

捷可衛錠 5 毫克、15 毫克、20 毫克 (Jakavi 5mg,15mg and 20mg 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	Jakavi 5mg,15mg and 20mg tablets	成分	Ruxolitinib
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	Ruxolitinib phosphate 5mg、15mg、20mg/tablet		
主管機關許可適應症	適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。 (查驗中心註：與骨髓纖維化相關之疾病分類代碼包括 ICD-9=289.83/ICD-10=D47.4、D75.81、C94.4)		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	口服，每日兩次，每次 20mg ^a 。最大劑量每日 50mg/day。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第

^a當病人的血小板數超過 200,000/mm³。若病人的血小板數介於 100,000/mm³ 至 200,000/mm³ 建議療程口服，每日兩次，每次 15mg。

一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在考量 ATC 分類及臨床治療地位後，查驗中心認為目前並無合適之藥品可作為 ruxolitinib 之核價參考藥品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料主要包括二篇臨床試驗結果之文獻，分別為 ruxolitinib 與安慰劑 (COMFORT-1 試驗) 或最佳現有療法的治療 (BAT) (COMFORT-II 試驗) 比較之第 3 期隨機分派研究，以及其延伸性試驗結果。

1. Ruxolitinib 與安慰劑比較：COMFORT-I 試驗

此為一隨機、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗，共收納 309 位成年患者（原發性骨髓纖維化、紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化），International Prognostic Scoring System (IPSS) 分數為 2 分 (intermediate-2 risk) 或 3 分或 3 分以上 (high risk)，受試者須對於現有的治療無法耐受且現有疾病狀態仍需藥品治療的病人；主要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的受試者比例。次要療效指標為脾臟體積減少超過 35% 以上的持續時間，及第 24 週時之總症狀評分 (MFSAF 2.0 修訂版) 較基礎值降低超過 50% 以上的患者比例等。

- 主要療效指標於第 24 週時脾臟體積減少超過 35% 以上的比例在 ruxolitinib 組為 41.9%，安慰劑組為 0.7%，odd ratio (OR) 為 134.4，兩組達到統計上顯著差異。
- 脾臟體積減少超過 35% 以上的病人，有 67% 的病人脾臟體積減少持續達 48 週以上。
- 次要療效指標於病人脾臟體積變化的情形，接受 ruxolitinib 組有 97% 的病人達到脾臟體積減少的情況，而安慰劑組僅有 23% 的病人有減少脾臟體積。

2. Ruxolitinib 與最佳現有療法比較：COMFORT-II 試驗

此為一針對 219 位病人的開放性隨機分派研究 (COMFORT-II)，依照 2:1 的比例隨機分派至接受口服 ruxolitinib 或最佳現有療法的治療 (BAT)。最佳現有療法為研究人員依據個別的狀況為病人選擇的治療。在最佳現有療法的治療組，主要使用藥品為 hydroxyurea (47%) 與 glucocorticoids (16%)。研究之主要療效指標為第 48 週時達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例。

- 主要療效指標在治療第 48 週時脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例，在 ruxolitinib 組為 28%，在最佳現有療法的治療為 0%，二組達到統計上顯著的差異。
- 次要療效指標於 ruxolitinib 組有 97% 的病人減少脾臟體積，最佳現有療法組僅有 56% 的病人脾臟體積減。

3. 在整體存活時間部分，在 COMFORT-I 試驗的 1 及 2 年追蹤資料顯示，中等第 2 級或高風險骨髓纖維化 (MF) 病人的存活狀況在 ruxolitinib 組優於安慰劑組。而在 COMFORT-II 試驗 3 年存活數據顯示接受 ruxolitinib 治療的病人存活狀況優於接受最佳現有療法。
 4. COMFORT-II 之三年延伸性試驗
 在 COMFORT-II 臨床試驗結束後，持續觀察病人進入延伸性試驗的存活情形，並容許最佳現有療法的治療 (BAT) 的病人在疾病惡化時可選擇是否接受 ruxolitinib 治療；有 45 位 (62%) BAT 組病人 crossover 至 ruxolitinib 組治療。
 - 追蹤 3 年的存活結果指出，使用 ruxolitinib 組的整體存活顯著優於最佳現有療法的治療組；相較於最佳現有療法的治療組，ruxolitinib 組可以減少 52% 的死亡風險，HR 為 0.48 (95%CI: 0.28 至 0.85)。
 5. COMFORT 試驗的 2 年安全性數據顯示，在初步分析的時間範圍之後繼續給予長期治療時，並未出現意料之外的安全性或耐受性問題。在 COMFORT-I 試驗中隨機分派至 ruxolitinib 組的所有病人於 102 週的追蹤時間中位數時，通報第 3 或第 4 級貧血（無論基期血紅素濃度為何）的病人比例分別為 37.4% 和 14.8%。通報出第 3 或第 4 級血小板低下的病人比例則分別為 11.0% 和 5.2%。
- 四、 醫療倫理：無系統性收集之相關資料可供參考。
- 五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用研究結果可供參考。
- 六、 財務衝擊：廠商估計若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 100 名 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化病人接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 1.8 億-2.0 億元的藥費支出；查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算每年適用本品之病人數部份因缺少本土骨髓纖維化流行病學資料而具不確定性，且中高風險病人中適用本品治療的病人比例及治療率假設等參數則可能有高低估的情形；查驗中心重新估算後，推估接受本品治療的可能病人數在前 2 年增加約 20-30 人，第 3 年至第 5 年則與原來廠商的推估相近，依據查驗中心修訂後之推估，並扣除被取代之 hydroxyurea 的藥費後，本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來 2.3 億至 1.9 億元的藥費支出，此外，查驗中心認為此估計值因缺少本土流行病學資料而具有不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	JAKAVI 5mg、15mg、20mg tablet	無適合參考品
主成分/含量	Ruxolitinib phosphate 5mg、15mg、20mg/tablet	-
劑型/包裝	錠劑	-
WHO/ATC 碼	L01XE18	-
主管機關許可適應症	適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。	-
健保給付 條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議 劑量與用法	口服，每日兩次，每次 20mg。最大劑量每日 50mg/day。	-
療程	持續治療	-
每療程 花費	擬訂中	-
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 102 年 1 月公告，加拿大 pCODR 專家審議委員會(pERC) 建議之重點摘要：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 應於ruxolitinib (Jakavi) 之成本效益修正至可接受之水準後，方可提供ruxolitinib藥費補助。 ● 提供藥費補助時的適應症應為： 適用於治療中度至高風險之症狀性骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化），病人需使用動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) plus 評分或有脾臟腫大且伴隨相關症狀。病人之美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status)須在3分或3分以下，之前未接受過治療或已接受治療而疾病再度復發者。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 103 年 7 月公告，在此次申請提案者主要建議「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」；相關建議給付條件限制及持續用藥條件等，有別於 2013 年 7 月第 1 次申請時「骨髓纖維化的第一線治療」定位。PBAC 認為提案中提出的限制條件仍有疑慮，且價格過高而難以接受，而委員會在此次評估資料審查中，無法獲致 ruxolitinib 具有成本效益之結論，因此，對於提案者建議在「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」此一適應症將 ruxolitinib 列為須取得授權之給付用藥 (Authority Required) 的提案上 PBAC 決定暫緩(deferred)，暫不予以核准。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 102 年 6 月公告(NICE technology appraisal guidance 289)，</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在 ruxolitinib 已取得上市核准的適應症 (亦即，在原發性骨髓纖維化 [又名慢性特發性骨髓纖維化]、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化成年患者中，治療疾病相關脾臟腫大或症狀) 方面，不建議收載給付 ruxolitinib。 2. 正使用 ruxolitinib 者應可繼續接受治療，直到患者及其臨床醫師認為停藥為合適做法為止。 <p>註： 而 ruxolitinib 已收載於 National Cancer Drugs Fund List 中，用於治療因原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)、真性紅血球增多後骨髓纖維化 (post-polycythemia vera myelofibrosis,</p>

	PPV-MF)) 或原發性血小板增多後骨髓纖維化 (post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PET-MF) 等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation)。
--	--

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 2014 年 4 月併入 CADTH；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。

【捷可衛錠 5 毫克、15 毫克、20 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 104 年 2 月 25 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

骨髓纖維化 (myelofibrosis) 是一種慢性骨髓增生性疾病，特色為骨髓有不同程度的纖維化、骨髓外的造血、脾腫大、貧血等。在週邊血液可以發現淚滴狀的紅血球 (teardrop red cells) 以及紅白母血球增加 (leukoerythroblastosis)[1]。骨髓纖維化包括原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)、真性紅血球增多後骨髓纖維化 (postpolycythemia vera myelofibrosis, PPVM) 或原發性血小板增多後骨髓纖維化 (post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PETM)[2]。

骨髓產生纖維化是此病的特色，這是因為某些不正常的造血細胞異常增生，在增生過程中這些細胞釋放出數種細胞激素 (cytokine) 及生長激素，導致骨髓產生纖維化的變化。大部分病人治療的目標為症狀控制與併發症的處理，因疾病的臨床表現多樣，預後不同，僅有少數病人適合進行骨髓移植達到治癒疾病的目的[1]。

依照 2008 年世界衛生組織修正原發性骨髓纖維化的診斷標準，確立診斷至少需符合三項主要及二項次要的診斷標準，其中所謂三項主要標準是指：(1) 骨髓出現纖維化合併存在非典型聚合細胞 (megakaryocyte) 或是骨髓細胞密度增加

但不伴隨纖維化；(2) 必須排除其他骨髓增生性腫瘤的可能性；(3) 具Janus kinases 2 (JAK2) 及其他單株的基因標記 (例如thrombopoietin receptor；簡稱為MPLW515K/L) 的突變。次要診斷標準則包括：(1) 週邊血液出現不正常的紅白血球病 (leukoerythroblastosis)；(2) 乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase；LDH) 增加；(3) 貧血；(4) 脾臟腫大 [1, 2]。

原發性骨髓纖維化在美國及歐洲國家的發生率約為每十萬人有 0.34 至 0.76 位，為罕見疾病[3-6]，主要是發生在老年人身上，但約有 22% 的病人發病年齡為 55 歲或更早[6]。病人常常因為無效造血及骨髓外造血而產生許多問題，例如：週邊血球低下，高代謝症候群 (hypercatabolic symptoms) 引起的發燒、盜汗、疲倦和體重減輕，脾臟腫大伴隨的疼痛不適，甚至脾臟梗塞或破裂，以及門脈高壓併發食道靜脈瘤出血及腹水以及易栓塞等問題。另外，病人轉化成急性白血病的危險性也比正常人增加。由於骨髓纖維化病人的臨床表現差異很大，有些症狀輕微或是沒有明顯症狀的病人甚至能存活 15 年以上。而若轉化為白血病的病人，存活則少於 2 個月[1]。

臨床上常使用『骨髓增生性腫瘤研究治療國際工作小組 (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment [IWG-MRT]) [7]』發展出的預後評估系統—『國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS)』評分，此為一套初始風險分類系統包括後列 5 個不良預後因子：(1) 年齡大於 65 歲；(2) 全身症狀 (診斷前 1 年內體重減輕大於 10% 或不能解釋的發熱或明顯盜汗，持續大於 1 個月)；(3) 血紅素小於 10 g/dL；(4) 白血球大於 $25 \times 10^9/L$ ；(5) 週邊血原始細胞 (peripheral blood blasts) 大於等於 1%；各種預後因子分別為 1 分，分為 4 組：低風險組 (low risk)：0 分，中位生存期約 135 個月；中度風險-1 組 (intermediate-1)：1 分，中位生存期約 95 個月；中度風險-2 組 (intermediate-2)：2 分，中位生存期約 48 個月；高風險組 (high risk)： ≥ 3 分，中位生存期約 27 個月[1, 7]。

而『動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) plus』評分，則包括 IPSS 評分項目之外的 3 個獨立預後因素，包括：(1) 不利的染色體核型：如複雜核型等；或 11q23 重組 (rearrangement) 的染色體異常；(2) 輸注紅血球的必要性；(3) 血小板減少的程度小於 $100 \times 10^9/L$ [1, 7, 8]。由於疾病的臨床表現多樣化，預後不同，僅有少部分的病人適合進行異體幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation) 達到治癒疾病的目標，大部分病人治療的目標為症狀的控制與併發症的處理，故根據不同病人本身病情的嚴重程度，與不良預後因子的有無，訂定適合個人的治療計畫是很重要的[9, 10]。

骨髓纖維化的治療 [1, 9]

