<sup>|</sup>Vinorelbine 健保現給付用於「晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患」，及「第二期及第三期前半 (stageII & stage IIIA) 非小細胞肺癌之輔助治療」。

&Cyclophosphamide (糖衣錠) 健保給付用於「防治癌症」。

<sup>†</sup>健保目前僅給付本案藥品 (larotrectinib) 用於兒童唾液腺分泌性癌 (未滿 18 歲)。

## 附錄十九、NCCN 指引對於不同骨癌之治療建議

適應症	治療建議
軟骨肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不論是低或是高惡性度的軟骨肉瘤，偏好的治療皆為外科手術切除</li> <li>• 對於不適合接受外科手術切除者（包含發生局部復發），則可接受放射療法。</li> <li>• 對於發生廣泛性轉移或全身性復發的軟骨肉瘤，可接受放射療法、外科手術及/或消融療法（ablative therapies）、全身性治療，或考慮接受臨床試驗</li> <li>• 化學治療對於軟骨肉瘤治療效果有限。</li> </ul>
脊索瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要的治療為接受外科手術切除（合併或不合併放射療法）</li> <li>• 對於無法接受外科手術切除（不論腫瘤位置）的主要治療則為放射療法。</li> <li>• 對於接受治療後發生轉移性復發者，可接受全身性治療、外科手術<sup>d</sup>、放射療法，及/或最佳支持療法。</li> <li>• 脊索瘤對於化學治療並不敏感。</li> </ul>
依汶氏肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要的治療為接受多種化學治療製劑</li> <li>• 對於發生轉移性疾病的病人將會根據治療反應延長治療持間，但發生廣泛性轉移疾病的病人則可考慮持續接受化學治療（合併緩和性切除手術）、緩和性放射療法（對於發生症狀性疾病的部位）等。</li> <li>• 復發或難治性疾病的病人則可參與臨床試驗及化學療法（合併，或不合併放射療法或外科手術）。</li> </ul>
骨巨細胞瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要的治療為外科手術切除</li> <li>• 對於接受外科手術切除會發生無法接受的併發症及/或無法接受外科手術切除（unresectable axial lesions）的局部性疾病，可考慮接受 denosumab、栓塞（serial embolization），及/或放射療法</li> <li>• 對於發生轉移性疾病且無法接受外科手術切除或發生復發性疾病者，則可考慮 denosumab、放射療法或觀察。</li> </ul>
骨肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主要的治療方式為外科手術切除，但對於高惡性度的病人族群會先在廣泛性切除前接受術前化學治療。</li> <li>• 對於儘管接受術前化學治療仍無法接受外科手術切除，或發生轉移性疾病者，將可接受化學治療或放射療法。</li> <li>• 對於接受二線治療後發生復發或惡化者，可接受外科手術切除（對於適用者）、臨床試驗、緩和性放射療法或最佳支持性療法。</li> </ul>

