

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Jakavi

學名：Ruxolitinib

事由：

1. 有關台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增骨髓纖維化藥物 ruxolitinib（Jakavi，以下簡稱本品）給付範圍用於「急性或慢性移植物抗宿主疾病」一案，經 111 年 11 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議擴增急性移植物抗宿主疾病（以下簡稱急性 GvHD）部分之健保給付範圍，給付時間以 3 個月為上限，但在慢性移植物抗宿主疾病（以下簡稱慢性 GvHD）部分，建議僅給付肺部慢性排斥有危及生命者，並待計算使用時間 1 年或 2 年之財務衝擊後再議。
2. 建議者於 112 年 1 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出限縮慢性移植物抗宿主疾病部分之給付範圍於肺、眼及皮膚，並限制給付時間以 18 個月為上限。爰此，健保署再次函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）依藥品專家諮詢會議結論及建議者重新提出之擴增給付範圍，協助進行財務影響評估，俾利後續討論。
3. 本案經 112 年 7 月份藥品專家諮詢會議提案討論，主要結論為於急性 GvHD 部分維持前次建議，於慢性 GvHD 部分則建議給付於慢性排斥有危及生命之肺部器官，給付時間以 2 年為上限。
4. 本報告另更新我國病友意見資訊，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 12 月 13 日

評估結論

一、醫療倫理

為彌補不足之處，本報告自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，摘要彙整如下。

1. 至 112 年 12 月 6 日為止，收集到 2 筆分別由 2 個病友團體提供之病友意見。2 個病友團體分別透過焦點團體訪談與問卷方式，收集共 30 位病友意見。
2. 綜合 2 筆病友意見，共有 24 位病友曾使用過或正在使用本品，用藥時間介於 3 個月至 2 年半間。病友認為使用本品後可抑制排斥反應，控制相關症狀，對於生活品質有明顯改善。
3. 一般而言，移植後的病人需服用抗排斥藥品如類固醇、免疫抑制等 2 至 3 種，也需服用抗微生物製劑、降血脂藥品等。然而，病人的排斥症狀通常無法完全緩解或控制，亦需面對服用藥品之副作用，例如高劑量類固醇常見之骨質疏鬆、月亮臉、水牛肩等。
4. 急性與慢性排斥影響廣泛，常見部位包含皮膚、眼睛、口腔，亦可能影響肺、肝、腎等，進而大幅影響病人日常生活與工作。而對照護者而言，病人經常需

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

進出醫院，導致影響照護者之工作與生活。

二、財務影響

1. 建議者預期本品擴增給付後，用於對皮質類固醇反應不佳的急性GvHD會取代ATG、MMF、cyclosporine和tacrolimus，並以急性GvHD新發人數進行推估，以及參考查驗中心前次於111年8月完成之評估報告，調整部分參數，並依臨床試驗設定平均使用本品63天；而本品用於對皮質類固醇反應不佳的慢性GvHD，建議者則設定會取代MMF、cyclosporine和tacrolimus，且依建議限縮之慢性GvHD給付範圍，設定疾病發生於肺部、眼睛、皮膚之病人比例約54%，並依慢性GvHD之建議給付時間上限18個月推估本品藥費。
2. 建議者本次參查驗中心前次評估報告內容調整病人數推估之部分參數，本報告認為大致合宜，惟在慢性GvHD接受全身性治療部分，診斷率可能低估，且部分參數有重複估算之疑慮；另外，本報告更新被取代藥品之健保支付價為112年4月生效之價格，並考量案件審議時程後調整評估年度。建議者與查驗中心之基礎分析結果彙整如表一。
3. 本報告另依照健保署委託之需求，根據藥品專家諮詢會議之建議規定，設定推估情境為急性GvHD病人使用本品3個月、慢性GvHD僅限用於肺部排斥者且使用期間為1或2年，情境分析之結果彙整如表二。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表一、建議者與查驗中心之基礎分析結果 (建議者建議之給付條件)

項目	建議者推估 (112 至 116 年)	查驗中心推估 (113 至 117 年)
急性 GvHD：假設每人平均使用本品 63 天		
本品使用人數	100 人至 140 人	101 人至 141 人
本品年度藥費	0.25 億元至 0.35 億元	0.25 億元至 0.35 億元
藥費財務影響	0.11 億元至 0.15 億元	0.11 億元至 0.16 億元
慢性 GvHD：限用於疾病發生於肺部、眼睛、皮膚者，使用時間上限 18 個月		
本品使用人數	43 人至 30 人	88 人至 48 人
本品年度藥費	0.63 億元至 0.44 億元	1.29 億元至 0.70 億元
藥費財務影響	0.47 億元至 0.33 億元	0.97 億元至 0.53 億元
急性 GvHD+慢性 GvHD		
本品使用人數	143 人至 170 人	189 人至 189 人
本品年度藥費	0.88 億元至 0.79 億元	1.54 億元至 1.06 億元
藥費財務影響	0.58 億元至 0.48 億元	1.08 億元至 0.68 億元

