

## 泰時維膜衣錠 (Ayvakit film-coated tablets)

### 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	Ayvakit film-coated tablets	成分	avapritinib
建議者	裕利股份有限公司		
藥品許可證持有商	裕利股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠 100 毫克及 300 毫克		
主管機關許可適應症	治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。		
建議健保給付之適應症內容	治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附血小板衍生生長因子<math>\alpha</math>受體(PDGFR<math>\alpha</math>) D842V 突變報告。</u> 2. <u>每次申請事前審查之療程以 6 個月為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。</u> 3. <u>每日至多處方 2 粒 100 mg 或 1 粒 300 mg。</u>		
建議療程	建議劑量為 300 毫克，每日空腹口服一次，服藥時間須距離餐前至少一小時及餐後兩小時。 持續治療，直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：本報告在綜合考量 ATC 分類、治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

#### （一）主要證據來自開放式作業、第 I 期劑量調升/擴張試驗 NAVIGATOR 之次族群分析

NAVIGATOR 試驗旨在評估 avapritinib 用於無法切除或轉移性腸胃道間質瘤成年病人的安全性、耐受性及抗腫瘤活性；在劑量擴張階段，起始劑量原使用每日 400 毫克(最大耐受劑量)，但後續調降為每日 300 毫克(第 II 期建議劑量)。

本報告於此摘述具有 PDGFRA-D842V 突變的次族群療效分析數據；試驗條件未限制此次族群病人的先前治療情形，而其中八成病人先前曾使用至少 1 種 TKI 治療。

(Data cut-off: 109/3/9, the median OS was not reached)	Avapritinib	
	ORR	PFS 中位數
PDGFRA-D842V 突變 (56 人)	91%	34.0 個月
PDGFRA-D842V 突變且起始劑量為 300/400 毫克 (38 人)	95%	27.6 個月
PDGFRA-D842V 突變且起始劑量為 300 毫克 (28 人)	96%	---
PDGFRA-D842V 突變且起始劑量為 300/400 毫克且先前未使用 TKI (5 人)	100%	27.6 個月

#### （二）支持性證據

相對療效	1. 間接比較研究																			
	<p>此研究旨在間接比較 avapritinib 及其他 TKI 用於具有 PDGFRA D842V 突變之無法切除或轉移性腸胃道間質瘤成年病人的療效，兩組數據分別取自 NAVIGATOR 試驗及回溯性自然病史研究 Study 1002，結果顯示相較其他 TKI，使用 avapritinib 的病人有較佳存活結果。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Avapritinib (56 人)</th> <th colspan="2">其他 TKI 治療 (19 人)</th> </tr> <tr> <th>中位數</th> <th>存活率</th> <th>中位數</th> <th>存活率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>校正後 OS</td> <td>尚未達到</td> <td>第 48 個月: 63%</td> <td>12.6 個月</td> <td>第 48 個月: 17%</td> </tr> <tr> <td>校正後 PFS</td> <td>29.5 個月</td> <td>第 24 個月: 63%</td> <td>3.4 個月</td> <td>第 24 個月: 6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>此研究以 propensity score 校正兩組病人基期特性的不平衡，並以 IPTW 校正的 Kaplan-Meier 存活函數進行分析。OS 及 PFS 於 NAVIGATOR 試驗或 Study 1002 皆分別以 avapritinib 或第一線 TKI 開始治療日起算，截至病人死亡(OS 或 PFS)或疾病惡化(PFS)。</p>		Avapritinib (56 人)		其他 TKI 治療 (19 人)		中位數	存活率	中位數	存活率	校正後 OS	尚未達到	第 48 個月: 63%	12.6 個月	第 48 個月: 17%	校正後 PFS	29.5 個月	第 24 個月: 63%	3.4 個月	第 24 個月: 6%
			Avapritinib (56 人)		其他 TKI 治療 (19 人)															
		中位數	存活率	中位數	存活率															
校正後 OS	尚未達到	第 48 個月: 63%	12.6 個月	第 48 個月: 17%																
校正後 PFS	29.5 個月	第 24 個月: 63%	3.4 個月	第 24 個月: 6%																
2. 開放式作業、第三期隨機對照試驗 VOYAGER 之次族群分析																				
<p>VOYAGER 試驗旨在比較 avapritinib 及 regorafenib 用於曾使用 imatinib 和 1 至 2 種其他 TKI 治療之無法切除或轉移性腸胃道間質瘤成年病人的療效與安全性，主要療效結果顯示於治療意向族群(476 人)中兩組 PFS 無統計顯著差異(4.2 vs 5.6 個月；HR 1.25, 95% CI 0.99 to 1.57)；不過在具有 PDGFRA D842V 突變的次族群(13 人)中，可以觀察到 PFS 在 avapritinib 和 regorafenib 間有顯著差異(詳如內文表十整理)。</p>																				
相對安全性	<p>參考 VOYAGER 試驗，整體而言 avapritinib 與 regorafenib 的不良事件發生率相似，但各有特異的安全性資料；avapritinib 相較於 regorafenib 有較多與治療相關的認知功能影響(26% vs. 4%)及顱內出血(1% vs. 0%)事件發生。</p>																			

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，本報告於此摘述英國 NICE 評估報告中蒐集的病友意見供作參考：罹患具有 PDGFRA D842V 突變的無法切除或轉移性腸胃道間質瘤是罕見且令人虛弱的，病人死亡率高且治療選擇有限，故有臨床需求取得可改善存活的有效治療。

五、成本效益：加拿大、澳洲、英國及蘇格蘭等 HTA 組織查無與本品相關之正式評估報告。

六、財務衝擊：

(一)建議者估計未來五年（自 2022 年至 2026 年）本品年度藥費約為 5,100 萬元至 1 億 3,900 萬元，對健保藥費的財務影響第一年約增加 3,900 萬元至第五年約增加 1 億 2,300 萬元。

(二)本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜、各年度經本品治療後疾病惡化之本品年度藥費以及後線治療費用，造成財務影響之不確定性。本報告依臨床醫師之建議，設定目標族群經本品發生疾病惡化後，仍會進行現有給付之三線治療，並調整部分參數及估算邏輯，重新進行財務影響分析。

(三)本報告估計本品若納入健保給付後，未來五年本品年度藥費約為 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元，財務影響第一年約增加 7,000 萬元至第五年約增加 2 億 2,600 萬元。本報告針對幾項不確定因素進行敏感度分析，如目標族群、有無後線治療、給付首年病人數及基因檢測費用等。分析結果顯示，本品財務影響第一年可能約增加 6,800 萬元或約增加至 1 億 4,000 萬元、第五年可能約增加 2 億 1,300 萬元或約增加至 2 億 5,400 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Ayvakit	無合適參考品
主成分/含量	Avapritinib ; 每錠 100 毫克、200 毫克及 300 毫克 (200 毫克規格未申請健保給付)	-
劑型/包裝	膜衣錠/瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L01EX18	-
主管機關許可適	治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受	-

應症	體(PDGFR) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。	
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 300 毫克，每日空腹口服一次，服藥時間須距離餐前至少一小時及餐後兩小時。	-
療程	持續治療，直至發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-
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）	至民國 110 年 3 月 29 日止查無相關資料。
PBAC（澳洲）	至民國 110 年 3 月 29 日止查無相關資料。
NICE（英國）	評議尚在進行中，至民國 110 年 3 月 29 日止，尚查無科技評議指引(technology appraisal guidance)。而參考英國 NICE 於民國 109 年 10 月公告的評議諮詢文件(appraisal consultation document)，初步結論為不建議給付

avapritinib 用於治療「具有血小板衍生生長因子受體(PDGFRα) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人」。

**【理由】**

- ◇ 具有 PDGFRα D842V 突變的無法切除或轉移性腸胃道間質瘤成年病人，通常接受 imatinib 治療並接續最佳支持照護(best supportive care, BSC)，或僅接受 BSC。
- ◇ 現無直接證據比較 avapritinib 與前述臨床處置，但間接證據顯示使用 avapritinib 治療可能有較長整體存活期及無惡化存活期。
- ◇ Avapritinib 符合生命臨終標準，但即使將此列入考量，其 ICER 值仍超過一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍。
- ◇ Avapritinib 不符合以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)收載的標準，因在其建議價格下，並不具有符合成本效果的可能。

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

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

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

## 【泰時維膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 110 年 05 月 04 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

胃腸道間質瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)為胃腸道系統常見的惡性表皮下/黏膜下病灶(subepithelial lesions)，被認為是起源於一種胃腸道運動的起搏(pacemaker)細胞，稱為卡氏間質細胞(interstitial cell of Cajal, ICC) [1-4]。此腫瘤通常發生於> 50 歲的病人，在各國的盛行率略有差異，文獻指出以每 10 萬人年為單位，北美盛行率約為 0.68 至 0.7、於歐洲約為 1 至 1.45、韓國約為 1.6、中國(山西、香港、上海)及台灣為 0.4 至 2.11 [5]；其中，一項台灣文獻指出從 1998 年至 2008 年我國盛行率從 1.13 上升至 1.97 [6]。

GIST 主要的型態(morphologic types)分為梭狀細胞型(spindle shaped) (約 70%)、上皮細胞型(epithelial) (約 20%)和混合型(mixed) (約 10%) [1, 7]。目前已知在整個胃腸道都有可能發現 GIST 病灶，而最常見的發生部位是胃(約 50%)和小腸(約 35%)，相對較少發生部位為結腸/直腸(約 10%)和食道(約< 1%) [1, 4]。文獻證據顯示約有 40% 原本檢測為局部的腫瘤後續發生轉移(shift)，而其中有 10 至 20% 的病人發生明顯的轉移(metastases)，GIST 傾向於轉移至肝臟和腹膜等其他腹腔內部位，而腹部以外的轉移灶並不常見[4]。

GIST 的期別依據病灶起始的位置分為(一)胃(stomach)或網膜(omentum)及(二)小腸(small intestine)、食道(esophagus)、結腸(colon)、直腸(rectum)或腹膜(peritoneum)等兩套分期方式，並依據美國癌症聯合會 American Joint Committee on Cancer (AJCC)第八版癌症分期標準，以腫瘤本身的大小及相關情況(T)、淋巴結是否轉移及嚴重程度(N)、是否有遠處器官的轉移(M)及有絲分裂率(mitotic rate)，四個面向綜合判斷來決定腫瘤期別(彙整於表三)[8, 9]。

表三 胃腸道間質瘤(GIST)之分期

AJCC 期別	T <sup>註1</sup>	N <sup>註2</sup>	M <sup>註3</sup>	有絲分裂率 <sup>註4</sup>	AJCC 期別	T <sup>註1</sup>	N <sup>註2</sup>	M <sup>註3</sup>	有絲分裂率 <sup>註4</sup>
(1)胃(stomach)或網膜(omentum)					(2)小腸(small intestine)、食道(esophagus)、結腸(colon)、直腸(rectum)或腹膜(peritoneum)				
IA	1 或 2	0	0	低	I	1 或 2	0	0	低
IB	3	0	0	低					
II	1 或 2	0	0	高	II	3	0	0	低
	4	0	0	低					
IIIA	3	0	0	高	IIIA	1	0	0	高
						4	0	0	低
IIIB	4	0	0	高	IIIB	2 至 4	0	0	高
IV	任何	1	0	任何	IV	任何	1	0	任何
	任何	任何	1	任何		任何	任何	1	任何

註 1：TX：腫瘤無法被評估；T0：無證據顯示有腫瘤；T1：腫瘤≤2 公分；T2：腫瘤>2 公分但≤5 公分；T3：腫瘤>5 公分但≤10 公分；T4：腫瘤>10 公分。  
 註 2：N0：無區域淋巴結轉移或未知的淋巴結狀態；N1：局部淋巴結轉移。  
 註 3：M0：無遠處轉移；M1：有遠處轉移。  
 註 4：低：每 5 平方公釐有≤5 個有絲分裂；高：每 5 平方公釐有>5 個有絲分裂。

基因標的方面，過去文獻顯示有 80% 以上的 GISTs 病人伴隨有 KIT (70 至 75%) 或 PDGFRA (約 10%) 基因突變[2, 10]，其中，PDGFRA 基因突變常發現在外顯子 12 和 18，而較少發現在外顯子 14 [2]。本案藥品主要標的在外顯子 18 D842V 的位置，此處突變佔 PDGFRA 基因相關腫瘤的 75% [2]，綜合上述，PDGFRA D842V 突變推估約佔所有 GIST 病人的 7.5%。

目前臨床上常見的胃腸道間質瘤治療方式包含手術和標靶治療[7, 11]。其中，手術療法主要適用於還未轉移且病灶經評估能安全移除的病人，而對於無法切除、轉移或復發的 GIST 則以標靶藥物為一線治療方式[7]。

本報告針對「具有 PDGFRA D842V 突變，且為無法切除或轉移性腸胃道間質瘤」，摘要目前國際相關臨床診療指引之治療建議於後。

## (一) 美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

2021 年美國 NCCN 胃腸道間質瘤(GISTs)臨床診療指引第一版提及對於無法切除、復發或轉移性的腸胃道間質瘤，首選須使用酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，於表四摘述此類型腫瘤 TKI 選擇的順位[12]。

表四 2021 年 NCCN 指引針對不可切除且具有顯著發病率(morbidity)的 GIST 之全身性治療製劑及方案建議

	藥品成分	證據與共識分級 <sup>註 1</sup>
第一線	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Imatinib</li> <li>● Avapritinib (用於具有 PDGFRA 外顯子 18 突變[含 PDGFRA D842V 突變]的 GIST)</li> </ul>	<p>Category 1</p> <p>Category 2A</p>
第二線 <sup>註 2</sup>	Sunitinib	Category 1
第三線 <sup>註 3</sup>	Regorafenib	Category 1
第四線 <sup>註 4</sup>	Ripretinib	Category 1
已核准的治療方案 (approved therapies) 失敗後的其他治療選擇(限於特定情況下使用) <sup>註 5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Avapritinib</li> <li>● Cabozantinib</li> <li>● Dasatinib (用於具有 PDGFRA D842V 突變)</li> <li>● <u>Everolimus, TKI (imatinib、sunitinib 或 regorafenib)</u></li> <li>● Larotrectinib 或 entrectinib (用於具有 NTRK 基因融合的 GIST)</li> <li>● Nilotinib</li> <li>● Pazopanib</li> <li>● Sorafenib</li> </ul>	Category 2A

註 1：Category 1：基於高等級證據，NCCN 一致認為該介入(intervention)是適當的；  
 Category 2A：根據較低等級的證據，NCCN 一致認為該介入是適當的；  
 Category 2B：根據較低等級的證據，NCCN 認為該介入是適當的；  
 Category 3：基於任何等級的證據，NCCN 對於該介入是否適當存在重大分歧。

註 2：二線係指使用 imatinib 後疾病仍惡化。

註 3：三線係指使用 imatinib 和 sunitinib 後疾病仍惡化。

註 4：四線係指使用 imatinib、sunitinib 和 regorafenib 後疾病仍惡化。

註 5：藥品成分依字母排序，非依照選擇順序。

## (二) 歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)

2018 年歐洲 ESMO 針對胃腸道間質瘤的臨床治療指引中並無針對 PDGFRA 突變次族群的相關治療建議，故於此僅彙整針對晚期(advanced)或具轉移性的胃腸道間質瘤之治療建議於表五[13]。



表五 2018 年 ESMO 指引針對晚期或具轉移性的 GIST 之治療建議

疾病類型	疾病後續進程之治療建議		
敏感型突變 (sensitive mutation) <ul style="list-style-type: none"> <li>● 外顯子 11 突變： imatinib 400 毫克，若無反應增加至 800 毫克</li> <li>● 外顯子 9 突變： imatinib 800 毫克</li> </ul>	無反應： sunitinib	無 PR/SD： regorafenib	無 PR/SD 但 PD 慢：繼續用 regorafenib
			無 PR/SD 且 PD 不慢：TKI 再挑戰、臨床試驗或 BSC
	有反應：持續使用 imatinib (密切追蹤 6 至 12 個月)	PR/SD：繼續用 sunitinib	無反應且無限制惡化：改用 sunitinib
			無反應但有限惡化：切除/消融惡化病灶，後續使用 imatinib 直到惡化 <sup>註 1</sup>
有反應：手術處理殘留病灶或持續使用 imatinib 直到惡化 <sup>註 1</sup>			
非敏感型突變 (non-sensitive mutation)	Imatinib 或 sunitinib 或臨床試驗		

