

療德妥軟膠囊 25 毫克 (Rydapt 25 mg soft capsule)

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	Rydapt 25 mg soft capsule	成分	midostaurin
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	Midostaurin 25 mg / 軟膠囊		
主管機關許可適應症	於新確診為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病(AML)成人病患之標準前導(danorubicin 併用 cytarabine)與鞏固化療(高劑量 cytarabine)時合併使用 Rydapt。		
建議健保給付之適應症內容	1. 於新診斷為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病(AML)成人病患之標準前導與鞏固化療時合併使用。 2. 第一療程確認為 FLT3 突變陽性後即可使用，第二療程起需經事前審查核准後使用，每人以 6 個療程為上限。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同上。		
建議療程	50 mg 每日口服 2 次，在前導和鞏固化療週期的第 8-21 天給予。即每 28-30 天之化療療程給予 14 天 Rydapt。至多 6 療程。		
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一類新藥，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，則本報告針對本案目標病人群新診斷為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病成人病患，符合我國許可適應症範圍且健保現行已給付之藥品包括標準 daunorubicin 與 cytarabine 合併治療用於前導治療，高劑量 cytarabine 用於鞏固治療。綜合考量 RATIFY 臨床試驗、主要醫療科技組織評估報告，以及我國上市與收載情形，與本案申請藥品具有相近治療地位之療效參考品為 cytarabine 與 daunorubicin，惟本

案藥品作為前導與鞏固治療時應與前述藥品合併使用。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：針對 AML 病人使用 midostaurin 的相對療效與安全性評估文獻，本報告僅尋獲 1 項隨機分派、雙盲性的第三期臨床試驗 RATIFY，在標準 daunorubicin 與 cytarabine 合併使用作為前導治療、高劑量 cytarabine 作為鞏固治療之背景治療下，探討合併使用 midostaurin 相較於安慰劑之結果。

RATIFY 試驗結果顯示，midostaurin 組與安慰劑組的 OS 中位數分別為 74.7 個月與 25.6 個月 (HR=0.78, 95% CI: 0.63 至 0.96, p=0.009)，4 年 OS 比率分別為 51.4% 與 44.3%；EFS 中位數分別為 8.2 個月與 3.0 個月 (HR=0.78, 95% CI: 0.66 至 0.93, p=0.002)。在安全性部分，RATIFY 試驗所通報的三級以上不良事件中，相對於安慰劑組，midostaurin 組有較高貧血 (93% vs 88%) 與皮疹/脫屑 (14% vs 8%) 發生率；而安慰劑組有較高的噁心發生率 (6% vs 10%)，其他不良事件在兩組的通報情形相似。

四、 醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大及蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、 成本效益：在加拿大 CADTH 的評估報告中指出，本品相較於標準治療，每增加一個 QALY 所需額外成本約 \$22,579 加幣，用於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人是符合成本效益的。在蘇格蘭 SMC 的評估報告中指出，本品相較於標準治療，每增加一個 QALY 所需額外成本介於 39,882 英鎊至 42,579 英鎊間，基於本品屬超級孤兒藥，且可實值增加病人預期壽命等考量，尚可接受本品的成本效益分析結果。

六、 財務衝擊：建議者推估，若本品給付用於 FLT3 突變陽性 AML 成人病人的前導治療及鞏固治療，未來五年的本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 120 人之間，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。因本品的臨床地位為新增關係，故財務影響即為本品年度藥費。

本報告認為建議者提交的財務影響分析之推算過程邏輯清楚且合理，因此，本報告僅針對「接受標準化學治療之比例」及「本品市佔率」進行敏感度分析。敏感度分析結果顯示，本品使用人數最少為第一年 60 人至第五年 110 人之間，最多則為第一年 100 人至第五年 160 人之間；本品年度藥費（即為財務影響）最少為第一年 0.83 億元至第五年 1.48 億元之間，最多為第一年 1.40 億元至第五年 2.13 億元之間。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

本品經 108 年 2 月及 9 月藥品專家諮詢會議討論後，建議納入給付，同時限制不可用在急性前骨髓性細胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)病人。本報告依專家建議之給付規定及建議者先前所提降價方案更新財務影響推估，預估本品未來五年(109 年至 113 年)使用人數約為第一年 70 人至第五年 110 人，財務影響約為第一年 0.90 億元至第五年 1.43 億元；另外，建議者另有提財務風險分攤方案，但涉及商業機密，本報告不呈現相關估算結果。

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	療德妥軟膠囊 25 毫克 Rydapt 25 mg soft capsule	-
主成分/含量	Midostaurin 25 mg	-
劑型/包裝	軟膠囊	-
WHO/ATC 碼	L01XE39	-
主管機關許可適應症	於新確診為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病 (AML) 成人病患之標準前導 (daunorubicin 併用 cytarabine) 與鞏固化療 (高劑量 cytarabine) 時合併使用 Rydapt。	-
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	在接受 midostaurin 治療之前，所有的 AML 患者皆須確認具有 FLT3 突變 (internal tandem duplication [ITD] 或 tyrosine kinase domain [TKD])。Rydapt 的建議劑量為 50 mg 每日口服二次，間隔 12 小時，應與食物併服。在前導和鞏固化療週期的第 8 至 21 天給予 Rydapt。接受骨髓移植之患者，應於接受調理療法 (conditioning regimen) 的 48 小時	-

	前停用 Rydapt。	
療程	50mg 每日口服 2 次，在前導和鞏固化療週期的第 8-21 天給予。一次療程給予 14 天 Rydapt。至多 6 療程。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	民國 106 年 12 月發佈評估報告，建議收載 midostaurin 用於新診斷為 FLT3 突變的 AML 成年病人，與標準 cytarabine 及 daunorubicin 合併使用作為前導治療，與 cytarabine 合併使用作為鞏固治療。此建議並不包含維持期的治療。
PBAC（澳洲）	民國 107 年 7 月發佈評估報告，建議收載 midostaurin 用於前導、鞏固與維持治療。前導與鞏固治療所建議收載之臨床條件包括：(1) AML 病人接受標準前導治療前，必須未因此疾病接受過密集化療；以及(2)在開始使用本品前，必須檢測為 ITD 或 TKD 的 FLT3 突變陽性；以及(3)必須不是 APL；以及(4)必須與標準前導治療或鞏固治療合併使用。
NICE（英國）	民國 107 年 6 月發佈評估報告，在廠商以用藥可近性方案中所協定之折扣提供 midostaurin 下，建議收載 midostaurin 作為新診斷為 FLT3 突變陽性的 AML 成年病人的治療選擇，與標準 daunorubicin 及 cytarabine 合併使用作為前導治療、與高劑量

	cytarabine 合併使用作為鞏固治療，並在完全反應後單獨使用作為維持治療。
--	--

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

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

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

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

【療德妥軟膠囊 25 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 108 年 11 月 19 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

急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一種骨髓性造血芽細胞異常增殖的惡性疾病，其特徵為骨髓芽細胞的快速增生而影響正常的造血功能，進而導致嚴重感染、貧血與出血[1]。根據衛生福利部國民健康署公佈之 104 年癌症登記報告，當年我國 AML 申報之發生人數為 755 人，占白血病發生個案數之 38.6%，男性與女性分別有 411 位與 344 位，年齡中位數分別為 63 歲與 57 歲。接受的首次療程中，以化學治療為主(80.93%)；其次分別為緩和照護(17.48%)與骨髓/幹細胞移植或內分泌治療(11.39%)[2]。

AML 有多種基因突變形式，其影響病人的表現型、治療反應、預後與復發風險，FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3)突變為其中一種，約占 AML 病例之三分之一，其亞型(subtype)又以 FLT3-ITD(internal tandem duplications)與 FLT3-TKD(tyrosine kinase domain)最為常見。FLT3-ITD 的表現程度會影響疾病預後，當 FLT3-ITD 突變的等位基因比值(FLT3-ITD to wild-type allelic ratio)愈高，預後愈差。而 FLT3-TKD 突變等位基因比值對預後的影響仍不清楚，但其整體存活情形比 FLT3-ITD 突變佳[3]。