表二、查驗中心之情境分析結果(藥品專家諮詢會議建議之給付條件)

項目	情境 1： ● 急性 GvHD 使用時間上限 3 個月 ● 慢性 GvHD 限用於肺部慢性排斥且使用時間上限 1 年	情境 2： ● 急性 GvHD 使用時間上限 3 個月 ● 慢性 GvHD 限用於肺部慢性排斥且使用時間上限 2 年
急性 GvHD		
本品使用人數	101 人至 141 人	101 人至 141 人
本品年度藥費	0.36 億元至 0.51 億元	0.36 億元至 0.51 億元
藥費財務影響	0.22 億元至 0.31 億元	0.22 億元至 0.31 億元
慢性 GvHD		
本品使用人數	28 人至 10 人	28 人至 20 人
本品年度藥費	0.41 億元至 0.15 億元	0.41 億元至 0.29 億元
藥費財務影響	950 萬元至 310 萬元	950 萬元至 620 萬元
急性 GvHD+慢性 GvHD		
本品使用人數	129 人至 151 人	129 人至 161 人
本品年度藥費	0.77 億元至 0.65 億元	0.77 億元至 0.80 億元
藥費財務影響	0.31 億元至 0.34 億元	0.31 億元至 0.37 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）前於 2022 年 6 月向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出建議擴增骨髓纖維化藥物 ruxolitinib（Jakavi，以下簡稱本品）之給付範圍用於急性或慢性移植物抗宿主疾病。該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於同年 8 月完成 HTA 評估報告後，於 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為建議擴增急性移植物抗宿主疾病部分之健保給付範圍，給付時間以 3 個月為上限（建議修訂給付規定如後表）；而在慢性移植物抗宿主疾病部分，則建議僅給付肺部慢性排斥有危及生命者，待查驗中心重新計算使用時間 1 年或 2 年之財務衝擊後再議。

2022 年 11 月藥品專家諮詢會議建議修訂之給付規定草案

9.55.Ruxolitinib(如 Jakavi)：(105/10/1、○/○/1)

1. 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)。
 - (1) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。
 - (2) 用藥後，若沒有減少脾臟體積【(在增加脾臟長度與基期相較達 40%(約為脾臟體積增加達 25%)】且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。
 - (3) Jakavi5mg 每日限最多使用 4 粒，Jakavi 15mg 或 20mg 每日限最多使用 2 粒，且其 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。
 2. 適用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇(corticosteroids)後反應不佳的第 2 級(含)以上急性移植物抗宿主疾病(acute graft-versus-host disease, GVHD) 病人。(○/○/1)
 - (1) 首次用於治療，可免事前審查，以 28 天為限，但須於病歷記載診斷、嚴重度評估以及先前藥物治療反應評估。若使用後疾病持續進展之病患即不得再使用。
 - (2) 續用時需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 2 個月為限，申請時須檢附先前治療處方紀錄及療效評估。用藥後，若有疾病持續進展，則不予同意使用。
 - (3) 使用總療程以 3 個月為上限。
-

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案為建議者於 2023 年 1 月再次向健保署提出擴增給付建議，限縮慢性移植抗宿主疾病部分之給付範圍於肺、眼及皮膚，並限制給付時間以 18 個月為上限，建議擴增給付規定如後表。因此，健保署於同年 3 月再次函請查驗中心就專家會議結論及建議者建議之擴增給付範圍和給付時間進行財務影響評估，以供後續研議參考。

建議者擴增給付建議條文

9.55.Ruxolitinib(如 Jakavi)：

移植抗宿主疾病，限用於 Jakavi 5mg，每日限最多使用 4 粒。

1. 適用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇 (corticosteroids) 後反應不佳的急性移植抗宿主疾病 (acute graft-versus-host disease, GVHD) 病人。

- 首次用於治療，可免事前審查，以 28 天為限，若使用後疾病持續進展之病患即不得再使用。
- 續用時需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 2 個月為限，申請時須檢附先前治療處方紀錄及療效評估。用藥後，若有疾病持續進展，則不予同意使用。
- 每人以給付 3 個月為上限。
- 後續若轉變為慢性移植抗宿主疾病 (chronic GVHD) 時，需依慢性移植抗宿主疾病之給付條文申請。
- 先前曾接受皮質類固醇 (corticosteroids) 後反應不佳需符合以下任一條件：
 - 1) $\geq 1\text{mg/kg/day}$ methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 3 天後，疾病仍持續進展。
 - 2) $\geq 1\text{mg/kg/day}$ methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 開始的 5 天後未見改善。
 - 3) 發生皮質類固醇依賴性：在逐漸調降皮質類固醇期間，無法將 methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 劑量調降 $< 0.5\text{mg/kg/day}$ 維持至少 7 天。
 - 4) 發生皮質類固醇不耐受性：初始治療後，發生 CTCAE G3 之嚴重不良反應情形。

2. 適用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇 (corticosteroids) 後反應不佳的慢性移植抗宿主疾病 (chronic graft-versus-host disease, GVHD) 病人。