骨髓纖維化的治療主要包括：hydroxyurea、雄性激素製劑和皮質類固醇、thalidomide 及脾臟切除等，重點摘要如後：

(一) Hydroxyurea

Hydroxyurea^a 為骨髓纖維化的首選藥品，用來控制骨髓過度增生，包括白血球增多症、血小板增多症或進行性脾腫大，此藥品也被應用在其他的骨髓增生性疾病包括本態性血小板增多症、真性紅血球增生症等等。另外，有一項研究顯示，具有 JAK2 V617F 突變病人使用 hydroxyurea 較為有效[1]。其他藥品包括 busulfan 及 melphalan[1]。

(二) 雄性激素製劑和皮質類固醇

雄性激素製劑 (fluoxymesterone 10 毫克每日兩次) 和皮質類固醇 (prednisone 30 毫克/天) 可改善部分貧血患者。通常經過 1 個月的治療，再慢慢減少類固醇的用量。根據過去的研究指出，約三分之一的病人對此治療有反應 (30 至 60%)，使用上述藥品時，病人應定期檢測肝功能[1]。

(三) Thalidomide

屬於免疫調節和血管生成抑制劑的 thalidomide 被用來治療脾臟腫大、細胞減少和全身症狀。小劑量 thalidomide 合併皮質類固醇 (prednisone) 使 67% 患者貧血改善，33% 脾臟縮小。另外有研究指出，thalidomide 合併使用干擾素 (interferon) 治療，可明顯降低原發性骨髓纖維化患者血清血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 數值。但 thalidomide 的臨床應用受限於神經毒性，往往無法長期使用[1]。

(四) 脾臟切除

幾乎所有的骨髓纖維化病人都有脾臟腫大的症狀，而手術切除脾臟可以改善某些症狀包括反覆發作的疼痛、脾梗塞、依賴性輸血、頑固性血小板減少或門脈高壓症[1]。

本申請藥品，ruxolitinib，是一種口服的抑制 Janus 激酶 (JAKs) JAK1 與 JAK2 之作用的激酶抑制劑，這些激酶會媒介一些對造血作用及免疫功能極為重要之細胞激素與生長因子的傳訊作用[11]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 本評估藥品 ruxolitinib 之藥物許可適應症為「適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化」(衛部藥輸字第 026359、026360、026361 號)[12]。

^aHydroxyurea 我國主管機關許可適應症「黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與放射線治療併用於除唇外之原發性頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制」。

2. Ruxolitinib 之 ATC code 為 L01XE18 [13]，屬於 L01XE Protein kinase inhibitors 類別，ATC 分類同屬於 L01XE 者且國內已上市者，並無與本評估藥品 ruxolitinib 具有相似的適應症可用於治療「骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化」[12]。
3. 以「骨髓纖維化」作為關鍵字於行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁查詢，治療疾病之藥品除本申請藥品 ruxolitinib 外，查無其他藥品具有相似適應症 [12]。
4. 依據 ruxolitinib 主要第 3 期臨床試驗的結果，多數受試者在進入試驗前皆接受過 hydroxyurea 治療，如在 COMFORT I 試驗，ruxolitinib 組 67.1% 病人之前使用過 hydroxyurea 治療 [14]；在 COMFORT II 試驗，對照組最佳現有療法主要為 hydroxyurea 治療 (46.6%) [15]。而英國血液學標準委員會 (British Committee for Standards in Haematology) 的指引建議，處置脾臟腫大和全身症狀時應以 hydroxycarbamide 作為第 1 線療法 [16]。Hydroxyurea (或 hydroxycarbamide) (ATC code: L01XX05) 於我國許可適應症為「黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與放射線治療併用於除唇外之原發性頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制」(表三) [10]。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品 [10]

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
L01XX05 Hydroxyurea or Hydroxycarbamide	黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與放射線治療併用於除唇外之原發性頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制。	膠囊劑	500mg/cap	-

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 1 月公告。

PBAC (澳洲)	於 2013 年 7 月公告。 於 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)2013 年 3 月之醫療科技評估報告。
	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)CADTH/pCODR (加拿大)

評估日期：2013 年 1 月 14 日

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議之重點摘要 [17]：

1. 應於 ruxolitinib (Jakavi) 之成本效益修正至可接受之水準後，方可提供 ruxolitinib 藥費補助。

提供藥費補助時的適應症應為：

- 適用於治療中度至高風險之症狀性骨髓纖維化 (包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化)，病人需使用動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) plus 評分或有脾臟腫大且伴隨相關症狀。
- 病人之美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status) 須在 3 分或 3 分以下，之前未接受過治療或已接受治療而疾病再度復發者。

2. 委員會認為 ruxolitinib 對於病人的生活品質及骨髓纖維化之相關症狀改善有其臨床效益，且現有對於骨髓纖維化的藥品治療非常有限。
3. 然而，依據此次廠商所申請的價格及基於 Economic Guidance Panel 的評估，ruxolitinib 相較於最佳現有療法並不具有成本效益。

(二)PBAC (澳洲)

(1) 評估日期：2013 年 7 月 [18]

Purpose of Application [18]

- 此次提案針對ruxolitinib「在中等風險或高風險原發性（特發性）骨髓纖維化^b、真性紅血球增多後骨髓纖維化（post-polycythemia vera myelofibrosis）或原發性血小板增多後骨髓纖維化患者中治療疾病相關症狀」^c此一適應症，尋求將此藥列為須取得授權之給付用藥（authority required）。
- 此次提案係於澳洲醫療用品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）／藥品給付顧問委員會（PBAC）平行程序中接受考量。在 PBAC 於 2013 年 7 月予以考量時，當時已有臨床評估報告（Clinical Evaluation Report）、TGA 代表意見總覽（TGA Delegate's Overview）以及澳洲處方藥委員會（Australian Committee on Prescription Medicines，ACPM）的建議。

Registration Status

Ruxolitinib 係於 2013 年 7 月 3 日獲得 TGA 核准，適應症為「在原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化患者中，治療疾病相關脾臟腫大或症狀」。

Listing Requested and PBAC's View

Authority required

- 在中等風險或高風險（IPSS／DIPSS）原發性（特發性）骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化患者中，治療疾病相關症狀。
 - 註：只要臨床人員認定患者仍持續獲得臨床效益，即可持續使用 ruxolitinib。
- PBAC 注意到此次提案所請求的限制條件比試驗族群來得寬鬆，但不如 TGA 核准之適應症寬鬆。
- PBAC 認為本提案所請求的限制條件，會讓 COMFORT I 和 COMFORT II 臨床試驗中並未納入的中等第 1 級風險原發性骨髓纖維化患者得以接受 ruxolitinib 的治療。這類患者有較佳的預後且平均而言症狀負荷較輕，因此治療效益會比高風險或中等第 2 級風險患者來得少。
- PBAC 也認為，將治療限制在試驗族群或高風險及中等第 2 級風險患者，可能會對雖有症狀但預後良好的患者造成不利。

比較品

此次提案指定最佳現有療法（Best Available Therapy，BAT；包含 hydroxyurea 等一系列藥品治療）和安慰劑（相當於不給予治療）為對照療法。PBAC 認同最佳現有療法（BAT）為合適之對照療法。

^bHigh-risk primary (idiopathic) myelofibrosis;

^cAuthority required listing for the treatment of disease-related symptoms in patients with intermediate or high-risk primary (idiopathic) myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis.

臨床試驗 (表四)

在此次申請中，廠商提供2個隨機分派研究，一個為本申請藥品ruxolitinib與最佳現有療法 (BAT) (COMFORT-II；n=219；randomised 2:1) 及另一個為本申請藥品ruxolitinib與安慰劑比較 (COMFORT-I；n=309；randomised 1:1)。COMFORT-II 臨床試驗為一開放標籤隨機分派研究；而COMFORT-I則為一雙盲、安慰劑對照研究。兩個試驗所納入的病人主要為原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)、真性紅血球增多後骨髓纖維化(post-polycythemia vera myelofibrosis) 或原發性血小板增多後骨髓纖維化患者(post-essential thrombocythemia myelofibrosis)；然而，在COMFORT-I試驗中，病人更限縮於對於已接受過/無法耐受最佳現有療法 (BAT) 的病人。Ruxolitinib的起始劑量取決於病人的血小板數目，最佳現有療法則可能僅有單一藥品或合併用藥。

表四 主要參考之臨床試驗 [14, 15, 18]

臨床試驗 ID/ 第一作者	標題	文章出處
Direct randomised trial		
COMFORT-II Harrison et al	JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis.	NEJM 2012; 366(9):787-798.
Supplementary randomized trial		
COMFORT-I Verstovsek et al.	A double-blind, placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.	NEJM 2012; 366(9):799-807.

- 在 COMFORT-II 研究中，若病人在 48 週的研究期間內脾臟腫大超過 25% 以上，接受最佳現有療法 (BAT) 的病人可轉至接受 ruxolitinib 治療組。當 COMFORT-II 研究期間結束，接受 ruxolitinib 治療組病人，可以持續進入延伸性試驗。
- COMFORT-II 研究為一開放標籤試驗，且 57.5% 接受最佳現有療法 (BAT) 的病人提早中斷研究。
- 在 COMFORT-II 延伸性試驗的結果得知，接受 ruxolitinib 治療組較接受最佳現有療法 (BAT) 組可顯著改善病人的整體存活結果。

試驗結果[18]

- 在 COMFORT-II 及 COMFORT-I 試驗中，主要臨床療效指標皆為在 48 週及第 24 週脾臟大小縮小 $\geq 35\%$ 的比例。
- 在兩個試驗結果皆發現，接受 ruxolitinib 治療組在主要臨床療效指標結果皆優於對照組 (接受最佳現有療法或安慰劑組) (表五)。

表五 主要臨床療效指標結果 (脾臟大小縮小 $\geq 35\%$ 的比例) [18]

試驗	Ruxolitinib n/N (%)	對照組 n/N (%)	Risk difference RD (95% CI)	Odds Ratio OR (95% CI)	NNT (95% CI)
COMFORT-II ^d	41/144 (28.5)	0/72 (0)	0.285 (0.209 to 0.361)	58.1 (3.52 to 960)	4 (3 to 5)
COMFORT-I ^e	65/155 (41.9)	1/154 (0.7)	0.412 (0.334 to 0.491)	110.5 (15.1 to 810)	2 (2 to 3)

Clinical Claim [18]

- 本提案指出 ruxolitinib 在相對有效性上優於最佳現有療法(BAT)，而在相對安全性上則與最佳現有療法相當。
- PBAC 對下列臨床聲稱事項表示認同：ruxolitinib 在脾臟反應（脾臟大小縮小 $\geq 35\%$ ）和生活品質（QoL）指標（可能還包括整體存活時間）方面療效較佳，但存活效益的大小（magnitude of survival benefit）仍不明。
- PBAC發現歐洲癌症研究與治療組織（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）QoL問卷和癌症療法基本評估（Fundamental Assessment of Cancer Therapy）- 淋巴瘤（Fundamental Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma）都顯示ruxolitinib較佳的趨勢，而臨床專家人員和消費者也認為在有嚴重症狀的患者中，生活品質的改善可能達到高度顯著。雖然現有證據顯示ruxolitinib可能在存活時間上有益處，但由於COMFORT-II延伸試驗中的整體存活時間分析有大量的交叉和干擾因子，因此仍無法確定該等效益有多大。
- PBAC並不認同關於相對安全性上具有等價性的聲稱。隨機分派至 ruxolitinib 組的患者中，發生藥品相關不良事件的人數顯著高於接受最佳現有療法 (BAT) (COMFORT-II 試驗中) 或安慰劑 (COMFORT-I 試驗中) 治療組。在 COMFORT-II 試驗內，接受 ruxolitinib 治療的患者，其血小板低下和貧血案例也顯著多於接受最佳現有療法 (BAT) 治療組。

建議及理由 [18]

- PBAC 在此次評估中，基於過高及無法接受的 ICER 值，因此，否決 ruxolitinib 給付於骨髓纖維化的治療。
- PBAC 認為在部分骨髓纖維化患者中，其對於有效療法有很高的臨床需求。PBAC 認為 ruxolitinib 由於可改善生活品質，因此對於預後不佳和/或症狀在現有照護下難以好轉的患者而言，確實是治療上的進展。然而 PBAC 也認為，如欲達到可接受的成本效益，藥價必須大幅調降。
- PBAC 認為此藥可能帶來存活效益，但尚無法利用現有資料可靠估算出效益

^dThe comparator was Best Available Therapy (BAT) and results reported at 48 weeks from baseline