2018 年美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)之 AML 指引建議對於 FLT3 突變的 AML 病人給予前導治療：合併標準劑量 cytarabine 200 mg/m² 連續注射 7 天、daunorubicin 60 mg/m² 給予 3 天，以及於第 8 至 21 天每 12 小時口服 midostaurin 50 mg。開始治療後的第 14 至 21 天執行骨髓切片評估療效，若結果為細胞數(cellularity)<20%，並且於殘存的細胞數中芽細胞<5%，則等待血液數值恢復；若評估仍有殘存疾病，則給予標準劑量的 cytarabine, daunorubicin, midostaurin 合併治療。病人在血液數值恢復期間記錄疾病緩解狀態，若病人達到完全反應，則給予鞏固治療；若病人小於 60 歲，於第 1、3、5 天(或第 1 至 3 天)每 12 小時給予高劑量 cytarabine 1.5 至 3 g/m²，以及第 8 至 21 天每 12 小時口服 midostaurin 50 mg；若病人大於(含)60 歲，於第 1、3、5 天每 12 小時給予中等劑量 cytarabine 1 至 1.5 g/m²，以及第 8 至 21 天每 12 小時口服 midostaurin 50 mg[4]。

本案藥品 Rydapt®(midostaurin)之樞紐試驗(RATIFY)納入新診斷為 FLT3 突變的 AML 成年病人，與標準 daunorubicin 與 cytarabine 合併使用作為前導治療、與高劑量 cytarabine 合併使用作為鞏固治療，並在完全反應後單獨使用作為維持治療[5]。Rydapt®於歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)取得用於本案病人族群之適應症是與標準前導以及鞏固化療合併使用，並單獨使用作為維持治療[6]；而於美國以及我國食品藥物管理署取得之適應症則限用於與標準前導以及鞏固性化療之合併使用，並未核准單獨使用作為維持治療[7, 8]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) WHO ATC 分類碼[9]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“midostaurin”，獲 1 項分類碼“L01XE39”，分類層級屬：Antineoplastic and Immunomodulating Agents (L)，Antineoplastic Agents (L01)，Other Antineoplastic Agents (L01X)，Protein kinase inhibitors (L01XE)藥品。除本品外，在 L01XE 層級下，共有 40 種成分，包括 imatinib、gefitinib、erlotinib、sunitinib、sorafenib、dasatinib、lapatinib、nilotinib、temsirolimus、everolimus、pazopanib、vandetanib、afatinib、bosutinib、vemurafenib、crizotinib、axitinib、ruxolitinib、ridaforolimus、regorafenib、masitinib、dabrafenib、ponatinib、trametinib、cabozantinib、ibrutinib、ceritinib、lenvatinib、nintedanib、cediranib、palbociclib、tivozanib、osimertinib、alectinib、rociletinib、cobimetinib、olmutinib、binimetinib、ribociclib 及 brigatinib。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[8]

於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，查詢與本案申請藥品具相同 ATC 前五碼(L01XE)之 40 種成分中，並無成分於我國有 AML 的許可適應症。若於許可證查詢鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：骨髓性白血病」，共獲得 29 筆資料，其中與 AML 治療相關的成分僅有 busulfan 及 decitabine，然而均不符合本案申請藥品之治療地位：busulfan 是與化學治療及/或放射線治療併用作為造血前驅細胞移植前之條件療法；而 decitabine 則是用於治療不適合進行標準前導化學療法之新診斷的 AML 病人。

依據國際指引，用於治療具有 FLT3 突變之 AML 的藥品有 cytarabine 與 daunorubicin，經查詢此兩個成分，cytarabine 於我國獲得與本案相關之許可適應症為(1)急性顆粒白血病及其他急性白血病，(2)抗腫瘤劑；daunorubicin 則為急性之白血球過多。

(三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[10]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，經查詢 cytarabine 與 daunorubicin 均已納入健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定[11]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-最新版」的第9節抗腫瘤藥物，並無cytarabine或daunorubicin之相關給付規定。

(五) 具有相近治療地位之藥品（如表三）

基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品之目標病人群為「新診斷為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病成人病患」，本品可合併標準化療藥品用於前導與鞏固治療。此外，根據國際指引建議，本品作為前導與鞏固治療時應與 cytarabine 或 daunorubicin 合併使用；且除前述藥品外，針對本案目標族群本報告並未尋獲他種健保現行已給付藥品。故綜合考量 ATC 碼(L01XE)、我國核發之藥品許可適應症、國際指引建議、與我國健保給付規定，與本案藥品具有相近治療地位之藥品包括 cytarabine 與 daunorubicin，惟本案藥品須與前述藥品合併使用。

表三 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	健保現行給 付條件
L01BC01	(1)急性顆粒白血病及其他	凍晶注射劑：100 mg	已給付，未訂

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給 付條件
cytarabine	急性白血病。 (2)抗腫瘤劑。	注射劑：100 mg/ml	定給付規定。
L01DB02 daunorubicin	急性之白血球過多症、慢性 之骨髓白血病、淋巴瘤、交感神 經之母細胞瘤、橫紋肌之肉瘤。	凍晶注射劑：200 mg	已給付，未訂 定給付規定。

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)	2017 年 12 月 19 日。
PBAC (澳洲)	2017 年 11 月、2018 年 7 月。
NICE (英國)	2018 年 6 月 13 日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2018 年 6 月 11 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2018 年 10 月 24 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2017 年 12 月發佈評估報告，專家審查委員會 (pCODR expert review committee, pERC) 建議收載 midostaurin 用於新診斷為 FLT3 突變的 AML 成年病人，與標準 cytarabine 及 daunorubicin 合併使用作為前導治療，與 cytarabine 合併使用作為鞏固治療。此建議並不包含維持期的治療。

委員會作此建議是基於相對於安慰劑，顯示於此病人族群在接受標準化療背景治療下加上 midostaurin 治療具有淨臨床效益 (net clinical benefit)，包括整體存

活期(overall survival, OS)有統計上顯著與臨床上有意義的改善;即使沒有生活品質的數據,以及midostaurin具有可處理、但並非不顯著的毒性。另外,pERC同意midostaurin在症狀控制、疾病控制與延長存活的需求方面符合病人價值。

1. 臨床療效與安全性

評估報告納入RATIFY臨床試驗,其為一雙盲、安慰劑對照的第三期隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT),納入18至59歲、新診斷為FLT3突變的AML成年病人^a。病人被隨機分派至接受標準化療加上midostaurin治療(n=360)或是標準化療加上安慰劑治療(n=357)。前導治療期間,病人接受daunorubicin(於第1至3天,每天接受60 mg/m²靜脈輸注)與cytarabine(於第1至7天,每天接受200 mg/m²連續靜脈注射)治療。Midostaurin或安慰劑則是於第8至21天,每天口服50 mg二次。第21天執行骨髓抽吸,若觀察到有臨床上顯著的殘存疾病^b,給予第二次前導治療,療程與第一次前導治療相同。如果病人在第二次前導治療後仍未達到完全緩解^c,則停止治療。在前導治療後達完全緩解的病人會接受4個週期(28天為一週期)的鞏固治療,其為高劑量cytarabine(第1、3、5天給予3,000 mg/m²,每12小時予靜脈輸注3小時)。Midostaurin或安慰劑則是於第8至21天,每天口服50 mg二次。若病人在完成鞏固治療後持續維持緩解,則接受midostaurin或安慰劑的維持治療,其為每天口服50 mg二次,共12個週期(28天為一週期)。幹細胞移植(stem cell transplant, SCT)於試驗中的執行是基於試驗主持人的判斷,一旦病人接受SCT,則不會再恢復midostaurin或安慰劑治療。

病人整體年齡中位數為48歲;FLT3-TKD、FLT3-ITD^{low},與FLT3-ITD^{high}的病人^d各有22.6%、47.6%,與30%。大部分通報種族特性者(n=309)為高加索人(89%);於歐洲招募的病人則未通報種族特性資料(n=408)。美國東岸癌症臨床研究合作組織日常體能狀態(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)方面,midostaurin組與安慰劑組各有90%與87%為ECOG PS 0或1,其餘病人的ECOG PS大多為2分。相對於臨床實務上的FLT3突變AML病人,試驗納入的病人年齡較輕,pERC指出臨床指導小組(Clinical Guidance Panel, CGP)認為接受標準前導與鞏固化療的病人是基於其耐受化療的能力,而非單一基於年齡。

主要療效指標方面,midostaurin組的OS中位數(74.7個月,95% CI:31.5至未達到)於統計上顯著優於安慰劑組(25.6個月,95% CI:18.6至42.9),風險比(hazard ration, HR)為0.78(95% CI:0.63至0.96,p=0.009)。Midostaurin組與安慰