- 限發生於下述器官部位，且須符合下列條件者
 - 發生於肺部之慢性移植抗宿主疾病須符合
 - 1) 肺功能檢查之 FEV1 $< 80\%$ ；

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者擴增給付建議條文

2) 檢附 CT 報告帶有 air trapping, small airway thickening 或 bronchiectasis 的表徵

發生於眼睛之慢性移植物抗宿主疾病須符合

1) Schirmer's test 在麻醉下測試，5 分鐘後小於或等於 5 公厘，需附檢查試紙。

2) 淚膜崩裂時間小於或等於 5 秒。

發生於皮膚之慢性移植物抗宿主疾病須符合

1) 根據 modified Rodnan skin score 帶有嚴重硬皮病樣 cGVHD (mRSS ≥ 10)

2) 檢附病理切片報告證實有硬皮病樣

● 需經事前審查核准後使用，第一次療程為 6 個月，續用時需檢送療效評估。

● 續用申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送療效評估，每 3 個月評估一次。用藥後，若有疾病持續進展，則不予同意使用。

● 每人以總共給付 18 個月為上限。

● 先前曾接受皮質類固醇 (corticosteroids) 後反應不佳需符合以下任一條件：

1) 每日施用 $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$ prednisone 治療至少 1 周後，疾病仍持續進展。

2) 每日平均施用 $\geq 0.5\text{mg/kg/day}$ prednisone (或隔日 $\geq 1\text{mg/kg}$) 治療至少 1 個月後，疾病仍未改善。

3) 發生皮質類固醇依賴性：在逐漸調降皮質類固醇期間，無法將劑量調降至每日 0.25mg/kg/day 以下維持至少 7 天。

4) 發生皮質類固醇不耐受性：初始治療後，發生 CTCAE G3 嚴重不良反應之情形。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

1. 建議者推估

建議者預估本品若擴增健保給付用於治療急性 GvHD 及慢性 GvHD 兩項適應症後，未來五年（2023 年至 2027 年）本品用於治療急性 GvHD 之使用人數約為第一年 100 人至第五年 140 人，年度藥費約為第一年 0.25 億元至第五年 0.35 億元，扣除取代藥費後，藥費財務影響約為第一年增加 0.11 億元至第五年增加 0.15 億元，若再扣掉節省的住院病房費及護理費，對健保財務影響約為第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.03 億元。另一方面，本品用於治療慢性 GvHD 發生於肺、眼睛、皮膚病人之使用人數約為第一年 43 人至第五年 30 人，年度藥費約為第一年 0.63 億元至第五年 0.44 億元，扣除取代藥品年度藥費後，對健保之財務影響約為第一年增加 0.47 億元至第五年增加 0.33 億元；綜上，兩項適應症的藥費財務影響約為第一年增加 0.58 億元至第五年增加 0.48 億元，健保財務影響約為第一年增加 0.45 億元至第五年增加 0.30 億元。

建議者此次分析所採用之主要邏輯與參數多數沿用 2022 年 6 月送審資料所採估算方式，差異較大部分為限縮慢性移植物抗宿主疾病部分之給付範圍於肺、眼及皮膚，並限制給付時間以 18 個月為上限。建議者分析之相關假設及估算過程摘述如後。

(1) 臨床地位

建議者參考國際治療指引、臨床試驗對照藥品 BAT (Best available treatment) 常用藥品及台灣臨床治療狀況，認為現行台灣 12 歲以上對皮質類固醇治療後反應不佳的急性 GvHD 病人之主要治療藥品為 anti-thymocyte globulin (ATG)、mycophenolate mofetil (MMF)、cyclosporine 和 tacrolimus，故預期本品用於急性 GvHD 將會取代此 4 種藥品；而 12 歲以上對皮質類固醇治療後反應不佳的慢性 GvHD 病人之主要治療藥品則為 MMF、cyclosporine 和 tacrolimus，故預期本品用於慢性 GvHD 將會取代此 3 種藥品。

(2) 目標族群人數

建議者分別預估未來五年（2023 年至 2027 年）急性 GvHD 與慢性 GvHD 之目標族群人數，分述如下：

A. 急性 GvHD (aGvHD)

1) 異體移植人數：首先，建議者使用內政部統計處 2018 年至 2020 年總人口數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估年均複合成長率為-0.06%，據此推估未來五年總人口數；接著參考骨髓移植學會移植統計資料，將 2015 年至 2019 年移植人數除以總人口數，得到平均每年移植發生率約為每十萬人 2.43 人，並估算 2009 年至 2020 年所有骨髓移植病人中異體移植的比率約為 56.4%，推估未來五年異體移植人數約為每年 322 人。

- 2) 12 歲以上急性 GvHD 新發個案數：建議者參考本中心於 2022 年 8 月完成之本品 HTA 評估報告，設定符合本品適應症之 12 歲以上病人約佔整體異體移植病人之 90%，再參考臨床醫師之經驗假設急性 GvHD 診斷率為 100%，預估未來五年 12 歲以上急性 GvHD 每年新發個案數約為每年 290 人。
- 3) 對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳人數：建議者自行假設前述急性 GvHD 新發病人中接受皮質類固醇治療的比率 99%，並根據國外文獻設定對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳之比率為 50%，預估未來五年符合本品建議給付條件之人數為每年 143 人。

