

維泰凱 (Vitrakvi)

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	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 ^a 2. 膠囊劑：25 毫克/膠囊、100 毫克/膠囊 ^b		
主管機關許可適應症 ^c	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"> 具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)； 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity)； 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化。 		
建議健保給付之適應症內容	適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之兒童(<18 歲)病人		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有：應符合以下四項條件： <ol style="list-style-type: none"> <u>具 NTRK 基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation)</u> <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> <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> <u>適應症包括：</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>嬰兒纖維肉瘤</u> <u>先天性中胚層腎瘤</u> <u>分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌</u> 		

^a 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。

^b 需配水吞服完整膠囊。請勿咀嚼或弄碎膠囊。

^c 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)。

	(4) <u>唾液腺分泌性癌</u> (5) <u>甲狀腺癌</u> (6) <u>膠質細胞瘤</u> (7) <u>軟組織肉瘤</u>
建議療程	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。 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 ² ，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。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<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。但若審議認定不屬於突破創新新藥，本報告在綜合考量 ATC 分類^d、臨床治療指引建議、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，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）：

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^e合併分析之結果，其納入年齡 ≥ 1 個月、具有 NTRK 基因融合^f、患有局部晚期或轉移性非原發性中樞神經系統實體腫瘤並已接受標準治療(若可取得)的病人^g，探討 larotrectinib 的療效及安全性，主要療效指標為客觀腫瘤反應率(ORR)。

(一) 療效數據略如後表，有關整體病人群、兒童及成年病人次族群之療效結果詳如內文表七及表九整理；依腫瘤類型分析之 ORR 結果詳如內文表八整理。

(二) 安全性方面，截至 2019 年 2 月 19 日止共分析 260 位病人(含括不具有 NTRK 基因融合者)，與 larotrectinib 治療相關的三級以上不良事件及嚴重不良事件發生率分別

^d 我國另上市有一項獲准用於治療 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤成年病人的藥品 entrectinib。

^e 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)；有關個別試驗資訊，請詳如內文表五整理。

^f NTRK 基因融合的檢測方式包含 NGS、FISH 或 RT-PCR。

^g 包含十餘種腫瘤，過半數腫瘤類型之病人數未滿 10 人，兒童次族群(<18 歲)約佔三分之一；有關合併分析之病人基本特徵，請詳如內文表六整理。

為 13.5% 及 5%，因治療後出現不良事件導致退出試驗的比例為 2%。

資料 截斷日	病人數	腫瘤反應評估者 (反應評估標準)	ORR		
			整體族群	兒童(佔 1/3)	成人(佔 2/3)
非原發性中樞神經系統腫瘤(non-primary CNS tumour)					
2017/7/17	55 人 (主要分析集)	IRC [研究者] (RECIST 1.1)	75% [80%]	-	-
2019/2/19 (追蹤 12.9 個月)	159 人	研究者 (RECIST 1.1)	79%	92%	73%
2019/7/15	164 人	IRC (RECIST 1.1)	73%	91%	63%
原發性中樞神經系統腫瘤(primary CNS tumour)					
2019/7/15	24 人	研究者 (RANO 或 RECIST 1.1)	21%	-	-

CNS, central nervous system; IRC, independent review committee.

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 CADTH 評估報告中蒐集的病友意見供作參考：病人認為能改善症狀、更好地控制疾病、改善生活品質且方便服藥的標靶治療是有價值的。接受過 larotrectinib 治療的病人皆指出，larotrectinib 可提供具臨床意義的治療反應，且改善可快速地出現；此外，相較於先前的治療，larotrectinib 可顯著改善或更好的控制疾病相關症狀，有助於他們維持高生活品質。病友團體亦指出，larotrectinib 的副作用為可耐受且輕微的。

五、成本效益

- (一) 加拿大 CADTH 於民國 108 年 10 月公告的報告並不建議給付 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，其在成本效益評估的部分，考量多個癌症合併分析(pooled analysis)模型違反數個模型建構及統計的基本假設，故無法就 larotrectinib 相對於現有治療的成本效益做出結論。
- (二) 英國 NICE 於民國 109 年 5 月公告的報告建議在癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)下給付 larotrectinib 用於治療具有 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤的成年和兒童病人，其在成本效益評估的部分，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，但若調整外推之惡化後存活率後，ICER 提高到 48,161 英鎊/QALY，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) 建議者依據一份未公開資料庫數據、癌症登記資料及 NTRK 融合基因發生比例相關文獻等，推估未來五年本案藥品新增使用人數每年均有 14 人，並以病人體表面積推估用藥劑量，及以臨床試驗之合併分析結果的無惡化存活中位數 28.3 個月計算用藥時間，據此預估本案藥品之年度藥費每年均約 1.85 億元；若再納入次世代序列(NGS)檢測費用，整體財務影響每年均約 1.87 億元。

- (二) 針對建議者之財務影響推估，本報告認為建議者在病人數推估上採較為保守高推估值，因此用藥人數可能會較為高估，另外，建議者將每位病人 28.3 個月的藥費皆計算在同一年度內，未依實際用藥年度呈現藥費支出。
- (三) 本報告針對用藥人數及藥費計算進行校正及調整後，預估推估未來五年本案藥品新增使用人數為第一年 10 人至第五年 8 人，新增之年度藥費(同藥費財務影響)為第一年約 0.55 億元至第五年約 0.99 億元，若再考量 NGS 檢測費用，整體財務影響為第一年約 0.57 億元至第五年約 1.01 億元。然而，整體而言，本報告認為本案財務影響推估具有較大的不確定性，尤其是在病人數推估及用藥時間推估上；於病人數推估上，因目前未有相關流行病學統計資料可供參考，且各癌別病人的 NTRK 基因融合比例也有很大的不確定性；而於用藥時間推估上，則是不同癌別病人對本案藥品的反應率具有差異，各癌別用藥時間可能不同。

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	Vittrakvi	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。	-

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	<ol style="list-style-type: none"> 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/m²，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	擬訂中	-
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：		

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。

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 108 年 10 月 31 日公告，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。</p> <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 不確定 larotrectinib 相較於現有治療選擇或最佳支持性療法

	<p>是否具有淨臨床效益(net clinical benefit)。Larotrectinib 治療似乎具有抗腫瘤活性，但其臨床效益幅度具有相當大的不確定性，由於(1)在納入的試驗及合併分析的病人群中存在異質性(heterogeneity)、(2)無法根據腫瘤類型評估治療結果的差異、(3)缺乏證據決定 NTRK 基因融合是否為所有腫瘤類型的致癌驅動因子、(4)缺乏歷史證據顯示具有基因融合的病人在現有治療下的治療結果、(5)缺乏證據支持 ORR 作為無惡化存活期(PFS)及/或整體存活期(OS)的替代指標。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 由於分析病人群的腫瘤類型具有異質性，故無法解讀重要指標如 PFS 及 OS 的現有數據。^h 3. Larotrectinib 治療符合病人價值，包括具有抗腫瘤活性、可處理的毒性資料及口服劑型易於投予。 4. 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。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 11 月 4 日召開會議，決議為暫緩決定是否收載 larotrectinib 用於治療具 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毀損性手術(disfiguring surgery)或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人。而至民國 109 年 11 月 26 日止，尚查無該次會議之公開摘要文件(Public Summary Document)。</p> <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NTRK 基因融合腫瘤的病人存有高度臨床需求取得有效治療，在許多罕見的腫瘤類型可發現 NTRK 基因融合的表現。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患有高比例表現 NTRK 基因融合之腫瘤的兒童及成年病人族群。 2. 不建議收載 larotrectinib 的理由主要是在建議者建議的價格之下，其成本效果估計值是不可接受的高且具不確定性，須降低藥價。

^h 基於前述不確定性，在初次審議時，委員會曾嘗試找尋可藉由 larotrectinib 治療獲得較明確效益的病人族群，並認為該病人族群應為有 NTRK 基因融合高發生頻率的腫瘤且無已知的阻抗性突變，發生轉移性疾病或手術切除極可能造成嚴重病症，且沒有合適的替代治療選項者；而適用這些條件的腫瘤類型如成人或兒童軟組織肉瘤、成人或兒童唾液腺腫瘤、兒童細胞型先天性中胚層腎瘤及嬰兒纖維肉瘤。

然而，基於相關利害關係人對於初次建議(Initial Recommendation)的回饋，委員會再次評估的結果認同針對腫瘤類型進行的次族群分析(tumour-specific subgroup analysis)為探索性質的事後分析，無法用以支持針對單一腫瘤類型進行給付與否的決策，因此，委員會最終以現有證據重新評估 larotrectinib 是否應被給付用於具有 NTRK 基因融合實體腫瘤的所有病人。

	3. 給付建議將待澳洲醫療服務諮詢委員會(Medical Services Advisory Committee)先對 NTRK 檢測給付與否提出意見。
NICE (英國)	<p>於民國 109 年 5 月 27 日公告，larotrectinib 建議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的成人和兒童病人，給付條件如後。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。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。 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。 3. 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。 4. 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 有可能符合成本效果，故被建議在癌症藥品基金內使用並蒐集資料。ⁱ

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；

ⁱ 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。

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。

【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 110 年 01 月 07 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

(一) 神經營養受體酪氨酸激酶（NTRK）基因融合疾病介紹

神經營養酪氨酸受體激酶（neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK）基因共有三種亞型，分別為 NTRK 1、NTRK 2 及 NTRK 3；於正常情況下，會轉譯編碼為原肌球蛋白受體激酶（tropomyosin receptor kinase, TRK），分別稱為 TRK A、TRK B 及 TRK C 蛋白，在神經系統發育及功能發展上有相當大的作用 [1, 2]。當 NTRK 基因與其他基因結合，產生 NTRK 基因融合(NTRK gene fusions)^a，導致 TRK 融合蛋白（TRK fusion protein）處於持續活躍的狀態，引起異常的訊息傳遞，使細胞不正常增生及分化，為多種成年及兒童腫瘤的致癌驅動因子（oncogenic drivers） [1, 2, 4]。

根據研究結果指出，約有 1% 的實體腫瘤具有 NTRK 基因融合 [1]；而罕見癌症有較高 NTRK 基因融合發生機率（90% 以上），通常會發於兒童罕見癌症，包

^a 基因融合是源自於基因結構變異（genomic structural variations），包含轉位（translocations）、缺失（deletions）、接踵複製（tandem duplication）及倒置（inversions），為癌症起始事件（cancer-initiating events） [3]。

含嬰兒纖維肉瘤 (infantile fibrosarcoma, IFS)、先天性中胚層腎瘤 (congenital mesoblastic nephroma, CMN)、分泌型乳腺癌 (secretory breast carcinoma, SBC)、及唾液腺分泌性癌 (mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland, 也稱為 MASC) 等；而常見癌症類型發生 NTRK 基因融合的機率則較低，部分癌症發生 NTRK 基因融合機率介於 5 至 25%，多數癌症低於 5%；NTRK 基因融合發生率之腫瘤類型比較彙整如表三[2, 4, 5]。

表三、NTRK 基因融合之腫瘤發生率類型比較*[4, 5]

>90%之腫瘤類型 [†]	5%至 25%之腫瘤類型	< 5%之腫瘤類型
1. 嬰兒纖維肉瘤 2. 細胞型或混合型的先天性中胚層腎瘤 3. 分泌型乳腺癌 4. 唾液腺分泌性癌	1. 甲狀腺癌 2. 甲狀腺乳突癌(papillary thyroid carcinoma, PTC) 3. 胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 4. Spitz 型的黑色素瘤 (spitzoid tumours)	1. 高度惡性膠質細胞瘤 (high-grade glioma) 2. 分泌性以外的頭頸癌 3. 非小細胞肺癌 4. 肉瘤 (sarcoma) 5. 分泌性以外的乳腺癌 6. 膽管癌 (cholangiocarcinoma) 7. 腎細胞癌 8. 胰臟癌 9. 大腸直腸癌 10. 黑色素瘤

* 一些血液系統之惡性腫瘤，如急性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、組織細胞增生 (histiocytosis) 及樹突細胞腫瘤 (dendritic cell neoplasms)，皆已被證實很少有 NTRK 基因融合的發生[5]。

[†] 這些癌症通常發生於兒童 (包括嬰兒) 及年輕成人，儘管分泌型乳腺癌及唾液腺分泌性癌主要發生在青春期的老年期 (later in life) [5]。

以下僅針對此次建議者建議納入健保給付之適應症進行疾病介紹：

1. 軟組織肉瘤

軟組織肉瘤 (soft tissue sarcoma, STS) 是指人體的軟組織，如纖維、脂肪、肌肉、滑膜等間葉或結締組織長出一種較為罕見且具有異質性的惡性腫瘤，大多好發於 20 至 60 歲的成人病人，佔所有成人惡性腫瘤的 1% 以下，兒童腫瘤的 7%，每年約 40 至 50 人[6-8]。軟組織肉瘤致病機轉尚不明確，其成因屬於多因性的 (multifactorial)，與遺傳、環境及免疫系統異常等均有相關；可發生於身體任何部位，但最常發生於四肢、軀幹、頭頸部，及後腹腔等[9]。軟組織肉瘤通常沒有症狀，而前期的臨床表徵包含無痛腫塊及淋巴結腫大等，對於生長較快的肉瘤，常會出現鈍痛感[7]；肺部為遠端轉移主要的部位[10]。

根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的分類，軟組織肉瘤

存在 100 多種組織學亞型(subtype); 最常見的成人亞型為脂肪肉瘤(liposarcoma)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、未分化多形性肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma)及胃腸道基質瘤(GIST)等[6]; 而兒童最常見則為橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS), 約占軟組織肉瘤的一半[8]。

軟組織肉瘤存在許多影響預後的因素, 其中最重要的是腫瘤組織學惡性度、腫瘤大小及診斷時的病理分期。因此, 國際抗癌聯盟(Union for International Cancer Control, UICC)及美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)一同制定軟組織肉瘤分期系統, 包含腫瘤大小(primary tumor, T)、淋巴結是否受侵犯(regional lymph nodes, N), 以及腫瘤是否發生遠端轉移(distant metastasis); 並將腫瘤組織學惡性度(histologic grade, G)納入作為軟組織肉瘤分期的重要指標[6]。

2. 嬰兒纖維肉瘤

嬰兒纖維肉瘤為一種非常罕見的腫瘤, 但卻是 1 歲以下兒童最常見的軟組織肉瘤, 主要是在纖維組織(結締組織)中形成的一種癌症, 也稱為先天性纖維肉瘤(congenital fibrosarcoma)。嬰兒纖維肉瘤通常具有 ETV6-NTRK3 細胞基因轉位(cytogenetic translocation)的特徵; 好發於 1 歲以下的兒童, 偶而會發生在 4 歲以下, 可於出生前透過超音波發現。此外, 嬰兒纖維肉瘤可能會發生於身體任何部位, 腫瘤通常會很大且生長速度迅速, 但很少會擴散至身體其他部位, 具有較高的局部侵襲性, 整體上具備良好的存活率[11-13]。

3. 先天性中胚層腎瘤

先天性中胚層腎瘤是一種間質性腎腫瘤(mesenchymal renal tumor), 於 1967 年與 Wilms 腫瘤(Wilms' tumor, WT)區分開來, 為一種罕見的腎腫瘤, 具有 NTRK 3 基因融合^b的特徵。有 90% 的先天性中胚層腎瘤會發生在生命第一年內, 且幾乎都發生在 30 個月以下的兒童, 為新生兒及嬰兒早期最常見的腎腫瘤類型, 約佔所有兒童腎腫瘤的 3% 至 10%, 有些病人可於產前(prenatally)診斷出; 而在整體族群(general population)則非常罕見。先天性中胚層腎瘤通常為良性, 有以下 3 種病理解剖學的變異類型(anatomopathological variants): 典型(classical)、更具侵襲性的細胞型(cellular 或 typical)及混合型(mixed), 分別各佔 24%、66% 及 10%; 其中典型的先天性中胚層腎瘤整體預後良好, 而細胞型與潛在的惡性腫瘤相關, 會復發及轉移[1, 14-16]。

4. 分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌

^b 細胞型的先天性中胚層腎瘤有 ETV6-NTRK 3 基因融合的特徵[14]。

分泌型乳腺癌初期被稱為幼年性乳腺癌 (juvenile carcinomas)，後來因發現疾病發生年齡介於 9 歲至 69 歲，因此修正為分泌型乳腺癌；具有 ETV6-NTRK 3 基因融合的特徵，通常為三陰性的腫瘤^c，但屬於非常罕見的低惡性度 (low-grade) 乳腺癌類型，佔所有侵襲性乳腺癌的 0.15% 以下，好發於女性病人，而男性病人預後相對較好。分泌型乳腺癌具有與其他典型乳腺管癌 (typical breast ductal carcinomas) 不同的臨床特徵，如細胞內及細胞外存在大量嗜伊紅性分泌物 (eosinophilic secretions)；此外，分泌型乳腺癌具有以下典型臨床表現，包含腫瘤生長速度緩慢、無痛 (painless)、腫瘤界線清楚 (well-circumscribed)、可移動的，且觸摸得到腫塊 (palpable mass) 等[1, 17-20]。

5. 唾液腺分泌性癌^d

唾液腺分泌性癌為近年才被確立的罕見型唾液腺腫瘤^e，具有與分泌型乳腺癌相似的生物學 (biologically) 及形態學 (morphologically) 特徵，且有 ETV6-NTRK 3 基因融合；臨床上為無痛性的腫塊，通常會在體檢時偶然發現。腫瘤主要會發生在腮腺 (parotid gland)，其餘則會分布在頷下腺 (submandibular gland)、軟顎 (soft palate)、頰黏膜 (buccal mucosa)、舌基部 (base of tongue) 及嘴唇。唾液腺分泌性癌屬於一種低惡性度腫瘤，但從手術切除後生長緩慢少有復發，到四處轉移或死亡的侵襲癌症 (aggressive tumors) 都有[1, 23-25]。

6. 甲狀腺癌

甲狀腺癌通常為無痛，且具有觸摸得到單一甲狀腺結節 (solitary thyroid nodule) 的臨床表徵[26]。甲狀腺癌可分為以下四種類型：甲狀腺乳突癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲狀腺濾泡癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 以及甲狀腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC)；而臨床管理上，大致分為甲狀腺分化癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 及甲狀腺髓質癌兩大類[27]。其中甲狀腺乳突癌及甲狀腺濾泡癌屬於分化型甲狀腺癌，分別佔所有分化型甲狀腺癌的 85% 及 10%，且佔了大多數的甲狀腺癌病人[28]。甲狀腺未分化癌相較於分化型甲狀腺癌，更具侵襲性，特定疾病死亡率 (disease-specific mortality) 將近 100%；此外，甲狀腺未分化癌疾病惡化非常迅速且治療效果不佳[29]。

兒童罹患甲狀腺癌很罕見，但卻為兒童內分泌癌的主要原因，2012 年至 2016

^c 三陰性分泌型乳腺癌指荷爾蒙受體，包含動情激素受體 (estrogen receptor, ER)、黃體激素受體 (progesterone receptor, PR)，以及第二型人類上皮生長受體 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) 都呈現陰性[17]。

^d 唾液腺分泌性癌 (MASC) 於 2010 年首次被報導，是一種唾液腺的惡性腫瘤，自腺泡細胞癌 (acinic cell carcinoma) 及未明示之腺癌 (adenocarcinomas not otherwise specified) 中移除[21]。

^e 2017 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 將唾液腺分泌性癌確立於第四版的頭頸癌腫瘤分類[22]。

年佔所有兒童癌症的 6% 以上。相較於成人病人，兒童更常出現侵襲性的晚期疾病；主要是由於兒童及成人甲狀腺癌存在生物學及分子學上的差異[30]。儘管兒童甲狀腺癌的復發率高於成人病人，約為 40%，但長期存活率較高，5 年及 10 年存活率分別為 99.3% 及 98.5%[31]。甲狀腺乳突癌為兒童最常見的甲狀腺癌類型，約佔兒童甲狀腺癌的 90%，具有很高的基因融合發生率[30]。

針對經由細胞病理學 (cytopathology) 診斷為甲狀腺未分化癌的病人，應進一步進行實驗室及影像學評估；且應進行次世代基因定序 (next-generation molecular sequencing, NGS)，評估突變的標的^f，以利治療的選擇[29]。NTRK 基因融合導致甲狀腺癌發生的機會罕見；2 項基因分析研究分別指出，約有 2.28% 及 2.34% 的病人會發生 NTRK 基因融合；但在一些特殊族群，例如兒童甲狀腺乳突癌，NTRK 基因融合的發生似乎較為普遍 (2 至 26%)。甲狀腺癌包含多種 NTRK 基因融合的特徵，如 EML4-NTRK3、ETV6-NTRK3、IRF2BP2-NTRK1、TPR-NTRK1、TPM3-NTRK1、TFG-NTRK1、TRIM33-NTRK1，及 SQSTM1-NTRK3 等[32]。

7. 膠質細胞瘤

膠質細胞瘤 (gliomas) 為兒童及青少年最常見的中樞神經系統腫瘤[33]；大致可分為三大類：星狀細胞瘤 (astrocytoma)、寡樹突膠質細胞瘤 (oligodendroglioma)，及室管膜細胞瘤 (ependymoma)；其中星狀細胞瘤為最常見的膠質細胞瘤 (佔 70% 至 80%) [34]。世界衛生組織依據細胞組織學特徵將膠質細胞瘤區分為四級，其中第 I 和第 II 級屬於為低惡性度 (low-grade) 膠質細胞瘤，生長較為緩慢；第 III 和第 IV 級屬於高惡性度 (high-grade)，腫瘤進展速度較快[35]。儘管高惡性度膠質細胞瘤為最常見的腦腫瘤類型，佔所有原發性中樞神經系統腫瘤的一半以上[36]；但多數兒童膠質細胞瘤，為生長緩慢的良性腫瘤，屬於第 I 和第 II 級[33]。世界衛生組織針對中樞神經系統腫瘤的分級、特徵及類型彙整請參閱本報告附錄一。

