

普吉華膠囊 100 毫克 (GAVRETO Capsules 100 mg)

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	GAVRETO Capsules 100 mg	成分	pralsetinib
建議者	臺灣基石藥業有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣基石藥業有限公司		
含量規格劑型	100 mg；膠囊劑		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 適用於治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。 適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人。 		
建議健保給付之適應症內容	治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附 RET 融合陽性報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。 每次申請事前審查之療程以 3 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。 與免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑，僅得擇一使用。 每日至多處方 4 顆 100 mg。 		
建議療程	持續治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。		
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：本報告考量 WHO ATC code、臨床實證、給付之目標族群、臨床指引建議、我國藥品許可適應症與健保現行給付藥品，認為本案無適當參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，並未獲得直接比較研究，而有一項間接比較（Popat et al. 2022）^a。本案藥品主要療效與安全性實證來自一項單臂試驗 ARROW 試驗。

(二) ARROW 試驗納入 RET 融合陽性、無法手術切除的局部晚期或轉移的 NSCLC 病人^b；主要分析對象是依先前治療狀態分為「曾接受過含鉑化療治療」及「未曾接受過全身性治療者」不同分組群體（cohorts）。

受試者群體	75 位未曾接受全身性治療者年齡中位數為 63 歲、52% 為男性、約 55% 未曾吸菸、超過 95% 為腺癌且分期為第 IV 期。	136 位曾使用過含鉑化療病人年齡中位數為 59 歲、48% 為男性、約 6 成未曾吸菸、超過 95% 為腺癌且分期為第 IV 期；先前接受過治療中位數為 2 線、其中有 4 成病人有接受過 PD-L1 抑制劑。
試驗結果 (資料截止時間民國 109 年 11 月)	<ul style="list-style-type: none"> • ORR 為 72% (95% CI 為 60 to 82) • DOR 未達中位數 (95% CI 為 9.0 to 未達) • PFS 為 13.0 個月 (95% CI 為 9.1 to 未達) • OS 未達中位數 (95% CI 為 未達至未達)。 	<ul style="list-style-type: none"> • ORR 為 59% (95% CI 為 50 to 67) • DOR 中位數為 22.3 個月 (95% CI 為 15.1 to 未達) • PFS 中位數為 16.5 個月 (95% CI 為 10.5 to 24.1) • OS 未達中位數 (95% CI 為 未達至未達)。
ORR, overall response rate, 整體反應率; CI, confidence interval, 信賴區間; DOR, duration of response, 反應持續時間; PFS, progression free survival, 無惡化存活期; OS, overall survival, 整體存活期。		

(1) 在未曾接受過治療、曾接受過含鉑治療、曾接受過其它治療的病人中，有 10 位腦轉移可測量的病人，經治療後之顱內反應率為 70% (95% CI 35 to 93)。

(2) 來自研討會摘要，未經同儕審查之更長期試驗結果顯示 (資料截止時間：民國 111 年 3 月)，在涵蓋試驗中所有 RET 融合陽性之 NSCLC 分組群體 281 名全體病人中，ORR 為 66%、PFS 中位數為 13.2 個月、OS 中位數為 44.3 個月；其中 116 名未曾接受過治療者 PFS 中位數為 12.6 個月，OS 尚未達到中位數；141 名

^a 另有一項發表於研討會摘要，利用試驗資料，與 selpercatinib 之間接比較。由於我國健保尚未給付 selpercatinib，比較結果參見內文。

^b 此為籃型試驗 (basket trial)，尚有納入甲狀腺癌病人。本報告擷取其中兩個 NSCLC 分組群體。試驗另有納入「曾接受過其它治療」的 NSCLC 病人群。

曾以含鉑化療者 PFS 中位數為 16.4 個月，OS 中位數為 44.3 個月。

- 在安全性方面，曾接受過至少 1 劑 pralsetinib 400 mg 的 281 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人最常見的不良事件為貧血 (46%)、aspartate aminotransferase (AST) 升高 (45%)、便秘 (42%)；最常見的第 3 級以上不良事件分別為貧血 (16%)、高血壓 (16%)、嗜中性球數量降低 (13%)。有近 7 成病人有因不良事件中斷過治療，而有 2 成病人因不良事件而終止治療；另有 2 人因與治療有關之不良事件而死亡。

(三) 相對療效實證來自一項間接比較 (Popat et al. 2022)，詳如下表。雖然此研究結果顯示 pralsetinib 傾向優於現行健保已給付之 pembrolizumab 單獨治療及 pembrolizumab, 化療，但仍有研究限制，應謹慎解讀；另此研究並未比較安全性結果。

比較對象	<i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人，接受最佳可得治療 [†] (10 人)	未知 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人 Pembrolizumab (115 人)	未知 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人 <u>Pembrolizumab, 化療</u> (217 人)	
校正方法	無校正	IPTW 校正	IPTW 校正	
比較結果	PFS HR (95% CI)	0.71 (0.32 to 1.55)	0.47 (0.31 to 0.7)	0.5 (0.36 to 0.7)
	OS HR (95% CI)	0.45 (0.16 to 1.25)	0.33 (0.18 to 0.61)	0.36 (0.21 to 0.64)
限制	對照組選取資料來源方式可能有選樣偏差。 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人數過少，未能校正任何預後因子；與 pembrolizumab 單獨治療和 <u>pembrolizumab, 化療</u> 比較則納入未知 <i>RET</i> 融合陽性病人，假設 <i>RET</i> 融合不影響預後。			
PFS, progression free survival ; OS, overall survival ; HR, hazard ratio ; CI, confidence interval ; NSCLC, non-small cell lung cancer ; IPTW, inverse probability of treatment weighting . [†] 包含化學治療、免疫治療等。				

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考；為彌補不足之處，本報告擷取主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見，以及自健保署《新藥新藥及新醫材病友意見分享平台》節錄之我國病友意見以供參考。

(一) 綜合加拿大 CDA-AMC 收集到的病友意見 (Lung Cancer Canada, LCC) 與 NICE 的病人專家的意見如下。

- RET* 融合陽性 NSCLC 病人的預後通常不佳，會嚴重影響家庭及照護者。
- 化學治療為主要療法，但病人反應化療毒性高，故長期療效有限；且疲倦、掉髮與血栓等副作用會嚴重影響生活品質，造成病人額外的負擔。
- 曾接受 pralsetinib 治療的病人認為該藥物具有縮小腫瘤的效果，與化療、免疫治

療及放射線治療相比，副作用較輕，且能改善生活功能。整體而言，病人認為 pralsetinib 最重要的治療結果為有效控制症狀、延緩或阻止疾病惡化、副作用可控、維持功能自主性，故減輕照護者負擔，以及提升生活品質。

(二) 健保署《新藥新藥及新醫材病友意見分享平台》收集之病友意見

1. 至 114 年 11 月 26 日為止，本案獲得 1 筆意見，是台灣癌症基金會透過訪談 1 名病人所獲得之意見。該病人曾使用過本案藥品，惟該病人為早期肺癌經放射線治療與化學治療後再以手術切除，後使用本案藥品作為輔助治療，與本案建議給付適應症不符，故本報告僅摘錄其使用經驗供參。
2. 該病人已使用本品一年，尚無發現任何病灶。病友表示副作用包含白血球低下、容易疲勞和便秘等。白血球嚴重低下時，醫師會暫時停用標靶藥物，待血球恢復後再繼續使用。病友認為與化療相比，使用本品對生活作息的影響不大，且對生活狀態穩定表示滿意

五、經濟評估：

(一) 主要醫療科技評估組織之醫療科技評估報告

1. 加拿大 CDA-AMC：於民國 111 年 10 月發布一份醫療科技評估報告，建議有條件收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的局部晚期無法切除或轉移性 NSCLC 成年病人。經濟評估顯示，由於缺乏比較性數據及不適當的模型設計，CDA-AMC 重新分析的成本效益結果為探索性分析，在 50,000 加幣/QALY 為閾值下，針對未接受過治療者、接受過治療者，pralsetinib 需分別降價 81%（若納入檢測成本為 92%）、96%（納入檢測成本為 99%）方具有成本效益。另在情境分析中，若考慮廠商對 pralsetinib 之 OS 效益的樂觀假設，不計入檢測成本下，pralsetinib 價格需分別下降超過 60%（未接受過治療者）與 75%（曾接受治療者）才具有成本效益。
2. 英國 NICE：於民國 111 年 8 月公告一份醫療科技評估報告，不建議收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的晚期 NSCLC 成年病人。經濟評估顯示，由於臨床證據的不確定性，使成本效益估計具有不確定性且遠高於可接受範圍，故不建議 pralsetinib 在 NHS 下常規使用。雖然透過 CDF 的 MAA 蒐集更多數據可能減少部分臨床不確定性，但由於廠商與 NHS England 無法達成 MAA，故不建議納入 CDF 使用。
3. 澳洲 PBAC 至 114 年 6 月 9 日止查無資料。

(二) 財務影響

1. 依建議者提供之財務影響分析，若本品納入給付用於治療 RET 融合陽性晚期 NSCLC，預估未來五年本品使用人數約為第一年 121 人至第五年 131 人，本品年度藥費約為第一年 1.93 億元至第五年 2.21 億元；扣除取代藥費後，財務影響

約為第一年 1.56 億元至第五年 1.56 億元。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，參數設定多有提供參考資料並說明理由，但在檢測 RET 融合陽性比率、取代藥品設定部分，使財務影響推估具有不確定性。
3. 本報告參考健保給付規定、文獻及臨床專家意見，校正相關參數後，預估未來五年使用人數約為第一年 191 人至第五年 169 人，本品年度藥費約為第一年 3.28 億元至第五年 3.09 億元；扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.72 億元至第五年 1.20 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者根據民國 114 年 8 月份藥品專家諮詢會議之初核結果，更新本品建議支付價及財務影響評估。本報告依建議者更新之本品建議支付價格，預估未來五年本品使用人數約為第一年 191 人至第五年 169 人，本品年度藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 2.60 億元；扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.20 億元至第五年 0.71 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Gavreto	無合適參考品
主成分/含量	Pralsetinib/100 mg	-
劑型/包裝	膠囊劑/塑膠瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L01EX23	-
主管機關許可適應症	1. 適用於治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。 2. 適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	每天空腹口服一次 400 毫克	-
療程	繼續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。	-
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
CDA-AMC (加拿大)	<p>於民國 111 年 10 月公告，建議在降價（需降低 70%至 99%才符合成本效益）和解決財務影響不確定性的情況下，給付 pralsetinib 用於 <i>RET</i> 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移的 NSCLC 成年病人，作為第一線治療或第二線以上之治療，且符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 病人需有良好的體能狀態，且無腦轉移或中樞神經系統病情穩定。 (2) 應由有 NSCLC 治療經驗之醫師開立處方，且不得與其他抗腫瘤藥品併用。 (3) 不應用於曾接受 selpercatinib 治療後惡化的病人。
PBAC (澳洲)	至民國 114 年 5 月 29 日止查無資料。
NICE (英國)	<p>於民國 111 年 8 月公告，不建議給付 pralsetinib 用於治療未曾使用 <i>RET</i> 抑制劑的 <i>RET</i> 融合陽性晚期 NSCLC 成年病人。主要決策理由：雖然臨床證據顯示 pralsetinib 可能具有臨床療效，且間接比較研究顯示 pralsetinib 可能延緩疾病惡化與延長壽命，但因臨床證據的不確定性，成本效益估計值具不確定性且過高，而不建議作為常規使用。</p>

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

【普吉華膠囊 100 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 12 月 09 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) 疾病介紹

於 2020 年，全球因肺癌造成的死亡人數估計有 1,796,144 人，為癌症相關死亡的首位，佔所有癌症相關死亡的 18.0%，其中有 61.9%（1,122,517 人）的肺癌相關死亡發生在亞洲地區，而全球肺癌死亡人數預測從 2022 年至 2045 年將增加 78.0%，達 324 萬人[1]。依據衛生福利部國民健康署公佈之 111 年癌症登記報告[2]，當年肺、支氣管及氣管癌症死亡個案數以及新發生人數（男女合計且不含原位癌）皆為 10 大癌症之首，分別為 10,053 與 17,982 人。

世界衛生組織（World Health Organization, WHO）根據生物學特性、治療方式及預後，將肺癌分為非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）與小細胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC），其中 NSCLC 約佔肺癌病例中的 80%，NSCLC 可再分為非鱗狀細胞癌與鱗狀細胞癌，非鱗狀細胞癌包括腺癌、大細胞癌及其他亞型。在美國，肺腺癌為最常見的肺癌亞型，也是在未吸菸者中最常見的型態[3]；台灣病人方面，根據 111 年癌症登記報告[2]，腺癌在男性與女性的肺、支氣管及氣管惡性腫瘤個案中分別占 59.63%及 88.43%。

生物標記檢測 (biomarker testing) 是用以鑑別 NSCLC 中致癌驅動基因 (oncogenic drivers) 亞型的重要工具, 得知這些亞型可進行標靶治療, 而為了進行個別化的標靶治療, 必須先確認特定的分子變異 (molecular alteration)。在 NSCLC 中, 臨床相關的 *EGFR* 基因突變包括發生於第 18 號至 21 號外顯子 (exon) 的取代 (substitutions)、缺失 (deletions) 及插入 (insertions) 突變, 這些突變會活化酪胺酸激酶 (tyrosine kinase), 導致對 *EGFR* 酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 或其他藥物產生不同程度的敏感性或抗藥性。而 *ALK*、*ROS1*、*NTRK1-3* 及 *RET* 基因的融合 (重組) 是肺腺癌中少數病人的重要致癌驅動因子, 這些基因融合蛋白會導致酪胺酸激酶持續活化, 且可能會提升融合蛋白表現量, 因此某些融合基因可透過免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC) 進行篩檢。融合基因也可經由螢光原位雜交技術 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 或多重反轉錄聚合酶鏈鎖反應 (multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR) 進行檢測; 而以 RNA 為基礎的次世代定序 (RNA-based next generation sequencing, RNA-based NGS) 是鑑別越來越多融合基因之首選方式[4]。

(二) 治療指引

根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 於 2025 年 1 月所發布的 NSCLC 第三版治療指引[3], 針對晚期或轉移性的病人, 可於進行分子檢測前先確定組織學亞型、接受戒菸諮詢或整合安寧療護。若為腺癌、大細胞癌、類型不明確之非小細胞肺癌 (NSCLC not otherwise specified, NOS) 病人, 建議進行分子檢測及 PD-L1 檢測 (category 1^c), 分子檢測包含針對 *EGFR* 突變 (category 1)、*ALK* (category 1)、*KRAS*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK1/2/3*、*METex14* 跳躍突變^d、*RET* (category 1)、*ERBB2* (*HER2*)、*NRG1*、*HER2* (IHC^e) 進行檢測; 若為鱗狀細胞肺癌病人, 也建議進行 PD-L1 檢測 (category 1) 及考慮上述之分子檢測, 不同之處為分子檢測部份之建議皆為 2A 等級。

病人依檢測結果選擇對應之治療方法, 具 *RET* 重組之病人的主要偏好治療藥品為 pralsetinib 或 selpercatinib^f; 若病人於接受第一線全身性治療之前即發現具有 *RET* 重組, 則可直接使用上述藥品^g; 若病人於使用第一線全身性治療的過

^c 建議實證等級為 category 1, 表示基於高等級的證據, NCCN 有一致的共識認為此介入適當 (其它未標示代表證據等級為 2A)。category 2A 為根據較低等級實證, NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。

^d 對於腺癌、大細胞癌、NOS 病人, *KRAS*、*ROS1*、*BRAF*、*NTRK1/2/3*、*METex14* 跳躍突變檢測之建議實證等級為 category 2A。

^e 免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC); 建議於疾病惡化的某個階段進行 *HER2* IHC 檢測。

^f Pralsetinib 或 selpercatinib 皆針對體能狀態 (Performance Status, PS) 0 至 4 分的病人使用。

^g Selpercatinib 之建議等級為 category 1。

程中才發現具 *RET* 重組，則停止目前的治療^h，改用上述藥品。病人使用上述藥品後若惡化ⁱ，則建議使用全身性治療（表三）或 cabozantinib；病人若先使用 cabozantinib 後惡化者，則接續全身性治療。全身性治療是依鱗狀細胞癌或腺癌、大細胞癌、類型不明確之非小細胞肺癌而建議使用不同的全身性治療藥物，但主要使用藥物為含鉑化療。若病人體能狀態在 3 分以上，則建議接受緩和治療（palliative therapy）。而再後續全身性治療的建議治療單獨為使用免疫檢查點抑制劑，選擇包含 nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab（category 1）。