B. 慢性 GvHD (cGvHD)

- 1) 12 歲以上慢性 GvHD 個案數：建議者在本品給付後第一年（2023 年）以盛行人數估算，後續年（2024 至 2027 年）以新發人數估算。盛行人數部份，其參考美國 2016 年慢性 GvHD 盛行人數[1]及總人口數[2]，假設台灣慢性 GvHD 盛行率約為每十萬人 4.3 人，預估 2023 年慢性 GvHD 累積盛行人數為 1,021 人；新發人數部分，則以前述推估之異體移植人數為基礎，建議者同樣假設符合本品適應症之 12 歲以上病人約佔整體病人之 90%，並參考本中心於 2022 年 8 月完成之本品 HTA 評估報告，設定慢性 GvHD 在異體移植中的發生率為 60%，推估 2024 至 2027 年之慢性 GvHD 新發個案數。接續，參考臨床醫師之經驗假設慢性 GvHD 診斷率在未來五年為 70%至 90%，據此預估慢性 GvHD 盛行個案數於給付後第一年為 643 人，給付後第二至五年之每年新發人數為 130 至 156 人。
- 2) 對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳人數：建議者假設需要全身性治療的比率(GvHD grade II~IV)為 80%。建議者參考前次 HTA 評估報告假設其中接受皮質類固醇治療的比率為 70%，並根據國外文獻設定對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳之比率為 50%，估算符合本品給付條件之盛行人數於 2023 年為 180 人，新發人數於 2024 年為 36 人至 2027 年 44 人。再者，建議者考量慢性 GvHD 疾病進展緩慢，故假設 2023 年的慢性 GvHD 累積盛行病人將有 80%於第一年接受治療，其餘有 15%及 5%於第二年及第三年接受治療。累計當年度盛行及新發病人數後，預估未來五年對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳之慢性 GvHD 病人數為第一年 144 人至第五年 64 人。
- 3) 發生於肺部、眼睛及皮膚之人數：建議者參考國外文獻[3, 4]，設定慢性 GvHD

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

疾病發生於肺部且 FEV1 < 80% 的比率約 17%；發生於眼睛，且通過 Schirmer's test 與淚膜崩裂時間測試的比率約 21%；發生於皮膚且經 modified Rodnan skin score (mRSS) 確認為硬皮症的比率為 16%，預估未來五年符合本品建議給付條件之慢性 GvHD 病人數為第一年 78 人至第五年 35 人。

(3) 本品使用人數

建議者預估未來五年使用本品之 GvHD 人數合計為第一年 143 人至第五年 170 人，說明如下：

- A. 急性 GvHD：建議者參考國外已上市國家的資料，假設本品市場滲透率為第一年 70% 至第五年 97.5%，以此預估本品使用人數為第一年 100 人至第五年 140 人。
- B. 慢性 GvHD：建議者參考國外已上市國家的資料，假設本品市場滲透率為第一年 55% 至第五年 85%，以此預估本品使用人數為第一年 43 人至第五年 30 人。

(4) 本品年度藥費

建議者預估未來五年之本品年度藥費合計約為第一年 0.88 億元至第五年 0.79 億元，說明如下：

- A. 急性 GvHD：建議者根據仿單設定本品用法用量為每天兩次、每次 10 毫克（口服本品 5mg 每天 4 粒），並依據 REACH2 臨床試驗之治療天數中位數設定急性病人使用時間為 63 天，推估每人藥費約為 25.2 萬元。據此推估未來五年本品之年度藥費約為第一年 0.25 億元至第五年 0.35 億元。
- B. 慢性 GvHD：建議者設定本品用法用量為每天兩次、每次 10 毫克（口服本品 5mg 每天 4 粒），使用時間從前次上限 23 個月限縮為 18 個月；因已於前述考量跨年度用藥病人數，故此處設定慢性病人每年使用時間為 365 天。據此推估未來五年本品之年度藥費約為第一年 0.63 億元至第五年 0.44 億元。

(5) 被取代品之年度藥費

建議者預估未來五年（2023 年至 2027 年）之取代藥品年度藥費約為第一年 0.30 億元至第五年 0.31 億元，說明如下：

- A. 急性 GvHD：建議者設定被取代藥品為 ATG、MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 4 種藥品，並根據建議者全球市調資料設定原始情境使用比例分別為 17.63%、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

35.26%、25.23%和 21.88%；並設定新情境下各藥品被取代的比例也依原市占比例調整。取代藥品用法用量按照各藥品仿單及或治療文獻設定，並以成人平均體重 65 公斤計算藥品用量。建議者參考 2022 年 1 月健保藥價，估算 ATG 的每人整體療程藥費為約 49.6 萬元、MMF 的每人整體療程藥費約為 1 萬元、cyclosporine 的每人整體療程藥費約為 10 萬元、tacrolimus 的每人整體療程藥費約為 11.9 萬元。建議者估算未來五年被取代的年度藥費約為第一年 0.14 億元至第五年 0.20 億元。

