

英可欣膜衣錠 15 毫克、英可欣膜衣錠 45 毫克 (Iclusig 15mg film-coated tablets、Iclusig 45mg film-coated tablets)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Iclusig 15mg film-coated tablets、Iclusig 45mg film-coated tablets	成分	ponatinib
建議者	台灣大塚製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣大塚製藥股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠 15 毫克及 45 毫克		
主管機關許可適應症 ^a	1) 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。 2) 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。		
建議健保給付之適應症內容	1) 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。 2) 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議起始劑量為 45 毫克，每天口服投與一次。對已達到主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response) 之慢性期 (CP) CML		

^a 於本案藥品核准仿單之「適應症」一節中，尚刊載有使用限制之文字：「Iclusig 不適用於且不推薦用於治療新診斷為慢性期 CML 患者」；依「警語和注意事項」一節之說明，此使用限制係基於：「在一個前瞻性隨機臨床試驗中，針對新診斷為慢性期 (CP) CML 患者所進行的第一線治療，與單一療法 imatinib 400 mg 每天一次相比，單一療法 Iclusig 45 毫克每天一次發生嚴重不良反應的風險增加 2 倍。治療期中位數少於 6 個月。本試驗在 2013 年 10 月因安全事故而終止。

Iclusig 治療組的動脈和靜脈血栓和阻塞的發生率至少是 imatinib 治療組的兩倍。與接受 imatinib 治療的患者相比，接受 Iclusig 治療的患者出現骨髓抑制、胰臟炎、肝臟毒性、心臟衰竭、高血壓、皮膚及皮下組織疾患的發生率較高。」

	<p>患者及加速期 (AP) CML 患者考慮降低劑量。</p> <p>※若 3 個月 (90 天) 內未出現治療反應，應考慮停止服用。</p> <p>※最理想的劑量尚未確立。在臨床試驗中，建議起始劑量為 45 毫克，每天口服投與一次。然而，在第二期臨床試驗中，有 68 % 的患者在治療過程中需將劑量調降至每日 30 毫克或 15 毫克。</p>
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，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告基於本案藥品於我國核准適應症之適用族群限縮在無法以其他 TKIs 治療或具有 T315 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人，認為在「慢性骨髓性白血病」及「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」的藥品治療範疇，本案藥品於我國並無合適的療效參考品。

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)：

本報告共納入 2 筆臨床試驗資料，皆為單臂、開放式作業研究：

第 II 期 PACE 研究

此研究旨在探討 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受，或在任何 TKI 治療後 BCR-ABL 基因出現 T315I 突變的慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 成年病人之療效及安全性；對於慢性期 CML 病人，主要療效指標為於最初 12 個月內達到主要細胞遺傳學反應 (MCyR)，而對於加速期 CML、急性期 CML、Ph+ ALL 病人，主要療效指標則為於最初 6 個月內達到主要血液學反應 (MaHR)。

主要研究結果如後：

- A. 在慢性期 CML 病人 (267 人) 中，有 56 % (95% CI: 50 to 62 %) 病人於 12 個月內達到 MCyR，估計有 91 % 病人可維持 MCyR 達至少 12 個月，而估計有 82 %

病人可維持 MCyR 達 5 年；5 年無惡化存活率及 5 年整體存活率分別為 53 % 及 73 %。

- B. 在加速期 CML 病人 (83 人)、急性期 CML 病人 (62 人) 及 Ph+ ALL 病人 (32 人) 中，於 6 個月內達到 MaHR 的病人比例分別為 55 % (95% CI: 44 to 66 %)、31 % (95% CI: 20 to 44 %) 及 41 % (95% CI: 24 to 59 %)；其中可維持 MaHR 達至少 12 個月的病人比例估計分別為 48 %、42 % 及 8 %；1 年無惡化存活率分別為 55 %、19 % 及 7 %；1 年整體存活率分別為 84 %、29 % 及 40 %。
- C. 於最終研究結果指出，68 % 病人至少有過 1 次劑量調降，71 % 病人曾經劑量中斷至少 3 天；其中大部分病人在 2013 年 10 月施行主動性劑量調降前，即已調降劑量 (於 2013 年 9 月，已有 59 % 病人至少有過 1 次劑量調降)。
- D. 在 2013 年 10 月實施選擇性劑量調降 40 個月後，90 % 以上已達 MCyR 或 MMR 的慢性期 CML 病人仍維持其反應。

第 I/II 期日本臨床試驗

此項研究於日本境內的 9 個研究中心進行；研究結果 (中位追蹤時間為 14.9 個月) 由 Arinobu Tojo 等人於 2017 年發表於 *International Journal of Hematology*。旨在評估 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的 CML 成年日本病人，或對 1 種以上 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受的 Ph+ ALL 成年日本病人之建議劑量及藥物動力學資料，並評估使用該建議劑量的療效及安全性結果。

共納入 35 位病人；主要研究結果如下：

- A. 第 I 期階段：基於在每天 45 毫克的劑量下未報告有超過 2 件劑量限制毒性 (DLT)，此研究認為在其納入的病人族群中，尚未達到 ponatinib 的最大耐受劑量；最終考量研究中的整體耐受性，及每天 45 毫克為 PACE 研究的評估劑量，結論為日本病人的第 II 期建議劑量為每天 45 毫克。
- B. 第 II 期階段：在慢性期 CML 病人 (17 人) 中，有 65 % 病人於 12 個月內達到 MCyR (1-sided 95 % lower confidence limit= 42 %)；在晚期病人 (18 人) 中，有 61 % 病人於 6 個月內達到 MaHR (1-sided 95 % lower confidence limit= 39 %)。

四、醫療倫理：

有關醫療倫理議題，加拿大 CADTH/pCODR 評估報告提到，針對具有 T315I 突變的 CML 或 Ph+ ALL 病人需要更多有效的治療選擇，因目前在加拿大幾乎沒有治療選擇，現有 TKIs 皆對此突變具有抗藥性。因此，pERC 同意在慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 的病人中，出現 T315I 突變的病人子群體及對先前 TKI 治療出現抗藥性/不耐受的病人子群體，現對於更有效且可耐受的治療，仍有未被滿足的需求；英國 NICE 委員會認同在加速期 CML 病人 (不適於接受異體幹細胞

移植或 bosutinib 治療者)、急性期 CML 病人與 Ph+ALL 病人中，符合生命臨終考量 (end-of-life considerations) (詳如本報告內文整理)；蘇格蘭 SMC 評估報告中亦提到，ponatinib 符合 SMC 罕見疾病藥物標準，其中 Ph+ALL 病人族群另符合 SMC 生命臨終標準 (end-of-life criteria)。

五、成本效益：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。英國 NICE 的評估報告中指出，本品在 CP-CML 族群中不符合生命臨終治療的標準，但其相較於 bosutinib 與最佳支持性療法的 ICER 值，大部分落在 NHS 認為具成本效益的範圍 20,000 至 30,000 英鎊/QALY 內，而本品用於其他符合生命臨終標準的 AP-CML、BP-CML 與 Ph+ALL 族群，其相較於所有比較品的 ICER 值皆少於 50,000 英鎊/QALY。

六、財務衝擊：

- (1) CML：建議者認為本品屬新增關係，其藥費總支出即為對健保之財務影響，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 3 千萬元至第五年 5 千 8 百萬元。本報告預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的 CML 病人數為 22 人至 53 人，對健保的整體財務影響約為第一年的 2 千 8 百萬元至第五年 6 千 5 百萬元。本報告另於敏感度分析中調整本品使用劑量與使用期間後，財務影響約為第一年增加 2 千 1 百萬元至 2 千 8 百萬元之間，第五年增加 4 千 9 百萬元至 8 千 3 百萬元之間。
- (2) Ph+ALL：建議者認為本品屬新增關係，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 98 萬元至第五年 244 萬元。本報告預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的 Ph+ALL 病人數為 12 人至 33 人，整體的財務影響約為第一年的 9 百萬元至第五年 2 千 4 百萬元。在敏感度分析中，本報告調整第二線以 dasatinib 治療失敗而轉為使用本品的比例，在低推估的情境下，未來五年本品使用人數為 11 人至 29 人，財務影響約為 8 百萬至 2 千 1 百萬元；而在高推估的情境下，本品使用人數為 14 人至 38 人，財務影響約為 1 千萬至 2 千 8 百萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Iclusig®	—	—
主成分/含量	Ponatinib ; 15 毫克及 45 毫克	—	—
劑型/包裝	膜衣錠；塑膠瓶裝	—	—
WHO/ATC 碼	L01XE24	—	—
主管機關許可適應症	<p>1) 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。</p> <p>2) 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者。</p>	—	—
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	<p>建議起始劑量為 45 毫克，每天口服投與一次。</p> <p>※對已達到主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response) 之慢性期 (CP) CML 患者及加速期 (AP) CML 患者考慮降低劑量。</p> <p>※最理想的劑量尚未確立。在臨床試驗中，建議起始劑量為 45 毫克，每天口服投與一次。然而，在第二期臨床試驗中，有</p>	—	—