膠質細胞瘤是以光學顯微鏡作為主要分類依據，而免疫組織化學染色及分子檢測則為疾病分類的輔助工具。2016 年 WHO 針對中樞神經系統腫瘤發佈的疾病分類及國際神經病理學協會 - 哈勒姆指引 (International Society of Neuropathology - Haarlem guidelines) 鼓勵使用分層及整合診斷，將組織學及多種基因學參數納入，作為單一診斷的依據^g[35]。其中有 ≤ 2% 的膠質細胞瘤有 NTRK 基因融合表現特徵，會促進膠質細胞瘤的發生；而在有 NTRK 基因融

^f 未分化型甲狀腺癌相關的突變標的，大致可包含 BRAF、TSC (Tuberous sclerosis complex) 1、TSC 2、ALK (anaplastic lymphoma kinase) 及 NTRK 基因融合。

^g 2016 年 WHO 針對中樞神經系統腫瘤發佈的分類指出，IDH1 / IDH2 (isocitrate dehydrogenase 1/2) 突變，染色體 1p / 19q 聯合缺失 (codeletion)，ATRX 突變，及 TP53 (tumor protein p53) 突變等，已成為許多特定腫瘤最終診斷時必需的疾病分類工具[39]。

合表現特徵的所有嬰兒及多數成人病人中，大多數被診斷為神經膠母細胞瘤，屬於高惡性度；而有 NTRK 基因融合表現特徵的兒童膠質細胞瘤病人中，有部分病人屬於低惡性度腫瘤，部分病人無法確定其 WHO 疾病分級，少數病人則屬於高惡性度腫瘤，沒有單一主要的組織學診斷分類[40]。至今為止，NTRK 2 似乎是最常被檢測到的基因類型（佔神經膠母細胞瘤的 11%），而 NTRK 1 相對罕見（約 1%），NTRK 3 則極為罕見[39]。

(二) NTRK 基因融合疾病之診斷方式

目前用於診斷 NTRK 基因融合及/或 TRK 融合蛋白的方式，大致可包含針對癌組織或是血液樣本進行的 NGS、免疫組織化學染色法（immunohistochemistry, IHC）、螢光原位雜合技術（fluorescence in situ hybridization, FISH），或反轉錄及聚合酵素鏈鎖反應（reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR）等^h[5]。

(三) NTRK 基因融合疾病之治療方式

TRK 抑制劑（TRK inhibitors），包含 larotrectinibⁱ及 entrectinib^j，用於治療 TRK 融合陽性實體腫瘤，已具有穩健且持久的抗腫瘤活性，因此在美國及其他國家皆已核准用於治療 TRK 融合陽性的癌症[5]。

而英國 NICE 於 2020 年 5 月 27 日針對 larotrectinib 用於治療 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤所公告之醫療科技評議指引（Technology appraisal guidance, TA630）指出，目前針對此病人族群並無明確的臨床治療路徑，主要是遵循特定腫瘤類型的治療指引，對於常見的癌症，主要是採用外科手術、標靶治療、免疫療法及化學治療；而對於罕見癌症的治療則僅限於外科手術、放射療法及化學治療[41]；因此以下將針對此次建議者建議納入健保給付之適應症進行治療方式之重點摘述：

1. 軟組織肉瘤

根據美國癌症研究院（National Cancer Institute）提及，兒童和青少年軟組織肉瘤的治療策略與成人病人大致上是相似；可包含外科手術、放射療法、化學治療、標靶治療等[13]；然而治療方式會取決於軟組織肉瘤的發生部位，若能免除

^h FISH 及 RT-PCR 已於臨床上成功用於檢測 NTRK 基因融合，且可做為 NGS 的替代檢測方式，特別是針對 NTRK 基因融合高盛行率的腫瘤類型（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）[4]。

ⁱ Larotrectinib 為 TRK A、TRK B 或 TRK C 的選擇性抑制劑。

^j Entrectinib 為多重激酶抑制劑（multikinase inhibitor）；除了可用於治療 TRK 融合陽性的病人，還可用於有間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因及 c-ROS 癌基因 1（ROS1）的病人。

截肢且保留肢體最大功能，外科切除手術仍為主要且有效的治療方式[10]。對於發生轉移性、疾病惡化/復發性軟組織肉瘤的兒童病人有較差的預後；應針對腫瘤復發部位、腫瘤生物學特性（如腫瘤惡性度、侵襲性及腫瘤大小）、先前的治療方案，及病人狀況給予個別化的治療方式，並對於有復發性腫瘤的病人皆應考慮接受臨床試驗。對於發生肺部轉移的兒童病人，可接受化學治療、放射療法及外科手術的腫瘤綜合治療（multimodality therapy）[13]。

中華民國兒童癌症基金會針對兒童惡性軟組織肉瘤發布的衛教手冊指出，對於兒童橫紋肌肉瘤，若無法經由手術完全切除、有深層侵犯，或切除會嚴重影響身體器官功能的病人，可先進行病理切片手術後，接受前導式化學治療，縮小腫瘤至可切除的程度；若經評估仍無法完全切除，可合併局部放射療法，再進行後續的切除手術及化學治療；多數病人對於化學治療^k均可達到良好的治療反應。而對於非橫紋肌軟組織肉瘤^l，手術切除為主要的治療策略；其治療方式和橫紋肌肉瘤相似，先評估手術切除的可行性，若無法完全切除，先接受切片檢測確定病理診斷，及前導式化學治療或放射療法，再進行切除手術。而對於僅有肺部轉移的病人，若可完全切除，仍然可能被治癒；但對於轉移至肺部以外（如骨頭、腦部、皮下組織）或是已發生全身性疾病的病人，通常會以緩和症狀為主要的治療目標[8]。

根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）針對軟組織肉瘤發布的 2021 年第一版臨床指引指出^m[42]，對於晚期、無法切除或轉移性病人的單一化學治療方案包含 dacarbazineⁿ、doxorubicin、epirubicin 或 ifosfamide，或可採用以 anthracycline 為基礎的合併治療方案（如 doxorubicin 或 epirubicin 合併 ifosfamide 及/或 dacarbazine）^o。此外，近期許多標靶治療用於某些組織學類型的晚期或轉移性軟組織肉瘤病人可達到令人滿意的治療效果；而 larotrectinib 及 entrectinib 則建議作為有 NTRK 基因融合之晚期或轉移性軟組織肉瘤非特定組織學（non-specific histology）亞型病人的第一線治療藥品（建議類別 category 2A）；軟組織肉瘤非特定組織學亞型之治療策略請參閱本報告附錄二。此外，NCCN 指引針對兒童最常見的橫紋肌肉瘤指出，vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC) 為兒童非轉移性橫紋肌肉瘤（中或高風險）標準的化

^k 根據臨床專家指出，兒童軟組織肉瘤可參考 NCCN 指引所提及的治療藥品。

^l 非橫紋肌軟組織肉瘤包含肌肉組織、結締組織、上皮組織及神經組織。

^m 外科手術（組織邊緣無殘餘腫瘤）為多數軟組織肉瘤病人主要的標準治療方式；然而，外科手術失敗的風險很高，因此通常會在手術前先進行放射療法及/或化學治療（對於化學治療具敏感的組織學類型），以降低體積較大之高度惡性腫瘤的期別（downstage），達到有效的手術切除術。對於軟組織切除的邊緣與癌細胞相近（< 1 公分），或顯微鏡下骨頭、大血管或神經邊緣發現癌細胞（positive margin）時，可考慮在手術切除後接受放射療法。

ⁿ Dacarbazine 於台灣之許可適應症為「惡性黑色素腫瘤症狀之改善」。

^o 其他執行過臨床試驗的化學治療藥品包含 gemcitabine、docetaxel、vinorelbine、pegylated liposomal doxorubicin 及 temozolomide；此外，gemcitabine 合併 docetaxel、vinorelbine 或 dacarbazine，對於不同組織學亞型之無法切除或轉移性軟組織肉瘤的病人具備抗腫瘤活性。

學治療方案；而新的化學治療藥品，如 carboplatin、irinotecan、topotecan，及 vinorelbine 用於治療轉移性、復發性或難治性（refractory）的兒童橫紋肌肉瘤，被指出具備抗腫瘤活性。

2. 嬰兒纖維肉瘤

由於嬰兒纖維肉瘤的罕見性且病人族群年齡太小，因此並未嚴格訂定治療指引，主要會是依據嬰兒橫紋肌肉瘤的臨床治療經驗[43]。根據美國癌症研究院針對嬰兒纖維肉瘤提出的治療選擇，共包含以下 4 種：手術後觀察、手術後接受化學治療、化學治療後接受手術，及標靶治療。對於多數嬰兒纖維肉瘤的病人，完全切除是可治癒的；但對於肉瘤位於四肢的病人，通常需要透過截肢才能完全切除 [13]。2005 年成立的歐洲兒童軟組織肉瘤研究小組（European-paediatric-Soft-tissue-Sarcoma-Study Group, EpSSG），針對嬰兒纖維肉瘤發展的治療指引指出^p，嬰兒纖維肉瘤的主要治療目標為採用肢體保留手術（non-mutilating surgery）及無 alkylating-anthracycline 的化學治療藥品相關的保守治療策略^q [44]。2010 年由 Orbach 等人發表的一項研究結果指出，無 alkylating-anthracycline 的化學治療方案通常具備臨床療效，應可作為無法接受切除術病人之第一線化學治療藥品[43]。

根據 NCCN 針對軟組織肉瘤發布的 2021 年第一版臨床指引，並無針對嬰兒纖維肉瘤提出治療建議[42]。另根據臨床專家指出，嬰兒纖維肉瘤主要是採用維持器官功能（organ function）的治療策略；且相較於肉瘤，具備較少的治療方案；治療藥品大致包含 doxorubicin、dactinomycin^r、vincristine、ifosfamide 等，但大部分仍以 vincristine, dactinomycin (VA) 或 VAC 為主。

3. 先天性中胚層腎瘤

先天性中胚層腎瘤目前未有明確的治療方式；而腎臟切除手術（nephrectomy）被認為是所有先天性中胚層腎瘤類型適當的治療方式，但前提是腫瘤可以達到完全切除。儘管有部分病人採用部分腎切除（partial nephrectomy）或是腎保留之腫瘤摘除術（enucleation），但根治性腎切除（radical nephrectomy）仍為目前建議的手術方式；而對於預後較差的病人則可接受化學治療[15, 16]。此外根據美國癌症研究院針對先天性中胚層腎瘤提出的治療策略，摘要如下表[45]：

^p 歐洲兒童軟組織肉瘤研究小組為了減少整體治療負擔，因此根據腫瘤最初的可切除性制定了保守治療建議[44]。

^q 1 項納入 50 位病人的前瞻性登錄研究結果指出，局部性嬰兒纖維肉瘤（年齡中位數為 1.4 個月）的病人接受 vincristine, dactinomycin 作為 1 線化學治療，追蹤期中位數為 4.7 年後，3 年無事件發生存活率（event-free survival）及整體存活率分別為 84% 及 94%。而 50 位病人中，只有 3 位病人須接受截肢手術（mutilating surgery）[44]。

^r Dactinomycin 即 actinomycin D，台灣主要透過專案進口。

疾病類型	第 I 及 II 期（80%的病人）及 第 III 期（典型及混合型）	第 III 期（細胞型）
治療策略	腎臟切除手術	1. 腎臟切除手術 2. 輔助性化學治療

註：第 I 期=腫瘤局限於腎臟，能透過手術完全切除；第 II 期=腫瘤局部性擴展至腎臟周圍組織，如腎囊（renal capsule）、腎竇（renal sinus）等，但可完全被切除；第 III 期=腫瘤侵犯到腎臟外的鄰近組織，包含腹部或骨盆腔淋巴結，或腫瘤破裂侵犯至腹膜表面等，術後殘留非血源性（non-hematogenous）腫瘤，且局限於腹部。

有 4% 的先天性中胚層腎瘤病人會在診斷後 12 個月內復發，且多數屬於局部性復發，儘管曾有報導指出有轉移性復發的發生。約有 70% 的復發病人可透過包括外科手術、化學治療及放射療法的個別化治療策略存活。對於有 ETV6-NTRK3 基因融合的復發性或難治性先天性中胚層腎瘤病人，應可考慮接受標靶治療，如 larotrectinib 及 entrectinib[45]。

另根據臨床專家指出，先天性中胚層腎瘤病人大多會採取切除手術；對於第 III 期以上且為細胞型態者才會合併化學治療；化學治療藥品大致上可包含 VA、VAC 或 vincristine, dactinomycin, ifosfamide（VAI）。而對於年紀太小的病人（2 至 3 個月以下），即便為第三期，也可能不需採用化學治療，通常預後非常好。

4. 分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌（詳細治療建議請參閱本報告附錄三）

由於分泌型乳腺癌的研究多為病例報告（case reports）及單獨分析（separate analyses），且為罕見的疾病，很難充分闡明其疾病特徵，並確定最佳的治療策略[20]。依據臨床專家意見指出，目前針對分泌型乳腺癌主要還是會參考乳腺癌相關的治療指引；因此根據 2020 年 NCCN 針對乳腺癌發布的第六版臨床指引之相關治療建議重點摘要如下[46]：

(1) 無法接受手術或局部晚期（非發炎性）的乳腺癌

- 對於無法接受手術或局部晚期的侵襲性乳腺癌，應先接受術前的全身性治療，若對於術前全身性治療無反應且仍無法接受手術，考慮其他全身性化學治療及/或術前放射療法；若對於前述之術前全身性治療仍無反應且無法接受手術，建議採取個別化治療策略。

(2) 復發性或第 IV 期轉移性乳腺癌

- 對於發生復發性或第 IV 期轉移性乳腺癌的全身性治療，在於延長存活期並提高生活品質，但無法治癒⁵；因此，傾向給予具有最小毒性的內分泌療法。對於此病人族群，首先會先評估是否發生骨轉移，接著根據腫瘤 HR 和 HER

⁵ 針對轉移性乳腺癌的治療持續有改善，但一旦發生遠端轉移仍無法治癒[47]。

2 的表現狀態採用分層治療原則。對於轉移部位不僅侷限於骨頭或軟組織之 HR 陰性的病人，或不論 HR 或 HER 表現狀態之症狀性內臟轉移者，或對於內分泌療法屬難治性的 HR 陽性病人，皆應接受全身性化學治療。

此外，不論是 2020 年 NCCN 針對乳腺癌發布的第六版臨床指引[46]，或是 2020 年歐洲腫瘤學院及歐洲腫瘤醫學會（European School of Oncology and European Society for Medical Oncology, ESO-ESMO）針對晚期乳腺癌（advanced breast cancer, ABC）發布的國際共識指引[48]，雖皆無針對分泌型乳腺癌提出治療建議，但分別提出治療建議將 TRK 抑制劑（包含 larotrectinib 及 entrectinib）用於治療有 NTRK 基因融合，且無已知的後天阻抗性突變，及沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化的復發性或第 IV 期（M1）侵襲性乳腺癌的病人（證據類別 category 2A）[46]，及建議可考慮將 TRK 抑制劑用於治療有 NTRK 基因融合的晚期乳腺癌病人（證據等級 I / 建議等級 B）[48]。

5. 唾液腺分泌性癌

對於非腺樣囊狀癌（nonadenoid cystic carcinoma, non-ACC）病人選擇接受全身性的化學治療或是標靶治療，會取決於特定的基因變異類型。而針對有 NTRK 基因融合的唾液腺分泌性癌，larotrectinib 或 entrectinib 為第一線治療選擇，而化學治療^t則為後線的治療選擇[49]。

根據 2020 年 NCCN 針對乳腺癌發布的第六版臨床指引指出[46]，對於 ER、PR 及 HER 2^u均為陰性的唾液腺分泌性癌病人，在有限的證據支持下建議給予局部性治療，僅考慮對於僅有淋巴結陽性（node-positive）的病人，給予全身性/標靶治療。另依據臨床專家意見指出，目前針對唾液腺分泌性癌主要還是會參考唾液腺癌相關的治療指引；因此根據 2020 年 NCCN 針對頭頸癌發布的第二版臨床指引指出[50]，對於可能無法接受切除術或不建議接受切除術的唾液腺癌病人^v，建議給予治癒性放射療法（definitive radiotherapy），或同時進行全身性治療/放射療法（建議類別 category 2B）；而對於後續發生復發性或持續性唾液腺癌，且無法接受切除手術病人的治療建議，大致可包含全身性治療、放射療法或臨床試驗，但會根據先前是否接受過放射療法而異；對於發生遠端轉移的病人^w，則建議傾向接受臨床試驗；前述治療建議請參閱本報告附錄四。此外，指引建議將 larotrectinib 及 entrectinib 作為復發性、無法手術切除或轉移性^x，且有 NTRK 基

^t 對於符合接受全身性化學治療的病人，合併化學治療（combination chemotherapy）優於單一化學治療；治療方案大致包含：cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin (CAP)、mitoxantrone、vinorelbine、cisplatin、doxorubicin 或 epirubicin、methotrexate、paclitaxel (non-ACC) 等。

^u HER 2=human epidermal receptor 2（人類上皮因子接受體第二型蛋白）。

^v 包含 T3、T4a 及 T4b 期的病人。

^w 對於唾液腺分泌性癌確認 NTRK 基因融合的表現狀態。

^x 針對無手術切除或放射療法選擇的病人。全身性治療選擇應該根據病人特徵(如治療目標、日常體能狀態)採個別化的治療策略。

因融合的唾液腺癌病人之治療選擇（證據類別 category 2A）^y。

整體來說，目前並無明確證據可指出，唾液腺分泌性癌的治療與其他低惡性度唾液腺癌不同之處，且根據有限的資料指出，醫師可能會考慮透過頸部廓清術（neck dissection）及/或頸部放射療法[24]。

6. 甲狀腺癌（詳細治療建議請參閱本報告附錄五及附錄六）

對於無法手術切除的局部晚期甲狀腺未分化癌，建議採用合併放射療法及化學治療，以達到疾病局部性控制；若對於治療有反應者，可以考慮手術切除殘餘腫瘤（residual tumor）。對於發生轉移的甲狀腺未分化癌，尚無治癒性的治療方式，且具致命性[29]。對於發生轉移的甲狀腺分化癌^z病人，放射碘可能對於少數病人具治癒性，而甲狀腺激素抑制療法（thyroid-stimulating hormone [TSH]-suppressive thyroid hormone therapy）則可延緩疾病的進展；此外，體外放射線療法（external radiotherapy）可能對於部分病人具臨床療效；然而，對於接受全身性或局部性治療後惡化為轉移性甲狀腺分化癌的治療選擇有限，新的標靶治療可能為惡化性疾病有效的替代治療方式[54]。

根據 2020 年 NCCN 針對甲狀腺癌發布的第二版臨床指引[55]，針對甲狀腺分化癌、甲狀腺未分化癌及甲狀腺髓質癌分別提出相關之治療建議：

- (1) 甲狀腺分化癌^{aa}：對於無法接受手術切除之局部區域性復發的甲狀腺分化癌病人，若放射性碘 ¹³¹ (¹³¹I) 造影呈現陽性，建議接受放射碘治療，及接受體外放射治療（external beam radiotherapy, EBRT）或強度調控放射療法（intensity-modulated radiation therapy, IMRT）。對於不適合接受放射性碘治療的轉移性疾病，治療選擇將根據腫瘤病灶部位和數量決定。其中針對發生骨轉移的病人，可考慮對於產生症狀或無症狀的負重四肢腫瘤，採取緩解性的外科手術，其他治療選擇包含體外放射治療、高精度立體定位放射線治療（stereotactic body radiation therapy, SBRT）或其他局部治療，並可考慮靜脈給予 bisphosphonate^{bb} 或 denosumab；栓塞術或其他介入性治療可考慮用於切除術前，或作為切除術的替代治療選擇。對於發生單一中樞神經系統轉移性病灶，傾向接受神經外科切除術或立體定位放射手術（stereotactic radiosurgery）；對於有多處中樞神經系統轉移性病灶，則考慮接受外科手術切除及/或體外放射治療。對於已發生臨床惡化性疾病或已產生症狀性疾病

^y 針對復發性、無法手術切除或轉移性唾液腺癌，NCCN 指引並無傾向的治療方案；而其他建議之治療方案為化學治療，如 cisplatin / vinorelbine，或 cisplatin / doxorubicin / cyclophosphamide（證據類別 category 2B）。

^z 包含甲狀腺乳突癌及甲狀腺濾泡癌。

^{aa} 甲狀腺分化癌包含甲狀腺乳突癌、甲狀腺濾泡癌，及甲狀腺嗜酸細胞癌。

^{bb} Bisphosphonate 包含 pamidronate 或 zoledronic acid。

的病人，建議的治療選擇包含：①lenvatinib(傾向的治療選擇)或 sorafenib、②臨床試驗、③若無合適的臨床試驗可考慮其他小分子激酶抑制劑、④切除遠端轉移及/或接受體外放射治療或強度調控放射療法。此外，NCCN 指引建議將 larotrectinib 或 entrectinib 作為無法手術切除之局部區域性復發/結構上持續性疾病，或伴隨軟組織(如肺臟、肝臟、肌肉)、骨頭或中樞神經系統轉移，且有 NTRK 基因融合之晚期實體腫瘤病人的治療藥品(證據類別 category 2A)。

- (2) 甲狀腺未分化癌：對於無法接受手術切除或已發生轉移性疾病者，可考慮單獨的全身性治療。而 larotrectinib 或 entrectinib 則建議做為發生轉移之甲狀腺未分化癌的優先治療建議之一，用於有 NTRK 基因融合的病人；其他全身性治療建議則包含 paclitaxel / carboplatin、docetaxel / doxorubicin、paclitaxel 及 doxorubicin 等。
- (3) 甲狀腺髓質癌：甲狀腺髓質癌主要的治療方式為外科手術；然而目前並無治癒性的全身性治療方案，但 vandetanib 及 cabozantinib 則建議用於已產生症狀或根據實體腫瘤療效評價標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)評估發生疾病惡化之無法手術切除的局部區域性疾病，或已產生症狀之遠端轉移的治療藥品(證據類別 category 1)。

7. 膠質細胞瘤(詳細治療建議請參閱本報告附錄七)

一些低惡性度膠質細胞瘤的兒童病人，若無法接受外科手術，會接受化學治療；而對於一些復發性膠質細胞瘤的兒童病人，將會接受高劑量化學治療，接著接受自體幹細胞移植(autologous stem cell transplant)；其他兒童病人可能會接受新的化學治療之臨床試驗[56]。

