

# 德邁特膜衣錠 (TEPMETKO)

## 醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	TEPMETKO	成分	Tepotinib
建議者	台灣默克股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣默克股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠 225mg		
主管機關許可適應症	適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (METexon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人 <sup>a</sup>		
建議健保給付之適應症內容	同上。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日一次 450 mg 隨餐口服，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，在綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類及相對療效實證資後，本報告認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

<sup>a</sup> 此適應症係依據客觀反應率及反應持續時間加速核准，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網站公告之「新成分新藥核准審查報告摘要」，廠商後續尚須提交 VISION 試驗世代 A 及世代 C 病人群的最終分析結果。

有關 tepotinib 用於帶有 METex14 跳讀式突變之轉移性非小細胞肺癌成年病人，主要證據來自多世代的第二期試驗 VISION，其中與本案相關者，為世代 A (primary analysis)及世代 C (confirmatory analysis)<sup>b</sup>病人的治療結果；主要療效指標為獨立審查委員會評估之整體反應率(ORR)，結果摘要如後表<sup>c</sup>。

病人特性	病人年齡中位數為 73 歲，男/女及有/無吸菸史病人約各佔半數，86% 為腺癌，亞裔佔 25%，基期具穩定腦轉移者佔 15%。			
療效	<ul style="list-style-type: none"> <li>接受 tepotinib 治療病人的 ORR 為 44.7%，反應持續時間(DOR)中位數為 11.1 個月，無惡化存活期(PFS)中位數為 8.9 個月。</li> <li>此試驗收納至多接受過兩線治療的病人，分析結果顯示無論病人先前治療情形皆有相似的治療效益。</li> </ul>			
		ORR	DOR 中位數	PFS 中位數
	所有病人(n=152)	44.7%	11.1 個月	8.9 個月
	未曾治療(45%)	44.9%	10.8 個月	8.5 個月
	曾治療(55%)	44.6%	11.1 個月	10.9 個月
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tepotinib 治療後常見的不良事件為周邊水腫、噁心及腹瀉；約 12% 病人治療後出現嚴重(serious)不良事件，約 11% 病人因治療後出現不良事件而終止治療。</li> <li>共通報有 3 例致死性不良事件，死因包括間質性肺炎導致急性呼吸衰竭、嚴重呼吸困難惡化及急性肝臟衰竭。</li> </ul>			

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理不足之處，本報告於此摘述加拿大 CADTH 及英國 NICE 評估報告草案所蒐集的病友意見作為參考：(一)病人對治療的期望為可停止或延緩疾病進展、延長壽命、維持自主能力、改善症狀和生活品質，以及減少副作用；(二)帶有 METex14 跳讀式突變的病人期望取得可耐受良好的口服治療選項。

五、成本效益：

(一) 加拿大 CADTH 的探索性分析結果顯示，在一線治療的族群，tepotinib 相較於單用免疫療法不具優勢（成本較高且效益較低）；在二線治療以上的族群，tepotinib 相較於化療的 ICER 值分別為 836,523 加幣/QALY gained（若包含 METex14 檢測費）和 551,240 加幣/QALY gained（若不含 METex14 檢測費）。

(二) 澳洲 PBAC 認為 tepotinib 可能與 pembrolizumab 併用化學治療有相似的健康結果，若將 METex14 檢測費用納入考量後，本品和 pembrolizumab 併用化學治療相比能達到最小成本化，則 tepotinib 的成本效益或許是可以接受的。

<sup>b</sup> 世代 A 及世代 C 收納的病人相同(皆為 METex14 跳讀式突變病人)，世代 C 的結果主要用以驗證世代 A 的分析結果；世代 B 則收納 MET 擴增病人，與本案主題不相關。

<sup>c</sup> 目前本報告取得的最新數據為追蹤至民國 109 年 7 月 1 日的結果，療效數據分析自世代 A 所有受試者(152 人)，安全性數據分析自世代 A 及世代 C (尚在招募中)共 255 人。

(三) 英國 NICE 認為 tepotinib 的相對療效和病人的後續治療有高度不確定性，故無法得出可信的 ICER 值。

#### 六、財務衝擊：

(一) 建議者預估未來五年（111 年至 115 年）本案藥品使用人數為 43 人至 107 人，年度藥費為約第一年 1.09 億元至第五年約 3.00 億元，扣除被取代藥費與其他醫療費用節省後，財務影響約第一年 0.93 億元至第五年約 2.44 億元。

(二) 本報告主要認為建議者設定的 NGS 檢測率為第一年 10%至第五年 30%有低估之疑慮，且在二線被取代品部分未納入 nivolumab 與 atezolizumab，另外建議者亦未推估 METex14 基因檢測費用。

(三) 本報告校正相關參數，並調整推估年份為 112 至 116 年，推估本案藥品使用人數為第一年 116 人至第五年 241 人，年度藥費約為第一年 3.57 億元至第五年 7.49 億元，藥費財務影響約為第一年 2.88 億元至第五年 6.05 億元。另外，使用本案藥品須先進行伴隨式基因檢測，因此本案對健保總額財務影響須另納入基因檢測費用。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Tepmetko <sup>®</sup> 德邁特	無合適參考品
主成分/含量	Tepotinib/ 225 mg/tab	—
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	—
WHO/ATC 碼	L01EX21	—
主管機關許可適應症	適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(METexon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人	—
健保給付條件	擬訂中	—
健保給付價	擬訂中	—
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每日一次 450 mg 隨餐口服	—

療程	每日服用，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止	—
每療程 花費	擬訂中	—
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		—
具間接比較 （indirect comparison）		—
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		—
目前臨床治療指引建議的首選		—
其他考量因素，請說明：		—
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

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/pCODR （加拿大）	<p>於民國 111 年 3 月公告給付建議草案(draft recommendation)<sup>d</sup>，初步審議結果為不建議給付 tepotinib 用於治療帶有 METexon 14 跳讀式突變的局部晚期無法手術切除或轉移性非小細胞肺癌成年病人。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tepotinib 相較於標準治療(免疫療法、化學治療或兩者合併治療)的臨床效益存在高度不確定性，儘管此病人族群需要新的口服標靶治療選項，但現有證據不足以說明 tepotinib 是否能滿足病人期待從治療中獲得的效益。</li> <li>• 非小細胞肺癌病人中約有 3% 帶有 METexon 14 跳讀式突變，此數值並非顯著低於 ALK 變異的發生率，而 ALK 突變的標靶治療藥品卻有更為穩健的第三期臨床試驗資料。</li> </ul>
PBAC（澳洲）	於民國 110 年 11 月會議審議，目前暫緩(defer)做出給付決議，預計待伴隨式檢測納入給付後，再考慮是否給付 tepotinib 用於

<sup>d</sup> 此為初步審議結果，不代表最終決議。

	<p>治療帶有 METexon 14 跳讀式突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <p>PBAC 認為 tepotinib 相較於 pembrolizumab 合併化學治療的間接比較資料雖然具有不確定性，但兩者可能有相似的治療效果，若將需進行 METex14 跳讀式突變檢測的費用納入考量後，tepotinib 與 pembrolizumab 合併化學治療可達成本最小化，則 tepotinib 的成本效果可能是可接受的。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 111 年 2 月公告評議諮詢文件(Appraisal consultation document)<sup>e</sup>，初步審議結果為不建議給付 tepotinib 用於治療帶有 METexon 14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌成年病人。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <p>Tepotinib 相較於標準治療(特別是最常使用的免疫療法合併化學治療)的臨床效益存在高度不確定性，故無法可靠估計其成本效果。</p>

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。

<sup>e</sup> 此為初步審議結果，不代表最終決議。

## 【德邁特膜衣錠】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 111 年 03 月 22 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

根據世界衛生組織的分類，肺癌分為(1)小細胞癌 (small cell lung cancer, SCLC)、(2)腺癌 (adenocarcinoma)、(3)鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma) 及 (4)大細胞癌 (large cell carcinoma) 四種主要組織類型，而依照生物特性、治療和預後的不同，則可大致分為小細胞肺癌和非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC，包括小細胞癌除外的三大主要類型)兩大類。NSCLC 佔 85% 的肺癌案例，SCLC 則佔 15%，大約一半的 NSCLC 被診斷出來時為局部的病變，而大約 80% 的 SCLC 被診斷出來時已出現轉移[1]。在台灣，非小細胞肺癌約佔所有肺癌的 85% 至 88%，其中以腺癌最為常見[2]。間質上皮轉化因子 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 的突變是致癌驅動因素，包括過度表現 (over-expression) (15~70%)、擴增 (amplification) (2~5%) 及外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation, 以下簡稱 METex14) (3~4%) 等；MET 所有類型突變約占新診斷非鱗狀非小細胞肺癌 5~9%，其中，MET 擴增有 10~20% 與其他肺癌治療的抗藥性有關，尤其是 EGFR 抑制劑及 ALK 抑制劑，而最近研究發現 METex14 可能也與抗藥機制有關[3]。

晚期非小細胞肺癌的治療選擇大致包括傳統化學藥品治療、標靶治療及免疫治療。確認基因變異型態有助於選擇對應的標靶治療，若檢測出 EGFR、ALK、KRAS、ROS1、BRAF、NTRK、MET、RET 等基因突變，可使用相對應的標靶治療。若無致癌性基因突變的非小細胞肺癌病人，可根據檢測癌細胞蛋白質 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表現程度，選擇使用免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 及/或化學治療。

依據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021 年 12 月發布的 2022 年第 1 版非小細胞肺癌臨床診療指引[4]，MET 基因突變通常不會與 EGFR、ROS1、BRAF、或 ALK 基因變異同時存在，但 METex14 和 MET 擴增可能會同時發生，METex14 佔 NSCLC 腺癌病人的 3~4%，佔 NSCLC 其他組織型態約 1~2%，METex14 較常發生在非吸菸之年長女性。若在第一線全身性治療前檢測出 METex14，則第一線治療(1)偏好(preferred)使用 capmatinib 或 tepotinib，(2)特定情況可使用 crizotinib，或(3)根據組織型態、對 PD-1/PD-L1 抑制劑有無禁忌症及體能狀態選擇使用 ICI 及/或化學治療組合。當一線使用 capmatinib、tepotinib 或 crizotinib 出現疾病惡化，則二線治療選擇比照前述 ICI 及/或化學治療組合；當一線使用 ICI 及/或化學治療組合出現疾病惡化，二線可選擇使用 capmatinib、tepotinib 或 crizotinib。若在第一線全身性治療療程中檢測出 METex14 跳讀式突變，可選擇於完成療程(包括維持治療)後或中斷療程使用 capmatinib (偏好)、tepotinib (偏好)或 crizotinib，疾病惡化後則根據組織型態、對 PD-1/PD-L1 抑制劑有無禁忌症及體能狀態選擇 ICI 及/或化學治療組合<sup>a</sup>。

依據歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2020 年針對轉移性非小細胞肺癌發布的臨床診療指引[5]，亦建議若致癌驅動因子(actionable oncogenic driver) 中 METex14 發生變異，治療建議包括：(1) crizotinib，已證實對 METex14 變異的 NSCLC 有潛在臨床療效，但仍需進一步確認[證據等級 III，建議強度 B]；(2) capmatinib 和 tepotinib，已證實對 METex14 變異的 NSCLC 具臨床意義療效[證據等級 III，建議強度 B]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為 Tepmetko<sup>®</sup> 德邁特，主成分為 tepotinib；tepotinib 是一種激酶抑制劑，作用於 MET，包括帶有外顯子 14 跳讀式突變的變異型。Tepotinib 抑制肝細胞生長因子 (HGF) 依賴型及非依賴型的 MET 磷酸化，以及 MET 依賴型下

<sup>a</sup> 詳如附錄一圖 1 及圖 2。

游訊息傳遞路徑。

本案藥品許可適應症為「適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人」。建議者本次提出建議健保給付適應症內容與藥品許可適應症相同。

Tepotinib 的 WHO/ATC 分類碼[6]為 L01EX21，歸類於 antineoplastic and immunomodulating agents (L)/ antineoplastic agents (L01)/ protein kinase inhibitors (L01E)/ other protein kinase inhibitors (L01EX)分類項中，L01EX (其他蛋白激酶抑制劑)共包含 23 種成分藥品，與本案相關適應症尚有 capmatinib (L01EX17)，該藥品同樣已獲得我國上市許可用於治療 METex14 之轉移性非小細胞肺癌，而目前健保尚未收載。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[7]，以「非小細胞肺癌」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，搜尋到 127 筆資料共 29 種成分藥品，包含 EGFR 標靶藥品<sup>b</sup>: gefitinib、erlotinib、afatinib、osimertinib、dacomitinib、amivantamab (未給付); ALK<sup>c</sup>標靶藥品: crizotinib、ceritinib、alectinib、brigatinib、lorlatinib; BRAF V600<sup>d</sup>標靶藥品: dabrafenib (未給付)、trametinib (未給付); METex14 標靶藥品: tepotinib (本案藥品，未給付)、capmatinib (未給付); ROS1 標靶藥品: crizotinib、entrectinib; VEGF 抑制劑: bevacizumab (未給付)、ramucirumab (未給付); 免疫療法: nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、durvalumab (未給付)、ipilimumab (未給付); 及化學治療: docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil、vinorelbine。

查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定第九節抗腫瘤藥品 (111.1.26 更新)[8]，共 20 項藥品已給付於治療非小細胞肺癌並訂有給付規定，扣除僅限特定基因突變使用之 osimertinib (限 EGFR Exon 19 Del 或 T790M 突變)、dacomitinib (限 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 突變)、ceritinib (限 ALK)、alectinib (限 ALK)、lorlatinib (限 ALK)、brigatinib (限 ALK)、crizotinib (限 ALK, ROS-1)、entrectinib (限 ROS-1)等 8 品項後，非特定基因突變病人可使用藥品包含[免疫檢查點抑制劑] atezolizumab、nivolumab、pembrolizumab、[化療藥品] docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil、vinorelbine，及[EGFR 標靶藥品] gefitinib (二線以後)、erlotinib (二線以後)、afatinib (二線以後)等 12 項藥品<sup>j</sup>。

<sup>b</sup> Epidermal growth factor receptor (EGFR): 表皮生長因子受體

<sup>c</sup> Anaplastic lymphoma kinase (ALK): 間變性淋巴瘤激酶

<sup>d</sup> B-Raf serine-threonine kinase (BRAF): BRAF 絲胺酸-蘇胺酸激酶

<sup>j</sup> 藥品給付規定詳如附錄二



依據 NCCN 晚期非小細胞肺癌臨床診療指引[4]，capmatinib、tepotinib 及 crizotinib 為 METex14 之晚期非小細胞肺癌建議治療選項，或可根據組織型態、對 PD-1/PD-L1 抑制劑有無禁忌症及體能狀態選擇使用免疫檢查點抑制劑及/或化學治療組合。而透過衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢》[7]、及健保署藥品給付規定第九節抗腫瘤藥物[8]資料進行比對，目前我國健保對於 METex14 之晚期非小細胞肺癌尚未給付標靶治療藥品，現有健保給付藥品為化學治療組合<sup>k</sup>，或單獨使用免疫檢查點抑制劑(不適合接受化學治療者可使用 pembrolizumab，二線以上可使用 pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab)。

綜上所述，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品包括標靶治療、免疫療法及化學治療組合，表三主要整理 MET 外顯子 14 跳讀式突變之建議藥品 capmatinib 及 crizotinib，惟前者健保尚未收載，後者已獲給付但並無 MET 外顯子 14 跳讀式突變之轉移性非小細胞癌之許可適應症。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L01EX21 tepotinib (本案藥品)	適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人。	膜衣錠	225 mg	健保尚未收載。
L01EX17 capmatinib	治療轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)的成人病人，其腫瘤帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)	膜衣錠	150 mg、 200 mg	健保尚未收載。
L01ED01 crizotinib	1. 治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌患者。治療前須經衛福部核准之檢驗方式測得 ALK 陽性。 2. 適用於治療 ROS-1 陽性的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者。	膠囊劑	200 mg、 250 mg	限適用於 ALK 陽性及 ROS-1 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。

<sup>k</sup> 一線治療包括以鉑類藥品(carboplatin, cisplatin)為基礎合併 taxanes (paclitaxel、docetaxel)、gemcitabine、pemetrexed、etoposide，以 gemcitabine 為基礎合併 docetaxel、vinorelbine，或單獨使用 docetaxel、gemcitabine；二線以上治療可單獨使用免疫檢查點抑制劑 (nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab)、或化學治療藥品 docetaxel、gemcitabine、pemetrexed。