縮寫：PR, partial response 部分反應；SD, stable disease 疾病穩定；PD, progressive disease 疾病惡化  
註 1：若原本只用到 imatinib 400 毫克，則惡化後增加劑量至 800 毫克。

### (三) 英國國家健康與照顧卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

2020 年 11 月公告之英國 NICE 胃腸道癌症總覽(Gastrointestinal cancers overview)中，針對 GIST 的治療建議流程中並未提供關於 PDGFRA 突變之次族群治療建議，有關無法切除或轉移性 GIST 的治療選擇彙整於表六[14]。

表六 2020 年 NICE 指引中針對無法切除或轉移性 GIST 的治療選擇

藥品成分	治療建議
Imatinib 400 毫克/天	建議作為 KIT (CD117)陽性的一線治療選擇
高劑量 Imatinib (600 或 800 毫克/天)	不建議作為 imatinib 400 毫克/天疾病惡化後的選擇。目前已經在使用 600 或 800 毫克/天劑量的病人需繼續使用直到醫師認為可以停藥。
Sunitinib	建議用於因 imatinib 抗藥性(resistance)或不耐受性(intolerance)而治療失敗的病人，且 sunitinib 的首次療程藥費(不包含任何相關費用)將由製造商承擔。
Regorafenib	建議用於 imatinib 和 sunitinib 治療後疾病仍惡化或藥物不耐受的病人。另外，需符合 ECOG <sup>註 1</sup> 體能狀態 0 至 1 分，以及廠商需提供病人近用方案(patient access scheme)方案的折扣。

註 1：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)：美國東岸癌症臨床研究合作組織，此指該機構提出對於體能/功能的測量表，從無症狀到長期完全臥床，共分為 0 至 5 分，一般認定 2 分(含)以下較適合接受化學治療。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Ayvakit<sup>®</sup>之主成分為 avapritinib，是一種酪胺酸激酶抑制劑，可與 PDGFRA 和 PDGFRA D842 突變體以及多種 KIT 外顯子 11、11/17 及 17 突變體結合(PDGFRA 和 KIT 基因突變會導致受體自我磷酸化與分子組成活化，促使腫瘤細胞增生)。除了 PDGFRA，avapritinib 的其他標靶點可能包含野生型 KIT、PDGFRB 及 CSFR1<sup>a</sup>。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之網頁，查得 avapritinib 之 ATC 分類碼為 L01EX18。依據 2021 年更新之編碼機制，ATC 分類碼前四碼為「L01E」者屬於蛋白激酶抑制劑(protein kinase inhibitors)，依據標靶的位置再細分為 13 個次分類。其中，本品前五碼為「L01EX」屬於其他蛋白激酶抑制劑(other protein kinase inhibitors)，此分類中包含 21 項藥品成分<sup>b</sup> [15]。

經搜索衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，取得我國藥品許可適應症核准內容與 GIST 相關且註銷狀態為「未註銷」之成分共 3 項(imatinib、sunitinib、regorafenib)，然而，此 3 項藥品適應症均非針對具 PDGFRA 突變的 GIST 次族群，相關搜尋結果彙整於表七[16]。

表七 以 GIST 相關描述作為適應症關鍵字搜索之結果

適應症關鍵字	搜索結果
腸胃道間質瘤	查無資料
胃腸道間質瘤	查得 1 項成分：regorafenib (Stivarga <sup>®</sup> ) (原 ATC 編碼為 L01XE21；新 ATC 編碼為 L01EX05)
腸胃道基質瘤	查無資料
胃腸道基質瘤	查得 1 項成分：imatinib (Glivec <sup>®</sup> ) <sup>註 1</sup> (原 ATC 編碼為 L01XE01；新 ATC 編碼為 L01EA01)
GIST	查得 1 項成分：sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ) <sup>註 2</sup> (原 ATC 編碼為 L01XE04；新 ATC 編碼為 L01EX01)

註 1：Imatinib 成分於我國衛生主管機關核准的品項尚包含學名藥 Leevk<sup>®</sup>、Ivic<sup>®</sup>、Leukure Micro-T、Slivec<sup>®</sup>、Alvotinib<sup>®</sup>、TEVA-Imatinib、Imarem<sup>®</sup>、Redistra<sup>®</sup>、Zimagliv<sup>®</sup>。

註 2：Sunitinib 成分於我國衛生主管機關核准的品項尚包含學名藥 Alsuni<sup>®</sup>。

依據健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規

<sup>a</sup> 彙整自建議者提供之本案藥品中文仿單核定草本。

<sup>b</sup> 除本案藥品 avapritinib 外，另外 20 項成分為 sunitinib、sorafenib、pazopanib、vandetanib、regorafenib、masitinib、cabozantinib、lenvatinib、nintedanib、midostaurin、quizartinib、larotrectinib、gilteritinib、entrectinib、pexidartinib、erdafitinib、capmatinib、ripretinib、pemigatinib、tepotinib。

定《第九節抗腫瘤藥物》內容，針對「胃腸道間質瘤」、「胃腸道基質瘤」、「GIST」相關治療，查獲上述三項藥品成分(imatinib、sunitinib 及 regorafenib)皆具適用之藥品給付規定[17]。

另於「健保用藥品項查詢」網頁輸入成分「imatinib」可得 12 筆資料，其中包含原研發廠藥(100 毫克)、一般學名藥(100 毫克及 400 毫克)和 BA/BE 學名藥(100 毫克)；而輸入成分「sunitinib」可得 3 筆資料，分別為舒癌特膠囊 12.5 毫克、25 毫克及 50 毫克；輸入成分「regorafenib」則可得 1 筆資料為癌瑞格膜衣錠 40 毫克[18]。

綜合我國藥品收載情況及臨床治療指引建議內容，與本案藥品具有相近治療地位之藥品或許可為 imatinib、sunitinib 及 regorafenib，其中，又以 imatinib 為目前第一線治療無法切除/轉移性 GIST 之藥品，但若針對具有 PDGFRA 突變的次族群則本品於我國尚無合適參考品，彙整相關藥品資訊於表八，以供參考。

表八 與本案藥品具有相近治療地位之藥品(僅列載與胃腸道間質瘤相關內容)

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
L01EX18 Avapritinib (本案藥品)	治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人 <sup>c</sup> 。	膜衣錠	100 毫克、300 毫克(200 毫克未申請健保)	建議收載中： (1) 治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。 (2) 需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附血小板衍生生長因子受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變報告。 (3) 每次申請事前審查之療程以 6 個月為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。 (4) 每日至多處方 2 粒 100 mg 或 1 粒 300 mg。
L01EA01 Imatinib (以 Glivec <sup>®</sup> 為例)	治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。作為成人 KIT (CD 117) 陽性胃腸道基質瘤完全切除 (complete gross resection) 後之術後輔助治療。	膠囊劑； 膜衣錠	100 毫克、400 毫克	(1) 治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。 (2) 作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用 3 年，須事前審查核准後使用。 A. 腫瘤大於 10 公分。 B. 有絲分裂指數> 10/50 HPF (high power field)。 C. 腫瘤大於 5 公分且有絲分裂指數> 5/50 HPF (high power field)。 D. 腫瘤破裂。
L01EX01 Sunitinib (以 Sutent <sup>®</sup> 為例)	適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤(GIST)。	膠囊劑	12.5 毫克、25 毫克、50 毫克	(1) 限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。 (2) 若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療。 (3) 需經事前審查核准後使用，送審時須檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效之證明。
L01EX05 Regorafenib	治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。	膜衣錠	40 毫克	(1) 先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。 (2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

<sup>c</sup> 目前尚未能於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查得本案藥品之許可證資料；而依據衛生福利部核發之新藥核准函，其適應症內容暫如表所列，惟最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

### 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)	至 2021 年 3 月 29 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 3 月 29 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2021 年 3 月 29 日查詢結果為審核中(具初步評估諮詢報告)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 3 月 29 日止，查無相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2021 年 3 月 25 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) [19]

至 2021 年 3 月 29 日止，於 CADTH 公開網頁查詢 avapritinib (Ayvakit®)，尚查無相關醫療科技評估資料。

#### (二) PBAC (澳洲) [20]

至 2021 年 3 月 29 日止，於 PBAC 網頁查詢 avapritinib (Ayvakit®)，尚查無與本案相關之公開摘要文件(public summary document)。

#### (三) NICE (英國) [21]

於 2021 年 3 月 29 日查詢 NICE 公開網頁，查獲 avapritinib (Ayvakit®) 用於治療不可切除或轉移性胃腸道間質瘤之相關評議流程正在進行中(in development)。依據 2020 年 10 月 27 日於網頁公開之評議諮詢文件(appraisal consultation

document)，NICE 傾向不建議收載 avapritinib 於治療「無法切除或轉移性腸胃道間質瘤中具有血小板衍生生長因子受體(PDGFRα) D842V 突變的成年病人」，但其最終評議結果尚需待正式科技評議指引(technology appraisal guidance)公告。

## 1. 給付/不給付理由

- (1) 具 PDGFRα D842V 突變的無法切除或轉移性 GIST 病人在專門的肉瘤中心通常使用 imatinib 再接受最佳支持照護(best supportive care, BSC)或只接受 BSC。
- (2) 無直接證據比較 avapritinib 與現行臨床處置(established clinical management)，但有間接證據支持 GIST 病人使用 avapritinib 可以有更長壽命，且在疾病惡化前也能有更長存活時間。
- (3) 雖然 avapritinib 符合 NICE 對於臨終生命延長治療(life-extending treatment at the end of life)的標準，但最合理的成本效益估算高於普遍認為是具有成本效益的 NHS 資源使用範圍。
- (4) Avapritinib 不符合癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund)納入標準，因為廠商所提供的價格沒有具成本效益的潛力。

## 2. 臨床需求

對於 PDGFRα D842V 突變的無法切除或轉移性 GIST 需要新的治療選擇。

### (1) 病人專家(patient expert)：

此診斷為「災難性的(devastating)」，因為在等候基因檢查結果時先使用 imatinib 是沒有益處的，而本品可以減少腫瘤生長。雖本品有淚眼、腫脹、口乾等副作用，但上述副作用仍在可控制範圍。

### (2) 臨床專家(clinical expert)：

PDGFRα D842V 突變是罕見且令人虛弱(debilitating)的情況，並且具高死亡率和有限的治療選擇。另外，轉移性 GIST 的診斷時常是困難的，而 PDGFRα D842V 突變的檢測有時需要花一個月或更長時間來得到檢測結果。Avapritinib 就臨床試驗看來對於有 PDGFRα D842V 突變的無法切除或轉移性 GIST 病人可以提升並延長反應時間和無惡化存活期，但持續追蹤以充分了解這種酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)特有的神經認知症狀性質(nature)和頻率(frequency)是需要的。

### (3) 委員會(committee)：

對於使用 avapritinib 的病人後續有關神經認知症狀的證據是值得探究的。而結論認為對於具有 PDGFRA D842V 突變的無法切除或轉移性 GIST 病人，有臨床需求取得可延長存活的有效治療選擇。

### 3. 參考品

委員會同意並統合現行英國國民健康服務(National Health Service, NHS)臨床處置為使用 imatinib 再接受 BSC 或只接受 BSC。相關考量彙整如下：

- (1) 臨床專家解釋在專門的肉瘤中心就診的病人通常能確認 PDGFRA D842V 突變，乃因為突變分析為現行標準處置。
- (2) 委員會考量到病人可能會透過恩慈計畫(compassionate access programme)接受 avapritinib 治療，但指出此舉非建構在現行臨床處置，且臨床專家指出如果沒有恩慈計畫，大部分的人會接受 BSC。
- (3) 臨床專家提到有些人在還未確認突變情形時，會在等待檢測結果的這小段時間接受 imatinib 做為第一線治療，但這種情形僅在確認有臨床需求時使用，因為只有很少比例的人會有短期的臨床反應。
- (4) 臨床專家認同在英國 NHS 執行情境下，PDGFRA D842V 突變的人使用 sunitinib 或 regorafenib 非常不常見，大部分人還是都接受 BSC。

### 4. 臨床證據考量觀點

#### (1) NAVIGATOR 試驗中 PDGFRA D842V 次族群

NAVIGATOR 研究為一項非隨機、開放式、單臂研究，納入 18 歲(含)以上被診斷為無法切除或具轉移性的 GIST 病人(n = 237)。於 PDGFRA D842V 突變的次族群(n = 56)中，尚未達到中位數整體存活(overall survival, OS)且無惡化存活期中位數為 29.2 個月。委員會提到基於 NAVIGATOR 報告中提到的反應率(response rates)，avapritinib 表現出對有 PDGFRA D842V 突變的 GIST 為一項有效治療，但也註明在 OS 方面的不確定性。委員會也考量 PDGFRA D842V 突變的 GIST 是少見的，因此隨機對照試驗困難執行。委員會認同此研究無法提供 avapritinib 與現行臨床處置的效果(effectiveness)比較，但認為 NAVIGATOR 試驗中的 PDGFRA D842V 次族群可以做為決策之參考。

#### (2) 主要參考之試驗人群可以廣泛適用於(broadly generalisable)英國 NHS

委員會綜合臨床專家的考量，認為主要參考之試驗人群可以廣泛適用於英國 NHS。相關考量彙整如下：

- A. NAVIGATOR 和 BLU-285-1002<sup>d</sup>允許病人在使用 avapritinib 或現行臨床處置前使用過 TKI。因此，委員會指出其可能無法完全反映英國 NHS 病人所接受的治療。
- B. 臨床專家表示 NAVIGATOR 試驗中的人 ECOG 的評分為 0 至 1 分<sup>e</sup>與臨床實踐中所見相似，但是，BLU-285-1002 研究沒有記錄 ECOG 評分。
- C. 在技術參與度(technical engagement)方面，臨床專家雖然指出其他國家/地區有更多病人使用更多線的療法，但認為試驗中的這群人具有外推性。
- D. 在建議者提供的間接治療比較<sup>f</sup>中提及腫瘤的解剖部位(大約 90%在胃中)、大小和有絲分裂率可能會影響結果，因為無法在比較中對其進行調整；然而，臨床專家認為此情況比較會發生在可以手術的腫瘤，但對於轉移性腫瘤，這並不那麼重要。
- E. 委員會瞭解 NAVIGATOR 和 BLU-285-1002 研究具有不確定性，但同意它們是 avapritinib 和現行臨床處置的最佳可用證據。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

至 2021 年 3 月 29 日止，於 SMC 公開網頁查詢 avapritinib (Ayvakit<sup>®</sup>)，尚查無相關醫療科技評估資料。

##### 2. 歐美國法規審查單位

###### (1) EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料[23]

於 2021 年 4 月 8 日，以關鍵字“avapritinib”查詢歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)公開網頁，查獲一筆於 2020 年 9 月公告之相關審查資料。本案藥品於 EMA 取得「用於成人之無法切除或轉移性 GIST 且具

<sup>d</sup> BLU-285-1002 為一項多中心、回溯性(retrospective)、觀察性(observational)、病例回顧研究，研究納入局部晚期(locally advanced)、轉移或復發具 PDGFRA D842V 突變 GIST 且先前有接受 TKI 治療的病人(確診時間為 2000 年至 2016 年)。