^a 排除急性前骨髓細胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)之病人[5]。

^b 計劃書指出如果第21天的骨髓抽吸顯示在骨髓細胞數>20%,其中芽細胞≥5%時,給予第2次的前導治療[13]。

^c 完全緩解定義為髓內或髓外芽細胞<5%,絕對嗜中性白血球>1000/mcL、血小板>100,000/mcL,並於周邊血液未呈現芽細胞。基於試驗計劃書,完全反應需在60天內達到[5,13]。

^d 突變與野生的等位基因比值介於0.05至0.7為FLT3-ITD^{low}; >0.7為FLT3-ITD^{high}[5]。

劑組的4年OS比率分別為51.4%與44.3%^e。若將接受維持治療者(n=205, 29%)排除(midostaurin組與安慰劑組各排除120人與85人), HR為0.82(95% CI: 0.65至1.04), pERC指出此OS結果的方向性及療效強度與意向分析(intention-to-treat, ITT)有相似的結果。而病人達完全緩解的中位數時間於兩組則無差異(35天, 範圍自20至60天)。整體而言, 接受SCT的病人比率在midostaurin組與安慰劑組分別為59%與55%, 其中在第一次緩解後執行SCT的病人各有28.1%與22.7%。Midostaurin組與安慰劑組的無事件存活期^f(event-free survival, EFS)中位數分別為8.2個月與3.0個月, HR為0.78(95% CI: 0.66至0.93, p=0.002)。

安全性方面, 大部分病人均經歷過至少一件三至四級的不良事件。相對於安慰劑組, midostaurin組有更多的三級以上不良事件。Midostaurin組高於安慰劑組的三級以上的不良事件(midostaurin組vs.安慰劑組)有貧血(92.7% vs. 87.8%)及皮疹(14.1% vs. 7.6%)。三級以上的噁心不良事件則是安慰劑組(9.6%)高於midostaurin組(5.6%)。因為不良事件停止治療的比率在midostaurin組與安慰劑組分別為9%與6.2%。pERC指出CGP認為在此情境下使用midostaurin的安全性數據與標準治療相似, 除了在midostaurin治療下有較高的皮膚反應與貧血比率。

臨床醫師表示當病人達到緩解時, 會進一步接受異體幹細胞移植作為治癒性治療; 並指出midostaurin治療的一重要助益在於使更多病人接受移植並存活更久。pERC指出試驗中接受midostaurin與安慰劑治療的病人在接受SCT的比率並非那麼不同, 但midostaurin治療可有意義的改善OS。

2. 病人意見

來自加拿大白血病與淋巴瘤協會(The Leukemia & Lymphoma Society of Canada, LLSC)的病人意見指出AML會經歷的症狀包括食慾不振、發燒、疲倦、疼痛、瘀血及/或出血、暈眩, 以及皮疹/皮膚改變; 並指出對標準治療有反應的大部分病人認為現行治療已可有效處理癌症症狀, 但有伴隨治療而來的明顯副作用需處理。另一病人代表團體(patient advocacy group)視有效的治療為提供疾病控制、更長的緩解期, 以及生活品質與OS的改善。委員會指出未接受過midostaurin治療的病人願意忍受與治療相關與嚴重副作用以延長存活。雖然RATIFY試驗並未收集生活品質數據, 但接受過midostaurin治療的病人認為整體而言感覺更佳, 並對於參與日常活動的能力有很大的進步。LLSC亦指出接受midostaurin治療並有反應者所得到的好處包括提升食慾, 對於疲倦、虛弱與日常活動有顯著改善。

3. 執行可行性

^e SCT 是重要的替代治療, 若將病人接受 SCT 的時間點作為設限, 則 midostaurin 組與安慰劑組的 4 年 OS 比率分別為 63.7%與 55.7%, 兩組間未達統計上顯著差異(p=0.08)[5]。

^f EFS 之定義為自隨機分派至復發、任何原因死亡, 或達完全反應失敗的時間。

對於已經開始接受前導或鞏固治療的病人，midostaurin 作為附加治療是合理的，並且僅能給予新診斷、未接受過治療者，無法給予正進行再前導(re-induction)及再鞏固(re-consolidation)治療的病人。而對於因其他疾病接受放療或化療導致與治療相關的 AML 病人，midostaurin 尚未有足夠證據支持與標準化療合併使用作為前導與鞏固治療。而在確認 FLT3 突變狀態所需執行的檢測，pERC 指出應於前導治療開始前或開始後的一週內得到結果，因為理想上 midostaurin 是在前導治療開始後的第 8 天開始給予。對於無法執行的案例，應盡早給予 midostaurin。

(二)PBAC (澳洲) [14, 15]

PBAC 分別於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月發佈評估報告。2017 年 11 月之報告指出雖然 FLT3 突變的 AML 病人具有高度未滿足的臨床需求，但 midostaurin 當時進行 TGA(Therapeutic Goods Administration)/PBAC 平行送審，需要 TGA 對其在維持治療的資訊，並考量當次送審提出的價格，不符合成本效果且具有不確定性，尤其在 60 歲以上的病人族群，故不建議收載。2018 年 7 月再度發佈之評估報告指出考量 midostaurin 治療可改善病人的存活結果，並在降價後具有可接受的成本效果，故建議收載。由於 PBAC 建議收載 midostaurin 用於前導、鞏固與維持治療，而 midostaurin 於我國的許可適應症並未包含維持治療，故此處僅摘錄其在 PBAC 報告中作為前導與鞏固治療之建議收載條件；而作為此治療階段，因有快速通過核准的需求，故以電話方式取得授權(telephone authority)。

1. 臨床條件

- AML 病人接受標準前導治療前，必須未因此疾病接受過密集化療；以及
- 在開始使用本品前，必須檢測為 ITD 或 TKD 的 FLT3 突變陽性；以及
- 必須不是 APL；以及
- 必須與標準前導治療或鞏固治療合併使用。

2. 處方指引

- 於此收載限制下，本品終生最多使用 6 個週期。
- 合併使用的標準化療必須包含 cytarabine 與一種 anthracycline。
- 申請時必須提供 FLT3 ITD 或 TKD 的檢測結果及檢測日期。
- 每一治療週期結束時必須執行全血細胞計數 (complete blood count, CBC) 以監測疾病進展。
- 如果血細胞計數異常指出有 AML 復發的潛在可能，必須執行骨髓切片以確認沒有疾病進展[§]，以符合接受進一步治療的資格。

[§] 疾病進展定義為發生以下任一情形：(1)腦脊髓液中有白血病細胞；(2)周邊血液中循環的芽細

- 病人如果接受本品治療時疾病發生進展，則無法再於澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 補助下使用本品。

評估報告納入兩個臨床試驗，分別為 RATIFY 與 AMLSG-16-10。RATIFY 試驗^h之設計與結果已於前述，故不再贅述。RATIFY 試驗中，PBAC 認為不論是否因 SCT 而設限，均得到相似的結果ⁱ。但組別間的 OS 中位數數值差異可能高估 midostaurin 對存活的助益，因為存活曲線就在 OS 中位數之前開始達到穩定期 (plateau)。另外，由於 RATIFY 試驗納入小於 60 歲的病人，故送審資料提供一單一組別的第二期臨床試驗 (AMLSG-16-10)，以支持 midostaurin 用於治療 60 歲以上病人的療效：納入 284 位新診斷為 FLT3-ITD 突變的 AML 病人，年齡介於 18 至 70 歲，探討 midostaurin 與標準前導治療合併使用，以及在異體幹細胞移植或是高劑量 cytarabine 鞏固治療之後，單一使用作為維持治療的療效與安全性。結果顯示 60 至 70 歲的病人與小於 (包含) 59 歲的病人達到相似的完全緩解率，而整體反應率^j在以上兩個年齡層均為 76%。OS 中位數在 60 至 70 歲的病人與小於 (包含) 59 歲的病人分別為 23 個月與 26 個月 (p=0.15)，於前導治療期間的死亡率分別為 10% 與 4%。雖然 AMLSG-16-10 應用於 PBS 補助的病人族群仍不清楚，例如試驗中病人年齡限於 18 至 70 歲、僅納入 FLT3-ITD 突變者，以及在 SCT 後使用 midostaurin。但經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 與 PBAC 認為不需將年齡限制納入收載條件，並建議年齡治療效果的影響可留給臨床開立處方者判斷。整體而言，midostaurin 的療效優於安慰劑，但其所能增加的助益還不清楚，尤其是對於 60 歲以上的病人。