^eThe comparator was placebo and results reported at 24 weeks from baseline

- 大小，而且根據臨床試驗研究結果，效益可能只出現在預後不佳的患者身上。
- PBAC 認為提案所提出之限制條件，無法充分將給付對象限縮在確實需要接受 ruxolitinib 治療的患者。COMFORT I 和 COMFORT II 兩項樞紐試驗都只有納入高風險和中等第 2 級風險患者，但提案中的限制條件將讓中等第 1 級風險患者得以獲得給付。PBAC 並不清楚此一族群是否可自該治療獲得與試驗族群一樣的效益，也不清楚有輕度症狀的中等第 1 級風險患者是否可獲得任何效益。不過，PBAC 也認為部分患者如果有接受最佳現有療法 (BAT) 下無效的重度症狀，但預後較佳，可能因為症狀獲得緩解而自 ruxolitinib 療法中獲益，因此將這類患者自 PBS 給付對象中排除會有問題。因此 PBAC 認為，唯有進一步微調 PBS 給付族群後，才能以合宜地評估 ruxolitinib 的成本效益。
 - PBAC 認同合適的對照療法為最佳現有療法 (BAT)。
 - PBAC 注意到廠商已提供一份風險分攤協議 (Risk Share Agreement)，以解決潛在族群和市場接受度的相關不確定性。PBAC 建議在風險分攤協議中，應納入能夠針對在澳洲臨床實務中接受 ruxolitinib 治療的患者收集相關資料 (存活時間、反應持續時間及治療失敗原因) 的機制，以便往後在決定應如何治療此一罕見疾病時，能夠掌握更多相關資訊。

(2) 評估日期: 2014 年 7 月[19]

主要結論

在此次申請，提案者主要建議針對「滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」；相關建議給付條件限制及持續用藥條件等，有別於2013年7月第一次申請時「骨髓纖維化的第一線治療」定位。PBAC認為提案中提出的限制條件仍有疑慮，且價格過高而難以接受，而委員會在此次評估資料審查中，無法獲致ruxolitinib具有成本效益之結論，因此，對於提案者建議在「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」此一適應症上將ruxolitinib列為須取得授權之給付用藥 (Authority Required) 的提案上PBAC決定暫緩(deferred)，暫不予以核准 [19]。

PBAC Outcome [19]

- 在此次評估中，由於 ruxolitinib 在澳洲合適的臨床地位仍有不確定性，PBAC 認為提案中提出的限制條件仍有疑慮，且價格過高而難以接受，且委員會在此次評估資料審查中，無法獲致 ruxolitinib 具有成本效益之結論。因此，對於提案者建議在「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」此一適應症上將 ruxolitinib 列為須取得授權之給付用藥 (Authority Required) 的提案，PBAC 決定暫不予以核准。

- PBAC注意到廠商在PBAC之前 (pre-PBAC response) 的回覆中，曾要求將限制條件限縮在中等第2級 (intermediate-2) 和高風險患 (high risk) 者，以確保限制條件與現有臨床證據相符。委員會認為此為不當之做法，因為，如此將排除風險較低但仍有明確臨床需求的患者。PBAC認為在骨髓纖維化的治療上各界對於ruxolitinib確實有臨床上的需求，而且不同風險族群中都有患者可能自治療中獲益[19]。
- PBAC發現第1線和第2線使用的區分可能會有不同的解讀方式，因為「頑抗型 (resistant)」、「困難治療型 (refractory)」、「無法耐受 (intolerant)」和「不適合接受現有療法 (not a candidate for available therapy)」的區分十分主觀。PBAC也注意到症狀嚴重度可能也有很大的解讀空間。PBAC與Drug Utilisation Sub Committee (DUSC) 表示相同的疑慮，認為ruxolitinib有可能被用在大部分的中等第1級風險患者身上；尤其因為骨髓纖維化缺乏可用的療法，再加上現有所認定的治療效益，因此更可能出現上述情形[20]。
- PBAC認為在第144週時Kaplan Meier分析針對ITT和PP族群產生的點估計值，應可代表可能存在之整體存活時間 (OS) 效益初始條件 (base case) 的下限和上限。PBAC了解廠商認為依計畫書群體 (Per-Protocol, PP population) 族群很可能代表臨床需求最高者，因此，也代表可能存在之整體存活時間效益初始條件，但委員會並不認同此一邏輯，仍表示所進行之經濟學分析與傳統經濟學分析不符 [14]。
- PBAC注意到國際預後評分系統 (IPSS) 加速了 ruxolitinib 臨床試驗 (COMFORT I 和 II) 中患者的辨識作業。委員會建議，在定義適當的病人族群時，選用動態國際預後評分系統 (DIPSS) 可能比 IPSS 更有幫助，因為 DIPSS 考量了疾病自診斷以來一段時間內的惡化狀況[10]。
- PBAC認為脾臟體積降幅 25% 或 35% 的持續用藥條件在臨床實務上並不可行，並建議將此一規則移除。
- PBAC已注意各界對此藥品的臨床需求，以及許多個人和組織對此療法所能帶來的一系列效益表示樂觀其成的意見。
- PBAC建議廠商、衛生老年部、合適專業單位的臨床人員、消費者代表以及PBAC成員共同舉辦一場利害關係人會議，以釐清 ruxolitinib 的臨床地位，並針對合適的限制條件進行考慮。會議結果將做為成本效益分析的參考資料。
- PBAC注意到廠商願意針對風險分攤協議進行相關討論。委員會認為擬訂風險分攤協議 (RSA) 是處理相關財務風險的適當做法。

(三)NICE (英國)

Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (NICE technology appraisal guidance 289)[16]

評估日期: 2013年6月

Guidance

1. 在 ruxolitinib 已取得上市核准的適應症（亦即，在原發性骨髓纖維化 [又名慢性特發性骨髓纖維化]、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化成年患者中，治療疾病相關脾臟腫大或症狀）方面，不建議收載給付 ruxolitinib。
2. 正使用 ruxolitinib 者應可繼續接受治療，直到患者及其臨床醫師認為停藥為合適做法為止。

註：

而 ruxolitinib 已收載於 National Cancer Drugs Fund List 中，用於治療因原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)、真性紅血球增多後骨髓纖維化 (post-polycythemia vera myelofibrosis, PPV-MF) 或原發性血小板增多後骨髓纖維化 (post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PET-MF) 等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation) [21]。

Evidence Review Group comments [16]

Critique of the clinical trials

- 證據審查小組 (ERG) 指出 COMFORT-I 和 COMFORT-II 係與決策問題直接有關，而 COMFORT-I 比較的是 ruxolitinib 和安慰劑，因此，反映出 ruxolitinib 是否為最後線療法的問題。ERG 發現 COMFORT-I 和 COMFORT-II 僅納入患有中等第 2 級 (intermediate-2) 或高風險骨髓纖維化的病人；如果患者的嗜中性白血球數值 (absolute neutrophil count) $\leq 1 \times 10^9$ /升、血小板數目 $< 100 \times 10^9$ /L 或適合接受造血幹細胞移植，即不得參加試驗。因此，該試驗所代表的族群比核准適應症所涵蓋的族群來得狹隘。廠商指出，由於 ruxolitinib 的療效取決於脾臟大小而非風險組別，故預期 ruxolitinib 的療效在不同風險組別之間相近，此等療效也應可類推至核准適應症中的族群（包含所有風險組別）。
- ERG 發現 NCT00509899 中^f[20]的族群比 NICE 最終範圍中的族群更適用於核准適應症，因為前者包含中等第 1 級 (intermediate-1) 風險的骨髓纖維化

^f A Phase 1/2, Open-Label, Non-Randomized, Single Group Assignment trial.

(有較佳預後)，而且並未要求須有至少 5 cm、可觸診到的脾臟（即脾臟腫大）。

- ERG 發現 COMFORT 試驗中罹患各種骨髓纖維化亞型的病人比例，與廠商報告的全球盛行率數據並不相符。數據指出，原發性骨髓纖維化的盛行率大約是紅血球增多後骨髓纖維化和原發性血小板增多後骨髓纖維化的 30 倍，但是在這些試驗中，原發性骨髓纖維化卻只佔族群的大約 50%。ERG 注意到，雖然 COMFORT 試驗並未在骨髓纖維化的各種類型之間觀察到療效反應有統計上顯著的差異，但數據顯示藥效可能有所不同。ERG 認為有必要在具有充分檢定力的臨床試驗中進一步探究。
- ERG 發現 COMFORT 試驗並無充分檢定力可測量整體存活時間，或於各次族群之間（例如根據性別、骨髓纖維化亞型、IPSS 風險級別或 JAK2 突變狀態區分的次組）偵測統計上顯著的差異。
- ERG 發現在 COMFORT 試驗中，部分預後指標（脾臟體積的實際變化、症狀的實際變化、整體健康狀況以及整體生活品質）遺失了病人資料，且廠商未能提出解釋。ERG 指出這導致現有結果的信度，以及現有結果對於整體試驗族群的代表性受到質疑。

Critique of the comparator 'best available therapy'

COMFORT-II 使用現有最佳療法作為其對照組，而 ERG 認為此為合適之做法。然而，ERG 也注意到各種對照療法的作用機轉及其所針對的症狀各有不同；很少對照療法預期能對脾臟大小造成影響，而多數對照療法是以白血球增多、血小板增多、血球減少和貧血等骨髓纖維化的血液學症狀作為治療標的。在檢視使用這些療法的試驗後，ERG 發現不同療法會影響到骨髓纖維化的不同面向，因此應以不同預後指標進行評估。ERG 認為，如欲測定 ruxolitinib 或任何對照藥品的療效，則除了脾臟大小之外亦應考慮骨髓纖維化的所有面向，包括血液學症狀的變化。

Critique of measure of response

- ERG 評估 COMFORT 試驗中將「脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 」作為主要預後指標的做法。ERG 認為以核磁共振造影（MRI）測得的脾臟體積降幅是一項客觀的指標。不過，以觸診方式評估脾臟長度則被 ERG 認為更具臨床意義，因為此即臨床實務上評估脾臟大小的方法。廠商指出脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 即相當於觸診時脾臟長度下降 $\geq 50\%$ ，而後者為骨髓增生性腫瘤研究治療國際工作小組（IWG-MRT）所定義、用以證明臨床上改善的條件之一。ERG 注意到這並非廣為接受的假設，而是以 NCT00509899 試驗的資料為依據。

因此 ERG 認為，在症狀緩解、整體存活時間和生活品質之上特別強調脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 此項主要預後指標，似乎不是合適的做法。

- ERG 針對將症狀總分下降 50% 定義為症狀反應之做法^g，向廠商要求取得更多相關資訊。ERG 發現其所提出的結果顯示，「症狀總分下降 $\geq 50\%$ 」與「病人通報出有意義的益處（在「病人對變化的整體印象」分數上）」之間存在合理的相關性，但此方面具有不確定性：有些病況出現反應的病人並未通報改善現象，而有些病況未出現反應的病人卻通報出改善現象。另外還發現安慰劑組患者有很多數據佚失，使得結果的信度大打折扣。

Consideration of the evidence [16]

- 評價委員會（Appraisal Committee）審查了現有關於 ruxolitinib 臨床和成本效益的資料，並考量了與下列項目有關的證據：骨髓纖維化患者中脾臟腫大的本質，以及病人、病人代表和臨床專業人員對 ruxolitinib 之助益所賦予的價值。委員會也考量了英國健康服務（NHS）資源的有效利用。
- 委員會考慮了治療流程以及 ruxolitinib 在其中的地位。委員會自臨床專業人員處得知骨髓纖維化患者的處置以及脾臟腫大或症狀往往因人而異，而且病人經常變更療法。委員會自臨床專業人員瞭解到，現有療法沒有任何一項可影響背後的病程，只能處置各種出現於患者身上的症狀，例如貧血所引發的症狀。委員會發現英國血液學標準委員會（British Committee for Standards in Haematology）的指引建議，處置脾臟腫大和全身症狀時應以 hydroxycarbamide 作為第一線療法，並以 lenalidomide^h 或 thalidomide 作為第二線療法。委員會自臨床專業人員處得知無法耐受 hydroxycarbamide 的病人會停用此治療，但接下來的療法不一定是 lenalidomide 或 thalidomide。臨床專業人員解釋，一般會使用 thalidomide，但很少使用 lenalidomide。委員會做出下列結論：沒有能夠處置脾臟腫大和相關症狀的標靶治療，因此 ruxolitinib 將擔任這類病人的第一線療法 [16]。

臨床效果[16]

- 委員會討論了 ruxolitinib 的臨床效益證據，並認為所提出的臨床試驗確實與決策問題直接相關。委員會考慮了 ruxolitinib 對脾臟大小造成的影響。委員會從 COMFORT-I 和-II 的試驗結果發現，相較於最佳現有療法或安慰劑組，ruxolitinib 組內有較多病人的脾臟體積下降至少 35%。委員會因此做出結論，認為 ruxolitinib 能夠有效縮減脾臟大小。

^gUsing a 50% reduction in total symptom score as a definition of symptom response.