	68 %的患者在治療過程中需將劑量調降至每日 30 毫克或 15 毫克。		
療程	每日持續使用，若 3 個月 (90 天) 內未出現治療反應，應考慮停止服用。	—	—
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：		—	—
<p>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。</p>			

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 104 年 10 月 1 日公告；建議收載 ponatinib，在成本效果改善至可接受程度的條件下，用於不適於接受其他 TKI 治療之慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人，包括①具有 T315I 突變者，以及②對於先前 TKI 治療產生抗藥性或無法耐受者；且病人的 ECOG 體能狀態分數 介於 0 至 2 分之間。治療應持續至出現無法接受的毒性或疾病惡化。</p> <p>另外，在此份評估報告提到有關各利害關係者可進行的後續事宜主要包括：</p> <p>搜集額外的前瞻性證據，以減低對於 ponatinib 臨床效益大小及成本效果的不確定性；包括對於療效、安全性及生活品質的具</p>

	<p>體資訊將特別有價值。</p> <p>進行藥價協議 (pricing arrangements)，以改善成本效果至可接受的程度，並減低對於 ponatinib 預算衝擊的不確定性；基於對 ponatinib 的臨床效益估算有相當大的不確定性，pERC 認為將需要大幅調降藥價，且 ponatinib 的價格不應超過 bosutinib。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 103 年 11 月、104 年 7 月及 106 年 11 月公告；最終建議收載 ponatinib 用於：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 具有 T315I 突變 且歷經 imatinib、dasatinib 或 nilotinib 等第一線治療失敗的 CML 病人。 2) 不具有 T315I 突變而歷經 dasatinib 及 nilotinib 治療失敗、或歷經 dasatinib 或 nilotinib 治療失敗且不耐受另一種治療的 CML 病人。 3) 具有 T315I 突變的復發型或頑固型 Ph+ALL 病人。 4) 不具有 T315I 突變而歷經 dasatinib 治療失敗或不耐受的復發型或頑固型 Ph+ ALL 病人。
NICE (英國)	<p>於民國 106 年 6 月 28 日公告；</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於慢性期、加速期或急性期 CML 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇： <ul style="list-style-type: none"> - 對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性； - 無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療； - 具有 T315I 基因突變。 2) 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於 Ph+ ALL 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇： <ul style="list-style-type: none"> - 對 dasatinib 治療具有抗藥性； - 無法耐受 dasatinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療； - 具有 T315I 基因突變。 3) 上述建議僅成立於廠商以在病人可近性方案中同意的折扣價格供給 ponatinib。

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。

【英可欣膜衣錠 15 毫克、英可欣膜衣錠 45 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 107 年 07 月 18 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

人體血球有 3 種主要類型：紅血球、白血球及血小板，分別負責攜帶氧氣、對抗病菌及控制出血；大部分血球形成自骨髓中的造血幹細胞（hematopoietic stem cells）。造血幹細胞會初步分化為骨髓樣前驅細胞（myeloid progenitor cell）及淋巴樣前驅細胞（lymphoid progenitor cell）：

- 骨髓樣前驅細胞會分化成紅血球、血小板及骨髓芽細胞（myeloblast）；後者會再進一步分化為顆粒球（granulocyte：包括嗜中性球[neutrophil]、嗜酸性球[eosinophil]及嗜鹼性球[basophil]）；
- 淋巴樣前驅細胞則會分化成淋巴芽細胞（lymphoblast），再進一步分化為成淋巴球（lymphocyte：包括自然殺手細胞[natural killer cell]、T 細胞及 B 細胞）；成熟的血球方自骨髓離開而進入血液中。

而白血病（leukemia）為緣起自血液形成細胞的癌症，依疾病進展的速度及病變起始的血液細胞種類區分為多種形態。

本案藥品 ponatinib 為一種酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) [1]，於我國核准適應症為：「①治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML^b) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL^c) 成人患者；②治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 成人患者」。本報告以下將針對 CML 及 Ph+ ALL 分別進行疾病及治療現況簡介 (僅針對成年病人)^d，以助於瞭解本案藥品可能之臨床定位。

【慢性骨髓性白血病 (CML)】

CML 為一種骨髓增殖性腫瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPNs)，起因於第 9 對染色體上的 ABL 基因轉位至第 22 對染色體，並與第 22 對染色體上的 BCR 基因融合形成 BCR-ABL1 基因，而轉譯產生的 BCR-ABL1 蛋白具有高度的酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 活性，會導致過多的顆粒球產生；該異常的第 22 對染色體即為所謂的「費城染色體」，為 CML 的疾病標誌。

CML 的病程依血液及骨髓中出現的芽細胞 (blast) 數量，由低至高可分為三個階段：慢性期 (chronic phase)、加速期 (accelerated phase) 及急性期 (blast phase)；於慢性期時大部分沒有症狀或僅有輕微症狀 (如疲倦)，病程於此時進展非常緩慢，可能歷時數月至數年，對治療的反應相對較佳；至加速期時可能會開始出現發燒、體重減輕、脾臟腫大等症狀，染色體上也可能出現新的異常變化；最終則進展至急性期，此時可能危及生命。

(一) NCCN 治療指引建議

1. 慢性期 CML

- (1) 第一線治療建議：第 1 代 TKI (imatinib)、第 2 代 TKI (dasatinib、nilotinib、bosutinib) 或參與臨床試驗。
- A. 第一線 TKI 治療的選擇應考量病人的風險分數、年齡、共病症、對治療的耐受能力與各藥品的不良事件資料。
- B. 對於風險分數屬中或高風險的病人^e，使用第 2 代 TKI 較可能達到分子學反應，且疾病進展為加速期或急性期的風險較低。

^b Chronic myeloid leukemia。

^c Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia。

^d 此處將綜合彙整美國國家癌症資訊網[2, 3] (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 及歐洲腫瘤醫學會[4, 5] (European Society for Medical Oncology, ESMO) 等兩個組織發布之最新治療指引供參考。在國內資料部分，僅搜尋到各家醫院的治療建議或個別臨床醫師撰寫的疾病簡介，並無治療指引或共識可以沿用。

^e 依病人年齡、脾臟大小及血液學數據，利用 Sokal score 或 Hasford (EURO) score 等評分工具進行計算；低風險病人為 Sokal score < 0.8 或 EURO score ≤ 780，中風險病人為 0.8 ≤ Sokal score < 1.2 或 781 ≤ EURO score < 1480，高風險病人為 Sokal score ≥ 1.2 或 EURO score ≥ 1480。

- C. 不建議對新診斷為慢性期 CML 的病人進行基期 BCR-ABL1 突變狀態分析。
- (2) 若在第一線治療後 3 個月後未能達到治療反應，應考慮改變治療方式；建議評估是否適於進行異體幹細胞移植；建議進行突變分析，以助於選擇後續的 TKI 治療。
- A. 對 imatinib 治療具有抗藥性 (T315I 突變除外^f) 或無法耐受時的治療建議：轉為使用其他 TKI (dasatinib、nilotinib 或 bosutinib)，或提高 imatinib 劑量至每天 800 毫克。
- B. 對 dasatinib、nilotinib 或 bosutinib 治療具有抗藥性或無法耐受時的治療建議：轉換使用其他 TKI (不包括 imatinib)；對於曾使用過 dasatinib 或 nilotinib 的病人，bosutinib 為一項有效的治療選擇；ponatinib 適用於具有 T315I 突變或不適用其他 TKI 治療的病人；而對於具有 T315I 突變或對兩種以上 TKIs 具有抗藥性的病人，omacetaxine^g可為一項治療選擇。

2. 晚期 CML (包括加速期 CML 及急性期 CML)：

- (1) 建議所有晚期 CML 病人接受評估是否適於進行異體幹細胞移植或參與臨床試驗，並建議在開始 TKI 治療前完成突變分析。
- (2) 疾病病程於 TKI 治療期間進展至晚期的病人，其預後較診斷時即處於晚期病程的病人差；對於此類病人，TKI 的選擇需考量先前治療情形及/或 BCR-ABL1 突變情形。
- (3) 加速期 CML：新診斷的病人建議以 TKI^h做為第一線治療，依據 TKI 的治療反應可考慮進行異體幹細胞移植。而對於在 TKI 治療期間進展至加速期 CML 的病人，以先前未曾使用過的其他 TKI 治療，將有助於銜接異體幹細胞移植；另外，對於病程進展至加速期的 CML 病人，omacetaxine 亦為一項選擇治療 (不適用於診斷時即處於加速期的病人)。
- (4) 急性期 CML：診斷時即處於急性期的病人是非常罕見的，此時異體幹細胞移植為合適的第一線治療選擇。而對於在 TKI 治療期間進展至急性期 CML 的病人，以先前未曾使用過的其他 TKI 治療 (合併化學治療或類固醇)，將有助於銜接異體幹細胞移植。另建議給予中樞神經系統預防性治療 (CNS prophylaxis)。

(二) ESMO 治療指引建議

1. 慢性期 CML：

- (1) 第一線治療建議：imatinib、nilotinib、dasatinib；而使用 nilotinib 或 dasatinib 達分子學反應的機率較高，且對於 Sokal score 屬於中或高風險的病人，