<sup>e</sup> 經查閱文獻數據結果，納入族群多數為 0 至 1 分，但仍有少數病人 ECOG 評分為 2 分。

<sup>f</sup> 建議者提供之間接治療比較文獻包含 NAVIGATOR 與另外 6 筆文獻(包含使用 imatinib 或/及 sunitinib 治療的結果及 BLU-285-1002 研究)。然而，受限於文獻中病人特性(有無 PDGFRA 突變、突變位置、腫瘤是否為無法切除或轉移等)差異，委員會認為多數文獻可能不適合拿來與 avapritinib 做比較。目前委員會報告(committee paper)中提及僅有 Cassier et al. 2012 和 BLU-285-1002 族群與 NAVIGATOR 較相近，然而，委員會考量 Cassier et al. 2012 文獻中對於 PDGFRA D842V 族群的基期資訊不清楚及資料與 BLU-285-1002 相比較舊，因此認為 BLU-285-1002 研究最為合適與 NAVIGATOR 相比，並且後續另呈現以治療權重倒數機率(inverse probability of treatment weighting, IPTW)校正的比較數據，惟委員會報告中數據具機密性不公開。(相關數據另呈現於〈三.(四). 3. (2). B. NAVIGATOR vs Study 1002 RWD〉)



PDGFRA-D842V 突變之單一藥物治療」之許可適應症。

EMA 公開評估報告(public assessment report)中，臨床療效參考 NAVIGATOR，並輔以三項支持性試驗 BLU-258-1002、VOYAGER 和 BLU-285-1105；安全性方面參考 NAVIGATOR，並輔以 VOYAGER 和 EXPLORER 兩項試驗<sup>§</sup>。

## A. 療效評估

### (a) NAVIGATOR 試驗結果

NAVIGATOR 研究中無法切除或具轉移性且有 PDGFRA D842V 突變的 GIST 並接受 300/400 毫克 avapritinib 而納入療效資料分析的病人共有 38 位。此報告數據截至 2020 年 1 月 17 日，相關主要、次要及探索性療效指標摘述於後，後續更新之試驗結果於〈三.(四).3.(2).A. NAVIGATOR〉呈現。

主要療效指標中，整體反應率(overall response rate, ORR)為 95% (95% CI = 82.3 至 99.4)；完全反應(complete response, CR)共 5 人(13.2%)；部分反應(partial response, PR)共 31 人(81.6%)；疾病穩定(stable disease, SD)共 2 人(5.3%)。

次要療效指標方面，中位數無惡化存活期(progression-free survival, PFS)為 24 個月(95% CI = 18.4 至未估算)；中位數反應持續時間(duration of response, DOR)為 22.1 個月(95% CI = 14.1 至未估算)。

<sup>§</sup> EMA 公開評估報告著重參考之臨床療效及安全性相關試驗。

試驗名稱	研究設計	介入方式	試驗族群
療效和安全性考量之非隨機試驗			
BLU-285-1101 (NAVIGATOR)	多中心、開放式、單臂	第一部分：劑量增量；第二部分(劑量擴展)：一天一次 400 mg 逐漸遞減至 300 mg	無法切除或轉移 GIST
支持性療效和安全性考量之隨機試驗			
BLU-285-1303 (VOYAGER)	多中心、開放式、隨機、活性對照	(1) Avapritinib 一天 300 mg (2) Regorafenib 一天 160 mg	第三或四線無法切除 GIST
支持性療效考量試驗			
BLU-285-1002 (Study 1002)	多中心(3 中心/ 1 國家)、回溯性、觀察性	病例回顧(起始治療時間為 2000 年至 2016 年)	局部晚期、轉移/復發具 PDGFRA D842V 突變 GIST 且先前有接受 TKI 治療的病人
BLU-285-1105	多中心、開放式、第 I/II 期、單臂	第一部分(劑量增量)：一天一次 avapritinib 200 mg 增量至 300 mg；第二部分(劑量擴展)：一天一次 300 mg	無法切除或轉移性 GIST 中國病人
支持安全性之非隨機試驗			
BLU-285-2101 (EXPLORER)	多中心(11 中心/ 2 國家)、開放式、單臂	第一部分：劑量增量；第二部分(劑量擴展)：一天一次 300 mg /一天一次 200 mg	晚期全身性肥大細胞增多症(mastocytosis)

探索性療效指標為整體存活情形，於此分析時間點尚未達到中位數整體存活期(overall survival, OS)，但整體存活率於追蹤 18 個月時為 88.6% (95% CI = 78.0 至 99.1)；追蹤 24 及 36 個月時為 70.6% (95% CI = 55.2 至 86.0)。

#### (b) BLU-285-1002 研究結果

BLU-285-1002 試驗中共回溯性收集了 22 位局部晚期、轉移或復發具 PDGFRA D842V 突變 GIST 且有接受 TKI 治療的病人資料。其中，意圖治療分析族群(intention-to-treat, ITT)和曾用過至少一線治療族群(first-line of prior treatment, FPT)納入所有 22 位病人，而 ITT 的次族群分析包含曾用過至少二線治療族群(second-line of prior treatment, SPT)共 19 人(86%)及曾用過至少三線治療治療族群(third-line of prior treatment, TPT)共 16 人(73%)<sup>h</sup>。EMA 報告中提及由上述現象可看出大部分的病人皆為 TPT，反映多數 GIST 病人在使用 US 核准的治療前都沒有進行基因定序。

療效方面，1 位病人接受大網膜(omental)切除和一線藥品 imatinib 後達到完全反應(complete response, CR)。其餘相關療效結果彙整於表九。

表九 BLU-285-1002 試驗療效指標

	FPT	SPT	TPT
ORR, % (95% CI)	4.5 (0.1 至 22.8)	0	0
中位數 PFS, 月(95% CI)	5.6 (3.1 至 16.2)	2.6 (1.4 至 5.9)	5.6 (2.1 至 11.5)
中位數 OS, 月(95% CI)	44.5 (20.4 至 69.6)	28.1 (12.6 至 56.7)	25.5 (10.5 至 55.0)

#### (c) VOYAGER 試驗結果

VOYAGER 試驗共包含 240 位使用 avapritinib 和 236 位使用 regorafenib 的病人(數據截至 2020 年 3 月 9 日)。於此分析時間點，該試驗於 ITT 族群(≥ 3 線 GIST 病人)並未達到預期的主要療效結果；然而，在有 PDGFRA D842V 突變的族群中，可以觀察到 PFS 在 avapritinib 和 regorafenib 間有顯著差異，相關結果摘錄於表十。

#### (d) BLU-285-1105 研究結果

BLU-285-1105 試驗中共有 8 位無法切除或轉移性且具 PDGFRA D842V 突變

<sup>h</sup> BLU-285-1002 研究族群使用 TKI 治療的情形如下：

	未使用	僅使用 1 線	使用至 2 線	使用至 3 線	使用 ≥ 4 線
n (%) (N = 22)	0	3 (14%)	3 (14%)	5 (23%)	11 (50%)

的 GIST 病人，並且全部都接受一天一次 300 mg 的 avapritinib。資料截至 2020 年 3 月 31 日，共有 5 位(62.5%)達客觀反應，且皆為 PR。

(e) 臨床療效評估結論

無論採用幾線治療方案，avapritinib 在 PDGFRA D842V 突變的病人中均表現出出色且持久的 ORR，這在傳統 TKI 治療無反應的族群中是空前的。另外，即使了解到有接受治療病人數量少的局限性，但已顯示出該治療方法在預期目標人群中的臨床益處。

表十 VOYAGER 試驗療效結果(數據截至 2020 年 3 月 9 日)

	有 PDGFRA D842V 突變 <sup>註1</sup>		無 PDGFRA D842V 突變 <sup>註1</sup>		全體病人 <sup>註2</sup>	
	Avapritinib (n = 7)	Regorafenib (n = 6)	Avapritinib (n = 233)	Regorafenib (n = 230)	Avapritinib (n = 240)	Regorafenib (n = 236)
事件數, n (%)	1 (14.3)	4 (66.7)	153 (65.7)	141 (61.3)	154	145
中位數 PFS, 月 (95% CI)	未估算 (9.7 至未估算)	4.5 (1.7 至未估算)	3.9 (3.7 至 5.5)	5.6 (3.8 至 7.2)	4.2	5.6
HR (95% CI)	0.000 (0 至-)		1.338 (1.063 至 1.685)		1.25 (0.99 至 1.57)	
Log rank test p 值	0.035		0.012		0.055	
ORR, % (95% CI)	42.9 (9.9 至 81.6)	0	16.3 (11.8 至 21.7)	7.4 (4.4 至 11.6)	17 (13 至 23)	7 (4 至 11)
CR, n (%)	0	0	0	0	0	0
PR, n (%)	3 (42.9)	0	38 (16.3)	17 (7.4)	41 (17)	17 (7)
SD, n (%)	4 (57.1)	3 (50)	109 (46.8)	156 (67.8)	113 (47)	159 (67)
PD, n (%)	0	1 (16.7)	67 (28.8)	48 (20.9)	67 (28)	49 (21)
未知, n	0	2 (33.3)	18 (7.7)	9 (3.9)	18 (8)	11 (5)
DCR, % (95% CI)	100.0 (59.0 至 100.0)	33.3 (4.3 至 77.7)	39.9 (33.6 至 46.5)	46.5 (39.9 至 53.2)	42 (35 至 48)	46 (40 至 53)
中位數 DOR, 月	未估算	NA	6.8	9.4	7.6	9.4

縮寫：PFS, progression-free survival 無惡化存活期；HR, hazard ratio 風險比；ORR, overall response rate 整體反應率；CR, complete response 完全反應；PR, partial response 部分反應；SD, stable disease 疾病穩定；PD, progressive disease 疾病惡化；DCR, disease control rate 疾病控制率；DOR, duration of response 反應持續時間。

註 1：依 PDGFRA D842V 突變分組之資料彙整自 EMA 公開評估報告。

註 2：不論有無 PDGFRA D842V 突變的全體病人數據摘錄自 Blueprint Medicines 公司於 Connective Tissue Oncology Society Annual meeting 2020 (CTOS 2020)發表關於 VOYAGER 試驗初步療效與安全性結果的研討會海報[24]。

## B. 安全性評估

## (a) 試驗結果

截至 2018 年 11 月 16 日納入至少用過 1 劑 avapritinib 的病人共有 335 位，其中，有 267 位 GIST 病人<sup>i</sup>以及 68 位晚期全身性肥大細胞增多症(advanced systemic mastocytosis, AdvSM)病人被納入安全性評估族群，相關安全性數據彙整於表十一。

表十一 GIST 和 AdvSM 病人使用 avapritinib 後主要的不良事件發生率

事件，n (%)	GIST		AdvSM (n = 68)	GIST+ AdvSM (n = 335)
	300/400 mg (n = 234)	全劑量 (n = 267)		
AE	230 (98.3)	263 (98.5)	68 (100)	331 (98.8)
≥ 3 級 AE	164 (70.1)	188 (70.4)	60 (88.2)	248 (74.0)
治療相關 AE	221 (94.4)	254 (95.1)	65 (95.6)	319 (95.2)
≥ 3 級治療相關 AE	116 (49.6)	133 (49.8)	46 (67.6)	179 (53.4)
SAE	114 (48.7)	137 (51.3)	35 (51.5)	172 (51.3)
治療相關 SAE	47 (20.1)	58 (21.7)	17 (25.0)	75 (22.4)
因 AE 而中止試驗用藥	46 (19.7)	54 (20.2)	11 (16.2)	65 (19.4)
因治療相關 AE 而中止試驗用藥	21 (9.0)	27 (10.1)	5 (7.4)	32 (9.6)
劑量干擾所致 AE	152 (65.0)	176 (65.9)	47 (69.1)	223 (66.6)
劑量降低所致 AE	108 (46.2)	123 (46.1)	43 (63.2)	166 (49.6)
DLT	0	2 (<1)	3 (4.4)	5 (1.5)
AE 所致死亡	27 (11.5)	33 (12.4)	4 (5.9)	37 (11.0)
治療相關 AE 所致死亡	0	0	0	0
AESI_認知影響	89 (38.0)	101 (37.8)	21 (30.9)	122 (36.4)
AESI_顱內出血	2 (<1)	3 (1.1)	7 (10.3)	10 (3.0)
治療相關 AESI_認知影響	86 (36.8)	98 (36.7)	18 (26.5)	116 (34.6)
治療相關 AESI_顱內出血	1 (<1)	2 (<1)	4 (5.9)	6 (1.8)
嚴重(serious) AESI_認知影響	6 (2.6)	8 (3.0)	3 (4.4)	11 (3.3)
嚴重(serious) AESI_顱內出血	1 (<1)	2 (<1)	4 (5.9)	6 (1.8)
因 AESI_認知影響而中止試驗用藥	4 (1.7)	6 (2.2)	2 (2.9)	8 (2.4)
因 AESI_顱內出血而中止試驗用藥	1 (<1)	2 (<1)	1 (1.5)	3 (<1)

縮寫：DLT, dose-limiting toxicity 劑量限制毒性；AESI, adverse event of special interest 特別關注之不良事件。

註：此表分析之數據截至 2018 年 11 月 16 日。

<sup>i</sup> 於該數據時間切點(2018 年 11 月 16 日)，NAVIGATOR 共 237 位及 VOYAGER 共 30 位。

更新至2020年3月9日之安全性數據共585位GIST病人(所有劑量)<sup>j</sup>，其中，550人以300/400 mg的起始劑量接受avapritinib治療。NAVIGATOR相關安全性更新數據參見〈三.(四).3.(2).A.NAVIGATOR〉。EMA報告提及VOYAGER試驗之安全性結果與NAVIGATOR試驗相符，惟在認知影響方面VOYAGER-avapritinib族群為26%，而顱內出血方面為<1%，此兩項指標略低於NAVIGATOR試驗所呈現的數據，並且無其他新的安全性關注指標；除此之外，VOYAGER試驗中avapritinib組與regorafenib組安全性相似，相關數據彙整於表十二。

表十二 VOYAGER 試驗主要安全性指標

事件	Avapritinib (n = 239)	Regorafenib (n = 234)
AE <sup>註1</sup>	99%	100%
≥ 3 級 AE <sup>註1</sup>	75%	70%
SAE <sup>註1</sup>	41%	36%
因 AE 而中止試驗用藥 <sup>註1</sup>	13%	11%
任何 TRAE <sup>註2</sup>	92%	96%
治療相關 AESI_認知影響 <sup>註2</sup>	26%	4%
治療相關 AESI_顱內出血 <sup>註2</sup>	1%	0

註1：彙整自EMA公開評估報告。

註2：相關不良事件數據摘錄自Blueprint Medicines公司於Connective Tissue Oncology Society Annual meeting 2020 (CTOS 2020)發表關於VOYAGER試驗初步療效與安全性結果的研討會海報[24]。

更新至2020年3月31日的BLU-285-1105試驗(中國病人)數據顯示50位無法切除或轉移GIST病人(PDGFR A842V突變者共8位)中，98%曾發生不良事件(adverse event, AE)，≥3級AE約有60%，嚴重不良事件(severe adverse event, SAE)佔28%，沒有出血事件發生，且僅有1項認知影響事件。

## (b) 結論

綜合現有證據，報告中提及avapritinib雖具有相當大的毒性，且SAE發生率很高(包含危及生命和致命)，然而，該安全性特性與其他具有明顯胃腸道和血液學毒性的TKI一致。其中，出血和認知影響是本品特別關注的AE。

從第III期臨床試驗結果中可看出本品與regorafenib對照組中觀察到的不良事件頻率相似，認知功能和顱內出血也較第I期試驗報告少，因此，更新的數據在某種程度上令人放心。鑑於所示的高療效和整體上可操作性的avapritinib的實

<sup>j</sup> 於該數據時間切點(2020年3月9日)，所有585位病人包含NAVIGATOR共250人、VOYAGER中239位接受avapritinib治療者和96位接受regorafenib但因疾病惡化而轉換至avapritinib治療者。

質毒性被認為是可以接受的，但需對病人進行充分選擇和密切監測。

最後，報告中提到仍需要長期追蹤證據，因為 avapritinib 的安全性仍然存在不確定性(特別是在以一線治療 GIST 的病人)。為了解決仍然存在的不確定性，申請人承諾在上市後提供有關安全性(和功效)的其他證據，特別是，提供兩項正在進行的研究的最終研究結果將作為擬議有條件的上市核准(Conditional Marketing Approval, CMA)之特定義務(specific obligation, SOB)<sup>k</sup>。