^hLenalidomide 國內主管機關許可適應症「Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）患者」。

- 委員會討論了整體存活時間的數據。委員會注意到在 COMFORT-I 試驗（相較於安慰劑）以及 NCT00509899 試驗兩中心的其中一間（MD Anderson 癌症中心 [MDACC]）可以觀察到整體存活時間的效益，但在 COMFORT-II 試驗（相較於最佳現有療法）或 NCT00509899 試驗中的 Mayo clinic 中心則未觀察到該等效益。委員會自廠商處得知，針對 COMFORT-II 數據分析進行的一項更新（2 年追蹤）並未顯示 ruxolitinib 在存活時間上能帶來統計上顯著的效益。不過，委員會發現脾臟對 ruxolitinib 產生反應者（脾臟體積至少下降 35%）相較於接受最佳現有療法者，確實展現出顯著的存活效益。委員會認為 ruxolitinib 對於骨髓纖維化惡化所帶來的影響仍然不明。委員會自臨床專業人員處瞭解到，雖然不應將脾臟腫大視為存活狀況的替代指標，但脾臟腫大與致病率和死亡率之間都有相關性。委員會做出下列結論：ruxolitinib 有可能帶來存活效益。不過，此效益背後的原因仍然不明。

- 委員會討論了 IWG-MRT 臨床改善條件作為反應指標的適切性。委員會注意到 ruxolitinib 只能改善 4 項骨髓增生性腫瘤研究治療國際工作小組（IWG-MRT）條件的其中 1 項（可觸診之脾臟大小）。臨床專業人員解釋，IWG-MRT 條件乃主要用以評估移植資格，很少用於臨床實務上。委員會做出下列結論：考量 ruxolitinib 對於症狀和脾臟大小的影響，與滿足 IWG-MRT 條件一樣重要。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

評估日期: 2013年3月[22]

結論

不建議收載ruxolitinib於於蘇格蘭地區使用（NHS Scotland）。

Indication under review:

治療成人因原發性骨髓纖維化（也就是chronic idiopathic myelofibrosis），紅血球增多後骨髓纖維化（post polycythaemia vera myelofibrosis）或原發性血小板增多後骨髓纖維化（post essential thrombocythaemia myelofibrosis）等疾病造成相關之脾臟腫大或症狀[22]。

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	納入條件：骨髓纖維化病人
Intervention	Ruxolitinib 治療
Comparator	無設限
Outcome	脾臟體積減少超過 35% 以上的比例、整體存活時間、脾臟體積的減少及症狀改善和嚴重不良事件等
Study design	隨機分派研究、系統性文獻回顧文獻及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 2 月 1 日，以 (myelofibrosis and ruxolitinib and randomized) 做為關鍵字進行搜尋ⁱ。

(1) 搜尋結果

針對「骨髓纖維化病人」搜尋結果，在相對療效部分，主要包括 2 篇 ruxolitinib 分別與安慰劑組 (COMFORT-1 study) [14] 或最佳現有療法的治療 (BAT) (COMFORT-II) [15] 比較之第 3 期隨機分派研究及其延伸性試驗 [23-25] 結果，重點摘要如後：

研究一 (COMFORT-I 試驗)[14]

Srdan Verstovsek 等人於 2012 年發表於 *NEJM* 之研究 [14]，此為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗，共收納 309 位成年患者 (原發性骨髓纖維化、紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化)，International Prognostic Scoring System (IPSS) 分數為 2 分 (intermediate-2 risk) 或 3 分或 3 分以上 (high risk)，美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status) 在 3 分或 3 分以下 [14]。受試者須對於現有的治療無法耐受且現有疾病狀態仍需藥品治療的病人^j，其中，155 位被隨機

ⁱ ("primary myelofibrosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "primary myelofibrosis"[All Fields] OR "myelofibrosis"[All Fields]) AND ("INCB018424"[Supplementary Concept] OR "INCB018424"[All Fields] OR "ruxolitinib"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

^j Patients had to have disease that was resistant or refractory to available treatment or to be intolerant of or not candidates for such therapy, and to have disease that required treatment, as defined by any 1 of the following: IPSS prognostic score of ≥ 3 (high risk), palpable splenomegaly of at least 10 cm below the left costal margin, or a score of at least 3 (on a scale of 0 [absent] to 10 [worst imaginable]) on at least 2 items or a score of 5 on 1 item of a screening version of the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary.

分派至接受口服ruxolitinib，154位被隨機分派至安慰劑組（表六）。

藥品起始劑量依照血小板數而定，若病人的血小板數超過 $200,000/\text{mm}^3$ 則每次給予口服ruxolitinib 20mg，每日兩次；若病人的血小板數介於 $100,000/\text{mm}^3$ 至 $200,000/\text{mm}^3$ 建議療程口服，每日兩次，每次15mg。

主要療效指標為第24週時達到脾臟體積（MRI或CT的檢測結果）較基礎值減少超過35%以上的受試者比例；次要療效指標為脾臟體積（MRI或CT的檢測結果）減少超過35%以上的持續時間，及第24週時之總症狀評分（MFSAF 2.0修訂版）較基礎值降低超過50%以上的患者比例。

結果 [14]：

- 在主要療效指標部分，脾臟體積減少超過35%以上的比例（第24週時）：
接受口服 ruxolitinib：41.9%
安慰劑組：0.7%，Odd ratio (OR)為 134.4，兩組達到統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)。
接受口服 ruxolitinib 組，在主要療效指標部分，脾臟體積減少超過35%以上的比例顯著優於安慰劑組。
- 針對脾臟體積減少超過35%以上的病人，67%的病人脾臟體積減少持續48週以上。
- 在次要療效指標部分，病人脾臟體積變化的情形，接受口服 ruxolitinib 組，97%的病人都有脾臟體積減少的情況；而安慰劑組僅有23%的病人有減少脾臟體積。

表六 病人基本特質整理 [14]

Variable	Ruxolitinib (N = 155)	安慰劑組 (N = 154)
年齡 (中位數) (歲)	66 (43–91)	70 (40–86)
IPSS risk status — % of patients		
High	58.1	64.3
Intermediate 2	41.3	35.1
Previous hydroxyurea use — % of patients	67.1	56.5
JAK2 V617F-positive — % of patients	72.9	79.9

研究二 (COMFORT-II 試驗) [15, 25]

Harrison 等人於 2012 年發表於 *NEJM* 之研究 [15]，此為一針對 219 位病人的開放性隨機分派研究 (COMFORT-II)，依照 2:1 的比例隨機分派至接受口服 ruxolitinib 或最佳現有療法的治療 (BAT)。最佳現有療法為研究人員依據個別的狀況為病人選擇的治療。在最佳現有療法的治療組，患者使用藥品為 hydroxyurea (47%) 與 glucocorticoids (16%)。研究之主要療效指標為第 48 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例 [15]。

結果[15]

- 主要療效指標脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例 (在治療第 48 週時)：
 - 接受口服 ruxolitinib 組: 28%
 - 最佳現有療法的治療 (BAT): 0%，二組達到統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)。
- 在次要療效指標部分：
 - 接受口服 ruxolitinib 組有 97% 的病人減少脾臟體積；
 - 最佳現有療法的治療 (BAT) 僅有 56% 的病人脾臟體積減少。

表七 病人基本特質整理 [15]

Variable	Ruxolitinib (N = 146)	最佳現有療法的治療 (N = 73)
年齡 (中位數) (歲)	67 (35 to 83)	66 (35 to 85)
IPSS risk status — % of patients		
High	60	57
Intermediate 2	40	40
Previous hydroxyurea use — % of patients	75	68
JAK2 V617F-positive — % of patients	75	67

另，根據 Cervantes 等人於 2013 年發表於 *Blood* 之研究 (此為 COMFORT-II 臨床試之 3 年延伸性試驗)[25]，在 COMFORT-II 臨床試驗結束後，持續觀察病人進入延伸性試驗的存活情形，並容許最佳現有療法的治療 (BAT) 的病人在疾病惡化時 (疾病惡化的定義:需進行脾臟切除術或脾臟體積增加 25% 以上) 可選擇是否進入接受口服 ruxolitinib 組；在延伸性試驗，最佳現有療法的治療 (BAT) 組的病人有 45 位 (62%) crossover 進行口服 ruxolitinib 治療。

結果

追蹤 3 年的存活結果如下:

追蹤期間的中位數:

- 口服 ruxolitinib 組: 151 週

- 最佳現有療法的治療組: 122 週
用藥期間的中位數

- 口服 ruxolitinib 組: 136 週

- BAT 組: 48 週

結果指出，使用口服 ruxolitinib 組的整體存活顯著優於最佳現有療法的治療組，相較於最佳現有療法的治療組，使用口服 ruxolitinib，可以減少 52% 的死亡風險，HR 為 0.48 (95%CI: 0.28 至 0.85, p=0.009)。

整體存活時間、脾臟體積的減少及症狀改善整理

整體存活時間

- 在 COMFORT 試驗初步結果，源自 COMFORT-I 試驗的 1 年追蹤資料顯示：中等第 2 級或高風險骨髓纖維化 (MF) 病人的存活狀況在 ruxolitinib 組優於安慰劑組 [14]。不過，在 COMFORT-II 試驗中以 ruxolitinib 與最佳現有療法比較時並未觀察到此現象 (表八) [15]。
- 源自兩項 COMFORT 試驗的 2 年追蹤資料曾在 2012 年 12 月於美國血液科學會年會上發表 [25, 26]。整體存活時間的 Kaplan-Meier 分析係以隨機分派時所預定的療法為依據，並未將病人從對照組換成 ruxolitinib 組的行為 (兩項試驗中，依據試驗計畫書所明定的疾病惡化條件均允許此一換組行為) 納入考量。在這兩項試驗中，2 年分析都顯示隨機分派至 ruxolitinib 組的病人死亡風險低於對照組者 (表八)。
- 源自 COMFORT-I 試驗的 2 年存活數據與追蹤 1 年後的通報數據一致，顯示相較於接受安慰劑者，接受 ruxolitinib 療法的中等第 2 級或高風險骨髓纖維化病人有較長的存活時間 [14]。雖然原本隨機分派至安慰劑組的所有病人在 2 年分析進行時均已停藥或換成 ruxolitinib 療法，但仍可觀察到較佳的存活狀況。
- 源自 COMFORT-II 試驗的 3 年存活數據 [25, 27] 顯示出「接受 ruxolitinib 療法的病人存活狀況優於接受最佳現有療法者」的情形 (表八)。
- 在 COMFORT-II 試驗，為何無法在更早的追蹤時間點上觀察到 ruxolitinib 療法存活狀況優於最佳現有療法的可能理由包括 [15]：試驗中採用對於 ruxolitinib 療法較有利的 2:1 隨機分派程序，以及最佳現有療法組內因為缺乏相關追蹤資訊、使得受到 censored 的病人比例相對較高 (27.4%，相較於 ruxolitinib 組的 14.4%) 而可能在存活時間估計值上產生的偏誤 [27]。
- 在骨髓纖維化病人中，與惡病質 (cachexia) 有關的持續性體重減輕及總膽固醇下降現象相當常見，而且與較短的存活時間存在相關性 [7]。在兩項 COMFORT 試驗中，使用 ruxolitinib 療法時都有相當的體重中位數上升，而

安慰劑療法和最佳現有療法則分別伴隨體重下降和體重無大幅變化的現象 [14, 15]。

- 一項於美國血液科學會第 53 屆年會（於 2012 年 12 月舉辦）上發表、針對 COMFORT-I 長期數據所進行的事後分析顯示，由 ruxolitinib 促成的惡病質減輕現象和總膽固醇改善現象，可能是接受 ruxolitinib 療法者中存活狀況較佳的貢獻因素。體重上升量大於中位數的 ruxolitinib 組病人，其死亡風險低於體重上升量較低者 (HR : 0.40 ; 95% 信賴區間 [CI] : 0.18 to 0.90 ; P = 0.022) [28]。
- 此外，隨機分派至 ruxolitinib 組內的病人中有 97% 代謝狀況獲得改善（表現為總膽固醇上升），而且總膽固醇上升量大於中位數時，病人的存活預後會優於上升量較小者 (HR : 0.46 ; 95% CI : 0.21 to 1.01 ; P = 0.048) [28]。