^f 若具有 T315I 突變，則對 imatinib、dasatinib、nilotinib 及 bosutinib 治療皆具有抗藥性。

^g 為蛋白質轉譯抑制劑 (protein translation inhibitor)。

^h Imatinib 具有良好的血液學及細胞遺傳學反應率；對 imatinib 治療具有抗藥性或無法耐受的病人，已證實具有活性的藥品包括有 dasatinib、nilotinib、bosutinib 及 ponatinib。

使用 nilotinib 或 dasatinib 疾病進展為加速期或急性期的風險較低。

- (2) 第二線或第三線治療建議：轉換使用其他 TKI 治療，選擇包括 imatinib、nilotinib、dasatinib、bosutinib、ponatinib；其中 ponatinib 應考慮用於具有 T315I 突變的 CML 病人，或不適用其他 TKIs 時。
- (3) 對於歷經至少 2 種 TKIs 治療失敗，或具有 T315I 突變且已嘗試 ponatinib 治療的病人，異體幹細胞移植仍為 1 項重要的治療選擇。

2. 晚期 CML：

- (1) 異體幹細胞移植為急性期 CML 病人僅有的治癒性治療方式；而對於在 TKI 治療期間病程進展為加速期，或未有充分治療反應的高風險病人，應儘早開始考慮接受異體幹細胞移植。
- (2) 對於不適於接受異體幹細胞移植的晚期 CML 病人，使用 TKI 單獨治療或合併化學治療可能為不錯的治療選擇；此亦可考慮用於異體幹細胞移植前，有助於橋接及減積 (debulking)。

【費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL)】

ALL 為一種進程快速的白血病，特徵為骨髓中產生大量未成熟的淋巴芽細胞，排擠健康血液細胞的生長，且會離開骨髓進入血液及身體其他部位(如脾臟、胸腺、淋巴結、肝臟、睪丸、腦部及脊髓附近等)；常見症狀如疲勞、貧血、經常感染、容易瘀青或出血與淋巴結、肝臟及/或脾臟腫大等。約 20 至 30 % 的 ALL 成年病人具有費城染色體 (帶有 BCR-ABL1 基因)，並具有較差的預後。

(一) NCCN 治療指引建議

1. ALL 的治療包含三個階段：(1) 緩解誘導期、(2) 緩解後鞏固期及 (3) 維持期；且在各治療階段皆應給予中樞神經系統預防性治療。
2. 若緩解誘導治療未能使 ALL 達到完全緩解狀態 (complete remission)，則為頑固型 ALL；若在達完全緩解狀態後再次出現 ALL，則為復發型 ALL。
3. 治療選擇依是否具有費城染色體及年齡而異 (下表僅針對 Ph+ALL 病人)。
4. 針對頑固或復發型 ALL 病人，TKI 的選擇依突變狀態而定，可選用在誘導治療時未使用過的其他 TKIs (包括 imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib 或 ponatinib)；其中基於 ponatinib 治療後有高比例病人發生嚴重血管事件，美國 FDA 限縮 ponatinib 適應症為用於治療具有 T315I 突變或對其他 TKI 治療具有抗藥性的病人。

(Ph+ ALL)	15 至 39 歲	40 歲以上	
		< 65 歲且無顯著共病症	≥ 65 歲或具顯著共病症
緩解誘導治療 remission induction	<ul style="list-style-type: none"> - 臨床試驗 - TKI 合併多重藥品化學治療 - TKI 合併類固醇 	<ul style="list-style-type: none"> - 臨床試驗 - TKI 合併類固醇 - TKI 合併低強度化學治療 	

(Ph+ ALL)	15 至 39 歲	40 歲以上	
		< 65 歲且無顯著共病症	≥ 65 歲或具顯著共病症
緩解後鞏固治療 postremission consolidation	<ul style="list-style-type: none"> - 若有合適骨髓捐贈者：異體幹細胞移植 - 若無合適骨髓捐贈者：持續使用 TKI 合併多重藥品化學治療 	<ul style="list-style-type: none"> - 持續使用 TKI 合併或不合併類固醇 - 持續使用 TKI 合併或不合併低強度化學治療 - 異體幹細胞移植 	
維持治療 maintenance	<ul style="list-style-type: none"> - 若有合適骨髓捐贈者：TKI - 若無合適骨髓捐贈者：TKI 合併 <u>vincristine, prednisone</u>，若可耐受再加入 methotrexate (MTX) 及 6-mercaptopurine (6-MP) 	<ul style="list-style-type: none"> - TKI 合併 <u>vincristine, prednisone</u>，若可耐受再加入 MTX 及 6-MP 	
頑固或復發型治療 Refractory/ relapse (右方建議適用所有年齡層)	<ul style="list-style-type: none"> - 在接受先前含 TKI 治療後疾病復發或具頑固型疾病的病人，建議進行 ABL1 激酶區域突變檢測 - 治療選擇*： <ul style="list-style-type: none"> ◆ 臨床試驗 (優先考慮) ◆ TKI 合併或不合併多重藥品化學治療 ◆ TKI 合併或不合併類固醇 (特別是無法耐受多重藥品化學治療的老年人) - 若有合適捐贈者，應考慮接受異體幹細胞移植 		

*在此未列出適用於 B-ALL 的治療選擇：blinatumomab、inotuzumab、ozogamicin 及 tisagenlecleucel。

(二) ESMO 治療指引建議

1. 對於 Ph+ALL 病人使用 TKI 治療的建議如下：

- (1) 用於前線治療時，TKI 應與化學治療合併使用。
- (2) TKI (imatinib 400 至 800 毫克) 應持續給予，包括在幹細胞移植後。
- (3) 建議延長監測 BCR-ABL1 微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 及抗藥性突變篩檢；若持續具有 MRD、MRD 數值升高或出現抗藥性突變，則轉換為使用第 2 代或第 3 代 TKI。

2. 對於復發型 Ph+ALL 病人的治療建議如下：

- (1) 應依據 BCR-ABL1 突變分析結果選用新一代的 TKIs。
- (2) 對於 imatinib 失去反應的病人，可能對 nilotinib 或 dasatinib 有反應；而對於具有 T315I 突變的病人，尚可選擇使用 ponatinib。
- (3) 無證據顯示在復發後使用 TKI 治療可帶來長期存活效益，大部分病人仍必須接受異體幹細胞移植。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[6]，本案藥品 ponatinib 之 ATC 分類碼為「L01XE24」，而 ATC 分類碼前五碼同屬「L01XE」(Protein kinase inhibitors/ Other antineoplastic agents/ Antineoplastic agents/ Antineoplastic and

immunomodulating agents) 之其他藥品成分共有 40 項，其中已於我國上市且藥品許可證之核准適應症為治療「慢性骨髓性白血病」之藥品成分有 imatinib (L01XE01)、dasatinib (L01XE06) 及 nilotinib (L01XE08)；而核准適應症為治療「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」之藥品成分有 imatinib 及 dasatinib。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[7]，以「白血病」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」；經逐項篩選，除本案藥品 ponatinib 外，尚尋獲其他藥品成分依疾病類別分述如下：

(一) 獲准用於治療「慢性骨髓性白血病」之其他藥品成分：

TKIs	dasatinib、nilotinib、imatinib
干擾素	interferon alpha-2a
類固醇	betamethasone、dexamethasone、methylprednisolone、triamcinolone、prednisolone
化學治療	busulfan、daunorubicin HCl、mitomycin C、cyclophosphamide monohydrate、vincristine sulfate
其他	hydroxyurea、colchicine、methotrexate、azathioprine

(二) 獲准用於治療「急性淋巴性白血病」之其他藥品成分：

TKIs	dasatinib、imatinib
類固醇	betamethasone、dexamethasone、methylprednisolone、triamcinolone、cortisone acetate、prednisolone
化學治療	busulfan、daunorubicin HCl、idarubicin HCl、cytarabine、mitomycin C、cyclophosphamide monohydrate、vincristine sulfate、vinblastine sulfate、clofarabine
其他	colchicine、methotrexate、azathioprine、inotuzumab ozogamicin*、L-asparaginase 及 pegaspargase

* 核准適應症為「單獨使用，適用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 之成人病患。具費城染色體陽性 (Ph+) 的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 治療無效」。

經查衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第九節 抗癌瘤藥物》內容[8]，結果如下：

- (一) 就治療「慢性骨髓性白血病 (CML)」，尋獲有關於 imatinib、dasatinib、nilotinib 之藥品給付規定 (詳如附錄一)。
- (二) 就治療「急性淋巴性白血病 (ALL)」，尋獲有關於 imatinib、dasatinib、clofarabine 之藥品給付規定 (詳如附錄一)。

綜合上述查詢結果，並參考前一章節所摘要之國外臨床治療指引建議內容，在「慢性骨髓性白血病」藥品治療範疇，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品僅有 omacetaxine (L01XX40)，係獲建議用於具有 T315I 突變或對兩種

以上 TKIs 具有抗藥性的慢性期及疾病進展至加速期的 CML 病人，惟其尚未在我國上市。而在「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」藥品治療範疇，本報告則認為未有與本案藥品具有相近治療地位之藥品。