另根據 2020 年 NCCN 針對中樞神經系統腫瘤發布的第三版臨床指引[36]，建議將 larotrectinib 用於有 NTRK 基因融合且已發生腦轉移病人的全身性治療選擇(證據類別 category 2A)。針對低惡性度膠質細胞瘤，外科切除手術扮演非常重要的角色；而對於發生復發之低惡性度膠質細胞瘤的病人，儘管存活的影响尚不清楚，但外科手術可能可減緩症狀，提供組織學評估，對於可能的分子學特徵進行判定。對於無法接受切除術之復發性或發生惡化的低惡性度病人^{cc}治療選擇大致可包含：(1)臨床試驗、(2)化學治療、(3)放射療法合併或不合併化學治療等，但會依據先前是否曾接受分次進行的體外放射治療而有所不同。對於局部性復發之無法接受切除術或不建議/選擇性切除的分化不良星細胞瘤/神經膠母細胞瘤^{dd}的治療選擇則大致可包含：(1)臨床試驗、(2)全身性化學治療、(3)再次接受放射

^{cc} 包含低惡性度(WHO grade I及II)膠質細胞瘤/毛狀及浸潤性大腦天幕上星狀細胞瘤/寡樹突膠質細胞瘤；惟針對此病人族群，NCCN 指引僅有針對成人病人提出相關治療建議。

^{dd} 包含分化不良寡樹突膠質瘤、分化不良寡星狀細胞瘤、分化不良星狀細胞瘤、分化不良膠質細胞瘤及神經膠母細胞瘤。

療法、(4)腫瘤電場的替代治療，或(5)緩和療護/最佳支持性療法等。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品維泰凱[®]口服溶液 20 毫克/毫升、膠囊 25 毫克、膠囊 100 毫克 (Vitakvi 20mg/ml oral solution、25 mg capsule、100 mg capsule) 等 3 品項之有效成分為 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 morbidity)；3、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化」；此次建議者建議納入健保給付之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之兒童 (<18 歲) 病人」，並建議符合以下四項條件：

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. 適應症包括：
 - (1) 嬰兒纖維肉瘤
 - (2) 先天性中胚層腎瘤
 - (3) 分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌
 - (4) 唾液腺分泌性癌
 - (5) 甲狀腺癌
 - (6) 膠質細胞瘤
 - (7) 軟組織肉瘤

本報告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[57]，查詢本案藥品larotrectinibe之ATC分類碼為L01XE53，屬antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agents / protein kinase inhibitors類別，同屬「L01XE」者尚有其他52種成分藥品，其中13種成分於我國未上市^{ee}，有38種成分^{ff}的許可適

^{ee} 13 種成分包含 bosutinib、ridaforolimus、masitinib、cediranib、tivozanib、rociletinib、olmutinib、binimetinib、encorafenib、icotinib、acalabrutinib、quizartinib、fedratinib。

^{ff} 38 種成分包含 imatinib、gefitinib、erlotinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、vandetanib、afatinib、vemurafenib、crizotinib、axitinib、ruxolitinib、regorafenib、dabrafenib、ponatinib、trametinib、cabozantinib、ibrutinib、ceritinib、lenvatinib、nintedanib、palbociclib、osimertinib、alectinib、cobimetinib、midostaurin、ribociclib、brigatinib、lorlatinib、neratinib、dacomitinib、abemaciclib、gilteritinib。

應症與本案藥品無關，剩餘1種成分「entrectinib」與本案藥品具相關許可適應症，惟尚未收載為健保給付品項。

依據前一章節所摘要之美國NCCN臨床指引建議內容，可用於治療有NTRK基因融合的實體腫瘤藥品，包含larotrectinib (適用於成人及兒童病人)及entrectinib (適用於成人病人)。

彙整與本案藥品具相近治療地位藥品之相關資訊如表四，包括ATC分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付條件等搜尋結果。

表四、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
L01XE53 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	20 mg/ml； 25 mg/cap、 100 mg/cap、	建議收載中
L01XE56 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	膠囊劑	100 mg/cap、 200 mg/cap	健保未收載

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
	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			

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 2019 年 10 月 31 日公告
PBAC (澳洲)	至 2020 年 11 月 26 日止查無資料，但已於 2020 年 11 月 4 日召開會議審議，並公告決議。
NICE (英國)	於 2020 年 5 月 27 日公告
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2020 年 11 月 26 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 2020 年 10 月 8 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) [58]

CADTH 於 2019 年 10 月 31 日公告之評估報告，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) 不建議給付 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病人。

1. 決議理由 (療效部分)

pERC 主要是考量到，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。儘管 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。pERC 另指出，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。

2. 臨床證據 (療效部分)：

pERC 決策參酌的主要證據包含由 pCODR 進行的系統性文獻回顧^{ss}，委員會同時還考量了臨床醫師，和病人團體^{hh}提出的意見等。

(1) 相對療效及安全性證據：

- A. 於初次的建議中，pERC 認同儘管合併分析的 3 項試驗存在不同研究設計上的差異，使得合併不同存活分佈的病人族群之方法學受到限制，導致整體存活期及無惡化存活期結果難以判讀，但合併分析的客觀腫瘤反應率 (overall response rate, ORR) 結果仍然令人印象深刻；此外，pERC 提及 larotrectinib 具備良好的耐受性且不良事件的發生率低，但健康相關生活品質為探索性的分析，因此改善程度難以評估。
- B. 然而，pERC 認為根據現有證據支持 larotrectinib 用於治療有 NTRK 基因融合表現的成人及兒童病人仍具有以下幾點廣泛性的限制：
 - (a) 缺乏歷史性證據來確認 NTRK 基因融合對於疾病預後的影響，且 pERC 承

^{ss} 此份評估報告是根據 LOXO TRK-14001、SCOUT 和 NAVIGATE 試驗的合併分析；詳細合併分析結果請參閱本報告 (四) 其他實證資料。

^{hh} 病友代表團體意見請參閱本報告「四、療效評估結論的 (四) 醫療倫理」。

認 NTRK 基因融合很罕見，至今為止 NTRK 基因融合腫瘤的自然史尚未被很好地瞭解。

- (b) 在所有腫瘤疾病中，缺乏與已建立的標準治療（如標靶治療或是免疫療法）間之相對療效及安全性數據。
- (c) 納入合併分析的病人族群其試驗設計存在異質性，包含不同試驗期別的病人族群ⁱⁱ，各試驗設有不同的主要評估指標^{jj}，對於 ORR 有不同的評估方式^{kk}，及對於是否具有 NTRK 基因融合的納入條件存在差異性^{ll}。
- (d) 缺乏證據支持客觀腫瘤反應率作為無惡化存活期及/或整體存活期的替代指標。
- C. 基於上述不確定性，在初次的審議中，pERC 曾嘗試找尋可藉由 larotrectinib 治療獲得較明確效益的病人族群，並認為該病人族群應為有 NTRK 基因融合高發生頻率的腫瘤且無已知的後天阻抗性突變，發生轉移性疾病或手術切除極可能造成嚴重病症，且沒有合適的替代治療選項者；而適用這些條件的腫瘤類型如成人或兒童軟組織肉瘤、成人或兒童唾液腺腫瘤、兒童細胞型先天性中胚層腎瘤及嬰兒纖維肉瘤。
- D. 然而，相關利害關係人對於初次建議的回饋指出，現有的證據主要是根據 NTRK 基因融合的表現狀態，而非根據單一腫瘤類型進行評估；此外，pERC 考量到腫瘤特異性（tumour-specific）次族群為探索性的事後檢定分析；並進一步指出，依據腫瘤類型進行的次族群分析並非意圖用於得出各個腫瘤類型的療效性結論。因此，於再次的討論中，pERC 認同現有證據並無法支持針對單一腫瘤類型進行給付的決策。
- E. 整體來說，pERC 認為需要進一步證據來確認 larotrectinib 在更廣泛病人族群中的療效及安全性，以及需要進一步證據來確認有 NTRK 基因融合表現對於腫瘤預測和預後之影響；因此，委員會無法對所有有 NTRK 基因融合的病人概括整體試驗結果。但是，pERC 進一步認為，目前並無法克服試驗的限制，且這些限制會影響試驗結果的解釋^{mmm}，及 NTRK 基因融合是否為致癌的驅動因子具不確定性。綜合上述，委員會無法對於有 NTRK 基因融合

ⁱⁱ 包含不同研究期別的病人族群，如 LOXO-TRK 14001 為成人第 1 期試驗，SCOUT 為兒童第 1 期/第 2 期試驗，NAVIGATE 為成人及青少年第 2 期籃型試驗（basket trial）。

^{jj} 各個試驗設有不同的主要評估指標，在 LOXO-TRK 14001 及 SCOUT 試驗之主要評估指標為安全性和耐受性，而 NAVIGATE 試驗的主要評估指標則為最佳的客觀腫瘤反應率。

^{kk} LOXO-TRK 14001 及 SCOUT 試驗是由研究人員進行評估，而 NAVIGATE 試驗是經由一個獨立委員會進行評估。

^{ll} 其中 NAVIGATE 在納入試驗時必須具有 NTRK 基因融合的表現，而 LOXO-TRK 14001 及 SCOUT 試驗則未要求需針對 NTRK 基因融合進行前瞻性確認（prospective confirmation）。

^{mmm} pERC 提及，不同腫瘤類型納入合併分析可能會導致偽陽性的結果，因為不同腫瘤類型的治療效果可能存在異質性。pERC 討論到 3 項試驗的次族群分析結果指出（n=122），客觀腫瘤反應率在不同腫瘤類型存在差異性，可自甲狀腺癌、胃腸道基質瘤及先天性中胚層腎瘤的 100%，至闌尾癌、胰臟癌、乳腺癌及膽管癌的 0%；此外，傳統存活分析方法，如 Kaplan-Meier curves 會依靠單一存活分佈來估計整體試驗族群的存活；因此，在解釋合併不同腫瘤類型的存活數據（即無惡化存活及整體存活期）時將存在困難性。

的所有腫瘤類型都具淨臨床效益（net clinical benefit）得出結論。

(2) 臨床需求及疾病負擔：

由於缺乏評估 NTRK 基因融合在不同腫瘤類型預後之相關數據，因此 pERC 很難針對有 NTRK 基因融合的病人族群確認其疾病負擔及治療需求。且 pERC 認同，需要具備穩健的證據來確定 NTRK 基因融合在腫瘤預後上扮演的角色。但 pERC 認為有 NTRK 基因融合高發生頻率的腫瘤且無已知的後天阻抗性突變，發生轉移性疾病或手術切除極可能造成嚴重病症，且沒有合適的替代治療選項的病人，存在疾病負擔且需要具備新型有效的治療方案是毫無疑問。在權衡前述因素後，及缺乏證據確認或反駁 NTRK 基因融合對於腫瘤預後的影響；因此 pERC 認同這類病人族群需要新的且有臨床療效的治療選擇。

(3) 臨床醫師意見：

臨床醫師指出，目前針對有 NTRK 基因融合實體腫瘤的病人存在多種的治療方式，例如針對有 NTRK 基因融合的兒童腫瘤給予傳統化學治療，而肺癌病人將會給予化學治療及免疫療法等。臨床醫師指出，在一項僅納入 1 位乳腺癌病人的第 1 期臨床試驗，並無法推斷 larotrectinib 適用於治療乳腺癌；因此，臨床專家認同乳腺癌病人並無接受 larotrectinib 治療的迫切需求。臨床醫師強調，larotrectinib 具有安全性相關的益處；其耐受性及疾病控制的持續性都顯著優於化學治療方案及免疫療法。

然而，臨床醫師指出，對於有 NTRK 基因融合高發生頻率，須接受手術切除作為起始治療，且手術切除極可能造成嚴重病症的病人（如嬰兒纖維肉瘤、細胞型先天性中胚層腎瘤、分泌性乳腺癌及唾液腺分泌性癌），如果低強度/低毒性化學治療（如 vincristine 及 dactinomycin）不足以控制疾病且須接受切除手術，則應考慮將 larotrectinib 作為候選的治療選擇；此外，臨床醫師也指出，相較於可能須較長時間等待治療效果的傳統化學藥物治療（如 anthracyclines 或 alkylators），larotrectinib 可以優先使用。而 NTRK 基因融合發生頻率較低的病人，對於接受 larotrectinib 治療將會根據疾病預後而不同。對於預後較差的病人（如高度惡性膠質細胞瘤、轉移性肉瘤、轉移性甲狀腺乳突癌），larotrectinib 應考慮作為 1 線的治療選擇之一；對於預後較好的病人，larotrectinib 則可作為 2 線的治療選擇，直到有證據證明其療效相當於或是優於現有的 1 線的治療為止。相較於現有的治療選擇，臨床醫師對於 larotrectinib 的治療順序尚無共識。一般而言，臨床醫師傾向將 larotrectinib 作為兒童病人的 1 線治療藥品。

儘管所有臨床醫師都認同，符合接受 larotrectinib 治療的病人，皆須有 NTRK 基因融合表現的實體腫瘤。然而目前針對 NTRK 基因融合尚無常規的檢測方式，且檢測尚無給付。儘管 NTRK 基因融合存在多種的鑑定方式，但臨床醫師指出，

NTRK 基因融合很可能增加至 NGS 檢測套組中（如結腸直腸癌、肺腺癌）。理想情況下，NTRK 基因融合的鑑定時機應在腫瘤確診或是其他基因突變檢測時進行，但現階段尚無共識。

(二) PBAC（澳洲）[59]

截至 2020 年 11 月 26 日止，本報告以”larotrectinib”關鍵字進行搜索，未查獲與本案相關之評估報告。而 PBAC 已於 2020 年 11 月 4 日召開的會議中進行審議ⁿⁿ，會議決議為暫緩決定是否收載 larotrectinib 用於治療有 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毀損性手術 (disfiguring surgery) 或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人。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。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。PBAC 不建議收載 larotrectinib 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。此外，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。

(三) NICE（英國）[41]

NICE 於 2020 年 5 月 27 日公告之醫療科技評議指引 (TA630)，建議 larotrectinib 作為癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund)^{oo} 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，給付條件如後。

- 疾病於局部晚期或轉移性階段，或手術切除極可能造成嚴重病症。
- 沒有合適的治療選項。

ⁿⁿ 參考資料來源 <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/342.html>。

^{oo} 委員會的結論指出，可透過下列方式來收集更多數據以解決一些不確定性：(1) 已參與正在進行臨床試驗的病人將可提供更多成熟的存活數據，且臨床試驗可能會額外納入有其他部位實體腫瘤的病人，這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 及分子資料庫收集癌症藥物基金中的真實世界數據，應可進一步提供資訊來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、腫瘤類型在英國的分佈狀態，及疾病類型的篩選及相關的治療路徑等；(3) 一項非介入性研究 (ON-TRK) 將收集 larotrectinib 的安全性及療效數據，並可能進一步提供有關治療反應異質性的相關資訊；(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，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。

- 須遵循給付協議（managed access agreement）中協定的條件。

此建議並未打算影響此指引發布之前於 NHS 開始接受 larotrectinib 治療的病人族群；在指引出版前，接受此建議以外治療的病人，可繼續使用而不改變給付安排，直到病人及 NHS 醫師認為適合停止治療。對於兒童及年輕病人族群，治療選擇應由臨床醫生與兒童或年輕病人族群或他們的父母或照護者共同做出決定。

1. 決議理由（療效部分）：

- (1) 此決議主要是基於 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。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。

2. 治療路徑及比較品：

- (1) 病人專家指出，對於有基因變異（gene alteration）實體腫瘤的病人，可能會希望接受標靶治療，因為可以有較長的存活及且較少的副作用。對於某些無法接受手術切除的腫瘤，其治療目標為縮小實體腫瘤，以便能接受手術切除；委員會結論指出，NTRK 基因融合陽性實體腫瘤的病人重視有新治療選擇。
- (2) 證據審查小組（evidence review group, ERG）認為 larotrectinib 的治療定位將取決於臨床醫師認為沒有合適的替代治療選項；這將會涉及到反應率的評估和不良事件的發生，及與病人討論治療選擇而有所不同。Larotrectinib 的臨床證據來自於不同腫瘤類型的病人，且這些病人先前曾接受過不同的治療方式；多數病人曾接受過全身性治療，一些病人則未曾接受過治療。病人專家認為應儘早給予任何一種標靶治療，以最大化病人接受治療的機會；臨床專家則是指出一些肉瘤類型的治療選擇非常少。Larotrectinib 的產品特徵摘要，則是基於法規單位認為，larotrectinib 的治療效益是基於病人數相對小的單組試驗，因此應用於沒有具備治療效益之治療選擇時或治療選擇已用盡的時候；但 larotrectinib 的治療效果可能會根據腫瘤類型及其他可能的基因變異而有所不同，因此不應取代任何具備療效的治療方式。基於建議者將治療定位設為最後一線的治療，因此常見癌症的比較品為最佳支持療法，罕見疾病

則為化學治療^{pp}。

- (3) 委員會最終認為 larotrectinib 的臨床定位是主要的不確定因素，應進一步收集相關的數據，以決定 larotrectinib 在臨床實務中將如何被使用。

3. 臨床證據（療效部分）：

此份評議指引主要參考一項來自 3 項單組臨床試驗^{qq}的合併分析結果^{rr}。儘管委員會提到，合併分析中的每項試驗皆僅納入少數的病人，且皆為單組試驗；但最終仍基於基因融合為罕見的，因此認為目前的證據仍適合進行決策評估。此外，委員會針對試驗之考量點摘要如下：

- (1) 主要臨床試驗並無法外推至 NHS 臨床實務上，因此需要進一步數據來探討：

- ERG 提及納入進行分析的 3 項試驗皆是採用方便取樣（convenience sampling），未有系統性做法嘗試反應腫瘤類型於 NHS 臨床實務中的分佈狀態。因此，試驗中有大量病人為 NTRK 基因融合高盛行率（high NTRK-prevalent）的腫瘤類型，因為易於招募^{ss}。
- ERG 認為，並無法明確知道病人是否已用盡了所有的治療選擇^{tt}；此外，試驗納入條件可能與上市許可範圍（marketing authorisation）有所不同，而建議者建議用於沒有合適治療選項的病人有點含糊，這將可能產生偏誤（bias）。委員會結論指出^{uu}，由於腫瘤類型的分佈（包括缺乏代表性[unrepresented]的腫瘤類型），及病人特徵對於治療上未知的影響，主要臨床試驗並無法外推至 NHS 臨床實務上，因此需要進一步數據來探討腫瘤類型及病人分佈狀態，這是主要的不確定因素。

- (2) 因為數據尚未成熟，並無法可靠估計 larotrectinib 的長期存活效益幅度：

^{pp} 如果能進一步確立 larotrectinib 的臨床療效，臨床醫生可能會希望提早給予病人 larotrectinib；這將取代其他可能具備療效的治療選擇，且不在 larotrectinib 的上市許可範圍內。

^{qq} 3 項單組臨床試驗包含 NAVIGATE、SCOUT 及 LOXO-TRK-14001。

^{rr} 3 項單組臨床試驗的合併分析結果請參閱本報告（四）其他實證資料。

^{ss} NTRK 基因融合高盛行率的腫瘤類型被過度呈現（over-represented）表示：（1）反應率估計值可能包含較多有治癒性可能的兒童病人，及（2）相較於 NHS 臨床實際狀況，這些試驗族群可能有較少的偽陽性發生。

^{tt} Larotrectinib 的臨床證據是來自於不同腫瘤類型的病人族群，且曾接受過不同的治療；大多數病人曾接受過全身性治療，但一部分病人未曾接受過治療。

^{uu} 除了代表性不足（under-represented）的腫瘤類型，還有一些臨床證據完全沒有提到的腫瘤類型；使得委員會須接受無臨床數據的腫瘤類型對於 larotrectinib 具治療反應。ERG 還認為，並未提供足夠資訊來探討試驗中的病人特徵，以及這些特徵是否可外推至 NHS 臨床實務中接受治療的病人族群。此外，委員會提及，腫瘤類型的多樣性，很難根據腫瘤類型對病人特徵去進行調整，且並未針對此部分進行探討。

- 委員會認為，試驗中涵蓋多種腫瘤類型的整體反應率為 72%^{vv}，但這可能無法外推至有更廣泛腫瘤類型的 NHS 臨床實務中；此外，將反應率轉換為具臨床意義性的存活效益存在很大的不確定性。無惡化存活期數據尚未成熟，僅 37% 的病人發生疾病惡化（不包含中樞神經系統腫瘤）；此外，102 位病人中僅有 14 位病人發生死亡事件，整體存活數據非常不成熟；因此委員會認為不成熟的存活數據並無法可靠估計 larotrectinib 的長期存活效益。

(3) 反應率的評估存在異質性：

A. 試驗目的並不在評估反應率的異質性：

- 委員會認為 larotrectinib 的治療反應可能會根據不同的組織學型態、NTRK 基因融合亞型或基因融合夥伴（fusion partners）類型、癌症共同驅動因子（co-drivers）表現狀態及年齡（如兒童適應症）而有所差異；然而納入合併分析中的所有試驗結果，並未針對任何可能造成試驗異質性的因素進行統計學上的評估。歐洲公開評估報告（European public assessment report, EPAR）同樣也指出，合併分析的數據可能存在選擇性偏誤（selection bias），larotrectinib 可能對於有些腫瘤類型不具治療反應。ERG 指出，建議者主要是假設 larotrectinib 對於不同腫瘤類型存在相當的治療反應，未針對腫瘤類型進行正式的反应率評估。委員會結論指出，這些試驗的目的並不在於評估反應率的異質性。

B. 假設不同腫瘤類型及基因融合類型對於 larotrectinib 具有相當的治療反應並不適當：

- 委員會注意到反應率的評估存在挑戰性，因為各個次族群樣本數太小，無法進行具意義性的分析^{ww}。此外，不論是 NTRK 基因融合亞型，或是基因融合夥伴類型等對於治療反應都存在異質性^{xx}。委員會結論指出，基於觀察到的反應率存在差異性，且對於各 NTRK 基因融合亞型及基因融合夥伴類型之特性描述目前尚為不足（poor characterisation），假設於不同腫瘤類型、NTRK 基因融合亞型或基因融合夥伴類型的反應率相當並不合適，應對次族群可能的差異進行校正。