## (2) US FDA (美國食品藥物管理局) 審查資料[25]

於 2021 年 4 月 8 日，以關鍵字“avapritinib”查詢美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)公開網頁，查獲一筆於 2020 年 2 月公告之相關審查資料。本案藥品於 FDA 取得「用於成人之無法切除或具轉移性的 GIST 且伴隨 PDGFRA 外顯子 18 突變(包含 PDGFRA D842V 突變)」之許可適應症。

US FDA 多學科審查報告(multi-discipline review) (version date：2018 年 4 月 2 日)中，主要參考的臨床試驗包含 NAVIGATOR、BLU-285-1002、VOYAGER、EXPLORER 及 PIONEER<sup>l</sup>。有鑑於 US FDA 參考之試驗內容與本案相關者多已闡述於 EMA 報告章節，且 US FDA 評估時數據時間點較早，故此處僅總結 US FDA 評估療效、安全性及特別考量的觀點，相似試驗數據不再重複贅述。

<sup>k</sup> 後續擬提供資料：NAVIGATOR (預計於 2021 年下半年結束)、VOYAGER (預計於 2020 年上半年結束)及 BLU-285-1406 試驗(新申請的觀察性研究，旨在探討長期使用於無法切除或轉移 PDGFRA D842V 突變 GIST 病人的療效與安全性，預計於 2027 年 12 月結束)。

<sup>l</sup> US FDA 審查主要考量之試驗。

試驗名稱	研究設計	介入方式	試驗族群
療效和安全性考量之非隨機試驗			
BLU-285-1101 (NAVIGATOR)	多中心、開放式、單臂	第一部分：劑量增量；第二部分(劑量擴展)：一天一次 400 mg 逐漸遞減至 300 mg	無法切除或轉移 GIST
BLU-285-1002 (Study 1002)	多中心(3 中心/1 國家)、回溯性、觀察性	病例回顧(起始治療時間為 2000 年至 2016 年)	局部晚期、轉移/復發具 PDGFRA D842V 突變 GIST 且先前有接受 TKI 治療的病人
支持安全性之隨機試驗			
BLU-285-1303 (VOYAGER)	多中心、開放式、隨機、活性對照	(1) Avapritinib 一天 300 mg (2) Regorafenib 一天 160 mg	第三或四線無法切除 GIST
支持安全性之非隨機試驗			
BLU-285-2101 (EXPLORER)	多中心(11 中心/2 國家)、開放式、單臂	第一部分：劑量增量；第二部分(劑量擴展)：一天一次 300 毫克或 200 毫克	晚期全身性肥大細胞增多症(mastocytosis)
BLU-285-2203 (PIONEER)	多中心(25 中心/9 國家)、隨機安慰劑對照	第一部分：劑量探索 第二和第三部分：RP2D or placebo	無痛(indolent)和潛伏的(smoldering)全身性肥大細胞增多症

## A. US FDA 評估觀點

基於持久的反應率(如 DOR 指標)證實 avapritinib 治療具有 PDGFRA D842V 突變的無法切除或轉移性 GIST 成年病人是有療效的。

另外，為將適應症擴展到所有 PDGFRA 外顯子 18 突變的病人，建議者提供了 5 名其他 PDGFRA 外顯子 18 突變的病人數據，該研究族群 ORR 為 40% (95%CI = 5 至 85)。當該族群與 D842V 突變一起納入分析 ORR 為 84% (95%CI = 69 至 93)，6 個月反應率為 89% (95%CI = 77 至 100)，而 12 個月反應率為 65% (95%CI = 43 至 88)，與 D842V 突變族群之數據相似。另外，建議者提供的體內(in vivo)試驗數據顯示，預期 avapritinib 將對其他 PDGFRA 外顯子 18 突變能產生相似的反應。儘管具有 PDGFRA 外顯子 18 突變的病人的 ORR 數值低於 PDGFRA D842V 突變族群中觀察到的值，並且具有較大的信賴區間，但認為在療效分析和核准的適應症中包含所有 PDGFRA 外顯子 18 突變的病人是合適的。根據 FDA 的「在疾病的低頻率分子亞型中開發標靶治療：業界指引(Developing Targeted Therapies in Low-Frequency Molecular Subsets of a Disease: Guidance for Industry)」，如果可以合理預期分群的病人會產生相似的反應，並且如果臨床試驗成功，則可以將藥物用於一組以分子定義的病人(molecularly defined set) (不論各種罕見分子突變的病人在臨床試驗中的表現如何，都可以將其分群)。儘管沒有數據顯示當前已核准的治療對其他 PDGFRA 外顯子 18 突變無效，但建議者另外提供了 avapritinib 用於其他 10 種 PDGFRA 外顯子 18 突變的體外(in vitro)抑制活性數據，並且除了一個例外，其他都與 D842V 有相似的體外抑制活性。

Avapritinib 耐受性良好，但大多數病人至少發生過一次 AE，且約 60% 的病人經歷了至少一種 3 級或 4 級 AE，其中，與 avapritinib 治療相關的兩個最嚴重的不良事件是顱內出血和中樞神經系統影響，相關風險已作為警告和注意事項包含在仿單中。

除了耐受性外，avapritinib 對於具有 PDGFRA 外顯子 18 突變的無法切除或轉移性 GIST 病人之持久反應率顯示出臨床益處，審查小組建議 avapritinib 以一般核准(regular approval)用於具有 PDGFRA 外顯子 18 突變的無法切除或轉移性 GIST 病人。

## 3. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人



群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：具有 PDGFRA D842V 突變的無法切除或轉移性腸胃道間質瘤(GIST)成年病人 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Avapritinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	相對療效與安全性指標
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、臨床試驗(clinical trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 4 月 8 日，以「avapritinib」、「gastrointestinal stromal tumor」、「GIST」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

## (2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 18 筆資料，於 Embase 共尋獲得 15 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 9 筆試驗資料；經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複或不符合本案主題者，本報告無查獲系統性文獻回顧或統合分析類型之文獻資料，最終納入 7 筆與第 I 期臨床試驗 NAVIGATOR 相關文獻及研討會摘要(彙整於表十三)、1 筆 NAVIGATOR 與 Study 1002 間接比較文獻[26]和 1 筆與第 III 期臨床試驗 VOYAGER 試驗資訊摘要[27]，於後摘述相關研究數據。

表十三 符合搜索策略及本案主題之 NAVIGATOR 相關發表文獻及研討會摘要

作者年份	文獻標題	著重內容
Heinrich, et al. 2020 [28]	Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial	Avapritinib 安全性和活性
Jones, et al. 2021 [29]	Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial	更新 NAVIGATOR 數據至 2020 年 3 月 9 日
Kang et al. 2020 [30]	Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients (pts) with unresectable or metastatic (U/M) PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (GIST) treated with avapritinib: NAVIGATOR phase I trial update (研討會摘要)	更新 NAVIGATOR 數據至 2020 年 3 月 9 日
Heinrich, et al. 2016 [31]	Preliminary safety and activity in a first-in-human phase 1 study of BLU-285, a potent, highly-selective inhibitor of KIT and PDGFRA activation loop mutants in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) (研討會摘要)	Avapritinib 初步安全性和活性
Joseph, et al. 2020 [32]	Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors	事後(post-hoc)分析探討安全性、耐受性和 PFS
George, et al. 2021 [33]	Avapritinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior Lines of Therapy <sup>註 1</sup>	探討 avapritinib 用於第四線(含)之後的臨床活性及毒性
Heinrich, et al. 2016 [34]	Clinical Activity of Avapritinib in $\geq$ 4th Line (4L+) and PDGFRA Exon 18 Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) (研討會摘要)	探討 avapritinib 用於第四線(含)之後或用於 PDGFRA 外顯子 18 的臨床活性

註 1：文獻中於使用至 3 線以上且又具有 PDGFRA 外顯子 18 突變的人數僅有 8 名且相關數據僅呈現於補充資料中，故於後不另加摘述。

## A. NAVIGATOR [28, 29, 32, 33]

## (a) 目的

評估晚期 GIST 病人(包含具 KIT 或 PDGFRA D842V 突變者)使用 avapritinib 之安全性、耐受性及抗腫瘤活性。

## (b) 研究設計

NAVIGATOR 試驗(又稱 BLU-285-1101、NCT02508532)為一項多中心(17 中心/10 國家)、開放式、第 I 期、最先用於人體(First in Human, FIH)的 avapritinib 試驗，共分為兩部分，相關試驗設計摘述於表十四。

表十四 NAVIGATOR 試驗設計

第一部分劑量增量(dose-escalation)		排除條件
介入	起始劑量為一天一次口服 avapritinib 30 mg，在 28 天的治療循環中逐日增加劑量，直到偵測到最大耐受劑量(採用 3+3 設計：先招募 3 名病人，如果未達劑量限制毒性，即 6 名病人中不大於一名病人達劑量限制毒性的最高劑量，則再招募 3 名)或建議第 II 期試驗劑量(recommended phase 2 dose, RP2D, RP2D)為止。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用 Fridericia's formula 校正的 QT 間隔(QTcF) &gt; 450 msec</li> <li>● 血小板數 &lt; 90000/mL</li> <li>● 絕對嗜中性球數 &lt; 1000/mL</li> <li>● 血紅蛋白(hemoglobin) &lt; 9 g/dL</li> </ul>
納入條件	<p>經組織學或細胞學確診為無法切除 GIST 或其他晚期固態腫瘤(惟後續實際納入族群僅含 GIST 病人)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 病人為無法切除 GIST 者須使用過 imatinib 和至少一種下列藥品(sunitinib、regorafenib、sorafenib、dasatinib、pazopanib 或試驗型的激酶抑制劑)或疾病具有 PDGFRA D842V 突變。</li> <li>● 病人為其他晚期固態腫瘤者須為復發(relapsed)或難治型(refractory)且無有效治療選擇。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AST 或 ALT &gt; 3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)(沒有肝臟轉移) / &gt; 5 倍 ULN(有肝臟轉移)</li> <li>● 膽紅素 &gt; 1.5 倍 ULN / 合併直接型膽紅素 &gt; 3 倍 ULN / 如果有 Gilbert's Disease &gt; 1.5 倍 ULN</li> <li>● 有癲癇病史需要抗癲癇藥治療</li> <li>● 估計(Cockcroft- Gault 公式)或測得的肌酐清除率 &lt; 40 mL/min</li> <li>● 腦部惡性腫瘤或轉移到腦部</li> <li>● 第 3 群病人為已知 KIT 野生型</li> </ul>
第二部分劑量擴展(dose-expansion)		
介入	原以第一部分最大可耐受劑量 avapritinib 400 mg 為起始劑量，後續減至 300 mg (RP2D)；28 天一個治療循環。	
納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>第 1 群</u>：確診為無法切除 GIST 且須使用過 imatinib 和至少一種下列藥品(sunitinib、regorafenib、sorafenib、dasatinib、pazopanib 或試驗型激酶抑</li> </ul>	

	<p>制劑)，且無 PDGFRA D842V 突變。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>第 2 群</u>：確診為無法切除 GIST 且具有 PDGFRA D842V 突變。PDGFRA 突變應該在 avapritinib 治療前，經局部或中央評估鑑定並藉由標本組織 (archival tissue) 或新腫瘤活檢來取得。</li> <li>● <u>第 3 群</u>：確診為無法切除 GIST 並且有惡化 和/或 病人需不耐受於 imatinib 並且沒有接受額外激酶抑制劑治療。病人不得具有已知的 PDGFRA D842V 突變。</li> <li>● <u>第 1、2 和 3 群</u>：GIST 病人至少需有 1 項病灶固體腫瘤的療效評價標準修訂版 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, mRECIST) version 1.1 量測到。</li> <li>● <u>第 1 和 2 群</u>：腫瘤樣本(標本組織或新的腫瘤活檢)需已被提交進行突變測試。</li> <li>● ECOG 體能狀態 0 至 2 分。</li> </ul>	
--	--	--

#### (c) 病人族群特性

自 2015 年 10 月 7 日至 2020 年 3 月 9 日，共有 250 位病人參與試驗並至少接受 1 劑試驗藥物。其中，第一部分共 46 人(KIT 突變 23 人；PDGFRA-D842V 突變 20 人；PDGFRA-non D842V 突變 3 人)，而第二部分有 204 人納入試驗(第 1 群 126 人；第 2 群 36 人；第 3 群 42 人)，共有 56 位病人納入 PDGFRA-D842V 療效評估族群(中位數追蹤時間 27.5 個月)，其中，有 38 位病人起始使用劑量為 300 或 400 毫克(中位數追蹤時間 25.5 個月)。於表十五彙整安全性評估及 PDGFRA-D842V 突變療效評估之族群特性分佈。

#### (d) 療效指標

主要療效指標設定為 ORR<sup>m</sup>，另包含 CR、PR、SD 和 PD；次要療效指標包含臨床獲益率(clinical benefit rate, CBR)<sup>n</sup>、疾病控制率(disease control rate, DCR)<sup>o</sup>、DOR 和 PFS；而探索性療效指標為 OS。考量使用本品的病人先前 TKI 治療的情況因人而異，另有研究探討未曾使用過其他 TKI 的病人(TKI naïve；意即把 avapritinib 放在一線治療)相關療效結果，上述療效指標結果彙整於表十六。

<sup>m</sup> 整體反應率 ORR 包含完全反應(CR)或部分反應(PR)。

<sup>n</sup> 臨床獲益率(CBR)於此處係指完全反應(CR)或部分反應(PR)不論時間長短或疾病穩定(SD)持續至少 16 週。

<sup>o</sup> 疾病控制率(DCR)於此處係指完全反應(CR)或部分反應(PR)或疾病穩定(SD)。

(e) 安全性

安全性方面，雖然 PDFGRA D842V 突變族群(23.2 個月；範圍= 1.2 至 52.0) 相比安全性評估族群(6.6 個月；範圍=0.2 至 52.0)有更長的中位數治療時間，但 PDFGRA D842V 突變族群(100%)和安全性評估族群(98%)之治療相關不良事件 (treatment related adverse events, TRAE)情形相似，彙整常發生之 TRAEs 於表十七。另外，與任何原因(any cause)相關特別值得注意的不良事件為認知影響和顱內出血事件，相關數據彙整於表十八。於此分析時間點，PDFGRA D842V 突變療效評估族群(n = 56)中，共有 9 位病人發生與不良事件相關的死亡<sup>P</sup>，並且其中有 1 位是與治療相關的，該造成死亡的事件為精神分裂(schizophrenia)。

(f) 文獻結論

上述研究結果顯示 avapritinib 標靶於 PDGFRA D842V 可為這一類型 GIST 病人提供空前且持久的臨床益處，並且具有可控的安全性。Avapritinib 為患有晚期/轉移性 PDGFRA D842V 突變 GIST(以前無法治癒的 GIST 次族群)的病人提供了有效的一線治療。

---

<sup>P</sup> 因 AE 死亡的案例共 9 位，事件分別為 1 位精神分裂、3 位疾病惡化、2 位整體健康惡化、1 位心衰竭、1 位肝衰竭及 1 位敗血症。