### 三、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)	於 2022 年 3 月 3 日發布給付建議草案 (Draft recommendation)。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 11 月審議。
NICE (英國)	於 2022 年 2 月 2 日發布評議諮詢文件 (Appraisal consultation document)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：本案相關評議進行中，預計發布日期為 2022 年 6 月 13 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2022 年 2 月 10 日收到送審資料。

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [9]

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 網頁，搜尋到一項與本案相關的給付審查 (reimbursement review)，為 tepotinib 用於治療帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping alterations, METex14) 的局部晚期無法手術切除或轉移性非小細胞肺癌成人病人。

該審查於 2022 年 3 月 3 日公告給付建議草案 (Draft recommendation)，初步審議結果為不建議 tepotinib 納入給付，主要理由為相對於 NSCLC 標準治療 (免疫療法及/或化學治療)，tepotinib 用於具 METex14 的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人之治療效益的臨床意義存在高度不確定性。該建議根據第二期開放式作業試驗 (VISION，世代 A) 的 tepotinib 療效及安全性評估報告，由於此試驗為單臂研究設計且缺乏統計檢定，無法知道 tepotinib 是否較其他治療比較品有臨床效益，此外，pERC 認為健康相關生活品質 (health-related quality-of-life, HRQoL) 數據受限於後期治療週期中的樣本數減少、開放式作業和缺乏對照組，以至於 tepotinib 對病人 HRQoL 的影響仍然未知。廠商雖然提供 VISION 試驗世代 A 與使用其他治

療藥品的間接比較證據，但受限於重大的方法學問題和數項誤差來源，pERC 無法得出 tepotinib 比化學治療或免疫療法可以增加無惡化存活期(progression-free survival, PFS)或整體存活期(overall survival, OS)的臨床效益結論，且 tepotinib 並無與合併使用化療及免疫療法的比較，也無 HRQoL 或傷害(harm)的比較證據。

綜合上述證據資料，pERC 認為與標準治療相比，沒有足夠證據能證明 tepotinib 能滿足病人需要停止或延緩疾病進展、延長壽命、維持自主能力、改善症狀和生活品質、以及副作用最小化的治療需求，儘管 pERC 了解這群病人確實需要新的口服標靶治療選項，仍建議不給付。

再者，非小細胞肺癌病人中約有 3%帶有 METexon 14 跳讀式突變，此數值並非顯著低於 ALK 變異的發生率，而 ALK 突變的標靶治療藥品卻有更為穩健的第三期臨床試驗資料。

## (二) PBAC (澳洲) [10]

至 2022 年 3 月 10 日止，於澳洲 PBS 給付清單上查無資料，另搜尋到在 2021 年 11 月 PBAC 會議中曾針對本案主題進行審議，目前雖尚未公告詳細評估報內容，但可自 PBAC 會議結論摘要[10]得知，目前 PBAC 延後(deferred)決議是否建議 tepotinib 給付用於治療帶有 MET 受體酪胺酸激酶外顯子 14 跳讀式突變(MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET) gene alteration that causes skipping of exon 14 (METex14))的局部晚期或轉移性第四期非小細胞肺癌病人。

PBAC 預計等 MSAC 給付伴隨式 METex14 檢測後再考慮是否建議給付 tepotinib，理由是雖然廠商提供的間接比較數據具有不確定性，整體而言，目標族群使用 tepotinib 相較於使用 pembrolizumab 併用化學治療可能有相似的健康效果，考量到使用 tepotinib 需要先檢測以確認 METex14 病人數，若將檢測費用納入考量後，tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療達成本最小化，則 tepotinib 可能達到可接受的成本效益。PBAC 認為風險分攤協議可適當的控管成本最小化分析時較不確定的因子，如 tepotinib 的治療持續時間。

## (三) NICE (英國) [11]

於英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 網頁，搜尋到一項有關 tepotinib 用於治療間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutations)之晚期非小細胞肺癌評議計畫 (ID3761)，該評議始於 2020 年 3 月，目前仍在進行中，於 2022 年 2 月 22 日發布暫定的評議諮詢文件(appraisal consultation document, ACD)，初步審議結

果為不建議給付 tepotinib，惟此為初步審議結果，不代表最終決議。

NICE 不建議給付的理由為臨床試驗療效與成本效益分析結果存在不確定性。晚期 METex14 跳讀式 NSCLC 的標準治療為免疫療法加上含鉑雙藥化療(chemo-immunotherapy)，且依病人的 PD-L1 表現量和組織型態(鱗狀或非鱗狀癌)有不同治療方式。由於廠商所提供的臨床試驗(VISION 試驗)無直接比較證據，而採用真實世界數據分析的間接比較證據具有高度不確定性(證據的限制包刮 tepotinib 分別與免疫療法和化學治療相比，而非與英國較常被使用的免疫合併化療相比；未納入英國個案造成試驗結果可能無法反映英國臨床實務；有效樣本數太小)，因此雖然臨床試驗結果指出 tepotinib 有臨床療效，但存在不確定性。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [12]

於蘇格蘭藥物委員會 SMC 藥物建議(medicine advice)網頁，搜尋到一項與本案相關資料，為 tepotinib 用於治療帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping alterations)的晚期轉移性非小細胞肺癌成人病人。該評議尚在進行中(under consideration)，預計發布日期為 2022 年 6 月 13 日。

##### 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：

<b>Population</b>	帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation)的轉移性非小細胞肺癌成人病人
<b>Intervention</b>	Tepotinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	隨機對照分派試驗(randomized controlled trials)、

	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(systematic reviews /meta-analysis)，臨床試驗
--	---

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 2 月 16 日，以 NSCLC (non small cell lung cancer)及 tepotinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「tepotinib」及「‘non small cell lung cancer’ or NSCLC」後，共查獲 0 筆 Cochrane Review 及 18 筆臨床試驗類文獻 (Trials)。經過逐筆標題與摘要閱讀後，本報告僅納入 1 筆臨床試驗資料，源自第二期非隨機分派、單臂(single arm) VISION 試驗[NCT02864992]的研討會文章 [13]，此搜尋結果中另有多篇 INSIGHT 試驗(NCT01982955)相關文獻，由於該試驗為第二期隨機對照試驗比較合併使用 tepotinib, gefitinib 與使用化療藥品於具 EGFR 突變及 MET 擴增且對 EGFR 標靶藥品產生抗藥性之非小細胞肺癌病人，與本案不相關，故不予納入。

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字「tepotinib」及「‘non small cell lung cancer’ or NSCLC」後，共查獲 239 筆資料；限縮研究設計後，分別剩餘 5 筆系統性文獻回顧及統合分析資料與 8 筆隨機分派試驗資料。經過逐筆標題與摘要閱讀後，未搜尋到相關系統性文獻回顧/統合分析或隨機對照試驗；因此，本報告放寬研究設計限制，並逐筆檢視前述 239 筆資料，在排除僅報告試驗設計、資料擷取日期早於主要分析日期及重複發表資訊的結果後，共納入 7 篇文獻，其中 6 篇源自於 VISION 試驗，包括主要分析論文[14]、療效安全性數據更新[15]、病人通報結果 (patient-reported outcome, PRO)數據更新 (研討會論文)[16]、亞洲數據(研討會論文)[17]、日本數據[18]及年齡次族群分析(研討會論文)[19]，另有 1 篇回溯性分析比較 METex14 跳讀式突變病人一線治療方法的療效(研討會論文)[20]。

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字「tepotinib」及「‘non small cell lung cancer’ or NSCLC」後，共查獲 43 筆資料；限縮研究設計後，剩餘 1 筆隨機分派試驗資料為 INSIGHT 試驗相關文獻，故不納入；後續，本報告放寬研究設計限制，並逐筆檢視前述 43 筆資料後，共納入 3 篇文獻(皆源自於 VISION 試驗，包括主論文 [14]、療效安全性及次族群分析數據更新[15]、及日本次族群分析[18])，與 Embase 篩選結果相同。

總結來說，有關電子資料庫相關文獻搜尋結果，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對「帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性非小細胞肺癌成人病人」，比較使用 tepotinib 與其他治療選項之相對療效與安全性評估文獻，本報告共納入 1 項非隨機分派、開放式作業、單

臂二期臨床試驗 (VISION 試驗, 共 7 筆發表資料), 及 1 筆回溯性分析[20], 惟 VISION 試驗為非比較性研究, 試驗結果僅能支持此適應症之療效, 無法得知本案藥品相較於他種現有治療選項之相對療效及安全性。分別摘要說明如後。

#### A. 第二期單臂非隨機臨床試驗-VISION 試驗(NCT02864992) [13-19]

VISION 試驗為開放式作業、多中心(14 國、130 個機構)、多世代、非隨機分派之第二期單臂臨床試驗, 由 Merck 公司贊助執行。受試族群為 18 歲以上帶有 MET 外顯子 14 跳讀式突變(以下簡稱 METex14)的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人, ECOG 量表體能狀態 0 至 1 分、無 EGFR 突變或 ALK 基因重組 (rearrangement), 先前接受至多兩線療程晚期或轉移性病兆治療者、腦轉移穩定或小於 1 公分無症狀者。試驗共有三世代, 世代 A 為 METex14 病人, 世代 B 為帶有 MET 擴增(MET-amplification)但無 METex14 病人, 世代 C 為 METex14 病人, 世代 C 的收案是作為世代 A 試驗結果之確認性分析(截至 2020 年 7 月的追蹤切點尚在收案中)。MET 外顯子 14 跳讀式突變檢測方法為透過次世代定序 Guardant360 (含 73 個基因)檢測血漿內循環游離 DNA (circulating free DNA, cfDNA)的液態切片檢測法, 或透過 Oncomine Focus Assay (含 52 個基因)檢測腫瘤切片組織中 RNA 的組織切片檢測法。符合受試資格者每日口服 500 毫克(活性部分[active moiety] 450 毫克)直到疾病惡化、無法耐受毒性或撤回同意。

主要療效指標為獨立委員會評估的整體反應率(objective response, 含完全反應及部分反應, 根據實體腫瘤反應評估標準 RECIST 第 1.1 版), 次要療效指標為研究者評估之整體反應率、治療反應持續時間(duration of response, DOR)、無疾病惡化存活期(progression-free survival, PFS)和整體存活期(overall survival, OS)。病人報告結果(patient-reported outcome, PRO)透過歐洲癌症研究與治療組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)癌症生活品質量表通用版(EORTC-QLQ-C30)及肺癌限定版(EORTC-QLQ-LC13), 及歐洲生活品質小組的五水平五維健康量表(EQ-5D-5L)進行測量。

自 2016 年 9 月 13 日至 2020 年 1 月 1 日, 共 6,708 位病人參與 MET 基因檢測, 169 人檢測出帶有 MET 外顯子 14 跳讀式突變, 納入試驗接受 tepotinib 治療共 152 位(世代 A), 主要分析結果論文(追蹤至 2020 年 1 月 1 日)的療效數據僅分析使用 tepotinib 後追蹤至少 9 個月的 99 人, 安全性數據則採用世代 A 所有受試者資料, 數據更新論文(追蹤至 2020 年 7 月 1 日)則納入世代 A 所有受試者(152 人)進行療效數據分析, 採用世代 A 及世代 C<sup>1</sup>共 255 人進行安全性數據分析。受試者基礎值特性如表四, 世代 A (152 人)治療持續時間中位數 7.0 個月(範圍<0.1 至 43.3), 追蹤期中位數 16.4 個月(範圍 0.3 至 43.3), 年齡中位數 73.1 歲(範圍介於 41 至 94), 多數為男性(52%)、白人(71.1%)、有吸菸史(52.0%)、腺癌(86.2%),

<sup>1</sup> 世代 C 於此分析時間點(2020 年 7 月 1 日)尚在招募受試者。

未曾治療者占 45.4%，有腦轉移比例 15.1%，截至 2020 年 7 月 1 日止，尚有 28 人(18.4%)仍在治療。

表四 VISION 試驗病人基本特性

	Cohort A 追蹤至 2020/1 (N=99)	Cohort A 追蹤至 2020/7 (N=152)	未曾治療 (n =69)	先前治療 (n =83)
年齡中位數(範圍)(年)	74(41-94)	73.1 (41-94)	74.0 (56-94)	72.6 (41-88)
性別(N, %)				
男性	54 (55)	79 (52.0)	36 (52.2)	43 (51.8)
女性	45 (45)	73 (48.0)	33 (47.8)	40 (48.2)
種族(N,%)				
亞洲	21 (21)	38 (25.0)	12 (17.4)	26 (31.3)
白人	74 (75)	108 (71.1)	56 (81.2)	52 (62.7)
吸菸史(N,%)				
有	46 (46)	79 (52.0)	43 (62.3)	36 (43.4)
無	45 (45)	65 (42.8)	26 (37.7)	39 (47.0)
ECOG 體能狀態(N,%)				
0	22 (22)	41 (27.0)	25 (36.2)	16 (19.3)
1	77 (78)	111 (73.0)	44 (63.8)	67 (80.7)
組織學分類(N,%)				
腺癌 adenocarcinoma	89 (90)	131 (86.2)	58 (84.1)	73 (88.0)
鱗狀細胞癌 squamous	7 (7)	15 (9.9)	6 (8.7)	9 (10.8)
肉癌瘤 sarcomatoid	1 (1)	3 (2.0)	3 (4.3)	0
治療晚期或轉移癌線別				
0	43 (43)	69 (45.4)	69 (100)	0
1	33 (33)	49 (32.2)	0	49 (59.0)
2 線以上	23 (23)	34 (22.4)	0	34 (41.0)
腦轉移	11 (11)	23 (15.1)	10 (14.5)	13 (15.7)
檢測法				
液態切片	66 (66.7)	99 (65.1)	44 (63.8)	55 (66.3)
組織切片	60 (60.7)	88 (57.9)	42 (60.9)	46 (55.4)

#### (a)療效數據

追蹤至 2020 年 1 月 1 日[14]，僅分析 cohort A 中 99 位追蹤 9 個月以上的病

人，結果顯示客觀反應率 46% (95% CI 36 to 57)，皆為部分反應，持續反應時間中位數 11.1 個月(95% CI 7.2 to 無法估計)，無疾病惡化存活期中位數 8.5 個月 (95% CI 6.7 to 11.0)，整體存活期 17.1 個月(95% CI 12.0 to 26.8)。11 位腦轉移病人中，整體反應率 55% (95% CI 23 to 83)，反應持續時間中位數 9.5 個月(95% CI 6.6 to 無法估計)，無疾病惡化存活期中位數 10.9 個月(95% CI 8.0 to 無法估計)。

追蹤至 2020 年 7 月 1 日[15]，世代 A 所有 152 位病人皆納入分析，結果顯示整體反應率 44.7% (95% CI 36.7 to 53.0)，tepotinib 作為一線使用(未曾使用組，N=69)整體反應率為 44.9% (95% CI 32.9 to 57.4)，反應持續時間中位數 10.8 個月 (95% CI 6.9 to 無法估計)，作為二線以上使用(N=83)整體反應率為 44.6% (95% CI 33.7 to 55.9)，反應持續時間中位數 11.1 個月(95% CI 9.5 to 18.5)。15 位用 RANO-BM 分析的病人(13 位接受放射線治療)，13 位達到顱內疾病控制，7 位可測量的腦轉移病人中有 5 位獲得部分顱內反應。

表五 VISION 試驗療效數據(追蹤至 2020 年 1 月 1 日、7 月 1 日)

	追蹤至 2020/1 Cohort A (N=99)	追蹤至 2020/7		
		Cohort A (N=152)	未曾治療 (n =69)	先前治療 (n =83)
<b>主要療效指標</b>				
整體反應率 ORR (%, 95% CI)	46.5% (36.4 to 56.8)	44.7% (36.7 to 53.0)	44.9% (32.9 to 57.4)	44.6% (33.7 to 55.9)
<b>次要療效指標</b>				
反應持續時間 DOR (中位數, 95% CI)	11.1 個月 (7.2 to NE)	11.1 個月 (8.4 to 18.5)	10.8 個月 (6.9 to NE)	11.1 個月 (9.5 to 18.5)
疾病控制率 DCR (%, 95% CI)	65.7% (55.4 to 74.9)	70.4% (62.5 to 77.5)	68.1% (55.8 to 78.8)	72.3% (61.4 to 81.6)
無疾病惡化存活期 PFS (中位數, 95% CI)	8.5 個月 (6.7 to 11.0)	8.9 個月 (8.2 to 11.2)	8.5 個月 (6.8 to 11.3)	10.9 個月 (8.2 to 12.7)
整體存活期 OS (中 位數, 95% CI)	17.1 個月 (12.0 to 26.8)	—	—	—