表三 經 pralsetinib 或 selpercatinib 或 cabozantinib 治療後惡化之晚期或轉移病人之全身性治療建議^j

腺癌、大細胞癌、類型不明確之非小細胞肺癌（體能狀態 0 至 2 分）	
具 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症*、或 <i>EGFR</i> exon 19 缺失或 L858R、 <i>ALK</i> 、 <i>RET</i> 或 <i>ROS1</i> 重組	<p>特定情況下之治療建議</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bevacizumab[†], carboplatin, paclitaxel^{‡§¶}</u> (1) • <u>Bevacizumab[†], carboplatin, pemetrexed^{‡§¶}</u> • <u>Bevacizumab[†], cisplatin, pemetrexed^{‡§¶}</u> • 含 carboplatin 之組合治療 (1) <ul style="list-style-type: none"> – 組合選項包括 albumin-bound paclitaxel、docetaxel、etoposide、gemcitabine、paclitaxel 或 pemetrexed • 含 cisplatin 之組合治療 (1) <ul style="list-style-type: none"> – 組合選項包括 docetaxel、etoposide、gemcitabine、paclitaxel 或 pemetrexed • <u>Gemcitabine, docetaxel</u> • <u>Gemcitabine, vinorelbine</u> • 單用藥物包括： <ul style="list-style-type: none"> Albumin-bound paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、paclitaxel、pemetrexed
鱗狀細胞癌（體能狀態 0 至 2 分）	
具 PD-1 或 PD-L1 抑制劑禁忌症、或 <i>EGFR</i> exon 19 缺失或 L858R、 <i>ALK</i> 、 <i>RET</i> 或 <i>ROS1</i> 重組	<p>特定情況下之治療建議</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Carboplatin, albumin-bound paclitaxel</u> (1) • <u>Carboplatin, docetaxel</u> (1) • <u>Carboplatin, gemcitabine</u> (1) • <u>Carboplatin, paclitaxel</u> (1) • <u>Carboplatin, etoposide</u> • <u>Cisplatin, docetaxel</u> (1) • <u>Cisplatin, etoposide</u> (1) • <u>Cisplatin, gemcitabine</u> (1)

^h 若對當前的治療反應良好，則繼續治療是合理的。

ⁱ 需留意停用酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI）後，部分病人可能出現復發現象（flare phenomenon），若復發則重新開始使用 TKI。

^j 對於儘管接受了化療前給藥（premedication）但仍在使用 paclitaxel 或 docetaxel 治療後出現過敏反應的病人、或對標準化療前用藥（即 dexamethasone、H2 受體阻斷劑、H1 受體阻斷劑）有禁忌症的病人，Albumin-bound paclitaxel 可用於取代 paclitaxel 或 docetaxel。含 carboplatin 的治療組合通常用於有共病症（comorbidity）或無法耐受 cisplatin 之病人。若在接受可治療基因突變（actionable mutation）治療前已完成第一線全身性治療，且疾病已惡化者，需考慮先前是否用過免疫療法來選擇不同免疫檢查點抑制劑或其他單用化療藥物。

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Cisplatin, paclitaxel</u> (1) • <u>Gemcitabine, docetaxel</u> • <u>Gemcitabine, vinorelbine</u> • 單用藥物包括： Albumin-bound paclitaxel、docetaxel、gemcitabine、paclitaxel
腺癌、大細胞癌、類型不明確之非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌（體能狀態 3 至 4 分） ^{¶**}	
最佳支持性照護	
<p>(1)建議實證等級為 category 1，表示基於高等級的證據，NCCN 有一致的共識認為此介入適當（其它未標示代表證據等級為 2A）</p> <p>* PD-1/PD-L1 抑制劑治療的禁忌症可能包括活動性或先前記錄的自體免疫疾病和/或目前正在使用免疫抑制劑；有些致癌驅動基因（即 <i>EGFR</i> exon 19 缺失或 L858R、<i>ALK</i>、<i>RET</i> 或 <i>ROSI</i> 重組）已被證實較難受益於 PD-1/PD-L1 抑制劑。</p> <p>† FDA 核准之生物相似藥可作為 bevacizumab 的合適替代藥品。</p> <p>‡ 應給予 bevacizumab 直至惡化。</p> <p>§ 任何具血小板減少高風險和潛在出血風險的治療組合需謹慎與 bevacizumab 併用。</p> <p> 使用 bevacizumab 治療的標準：非鱗狀細胞 NSCLC，且近期無咳血病史。除非作為最初與化療一起使用之維持治療，否則 bevacizumab 不應作為單一藥物使用。</p> <p>¶ Atezolizumab 與 hyaluronidase 皮下注射劑型可代替靜脈注射 atezolizumab。相較於靜脈注射劑型，atezolizumab/hyaluronidase 的劑量與給藥方式有所不同。</p> <p>** 無論 PD-L1 表現狀態為何，單用 atezolizumab 可作為體能狀態 3 分之病人的治療選項。</p>	

根據歐洲腫瘤醫學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）於 2023 年發布的致癌基因依賴性（oncogene-addicted）轉移 NSCLC 指引[5]，具 *RET* 基因異位（translocation）者，建議使用 RET TKI 作為第一線治療，包含 selpercatinib 和 pralsetinib（皆為 ESMO-MCBS v1.1 分數 3^k）。

綜合 NCCN 與 ESMO 指引，針對具 *RET* 重組的病人，建議第一線優先使用 RET TKI 藥物，包含 selpercatinib 和 pralsetinib；若病人使用 selpercatinib 或 pralsetinib 後惡化，則建議使用全身性治療（含鉑化療組合、或單用其他化療藥品）或 cabozantinib。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 pralsetinib（Gavreto[®]）為一種可抑制野生型 *RET* 及致癌性 *RET* 融合基因與 *RET* 突變的酪胺酸激酶抑制劑，部分 *RET* 融合蛋白與活化型點突變可經由過度活化下游訊息傳導路徑，導致細胞增殖失控。在細胞和動物研究中，pralsetinib 對致癌性 *RET* 基因融合或突變具抗腫瘤活性[6]。

Pralsetinib 於我國主管機關之許可適應症為「1. 適用於治療局部晚期或轉移的 *RET* 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人」、「2.

^k ESMO 臨床效益量表（ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS）針對治癒性療法分為 A 至 C 級，對非治癒性療法分為 1 至 5 級，A 級與 5 分為最高等級；等級落於 A、B、4 或 5 表示此療法具實質的臨床效益，且需要加速評估此療法是否應被給付。

適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人¹」。此次建議者建議健保給付之適應症與給付規定內容如下：

1. 治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。
2. 需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附 RET 融合陽性報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。
3. 每次申請事前審查之療程以3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. 與免疫檢查點抑制劑，僅得擇一使用。
5. 每日至多處方4顆100 mg。

本案藥品仿單提出之建議用法用量為每天空腹口服一次 400 毫克(服用 pralsetinib 之前至少 2 小時和之後至少 1 小時不進食)，並繼續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。

(一) WHO ATC 分類碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[7]，查得本案藥品 pralsetinib 之 ATC 分類碼為「L01EX23」。除本案藥品外，同屬「L01EX」其他蛋白激酶抑制劑(other protein kinase inhibitors)類別之藥品尚有 25 項成分，其中 5 項無我國許可證、5 項成分之許可適應症包含 NSCLC，分別為 capmatinib、entrectinib、repotrectinib、selpercatinib、tepotinib，其中 selpercatinib 之許可適應症包含晚期或轉移性 RET 基因融合陽性 NSCLC。

(二) 西藥、醫療器材、許可證相關查詢

以「非小細胞肺癌」為適應症關鍵字，在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、許可證相關查詢》網頁[8]查詢，共查得 36 種藥品，分別為標靶藥物、免疫檢查點抑制劑及化療藥物，如下所示：

藥物類型	成分
標靶藥物	adagrasib、afatinib、alectinib、amivantamab、bevacizumab、brigatinib、capmatinib、cemiplimab、ceritinib、crizotinib、dabrafenib、dacomitinib、entrectinib、erlotinib、gefitinib、ipilimumab、lorlatinib、

¹ 本適應症係依據整體反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

	osimertinib、pemetrexed、pralsetinib、ramucirumab、selpercatinib、sotorasib、tepotinib、trametinib、trastuzumab deruxtecan
免疫檢查點抑制劑	atezolizumab、durvalumab、nivolumab、pembrolizumab
化療藥物	docetaxel、gemcitabine、tegafur/gimeracil/oteracil、paclitaxel、vinorelbine、pemetrexed

其中適應症為用於晚期或轉移的 *RET* 融合陽性非小細胞肺癌病人的成分共有 2 種成分，分別為 pralsetinib 和 selpercatinib。

(三) 衛生福利部中央健保署藥品給付規定

經查詢衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》[9]，目前健保尚未給付用於治療「非小細胞肺癌」且具「*RET* 融合陽性」之藥物；而給付用於晚期或轉移性非小細胞肺癌之藥品（作為不限線別或第一線用藥，未針對特定基因突變型、或不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常者）有 docetaxel、gemcitabine、paclitaxel、vinorelbine、pemetrexed、bevacizumab、pembrolizumab、atezolizumab。

(四) 具相近治療地位之藥品

綜合 ATC 分類碼、許可證查詢與健保藥品給付規定所查得之藥品，再結合 NCCN 及 ESMO 之非小細胞肺癌指引中針對具 *RET* 融合陽性病人的治療建議，指引建議此類病人先使用 *RET* TKI，除了本案藥品之外，尚有 selpercatinib；若為已使用過 *RET* TKI 者，建議使用含鉑化療或單用化療藥物或 cabozantinib。針對相近治療地位藥品資訊及相關給付規定內容彙整於表四。

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
L01EX22 Selpercatinib	適用於治療晚期或轉移性 <i>RET</i> 基因融合陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的成人病人。 [†]	膠囊劑	40 mg/ 80 mg	健保未收載。
L01FG01 Bevacizumab	與 carboplatin 及 paclitaxel 合併使用，可以作為無法切除的晚期、轉移性或復	注射劑	4 mL/ 6 mL	晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌。詳見附錄一。

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
	發性非鱗狀非小細胞肺癌病人的第一線治療。 [†]			
L01FF02 Pembrolizumab	非小細胞肺癌。詳見附錄二。	注射劑	100mg/4mL	非小細胞肺癌。詳見附錄一。
L01FF05 Atezolizumab	非小細胞肺癌。詳見附錄二。	注射劑	15 mL	非小細胞肺癌。詳見附錄一。
L01BC05 Gemcitabine	非小細胞肺癌 [†]	注射劑	40 mg/mL	晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。詳見附錄一。
L01CD01 Paclitaxel	非小細胞肺癌 [†]	注射劑	30 mg/5 mL	非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。詳見附錄一。
L01CD01 Albumin-based paclitaxel	非小細胞肺癌 對於無法手術或放射治療的患者，ABRAXANE 併用 carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。 [†]	凍晶注射劑	100 mg	健保未收載非小細胞肺癌相關適應症。
L01CD02 Docetaxel	與 cisplatin 併用適用於局部晚期或轉移性非小細胞肺癌，且先前未曾接受過化學治療之病人。與 carboplatin 併用為另一含鉑之治療選擇。 [†]	注射劑	20 mg/mL	非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。詳見附錄一。
L01CB01 Etoposide	抗癌症	軟膠囊劑、注射劑	50 mg/100 mg	健保已收載。
L01CA04	非小細胞肺癌 [†]	注射	10	限用於：

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
Vinorelbine		劑	mg/ mL	(1)晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。詳見附錄一。
L01BA04 Pemetrexed	1.ALIMTA 併用 cisplatin 是治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。 2. ALIMTA 與 pembrolizumab 及含鉑化學療法併用,做為轉移性,不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。*	凍晶 注射劑	100 mg/ 500 mg	與含鉑類之化學療法併用,作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥,且限用於 ECOG 為 0~1 之病患。(98/9/1)。詳見附錄一。
L01XA02 Carboplatin	卵巢癌	注射 液劑	10 mg/ mL	與 pembrolizumab 及 paclitaxel 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療,患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。詳見附錄一。
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑	注射 劑	1 mg/ mL	健保已收載。
L01EX23 Pralsetinib	適用於治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 成人病人。†	膠囊 劑	100 mg	建議收載中
† 此處僅列出與非小細胞肺癌相關之適應症。 * 結合 NCCN 指引建議,此處僅列出與非小細胞肺癌相關、與含鉑化療藥物合併使用之適應症。				

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 6 月 9 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2022 年 8 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

於 CDA-AMC 之公開網頁，鍵入關鍵字“pralsetinib”，查獲一份 pralsetinib 用於治療 *RET* 融合陽性 NSCLC 之評估報告，該份報告於 2022 年 10 月公告[10]。

1. 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會於 2022 年 10 月公布建議給付 pralsetinib 用於治療 *RET* 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移性 NSCLC 成年病人，且須滿足下列條件。

起 始 給 付 條 件	<ul style="list-style-type: none"> 用於 <i>RET</i> 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移性 NSCLC 成年病人，作為第一線治療或在經全身性治療後的治療。 病人須有良好的體能狀態，且中樞神經系統 (central nervous system, CNS) 病情穩定或無腦轉移^m。
續 用 條 件	<ul style="list-style-type: none"> 應每 8 至 12 週或根據醫師判斷，以電腦斷層 (computed tomography, CT) 或磁振造影檢查 (magnetic resonance imaging, MRI) 評估是否有新的症狀或疾病惡化。 應每 3 至 4 週或根據醫師判斷，評估用藥耐受性。
處 方	<ul style="list-style-type: none"> 應由具 NSCLC 治療經驗之醫師開立處方。

^m 加拿大的臨床專家認為 pralsetinib 對腦轉移的任何病人都是理想的用藥，委員會認為 CNS 轉移病人的合適條件為病情穩定。

條件	<ul style="list-style-type: none"> 不應與其他全身性抗腫瘤藥品合併使用或同時給付。 不應給付或用於曾接受 selpercatinib 治療後惡化的病人。
價格條件	需降價，pralsetinib 的成本效益估計值具高度不確定性，價格需降低 70%至 99%才符合成本效益（經生活品質校正存活年每增加 1 年加幣閾值為 50,000）。
適用性	<ul style="list-style-type: none"> 需解決財務影響的不確定性 各地區取得 <i>RET</i> 基因檢測的能力及各區差異性。

2. 決策理由

- (1) 根據第 I/II 期、多中心、開放式作業、單臂臨床試驗 (ARROW)，pralsetinib 用於 *RET* 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移性 NSCLC 成年病人具有臨床意義之效益（整體反應率[overall response rate, ORR]為 64.4%，反應時間[duration of response, DOR]中位數為 22.3 個月）。於腦轉移病人的結果也呈現 CNS 反應率達 70%；且 pralsetinib 的毒性是可控的。
- (2) 目前缺乏針對 *RET* 融合陽性 NSCLC 之標靶療法ⁿ，pralsetinib 滿足此需求。Pralsetinib 滿足病人之治療需求，如阻止或延緩疾病惡化、可管理之副作用、提升生活品質、維持病人功能性及獨立性。
- (3) 因臨床相對療效證據的不確定性高，成本效益估計值不可靠。以加拿大廠商 Hoffmann-La Roche 提交之價格計算的成本效益估計值大幅超過可接受範圍，需降價才得以符合成本效益。

3. 參考品

- (1) 第一線：pembrolizumab、pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療藥品^o、含鉑化療藥品。
- (2) 第二線：若未接受過 PD-1 抑制劑治療者，可使用 pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab；若已接受過 PD-1 抑制劑治療者可選用化療藥物（docetaxel 或 pemetrexed）。

4. 臨床證據評議

- (1) 試驗為單臂非隨機且開放式作業，無其他對照治療可比較，故可能受未確定的預後因子與治療效果修飾因子影響，而提高估計治療效果時的偏差風險。此外也可能導致報導偏差（reporting bias）。
- (2) 由於缺乏對照組以及存活資料尚未成熟（整體存活期[overall survival, OS]中位數尚未達到），於無惡化存活期（progression-free survival, PFS）、OS 及生

ⁿ 此適應症之另一標靶藥物為 selpercatinib，委員會在 pralsetinib 評估期間，公告有條件給付 selpercatinib，但尚未取得公共健康保險的資助。