表八 依據 COMFORT 試驗，ruxolitinib 於骨髓纖維化病人之整體存活時間之結果整理

試驗	治療組別(病人數) ^a	追蹤期 (中位數)(年)	HR for mortality
COMFORT-I (main study)[14]	Ruxolitinib (n = 155) vs. 安慰劑組 (n = 154)	約 1 年	0.50 (95 % CI 0.25 to 0.98) [p = 0.04]
COMFORT-I (extension)[26]	Ruxolitinib vs. 安慰劑組	約 2 年	0.58 (95 % CI 0.36 to 0.95) [p = 0.03]
COMFORT-I (extension) [23, 24]	Ruxolitinib vs. 安慰劑組	約 3 年	0.69 (95 % CI 0.46 to 1.03) [p = 0.067]
COMFORT-II (main study)[15]	Ruxolitinib (n = 146) vs. BAT (n = 73)	約 1 年	0.70 (95 % CI 0.20 to 2.49) ^c
COMFORT-II (extension)[25]	Ruxolitinib vs. BAT	約 3 年	0.48 (95 % CI 0.28 to 0.85) [p = 0.009]
COMFORT-II (vs. DIPSS cohort)[29]	Ruxolitinib (n = 100) vs. 未使用過Ruxolitinib (n = 350)	NR ^d	0.61 (95 % CI 0.41 to 0.91) [p = 0.0148]
COMFORT-I and -II (pooled) ^b [30]	Ruxolitinib (n = 301) vs. 對照組 (n = 227)	約 3 年	0.65 (95 % CI 0.46 to 0.90) [p = 0.01]

^a Most pts who were randomized to the control groups (PL or BAT) crossed over to RUX
^b Reported as an abstract
^c Study was not statistically powered to detect a difference
^d Survival was from the time of diagnosis; comparison was between matched cohorts of pts with primary myelofibrosis

Ruxolitinib對於病人脾臟體積大小的減少及症狀改善的療效整理 持續性的治療反應 (Durability of Treatment Response)

- 源自 2 項 COMFORT 試驗的 2 年追蹤數據證實，由 ruxolitinib 促成的脾臟腫大和症狀負荷下降現象至少可達 2 年 [25, 26]。

- 在 COMFORT-I 試驗中，原先隨機分派至 ruxolitinib 組的 155 名病人中，有 134 人在第 24 週的初步數據分析後繼續接受治療，而在 2 年分析進行時仍接受治療者則有 100 人 [26]。隨機分派至 ruxolitinib 組且追蹤時間中位數為 102 週的病人，在第 24 週時脾臟體積自基期以來的平均降幅為 32%，在第 96 週時則為 35%（表九）；而在原先達成主要評估指標（第 24 週時脾臟體積降幅達到 35%）的病人中，反應持續時間中位數為 108 週。
- EORTC QLQ-C30 問卷整體健康狀況／生活品質分數自基期以來的平均上升量，在第 24 週時為 12.3 分，在第 96 週時則為 13.0 分（表九）（至少上升 10 分代表臨床上有意義的改善）[26]。
- 在 COMFORT-II 試驗中，在 146 名原先隨機分派至 ruxolitinib 組的病人中，有 81 人在 2 年分析進行時仍繼續接受治療 [25]。在 112 週的中位數追蹤時間時，共有 70 名病人（48%）的脾臟體積降幅曾在試驗期間任何時間點上達到 35%。該等下降量在繼續治療後仍可獲得維持。
- 有鑑於進行分析時並未達到脾臟反應的持續時間中位數，因此試驗中估計了第 48 週和第 84 週時反應仍可維持的機率，結果分別為 75%（95% CI：61% to 84%）和 58%（95% CI：35% to 76%）[15]。

表九 依據 COMFORT-I 試驗，ruxolitinib 對於脾臟體積大小及 EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life 的影響

	週	Change From Baseline, Mean (SEM)	
		Ruxolitinib	安慰劑組
脾臟體積大小的改變			
	24	-31.6 (1.6)	8.2 (1.5)
	48	-31.6 (2.1)	NA
	72	-34.1 (2.5)	NA
	96	-34.9 (3.0)	NA
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life			
	24	12.3 (2.2)	3.7 (2.1)
	48	13.6 (2.2)	NA
	72	14.1 (2.5)	NA
	96	13.0 (2.4)	NA

Clinical Benefits in Specific Patient Populations

- 近期 COMFORT-I 分層分析的結果顯示：在根據骨髓纖維化亞型、年齡層、國際預後評分系統（IPSS）風險類別、JAK2 V617F 突變狀態或各種基期參數（例如美國東岸癌症臨床研究合作組織 [ECOG] 體能狀態、血紅素數值、血小板數目、觸診時的脾臟大小、脾臟體積四分位或 TSS 四分位）所界定的各個分層之間，接受 ruxolitinib 治療的病人都在脾臟大小和 TSS 方面獲得改善 [31]。
- 在 COMFORT-I 試驗的各個次組之間，脾臟大小相較於基期的平均降幅在 ruxolitinib 治療組病人中為 29.2% 到 33.9% 不等，而 TSS 相較於基期的平均

降幅則為 36.2% 到 56.7% 不等[31]。COMFORT-II 試驗先前的結果顯示，在根據性別、年齡、突變狀態、IPSS 風險類別、基期脾臟大小、骨髓纖維化亞型或 ruxolitinib 起始劑量所界定的各個次組之間，ruxolitinib 整體而言比 BAT 更能有效降低脾臟體積 [15]。

- 一項探討 COMFORT-I 試驗中脾臟體積下降量和病人自評預後的事後分析顯示，接受 ruxolitinib 治療且脾臟大小降幅達到 10% 的病人，其在 TSS ($P < 0.001$)、所有腹部症狀 ($P = 0.001$)、非腹部症狀 ($P < 0.001$) 及其他病人自評預後（包括整體健康狀況／生活品質 [$P < 0.001$]、病人變化整體印象 [PGIC] 分數 [$P < 0.001$] 和病人自評預後測量資訊系統 [PROMIS] 倦怠分數 [$P < 0.001$]）方面均顯著優於安慰劑組 [25]。不過，即使在脾臟大小降幅 $< 10\%$ 的病人中，以 ruxolitinib 與安慰劑療法進行比較時，前者的 TSS、所有腹部症狀、非腹部症狀和 PGIC 分數還是可以獲得具有臨床意義的改善 [25]。
- 有鑑於 ruxolitinib 療法能有效降低脾臟腫大和症狀負荷，過去曾針對多份 ruxolitinib 臨床試驗（第 I/II 期開放標示及兩份第 III 期 COMFORT 試驗）進行一項回溯性分析，以評估 ruxolitinib 療法是否可影響脾臟切除術的發生率[32]。分析結果顯示在 COMFORT 試驗中，接受 ruxolitinib 治療者的脾臟切除術發生率，約為隨機分派至安慰劑或最佳現有療法者的 3 分之 1（表十）[32]。此項分析（以意圖治療族群為對象）很可能低估了安慰劑和最佳現有療法中實際的脾臟切除術發生率，因為 COMFORT 試驗中有高比例的病人從對照組換組而接受 ruxolitinib 療法 [14, 15]。此項分析的結果顯示 ruxolitinib 療法可能在有嚴重脾臟相關症狀的病人中，避免或延後病人對脾臟切除術的需求。

表十 依據臨床試驗的結果，ruxolitinib 對於脾臟切除術 (splenectomy) 的發生率的結果[33]

治療組別	病人數	Patient-years	進行脾臟切除術	進行脾臟切除術之發生率(每100人年)
接受 ruxolitinib 治療	459	818.0	9	1.10
最佳現有療法組或安慰劑組	224	170.7	5	2.93

Ruxolitinib 的安全性整理 (表十一)

- 儘管貧血和血小板低下等風險仍是以 ruxolitinib 治療病人時的主要考量，但源自 COMFORT 試驗的 2 年安全性數據顯示，在初步分析的時間範圍之後繼續給予長期治療時，並未出現意料之外的安全性或耐受性問題 [25, 26]。
- 在 COMFORT-I 試驗中隨機分派至 ruxolitinib 組的所有病人中，在 102 週的

追蹤時間中位數時，通報出第3或第4級貧血（無論基期血紅素濃度為何）的病人比例分別為37.4%和14.8%。通報出第3或第4級血小板低下的病人比例則分別為11.0%和5.2%。

表十一 Haematological adverse events reported in phase III trials with ruxolitinib in patients with myelofibrosis [25, 26]

Parameter	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Ruxolitinib (n = 155)		安慰劑組 (n = 151)		Ruxolitinib (n = 146)		最佳現有療法組 (n = 73)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
貧血	96.1	45.2	86.8	19.2	96	42	94	31
血小板減少	69.7	12.9	30.5	1.3	68	8	29	7
嗜中性白血球低下 (Neutropenia)	18.7	7.1	4.0	2.0	NR	NR	NR	NR

Values are the percentage of patients and reflect the worst grade of haematological adverse event reported during the study period (regardless of baseline grade) BAT best available therapy, NR not reported a Baseline assessment of haemoglobin (n = 70) and platelet count (n = 69)

(五)建議者提供之資料

廠商於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，主要為藥品 ruxolitinib 之仿單及主要臨床試驗之相對療效與安全性分析等英文參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

四、療效評估結論

1. 本評估藥品 ruxolitinib 之藥物許可適應證為「適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化」，ATC code 為 L01XE18，屬於 L01XE Protein kinase inhibitors 類別，ATC 分類同屬於 L01XE 者且國內已上市者，並無與本評估

藥品 ruxolitinib 具有相似的適應症。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

2.1 加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審議委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 於 2013 年 1 月公告建議之重點摘要：

- 應於 ruxolitinib (Jakavi) 之成本效益修正至可接受之水準後，方可提供 ruxolitinib 藥費補助。

提供藥費補助時的適應症應為：

- 適用於治療中度至高風險之症狀性骨髓纖維化 (包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化)，病人需使用動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) plus 評分或有脾臟腫大且伴隨相關症狀。
- 病人之美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態 (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] performance status) 須在 3 分或 3 分以下，之前未接受過治療或已接受治療而疾病再度復發者。
- 委員會認為 ruxolitinib 對於病人的生活品質及骨髓纖維化之相關症狀改善有其臨床效益，且現有對於骨髓纖維化的藥品治療非常有限。
- 然而，依據此次廠商所申請的價格及基於 Economic Guidance Panel 的評估，ruxolitinib 相較於最佳現有療法並不具有成本效益。

2.2 澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月公告，此次申請提案者主要建議「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」；相關建議給付條件限制及持續用藥條件等，有別於 2013 年 7 月第 1 次申請時「骨髓纖維化的第一線治療」定位。PBAC 認為提案中提出的限制條件仍有疑慮，且價格過高而難以接受，而委員會在此次評估資料審查中，無法獲致 ruxolitinib 具有成本效益之結論，因此，對於提案者建議在「針對滿足特定臨床條件的患者，作為骨髓纖維化的第二線處置」此一適應症上將 ruxolitinib 列為須取得授權之給付用藥 (Authority Required) 的提案上 PBAC 決定暫緩(deferred)，暫不予以核准。

2.3 英國 NICE，於 2013 年 6 月公告 (NICE technology appraisal guidance 289)，

- 在 ruxolitinib 已取得上市核准的適應症 (亦即，在原發性骨髓纖維化 [又名慢性特發性骨髓纖維化]、真性紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化成年患者中，治療疾病相關脾臟腫大或症狀) 方面，不建議收載給付 ruxolitinib。
- 正使用 ruxolitinib 者應可繼續接受治療，直到患者及其臨床醫師認為停藥為

合適做法為止。

2.4 在英國，ruxolitinib 已收載於 National Cancer Drugs Fund List 中，用於治療因原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)、真性紅血球增多後骨髓纖維化 (post-polycythemia vera myelofibrosis, PPV-MF) 或原發性血小板增多後骨髓纖維化 (post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PET-MF) 等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation)。

2.5 蘇格蘭 SMC 於 2013 年 3 月公布，不建議收載 ruxolitinib 於蘇格蘭地區使用 (NHS Scotland)。

3. 相對療效與安全性

在相關實證文獻中，主要包括 2 篇 ruxolitinib 分別與安慰劑組 (COMFORT-1 試驗) 或最佳現有療法的治療 (BAT) (COMFORT-II 試驗) 比較之第 3 期隨機分派研究及其延伸性試驗結果，重點摘要如後：

3.1 COMFORT-I 試驗，此為一隨機、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗，共收納 309 位成年患者 (原發性骨髓纖維化、紅血球增多後骨髓纖維化或原發性血小板增多後骨髓纖維化)，International Prognostic Scoring System (IPSS) 分數為 2 分 (intermediate-2 risk) 或 3 分或 3 分以上 (high risk)，受試者須對於現有的治療無法耐受且現有疾病狀態仍需藥品治療的病人，其中，155 位被隨機分派至接受口服 ruxolitinib，154 位被隨機分派至安慰劑組；主要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上的受試者比例；次要療效指標為脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 減少超過 35% 以上的持續時間，及第 24 週時之總症狀評分 (MFSAF 2.0 修訂版) 較基礎值降低超過 50% 以上的患者比例等。