NE: 無法估計

### (b) 病人自陳醫療結果 (patient report outcome, PRO)

截至 2020 年 1 月 1 日，超過 88%病人在治療 12 周內完成病人自陳醫療結果報告(EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 和 EQ-5D-5L)，平均變化超過預期最小變化(10 分)的為 EORTC-QLQ-LC13 中症狀量表的咳嗽(cough)，顯示此症狀有改善，而呼吸困難(dyspnea)及胸痛(chest pain)沒有變化(stability)，EORTC QLQ-C30 及 EQ-5D-5L 量表中的整體功能生活品質(global functioning)亦顯示沒有變化。



追蹤至 2020 年 7 月 1 日[16]，共 150 位世代 A 病人進行評估，當中 EORTC 問卷回收 983 份，EQ-5D 回收 907 份，EORTC 分數平均值在 tepotinib 使用後至疾病未惡化前增加，從基值 0.691 上升至 0.722，疾病惡化後下降至 0.671；EQ-5D 也有相同趨勢，基值 0.727 至疾病惡化前上升至 0.785，疾病惡化後下降至 0.726，兩量表結果有高度相關性。預測 EQ-5D 的主要因子為疾病惡化狀態( $p \leq 0.002$ )，而是否曾接受治療( $p=0.554$ )、腺癌( $p=0.881$ )或鱗狀細胞癌( $p=0.841$ )無關，顯示 tepotinib 對生活品質的影響並不會隨前線治療情形或組織學特性而有所差異。

### (c) 安全性數據

追蹤至 2020 年 1 月 1 日[14]，cohort A 152 位使用 tepotinib 的受試者中，98%於治療期間曾通報任何原因的不良反應，研究者評估與 tepotinib 有關的任何等級不良事件發生率為 89%，3 級以上事件為 28%，常見 3 級以上不良反應為周邊水腫(peripheral edema) 7%，澱粉酶(amylase)及解脂酶(lipase)上升雖然常見但為輕至中度、無症狀或並未伴有胰臟炎症狀，使用 tepotinib 後任何等級不良反應發生時間中位數範圍介於 3 至 11 周，3 級以上不良事件發生中位數介於 10 至 27 周。15%有治療相關嚴重不良反應，33%因治療相關不良反應而減少劑量，11%因此中止治療，主要原因為周邊水腫、肋膜積水(Pleural effusion)、或呼吸困難。周邊水腫為最常見治療相關不良反應，16%因此減少劑量、18%中斷療程、5%永久停藥。21 位病人因不良反應死亡，其中有 1 例被認為與 tepotinib 治療相關(因次發於間質性肺炎的呼吸衰竭及呼吸困難而死亡)(如表六)。

追蹤至 2020 年 7 月 1 日[15]，分析世代 A 與世代 C 使用 tepotinib 的 255 位受試者，當中 64 人(25.1%)有 3 級以上治療相關不良事件(treatment-related adverse events, TRAE)，27 人(10.6%)中斷治療(discontinuation)，無論是否有先前治療的不良反應事件比例大致相同。此外，有 3 例致死性不良事件(死因包括間質性肺炎導致急性呼吸衰竭、嚴重呼吸困難惡化及急性肝臟衰竭)。

表六 VISION 試驗安全性數據(N=152，追蹤至 2020 年 1 月 1 日、7 月 1 日)

	Cohort A (N=152) 追蹤至 2020/1			Cohort A+C (N=255) 追蹤至 2020/7	
	所有等級	3 級	4 級	所有等級	3/4 級
<b>任何不良反應</b>	<b>135 (89)</b>	<b>38 (25)</b>	<b>3 (2)</b>	<b>220 (86.3)</b>	<b>62 (24.3)</b>
周邊水腫	96 (63)	11 (7)	0	138 (54.1)	19 (7.5)
低白蛋白血症 (Hypoalbuminemia)	24 (16)	3 (2)	0	37 (14.5)	6 (2.4)
澱粉酶(amylase)上升	17 (11)	3 (2)	1 (1)	19 (7.5)	5 (2.0)
解脂酶(lipase)上升	13 (9)	4 (3)	0	17 (6.7)	7 (2.7)
肋膜積水	12 (8)	1 (1)	0	16 (6.3)	8 (3.1)

	Cohort A (N=152) 追蹤至 2020/1			Cohort A+C (N=255) 追蹤至 2020/7	
	所有等級	3 級	4 級	所有等級	3/4 級
丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, ALT) 上升	11 (7)	3 (2)	1 (1)	22 (8.6)	5 (2.0)
門冬氨酸轉氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 上升	10 (7)	2 (1)	1 (1)	15 (5.9)	3 (1.2)
<b>治療相關嚴重不良反應</b>	<b>23 (15.1)</b>	–	–	–	–
肋膜積水	4 (2.6)	–	–	–	–
全身性水腫 (generalized edema)	4 (2.6)	–	–	–	–
周邊水腫	3 (2.0)	–	–	–	–
呼吸困難	2 (1.3)	–	–	–	–

#### (d) 次族群分析

##### I. 年齡 [15, 19]

追蹤至 2020 年 7 月 1 日，世代 A (N=152) 病人當中，小於 75 歲病人 (N=84) 及 75 歲以上病人 (N=68) 基本特性相近，分別為男性 52.4/51.5%，吸菸史 60.7/41.2%，ECOG 體能狀態 1 分比例 70.2/76.5%，腺癌 89.3/82.4%，未曾治療 44.0/47.1%，療效數據分別為 ORR 48.8% (95% CI 37.7 to 60.0) 及 39.7% (28.0 to 52.3)、DCR 分別為 71.4% (60.5 to 80.8) 及 69.1% (56.7 to 79.8)、中位數 DOR 分別為 12.4 個月 (8.4 to NE) 及 10.1 個月 (5.8 to 18.5)、PFS 中位數分別為 10.3 個月 (8.2 to 12.1) 及 8.6 個月 (6.9 to 12.4)。124 位中斷 tepotinib 治療者當中有 47 位有後續其他治療，主要為 75 歲以下病人 (36 人，76.6%)。安全性數據分析世代 A 與世代 C (N=255)，其中小於 75 歲病人 (N=146)/75 歲以上病人 (N=109) 發生治療相關不良反應 (TRAEs) 比例分別為 87.7% 及 84.4%，三級以上 TRAEs 當中周邊水腫發生比例分別為 56.2% 及 51.4%。

##### II. 亞洲數據 [17]

追蹤至 2020 年 1 月 1 日，VISION 試驗中 38 位亞洲人 (收案來自日本 50%、韓國 26%、台灣 13%、西班牙 3%、及美國 8%) 進行療效分析，年齡中位數 70 歲 (範圍 52 至 85)，女性 32%，非吸菸者 39%，32% 未曾接受治療。亞洲人療效數據與全部受試者數據類似，ORR 47.4% (95% CI 31.0 to 64.2)、中位數 DOR 未成熟，DCR (完全或部分反應或持續 12 周以上疾病穩定) 為 68.4% (95% CI 51.3 to 82.5)，PFS 中位數為 11.0 個月 (4.9 to NE)，安全性數據來自使用至少 1 次 tepotinib 的 50 位亞洲人，常見不良反應 (任何等級) 為周邊水腫、肌酸酐上升、腹瀉 (diarrhea)，

26%有3級以上治療相關不良反應(TRAEs)，其中28%因TRAEs降低劑量、38%暫時停藥、10%永久停藥。

## II. 日本數據 [18]

追蹤至2020年1月1日，日本METex14的晚期/轉移性非小細胞肺癌病人共19位參與試驗，其中15位使用tepotinib追蹤期超過9個月，結果顯示整體反應率(ORR)為60.0% (95% CI 32.3 to 83.7)，反應持續時間(DOR)未成熟，無疾病惡化存活期(PFS)中位數為11.0個月(95% CI 1.4 to 無法估計)，生活品質在使用tepotinib維持不變，常見治療相關不良反應(任何等級)為肌酸酐(blood Creatinine)上升(12人)和周邊水腫(9人)。

### B. 回溯性研究 [20]

該研究透過回溯性資料分析探索44位METex14的第四期(TNM第八版)非小細胞肺癌病人的臨床病理特性、一線(frontline)治療策略和整體存活，年齡中位數77.7歲(範圍54至93)，女性32人(73%)，腺癌28人(64%)、鱗狀細胞癌7人(16%)、肉瘤3人(7%)，腺鱗癌4人(9%)，PD-L1腫瘤比例評分(tumor proportion scores, TPS)  $\geq 1\%$ 有38人(86%)、 $\geq 50\%$ 有22人(50%)，多數目前或曾抽菸(27人，61%)，不曾抽菸者17人(39%)，30人(68%)曾接受全身治療：10人(34%)化學治療CT、9人(30%)免疫療法IO、7人(23%)使用MET抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)如crizotinib或tepotinib、4人(13%)免疫療法合併化療。中位數整體存活期(OS)在使用IO或IO合併CT與MET TKI間並無差異(15 vs 7個月，HR 0.47 [95% CI 0.15 to 1.46, P=0.17])，中位數OS在使用IO或IO合併CT與化療間亦無差異(15 vs 12個月，HR 0.94 [95% CI 0.33 to 2.70, p=0.91])。次族群分析顯示，PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ 病人使用IO或IO合併CT相較於使用CT的存活顯著較佳(15 vs 1個月，HR 0.16 [95% CI 0.04 to 0.76], p=0.005)，而與使用MET TKIs相比並無顯著差異(15 vs 7個月，HR 0.63 [95% CI 0.15 to 2.69], p=0.53)。該研究認為IO相較於CT可做為PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ 的MET14突變NSCLC病人的一線治療，惟此研究為研討會論文，並無其他詳細資料可供參考。

### (五) 建議者提供之資料

德邁特膜衣錠(Tepmetko<sup>®</sup>)之主成分為tepotinib，經主管機關許可適應症為「適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子14跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人」，建議者本次提出建議納入健保給付之適應症與主管機關許可適應症相同。

本案申請為突破創新新藥，由於尚無tepotinib與其他藥品之直接比較試驗，

建議者透過 MAIC 分析間接比較 tepotinib 與 capmatinib、crizotinib、savolitinib、免疫療法及化學治療之相對療效。建議者另外提供本案藥品之臨床療效及安全性實證資料共 4 篇文獻及 2 個簡報檔，4 篇文獻包括 VISION 試驗主要分析結果論文[14]、療效安全性數據更新論文[15]、及亞洲數據(研討會論文)[17]，前述三篇與本報告搜尋結果相同故不贅述，第 4 篇利用電子病歷分析真實世界數據中帶有 METex14 跳讀式突變之非小細胞肺癌病人使用化療(N=66)或免疫療法(N=51)的療效(研討會論文)，與本案關聯性不大故不詳述。2 個簡報檔其中一個描述 VISION 試驗追蹤至 2021 年 2 月 1 日的亞洲地區療效及安全性數據，另一個為 VISION 試驗追蹤至 2021 年 2 月 1 日的液態切片組(N=159)與組織切片組(N=174)的療效比較，由於未發表且未於公開網頁中尋獲故不詳述。

#### 四、療效評估結論

##### (一)療效參考品

本案藥品 Tepmetko 的主成分為 tepotinib，建議者申請健保給付適應症與主管機關許可適應症相同，為「適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人」。

針對本案評估的目標族群，參考臨床治療指引建議，並查詢我國藥品許可適應症核准現況及健保收載條件，針對本案藥品 tepotinib 之目標給付族群「帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變的轉移性之非小細胞肺癌成人病人」，目前採取非特定基因突變治療策略，可使用之藥品包括免疫檢查點抑制劑(pembrolizumab [一線(不適合化療者)]、atezolizumab [二線以後]、nivolumab [二線以後])、化學治療(docetaxel、paclitaxel、pemetrexed、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil、vinorelbine)，及標靶藥品(gefitinib [二線以後]、erlotinib [二線以後]、afatinib [二線以後])，本報告認為前述治療藥品皆可為本案藥品之療效參考品；此外，本報告認為針對外顯子 14 跳讀式突變之標靶藥品 capmatinib 及 crizotinib 可為本案藥品之潛在療效參考品，惟前者健保尚未收載，後者已獲給付但並無 MET 外顯子 14 跳讀式突變之轉移性非小細胞癌之許可適應症。

##### (二)主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH 於 2022 年 3 月 3 日公告給付建議草案，不建議納入給付，理由為相較於 NSCLC 標準治療(免疫療法、化學治療或兩者合併治療)，tepotinib 用於具 METex14 的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人之治療效益的臨床意義存在

高度不確定性。澳洲 PBAC 於 2021 年 11 月審議延後(deferred)決議，待 MSAC 給付伴隨式 METex14 檢測後再考慮是否建議給付 tepotinib，由於 tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療臨床結果相近，若考量檢測成本後可達成本最小化，則其成本效益被認為可能是可接受的，另須採風險分攤方案管控不確定性。而英國 NICE 2022 年 2 月 22 日發布評議諮詢文件初步審議結果不建議給付，理由為臨床試驗療效與成本效益分析結果存在不確定性。

### (三)相對療效及安全性

經系統性搜尋電子資料庫，未查到與本案相關之系統性文獻回顧及統合分析、或隨機分派臨床試驗，放寬研究設計限制後，以 VISION 試驗[14, 15]為本案療效及安全性主要證據來源，惟此項試驗為非比較性研究，試驗結果僅能支持此適應症之療效，無法得知本案藥品相較於他種現有治療選項之相對療效及安全性。

VISION 試驗(NCT02864992)為開放式作業、多中心(14 國、130 個機構)、多世代、非隨機分派之第二期單臂臨床試驗，由 Merck 公司贊助執行。此試驗透過次世代定序或 Oncomine Focus Assay 檢測 METex14 突變，試驗共分三世代，其中世代 A 及世代 C 對象皆為 METex14 病人，世代 C 作為世代 A 試驗結果之確認性分析，符合受試資格者每日口服 500 毫克直到疾病惡化、無法接受的毒物反應、或受試者撤回同意則停止。主要試驗結果[14]資料截止時點為 2020 年 1 月，更新數據[15]截止時點為 2020 年 7 月，納入世代 A 所有受試者(N=152)進行療效數據分析，採用世代 A 及世代 C 共 255 人進行安全性數據分析。重要結果摘述如後。

1. 療效數據：追蹤至 2020 年 7 月，世代 A (152 人)治療持續時間中位數 7.0 個月(範圍<0.1 至 43.3)，追蹤期中位數 16.4 個月(範圍 0.3 至 43.3)，主要療效指標整體反應率為 44.7% (95% CI 36.7 to 53.0)。次要療效指標反應持續時間中位數 11.1 個月(95% CI 8.4 to 18.5)，疾病控制率 70.4% (95% CI 62.5 to 77.5)，無疾病惡化存活期中位數 8.9 個月 (95% CI 8.2 to 11.2)。
2. 安全性數據：追蹤至 2020 年 1 月，世代 A(N=152)常見 3 級以上不良反應為周邊水腫(7%)，15%有治療相關嚴重不良反應，周邊水腫為最常見治療相關不良反應，16%因此減少劑量、18%中斷療程、5%永久停藥。21 位病人因不良反應死亡，其中有 1 例被認為與 tepotinib 相關。追蹤至 2020 年 7 月，世代 A 與世代 C 共 255 位受試者，常見第 3 或 4 級不良反應為周邊水腫(7.5%)，64 人(25.1%)有 3 級以上治療相關不良反應(TRAЕ)，27 人(10.6%)中斷治療；有 3 例致死性不良事件(死因包括間質性肺炎導致急性呼吸衰竭、嚴重呼吸困難惡化及急性肝臟衰竭)。

3. 病人結果報告數據：追蹤至 2020 年 7 月，共 150 位世代 A 病人進行評估，EORTC 分數平均值自 tepotinib 使用後至疾病惡化前增加，從基值 0.691 上升至 0.722，疾病惡化後下降至 0.671；EQ-5D 也有相同趨勢。