^o Cisplatin 或 carboplatin。

活品質上的長期療效仍存有不確定性。而試驗中長期存活的病人通常身體狀況較佳，因為隨著時間可能出現選擇偏差。

- (3) 試驗的計畫書並未預先設定期中分析，連續非事先規劃的資料截取分析可能提高偏差風險及第一型錯誤（type I error）的發生率。
- (4) 未曾接受治療病人群體在試驗最初須為不適合接受標準治療者，但後續計畫書變更後便放寬至未曾接受過治療即可，這可能會使試驗病人群體整體來說比現實平均病人預後要差。
- (5) 在 2020 年 11 月 6 日資料截止時間點，有 16 位病人於基期無可測量疾病、1 位病人不確定是否有 *RET* 融合陽性，因無可測量疾病之病人不會被記錄為具療效反應，這會低估 ORR，但對 OS 和 PFS 的估算並無影響。然而試驗後續排除無可測量疾病病人，僅納入可測量疾病者的次族群分析結果與整體是相似的。
- (6) 加拿大廠商提交之間接比較研究，在未接受過治療的病人群體中，將 pralsetinib 與 pembrolizumab、合併 pembrolizumab, 含鉑化療藥品, pemetrexed、合併含鉑化療藥品, pemetrexed 比較；在曾接受過治療的病人群體中則是與 docetaxel、nivolumab、合併 carboplatin, pemetrexed 比較。研究顯示用於未曾治療之病人，與 pembrolizumab、合併 pembrolizumab, 含鉑化療藥品, pemetrexed 相比，在 OS 與 PFS 結果偏好 pralsetinib；在曾接受過治療的病人中，與 nivolumab、合併 carboplatin, pemetrexed 相較亦有相同結果。
 - A. 模型假設 *RET* 融合陽性並非預後預測因子，故未納入模型中。儘管缺乏相關證據，但需假設 *RET* 融合陽性的病人傾向較年輕、不抽菸、大多為非鱗狀細胞癌；此類病人可能對也對 *RET* 標靶治療有反應，但對免疫療法反應較差。
 - B. *RET* 融合陽性及陰性的病人對 pralsetinib 的反應預期不同，即使使用傾向分數加權（propensity score weighted）校正後，對照組及 ARROW 試驗中病人的相似度仍不明確。經校正後，模型的樣本數大幅減少。
 - C. 因單純間接比較（naive comparisons），未針對試驗間病人特徵的差異進行任何調整，這導致研究結果具高度不確定性，因為廠商已指出某些關鍵預後因子對治療效果具顯著影響，而這些因子在單純間接比較中仍存有異質性。在這些限制之下，無法得出明確結論。採用傾向分數加權分析所得出的結論，也具有不確定性。

5. 其他考量

加拿大 CDA-AMC 的臨床專家認為缺乏 pralsetinib 和 selpercatinib 的比較研究，應根據病人自身情況以及對藥品的不良反應特性，來選擇藥物，除此之外，認為兩項藥品在療效和毒性上相似。委員會表示，若先前接受 selpercatinib 治療後惡化者，不應再使用 pralsetinib 治療。

針對試驗中有部分病人惡化後，若接受 pralsetinib 對病人是最佳選擇，則仍持續接受治療，委員會同意臨床專家的說法：當病人僅有少數惡化，可透過局部介入達到控制疾病惡化時（例如放射線治療或手術），或是腦部轉移且可透過局部性治療（如放射線治療）處理時，在考量病人選擇下，可繼續接受 pralsetinib。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2025 年 5 月 29 日止，在澳洲 PBAC 公開網站[11]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

(三) NICE（英國）

2025 年 5 月 13 日於 NICE 網站以關鍵字”pralsetinib”查獲 1 份關於 pralsetinib 用於治療 *RET* 融合陽性 NSCLC 之評估報告，該份報告於 2022 年 8 月公告[12]。

1. 給付建議

NICE 於 2022 年 8 月公布不建議給付 pralsetinib 用於治療未使用過 *RET* 抑制劑的 *RET* 融合陽性晚期 NSCLC 成年病人。

2. 決策理由

- (1) 臨床證據顯示 pralsetinib 具臨床療效，但因未與英國國家醫療服務體系（National Health Service, NHS）現行標準治療進行直接比較，而存有不確定性。間接比較研究結果顯示，pralsetinib 可能延緩疾病惡化與延長生命。
- (2) Pralsetinib 用於治療過之晚期 NSCLC 病人，符合 NICE 的延長生命末期病人的壽命之條件，但用於未曾治療過之 NSCLC 病人則不符合。
- (3) 因臨床證據具不確定性，成本效益估計值具不確定性且高於 NICE 認定使用 NHS 資源的可接受範圍，故不建議做為常規使用。
- (4) Pralsetinib 當時正由一項進行中試驗與一項新試驗收集長期療效數據；雖然藉由給付協議（managed access agreement, MAA）以癌症藥品基金（Cancer Drugs Fund）暫時給付此藥品並等待更多資料蒐集完成，可能可以解決臨床證據之不確定性，但 NICE 被告知英國廠商與 NHS 無法達成協議，故不建議以癌症藥品基金給付 pralsetinib。

3. 參考品（NHS 目前實際用藥情形）

- (1) 未曾治療之 *RET* 融合陽性晚期病人：pembrolizumab, pemetrexed, 化療藥品、含鉑化療藥品± pemetrexed。

(2) 曾治療過之 *RET* 融合陽性晚期病人：docetaxel、docetaxel, nintedanib。

4. 臨床證據評議

Pralsetinib 的臨床證據來自 ARROW 試驗，

NICE 的實證資料審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 針對結果報告 (reporting)、外部效度 (external validity)、內部效度 (internal validity) 及干擾因子 (confounding) 進行評估 ARROW 試驗品質，認為該試驗非執行良好的非比較性、觀察性研究。委員會最終認為 ARROW 試驗的研究顯示 pralsetinib 可能具有臨床療效，但因缺乏與其他全身性治療直接比較的資料，其療效仍具有不確定性。

間接比較證據來自英國廠商提交的 pralsetinib 與 pembrolizumab, pemetrexed、化療藥品 相比的單純間接比較 (naïve comparison)，以及 pralsetinib 與 含鉑化療藥品 ± pemetrexed 比較的傾向分數權重分析 (propensity score weighting analysis)、以及 pralsetinib 與 docetaxel, nintedanib 相比用於曾接受過含鉑化療治療之病人的傾向分數權重分析。ERG 認為此系統性文獻回顧存有方法學上的問題 (各研究與 ARROW 試驗中的病人基期特徵具有差異)、未說明搜尋方式、沒有考慮其他調整方法、沒有明確評估研究之間的資料重疊，故需要謹慎解讀此結果。此外，英國廠商在針對先前曾接受過治療之病人群體進行間接比較時，假設 docetaxel 與 docetaxel, nintedanib 的療效相同，但委員會認為這並不合理。委員會總結認為間接比較結果具不確定性。

5. 其他考量

- (1) 委員會發現雖然 pralsetinib 之英國適應症並未限制組織型態 (鱗狀或非鱗狀)，但英國廠商僅提供用於非鱗狀細胞癌之證據。英國廠商說明這是因為 *RET* 融合陽性鱗狀 NSCLC 發生率很低，且試驗中納入此類病人數極少。委員會結論為決策時會將此納入考量。
- (2) 委員會指出，目前 NHS 實務上的 *RET* 融合檢測並未常規進行，然而確認 *RET* 融合狀態將會影響哪些治療方法將被視為相關的參考品。
- (3) 雖然 ERG 認為 ARROW 試驗中來自英國的受試者人數偏少，可能會影響試驗結果對 NHS 中 *RET* 融合陽性晚期 NSCLC 病人的外推性，然而臨床專家指出，該試驗的受試者族群與 NHS 實際臨床族群相符。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2025 年 5 月 29 日止，查詢蘇格蘭 SMC 公開網站[13]，於 2024 年 9 月 pralsetinib 的藥品上市許可 (marketing authorisation) 已被撤銷。

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	肺癌 (lung cancer)
Intervention	pralsetinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 5 月 21 日止，以“pralsetinib”、“lung cancer”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述策略進行搜尋後，分別於 Cochrane Library 搜得 11 筆資料，於 PubMed 搜得 98 筆資料、於 Embase 尋獲 515 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀，並排除重複資料後，餘 20 筆資料；其中有 13 筆資料源自 I/II 期試驗 (ARROW) [14-26]，其中包含 3 篇為中國病人之結果[14-16]、及 1 筆 I/II 期試驗 (NCT05443126) [27] 之初步結果^p、3 筆比較 pralsetinib 與標準治療用於第一線治療 *RET* 融合陽性轉移性 NSCLC 的療效與安全性之試驗 (AcceleRET-Lung) [28-30]^q、2 筆間接比較[31, 32]與 1 筆統合分析[33]。根據前述獲得的 Clinicaltrials.gov 網站資訊，

^p 摘要結果顯示，該試驗為正進行中的 I/II 期試驗，呈現劑量探索的初步結果，包含 NSCLC (n=8)、甲狀腺髓質癌 (n=5)、大腸直腸癌 (n=2) 之資料。因此為劑量探索結果且 NSCLC 病人僅有 8 位，故本報告不摘述。

^q 包含 1 筆研究註冊紀錄、2 筆研討會摘要描述設計和研究方法。

AcceleRET-Lung 試驗已於 2025 年 1 月完成，但截至目前為止未搜尋到研究結果，而統合分析並未針對 pralsetinib 與 selpercatinib 的療效及安全性進行間接比較，故本報告僅針對 ARROW 試驗與 2 篇間接比較結果進行摘述。

【臨床試驗文獻】

■ ARROW 試驗 (NCT03037385) [14-26]

A. 試驗目的

ARROW 試驗為一項 I/II 期試驗，用以評估 pralsetinib 用於甲狀腺髓質癌、RET 融合陽性 NSCLC、其他 RET 基因變異之實體腫瘤病人的抗腫瘤活性及安全性。此試驗由 Hoffmann-La Roche 公司出資進行。

B. 試驗主要設計與分析方法[21]

ARROW 試驗為多國、多中心、開放式作業、多組別之第 I/II 期單臂樞紐試驗。收案地點涵蓋 71 個醫療機構（包含台灣，臺大醫院，2 位）。第 I 期試驗用於決定可耐受藥物劑量及第 II 期建議劑量，第 II 期劑量擴展試驗目的為探討 pralsetinib 用於不同 RET 變異和癌症之療效和安全性。第 I 期試驗已完成，結果顯示第 II 期試驗的 pralsetinib 建議劑量為每日 400 mg。第 II 期試驗總共分為 9 組，本報告僅摘錄 NSCLC 組別^r之資料，針對 NSCLC 病人的主要分析的結果是來自試驗第 1 組（曾接受過含鉑化療）和第 2 組^s（未接受過含鉑化療，含未接受過任何全身性治療）病人，且 pralsetinib 起始劑量為 400 mg 的 RET 融合陽性 NSCLC 病人資料。其餘試驗設計與分析方法列於表五。

表五 ARROW 試驗設計摘要（僅摘錄 RET 融合陽性 NSCLC 組別）

試驗族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歲以上、ECOG 體能狀態[*]需介於 0 至 2 分（2018 年 7 月後修改為 0 至 1 分）。 • 具有 RET 融合陽性[†]、有病理學紀錄且明確診斷為局部晚期或轉移性 NSCLC 病人。
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 病人具有除 RET 以外已知的驅動基因變異，如 NSCLC 病人具 EGRF、ALK、ROSI 或 BRAF 突變。 • 病人具 CNS 轉移或原發性 CNS 腫瘤，且伴隨進展性神經症狀，或需使用增加劑量的類固醇來控制 CNS 疾

^r 第 1 組：以含鉑化療治療過之 RET 融合陽性、局部晚期或轉移性 NSCLC 病人。

第 2 組：未曾以含鉑化療治療過之 RET 融合陽性、局部晚期或轉移性 NSCLC 病人。

第 8 組：以含鉑化療治療過之 RET 融合陽性、晚期或轉移性 NSCLC 中國病人。

^s 2019 年 7 月 11 日之前，納入標準限於先前接受過標準治療者或先前未接受過治療者（且為不適合接受標準治療者）；而於 2019 年 7 月 11 日之後修改為：無論是否為不適合接受標準治療者，只要未接受過任何治療即可。

		<p>病。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血小板低下、嗜中性球數量低下、肝轉胺酶升高、膽紅素升高、肌酸酐清除率下降、或血清磷濃度升高者。
治療方式與追蹤		<ul style="list-style-type: none"> • 受試者每日口服 400 mg 的 pralsetinib 直到疾病惡化、無法耐受毒性、退出試驗或研究者判斷須停止。 • 治療中的受試者約每 8 週進行電腦斷層掃描 (computed tomography scan, CT scan) 或核磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 檢測，在停止治療且未有疾病惡化的受試者則每 3 至 4 個月檢測追蹤一次，直到疾病惡化為止。
療效指標		<p><u>主要療效指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 整體反應率 (overall response rate, ORR) † 與安全性 <p><u>次要療效指標</u></p> <p>反應時間 (duration of response, DOR) §、臨床效益率 (clinical benefit rate, CBR) †、疾病控制率 (disease control rate, DCR) †、顱內反應率 (intracranial response rate)、無惡化存活期 (progression free survival, PFS) **、整體存活期 (overall survival, OS) ††。</p>
統計分析方法		<p>分析病人族群為意向治療 (intent-to-treat, ITT) 族群：使用 pralsetinib 起始劑量為 400 mg 的 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 雙尾 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 以 Clopper-Pearson 方法，利用二項式分布 (binomial distribution) 計算得出。 • 以 Kaplan-Meier 方法估算事件發生所需時間 (DOR、PFS 和 OS)。 • DOR、PFS、OS 之追蹤時間使用反向 Kaplan-Meier (inverse KM) 方法估算，95% CI 則依據 Greenwood 公式計算。 • 未曾治療過的 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 組：於虛無假設的 ORR 為 48%、對立假設的 ORR 為 61%、檢定力為 90% 和雙尾的顯著水準為 0.05 下，預估需 170 位受試者。 • 曾以含鉑化療治療過的 <i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 組：於虛無假設的 ORR 為 23%、對立假設的 ORR 為 50%、檢定力為 95% 和雙尾的顯著水準為 0.05 下，預估需 80 位受試者。
		<p>* 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status performance status, ECOG PS) 為一範圍 0 至 5 分的量表，用來評估日常生活的活動能力。0 分代表與罹病前的體能狀態相似；2 分代表能夠行走與自理，但不能工作，且清醒時的臥床時間小於 50% 的清醒時間；5 分代表死亡。</p> <p>† 試驗中 <i>RET</i> 基因變異檢測的方式包含：以次世代基因定序檢測 (next-generation sequencing, NGS) 檢測血液中循環腫瘤核酸 (circulating tumour nucleic acid, ctDNA) 或腫瘤組織檢體、以螢光原位雜交技術 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 檢測腫瘤組織檢體。</p> <p>‡ 由盲性中央獨立單位依照實體腫瘤療效反應評估標準 (RECIST 1.1 版) 評估。</p> <p>§ 定義為從首次出現反應至疾病惡化或死亡的時間，以先發生者為主。</p>

† 完全或部分反應或疾病狀態穩定 16 週以上的病人比例。 ‡ 完全或部分反應或疾病狀態穩定的病人比例。 ** 定義為首次服用 pralsetinib 至疾病惡化或死亡的時間，以先發生者為主。 †† 定義為首次服用 pralsetinib 至因任何原因死亡的時間。

C. 受試者基期特徵[19]

自試驗開始至 2020 年 5 月的收案期間，共納入 233 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人（意向治療族群），其中 216 人的腫瘤可測量；在所有 NSCLC 病人中，158 名病人曾接受過治療（136 人曾接受過含鉑化療、22 人接受過其他全身性治療），75 人未曾接受過全身性治療。截至 2020 年 11 月資料截止日期（追蹤時間中位數為 17.1 個月），有 110 名病人仍在接受治療，而最常見的終止治療原因為疾病惡化（74 人）與不良反應事件（34 人）。受試者的基期特徵列於表六，整體而言，未接受過全身性治療者與接受過含鉑化療者之基期特徵相似，但未曾接受全身性治療組之亞裔比例較低、而 ECOG 體能狀態為 0 分者比例較高。

表六 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人基期特徵（主要療效指標族群，資料截至 2020 年 11 月）