結果：

- 在主要療效指標部分，脾臟體積減少超過 35% 以上的比例 (第 24 週時):
 - 接受口服 ruxolitinib：41.9%
 - 安慰劑組：0.7%，Odd ratio (OR) 為 134.4，ruxolitinib 組與安慰劑組相較，在脾臟體積減少超過 35% 以上的比例部分，兩組達到統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)。
 - 接受口服 ruxolitinib 組，在主要療效指標部分，脾臟體積減少超過 35% 以上的比例顯著優於安慰劑組。
- 針對脾臟體積減少超過 35% 以上的病人，67% 的病人脾臟體積減少持續 48 週以上。
- 在次要療效指標部分，病人脾臟體積變化的情形，接受口服 ruxolitinib 組，97% 的病人都有脾臟體積減少的情況；而安慰劑組僅有 23% 的病人有減少脾臟體積。

3.2 COMFORT-II 試驗

此為一針對 219 位病人的開放性隨機分派研究 (COMFORT-II)，依照 2:1 的比例隨機分派至接受口服 ruxolitinib 或最佳現有療法的治療 (BAT)。最佳現有療法為研究人員依據個別的狀況為病人選擇的治療。在最佳現有療法的治療組，主要使用藥品為 hydroxyurea (47%) 與 glucocorticoids (16%)。研究之主要療效指標為第 48 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例 [15]。

結果

- 主要療效指標脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的患者比例 (在治療第 48 週時)：
 - 接受口服 ruxolitinib 組: 28%
 - 最佳現有療法的治療 (BAT): 0%，二組達到統計上顯著的差異 ($p < 0.001$)。
- 在次要療效指標部分：
 - 接受口服 ruxolitinib 組有 97% 的病人減少脾臟體積。
 - 最佳現有療法的治療 (BAT) 僅有 56% 的病人脾臟體積減少。

3.3 在整體存活時間部分，在 COMFORT 試驗初步結果，源自 COMFORT-I 試驗的 1 及 2 年追蹤資料顯示：中等第 2 級或高風險骨髓纖維化 (MF) 病人的存活狀況在 ruxolitinib 組優於安慰劑組。而在 COMFORT-II 試驗的 3 年存活數據顯示出「接受 ruxolitinib 療法的病人存活狀況優於接受最佳現有療法者」的情形。

3.4 COMFORT-II 臨床試之 3 年延伸性試驗

在 COMFORT-II 臨床試驗結束後，持續觀察病人進入延伸性試驗的存活情形，並容許最佳現有療法的治療 (BAT) 的病人在疾病惡化時 (疾病惡化的定義: 需進行脾臟切除術或脾臟體積增加 25% 以上) 可選擇是否進入接受口服 ruxolitinib 組；在延伸性試驗，最佳現有療法的治療 (BAT) 組的病人有 45 位 (62%) crossover 進行口服 ruxolitinib 治療。

追蹤 3 年的存活結果如下：

追蹤期間的中位數：

- 口服 ruxolitinib 組: 151 週
- 最佳現有療法的治療組：122 週

用藥期間的中位數

- 口服 ruxolitinib 組：136 週
- BAT 組：48 週

結果指出，使用口服 ruxolitinib 組的整體存活顯著優於最佳現有療法的治療組，相較於最佳現有療法的治療組，使用口服 ruxolitinib，可以減少 52% 的死亡風險，HR 為 0.48 (95%CI: 0.28 至 0.85, $p=0.009$)。

3.5 由 2 項 COMFORT 試驗的 2 年追蹤數據證實，由 ruxolitinib 促成的脾臟腫大

和症狀負荷下降現象可以維持。

- 3.6 在安全性部分，源自 COMFORT 試驗的 2 年安全性數據顯示，在初步分析的 時間範圍之後繼續給予長期治療時，並未出現意料之外的安全性或耐受性問題。在 COMFORT-I 試驗中隨機分派至 ruxolitinib 組的所有病人中，在 102 週的追蹤時間中位數時，通報出第 3 或第 4 級貧血（無論基期血紅素濃度為何）的病人比例分別為 37.4% 和 14.8%。通報出第 3 或第 4 級血小板低下的病人比例則分別為 11.0% 和 5.2%。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2013 年 1 月公告最終決議。
PBAC (澳洲)	分別於 2013 年 7 月及 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2013 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2013 年 3 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

pCODR (加拿大腫瘤藥物共同評估組織) 曾對 ruxolitinib 用於治療骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化進行過醫療科技評估[17]，pCODR 曾於 2012 年 11 月作出首次決議，在參考相關利害團體提出的後續意見後，最後在 2013 年 1 月公布對 ruxolitinib 的最終決議。pCODR 的專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 認為 ruxolitinib 在改善病人生活品質及骨髓纖維化症狀方面有其療效，且該群病人目前的治療選擇相當有限，但成本效益分析的結果又顯示依據目前廠商申請的價格，ruxolitinib 相較於目前最佳治療 (即 COMFORT II study 中的對照組) 而言並不符合成本效益，因此，pERC 的最終決議認為 ruxolitinib 必須在成本效益達到

某種程度的改善後，才建議予以給付。可能建議給付的病人群包括中度至高風險有臨床症狀之骨髓纖維化病人，或是有症狀的脾腫大病人，其中風險評估工具為 Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) Plus。同時，病人的 ECOG 表現分數應在 3 以下，且為過去未曾接受過其他治療或是接受其他治療無效的病人。

基於 pERC 的建議，加拿大各省可與廠商進一步針對每月藥費來議價，使 ruxolitinib 的成本效益達到可接受的程度。而控制每月藥費的方式可能包括：

- (1) 開始治療達 24 週以前即對 ruxolitinib 的治療效果進行監測；
- (2) 由於 ruxolitinib 的療程可能一直延續下去，因此可對 ruxolitinib 的治療效果進行持續監測，以判斷病人是否持續具有療效；
- (3) 因病人療效可能出現反彈現象，ruxolitinib 的劑量可能需進行調整；
- (4) 由於 ruxolitinib 是依錠計價，可能會因劑量調整而使臨床實際使用時的成本增加；

此次評估中，來自病人代表團體 (Patient Advocacy Group) 的意見表示，骨髓纖維化有許多症狀會顯著影響他們的日常生活功能及生活品質，如夜汗、疲倦、呼吸急促、疼痛、脾腫大引起的腹部腫脹、食慾不振、體重減輕、疹子/搔癢、發燒等。pERC 針對病人代表團體提出的意見進行討論，且認為 COMFORT I 及 COMFORT II 二個臨床試驗的研究結果均支持 ruxolitinib 可改善困擾病人的幾個重要症狀，使病人的日常生活功能及生活品質獲得提升。而曾使用過 ruxolitinib 的病人則表示，他們的生活品質因 ruxolitinib 治療而獲得顯著改善，使他們可以繼續工作，並有更多時間和家人相處；這些病人並表示，ruxolitinib 較過去他們曾接受過的任何一種治療還有效，且病人耐受良好。pERC 也提到高品質的病人資訊對於決定藥品的病人價值時相當重要，而所謂的高品質病人資訊指的是經由結構式調查所取得的客觀評估，及由病人提供的 ruxolitinib 詳細使用經驗。

在經濟評估方面，廠商遞交一份 ruxolitinib 與現有最佳治療的成本效用分析，該分析主要以 COMFORT II 臨床試驗的病人及治療來進行模擬。成本包括藥品成本、定期監測所需的醫療照護成本、處理治療引起的不良事件之成本、白血病轉變 (leukemic transformation) 成本、姑息療法成本。在各項成本中對成本效益結果影響最大的是 ruxolitinib 的成本，在療效的各項參數中則以生活品質參數 (取自 Comfort II 臨床試驗的結果) 及病人的存活參數 (取自一比較 ruxolitinib 病人與歷史對照病人存活情形的非隨機分派研究結果)。

依據廠商訂價，5 mg、15 mg、及 20 mg ruxolitinib 之價格皆為 82.19 加幣，每日藥費 (每日服用 2 錠) 為 164.38 加幣，每 28 天療效之藥費則為 4,602.64 加幣。pERC 注意到 ruxolitinib 的 3 種劑量之訂價皆相同，因此劑量降低並不會因此而可節省藥費，而當劑量需要調整時可能會導致需要數錠 ruxolitinib 的搭配，且部份病人可能需要每日二次 25 mg 的劑量，這些情形都將造成 ruxolitinib 的每日藥費大幅增加。pERC 還提到其他幾種可能增加 ruxolitinib 藥費支出的情形，

例如允許療效反應不佳的病人繼續使用 ruxolitinib 等。由於 ruxolitinib 的藥費是其是否符合成本效益的重要決定因子，因此，pERC 認為各省份在決定是否收載 ruxolitinib 時，應注意前述幾種可能使 ruxolitinib 的藥費大幅增加的情形，並採取可管控每月藥費的措施。

pCODR 的經濟指導小組 (Economic Guidance Panel) 審視廠商所遞交的成本效用分析後，進行了部份修訂後所計算的增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER) 在 276,191 加幣至 383,686 加幣/QALY (生活品質校正生命年, quality-adjusted life-year) 之間，高於廠商原先所計算的 ICER 值，其中最主要的修訂為 pCODR 的經濟指導小組認為較合適的追蹤期間為 2-3 年，較廠商所採用的追蹤期間為短。pERC 根據經濟指導小組所求得的 ICER 值認為，ruxolitinib 並不符合成本效益，且由於 ruxolitinib 實際使用時的每日藥費可能有很大的變動，因此其成本效益分析結果的不確定性相當高。

在系統與財務影響方面，pERC 認為骨髓纖維化發生率並不高，約為每十萬人 0.2-1.5 例，其新發病人數應該相當有限，然而由於目前有效的治療較少，可適用於 ruxolitinib 的骨髓纖維化盛行個案可能為數不少。此外，過去在社區中接受治療的骨髓纖維化病人，在使用 ruxolitinib 之後，可能因此需至癌症治療中心接受治療，以定期監測其療效反應，此將增加癌症治療中心的工作量。

在 pCODR 於 2013 年 1 月底公布對 ruxolitinib 的評估報告後，截至 2014 年 10 月 27 日為止，已有 8 個省份將 ruxolitinib 納入給付，給付的病人條件則略有不同，主要給付的病人群包括 DIPSS Plus 中度至高風險有臨床症狀之骨髓纖維化病人，或是有症狀的脾腫大病人，且病人之 ECOG 分數須在 3 分或 3 分以下，之前未接受過治療或已接受治療而疾病再度復發者。其中有 2 個省份明確訂出使用每 6 個月後須再評估，確認具有療效後才可繼續使用。

2. PBAC (澳洲)

廠商曾針對 ruxolitinib 用於治療中度或高度風險的骨髓纖維化病人之疾病症狀，向澳洲 PBAC 提出收載申請，其中骨髓纖維化包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化，而 PBAC 則於 2013 年 7 月公布評估結果[18]，基於 ruxolitinib 過高的 ICER 值而拒絕 ruxolitinib 的收載。隨後，廠商將擬給付的適應症加以修改後，再次向 PBAC 提出收載申請，前後二次申請主要的差異包括(1)申請給付適應症由第一線用藥改為第二線用藥；(2)二個供選擇的起始治療條件；(3)廠商以風險分攤方案的方式提出降價；(4)新的繼續使用條件；(5)起始治療期間由 3 個月延長至 6 個月。然而，PBAC 認為廠商此次申請中，對 ruxolitinib 合適的臨床定位並不清楚，加上價格仍然過高，因此 PBAC 委員會於 2014 年 7 月公布第二次評估結果[19]，決議將此申請暫時擱置。以下就二次評估中與經濟評估相關的內容進行摘要。

第一次評估中，廠商遞交一份評估 ruxolitinib 相較於現有最佳治療的成本效

用分析，納入分析的現有最佳治療包括 hydroxyurea、或無治療（安慰劑），分析結果顯示 ruxolitinib 相較於現有最佳治療的 ICER 值約在 45,000-75,000 澳幣/QALY 之間。該分析採用馬可夫決策模型，共包含 4 個健康狀態，分別為使用現有最佳治療、使用 ruxolitinib、使用 ruxolitinib 後改為使用現有最佳治療、及死亡，並假設處於使用 ruxolitinib 狀態的病人症狀將會減少，因此較使用現有最佳治療的病人有較高的效用值。該分析採用的療效數據主要來自 COMFORT II 試驗的延伸試驗中所觀察到的 2 年內之存活效益，再加上由延伸試驗研究結果所外推的 10 年長期追蹤存活情形，並搭配由廠商發展的標準博奕法研究所取得的效用值。