#### (四) 醫學倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考。本報告摘錄 CADTH 及 NICE 評估報告所收集的病友觀點提供參考。加拿大病友團體希望所接受的治療能停止或延緩疾病惡化、延長壽命、改善症狀及生活品質，最少副作用，且能維持自身獨立和功能，此外希望在診斷或治療前能容易取得 MET 突變的生物標記檢測。另外由於 tepotinib 為口服藥，且是針對 METex14 跳讀式突變非小細胞肺癌的標靶藥品，英國病友團體認為是現有治療選項中的一大進步且是有益的。

## 五、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 2022 年 3 月 3 日公告一份建議草案 (Draft recommendation)
PBAC (澳洲)	至 2022 年 3 月 10 日止查無正式報告，本案相關評議暫緩決議 (deferred)
NICE (英國)	於 2022 年 2 月公告一份評議諮詢文件 (appraisal consultation document)
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)：至 2022 年 3 月 10 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	建議者未提供相關資料。

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) [9]

於 2022 年 3 月 3 日最後一次更新，狀態為審查中。根據 CADTH 於 3 月 3 日公告的建議草案 (draft recommendation)，pCODR 專家委員會 (pERC) 初步審議結果為不建議給付 tepotinib 於有 MET 外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon14 skipping mutations，以下簡稱 METex14 突變) 的局部晚期無法轉移或轉移性非小細胞肺癌 (以下簡稱 NSCLC) 成人病人，此建議乃基於 tepotinib 相對於目前標準治療的臨床效益具有高度不確定性。首先，關於 tepotinib 的二期開放性試驗 VISION 為單臂描述性試驗，缺乏比較組與統計檢定；且廠商額外提供的間接比

較存在一些方法學問題與偏誤，使得 pERC 無法對於 tepotinib（相較於化療或免疫療法）是否可以增加無惡化存活期（PFS）或整體存活期（OS）下定論；也缺乏 tepotinib 與化療併用免疫療法的比較性證據。關於病人之健康相關生活品質，pERC 理解 tepotinib 做為口服標靶藥之優勢，但 VISION 試驗中的病人生活品質資料具有不確定性，主要因為治療後期病人數流失且試驗為單臂設計，致使 tepotinib 在生活品質方面的效益仍屬未知。

在經濟評估的部分，廠商提出以分段存活模型（partitioned survival model）進行成本效用分析。以 tepotinib 每錠 153.96 加幣、28 日療程藥費為 8,622 加幣進行估算，比較品分為一線族群為免疫療法合併化學治療（pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin/cisplatin）、二線以上族群為化療（docetaxel、pemetrexed + carboplatin/cisplatin）以及線別不確定之族群為單用免疫療法（pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab）。CADTH 認為主要限制為以下幾點：

1. VISION 試驗為 II 期單臂試驗，故 tepotinib 的相對療效不確定性大。
2. 線別不確定之族群由於治療與預後差異大，故 CADTH 認為不確定性過大，不針對此族群進行分析。
3. 某些相關的比較品未被納入，例如一線族群亦可以使用單用化療或單用免疫療法。
4. 建議者未將 METex14 的檢測費用納入，由於此基因變異較少見，加拿大未必各區域皆有提供，故檢測費用可能被低估。
5. 建議者在 tepotinib 之費用有低估，在其他比較品的費用則有高估。

CADTH 重新估算後，認為在一線治療的族群，tepotinib 相較於單用免疫療法，為不被偏好的選擇（花費較高且效用較低），且不論是否包含檢測費用皆得出此結論；若免疫療法合併化療相較於 tepotinib，則免疫療法合併化療花費較高但效用也較高，ICER 為每 QALY 需多花費 45,587 加幣。在二線治療以上的族群，tepotinib 相較於化療每 QALY 需多花費 836,523 加幣，若不包含 METex14 的檢測費用，則 ICER 減至每 QALY 需多花費 551,240 加幣。但 CADTH 重申，上述皆為探索性分析，因相對療效的證據仍相當有限、不確定性高。

三年財務影響之中，估算時較不確定之重要因子包含 tepotinib 治療時長、pembrolizumab 的劑量、tepotinib 與其他被取代品之市占率、METex14 的檢測以及其他被取代品的藥價。雖然廠商估計之 3 年財務影響總額為約 1,700 萬元加幣，CADTH 重新估算後為約 1,300 萬元加幣，但若加入檢測費用後，財務影響將大幅增至 7,000 萬元加幣，不過 CADTH 提到此數值仍有許多不確定性。

## 2. PBAC（澳洲）[10]

於 2021 年 11 月的會議結論摘要中提到將暫緩決議（deferred）是否要建議



給付 tepotinib 用於治療有 METex14 突變的局部晚期或轉移性第四期非小細胞肺癌病人。PBAC 在等待 MSAC 對於伴隨式 METex14 突變檢測的給付建議，但 PBAC 認為，儘管因資料僅包含間接比較而具有不確定性，但 tepotinib 很有可能與 pembrolizumab 併用化學治療有相似的效果。PBAC 認為若 tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療相比能達到成本最小化，則 tepotinib 的成本效益可能是可被接受的。另外，PBAC 認為需考慮有風險分攤方案，以控管在成本最小化分析中較不確定的因子，例如 tepotinib 的用藥時間。

### 3. NICE (英國) [11]

於 2022 年 3 月 10 日最後一次更新，狀態為進行第二次委員會議。根據 2022 年 2 月發布的評議諮詢文件 (appraisal consultation document)，初步審議結果為不建議使用 tepotinib 於 METex14 突變之局部晚期或轉移性肺癌成人病人，因為臨床試驗未與現行標準治療 (免疫療法併用化療) 比較，無法確定病人使用 tepotinib 後相較於現行標準治療有更佳的存活期，病人的後續治療也具不確定性，因此無法對於 tepotinib 進行很好的成本效益分析。另外，在 Cancer Drugs Fund 中蒐集更多資料亦無法解決最主要的不確定因素，加上目前無法顯示 tepotinib 是否可能具成本效益，故 NICE 不建議將 tepotinib 列為 Cancer Drugs Fund 可使用之品項。

關於廠商提交之經濟模型，NICE 認為使用分割存活模型為適當之選擇，但關於比較品的外推存活數據委員會認為具不確定性，而廠商之版本可能有高估之情形。另外，廠商模型中統一設定後續治療為一個平均的治療花費，不考慮病人先前的治療狀態或是前線用藥，但委員會認為後續治療應依照病人先前治療狀態，或是否已使用過免疫療法合併化療法，做不同的設定，且須反映英國之臨床情境，因 tepotinib 與免疫療法的臨床效益差異可能較小，故後續治療的設定對於成本效益的影響較大。最後，關於 tepotinib 的使用時間外推，NICE 委員會認為具不確定性，但廠商之設定可能合理。

針對成本效益分析結果，委員會認為無法得出可信的 ICER 值，因為其中不確定性太高，包含與其他治療方式的間接比較參數、其他治療方式的外推存活數據與後續治療之設定，故委員會不建議將 tepotinib 列為 NHS 的常規治療選擇。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [12]

經搜尋蘇格蘭 SMC 網站，截至 2022 年 3 月止未尋獲與本品相關的醫療科技評估報告。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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>	Non Small Cell Lung Cancer
<b>Intervention</b>	tepotinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost effectiveness ; cost utility ; cost

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 9 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### (2) 搜尋結果

本報告依據搜尋策略共尋獲 8 篇文獻與會議摘要，經閱讀標題與摘要排除與設定之 PICOS 不一致之文獻後，剩餘 1 篇文獻為針對 tepotinib 於本次建議者申請之目標族群於美國情境之財務影響分析，另 1 篇會議摘要為針對 VISION 試驗病人回報之健康相關生活品質分析。綜上，查無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

## 6. 建議者提供之其他

建議者未提供其他相關資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2019 年癌症登記年報[21]，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數共

16,233 人，粗發生率為每十萬人口 68.77 人，為十大癌症中第 3 高發生率之癌症，但死亡率卻為第 1 高。其中，腺癌為最常見之組織型態，約佔男性個案之 58% 及女性個案之 87%；而在可分析的 14352 名病人資料中，有 6462 名發現時已屬 IV 期，若再加入屬局部轉移型的 IIIB 及 IIIC 期別的病人，約佔整體新發病人中的 50%。

另外根據健保署發布之 109 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計[22]，氣管、支氣管和肺癌為首位，藥費及總醫療費用皆占十大癌症中第一名。當年度就醫人數為 75,814 人，總醫療費用共約 194 億點，5 年平均成長率為 12.25%，成長率為十大癌症中排名第 2；藥品花費約 99 億點，5 年平均成長率為 15.12%，成長率為十大癌症中排名第 3。

METex14 突變約佔肺腺癌病人中的 2%-4%，通常發生在老年病人（加拿大新發病人年齡中位數為 72 歲）[23]，METex14 突變通常與其他突變如 KRAS、EGFR、ALK、ROS 等互斥，顯示其為一獨立的致癌因子。較早期的研究顯示 METex14 突變的預後較差，包含對於免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors）的總體反應率僅約 16%、PFS 中位數約 2 至 5 個月；另一近期之研究顯示，此族群接受一線化學治療的 OS 中位數為約 9.5 個月、PFS 約 4 個月[23]。

## (二) 核價參考品之建議

本案藥品 Tepmetko<sup>®</sup>（以下簡稱本品）建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險耀武給付項目及支付標準，提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD index2021 編碼為 L01EX21，屬抗癌與免疫調節藥品類別底下的 L01E Protein kinase inhibitors，並屬 L01EX Other protein kinase inhibitors。同屬 L01EX 類別的藥品成分共 21 項，而於我國取得上市許可且與本品核准適應症相同的成分尚包括 capmatinib，但並未取得我國健保給付。

根據加拿大針對 MET 基因突變之非小細胞肺癌病人的治療共識[23]，MET 標靶治療包含本品、capmatinib 及 savolitinib 為較被偏好的治療選項，但 savolitinib 目前尚未獲得我國相關適應症。

綜上，基於 ATC 篩選基礎、藥理分類及治療指引之選取原則，本報告認為本品目前無合適之核價參考品，而同屬 METex14 基因變異之標靶藥物但尚未納入給付之 capmatinib 為可能潛在的核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者推估本品納入健保給付於「帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人」後，將取代免疫療法 pembrolizumab 與標準化學療法。建議者預估未來五年 (2022 年至 2026 年) 本品使用人數為 43 人至 107 人，本品年度藥費為約第一年 1.09 億元至第五年約 3.00 億元，扣除被取代藥費與其他醫療費用節省後，財務影響約第一年 0.93 億元至第五年約 2.44 億元。

建議者推估方式摘要如下：

#### 1. 臨床地位

建議者根據目前健保給付的非小細胞肺癌治療包含免疫療法 pembrolizumab 與標準化學療法包含 docetaxel、pemetrexed、carboplatin+pemetrexed 與 cisplatin+pemetrexed，故設定本品納入健保後，將取代上述品項，但針對一線使用及二線使用設定不同之取代比率。

#### 2. 目標族群

建議者首先依據 2014 年至 2018 年癌症登記年報的 NSCLC 人數，以複合成長率推估未來五年 (2022 年至 2026 年) 之新發病人數。其中，IV 期病人直接為可能接受本品的族群，而 I、II、III 期病人則按照文獻中之 3 年復發率，第 I 期為 12.6%、第 II 期為 37.6%、第 III 期為 33.9% 設定復發人數，復發後亦為可能接受本品之族群。上述第 IV 期病人推估為約第一年 6,600 人至第五年 7,100 人；第 I、II、III 期復發病人，約為第一年 1,400 人至第五年 1,700 人，並加總為轉移性 NSCLC 病人數。建議者以此人數為基礎，進一步分為一線使用本品與二線使用本品分別計算目標族群。

一線使用本品部分，建議者認為因 NGS 檢測尚未通過健保給付，故病人第一線接受 NGS 檢測比例為第一年 10% 至第五年 30%；另外根據文獻[24]，設定其中屬 METex14 突變的比例為 3%，建議者推估以本品做為一線治療的目標族群人數為第一年 25 人至第五年 81 人。

二線使用本品部分，建議者根據專家意見設定上述未接受 NGS 檢測之第 IV 期與第 I、II、III 期復發病人之一線治療失敗率為 36%，一線失敗後接受二線治療的比例為 76%，假設願意接受二線治療者皆會進行基因檢測，並依同樣的 METex14 突變比例，得出以本品作為二線治療的目標族群人數為第一年 60 人至第五年 52 人。

綜上，可能接受本品治療之目標族群合計為第一年 85 人至第五年 133 人。

### 3. 本品使用人數

建議者設定本品納入健保後的市佔率為第一年 50% 至第五年 80%，推估 2022 年至 2026 年之本品使用人數為第一年 43 人至第五年 107 人。

### 4. 本品年度藥費

根據本品仿單，本品用法為一日 2 錠，持續整個療程時間。用藥時間建議者根據 VISION 試驗後續追蹤至 2021 年 2 月的資料，以試驗中以組織檢體 (tissue biopsy) 確認基因變異的 174 名病人數據進行分析，其中未曾接受過治療的 86 名病人 PFS 中位數為 15.3 個月；曾接受過治療的 88 名病人 PFS 中位數為 11.1 個月，故設定一線將使用 15.3 個月、二線將使用 11.1 個月。綜上，本品於第一線治療費用約為第一年 0.41 億元至第五年 2.04 億元；第二線治療約為第一年 0.68 億元至第五年 0.96 億元；合計本品年度藥費為約第一年 1.09 億元至第五年 3.00 億元。

### 5. 被取代的年度藥費

建議者參考專家意見設定第一線與第二線各取代品之使用比率，在本品尚未納入健保時目標族群病人的一線主要使用 cisplatin 與 pemetrexed 組合、單用免疫療法 pembrolizumab 的人數次之、接著依序為 carboplatin 與 pemetrexed 組合、單用 pemetrexed 及單用 docetaxel；在二線部分，使用 docetaxel 病人比率最高、第二高的為 cisplatin 與 pemetrexed 組合，接著依序為單用 pembrolizumab、單用 pemetrexed 及 carboplatin 與 pemetrexed 組合。

建議者按照仿單用法用量，以體表面積  $1.56 \text{ m}^2$  進行計算，用藥時間分別參考文獻[25]中，METex14 病人接受非 MET 抑制劑（包含化療與免疫療法）的至接受下一線治療時間 (time to next treatment or death, TNTD) 於一、二線分別為 6.05、6.3 個月，設定化療藥品的使用時長；pembrolizumab 用藥時間則參考健保署公告之癌症免疫藥品登錄系統狀態資料的 NSCLC 一、二線之無惡化存活期中位數分別為 4.6 個月及 3.6 個月設定。綜上，推估一線被取代藥費約為第一年 0.07 億元至第五年 0.38 億元；二線被取代藥費約為第一年 0.08 億元至第五年 0.16 億元，合計一線與二線被取代藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.54 億元。

### 6. 其他醫療費用

由於被取代藥品皆為針劑，而本品為口服劑型，故除藥費外另有輸注費用之節省。建議者依據各個藥品的輸注時間及健保醫療服務支付標準，計算病人接受

被取代品的輸注費用，總計可另外節省約第一年 40 萬元至第五年 100 萬元。

## 7. 財務影響

建議者推估本品納入給付後於 2022 至 2026 年，針對藥費預算觀點之財務影響為約第一年 0.94 億元至第五年 2.45 億元，扣除其他醫療費用節省後，健保總額財務影響為約第一年 0.93 億元至第五年 2.44 億元。

## 8. 敏感度分析

建議者針對市占率進行敏感度分析，基礎分析設定本品納入健保後的市佔率為第一年 50%至第五年 80%，敏感度分析則將市占率設為第一年至第五年皆為 50%，調整後之藥費財務影響為第一年約 0.94 億元至第五年約 1.58 億元。

本報告針對建議者之推估進行評論如下：

### 1. 臨床地位

建議者設定本品納入健保後將會取代免疫療法 (pembrolizumab) 以及化學療法 (含鉑治療、pemetrexed 及 docetaxel)。本報告認為取代關係為合理，但健保亦有給付 nivolumab、atezolizumab 做為 NSCLC 二線以上治療，故此兩藥品亦可能為第二線以上治療的被取代品項。

### 2. 目標族群

建議者以我國癌症登記報告、3 年復發率、NGS 檢測率、METex14 突變比例做為一線目標族群估計方法；另再針對未於第一線進行 NGS 檢測之病人，以一線治療失敗比例、願意接受二線治療的比例以及 METex14 突變之病人比例，估計二線用藥之目標族群。