	未曾接受 全身性治療者 (N=75)	曾使用 含鉑化療者 (N=136)	所有受試者 (N=233)
年齡中位數，歲(範圍)	63 (30 to 87)	59 (26 to 85)	60 (26 to 87)
男性，N (%)	39 (52)	65 (48)	111 (48)
種族，N (%)			
白人	52 (69)	55 (40)	121 (52)
亞裔	17 (23)	70 (51)	92 (39)
其他/未知	6 (8)	11 (8)	20 (9)
吸菸史，N (%)			
曾經或正在吸菸	32 (43)	48 (35)	84 (36)
未曾吸菸	41 (55)	86 (63)	145 (62)
ECOG 體能狀態，N (%)			
0	31 (41)	37 (27)	78 (33)
1	43 (57)	94 (69)	149 (64)
2	1 (1)	5 (4)	6 (3)
腦轉移	25 (33)	54 (40)	87 (37)
<i>RET</i> 融合伴侶，N (%)			
<i>KIF5B</i>	50 (67)	98 (72)	164 (70)
<i>CCDC6</i>	13 (17)	24 (18)	41 (18)
<i>NCOA4</i>	1 (1)	0	1 (<1)

	未曾接受 全身性治療者 (N=75)	曾使用 含鉑化療者 (N=136)	所有受試者 (N=233)
其他	11 (15)	14 (10)	27 (12)
前線治療數, 中位數 (範圍)	0	2 (1 to 8)	1 (0 to 8)
前線治療類型, N (%)			
含鉑化療藥品	0	136 (100)	136 (58)
非含鉑化療藥品	0	0	2 (1)
多重激酶抑制劑(MKI)	0	38 (28)	44 (19)
PD-L1 抑制劑	0	55 (40)	69 (30)

D. 主要試驗結果

主要療效結果以最新期刊文獻[19, 21, 26]和 EMA 評估報告[34]輔以進行資料摘述，結果列於表七。

截至 2020 年 11 月的資料[19]顯示，在未曾接受過全身性治療者 (n=75) 中，整體反應率 (ORR) 為 72% (95%CI 為 60%至 82%)，首次反應時間中位數為 1.8 個月 (範圍 0.9 至 6.1 個月)。在接受過含鉑化療的病人中 (n=136)，ORR 為 59% (95%CI 為 50%至 67%)，首次反應時間中位數為 1.8 個月 (95%CI: 1.3 至 11.4 個月)，此外，有 97% (116/120) 的病人出現腫瘤縮小。在曾接受過非含鉑全身性治療的病人中 (n=22)，ORR 為 73% (95% CI: 50%至 89%)，首次反應時間中位數為 1.8 個月 (95% CI: 1.6 至 5.5 個月)。其餘指標參見表七。

截至 2020 年 11 月的資料中，在所有未曾接受過全身性治療、接受過全身性治療的病人中，具有可測量腦轉移的病人皆曾接受過全身性治療，其中 9 位曾接受含鉑化療、1 位接受過非含鉑類治療，且有 4 位曾接受腦部放射線治療。顱內反應率為 70% (7/10; 95% CI: 35%至 93%)，而在基期時無中樞神經系統 (CNS) 轉移的病人中 (223/233)，僅有 2 位病人經影像確認發現 CNS 疾病惡化。

截至 2022 年 3 月的資料[26]顯示，共有 281 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人接受每日 400 mg 的 pralsetinib，其中 260 位於基期時經由 BICR 評估具有可測量疾病；其中，在未曾接受過全身性治療者 (n=130) 與接受過含鉑化療的病人 (n=107) 之 ORR 分別為 63.1% (95%CI 為 54.2%至 71.4%) 和 77.6% (95%CI 為 68.5%至 85.1%)。於療效分析群體中 (所有 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人，n=281)，未接受過全身性治療的病人 (n=116) 之 PFS 及 OS 中位數分別為 12.6 個月 (95%CI 為 9.2%至 16.6%) 與未到達 (95%CI 為 31.9%至未到達)；接受過含鉑化療的病人 (n=141) 之 PFS 及 OS 中位數分別為 16.4 個月 (95%CI 為 11.4%至 22.3%) 與 44.3 個月 (95%CI 為 26.9%至 44.3%)。然而，前述 2022 年

3 年的數據僅發表於研討會摘要，在解讀上述結果時需留意數據尚未經同儕審查。

表七 RET 融合陽性 NSCLC 病人之療效結果

	未曾全身性治療者	曾以含鉑化療治療者	所有受試者
資料截至 2020 年 5 月*	29 人	92 人	132 人
ORR, % (95% CI)	66 (46 to 82)	57 (46 to 67)	59 (50 to 68)
DOR 中位數, 月(95% CI)	9.0 (6.3 to NR)	NR (15.2 to NR)	17.1 (13.1 to NR)
追蹤時間中位數, 月	10.2	12.9	NA
PFS 中位數, 月(95% CI)	9.1 (6.1 to 13.0)	17.1 (8.3 to 22.1)	13.1 (8.8 to 22.1)
追蹤時間中位數, 月	11.6	NA	NA
OS 中位數, 月(95% CI)	NR (14.9 to NR)	NR (18.2 to NR)	NR (NR to NR)
追蹤時間中位數, 月	13.6	17.1	NA
顱內反應率, % (95% CI)	NA	NA	56 (21 to 86)
基期腦轉移可測得人數	NA	NA	9
資料截至 2020 年 11 月	75 人	136 人	233 人
ORR, % (95% CI)	72 (60 to 82)	59 (50 to 67)	64 (58 to 71)
DCR, % (95% CI)	91 (82 to 96)	90 (84 to 95)	91 (86 to 94)
CBR, % (95% CI)	80 (69 to 88)	74 (66 to 81)	76 (70 to 82)
首次反應時間中位數, 月 (範圍)	1.8 (0.9 to 6.1)	1.8 (1.3 to 11.4)	1.8 (0.9 to 11.4)
DOR 中位數, 月(95% CI)	NR (9.0 to NR)	22.3 (15.1 to NR)	22.3 (14.7 to NR)
追蹤時間中位數, 月	7.4	16.7	12.4
PFS 中位數, 月(95% CI)	13.0 (9.1 to NR)	16.5 (10.5 to 24.1)	16.4 (11.0 to 24.1)
追蹤時間中位數, 月	9.2	18.4	12.9
OS 中位數, 月(95% CI)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)
追蹤時間中位數, 月	12.8	20.1	17.1
顱內反應率, % (95% CI)	-	NA	70 (35 to 93)
腦轉移可測人數	0	9	10
資料截至 2022 年 3 月†	116 人	141 人	281
ORR, % (95% CI) ‡	68 to 75 §	60 (51 to 68)	66 (60 to 71)
PFS 中位數, 月 (95% CI)	12.6 (9.2 to 16.6)	16.4 (11.4 to 22.3)	13.2 (11.4 to 16.8) ‡
追蹤時間中位數, 月	21.3	28.1	25.8
OS 中位數, 月 (95% CI)	NR (31.9 to NR)	44.3 (26.9 to 44.3)	44.3 (31.9 to NR) ‡
追蹤時間中位數, 月	22.1	29.4	26.8
ORR, overall response rate; DOR, duration of response; PFS, progression free survival; OS, overall survival; CI, confidence interval; NR, not reached (未到達); NA, not available.			
* 資料截止日期 2020 年 5 月之數據來自 EMA 評估報告[34]; 追蹤時間與顱內反應率來自 Gainor et al 2021.[21]。			
† 此部分資料來自研討會摘要與海報, 解讀時須留意[26]。			

	未曾全身性治療者	曾以含鉑化療治療者	所有受試者
‡ 此處資料[35]為另於搜尋引擎搜尋而得。			
§ 2 個結果分別為 2019 年 7 月前納入的受試者結果(ORR 68, 95% CI 53 to 81)、之後納入的受試者結果(ORR 75, 95% CI 64 to 85)。			

E. 次族群分析及生活品質結果

根據 EMA 報告，截至 2020 年 11 月為止的資料，ORR 次族群分析顯示不同 ECOG 體能狀態、基礎期 CNS 轉移狀態、先前治療情形（是否有接受過 MKI 或 PD-1/PD-L1^t）的次族群皆受益於 pralsetinib。具有 KIF5B 融合伴侶者與具有 CCDC6 融合伴侶者的 ORR 接近，但具有其他融合伴侶者的 ORR 些微較低（KIF5B、CCDC6、其他融合伴侶分別為 67.7%、68.3%、39.3%）[34]。而根據研討會摘要之資料顯示 KIF5B、CCDC6、其他融合伴侶的 PFS 中位數（95% CI）分別為 12.8 個月（9.1 to 17.1）、未達中位數（18.8 to 未達）、16.5 個月（3.7 to 未達）[23]。

於生活品質部分，根據美國 FDA 評估報告，EORTC QLQ-C30 問卷結果顯示，在第 56 週評估時，整體健康狀態的中位數為 83.0 分（範圍 75 至 92 分），期間觀察到數值與基礎值相比的變化很小（≤ 10 分）。此結果受限於開放式作業設計且缺乏比較組，而難以解讀結果[36]。

F. 主要安全性結果[26, 34]

表八為 EMA 評估報告[34]中顯示，截至 2020 年 11 月止，曾接受過 400 mg 之 pralsetinib 的 281 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人之安全性結果。有 99.3% 的病人出現任何不良事件，其中 94% 為與治療相關之不良事件，分別有 67.6% 及 44.8% 的病人因不良事件中斷治療及調降劑量。12.5% 的病人因不良事件死亡，其中有 2 位病人的死亡與 pralsetinib 治療相關。在個別不良事件部分，NSCLC 病人最常見的不良事件為貧血（45.9%）、天門冬氨酸轉胺酶（aspartate aminotransferase, AST）升高（44.8%）、便秘（42.0%）、高血壓（34.2%）、丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase, ALT）升高（32.7%）、嗜中性球數量降低（28.8%）；最常見的第 3 級以上不良事件分別為貧血（16.4%）、高血壓（16.0%）、嗜中性球數量降低（12.8%）、嗜中性球低下症（10.7%）、肺炎（9.6%）^u。

表八 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人之安全性結果（資料截至 2020 年 11 月）[34]

^t programmed cell death protein 1，細胞程式死亡受體-1；programmed cell death ligand-1，細胞程式死亡-配體 1。

^u 依據期刊文獻資料[19]，料截至 2020 年 11 月，最常見的與治療相關的所有等級不良事件為嗜中性球低下症（46%）、AST 升高（41%）、貧血（38%）、白血球減少症（34%）、ALT 升高（30%）。而最常見與治療相關的 3-4 級不良事件為嗜中性球低下症（20%）、貧血（12%）、高血壓（12%）。

不良事件發生人數, n (%)	<i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人群 281 人
任何不良事件	279 (99.3)
治療相關不良事件	264 (94.0)
第 3 級以上不良事件	212 (75.4)
治療相關 3 級以上不良事件	155 (55.2)
嚴重不良事件	166 (59.1)
治療相關嚴重不良事件	69 (24.6)
第 3 級以上嚴重不良事件	137 (48.8)
因不良事件中斷治療	190 (67.6)
因不良事件調降劑量	126 (44.8)
終止治療	55 (19.6)
因不良事件死亡	35 (12.5)
與 pralsetinib 治療相關之死亡	2 (<1)

截至 2022 年 3 月的資料[26]顯示，最常見的 3 級以上不良事件（發生率 $\geq 10\%$ ）包括貧血（23.1%）、高血壓（17.8%）、嗜中性球數量降低（14.2%）、肺炎（12.8%）、嗜中性球低下症（10.7%）。整體而言，有 10% 病人因治療相關不良事件停用 pralsetinib。然而此數據僅發表於研討會摘要，在解讀上述結果時需留意數據尚未經同儕審查。

G. 中國受試者次族群分析結果[14]

作為 ARROW 試驗（NCT03037385）的一部分，中國次族群資料來自於 ARROW 試驗的第 2 組（未曾以含鉑化療治療過之 *RET* 融合陽性、局部晚期或轉移性 NSCLC）和第 8 組（以含鉑化療治療過之 *RET* 融合陽性、晚期或轉移性 NSCLC 中國病人）。此分析共納入 68 名病人，其中 37 名曾接受過含鉑化療（48.6% 病人接受過 3 種以上的全身性治療）、31 名未曾接受過治療，除了 2 名未曾接受過治療者之外，其餘病人皆為 IV 期疾病，而除了 1 位病人以外，其餘病人皆為肺腺癌。在 2 組病人中皆有 68% 的病人從未吸過菸。截至 2022 年 3 月的資料，基期具可測量疾病的病人中，曾以含鉑化療治療者（n=33）中有 22 人達到客觀反應，而未曾接受全身性治療者（n=30）中有 25 人達到客觀反應，其餘療效結果列於表九。

表九 *RET* 融合陽性 NSCLC 中國病人之療效結果（資料截至 2022 年 3 月）[14]

	曾以含鉑化療治療者	未曾全身性治療者
疾病可測量人數	33 人	30 人
ORR, % (95% CI)	66.7 (48.2 to 82.0)	83.3 (65.3 to 94.4)
DCR, % (95% CI)	93.9 (79.8 to 99.3)	86.7 (69.3 to 96.2)

	曾以含鉑化療治療者	未曾全身性治療者
CBR, % (95% CI)	84.8 (68.1 to 94.9)	86.7 (69.3 to 96.2)
首次反應時間中位數, 月 (範圍)	1.89 (1.7 to 5.6)	1.87 (1.7 to 5.6)
DOR 中位數, 月 (95% CI)	8.6 (6.9 to NE)	11.0 (7.4 to NE)
療效評估人數	37 人	31 人
PFS 中位數, 月(95% CI)	11.7 (8.7 to NE)	12.7 (8.9 to NE)
OS 中位數, 月(95% CI)	NR	NR
追蹤時間中位數, 月	27.2	17.8
ORR, objective response rate ; CI, confidence interval ; ITT, intention to treat ; PFS, progression free survival ; NR, not reached (未達) ; NE, not evaluable (無法估計)。		

安全性的部分，68 名受試者皆經歷至少一項治療期間出現的不良事件，而有 67 名 (98.5%) 出現與治療相關的不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs)。因 TRAE 而調降劑量、暫停給藥、停止治療的病人比例分別為 61.8%、75%、11.8%。共 54 名 (79.4%) 病人出現 3 級以上 TRAE，最常見的為貧血 (35.3%)、嗜中性球數量降低(33.8%)、血中肌酸磷酸酶(creatinine phosphokinase) 升高(19.1%)，而有 24 名(35.5%)病人出現嚴重 TRAE，最常見的為貧血(11.8%)、肺炎 (5.9%)、腹瀉 (4.4%) 及低磷血症 (4.4%)。

■ AcceleRET-Lung 試驗 (NCT04222972) [28-30]

AcceleRET-Lung 為 Hoffmann-La Roche 資助的開放式作業之多國第 III 期隨機對照試驗，目的為比較 pralsetinib 與標準治療用於第一線治療 *RET* 融合陽性之轉移性 NSCLC 病人之療效與安全性。非鱗狀細胞癌的標準治療方式為含鉑化療藥品^v，pemetrexed ± pembrolizumab，而鱗狀細胞癌的標準治療方式為含鉑化療藥品，gemcitabine 或 carboplatin, pembrolizumab, paclitaxel 或 nab-paclitaxel。主要療效指標為 PFS。此試驗於 2020 年 7 月開始進行，根據 Clinicaltrials.gov 網站資訊，已於 2025 年 1 月完成試驗，共招募 223 位病人，本報告於電子資料庫搜尋後尚未獲得詳細試驗結果。

【間接比較】

■ Hochmair et al. 2023 [32]

因目前尚無 selpercatinib 及 pralsetinib 之隨機對照直接比較試驗結果，此研究使用配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 方法，用以比較 selpercatinib 及 pralsetinib 用於 *RET* 融合基因陽性 NSCLC 病人之治療

^v ClinicalTrials.gov 網站資料顯示，含鉑化療藥品為 carboplatin 或 cisplatin。

結果。

進行 MAIC 的資料來自於 LIBRETTO-001 與 ARROW 臨床試驗^w之 NSCLC 資料，LIBRETTO-001 試驗資料經加權處理以符合 ARROW 試驗中病人的基期特徵。比較範圍包含未接受過治療 (treatment-naïve, TN) 族群與接受過含鉑化療 (platinum-pretreated, PP) 族群的客觀反應率 (objective response rate, ORR)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、整體存活期 (OS)，風險比 (hazard ratio, HR) 與勝算比 (odds ratio, OR) 以 95% 信賴區間呈現。此外，安全性也一同被評估。

Pralsetinib 與 selpercatinib 之間接比較結果列於表十。經加權之後，selpercatinib 和 pralsetinib 用於未接受過治療族群的 ORR、PFS 和 OS 結果並無統計上顯著差異；於接受過含鉑化療的族群中，使用 selpercatinib 的病人具有統計上顯著較長的 PFS 和 OS。在安全性方面，使用 selpercatinib 的病人較少出現 3 級以上與治療相關的不良事件 (treatment-related adverse events, TRAE) 以及因 TRAE 引起的停止治療。然而，此間接比較的結果僅發表於研討會摘要，在解讀結果時需留意數據尚未經同儕審查。