<sup>d</sup> 外科手術切除目的在於組織邊緣沒有癌細胞（negative surgical margins），以達到腫瘤局部控制。

附錄二十、NCCN 指引對於不同骨癌類型的全身性治療建議<sup>†</sup>

MSI-H/dMMR	<p>偏好治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul>
TMB-H (≥10 mutations / megabase)	<p>特定狀況下治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• <u>Nivolumab, ipilimumab</u></li> </ul>
軟骨肉瘤	
轉移性及廣泛性疾病	<p>其他建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dasatinib</li> <li>• Pazopanib</li> </ul>
依汶氏肉瘤	
轉移性疾病的主要治療(診斷時即為轉移性)	<p>偏好治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VDC 和 IE 交替治療</li> <li>• VAIA</li> <li>• VIDE</li> <li>• VDC</li> </ul>
復發、難治性或轉移性疾病的二線治療	<p>偏好治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cyclophosphamide*</u>, <u>topotecan</u></li> <li>• <u>Irinotecan, temozolomide ± vincristine</u></li> </ul> <p>其他建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cabozantinib</u></li> <li>• <u>Docetaxel, gemcitabine</u></li> </ul> <p>特定狀況下治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ifosfamide, carboplatin, etoposide</u></li> <li>• Lurbinectedin (建議等級 2B)</li> </ul>
脊索瘤	<p>其他建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imatinib</li> <li>• Dasatinib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul> <p>特定狀況下治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Imatinib, cisplatin<sup>§</sup></u> 或 <u>sirolimus</u></li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Lapatinib(EGFR 突變者)</li> <li>• Sorafenib</li> </ul>
骨巨細胞瘤	Denosumab
骨肉瘤	
一線治療(轉移性疾病)	<p>偏好治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cisplatin<sup>§</sup>, doxorubicin</u> (建議等級 1)</li> <li>• MAP (高劑量 methotrexate, cisplatin, doxorubicin; 建議等級 1)</li> </ul> <p>其他建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Doxorubicin, cisplatin<sup>§</sup>, ifosfamide<sup>†</sup></u>, 高劑量 methotrexate</li> </ul>

二線治療(復發/難治性或轉移性疾病)	<p>偏好治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ifosfamide</b><sup>†</sup> (高劑量) ± <b>etoposide</b><sup>‡</sup></li> <li>• Regorafenib (建議等級 1)</li> <li>• Sorafenib</li> </ul> <p>其他建議治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib</li> <li>• <b>Cyclophosphamide</b><sup>*</sup>, <u>topotecan</u></li> <li>• <u>Docetaxel, gemcitabine</u></li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• <u>Sorafenib, everolimus</u> (建議等級 2B)</li> </ul> <p>特定狀況下治療方案</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cyclophosphamide</b><sup>*</sup>, <b>etoposide</b><sup>‡</sup></li> <li>• Ifosfamide, carboplatin, etoposide</li> <li>• 高劑量 <b>methotrexate</b><sup>‡</sup></li> <li>• 高劑量 <b>methotrexate, etoposide, ifosfamide</b></li> <li>• Sm<sup>153</sup>-EDTMP(用於二線治療後的復發或難治性疾病)</li> </ul>
高惡性度未分化多形性肉瘤(UPS)	遵循骨肉瘤的治療方案(建議等級2B)

灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

縮寫MSI-H=microsatellite instability-high(高微衛星不穩定)；dMMR=mismatch repair deficient(錯配修復系統存在缺陷)；TMB-H= Tumor Mutational Burden-High(高腫瘤突變負荷量)；VDC=vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide；IE=ifosfamide, etoposide；VAIA=vincristine, doxorubicin, ifosfamide, dactinomycin；VIDE=vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide；VDC=vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide；UPS= undifferentiated pleomorphic sarcoma(高惡性度未分化多形性肉瘤)。