PBAC 認為該模型應用在澳洲病人族群中的適用性仍具不確定性，同時有數個決策模型方法學上的爭議，且 PBAC 注意到分析結果對於存活效益及效用值假設相當敏感，在調整部份相關參數之後，ICER 值甚至增加至超過 20 萬澳幣/QALY，因此，PBAC 認為廠商估計的 ICER 值 45,000-75,000 澳幣/QALY 並不可靠，應為大幅低估。其中使 ICER 值大幅低估的關鍵因素是，在臨床試驗中僅納入預後較差的病人，但在臨床實務上可能接受 ruxolitinib 的病人還包含預後較好的病人，但該模型中則假設 ruxolitinib 在二種病人族群皆具有相近的療效。PBAC 雖肯定 ruxolitinib 對病人帶來的臨床好處，但認為 ruxolitinib 需大幅降價才可能符合成本效益，因此否絕了此次的申請。

在廠商的第二次申請中，廠商遞交了一份新的成本效用分析，該分析採用的馬可夫模型已較前次複雜，可模擬病人疾病進展及症狀有無的變化，療效數據則主要來自 COMFORT I 試驗。新的分析結果顯示 ruxolitinib 相較於現有最佳治療的 ICER 值約在 75,000-105,000 澳幣/QALY 之間。對於廠商的新分析結果，PBAC 的經濟次委員會（Economic Sub Committee, ESC）認為該模型對效用值的假設不再像過去那麼敏感，而 ruxolitinib 的成本則成為影響 ICER 值最重要的因素。同時，ESC 認為廠商所估算的 ICER 值應屬較樂觀的估計值。基於部份具症狀且預後較差的骨髓纖維化病人確有其高度臨床需求，PBAC 考慮採用較一般還高的 ICER 閾值（7 萬澳幣/QALY）來作為評斷 ruxolitinib 是否符合成本效益的標準，然而，由於廠商所估算的 ICER 值 75,000-105,000 澳幣/QALY 仍屬較樂觀的估計值，因此 PBAC 認為即使採用較高的 ICER 閾值，ruxolitinib 仍無法被視為符合成本效益的治療選擇，且臨床上難以清楚區隔第一線與第二線用藥，因此仍否決此次申請。

在財務影響分析部份，廠商第一次申請時估算 ruxolitinib 納入給付後前 5 年累積總淨成本約在 3 千至 6 千萬澳幣之間。若採用不同的方式估算病人數，則前 5 年累積總淨成本約在 6 千萬至 1 億澳幣之間。由於受到 ruxolitinib 給付條件的訂定及給付條件的規範程度之影響，PBAC 認為未來可能使用 ruxolitinib 的病人數具有一定程度的不確定性，且 PBAC 認為廠商的估算很可能低估。在廠商第

二次送件所作的財務影響分析，廠商依據 Mehta 等人的研究，2008-2010 年的骨髓纖維化年齡標準化盛行率約為每十萬人 2.1-3.8 人，廠商以其為基礎並假設盛行率隨年代將呈線性成長，預估 ruxolitinib 納入的第 1 年時的盛行率約為每十萬人 4.61 人，往後第 2 年至第 5 年的人數則再考量每年新增的病人數及死亡數來作推算。然而藥品使用次委員會（Drug Utilisation Sub Committee, DUSC）認為骨髓纖維化屬相當少見的疾病，在發生率未有特別增加的情況下，盛行率應不致於會呈線性快速成長，因此 DUSC 認為廠商所做的線性成長假設較不合理，此次的推估應為高估。DUSC 建議將第 1 年的盛行率調降為每十萬人 3.6 人（此數據係 Mehta 等人研究所推估的盛行率上限值），並進行後續相關校正。但基於保護廠商商業機密，相關推估結果並未在公開的評估報告中呈現。

3. NICE（英國）

NICE 於 2013 年 6 月公布了對 ruxolitinib 的評估報告（NICE technology appraisal guidance 289）[16]，適用病人群為具因疾病造成脾臟腫大或具其他症狀的骨髓纖維化成年病人，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化之病人，NICE 最後並不建議 NHS 收載 ruxolitinib。

此外，ruxolitinib 已被英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund List）^a收載，在英格蘭地區的骨髓纖維化病人可以透過此管道獲得給付，但須同時符合下列 4 項條件：

- (1) 診斷為下列疾病之一：
 - (a) 中度/高度風險的原發性骨髓纖維化；
 - (b) 真性紅血球增多後骨髓纖維化；
 - (c) 原發性血小板增多後骨髓纖維化；
- (2) 為第一線或第二線治療；
- (3) 具症狀的脾臟腫大及/或其他相關全身症狀；
- (4) 不適於接受幹細胞移植；

以下摘錄 NICE 對 ruxolitinib 進行的經濟評估：

廠商提出的成本效益證據包含系統性文獻回顧及廠商自行發展的成本效益模型研究。在系統性文獻回顧部份，廠商並未搜尋到針對 ruxolitinib 用於治療骨髓纖維化的成本效益分析。在廠商自行發展的成本效益模型部份，該模型採用馬

^a英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund）的推行時間從 2010 年至 2016 年 3 月止，年度經費約為 3.4 億英鎊，用於負擔英格蘭地區病人使用尚未經英國 NICE 評估或其評估結果認為療效不足或不符合成本效益而不建議 NHS 收載之癌症藥物。藥物支付清單（National Cancer Drugs Fund List）視 NICE 收載藥物的情況而變更，基金可負擔時間長度則視經費狀況。

可夫決策模型來模擬骨髓纖維化病人的自然病史，包含對治療有反應、對治療無反應、停藥、及死亡等 4 個健康狀態，並以 12 週作為一個周期，共追蹤 35 年，成本及效益均以年折現率 3.5% 進行折現。Ruxolitinib 15 mg 及 20 mg 的申請價格皆為每錠 60 英鎊，而 5 mg 則為每錠 30 英鎊。以每日 2 次 15 mg 或 20 mg 的劑量估算，每月 30 天的藥費約為 3,600 英鎊（實際價格則視各協議而訂）。基礎值分析結果顯示 ruxolitinib 相較於現有最佳治療的 ICER 值約為 73,980 英鎊/QALY（成本增加 85,027 英鎊，QALY 增加 1.15）。

證據審查小組（Evidence Review Group, ERG）認為廠商提出的馬可夫決策模型過於簡化，未能完整反映決策問題，且許多模型假設具有爭議，包括 ruxolitinib 療效維持期間、長期停藥率、長期存活率、及廠商假設有療效反應的病人之後疾病即不會再進展或出現併發症等。NICE 評議委員會參考 ERG 的意見後認為，廠商的成本效益分析在模型結構及模型假設上都有些問題，且對其進行校正後會使 ICER 值增加。其他相關爭議如下：

- (1) 將病人照護者的相關成本納入分析：NICE 評議委員會認為目前此部份的量化科學證據仍較薄弱，且以 NHS 及個人社會服務觀點（personal social services）（NICE 建議採用的基礎情境[reference case]）而言，其中哪些照護者成本項目應納入考量仍不清楚，因此委員會認為目前無法進一步將照護者的成本納入分析。
- (2) 劑量調整與藥品成本的關係：在模式中由於 15 mg 及 20 mg 價格相同，因此某些範圍的劑量調整並不會造成價格改變，但 NICE 評議委員會認為實際臨床使用的劑量仍不清楚，因此該模式的分析結果可能不一定能反映實際臨床使用現況。
- (3) 模式中採用的存活療效參數：廠商分析中採用的是臨床試驗中具有較優越存活療效的小部份數據，而非使用完整的臨床試驗結果，NICE 評議委員會認為並不恰當，因此，廠商之後在新修訂的模式中已改為採用 COMFORT-II 試驗的最新資料。

ERG 認為對分析結果影響最大的參數包括模型追蹤時間、效用值及存活療效。而在經過修訂之後，使 ICER 值與原有估計結果改變最大的參數，則為劑量調整相關參數（影響藥費成本）。在參考各種可能的分析結果後，NICE 評議委員會認為最可能的 ICER 值為 ERG 所提供的分析結果 149,000 英鎊/QALY，但亦同意此 ICER 值可能略為高估，因為效用值及存活療效的參數仍具有較高的不確定性。最後，委員會認為 ruxolitinib 具有臨床療效，但就 NHS 的醫療資源而言並不符合成本效益。此外，委員會亦曾就高風險的骨髓纖維化病人是否符合 NICE 的臨終條款^b（end-of-life considerations），但最後委員會認為並無相關證據支持。

^bNICE 為了能將可延長臨終病人壽命的治療給予較高的價值，因此制定了臨終條款(End-of-life

NICE 評議委員會最後再考量前述決議是否須因應平等權相關法條而更動，但在評議的過程中未曾有相關議題被提出，因此，委員會認為決議無須更動。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭 SMC 於 2013 年 3 月公布 ruxolitinib 的評估報告[22]，但因廠商並未提出申請資料，SMC 不建議收載 ruxolitinib 於蘇格蘭地區使用 (NHS Scotland)。廠商隨後已提出申請資料，SMC 預訂於 2015 年 3 月公布其評估結果。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：骨髓纖維化病人
Intervention	Ruxolitinib
Comparator	無設限
Outcome	--
Study design	Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-minimization analysis; cost-benefit analysis; cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 1 月 30 日，以 ruxolitinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

considerations)，考量的條件包括(1)若無治療則僅有短暫的預期餘命(小於 24 個月)、(2)病人數少(2,000 人)、(3)該治療可延長病人至少三個月的壽命，若符合此臨終條款，在進行成本效益分析時病人臨終期間的壽命可獲得較高的權重，此舉將可使 ICER 值降低。

經前述搜尋策略於 Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經標題及摘要閱讀後僅尋獲 1 篇針對 NICE 對 ruxolitinib 的評估報告所做的文獻回顧文章[21]，內容與 NICE 評估報告重複，故不在此贅述。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者進行之文獻搜尋後，同樣僅找到前述該篇針對 NICE 評估報告所做的文獻回顧文章[21]。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

針對建議者此次申請的適應症骨髓纖維化相關之疾病分類代碼主要為 ICD-9-CM 代碼 289.8 分類（其他特定之血液與造血器官疾病）中的 289.83（myelofibrosis）及 ICD-10-CM 代碼 D47 分類（其他淋巴、造血及相關組織性態不明之腫瘤）中的 D47.4 骨髓纖維化、D75.8 分類（其他特定之血液與造血器官疾病）中的 D75.81 骨髓纖維化、及 C94 分類（其他特定細胞類型之白血病）中的 C94.4 急性泛骨髓增生伴有骨髓纖維化。各代碼對應之名稱如表十二。

表十二、建議健保給付之適應症內容相關疾病分類代碼

代碼	名稱
骨髓纖維化	
ICD-9-CM	
289.83	骨髓纖維化
ICD-10-CM	
D47.4	骨髓纖維化
D75.81	骨髓纖維化
C94.4	急性泛骨髓增生伴有骨髓纖維化

有關骨髓纖維化之本土流行病學，查驗中心經查詢相關電子資料庫後，並未尋獲相關研究。在醫療利用與費用方面，依據行政院衛生福利部 2013 年的衛生統計資料中，因其他血液及造血器官疾病(ICD-9-CM 診斷碼介於 287 到 289 間)，尋求健保醫療服務的門住診人數（門、住、急診合計）約 13.5 萬人，健保支出約 6.9 億點[34]。然而，由於骨髓纖維化（ICD-9-CM 診斷碼為 289.83）僅為該疾病分類中的一小部份，故前述統計數據僅供參考。

(二)核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則查驗中心參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量如下列說明。

首先，本品在 WHO ATC/DDD Index 2013 編碼為 L01XE18，屬「L01X: Other antineoplastic agents」的「L01XE: Protein kinase inhibitors」類[13]。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統，另有 16 種成份之藥品同屬 L01XE 類，其中有 12 種成份藥品獲健保收載，包括 imatinib (L01XW01)、gefitinib (L01XW02)、erlotinib (L01XW03)、sunitinib (L01XW04)、sorafenib (L01XW05)、dasatinib(L01XW06)、lapatinib(L01XW07)、nilotinib(L01XW08)、temsirolimus (L01XW09)、everolimus (L01XW10)、pazopanib (L01XW11)、及 afatinib (L01XW13)，但這 16 種藥品之核可適應症均未包含「骨髓纖維化」。

繼而考量同治療地位藥品，依據臨床指引[16]，對於骨髓纖維化病人之脾臟腫大和全身症狀治療應以 hydroxyurea (ATC code: L01XX05) 作為第 1 線療法，而在本品的第三期臨床試驗 COMFORT-II 中的最佳現有療法，主要亦為 hydroxyurea。但 hydroxyurea 於我國許可適應症為「黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與放射線治療併用於除唇外之原發性頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制」[10]，並未包含「骨髓纖維化」，故非合適的核價參考品選項。另外，以「骨髓纖維化」作為關鍵字於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統進行查詢，除本申請藥品 ruxolitinib 外，並未查獲其他具有相似適應症之藥品。