表十 Pralsetinib 與 selpercatinib 之間接比較結果

	Selpercatinib		Pralsetinib		OR/HR selpercatinib vs. pralsetinib	
	TN (n=37 [†])	PP (N=193 [†])	TN (n=116)	PP (N=141)	TN	PP
ORR, % (95% CI)	77.1 (67.4 to 90.1)	59.2 (53.5 to 64.7)	72.4 (63.3 to 80.3)	59.6 (51.0 to 67.7)	1.29 (0.67 to 4.06)	0.98 (0.70 to 1.43)
PFS 中位數, 月(95% CI)	17.1 (11.5 to 22.0)	24.9 (19.3 to NR)	12.5 (9.2 to 16.5)	16.3 (10.8 to 22.2)	0.81 (0.52 to 1.26)	0.67 (0.50 to 0.90)*
OS 中位數, 月(95% CI)	32.3 (18.5 to NR)	NR (30.3 to NR)	NR (31.9 to NR)	44.3 (25.0 to NR)	1.20 (0.69 to 2.09)	0.68 (0.48 to 0.97)*
TN, treatment-naïve; PP, platinum-pretreated; NR, not reached (未到達); HR, hazard ratio (風險比); OR odds ratio, (勝算比)。*表示達統計上顯著差異。†為有效樣本數。						

■ Popat et al. 2022 [31]

此為 F. Hoffmann-La Roche 資助的研究，目的為用 ARROW 試驗中接受第一線 pralsetinib 治療的 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人資料、與從真實世界數據 (real-world data, RWD) 而來的合成對照組 (synthetic control arms, SCA) 進行間接比較，藉此評估 pralsetinib 的相對療效。

ARROW 試驗 (pralsetinib 組) 的資料分別與來自 Clinico-Genomic Database

^w LIBRETTO-001 與 ARROW 臨床試驗之資料截止日期分別為 2021 年 6 月與 2022 年 3 月。

(CGDB) 資料庫及 enhanced data-mart (EDM) 資料庫之資料進行比較。經篩選後，CGDB 中使用第一線最佳可得治療 (best-available therapy, BAT)^x 的 *RET* 融合基因陽性病人為 10 位，由於樣本數的限制，使用未校正的間接比較法；而 EDM 中的病人資料為單用 pembrolizumab、pembrolizumab, 化療^y，在未知 *RET* 融合狀態的 NSCLC 病人的部分，則是假設 *RET* 突變對於預後的影響有限的情況下，使用治療權重倒數機率 (inverse probability of treatment weighting, IPTW)，來加權調整 2 組之間基礎特徵的差異。

主要分析結果列於表十一，相較於 BAT，使用 pralsetinib 的病人有較長的至治療終止時間 (time-to-treatment discontinuation, TTD)、OS 和 PFS，但並未達統計上顯著意義。而相較於單用 pembrolizumab、pembrolizumab, 化療 組，pralsetinib 顯著延長了 TTD、OS 及 PFS。

因樣本數限制，僅針對 pralsetinib 與單用 pembrolizumab、pembrolizumab, 化療 的比較進行敏感度分析，共分為 4 類：一、以不同的缺失數據假設進行插補的量化偏差分析 (quantitative bias analysis, QBA)；二、調整疾病轉移狀態；三、探討未測量干擾因子的影響之量化偏差分析；四、由於真實世界的 OS 通常較臨床試驗結果差，此研究以 KEYNOTE-42 試驗結果改善真實世界 OS 來進行量化偏差分析。而敏感度分析結果顯示缺失數據的假設、疾病轉移比例、未測量干擾因子、改善真實世界的 OS 結果皆不會影響分析的結論。

參考 CDA-AMC 中臨床評估 (clinical review) 對此研究的評議內容，由於研究中未明確說明選擇真實世界資料的標準，因此無法確定是否存在選樣偏差。此外，ARROW 試驗與真實世界資料中的病人基期特徵的異質性高，特別是真實世界資料中具吸菸史的病人比例較高。在 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人的比較中，比較組的人數過少，而難以從分析結果下結論。在未知 *RET* 融合狀態的 NSCLC 病人的比較中，比較組的分析人數在 IPTW 調整過後，皆大幅減少，使得分析結果具不確定性。

表十一 Pralsetinib 用於第一線治療晚期或轉移的 NSCLC 病人之間接比較結果

Pralsetinib (109 至 116 人) vs.	至治療終止時間	PFS	OS
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
<i>RET</i> 融合陽性 NSCLC 病人 (無調整比較)			
最佳可得治療 (10 人) [*]	0.71 (0.34 to 1.48)	0.71 (0.32 to 1.55)	0.45 (0.16 to 1.25)
未知 <i>RET</i> 融合狀態 NSCLC 病人 (IPTW 調整比較)			
Pembrolizumab (115 人) [†]	0.49 (0.33 to 0.73)	0.47 (0.31 to 0.7)	0.33 (0.18 to 0.61)

^x 包含 pembrolizumab, 化療、bevacizumab, carboplatin, pemetrexed、atezolizumab、carboplatin, pemetrexed。

^y 合併使用 carboplatin, pemetrexed。

Pralsetinib (109 至 116 人) vs.	至治療終止時間	PFS	OS
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Pembrolizumab, 化療 (217 人) [‡]	0.5 (0.36 to 0.7)	0.5 (0.36 to 0.7)	0.36 (0.21 to 0.64)

PFS, progression free survival ; OS, overall survival ; HR, hazard ratio ; CI, confidence interval ; NSCLC, non-small cell lung cancer ; IPTW, inverse probability of treatment weighting 。
* 性別、種族、ECOG 體能狀態不平衡。
† 調整後，年齡、吸菸史、種族、CNS 轉移情形仍未達平衡。
‡ 調整後，CNS 轉移情形仍不平衡。化療為 carboplatin, pemetrexed 。

(五) 建議者提供之資料

建議者送審資料內容包含藥品許可證、中英文仿單、專利資訊、參考國藥價資料、經濟文獻、相關療效文獻及摘述整理、財務影響分析等資料。實證資料方面，建議者提出一項I/II期單臂試驗（ARROW 試驗）呈現 pralsetinib 之療效與安全性表現，相關試驗內容已摘錄於「文獻回顧摘要」段落。此外，建議者並未進行系統性文獻回顧，故無法清楚瞭解建議者提供之文獻證據，是否足以代表目前可以獲得的所有實證資料，用以支持其相關論述。而建議者未提供 pralsetinib 與療效參考品相比之相關研究資料，缺乏相對療效和安全性資訊。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 pralsetinib (Gavreto[®]) 之適應症之一為「1. 適用於治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人」、
「2. 適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人」。而建議者本次建議健保給付之適應症為治療局部晚期或轉移的 *RET* 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人。

參考 NCCN 及 ESMO 針對 *RET* 陽性非小細胞肺癌之治療指引，建議此類病人的第一類用藥為 RET TKI，包含本案藥品與 selpercatinib，而使用 RET TKI 之後惡化的病人，NCCN 建議使用含鉑化療作為全身性治療或 cabozantinib。再經以「非小細胞癌」作為適應症關鍵字進行查詢我國藥品許可適應症，可查得 36 種藥品，包含標靶藥物、免疫檢查點抑制劑及化療藥物，其中適應症為「*RET* 融合陽性」的成分僅有本案藥品及 selpercatinib。參考健保藥品給付規定，目前健保尚未給付用於治療「非小細胞肺癌」且具「*RET* 融合陽性」之藥物，而給付用

於晚期或轉移性非小細胞肺癌之藥品^z，主要為化療藥物及免疫檢查點抑制劑。

本報告諮詢臨床專家指出，目前我國 *RET* 陽性非小細胞肺癌病人第一線用藥主要為單用化療或免疫檢查點抑制劑^{aa}併用化療。綜合上述治療選擇、我國藥品適應症與目前健保給付規定，本報告認為作為 *RET* 陽性非小細胞肺癌的用藥，本案藥品之適當療效參考品為主要為含鉑化療組合^{bb}及免疫檢查點抑制劑併用化療^{cc}。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 10 月建議給付 pralsetinib 用於 *RET* 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移的 NSCLC 成年病人，而英國 NICE 於 2022 年 8 月公告評估結果，建議不給付 pralsetinib。而於 2025 年 5 月 29 日止，於澳洲 PBAC 查無與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

CDA-AMC 建議在降價（需降低 70%至 99%才符合成本效益）和解決財務影響不確定性的情況下，建議給付 pralsetinib 用於 *RET* 融合陽性之局部晚期且無法手術切除或轉移的 NSCLC 成年病人，作為第一線治療或經全身性治療後之治療。主要決策理由為 ARROW 試驗結果呈現 pralsetinib 具有臨床意義之療效，且毒性為可管理的。且考量目前 *RET* 融合陽性 NSCLC 缺乏標靶藥物和病人的治療需求。但 pralsetinib 的成本效益估計值過高且不可靠，需降價以符合成本效益。

NICE 不建議給付 pralsetinib 用於治療未曾使用 *RET* 抑制劑的 *RET* 融合陽性晚期 NSCLC 成年病人。主要決策理由為，雖然臨床證據顯示 pralsetinib 具有臨床療效，且間接比較研究顯示 pralsetinib 可能延緩疾病惡化與延長壽命，但因臨床證據的不確定性，成本效益估計值具不確定性且過高，而不建議作為常規使用。

(三) 相對療效與安全性

^z 作為不限線別或第一線用藥，未針對特定基因突變型或不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常。

^{aa} 114 年 6 月 1 日生效之藥品給付規定修訂版本[9]，免疫檢查點抑制劑可作為非小細胞肺癌第一線用藥（轉移性非小細胞肺癌成人病人，非鱗狀癌者需為 *EGFR/ALK/ROS-1* 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 *EGFR/ALK* 腫瘤基因原生型）。

^{bb} 考量 NCCN 指引建議、我國藥品適應症以及健保給付規定，*RET* 陽性非小細胞肺癌病人，適用之含鉑化療組合為 carboplatin 搭配 albumin-bound paclitaxel、docetaxel、etoposide、gemcitabine、pemetrexed，以及 cisplatin 搭配 docetaxel、etoposide、gemcitabine、paclitaxel、pemetrexed，與 [bevacizumab, carboplatin, paclitaxel](#)。

^{cc} 依照目前健保藥品給付規定[9]，免疫檢查點抑制劑給付用於非小細胞肺癌而不需檢附 PD-L1 表現量檢測報告之用法為下：轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線—限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda 或 Apeta)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys 或 Avastin)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。

經快速電子資料庫搜尋後，本報告查無直接比較本案藥品與含鉑化療或合併 PD-1/PD-L1，含鉑化療用於 *RET* 融合陽性、無法手術切除的局部晚期或轉移的 NSCLC 病人之研究，僅獲得兩項間接比較 (Hochmair et al. 2023 與 Popat et al. 2022)。

本案藥品之療效與安全性試驗數據主要來自一項多中心、第 I/II 期的單臂 ARROW 試驗，試驗的主要療效指標族群包含曾接受過含鉑化療治療者以及未曾接受過全身性治療者。主要分析資料截止日是 2020 年 11 月，共收納 233 位病人。

- 75 位未曾全身性治療者的整體反應率 (ORR) 為 72% (95% CI: 60% 至 82%)、反應持續時間 (DOR) 未達中位數 (95% CI: 9.0 個月至未達)、無惡化存活期 (PFS) 為 13.0 個月 (95% CI: 9.1 個月至未達)、整體存活期 (OS) 未達中位數。
- 136 位曾接受過含鉑化療治療者之 ORR 為 59% (95% CI: 50% 至 67%)、DOR 中位數為 22.3 個月 (95% CI: 15.1 個月至未達)、PFS 中位數為 16.5 個月 (95% CI: 10.5 至 24.1 個月)、OS 未達中位數。

在所有具可測量的腦轉移的病人中，均觀察到腦轉移病灶縮小 (10/10)，這些病人皆曾接受過全身性治療，而顱內反應率為 70% (7/10; 95% CI: 35% 至 93%)。

資料截至 2022 年 3 月的資料顯示，共有 281 位病人，其中 260 位於基期時經由 BICR 評估具有可測量疾病。

- 在可測量疾病病人中，在未曾接受過全身性治療者 (n=130) 與接受過含鉑化療的病人 (n=107) 之 ORR 分別為 63.1% (95% CI 為 54.2% 至 71.4%) 和 77.6% (95% CI 為 68.5% 至 85.1%)。
- 於療效分析群體中 (n=281)，未接受過全身性治療的病人 (n=116) 之 PFS 及 OS 中位數分別為 12.6 個月 (95% CI 為 9.2% 至 16.6%) 與未到達 (95% CI 為 31.9% 至未到達)；接受過含鉑化療的病人 (n=141) 之 PFS 及 OS 中位數分別為 16.4 個月 (95% CI 為 11.4% 至 22.3%) 與 44.3 個月 (95% CI 為 26.9% 至 44.3%)。

於安全性部分，資料截至 2020 年 11 月，共 281 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 病人使用 400 mg 之 pralsetinib。第 3 級以上不良事件的比例為 75.4%、嚴重不良事件的比例為 59.1%、因不良事件中斷治療、調降劑量、終止治療的比例分別為 67.6%、44.8%、19.6%，因不良事件死亡的比例為 12.5%，而有 2 位病人的死亡與 pralsetinib 治療相關。最常見的第 3 級以上不良事件分別為貧血 (16.4%)、高血壓 (16.0%)、嗜中性球數量降低 (12.8%)、嗜中性球低下 (10.7%)、肺炎 (9.6%)。

而截至2022年3月的資料^{dd}顯示，最常見的3級以上不良事件包括貧血(23.1%)、高血壓(17.8%)、嗜中性球數量降低(14.2%)，有10%病人因治療相關不良事件停用 pralsetinib。

一項間接比較 Hochmair et al. 2023^{ee}使用配對校正間接比較 (MAIC) 方法，比較 selpercatinib 及 pralsetinib 之治療結果，資料來自於 LIBRETTO-001 與 ARROW 試驗。結果顯示，於未接受過治療族群，使用 selpercatinib 及 pralsetinib 的 ORR、PFS 和 OS 結果並無統計上顯著差異；於接受過含鉑化療的族群中，使用 selpercatinib 的病人具有統計上顯著較長的 PFS 和 OS，且較少出現 3 級以上與治療相關的不良事件 (TRAE) 以及因 TRAE 引起的停止治療。

另一項 pralsetinib 用於第一線治療晚期或轉移的 NSCLC 病人的間接比較研究 (Popat et al. 2022)，利用真實世界資料篩選出使用最佳可得治療 (包含化療和免疫檢查點抑制劑) 之 NSCLC 病人，並與 ARROW 試驗的 NSCLC 次族群進行比較。在比較組為 10 位 *RET* 融合陽性的 NSCLC 病人中，pralsetinib 與最佳可得治療相比之 PFS 較佳，但未達統計上顯著差異，而 OS 的 HR 為 0.45 (95%: CI 0.16 至 1.25)。在比較組為未知 *RET* 融合狀態的 NSCLC 病人中，pralsetinib 與 pembrolizumab 相比 (115 人) 之 PFS 顯著較佳，而 OS 的 HR 為 0.33 (95% CI: 0.18 至 0.61)；pralsetinib 與 pembrolizumab, 化療 相比 (217 人) 之 PFS 顯著較佳，OS 的 HR 為 0.36 (95%: 0.21 至 0.64)。此研究的限制為：未說明選擇真實世界資料之標準、ARROW 試驗與真實世界資料中的病人基期特徵異質性高、*RET* 融合陽性比較組人數過少、未知 *RET* 融合狀態的病人數在調整後大幅減少，故研究結果具不確定性。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於為彌補不足之處，本報告摘述主要醫療科技評估組織 CDA-AMC 及 NICE 評估報告內之病友團體和病人專家意見以供參考。

加拿大的病友意見來自加拿大肺癌協會 (Lung Cancer Canada, LCC) 收集的 4 位 *RET* 融合陽性 NSCLC 與 1 位照護者。病人反應化療因毒性高所以長期療效有限，且疲倦、掉髮與血栓等副作用會嚴重影響生活品質，造成病人額外的負擔。曾接受 pralsetinib 治療的病人認為該藥物具有縮小腫瘤的效果，與化療、免疫治療及放射線治療相比，副作用較輕，且能改善生活功能。整體而言，病人認為 pralsetinib 最重要的治療結果為有效控制症狀、延緩或阻止疾病惡化、具可管理的副作用、維持功能自主性以減輕照護者負擔，以及提升生活品質。此外，加拿