C. 原發性中樞神經系統腫瘤病人應包括在反應率的分析中：

^{vv} 2 項較大型試驗的主要評估指標皆為整體反應率（overall response rate）。

^{ww} 例如胰臟腫瘤及先天性中胚層腎瘤皆僅有 1 位病人，反應率分別為 0% 及 100%，這可能是由於偶然的發生或是腫瘤類型的生物學差異。

^{xx} NTRK 基因融合亞型中的 NTRK 2 有較低的反應率，但 NTRK 3 則有較高的反應率（82%）；此外，最常見的基因融合夥伴 ETV6-NTRK3 的整體反應率為 84%，高於其他基因融合夥伴的反應率總和。癌症藥品基金的臨床負責人提到，對於 NTRK 基因融合高盛行率的腫瘤，例如有 ETV6-NTRK3 的病人，對於 larotrectinib 具有較高的治療反應，及較大的治療效益。

- 102 位病人中，有 9 位原發性中樞神經系統腫瘤的病人反應率低於其他腫瘤類型的病人。建議者提出，主要是因為中樞神經系統腫瘤的反應率是根據神經腫瘤學 (neuro-oncology, RANO) 條件進行評估，而不是根據獨立審查委員會採用的實體瘤反應評估標準 (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 版本 1.1)。但 EPAR 則認為，larotrectinib 為 P-醣蛋白 (P-glycoprotein) 的受質 (substrates)，是血腦屏障的主成分，將減少 larotrectinib 到達腦部的劑量。而 ERG 則是認為，原發性中樞神經系統腫瘤對於 larotrectinib 可能有較低的反應率，或是由於原發性中樞神經系統腫瘤具有較高的 NTRK 2 基因融合比例，因此影響了治療反應。委員會結論則是指出，larotrectinib 對於原發性中樞神經系統腫瘤的治療反應具不確定性，但仍應將原發性中樞神經系統腫瘤相關數據納入貝斯分級模型 (Bayesian hierarchical modeling) 分析，除非 larotrectinib 在腦中的療效更被了解且 NTRK2 基因融合在治療上有更明確特徵。

4. 其他考量 (包含 NTRK 基因融合檢測相關考量點)：

- (1) 傳統的腫瘤治療策略主要是根據腫瘤類型；近期，根據腫瘤基因資訊的標靶治療已適用於一些適應症，而 larotrectinib 則適用於許多有 NTRK 基因融合之實體腫瘤，但委員會認為，不依賴組織學治療的單一科技評議在現階段仍是挑戰。
- (2) 對於一些有 NTRK 基因融合的腫瘤，尚未有適當的研究指出 NTRK 基因融合在驅使腫瘤生長上所扮演的角色；此外，目前仍未清楚是否存在組織特異性的機制 (tissue-specific mechanisms) 來影響 NTRK 基因融合的藥物反應，或是存在其他機制造成的腫瘤生長。因此委員會認為，需要 NTRK 基因融合的特徵有更好的瞭解，以支持不依賴組織學的治療方式。
- (3) 目前仍無法清楚了解有 NTRK 基因融合的病人預後是否與沒有 NTRK 基因融合的病人不同；此外，NTRK 基因融合與不同疾病表現之間的關聯性證據很少，且僅基於病人數很少的證據。證據審查小組認為尚無法清楚了解 NTRK 基因融合是否直接影響到病人預後，或是否有其他影響預後的因子，如年齡、ECOG^{yy}體能狀態；此外，預後也可能受到腫瘤類型及 NTRK 基因融合類型而異；因此委員會結論指出，需要進一步數據來確定 NTRK 基因融合是否會影響預後。
- (4) NICE 針對 NTRK 基因融合檢測有以下考量點：癌症藥物基金的臨床負責人提及，英國 NHS 目前正在為癌症基因檢測建立全國性的服務，以取代所有當地的檢測中心。此外，任何診斷的檢測方式都需要很高的特異性 (specificity) 來排除沒 NTRK 基因融合之病人，因其不會對 larotrectinib 產生反應。尤其是 NTRK 基因融合盛行率較低之常見的腫瘤類型 (例如肺癌、大腸癌及乳腺癌等)，如果檢測方式不夠精確，偽陽性可能為高於真陽性

^{yy} ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group (美國東岸癌症臨床研究合作組織)。

(true-positive) 的數量。委員會意識到，目前以 DNA 為基礎的次世代基因定序及全基因定序等方法還不足以靈敏到確定 NTRK 基因融合。因此臨床的專家認為當檢測出陽性時，以標的 DNA、RNA 或免疫組織化學染色輔助以 DNA 及 RNA 為基礎的次世代定序進行確認應為適當的方法，這可以最大程度的降低偽陽性的數量。此外，委員會注意到，將 larotrectinib 作為最後一線治療藥物，可減少將其用於 NTRK 基因融合呈現偽陽性的病人上，而積極的尋求其他治療方式。由於不良事件的發生，對於檢測呈現偽陽性的病人接受治療仍存在倫理上的擔憂。委員會結論指出，隨著基因檢測實驗室檢測技術確定 NTRK 基因融合情形的能力提昇，將可改善臨床診斷的技術。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [60]

截至 2020 年 11 月 26 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兒童病人
Intervention	larotrectinib
Comparator	不設限
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)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，截至 2020 年 12 月 7 日，以”larotrectinib”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄八。

(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、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻後，並未尋獲符合 PICOS 相關的第三期隨機分派試驗；故另初步納入 4 篇文獻，包含 1 篇單組、第 1 期臨床試驗 (NCT02122913) [61]，1 篇單組、第 1/2 期臨床試驗 (NCT02637687) [62]，以及 2 篇納入 3 項單組試驗的合併分析文獻[63, 64]。經全文評讀後，其中 2 篇單組臨床試驗文獻皆已納入 2 篇合併分析文獻中，而其中 1 篇合併分析則為較早期的合併分析結果^{zz}[64]，因此本報告最終僅納入 1 篇較新的合併分析結果^{aaa} [63]；另納入歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)仿單中刊載的合併分析最新結果^{bbb}供參考[65]。

A. 研究設計

此篇納入 3 項多中心、開放式作業、單組臨床試驗^{ccc}之合併分析文獻[63]，主要目的為探討 larotrectinib 用於治療有 NTRK 基因融合實體腫瘤病人的療效及長期安全性。納入合併分析的 3 項試驗納入條件存在異質性（如表五），其中 NCT02122913 及 NCT02637687 不一定需具有 NTRK 基因融合的表現，而 NCT02576431 則要求必須有 NTRK 基因融合的表現。此項截至 2019 年 2 月 19 日的合併分析，共納入 159 位年齡至少 1 個月、有 NTRK 基因融合^{ddd}的局部晚期或轉移性非原發性中樞神經系統實體腫瘤病人進行療效評估；安全性評估則納入 260 位病人^{fff}。主要評估指標為客觀腫瘤反應率，是由當地研究人員根據

^{zz} 截至 2017 年 7 月 17 日之合併分析結果，此為申請上市許可的主要分析集數據，包含最初納入的 55 位連續病人(自 2015 年 3 月至 2017 年 2 月)，主要療效指標為客觀腫瘤反應率，是由獨立審查委員會 (independent review committee, IRC) 根據 RECIST 1.1 版本進行評估。55 位病人的年齡介於 4 個月至 76 歲，涵括十餘種腫瘤類型，亞裔病人佔 4%，由 IRC 及研究者評估的 ORR 分別為 75% (95% CI 61 to 85)及 80% (95% CI 67 to 90)。

^{aaa} 截至 2019 年 2 月 19 日之合併分析結果，包含自 2014 年 5 月 1 日至 2019 年 2 月 19 日間納入的 159 位病人。

^{bbb} 截至 2019 年 7 月 15 日之合併分析結果。

^{ccc} 包含 1 篇為針對成人病人進行的第 1 期臨床試驗 (NCT02122913；LOXO-TRK-14001)，1 篇為針對嬰兒、兒童及青少年病人進行的第 1/2 期臨床試驗(NCT02637687；LOXO-TRK-15003；SCOUT)，及 1 篇針對青少年及成人病人進行的第 2 期籃型試驗 (NCT02576431；LOXO-TRK-15002；NAVIGATE)。SCOUT 試驗及 NAVIGATE 試驗仍在進行受試者招募。

^{ddd} NTRK 基因融合可透過 NGS、FISH 或 RT-PCR 進行檢測；其中在嬰兒纖維肉瘤，NTRK3 是 ETV6 唯一的基因融合夥伴，且 ETV6-NTRK3 基因融合在嬰兒纖維肉瘤的發生頻率很高，因此嬰兒纖維肉瘤根據分離螢光原位雜合技術 (break-apart FISH) 檢測 ETV6 呈現陽性是被可接受的。

^{fff} 只要有參與 3 項臨床試驗其中 1 項的病人，且接受至少 1 劑 larotrectinib 治療，無論 NTRK 基因融合的表現狀態，皆納入安全性評估。

RECIST 1.1 版本進行評估；次要評估指標則包含反應持續時間 (duration of response)、無惡化存活期、達到反應的時間 (time to response) 及整體存活期等。

而 EMA 仿單刊載截至 2019 年 7 月 15 日的合併分析[65]，共納入 188 位病人，其中 164 位非原發性中樞神經系統實體腫瘤病人為主要的分析族群，腫瘤反應由獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版本進行評估；另外納入 24 位原發性中樞神經系統腫瘤病人則為事後檢定分析，腫瘤反應則由研究人員根據 RANO 或 RECIST 1.1 版本進行評估。

最新發表文獻及 EMA 仿單合併分析受試者之基本特徵如表六，整體療效結果如表七，依據不同腫瘤類型的反應率比較如表八，依據兒童 (<18 歲) 及成人病人的反應率比較如表九，依據基期是否發生腦轉移的反應率比較如表十。

B. 研究結果

(a) 療效分析結果

【非原發性中樞神經系統實體腫瘤】

截至 2019 年 2 月 19 日，159 位^{hhh}納入合併分析的病人年齡中位數為 43 歲。治療持續時間 (durations of treatment) 範圍自 0.03 個月至 47.2 個月，且持續治療中。整體病人族群追蹤期中位數為 12.9 個月。合併分析結果如下：

- 153 位接受反應評估的病人中，有 79% (95% CI=72 至 85) 的病人達到客觀腫瘤反應率，其中有 16% 的病人達到完全反應，63% 的病人可達到部分反應。
- 108 位確認達到治療反應的病人，反應持續時間中位數為 35.2 個月。
- 51 位接受反應率評估的兒童病人，客觀腫瘤反應率可達到 92%，包括 31% 的病人可達到完全反應，61% 的病人可達到部分反應。
- 13 位 (8%) 在進入試驗前即發生腦轉移的病人中，12 位病人接受反應評估，結果指出有 75% 的病人達到客觀腫瘤反應率，其皆達到部分反應，並沒有病人達到完全反應。
- 159 位病人追蹤時間中位數為 11.1 個月時，有 30% 的病人發生疾病惡化或死亡的事件，無惡化存活期中位數為 28.3 個月。而在追蹤時間中位數為 13.9 個月時，有 14% 的病人發生死亡事件，整體存活期中位數為 44.4 個月。

另根據 EMA 仿單截至 2019 年 7 月 15 日的合併分析ⁱⁱⁱ，有 164 位「非原發

^{hhh} 包含 8% 病人來自第 1 期成人試驗、31% 來自第 1/2 期兒童試驗，及 61% 來自第 2 期青少年及成人試驗；此病人族群包含用以申請上市許可的 55 位病人 (主要分析集 [primary analysis set])，再加上符合相同納入條件的 104 位病人 (補充分析集 [supplemental analysis set])。

ⁱⁱⁱ 有 94% 的病人曾接受過腫瘤疾病相關的治療，包含外科手術、放射療法或是全身性治療。

性中樞神經系統實體腫瘤」的病人^{jjj}；病人年齡中位數為 42 歲。發生疾病惡化前的治療時間（time on treatment）中位數為 14.7 個月（範圍 0.10 至 51.6）。合併分析結果如下：

- 針對 164 位非原發性中樞神經系統實體腫瘤病人的合併分析結果指出，有 73% 的病人達到客觀腫瘤反應率，其中有 19% 的病人達到完全反應，5% 的病人達到病理學完全反應，49% 的病人可達到部分反應。反應持續時間中位數尚未到達。
- 其中 55 位兒童病人，客觀腫瘤反應率為 91%；其餘 109 位成人病人，客觀腫瘤反應率則為 63%。

【原發性中樞神經系統腫瘤】

EMA 仿單刊載截至 2019 年 7 月 15 日的合併分析^{kkk}，有 24 位「原發性中樞神經系統實體腫瘤」的病人；病人年齡中位數為 8 歲。治療時間範圍為自 1.2 個月至 21.4 個月。合併分析結果如下：

- 24 位病人納入合併分析的結果指出，有 21% 的病人確認達到客觀腫瘤反應率，其中有 8% 的病人達到完全反應，12.5% 的病人可達到部分反應。

(b) 安全性分析結果

- 260 位接受安全性分析的病人中，分別有 39%（101/260 人）及 7%（17/260 人）的病人發生第 3 級及第 4 級於治療後出現之不良事件（treatment-emergent adverse events）；其中與 larotrectinib 治療相關者分別發生於 13% 及 <1% 病人。
- 最常發生第 3 級或第 4 級與 larotrectinib 治療相關的不良事件為丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase, ALT）上升、貧血及嗜中性白血球（neutrophils）下降。
- 共有 5% 病人發生與 larotrectinib 治療相關的嚴重不良事件，最常發生事件為 ALT 及天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase, AST）上升與噁心。
- 因治療後出現不良事件導致退出試驗的比例為 2%。
- 未有與 larotrectinib 治療相關的死亡事件發生。

^{jjj} 最常見的腫瘤類型為軟組織肉瘤（22%），依序分別為嬰兒纖維肉瘤（20%）、甲狀腺癌（16%）、唾液腺癌（13%），及肺癌（8%）。

^{kkk} 所有病人都曾接受過腫瘤疾病相關的治療，包含外科手術、放射療法或全身性治療。

表五、NCT02122913、NCT02637687、NCT02576431 及合併分析研究設計[63, 65]

試驗	NCT02122913 (LOXO-TRK-14001) [61]	NCT02637687 (LOXO-TRK-15003; SCOUT) [62]	NCT02576431 (LOXO-TRK-15002; NAVIGATE)	合併分析
試驗設計	多中心、開放式、第 1 期劑量增量 (dose escalation) 及劑量擴展 (dose expansion) 臨床試驗	多國多中心、開放式、第 1/2 期劑量增量及劑量擴展臨床試驗	多國多中心、開放式、第 2 期、籃型試驗 (basket study)	NCT02122913、NCT02637687 及 NCT02576431 之合併分析
試驗納入條件	<ol style="list-style-type: none"> ≥18 歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤之已發生惡化、對目前治療無反應，且無標準治療，或不具備治癒療法之成人病人； 不論 NTRK 基因融合表現狀態[†]； ECOG 評分為 0 至 2。 	<ol style="list-style-type: none"> 1 個月至 21 歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤或原發性中樞神經系統腫瘤之已發生復發、惡化或對於目前治療無反應的嬰兒、兒童及青少年病人； 無標準治療或全身性治癒療法； 不論 NTRK 基因融合表現狀態[†]； 病人日常體能狀態至少 50 分。 	<ol style="list-style-type: none"> ≥12 歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤的青少年及成人病人； 必須接受過適當的標準治療，或經評估無法自標準治療中受益； 需有 NTRK 基因融合表現特徵； ECOG 評分為 0 至 2。 	<ol style="list-style-type: none"> 年齡 1 個月以上 患有局部晚期或轉移性的非原發性中樞神經系統實體腫瘤 有接受 RECIST 評估的病人 有 NTRK 基因融合 曾接受過標準治療(如果曾經有合適的治療)
試驗治療方案	劑量增量：50 至 400 mg/天 (50 至 200 mg, 每天 1 次或每天 2 次) 劑量擴展：100 mg, 每天 2 次。	根據年齡及體重調整劑量。以 100 mg/m ² 每天 2 次作為給藥上限 (每次給藥最大劑量為 100 mg)	100mg, 每天 2 次	成人：100 mg, 每天 2 次 兒童：100 mg/m ² (每次給藥最大劑量為 100 mg), 每天 2 次
28 天為一治療週期；持續接受治療至疾病惡化或無法接受的副作用發生 [†]				
主要評估指標	安全性，包括最大耐受劑量 (maximum tolerated dose)	安全性，包括劑量限制毒性 (dose-limiting toxicity)	客觀腫瘤反應率 (RECIST 1.1 或 RANO)	客觀腫瘤反應率 (RECIST 1.1) *

[†] 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)。

|| 進入劑量擴展階段需要有 NTRK 基因融合表現特徵。

* 另外於 EMA 仿單刊載的合併分析中，原發性中樞神經系統腫瘤之腫瘤反應則是由研究人員根據 RANO 或 RECIST 1.1 版本進行評估。

表六、合併分析受試者之基本特徵

	截至 2019 年 2 月 (n=159)*	截至 2019 年 7 月 (n=188)		
			不含原發性 CNS 腫瘤(n=164)	僅原發性 CNS 腫瘤(n=24)
年齡				
中位數(四分位距)	43.0 (6.5 至 61) 歲	中位數	42 歲	8 歲
範圍	<1 個月至 84 歲	範圍	0.1 至 84 歲	1.3 至 79 歲
<1 歲	24 人(15%)	<18 歲	34%	20 人
1 至 <18 歲	28 人(18%)	≥18 歲	66%	4 人
18 至 <65 歲	77 人(48%)	-	-	-
≥65 歲	30 人(19%)	-	-	-
NTRK 基因融合亞型				
NTRK 1	64 人(40%)	-	-	-
NTRK 2	4 人(3%)	-	-	-
NTRK 3	88 人(55%)	-	-	-
未進行確認 [†]	3 人(2%)	-	-	-
之前全身性治療次數				
0	35 人(22%)	0	22%	全身性治療中 位數為 1 次
1	48 人(30%)	≥1	77%	
2	34 人(21%)		(全身性治療中位 數為 1 次)	
≥3	42 人(26%)			
腫瘤類型				
軟組織肉瘤				
嬰兒纖維肉瘤	29 人(18%)		32 人	
胃腸道基質瘤	4 人(3%)		4 人	
其他	36 人(23%)		-	
甲狀腺癌	26 人(16%)		27 人	
原發性中樞神經系統 腫瘤	-		24 人	
唾液腺癌	21 人(13%)		21 人	
肺癌	12 人(8%)		13 人	
大腸癌	8 人(5%)		8 人	
黑色素瘤	7 人(4%)		7 人	
骨肉瘤	2 人(1%)		2 人	
膽道癌	2 人(1%)		2 人	
胰臟癌	2 人(1%)		2 人	
乳腺癌	5 人(3%)		5 人	
闌尾癌	1 人(<1%)		1 人	
先天性中胚層腎瘤	1 人(<1%)		1 人	
肝細胞癌	1 人(<1%)		1 人	
前列腺癌	1 人(<1%)		1 人	
未知原發位置的腫瘤	1 人(<1%)		1 人	

CNS=central nervous system

* 其中 55 位病人為主要分析集(primary analysis set)，另 104 位病人為補充分析集(supplemental analysis set)。

† 分子檢測分析未在臨床實驗室改進法案修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendments) 認證的環境 (或其他相似的認證機構) 進行。

表七、合併分析的整體療效結果比較

	截至 2019 年 2 月(ITT)	截至 2019 年 7 月	
	n=159*	n=164 (不含原發性 CNS 腫瘤)	n=188 (含原發性 CNS 腫瘤)
治療持續時間	範圍 0.03 至 47.2 月	中位數 14.7 月 (範圍 0.10 至 51.6)	範圍 1.2 至 21.4 月 (僅針對 24 位原發性 CNS 腫瘤)
追蹤時間中位數 (四分位距)	12.9 (5.7 至 23.1) 月	-	-
接受反應率評估病人數	153 [‡]	-	-
達到反應的時間中位數 (範圍)	1.8 (0.9 至 6.1) 月	1.84 (0.92 至 14.55) 月	1.84 (0.92 至 14.55) 月
客觀腫瘤反應率	79 % (121/153) ^{†, ††}	73% (119/164) ^{&}	66% (124/188) ^{&}
完全反應率	16% (24/153) [§]	19% (31/164)	18% (33/188)
病理學完全反應	-	5% (8/164)	4% (8/188)
部分反應率	63% (97/153)	49% (80/164)	44% (83/188)
反應持續時間中位數(95% CI)	35.2 (22.8 至 NE) 月 [#]	NR (範圍 0.0 至 50.6) 月	NR (範圍 0.0 至 50.6) 月
追蹤時間中位數 (四分位距)	11.1 (5.5 至 22.1) 月	-	-
無惡化存活期中位數 (95% CI)	28.3 (22.1 至 NE) 月	33.4	-
追蹤時間中位數 (四分位距)	13.9 (6.5 至 24.9) 月	-	-
整體存活期中位數 (95% CI)	44.4 (36.5 至 NE) 月	NR	-

CNS=central nervous system；NE=not estimable；NR=not reached；ITT=intention to treat。

* 159 位病人中有 153 位進行反應評估；另外 6 位病人因尚未進行至少一次基礎期後的治療反應評估，因此未納入評估，僅進行無惡化存活及整體存活分析。

‡ 153 位病人包含 13 位被認為是達到反應，但正等待後續確認是否達到部分反應的病人。

|| 由當地的研究人員根據 RECIST 1.1 版本進行客觀反應率評估，包含達到完全反應及部分反應的病人比例。

† 補充分析集和主要分析集的 104 位及 55 位病人，達到相當的客觀腫瘤反應率（分別為 80% 及 79%）。

§ 包含 3 位達到病理學完全反應，及 2 位早期評估達到部分反應，但正等待後續確認是否達到完全反應的病人。

& 非原發性中樞神經系統腫瘤由獨立審查委員會（independent review committee）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。