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 2015 年 10 月 1 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 11 月、2015 年 7 月及 2017 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 6 月 28 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2015 年 4 月 13 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期為 2018 年 6 月 14 日)。
建議者提供之資料	2018 年 5 月 15 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)

至 2018 年 5 月 18 日止，於 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」，共查獲 1 份經共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)發表之藥品評估報告，公告日期為 2015 年 10 月 1 日[9]；摘要說明如後。

1. 給付建議ⁱ

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review

ⁱ Ponatinib 於加拿大核准適應症為：Treatment of adult patients with chronic phase (CP), accelerated phase (AP), or blast phase (BP) chronic myeloid leukemia (CML) or Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) for whom other tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy is not appropriate, including CML or Ph+ ALL that is T315I mutation positive or where there is prior TKI resistance or intolerance. (查詢日期為 2018 年 5 月 18 日)。

Committee, pERC) 建議收載 ponatinib，在成本效果改善至可接受程度的條件下，用於不適於接受其他酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治療之慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人，包括①具有 T315I 突變者，以及②對於先前 TKI 治療產生抗藥性或無法耐受者；且病人的 ECOG 體能狀態分數^j應介於 0 至 2 分之間。治療應持續至出現無法接受的毒性或疾病惡化。

2. 建議理由 (療效部分)

- (1) 基於在 1 項非比較性研究 (non-comparative study；即 PACE 研究) 中顯示的具有臨床意義且持久的細胞遺傳學反應率 (cytogenetic response rate)、1 年無惡化存活率 (progression-free survival [PFS] rate) 及整體存活率 (overall survival [OS] rate) 結果；儘管 ponatinib 具有顯著毒性，且缺乏有關 ponatinib 對於生活品質影響的資料；委員會仍結論 ponatinib 具有淨臨床效益 (net clinical benefit)。
- (2) 對於具有 T315I 突變的 CML 或 Ph+ ALL 病人，pERC 認為有未被滿足的臨床需求 (unmet need)^k。
- (3) 病人著重的價值包括生活品質、疾病控制、有更多治療選擇、治療相關的不良事件是可耐受的；而 pERC 認同 ponatinib 的使用符合病人價值。

另一方面，委員認為在比較 ponatinib 與最佳支持照護 (best supportive care [BSC]，如 hydroxyurea) 或異體幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplant [ASCT]) 時，因為臨床資料的高度不確定性，無法結論為 ponatinib 是具有成本效果的。

3. 各利害關係者可進行的後續事宜 (potential next steps for stakeholders)

- (1) 搜集額外的前瞻性證據，以減低對於 ponatinib 臨床效益大小及成本效果的不確定性；包括對於療效、安全性及生活品質的具體資訊將特別有價值。
- (2) 進行藥價協議 (pricing arrangements)，以改善成本效果至可接受的程度，並減低對於 ponatinib 預算衝擊的不確定性；基於對 ponatinib 的臨床效益估算有相當大的不確定性，pERC 認為將需要大幅調降藥價，且 ponatinib 的價格不應超過 bosutinib。
- (3) 等待證據以減低對於 ponatinib 最佳起始劑量的不確定性，在 PACE 研究

^j ECOG 體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score)，介於 0 分至 5 分之間，0 分代表沒有症狀且具完全活動力，分數愈高代表失能的程度愈高。

^k 於評估 ponatinib 之時，加拿大境內對於 CML 及 Ph+ ALL 的背景治療選擇：(1) 異體幹細胞移植，可能為治癒性治療，但不適用於大部分病人，因捐贈者有限、病人通常年長或脆弱而無法承受異體幹細胞移植相關的病症；(2) imatinib、dasatinib、nilotinib 及 bosutinib 等 BCR-ABL TKIs，其中 bosutinib 適用於臨床上不適合以 imatinib、dasatinib 或 nilotinib 接續治療者；而當時 pCODR 已完成 bosutinib 的審查，惟各省尚在討論是否給付中；(3) 最佳支持照護 (如 hydroxyurea)。然而，若 CML 及 ALL 病人具有 T315I 突變，則其白血病對所有現有 TKIs (包括 bosutinib) 皆具有抗藥性。

中報告有治療後出現的動脈血栓栓塞及動脈狹窄事件 (treatment-emergent arterial thromboembolic and arterial stenosis events)；pERC 指出在 PACE 研究中大部分受試者有調降劑量 (44 %) 及/或中斷劑量 (73 %)，且 ponatinib 製造商對該研究發布了劑量調降建議¹；pERC 認為在日本執行的 1 項第 I/II 期臨床試驗及 OPTIC 試驗 (預計完成日期分別為 2018 年 7 月及 2020 年 6 月) 可就最佳起始劑量提供資料。

- (4) 考慮限由經許可的醫師開立處方以提升照護品質 (如挑選最適合接受治療的病人、對藥品毒性有最佳的處置及減低財務衝擊等)；pERC 做此建議係考量 ponatinib 具有相當大的相關潛在毒性，故可能最好是由專攻 CML 及 ALL 治療的血液腫瘤科醫師提供處置。
- (5) 對於不適於接受其他 TKI 治療的 CML 病人，目前未知 ponatinib 與 bosutinib 的最佳治療次序；然而，基於 ponatinib 相關的嚴重不良事件，pERC 認為 ponatinib 可能使用於病人已用盡其他獲給付的 TKIs 治療選擇時；pERC 建議各省及各省的腫瘤團體可合作發展出一套共同的做法。

4. 證據摘要 (療效相關評估內容及病友表團體意見)

(1) 整體臨床效益

在此評估範疇中，pCODR 僅納入 1 項第 II 期、開放式作業 (open-label)、單臂 (single-arm) 試驗；此即 PACE 研究，係評估 ponatinib (每天 45 毫克) 用於對 imatinib、dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的病人，包括於 TKI 治療後出現 T315I 突變的病人。

有關 PACE 研究之詳細資訊，請詳見本報告於「電子資料庫相關文獻」一節的摘要說明，在此僅呈現 pCODR 審查觀點。

A. 受試族群：已歷經許多治療的 CML/Ph+ ALL 病人。

B. 主要療效結果：ponatinib 治療帶來具有臨床意義的改善。

- (a) pERC 主要考量的療效指標包括主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response, MCyR)、主要血液學反應 (major hematologic response, MaHR)、完全細胞遺傳學反應 (complete cytogenetic response, CCyR) 及 1 年整體存活率；並同意在此疾病範疇中，MCyR 為 OS 的合理替代指標。
- (b) 雖然反應率及可維持反應的病人比例隨著疾病進展而下降，pERC 指出在出現 T315I 突變的病人次族群中，其反應率與對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的病人次族群相似。
- (c) 具有反應的病人比例，不因對先前 TKI 治療具有抗藥性/無法耐受或先前

¹ 建議內容：對於已達到主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response, MCyR) 的慢性期 CML 病人，劑量可調降至每天 15 毫克；對於尚未達到 MCyR 的慢性期 CML 病人 (包含加速期及急性期病人)，劑量可調降至每天 30 毫克。

TKI 治療數量而有顯著差異。

- (d) 在所有次族群中，皆有高比例的病人達到 MCyR 及 MaHR，此包括具有 T315I 突變者；而 1 年整體存活率及 1 年無惡化存活率的結果支持 ponatinib 具有淨臨床效益的結論。
- (e) 然而，儘管 pERC 認為 ponatinib 具有淨臨床效益，但基於 PACE 試驗未有對照組，無法評論其臨床效益大小。

C. 生活品質：PACE 研究未評估生活品質。

D. 安全性結果：具顯著毒性，需警惕地監測並及早處置。

- (a) 最常見的第三級/第四級治療相關不良事件為血小板缺乏症 (thrombocytopenia) 及嗜中性球減少症 (neutropenia)。
- (b) 研究中有顯著的動脈血栓栓塞及動脈狹窄事件，包括心臟、中樞神經系統及周邊動脈事件。在 120 天的安全性更新中，有 51 位病人 (11%) 發生缺血事件，而其中 34 位病人被認為是發生嚴重缺血事件。
- (c) 超過半數的慢性期 CML 病人經歷至少 1 件嚴重不良事件，加速期 CML、急性期 CML 及 Ph+ ALL 的病人則有更高比例。
- (d) 其他治療後出現的嚴重不良事件包括出血 (4%)、心臟衰竭 (4%)、高血壓 (2%) 及胰臟炎 (5%)。
- (e) 共有 57 件 (15%) 死亡事件發生於試驗期間或治療停止後 30 天內，其中 5 件被認為可歸因於 ponatinib 治療，包括肺炎、心肌梗塞、真菌性肺炎 (fungal pneumonia)、胃出血及心搏停止。

E. 限制：缺乏與現有治療的直接比較資料。

- (a) 雖然 PACE 試驗經適當執行，但基於其屬非隨機分派且非比較性的試驗，無法藉此如隨機對照試驗般得到穩健的結論。
- (b) pERC 認為基於缺乏隨機分派的比較性試驗，故關於 ponatinib 的臨床效益大小，係有相當大的不確定性。