安全性方面，在三或四級的不良事件 (midostaurin 組 vs. 安慰劑組)，midostaurin 組在剝落性皮膚炎 (13.6% vs. 7.8%)、與器材相關的感染 (16.2% vs. 10.1%) 以及皮膚毒性 (17.7% vs. 11.0%) 均有較高的發生比率；而安慰劑組有較高噁心不良事件 (5.8% vs. 10.1%)。雖然相較於安慰劑，midostaurin 組的安全性較差，但考量到化學治療所產生的致病率與死亡率，midostaurin 治療所額外增加的毒性甚小。

(三) NICE (英國) [16]

胞再現，其並非由於自骨髓殲滅性治療 (myeloablative therapy) 後恢復的過度調節 (overshoot) 所致；(3) 骨髓中芽細胞 > 5%，其並非因為骨髓再生或其他原因所致；(4) 髓外白血病。

^h PBAC 另指出 midostaurin 作為維持治療對於試驗的整體結果影響無法忽視，送審資料指出由於試驗設計而無法單獨評估 midostaurin 作為維持治療的療效，故在作為維持治療的部分提供折扣，以減少 PBAC 對於此階段治療的不確定性。由於 midostaurin 並未於我國食品藥物管理署獲得作為維持治療的適應症，故不適用於本次申請範圍。

ⁱ 若將因為接受 SCT 而設限之資料進行分析，midostaurin 組相對於安慰劑組之 HR 為 0.75 (95% CI: 0.54 至 1.03)。

^j 定義為完全緩解，包括完全緩解但血液數值恢復不全。

NICE 於 2018 年 6 月發佈評估報告，在廠商以用藥可近性方案(patient access scheme)中所協定之折扣提供 midostaurin 下，建議收載 midostaurin 作為新診斷為 FLT3 突變陽性的 AML 成年病人的治療選擇，與標準 daunorubicin 及 cytarabine 合併使用作為前導治療、與高劑量 cytarabine 合併使用作為鞏固治療，並在完全反應後單獨使用作為維持治療。

AML 是一進展快速的白血病，常在急診入院後被診斷。一病人專家表示罹患此疾病會有疲倦、虛弱或呼吸困難、記憶喪失、瘀血、出血與頻繁的感染。另外，獲得此診斷對病人、其家人與照顧者的情緒衝擊大。臨床專家指出如果疾病惡化，結果通常不佳，可改善第一次緩解成功機會的新治療是很好的。委員會結論認為未經治療的病人歡迎任何可改善存活與生活品質、並誘發緩解的新治療，尤其可以口服使用。對於可接受治療的病人，目前新診斷為 AML 之治療是密集的化療。臨床專家指出密集化療之目的在於誘發完全緩解，之後病人可再接受鞏固化療或 SCT。故委員會認為目前臨床處置是化學治療，亦為合適的參考品。

臨床證據方面，評估報告引用 RATIFY 試驗，相關研究設計與結果已於前述，此處不再贅述。實證資料審查團隊(Evidence Review Group, ERG)指出 RATIFY 試驗僅納入 18 至 60 歲的病人，但有很大比例的 AML 病人超過 60 歲。臨床專家指出相當大比例的 60 至 70 歲病人可接受密集化療，70 歲以上病人接受的數量亦在增加；並認為假設試驗結果與 60 歲以上病人的治療結果相似並不會不合理。委員會結論認為 RATIFY 試驗與英格蘭的臨床實務是相關聯的，但於英格蘭接受 midostaurin 治療的病人平均年齡會比試驗中的病人高。

RATIFY 試驗中，相對於化療合併安慰劑，化療合併 midostaurin 治療顯著地增加 OS 中位數，然而 OS 平均數增加的幅度較小，這是因為 Kaplan-Meier 存活曲線達到穩定期以及 SCT 對存活造成的影響。安全性方面，委員會指出雖然相對於安慰劑組，midostaurin 組有較高的剝落性皮膚炎發生率，但其他不良事件的發生數量在兩組相似，故一般來說 midostaurin 的安全性良好。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [17]

SMC 於 2018 年 6 月發表之評估報告建議收載 midostaurin 用於治療新診斷為 FLT3 突變陽性的 AML 成年病人，與標準 daunorubicin 及 cytarabine 前導治療、以及高劑量 cytarabine 鞏固治療合併使用，並對於達到完全緩解的病人給予 midostaurin 單一使用作為維持治療。此建議考量了用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)對於 midostaurin 成本效果的幫助；並在蘇格蘭國民健康服務(National Health Service, NHS)下用藥可近性方案持續可行，或是收載價格相同

或更低的條件下。

(1) 臨床療效與安全性

評估報告納入兩個臨床試驗，分別為RATIFY與AMLSG-16-10臨床試驗，兩個試驗之設計與結果均已於前述。其中在RATIFY試驗，midostaurin組與安慰劑組的3年存活率分別為54%與47%，5年存活率為51%與43%。Midostaurin組與安慰劑組的無疾病存活期^k(disease-free survival, DFS)中位數分別為26.7個月與15.5個月，HR為0.71(95% CI：0.55至0.92，p=0.005)。安全性方面，在三級以上的不良事件，除了皮疹/脫屑在midostaurin組有較高的發生率(midostaurin組與安慰劑組：14.1%與7.6%)，其他在兩組的通報率相似。最常通報的三級以上不良事件與血液相關，例如兩組均有97%病人發生血小板減少症，midostaurin組與安慰劑組各有95%與96%發生嗜中性白血球低下症，以及各有93%與88%發生貧血。

(2) 討論議題

RATIFY試驗顯示在標準化療加上midostaurin可於統計上顯著改善AML病人的OS。Midostaurin組與安慰劑組的Kaplan-Meier存活曲線均約在中位數存活的時間達到穩定期，在定點(landmarks)進行存活估計可更適切地自此結果中描述所得到助益的程度。相對於安慰劑組，midostaurin組的病人在第3年與第5年的存活比率估計多7%與8%。相對於標準化療，除了對死亡率的助益之外，midostaurin治療亦改善了EFS、DFS，以及復發的風險，但RATIFY試驗中並無生活品質之數據。除了有較高的皮疹發生率，midostaurin的安全性良好。而為使FLT3突變的AML病人能獲得治療，需要及時取得FLT3檢測結果，以作為前導治療第一週期是否開始midostaurin治療的決定。

RATIFY試驗外推於蘇格蘭的病人族群的主要限制在於受試者的年齡，然而適合接受高強度化療的病人不只是根據其年齡。雖然有第二期臨床試驗對於midostaurin用於更年長族群的療效提供支持性證據，但其並非相對比較結果的數據。RATIFY試驗另具有的不確定性在於結果顯示治療對於女性的OS缺乏療效(n=398，HR=1.01)，EMA指出此差異可能與SCT的使用有關，並且在次要療效指標的次族群分析並未觀察到這樣的治療差異，因此認為midostaurin對於女性的治療效益有充足證據支持。

(3) 病人與臨床專家意見

病人與臨床專業共同參與(Patient and Clinician Engagement, PACE)會議中，指出AML是一快速進展的白血病，約有一半的病人在緊急狀態下被診斷，並有80%在診斷後的一週內開始治療。AML除了有明顯的症狀負擔，亦有情緒與

^k DFS 之定義為自達到完全反應至復發或因任何原因死亡的時間。

經濟壓力，而對病人及其照顧者與家人造成影響。在標準治療處置下，FLT3突變的AML病人有較高的復發風險，若可以則提供病人SCT。過去幾十年間對於AML治療的進展有限，目前的治療具有相當強的毒性，並且常需延長住院時間。相對於標準治療，midostaurin治療可改善整體存活情形並降低復發風險，且沒有顯著的額外副作用。由於midostaurin的安全性良好，故不太可能對於病人的生活品質有不利的影響。

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	acute myeloid leukemia OR AML
Intervention	midostaurin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	納入條件：隨機對照試驗、系統性文獻回顧及統合分析研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 10 月 30 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