表十五 NAVIGATOR 試驗中安全性及 PDGFRA-D842V 突變療效評估族群特性

	安全性評估族群 <sup>註 1</sup> (n = 250)	療效評估族群 <sup>註 2</sup> (n = 56)
中位數年齡,歲(範圍)	61 (25 至 90)	64 (25 至 90)
性別-男(%)	154 (62)	39 (70)
種族		
亞洲(%)	22 (9)	6 (11)
黑人或非裔美國人(%)	12 (5)	4 (7)
白人(%)	181 (72)	39 (70)
其他(%)	8 (3)	1 (2)
未知(%)	27 (11)	6 (11)
基因突變情形		
PDGFRA exon 18 D842V (%)	56 (22)	56 (100)
PDGFRA exon 18 non-D842V (%)	6 (2)	-
KIT (%)	185 (74)	-
ECOG 體能狀態		
0 (%)	101 (40)	21 (38)
1 (%)	141 (56)	32 (57)
2 (%)	8 (3)	3 (5)
腫瘤轉移比(%)	242 (97)	54 (96)
中位數使用本品前曾用 TKI 數 (範圍)	3 (0 至 11)	1 (0 至 6)
使用本品前曾用 TKI 數		
0	11 (4)	11 (20)
1	65 (26)	21 (38)
2	34 (14)	10 (18)
3	44 (18)	6 (11)
≥ 4	96 (38)	8 (14)

註 1：安全性評估族群之病人特性資訊摘錄自 Joseph, et al. 2020[32]。

註 2：PDGFRA-D842V 突變療效評估族群之病人特性資訊摘錄自 Jones, et al. 2021[29]和 George, et al. 2021[33]。

表十六 NAVIGATOR 療效指標結果(截至 2020 年 3 月 9 日)

	全劑量 <sup>註 1</sup> (n = 56)	TKI naïve 全劑量 (n = 11)	300/400 mg (n = 38)	TKI naïve 300/400 mg (n = 5)	300 mg (RP2D) (n = 28)	400 mg (MTD) (n = 10)
<b>主要療效指標</b>						
ORR, % (95% CI)	91 (80 至 97)	91	95 (82 至 99)	100	96 (82 至 100)	90 (56 至 100)
CR, n (%)	7 (13)	3 (27)	5 (13)	2 (40)	3 (11)	2 (20)
PR, n (%)	44 (79)	7 (64)	31 (82)	3 (60)	24 (86)	7 (70)
SD, n (%)	5 (9)	0	2 (5)	0	1 (4)	1 (10)
PD, n	0	0	0	0	0	0
<b>次要療效指標</b>						
CBR, % (95% CI)	98 (90 至 100)	100	97 (86 至 100)	100	100 (88 至 100)	90 (56 至 100)
DCR, % (95% CI)	100 (94 至 100)	100	100 (91 至 100)	100	100 (88 至 100)	100 (69 至 100)
中位數 DOR, 月(95% CI)	27.6 (17.6 至未達到)	22.1 (9.2 至未達到)	22.1 (14.3 至未達到)	22.1 (3.7 至未達到)	-	-
中位數最初反應出現時間 (time-to-first response), 天(範圍)	61 (52 至 757)	-	60 (52 至 757)	-	61 (53 至 224)	57 (52 至 757)
中位數 PFS, 月(95% CI)	34.0 (22.9 至未達到)	27.6 (13.1 至未達到)	27.6 (19.5 至未達到)	27.6 (5.5 至 27.6)	-	-
PFS 3 個月, % (95% CI)	100 (100 至 100)	-	-	-	-	-
PFS 6 個月, % (95% CI)	92 (85 至 100)	-	-	-	-	-
PFS 12 個月, % (95% CI)	83 (72 至 93)	-	-	-	-	-
<b>探索性療效指標</b>						
中位數 OS, 月(95% CI)	未達到	未達到	未達到	未達到	-	-
OS 12 個月, % (95% CI)	93 (85 至 100)	-	91 (82 至 100)	-	-	-
OS 24 個月, % (95% CI)	75 (63 至 87)	82 (59 至 100)	71 (55 至 86)	80 (45 至 100)	-	-
OS 36 個月, % (95% CI)	61 (45 至 77)	72 (44 至 99)	71 (55 至 86)	未估計	-	-

註 1：此處全劑量族群包含 17 位起始 avapritinib 使用劑量 < 300 mg 及 1 位起始劑量 600 mg 的病人。

表十七 NAVIGATOR 試驗中常見的治療相關不良事件(發生在≥ 20%病人)

不良事件(%)	安全性評估族群		療效評估族群	
	(n = 250)		(n = 56)	
噁心	148 (59)		33 (59)	
疲勞	135 (54)		31 (55)	
眶周(Periorbital)水腫	109 (44)		26 (46)	
貧血	103 (41)		32 (57)	
腹瀉	96 (38)		30 (54)	
嘔吐	86 (34)		17 (30)	
流淚增加	81 (32)		17 (30)	
記憶障礙	80 (32)		23 (41)	
食慾下降	76 (30)		16 (29)	
周邊水腫	68 (27)		18 (32)	
髮色改變	61 (24)		16 (29)	
面部水腫	56 (22)		13 (23)	
膽紅素增加	49 (20)		15 (27)	

表十八 NAVIGATOR 試驗中與任何原因相關特別值得注意的不良事件

不良事件(%)	安全性評估族群		療效評估族群	
	(n = 250)		(n = 56)	
	所有級別	≥ 3 級	所有級別	≥ 3 級
認知影響	115 (46)	12 (5)	32 (57)	1 (2)
記憶障礙	81 (32)	2 (<1)	23 (41)	0
混亂狀態	17 (7)	4 (2)	8 (14)	0
認知障礙	28 (11)	3 (1)	7 (13)	1 (2)
腦病(encephalopathy)	5 (2)	4 (2)	1 (2)	0
顱內出血(bleeding)	7 (3)	4 (2)	3 (5)	3 (5)
顱內出血(haemorrhage)	3 (1)	2 (<1)	2 (4)	2 (4)
腦(cerebral)出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)
硬膜下(subdural)出血	3 (1)	1 (<1)	0	0



## B. NAVIGATOR vs Study 1002 RWD [26]

### (a) 目的

間接比較研究 NAVIGATOR 試驗中使用 avapritinib 治療的病人與 Study 1002 中接受其他 TKI 治療的病人之療效結果。

### (b) 病人族群與特性

此研究應用之 NAVIGATOR 療效分析 PDGFRA D842V 突變次族群(n = 56) 數據截至 2020 年 3 月 9 日，相關試驗資訊參見表十四；Study 1002 (n = 19)<sup>q</sup>為前述 EMA 和 FDA 報告中提及之 BLU-285-1002 試驗，該試驗以病例回顧方式(起始治療時間為 2000 年至 2016 年)回溯性納入 ≥ 18 歲、局部晚期、轉移或復發具 PDGFRA D842V 突變 GIST 且先前有接受 TKI 治療的病人，並且排除有加入過 avapritinib 臨床試驗或先前使用 TKI 僅作為輔助治療(adjuvant setting)的病人，兩項試驗之病人特性比較呈現於表十九。

### (c) 數據計算及校正方式

此研究之主要及次要療效指標分別為 OS 和 PFS，其中，Study 1002 以 RECIST version 1.1 評估，而 NAVIGATOR 則是以針對 GIST 調整過的 mRECIST version 1.1 評估，兩項療效指標於試驗中分別以 avapritinib 或第一線 TKI 開始治療日起算，直至病人死亡(OS 或 PFS)或疾病惡化(PFS)。

間接比較相關校正以傾向分數(propensity score, PS)<sup>r</sup>加權校正兩項試驗中病人基期特性的不平衡，再藉由治療權重倒數機率(inverse probability of treatment weighting, IPTW)<sup>s</sup>進行校正後的 Kaplan-Meier 存活函數分析。

### (d) 療效指標

主要療效指標中，NAVIGATOR 組尚未達到中位數 OS，而 Study 1002 組的中位數 OS 則為 12.6 個月(校正後)和 26.4 個月(未校正)；次要療效指標中，NAVIGATOR 組中位數 PFS 為 29.5 個月(校正後)和 29.2 個月(未校正)，而 Study 1002 組則不論校正與否皆為 3.4 個月。兩試驗相關整體存活率及無惡化存活率彙

<sup>q</sup> 此處樣本數為 19 人，不同於 EMA 報告中所述(22 人)，係因為 EMA 報告納入之 ITT 族群為所有接受核准或研究性質的 TKI，並且起始治療時間為 2000 年 1 月 1 日至 2016 年 7 月 1 日的病人；然而，本次分析族群排除 3 位無法確定第一個用於治療無法切除或轉移 GIST 的 TKI 為何(僅用 TKI 作為輔助治療)。

<sup>r</sup> 計算權重所納入考量的因子包含年齡、轉移情形、原發腫瘤解剖位置、疾病持續時間、性別、先前 TKI 數。另外，基於遺漏值比例較高，因此未納入種族和 ECOG 體能狀態分數。

<sup>s</sup> 藉由 IPTW，Study 1002 中基期特性與 NAVIGATOR 族群較相似者於分析中佔有更大的權重，而有較高傾向分數(PS)者則得到較低權重。

整於表二十。

(e) 文獻結論

此回顧性間接分析顯示 avapritinib 比其他治療 GIST 的 TKI 可使 PDGFRA D842V 突變無法切除/轉移 GIST 病人存活更久。另 Study 1002 證實在 avapritinib 核准前，該族群接受 TKI 治療的預後較差。總體而言，此研究結果強調了在初始診斷時進行腫瘤突變檢測的重要性，以確保提供最有效和臨床上最適當的治療。

表十九 NAVIGATOR 之 PDGFRA D842V 突變次族群與 Study 1002 病人特性

病人特性	NAVIGATOR		Study 1002 (n = 19)	P 值	
	全劑量 (n = 56)	300/400 mg (n = 38)		全劑量 vs 1002	300/400 mg vs 1002
性別, 男(%)	39 (70)	25 (66)	12 (63)	0.601	0.844
年紀, ≥ 60 歲 (%)	38 (68)	25 (66)	8 (42)	0.046	0.088
種族					
白人	39 (78)	25 (71)	18 (95)	0.101	0.042
非白人	11 (22)	10 (29)	1 (5)		
資訊缺失	6	3	0		
有轉移(%) <sup>註1</sup>	54 (96)	37 (97)	18 (95)	0.745	0.611
ECOG <sup>註1</sup>					
0	21 (38)	13 (34)	1 (100)	0.445	0.400
1	32 (57)	23 (61)	0		
≥ 2	3 (5)	2 (5)	0		
資訊缺失	0		18		
疾病持續時間≥ 3 年 <sup>註2</sup>	24 (43)	17 (45)	6 (32)	0.386	0.340
TKI 使用至幾線 <sup>註3</sup>					
1 線	11 (20)	5 (13)	3 (16)	0.124	0.040
2 線	23 (41) <sup>註4</sup>	20 (53)	3 (16)		
3 線	9 (16) <sup>註4</sup>	6 (16)	4 (21)		
≥ 4 線	13 (23) <sup>註4</sup>	7 (18)	9 (47)		

註 1：於開始使用參考治療(reference treatment)時評估。

註 2：計算從診斷日至開始使用參考治療日。

註 3：TKI 的使用包含 avapritinib。

註 4：須注意此處各線 TKI 使用之樣本數數據與表十六略有差異。

表二十 NAVIGATOR 之 PDGFRA D842V 突變次族群與 Study 1002 病人比較-整體存活率(OS rate)和無惡化存活率(PFS)

時間(月)	校正後(%)				未校正(%)		
	全劑量	1002	300/400 mg	1002	全劑量	300/400 mg	1002
<b>整體存活率(OS rate)</b>							
6	100	56	100	68	100	100	84
12	93	50	91	61	92	91	79
18	89	41	89	52	89	89	68
24	77	38	73	49	75	71	63
36	63	19	73	20	61	71	31
48	63	17	-	17	61	-	25
60	-	14	-	13	-	-	18
Cox p 值	0.0001		0.0016		-		
<b>無惡化存活率(PFS rate)</b>							
6	93	9	94	8	92	94	14
12	84	6	83	5	83	83	7
18	72	6	68	5	72	69	7
24	63	6	54	5	62	53	7
36	41	-	44	-	37	34	-
Cox p 值	<0.00001		<0.00001		-		

## C. VOYAGER [23, 25, 27]

## (a) 目的

比較 avapritinib 和 regorafenib 用於原先已經有用過 imatinib 和 1 或 2 種其他 TKIs 局部晚期轉移或無法切除的 GIST 病人之臨床療效與安全性。

## (b) 研究設計

VOYAGER 試驗(又稱 BLU-285-1303、NCT03465722)為一項多國多中心、開放式、隨機、第 III 期試驗，相關試驗設計摘述於表二十一。

表二十一 VOYAGER 試驗設計

介入	1:1 隨機分配到(1) avapritinib 300 毫克一天一次,連續使用;或(2) regorafenib 160 毫克一天一次,每三週後第四週暫停
納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥ 18 歲</li> <li>● ECOG 為 0 或 1 分</li> <li>● 局部晚期轉移或無法切除之 GIST</li> <li>● 曾使用 imatinib 和 1 或 2 種其他 TKI 治療</li> <li>● 對先前療法不耐受的病人在納入本研究前必須具有客觀的疾病惡化</li> </ul>
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 過去曾使用過 avapritinib 或 regorafenib</li> <li>● 過去曾使用&gt; 3 種不同的 TKI 治療</li> <li>● KIT 和 PDGFRA 皆為野生型(wild type)</li> <li>● 試驗前一週內曾接受任一全身性抗癌治療</li> <li>● 具顯著心血管疾病</li> <li>● 首次使用研究藥物前 6 個月內經歷動脈血栓或栓塞事件或在首次使用研究藥物前 14 天內經歷了靜脈血栓事件</li> <li>● 首次使用研究藥物前 4 週內發生過任何出血或出血事件(NCI CTCAE version 5.0 ≥ 3 級)</li> <li>● 首次使用研究藥物前 1 年內有已知顱內出血風險或有顱內出血病史</li> <li>● 具不癒合傷口/潰瘍/胃腸道穿孔/骨折</li> <li>● 器官功能不佳</li> <li>● 首次使用研究藥物前 14 天內接受嗜中性球生長因子(neutrophil growth factor)治療</li> <li>● 需要伴隨使用 CYP3A4 強抑制劑或強誘導劑治療</li> <li>● 首次使用研究藥物前 14 天內進行大型手術</li> <li>● 首次使用研究藥物前 28 天內,遭受嚴重的創傷傷害</li> <li>● 首次使用研究藥物前 3 年內,有其他原發性惡性腫瘤病史被診斷或需治療</li> <li>● 有癲癇病史需要抗癲癇藥治療</li> <li>● 具腦部轉移</li> <li>● 使用 Fridericia's formula 校正的 QT 間隔(QTcF) &gt; 450 msec</li> <li>● 從首次使用研究藥物開始到使用最後一劑研究藥物之後至少 60 天內</li> </ul>

	(女)/90 天內(男)不願禁止性交或採取有效的避孕措施 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 懷孕</li> <li>● 哺乳</li> <li>● 研究者確認先前有或現有重大臨床疾病、醫療狀況、手術史、生理檢查或檢驗數值異常</li> </ul>
--	---

### (c) 研究結果

VOYAGER 試驗於 Cochrane/PubMed/Embase 資料庫僅尋獲已發表之試驗設計摘要，與試驗相關之數據結果參見〈三.(四).2.(1).EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料〉。

### (五) 建議者提供之資料

本案為裕利股份有限公司建議 Ayvakit®(avapritinib)納入健保給付，其建議給付適應症同主管機關核准適應症，為「治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人」。建議者提出之建議給付條件中註明本品須經事前審查核准後使用，每次申請以 6 個月為限，且再次申請須提出客觀證據證實無惡化，詳細條件參見前述《「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要》。

本案建議者於送審資料中提及本案藥品臨床療效相關文獻共 5 筆，包含 1 筆臨床試驗文獻(NAVIGATOR)、1 筆用於治療 PDGFR $\alpha$  外顯子 18 的 GIST 文獻回顧(review)、1 筆藥品介紹資料、1 筆真實世界數據(real-world data) ESMO 研討會海報和 1 筆用於 $\geq 4$  線及用於 PDGFR $\alpha$  外顯子 18 GIST 臨床活性摘要。經逐筆檢視，與本案主題相關療效及安全性數據皆已彙整於前，與此不再贅述。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案申請藥品 avapritinib 目前於我國主管機關取得的許可適應症為「治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體(PDGFR $\alpha$ ) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人」，與本次建議給付條件相同。