綜觀上述，查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者（廠商）提供的預算衝擊分析，若依其建議給付條件收載 ruxolitinib，預估第一年至第五年間各約有 100 名 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化病人接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來 1.8-2.0 億元的 ruxolitinib 藥費支出，此外廠商認為本品將取代 hydroxyurea 治療，扣除取代之藥費後，整體為健保帶來之藥費支出仍約為 1.8-2.0 億元。前述分析未納入藥費以外之健保醫療資源耗用的影響。

廠商建議書之預算衝擊分析（第一版）採用的主要假設與理由分列如下：

1. 每年適用本品之病人數：依據歐洲研究取得骨髓纖維化之盛行率及發生率，並參考專家意見，假設骨髓纖維化之診斷率為 70%，推估台灣未來 5 年經診斷的骨髓纖維化病人數。另依據歐洲研究結果，骨髓纖維化病人中符合 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 及高風險的比例分別為 28% 及 21%，合計約 49%。再依據目前廠商提供的恩慈計畫經驗推估，前述病人中約有 60-65% 適合使用本品，假設適用人數逐年增加至 80%；另假設此群病人接受本品的治療率自本品剛納入給付開始的 80% 逐年增加至 95%，以推估每年適用本品之病人數。
2. 本品每人藥費：以每人每日 2 次 10 mg、15 mg、或 20 mg（此 3 種劑量之藥費皆相同）之劑量進行藥費推估。另依據本品的第三期臨床試驗 COMFORT-II 之服藥時間經驗（服用 ruxolitinib 時間的中位數為 2.6 年），假設病人開始接受本品治療後，持續治療人數將每年遞減，至第 3 年及第 5 年時分別仍有 50% 及 33% 的病人持續接受本品治療，以此估算每名病人接受本品治療之時間及藥費。
3. 取代藥品之藥費：廠商假設未來本品納入給付，將可能取代 hydroxyurea，以每天 2 錠計算，每日藥費 37.4 元，每名病人治療期間則假設與本品相同。

查驗中心針對廠商所作的預算衝擊分析的評論如下：

1. 廠商預算衝擊分析之架構清楚且說明完整，多數參數皆有說明其出處，並提供文獻便於驗證。
2. 每年適用本品之病人數的推估：
 - (1) 骨髓纖維化流行病學資料：因缺少國內骨髓纖維化流行病學資料，盛行率及發生率等數據皆取自歐洲之研究，可能使病人數推估具有不確定性。
 - (2) 中高風險病人中適用本品治療的病人比例：廠商依據目前恩慈計畫經驗推估適用本品治療的病人比例由 65% 逐漸增加至 80%，查驗中心另諮詢臨床專家表示，依目前臨床實際使用經驗推估，在符合 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 及高風險的病人中，進一步扣除其他如血小板過低、病人狀況不佳等不適合接受本品治療的因素後，約有 60%-70% 的病人適合接受本品之治療，且該比例在各年度應呈現穩定，而不致逐年增加；因此，查驗中心認為在第 3 年之後的適用本品病人比例可能高估。
 - (3) 治療率假設：廠商假設在前述適用本品治療的病人中，接受本品的治療率約在 80%-95% 之間，但廠商並未對治療率之假設基礎提供進一步說明；查驗中心諮詢臨床專家表示，骨髓纖維化病人之治療相當複雜且需高度專業，故主要集中在少數醫院，因此當本品納入健保給付後，適用本品治療的病人應皆可取得本品接受治療。因此，查驗中心認為廠商所進行的治療率假設並不合理，可能因而低估病人數。

3. 本品每人藥費：本品使用劑量將視病人血小板計數、安全性與療效等因素在每日 2 次 5 mg 至 25 mg 之間進行調整，廠商進行財務影響分析時則以每人每日 2 次 10 mg、15 mg、或 20 mg 等 3 種劑量之藥費進行推估，查驗中心認為此推估可涵蓋多數情況，應屬合理。

綜合而言，查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算每年適用本品之病人數部份因缺少本土骨髓纖維化流行病學資料而具不確定性，且中高風險病人中適用本品治療的病人比例及治療率假設等參數則可能有高低估的情形。查驗中心修訂中高風險病人中適用本品治療的病人比例為 65%，並假設治療率為 100% 後，推估接受本品治療的人數在前 2 年增加約 20-30 人，第 3 年至第 5 年則與原來廠商的推估相近，依據查驗中心修訂後之推估，依廠商建議價計算本品納入健保給付後第一年至第五年約帶來 2.3 億至 1.9 億元的本品藥費支出，在扣除被取代之 hydroxyurea 的藥費後，整體為健保帶來之藥費支出仍約為 2.3 億至 1.9 億元。此外，查驗中心認為此估計值因缺少本土流行病學資料而具有不確定性。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織皆曾對 ruxolitinib 用於治療骨髓纖維化進行評估，且三者之評估結論皆認為 ruxolitinib 雖具臨床療效，但以目前廠商申請的價格而言並不符合成本效益。
 - (1) 加拿大 pCODR 於 2013 年 1 月發佈的最終決議認為 ruxolitinib 必須在成本效益達到某種程度的改善後，才建議予以給付。基於此建議，加拿大各省與廠商進一步議價後，截至 2014 年 10 月 27 日為止已有 8 個省份將 ruxolitinib 納入給付，主要給付的病人群包括 DIPSS Plus 中度至高風險有臨床症狀之骨髓纖維化病人，或是有症狀的脾腫大病人，且病人之 ECOG 分數須在 3 分或 3 分以下，之前未接受過治療或已接受治療而疾病再度復發者。其中有 2 個省份明確訂出使用每 6 個月後須再評估，確認具有療效後才可繼續使用。
 - (2) 澳洲 PBAC 於 2013 年 7 月公布 ruxolitinib 對中高風險病人治療的第一次評估結果，基於 ruxolitinib 過高的 ICER 值而拒絕 ruxolitinib 的收載。隨後廠商修訂擬給付的適應症由第一線用藥改為第二線用藥，提出第二次申請，PBAC 於 2014 年 7 月公布此次評估結果，PBAC 認為此次申請中 ruxolitinib 合適的臨床定位並不清楚，加上價格仍然過高，因此 PBAC 委員會決議將此申請暫時擱置。
 - (3) NICE 於 2013 年 6 月公布了對 ruxolitinib 的評估報告，認為以 NHS 的醫療資源而言 ruxolitinib 並不符合成本效益。隨後，英國癌症藥物基金 (National Cancer Drugs Fund List) 以其經費將 ruxolitinib 收載，在英格蘭地區的符合特

定條件的骨髓纖維化病人可以透過此管道獲得給付。

3. 蘇格蘭 SMC 目前仍在進行評估，預訂於 2015 年 3 月公布其評估結果。
4. 本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在考量 ATC 分類及臨床治療地位後，查驗中心認為目前並無合適之藥品可作為 ruxolitinib 之核價參考藥品。
5. 在預算衝擊部分，廠商估計若將本品納入給付，預估第一年至第五年間各約有 100 名 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化病人接受本品治療，依廠商建議價計算，各年度將為健保帶來約 1.8 億-2.0 億元的藥費支出；查驗中心認為廠商的財務衝擊分析架構清楚，但估算每年適用本品之病人數部份因缺少本土骨髓纖維化流行病學資料而具不確定性，且中高風險病人中適用本品治療的病人比例及治療率假設等參數則可能有高低估的情形；查驗中心重新估算後，推估接受本品治療的可能病人數在前 2 年增加約 20-30 人，第 3 年至第 5 年則與原來廠商的推估相近，依據查驗中心修訂後之推估，並扣除被取代之 hydroxyurea 的藥費後，本品納入健保給付後第一年至第五年約為健保帶來 2.3 億至 1.9 億元的藥費支出，此外，查驗中心認為此估計值因缺少本土流行病學資料而具有不確定性。

參考資料

1. 賴冠如, 張正雄. JAK2 於骨髓增生性腫瘤的基因診斷與治療知最新發展. *生物醫學*. 2011 年第 4 卷第 2 期: 91-99.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008, 22(1):14-22.
3. Office of Rare Diseases Research, US National Institutes of Health. Genetic and rare disease information center: myelofibrosis [online]. Available from URL:
<http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/8618/Myelofibrosis.aspx> [Accessed February 05, 2015].
4. Orphanet. Myelofibrosis with myeloid metaplasia [online]. Available from URL: http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=824 [Accessed February 04, 2015].
5. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, Carli PM, Janoray I, Ferrant E, Maynadie M. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica* 2009, 94(6):865-869.
6. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol* 1997, 15(4):173-189.
7. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009, 113(13):2895-2901.
8. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011, 29(4):392-397.
9. Qureshi MR, MacLean C, McMullin MF, Harrison C. Management of myelofibrosis: a survey of current practice in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 2012, 65(12):1124-1127.
10. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. Available from:
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(fpr21p55kxvkn4rwwvzpq0vm2\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02023135](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(fpr21p55kxvkn4rwwvzpq0vm2))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02023135) [Accessed February 09, 2015].

11. Kantarjian HM, Silver RT, Komrokji RS, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis--an update of its clinical effects. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013, 13(6):638-645.
12. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 行政院衛生福利部食品藥物管理署. Available from:
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(fpr21p55kxvkn4rwwqzp0vm2\)\)/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026359](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(fpr21p55kxvkn4rwwqzp0vm2))/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026359) [Accessed February 09, 2015].
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Available from:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed February 09, 2015]
14. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012, 366(9):799-807.
15. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012, 366(9):787-798.
16. NICE technology appraisal guidance [TA289]. Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Available from:
<http://www.nice.org.uk/guidance/ta289> [Accessed February 09, 2015].
17. 加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR). Ruxolitinib for myelofibrosis. Available from:
http://www.pcodr.ca/wcpc/portal/Home/FindaReview/Jakavi?_afLoop=1912617824171572&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=d34do6ovl_134
[Accessed February 11, 2015].
18. PBAC. Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi® - July 2013. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib> [Accessed February 09, 2015]
19. PBAC. Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi® - July 2014. Available from:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ruxolitinib-psd-07-2014> [Accessed February 09, 2015]
20. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010, 363(12):1117-1127.
21. Wade R, Rose M, Neilson AR, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D, Craig D, Woolacott N. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: a NICE single

- technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013, 31(10):841-852.
22. Scottish Medicines Consortium. Ruxolitinib (Jakavi). Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/867_13_ruxolitinib_Jakavi/ruxolitinib_Jakavi [Accessed February 10, 2015]
 23. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update from COMFORT-I [abstract no. 396]. *Blood* 2013;122(21).
 24. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT et al. Three-year efficacy, overall survival, and safety of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis from the COMFORT-I study. *Haematologica* 2015.
 25. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy RS, Passamonti F et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013, 122(25):4047-4053.
 26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013, 98(12):1865-1871.
 27. Cervantes F, Mesa R, Harrison C. JAK inhibitors: beyond spleen and symptoms? *Haematologica* 2013, 98(2):160-162.
 28. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Improvement in weight and total cholesterol and their association with survival in ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120:1733. [Accessed January 02, 2015].
 29. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, Caramazza D, Pieri L, Rumi E, Gisslinger H et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood* 2014, 123(12):1833-1835.
 30. Vannucchi AM, Hagop K, Kiladjan JJ, et al. A pooled overall survival analysis of the COMFORT studies: 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis [abstract no. 2820]. *Blood* 2013;122(21).
 31. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2013, 161(4):508-516.
 32. Verstovsek S, Kiladjan J-J, Mesa RA, et al. Effect of ruxolitinib on the

- incidence of splenectomy in patients with myelofibrosis: a retrospective analysis of data from ruxolitinib clinical trials. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120:2847. [Accessed January 02, 2015].
33. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011, 365(15):1455-1457.
34. 102 年度全民健康保險醫療統計年報。 Available from: http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5327 [Accessed February 10, 2015]

附錄

附錄一、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.01.26	1	"ruxolitinib"[All Fields]	311
		2	"cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR "cost-benefit analysis"[tiab] OR ("cost-benefit analysis"[tiab] OR "cost-benefit analysis"[tiab] OR "costeffectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR "economic evaluation"[tiab])	81,374
		3	#1AND #2	1
Embase	2015.01.26	1	'ruxolitinib'/exp OR ruxolitinib	1,207
		3	('cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost-minimization' OR 'economic evaluation'):ti,ab OR 'economic evaluation'/exp	230,976
		5	#1AND #2	16
Cochrane Library	2015.01.26		Ruxolitinib	0