依上述策略搜尋電子資料庫平台，於 PubMed 得文獻 180 篇、於 Embase 得文獻 246 篇、於 Cochrane Library 得文獻 31 篇。經標題與摘要閱讀，排除重複之文獻，針對 AML 病人使用 midostaurin 的相對療效與安全性評估文獻，本報告僅尋獲 1 項隨機對照試驗 RATIFY[5]，在標準化療作為前導與鞏固治療之背景治療下，探討合併使用 midostaurin 相較於安慰劑之結果。由於其研究設計與結果均已於前述，故此處不再贅述。

(五)建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

建議者對於 midostaurin 之建議給付條件如下：(1)於新診斷為 FLT3 突變陽性的 AML 成人病患之標準前導與鞏固化療時合併使用；(2)第一療程確認為 FLT3 突變陽性後即可使用，第二療程起需經事前審查核准後使用，每人以 6 個療程為上限。

2. 參考文獻

建議者提供一篇參考文獻，為 RATIFY 臨床試驗，相關重點已整理於報告三、(一)、1 小節，於此不再贅述。建議者另提供一份系統性文獻回顧，欲對新診斷為 FLT3 突變之 AML 病人探討 midostaurin 與現有治療之臨床治療效果，但因納入之參考品不符我國目前 AML 治療藥品的上市與收載情形，參考性有限。

3. 參考品比較

建議者表示 midostaurin 為突破創新新藥，無合適參考品。

4. 國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料

建議者指出目前國內有兩個與 midostaurin 相關的臨床試驗，均已登錄於台灣臨床試驗資訊網，其試驗計畫分別為：「隨機分派、雙盲設計之第三期試驗，以化療(daunorubicin 或 idarubicin 及 cytarabine 為前導治療及中劑量 cytarabine 為鞏固治療)加上 midostaurin 或安慰劑，用於新診斷 FLT3 突變陰性之 AML 患者」以及「隨機分派、多中心、雙盲設計、安慰劑對照之第二期試驗，在亞洲及俄羅斯進行，評估每日兩次口服 midostaurin 併用 daunorubicin 及 cytarabine 作為前導治療、併用高劑量 cytarabine 作為鞏固治療，以及 midostaurin 單一藥品維持治療，用於新診斷帶有 FLT3 突變之 AML 患者」[18]。兩個試驗皆在進行中，尚未有結果發表。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織給付建議

pCODR、PBAC 與 NICE 均建議收載 midostaurin 用於新診斷為 FLT3 突變的 AML 成年病人。Midostaurin 取得之給付適應症在作為維持治療部分於各國有所差異，pCODR 建議與標準化療合併使用作為前導與鞏固治療，但不包含維持期的治療；PBAC 與 NICE 則建議與標準化療作為前導與鞏固治療，並在完全反應後單獨使用作為維持治療。

(二) 療效參考品

針對本案目標病人新診斷為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病成人病患，符合我國許可適應症範圍且健保現行已給付之藥品包括標準 daunorubicin 與 cytarabine 合併治療用於前導治療，高劑量 cytarabine 用於鞏固治療。綜合考量 RATIFY 臨床試驗、主要醫療科技組織評估報告，以及我國上市與收載情形，與本案申請藥品具有相近治療地位之療效參考品為 cytarabine 與 daunorubicin，惟本案藥品作為前導與鞏固治療時應與前述藥品合併使用。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

針對 AML 病人使用 midostaurin 的相對療效與安全性評估文獻，本報告僅尋獲 1 項隨機分派、雙盲性的第三期臨床試驗 RATIFY，在標準 daunorubicin 與 cytarabine 合併使用作為前導治療、高劑量 cytarabine 作為鞏固治療之背景治療下，探討合併使用 midostaurin 相較於安慰劑之結果。

1. 相對療效

RATIFY 試驗結果顯示，midostaurin 組與安慰劑組的 OS 中位數分別為 74.7 個月與 25.6 個月(HR=0.78, 95% CI: 0.63 至 0.96, p=0.009)，4 年 OS 比率分別為 51.4%與 44.3%；EFS 中位數分別為 8.2 個月與 3.0 個月(HR=0.78, 95% CI: 0.66 至 0.93, p=0.002)。

2. 安全性

RATIFY 試驗所通報的三級以上不良事件中，相對於安慰劑組，midostaurin 組有較高貧血(midostaurin 組與安慰劑組：93 %與 88%)與皮疹/脫屑(midostaurin 組與安慰劑組：14 %與 8%)發生率；而安慰劑組有較高的噁心發生率(midostaurin 組與安慰劑組：6 %與 10%)，其他不良事件在兩組的通報情形相似。

(四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大及蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/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
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 12 月 19 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2018 年 6 月 13 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 6 月 11 日公告。
電子資料庫	PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供其他成本效益研究資料。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee, pERC) 於 2017 年 12 月 19 日公告 midostaurin (以下簡稱本品) 最終建議 (final recommendation)。pERC 建議給付本品用於新診斷 FLT3 突變陽性之急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 成人病人，本品可用在兩種情形，包括 1) 與 daunorubicin/cytarabine 標準化療合併使用於前導治療 (induction therapy)；2) 與高劑量 cytarabine 合併使用於鞏固治療 (consolidation therapy)。pERC 基於本品具有顯著的療效益處及符合成本效益，建議給付本品用於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人。以下摘要經濟評估相關內容。

廠商提交一份本品的分段存活模型 (partitioned survival model) 比較本品與

標準治療的成本效益，模型中包含五種主要健康狀態，包括「診斷及前導治療」、「完全緩解 (complete remission)」、「復發」、「骨髓移植」，及「死亡」等。分析期間為 15 年。在臨床療效參數截取自 RATIFY 試驗的無惡化存活期及整體存活期，再根據模型外推至分析期間結束。藥品使用量與不良事件發生依據 RATIFY 試驗；醫療資源使用量與效用值則參考英國研究；藥品與醫療資源成本則採加拿大當地價格計算。分析結果顯示，本品相較於標準治療，每增加一個 QALY¹所需額外成本約\$22,579 加幣。

pERC 指出，模型架構中的「骨髓移植」狀態不會轉移至「復發」，對於分析結果可能有所限制。另外，pERC 認為此模型分析中造成成本差異的主因在於常規照護成本，但模型中此參數的資料來源為英國研究，故無法代表 RATIFY 試驗，亦無法呈現加拿大現況。除此之外，pERC 認為其他參數亦有不確定性，包括效用值不符合國情、死亡成本，及骨髓移植之不良事件處理成本等。但 pERC 發現，即使針對以上參數進行敏感度分析，結果顯示對於 ICER^m皆無顯著的影響。最終，pERC 認為本品相較於標準治療，用於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人是符合成本效益的。

2. PBAC (澳洲) [14, 15]

PBAC 曾公告兩篇本品於 2017 年 11 月及 2018 年 7 月的 PBAC 會議報告。首先，針對廠商第一次申請，PBAC 並不建議給付本品用於 FLT3 突變陽性 AML 之前導治療及鞏固治療。PBAC 雖認同本品有高度臨床需求，及顯著增加整體存活率，但 PBAC 認為廠商送審的本品價格太高，且成本效益分析結果具有很高的不確定性，尤其在 60 歲以上的病人族群，故 PBAC 不建議收載。以下摘要第一次報告中的經濟評估內容。

廠商提交一份成本效用分析，比較本品與安慰劑用於 FLT3 突變陽性 AML 的前導治療及鞏固治療之成本效益。模型以 28 天為一週期，分析期間為終生 (約 50 年)。模型中包括 13 個健康狀態 (報告中無說明各健康狀態為何)。療效相關參數主要根據 RATIFY 試驗進行外推。

PBAC 針對廠商提交的經濟模型分析，提出以下修正建議。PBAC 認為分析期間 50 年太長，不符合 AML 的病程，尤其在年齡高於 60 歲的病人，再加上分析期間 50 年，則已超過平均預期壽命。另外，因為分析期間長達 50 年，而 RATIFY 試驗僅有 6 年多，導致療效的外推期間太長，使療效參數具有高度不確定性。除此之外，PBAC 認為有部分健康狀態的效用值偏高，例如，維持治療及骨髓移植後之健康狀態等，可能因此有高估本品療效之疑慮。

¹ 為經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year) 的縮寫。

^m 為遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio) 的縮寫。

廠商於第二次申請給付，針對前次 PBAC 提出關於經濟模型分析之意見進行修正，並調降本品價格。PBAC 認同本品對於臨床療效的改善及高度需求，與本品的成本效益分析結果介於可接受的範圍內，因此建議給付本品用於 FLT3 突變陽性 AML 的前導治療及鞏固治療。