<sup>‡</sup>除非有特別註記，建議等級皆為category 2A。

\*Cyclophosphamide(糖衣錠)健保給付作為「防治癌症」，且並未另訂定給付規定。

† Ifosfamide健保給付用於「軟骨肉瘤(骨肉瘤)」，且並未另訂定給付規定。

‡ Etoposide健保給付作為「抗癌症」，且並未另訂定給付規定。

§Cisplatin健保給付作為「抗惡性腫瘍劑」，且並未另訂定給付規定。

‖Methotrexate健保給付作為「抗惡性腫瘍」，且並未另訂定給付規定。



## 附錄二十一、ESMO（2021 年）指引對於不同骨癌的治療建議

適應症	治療建議
軟骨肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>無法接受外科手術切除（包含原發性或發生疾病復發）：放射療法（證據等級 IV，建議等級 B）</li> <li>廣泛性轉移：化學治療效果有限</li> </ul>
脊索瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>無法達到 R0 或 R1 切除、無法接受外科手術切除者等：治癒性放射療法（證據等級 III，建議等級 B）</li> <li>復發性疾病：外科手術及/或放射療法及/或全身性治療（證據等級 III，建議等級 B）</li> </ul>
依汶氏肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>無法達到完全外科手術切除及接受切除可能造成無法接受的併發症：單獨放射療法（證據等級 IV，建議等級 A）</li> <li>轉移性疾病：化學治療（證據等級 III，建議等級 B）</li> <li>復發性疾病：化學治療，包含以 <b>alkylating 製劑</b><sup>§</sup> 合併 topoisomerase 抑制劑、irinotecan, temozolomide, gemcitabine, docetaxel、高劑量 <b>ifosfamide</b><sup>†</sup> 或 carboplatin 合併 etoposide（證據等級 III，建議等級 B）</li> </ul>
骨巨細胞瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>無法接受外科手術切除或轉移性疾病：denosumab（證據等級 III，建議等級 A）</li> </ul>
骨肉瘤	<ul style="list-style-type: none"> <li>高惡性度骨肉瘤的治癒性治療包括多種化學治療及外科手術。</li> <li>Doxorubicin*、cisplatin、HD-MTX 及 ifosfamide 在骨肉瘤中具有抗腫瘤活性（證據等級 IV，建議等級 A）。對於大於 40 歲的病人，首選治療方案為合併 <b>doxorubicin, cisplatin 及 ifosfamide</b>（證據等級 III，建議等級 B）。</li> <li>無法接受外科手術切除的原發性腫瘤：重粒子（heavy particle）放射療法、強度調控放射治療（IMRT）（證據等級 IV，建議等級 B）</li> <li>不適合接受外科手術切除且發生肺部或骨轉移者：替代的局部治療可包含射頻燒灼術（RFA）及立體定位放射療法（證據等級 IV，建議等級 B）</li> <li>復發性疾病：二線治療包含 <b>ifosfamide</b><sup>†</sup> 或 <b>cyclophosphamide</b><sup>§</sup> 合併 <b>etoposide</b><sup>¶</sup> 及/或 carboplatin（證據等級 III，建議等級 B），及 gemcitabine 和 docetaxel（證據等級 IV，建議等級 C）</li> </ul>

**灰底+粗體**表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

縮寫 IMRT=Intensity Modulated Radiation Therapy；RFA=radiofrequency ablation

\*Doxorubicin 健保給付用於「AIDS related Kaposi's Sarcoma」的病人。

† Ifosfamide 健保給付用於「軟骨肉瘤(骨肉瘤)」，且並未另訂定給付規定。

§如 cisplatin 健保給付作為「抗惡性腫瘤劑」，而 cyclophosphamide(糖衣錠)健保給付作為「防治癌症」，2 者皆未另訂定給付規定。

¶ Etoposide 健保給付作為「抗癌劑」，且並未另訂定給付規定。

附錄二十二、NCCN 指引對於發生復發性疾病，且無法接受外科手術切除（包含局部或區域性）或轉移性（M1）的乳腺癌之全身性治療建議（HER2 陰性）

<p>偏好治療方案</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin</li> <li>▶ Liposomal doxorubicin</li> </ul> </li> <li>• Taxanes <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Paclitaxel</b><sup>‡</sup></li> </ul> </li> <li>• Anti-metabolites <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Capecitabine</b><sup>†</sup></li> <li>▶ <b>Gemcitabine</b><sup>§</sup></li> </ul> </li> <li>• Microtubule inhibitors <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Vinorelbine</b><sup>¶</sup></li> <li>▶ <b>Eribulin</b><sup>&amp;</sup></li> </ul> </li> <li>• Sacituzumab govitecan-hziy</li> <li>• HER2 陽性或 ISH 陰性: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxkie</li> </ul> </li> <li>• Germline BRCA1/2 突變 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Olaparib</li> <li>▶ Talazoparib</li> </ul> </li> <li>• Platinum <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Carboplatin</li> <li>▶ <b>Cisplatin</b></li> </ul> </li> <li>• PD-L1 陽性 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pembrolizumab 合併化學治療(包含 albumin-bound paclitaxel、paclitaxel 或 gemcitabine 及 carboplatin)</li> </ul> </li> </ul>
<p>其他建議治療方案</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cyclophosphamide</b><sup>!</sup></li> <li>• <b>Docetaxel</b><sup>##</sup></li> <li>• Albumin-bound paclitaxel</li> <li>• <b>Epirubicin</b><sup>**</sup></li> <li>• <b>Ixabepilone</b><sup>#</sup></li> </ul>
<p>特定狀況下治療方案</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Doxorubicin, cyclophosphamide</u></li> <li>• <u>Epirubicin, cyclophosphamide</u></li> <li>• <u>Cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil</u></li> <li>• <u>Docetaxel, capecitabine</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, paclitaxel</u></li> <li>• <u>Gemcitabine, carboplatin</u></li> <li>• <u>Carboplatin, paclitaxel 或 albumin-bound paclitaxel</u></li> <li>• NTRK 基因融合 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Larotrectinibe</b><sup>*</sup></li> <li>▶ Entrectinibe</li> </ul> </li> </ul>