首先，因已有新發布之 2019 年癌登報告，本報告參考最新數值，發現第 IV 期新診斷病人數於 2017 年至 2019 年的成長幅度較 2014 年至 2016 年高，故本報告在外推病人數時納入最新數值進行校正。另外，考量本品納入健保之期程，本報告將推估年份調整為 2023 年至 2027 年，未來五年第 IV 期新發病人數約第一年 7,200 人至第五年 7,900 人。

關於初診斷為第 I 期至第 III 期病人，復發後惡化為轉移性 NSCLC 之人數，建議者引用日本某醫院於 2002-2012 間的 637 名 NSCLC 病人，第 I、II、III 期的 3 年復發率分別為 12.6%、37.6%、33.9%[26]。但由於該文獻僅包含單一醫院，且未提及復發病人中惡化為轉移性 NSCLC 的比例，本報告另參考一義大利之前瞻性人口學研究[27]，納入 Lombardy 地區 2002-2005 年間，2098 名新診斷肺癌

病人，其中第 I 期、第 II 期及第 IIIA 期之遠端轉移比例分別為 14.9%、25%及 27.8%，據此推估未來五年第 I-III A 期病人復發惡化為轉移性的人數約第一年 1,800 人至第五年 2,800 人。

關於 NGS 之檢測比例，本報告認為此部分不確定性較高，因目前病人多以自費或參與臨床試驗方式進行 NGS 檢測，無資料庫提供相關資訊。本報告考量目前非小細胞肺癌治療中有多種不同基因之標靶藥物，相對於進行多次單一基因檢測，直接進行全基因定序應是較合理之選擇；且本品若納入健保給付對於此族群屬新治療選項，應亦會誘發較高之檢測率，故認為建議者之設定有低估之疑慮。本報告將此比例調高為 80%至 90%，但因不確定性仍高，後續將再以敏感度分析討論。至於 METex14 突變比例，本報告認為建議者根據文獻設為 3%為合理。綜上，以本品做為一線治療的目標族群人數為第一年 216 人至第五年 291 人。

關於二線使用本品的人數，建議者按專家意見設定一線治療失敗比例 36%，接受後續二線治療比例 76%。本報告參考文獻，在一針對 III 期使用化療併用放射治療病患，追蹤中位數為 60 個月的研究，一線治療後有 52%病人在近端或遠端復發[28]；另一針對 I 期至 IIIA 期病人使用免疫抑制療法的隨機對照試驗[29]，在有手術切除病灶的病人中，一線用藥後的復發率為 22%。本報告以各期別病人數進行加權後得到一線治療失敗率約為 30%，考量上述復發率僅為使用化療併用放療或免疫療法之數據，實務上一線治療亦有可能為單純使用化療，總體而言一線治療失敗率可能更高，故本報告認為建議者設定之參數應屬合理。至於治療失敗後接受後線治療的比例，本報告參考本中心內部研究資料，針對晚期 NSCLC 病人使用含鉑化療及單一化療做為第一線治療的健保資料庫分析，接受後線治療的比例為約 45%及 64%，故本報告認為建議者設定之參數亦在合理範圍。綜上，推估以本品做為二線治療的目標族群人數為第一年 15 人至第五年 9 人。

本報告推估 2023 至 2027 年可能於一線與二線使用本品的目標族群人數為第一年 231 人至第五年 300 人。

### 3. 本品使用人數

建議者未詳述市占率設定之推估依據，本報告認為因有 METex14 突變的病人預後較差，若檢測出突變應都會接受 MET 抑制劑，加上目前健保尚未給付此基因變異的其他標靶藥物，病人並無太多有效的治療選項。因此，若未來僅有本品納入給付，本報告認為建議者設定的市占率有低估之疑慮；但若未來有其他 MET 抑制劑同時納入給付，則建議者之設定尚屬合理。本報告暫參考建議者之設定，推估一線本品使用人數為第一年 108 人至第五年 233 人；二線本品使用人數為每年 8 人。推估 2023 至 2027 年一、二線本品使用人數合計為第一年 116 人至第五年 241 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者以組織檢體 (tissue biopsy) 確認基因變異的 174 名病人數據進行分析，根據 PFS 中位數設定一線將用 15.3 個月、二線將用 11.1 個月。本報告參考同份建議者提供之資料，若是以液體檢體 (liquid biopsy) 確認基因變異的 159 名病人，一線與二線以上病人的 PFS 中位數則分別為 8.5 個月與 8.3 個月。另外，建議者提供的亞洲族群數據，79 名病人的 PFS 中位數為 12.1 個月；其中二線以上用藥的 PFS 中位數 11 個月，但一線使用本品的 PFS 數據則尚未成熟。另外一份建議者提供之真實世界研究指出[25]，METex14 突變病人使用 MET 抑制劑的至接受下一線治療時間 (time to next treatment or death) 中位數分別為一線 10.92 個月、二線 10 個月，但該研究中的 MET 抑制劑包含 crizotinib、capmatinib 及 cabozantinib，並未包含本品 tepotinib。

綜合考量上述資料，本報告認為本品的用藥時間尚有不確定性，但建議者之設定在可接受範圍之內，故本報告同建議者設定一線使用 15.3 個月、二線使用 11.1 個月，推估本品於第一線治療費用約為第一年 3.39 億元至第五年 7.31 億元；第二線治療約為每年 0.18 億元；合計 2023 至 2027 年的本品年度藥費為約第一年 3.57 億元至第五年 7.49 億元。

#### 5. 被取代的年度藥費

建議者設定被取代品一線主要為含鉑化療與免疫療法，二線主要為 docetaxel 及含鉑化療。本報告參考現行給付規範、本中心內部研究資料與諮詢專家意見，認為建議者設定之被取代品與取代比例大致合理。首先，由於 METex14 突變少有與其他基因位點共同存在[23]之情形，加上其他標靶藥物於此族群的療效證據亦不充足，專家表示少被使用，故建議者未納入其他標靶藥品為被取代品本報告認為應屬合理；再者，此基因變異病人多數的細胞型態為非鱗狀細胞癌，故常用於鱗狀細胞癌的 gemcitabine 於此族群可能亦少被使用。另外，經專家諮詢與健保資料庫分析，晚期 NSCLC 病人一線應主要會使用 cisplatin/carboplatin 併用 pemetrexed，cisplatin 與 carboplatin 之使用比例約為 3：1；若腫瘤細胞 PD-L1 高表現且不適合接受化療，則可於一線使用 pembrolizumab；二線部分，若符合健保給付條件將會使用免疫療法，包含 pembrolizumab、nivolumab 與 atezolizumab，專家意見表示市佔率可能占 1/3，若病人不適用免疫療法則會使用化療。

綜上，本報告於一線參考建議者設定的被取代品市佔率，於二線則將免疫療法品項加入 nivolumab 與 atezolizumab，並將免疫療法二線市佔率調高至 33%，用法用量參考仿單。針對各藥品的用藥時間，化療藥品參考建議者提供文獻，應為合理；免疫療法則參考健保署公告之癌症免疫藥品登錄系統狀態資料，因追蹤時間現已更新至 2021 年 9 月底，NSCLC 一、二線之無惡化存活期中位數更新為



5.1 個月及 3.8 個月。另外，本報告認為建議者設定此族群之體表面積為  $1.56\text{m}^2$  可能低估，因此族群男性比例稍高一些，考量此族群大部分細胞型態為肺腺癌，故本報告參考肺腺癌病人之加權平均體表面積與體重，分別為  $1.69\text{m}^2$  與  $62.7\text{kg}$  進行計算。

經上述調整後，本報告推估被取代藥品一線藥費為約第一年 0.65 億元至第五年 1.40 億元；第二線被取代藥費為每年約 0.04 億元，合計被取代的年度藥費為約第一年 0.69 億元至第五年 1.44 億元。

## 6. 其他醫療費用

本報告經查各項被取代品的仿單用法用量及健保支付價格，認為建議者針對被取代品的輸注費之設定為合理，故可節省第一年約 100 萬元至第五年約 200 萬元。

另方面，建議者並未列入 METex14 的檢測費用，雖然目前健保尚未給付此基因相關的檢測項目，但因本品的目標族群需確認 MET exon 14 skipping 之突變，故本報告認為相關檢測費用應列入考量。本報告參考臨床專家意見，以目前較常用的小套組次世代定序做為檢測方式，費用設定為每次 30,000 元，將會增加約第一年 1.87 億元至第五年 2.24 億元的檢測費用。然須注意，因次世代定序可同時檢測多個基因，故此費用可能可分攤至其他亦須基因檢測之標靶藥物。

總計本品可節省之輸注費及可能增加的 METex14 檢測費，推估其他醫療費用約為第一年增加 1.86 億元至第五年增加 2.21 億元。

## 7. 財務影響

本報告推估本品納入給付後於 2023 至 2027 年，針對藥費預算觀點之財務影響約為第一年 2.88 億元至第五年 6.05 億元；考量其他醫療費用後，總額財務影響約為第一年 4.74 億元至第五年 8.27 億元。

## 8. 敏感度分析

基於 NGS 檢測之可近性有較大的不確定性，本報告針對 NGS 檢測率進行敏感度分析，將基礎分析設定之檢測率 80% 至 90%，調整為 50% 至 70% 後，藥費財務影響為第一年約 1.88 億元至第五年約 4.77 億元，總額財務影響約為第一年 3.21 億元至第五年約 7.00 億元。

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要國家之醫療科技評估報告

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 國及英國 NICE，目前皆未提出正式報告，但根據初步公開資料，三國皆認為 tepotinib 目前與現有標準治療的相對療效具不確定性。

1. 加拿大 CADTH 認為廠商經濟模型的限制為 tepotinib 的相對療效不確定性高、少數重要的參考品未被列入、未納入檢測費故低估成本。CADTH 重新推估的結果顯示，在一線治療的族群，tepotinib 相較於單用免疫療法不具優勢（成本較高且效益較低）；在二線治療以上的族群，tepotinib 相較於化療的 ICER 值分別為 836,523 加幣/QALY gained（若包含 METex14 檢測費）和 551,240 加幣/QALY gained（若不含 METex14 檢測費）。
2. 澳洲 PBAC 暫緩給付決議，但認為 tepotinib 可能與 pembrolizumab 併用化學治療有相似的健康結果，若本品和 pembrolizumab 併用化學治療相比能達到最小成本化，則本品的成本效益或許是可以接受的。
3. 英國 NICE 認為 tepotinib 的相對療效和病人的後續治療有高度不確定性，故無法得出可信的 ICER 值，暫不建議將 tepotinib 列為常規治療選項。

### (二) 財務影響

1. 建議者推估本品納入健保給付後，將取代免疫療法與標準化學療法，預估未來五年（2022 年至 2026 年）本品使用人數為 43 人至 107 人，本品年度藥費為約第一年 1.09 億元至第五年約 3.00 億元，扣除被取代藥費與其他醫療費用節省後，財務影響約第一年 0.93 億元至第五年約 2.44 億元。
2. 本報告主要認為建議者設定的 NGS 檢測率為第一年 10%至第五年 30%有低估之疑慮，且在二線被取代品部分未納入 nivolumab 與 atezolizumab，另外建議者亦未推估 METex14 基因檢測費用。
3. 本報告校正相關參數，並調整推估年份為 2023 至 2027 年，推估本品使用人數為第一年 116 人至第五年 241 人，本品年度藥費約第一年 3.57 億元至第五年 7.49 億元，藥費財務影響約為第一年增加 2.88 億元至第五年增加 6.05 億元。另外，若納入伴隨式基因檢測費用，對健保之財務影響約第一年增加 4.74 億元至第五年增加 8.27 億元。

## 參考資料

1. 曾嶽元. 非小細胞肺癌的回顧與標靶治療現況. *生物醫學* 2010; 3(1): 332-350.
2. 臺灣癌症臨床研究合作組織. 非小細胞肺癌臨床指引.  
<https://tcog.nhri.org.tw/wp-content/uploads/2020/05/93nslc.pdf>. Published 2004. Accessed October 14, 2021.
3. Rebuzzi SE, Zullo L, Rossi G, et al. Novel emerging molecular targets in non-small cell lung cancer. *International journal of molecular sciences* 2021; 22(5): 1-25.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2022— December 7, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Accessed February 15, 2022.
5. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237.
6. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed February 15, 2022.
7. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed February 15, 2022.
8. 藥品給付規定第九節 抗癌瘤藥物(111.1.26 更新). 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Accessed February 15, 2022.
9. CADTH reimbursement reviews- tepotinib (draft recommendation). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tepotinib>. Published 2022. Accessed March 10, 2022.
10. Medicine Status -Tepotinib (Tepmetko®). Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/624.html>. Published 2022. Accessed March 10, 2022.
11. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations [ID3761] (in progress). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10630>. Accessed March 10, 2022.
12. Medicines advice - tepotinib (Tepmetko) (under consideration). Scottish

- Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-full-smc2457/>. Published 2022. Accessed March 10, 2022.
13. Paik PK, Felip E, Veillon R, Scheele J, Bruns R. Phase II trial of the c-Met inhibitor tepotinib in advanced lung adenocarcinoma with MET exon 14 skipping mutations. *Journal of clinical oncology Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO United states 2017*; 35(15 Supplement 1) (no pagination).
  14. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(10): 931-943.
  15. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2021.
  16. Paik PK, Yang M, Knowles E, Hatswell A, Vioix H, Liu FX. U.S. Health utility in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) patients harboring MET exon 14 (METex14) skipping mutations treated with tepotinib. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(28 SUPPL).
  17. Yang JCH, Le X, Cho BC, et al. 383MO Tepotinib in Asian patients (pts) with advanced NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1390-S1391.
  18. Sakai H, Morise M, Kato T, et al. Tepotinib in patients with NSCLC harbouring MET exon 14 skipping: Japanese subset analysis from the Phase II VISION study. *Japanese journal of clinical oncology* 2021; 51(8): 1261-1268.
  19. Garassino MCC, Felip E, Sakai H, et al. 1254P Efficacy and safety of tepotinib in patients (pts) with advanced age: VISION subgroup analysis of pts with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC. *Annals of Oncology* 2021; 32: S984-S985.
  20. Kuon J, Blasi M, Shah R, et al. Immunotherapy for stage iv non-small cell lung cancer patients with met exon 14 skipping mutation. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2): 172.
  21. 衛生福利部國民健康署. 108 年癌症登記報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2022. Accessed Mar 09, 2022.
  22. 衛生福利部中央健康保險署. 109 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=23)

- [C660CAACAA159D](#). Published 2021. Accessed Mar 09, 2022.
23. Cheema PK, Banerji SO, Blais N, et al. Canadian Consensus Recommendations on the Management of MET-Altered NSCLC. *Current Oncology* 2021; 28(6).
  24. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(7): 721-730.
  25. Bittoni M, Yang JC-H, Shih J-Y, et al. Real-world insights into patients with advanced NSCLC and MET alterations. *Lung Cancer* 2021; 159: 96-106.
  26. Sasaki H, Suzuki A, Tatematsu T, et al. Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Oncol Lett* 2014; 7(4): 1300-1304.
  27. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, et al. Lung Cancer Prognosis Before and After Recurrence in a Population-Based Setting. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107(6): djv059.
  28. Taugner J, Eze C, Käsmann L, et al. Pattern-of-failure and salvage treatment analysis after chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology* 2020; 15(1): 148.
  29. VanDewater K. NSCLC treatment failure increases with genomic aberration, never-smokers, non-resection. <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20210629/nsclc-treatment-failure-increases-with-genomic-aberration-neversmokers-nonresection>. Published 2021. Accessed Mar. 10, 2022.