3. NICE (英國) [16]

英國 NICE 於 2018 年 6 月 13 日公告本品醫療科技評估報告 (TA523)。廠商申請本品給付於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人，本品可用在三種情形，包括 1) 與 daunorubicin/cytarabine 標準化療合併使用於前導治療；2) 與高劑量 cytarabine 合併使用於鞏固治療；3) 單獨使用於對本品有完全反應 (complete response) 之病人的維持治療。委員會認為，雖然廠商提出的經濟模型有部分不確定性，但在廠商願意提出用藥可近性方案 (patient access scheme) 的前提下，本品仍是符合成本效益的，因此，NICE 建議本品可納入給付用於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人。以下摘要經濟評估相關內容。

廠商提交一份本品的分段存活模型 (partitioned survival model)，模型中包含五種主要健康狀態，包括「診斷及前導治療」、「完全緩解」、「復發」、「骨髓移植」，及「死亡」等。其中，「完全緩解」的健康狀態中包含三個次狀態，包括鞏固治療、單一維持治療，及第一線治療結束後完全緩解。而骨髓移植又包含三個隧道狀態 (tunnel states)，分別為治療、恢復 (recovery)，及骨髓移植後復原 (post-cell stem transplant recovery)。模型以 28 天為一個週期，分析期間共 80 個週期 (約 6.2 年，與 RATIFY 試驗的追蹤時間相同)。模型中假設，若病人存活超過 80 個週期即會進入「被治癒 (cured)」的健康狀態。

以下為報告中針對模型分析所作評論：

- (1) 在廠商提交的模型中，設定病人不會從「復發」狀態轉移至「完全緩解」，被臨床專家及研究審查團隊 (Evidence Review Groups, ERG) 反應無法呈現真實臨床狀況。臨床專家表示約 10% 至 15% 疾病復發的病人接受後續治療後仍可達疾病緩解。根據 ERG 重新調整模型後的分析結果，委員會認為復發之後存活的病人若在 3 年後進入治癒的健康狀態，是最合適用來克服該模型對復發狀態病人的限制，且更好地反映英國的臨床狀況。
- (2) 根據上述考量，委員會認為關於復發的相關成本可能有高估的疑慮。
- (3) 委員會認為初始治療後完全緩解及骨髓移植的相關成本有不確定性。廠商利用過去 NICE 公告 azacitidine 評估報告中的完全緩解及骨髓移植成本，直接套入模型中。但 ERG 認為相較於本品，azacitidine 目標族群的疾病狀態較為嚴重，因此可能高估本品的相關成本計算。

- (4) 廠商假設若病人的健康狀態轉移至「被治癒」之後，其死亡率則與一般民眾相同。ERG 根據過去文獻發現，接受過骨髓移植的病人於往後 25 年內，死亡率高於一般人，約 4 倍至 9 倍。然而，在證據有限的情況下，並無法得知整體 AML 病人在「被治癒」之後的死亡率比一般人高出多少。最後，委員會最後同意參採臨床專家之意見，以「被治癒」病人之死亡率是一般人的兩倍，但委員會仍認為此參數據有較高不確定性。
- (5) 廠商在效用值參考已發表文獻之數據，但 ERG 及委員會皆認為效用值應隨著年齡作校正較為恰當。
- (6) 廠商的原始模型中並無考量不良事件，而臨床專家特別提出骨髓移植發生不良事件的風險較高，且 ERG 認為若將不良事件納入分析，可能會提高成本計算及減低效用值等。最後，委員會同意應將不良事件納入模型分析。
- (7) 廠商提交模型中的平均年齡，為根據 RATIFY 試驗中的平均年齡 45 歲帶入模型分析，但委員會考量英國的疾病現況，最終認為新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人的平均年齡應約 60 歲左右較為恰當。

根據以上考量調整模型分析，及同時考量本品的用藥可近性方案（patient access scheme）前提下，ICER 為每增加一個 QALY 所需額外成本低於 \$30,000。最後，委員會雖認為本品的成本效益模型仍有部分不確定性，包括病人平均年齡、「被治癒」之健康狀態在模型中的時間點、「被治癒」之後的死亡率，及復發的成本計算等，但基於廠商願意提供本品的用藥可近性方案（patient access scheme），本品於英國用於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人是符合成本效益的。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[17]

蘇格蘭 SMC 於 2018 年 6 月 11 日公告本品醫療科技評估報告(No. 1330/18)。廠商申請本品給付於新診斷 FLT3 突變陽性 AML 成人病人，本品可用在三種情形，包括 1) 與 daunorubicin/cytarabine 標準化療合併使用於前導治療；2) 與高劑量 cytarabine 合併使用於鞏固治療；3) 單獨使於對本品有完全反應（complete response）之病人的維持治療。委員會認為本品的臨床療效益處可彌補成本效益分析結果，且同意本品用於上述條件的病人，可實質延長病人的預期壽命。除此之外，本品因屬於超級孤兒藥，可容許經濟評估中有較高不確定性。最終，SMC 建議將本品納入給付。以下摘要經濟評估相關內容。

廠商提交一份本品的分段存活模型（partitioned survival model）比較本品與

標準治療的成本效益。模型中包含五種主要健康狀態，包括「初始治療」、「完全緩解」、「復發」、「骨髓移植」，及「死亡」等。分析期間為終生。模型中的臨床療效參數「整體存活期」主要截取自 RATIFY 試驗，為了反映臨床實際上病人的年齡，廠商統合兩篇臨床試驗的病人，包括 RATIFY 試驗（受試者年齡為不超過 60 歲之成人）及第二期單臂試驗（受試者超過 70 歲以上）。再將歷史對照組（historical control）利用傾向分數（propensity score）與第二期單臂試驗的受試者進行配對（matching）。最後，以 59% 第二期單臂試驗中較年長的受試者，及 41% RATIFY 試驗較年輕的受試者加權計算，推估出符合臨床實際上病人的年齡的整體存活期。效用值參考多篇已發表文獻。標準治療及本品的藥費成本參考 RATIFY 試驗，背景疾病（background disease）成本則來自廠商自行調查結果。另外，再考量廠商提出之用藥可近性方案，模型分析結果顯示，本品相較於標準治療的 ICER 為每增加一個 QALY，需額外付出 18,481 英鎊。造成兩組間的療效差異之主因為「骨髓移植」相關轉移參數，而成本差異之主因為本品藥費（尤其為本品於維持治療的藥費）。

然而，報告中提到，分析結果明顯受「年齡校正整體存活期」所影響，造成結果有諸多不確定性；另外，模型中假設「骨髓移植」之病人不會再發生疾病復發，臨床專家表示不符合實際臨床現況，也因為這樣，於「骨髓移植」之後的健康狀態，可能低估成本計算及高估療效好處。報告中根據以上考量而調整模型架構後，重新計算的 ICER 介於 39,882 英鎊/QALY 至 42,579 英鎊/QALY 間。最終，委員會認為本品的經濟評估仍具有諸多不確定性，且 ICER 偏高，但基於本品屬超級孤兒藥，且可實值增加病人預期壽命等考量，尚可接受本品的成本效益分析結果。另外，根據廠商提出的用藥可近性方案，同時可改善本品的成本效益分析結果。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	Acute myeloid leukemia
Intervention	midostaurin
Comparator	無設限

Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, incremental cost effectiveness ratio (ICER)
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 20 日，以 acute myeloid leukemia、midostaurin 及 cost 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告根據搜尋策略於 PubMed 搜尋到 2 篇，而 Embase 為 8 篇文獻。刪除 2 篇與主題不相關之文獻，及 6 篇研討會摘要後，僅剩 2 篇成本效用分析 (cost utility analysis)。2 篇文獻的作者皆認為本品相較於安慰劑，用於合併標準前導治療與鞏固治療，或單獨使用在維持治療，本品是符合成本效益的。然而，此 2 篇文獻的研究背景並非符合我國國情，且皆由藥廠贊助完成，分析結果需謹慎解讀。以下摘要此 2 篇文獻內容。