僅針對 108 位確認達到反應的病人進行評估。

表八、依據不同腫瘤類型的反應率結果比較

腫瘤類型 (僅摘錄此次建議給付族群之結果)	截至 2019 年 2 月 (n=153；不含原發性 CNS 腫瘤) †		截至 2019 年 7 月 (n=188；含原發性 CNS 腫瘤) ‡	
	客觀腫瘤反應率， (95% CI) †	反應持續時間中位數， 月(95% CI) *	客觀腫瘤反應率， (95% CI)	反應持續時間範圍(月)
軟組織肉瘤	-	-	81% (64 至 92)	0 至 50.6
嬰兒纖維肉瘤	96% (82 至 100)	NE (NE 至 NE)	97% (84 至 100)	1.6 至 28.6
甲狀腺癌	79% (58 至 93)	NE (14.8 至 NE)	56% (35 至 75)	3.7 至 32.9
唾液腺癌	90% (68 至 99)	35.2 (13.3 至 NE)	86% (64 至 97)	1.9 至 44.7
先天性中胚層腎瘤	100% (3 至 100)	NE (NE 至 NE)	100% (3 至 100)	20.8
乳腺癌	75% (19 至 99)	NE (NE 至 NE)	60% (15 至 95)	5.6 至 9.2
原發性中樞神經系統實體腫瘤	-	-	21% (7 至 42)	1.7 至 10.1

NE=not estimable

† 共 153 位病人納入評估，其中包含 13 位被認為是達到反應，但尚未進行確認達到部分反應。

* 僅針對 108 位確認達到反應的病人進行評估。

‡ 由當地的研究人員根據 RECIST 1.1 版本進行客觀反應率評估。

& 非原發性中樞神經系統腫瘤由獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版進行評估，而原發性中樞神經系統腫瘤是研究人員依據 RECIST 1.1 版或 RANO 進行評估。

表九、依據兒童 (<18 歲) 及成人病人的反應率結果比較

	截至 2019 年 2 月		截至 2019 年 7 月	
	兒童 (<18 歲；n=52)	成人 (n=107)	兒童 (<18 歲；n=55)	成人 (n=109)
接受反應率評估病人數	51*	102†	-	-
客觀腫瘤反應率	92%	73%	91%	63%
完全反應率	31%‡	8%	-	-
部分反應率	61%	65%	-	-

* 不包含 1 位持續接受治療但等待接受初次反應評估的病人。

† 不包含 5 位持續接受治療但等待接受初次反應評估的病人。

‡ 包含 3 位達到病理學完全反應，及 2 位早期評估達到部分反應，但正等待後續確認是否達到完全反應的病人。

表十、依據基期是否發生腦轉移的反應率結果比較

	截至 2019 年 2 月	
	發生腦轉移 (n=13)	未發生腦轉移 (n=146)
接受反應率評估病人數	12	141
客觀腫瘤反應率	75%	79%
完全反應率	0	17%
部分反應率	75%	62%

(五) 建議者提供之資料

台灣拜耳股份有限公司於送審資料，建議 Vitrakvi[®] (larotrectinib) 健保給付之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之兒童 (<18 歲) 病人」，並建議符合以下四項條件：

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. 適應症包括：
 - (1) 嬰兒纖維肉瘤
 - (2) 先天性中胚層腎瘤
 - (3) 分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌
 - (4) 唾液腺分泌性癌
 - (5) 甲狀腺癌
 - (6) 膠質細胞瘤
 - (7) 軟組織肉瘤

關於本案藥品之臨床相對療效實證資料，建議者共檢附 2 篇納入 3 項單組試驗的合併分析文獻及 1 篇研討會簡報進行說明，其中 2 篇合併分析文獻已於本報告「(四)其他實證資料 2. 電子資料庫相關文獻(2)搜尋結果」段落說明[63][64]，於此不再贅述；其餘 1 篇研討會簡報ⁱⁱⁱ，重點摘要說明如下：

1. 52 位納入評估的非中樞神經系統腫瘤兒童病人，包含 56% 的嬰兒纖維肉瘤，37% 的其他軟組織肉瘤，4% 的甲狀腺癌，及 2% 的先天性中胚層腎瘤。治療持續時間自 1.3 至 34 個月。截至 2019 年 2 月 19 日的分析結果指出，針對

ⁱⁱⁱ 於 2019 年國際兒童癌症學會 (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) 發表的 larotrectinib 用於有 TRK 融合的兒童次族群之療效及安全性的分析結果；及 larotrectinib 用於有 TRK 融合的腦轉移或原發性中樞神經系統腫瘤之治療效果。

- 51 位接受反應率評估的病人中，有 92% 的病人達到客觀腫瘤反應率；反應持續時間中位數（範圍 1.6 至 29.5 個月）、無惡化存活期中位數（範圍 0.03 至 30.4 個月）及整體存活期中位數（範圍 1.3 至 34.0 個月）皆尚無法評估。最常發生的第 3 級或第 4 級於治療後出現之不良事件為嗜中性白血球下降。
2. 18 位原發性中樞神經系統腫瘤的病人，包含 78% 的兒童病人，及 22% 的成人病人；年齡中位數為 10 歲。有 32% 的病人為神經膠母細胞瘤，21% 為膠質細胞瘤，16% 為膠質神經瘤（glioneuronal），15% 為星狀細胞瘤，及 16% 未註明的病變。治療持續時間範圍自 0.03 至 16.6 個月。截至 2019 年 2 月 19 日的分析結果指出，針對 14 位接受反應率評估的病人中，有 36% 的病人達到客觀腫瘤反應率，包含 14% 達到完全反應，21% 達到部分反應，及 64% 的病人疾病穩定，並未有病人發生疾病惡化；無惡化存活期中位數為 11.0 個月（95%CI 為 2.8 至無法評估）。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案藥品維泰凱[®]之有效成分為 larotrectinib，為 TRK 抑制劑。建議者此次建議本案藥品納入健保給付之適應症為「適用於有 NTRK 基因融合的實體腫瘤之兒童（<18 歲）病人」，並建議符合以下四項條件：

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. 適應症包括：
 - (1) 嬰兒纖維肉瘤
 - (2) 先天性中胚層腎瘤
 - (3) 分泌型乳腺癌 / 幼年性乳腺癌
 - (4) 唾液腺分泌性癌
 - (5) 甲狀腺癌
 - (6) 膠質細胞瘤
 - (7) 軟組織肉瘤

在綜合考量 larotrectinib 之 ATC 分類碼、國際最新之治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形，以及目前可以獲得的實證資料後，本報告建議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 2020 年 11 月 26 日止，於澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 網站進行查詢，未獲得 larotrectinib 用於治療「有 NTRK 基因融合的實體腫瘤」之相關醫療科技評估報告。

1. CADTH (加拿大)

CADTH 於 2019 年 10 月 31 日公告之評估報告，不建議給付 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病人。

2. NICE (英國)

NICE 於 2020 年 5 月 27 日公告之醫療科技評議指引，建議 larotrectinib 作為癌症藥品基金範圍內的治療選擇，用於治療 NTRK 基因融合陽性的實體腫瘤之成人和兒童病人，給付條件如後：

- 疾病於局部晚期或轉移性階段，或手術切除極可能造成嚴重病症。
- 沒有合適的治療選項。
- 須遵循給付協議(managed access agreement)中協定的條件。

(三) 相對療效及安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，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，本報告最終僅納入 3 項單組試驗之合併分析結果供參考。

1. 相對療效分析結果

(1) 非原發性中樞神經系統腫瘤

- 截至 2019 年 2 月(追蹤時間中位數為 12.9 個月)及 2019 年 7 月，整體病人族群分別有 79% 及 73% 的病人達到客觀腫瘤反應率^{mmmm}，反應持續時間中位數分別為 35.2 個月(針對有確認達到反應的病人)及尚未到達；而在兒童病人次族群中，則分別有 92% 及 91% 的病人可達到客觀腫瘤反應率。
- 整體病人族群在追蹤時間中位數為 11.1 個月時，無惡化存活期中位數為 28.3 個月；在追蹤時間中位數為 13.9 個月時，整體存活期中位數為 44.4 個月。

(2) 原發性中樞神經系統實體腫瘤

^{mmmm} 分別由研究人員及獨立審查委員會根據 RECIST 1.1 版本評估。

- 截至 2019 年 7 月，24 位原發性中樞神經系統腫瘤的病人中，有 21% 的病人確認達到客觀腫瘤反應率(由研究人員根據 RANO 或 RECIST 1.1 版本評估)。

2. 安全性分析結果

- 共有 13.5% 病人發生與 larotrectinib 治療相關的第 3 級以上不良事件，最常發生事件為 ALT 上升、貧血及嗜中性白血球下降。
- 共有 5% 病人發生與 larotrectinib 治療相關的嚴重不良事件，最常發生事件為 ALT 及 AST 上升與噁心。
- 因治療後出現不良事件導致退出試驗的比例為 2%
- 未有與 larotrectinib 治療相關的死亡事件發生。

(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，病人認為能改善症狀控制、更好地疾病控制、改善生活品質且方便服藥的標靶治療是有價值的。接受過 larotrectinib 治療的病人皆指出，接受 larotrectinib 可達到具臨床意義性的治療反應，且改善可快速地出現；此外，相較於先前的治療，larotrectinib 可顯著改善或更好的控制疾病相關症狀，維持較高的生活品質。病友團體亦指出，larotrectinib 的副作用為可耐受且輕微的；因此，pERC 在初次審議時認同，larotrectinib 符合病人對於治療的期望，包含症狀控制、提升疾病控制效果、副作用的發生為可控制的，且方便服藥。然而在考量各種因素後，pERC 認為目前證據並不足以對所有有 NTRK 基因融合的局部晚期或轉移性實體瘤的成人及兒童病人，得出具淨臨床效益的結論。

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 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 31 日公告一份報告。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 11 月 26 日為止查無報告。
NICE (英國)	於 2020 年 5 月 27 日公告一份報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 11 月 26 日為止查無報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無成本效益相關文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [58]

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)於 2019 年 10 月 31 日公告一份評估報告，不建議將 larotrectinib 用於治療成人及兒童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的實體腫瘤。在經濟評估部分，由於合併分析(pooled analysis)中的病人具異質性，因此委員會無法就使用合併分析資料針對 larotrectinib 與現有治療選項比較的成本效益做出結論。

廠商提出七個經濟模型，其中一個模型納入 14 種癌症，利用三項臨床試驗數據的合併結果，比較 larotrectinib 與標準化療的成本效益及成本效用。另外六個模型分別針對大腸直腸癌、非小細胞肺癌、黑色素瘤、甲狀腺癌、成人軟組織肉

瘤(soft tissue sarcoma, STS)及兒童 STS 進行成本效益及成本效用分析。

經濟模型中的重要成本包含藥物取得成本、診斷檢測成本、非治療的健康照護成本(包含監控、主動追蹤「疾病無惡化且對治療有反應」、「疾病無惡化但對治療無反應/疾病穩定」、「疾病惡化」階段以及臨終照護成本)與不良反應成本。pERC 認為廠商提交的模型低估了非治療的健康照護成本、檢測成本及不良反應處理成本。

模型中重要的臨床效益包含 OS、PFS、效用值(utility)、與不良反應有關之負效用(disutility)。Larotrectinib 的效果及安全性證據來自三個臨床試驗的整合結果；個別癌症的 OS 及 PFS 資料來自 Kaplan-Meier 存活曲線。pERC 注意到，廠商的機率分析部分未考慮自第 15 個週期(cycle)起，larotrectinib 組個別癌症存活曲線的不確定性，此外，在某些情況下，雖然樣本數少、追蹤時間短，但仍假設 100% 的 PFS 及 OS，故 EGP 重新分析時對此進行了修改。另外，對照組的效益及安全性來自廠商選擇的代表性研究，但對照組病人的選擇並非依據 NTRK 基因融合狀態，並且，沒有進行正式の間接治療比較。

成人與兒童病人藥費部分，除了非小細胞肺癌的免疫檢查點抑制劑治療藥費較高外，larotrectinib 的藥費較對照組各類癌症病人的藥費高出 3 倍以上。

pERC 仔細討論過 larotrectinib 與現有治療藥品比較之成本效益，初次評估時，廠商提交的成本效益模型中，利用臨床試驗數據合併後結果的模型違反數個建模及統計假設，使得 EGP 拒絕接受分析結果。這些限制包含(1)風險較高的病人由具風險(at-risk)狀態轉為發生事件(疾病惡化或死亡)狀態的時間較短，因此合併後 PFS 及 OS 曲線中病人族群的組成會隨時間而改變，此情形違反馬可夫假設中病人需具同質性之條件。(2)該模型的成本與效用值亦違反馬可夫假設中相同健康狀態下病人間具有同質性之條件。雖然病人的組成會隨時間而改變，但建議者仍假設個別健康狀態下的成本與效用值不隨時間而改變。(3)具有多個適應症及選擇不同的比較品，藥品的治療效益可能不同，以平均遞增成本效用比值(incremental cost utility rate, ICUR)難以詮釋分析結果。因此，pERC 同意進行決策時僅根據個別癌症的模型分析結果決定其成本效益。pERC 注意到，可用的特定癌別模型並未含括委員會擬定給付族群中的所有個別癌症。由於合併後 OS 及 PFS 結果有其限制，同時缺少實證支持 ORR 可作為 PFS 且/或 OS 的替代終點，pERC 同意，以 larotrectinib 治療具 NTRK 融合基因的實體腫瘤對於存活的影响尚不清楚。此外，pERC 同意，由個別癌症存活曲線的 95%信賴區間來看，個別癌症的存活效益相當具不確定性。此外，檢測相關成本或藥品取得成本對 ICUR 有重大影響。pERC 討論到，當 NTRK 融合基因發生率低或有其他較便宜的治療選項時，檢測成本將影響 ICUR。在缺少某些癌症的經濟模型(唾腺癌、肉瘤、成人及兒童的幼年型纖維肉瘤及 CMN)，同時考慮對 ICUR 的重大影響因子後，基

於 EGP 重新分析後的結果及廠商建議價格，pERC 同意 larotrectinib 用在治療成人及兒童唾腺癌、成人或兒童 STS、兒童先天性中胚層腎瘤或嬰兒纖維肉瘤是不具成本效益的。

再次評估後，pERC 考慮利益相關團體對於 larotrectinib 臨床效益的回饋，並對 ERC 的成本效益決策造成重大影響。pERC 同意利益相關團體的回饋，強調現有的資料無法支持次族群評估，且 pERC 的評估必須依據存在 NTRK 基因融合而非癌症發生部位。基於重新討論的結果，pERC 的主要成員同意，對於有 NTRK 基因融合且為局部晚期或轉移性的實體腫瘤的成人及兒童，利用合併分析所獲得的現有資料尚不夠充分，故無法做出 larotrectinib 具有臨床效益的結論。考慮到合併分析中全部病人接受 larotrectinib 治療後的成本效益，pERC 重申，利用合併資料進行分析的模型所提供的結果違反數個建模及統計假設，導致 EGP 拒絕接受分析結果。pERC 因此重申同意 EGP 的意見，該模型的 ICUR 結果難以詮釋。基於這些討論，委員會決議，無法就使用合併分析資料針對 larotrectinib 與現有治療選項比較的成本效益做出結論。

2. PBAC (澳洲)

廠商於 2020 年 11 月申請送件，至 2020 年 11 月 26 日為止查無相關報告^a。

3. NICE (英國) [41]

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 27 日公布一份評估報告，建議在 Cancer Drug Fund 之下，給付 larotrectinib 用於治療成人及兒童有神經營養酪胺酸受體激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)基因融合的實體腫瘤，且需符合以下 2 點條件，並建議僅在廠商同意簽訂 managed access agreement 的條件之下給付。

- 為局部晚期(locally advanced)、轉移或手術治療可能導致嚴重健康問題
- 無適合的治療選擇

在經濟部分，委員會針對下列幾個重要議題進行討論：

(1) 廠商提供的經濟模型

A. 目前尚不確定最適合進行決策的模型結構。

^a PBAC 於 2020 年 11 月 4 日召開的會議建議暫緩決定是否收載 larotrectinib 用於治療有 NTRK 基因融合之無法手術切除的局部晚期、轉移性或局部晚期且需要進行毀損性手術或肢體截肢以達到完整性的外科切除的病人。PBAC 不建議收載 larotrectinib 是基於在廠商建議的價格之下，其成本效果高到令人無法接受，且具不確定性。

廠商的經濟模型乃基於療效的間接比較結果。基本分析模型為三階段(無惡化、惡化及死亡)分段存活模型(3-state partitioned survival model)，以外推方式得到 larotrectinib 組的病人存活率，而對照組病人的存活率則參考已發表的 NICE 評估資料及文獻中對於接受最後一線治療病人的存活率當作最佳支持療法(BSC)的存活率，再進一步以各類癌症病人占比作權重，計算加權後存活率，其他模型參數如效用值、治療時間及不良反應亦納入以創建與不同癌症類型比較的部件模型(part-models)。

廠商亦提供基於驗證性分析(confirmatory analysis)的經濟模型，證據審查小組(evidence review group, ERG)將以療效反應為基礎的模型(respond-based model)更改為雙分段存活模型(dual-partitioned survival model)，larotrectinib 組的反應率使用貝氏層次模型(Bayesian hierarchical model, BHM)估算，探索因不同反應率所造成的不確定性；ERG 認為，應考慮兩組病人在疾病惡化後的治療也應相同。針對另一個驗證性分析的模型，由於病人前一個治療的疾病惡化時間無法提供整體存活率的相關資訊，所以沒有進一步考慮該模型結構。

委員會認為，以單臂試驗資料建構治療模型有其難度，而 larotrectinib 與組織學無關之獨特治療性質更使得模型複雜化；每種模型都有其限制及不確定性，當未來有更多資料時，可以更完整的去探索不同的模型結構，因此認為目前尚不確定最適合進行決策的模型結構。

B. 模型的病人族群不符合 NHS 臨床現況

廠商提供的基本分析模型使用合併分析(pooled analysis)當中進行療效評估的全部病人族群，而 ERG 認為病人族群的分布情形不符合 NHS 臨床現況。廠商未提供個別癌症類型的本品治療效益，因此無法排除經濟模型中治療效果過佳的病人或者調整病人族群使其更符合臨床現況。這些罕見的、NTRK 基因融合率高且治療效果特別優異的病人，可能導致以下四個問題：

- 不同 NTRK 基因(如 NTRK3、NTRK1.....)、不同基因融合夥伴(如 ETV3)的病人對 larotrectinib 的反應率不同，治療效果也不同。
- 兩組病人的治癒人數未知。
- 模型中的存活率估計值來自於反應率較高的病人族群。
- 某些腫瘤部位的病人效用值特別高。

前述情形皆會使得經濟模型中成本效益的估計結果具不確定性，委員會的結論為，使用未校正的合併分析結果之模型並不符合 NHS 的臨床現況。

C. 需要一個不同的模型架構來探索治療效益

委員會認為，由於局部晚期或轉移的癌症病人較難治癒，因此臨床上只有極少數腫瘤類型的病人可以被治癒。但是治癒率較高的兒童腫瘤類型在 SCOUT 試驗中的比例高於臨床現況，該試驗中，大部分的兒童病人除了接受截肢及毀損性手術外沒有其他的治癒選項。廠商認為某些病人即使沒有使用 larotrectinib 也會因截肢或毀損性手術而痊癒，因此治癒模型是合適的；但由於試驗病人有限、追蹤時間短、多數為設限(censor)資料，因此難以判斷病人的治癒情形。委員會認為，病人的治癒率不確定，手術的療效亦不清楚；此外，針對部件模型中的被比較組(兒童軟組織肉瘤)，並沒有估算評估期間的終身存活率。因此，目前的模型結構只考慮 Kaplan-Meier 存活分析所呈現出來的 larotrectinib 治療效益，沒有考慮對照組的治療效益，使得成本效益的結果具偏誤且對 larotrectinib 較有利；委員會的結論為需要一個不同的模型架構來探索治療效益，也需要更多有關 larotrectinib 在臨床上使用的相關資訊。

(2) 存活率的結果

A. 外推存活率結果具高度不確定性且為模型的關鍵參數

整體存活率及無惡化存活率的數據尚不夠完整且臨床試驗尚在進行中。廠商以機率分布模型適配資料外推 larotrectinib 治療後的無惡化存活率及整體存活率。ERG 認為，不成熟的外推資料具相當程度的不確定性，同時，larotrectinib 的 Kaplan-Meier 存活曲線或許包含治癒的病人使得情況複雜化。委員會認為，該模型對外推存活率極度敏感，這顯示外推無法提供委員會可信任的結果，但可以在 Cancer Drug Fund 之下收集到較長期的資料。

B. 模型推算的疾病惡化後存活率令人難以置信

ERG 注意到，存活率外推的結果顯示，疾病惡化後的存活時間較對照組中疾病無惡化病人的存活時間長，也較對照組病人的整體存活時間長，此估算結果並不可信，認為這可能是由於外推結果具高度不確定性所致，也可能是因為病人惡化後，大部分仍繼續接受 larotrectinib 或改用實驗藥物(LOXO-185, selitrectinib)的治療所導致，但考慮到要使用 LOXO-195 前，必須先確認病人對於 TRK 抑制劑有抗性，因此在臨床上不可能用此藥品繼續治療。臨床專家表示，高腫瘤緩解深度(high depth of response)(藉由縮小腫瘤延長治療效益)或許可以解釋病人惡化後的存活時間比無惡化病人的存活時間更長；基本上，腫瘤越小，病人的存活時間越長，即使是對 larotrectinib 產生抗性的腫瘤亦然；委員會認為前述情形有可能發生，但目前相關證據仍不成熟；此外，病人對 TRK 抑制劑產生抗性的機制也還不甚清楚，故無法解釋存活率的差異程度。ERG 提出兩種分析情境，乃基於 larotrectinib 治療組疾病惡化後存活率的粗調整值與對照組的疾病惡化後存活率互相配對(惡化後，larotrectinib 不具相對效益)，或與對照組的整體存活率配對；委員會認為這些情境較廠商提出的基本分析合理，且適合用來呈現合理的成本效

益估計上限值，然而，不論是無惡化存活估計值或惡化後的存活估計值都可能因不成熟的外推資料，以及存活資料函括痊癒的病人而受到影響。委員會做出結論，認為惡化後的存活估計值不可信，而 ERG 提供的情境無法完全抓住模型估算存活率的問題。