- B. 慢性 GvHD：建議者設定被取代藥品為 MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 三種現行治療藥品，並根據建議者全球市調資料設定原始情境使用比例分別為 27.92%、45.85%和 26.23%；並設定新情境下各藥品被取代的比例也依原市占比例調整。取代藥品用法用量按照各藥品仿單或治療文獻設定，並以成人平均體重 65 公斤計算藥品用量。建議者參考 2022 年 1 月健保藥價，估算 MMF 的每人整體療程藥費約為 7.1 萬元、cyclosporine 的每人整體療程藥費約為 19.1 萬元、tacrolimus 的每人整體療程藥費約為 34.6 萬元。建議者估算未來五年被取代的年度藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.11 億元。

(6) 其他相關醫療費用

建議者預期急性 GvHD 病人接受本品可減少住院天數，進而減少骨髓移植隔離病床住院病房費及護理費。建議者依據健保署 2022 年公告之全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準計算點數，住院天數則依據 REACH2 臨床試驗中本品組住院 32 天、BAT 組住院 42 天進行計算。建議者推估本品擴增給付後，住院病房費及護理費第一年將可節省約 0.13 億元至第五年節省 0.19 億元。

(7) 財務影響

建議者預估本品用於急性 GvHD 與慢性 GvHD 兩個目標族群，未來五年藥費財務影響約為第一年增加 0.58 億元至第五年增加 0.48 億元；若扣掉節省的住院病房費及護理費，估計未來五年健保財務影響約為第一年增加 0.45 億元至第五年增加 0.30 億元。分別說明如下：

- A. 急性 GvHD：建議者以本品之年度藥費扣除被取代治療的年度藥費，估計未來五年藥費財務影響約為第一年增加 0.11 億元至第五年增加 0.15 億元。若扣掉節省的住院病房費及護理費，估計未來五年健保財務影響約為第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.03 億元。
- B. 慢性 GvHD：建議者以本品之年度藥費扣除被取代治療的年度藥費，估計未來五年健保財務影響約為第一年增加 0.47 億元至第五年增加 0.33 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟對部分參數引用具有疑慮，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響評論及相關校正。

(1) 臨床地位

本報告參考美國國家癌症資訊網 (NCCN) 治療指引建議[5]、我國健保給付條件[6]且諮詢國內臨床專家意見，國內對皮質類固醇治療後反應不佳的 GvHD 病人之主要治療藥品為 ATG、MMF、cyclosporine 和 tacrolimus。因此本報告認為建議者設定本品用於急性 GvHD 主要會取代 ATG、MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 為合理；在慢性 GvHD 部分，雖本報告所諮詢之臨床專家表示實務上亦可能使用 ATG，且建議者提供之全球市場調查報告中慢性 GvHD 治療藥品亦包含少量比率 ATG，然考量 ATG 仿單未明確提及可用於治療慢性 GvHD，因此本報告認為建議者設定本品用於慢性 GvHD 主要會取代 MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 為合理。

(2) 目標族群人數

本報告分別預估未來五年急性 GvHD 與慢性 GvHD 之目標族群人數，分述如下：

A. 急性 GvHD

- 1) 異體移植人數：建議者使用內政部統計處資料推估未來五年人口成長率及總人口數，本報告認為未來總人口數推估牽涉出生率、死亡率等參數，僅以年均複合成長率固定值進行未來人口數推估，並且以假設之本品適應症年齡比率固定值推估目標族群人數，具有不確定性；故本報告考量本案健保審議時程，直接參考國家發展委員會人口推估查詢系統 2024 年至 2028 年中推估人口數[7]。建議者參考前次 HTA 評估報告設定符合本品適應症之年齡（12 歲以上）比率為 90% 應屬合理，本報告以 2024 年至 2028 年 12 歲以上人口佔整體人口比率約 91% 至 92% 做為目標族群人數推估基礎。建議者以骨髓移植學會的移植統計資料推估移植發生率及異體移植的比率的估算方式，本報告經檢視相關資料後認為尚合理。
- 2) 12 歲以上急性 GvHD 個案數：建議者主張因急性 GvHD 病人的治療期與生命存活期平均都小於 1 年，所以僅以發生率（incidence）來估算每年新增的目標族群人數；本報告考量急性 GvHD 病人死亡率高，且典型急性 GvHD 通常發生於接受骨髓移植 100 天之內[8]，故認同為建議者之主張應屬合理。然而，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者在估算過程中並未納入急性 GvHD 發生率，等同假設全體 12 歲以上異體骨髓移植者 100% 皆會發生急性 GvHD，對此，本報告參考國內研究顯示異體骨髓移植者 100 天內發生急性 GvHD 的比率為 42.9% 至 61.5% [9-11]，且諮詢臨床專家表示第 I 至 IV 級急性 GvHD 的發生率約在 40% 至 50%，因此本報告認為建議者設定 100% 可能高估，故於基礎分析中暫依建議者之設定進行保守估計，另於情境分析中設定異體移植病人之急性 GvHD 發生率為 50%。此外，本報告諮詢之臨床醫師表示 GvHD 病人都處於高度密集的醫療照護之下，故建議者設定急性 GvHD 診斷率為 100% 應屬合理。綜上，本報告預估未來五年急性 GvHD 每年新發個案數約為每年 291 人。