A. Eytan Stein, et al., 2018 [23]

首先，由 Eytan Stein 等人所發表的成本效用分析，比較本品(合併 cytarabine/daunorubicin) 與安慰劑(合併 cytarabine/daunorubicin) 在英國用於治療新診斷 FLT3 突變陽性 AML 的前導治療、鞏固治療及維持治療之成本效益[1]。作者建立終生的分段存活模型 (partitioned survival model)，其中包含 4 個主要健康狀態，包括活動性疾病 (active disease)、完全緩解、復發，及死亡等。分析期間 60 個月內的療效參數 (包括完全緩解、死亡、復發等機率，及整體存活期) 截取自 RATIFY 試驗。而模型中假設病人在模型中若存活超過 60 個月，則不再發生 AML 相關事件 (包括復發及死亡)。成本計算項目包括藥費、藥物監測、骨髓移植、不良事件處理，及其他健康狀態相關等成本。成本價格皆以 2016 年美金幣值計算。效用值則參考已發表文獻再進行調整。

分析結果顯示，本品的總成本高於安慰劑 (\$4,043,470 vs. \$3,959,741)，然而，本品相較於安慰劑則有較好的療效益處 (QALYs : 7.30 vs. 5.94 ; Life years : 11.44 vs. 9.85)。本品相較於安慰劑的 ICER 為 \$52,596/LY 及 \$61,167/QALY。單因子敏感度分析結果顯示，折限率、完全緩解之效用值，及本品藥費對於分析結果影響較大。另外，在情境分析中假設本品若不用在維持治療，顯示本品相較於安

慰劑較具有絕對優勢，本品不但可以減少成本，亦增加療效益處。在機率性敏感度分析中，若願付額（willingness to pay）在\$150,000/QALY，本品相較於安慰劑有 65.9% 機率是符合成本效益的。作者根據 Institute for Clinical and Economic Review（ICER）提出以\$100,000/QALY 至\$150,000/QALY 作為符合 value-based 價格之基準，因此，作者認為本品相較於安慰劑是符合成本效益的。

B. Tremblay G, et al., 2018 [24]

另一篇由 Gabriel Tremblay 等人所發表之文獻，比較本品（合併標準化學治療）相較於安慰劑（合併標準化學治療）的成本效用分析[2]。研究目的為探討本品於英國用於治療新診斷 FLT3 突變陽性 AML 的前導治療及鞏固治療期間之成本效益。作者建立終生的分段存活模型（partitioned survival model），其中包括以下幾個健康狀態，前導治療、鞏固治療、單一維持治療、完全緩解、復發、骨髓移植、骨髓移植復原（stem cell transplantation recovery）、骨髓移植後復原（post-SCT recovery），及死亡等。療效參數包括完全緩解、整體存活期、不良反應事件，皆擷取至 RATIFY 試驗之數據，治療期間之外的整體存活期則依據模型分析進行外推。效用值則參考系統性文獻回顧之結果。醫療資源利用則參考 NICE 公告 azacitidine 之醫療科技評估報告之內容。成本計算項目包括藥品費用、不良反應處理、住院、診療費及臨終照護成本等。成本價格皆以 2017 年英鎊之幣值作計算。

分析結果顯示，本品的總成本高於安慰劑（£267,325 vs. £213,253），然而，本品相較於安慰劑則有較好的療效益處（QALYs：7.79 vs. 6.32；Life years：10.60 vs. 8.93）。本品相較於安慰劑的 ICER 為£32,465/LY 及£36,826/QALY。單因子敏感度分析中顯示，接受骨髓移植機率、本品改善整體存活率之程度，及完全緩解比例對於分析結果影響較大。根據機率敏感度分析，本品相較於安慰劑的 ICER 調整為£35,435（95% CI £14,296, £52,641）。作者表示，若以臨終治療（end-of-life treatment）願付額£50,000/QALY 作為基準，本品相較於安慰劑是符合成本效益的。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 年癌症登記年報[2]，2015 年間共 1,956 位白血病患者新診斷個案，其中 755 位（約 38.6%）為 AML，佔其他組織型態之最多。男女年齡中位數分別為男性為 63 歲及女性 57 歲。以下截取 2011 年至 2015 年癌症登記年報數據[2, 19-22]，分別呈現歷年的 AML 新診斷個案數及粗發生率。

年份	2011	2012	2013	2014	2015
新診斷個案數（人）	716	782	749	755	755
男	415	460	426	417	411
女	301	322	323	338	344
粗發生率（每 10 萬人口）	3.08	3.35	3.20	3.22	3.21
男	3.56	3.94	3.65	3.56	3.51
女	2.60	2.77	2.76	2.88	2.92

(二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若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面說明。

本品在WHO ATC/DDD Index之編碼為L01XE39[9]，屬「L01XE：Protein kinase inhibitors」類，除本品之外，同屬L01XE，共有40種成分，已詳述在「疾病治療藥品於我國之收載現況」章節中，不再贅述。

經查詢於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」[8]，以上40種成分皆無AML之我國核准適應症。再以關鍵字查詢適應症為「骨髓性白血病」之未註銷之品項中，僅有busulfan及decitabineⁿ，然而，其兩品項皆與本品的治療地位不同。

本報告參考國際臨床治療指引[4]，本品應與cytarabine、midostautin合併使用。進一步查證「健保用藥品項查詢」及「藥品給付規定」[10, 11]，目前並無任何品項給付與cytarabine、midostautin合併使用於AML。

綜觀以上，本報告認為本品不會取代現有給付的任一品項，本品應屬新增關係，故無建議之核價參考品。

ⁿ 我國核准適應症：

- (1) Busulfan：併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列患者進行造血前驅細胞移植前之條件療法(conditioning regimen)：急性淋巴性白血病，急性非淋巴性白血病，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，非何杰金氏淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤，多發性骨髓瘤。
- (2) Decitabine：適用於治療不適合進行標準誘導化學療法之新診斷出患有原發性或續發性急性骨髓性白血病病患(AML，依據世界衛生組織(WHO)分類)。須符合 Poor-or intermediate-risk Cytogenetics，且不適合用於 Acute Promyelocytic Leukemia (M3 Classification)。

(三)財務影響

根據建議者提交的財務影響分析，若本品給付用於 FLT3 突變陽性 AML 的前導治療及鞏固治療，未來五年（2019 年至 2023 年）本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 125 年之間，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。因建議者表示本品臨床地位為新增關係，故財務影響即為本品年度藥費。以下摘述建議者推算過程。

1. 臨床地位：

建議者表示本品的臨床地位為新增關係。本品與標準前導治療及鞏固治療合併使用。

2. 目標族群：

- (1) 建議者根據 2011 年至 2015 年癌症登記年報之 AML 發生率及年齡分布[2, 19-22]，推估未來五年 AML 新診斷成人病人數約為第一年 780 人至第五年 790 人之間。
- (2) 再參考國內學者發表文獻[25]，AML 病人當中，FLT3 突變陽性之比例約 29%，接受標準化學治療比例約 71%。根據以上參數推估，FLT3 突變陽性之 AML 新診斷成人病人之中，接受標準化學治療的人數約為第一年 150 人至第五年 155 人之間。

3. 本品使用人數：

根據建議者提出的本品未來五年市佔率，推估本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 125 人之間。

4. 本品年度藥費：

- (1) 依本品仿單建議劑量（每日服藥兩次，每次服用兩顆），及每人最多使用六次療程計算（每次療程為 14 天），每人每年藥費約為 135 萬元。
- (2) 再根據本品使用人數推估，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。

5. 財務影響：

因建議者表示本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為本品財務影響，約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。

本報告認為建議者提出的財務影響分析之推算過程邏輯清楚且合理。以下僅針對「接受標準化學治療之比例」及「本品市佔率」進行敏感度分析，說明如下：

1. 接受標準化學治療之比例：

本報告另外參採 2014 年及 2015 年癌症登記年報[2, 19]，AML 新診斷病人接受的首次治療為化學治療的比例約為 80%，並假設此 80% 皆為標準化學治療。

2. 本品市佔率：

本報告針對本品市佔率進行敏感度分析，以基礎值加減 10% 分別作為高低推估。

本報告針對以上「接受標準化學治療之比例」及「本品市佔率」進行敏感度分析，結果如下表。推估本品使用人數最少為第一年 60 人至第五年 110 人之間，最多則為第一年 100 人至第五年 160 人之間；本品年度藥費（即為財務影響）最少為第一年 0.83 億元至第五年 1.48 億元之間，最多為第一年 1.40 億元至第五年 2.13 億元之間。