灰底表示健保已給付用於分泌型乳腺癌。灰底+粗體表示健保給付與本案藥品具相近給付適應症。

縮寫 ISH= In Situ Hybridization (原位雜交技術)

\*健保目前僅給付本案藥品 (larotrectinib) 用於兒童唾液腺分泌性癌 (未滿18歲)。

‡Paclitaxel 健保給付用於「腋下淋巴轉移之乳癌且動情素受體為陰性之患者，paclitaxel 可作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療」。

†Capecitabine 健保給付用於「局部晚期或轉移性乳癌病患」。

---

<sup>§</sup>Gemcitabine健保給付用於「與paclitaxel併用，可使用於曾經使用過anthracycline之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患」。

<sup>¶</sup>Vinorelbine健保給付用於「晚期或無法手術切除之轉移性乳癌病患」。

<sup>&</sup>Eribulin健保給付用於「轉移性乳癌病患」。

<sup>\*\*</sup>Epirubicin健保給付用於「乳腺癌」，且並未另訂定給付規定。

<sup>#</sup>Ixabepilone健保給付用於「限 Ixabepilone合併capecitabine用於局部晚期或轉移性乳癌」，且(1)對taxane有抗藥性且無法接受 anthracycline治療者，(2)對taxane及anthracycline治療無效者。