F. 需求：具有 T315I 突變的 CML 或 Ph+ ALL 病人需要更多有效的治療選擇。

- (a) 對於不適於接受異體幹細胞移植的病人，現有治療選擇包括用於第一線治療的 BCR-ABL TKIs：imatinib，及第二代 TKIs：dasatinib、nilotinib、bosutinib (正於各省審查中)。
- (b) 然而，對於出現 T315I 突變的 CML 或 Ph+ ALL 病人來說，目前幾乎沒有治療選擇，因為現有 TKIs 皆對此突變具有抗藥性。
- (c) pERC 同意在慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 的病人中，出現 T315I 突變的病人子群體及對先前 TKI 治療出現抗藥性/不耐受的病人子群體，現對於更有效且可耐受的治療，仍有未被滿足的需求。

(2) 病人代表團體意見

A. CML/ALL 病人著重的價值：生活品質、疾病控制、治療選擇。

- (a) 病人表示願意忍受部分不良事件，以確保可獲得最佳的反應。
- (b) 對大部分的病人而言，現有 TKIs (imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib) 對於控制腫瘤基因 BCR-ABL 的效果很好；但有小部分病人（包括出現 T315I 突變者），現有治療無法良好耐受及/或無法有效對抗藥性疾病。

B. 病人對治療的期待：有更多治療選擇、不良事件是可耐受的。

- (a) 有 10 位使用過 ponatinib 的病人提供意見表示於 ponatinib 治療期間的反應顯著改善其福祉，但報告有乾眼、便秘、疲勞及肌肉痛等難以處理的不良事件，並表達其希望有更好的方式可以處理這些不良事件。
- (b) pERC 明白病人代表團體不容易接洽到對新治療有直接使用經驗的病人，特別是其中有歷經顯著的不良事件者，但認為若能得到由 ponatinib 治療獲得正面及負面結果的病人所提供的意見將是有幫助的。
- (c) 病人意見表示 ponatinib 可能幫助對先前治療失去反應，而需要時間尋找合適的骨髓捐贈者的病人。
- (d) 病人期待 ponatinib 治療可以減少往返醫院的次數。
- (e) 雖然 ponatinib 具有嚴重的心血管不良事件，病人認為這些事件可藉由心臟腫瘤計畫（a cardio oncology program）得到監測。

（二）PBAC（澳洲）

至 2018 年 5 月 18 日止，於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」，共查獲 3 份公開摘要文件（public summary document），公告日期分別為 2014 年 11 月[10]、2015 年 7 月[11]及 2017 年 11 月[12]；前揭 3 份文件係就同一申請案之多次評估結果；以下僅摘要最終給付建議及與本案議題相關之論述。

1. 給付建議^m

PBAC 建議收載 ponatinib 用於：

- (1) 具有 T315I 突變且歷經 imatinib、dasatinib 或 nilotinib 治療失敗的慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukaemia, CML）病人。
- (2) 不具有 T315I 突變而歷經 dasatinib 及 nilotinib 治療失敗、或歷經 dasatinib

^m Ponatinib 於澳洲核准適應症為：(1) Chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia whose disease is resistant to, or who are intolerant of at least two prior tyrosine kinase inhibitors; or where there is a T315I mutation. (2) Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) whose disease is resistant to, or who are intolerant of dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or where there is a T315I mutation.（查詢日期為 2018 年 5 月 18 日）。

或 nilotinib 治療失敗且不耐受另一種治療的 CML 病人ⁿ。

- (3) 具有 T315I 突變的復發型或頑固型 (relapsed or refractory) Ph+ ALL 病人。
- (4) 不具有 T315I 突變且歷經 dasatinib 治療失敗或不耐受的復發型或頑固型 Ph+ ALL 病人。

2. 建議理由：

- (1) PBAC 認為以 dasatinib 及 nilotinib 的藥價作為標準，再依處置治療相關毒性所需費用調整 ponatinib 的藥價後，ponatinib 的成本效益是可接受的；而 3 項藥品用於 CML 的等效劑量 (equi-effective dose) 被認為是 ponatinib 每日 30.2 毫克、dasatinib 每日 102 毫克及 nilotinib 每日 797 毫克。
- (2) PBAC 認為對於具有 T315I 突變的 CML 病人，ponatinib 是最有效的 TKI；ponatinib 用於此病人族群的反應率 (response rate)，相似於 dasatinib 或 nilotinib 用於不具有 T315I 突變的 CML 病人作為第二線治療的反應率。
- (3) PBAC 認為 ponatinib 的毒性資料劣於 imatinib、dasatinib 及 nilotinib，特別是針對嚴重血管阻塞事件 (serious vascular occlusive events)。
- (4) 有關 ponatinib 用於不具有 T315I 突變的 Ph+ ALL 病人 (包括具有少見的突變 [如 F317L 及 E225V] 者)，因證據資料有限，PBAC 遲至 2017 年 11 月公告之公開摘要文件方建議收載；雖然該次評估時並未有額外資料提供，但 PBAC 指出此病人族群小，具有臨床需求，且在公共領域 (public domain) 有興起資料顯示 ponatinib 對於 Ph+ ALL 的活性與 T315I 突變表現無關。

3. 參考品：

PBAC 指出 ponatinib 的參考品選擇是複雜的；依據不同臨床情境^o，可能為 dasatinib、nilotinib 或其他 non-TKI 治療 (包括 hydroxyurea、干擾素 [interferon]、異體造血幹細胞移植 [allogeneic haematopoietic stem cell transplantation] 及救援性化學治療 [salvage chemotherapy])；然而，PBAC 認為在 CML 第二線及更後線治療範疇中，以 dasatinib 及 nilotinib 作為標準 (benchmarking against dasatinib and nilotinib in second and subsequent line therapy in CML)，是為訂定符合成本效益之 ponatinib 藥價的合理基礎。

4. 消費者意見 (consumer comments)：

ⁿ PBAC 指出由於 nilotinib 適應症未核准用於「正值急性轉化期 (blast crisis) 之 CML 病人」，故對此病人族群之給付建議不限制須歷經 nilotinib 治療失敗或不耐受。

^o 【補充說明】 PBAC 認為對於不具有 T315I 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人，在第三線治療範疇，dasatinib 或 nilotinib 為合理的參考品；而在第四線治療範疇，最合適的參考品為 BSC 或異體幹細胞移植。另外，PBAC 認為對於具有 T315I 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人，dasatinib 或 nilotinib 不如 ponatinib 般有效，故 BSC 或異體幹細胞移植為最合適的參考品。

- (1) 描述有關 ponatinib 治療的效益，包括對沒有其他治療替代品的病人有合理的反應率，及對小部分適用的病人有顯著延長生命。
- (2) 表達在對現有給付治療無反應的病人中，存有對 ponatinib 的臨床需求。
- (3) 澳大利亞和紐西蘭血液學協會 (Haematology Society of Australia and New Zealand, HSANZ) 強調在具有 T315I 突變的 CML 病人中，存有對 ponatinib 的臨床需求。PBAC 特別指出 HSANZ 表示在實務中所使用的 ponatinib 劑量很可能會低於 PACE 研究所使用的。

5. 相對療效及安全性：

- (1) 可支持 ponatinib 相較於 dasatinib 及 nilotinib 相對療效及安全性的間接證據是不明確的，原因如下：
 - A. PBAC 共納入 11 項非隨機分派、單臂研究：3 項為 ponatinib 研究；8 項為 dasatinib 或 nilotinib 研究（大部分為觀察性研究且於單一研究中心執行）。
 - B. 無共同參考品（common comparator）以進行間接比較。
 - C. 各研究之間具有高度的異質性。
- (2) 受限於比較性資料的品質不佳，並回顧先前審查 imatinib、dasatinib 及 nilotinib 的資料，PBAC 認為 ponatinib 具有下列特性：
 - A. Ponatinib 用於具有 T315I 突變的慢性期 CML 病人所誘發的反應，與其他 TKIs 用於新診斷的慢性期 CML（de novo chronic phase CML）病人所達到的反應相似。
 - B. Ponatinib 用於不具有 T315I 突變的 CML 病人作為第二線及第三線治療時，其反應率與 dasatinib 或 nilotinib 相似。
 - C. Ponatinib 用於未曾接受過 dasatinib 治療的急性期 CML 病人時，其反應率與 dasatinib 相似。
 - D. Ponatinib 用於具有 T315I 突變的 Ph+ALL 病人時，有活性可誘發暫時性反應。
 - E. Ponatinib 用於不具有 T315I 突變的 Ph+ALL 病人也可能有活性，但資料不足至有信心決定其有效性的程度。
 - F. 依據 FDA 實施的安全性措施及 ponatinib 試驗資料（PACE 研究[第 II 期]、101 研究[第 I 期]及 EPIC 試驗 [第 III 期]^P），PBAC 認為 ponatinib 的毒性資料劣於 imatinib、dasatinib 及 nilotinib，特別是針對嚴重血管阻塞事件；故 PBAC 認為 ponatinib 的臨床效益僅可能在用於歷經其他 TKIs 治療失敗或因顯著毒性/禁忌症而不適用其他 TKIs 治療的病人時，才可能超過其臨床危害。