(3) 經濟模型中的效用值

A. 假設在疾病惡化階段，larotrectinib 組病人與合併後對照組病人的效用值相等是恰當的

廠商提供無惡化及惡化後兩階段健康狀態的效用值，該數值來自 SCOUT 及 NAVIGATE 試驗；對照組的效用值，參考已公開的 NICE 指引，以各類型病人數占比為權重，計算加權後效用值。ERG 認為，由於接受評估的病人不多且多數為兒童，故 larotrectinib 組的惡化後階段的效用值具有不確定性。委員會並注意到，部分病人可能會痊癒，此外，larotrectinib 組病人在惡化後階段的效用值遠高於對照組病人且沒有合理的理由說明此現象。ERG 提供一個新情境，假設 larotrectinib 組與對照組病人在疾病惡化階段的效用值相等，委員會認為此情境較合理。

B. 需要以敏感度分析來觀察無惡化階段減少 larotrectinib 組病人效用值的影響

廠商認為，larotrectinib 組和合併後對照組病人在無惡化階段的效用值不同，但 Cancer Drug Fund 的臨床負責人認為此一說法並不可信。本藥品的臨床試驗中，罕見癌症的病人較多，故進行化療的比例高於最佳支持性療法，但 NHS 臨床現況卻相反，一般癌症病人比例較高，故使用最佳支持療法的病人較多，由於兩組病人間效用值的差異代表無惡化階段使用 larotrectinib 減少腫瘤大小所造成的正效益，加上模型沒有考慮不良事件的影響，此情形將造成偏誤且對 larotrectinib 較有利。委員會認為，以敏感度分析來觀察減少 larotrectinib 組無惡化階段的效用值後對分析結果造成的影響是適當的且較符合 NHS 臨床現況亦較可信。

(4) 資源使用與成本

A. 在經濟模型中，納入診斷檢驗成本是恰當的

廠商認為，待 NHS 英格蘭的國家級癌症基因檢測服務正式運作後，將針對特定的基因做檢測而非針對特定藥物進行檢測，因此這部分的費用將獨立於藥品之外，經濟模型中不會因為 larotrectinib 而產生檢測費用。ERG 認為，檢測相關成本應納入臨床效益及成本效益的評估之中，委員會亦同意。ERG 針對某些已經有相關基因檢測的癌症類型，基於現有的檢測規定，提出務實的篩檢路徑，對於還沒有相關基因突變可供檢測的癌症類型，則假設以次世代基因定序(next generation sequencing) 檢測為陽性後，應再以免疫組織化學方法

(immunohistochemistry)檢測以確定結果，並提供有 NTRK 基因融合病人的每人平均篩檢成本且納入成本效益分析中，委員會認為此分析反映了 NHS 的臨床現況故而合理，但也承認，由於 NHS 英格蘭目前正積極推動國家級癌症基因檢測服務，一旦目前已經確立的診斷路徑改變，NHS 英格蘭所提議的使用次世代基因定序診斷局部晚期或已轉移的疾病很可能會在不久的將來實現。委員會注意到，屆時檢測的成本將遠低於 ERG 所提出的情境，委員會最後結論為經濟模型中應納入診斷檢驗成本。

B. 在經濟模型中，調整兒童使用劑量與納入藥物浪費成本是恰當的

廠商在模型中使用成人平均劑量與兒童平均劑量計算藥費。由於 SCOUT 試驗為劑量尋找的第一期臨床試驗，故部分兒童使用較低劑量，因此 ERG 認為廠商的做法並不恰當，故參考成人的服藥順從率重新估算兒童用藥量。委員會同意 ERG 提出的方式，認為能將 SCOUT 試驗的用藥劑量調整至符合 NHS 的臨床現況，但並沒有說明可能導致的臨床效益差異。此外，廠商提供每次治療時藥物浪費的情境，委員會認為此情境對成本效益估計值影響小，但考慮到每 4 周治療一次時會有藥物浪費是恰當的，此外，廠商的模型只納入硬膠囊劑型，由於此劑型還無法取得，故建議應提供另一個使用口服液劑的情境。

C. 在經濟模型中納入口服化療藥的管理成本的情境是恰當的

廠商認為藥物管理成本及使用的資源應納入模型中，委員會認為這不恰當，因模型中罕見癌症病人數較多，使得化學治療人數較多進而可能導致偏誤使得結果對 larotrectinib 較有利，然而，考慮到真實的病人類型分布比例難以得知，Cancer Drug Fund 臨床負責人認為 larotrectinib 的口服化學治療藥品管理成本不應納入模型，委員會的結論為在經濟模型中納入此情境是恰當的。

D. 模型應包含疾病惡化後的治療成本

廠商的模型中，病人使用 larotrectinib 治療直到疾病惡化為止，但某些病人在惡化後仍繼續使用 larotrectinib。廠商提供另一情境，以試驗中的停止用藥時間計算 larotrectinib 藥費。委員會認為這樣較恰當，因為模型中 larotrectinib 的成本應與其效益匹配，但也考慮到若外推停止用藥時間可能會導致更多的不確定性；由於惡化後繼續使用 larotrectinib 的病人數以及資料的不成熟，若採用其它包含這些成本的分析方法或許會更恰當；由於沒有看到病人惡化後繼續使用 larotrectinib 時間的相關證據，因此無法評論這是否符合 NHS 英格蘭的臨床現況。在 Cancer Drug Fund 之下蒐集更多資料可以減少此不確定性。

(5) 臨終 (End of life)

A. Larotrectinib 或許符合臨終標準，但仍具不確定性

廠商認為對於預期壽命較短的病人(通常少 24 個月)，larotrectinib 符合延長病人壽命的標準。委員會認為臨終標準並非設計用在與罹病組織無關的治療，且評估 NTRK 基因融合病人是否符合此標準所需的資料沒有特別被呈現，但有提供各類別 NTRK 基因融合癌症病人的預期壽命及模型估算的預期壽命。對於資料獲得之挑戰如下所述：

- 臨床證據中未包含試驗病人腫瘤類型分布情形及不具代表性的腫瘤類型
- Larotrectinib 的臨床地位尚不確定
- 可獲得的存活資料有限
- NTRK 基因融合對預後的影響尚不清楚，存活資料的外推結果具不確定性

委員會認為，試驗中大部分腫瘤類型的整體存活率符合預期壽命較短的標準，但甲狀腺癌病人因整體存活率較佳故不符合標準，另有部分罕見癌症的整體存活率亦有同樣的情形；此外，雖然效益增加的程度及腫瘤分布類型具高度不確定性，但大部分對 larotrectinib 有反應的病人都符合壽命延長超過三個月的標準。委員會做出結論，larotrectinib 或許能符合 NICE 臨終標準，可以延長病人壽命，但需注意，由於資料尚不成熟且不同腫瘤類型間可能具異質性，預期壽命及治療後實際延長的壽命都具有不確定性。收集更多的資料可解決不確定性，同時使得腫瘤類型分布符合預期壽命標準。

(6) 成本效益估計值

A. 不建議 larotrectinib 做為常態性的治療

廠商的基本分析結果顯示，與目前的臨床治療方式相比，以 larotrectinib 治療，ICER 值為每增加 1 個經健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)需多花費 16,155 英鎊(以 larotrectinib 的協商後病人風險分擔折扣價估算)。委員會認為，基本分析還應該包含以下假設：

- 兩組病人的疾病惡化後效用值應相同
- 使用 larotrectinib 治療的病人，應包含口服化療藥的管理成本
- 應包含每 4 週施打一次的藥物浪費成本
- 應調整兒童用藥劑量
- 使用貝氏層次模型(Bayesian hierarchical model, BHM)估算藥物反應率
- 應包含 NHS 英格蘭提供的診斷檢測成本

在委員會會議之後，ERG 提供符合上述假設之分析結果，顯示 ICER 值增加至 30,888 英鎊/QALY，但此結果並不包含委員會考慮給付的主要不確定情境：

- 包含惡化後的 larotrectinib 成本。
- 調整惡化後存活率：委員會認為此舉將增加 ICER 值。基於 ERG 先前提出的兩種情境分析結果，ICER 值分別增加為 40,342 英鎊/QALY 及 48,161 英鎊/QALY)。
- 減少 larotrectinib 組疾病惡化前的效用值，委員會認為此舉可能增加 ICER 值。
- 探索因病人治癒而影響存活率估計值的假設。委員會認為此舉可能增加 ICER 值。

(7) 創新性

廠商認為，由於 larotrectinib 的治療乃針對融合基因而非腫瘤類型，故具創新性，病人與臨床專家亦同意。委員會認為 larotrectinib 對病人有益，具創新性，但沒有提供在估算成本效益時未被納入評估且針對 larotrectinib 額外好處的相關證據。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 11 月 26 日為止查無相關報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：未設限 排除條件：未設限
Intervention	Vitrakvi 或 larotrectinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限

Study design	Cost-consequence analysis 或 cost-benefit analysis 或 cost-effectiveness analysis 或 cost-utility analysis 或 cost studies
--------------	--

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 11 月 25 日，以 (Vitrakvi 或 larotrectinib 等) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄九。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed、Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，未查獲與本案相關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

未提供相關成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

參考中華民國兒童癌症基金會 2019 年報[66]，2019 年登錄之 17 歲以下兒童癌症新發病人數為 478 人，發生率為每 10 萬人口 12.9 人，其中軟組織肉瘤為 23 人，約占 4.8%，甲狀腺癌 8 人，約占 1.7%；於 1995 年至 2009 年，登錄之 0-18 歲軟組織肉瘤病人約 689 人，男女比約 1.3，甲狀腺癌病人約 180 人，男女比約 0.3。而嬰兒纖維肉瘤、先天性中胚層腎瘤、分泌型乳癌、唾液腺分泌性癌、膠質細胞瘤之病人數則未單獨列出。前述五種癌症病人數亦未單獨列於癌症登記報告[67]中，亦難以國際疾病診斷碼於癌症登記資料檔中定義病人。

(二) 核價參考品之建議

本品申請以突破創新新藥進行收載，若經審議後認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品；若經審議後認定本品不屬突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之建議核價參考品考量提出建議，說明如下。

Larotrectinib 在 WHO ATC/DDD Index 之編碼為 L01XE53[57]，屬「L01X：

other antineoplastic agents」之下的「L01XE：protein kinase inhibitors」。與本品同屬 L01XE 者尚有其他 52 種成分藥品，適應症與本品有關者僅 entrectinib，但由與該藥品目前尚未被健保收載，故本報告認為目前沒有適合的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者提交一份財務影響分析結果，預估未來五年，每年 14 人使用本品，若僅考慮藥費，每年財務影響約 1.85 億元，若同時考慮目前尚未給付之次世代序列(next-generation sequencing; NGS)檢測費用，則每年財務影響約 1.87 億元。建議者之假設及推算過程如下：

1. 臨床地位：新增地位。預期本品將用於現有化學治療或標靶治療無效或手術會造成嚴重病症的不可切除或轉移性兒童癌症病人。
2. 罹癌病人數：建議者提供我國未公開資料庫數據及癌症登記資料推算每年罹癌病人數，推算方式及病人數如表十一所示。

表十一、建議者估算之每年病人數及其估算方式。

疾病	每年病人數	說明
嬰兒纖維肉瘤	4	參考未公開資料庫數據，1995 至 2018 年平均每年 3.1 人，取高推估數。
先天性中胚層腎瘤	1	參考未公開資料庫數據，1995 至 2018 年平均每年 0.5 人，取高推估數。
分泌型乳腺癌/ 幼年性乳腺癌	1	參考未公開資料庫數據，1995 至 2018 年平均每年 0.4 人，取高推估數。
唾液腺分泌性癌	4	參考 2016 年癌症登記資料中主唾腺癌病人數，以 2012-2016 年四年之平均成長率 0.1% 預估 2020-2024 年人數。2016 年癌登中，29% 為第四期，根據文獻，唾腺分泌癌占唾腺癌的 4.5%。
甲狀腺癌	7	參考未公開數據，2015-2018 年間最高單年病人數 7 人。
膠質細胞瘤	15	參考未公開數據，2015-2018 年間最高單年病人數 15 人。
軟組織肉瘤	33	參考未公開數據，2015-2018 年間最高單年病人數 33 人。
合計	65	

3. 用藥人數：建議者假設所有病人皆會接受 NGS 檢測，且檢測為 NTRK 基因融合陽性的病人皆會使用本藥品。各項適應症病人 NTRK 融合基因發生比例乃參考文獻後進行假設，假設之數值如表十二所示，用藥人數乃以病人數乘上

NTRK 基因融合比例後取高推估值。

表十二、建議者假設之 NTRK 基因融合比例及用藥人數。

疾病	用藥人數	NTRK 基因融合比例	文獻數值範圍
嬰兒纖維肉瘤	4	100%	91%~100%。
先天性中胚層腎瘤	1	100%	83%。
分泌型乳腺癌/幼年性乳腺癌	1	100%	92%
唾液腺分泌性癌	4	100%	90%~100%
甲狀腺癌	2	17.7%	9.4%~25.9%
膠質細胞瘤	1	7.1%	7.1%
軟組織肉瘤	1	1%	1%
合計	14		

- 本品藥費：參考藥品仿單，體表面積超過 1 平方公尺的病人，每日劑量 200mg，體表面積低於 1 平方公尺者，每日劑量 200mg/m²。嬰兒纖維肉瘤及先天性中胚層腎瘤的病人因發生年齡較小(0-5 歲及 0-3.8 歲)，故分別以 5 歲及 4 歲兒童的用藥劑量估算其療程藥費。建議者參考國民健康署公布之兒童生長曲線，計算得到 5 歲及 4 歲兒童的體表面積分別為 0.78m² 及 0.68m²。其餘五種癌症病人則假設每日處方 200mg。用藥時間參考本品臨床試驗之合併分析結果的無惡化存活中位數 28.3 個月[63]，每個月以 30.42 天計算，估算嬰兒纖維肉瘤的療程藥費約 1,100 萬元，先天性中胚層腎瘤約 980 萬元，其餘五類癌症的療程藥費約 1,400 萬元。
- 檢測費用：建議者假設每人 NGS 檢測費用為 3 萬元，每年約 200 萬元。
- 財務影響：若僅考慮藥費，則每年約 1.85 億元，若同時考慮 NGS 檢測費用，則每年約 1.87 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論及調整如下：

- 臨床地位：同意建議者假設，為新增地位。
- 罹癌病人數：參考專家意見，建議者此次申請之七項適應症皆為罕見兒童癌症，每年人數甚少，部分癌症類別甚至一年不到 1 名新發個案。除甲狀腺癌外，皆難以國際疾病診斷碼於癌症登記資料庫中定義病人。參考專家意見，建議者所提供之未公開資料庫內容約涵蓋我國 90-95% 的兒童癌症病人，故同意建議者使用該資料庫之數據進行估算。建議者以歷年最高病人數估算膠質細胞瘤及軟組織肉瘤人數可能造成高估，而嬰兒纖維肉瘤年度平均人數 3.1 人，但建議者假設為 4 人亦有高估的疑慮。本報告除參考建議者提供之數據外，亦參考中華民國兒童癌症基金會年報[66]之年度平均人數進行調整，結果如表十三；由於病人數過少，為避免估算過程中四捨五入可能導致最後估算人數的偏誤，故暫時維持原始估算數值，待計算用藥人數時再取整數進行估算。

表十三、本報告調整後病人數

疾病	每年病人數	說明
嬰兒纖維肉瘤	2.7	參考中華民國兒童癌症基金會年報，1995 至 2019 年平均每年 2.7 人。
先天性中胚層腎瘤	0.4	參考建議者資料，平均每年 0.4 人。
分泌型乳腺癌/ 幼年性乳腺癌	0.4	參考建議者資料，平均每年 0.4 人。
唾液腺分泌性癌	1	參考專家意見，病人數極少，故調整為每年 1 人。
甲狀腺癌	7.2	參考中華民國兒童癌症基金會年報，2015-2019 年平均每年 7.2 人，故維持建議者假設。
膠質細胞瘤	12	參考建議者資料，2015-2018 年間，每年平均 12 人。
軟組織肉瘤	27.6	參考中華民國兒童癌症基金會年報，1995-2019 年間平均每年 27.6 人。
合計	51.3	

3. 用藥人數

- (1) 建議者假設病人接受 NTRK 檢驗率為 100%，考慮到病人若可以接受手術治療或者以現有療法預後佳者，或許不會接受基因檢測，因此，進行 NTRK 檢測比例可能高估，進而高估用藥病人數，但由於目前並無我國相關資料，故暫時依建議者假設估算。
- (2) 建議者提供之 NTRK 基因融合比例文獻有誤植或高估的情形，本報告驗證並查詢其他相關文獻，經合併計算後，調整 NTRK 基因融合比例，甲狀腺癌的 NTRK 基因融合率約 2.4% [68]，但乳突癌(papillary thyroid cancer)的 NTRK 基因融合率可高達 25.9% [69]，而兒童甲狀腺癌中，超過 90% 為乳突癌 [70]，且於我國應不需考慮因輻射誘導而產生的兒童甲狀腺癌病人，本報告經調整後，甲狀腺癌每年用藥病人數約 1.7 人。但由於目前查詢到 NTRK 基因融合比例相關文獻主要來自歐美族群病人，無法得知是否符合我國病人族群特性，故 NTRK 基因融合比例具不確定性。
- (3) 參考英國 NICE 的評估報告 [41]，由於本品為 P-醣蛋白(P-glycoprotein)的受質，是血腦屏障的主成分，將減少本品到達腦部的劑量，該報告並認為原發性中樞神經系統腫瘤對於本品可能有較低的反應率，或者因為此類腫瘤有較高的 NTRK2 基因融合比例而影響治療反應；據此推論，未來給付後，臨床上膠

質細胞瘤病人使用本品的比例具不確定性，可能高估用藥人數。

- (4) 由於某些癌症過於罕見，數年才會出現一位病人，如先天性中胚層腎瘤、分泌性乳腺癌、膠質細胞瘤、軟組織肉瘤，若皆假設每年一名病人可能過度高估用藥人數，故本報告假設七類癌症於給付後第一年皆有病人使用本藥品，後續年度則依估算得到之 NTRK 發生人數假設用藥人數並取整數，取整數的過程亦可能略為高估病人數目。本報告調整後 NTRK 基因融合發生人數如表十四所示，而用藥人數如表十五所示。

表十四、本報告調整後 NTRK 基因融合發生人數

疾病	NTRK 基因融合 發生人數	NTRK 基因融合比 例	文獻
嬰兒纖維肉瘤	2.5	93.8%	[68]
先天性中胚層腎瘤	0.3	70%	[68]
分泌型乳腺癌/幼年性乳 腺癌	0.4	95.5%	[68]
唾液腺分泌性癌	0.9	89.1%	[68]
甲狀腺癌	1.7	2.4%； 25.9%(乳突癌)	[68-70]
膠質細胞瘤	0.9	7.1%	[71]
軟組織肉瘤	0.3	1%	[68]
合計	6.9		

表十五、本報告調整後各年度用藥人數

疾病	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
嬰兒纖維肉瘤	3	2	3	2	3
先天性中胚層腎瘤	1	0	0	1	0
分泌型乳腺癌/幼年性乳 腺癌	1	0	1	0	1
唾液腺分泌性癌	1	1	1	1	1
甲狀腺癌	2	1	2	1	2
膠質細胞瘤	1	1	1	1	1
軟組織肉瘤	1	0	0	1	0
合計	10	5	8	7	8

4. 本品藥費：參考專家意見，嬰兒纖維肉瘤多發生於剛出生之嬰兒，先天性中胚層腎瘤好發於 1 歲以內兒童。考慮到嬰兒及幼童於餵藥或剛餵完藥時可能因嘔吐而導致藥物損失需補服藥物，故實際處方用量可能會高於仿單建議用量，但增加的用量難以估算；此外，治療期間病人因成長而增加處方劑量，故暫時參考建議者假設之藥費估算方式，惟建議者以 4 歲兒童體表面積 0.68m^2 估算之每日劑量應為 137mg 而非建議者所提之 136mg，經調整後，療程劑量增加為約 990 萬元。

5. 檢測費用：參考專家意見，目前 NGS 檢測費用約 3 至 9 萬元，較建議者提出之 3 萬元為高。本報告暫以 3 萬元估算 NGS 檢測費用，預估每年約 160 萬元。
6. 財務影響：建議者估算藥費時，將 28.3 個月的藥費皆計算在同一年內，本報告則假設每年用藥 12 個月，則第一年財務影響約 0.55 億元，第五年約 0.99 億元。若在考量 NGS 檢測費用，則整體財務影響第一年約 0.57 億元，第五年約 1.01 億元。
7. 敏感度分析：由於本品每人療程藥費約介於 990 萬元至 1,400 萬元間，故用藥人數影響藥費甚鉅。本報告對用藥人數分別進行高推估及低推估如下：
- (1) 高推估：年度病人數參考建議者假設，僅調降嬰兒纖維肉瘤至 3 人；用藥人數取整數，故每年 13 名病人用藥，藥費財務影響第一年約 0.74 億元，第五年約 1.74 億元；而納入 NGS 檢測費用後，整體財務影響第一年約 0.76 億元，第五年約 1.76 億元。
- (2) 低推估：參考臨床專家意見，每年可能用藥人數約 3-7 人，假設 NTRK 融合比例高的嬰兒纖維肉瘤、先天性中胚層腎瘤、分泌性乳腺癌及分泌性唾腺癌每年皆有一名用藥病人，則每年 4 名病人用藥，第一年財務影響約 0.21 億元，第五年約 0.50 億元；而納入 NGS 檢測費用後，整體財務影響第一年約 0.23 億元，第五年約 0.52 億元。

表十六、基本分析及敏感度分析結果

項目	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
基本分析					
用藥人數	10	5	8	7	8
藥費財務影響(億元)	0.55	0.83	0.93	0.93	0.99
整體財務影響(億元)	0.57	0.85	0.94	0.95	1.01
敏感度分析-高推估					
用藥人數	13	13	13	13	13
藥費財務影響(億元)	0.74	1.47	1.74	1.74	1.74
整體財務影響(億元)	0.77	1.49	1.76	1.76	1.76
敏感度分析-低推估					
用藥人數	4	4	4	4	4
藥費財務影響(億元)	0.21	0.42	0.50	0.50	0.50
整體財務影響(億元)	0.23	0.44	0.52	0.52	0.52