<sup>!</sup>Cyclophosphamide (糖衣錠) 健保給付用於「防治癌症」。

<sup>##</sup>Docetaxel健保給付用於「局部晚期或轉移性乳癌健保給付用於」。

## 附錄二十三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品(僅重點摘錄與該適應症相關之許可證及健保給付規定)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01EX12 Larotrectinib	適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件：1、具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)；2、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)；3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。	口服液劑； 膠囊劑	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤兒童(未滿 18 歲)病人，並應符合以下五項條件：               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)。</li> <li>(2) 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)。</li> <li>(3) 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人。</li> <li>(4) 下列適應症之一：                   <ol style="list-style-type: none"> <li>I. 嬰兒纖維肉瘤的第一線治療。</li> <li>II. 先天性中胚層腎瘤。</li> <li>III. 分泌型乳腺癌/幼年型乳腺癌。</li> <li>IV. 唾液腺分泌性癌。</li> <li>V. 甲狀腺癌。</li> <li>VI. 膠質細胞瘤。</li> <li>VII. 軟組織肉瘤。</li> </ol> </li> <li>(5) 前項適應症第II至VII須為曾接受一線治療後無效或復發的病人。</li> </ol> </li> <li>2. 需經事前審查核准後使用：(詳如附錄一)</li> </ol>
L01EX14 Entrectinib	1.ROS1 陽性之非小細胞肺癌：適用於治療 ROS1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人。 2.NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤：適用於治療 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤的成人病人，並應符合以下條件：(1)具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation) (2)為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病狀(severe morbidity) (3)於治療後發生疾病惡化，或沒有合適的替代治療選項。	膠囊劑	健保目前僅給付用於 ROS-1 陽性之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的成人病人，尚未收載用於有 NTRK 基因融合陽性之實體腫瘤之病人。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
建議之適應症	非小細胞肺癌		
建議之給付條件	(1)不適合接受化學治療之晚期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。		
-	無具相近治療地位之藥品。		
建議之給付條件	(2)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患者。 (3)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患者。 (僅列舉免疫檢查點抑制劑，化學治療藥品同(4))		
L01FF02 Pembrolizumab	局部晚期或轉移性非小細胞肺癌、轉移性非鱗狀非小細胞肺癌、轉移性鱗狀非小細胞肺癌	注射劑	1. 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患者。 2. 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患者。 (以上條件均為單獨使用且 PD-L1 ≥ 50%。)
L01FF05 Atezolizumab	局部晚期或轉移性非小細胞肺癌、轉移性非鱗狀非小細胞肺癌	注射劑	
L01FF01 Nivolumab	可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療、轉移性或復發性非小細胞肺癌、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌、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	注射劑	
建議之給付條件	(4)先前曾接受過至少一線 anti-EGFR TKI 治療失敗，且因 NTRK 基因融合對 anti-EGFR TKI 產生抗性之局部侵犯性或轉移性之 EGFR 突變非小細胞肺癌患者。		
L01CA04 Vinorelbine	非小細胞肺癌	軟膠囊、注射劑	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)非小細胞肺癌
L01BC05 Gemcitabine	非小細胞肺癌	注射劑、凍晶注射劑	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	健保並未另行規範。
L01CD02 Docetaxel	非小細胞肺癌	注射劑	局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。
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	注射劑	非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	第二線療法		
L01BA04 Pemetrexed	1.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.Pemetrexed 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.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。		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，且限用於ECOG 為0~1 之病患。
L01CB01 Etoposide	抗癌症	軟膠囊 劑、注射劑	健保並未另行規範。
建議之適應症	大腸直腸癌		
建議之給付條件	先前已使用過 FOLFIRI (Folinicacid / 5 - fluorouracil / irinotecan)或 FOLFOX (Folinicacid / 5 - fluorouracil / oxaliplatin) 治療失敗，又有疾病惡化之轉移性直腸結腸癌患者。(僅重點摘錄標靶治療藥品)		
L01FE01 Cetuximab	Erbitux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者。與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan) 合併使用之第一線治療。與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。	注射劑	與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。
L01BC59 Trifluridine /tipiracil	轉移性大腸直腸癌 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜衣錠	(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 (2)略 (3)略
L01EX05 Regorafenib	大腸直腸癌： Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因	膜衣錠	(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	子受體(anti-EGFR)療法。		(2)略。
建議之適應症	黑色素瘤		
建議之給付條件	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，且 BRAF 腫瘤基因為原生型之無法手術切除或轉移的第三期或第四期黑色素瘤患者		
L01FF02 Pembrolizumab	治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。作為輔助性療法治療患有第 IIB 或 IIC 期黑色素瘤並已進行完全切除的成人與 12 歲以上兒童病人。作為輔助性療法治療侵犯至淋巴結並已進行完全切除的黑色素瘤病人。	注射劑	腫瘤無法切除或轉移之第三期或第四期黑色素瘤病人，先前曾接受過至少一次全身性治療失敗者。
L01FF01 Nivolumab	1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。2. 黑色素瘤之輔助治療：適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。	注射劑	
建議之適應症	胰臟癌		
建議之給付條件	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移性胰臟癌患者。		
L01BC05 Gemcitabine	胰臟癌	注射劑、凍晶注射劑	晚期或無法手術切除之胰臟癌病患。
L01BC53 Tegafur/gimeracil/otera- racil (如 TS-1)	用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者	膠囊劑	治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。
Irinotecan 微脂體注 射劑(如 Onivyde)	用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。	注射劑	與 5-FU 及 leucovorin 合併使用於曾接受過 gemcitabine 治療後復發或惡化之轉移性胰腺癌。
建議之適應症	甲狀腺癌		
建議之給付條件	用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)甲狀腺癌		
L01EX02 Sorafenib	放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(DTC)。	膜衣錠	用於放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性(progressive)分化型甲狀腺癌(RAI-RDTC) (Lenvatinib 與 sorafenib 不得合併使用。)
L01EX08 Lenvatinib	適用於放射性碘治療無效之進行性，且為局部晚期或轉移性之分化型甲狀腺癌之成人病人。	膠囊劑	
建議之適應症	惡性神經膠質瘤、退行性星狀細胞瘤		