（三） NICE（英國）

^P EPIC 試驗為隨機分派、開放式作業試驗，旨在比較 ponatinib 與 imatinib 用於新診斷的 CML 病人；此試驗因考量 ponatinib 相關的血管不良事件而提前終止。

至 2018 年 5 月 18 日止，於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」，共查獲 1 份科技評議指引 (technology appraisal guidance)，公告日期為 2017 年 6 月 28 日[13]；摘要說明如下。

1. 給付建議^q

(1) 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於慢性期、加速期或急性期 CML 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：

- A. 對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性；
- B. 無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；
- C. 具有 T315I 基因突變。

(2) 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於 Ph+ALL 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：

- A. 對 dasatinib 治療具有抗藥性；
- B. 無法耐受 dasatinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；
- C. 具有 T315I 基因突變。

(3) 上述建議僅成立於廠商以在病人可近性方案 (patient access scheme) 中同意的折扣價格供給 ponatinib。

2. 臨床療效 (Clinical effectiveness)

【CML】

(1) 臨床證據來自 PACE 研究 (為第 II 期、單臂、開放式作業、非比較性研究)；委員會瞭解因倫理考量而未能設計經隨機分派的安慰劑對照試驗；委員會另瞭解研究中的部分病人有調整劑量或終止治療，此導致對於 ponatinib 的最佳劑量、治療期間及結果的外推性都具有不確定性；但委員會仍結論此證據足以進行決策。

(2) 委員會在考量 PACE 研究第 1 年結果 (如下表) 及第 4 年結果 (涉及商業機密) 後，結論為 PACE 研究證實 ponatinib 為 CML 的有效治療。

(第 1 年結果)		慢性期 CML	加速期 CML	急性期 CML	
MCyR	by 12 months 或 MaHR	曾使用過 1 種 TKIs	56 %	55 %	31 %
		曾使用過 2 種 TKIs	67 %	61 %	

^q Ponatinib 於歐盟核准適應症為：(1) chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML) who are resistant to dasatinib or nilotinib; who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation. (2) Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) who are resistant to dasatinib; who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate; or who have the T315I mutation. (查詢日期為 2018 年 5 月 18 日)。

by 6 months [*]	曾使用過3種TKIs	45 %	50 %	
	曾使用過4種TKIs	58 %	67 %	
1年整體存活率		94 %	84 %	29 %
1年無惡化存活率		80 %	55 %	19 %

^{*}對於慢性期 CML 病人，欄內數值為 MCyR by 12 months；對於加速期或急性期 CML 病人，欄內數值為 MaHR by 6 months。

- (3) 委員會依 PACE 研究結果，考量 ponatinib 用於具有 T315I 基因突變的 CML 病人之角色，並認為其結果至少相當於 ponatinib 用於不具有 T315I 基因突變的病人；並指出雖然 ponatinib 是唯一許可用於具有 T315I 基因突變病人的藥品，其效果大致較其他藥品用於不具有 T315I 基因突變的病人更好；綜上，委員會結論為 ponatinib 的臨床療效證據顯示其用於具有 T315I 基因突變的病人是有效的，且其臨床療效證據足以進行決策。

(第1年結果)	【具有 T315I 基因突變的病人】		
	慢性期 CML	加速期 CML	急性期 CML
MCyR by 12 months	70 %	—	—
MaHR by 6 months	—	50 %	29 %
1年整體存活率	92 %	未報告	未報告
1年無惡化存活率	83 %	未報告	未報告

- (4) 在參考品部分^r，委員會結論為 bosutinib^s 為最適當的參考品，而對於部分病人而言，最佳支持照護可能為其僅有的選擇，故亦列為參考品。

【Ph+ALL】

- (1) 臨床證據亦來自 PACE 研究，委員會指出因研究中 Ph+ALL 次族群病人僅佔少數（32 位），其結果缺乏統計效力，且研究中 Ph+ALL 次族群病人曾使用過 nilotinib 治療，此與 NHS 實務不符；臨床專家表示參與 PACE 研究的病人在研究前即使用過幾項無效的治療，故其對於 ponatinib 的反應可能會比實務中來得差；最終委員會認同對於此病人族群的證據基礎有限制，但仍結論此證據資料足以進行決策。
- (2) 委員會在考量 PACE 研究第 1 年結果（如下表）及第 4 年結果（涉及商業機密）後，結論為 PACE 研究證實 ponatinib 為 Ph+ALL 的有效治療。
- (3) 委員會亦依 PACE 研究結果，考量 ponatinib 用於具有 T315I 基因突變的 Ph+ALL 病人之角色，並認為其結果至少相當於 ponatinib 用於不具有 T315I 基因突變的病人；並指出雖然 ponatinib 是唯一許可用於具有 T315I

^r 在參考品部分尚論及異體幹細胞移植，但委員會聽聞臨床專家及病人專家表示雖然異體幹細胞移植可能是治癒性的治療，但通常僅在無其他治療選擇時是合適的，且可能不適用於部分慢性期 CML（需考量病人健康狀況或合適捐贈者是否可得），且異體幹細胞移植伴隨顯著的風險。

^s 為與 bosutinib 進行比較，英國 Incyte 公司有進行經配對校正的間接比較（matching adjusted indirect comparison），僅針對慢性期 CML 病人（因僅有此病人族群有足夠資料可進行配對）；委員會指出此分析結果具有不確定性，但仍接受此可用於決策。

基因突變病人的藥品，其效果大致較其他藥品用於不具有 T315I 基因突變的病人更好；故最終委員會的結論與 CML 部分相同。

(第 1 年結果)	整體 Ph+ ALL 病人	具有 T315I 基因突變的 Ph+ ALL 病人
MaHR by 6 months	41 %	36 %
1 年整體存活率	40 %	未報告
1 年無惡化存活率	7 %	未報告

(4) 在參考品部分^t，委員會認為對於適於接受移植的病人，重要的參考品為最佳支持照護及誘導性化學治療 (induction chemotherapy)；然而，委員會指出化學治療僅用以誘導緩解。而對於不適於接受移植的病人，最佳支持照護為僅有的治療選擇 (亦為重要參考品)。

3. 其他考量因素：委員會認同在加速期 CML 病人 (不適於接受異體幹細胞移植或 bosutinib 治療者)、急性期 CML 病人與 Ph+ ALL 病人中，符合生命臨終考量 (end-of-life considerations)。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2018 年 5 月 18 日止，於 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」，共查獲 1 份 SMC 評估意見 (SMC advice)，公告日期為 2015 年 4 月 13 日[14]；摘要說明如下。

A. 給付建議

(a) 建議收載 ponatinib 用於慢性期、加速期或急性期 CML 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：

- I. 對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性；
- II. 無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；
- III. 具有 T315I 突變。

(b) 建議收載 ponatinib 在用於 Ph+ALL 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：

- I. 對 dasatinib 治療具有抗藥性；
- II. 無法耐受 dasatinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；

^t 在參考品部分尚論及異體幹細胞移植，委員會考量對於適於接受異體幹細胞移植的病人，其執行時間點僅會被考慮在 ponatinib 之後，故不被認為是重要參考品。

III. 具有 T315I 突變。

B. 建議理由（療效部分）

在 1 項第 II 期、非比較性研究（即 PACE 研究）中，對於先前曾接受大量治療（heavily pretreated）的 CML 及 Ph+ ALL 病人，ponatinib 證實其療效，包括已使用 dasatinib 或 nilotinib 作為第二線或更後線治療的病人，或具有 T315I 突變的病人。

C. 相對療效及安全性證據摘要

參考證據為 PACE 研究，追蹤至 24 個月的療效及安全性資料。而在安全性部分，SMC 評估意見中另論及下列資料：

- (a) 仿單中刊載在使用 ponatinib 的病人中，曾發生有血管阻塞事件，包括心血管、腦血管、周邊血管事件及靜脈栓塞事件；無論病人是否具有心血管危險因子（包括年齡 < 50 歲者），皆曾經歷這些事件；而發生血管阻塞不良事件的頻率隨年齡增加而增高，具有缺血病史或患有高血壓、糖尿病或高膽固醇血症的病人亦較常發生。
- (b) 歐洲醫藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）在上市審查摘要報告中指出 ponatinib 的主要安全性議題尚有胰臟事件（24 %），包括胰臟炎（7.4 %）；EMA 指出此與其他 TKIs（胰臟炎發生率低於 1 %）不同；然而，胰臟炎罕見導致停用 ponatinib。