建議者提出之建議給付規範包含須檢附 PDGFR $\alpha$  D842V 突變報告及設定每日最大劑量限制，另規定每療程以 6 個月為限，如欲再次申請，則須提供客觀證據證實無惡化。

依據臨床治療指引，對於無法切除或轉移性 GIST 的標靶藥物治療選擇前三線依序為 imatinib、sunitinib 及 regorafenib，上述藥品成分於我國主管機關皆有核准之 GIST 相關適應症且獲健保收載，然而這三項治療皆非針對 PDGFRA 突變的病人；若考量具 PDGFRA 突變的次族群，則僅有本案藥品(avapritinib)於 NCCN 指引被列為第一線核准之治療選擇。

綜合臨床治療指引建議、國內許可適應症、健保收載情形、相關療效文獻資料，本報告考量本案目標族群設限於具 PDGFRA D842V 突變者，因此認為本案藥品於我國尚無合適參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2021 年 03 月 29 日，於加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 公開網頁查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考，於英國 NICE 網頁則查詢到 1 筆進行中的評估資料時程，並已公告評議諮詢文件。目前 NICE 基於成本效益考量傾向不建議收載 avapritinib 於治療「無法切除或轉移性腸胃道間質瘤中具有 PDGFRA D842V 突變的成年病人」，但其最終評議結果尚需待正式科技評議指引公告。

相對療效與安全性方面，於英國 NICE 情境下參考品設定為 imatinib 再接受 BSC 或只接受 BSC，然而，本品無相關比較性證據可供參考。委員會考量此類型病人的稀少性，依第 I 期非隨機、單臂研究中 PDGFRA D842V 突變次族群與過去這類型病人的情況相比(avapritinib 有更高整體反應率和更長的無惡化存活時間)，認為本品對有 PDGFRA D842V 突變的 GIST 病人為一項有效治療，但亦提及整體存活方面及神經認知相關的不良事件需持續追蹤探究。

## (三) 相對療效與安全性

本案藥品雖有直接性比較的第 III 期試驗證據(VOYAGER)，但本品於該試驗僅與第 3 線用藥 regorafenib 相比，且試驗中有 PDGFRA D842V 突變的病人遠少於無該突變的病人(13 人 vs 463 人)，因此相關數據解讀上仍需保留不確定性。考量本案目標族群病人的稀少性，本報告另參考一項第 I 期單臂試驗(NAVIGATOR)及一項回顧性間接比較研究(NAVIGATOR vs Study 1002)，並考量 EMA 及 US FDA 評估之觀點。惟上述臨床試驗仍在進行中，後續持續追蹤本案藥品相關之試驗數據更新是有必要的。

療效方面，NAVIGATOR 試驗之療效評估族群納入「有 PDGFRA-D842V 突變之無法切除或轉移性 GIST」病人，依據目前數據(截至 2020 年 3 月 9 日，療效評估族群中位數追蹤時間 27.5 個月)可觀察到不論是在全劑量(n = 56，亞洲人

佔 11%)、起始劑量 300/400 毫克(n = 38)或上述分群中未使用過其他 TKI 治療(TKI naïve)的病人(全劑量:11 人;300/400 mg:5 人)其主要療效指標 ORR 均大於 90% ; 以所有療效評估族群(全劑量)為例,次要療效指標中位數 DOR 達 27.6 個月且中位數 PFS 達 34 個月,探索性療效指標 OS 方面,12 個月為 93%、24 個月為 75% 及 36 個月為 61%。若間接與 Study 1002 族群(非使用 avapritinib 的其他 TKI 使用者, n = 19)相比,NAVIGATOR 組尚未達到中位數 OS,而 Study 1002 組則為 12.6 個月(校正後);次要療效指標中,NAVIGATOR 組中位數 PFS 為 29.5 個月(校正後),而 Study 1002 組則為 3.4 個月,可看出 PDGFRA D842V 無法切除或轉移性 GIST 病人使用 avapritinib 的成效優於使用其他 TKI,惟 Study 1002 為一回溯性研究且樣本數較少,兩項研究間接比較中仍存在不確定性。最後,本品(n = 240)與 regorafenib (n = 236)比較作為第三線後治療的第三期臨床試驗 VOYAGER 數據顯示若不考量任何突變類型則兩組間 PFS 並未達顯著差異(avapritinib : 4.2 個月、regorafenib : 5.6 個月,  $p$  值 = 0.055); 但若僅考慮有 PDGFRA D842V 突變的族群則兩組 PFS 有達顯著差異(avapritinib : 未達到 vs regorafenib : 4.5 個月,  $p$  值 = 0.035), 然樣本數皆很小(avapritinib 7 人、regorafenib 6 人)。

安全性部分,從 VOYAGER 試驗結果可看出 avapritinib 與 regorafenib 的整體不良事件發生率相似。在所有不良事件中,本品特別被重視的指標為顱內出血和認知方面的影響,可看出本品與 regorafenib 相比與治療相關的認知功能影響(26% vs 4%)及與治療相關的顱內出血(1% vs 0)皆較高,但此數據低於 NAVIGATOR 試驗報告中呈現的數據(認知影響:46%; 顱內出血:3%),因此,後續仍需持續探究關於此部分的不良事件發生情形。

#### (四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之相關資訊可供參考;為彌補現有醫療倫理議題之不足,於此摘述主要醫療科技評估組織英國 NICE 之審查中審議諮詢報告所收集之病人及消費者意見。

1. PDGFRA D842V 突變是罕見且令人虛弱的情況,並且具高死亡率和有限的治療選擇。
2. 在等候基因檢查結果時先使用 imatinib 是沒有益處的。
3. Avapritinib 可以減少腫瘤生長,雖有淚眼、腫脹、口乾等副作用,但上述副作用

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/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)	至 2021 年 4 月 7 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 4 月 7 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2021 年 4 月 7 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2021 年 4 月 7 日止，查無蘇格蘭 SMC 與本案相關之 醫療科技評估報告
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	1 篇

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [19]

至 2021 年 4 月 7 日止，查無加拿大藥物及醫療科技評估機構(Canadian agency for drugs and technologies in health, CADTH) 對於 avapritinib 用於治療具有血小板衍生生長因子  $\alpha$  受體 (PDGFRA) D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 成年病人之相關評估資料。

#### 2. PBAC (澳洲) [20]

至 2021 年 4 月 7 日止，查無澳洲藥物福利諮詢委員會(Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 對於 avapritinib 用於治療具有 PDGFRA D842V



突變，無法切除或轉移性 GIST 成年病人之相關評估資料。

### 3. NICE (英國) [21]

至 2021 年 4 月 7 日止，英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 仍在進行對於 avapritinib 用於治療具有 PDGFRA D842V 突變，無法切除或轉移性 GIST 成年病人之相關評估，目前尚未有正式報告公告。然就目前 NICE 所公告之審議諮詢報告(appraisal consultation) 結果來說，傾向建議不給付 avapritinib，主要原因是認為 avapritinib 並不符合成本效益，但最終審議結果尚待正式報告版本公告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

至 2021 年 4 月 7 日止，查無蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC) 對 avapritinib 用於治療 PDGFRA D842V 突變，無法切除或轉移性 GIST 成年病人之相關評估資料。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：adult patients with unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor
<b>Intervention</b>	avapritinib
<b>Comparator</b>	-
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 4 月 14 日，以 avapritinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，未搜尋到任何一篇以 avapritinib 用於治療具有 PDGFRA D842V 突變，無法切除或轉移性 GIST 之成本效益評估。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇與本品相關，基於美國情境的財務影響文獻摘要，考量該篇摘要所定義之取代藥品品項，與我國健保給付情境不完全相符，故在此不再贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 Chiang 等人於 2014 年所發表的研究[6]，係以 1998 年至 2008 年我國癌症登記資料庫為基礎，分析期間總計共 2,986 名 GIST 病人被診斷出，疾病的發生率自 1998 年每十萬人口中有 1.13 名個案上升至 2008 年每十萬人口中有 1.97 名個案，而最常發生 GIST 部位的前三名依序為胃、小腸以及結腸/直腸。

本報告另參考最新的中華民國 107 年癌症登記報告[35]，註記為胃腸基質瘤的病人共 472 位，其中在食道部位新發個案數為 4 例 (0.85%)、胃部的新發個案數為 208 例 (44.07%)、小腸部位的新發個案數為 220 例 (46.61%)、結腸、直腸、乙狀結腸連結部位及肛門部位的新發個案數為 34 例 (7.20%)、結締組織、軟組織及其他皮下組織惡性腫瘤的新發個案數為 6 例 (1.27%)。以 107 年底的台灣總人口數結合 107 年癌症登記報告數據，推估腸胃道間質瘤的粗發生率，約為每十萬人口中有 2.00 位新發個案。

而在 GIST 病人中的基因突變部分，根據相關文獻的數據顯示，最常見的突變為 KIT 突變，約占整體 GIST 病人的 75% 至 80%，其次為 PDGFRA 突變，約佔 10-15% [2]，且 KIT 突變與 PDGFRA 突變常為互斥，本案目標族群為 PDGFRA 外顯子 18 之 D842V 突變，經諮詢臨床醫師與文獻搜尋之結果，則約佔整體 GIST 病人的 6-8% [2, 36]。

## (二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

Ayvakit<sup>®</sup>(以下簡稱本品)之成分為 avapritinib，在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼為 L01EX18[15]，屬「L01E PROTEIN KINASE INHIBITORS」的「L01EX Other protein kinase inhibitors」類，而同屬 Other protein kinase inhibitors 類的藥品成分共有 21 項。經查衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證網路查詢服務[16]，以及中央健康保險署之健保用藥品項網路查詢服務[18]，上述品項中有 sunitinib 及 regorafenib 之臨床地位與本品相近，且都有獲健保給付用於局部晚期、無法切除或轉移性的腸胃道間質瘤，目前給付條件皆未針對是否具有 PDGFRA D842V 突變進行限縮。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[16]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「腸胃道間質瘤(腫瘤)」、「腸胃道基質瘤(腫瘤)」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含「治療胃腸道間質瘤(腫瘤)或腸胃道基質瘤(腫瘤)」的藥品成分有 imatinib、sunitinib 以及 regorafenib，且都有獲健保給付用於局部晚期、無法切除或轉移性的腸胃道間質瘤[18]，目前給付條件皆未針對是否具有 PDGFRA D842V 突變進行限縮。

本報告考量雖然上述三個品項於我國皆有給付用於局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤，然而相關文獻卻指出上述品項對於具有 PDGFRA D842V 突變之胃腸道間質瘤幾乎沒有療效，在本品與上述品項之臨床地位雖有部分重疊，但實際上仍具有差異之考量下，本報告認為本品並無適當之核價參考品。

## (三) 財務影響

依建議者所提供之財務影響分析，係設定 Ayvakit<sup>®</sup>(以下簡稱本品)作為無法切除或轉移性、且具有血小板衍生生長因子  $\alpha$  受體 (PDGFRA) D842V 突變之胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 病人之治療使用。建議者認為本品將取代現有健保給付藥物用於無法切除或轉移性之 GIST 病人之部分市場，故對健保財務而言，屬取代關係。建議者估計未來五年(自 2022 年至 2026 年)本品年度藥費約為 5,100 萬元至 1 億 3,900 萬元，新情境年度藥費約為 5,400 萬元至 1 億 4,000 萬元；原情境年度藥費約為 1,500 萬元至 1,700 萬元；最終估計之本品年度財務影響第一年約增加 3,900 萬元至第五年約增加 1 億 2,300 萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

### 1. 臨床地位

根據申請之給付條件，建議者認為本品將取代現有健保給付藥物（一線 imatinib、二線 sunitinib 以及三線 regorafenib）用於無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 病人的部分市場，對於健保財務而言屬取代關係。

### 2. 目標族群推估

建議者將目標族群分為「新發病人數」及「復發病人數」兩部分進行計算，估計未來五年無法切除或轉移性、且 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發及復發病人數合計每年皆約 20 人，相關細節如下說明。

- 新發病人數

建議者透過 2013 年至 2017 年癌症登記年報中各年度 GIST 之新發病人數為基礎進行線性迴歸，估計未來五年新發病人數每年皆約 500 人。建議者另引用國外文獻設定 GIST 病人中屬無法切除或轉移比例（35%）、以及 PDGFRA D842V 突變之比例（8%），結合上述估計人數，建議者推估未來五年無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發病人數每年皆約 10 人。

- 復發病人數

建議者以推估之未來五年各年度 GIST 新發病人數，減去同年度無法切除或轉移之 GIST 新發病人數，作為該年度可切除之 GIST 病人數，再引用國外文獻設定可切除之 GIST 病人同年度復發之比例（30%）以及 PDGFRA D842V 突變之比例（8%），推估未來五年無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 復發病人數每年皆約 10 人。

### 3. 原情境年度藥費推估

建議者設定在原情境下，不論目標族群是否接受基因檢測，該群病人皆會使用現行健保給付的各線治療，並假設全數病人皆使用 imatinib 進行一線治療，後續第二線 sunitinib、第三線 regorafenib 治療部分，則假設為接受前線治療的九成病人數進行使用，各線治療皆按仿單用法用量、現行健保給付價以及設定每線治療皆服藥 3 個月進行估算，建議者估計未來五年目標族群使用現有給付三線藥品之年度藥費合計約 1,500 萬元至 1,700 萬元。

### 4. 新情境年度藥費推估

建議者將新情境年度藥費分為「使用本品治療」以及「使用現有治療」進行推估，建議者估計未來五年本品年度藥費約為 5,100 萬元至 1 億 3,900 萬元；新情境年度藥費約為 5,400 萬元至 1 億 4,000 萬元，相關細節，如下說明。

- 使用本品治療

建議者假設新情境下各年度之目標族群於未來五年之檢測率為 80% 至 95%，並設定接受檢測之病人即為各年度以本品治療的新增人數。接續，建議者另透過 ESMO 2020 海報發表資料及內部假設，設定病人接受本品治療後第一年至第四年之疾病無惡化比例（分別為 83%、53%、34% 以及 20%），估算出各年度持續使用本品治療之病人數。結合上述病人數估算結果，以及按建議給付價及本品仿單用法用量所計算之本品每月藥費，建議者估計未來五年本品年度藥費約為 5,100 萬元至 1 億 3,900 萬元。

- 使用現有治療

建議者估計在新情境下，未進行基因檢測之目標族群病人數，即以現行健保給付之藥品進行治療，相關估算邏輯及參數與前段原情境年度藥費推估相同，建議者估計未來五年使用現有治療之年度藥費約 300 萬至 100 萬元。

## 5. 財務影響

綜上所述，建議者估計未來五年之財務影響第一年約增加 3,900 萬元至第五年約增加 1 億 2,300 萬元。

## 6. 敏感度分析

建議者考量在本品給付後，會有部分病人在本品給付前一年被診斷為無法切除或轉移性之 GIST 病人，而在本品給付後進行基因檢測確診帶有 PDGFRA D842V 突變，故可使用本品，因此本品給付第一年的人數以加計一倍考量。在相關估算邏輯與參數均與基礎分析相同之設定下，情境分析結果顯示未來五年之財務影響第一年約增加 9,100 萬元至第五年約增加 1 億 3,600 萬元。

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

1. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟未考量各年度經本品治療後疾病惡化之本品年度藥費以及後線治療費用，造成財務影響之不確定性。
2. 臨床地位

本報告經由諮詢臨床醫師表示，根據建議給付條件、文獻及其臨床經驗，健

保給付之三線治療藥物對於本次目標族群幾乎沒有療效，故本品給付後可能將會作為第一線治療；此外，醫師表示針對經本品治療後疾病再度惡化之病人，雖然現行的三線治療藥物效果不佳，但仍會讓病人作為後線治療使用，故本報告認為本品給付後，對於健保財務而言，應屬新增關係。

### 3. 目標族群推估

在目標族群推估部分，本報告按建議者之架構分為「新發病人數」及「復發病人數」兩部分進行計算，估計未來五年（自 2022 年至 2026 年）無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發及復發病人數合計每年皆約 30 人，相關細節如下說明。