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
建議之給付條件	先前曾接受過標準放射線治療以及化學藥物治療失敗之高度惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)與退行性星狀細胞瘤(WHO 第 3-4 級)		
L01AX03 Temozolomide	新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射治療同步進行，然後作為輔助性治療。給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤，例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤。	膠囊劑	經手術或放射線治療後復發之下列病人：(1)退行性星狀細胞瘤(AA-anaplastic astrocytoma)，(2)多形神經膠母細胞瘤(GBM-Glioblastoma multiforme)，(3)退行性寡樹突膠質細胞瘤(anaplastic oligodendroglioma)
L01FG01 Bevacizumab	惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤：Avastin 單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人病人。	注射劑	惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級)-神經膠母細胞瘤： (1)單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。 (2)略。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘤劑。	注射劑	健保並未另行規範。
L01CB01 Etoposide	抗癌劑。	軟膠囊劑、注射劑	健保並未另行規範
建議之適應症	肝內膽管癌		
建議之給付條件	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患		
L01BC05 Gemcitabine	治療晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)	注射劑、凍晶注射劑	無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。
建議之適應症	軟組織肉瘤		
建議之給付條件	用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療		
L01EX03 Pazopanib	本品適用於治療先前曾接受化學治療的晚期軟組織肉瘤(STS)病人。	膜衣錠	軟組織肉瘤： (1)用於治療先前曾接受化療失敗的晚期軟組織肉瘤(STS)患者。其病情若能接受手術治療者，須先經手術治療。 (2)須排除胃腸道基質瘤、脂肪惡性肉瘤、橫紋肌惡性肉瘤、軟骨惡性肉瘤、骨性惡性肉瘤、依文氏(Ewing's sarcoma)惡性肉瘤、原發性神經外胚層腫瘤(primitive neuroectodermal tumor)、突起性表皮纖維惡性腫瘤(dermatofibrosarcoma protuberance)或具骨轉移的患者。 (3)略。



ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01XX41 Eribulin	脂肪肉瘤 HALAVEN 用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤，患者先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療。	注射劑	脂肪肉瘤： (1)限單獨使用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤成人患者，且先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療。 (2)略。
L01AA06 Ifosfamide	軟組織肉瘤（平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟骨肉瘤）	乾粉注射劑	健保並未另行規範。
L01DB03 Epirubicin	軟組織肉瘤	注射液劑、凍晶注射劑	健保並未另行規範。
建議之適應症	胃腸道基質瘤		
建議之給付條件	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤		
L01EA01 Imatinib	治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。 作為成人 KIT (CD 117) 陽性胃腸道基質瘤完全切除後(complete gross resection)之術後輔助治療。	膜衣錠	惡性胃腸道基質瘤(GIST)： (1)治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。 (2)作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用3年，須事前審查核准後使用。 A.腫瘤大於10公分。 B.有絲分裂指數>10/50 HPF(high power field)。 C.腫瘤大於5公分且有絲分裂指數>5/50 HPF(high power field)。 D.腫瘤破裂。
L01EX01 Sunitinib	適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。	膠囊劑	腸胃道間質腫瘤： (1)限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。 (2)若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療。 (3)略。
L01EX05 Regorafenib	適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。	膜衣錠	胃腸道間質瘤(GIST) (1)先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。 (2)略。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
建議之適應症	唾液腺腫瘤		
建議之給付條件	無法手術切除或轉移的唾液腺腫瘤。		
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	健保並未另行規範。
L01AA01 Cyclophosphamide	防治癌症。	糖衣錠	健保並未另行規範。
建議之適應症	骨癌		
建議之給付條件	無法手術切除或轉移的骨癌		
L01AA01 Cyclophosphamide	防治癌症。	糖衣錠	健保並未另行規範。
L01AA06 Ifosfamide	骨肉瘤	乾粉注射劑	健保並未另行規範
L01CB01 Etoposide	抗癌症。	軟膠囊劑、注射劑	健保並未另行規範
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	健保並未另行規範。
L01BA01 Methotrexate	抗惡性腫瘍。	注射液劑	健保並未另行規範。
建議之適應症	闌尾癌		
建議之給付條件	先前曾接受過至少一次全身性治療失敗，又有疾病惡化，無法手術切除或轉移的闌尾癌		
L01FE01 Cetuximab	Erbitux 適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)，RAS 原生型(wild-type)之轉移性直腸結腸癌患者。與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan) 合併使用之第一線治療。與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。	注射劑	與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的患者。
L01BC59 Trifluridine/tipiracil	轉移性大腸直腸癌 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體	膜衣錠	(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 RAS 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。 (2)略