- 3) 對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳人數：本報告參考 NCCN 指引 [5, 12] 及經諮詢臨床醫師，認為急性 GvHD 病人在一線治療接受皮質類固醇者通常是比較嚴重的病人（第 II 至 IV 級），本報告參考 REACH 2 臨床試驗病人基期資料，急性 GvHD 嚴重程度第 II 至 IV 級病人比率共約 98%，故本報告認為建議者設定 99% 急性 GvHD 病人皆會接受皮質類固醇治療為合理。此外，本報告經檢視建議者提供的文獻，認為建議者設定對於皮質類固醇或全身治療反應不佳之比率為 50% 應屬合理。綜上，本報告預估未來五年符合本品建議給付條件之急性 GvHD 病人數約為每年 144 人。

B. 慢性 GvHD

- 1) 12 歲以上慢性 GvHD 個案數：在第一年的慢性 GvHD 盛行人數部分，本報告認為建議者引用美國族群盛行率具不確定性，但由於缺乏本土慢性 GvHD 盛行率資料可供參考，且諮詢臨床專家表示實務上 GvHD 相關治療藥品也會在骨髓移植前做為預防性投藥，難以從健保資料庫中以診斷碼或相關用藥來確切判斷慢性 GvHD 病人，故本報告參考建議者設定之盛行率進行估算，預估至 2024 年慢性 GvHD 累積盛行人數為 1,016 人。針對給付第二至五年新發人數部分，建議者此次參考前次 HTA 評估報告設定慢性 GvHD 發生率為 60% 應屬可接受。建議者參考臨床醫師經驗假設慢性 GvHD 診斷率在未來五年為 70% 至 90%，本報告延續前次報告諮詢之臨床醫師認為無論急性或慢性 GvHD 病人都處於高度密集的醫療照護之下，設定診斷率為 100%。本報告經調整參數後，預估未來五年 12 歲以上慢性 GvHD 盛行個案數約為 2024 年 921 人，而 2025 至 2028 年新發人數為每年 174 人至 175 人。
- 2) 對於皮質類固醇治療或全身治療反應不佳人數：建議者此次新增參數為需要全身性治療的比率 (GvHD grade II~IV) 80%，然並未說明參數估算及數據參考來源，建議者另參考前次 HTA 報告參數假設慢性 GvHD 病人接受皮質類固醇治療的平均比率為 70%。本報告認為前次 HTA 評估報告設定慢性 GvHD 病人接受皮質類固醇治療的比率為 80%，已考量接受全身性皮質類固醇治療

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為比較嚴重的病人，建議者此次參數重複計算恐將低估病人數，故本報告維持前次設定；另經檢視建議者提供之文獻後，認為設定對於皮質類固醇治療或全身反應不佳之比率 50% 為合理。預估未來五年 12 歲以上慢性 GvHD 對於皮質類固醇治療或全身反應不佳之盛行個案數約為 2024 年 368 人，2025 至 2028 年新發人數為每年 70 人。建議者考量慢性 GvHD 疾病進展相對緩慢，假設累積盛行病人數於未來五年分佈的比率為第一年 80%、第二年 15%、第三年 5%，由於缺乏更適當的參考資料，本報告亦以建議者假設之比率計算累積人數，據此估算符合本品給付條件之慢性 GvHD 累積病人數為第一年 295 人至第五年 105 人。

- 3) 發生於肺部、眼睛及皮膚之人數：建議者依其提出之擴增健保給付條文建議，參考國外文獻設定慢性 GvHD 疾病發生於肺部、眼睛、皮膚比率，本報告認為建議者引用發生於肺部、眼睛比率之參考文獻[3]中未說明同時發生於兩部位之病人比率；同理，發生於皮膚比率之參考文獻[4]中同樣無法得知是否包含發生於肺部、眼睛比率，故建議者以三個部位比率分別計算人數並加總，會高估發生於肺部、眼睛及皮膚之病人比例，本報告於基礎分析暫參考建議者設定進行保守估算，另於情境分析依據 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議建議，限定僅給付肺部慢性排斥有危及生命者。預估未來五年符合本品建議給付條件之慢性 GvHD 病人數為第一年 159 人至第五年 57 人。