D. 臨床療效議題摘要

- (a) Ponatinib 符合 SMC 罕見疾病藥物標準，其中 Ph+ALL 病人族群另符合 SMC 生命臨終標準（end-of-life criteria）。
- (b) SMC 臨床專家認為對於具有 T315I 突變或歷經先前 TKI 治療失敗且不適於接受異體幹細胞移植的病人，有未被滿足的臨床需求。
- (c) Ponatinib 的樞紐試驗為 1 項第 II 期、非比較性研究，缺乏與其他 TKIs 的直接比較性資料。EMA 認為在該試驗中觀察到的反應率具有臨床顯著性，特別是對於具有 T315I 突變的 CML 病人，但不限於此。Ponatinib 在先前曾接受大量治療的 CML 及 Ph+ ALL 病人中證實其療效，包括已使用 dasatinib 或 nilotinib 作為第二線或更後線治療者，以及具有 T315I 突變者。對於先前僅接受過 1 種 TKI 治療的病人，僅有有限的療效資料。
- (d) SMC 臨床專家認為 ponatinib 是一項治療上的進展，因其對於具有 T315I 突變的病人之療效，並認為 ponatinib 的臨床定位特別在於具有 T315I 突變的病人，也包括歷經先前 TKIs 治療失敗的病人。
- (e) SMC 臨床專家另指出 ponatinib 的引進可能會對於病人及醫療服務提供帶來影響，因為需要監測心血管不良事件。Ponatinib 曾被報告嚴重血管阻

塞事件並正接受法規單位監控中；病人的心血管狀態應在開始 ponatinib 治療開始前以及治療期間被規律地監測；ponatinib 不應被使用於具有心肌梗塞或中風病史的病人，除非治療可能帶來的效益大於可能的風險。

E. PACE (Patient and Clinician Engagement Meeting) 會議摘要

此會議的出席成員包括病人團體代表及臨床專家，主要目的是在 NHS Scotland 的現有治療選擇下，共同考量 ponatinib 作為罕見疾病藥品及在 Ph+ ALL 病人中作為生命臨終藥品的附加價值；出席成員所表達的重點摘要如下：

- (a) 對現有第一代及第二代 TKIs 具有抗藥性或無法耐受的病人，其預後是非常差的。慢性期 CML 病人有疾病進展至急性轉化期 (blast crisis) 的風險，而 Ph+ ALL 病人則是具有特別差的預後。
- (b) 相較於現有非常有限的治療選擇，ponatinib 可延長存活並更好地控制症狀，進而帶來生活品質的顯著改善。這對於具有 T315I 突變的病人來說尤為重要，因為目前並無其他有效的治療選擇。
- (c) 傳聞 ponatinib 相關的心血管不良事件可藉由降低劑量而減輕，並仍可維持其臨床效益。
- (d) 對於適於接受幹細胞移植且患有嚴重疾病的年輕病人來說，ponatinib 可減輕移植前的疾病負擔，被認為可橋接一項可能痊癒性的治療。
- (e) 對於病人及家屬來說，得知在疾病後期仍有可用的治療選擇，對於心理層面是有助益的。
- (f) SMC 已接受 imatinib、nilotinib 及 bosutinib 用於治療 CML；基於公平性 (equity) 考量，對這些藥品具有抗藥性或無法耐受的病人也應有機會使用已顯示是為有效的進一步治療選擇（或在具有 T315I 突變的病人中做為第一線治療選擇）。

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：患有慢性骨隨性白血病 (CML) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 之成年病人
-------------------	--

	排除條件：未曾接受治療者
Intervention	Ponatinib
Comparator	不設限（但排除 imatinib、dasatinib、nilotinib 及 bosutinib 等 TKI 藥品 ^u ）
Outcome	不設限
Study design	<ul style="list-style-type: none"> - 隨機對照試驗（randomized controlled trial）、對照臨床試驗（controlled clinical trial）、第 II/III/IV 期臨床試驗 - 系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 14 日，以（ponatinib、chronic myeloid leukemia、acute lymphoblastic leukemia）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

（2） 搜尋結果

【Cochrane Library】

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」後，共查獲 66 筆資料，其中 62 筆為臨床試驗類文獻（Trials）^v，4 筆為科技評估報告（Technology Assessments）。經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 6 筆臨床試驗資料初步符合本報告訂定的 PICOS，說明如下：

- A. 5 筆資料為以 PACE 研究進行後續分析所發表之研討會摘要[18-22]；內容包括 PACE 研究的第 3 年、第 4 年及第 5 年研究結果、針對 40 位於進入 PACE 研究前曾進行幹細胞移植的病人所進行的次族群分析、針對 PACE 研究及第 I 期 ponatinib 研究中具有 T315I 突變的慢性期 CML 病人所進行的次族群合併分析（pooled analysis）。
- B. 1 筆資料為進行中的臨床試驗登記資料，旨在探討 ponatinib 不同劑量（15、30 或 45 毫克，每天 1 次）用於歷經至少 2 種 TKIs 治療失敗或在先前 TKIs 治療後出現 T315I 突變的慢性期 CML 病人（ClinicalTrials.gov 編號：

^u 此係考量本案藥品現於我國核准適應症之適用族群為無法以其他 TKIs 治療或具有 T315 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人；而依國外臨床治療指引建議，現已知具有 T315 突變的病人對於 imatinib、dasatinib、nilotinib 及 bosutinib 等 TKIs 治療是有抗藥性的。

^v 在 62 筆臨床試驗類文獻中，值得一提的是，有 2 筆研討會摘要資料[15, 16]及 1 筆進行中的臨床試驗登記資料[17]，皆旨在探討 ponatinib 用於慢性期 CML 病人作為第二線治療；惟考量本案藥品現於我國核准之適應症內容，本報告未將這些資料納入。

NCT02467270；OPTIC 試驗）[23]；預計完成日期為 2020 年底，預期屆時將可就 ponatinib 的最佳起始劑量提供更多資訊。

【PubMed】

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」後，共查獲 465 筆資料；進一步限縮研究設計後，分別剩餘 17 筆系統性文獻回顧及統合分析資料^w與 12 筆臨床試驗資料^x；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 4 筆臨床試驗資料[26-29]符合本報告訂定的 PICOS；係來自 2 項試驗，其一為 PACE 研究，其二為在日本執行的第 I/II 期臨床試驗。

【Embase】

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字「ponatinib」與「chronic myeloid leukemia 或 acute lymphoblastic leukemia」^y後，共查獲 694 筆資料；進一步限縮研究設計後，分別剩餘 21 筆系統性文獻回顧及統合分析資料與 159 筆臨床試驗資料；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 2 筆臨床試驗資料符合本報告訂定的 PICOS（與在 PubMed 資料庫中尋獲的資料重複）。

總結來說，有關電子資料庫相關文獻搜尋結果，本報告共納入 2 項臨床試驗（其中 PACE 研究結果具有數筆發表資料，在此將呈現主要及追蹤期最長之研究結果）；以下將分別做摘要說明。

【臨床試驗】—PACE 研究（ClinicalTrials.gov 編號：NCT01207440 [30]）

- 最初研究結果（資料分析日期為 2012 年 11 月 9 日）：**A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias.**；由 J.E. Cortes 等人於 2013 年發表於 *The New England journal of medicine* [26]
- 最終研究結果（資料分析日期為 2017 年 2 月 6 日；約完成病人收納後 5 年）：**Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: Final 5-year results of the phase 2 PACE trial**，由 Jorge E Corte 等人於 2018

^w 在 17 筆系統性文獻回顧及統合分析資料中，值得一提的是，有 1 筆資料[24]旨在對至少 1 種第二代 TKIs（bosutinib、dasatinib 及 nilotinib）治療具有抗藥性或無法耐受的慢性期 CML 病人中，比較 ponatinib 及第二代 TKIs 用作第三線治療的相對療效；惟其所納入的研究在研究設計與療效指標的定義及報告上具有相當大的異質性，另考量本案藥品現於我國核准之適應症內容，本報告未將此筆資料納入。

^x 在 12 筆臨床試驗資料中，值得一提的是，有 1 筆第 II 期臨床試驗資料[25]旨在探討 ponatinib 用於僅歷經 1 種 TKI 治療（imatinib、dasatinib 或 nilotinib）失敗的 CML 病人作為第二線治療；惟其僅納入 5 位病人，發表形式為研討會摘要，另考量本案藥品現於我國核准之適應症內容，本報告未將此筆資料納入。

^y 疾病名關鍵字皆以控制詞彙「Emtree term」進行搜尋，並進一步限制「Disease subheading」為 drug resistance 或 drug therapy。

年發表於 *Blood* [31]^z。

- A. 主旨：探討 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受，或在任何 TKI 治療後 BCR-ABL 基因出現 T315I 突變的慢性期/加速期/急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人之療效及安全性。
- B. 研究設計：第 II 期、多國、多中心（66 個）、單臂、開放式作業研究。
- C. 主要病人納入條件：對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受，或在任何 TKI 治療後 BCR-ABL 基因出現 T315I 突變的慢性期/加速期/急性期 CML 或 Ph+ ALL 成年病人（ ≥ 18 歲）；ECOG 體能狀態分數 ≤ 2 分；具有適當的肝臟及腎臟功能、正常的胰臟狀態且無胰臟炎病史、正常的 QT 間隔。
- D. 研究流程：
- (a) 在篩選後，將所有病人依其疾病期別及 BCR-ABL 基因是否具有 T315I 突變，分派為下列 6 個世代之一。

世代 A	慢性期 CML 病人，對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受
世代 B	慢性期 CML 病人，BCR-ABL 基因具有 T315I 突變*
世代 C	加速期 CML 病人，對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受
世代 D	加速期 CML 病人，BCR-ABL 基因具有 T315I 突變*
世代 E	急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人，對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受
世代 F	急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人，BCR-ABL 基因具有 T315I 突變*