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	(anti-EGFR)療法。		(3)略
L01EX05 Regorafenib	大腸直腸癌： Regorafenib 適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine-、oxaliplatin-、irinotecan-為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子((anti-VEGF)等療法；若 KRAS 為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。	膜衣錠	(1)用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌(mCRC)患者，療法包括 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子(anti-VEGF)等療法；若 K-ras 為原生型(wild type)，則需再加上接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法。) (2)略。
L01CE02 Irinotecan	與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子受體(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌病人。	注射劑	與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 K-RAS 基因沒有突變的轉移性直腸結腸癌的病患。
建議之適應症	分泌型乳腺癌		
建議之給付條件	先前曾接受過前導性、術後輔助性或轉移性化學治療的轉移性分泌型乳腺癌 (僅列舉 NCCN 指引中偏好之化學治療藥品)		
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) 失敗的轉移乳癌。與 GEMCITABINE 併用，可使用於曾經使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患、與 HERCEPTIN 併用時，用於治療未接受過化學治療之轉移性且乳癌過度表現 HER-2 之病人。	注射劑	已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline)失敗的轉移性乳癌患者。
L01BC06 Capecitabine	乳癌：CAPECITABINE 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。CAPECITABINE 亦可單獨用於對紫杉醇(taxane)及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。	膜衣錠	1.Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。 2.用於局部晚期或轉移性乳癌，需符合下列條件之一： (1)Capecitabine 單獨用於無法接受 anthracycline 治療者。 (2)Capecitabine 合併 ixabepilone 用於對 taxane 有抗藥性且無法接受 anthracycline 治療者。 (3)Capecitabine 單獨或合併 ixabepilone 用於對 taxane 及 anthracycline 治療無效者。
L01BC05	GEMCITABINE 與 PACLITAXEL 併用，可使用於曾經	注射劑、凍	Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
Gemcitabine	使用過 ANTHRACYCLINE 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。	晶注射劑	之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。
L01CA04 Vinorelbine	轉移性乳癌	軟膠囊、注射劑	晚期或無法手術切除之轉移性乳癌病患。
L01XX41 Eribulin	轉移性乳癌 HALAVEN 用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療	注射劑	用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	健保並未另行規範。

## 附錄二十四、相對療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 1 月 13 日)		
#1	("larotrectinib"[Supplementary Concept] OR "larotrectinib"[All Fields]) AND (2020/10/10:2023/1/13[pdat])	174
EMBASE (搜尋日期：2023 年 1 月 13 日)		
#1	('larotrectinib'/exp OR larotrectinib) AND [07-12-2020]/sd NOT [14-01-2023]/sd	684
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 1 月 13 日)		
#1	larotrectinib	Trials 11

## 附錄二十五、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
PubMed	2023.2.13	#1 larotrectinib #2 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2	11	2
EMBASE	2023.2.13	#1 larotrectinib:ti #2 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2	7	0
Cochrane Library	2023.2.13	#1 larotrectinib #2 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2	0	0