(3) 本品使用人數

本報告預估未來五年使用本品之 GvHD 人數合計為第一年 189 人至第五年 189 人，說明如下：

- A. 急性 GvHD：本報告認為本品屬 NCCN 指引建議之 category 1 治療藥品，且具有口服療法可近性高的優勢，建議者設定本品市場滲透率在未來五年逐步提高到 97.5% 應屬合理，故參考建議者設定之本品市場滲透率，預估本品使用人數為第一年 101 人至第五年 141 人。
- B. 慢性 GvHD：同急性 GvHD 理由，本報告參考建議者設定之本品市場滲透率第一年 55% 至第五年 85%，預估本品使用人數為第一年 88 人至第五年 48 人。

(4) 本品年度藥費

本報告預估未來五年之本品年度藥費約為第一年 1.54 億元至第五年 1.06 億元，說明如下：

- A. 急性 GvHD：本報告參考建議健保給付條件及臨床試驗，認為建議者設定之

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品用法用量及使用時間（63 天）應屬合理，然考量 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議初核結論建議給付條件以 3 個月為上限，本報告另進行情境分析設定使用時間為 90 天。本報告推估未來五年本品之年度藥費約為第一年 0.25 億元至第五年 0.35 億元。

- B. 慢性 GvHD：本報告參考建議健保給付條件及臨床試驗設定，認為建議者設定之本品用法用量及使用時間上限 18 個月為合理，另參考 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議建議，分別以 12 個月及 24 個月為上限進行情境分析。本報告推估未來五年本品之年度藥費約為第一年 1.29 億元至第五年 0.70 億元。

(5) 被取代品之年度藥費

本報告預估未來五年之取代藥品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 0.37 億元，說明如下：

- A. 急性 GvHD：在 ATG、MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 藥費計算部分，本報告參考國民營養健康狀況變遷調查報告[13]，認為建議者設定成人平均體重 65 公斤計算藥品用量尚屬合理；建議者設定之取代藥品用法用量及用藥時間按照各藥品仿單或治療文獻建議，本報告亦認為合理。本報告參考建議者設定之 ATG、MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 使用比例，並更新為 2023 年 4 月之藥價，推估預估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 0.14 億元至第五年 0.20 億元。
- B. 慢性 GvHD：建議者設定之取代藥品用法用量及用藥時間按照各藥品仿單或治療文獻建議，本報告認為合理。本報告參考建議者設定之 MMF、cyclosporine 和 tacrolimus 使用比例，並更新為 2023 年 4 月之藥價，推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 0.31 億元至第五年 0.17 億元。

(6) 其他相關醫療費用

建議者表示本品用於急性 GvHD 可節省住院費用，本報告認為建議者之骨髓移植隔離病床住院病房費及護理費估算方式應屬合理。本報告推估本品可節省住院病房費及護理費第一年約 0.13 億元至第五年 0.19 億元。

(7) 財務影響

本報告預估本品在急性 GvHD 與慢性 GvHD 兩個目標族群未來五年藥費財務影響約為第一年增加 1.08 億元至第五年增加 0.68 億元。若扣掉節省的住院病房費及護理費，估計未來五年健保財務影響約為第一年增加 0.95 億元至第五年增加 0.50 億元，說明如後。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- A. 急性 GvHD：本報告以本品年度藥費扣除被取代治療的年度藥費，估計未來五年藥費財務影響約為第一年增加 0.11 億元至第五年增加 0.16 億元。若扣掉節省的住院病房費及護理費，估計未來五年整體財務影響約為第一年節省 230 萬元至第五年節省 320 萬元。
- B. 慢性 GvHD：本報告以本品年度藥費扣除被取代治療的年度藥費，估計未來五年整體財務影響約為第一年增加 0.97 億元至第五年增加 0.53 億元。

(8) 情境分析

- 1) 納入急性 GvHD 發生率：本報告參考國內文獻及臨床專家意見，新增急性 GvHD 發生率參數並設定為 50%，預估本品在急性 GvHD 與慢性 GvHD 兩個目標族群未來五年藥費財務影響約為第一年增加 1.03 億元至第五年增加 0.61 億元。若減掉節省的住院病房費及護理費，估計未來五年健保財務影響約為第一年增加 0.96 億元至第五年增加 0.51 億元。
- 2) 急性 GvHD 依給付時間設定為用藥 3 個月，且限定慢性 GvHD 使用部位與使用時間：本報告依照 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議建議，設定估算情境為急性移植抗宿主疾病給付時間以 3 個月為上限（設定用藥時間為 90 天），並限定慢性 GvHD 僅給付肺部慢性排斥有危及生命者，使用時間上限 1 年及 2 年。本報告參考 2022 年 11 月藥品專家諮詢會議認為慢性 GvHD 肺部慢性排斥約 40%至 50%致命率，又根據 REACH 3 試驗中慢性 GvHD 為重度的比率約 5 成，侵犯肺臟比率約 4 成，認為依據建議者引用文獻設定慢性 GvHD 疾病發生於肺部且 FEV1 < 80%的比率約 17%尚可接受，並以此做為肺部慢性排斥有危及生命者之比率進行估算。依不同使用時間上限，推估財務影響如後表：