## 附錄

### 附錄一 NCCN 指引 METex14 跳讀式突變治療建議及化學治療組合建議[4]


 National Comprehensive Cancer Network®		<b>NCCN Guidelines Version 1.2022</b> <b>Non-Small Cell Lung Cancer</b>	<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>
<b>SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE<sup>a,b,c</sup></b>			
<b>ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0-1)</b>			
No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors <sup>d</sup>			
<b>Preferred</b>		<b>Useful in Certain Circumstances</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)<sup>1,2,e</sup></li> <li>• Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)<sup>2,e</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab<sup>9</sup>/carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>7,g,h,i</sup></li> <li>• Bevacizumab<sup>9</sup>/carboplatin/pemetrexed<sup>7,8,g,h,i</sup></li> <li>• Bevacizumab<sup>9</sup>/cisplatin/pemetrexed<sup>9,g,h,i</sup></li> <li>• Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)<sup>10</sup></li> <li>• Carboplatin/docetaxel (category 1)<sup>11</sup></li> <li>• Carboplatin/etoposide (category 1)<sup>12,13</sup></li> <li>• Carboplatin/gemcitabine (category 1)<sup>14</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>15</sup></li> <li>• Carboplatin/pemetrexed (category 1)<sup>16</sup></li> <li>• Cisplatin/docetaxel (category 1)<sup>17</sup></li> <li>• Cisplatin/etoposide (category 1)<sup>15,18</sup></li> <li>• Cisplatin/gemcitabine (category 1)<sup>13</sup></li> <li>• Cisplatin/paclitaxel (category 1)<sup>18</sup></li> <li>• Cisplatin/pemetrexed (category 1)<sup>18</sup></li> <li>• Gemcitabine/docetaxel (category 1)<sup>20</sup></li> <li>• Gemcitabine/vinorelbine (category 1)<sup>21</sup></li> </ul>	
<b>Other Recommended</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>6</sup> (category 1)<sup>3,f,g,h,i</sup></li> <li>• Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel<sup>4,e</sup></li> <li>• Nivolumab/ipilimumab<sup>3,d</sup></li> <li>• Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1)<sup>6,e</sup></li> </ul>			
<b>ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 2)</b>			
<b>Preferred</b>		<b>Useful in Certain Circumstances</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/pemetrexed<sup>16</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin-bound paclitaxel<sup>22</sup></li> <li>• Docetaxel<sup>25,26</sup></li> <li>• Gemcitabine<sup>27-29</sup></li> <li>• Gemcitabine/docetaxel<sup>20</sup></li> <li>• Gemcitabine/vinorelbine<sup>21</sup></li> <li>• Paclitaxel<sup>30-32</sup></li> <li>• Pemetrexed<sup>33</sup></li> </ul>	
<b>Other Recommended</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/albumin-bound paclitaxel<sup>23,24</sup></li> <li>• Carboplatin/docetaxel<sup>11</sup></li> <li>• Carboplatin/etoposide<sup>12,13</sup></li> <li>• Carboplatin/gemcitabine<sup>14</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel<sup>15</sup></li> </ul>		<a href="#">Maintenance Therapy NSCL-K 3 of 5</a> <a href="#">Subsequent Therapy NSCL-K 4 of 5</a> <a href="#">References</a>	
<b>ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 3-4)</b>			
Best supportive care <a href="#">See NCCN Guidelines for Palliative Care</a>			
		<sup>d</sup> Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously	

圖 1 晚期或轉移性 NSCLC 非鱗狀細胞癌全身性治療建議(初次治療)


 National Comprehensive Cancer Network®		<b>NCCN Guidelines Version 1.2022</b> <b>Non-Small Cell Lung Cancer</b>	<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>
<b>SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE<sup>a,b,c</sup></b>			
<b>SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0-1)</b>			
No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors <sup>d</sup>			
<b>Preferred</b>		<b>Useful in Certain Circumstances</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>34,e</sup></li> <li>• Pembrolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)<sup>34,e</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)<sup>9</sup></li> <li>• Carboplatin/docetaxel (category 1)<sup>11</sup></li> <li>• Carboplatin/gemcitabine (category 1)<sup>14</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>15</sup></li> <li>• Cisplatin/docetaxel (category 1)<sup>11</sup></li> <li>• Cisplatin/etoposide (category 1)<sup>17</sup></li> <li>• Cisplatin/gemcitabine (category 1)<sup>15,18</sup></li> <li>• Cisplatin/paclitaxel (category 1)<sup>19</sup></li> <li>• Gemcitabine/docetaxel (category 1)<sup>20</sup></li> <li>• Gemcitabine/vinorelbine (category 1)<sup>21</sup></li> </ul>	
<b>Other recommended</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab/ipilimumab<sup>5,e</sup></li> <li>• Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (category 1)<sup>6,e</sup></li> </ul>			
<b>SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 2)</b>			
<b>Preferred</b>		<b>Useful in Certain Circumstances</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/albumin-bound paclitaxel<sup>23,24</sup></li> <li>• Carboplatin/gemcitabine<sup>14</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel<sup>15</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin-bound paclitaxel<sup>22</sup></li> <li>• Docetaxel<sup>25,26</sup></li> <li>• Gemcitabine<sup>27-29</sup></li> <li>• Gemcitabine/docetaxel<sup>20</sup></li> <li>• Gemcitabine/vinorelbine<sup>21</sup></li> <li>• Paclitaxel<sup>30-32</sup></li> </ul>	
<b>Other Recommended</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/docetaxel<sup>11</sup></li> <li>• Carboplatin/etoposide<sup>12,13</sup></li> </ul>		<a href="#">Maintenance Therapy NSCL-K 3 of 5</a> <a href="#">Subsequent Therapy NSCL-K 4 of 5</a> <a href="#">References</a>	
<b>SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 3-4)</b>			
Best supportive care <a href="#">See NCCN Guidelines for Palliative Care</a>			

圖 2 晚期或轉移性 NSCLC 鱗狀細胞癌全身性治療建議(初次治療)

## 附錄二 藥品給付規定

**9.3.Docetaxel**：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1)

2.非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

**9.4.Gemcitabine (如 Gemzar)**：(92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1)

限用於

1.晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。

**9.5.Paclitaxel 成分劑**：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1)

9.5.1.Paclitaxel 成分注射劑：(108/11/1)

限用於

2.非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)

**9.9.Vinorelbine**：(91/1/1、95/6/1、96/9/1、101/3/1、106/11/1)

1.限用於：

(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。

(2)病理分期第二期及第三期前半(stageII & stageIIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程(106/11/1)。

2.本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

**9.24.Gefitinib(如 Iressa)**:(93/11/1、96/8/1、96/11/1、100/6/1、101/5/1、101/10/1、103/5/1、106/11/1 108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/2/1)

1.限單獨使用於

(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC 或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(100/6/1、108/6/1、108/11/1)

(2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌。(96/11/1、100/6/1、111/2/1)

2.使用注意事項(106/11/1、109/4/1、109/10/1)

(1)用於第一線用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。(100/6/1、106/11/1)

(2)用於第二線以上用藥：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部

X光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluatable) 的病灶亦可採用。(96/11/1、100/6/1、101/10/1、106/11/1)

(3)每次處方以4週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每4週需追蹤胸部X光或電腦斷層等影像檢查，每8至12週需進行完整療效評估(如胸部X光或電腦斷層)。(101/5/1、106/11/1)

(4)本藥品與erlotinib及afatinib不得併用。(96/8/1、103/5/1、109/4/1)

(5)本藥品於第一線使用時，與osimertinib及dacomitinib僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/10/1)

I.如需更換使用osimertinib，必須符合osimertinib第一線使用於具有EGFR Exon 19 Del基因突變且無腦轉移(non-CNS)之轉移性(第IV期)肺腺癌之限制。(109/6/1)

II.如需更換使用dacomitinib，必須符合dacomitinib第一線使用於具有EGFR-TK Exon 19 Del或Exon 21 L858R點突變，且無腦轉移(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

**9.26.Pemetrexed(如 Alimta)：**(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、106/11/1、111/2/1)

1.限用於

(2)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。(95/7/1、97/11/1、98/9/1、111/2/1)

(3)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。(98/9/1)

2.每4個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(103/4/1、103/9/1、106/11/1)

**9.29. Erlotinib (如 Tarceva)：**(96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1、103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1、111/2/1)

1.限單獨使用於

(1)適用於具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性(即第IIIB、IIIC或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號30101B或30102B規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測(IVD)或實驗室自行研發檢測(LDT)檢驗之EGFR基因檢測結果報告。(102/11/1、108/6/1、108/11/1)



- (2)已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)
- (3)先前已使用過 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1、111/2/1)
- (4)先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

## 2.使用注意事項(106/11/1、109/4/1、109/10/1)

- (1)用於已接受 platinum 類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受 4 個週期 platinum 類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含 partial response 或 complete response)之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像）。(102/4/1、106/11/1)
- (2)用於第二線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受 platinum 類第一線化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。（97/6/1、106/11/1）
- (3)用於第三線用藥：病歷應留存確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如 platinum(cisplatin 或 carboplatin)與 taxane(paclitaxel 或 docetaxel)治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明（如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像），此影像證明以可測量（measurable）的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估（evaluable）的病灶亦可採用。  
(97/6/1、106/11/1)
- (4)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估（如胸部 X 光或電腦斷層）。(101/5/1、106/11/1)
- (5)本藥品與 gefitinib 及 afatinib 不得併用。(103/5/1、109/4/1)
- (6)本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/10/1)
- I.如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移（non-CNS）之轉移性（第IV期）肺腺癌之限制。(109/6/1)
- II.如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移

(non-CNS)之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

備註 1：非小細胞肺癌病患的第二線治療用藥之定義為：病患需先經第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療後，因疾病惡化，此時所給予之治療即為第二線用藥。(97/6/1)

備註 2：非小細胞肺癌病患的第三線治療用藥之定義為：病患需先經第一線化學藥物治療後，因疾病惡化，再經第二線不同的化學藥物治療之後，若疾病再度惡化，此時所給予之治療即為第三線用藥。

**9.45.Afatinib (如 Giotrif)：**(103/5/1、106/11/1、108/6/1、108/11/1、109/4/1、109/6/1、109/10/1)

1. 限單獨使用於：

(1)具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性(即第IIIB、IIIC 期或第IV期)之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT)檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。(108/6/1、108/11/1)

(2)先前已使用過第一線含鉑化學治療，但仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療。(108/6/1)

2.使用注意事項(106/11/1、108/6/1、109/4/1、109/10/1)

(1)用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性肺腺癌之第一線治療：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。

(2)用於局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療：病歷應留存曾經接受含鉑類化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(108/6/1)

(3)每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估 (如胸部 X 光或電腦斷層)。(106/11/1)

(4)使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

(5)本藥品與 gefitinib 及 erlotinib 不得併用。(109/4/1)

(6)本藥品於第一線使用時，與 osimertinib 及 dacomitinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。(109/10/1)

I.如需更換使用 osimertinib，必須符合 osimertinib 第一線使用於具有 EGFR Exon 19 Del 基因突變且無腦轉移 (non-CNS) 之轉移性 (第IV期) 肺腺癌之限制。(109/6/1)

II.如需更換使用 dacomitinib，必須符合 dacomitinib 第一線使用於具

有 EGFR-TK Exon 19 Del 或 Exon 21 L858R 點突變，且無腦轉移 (non-CNS) 之局部侵犯性或轉移性肺腺癌之限制。(109/10/1)

**9.46. Tegafur/gimeracil/oteracil 複方製劑(如 TS-1)：**(103/6/1、105/12/1、109/2/1)

**3. 非小細胞肺癌(109/2/1)**

(1) 曾使用含鉑之化學藥物治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。

(2) 不得與標靶治療、其他化療或免疫檢查點抑制劑併用。

**9.69. 免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑(如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab 製劑)：**(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1)：

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

(2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1)

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

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

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

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

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

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

2. 使用條件：

(1) 病人身體狀況良好(ECOG  $\leq$  1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

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

II. GOT  $<$  60U/L 及 GPT  $<$  60U/L，且 T-bilirubin  $<$  1.5mg/dL (晚期肝細胞癌病人可免除此條件)

III. 腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件) (109/4/1)

i 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR  $>$  30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 且  $<$  60mL/min/1.73m<sup>2</sup>。

ii. 泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR  $>$  30mL/min/1.73m<sup>2</sup>。

iii. 其他癌別：Creatinine  $<$  1.5mg/dL 且 eGFR  $>$  60mL/min/1.73m<sup>2</sup>。

- (3)病人之生物標記表現：除 avelumab 外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1)

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

\* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌

- (4)每位病人每個適應症限使用一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，亦不可合併使用標靶藥物，無效後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。

- (5)給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年。(109/4/1、109/11/1)

- (6)需經單筆電子申請事前審查核准後使用(不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院需緊急申請續用者除外)，申請時需上傳病歷資料。(108/4/1、110/10/1)。

- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1)

I.確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果。

II.生物標記表現量檢測報告：符合使用條件之 PD-L1 表現量檢測結果，並由病理專科醫師簽發報告。

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

IV.病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

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

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

VII.使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

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

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

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

VIII.其他佐證病歷資料。

(8)用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：  
(109/4/1、109/11/1)

I.有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；

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

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

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

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

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

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

備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。

III. 使用於非小細胞肺癌及泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：

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

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

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

IV.其他佐證病歷資料。

3.登錄與結案作業：(109/11/1)

(1)醫師處方使用本類藥品須配合依限登錄病人身體狀況、生物標記(PD-L1)檢測、病情發展、藥品使用成效與副作用等資料。

- (2)病人倘結束治療、停止用藥、未通過續用申請、暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。
- (3)已結案者自結案日後不予支付藥費。

## 附錄三 療效評估文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 2 月 16 日)		
#1	tepotinib	63
#2	'non small cell lung cancer' OR NSCLC	93,337
#3	#1 AND #2	43
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	0
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	1
EMBASE (搜尋日期：2022 年 2 月 16 日)		
#1	tepotinib	374
#2	'non small cell lung cancer' OR NSCLC	162,966
#3	#1 AND #2	239
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	5
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	8
Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 2 月 16 日)		
#1	tepotinib	37
#2	'non small cell lung cancer' OR NSCLC	15,893
#3	#1 AND #2	20
#4	#1 AND #2- in Trials (Word variations have been searched)	18
#5	#1 AND #2- in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	0

## 附錄四 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2022/3/9	1	non small cell lung cancer AND tepotinib AND cost AND (cost effectiveness OR cost utility)	0
	2022/3/9	2	non small cell lung cancer AND tepotinib AND cost	1
EMBase	2022/3/9	1	('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nsclc' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma') AND ('tepotinib'/exp OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 1, 6 dihydro 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] phenyl] methyl] 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 1, 6 dihydro 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 6	6



			<p>oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [(1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] benzyl] 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [(1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] benzyl] 6 oxopyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1, 6 dihydro 1 [ [3 [5 [(1 methyl 4 piperidiny] methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1, 6 dihydro 1 [ [3 [5 [(1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] phenyl] methyl] 6 oxopyridazin 3 yl] benzonitrile' OR 'emd 1214063' OR 'emd1214063' OR 'msc 2156119' OR 'msc 2156119j' OR 'msc2156119' OR 'msc2156119j' OR 'tepmetko' OR 'tepotinib' OR 'tepotinib hydrochloride') AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost allocation' OR 'cost sharing' OR 'costs and cost analysis' OR 'deductibles and coinsurance')</p>	
	2022/3/9	2	<p>('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nscle' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma') AND ('tepotinib'/exp OR '3 [1 [ [3 [5 [(1 methyl 4 piperidiny] methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 1, 6 dihydro 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [ [3 [5 [(1</p>	2

		<p>methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [ [3 [5 [ (1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] phenyl] methyl] 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 1, 6 dihydro 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] benzyl] 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] benzyl] 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1 [3 [5 [ (1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] benzyl] 6 oxopyridazin 3 yl] benzonitrile' OR '3 [1, 6 dihydro 1 [ [3 [5 [ (1 methyl 4 piperidinyl) methoxy] 2 pyrimidinyl] phenyl] methyl] 6 oxo 3 pyridazinyl] benzonitrile' OR '3 [1, 6 dihydro 1 [ [3 [5 [ (1 methylpiperidin 4 yl) methoxy] pyrimidin 2 yl] phenyl] methyl] 6 oxopyridazin 3 yl] benzonitrile' OR 'emd 1214063' OR 'emd1214063' OR 'msc 2156119' OR 'msc 2156119j' OR 'msc2156119' OR 'msc2156119j' OR 'tepmetko' OR 'tepotinib' OR 'tepotinib hydrochloride') AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost allocation' OR 'cost sharing' OR 'costs and cost analysis' OR 'deductibles and coinsurance') AND ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis')</p>	
--	--	---	--