^{dd} 此結果僅發表於研討會摘要，在解讀上述結果時需留意數據尚未經同儕審查。

^{ee} 此項間接比較僅發表於研討會摘要，在解讀上述結果時需留意數據尚未經同儕審查。

大的臨床專家指出單一使用免疫治療藥物的活性有限；化療雖然有效，但缺乏腦部活性。

NICE 的病人專家強調，*RET* 融合陽性 NSCLC 病人的預後通常不佳，會嚴重影響家庭及照護者。常見症狀包括呼吸困難、咳嗽和體重減輕。而臨床專家指出 pralsetinib 為口服藥物，相較於須在醫院進行的靜脈注射來得有優勢。委員會認同這群病人具有尚未滿足的醫療需求，而有新的口服藥物作為治療選項應會受到歡迎。

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 10 月 18 日公告。
PBAC (澳洲)	截至 2025 年 6 月 9 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2022 年 8 月 3 日公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2024 年 9 月 pralsetinib (Gavreto) 的上市許可從 Roche 轉移至 BluePrint Medicines。BluePrint Medicines 將停止在全球所有地區 (不包括美國與大中華地區) 的 pralsetinib 推廣與開發業務。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 1 份成本效益文獻，2 份財務衝擊文獻。

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

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

1. CDA-AMC (加拿大) [10]

CDA-AMC 於 2022 年 10 月發布一份評估報告，建議有條件收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的局部晚期無法切除或轉移性 NSCLC 成年病人^{ff}。建議理由為第 1/2 期、多國多中心、單臂之 ARROW 臨床試驗顯示 pralsetinib 的整體治療反應率高及延長治療反應時間，以及即使僅少數病人 (n = 10) 評估腦轉移

^{ff} 相關給付條件參見章節：三、1. CDA-AMC (加拿大) 表格。

治療反應，但中樞神經系統反應率達 70%。由於此病人族群的預後不佳、症狀負擔高，且中樞神經系統轉移風險高，故有更多治療選擇的需求，且目前尚無收載針對 RET 融合陽性 NSCLC 的標靶治療。然而，由於 pralsetinib 相對其他治療的臨床證據具有不確定性，CDA-AMC 無法獲得可靠的成本效益估計，僅能執行探索性分析。基於廠商提交的 pralsetinib 價格及其他藥品的公共支付價（public list price），pralsetinib 的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）介於 282,322 至 4,108,183 加幣/QALY gained，其取決於病人是否接受過治療、pralsetinib 的整體存活期（OS）潛在效益、檢測成本；在願付價格 50,000 加幣/QALY gained 下，pralsetinib 並不具成本效益，故需降價。

廠商提交一份成本效用分析，目標族群為 RET 融合陽性的轉移性 NSCLC 成年病人。介入策略為 pralsetinib，針對未接受過治療者，比較策略包括併用 pembrolizumab, pemetrexed, carboplatin 或 cisplatin、單用 pembrolizumab、併用 carboplatin 或 cisplatin, pemetrexed；接受過治療者，比較策略為單用 docetaxel、單用 nivolumab、併用 pemetrexed, cisplatin。研究以加拿大公費醫療保健系統為評估觀點，採用分段存活模型（partitioned survival model），評估期間為 20 年。主要臨床數據來自單臂設計的 ARROW 臨床試驗及比較策略的臨床試驗，並以間接比較產出相對療效。

加拿大 CDA-AMC 認為廠商提交的經濟分析有以下幾個主要限制。第一，pralsetinib 與比較策略的相對療效（如 OS、PFS、治療中止時間）主要基於未錨定（unanchored）的間接比較，並在某些情況下採用簡單（naïve）比較；且比較策略的數據並非特定針對 RET 融合陽性 NSCLC，使 pralsetinib 的相對療效存在高度不確定性。第二，廠商模型假設長期存活與疾病惡化狀態無關，即使停止治療後，pralsetinib 相對其他治療仍可持續降低死亡風險，但目前缺乏疾病惡化後之存活效益的證據。此外，pralsetinib 的 OS 數據尚不成熟，加上缺乏比較性證據，使得 pralsetinib 的 OS 效益具有高度不確定性。第三，廠商用以外推 pralsetinib PFS 的存活函數選擇不適合，導致至惡化的時間（time to progression）被高估。第四，部分比較策略的劑量與停藥設定與臨床實務不符，進而高估比較策略的藥物成本。第五，廠商設定的後續治療缺乏表面效度（包括持續時間、治療選項、治療分布）。

由於缺乏比較性數據及不適當的模型設計，CDA-AMC 的結果為探索性分析，且重新分析亦無法完全解決相對療效估計的限制，且結果可能有利於 pralsetinib。CDA-AMC 假設每個次族群的各個比較策略具有相同的 OS、選擇替代的 PFS 外推分布、修正比較策略的藥費成本以符合臨床實務的劑量及停藥規則，並調整後續治療以反映臨床實務，CDA-AMC 重新分析結果如表十二。另外，在情境分析中，若考慮廠商對 pralsetinib 之 OS 效益的樂觀假設，不計入檢測成本下，pralsetinib 價格需分別下降超過 60%（未接受過治療者）與 75%（曾接受治療

者)，才可能在 50,000 加幣/QALY gained 的閾值下具有成本效益。

表十二、CDA-AMC 重新分析之 pralsetinib ICER 估計（加幣/QALY gained）：

族群	比較策略	不含檢測成本	含檢測成本
未接受過治療者	併用 <u>pembrolizumab, pemetrexed, carboplatin 或 cisplatin</u>	3,063,599	4,108,183
	併用 <u>carboplatin 或 cisplatin, pemetrexed</u>	1,626,594	1,842,863
	pembrolizumab	1,481,688	1,709,056
	若以 50,000 加幣/QALY gained 為閾值，需降價 81%（若納入檢測成本則為 92%）方具有成本效益。		
接受過治療者	docetaxel	1,567,170	1,726,230
	nivolumab	1,487,336	1,679,844
	併用 <u>pemetrexed, cisplatin</u>	1,413,900	1,571,655
	若以 50,000 加幣/QALY gained 為閾值，需降價至少 96%（納入檢測成本則需降價至少 99%）方具有成本效益。		

2. PBAC（澳洲）

截至 2025 年 6 月 9 日止，查無相關資料。

3. NICE（英國）[12]

NICE 於 2022 年 8 月公告一份醫療科技評估報告，不建議收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的晚期 NSCLC 成年病人。

對於未曾接受治療者，常規治療為併用 pembrolizumab, pemetrexed，化療，或含鉑化療±pemetrexed。對於曾接受治療者，常規治療則為 docetaxel，或併用 docetaxel, nintedanib。臨床證據顯示 pralsetinib 可能具有臨床療效，但由於未與 NHS 的常規治療進行直接比較，故其效益具有不確定性；而與部分常規治療的間接比較顯示，pralsetinib 可能延緩惡化與延長存活時間。由於臨床證據的不確定性，使成本效益估計具有不確定性且遠高於可接受範圍，故不建議 pralsetinib 在 NHS 下常規使用。Pralsetinib 有一項進行中的臨床試驗及一項新啟動的試驗正在收集療效數據，透過癌症藥品基金（CDF）的藥品給付協議（MAA）蒐集更多數據可能減少部分臨床不確定性，但 NICE 得知無法對 pralsetinib 建立 MAA，故不建議將其納入 CDF 使用。

廠商的經濟評估採用分段存活模型，包含三個健康狀態，分別為疾病無惡化、疾病惡化、死亡。在諮詢過程中，廠商根據委員會的顧慮更新模型，包括比較品

選取、採用委員會的偏好方法更新間接比較、移除 pralsetinib 終身效益的比例風險假設（僅對併用 pembrolizumab, pemetrexed, 化療保留）、獨立模擬存活曲線。

NICE 指引指出當最可能的 ICER 值超過 20,000 英鎊/QALY 時，將某項技術視為是否可有效運用 NHS 資源，須考量該 ICER 值的不確定性程度及是否符合「末期延長生命治療」標準。委員會指出目前成本效益估計存在不確定性，包括主要臨床證據來自單臂試驗、間接比較的限制、假設模型評估期間 pralsetinib 療效持續不變，認為此情境下能接受的最高 ICER 值為 NHS 一般認可之成本效益範圍的下限區間。另外，經評估僅有曾接受治療者符合「末期延長生命治療」標準，未曾接受治療者則不符合。委員會指出目前臨床與成本效益證據具有不確定性，且其偏好的成本效益估計高於 NHS 能接受的最大 ICER 值，故不建議 pralsetinib 在 NHS 下常規使用。

委員會進一步考量是否建議納入 CDF。雖然進行中的單臂 ARROW 試驗可提供 pralsetinib PFS 與 OS 更多數據，但仍無法解決相對其他治療的療效。有另一項試驗 AcceleRET 已啟動，其為一項開放標籤、隨機分派的第三期臨床試驗，將 pralsetinib 與標準治療⁸⁸進行比較，用於未經治療的 RET 融合陽性晚期 NSCLC。委員會認為 AcceleRET 試驗的直接比較有助於減少未經治療族群的部分不確定性，並提供更長期的 PFS 與 OS 預估，且根據 ARROW 試驗數據及廠商提出的商業協議，pralsetinib 有具有成本效益的潛力，故 pralsetinib 符合納入 CDF 考量的條件。然而，最終是否納入 CDF 需根據 MAA 的建立，而 NICE 得知廠商與 NHS England 無法達成 MAA，故 pralsetinib 無法被建議納入 CDF。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[13]

2024 年 9 月 pralsetinib 的上市許可已被中止，該月 pralsetinib 的上市許可從 Roche 轉移至 Blueprint Medicines，Blueprint Medicines 將停止在全球所有地區（不包括美國與大中華地區）的 pralsetinib 推廣與開發業務。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

⁸⁸ 非鱗狀 NSCLC：併用 鉑類化療, pemetrexed ± pembrolizumab；鱗狀 NSCLC：併用 鉑類化療, gemcitabine。

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	non-small cell lung cancer
Intervention	pralsetinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 5 月 20 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

本報告獲得 1 篇文獻，探討相較於僅使用化療，以 pralsetinib 作為 RET 融合陽性晚期 NSCLC 治療的成本效益[37]。目標族群為 RET 融合陽性晚期 NSCLC 病人 (反映 ARROW 臨床試驗受試者)，研究採用馬可夫模型 (Markov model)，包括三個健康狀態，分別為疾病無惡化、疾病惡化、死亡，分析期間為終生，以美國付費者為評估觀點。臨床參數部分，健康狀態的轉移機率主要來自 ARROW、PARAMOUNT、IFCT-1103 ULTIMATE 臨床試驗，及最佳支持治療的存活曲線等資料；成本包括藥費、給藥成本、疾病處置成本、不良事件處置費用。成本及臨床結果以每年 3% 折現。研究分析顯示與化療相比，pralsetinib 作為第一線、第二線治療的 ICER 值分別為 1,353,850 美元/QALY gained、559,233 美元/QALY gained，在願付價格為 150,000 美元/QALY gained 下，pralsetinib 不具有成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇成本效益文獻，已於前述。建議者另提供兩篇以美國為評估觀點、探討 pralsetinib 用於治療 NSCLC 及甲狀腺癌的財務衝擊分析研究，由於參考性有限，故不贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署公佈之 2022 年癌症登記報告，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤(不含原位癌)發生個案數共 17,982 人，粗發生率為每十萬人口 77.29 人，年齡標準化發生率排名為十大癌症中第二高，死亡率為第一高[2]。RET 融合陽性之病人約占 NSCLC 之 1 至 2%，通常發生在較年輕、不吸菸者，組織型態多為腺癌，且多為晚期[38]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為「L01EX23」[7]，屬「L01EX: Other protein kinase inhibitors」。同屬此分類的藥品成分共 26 項，其中於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分有 selpercatinib。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[8]，設定「非小細胞肺癌、未註銷」為關鍵字進行查詢，具有相關適應症且同樣用於 RET 融合陽性的成分亦為 selpercatinib，其尚未納入健保給付。臨床實證方面，本品有兩項臨床試驗，一為單臂設計之 ARROW 臨床試驗[21]，一為與化療進行直接比較(head-to-head)之 AcceleRET 臨床試驗。

基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別、或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗的選取原則，本報告認為本案無合適的核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

依建議者提供之財務影響分析，若本品納入健保給付用於治療 RET 融合陽性晚期 NSCLC，預估未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數約為第一年 121 人至第五年 131 人，本品年度藥費約為第一年 1.93 億元至第五年 2.21 億元；扣除被取代藥費後，財務影響約為第一年 1.56 億元至第五年 1.56 億元。

(1) 臨床使用地位

建議者指出本品納入健保給付後，預期取代化學治療與免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor, ICI)，臨床使用地位為「取代關係」。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考2018年至2022年癌登年報中新診斷為IIIB、IIIC、IV期的NSCLC人數，以複合成長率推估未來五年局部晚期或轉移性NSCLC新發人數；再依據每年新診斷為I、II、IIIA期之NSCLC人數及參考Tagrisso (osimertinib) HTA報告設定復發率分別為15%、40%、60%，推估未來五年復發為局部晚期或轉移性NSCLC人數；合計未來五年新診斷與復發之局部晚期或轉移性NSCLC人數約為第一年10,070人至第五年10,950人。建議者進一步根據2021年癌登年報，排除未有首次治療申報紀錄、緩和治療、其他治療人數後，推估第一線治療比率為89.7%。接著，根據文獻[39]設定RET融合陽性比率為1.85%，並參考NGS健保申報現況、臨床專家意見、EGFR陽性率，假設未來五年RET檢測率為45%至75%，預估未來五年目標族群人數約為第一年75人至第五年137人。

(3) 本品使用人數推估

建議者設定未來五年本品市占率為80%至90%，推估本品作為第一線治療的使用人數約為第一年60人至第五年123人。接著，考量本次建議給付條件為本品與ICI擇一使用，建議者將目標族群人數扣除第一線使用本品、ICI之人數後，設定71%進入第二線治療，按本品市占率估計第二年至第五年本品作為第二線治療的使用人數約為8至9人。最後，建議者考量本品給付前會累積二至四線病人並於給付第一年使用本品，排除曾使用ICI的人數後，設定進入第二、三、四線治療之比率分別為71%、59%、25%，再按本品市占率推估第一年本品作為二線（含）以上治療的使用人數約為61人。綜上所述，建議者預估未來五年本品使用人數約為第一年121人至第五年131人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者設定本品每日使用400 mg（4顆），依本品建議價、以28天估計每月藥費，並參考文獻設定本品作為一線與二線治療的PFS中位數分別為12.7個月與11.7個月[14]，估計未來五年本品年度藥費約為第一年1.93億元至第五年2.21億元。

(5) 被取代藥費推估

針對一線治療，建議者參考癌症免疫藥品登錄系統[40]推估未來五年接受單用ICI (pembrolizumab、atezolizumab) 人數約為每年6人；並參考第64次共擬會議資料推估ICI併用化療（併用 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel）^{hh} 人數約為第一年4人至第五年5人；其餘病人使用化療（併用 pemetrexed, cisplatin），

^{hh} 用於鱗狀NSCLC。

預估第一年 50 人至第五年 112 人。接著，建議者參考癌症免疫藥品登錄系統[40]、第 64 次共擬會議資料[41]、中國觀察性研究[42]，設定單用 ICI、ICI 併用化療、化療的 mPFS 分別為 5.8 個月、8.1 個月、9.2 個月，按健保支付價估計每人總療程藥費ⁱⁱ分別約為 75.1 萬元^{jj}、127.6 萬元、48.6 萬元。

針對二線治療，建議者參考癌症免疫藥品登錄系統[40]推估接受單用 ICI (pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab) 人數約為第一年 2 人，再參考專家意見設定 gemcitabine 市占率 (35%) 推估使用人數約為第一年 12 人至第五年 3 人；其餘病人使用 docetaxel，估計第一年 21 人至第五年 5 人。接著，參考癌症免疫藥品登錄系統與文獻[40, 43, 44]，設定單用 ICI、gemcitabine、docetaxel 之 mPFS 分別為 4.7 個月、3.8 個月、3.0 個月，按健保支付價估計每人總療程藥費分別約為 62.3 萬元^{kk}、2.0 萬元、4.2 萬元。

根據上述推估之各取代藥品使用人數與每人總療程藥費，建議者預估未來五年取代藥費約為第一年 0.36 億元至第五年 0.66 億元。

(6) 財務影響

將本品年度藥費扣除取代藥費後，建議者預估未來五年財務影響約為第一年 1.56 億元至第五年 1.56 億元。

(7) 敏感度分析

建議者將 RET 檢測率以 80% 進行敏感度分析，預估本品使用人數約為第一年 215 人至第五年 140 人，本品年度藥費約為第一年 3.43 億元至第五年 2.36 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 2.78 億元至第五年 1.66 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在取代藥品設定與目標族群推估的部分參數設定使財務影響評估具有不確定性，本報告對建議者之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床使用地位