項目	慢性 GvHD 限肺部排斥 且使用時間上限為 1 年	慢性 GvHD 限肺部排斥 且使用時間上限為 2 年
急性 GvHD 使用人數	第一年 101 人至第五年 141 人	第一年 101 人至第五年 141 人
急性 GvHD 本品藥費	第一年 0.36 億元至 第五年 0.51 億元	第一年 0.36 億元至 第五年 0.51 億元
急性 GvHD 藥費財務影響	第一年增加 0.22 億元至 第五年增加 0.31 億元	第一年增加 0.22 億元至 第五年增加 0.31 億元
急性 GvHD 整體財務影響	第一年增加 0.09 億元至 第五年增加 0.12 億元	第一年增加 0.09 億元至 第五年增加 0.12 億元
慢性 GvHD 使用人數	第一年 28 人至第五年 10 人	第一年 28 人至第五年 20 人

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

項目	慢性 GvHD 限肺部排斥 且使用時間上限為 1 年	慢性 GvHD 限肺部排斥 且使用時間上限為 2 年
慢性 GvHD 本品藥費	第一年 0.41 億元至 第五年 0.15 億元	第一年 0.41 億元至 第五年 0.29 億元
慢性 GvHD 藥費財務影響	第一年增加 0.09 億元至 第五年增加 0.03 億元	第一年增加 0.09 億元至 第五年增加 0.06 億元
急性+慢性 GvHD 之 藥費財務影響	第一年增加 0.31 億元至 第五年增加 0.34 億元	第一年增加 0.31 億元至 第五年增加 0.37 億元
急性+慢性 GvHD 之 整體財務影響	第一年增加 0.18 億元至 第五年增加 0.15 億元	第一年增加 0.18 億元至 第五年增加 0.18 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

1. 建議者預估未來五年本品使用人數約為第一年 143 人至第五年 170 人(急性 100 人至 140 人, 慢性 43 人至 30 人), 本品年度藥費約為第一年 0.88 億元至第五年 0.79 億元(急性 0.25 億元至 0.35 億元, 慢性 0.63 億元至第五年 0.44 億元), 扣除可取代藥品之年度藥費及其他相關醫療費用後, 總額財務影響約為第一年增加 0.45 億元至第五年增加 0.30 億元(急性節省 0.02 億元至節省 0.03 億元, 慢性增加 0.47 億元至第五年增加 0.33 億元)。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構及參數設定大致合理, 惟部分自行假設之參數仍有不確定性。本報告更新人口數推估、12 歲以上人口比率及 2023 年取代藥費, 並參考臨床專家意見校正慢性 GvHD 病人接受皮質類固醇或全身治療反應不佳之比率, 預估未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 189 人至第五年 189 人(急性 101 人至 141 人, 慢性 88 人至 48 人), 本品年度藥費約為第一年 1.54 億元至第五年 1.06 億元(急性 0.25 億元至 0.35 億元, 慢性 1.29 億元至 0.70 億元), 扣除可取代藥品之年度藥費及其他相關醫療費用後, 總額財務影響約為第一年增加 0.95 億元至第五年增加 0.50 億元(急性節省 0.02 億元至節省 0.03 億元, 慢性增加 0.97 億元至增加 0.53 億元)。
3. 本報告另進行兩項敏感度分析, 其一為調整急性 GvHD 發生率為 50%, 預估未來五年總額財務影響約第一年增加 0.96 億元至第五年增加 0.51 億元; 其二為設定本品用於急性 GvHD 上限 3 個月及慢性 GvHD 限用部位及使用時間, 若慢性 GvHD 限肺部使用 1 年, 預估未來五年總額財務影響約第一年增加 0.18 億元至第五年增加 0.15 億元; 若慢性 GvHD 限肺部使用 2 年, 預估總額財務影響約第一年增加 0.18 億元至第五年增加 0.18 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, et al. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(6): 504.e501-504.e506.
2. United States Population. Worldometer. <https://www.worldometers.info/world-population/us-population/>. Published 2016. Accessed July 4th, 2022.
3. Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21(2): 266-274.
4. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22(3): 449-455.
5. Guidelines for Patients-Graft-Versus-Host Disease. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=63>. Published 2021. Accessed July 2, 2022.
6. 藥品給付規定 第八節 免疫製劑 Immunologic agents. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. April 20th, 2023.
7. 國家發展委員會人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch.aspx?r=2&uid=2104&pid=59>. Accessed April 20th, 2023.
8. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; 129(1): 30-37.
9. Liu YC, Chang CS, Liu TC, et al. Comparisons between allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and allogeneic bone marrow transplantation in adult hematologic disease: a single center experience. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2003; 19(11): 541-548.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

10. Chien SH, Liu YC, Liu CJ, et al. Invasive mold infections in acute leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2019; 52(6): 973-982.
11. Liu YC, Chou YH, Ko PS, et al. Risk factors and clinical features for post-transplant thoracic air-leak syndrome in adult patients receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Scientific reports* 2019; 9(1): 11795.
12. NCCN Guidelines-Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1501>. Published 2022. Accessed June 28, 2022.
13. 潘文涵. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>. Published 2021. Accessed July 4th, 2022.