整體而言，藥費財務影響在第一年約介於 0.21 億元至 0.74 億元之間，第五年約介於 0.50 億元至 1.74 億元之間；整體財務影響在第一年約介於 0.23 億元至 0.77 億元之間，第五年約介於 0.52 億元至 1.76 億元之間。本報告與建議者之差異主要來自於用藥人數的不同，以及建議者將患者 28.3 個月的藥費全數納入用藥第一年的藥費中，而本報告則將藥費依實際用藥年度分開計算所致。

本品的財務影響主要來自於本品藥費，由於建議者未估算盛行用藥人數，考慮到本品每人療程藥費約介於 990 萬元至 1.4 億元之間，若健保給付後第一年的盛行用藥人數越多，則財務影響將越大。

本次財務影響評估在病人數、用藥人數、用藥時間、用藥劑量及療程藥費估算上具有不確定性，可能原因如下：

1. 病人數部分：由於本次建議之適應症皆為兒童罕見之癌症，且無法自癌症登記資料庫、健保資料庫中準確定義病人數，故參考中華民國兒童癌症基金會年報及建議者提供未公開資料庫之數據估算病人數，且由於部分癌症極為罕見，每年人數可能少於 1 人，或者各年度病人數變異大，本報告以年度平均人數估算病人數，具有不確定性。
2. 用藥人數部分：
 - (1) NTRK 檢測率具不確定性。
 - (2) NTRK 基因融合率具不確定性。
 - (3) 反應率較差之膠質細胞瘤病人使用本品比例具不確定性。
 - (4) 用藥人數取整數可能高估人數。
 - (5) 未估算盛行用藥人數可能造成第一年用藥人數低估及前三年藥費的低估。
3. 用藥時間部分：不同部位癌症病人對本品的反應率亦不相同，實際用藥時間亦可能不同，但本品臨床試驗結果未提供個別癌症病人的治療時間，若未來給付後，我國病人族群分布情形和臨床試驗受試者不同，可能導致用藥時間的不同故具有不確定性。
4. 處方劑量及療程藥費：由於嬰兒纖維肉瘤及先天性中胚層腎瘤的病人大多較年幼，處方口服液劑的比例高，考慮餵藥過程可能造成損失，但損失程度難以估算；此外，治療期間病人逐漸長大而需增加劑量，亦使得實際處方劑量具有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 pERC 不建議將 larotrectinib 用於治療成人及兒童有 NTRK 基因融合且為局部晚期或轉移性的實體腫瘤。英國 NICE 則建議在 Cancer Drug Fund 之下，給付 larotrectinib 用於治療成人及兒童有 NTRK 基因融合的實體腫瘤，並建議僅在廠商同意簽訂 managed access agreement 的條件之下給付。PBAC 建議暫緩決定是否收載 larotrectinib 用於治療有 NTRK 基因融合之無法手術切除的局部晚期、轉移性或局部晚期且需要進行毀損性手術或肢體截肢以達到完整性的外科切除的病人。
2. 依據本案建議者提供之財務影響評估報告，若僅考慮藥費，未來每年約增加 1.85 億元，若同時考慮 NGS 檢測費用，未來每年約增加 1.87 億元。
3. 本報告調整後之藥費財務影響在第一年約介於 0.21 億元至 0.74 億元之間，第五年約介於 0.50 億元至 1.74 億元之間。若同時考慮 NGS 檢測費用，整體財務影響在第一年約介於 0.23 億元至 0.77 億元之間，第五年約介於 0.52 億元至 1.76 億元之間。與建議者之財務影響結果差異主要來自於用藥人數的不同，以及建議者將患者 28.3 個月的藥費皆納入用藥第一年的藥費中，而本報告則將藥費依實際用藥年度分開計算所致。
4. 本次財務影響評估在病人數、用藥人數、用藥時間、用藥劑量及療程藥費估算上具有不確定性，主要原因包括：為罕見之兒童癌症且參考資料有限故年度病人數具不確定性、進行 NTRK 融合基因檢驗之比例不確定、NTRK 基因融合率數據並非來自我國病人族群資料、反應率較差的膠質細胞瘤病人接受治療比例不確定、用藥人數取整數可能導致人數略高估、未估算第一年盛行用藥人數、不同癌症病人用藥時間可能不同、嬰兒及幼童餵藥損失程度及隨成長而增加劑量部分具不確定性。

參考資料

1. Kummar S, Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Targeted oncology* 2018; 13(5): 545-556.
2. 林玲玉. 癌症精準醫療生力軍～TRK 抑制劑. *彰基藥訊* 2020; 28(1): 4-8.
3. Tian L, Li Y, Edmonson MN, et al. CICERO: a versatile method for detecting complex and diverse driver fusions using cancer RNA sequencing data. 2020; 21(1): 126.
4. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. 2018; 15(12): 731-747.
5. Drilon A. TRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. <https://www.uptodate.com/contents/trk-fusion-positive-cancers-and-trk-inhibitor-therapy>. Published 2020. Accessed October 16, 2020.
6. Ryan CW, Meyer J. Clinical presentation, histopathology, diagnostic evaluation, and staging of soft tissue sarcoma. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?search=soft%20tissue%20sarcoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2020. Accessed November 16, 2020.
7. 面對惡性軟組織肉瘤：財團法人癌症希望基金會；2020.
8. 兒童惡性軟組織肉瘤. 中華民國兒童癌症基金會. http://www.ccfroc.org.tw/content_sub.php?id=659&level1ID=2&level2ID=16&level3ID=1. Accessed November 16, 2020.
9. 陳志丞. 軟組織肉瘤(soft tissue sarcoma)之治療概論. 台灣癌症防治網. <http://www.tccf.org.tw/old/magazine/maz45/m3.htm>. Accessed November 16, 2020.
10. 軟組織肉瘤的放射治療現況. 財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會. <http://web.tccf.org.tw/lib/addon.php?act=post&id=3525>. Accessed November 17, 2020.
11. Orbach D, Brennan B, De Paoli A, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *European Journal of Cancer* 2016; 57: 1-9.
12. Infantile fibrosarcoma. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/infantile-fibrosarcoma>. Accessed October 21, 2020.
13. Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-soft-tissue-treatment->

- [pdq# 760 toc](#). Accessed October 21, 2020.
14. Brownlee N. Case of the Month: Kidney. COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS.
<https://www.cap.org/member-resources/case-of-the-month/kidney-2016-2>.
Published 2013. Accessed October 21, 2020.
 15. Wang Z-P, Li K, Dong K-R, Xiao X-M, Zheng S. Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 8(5): 2007-2011.
 16. Sanchez-Llopis A, Durbá A, Nebot C, et al. Congenital Mesoblastic Nephroma: Our Experience in the Last 26 Years. *Clinical Oncology and Cancer Biology* 2020: 1-3.
 17. Joseph B, Jack M, Alan H, Edna K. Secretory Carcinoma of the Breast: An Elusive Presentation of This Rare Pathology. *International Journal of Oncology Research* 2017; 1.
 18. Sheshe A, Imam M. Secretory carcinoma of the breast in a 20-year-old male: Case report and review of literature. *Nigerian Journal of Surgery* 2018; 24(2): 135-137.
 19. Li D, Xiao X, Yang W, et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature. *Modern Pathology* 2012; 25(4): 567-575.
 20. Lee SG, Jung SP, Lee HY, et al. Secretory breast carcinoma: A report of three cases and a review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 8(2): 683-686.
 21. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and Neck Pathology* 2017; 11(1): 55-67.
 22. Nisar Z, Pol J, Jagdale R, Phadke M, Kadkol G. Mammary analogue secretory carcinoma: An Indian experience of a novel entity. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2020; 63(5): 134-140.
 23. Damjanov I, Skenderi F, Vranic S. Mammary Analogue Secretory Carcinoma (MASC) of the salivary gland: A new tumor entity. *Bosn J Basic Med Sci* 2016; 16(3): 237-238.
 24. Sethi R, Kozin E, Remenschneider A, et al. Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *The Laryngoscope* 2014; 124(1): 188-195.
 25. Li Z, Chen Y, Liu S, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of the minor salivary gland: report of two cases. *International journal of clinical and experimental pathology* 2019; 12: 4338-4343.
 26. Thyroid Cancer. Medscape.

- <https://emedicine.medscape.com/article/851968-overview>. Published 2020. Accessed October 29, 2020.
27. Thyroid Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq#_1. Published 2020. Accessed October 29, 2020.
 28. 侯冠廷, 郭錦松. 分化型甲狀腺癌手術後的促甲狀腺激素抑制療.
<https://wd.vghtpe.gov.tw/meta/files/pdf/tsh.pdf>. Accessed October, 2020.
 29. R Michael Tuttle EJS. Anaplastic thyroid cancer. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-thyroid-cancer?search=thyroid%20cancer&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6. Published 2020. Accessed October, 2020.
 30. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. 2019; 10(9).
 31. Pediatric Thyroid Cancers. Medscape.
<https://emedicine.medscape.com/article/2500021-overview#a9>. Published 2020. Accessed Nov 12, 2020.
 32. Chu Y-H, Dias-Santagata D, Farahani AA, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK-rearranged thyroid carcinoma (NRTC). *Modern Pathology* 2020; 33(11): 2186-2197.
 33. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(21): 2370-2377.
 34. 兒童腦瘤. 中華民國兒童癌症基金會.
http://www.cfroc.org.tw/content_sub.php?id=637&level1ID=2&level2ID=16&level3ID=1. Published 2020. Accessed November 12, 2020.
 35. Louis DN, Schiff D, Batchelor T. Classification and pathologic diagnosis of gliomas. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas?search=glioma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2020. Accessed November, 2020.
 36. Central Nervous System Cancers. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Published 2020. Accessed November, 2020.
 37. Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq#link/_792. Published 2020. Accessed November 4, 2020.

38. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica* 2016; 131(6): 803-820.
39. Gambella A, Senetta R, Collemi G, et al. NTRK Fusions in Central Nervous System Tumors: A Rare, but Worthy Target. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(3).
40. Torre M, Vasudevaraja V, Serrano J, et al. Molecular and clinicopathologic features of gliomas harboring NTRK fusions. *Acta Neuropathologica Communications* 2020; 8(1): 107.
41. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours [TA630]. The National Institute for Health and Care. Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta630>. Published 2020. Accessed October 21, 2020.
42. Soft Tissue Sarcoma. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf. Published 2020. Accessed November 16, 2020.
43. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(2): 318-323.
44. Orbach D, Brennan B, De Salvo GL, et al. A CONSERVATIVE STRATEGY IN INFANTILE FIBROSARCOMA IS POSSIBLE: THE EUROPEAN PEDIATRIC SOFT TISSUE SARCOMA GROUP (EPSSG) EXPERIENCE. *Pediatric Blood & Cancer* 2015; 62: S151-S151.
45. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute.
https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq#_429. Accessed October 26, 2020.
46. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published 2020. Accessed October 26, 2020.
47. Chalasani P. Breast Cancer Treatment & Management. Medscape. Published 2020. Accessed December 21, 2020.
48. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*.
49. Laurie SA, Schiff B. Malignant salivary gland tumors: Treatment of recurrent and metastatic disease. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/malignant-salivary-gland-tumors-treatment-of-recurrent-and-metastatic-disease?topicRef=3377&source=see_link. Published

2020. Accessed October 29, 2020.
50. Head and Neck Cancers. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
 Published 2020. Accessed October 29, 2020.
 51. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25(7): 716-759.
 52. Childhood Thyroid Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute
https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/child-thyroid-treatment-pdq#_1799_toc.
 Published 2020. Accessed November 12, 2020.
 53. Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?search=thyroid%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2020. Accessed October 29, 2020.
 54. Sherman SI. Differentiated thyroid cancer refractory to standard treatment: Systemic therapy. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-refractory-to-standard-treatment-systemic-therapy?search=thyroid%20cancer&topicRef=7838&source=see_link. Published 2020. Accessed October 30, 2020.
 55. Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. Published 2020. Accessed October 29, 2020.
 56. OncoLink. All About Pediatric Gliomas (Low and High Grade). 2020 Trustees of the University of Pennsylvania.
<https://www.oncolink.org/cancers/brain-tumors/all-about-pediatric-gliomas-low-and-high-grade>. Published 2020. Accessed November 13, 2020.
 57. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed December 1, 2020.
 58. Larotrectinib for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours – Details. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntkr-locally-advanced-or-metastatic-solid>. Published 2019. Accessed November 26, 2020.
 59. Pharmaceutical Benefits Scheme.
<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=larotrectinib&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed November 26, 2020.

60. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=larotrectinib>. Accessed November 26, 2020.
61. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(2): 325-331.
62. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19(5): 705-714.
63. 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.
64. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. 2018; 378(8): 731-739.
65. Vitrakvi. European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vittrakvi>. Accessed December 8, 2020.
66. 中華民國兒童癌症基金會. 中華民國兒童癌症基金會 2019 年度報告.
<http://tpog.ccfrog.org.tw/list2.php?level1ID=2&level2ID=0&level3ID=0&childs=0>. Accessed Nov. 12th, 2020.
67. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed Nov 12th, 2020.
68. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 78.
69. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016; 122(7): 1097-1107.
70. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *Journal of thyroid research* 2011; 2011: 845362.
71. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nature genetics* 2014; 46(5): 444-450.

附錄

附錄一、WHO 針對中樞神經系統腫瘤的分級、特徵及類型彙整

WHO 分級	特徵[37]	類型[36, 38]
第 I 級	病灶的增生性低，通常為散生性 (discrete nature)，且可能可透過外科手術切除後治癒	毛狀星細胞瘤 (pilocytic astrocytoma)、多形性黃色星狀細胞瘤 (pleomorphic xanthoastrocytoma)、神經節膠質細胞瘤 (ganglioglioma)，及室管膜下巨細胞星狀瘤 (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)
第 II 級	病灶通常呈現浸潤，且有絲分裂活性低；接受局部治療後復發的機會比第 I 級高	瀰漫型星狀細胞瘤 (diffuse astrocytomas) 及寡樹突膠質細胞瘤 (oligodendroglioma)
第 III 級	病灶具有惡性腫瘤組織學證據，包括非典型 (nuclear atypia)，有絲分裂活性增加；具有未分化的組織學特徵 (anaplastic histology) 及浸潤的能力；通常會接受積極性的輔助療法	分化不良星細胞瘤 (anaplastic astrocytoma) 及分化不良寡樹突膠質細胞瘤 (anaplastic oligoastrocytoma)
第 IV 級	病灶具有細胞分裂活性，且多處壞死，疾病進展快速，具致命性；通常會接受積極性的輔助療法	神經膠母細胞瘤 (glioblastoma, GBM)

附錄二、NCCN (2021 年) 軟組織肉瘤非特定組織學亞型之全身性治療方案

	晚期 / 轉移性軟組織肉瘤 第一線治療方案	晚期 / 轉移性軟組織肉瘤 後線治療方案
傾向治療方案	<ul style="list-style-type: none"> • 以 anthracycline 為基礎的合併治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin ▶ Epirubicin ▶ Liposomal doxorubicin ▶ <u>Doxorubicin, dacarbazine (AD)</u> ▶ <u>Doxorubicin, ifosfamide, mesna (AIM)</u> ▶ Ifosfamide、epirubicin、mesna 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib • Trabectedin(脂肪肉瘤及平滑肌肉瘤建議類別為 category 1；其他亞型建議類別則為 category 2A) • Eribulin (脂肪肉瘤建議類別為 category 1；其他亞型建議類別則為 category 2A)
其他建議治療方案	<ul style="list-style-type: none"> • 以 gemcitabine 為基礎的治療方案 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gemcitabine ▶ <u>Gemcitabine, docetaxel</u> ▶ <u>Gemcitabine, vinorelbine</u> ▶ <u>Gemcitabine, dacarbazine</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine • Ifosfamide • Temozolomide • Vinorelbine • Regorafenib
特定狀況下治療方案	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib(不適合接受靜脈注射的病人) • Larotrectinib (用於有 NTRK 基因融合的肉瘤病人) • Entrectinib (用於有 NTRK 基因融合的肉瘤病人) • <u>Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • 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)

註：除非有特別註記，建議類別皆為 category 2A

附錄三、分泌型乳腺癌/幼年性乳腺癌治療依據 NCCN（2020 年）乳腺癌治療建議

1. 乳腺癌的治療可分為局部性疾病的治療策略，包含外科手術、放射療法或合併外科手術及放射療法的治療方案；及全身性的治療策略，包含化學治療、內分泌療法、生物製劑（biologic therapy），或前述治療方案的合併組合。然而對於各種局部性治療或全身性治療方案，將會依據病人的腫瘤組織學、原發性腫瘤的臨床及病理學特徵、腋窩淋巴節（axillary lymph node, ALN）表現狀態、腫瘤雌激素受體（estrogen receptor, ER）/黃體素受體（progesterone receptor, PR）表現量、人類上皮因子接受體第二型蛋白（human epidermal receptor 2, HER 2）表現狀態、多基因檢測結果、是否發生轉移性疾病、共病症、年齡及更年期狀態等因素而有所不同。
2. 對於早期乳腺癌的病人，會先接受合併或不合併放射療法的外科手術（乳房腫塊切除[lumpectomy]或乳房切除術[mastectomy]），接著根據原發性腫瘤特徵提供輔助性的全身治療。
3. 無法接受手術切除或局部晚期（非發炎性）的乳腺癌：
 - (1) 對於無法接受手術或局部晚期的侵襲性乳腺癌，應先接受術前的全身性治療，若對於術前全身性治療無反應且仍無法接受手術，考慮其他全身性化學治療及/或術前放射療法；若對於前述之術前全身性治療仍無反應且無法接受手術，建議採取個別化治療策略。
 - (2) 對於無法接受手術、非發炎性、局部晚期病人，可接受以 anthracycline 為基礎，合併或不合併 taxane 的術前起始化學治療標準方案；
 - (3) 對於 HER 2 陽性的局部晚期乳腺癌病人，應接受合併 trastuzumab 及可能的 pertuzumab 作為術前起始的化學治療方案；
 - (4) 對於無法接受手術的病人，在接受術前全身性治療期間，發生疾病惡化的病人，應考慮緩和性的乳房放療（breast irradiation），以提高疾病的局部控制性。對於所有乳腺癌次族群病人，在接受局部性治療後，進一步接受全身輔助性的化學治療為標準治療策略^a。
4. 復發性或第 IV 期轉移性乳腺癌
 - (1) 自診斷發生復發 /第 IV 期轉移性乳腺癌，應提供病人適當的支持性照護，及症狀相關的介入性治療，作為常規性的照護之一。NCCN 指引認為對於任何癌症病人，臨床試驗為最佳的治療選擇；只要有臨床試驗，皆應鼓勵病人參與。
 - (2) NCCN 專家小組建議轉移性乳腺癌及完整性的原發性乳腺癌（intact

^a HR 陽性的病人，應附加接受 tamoxifen（或如果為停經後 [postmenopausal]應接受 aromatase 抑制劑）；HER 2 陽性的病人，應附加接受 trastuzumab。

primary tumor)，首要的治療方式為全身性治療；對於需要症狀緩解或出現併發症的病人，應考慮於初次全身性治療後接受外科手術。放射療法可能可考慮作為外科手術的替代治療選擇。

- (3) 對於發生復發性或第 IV 期轉移性乳腺癌的全身性治療，在於延長存活期並提高生活品質，但無法治癒^b；因此，傾向給予具有最小毒性的內分泌療法。對於此病人族群，首先會先評估是否發生骨轉移，接著根據腫瘤 HR 和 HER 2 的表現狀態採用分層治療原則。對於轉移部位不僅侷限於骨頭或軟組織之 HR 陰性的病人，或不論 HR 或 HER 表現狀態之症狀性內臟轉移者，或對於內分泌療法屬難治性的 HR 陽性病人，皆應接受全身性化學治療。

^b 針對轉移性乳腺癌的治療持續有改善，但一旦發生遠端轉移仍無法治癒[47]。

附錄四、NCCN（2020年）針對復發性或持續性唾液腺癌的治療建議（若無特別註記，建議類別皆為2A）

1. 對於先前未接受過放射療法之局部區域性復發且無法接受切除手術的病人，建議：
 - (1) 給予放射療法；或
 - (2) 全身性治療/放射療法（建議類別 category 2B）；
2. 對於先前已接受過放射療法之局部區域性復發或繼發性且無法接受切除手術的病人，建議：
 - (1) 傾向再次給予放射療法合併或不合併全身性治療，接受臨床試驗；或
 - (2) 全身性治療^c；
3. 對於發生遠端轉移的病人：
 - (1) 傾向接受臨床試驗；
 - (2) 對於日常體能狀態評分為0至3分的病人，則建議給予全身性治療^c、預期式的治療（expectant management；針對疾病進展緩慢的病人）、選擇性的轉移性切除手術（selected metastasectomy；建議類別 category 3），或最佳支持性療法。

^c 針對復發性、無法手術切除或轉移性唾液腺癌，NCCN 指引並無傾向的治療方案；而其他建議之治療方案為化學治療，如 cisplatin/vinorelbine，或 cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide（證據類別 category 2B）。