			接受標準化學治療比例	
			71%	80%
本品市佔率	低推估 (-10%)	本品使用人數(人)	60-110	70-120
		年度藥費(億元)	0.83-1.48	0.93-1.65
	基礎值	本品使用人數(人)	80-125	90-140
		年度藥費(億元)	1.04-1.68	1.16-1.88
	高推估 (+10%)	本品使用人數(人)	90-140	100-160
		年度藥費(億元)	1.25-1.90	1.40-2.13

綜述以上，若本品給付用於 FLT3 突變陽性 AML 成人病人的前導性治療及鞏固治療，建議者推算未來五年本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 125 人之間，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。因本品臨床地位為新增關係，故財務影響即為本品年度藥費。本報告認為建議者提交的財務影響分析之推算過程邏輯清楚且合理，因此，本報告僅針對「接受標準化學治療之比例」及「本品市佔率」進行敏感度分析。敏感度分析結果顯示，本品使用人數最少為第一年 60 人至第五年 110 人之間，最多則為第一年 100 人至第五年 160 人之間；本品年度藥費（即為財務影響）最少為第一年 0.83 億元至第五年 1.48 億元之間，最多為第一年 1.40 億元至第五年 2.13 億元之間。

七、經濟評估結論

1. 各國醫療科技評估組織相關報告

- (1) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE，及蘇格蘭 SMC 皆曾公告本品的評估報告。本品皆被以上組織建議給付用於治療 FLT3 突變陽性 AML 成人病人，本品可與標準前導治療及鞏固治療合併使用，而英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 另建議，對於達到完全反應的病人給予本品單一使用作為維持治療。
- (2) 雖各國的評估報告中都曾提到本品的成本效用分析有部分不確定性，包括模型架構及分析平均年齡太低可能不符合臨床現況、療效外推時間太長而增加不確定性，及高估部分健康狀態之效用值等。若進一步同時考量調整後的分析結果與其他因素，包括臨床需求的急迫性、本品對於療效具有明顯改善，及廠商願意提交用藥可近性方案等，仍認為本品可能符合成本效益。

2. 電子資料庫搜尋

本報告於 PubMed 及 Embase 共搜尋到 2 篇文獻，關於本品用於 FLT3 突變陽性之 AML 之成本效用分析。2 篇文獻的作者皆認為本品相較於安慰劑，用於合併標準前導治療與鞏固治療，或單獨使用在維持治療，本品是符合成本效益的。然而，本報告認為這 2 篇文獻皆由藥廠贊助完成，且研究背景並非符合我國國情，因此，文獻的分析結果尚需謹慎解讀。

3. 核價參考品之建議

根據我國上市與收載情形，並同時考量國際臨床治療指引，本報告認為本品不會取代現有給付的任一品項，本品應屬新增關係，故無建議之核價參考品。

4. 財務影響

- (1) 建議者表示，若本品給付用於 FLT3 突變陽性 AML 成人病人的前導治療及鞏固治療，推算未來五年的本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 120 人之間，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.68 億元之間。因本品的臨床地位為新增關係，故財務影響即為本品年度藥費。
- (2) 本報告認為建議者提交的財務影響分析之推算過程邏輯清楚且合理，因此，本報告僅針對「接受標準化學治療之比例」及「本品市佔率」進行敏感度分析。敏感度分析結果顯示，本品使用人數最少為第一年 60 人至第五年 110 人之間，最多則為第一年 100 人至第五年 160 人之間；本品年度藥費（即為財務影響）最少為第一年 0.83 億元至第五年 1.48 億元之間，最多為第一年 1.40 億元至第五年 2.13 億元之間。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響預估

本品經 2019 年 2 月藥品專家諮詢會議討論後，決議請建議者調降建議價格後再議。後續，建議者於同年 4 月函文健保署，自行調降建議價格並搭配財務風險分攤方案，本品再經 2019 年 9 月藥品專家諮詢會議討論後，決議建議給付，同時限制本品不可用在急性前骨髓性細胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)病人。本中心根據決議後的建議給付條件及建議支付價格計算，本品未來五年(2020 年至 2024 年)使用人數約為第一年 70 人至第五年 110 人，財務影響約為第一年 0.90 億元至第五年 1.43 億元，另因給付協議方案涉及商業機密，此財務影響結果不包含協議還款部分。

參考資料

1. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)* 2018; 392(10147): 593-606.
2. 衛生福利部國民健康署. 104 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published 2017. Accessed November 2, 2018.
3. Patnaik MM. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2017: 1-14.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline Version 2.2018 Acute Myeloid Leukemia.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed October 24, 2018.
5. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *The New England journal of medicine* 2017; 377(5): 454-464.
6. European Medicines Agency. Rydapt.
<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/rydapt/#overview-section>. Accessed November 15, 2018.
7. U.S. Food and Drug Administration. RYDAPT® (midostaurin) capsules, for oral use.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997Orig1Orig2s000lbl.pdf. Accessed November 15, 2018.
8. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed October 25, 2018.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed October 25, 2018.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.
<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed November 2, 2018.
11. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定內容(最新版)-第九節抗腫瘤藥物.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed November 2, 2018.
12. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Midostaurin (Rydapt) Acute Myeloid Leukemia - pERC Final Recommendation.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_midostaurin_rydapt_all_fn_rec.pdf. Accessed October 24, 2018.
13. A phase III randomized, double-blind study of induction

- (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) (IND # 101261) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML).
- https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1614359/suppl_file/nejmoa1614359_protocol.pdf. Accessed November 8, 2018.
14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). MIDOSTAURIN, Capsule 25 mg, Rydapt® , Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/midostaurin-psd-november-2017.pdf>. Accessed October 24, 2018.
 15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). MIDOSTAURIN, 25 mg Capsule, Rydapt® , Novartis Pharmaceuticals Pty Ltd.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/midostaurin-psd-july-2018.pdf>. Accessed November 7, 2018.
 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta523>. Accessed October 24, 2018.
 17. Scottish Medicine Consortium. midostaurin (Rydapt) for AML.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/midostaurin-rydapt-for-aml-fullsubmission-133018/>. Accessed October 24, 2018.
 18. 財團法人醫藥品查驗中心. 台灣藥物臨床試驗資訊網.
http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php. Accessed November 19, 2018.
 19. 衛生福利部國民健康署. 103 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Published 2017. Accessed November 20, 2018.
 20. 衛生福利部國民健康署. 102 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Published 2017. Accessed November 20, 2018.
 21. 衛生福利部國民健康署. 101 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5190>. Published 2017. Accessed November 20, 2018.
 22. 衛生福利部國民健康署. 100 年癌症登記報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=6520>. Published 2017. Accessed November 20, 2018.
 23. Stein E, Xie J, Duchesneau E, et al. Cost Effectiveness of Midostaurin in the Treatment of Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2018 Nov 1. doi:

10.1007/s40273-018-0732-4. [Epub ahead of print]

24. Tremblay G, Dolph M, Patel S, Brandt P, Forsythe A. Cost-effectiveness analysis for midostaurin versus standard of care in acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E* 2018; 16: 33.
25. Tsai CH, Hou HA, Tang JL, et al. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30(7): 1485-1492.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.10.30	#1 acute myeloid leukemia OR AML #2 midostaurin #1 AND #2	180	1
EMBASE	2018.10.30	#1 acute myeloid leukemia OR AML #2 midostaurin #1 AND #2	246	0
Cochrane Library	2018.10.30	#1 acute myeloid leukemia OR AML #2 midostaurin #1 AND #2	31	0

附錄二、經濟評估文獻搜尋記錄

步驟/關鍵字	搜尋條件 (搜尋時間：2018/11/20)	篇數
PubMed		
#1 [midostaurin]	"midostaurin"[Supplementary Concept] OR "midostaurin"[All Fields]	426
#2 [acute myeloid leukemia]	"leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "acute"[All Fields]) OR "acute myeloid leukemia"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "myeloid"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields])	72,883
#3 ((((cost analysis) OR cost effectiveness analysis) OR cost benefit analysis) OR cost utility analysis) OR cost minimization analysis)	((("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields])) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields])	299,214
#4	#1 AND #2 AND #3	2
Embase		
1#	midostaurin'/exp OR midostaurin	1,939
2#	'acute myeloid leukemia'	86,746

3#	'cost consequence analysis' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis'	213,012
#4	#1 AND #2 AND #3	8