- 新發病人數

本報告透過 2014 年至 2018 年癌症登記年報中各年度 GIST 之新發人數為基礎推估複合成長率[35]，估計未來五年新發人數每年皆約 500 人。另 GIST 病人中屬無法切除或轉移比例、以及 PDGFRA D842V 突變之比例，經查詢相關文獻並與臨床醫師進行討論，建議者所設定之比例應屬合宜，故皆按建議者所設定之參數進行後續分析，結合上述估計人數，本報告推估未來五年無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發病人數每年皆約 10 人。考量癌登年報之 GIST 新發病人數略有波動，本報告後續將透過其他推估方式，針對病人數進行敏感度分析。

- 復發病人數

本報告以推估之各年度 GIST 新發病人數，減去同年度無法切除或轉移之 GIST 新發病人數，作為該年度可切除之 GIST 病人數，另查相關文獻並與醫師諮詢[37]，將復發率進行調整，改以 3 年復發率（50%）進行後續推估，再將 PDGFRA D842V 突變之比例（8%）納入考量後，推估未來五年無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 復發病人數每年皆約 10 人。

### 4. 原情境年度藥費推估

經檢視相關參數以及推估邏輯，本報告認為應屬合宜，惟每線治療皆服藥 3 個月之設定，因未有文獻可供支持，故本報告有所疑慮。另經諮詢臨床醫師，醫師表示相關數據與其臨床經驗相符，因此後續以建議者之設定，結合本報告估計之病人數進行推估，預估未來五年目標族群使用現有給付三線藥品之年度藥費合計約為 1,900 萬元至 2,000 萬元。

### 5. 新情境年度藥費推估

本報告將新情境年度藥費分為「使用本品治療」以及「經本品治療失敗後，後線使用現有治療」進行推估，估計未來五年本品年度藥費約為 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元；新情境年度藥費約為 8,900 萬元至 2 億 4,500 萬元，相關細節說明如下。

- 使用本品治療

建議者在進行新情境年度藥費推估時，假設並非全數病人都會進行基因檢測，然臨床醫師表示在本品進行給付後，為避免病人接受無效醫療，推測全數病人將會進行基因檢測，經檢測確認帶有 PDGFRA D842V 突變者，將會以本品作為優先治療選擇，故在接受基因檢測的假設上，建議者與臨床醫師意見有所出入；此外，建議者僅計算各年度完整使用本品一年病人之年度藥費，並未計算各年度經本品治療後發生疾病惡化的病人，於疾病惡化前使用本品所產生之藥費。綜合考量上述因素，本報告認為建議者之估計具有不確定性。

在完整使用本品一年病人之年度藥費估算部分，本報告根據臨床醫師之建議，設定新發病人將全數進行檢測，且檢測後具 PDGFRA D842V 突變者皆以本品進行治療，故後續分析改以目標族群病人數為基礎，參考建議者所設定之本品治療後疾病無惡化比例[38]，估算出各年度使用本品治療之病人數（包括當年度新發個案以及持續使用本品者）。相關藥費估算邏輯及參數均按建議者之設定，本報告推估未來五年完整使用本品一年病人之年度藥費約為 7,900 萬元至 1 億 8,400 萬元。

在經本品治療後發生疾病惡化病人之本品年度藥費估算部分，本報告另外以目標族群病人數以及疾病惡化比例，計算各年度經本品治療後疾病惡化的病人數（包括新發個案以本品治療後發生惡化以及以本品持續治療個案所發生之疾病惡化），並假設各年度該群病人經本品治療半年後發生疾病惡化，其餘估算邏輯與參數均按建議者設定，本報告推估未來五年經本品治療後發生疾病惡化病人之本品年度藥費約為 800 萬元至 4,800 萬元。

綜上所述，本報告推估未來五年本品之年度藥費約為 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元。

- 經本品治療失敗後，後線使用現有治療

臨床醫師認為病人經本品治療後若疾病發生惡化，在臨床上應仍會按現有給付藥品，依序進行後線治療，然建議者並未對此進行估計，故本報告參考醫師之建議進行校正。

本報告透過先前估計之各年度經本品治療後發生疾病惡化之病人數，假設病

人後續將依序進行現有給付之各線治療，並依據醫師建議設定每線治療時間以 2 個月估算，其餘計算現有治療之相關參數與邏輯，均與建議者相同。本報告推估未來五年經本品治療失敗後之病人，後線使用現有治療之年度藥費約為 200 萬元至 1,300 萬元。

## 6. 財務影響

綜上所述，本報告估計本品若通過給付後，未來五年之財務影響第一年約增加 7,000 萬元至第五年約增加 2 億 2,600 萬元。

## 7. 敏感度分析

本報告針對以下不確定因素進行單因子敏感度或情境分析：

- (1) 調整 GIST 病人數估計方式：本報告改以 2015 年至 2018 年之癌症登記年報中各年度 GIST 之新發人數為基礎進行目標族群推估。分析結果顯示，未來五年本品之年度藥費約 9,200 萬元至 2 億 6,200 萬元；財務影響約增加 7,500 萬元至 2 億 5,400 萬元。
- (2) 不考量後線治療：考量現行健保給付藥品對於本次目標族群療效並不明顯，故本報告暫不考量後線治療，以建議者財務影響之分析情境進行分析。分析結果顯示，未來五年本品之年度藥費（即新情境年度藥費）約 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元；財務影響約增加 6,800 萬元至 2 億 1,300 萬元。
- (3) 本品給付首年人數倍增：本報告參考建議者設定之情境，考量部分病人在本品給付前即確診為 GIST，但於本品給付後才進行基因檢測，且檢測結果符合資格使用本品，因此本品給付第一年的人數以加計一倍進行情境分析。分析結果顯示，未來五年本品之年度藥費約 1 億 7,400 萬元至 2 億 4,200 萬元；財務影響約增加 1 億 4,000 萬元至 2 億 3,800 萬元。
- (4) 納入基因檢測費用：臨床醫師表示現有三線治療對於本次目標族群的治療效果並不明顯，若本品進行給付後，為避免無效醫療的發生，在病人確診為 GIST 後就會進行基因檢測，且為全數病人皆接受檢測。本報告經諮詢臨床醫師並搜尋國內 PDGFRA 基因突變檢測之自費費用，設定每次檢測費用約為 1 萬元，在全數 GIST 病人數均須檢測之前提下，在本品通過給付後未來五年其他醫療費用每年皆約 500 萬元，以此進行後續情境分析。分析結果顯示，未來五年本品之年度藥費（即新情境年度藥費）約 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元；財務影響約增加 7,500 萬元至 2 億 3,100 萬元。



## 七、經濟評估結論

1. 加拿大、澳洲、英國及蘇格蘭等 HTA 組織查無與本品相關之正式評估報告。
2. 建議者估計未來五年（自 2022 年至 2026 年）本品年度藥費約為 5,100 萬元至 1 億 3,900 萬元，對健保藥費的財務影響第一年約增加 3,900 萬元至第五年約增加 1 億 2,300 萬元。
3. 整體而言，本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟未考量基因檢測成本、各年度經本品治療後疾病惡化之本品年度藥費以及後線治療費用，造成財務影響之不確定性。本報告依臨床醫師之建議，設定目標族群經本品發生疾病惡化後，仍會進行現有給付之三線治療，並調整部分參數及估算邏輯，重新進行財務影響分析。
4. 本報告估計本品納入健保給付後，未來五年本品年度藥費約為 8,700 萬元至 2 億 3,300 萬元；新情境年度藥費約為 8,900 萬元至 2 億 4,500 萬元；原情境年度藥費約為 1,900 萬元至 2,000 萬元；財務影響第一年約增加 7,000 萬元至第五年約增加 2 億 2,600 萬元。
5. 本報告針對幾項不確定因素進行敏感度分析，如目標族群、有無後線治療、給付首年病人數及基因檢測費用等，各分析之未來五年財務影響如下：
  - (1) 調整 GIST 病人數估計方式：約增加 7,500 萬元至增加 2 億 5,400 萬元。
  - (2) 不考量後線治療：約增加 6,800 萬元至增加 2 億 1,300 萬元。
  - (3) 本品給付首年人數倍增：約增加 1 億 4,000 萬元至增加 2 億 3,800 萬元。
  - (4) 納入基因檢測費用：約增加 7,500 萬元至增加 2 億 3,100 萬元。

## 參考資料

1. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World journal of gastroenterology* 2018; 24(26): 2806.
2. PDGFRA IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS (GIST): ESMO BIOMARKER FACTSHEET. OncologyPRO-Educational Portal for Oncologists.  
<https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/pdgra-in-gastrointestinal-stromal-tumours-gist>. Accessed March 29, 2021.
3. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Current opinion in gastroenterology* 2019; 35(6): 555-559.
4. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet* 2013; 382(9896): 973-983.
5. Xu L, Ma Y, Wang S, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor in Chinese urban population: A national population-based study. *Cancer Medicine* 2021; 10(2): 737-744.
6. Chiang N-J, Chen L-T, Tsai C-R, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998–2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC cancer* 2014; 14(1): 1-9.
7. Gastrointestinal Stromal Tumors Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version. National Institutes of Health: National Cancer Institute.  
[https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/gist-treatment-pdq#\\_35](https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/gist-treatment-pdq#_35). Accessed March 29, 2021.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Stages and Other Prognostic Factors. American Society of Clinical Oncology.  
<https://www.cancer.org/cancer/gastrointestinal-stromal-tumor/detection-diagnosis-staging/staging.html>. Accessed March 30, 2021.
9. Gonzalez RS. Staging-GIST. PathologyOutlines.com website.  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachgiststaging.html>. Accessed March 30, 2021.
10. Mei L, Smith SC, Faber AC, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine. *Trends in cancer* 2018; 4(1): 74-91.
11. Gastrointestinal Stromal Tumors Treatment (Adult) (PDQ®)–Patient Version. National Institutes of Health: National Cancer Institute.  
[https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/gist-treatment-pdq#\\_52](https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/gist-treatment-pdq#_52). Accessed March 29, 2021.
12. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Gastrointestinal Stromal

- Tumors (GISTs), Version 1.2021--October 30, 2020. National Comprehensive Cancer Network. Accessed March 29, 2021.
13. Casali P, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29: iv68-iv78.
  14. Gastrointestinal cancers overview. National Institute for Health and Care Excellence. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/gastrointestinal-cancers>. Accessed March 29, 2021.
  15. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 30, 2021.
  16. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed March 30, 2021.
  17. 藥品給付規定-第九節 抗腫瘤藥物(110.03.22 更新). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed March 30, 2021.
  18. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed March 30, 2021.
  19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?keywords=avapritinib>. Accessed March 29, 2021.
  20. Public Summary Documents by Product. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed March 29, 2021.
  21. Avapritinib for treating unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours [ID1626]-In development [GID-TA10523]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10523>. Accessed March 29, 2021.
  22. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=avapritinib>. Accessed March 29, 2021.
  23. Human medicine European public assessment report (EPAR): Ayvakyt. European Medicines Agency Science Medicines Health. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ayvakyt>. Accessed April 8, 2021.
  24. Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable

- or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Efficacy and Safety Data From Phase 3 VOYAGER Study. Blueprint Medicines.  
<https://www.blueprintmedicines.com/wp-content/uploads/2020/11/Blueprint-Medicines-CTOS-2020-Avapritinib-GIST-VOYAGER-Trial-Poster.pdf>.  
 Published 2020. Accessed April 19, 2021.
25. Drug Approval Package: AYVAKIT. U.S. Food and Drug Administration.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/212608Orig1s000T0C.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212608Orig1s000T0C.cfm). Accessed April 8, 2021.
  26. von Mehren M, Heinrich MC, Shi H, et al. Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. *BMC cancer* 2021; 21(1): 1-9.
  27. Bauer S, George S, Kang Y, et al. VOYAGER: an open-label, randomised, phase 3 study of avapritinib vs regorafenib in patients with locally advanced metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumour. *Annals of Oncology* 2019; 30: iv54.
  28. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21(7): 935-946.
  29. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *European Journal of Cancer* 2021; 145: 132-142.
  30. Kang Y, Jones R, von Mehren M, et al. 115MO Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients (pts) with unresectable or metastatic (U/M) PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (GIST) treated with avapritinib: NAVIGATOR phase I trial update. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1287-S1288.
  31. Heinrich M, Jones R, Schoffski P, et al. Preliminary safety and activity in a first-in-human phase 1 study of BLU-285, a potent, highly-selective inhibitor of KIT and PDGFR $\alpha$  activation loop mutants in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *European Journal of Cancer* 2016; 69: S4.
  32. Joseph CP, Abaricia SN, Angelis MA, et al. Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. *The Oncologist* 2020.
  33. George S, Jones RL, Bauer S, et al. Avapritinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior Lines of

- Therapy. *The Oncologist* 2021.
34. Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical Activity of Avapritinib in  $\geq$  4th Line (4L+) and PDGFRA Exon 18 Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Headache* 2018; 16: 34.
  35. 衛生福利部國民健康保險署. 癌症登記年報.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed April 12 2021.
  36. Serrano C, George S. Gastrointestinal stromal tumor: challenges and opportunities for a new decade. *Clinical Cancer Research* 2020; 26(19): 5078-5085.
  37. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000; 231(1): 51.
  38. von Mehren M, Heinrich MC, Shi H, et al. Clinical efficacy comparison of avapritinib with other tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA D842V mutation: a retrospective analysis of clinical trial and real-world data. *BMC cancer* 2021; 21(1): 1-9.