建議者設定本品主要取代化療與少部分單用 ICI。本報告參考最新健保給付規定 (2025 年 6 月 1 日健保擴增給付 ICI 併用化療至非鱗狀轉移性 NSCLC 第一

ⁱⁱ 體表面積設定 1.6 m²。

^{jj} 設定 pembrolizumab、atezolizumab 市占率分別為 90%、10%。

^{kk} 設定 pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab 市占率分別為 80%、10%、10%。

線治療ⁱⁱ⁾及臨床專家意見，認為未來目標族群多數會使用 ICI 併用化療，另有少部分病人使用化療，而單用 ICI 因需符合 PD-L1 表現量，預期使用機會較低，故本報告認為本品納入健保給付後，將主要取代 ICI 併用化療及少部分化療。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考癌登年報、HTA 報告推估未來五年接受第一線治療之局部晚期或轉移性 NSCLC 人數，本報告認為參數設定與推估方式尚屬合理，僅以 2022 年癌登資料更新接受治療比率為 91.2%。接著，建議者參考文獻設定 RET 融合陽性比率，再參考 NGS 健保申報現況、專家意見、EGFR 陽性率，設定未來五年 RET 檢測率為 45%至 75%。考量現行健保針對 NSCLC 規定 EGFR 檢測陰性者始得申報 NGS 檢測，以及臨床專家表示 NGS 檢測多用於 EGFR、ALK、ROS-1 檢測陰性後，本報告認為建議者設定之 RET 檢測率尚可接受。然而，文獻指出 EGFR、ALK、RET 等基因變異一般不會同時存在(mutually exclusive) [45]，在 EGFR 檢測陰性後才進行 NGS 檢測之病人為主要群體下，RET 融合陽性比率應會上升。本報告參考文獻假設 EGFR 陰性率為 45%[46]，並根據建議者設定之 RET 檢測率，反推未來五年檢測為 RET 融合陽性之病人比率為 4.1%至 2.5%，以此推估未來五年目標族群人數約為第一年 170 人至第五年 185 人。

(3) 本品使用人數推估

參考建議者之市占率設定，本報告推估本品作為第一線治療的使用人數約為第一年 136 人至第五年 166 人。針對二線治療，考量建議給付條件為本品與 ICI 擇一使用，本報告認為建議者的推估邏輯與參數設定尚屬合理，僅參考臨床專家意見設定第一線未使用本品者有 70%使用 ICI 併用化療並予以排除，推估本品作為第二線治療的使用人數約為第一年 6 人至第五年 3 人。最後，建議者考量本品給付前會累積二至四線的病人並於給付第一年使用本品，本報告認為推估邏輯尚屬合理，僅調整有 70%曾使用 ICI 併用化療並予以排除，以此推估第一年二線(含)以上本品使用人數約為 49 人。綜上所述，本報告預估未來五年本品使用人數約為第一年 191 人至第五年 169 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者以每月 28 天計算藥費，本報告以 30 天估計本品每月藥費^{mmm}，參考臨床專家意見，認為建議者的 PFS 中位數設定應屬合理，以此估計未來五年本品年度藥費約為第一年 3.28 億元至第五年 3.09 億元。

ⁱⁱ EGFR/ALK/ROS-1 wild type，不需檢附 PD-L1 報告。

^{mmm} 後續取代藥費推估亦以每月 30 天估計療程數。

(5) 被取代藥費推估

針對第一線治療，建議者參考癌症免疫藥品登錄系統、共擬會議資料推估接受單用 ICI、ICI 併用化療、化療的人數。同臨床使用地位所述，本報告參考最新健保規定與臨床專家意見，假設 ICI 併用化療^{mm}、化療(併用 pemetrexed, cisplatin) 的市占率分別為 70%、30%，mPFS 分別為 8.3 至 8.8 個月^{oo}、6 個月^{pp}，再依據仿單用法用量與健保支付價，估計每人總療程藥費分別約為 148.4 萬元、31.9 萬元。

針對二線治療，本報告參考建議者之化療市占率及 mPFS 設定，並參考仿單用法用量校正建議者之使用劑量估計，預估 gemcitabine、docetaxel 之每人總療程藥費分別約為 3.5 萬元、5.5 萬元。

根據上述推估之各取代藥品使用人數與每人藥費，本報告預估未來五年取代藥費約為第一年 1.56 億元至第五年 1.89 億元。

(6) 財務影響

將本品年度藥費扣除取代藥費後，本報告預估未來五年財務影響約為第一年 1.72 億元至第五年 1.20 億元。

本報告與建議者之財務影響主要差異在 NGS 檢測為 RET 融合陽性比率與取代藥品設定。首先，建議者設定 RET 融合陽性比率為 1.85%，並考量 EGFR 陽性率設定 RET 檢測率為 45%至 75%；本報告參考給付規定與臨床專家意見，認為在 EGFR 檢測陰性後才進行 NGS 檢測之病人為主要群體下，RET 融合陽性比率應會上升，並反推檢測為 RET 融合陽性之病人比率為 4.1%至 2.5%，故目標族群人數推估高於建議者之估計。其次，建議者設定本品主要取代化療與少部分單用 ICI；本報告考量 2025 年 6 月 1 日健保擴增給付 ICI 併用化療至非鱗狀轉移性 NSCLC 第一線治療，並參考臨床專家意見認為未來目標族群多數會使用 ICI 併用化療，故估計之取代藥費較高。然而，根據共擬資料顯示 ICI 併用化療可能另有還款協議，故取代藥費預期會低於本報告之估計，進而提高財務影響。

^{mm} 建議者設定的 ICI 併用化療是用於鱗狀 NSCLC (併用 pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel)，本報告考量 RET 融合陽性常發生在腺癌[38]，故以用於非鱗狀 NSCLC 的 ICI 併用化療 (併用 pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療、併用 atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, paclitaxel [ABCP]) 作為取代藥品。另考量 ABCP 給藥方式較複雜及 bevacizumab 的潛在出血風險，假設 pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療、ABCP 市占率分別為 70%、30%。

^{oo} 併用 pembrolizumab, pemetrexed, 含鉑化療 的樞紐試驗為 KEYNOTE-189，mPFS 為 8.8 個月 [47]；ABCP 的樞紐試驗為 IMpower150，mPFS 為 8.3 個月 [48]。

^{pp} 建議者參考一項中國觀察性研究設定併用 pemetrexed, cisplatin 的 mPFS 為 9.2 個月，本報告考量該數據較 ICI 併用化療的 mPFS 更佳 (參考前項註腳)，具有不確定性。本報告參考臨床專家意見表示 mPFS 約 5 至 6 個月，又臨床上約 3 個月評估一次，故設定病人使用 6 個月。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之評估報告

1. 加拿大 CDA-AMC：建議有條件收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的局部晚期無法切除或轉移性 NSCLC 成年病人。經濟評估顯示，由於缺乏比較性數據及不適當的模型設計，CDA-AMC 重新分析的成本效益結果為探索性分析，在 50,000 加幣/QALY 為閾值下，針對未接受過治療、接受過治療者，pralsetinib 需分別降價 81%（若納入檢測成本為 92%）、96%（納入檢測成本為 99%）方具有成本效益。另在情境分析中，若考慮廠商對 pralsetinib 之 OS 效益的樂觀假設，不計入檢測成本下，pralsetinib 價格需分別下降超過 60%（未接受過治療者）與 75%（曾接受治療者）才具有成本效益。
2. 英國 NICE：不建議收載 pralsetinib 用於治療 RET 融合陽性的晚期 NSCLC 成年病人。經濟評估顯示，由於臨床證據的不確定性，使成本效益估計具有不確定性且遠高於可接受範圍，故不建議 pralsetinib 在 NHS 下常規使用。雖然透過 CDF 的 MAA 蒐集更多數據可能減少部分臨床不確定性，但由於廠商與 NHS England 無法達成 MAA，故不建議納入 CDF 使用。

(二) 財務影響

1. 依建議者提供之財務影響分析，若本品納入給付用於治療 RET 融合陽性晚期 NSCLC，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 121 人至第五年 131 人，本品年度藥費約為第一年 1.93 億元至第五年 2.21 億元；扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.56 億元至第五年 1.56 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，參數設定多有提供參考資料並說明理由，但在檢測 RET 融合陽性比率、取代藥品設定部分，使財務影響評估具有不確定性。
3. 本報告參考健保給付規定、文獻及臨床專家意見，校正相關參數後，預估未來五年使用人數約為第一年 191 人至第五年 169 人，本品年度藥費約為第一年 3.28 億元至第五年 3.09 億元；扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.72 億元至第五年 1.20 億元。
4. 本報告與建議者之財務影響主要差異如下：(1)建議者設定之 RET 融合陽性比率未考量其設定之 RET 檢測率，有低估目標族群人數之虞。(2)建議者設定本品主要取代化療，本報告參考給付規定與專家意見認為主要取代 ICI 併用化療，故估計之取代藥費較高。然而，共擬資料顯示 ICI 併用化療可能另有還款協議，故取代藥費預期會低於本報告之估計，進而提高財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者根據 2025 年 8 月份藥品專家諮詢會議之初核結果，更新本品建議支付價及財務影響評估。本報告依建議者更新之本品建議支付價格，預估未來五年本品使用人數約為第一年 191 人至第五年 169 人，本品年度藥費約為第一年 2.76 億元至第五年 2.60 億元；扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 1.20 億元至第五年 0.71 億元。

參考資料

1. Lee SH, Menis J, Kim TM, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2024; 9(12): 103996.
2. 中華民國 111 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>. Accessed May 13, 2025.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2025). National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed May 13, 2025.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
5. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023; 34(4): 339-357.
6. FDA Approved Drugs - Labels for GAVRETO® (pralsetinib). U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213721s0151bl.pdf. Accessed May 16, 2025.
7. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Mar 25, 2025.
8. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 13, 2025.
9. 最新版藥品給付規定內容- 第九節 抗腫瘤藥物 (114.05.23 更新). 衛生福利部中央健康保險署 <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55685-99c675b771ab4b2789c891bc8db447ce-1.pdf>. Accessed Jun 19, 2025.
10. CDA Reimbursement Recommendation - pralsetinib (Gavreto) [PC0283]. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0283%20Gavreto%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf>. Accessed May 13, 2025.
11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed May 29, 2025.

12. Pralsetinib for treating RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA812]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta812/resources/pralsetinib-for-treating-ret-fusionpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82613306995909>. Accessed May 13, 2025.
13. Medicines advice - pralsetinib (Gavreto) [SMC ID: SMC2496]. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pralsetinib-gavreto-full-smc-2496/>. Accessed May 13, 2025.
14. Zhou Q, Zhao J, Chang J, et al. Efficacy and safety of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2023; 129(20): 3239-3251.
15. Zhou Q, Wu YL, Zhao J, et al. Updated efficacy and safety of pralsetinib in Chinese patients with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2022; 33: S1593.
16. Zhou Q, Wu Y, Chang J, et al. JICC01.14 Efficacy and Safety of Pralsetinib in Chinese Patients with Advanced RET Fusion+ Non-Small Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(3): S100.
17. Subbiah V, Hu MIN, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion-positive solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(3 SUPPL).
18. Subbiah V, Cassier PA, Siena S, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nature Medicine* 2022; 28(8): 1640-1645.
19. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol* 2022; 33(11): 1168-1178.
20. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37.
21. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 959-969.
22. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. MO01.38 Registrational Dataset from the Phase 1/2 ARROW Trial of Pralsetinib (BLU-667) in Patients with Advanced RET Fusion+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of*

- Thoracic Oncology* 2021; 16(1): S31-S32.
23. Gadgeel SM, Gainor J, Cappuzzo F, et al. Relationship between RET fusion partner and treatment outcomes in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) from the phase I/II ARROW study and real-world data (RWD). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1001-S1002.
 24. Curigliano G, Gainor JF, Griesinger F, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer: Update from the ARROW trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 25. Curigliano G, Cappuzzo F, Siena S, et al. Registrational dataset from the phase 1/2 arrow trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (PTS) with advanced ret fusion+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Tumori* 2020; 106(2 SUPPL): 6-7.
 26. Besse B, Griesinger F, Curigliano G, et al. 1170P Updated efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1083-S1084.
 27. Garralda E, Guzman A, Garrido P, et al. Preliminary results from a phase I/II study evaluating the safety, tolerability, and efficacy of EP0031, a next generation selective RET inhibitor, in patients with advanced RET-altered malignancies. *Molecular Cancer Therapeutics* 2023; 22(12).
 28. Besse B, Felip E, Kim ES, et al. P87.02 AcceleRET Lung: a Phase 3 Study of First-Line Pralsetinib in Patients with RET-Fusion+ Advanced/Metastatic NSCLC. *Journal of thoracic oncology* 2021; 16(3): S684.
 29. Ctis. A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AcceleRET-Lung). <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505035-12-00> 2024.
 30. Popat S, Felip E, Kim ES, et al. AcceleRET Lung: A phase 3 study of first-line pralsetinib in patients with RET fusion-positive advanced/metastatic NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
 31. Popat S, Liu SV, Scheuer N, et al. Addressing challenges with real-world synthetic control arms to demonstrate the comparative effectiveness of Pralsetinib in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3500.
 32. Hochmair MJ, Nadal E, D'Yachkova Y, et al. 38P Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of treatment outcomes for selective RET inhibitors, selpercatinib and pralsetinib, in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2023; 18(4): S62-S63.

33. Ke JY, Huang S, Jing ZT, Duan MC. The efficacy and safety of selective RET inhibitors in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Investigational New Drugs* 2023; 41(5): 768-776.
34. European Medicines Agency - Assessment report for Gavreto(pralsetinib) [EMA/H/C/005413/0000]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/gavreto-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2021. Accessed March 20, 2023.
35. Updated efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). <https://www.cuba.dialogoroche.com/content/dam/roche-dialogo/global-assets/downloadable-assets/congresos-y-eventos/oncology/roche-esmo-2022/poster/cpu-1-esmo2022-poster-besse-updated-efficacy-and-safety-data.pdf>. Accessed Jun 19, 2025.
36. Drug Approval Package: GAVRETO [214701] - Multi-Discipline Review. U.S.Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214701Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed Jun 18, 2025
37. Liu W, Huo G, Li M, Chen P. First-line versus second-line use of pralsetinib in treatment of rearranged during transfection (RET) fusion-positive advanced non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Translational Lung Cancer Research* 2023; 12(9): 1949-1958.
38. Novello S, Califano R, Reinmuth N, Tamma A, Puri T. RET Fusion-Positive Non-small Cell Lung Cancer: The Evolving Treatment Landscape. *The Oncologist* 2023; 28(5): 402-413.
39. Chang YS, Tu SJ, Yen JC, Lee YT, Fang HY, Chang JG. The Fusion Gene Landscape in Taiwanese Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6).
40. 衛生福利部中央健康保險署. 癌症免疫新藥續用或結案回報情形. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-74635-228f537a329f415697918e3671614548-1.pdf>. Accessed June 5, 2025.
41. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 64 次會議紀錄 (112.11.03 新增). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-12125-1fe52-2489-1.html>. Published 2023. Accessed June 2, 2025.
42. Shen T, Pu X, Wang L, et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(5):

- e349-e354.
43. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3516-3524.
 44. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9944): 665-673.
 45. Friedlaender A, Perol M, Banna GL, Parikh K, Addeo A. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway. *Biomarker Research* 2024; 12(1): 24.
 46. Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120852.
 47. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(22): 2078-2092.
 48. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(24): 2288-2301.