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：TEPMETKO

學名：Tepotinib

事由：

- 一、有關 TEPMETKO (Tepotinib, 以下簡稱本品) 用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人, 台灣默克股份有限公司(以下簡稱建議者)依據民國 111 年 6 月藥品專家諮詢會議初核結果, 重新檢附主要醫療科技評估組織更新報告、提出建議給付條件及藥品給付協議方案, 並據此更新財務影響推估資料。
- 二、爰此, 衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 再次函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 進行評估; 基於查驗中心已於民國 111 年 3 月完成一份醫療科技評估報告, 此次將重點說明建議者提供之新事證資料內容, 並更新財務影響評估結果, 以供後續相關審議會議參考。
- 三、本報告另摘要呈現截至 112 年 2 月 4 日止於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中蒐集到的病友意見, 俾供後續審議會議參考。

完成時間：民國 112 年 02 月 08 日

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織之給付建議

- (一) 各組織目前皆已正式公告評估報告, 彙整其給付建議如後表。
- (二) 在比較品部分, 雖然依病人組織型態、曾否接受過治療及 PD-L1 表現量有所不同, 考量臨床意見為 tepotinib 給付後將傾向於第一線治療即做使用, 各 HTA 組織評估時的主要比較品為「免疫療法±化學治療」。
- (三) 在相對療效及安全性部分, 受限於 tepotinib 的臨床試驗為單臂設計, 且間接比較存在無法處理的限制, 各組織皆認為 tepotinib 的相對臨床效益存在高度不確定性; 值得注意的是, 加拿大 CADTH 及英國 NICE 皆提及雖然非小細胞肺癌病人中帶有 METexon 14 跳讀式突變的比例很低, 但其他用於罕見突變位點(如 ALK) 的藥品卻能夠有更為穩健的第三期臨床試驗資料。
- (四) 在成本效益部分, 澳洲 PBAC 採最小成本分析並以風險分攤協議控管超出預期的支出, 英國 NICE 以廠商折扣價進行成本效用分析並在曾接受過治療的病人族群中(對照組為 docetaxel±nintedanib)額外考量生命末期標準(end-of-life criteria)。

來源	給付建議
加拿大 CADTH	於民國 111 年 9 月公告, <b>不建議給付 tepotinib</b> 用於治療帶有 METexon 14 跳讀式突變的局部晚期無法手術切除或轉移性非小細胞肺癌成人病

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

	<p>人。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <p>Tepotinib 相較於標準治療(免疫療法、化學治療或兩者合併治療)的臨床效益存在高度不確定性，儘管此病人族群需要新的口服標靶治療選項，但現有證據不足以說明 tepotinib 是否能滿足病人期待從治療中獲得的效益。</p>
澳洲 PBAC	<p>歷經民國 110 年 11 月及 111 年 3 月兩次會議審議，在簽訂風險分攤協議<sup>a</sup>之下，<b>建議給付</b> tepotinib 用於治療帶有 METexon 14 跳讀式突變的局部晚期(第 IIIB 期)或轉移性(第 IV 期)非小細胞肺癌成人病人。</p> <p><b>【建議給付條件】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tepotinib 須單獨使用，出現疾病惡化時須停止治療。</li> <li>• 病人的 WHO 體能狀態分數須≤2 分。</li> <li>• 於腫瘤檢體中證實具有 METexon 14 跳讀式突變。</li> </ul> <p><b>【給付考量】</b></p> <p>Tepotinib 相較於 pembrolizumab 合併化學治療的間接比較資料雖然具有不確定性，但兩者可能有相似的治療效果，若將需進行 METex14 跳讀式突變檢測的費用納入考量後，tepotinib 與 pembrolizumab 合併化學治療可達成本最小化，則 tepotinib 的成本效果可能是可接受的。</p>
英國 NICE	<p>於民國 111 年 5 月公告，<b>建議給付</b> tepotinib 用於治療帶有 METexon 14 跳讀式突變之晚期非小細胞肺癌成人病人，惟廠商須依給付協議提供藥價折扣。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <p>與標準治療(主要為免疫療法合併化學治療)相比，tepotinib 的臨床效益具高度不確定性，但曾接受過治療的病人符合 NICE 生命末期治療標準，且在曾接受或未曾接受過治療的病人中，tepotinib 的成本效益皆達到 NICE 考量 NHS 資源下的可接受範圍。</p>

### 二、建議者提供之新事證資料

建議者提供之資料為 NICE 於民國 111 年 5 月 18 日公告的科技評議指引(TA789)，以及民國 111 年 3 月 PBAC 會議審議結果，未提供其他療效相關新事證。

<sup>a</sup> 設定支出上限，並返還絕大部分的超額；目的在於控管成本最小化分析時較不確定的因子，如治療時間 (treatment duration)，以及用於鱗狀細胞癌病人之臨床效益的不確定性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 三、醫療倫理

本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 2 月 4 日止，收集到的 2 筆病友意見；其中 1 筆為病友團體（癌症希望基金會）以問卷收集 13 名病友及 9 位照顧者的意見。病友意見摘要整理如下。

- (一) 本次所收集到的病友意見中，並未有病友使用過本案藥品。
- (二) 病友目前接受治療包含化學治療、標靶治療及免疫治療，相關藥品如：愛寧達（ALIMTA<sup>®</sup>, pemetrexed）、紫衫醇（taxanes）、妥復克（Giotrif<sup>®</sup>, afatinib）、泰格莎（TAGRISSO<sup>®</sup>, osimertinib）、艾瑞莎（IRESSA<sup>®</sup>, gefitinib）、欣銳擇（CYRAMZA<sup>®</sup>, ramucirumab）、得舒緩（Tarceva<sup>®</sup>, erlotinib）、癌思停（AVASTIN<sup>®</sup>, bevacizumab）、保疾伏（OPDIVO<sup>®</sup>, nivolumab）、益伏（YERVOY<sup>®</sup>, ipilimumab）等；以及骨轉移用藥癌骨瓦（XGEVA<sup>®</sup>, denosumab）與止痛藥品。45%病友認為目前治療有一定的效果，而 55%病友則認為治療沒有效果。病友提到因接受標靶治療而反覆產生副作用，可能副作用包含甲溝炎、皮疹、皮膚乾癢龜裂、鼻腔黏膜出血、口腔黏膜破裂、胃腸不適、腰酸背痛、腹瀉。
- (三) 影響生活品質之症狀方面則有口腔黏膜破裂、呼吸不順、呼吸喘、多痰、胸悶、腰痠痛、體力下降、失眠；也因癌因性疲憊和外觀改變，而影響工作。照顧者則因照顧病人或陪病就醫，致使工作受影響，在身體及心理方面皆承受壓力，而造成情緒低落及恐慌。
- (四) 病友期待接受新治療可取代化療、有效控制癌症、延長藥品有效時間與存活期；改善疲倦、腹瀉及飲食狀況，減少副作用（如皮膚問題）。病友希望本品納入健保給付，以延續病人存活時間。

### 四、財務影響評估

- (一) 建議者本次主要調整病人接受 NGS 檢測比例及本品市占率，推估未來五年（111 年至 115 年）之本品使用人數為第一年 125 人至第五年 151 人，本品年度藥費約為第一年 3.84 億元至第五年 4.69 億元，取代 pembrolizumab 與化療藥費後，藥費財務影響約為第一年 3.12 億元至第五年 3.82 億元。
- (二) 本報告考量若健保同步收載同類型藥品，則建議者假設之本品市佔率尚在合理範圍；然健保若未同步收載其他同類型藥品，則本品市占率將會提高。本報告推估未來五年（112 年至 116 年）在不同情境下的財務影響如後表。另外，因使用本品須先進行伴隨式基因檢測，故本案對健保造成的整體財務影響須另納入基因檢測費用。

項目	基礎分析 (若同步收載其他同類藥品)	敏感度分析 (若未同步收載其他同類藥品)
本品市占率	每年 60%	60%至 80%

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

本品使用人數	139 人至 181 人	139 人至 241 人
本品年度藥費	4.28 億元至 5.63 億元	4.28 億元至 7.49 億元
藥費財務影響	3.45 億元至 4.56 億元	3.45 億元至 6.07 億元

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案藥品 Tepmetko film-coated Tablets 225 mg (德邁特膜衣錠 225 毫克) 之有效成分為 tepotinib (以下簡稱本品)，經主管機關許可之適應症為「適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人<sup>a</sup>」；建議劑量為每日一次 450 毫克隨餐口服，直到疾病惡化或無法耐受毒性為止[1]。

有關本案藥品用於前揭適應症，前由臺灣默克股份有限公司 (以下簡稱建議者) 於 2022 年 1 月向衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 提出給付建議案，當時建議者依許可適應症申請納入健保給付，未提出建議給付條件。該案經財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於同年 3 月 22 日完成醫療科技評估報告，後經同年 5 月健保署藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為建議暫不納入給付。

建議者於 2022 年 8 月函文健保署提出申覆，檢附主要醫療科技評估組織更新給付建議，提出建議給付條件 (詳如後表)、重擬藥品給付協議方案，並據此更新財務影響推估資料。爰此，健保署於 2022 年 8 月 10 日再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

建議者此次建議給付條件
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適用帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌患者。</li> <li>2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，若病情惡化即不得再次申請。</li> <li>3. Tepotinib 與 capmatinib* 用於帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，除因發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，不得互換。</li> <li>4. 使用本品無效後則不再給付該適應症相關之免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑。</li> </ol>

\* Capmatinib 目前尚未收載於健保。

<sup>a</sup> 此適應症係依據客觀反應率及反應持續時間加速核准，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網站公告之「新成分新藥核准審查報告摘要」，廠商後續尚須提交 VISION 試驗世代 A 及世代 C 病人群的最終分析結果。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 二、療效評估

### (一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### 1. 加拿大 CADTH

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 9 月 13 日公告最終評估報告[2]，評估意見及結論大致與初步評估報告相同，不建議 tepotinib 納入給付用於治療帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變的局部晚期無法手術切除或轉移性非小細胞肺癌成人病人；主要理由為 tepotinib 的治療效益存在高度不確定性，無法知道 tepotinib 是否較現有治療更具臨床效益，儘管此病人族群需要新的口服標靶治療選項，但現有證據不足以說明 tepotinib 是否能滿足病人期待從治療中獲得的效益；詳細內容如查驗中心於 2022 年 3 月完成的 HTA 評估報告。

#### 2. 澳洲 PBAC

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 分別於 2021 年 11 月及 2022 年 3 月 PBAC 會議對本案主題進行審議，目前兩次會議的公開摘要文件 (Public Summary Document) 皆已公開，相關重點摘述如後。

於 2021 年 11 月會議[3]公告延後 (deferred) 決議是否建議 tepotinib 給付用於治療帶有 MET 受體酪胺酸激酶外顯子 14 跳讀式突變 (MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET) gene alteration that causes skipping of exon 14 (METex14sk)) 的局部晚期 (第 IIIB 期) 或轉移性 (第 IV 期) 非小細胞肺癌病人；PBAC 預計待 MSAC 對於給付伴隨式 METex14sk 檢測的評估意見完成後，再正式做出 tepotinib 的給付建議。PBAC 認為雖然廠商提供的間接比較數據具有不確定性，整體而言，目標族群使用 tepotinib 相較於使用 pembrolizumab 併用化學治療可能有相似的健康效果，且 PBAC 留意到有 METex14sk 突變的病人較年長，年長者通常對免疫療法有較差的反應，tepotinib 可提供此群病人額外的治療選擇。另外，考量到使用 tepotinib 需要先檢測以確認 METex14sk 病人數，若將檢測費用納入考量後，tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療達成本最小化，則 tepotinib 可能達到可接受的成本效益。該案廠商並未提出風險分攤協議，PBAC 認為風險分攤協議可適當的控管成本最小化分析時較不確定的因子，如 tepotinib 的治療時間 (treatment duration)。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC 於 2022 年 3 月會議更新公告[4]，建議將 tepotinib 納入給付用於帶有 METex14sk 的局部晚期或轉移性 NSCLC 病人；建議給付條件如下：

- Tepotinib 須單獨使用，出現疾病惡化時須停止治療。
- 病人的 WHO 體能狀態分數須 $\leq 2$ 分。
- 於腫瘤檢體中證實具有 METex14sk。

PBAC 注意到 MSAC 同意將 METex14sk 伴隨式檢測納入 MBS 給付清單使用於局部晚期或轉移性 NSCLC 病人不論其是否有其他生物標記(如 EGFR、ALK、或 ROS1)，且傾向與其他生物標記檢測一致僅限用於組織學為非鱗狀 (non-squamous, NSQ) 或未明示型態 (not otherwise specific, NOS) 病人。PBAC 則認為應不限組織型態但應在其他生物標記檢測後使用，在排除 EGFR 基因變異後，帶有 METex14sk 突變者占鱗狀 NSCLC 的 1.6%、占非鱗狀 4.6%，並建議最小成本分析應該考量此盛行率。PBAC 認為根據財務估計的支出上限進行風險分攤協議，且返還 (rebate) 高於支出上限是合適的，且應返還絕大部分的超額。此外，免疫治療的給付規定將同步修改，以確保病人可於使用 tepotinib 後於二線使用免疫治療。

在消費者意見 (Consumer comments) 部分，PBAC 接獲的病友意見認為 tepotinib 的好處包括後線治療階段的疾病控制、維持生活品質、易於服用和可處理的副作用；澳洲肺臟基金會則反應此群病人的治療選擇有限，若能列在 PBS 給付清單則可提供醫師和病人額外的治療選擇；而澳洲醫學腫瘤組織 (Medical Oncology Group of Australia, MOGA) 根據 VISION 試驗結果，強烈支持 tepotinib 申請案，建議將其歸類為「PBS 優先給付 (highest priority for PBS listing)」的治療方案之一。其以歐洲醫學腫瘤學會臨床效益表 (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS) 在臨床未滿足情境下評估 tepotinib 相較於未治療之得分僅限於 3 分 (最大值 5 分，5 及 4 代表對臨床效益有實質改善)。

### 3. 英國 NICE

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2022 年 2 月 22 日發布與本案相關主題的評議諮詢文件 (appraisal consultation document, ACD)，當時的初步審議結果為不建議給付 tepotinib，理由為臨床試驗療效與成本效益分析結果存在不確定性。後於 2022 年 5 月 18 日公告科技評議指引 (TA789) [5]，在廠商依據修正的參考品提交更新的臨床及經濟評估資料後，最終審議結果為建議給付 tepotinib 用於治療帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping alterations) 之晚期

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

非小細胞肺癌成人病人，惟廠商須依給付協議提供藥價折扣。

NICE 做出此建議的考量為 METex14sk 非小細胞肺癌的標準治療通常為化學治療合併免疫療法，根據 PD-L1 腫瘤比率分數 (Tumor proportion score, TPS) 和組織型態 (鱗狀或非鱗狀) 有不同的治療選擇。臨床試驗證據顯示 tepotinib 有臨床效益，而與其他治療方法進行間接比較的結果存在不確定性。其次，tepotinib 符合 NICE 生命末期可延長壽命的標準，但僅限於曾治療過的病人，未曾治療者使用 tepotinib 並未符合 NICE 生命末期藥物標準。對於此兩個病人群體的成本效益估計值<sup>b</sup>，皆在 NICE 考量在 NHS 資源下可接受使用的範圍內，因此建議給付 tepotinib。

該報告 (TA789) 提到在比較品部分，廠商原始申請以單獨化學治療或單獨免疫治療為比較品，重新申請時增加以化學免疫併用療法為比較品，已盡到最大努力提供此特定群體病人最相關比較品的分析。

在臨床效益部分，由於主要參考試驗為一項執行中的單臂、開放性作業、第二期試驗 (VISION 試驗)，試驗結果存在不確定性 (存活資料未成熟、缺乏對照組比較數據)，且試驗對象中無英國受試者，可能無法概括 NHS 實務情況。廠商原始申請所執行的間接比較，採用的對照組為帶有 METex14sk 非小細胞肺癌的四項真實世界非介入性研究數據 (NIS-0015、NIS-0035、COTA 及 Wong 等人的研究)，由於樣本數太少，重新申請時改以原生型非小細胞肺癌臨床試驗數據為對照組，並以配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparisons, MAICs) 方法進行間接比較，結果仍存在不確定性 (重新加權 VISION 資料以與原生型族群進行比較，導致誤差風險和外推性降低)。此外，委員會認為廠商應執行隨機對照試驗或將此規劃為確認性試驗，以降低不確定性；委員會不認同廠商提出帶有 METex14sk 的病人數太少無法執行的說法，因為在其他病人數相當的相似族群中已經有執行隨機對照試驗的先例。