## 附錄

## 附錄一 療效文獻搜尋紀錄

資料庫	搜索日期	項次	搜索條件	篇數
PubMed	2021/04/08	#1	"avapritinib"[All Fields] OR "Ayvakit"[All Fields] OR "Ayvakyt"[All Fields] OR "BLU-285"[All Fields]	69
		#2	gastrointestinal AND stromal AND (tumor* OR sarcoma OR neoplasm* OR carcinoma)	11565
		#3	#2 OR GIST	15064
		#4	#1 AND #3	42
		#5	#4 AND (systematicreview[Filter])	0
		#6	#4 AND (meta-analysis[Filter])	0
		#7	#4 AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	0
		#8	#4 AND (clinicaltrial[Filter])	2
		#9	#4 AND trial	18
		#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	18
EMBASE	2021/04/08	#1	avapritinib OR 'avapritinib'/exp 'gastrointestinal stromal tumor'/exp	145
		#2	OR 'gastrointestinal stromal tumor' OR GIST	25839
		#3	#1 AND #2	82
		#4	#3 AND [systematic review]/lim	1
		#5	#3 AND [meta analysis]/lim	1
		#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	14
		#7	#3 AND [clinical trial]/lim	10
		#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	15
Cochrane Library	2021/04/08	#1	"avapritinib" OR "Ayvakit" OR "Ayvakyt" OR "BLU-285"	16
		#2	gastrointestinal AND stromal AND (tumor* OR sarcoma OR neoplasm* OR carcinoma) OR GIST	740
		#3	#1 AND #2	9

## 附錄二 經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2021.04.14	1 "PDGFRA"[All Fields] AND "D842V-mutant"[All Fields] AND ("gastrointestinal stromal tumors"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "stromal"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]) OR "gastrointestinal stromal tumors"[All Fields] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "stromal"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "gastrointestinal stromal tumor"[All Fields])	13
		2 "avapritinib"[Supplementary Concept] OR "avapritinib"[All Fields]	64
		3 #1 AND cost utility	0
		4 #1 AND cost-consequence	0
		5 #1 AND cost-effectiveness	0
		6 #1 AND cost-benefit	0
		7 #1 AND #2 AND #3 AND cost minimization	0
		8 #1 AND cost	1
Cochrane Library	2021.04.14	1 avapritinib in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	14
		2 PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2
		3 avapritinib in Title Abstract Keyword AND PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	0
CRD	2021.04.14	1 Results for: ((avapritinib) AND (PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0
Embase	2021.04.14	1 avapritinib AND pdgfra AND 'd842v mutant' AND gastrointestinal AND stromal AND tumor AND cost	0

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Ayvakit®

學名：avapritinib

事由：

1. 本案為裕利股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成分新藥 Ayvakit®（avapritinib）納入健保給付，做為無法切除或轉移性腸胃道間質瘤病人的治療；本案藥品經 110 年 6 月藥品專家諮詢會議決議為暫不納入健保給付。
2. 建議者於民國 110 年 9 月提出申覆，調降本案藥品建議給付價並提供更新之財務影響推估資料；爰此，衛生福利部中央健康保險署於同年 10 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助更新財務影響評估。
3. 本報告依據 111 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議建議更新財務影響評估，並摘述呈現自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 111 年 3 月 15 日止所蒐集到的 4 筆病友意見，以供後續研議參考。

完成時間：民國 111 年 04 月 11 日

---

### 評估結論

1. 建議者財務影響分析架構同前次送件內容，本次主要調整本品建議給付價以及 D842V 突變比例，估計未來五年本品使用人數每年約 10 人，本品年度藥費約 3,000 萬元至 8,000 萬元，對健保的財務影響約第一年 2,200 萬元至第五年 7,100 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響評論同前次報告論述，包括建議者未考量基因檢測成本、各年度經本品治療後疾病惡化之本品年度藥費以及後線治療費用等。本報告調整部分參數及估算邏輯後，推估未來五年本品使用人數每年約 20 人，本品年度藥費約 5,100 萬元至 1 億 3,700 萬元，對健保的財務影響約第一年 4,100 萬元至第五年 1 億 3,300 萬元。
3. 本報告針對幾項不確定因素進行單因子敏感度分析，包括目標族群、有無後線治療、給付首年病人數、調整 D842V 比例及基因檢測費用等，詳如內文說明。

### 健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

#### 1. 財務影響推估

依據 110 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議建議，考量本案藥品缺乏證據支持長期存活效益，建議每兩年重新評估本案藥品臨床效益及價格，並須同意年度藥費的固定比例還款及簽訂藥品其他給付協議後，始建議給付本品用於「無法切除或轉移性、且具有血小板衍生生長因子  $\alpha$  受體（PDGFRA）D842V 突變之胃腸道基質瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）」病人的治療。本報告根據藥品專家諮詢會議之結論及核定支付價更新財務影響，預估本品年度藥費約第一年 4,200 萬元至第五



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

年 1 億 1,200 萬元，對於健保藥費的財務影響約第一年 3,200 萬元至第五年 1 億 800 萬元。

### 2. 醫療倫理

本報告摘錄自健保署「新藥及醫材病友意見分享」平台，截至民國 111 年 3 月 15 日止，所蒐集到的 5 筆病友意見，其中 1 筆來自癌症希望基金會透過問卷蒐集的病友意見含括 2 位病友提供 avapritinib 使用經驗。

- (1) 多位病友提到之症狀包括腸胃道問題(包含腹脹、便秘、腹瀉、胃食道逆流)、虛弱無力和疲倦、疼痛及水腫；在飲食方面，病人有食慾不振、吞嚥時有窒礙感及噁心嘔吐等症狀。另有病人表示患處潰爛失血導致吐血、血便及貧血，以及有血球數不足、暈眩、容易受傷和失眠等問題。
- (2) 具 D842V 突變的病友提及健保目前未有合適的標靶藥品；其中一位經檢測為 PDGFRA 外顯子 18 突變之病友，於一線使用 imatinib (基利克) 治療效果不佳，於後續療程未進行服藥，僅定期以超音波及斷層掃描檢查病況。
- (3) 病友期待新藥能改善虛弱無力的問題，緩解患部潰爛致使之飲食障礙，並抑制腫瘤生長，甚至縮小腫瘤；此外，希望新藥能獲健保給付，減少罹癌家庭負擔。
- (4) 2 位病人具 avapritinib 使用經驗，皆由家屬代為填答，照顧者認為新藥可以控制癌症及症狀，並提升生活品質，對於照顧病人有幫助，但醫療費用造成家庭經濟沉重負擔。其中 1 位病友為第一期且具有 D842V 突變，曾使用新藥 5 天後停藥，未說明停藥原因；另 1 位病友提及使用時因出現新症狀而腹脹無法進食，但使用上很方便。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

裕利股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將新成分新藥 Ayvakit<sup>®</sup>（avapritinib）（以下簡稱本品）納入健保給付，做為無法切除或轉移性腸胃道間質瘤病人治療使用。衛生福利部食品藥物管理署核定本品之適應症以及建議者建議之給付條件，詳如表一所示。

表一、本品主管機關核定之適應症及本次建議之給付條件

主管機關核定適應症	申請健保給付適應症
治療具有血小板衍生生長因子 $\alpha$ 受體（PDGFRA）D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療具有血小板衍生生長因子<math>\alpha</math>受體（PDGFRA）D842V 突變，無法切除或轉移性腸胃道間質瘤的成年病人。</li> <li>2. 須事前審查核准後使用，第一次申請須檢附血小板衍生生長因子<math>\alpha</math>受體（PDGFRA）D842V 突變報告。</li> <li>3. 每次申請事前審查之療程以 6 個月為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。</li> <li>4. 每日至多處方 2 粒 100 mg 或 1 粒 300 mg。</li> </ol>

財團法人醫藥品查驗中心（簡稱本中心）於 2021 年 4 月完成本品的醫療科技評估報告，業經同年 6 月藥品專家諮詢會議審議，考量本品每月藥費過高，對健保財務衝擊甚大，建議暫不納入健保給付。建議者於 9 月提出申覆，調降本品建議給付價並更新財務影響資料，因此衛生福利部中央健康保險署於 10 月再次函請本中心進行財務影響分析，以供後續研議參考。

### 二、療效評估

略。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

建議者設定 Ayvakit<sup>®</sup>（以下簡稱本品）作為無法切除或轉移性、且具有血小板衍生生長因子  $\alpha$  受體（PDGFRA）D842V 突變之胃腸道基質瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）病人之治療使用。建議者財務影響分析架構同前次送件內容，本次主要調整本品建議給付價以及 D842V 突變比例。建議者估計未來五年（自 2022 年至 2026 年）本品年度藥費約 3,000 萬元至 8,000 萬元；新情境年度藥費約 3,100 萬元至 8,100 萬元；原情境年度藥費約 900 萬元至 1,000 萬元；最終估計本品年度財務影響約第一年 2,200 萬元至第五年 7,100 萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

#### 1. 臨床地位

建議者本次設定的臨床地位與前次相同，設定本品將取代現有健保給付藥物（一線 imatinib、二線 sunitinib、三線 regorafenib）用於無法切除或轉移性、且具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 病人的部分市場，對於健保財務而言屬取代關係。

#### 2. 目標族群推估

建議者以 2013 年至 2017 年癌症登記年報為基礎，結合國外文獻所取得之 GIST 病人無法切除或轉移比例（35%）以及可切除之 GIST 病人同年度復發比例（30%），進行「新發病人數」及「復發病人數」的計算，相關推估邏輯均與前次提交評估時相同，僅調降 D842V 的突變比例（自 8% 調降為 4.8%）重新進行分析。

建議者根據 2011 年本土文獻，我國 GIST 病人的 D842V 突變率約 1.6%，並引述該篇數據認為我國 GIST 病人的 D842V 比例應低於歐美國家（8%），另考量未來檢測的普及性以及依我國疾病發生狀況，重新設定我國 GIST 病人之 D842V 突變比例為 4.8%。

建議者在更新了上述參數後，重新進行目標族群推估，估計未來五年無法切除或轉移性、具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發病人數與復發病人數每年合計皆約 10 人。

#### 3. 原情境年度藥費推估

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

建議者本次的原情境年度藥費的估算邏輯與參數均與前次提交相同，設定原情境下依續使用 imatinib、sunitinib、regorafenib 等現行健保給付藥品，除第一線全數病人使用外，後線使用人數均假設為前一線病人的九成人數做為代表，而各線治療均按仿單用法用量、現行給付價以及設定每線治療皆服藥 3 個月進行計算。在合併前段推估之目標族群重新分析的結果顯示，未來五年目標族群使用現有給付三線藥品之年度藥費合計約 900 萬元至 1,000 萬元。

#### 4. 新情境年度藥費推估

建議者本次的新情境年度藥費估算邏輯與前次相同，在「使用本品治療之年度藥費」部分，建議者設定 PDGFRA D842V 突變之 GIST 病人僅有部分進行檢測，而檢測人數即為本品使用人數，合併無疾病惡化比例、本品仿單用法用量以及調降之本品建議給付價進行估算；而在「使用現有治療之年度藥費」部分，設定未進行基因檢測者均使用現有治療，其於推估邏輯及參數與原情境年度藥費推估相同。在合併前段推估之目標族群重新分析的結果顯示，未來五年本品年度藥費約 3,000 萬元至 8,000 萬元；現有治療之年度藥費約 200 萬元至 100 萬元；合計新情境年度藥費約 3,100 萬元至 8,100 萬元。

#### 5. 財務影響

綜上所述，建議者估計未來五年本品財務影響第一年約增加 2,200 萬元至第五年約增加 7,100 萬元。

#### 6. 情境分析

建議者本次的情境分析邏輯與前次相同，設定首年病人數加計 1 倍進行後續分析，分析結果顯示未來五年本品的年度藥費約 6,000 萬元至 8,700 萬元；財務影響則約增加 5,200 萬元至 7,800 萬元。

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

1. 在建議者所提供之財務影響分析架構於前次相同之前提下，本報告維持與前次評估時相同之評論，整體而言建議者未考量基因檢測成本、各年度經本品治療後疾病惡化之年度藥費以及後線治療費用，造成財務影響之不確定性。
2. 臨床地位

根據建議給付條件及現行健保給付條件，本報告與臨床醫師進行諮詢，醫師表示依現有文獻及其臨床經驗，現行給付之三線治療藥物，確實對於本次目

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

標族群幾乎沒有療效，故本品給付後將會直接作為第一線治療；此外，醫師表示針對經本品治療後疾病再度惡化之病人，雖然現行的三線治療藥物效果不佳，但仍會讓病人作為後線治療使用，故本報告認為本品給付後，對於健保財務而言，應屬新增關係。

### 3. 目標族群推估

針對建議者調降之 D842V 突變比例部分，經查相關文獻[1-3]，PDGFRA 突變約占整體病人的 5-10%，其中大部分為 D842V 突變，約占 65%至 75%，若將上述參數合併進行計算，推估 D842V 突變比例約略在 3%至 8%之間；另本報告諮詢臨床醫師之結果表示，就其臨床經驗 D842V 的突變比例約略在 5%至 6%之間，本報告結合上述資訊進行 D842V 的比例設定考量，認為建議者所設定的參數仍在合理的範圍之內，且與臨床醫師之經驗相仿，故占按其設定進行後續分析，另考量該參數的不確定性，將會另外進行敏感度分析。

本報告相關推估邏輯與參數均與前次相同，以 2014 年至 2018 年癌症登記年報中各年度 GIST 新發病人數為基礎，GIST 病人中屬無法切除或轉移比例則同建議者之假設；於復發病人數部分，經查找相關文獻與醫師諮詢[4]，將復發率改以 3 年復發率（50%）作為代表，再按建議者設定調降 PDGFRA D842V 的突變比例（4.8%）進行後續推估。本報告估計未來五年無法切除或轉移性、具 PDGFRA D842V 突變之 GIST 新發病人數與復發病人數每年合計皆約 20 人。

### 4. 原情境年度藥費推估

本報告原情境年度藥費的估算邏輯與參數均與前次相同，認為建議者之設定應屬合宜，故按建議者之設定進行後續估計，合併前段推估之目標族群重新分析的結果顯示，未來五年目標族群使用現有給付三線藥品之年度藥費合計約 1,100 萬元至 1,200 萬元。

### 5. 新情境年度藥費推估

本報告本次的新情境年度藥費估算邏輯與前次相同，在「使用本品治療之年度藥費」部分，本報告假設全數病人進行基因檢測，故前述估計為 PDGFRA D842V 的病人將全數使用本品，另建議者未考量各年度經本品治療後發生疾病惡化的病人，於疾病惡化前使用本品產生的藥費，本報告在此同步進行相關調整，其餘參數均按建議者之設定；而在「經本品治療失敗後，後線使用現有治療之年度藥費」部分，假設本品治療失敗後線將依序使用現有治療，按臨床醫師建議設定每線治療期間為 2 個月，其餘計算現有治療之相關參數與邏輯，均與建議者相同。本報告推估未來五年本品年度藥費約 5,100 萬元至 1 億 3,700 萬

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

元；現有治療之年度藥費約 100 萬元至 800 萬元；合計新情境年度藥費約 5,200 萬元至 1 億 4,400 萬元。

### 6. 財務影響

綜上所述，本報告估計本品若通過給付，未來五年之財務影響第一年約增加 4,100 萬元至第五年約增加 1 億 3,300 萬元。

### 7. 敏感度分析

本報告針對以下不確定因素進行單因子敏感度分析，詳如後表二。

表二、單因子敏感度分析結果

調整因子	分析結果 (2022 年至 2026 年)
調整 GIST 病人數估算方式：以 2015 年至 2018 年癌症年報 GIST 新發病人數為代表	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品年度藥費：5,400 萬元至 1 億 5,400 萬元</li> <li>• 財務影響：增加 4,400 萬元至 1 億 4,900 萬元</li> </ul>
不設後線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品年度藥費：5,100 萬元至 1 億 3,700 萬元</li> <li>• 財務影響：增加 4,000 萬元至 1 億 2,500 萬元</li> </ul>
本品給付首年人數倍增	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品年度藥費：1 億 200 萬元至 1 億 4,200 萬元</li> <li>• 財務影響：增加 8,200 萬元至 1 億 4,000 萬元</li> </ul>
調整 D842V 比例至 8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品年度藥費：8,500 萬元至 2 億 2,800 萬元</li> <li>• 財務影響：增加 6,800 萬元至 2 億 2,100 萬元</li> </ul>
納入基因檢測費用 (以基礎值分析為基礎，總額觀點)：假設全數病人均檢測，設定檢測費用為每人每次 1 萬元	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本品年度藥費：5,100 萬元至 1 億 3,700 萬元</li> <li>• 其他醫療費用：每年皆約 500 萬元</li> <li>• 財務影響：增加 4,600 萬元至 1 億 3,800 萬元</li> </ul>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本案業經 2022 年 3 月份健保署藥品專家諮詢會議討論後，考量本案藥品缺乏證據支持長期存活效益，建議每兩年重新評估本案藥品臨床效益及價格，並須同意年度藥費的固定比例還款及簽訂藥品其他給付協議後，始建議給付本品用於「無法切除或轉移性、且具有血小板衍生生長因子  $\alpha$  受體 (PDGFRA) D842V 突變之胃腸道基質瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)」的治療，並核定本品支付價格，爰此，本報告進行本品財務影響評估更新。

依據藥品專家諮詢會議之結論及核定支付價，本報告估計未來五年本品年度藥費約第一年 4,200 萬元至第五年 1 億 1,200 萬元，取代藥品年度費用約第一年 1,000 萬元至第五年 400 萬元，對於健保藥費的財務影響約為第一年 3,200 萬元至第五年 1 億 800 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Rizzo A, Pantaleo MA, Astolfi A, Indio V, Nannini M. The identity of pdgfra d842v-mutant gastrointestinal stromal tumors (Gist). *Cancers* 2021; 13(4): 705.
2. Indio V, Ravegnini G, Astolfi A, et al. Gene Expression Profiling of PDGFRA Mutant GIST Reveals Immune Signatures as a Specific Fingerprint of D842V Exon 18 Mutation. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 851.
3. Serrano C, George S. Gastrointestinal stromal tumor: challenges and opportunities for a new decade. *Clinical Cancer Research* 2020; 26(19): 5078-5085.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000; 231(1): 51.