附錄五、甲狀腺癌治療建議

1. 甲狀腺癌的治療選擇會取決於疾病類型及疾病狀態(如局部或轉移型)[27]。在多數情況下，對於兒童甲狀腺癌的評估、治療及後續追蹤均遵循成人病人的指引；且至今為止，治癒率很高，但會要求所有兒童病人接受全甲狀腺切除 (total thyroidectomy)，後續接著接受放射碘 131 (iodine-131, ¹³¹I) 消融術[51]。
2. 根據美國癌症研究院針對兒童復發性甲狀腺乳突癌及甲狀腺濾泡癌提出的治療選擇為放射性碘 131 消融術，且其對於復發性疾病通常具備療效。對於接受碘 131 屬於難治性疾病的病人，激酶抑制劑 (kinase inhibitor) 的分子標靶治療可能可作為替代的治療選擇；此外，兒童甲狀腺髓質癌主要的治療方式為外科手術，而晚期甲狀腺髓質癌的治療選擇還包括 TKI 抑制劑 (包括 vandetanib、cabozantinib 及 selpercatinib) [52]。
3. 針對甲狀腺分化癌的治療選擇，可包含外科手術、甲狀腺激素治療 (thyroid hormone therapy)，及選擇性給予放射碘 (radioactive iodine, RAI)，其中外科手術為甲狀腺分化癌的首選治療選擇。對於發生轉移的病人，放射碘可能對於少數病人具治癒性，而甲狀腺激素抑制療法 (thyroid-stimulating hormone [TSH]-suppressive thyroid hormone therapy) 則可延緩疾病的進展；此外，體外放射線療法 (external radiotherapy) 可能對於部分病人具臨床療效。然而，對於接受全身性或局部性治療後惡化為轉移性甲狀腺分化癌的治療選擇有限，新的標靶治療可能為惡化性疾病有效的替代治療方式 [53, 54]。
4. 甲狀腺未分化癌通常不建議採取外科手術，治療策略重點摘要如下[29]：
 - (1) 可手術切除的局部或局部晚期甲狀腺未分化癌，建議採用全切除後合併放射療法及化學治療；
 - (2) 無法手術切除的局部晚期甲狀腺未分化癌，建議採用合併放射療法及化學治療，以達到疾病局部性控制；若對於治療有反應者，可以考慮手術切除殘餘腫瘤 (residual tumor)；
 - (3) 對於轉移性甲狀腺未分化癌，尚無治癒性療法 (no curative therapy)，可能須採取局部切除術，以維持呼吸道通暢，並提供營養支持 (nutritional support)；對於發生骨轉移的病人，則建議採取緩和性的放射療法 (palliative radiotherapy)，以緩解疼痛；
 - (4) 針對狀態良好的甲狀腺未分化癌病人，則強烈建議參加標靶治療相關的臨床試驗。
5. 根據 2020 年 NCCN 針對甲狀腺癌發布的第二版臨床指引重點摘要如下：

- (1) 甲狀腺分化癌^d的治療選擇為外科手術，多數病人可接著接受 thyroxine 治療，而對於選擇性治療的病人將接續給予放射性碘消融術(I-131 ablation)。對於無法接受手術切除之局部區域性復發的病人，若放射性碘 ¹³¹ 造影呈現陽性，建議接受放射碘治療，及考慮接受體外放射治療或強度調控放射療法。針對結構上有持續性/局部區域性復發，或已發生遠端轉移^e之不適合接受放射碘治療的分化型甲狀腺癌病人，應持續給予抑制 TSH 的 levothyroxine，而對於晚期、疾病發生惡化或危及性命的病人，應進行基因檢測，以確認其基因突變型（包括 NTRK 及 RET^f基因融合）及腫瘤突變負荷。其中針對發生骨轉移的病人，可考慮對於產生症狀或無症狀的負重四肢腫瘤，採取緩解性的外科手術，其他治療選擇包含體外放射治療、高精度立體定位放射線治療或其他局部治療，並可考慮靜脈給予 bisphosphonate（如 pamidronate 或 zoledronic acid）或 denosumab；栓塞術或其他介入性治療可考慮用於切除術前，或作為切除術的替代治療選擇。對於單一中樞神經系統病灶，傾向接受神經外科切除術或立體定位放射手術；對於有多處中樞神經系統病灶，則考慮接受外科手術切除及/或體外放射治療。對於已發生臨床惡化性疾病或已產生症狀性疾病的病人，建議的治療選擇包含：①lenvatinib（傾向的治療選擇）或 sorafenib、②臨床試驗、③若無合適的臨床試驗可考慮其他小分子激酶抑制劑、④切除遠端轉移及/或接受體外放射治療或強度調控放射療法。此外，NCCN 指引建議將 larotrectinib 或 entrectinib 作為無法手術切除之局部區域性復發/持續性疾病，或伴隨軟組織（如肺臟、肝臟、肌肉）、骨頭或中樞神經系統轉移，且有 NTRK 基因融合之晚期實體腫瘤病人的治療藥品（證據類別 category 2A）；針對前述相關之治療策略如附錄六。
- (2) 甲狀腺未分化癌的預後很差，且對於傳統治療反應也很差，因此建議緩和療護及支持性照護應自疾病早期即早開始。對於確診為甲狀腺未分化癌，必須盡快確認是否可局部性切除，而體外放射線治療或強度調控放射治療，可能可延長一些病人的短期存活期，並可改善局部腫瘤的控制率，可用於緩和療護；對於無法接受切除或已發生轉移性疾病者，可考慮單獨的全身性治療。甲狀腺未分化癌發生轉移性疾病的全身性優先治療建議包含：larotrectinib 或 entrectinib 用於有 NTRK 基因融合的病人，dabrafenib / trametinib 用於有 BRAF V600E 突變的病人，selpercatinib 用於有 RET 基因融合的病人(證據類別皆為 category 2A)；其他治療建議則包含 paclitaxel / carboplatin、docetaxel / doxorubicin、paclitaxel 及 doxorubicin，而 lenvatinib 則建議用於對建議治療藥品無法達到治療反應或無法耐受，且無其他治癒性的治療選擇，pembrolizumab 則建議用於 TMB-H (≥10 mut/Mb) 的病人

^d甲狀腺分化癌包含甲狀腺乳突癌、甲狀腺濾泡癌，及甲狀腺嗜酸細胞癌。

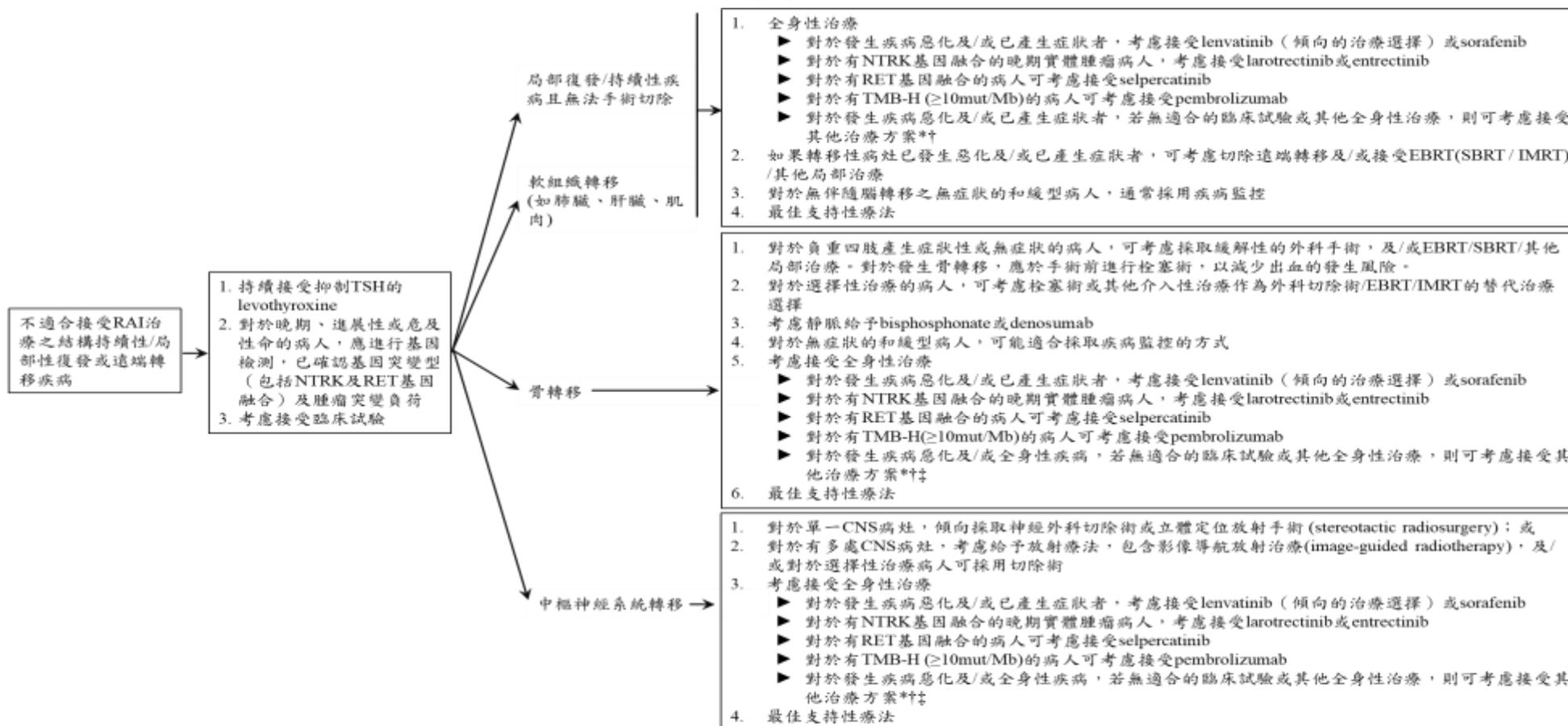
^e對於不適合接受放射性碘治療的轉移性疾病，治療選擇將根據腫瘤病灶部位和數量決定。

^f RET=rearranged during transfection。

(證據類別皆為 category 2A)。

- (3) 甲狀腺髓質癌主要的治療方式為外科手術。儘管目前對於甲狀腺髓質癌並無治癒性的全身性治療方案，但對於局部晚期及轉移性甲狀腺髓質癌的建議治療選擇包含 vandetanib 及 cabozantinib；相關治療建議如下：
- 對於已產生症狀或根據實體腫瘤療效評價標準 (RECIST) 評估發生疾病惡化之無法手術切除的局部區域性疾病，可以考慮以下治療方案：(1) 體外放射治療或強度調控放射治療、(2) vandetanib (證據類別 category 1)、(3) cabozantinib (證據類別 category 1)。
 - 對於已產生症狀之遠端轉移 (如骨轉移) 的建議治療選擇，包含：(1) 緩解性的切除術，消融術 (如射頻燒灼術 [radiofrequency ablation therapy, RFA]，栓塞治療術 [embolization])，或其他區域性治療、(2) vandetanib (證據類別 category 1)、(3) cabozantinib (證據類別 category 1)。
 - 對於已產生症狀或發生疾病惡化的建議治療方式包含：(1) vandetanib (證據類別 category 1)、(2) cabozantinib (證據類別 category 1)、(3) 臨床試驗，或(4) 若無合適的臨床試驗或不適合接受 vandetanib 或 cabozantinib，則可考慮其他小分子激酶抑制劑 (即 sorafenib、sunitinib、lenvatinib、pazopanib)。此外，對於接受 vandetanib 或 cabozantinib 治療發生惡化者，可以接受 dacarbazine 或包括 dacarbazine 的合併治療方案。體外放射治療或強度調控放射治療可用於有局部性症狀的病人。靜脈注射給予 bisphosphonate 或 denosumab 可能可考慮用於骨轉移的病人。並建議採取最佳支持性療法。
 - 此外，激酶抑制劑雖然可能可作為不適合接受切除術的復發性或持續性甲狀腺髓質癌之選擇性治療病人的治療藥品；但值得注意的是，激酶抑制劑可能不適用於穩定或為進展緩慢的惰性疾病病人。

附錄六、NCCN (2020 年) 針對結構上有持續性/局部性復發，或已發生遠端轉移之不適合接受放射碘治療的甲狀腺嗜酸細胞癌、甲狀腺乳突癌及甲狀腺濾泡癌病人之治療建議 (證據類別皆為 Category 2A)



RAI=radioactive iodine；TMB=tumor mutational burden；EBRT=external beam radiotherapy；SBRT=stereotactic body radiation therapy；IMRT=intensity modulated radiation therapy

**若無適當的臨床試驗，可以考慮小分子激酶抑制劑 (如axitinib、everolimus、pazopanib、sunitinib、vandetanib、vemurafenib [BRAF陽性]、dabrafenib [BRAF陽性]或cabozantinib)

†激酶抑制劑可能不適用於穩定或為進展緩慢的惰性疾病病人

‡儘管大多數為小樣本數的研究且統計檢定力不足 (underpowered)，但已證實細胞毒性化學治療的療效最差。

附錄七、膠質細胞瘤治療建議

1. 原發性中樞神經系統腫瘤的治療選擇包含外科手術、放射療法、化學治療、積極監控（active surveillance）及支持療法（supportive therapy），但因其為具異質性的腫瘤，因此不論是疾病預後或是治療策略皆存在差異性；例如毛狀膠質細胞瘤屬於非常罕見且為非侵襲性的腫瘤，可透過外科手術治癒；而神經膠母細胞瘤為成人最常見的惡性腦腫瘤，具高度侵襲性且幾乎無法治癒，其標準治療為切除術、放射療法及化學治療的聯合用藥療法（combined modality therapy）；此外，對於一些罹患高惡性度（第 III 及 IV 級）膠質細胞瘤的病人，可透過外科手術切除腫瘤後植入 carmustine 藥片合併術後體外放射線治療[36, 37]。患有轉移性中樞神經系統腫瘤的病人可能同時有快速惡化的全身性疾病或沒有其他全身性癌症。這些病人可能有一個或幾十個腦轉移病灶，且可能只有其中一個病灶會對放射療法或是化學治療產生明顯反應，或是具高度抗藥性[36]。
2. 兒童膠質細胞瘤的治療方式，會取決於年齡、疾病類型、症狀，及治療目標等，可以使用一種以上的治療方案。對於不具臨床症狀之低惡性度膠質細胞瘤的兒童病人，有時會先採密集的監測，並不會接受治療。而研究指出，僅接受外科手術是不夠的，多數病人須接受化學治療及/放射療法。目前用於治療高惡性度膠質細胞瘤的化學治療藥品包含 vincristine、carboplatin、temozolamide、lomustine、vorinostat、bevacizumab 及 irinotecan，一些低惡性度膠質細胞瘤的兒童病人，若無法接受外科手術，也會接受化學治療。對於一些復發性膠質細胞瘤的兒童病人，將會接受高劑量化學治療，接著接受自體幹細胞移植；其他兒童病人可能會接受新的化學治療之臨床試驗[56]。
3. 根據 2020 年 NCCN 針對中樞神經系統腫瘤發布的第三版臨床指引重點摘要如下：

- 成人低惡性度（WHO grade I 及 II）膠質細胞瘤/毛狀及浸潤性大腦天幕上星狀細胞瘤/寡樹突膠質細胞瘤^g：

對於低惡性度膠質細胞瘤，外科切除手術扮演非常重要的角色。對於發生復發的病人，如果有可切除的病灶，建議進行外科手術切除；但對於不論是曾接受過或不曾接受過分成多次進行的體外放射治療（fractionated external beam radiotherapy）之「復發性或發生惡化」的低惡性度病人，若「無法接受切除術」，皆應考慮接受切片檢測^h；而治療選擇彙整如下表（附錄七之一）：

^g 針對低惡性度（WHO grade I 及 II）膠質細胞瘤，NCCN 僅有針對成人提出相關治療建議。

^h 藉由神經學影像評估復發可能會受到治療反應干擾。對於疑似有高復發指數的病人，強烈考慮接受腫瘤組織學取樣（至少進行切片），以確認腫瘤復發，並評估腫瘤可能轉化（transformation）為更高的惡性度。

附錄七之一、成人復發性或發生惡化之低惡性度膠質細胞瘤/毛狀及浸潤性大腦天幕上星細胞瘤/寡樹突膠質細胞瘤無法接受切除手術之治療策略[‡]

曾接受過分次進行的體外放射治療	不曾接受過分次進行的體外放射治療
考慮接受切片檢測	
<ul style="list-style-type: none"> • 對於符合資格的病人考慮接受臨床試驗 • 改變化學治療方案*； 或 • 化學治療*； 或 • 若新的病灶超出先前放射療法的標的，或復發範圍較小且有幾何學上的優勢，對於選擇性治療的病人，可考慮再次接受高聚焦的放射療法（highly focused RT）±化學治療*； 或 • 對於低風險疾病的病人，可以考慮先觀察 或 • 緩和療護/最佳支持性療法 	<ul style="list-style-type: none"> • 對於符合資格的病人考慮接受臨床試驗； 或 • 放射療法合併輔助性PCV • 放射療法合併輔助性temozolomide • 放射療法同時合併及輔助性給予 temozolomide 或 • 分成多次進行的體外放射治療[†]； 或 • 化學治療*（證據類別為category 2B）

註：若無特別標註，證據類別則為category 2A

[‡] 儘管具備多種合理的治療方案，但目前針對復發性疾病並無一致性的標準治療方式。

* 化學治療建議方案包含：放射療法合併輔助性（adjuvant）PCV（即procarbazine, lomustine [CCNU], vincristine）、放射療法合併輔助性temozolomide、放射療法同時合併及輔助性給予 temozolomide、temozolomide（針對未曾接受過temozolomide的病人）、lomustine或carmustine、PCV，或以含鉑為基礎（platinum-based；包含cisplatin或carboplatin）的化學治療方案（證據類別皆為category 2A）。

[†] 並不鼓勵單獨使用放射療法，但可能試用於一些選擇性治療的病人（如體能狀態不佳者）。

■ 分化不良膠質細胞瘤/神經膠母細胞瘤：

惡性膠質細胞瘤最終會復發或惡化。外科切除手術為局部復發合理的治療方式，接著進行化學治療。然而，目前針對復發性膠質細胞瘤並無既定的二線治療方案。對於停止接受temozolomide治療至發生腫瘤惡化間隔時間較長的病人，重新開始接受temozolomide治療是合理的；而亞硝基尿素（nitrosourea）類藥品，如lomustine或carmustine亦可作為合理的二線治療建議。此外，儘管尚無bevacizumab用於治療復發性神經膠母細胞瘤可延長存活期之相關研究，但美國FDA已根據bevacizumab可延長無惡化存活期，核准bevacizumab用於治療復發性神經膠母細胞瘤。對於發生「復發」之分化不良寡樹突膠質瘤（anaplastic oligodendroglioma）/分化不良寡突星狀細胞瘤（anaplastic oligoastrocytoma；無法分類到任何更精確定義的病變[not otherwise specified, NOS]）/分化不良星狀細

胞瘤/分化不良膠質細胞瘤 (anaplastic gliomas) /神經膠母細胞瘤，治療選擇彙整如下表 (附錄表七之二)：

附錄表七之二、發生「復發」之分化不良寡樹突膠質瘤/分化不良寡突星狀細胞瘤/分化不良星狀細胞瘤/分化不良膠質細胞瘤/神經膠母細胞瘤之治療建議

瀰漫性 / 多處復發	局部復發	
<ul style="list-style-type: none"> • 對於符合資格的病人考慮接受臨床試驗； 或 • 全身性化學治療^{††}； 或 • 對於已產生症狀、病灶較大者，可考慮切除； 或 • 對於神經膠母細胞瘤，可考慮採取腫瘤電場的替代治療 (electric field therapy; 證據類別為category 2B)； 或 • 對於體能狀態不佳者，給予緩和療護/最佳支持性療法 	接受切除 ↓ 考慮接受臨床試驗或切除* ↓ 術後48小時內接受腦部電腦斷層檢測	無法接受切除術或不建議/選擇性切除
	<ul style="list-style-type: none"> • 對於符合資格的病人考慮接受臨床試驗； 或 • 全身性化學治療^{††}； 或 • 考慮再次接受放射療法 (證據類別為category 2B)； 或 • 對於神經膠母細胞瘤，可考慮採取腫瘤電場的替代治療 (證據類別為category 2B)； 或 • 對於體能狀態不佳者，給予緩和療護/最佳支持性療法 	

註：若無特別標註，證據類別則為category 2A。

* 切除時可考慮植入carmustine藥片 (wafer)；但接受carmustine治療可能會影響接受臨床試驗的資格。

† 分化不良膠質細胞瘤復發之治療選擇如下：(1)傾向治療方案：temozolomide、lomustine或carmustine、PCV、bevacizumab；(2)其他建議治療方案：化學治療合併bevacizumab，包括carmustine或lomustine合併bevacizumab、temozolomide合併bevacizumab；(3)對於傾向治療方案及其他建議治療方案治療失敗或不耐受者：etoposide (證據類別category 2B)、以含鉑為基礎的化學治療方案 (證據類別category 3)。

‡ 神經膠母細胞瘤復發之化學治療選擇如下：(1)傾向治療方案：bevacizumab、temozolomide、lomustine或carmustine、PCV、regorafenib；(2)其他建議治療方案：化學治療合併bevacizumab，包括carmustine或lomustine合併bevacizumab、temozolomide合併bevacizumab；(3)對於傾向治療方案及其他建議治療方案治療失敗或不耐受者：etoposide (證據類別category 2B)、以含鉑為基礎的化學治療方案 (證據類別category 3)。

|| 曾經有報導指出，分化不良寡樹突膠質瘤對化學治療具有較高的敏感性；temozolomide或以nitrosourea為基礎的化學治療方案為適當的化學治療選擇。

ⁱ 具有影像學惡化的病人可能可透過持續接受 bevacizumab 中受益，以預防神經系快速惡化。

^j 若對於單獨使用 bevacizumab 治療失敗，且希望繼續接受具有類固醇用量效果 (steroid-sparing effect) 的 bevacizumab 治療之病人，可考慮接受 bevacizumab 合併化學治療。

附錄八、相對療效評估文獻搜尋紀錄

PubMed			
#	Search Details	Results	Date
1	larotrectinib	145	2020/10/10
Embase			
1	'larotrectinib'/exp OR larotrectinib	489	2020/12/7
2	('larotrectinib'/exp OR larotrectinib) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim)	268	2020/12/7
3	#2 AND 'larotrectinib'/dd	239	2020/12/7
Cochrane			
1	larotrectinib	1	2020/12/7

附錄九、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Pubmed	2020.11.25	1	Vitakvi or larotrectinib	152
		2.	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	430,444
		3	#1 AND #2	2
Embase	2020.11.25	1	'vitakvi' /exp OR vitakvi OR 'larotrectinib'/exp OR larotrectinib	484
		2	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	236,486
		3	#1 AND #2	4
Cochrane Library	2020.11.25	1	Vitakvi or larotrectinib	2
		2	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	63,648
		3	#1 AND #2	0