在生命末期延長生命藥品考量部分，帶有 METex14sk 的非小細胞肺癌且曾接受治療的病人預期壽命小於 2 年，而 tepotinib 可延長曾接受治療的病人超過 3 個月的壽命，因此有符合生命末期標準。另外，病人及臨床專家意見認為 tepotinib 為口服藥物，且以 METex14sk 基因突變之非小細胞肺癌為治療標靶，可以提升現有的治療且是有效益的。

#### 4. 其他醫療科技評估組織之給付建議

<sup>b</sup> 於曾治療過的病人，與 docetaxel 合併或不合併 nintedanib 相比；於未曾治療者，與合併 pembrolizumab, pemetrexed, platinum 相比。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2022 年 6 月 13 日公告本案相關評議[6]，不建議 tepotinib 於 NHS 蘇格蘭地區使用於治療帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping alterations) 的晚期轉移性非小細胞肺癌成人病人。不建議理由為二期臨床試驗顯示 tepotinib 有好的臨床相對反應率，而廠商未提供足夠可靠的臨床療效和經濟分析以獲得 SMC 認可。此建議已考量病人及臨床醫師的意見，而申請廠商有意重新申請。

### (二) 建議者提供之資料

建議者提供 NICE 於 2022 年 5 月 18 日公告的科技評議指引 (TA789)，以及 PBAC 於 2022 年 3 月 PBAC 會議審議結果，兩項資料內容已說明於前，故不在此贅述。建議者未提供其他療效評估相關新事證。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 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，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 2022 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 8 月公告。
NICE (英國)	於 2022 年 5 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭): 於 2022 年 6 月公告。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [2]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2022 年 9 月公告最終評估報告，評估結果與同年 3 月所公告之建議草案(draft recommendation) 相同，為不建議給付 tepotinib 用於治療「帶有間質上皮轉化因子外顯子 14 (METex14) 跳讀式突變的局部晚期無法手術切除或轉移性非小細胞肺癌成人病人」，相關內容已於前次報告說明。

#### 2. PBAC (澳洲) [4]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2022 年 8 月公告一份在 2021 年 11 月討論會議後的補充文件，建議給付 tepotinib 用於治療「帶有 METex14 跳讀式突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人」，惟須透過風險分攤協議 (risk sharing arrangement) 改善成本效益。

在前次會議結論<sup>b</sup>中，由於 PBAC 在等待 MSAC 對於伴隨式 METex14 突變檢測的給付建議，因此暫緩決議；MSAC 於後續的會議結論中表示建議給付 METex14 突變檢測於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌以決定是否可使用 tepotinib，然而，由於目前並未有足夠的證據支持 tepotinib 於鱗狀組織型的臨床效益，且 MSAC 認為各突變檢測之疾病期別及組織型態應保持一致，因此 MSAC 建議 METex14 突變檢測應僅限於非鱗狀或未明確分類的組織型態。此外，MSAC 亦建議沒有其他生物標記(如 EGFR、ALK 及 ROS1 等)的突變不應作為 METex14

<sup>b</sup> 相關內容已於前次報告說明。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

檢測的先決條件。

對此，PBAC 表示 VISION 試驗中約三分之一組織型態為鱗狀的病人有治療反應，雖然人數不多，但 PBAC 認為所有不限組織型態的 METex14 突變病人應皆適合接受 tepotinib 治療；另外，PBAC 提及，依據目前臨床上情形，METex14 的檢測應會在檢測 EGFR 之後，因此 PBAC 建議廠商於分析中的 METex14 突變比例應將此部分納入考量。

綜合 2021 年 11 月討論會議之結論及本次補充文件，MSAC 已建議給付伴隨式 METex14 突變檢測；而 PBAC 認為由於 tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療可能有相似的治療效果，若 tepotinib 與 pembrolizumab 併用化學治療相比能達到成本最小化，則 tepotinib 或許可達到可接受的成本效益；因此，PBAC 認為若透過風險分攤協議能夠控管成本最小化分析中較不確定的因子，則建議給付 tepotinib 用於治療「帶有 METex14 跳讀式突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人」。

### 3. NICE (英國) [5]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2022 年 5 月發布一份科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)，建議收載 tepotinib 用於治療「帶有 METex14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌成人病人」，惟廠商須依商業協議提供 tepotinib。針對經濟評估重點摘述如後：

NICE 科技評議委員會 (Technology Appraisal Committee, TAC) 一共召開 2 次有關此藥品組合之討論會議，廠商最初提交一份採分段存活模型之成本效益分析，建立之模型包括三種健康狀態 (無惡化期、惡化期及死亡)，模型設定之主要參考品分為單用免疫治療和單用化學治療。療效資料在 tepotinib 部分來自 VISION 試驗，參考品部分則透過四篇帶有 METex14 跳讀式突變的 NSCLC 真實世界研究數據進行間接比較，並主要參考臨床專家意見選擇 tepotinib 及參考品長期存活效益的外推方式。後續治療部分，廠商依據 VISION 試驗及真實世界研究資料中後續治療各藥品的比例，並統一設定後續治療為一個平均治療費用。

對於廠商初次提交之分析結果，委員會的評論如前次報告所說明，主要包含：

- (1) 建議將目標族群分為未曾接受過治療以及已接受過治療兩個族群進行分析；
- (2) 參考品的選擇應將免疫治療併用化療納入模型考量，以反映英國臨床治療情形；
- (3) 參考品療效資料的四篇真實世界研究族群皆未包含英國人，且研究中的治療方式與英國臨床情形並不相符，且參考臨床專建議所外推之長期存活效益

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具不確定性；(4) 廠商未考慮病人先前的治療狀態或是前線用藥而統一設定後續治療的平均費用不甚合適，且參考資料依據並未反映英國之臨床情形。

廠商接著依據上述委員會之建議進行以下調整：(1) 將目標族群分為未曾接受過治療以及已接受過治療兩組，並分別設定其參考品，其中未曾接受過治療組之主要參考品為化療併用免疫治療(pembrolizumab 併用 pemetrexed 及 platinum)，已接受過治療組則為 docetaxel 併用或不併用 nintedanib；(2) 參考品的療效部分參考委員會意見，考量原先的真實世界研究資料 METex14 跳讀式突變的病人數有限且未包含英國人，因此改以採用原生型 NSCLC 的試驗數據，並以配對校正間接比較(matching-adjusted indirect comparisons, MAICs)方法進行間接比較，接著再依據此外推長期存活效益結果；(3) 依據委員會及臨床專家意見，分別設定未曾接受過治療組以及已接受過治療組中 tepotinib 及各參考品治療後的治療比例及藥品。

最終，委員會認為廠商以上之調整雖仍有些限制及不確定性，但與原先之設定相比較為合理；此外，在廠商提供的價格折扣下，tepotinib 與參考品相比，未曾接受過治療組的 ICER 值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內(20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)<sup>c</sup>，而已接受過治療組由於符合臨終治療準則(end of life criteria)，且其 ICER 值落在此類可延長生命的藥品(life-extending drug)的成本效益閾值內，因此 NICE 建議收載 tepotinib 用於治療「帶有 METex14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌成人病人」。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [6]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2022 年 6 月公布一份報告，不建議收載 tepotinib 用於治療「帶有 METex14 跳讀式突變的晚期非小細胞肺癌成人病人」。針對經濟評估重點摘述如後：

廠商提交一份採分段存活模型之成本效用分析，評估 tepotinib 相較於免疫治療和化學治療用於 METex14 跳讀式突變晚期非小細胞肺癌病人之成本效益。此外，廠商亦將目標族群分為未曾接受過治療以及已接受過治療兩組進行次族群分析，其中未曾接受過治療組的參考品另外包含化療併用免疫治療。模型架構部分包括三種健康狀態(無惡化期、惡化期及死亡)，評估期間設定為 30 年，循環週期為 7 天。

<sup>c</sup> 然廠商價格為機敏資訊，故 NICE 未公開確切的 ICER 值。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效資料在 tepotinib 部分來自 VISION 試驗，參考品部分則來自真實世界研究數據的間接比較，並主要參考臨床專家意見選擇長期存活效益的外推方式；後續治療部分，廠商依據 VISION 試驗及真實世界研究資料中後續治療各藥品的品項及比例進行假設；各健康狀態效用值參考 VISION 試驗之 EQ-5D-5L 問卷結果進行轉換，並另外納入不良事件所造成的效用值減少；成本參數納入藥物相關費用、疾病追蹤監測費、METex14 突變檢測費、不良事件處理費、後續治療藥費，以及臨終治療費用。基礎分析中，廠商採用 tepotinib 的 PAS 價格之下，推估 tepotinib 相較於化療之 ICER 值為 7,679 英鎊/QALY gained，相較於免疫治療則具有絕對優勢（較低的成本和較佳的效益）；而在未曾接受過治療組的次族群分析結果中，tepotinib 相較於化療之 ICER 值為 7,436 英鎊/QALY gained，相較於化療及化療併用免疫治療則皆有較低的成本和較差的效益。

委員會針對廠商的經濟模型提出以下限制：(1) 由於 VISION 試驗為一開放性作業、單臂的二期試驗，因此缺乏直接比較品；(2) 間接比較的方式使得相對療效及外推之長期存活效益具不確定性；(3) 由於 VISION 試驗中病人以第一線治療為主，因此廠商依據 VISION 試驗區分未曾接受過治療以及已接受過治療可能無法反映蘇格蘭的臨床情形；(3) 後續治療的品項及比例假設與蘇格蘭的臨床情形不相符，且依據敏感度分析結果可發現此部分之設定對於 ICER 結果具有影響。因此，SMC 最終考量廠商未提供足夠可靠的臨床療效和經濟分析，且另考量病人與臨床專業共同參與小組的意見後，委員會不建議收載。

### (二) 財務影響

依據建議者本次新提交之財務影響分析，僅調整轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人於「第一線接受 NGS 檢測之比例」，以及「本品納入給付後之市占率」。考量建議者本次提出之財務影響架構及假設與前次無太大差異，故本報告僅說明建議者本次調整之處及所推估的未來五年（2022 年至 2026 年）數據如後：

#### 1. 目標族群

建議者首先與前次採相同方式推估未來五年（2022 年至 2026 年）新發及復發之轉移性 NSCLC 人數；接著於一線部分，參考查驗中心前次報告，將第一線接受 NGS 檢測之比例調高為第一年 80% 至第五年 90%；而二線部分則與前次相同假設一線未檢測之病人於一線治療失敗後願意接受二線治療者皆會進行 NGS 檢測。因此，在 METex14 突變比例 3% 的假設下，建議者推估一線目標族群人數為第一年 193 人至第五年 242 人，二線為第一年 14 人至第五年 8 人。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 本品使用人數

建議者本次考量同類型品項同步收載，故調整本品市占率為第一年至第五年皆為 60%，據此推估本品使用人數於一線為第一年 116 人至第五年 146 人，二線為第一年 9 人至第五年 5 人，總計為第一年 125 人至第五年 151 人。

### 3. 本品年度藥費

建議者依據前次推估方式，設定第一線使用 15.3 個月、第二線使用 11.1 個月，推估未來五年本品年度藥費於第一線約為第一年 3.64 億元至第五年 4.58 億元，於第二線約為第一年 0.20 億元至第五年 0.11 億元，故整體約為第一年 3.84 億元至第五年 4.69 億元。

### 4. 被取代品年度藥費

建議者依據前次推估方式，預估本品可取代免疫療法 pembrolizumab 與標準化學療法，推估未來五年取代藥費於第一線約為第一年 0.70 億元至第五年 0.86 億元，於第二線約為第一年 0.03 億元至第五年 0.01 億元，故整體約為第一年 0.73 億元至第五年 0.87 億元。

### 5. 其他醫療費用

建議者依據前次推估方式，計算病人接受被取代品的輸注費用，總計可另外節省約第一年 118 萬元至第五年 140 萬元。

### 6. 財務影響

綜合上述，建議者推估本品納入給付後於 2022 至 2026 年，藥費財務影響約為第一年 3.12 億元至第五年 3.82 億元；扣除其他醫療費用節省後，健保總額財務影響約為第一年 3.11 億元至第五年 3.81 億元。

由於建議者之財務影響分析架構與參數大致與前次申請相同，本報告已於前次評估報告中詳述，故本次僅針對調整之處進行評論，如後：

#### 1. 目標族群

建議者本次之推估架構及假設大致與前次相同，僅參考查驗中心前次報告，將第一線接受 NGS 檢測之比例進行調整；因此，本報告之評論及調整與前次報告相同，推估未來五年（2023 年至 2027 年）一線目標族群人數為第一年 216 人至第五年 291 人，二線為第一年 15 人至第五年 9 人。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 本品使用人數

建議者本次考量同類型品項同步收載，調整本品市占率為第一年至第五年皆為 60%。本報告認為此部分考量仍具有不確定性，若將同類型品項同步收載納入考量，則建議者之假設應尚屬合理範圍；但若無其他同類型品項同步收載時，則此假設可能有低估之疑慮。因此，本報告於基礎分析中暫先沿用建議者之假設；但於後續進行敏感度分析，假設若無其他同類型品項同步收載時，本品市占率可能提高至第一年 60%至第五年 80%。

據此，本報告推估於基礎分析中，本品使用人數於一線為第一年 130 人至第五年 175 人，二線為第一年 9 人至第五年 6 人，總計為第一年 139 人至第五年 181 人。

### 3. 本品年度藥費

本報告之評論與前次報告相同，推估未來五年本品於第一線之年度藥費約為第一年 4.08 億元至第五年 5.49 億元，於第二線約為第一年 0.20 億元至第五年 0.14 億元，故整體約為第一年 4.28 億元至第五年 5.63 億元。

### 4. 被取代品年度藥費

本報告之評論與前次報告相同，預期本品將取代免疫療法 pembrolizumab、nivolumab（二線）、atezolizumab（二線）及化學療法，並依據健保署最新公告之癌症免疫藥品登錄系統狀態資料，NSCLC 一、二線無惡化存活期中位數為 5.3 個月及 4.4 個月，更新免疫療法之用藥時間；另以各藥品最新健保支付價，推估未來五年之取代藥費於第一線約為第一年 0.78 億元至第五年 1.04 億元，於第二線約為第一年 0.05 億元至第五年 0.03 億元，故整體約為第一年 0.83 億元至第五年 1.07 億元。

### 5. 其他醫療費用

本報告之評論及調整與前次報告相同，於被取代品之輸注費用部分，約可節省第一年 100 萬元至第五年 200 萬元；於基因檢測（NGS）費用部分，約會增加第一年 2.29 億元至第五年 2.99 億元。因此，本報告推估未來五年其他醫療費用總計約為第一年增加 2.28 億元至第五年增加 2.97 億元；然同樣須留意，因 NGS 可同時檢測多個基因，故此費用須另考量可能分攤至其他亦須基因檢測之標靶藥物。

### 6. 財務影響

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜合上述，本報告推估本品納入給付後於 2023 至 2027 年，藥費財務影響約為第一年 3.45 億元至第五年 4.56 億元；考量其他醫療費用後，健保總額財務影響約為第一年 5.73 億元至第五年 7.53 億元。

### 7. 敏感度分析

依據上述，考量本品市占率之不確定性，本報告另外假設若無其他同類型品項同步收載時，市占率可能提高至第一年 60%至第五年 80%，進行敏感度分析，分析結果如後表所示：

項目	基礎分析 (若同步收載其他同類品項)	敏感度分析 (若無同步收載其他同類品項)
本品市占率	每年 60%	60%至 80%
本品使用人數	139 人至 181 人	139 人至 241 人
本品年度藥費	4.28 億元至 5.63 億元	4.28 億元至 7.49 億元
藥費財務影響	3.45 億元至 4.56 億元	3.45 億元至 6.07 億元
總額財務影響	5.73 億元至 7.53 億元	5.73 億元至 9.04 億元

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed August 15, 2022.
2. CADTH reimbursement reviews- tepotinib. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tepotinib>. Published 2022. Accessed September 13, 2022.
3. Medicine Status -Tepotinib (Tepmetko®)-November 2021. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/624.html>. Published 2022. Accessed August 15, 2022.
4. Medicine Status -Tepotinib (Tepmetko®)-March 2022. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/818.html>. Published 2022. Accessed August 15, 2022.
5. Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations [TA789]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA789>. Accessed August 15, 2022.
6. Medicines advice - tepotinib (Tepmetko). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tepotinib-tepmetko-full-smc2457/>. Published 2022. Accessed September 1, 2022.