附錄

附錄一 非小細胞肺癌或 *RET* 陽性非小細胞肺癌治療藥物之健保給付規定

9.2. Carboplatin (如 Paraplatin ; Carboplatin inj) : (112/12/1、114/2/1、114/6/1) 限

1. (略)
2. 腎功能不佳($CCr < 60$)或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。
3. 與 pembrolizumab 及 paclitaxel 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1)
4. (略)
5. 與 pembrolizumab 及 pemetrexed(限使用 Pexeda 或 Apeta) 併用，或與 atezolizumab 及 bevacizumab(限使用 Alymsys 或 Avastin)、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(114/6/1)
6. (略)

9.3. Docetaxel : (87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、101/9/1、108/1/1、113/5/1)

1. (略)
2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。
- 3~5. (略)

9.4. Gemcitabine(如 Gemzar) : (92/12/1、93/8/1、94/10/1、96/5/1、99/10/1、105/2/1、114/2/1)

限用於

1. 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及胰臟癌病患。
2. 晚期膀胱癌病患。(92/12/1)
3. Gemcitabine 與 paclitaxel 併用，可使用於曾經使用過 anthracycline 之局部復發且無法手術切除或轉移性之乳癌病患。(94/10/1)
4. 用於曾經使用含鉑類藥物(platinum-based)治療後復發且間隔至少 6 個月之卵巢癌，作為第二線治療。(96/5/1、99/10/1)
5. 無法手術切除或晚期或復發之膽道癌(含肝內膽管)病患。(105/2/1)
6. 與 durvalumab 及 cisplatin 併用於治療局部晚期或轉移性未接受治療或不可手術之膽道癌(biliary tract cancer)成人病人(壺腹癌除外)，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(114/2/1)

9.5.Paclitaxel 成分劑：(88/8/1、88/11/1、89/6/1、89/10/1、91/4/1、91/8/1、93/8/1、94/1/1、98/8/1、108/11/1、112/12/1)

9.5.1.Paclitaxel 成分注射劑：(108/11/1、112/12/1)

限用於

1. (略)
2. 非小細胞肺癌，作為第一線用藥時需與 cisplatin 併用。(94/1/1)
3. 與 pembrolizumab 及 carboplatin 併用於轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(112/12/1)

4~6. (略)

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

1. 限用於：

- (1) 晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患。
- (2) 病理分期第二期及第三期前半(stageII & stageIIIA)非小細胞肺癌於接受根治性手術後與鉑金類藥品併用之輔助治療，最多可使用 4 療程(106/11/1)。

2. 本成分之口服劑型與注射劑型不得併用。

9.26.Pemetrexed(如 Alimta)：(95/3/1、95/7/1、97/11/1、98/9/1、103/4/1、103/9/1、106/11/1、111/2/1、114/6/1)

1. 限用於

- (1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。
- (2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患（顯著鱗狀細胞組織型除外）之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、98/9/1、111/2/1)
- (3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（顯著鱗狀細胞組織型除外）之第一線化療用藥，且限用於 ECOG 為 0~1 之病患。(98/9/1)
- (4) pemetrexed(限使用 Pexeda 或 Apeta)與 pembrolizumab 與含鉑類之化學療法併用於轉移性，不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(114/6/1)

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

9.37. Bevacizumab(如 Avastin)：(100/6/1、101/05/1、106/4/1、108/3/1、109/6/1、112/8/1、113/3/1、113/6/1、113/9/1、114/3/1、114/6/1)

1~4. (略)

5. 晚期、轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌(除 Zirabev 及 Abevmy 以外)：
(113/3/1、113/6/1、113/9/1、114/3/1)
- (1) Bevacizumab 與 erlotinib 併用，作為無法手術切除的轉移性(第IV期)且帶有表皮生長因子受體(EGFR) Exon 21 L858R 活化性突變之腦轉移非鱗狀非小細胞肺癌病患的第一線治療。
 - (2) 須經事前審查核准後使用：
 - I. 每次申請之療程以 12 週為限。
 - II. 初次申請時需檢附表皮生長因子受體(EGFR) Exon 21 L858R 活化性突變檢測報告，且需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。
 - III. 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。
 - (3) Bevacizumab 併用 erlotinib 於第一線治療時，該治療組合與 gefitinib、afatinib 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。
 - (4) 使用劑量：限 7.5mg/kg，每三週 1 次。
6. (略)
7. Bevacizumab(限使用 Alymsys 或 Avastin)與 atezolizumab 及 carboplatin、paclitaxel 併用於轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療，患者需符合免疫檢查點抑制劑之藥品給付規定。(114/6/1)
- 9.69.免疫檢查點抑制劑(如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab ; avelumab ; ipilimumab ; durvalumab ; tremelimumab 製劑):(108/4/1、108/6/1、109/4/1、109/6/1、109/11/1、110/5/1、110/10/1、111/4/1、111/6/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/5/1、113/6/1、113/8/1、114/1/1、114/2/1、114/6/1)**
1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：
 - (1) 略
 - (2) 非小細胞肺癌：(109/4/1、109/11/1、114/6/1)
 - I. 非小細胞肺癌第一線用藥：轉移性非小細胞肺癌成人病人，非鱗狀癌者需為 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因原生型、鱗狀癌者需為 EGFR/ALK 腫瘤基因原生型。
 - II. 鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥：先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人病人。
 - III. 肺腺癌第三線用藥：先前已使用過 platinum 類及 docetaxel/paclitaxel 類二線(含)以上化學治療均失敗，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因為原生型之晚期非小細胞肺腺癌成人病人。
 - (3)~(11). (略)
 2. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，併用其他藥品於下列患

者：(112/12/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1)

(1) 略

(2) 非小細胞肺癌：(112/12/1、113/4/1、113/8/1、114/6/1)

I. 轉移性鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥：限 pembrolizumab 與 carboplatin 及 paclitaxel 併用至多使用 4 個療程，接續單用 pembrolizumab 治療。

(112/12/1、113/4/1、113/8/1)

II. 轉移性非鱗狀非小細胞肺癌第一線：限 pembrolizumab 與 pemetrexed(限使用 Pexeda 或 Apeta)及含鉑類化學療法併用，或限 atezolizumab 與 bevacizumab(限使用 Alymsys 或 Avastin)及 carboplatin、paclitaxel 併用，做為轉移性且不具有 EGFR/ALK/ROS-1 腫瘤基因異常的非鱗狀非小細胞肺癌第一線治療。(114/6/1)

(3)~(7). (略)

3.使用條件：

(1) 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

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

II.GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL (晚期肝細胞癌以及膽道癌病人可免除此條件)(114/2/1)

III.腎功能：(晚期腎細胞癌病人可免除此條件)(109/4/1、112/10/1)

i. 泌尿道上皮癌第一線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m² 且 <60mL/min/1.73m²。

ii.泌尿道上皮癌第二線用藥：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iii.泌尿道上皮癌維持治療 (112/10/1)：eGFR>30mL/min/1.73m²。

iv.其他癌別：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3) 病人之生物標記表現：除 ipilimumab 與 nivolumab 併用於惡性肋膜間皮瘤外，依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材(class III IVD)所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：(109/4/1、109/6/1、111/4/1、112/8/1、112/10/1、112/12/1、113/2/1、113/4/1、113/6/1、113/8/1、114/2/1、114/6/1)

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
黑色素瘤	P001	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
鱗狀、非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(單用)	P013	TPS \geq 50%	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用)	P013	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第二線用藥	P011	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
非鱗狀非小細胞肺癌第三線用藥	P012	TPS \geq 50%	TC \geq 50%	TC \geq 50%或 IC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
鱗狀非小細胞肺癌第一線用藥(併用化療)	P014	TPS 1~49%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
小細胞肺癌(併用化療)	P021	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
典型何杰金氏淋巴瘤	P031	不需檢附報告	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第一線用藥	P042	CPS \geq 10	本藥品尚未給付於此適應症	IC \geq 5% (113年8月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
泌尿道上皮癌第二線用藥	P041	CPS \geq 10	TC \geq 5%	IC \geq 5% (113年8月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
泌尿道上皮癌維持療法	P043	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	TC \geq 25%或IC \geq 25% (如IC占腫瘤區域超過1%)或IC=100% (如IC占腫瘤區域等於1%)	本藥品尚未給付於此適應症
胃腺癌 (109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	P051	CPS \geq 1	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
胃癌第一線用藥 (併用化療)	P052	本藥品尚未給付於此適應症	CPS \geq 5	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期腎細胞癌	P061	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌 (109年4月1日前審核同意符合續用)	P071	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告 (109年4月1日前審核同意符合續用申請條件者)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
晚期肝細胞癌第一線用藥 (併用)	P072	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告 (併用 bevacizumab)	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告(併用 tremelimumab)
頭頸部鱗狀細胞癌第一線用藥	P082	CPS \geq 20	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
頭頸部鱗狀細胞癌第二線用藥	P081	TPS \geq 50%	TC \geq 10%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

給付範圍	事審代碼	pembrolizumab (Dako 22C3 或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8 或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)	Durvalumab (Ventana SP263*)
默克細胞癌	P091	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症
食道鱗狀細胞癌	P101	本藥品尚未給付於此適應症	TC ≥ 1%	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
惡性肋膜間皮瘤 (ipilimumab 併用 nivolumab)	P111	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告， 病理組織為非上皮型 (Non-epithelioid)	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
膽道癌 (併用化療)	P121	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	不需檢附報告
早期三陰性乳癌 (併用化療)	P131	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症
大腸直腸癌 (單用)	P141	不需檢附報告	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症	本藥品尚未給付於此適應症

* Ventana SP263 僅適用於檢測非小細胞肺癌或泌尿道上皮癌維持療法

- (4) 每位病人每個適應症限給付一種免疫檢查點抑制劑且不得互換，治療期間亦不可合併申報該適應症之標靶藥物 (atezolizumab 與 bevacizumab 併用於晚期肝細胞癌第一線用藥除外)，無效後或給付時程期滿後則不再給付該適應症相關之標靶藥物。(enfortumab vedotin 用於局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌第三線用藥除外)。(108/4/1、111/6/1、112/8/1、113/5/1)
- (5) 給付時程期限：自初次處方用藥日起算 2 年 (pembrolizumab 用於早期三陰性乳癌依前述給付時程期限至多使用 17 個療程)。(109/4/1、109/11/1、114/6/1)
- (6) 需經單筆電子申請事前審查核准後使用，申請時需上傳病歷資料(不適用特殊病例事前審查，亦不適用緊急報備，惟已獲核定用藥之病人因轉院可緊急報備申請續用)。(108/4/1、110/10/1、111/6/1)
- (7) 每次申請以 12 週為限，初次申請時需檢附以下資料：(108/6/1、109/11/1、

111/6/1、113/6/1、114/6/1)

- I. 確實患有相關癌症之病理或細胞檢查報告，黑色素瘤患者需另檢附 BRAF 腫瘤基因檢測結果、非小細胞肺癌患者需另檢附符合給付適應症內容規定之腫瘤基因檢測結果報告，上述基因檢測須符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)
 - II. 生物標記表現量檢測報告：PD-L1 表現量檢測結果需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(111/6/1、113/6/1)
 - III. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - IV. 病人 12 週內之疾病影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - V. 先前已接受過之治療與完整用藥資料(如化學治療、標靶藥物及自費等用藥之劑量及療程)及其治療結果；典型何杰金氏淋巴瘤患者需另檢附自體造血幹細胞移植之病歷紀錄；肝細胞癌患者需另檢附 T.A.C.E.治療紀錄。
 - VI. 使用免疫檢查點抑制劑之治療計畫(treatment protocol)。
 - VII. 使用於泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
(111/2/1、114/6/1)
 - i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
 - VIII. 使用於早期三陰性乳癌用藥時，初次申請時需檢附 ER、PR 及 HER2 為陰性之檢測報告。(114/6/1)
 - IX. 其他佐證病歷資料。
- (8) 用藥後每 12 週至少評估一次，以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定藥物療效反應，依下列原則申請續用：(109/4/1、109/11/1、114/6/1)
- I. 有療效反應(PR 及 CR)者得繼續用藥；
 - II. 出現疾病惡化(PD)或出現中、重度或危及生命之藥物不良反應者，應停止用藥；
 - III. 出現疾病併發症或輕度藥物不良反應等，暫停用藥超過原事前審查核定日起 24 週期限者，不得申請續用。
 - IV. 用藥後評估疾病呈穩定狀態者(SD)，可持續再用藥 12 週，並於 12 週後再次評估；經連續二次評估皆為 SD 者，不得申請續用。
 - V. 使用於早期三陰性乳癌，術前前導性治療腫瘤惡化(PD)者，或術後輔助治療復發者，不得申請續用。(114/6/1)
- (9) 申請續用時，需檢附病人 12 週內之評估資料如下：(108/6/1、109/11/1)

- I. 病人身體狀況良好(ECOG \leq 1)及心肺與肝腎功能之評估資料。
 - II. 以 i-RECIST 標準(HCC 患者以 mRECIST 標準)評定之藥物療效反應(PR、CR、SD)資料、影像檢查及報告(如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。
備註：上述影像檢查之給付範圍不包括正子造影(PET)。
 - III. 使用於泌尿道上皮癌第一線用藥時，須另檢附下列其中一項佐證資料：
(108/6/1、109/11/1、114/6/1)
 - i. CTCAE(the common terminology criteria for adverse events) v4.0 grade \geq 2 audiometric hearing loss
 - ii. CTCAE v4.0 grade \geq 2 peripheral neuropathy
 - iii. CIRS(the cumulative illness rating scale) score $>$ 6
 - IV. 使用於早期三陰性乳癌術後輔助治療時，須檢附於乳房和/或手術切除的淋巴結中發現有殘餘的侵襲性癌症(non-pCR)佐證。(114/6/1)
 - V. 其他佐證病歷資料。
- 4.登錄與結案作業：(109/11/1、114/1/1)
- (1) 醫師處方使用本類藥品，倘病人結束治療、停止用藥、未通過續用申請或達給付時程期限時，醫事機構須在 28 天內於 VPN 系統登錄結案。逾期未登錄結案者，系統自動結案，且不予支付該個案自前次事前審查核定日後申報之藥費。(109/11/1、114/1/1)
 - (2) 已結案者自結案日後不予支付藥費。

附錄二 Pembrolizumab 與 atezolizumab 之適應症（非小細胞肺癌相關）

成分名	我國許可適應症
Pembrolizumab	<p>非小細胞肺癌：單獨使用，用於第一線治療經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$) 且不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。單獨使用，治療接受含鉑化學治療後疾病惡化且經確效之試驗檢測出腫瘤表現 PD-L1 (tumor proportion score $\geq 1\%$) 的晚期非小細胞肺癌病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。與 pemetrexed 及含鉑化學療法併用，做為轉移性，不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。與 carboplatin 及 paclitaxel 或 nab-paclitaxel 併用，做為轉移性鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。與含 cisplatin 化療藥物併用，做為可切除的非小細胞肺癌病人(腫瘤大小>4公分，淋巴結分期 $\leq N2$)的前導性治療用藥(neoadjuvant therapy)，並於手術後繼續單獨使用做為輔助治療用藥(adjuvant therapy)。單獨使用，用於已完全切除且術後接受含鉑藥物化學治療之非小細胞肺癌(NSCLC)且具高復發風險病人的輔助治療(adjuvant therapy)。</p>
Atezolizumab	<p>非小細胞肺癌：(1)單獨使用，適用於第 II 至 IIIA 期(UICC/AJCC 分期系統第 7 版)且腫瘤具 PD-L1 表現(tumor cell (TC) $\geq 1\%$)之非小細胞肺癌病人接受手術切除及含鉑藥物化學治療後的輔助性治療。(2)單獨使用，適用於治療接受含鉑化學治療後，疾病惡化之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人。病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，則須先經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療，若治療後疾病惡化方可使用本品。(3)與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療藥物。病人若具有 EGFR 突變或 ALK 呈陽性者，則須先經適當的標靶藥物治療，若治療後疾病惡化方可與 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin 併用治療。(4)與 nab-paclitaxel 和 carboplatin 併用，做為轉移性，不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常之非鱗狀非小細胞肺癌的第一線治療。(5)單獨使用，適用於第一線治療成人之轉移性、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常，且腫瘤具 PD-L1 高表現(tumor cells (TC) $\geq 50\%$或 tumor infiltrating immune cells (IC) $\geq 10\%$)之非小細胞肺癌。</p>

附錄三 療效評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
Cochrane library	2025/5/21	#1	'lung cancer'	35,348
		#2	pralsetini	16
		#3	#1 AND #2	11
PubMed	2025/5/21	#1	'lung cancer'[MeSH Terms]	296,332
		#2	pralsetini	253
		#3	#1 AND #2	98
Embase	2025/5/21	#1	'lung cancer'/exp OR 'lung cancer'	612,016
		#2	Pralsetinib	817
		#3	#1 AND #2	515

附錄四 經濟評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2025.05.20	1	non-small cell lung cancer	124,716
		2	pralsetinib	253
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	631,586
		#1 AND #2 AND #3		
EMBASE	2025.05.20	1	non-small cell lung cancer	265,534
		2	pralsetinib	816
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	453,760
		#1 AND #2 AND #3		
Cochrane Library	2025.05.20	1	non-small cell lung cancer	17,470
		2	pralsetinib	16
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	53,949
		#1 AND #2 AND #3		
CRD	2025.05.20		pralsetinib	0
INAHTA	2025.05.20		pralsetinib	2