* T315I 突變狀態須經中央實驗室確認。

- (b) 所有病人的初始治療劑量皆為 ponatinib 45 毫克，每天 1 次；後續劑量可因應不良事件發生而依計畫書調降為 30 或 15 毫克，每天 1 次；此外，此研究之贊助商於 2013 年 10 月建議施行主動性劑量調降^{aa}，以降低發生動脈阻塞事件的風險。

E. 主要療效指標：

慢性期 CML 病人	於最初 12 個月內達到主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response, MCyR) [*]
其他疾病期別之病人 (包括加速期 CML、急性期 CML、Ph+ ALL)	於最初 6 個月內達到主要血液學反應 (major haematologic response, MaHR) [†]

* MCyR 定義為達到完全細胞遺傳學反應 (complete cytogenetic response, CCyR；定義為在至少 20 個細胞分裂中期的細胞中未偵測到 Ph+細胞) 或部分細胞遺傳學反應 (partial cytogenetic response, PCyR；定義為 Ph+細胞佔 1 至 35 %)；對於基期時即具有 PCyR 的病人，須達到 CCyR 方符合 MCyR；而對於基期時即具有 CCyR 的病人 (共 6 位)，則視為未達到細胞遺傳學反應。

^z 此係本報告於《ClinicalTrials.gov》網站額外尋獲之發表資料。

^{aa} 除非利益-風險評估結果認為使用較高劑量是合理的，建議進行下列劑量調降：已達 MCyR 的慢性期 CML 病人使用 15 毫克，每天 1 次；未達 MCyR 的慢性期 CML 病人與加速期 CML 病人、急性期 CML 病人則使用 30 毫克，每天 1 次。

† MaHR 定義為於 28 天（含）後的再次血液分析結果確認達到完全血液學反應（complete haematologic response, CHR）^{bb}或無白血跡象（no evidence of leukemia, NEL）^{cc}；基期時即具有 MaHR 的病人係不符合納入標準，而此研究共納入 14 位於基期時具有 MaHR 的加速期 CML 病人，皆被視為未達到 MaHR。

F. 研究結果：

(a) 於 2010 年 9 月至 2011 年 10 月期間納入 449 位病人，其中 444 位納入療效分析^{dd}；病人特性如下：

- I. 年齡中位數為 59 歲（範圍：18 至 94 歲）；其中 65 歲以上者佔 35 %。
- II. 先前曾接受過大量治療（heavily pretreated），93 % 病人曾接受過 2 種以上已核准上市的 TKIs 治療（imatinib、dasatinib、nilotinib 及 bosutinib），55 % 曾接受過 3 種以上已核准上市的 TKIs 治療^{ee}；先前使用 TKI 治療的中位期間為 4.6 年。
- III. 在 427 位先前曾接受過 dasatinib 或 nilotinib 治療的病人中，88 % 具有抗藥性，12 % 無法耐受治療，且對最近的 dasatinib 或 nilotinib 治療反應大致不佳。
- IV. 將近三分之一的 29 % 病人（128 位）在基期時具有 T315I 突變。

(b) 在中位追蹤時間為 15 個月時，有 49 % 病人（222/449 人）仍持續接受治療^{ff}；主要療效指標結果摘要如下（各世代的研究結果另彙整於表三）：

- I. 在慢性期 CML 病人（267 人）中，有 56 % 病人（95% CI= 50 to 62 %）於 12 個月內達到 MCyR；無論基期時的 BCR-ABL 激酶區域突變狀態，皆觀察到對 ponatinib 治療的反應；此外，治療反應是可持續的，估計有 91 % 病人（95% CI= 85 to 95 %）可維持 MCyR 達至少 12 個月；未偵測到單一 BCR-ABL 突變帶來對於 ponatinib 的抗藥性。
- II. 在加速期 CML 病人（83 人）、急性期 CML 病人（62 人）及 Ph+ ALL 病人（32 人）中，於 6 個月內達到 MaHR 的病人比例分別為 55 %（95% CI= 44 to 66 %）、31 %（95% CI= 20 to 44 %）及 41 %（95% CI= 24 to 59 %）；其中可維持 MaHR 達至少 12 個月的病人比例估計分別為 48 %（95% CI= 32 to 63 %）、42 %（95% CI= 19 to 63 %）及 8 %（95% CI= 0.5 to 29 %）。

^{bb} CHR 定義為 WBC ≤ 正常值上限、ANC ≥ 1000/mm³、血小板 ≥ 100,000/mm³、周邊血液內無芽細胞或前骨髓細胞、骨髓芽細胞 ≤ 5 %、周邊血液內骨髓細胞加後骨髓細胞 < 5 %、周邊血液內嗜鹼性球 < 5 %、未涉及髓外組織（包括無肝腫大或脾腫大）。

^{cc} NEL 定義與上述 CHR 定義相同，除 ANC 或血小板至少須符合下列任一項標準：(1) 20,000/mm³ ≤ 血小板 < 100,000/mm³，(2) 500/mm³ ≤ ANC < 1000/mm³。

^{dd} 其中 5 位病人（3 位為慢性期 CML 及 2 位為加速期 CML）僅接受過 imatinib 治療，因具有 T315I 突變病史而納入研究中並有接受 ponatinib 治療；然而，因其在基期時未獲中央實驗室確認具有 T315I 突變，且未曾接受過 dasatinib 或 nilotinib 治療，故被排除於療效分析之外。

^{ee} 補充說明：96 % 病人曾接受過 imatinib 治療，84 % 病人曾接受過 dasatinib 治療，65 % 病人曾接受過 nilotinib 治療，7 % 病人曾接受過 bosutinib 治療。

^{ff} 共有 51 % 病人（227/449 人）退出試驗，最常導致退出試驗的原因為疾病惡化（19 % [86/449 人]）及不良事件（12 % [56/449 人]）；在慢性期病人中，最常見原因為不良事件，其次為疾病惡化；在晚期病人中，最常見原因則為疾病惡化，其次為不良事件。

	慢性期 CML (267 人)	加速期 CML (85 人)	急性期 CML (62 人)	Ph+ ALL (32 人)
達 MCyR/MaHR* 的病人比例 (95% CI)	56 % (50 to 62)	55 % (44 to 66)	31 % (20 to 44)	41 % (24 to 59)
達 MCyR/MaHR* 所需的時間；中位數 (範圍)	2.8 個月 (1.6 to 11.3)	3 週 (2 to 25)	4.1 週 (1.7 to 16.1)	2.9 週 (1.6 to 24)
MCyR/MaHR* 所維持的 時間；中位數 (範圍)	尚未達到 (1 day to 19.4 months)	12 個月 (1 month to ≥ 21 months)	5 個月 (1 month to ≥ 20 months)	3 個月 (2 month to ≥ 14 months)
維持 MCyR/MaHR* 至少 12 個月的病人比例 (95% CI)	91 % (85 to 95)	48 % (32 to 63)	42 % (19 to 63)	8 % (0.5 to 29)
1 年無惡化存活率 (PFS 中位數)	80 % (尚未達到)	55 % (18 個月)	19 % (4 個月)	7 % (3 個月)
1 年整體存活率 (OS 中位數)	94 % (尚未達到)	84 % (尚未達到)	29 % (7 個月)	40 % (8 個月)

* 對於慢性期 CML 病人，表格中呈現為 MCyR 相關數值；對於加速期 CML、急性期 CML 及 Ph+ ALL 病人，表格中呈現為 MaHR 相關數值。

(c) 在所有病人的中位追蹤時間為 37.3 個月時，主要報告結果摘要如下 (各世代的研究結果另彙整於表三)：

- I. 在整體族群中 (449 人)，68 % 病人至少有過 1 次劑量調降，71 % 病人曾經劑量中斷至少 3 天；其中大部分病人在 2013 年 10 月施行主動性劑量調降前，即已調降劑量 (於 2013 年 9 月，已有 59 % 病人至少有過 1 次劑量調降)。
- II. 此份報告係著重在慢性期 CML 病人，其達到 MCyR、MMR 及 MR^{4.5} 的病人比例分別為 60 %、40 % 及 24 %；且療效反應具有下列特性：
 - (i) 可快速達到細胞遺傳學反應及分子學反應：達 MCyR 及 MMR 所需的中位時間分別為 2.8 個月 (95% CI= 1.6 to 58.0) 及 5.5 個月 (1.8 to 55.4)。
 - (ii) 所達到的反應是持久的：可維持 MCyR 及 MMR 達 5 年的病人比例估計分別為 82 % 及 59 %；在最後一次反應評估時，MCyR 及 MMR 所維持時間的中位數皆尚未達到。
 - (iii) 在 2013 年 10 月實施選擇性劑量調降 40 個月後，90 % 以上已達 MCyR 或 MMR 的慢性期 CML 病人仍維持其反應。

	慢性期 CML (267 人)	加速期 CML (85 人)	急性期 CML (62 人)	Ph+ ALL (32 人)
(追蹤中位時間)	(56.8 個月)	(32.3 個月)	(6.2 個月)	(5.4 個月)
達 MCyR/MaHR 的病人比例	60 %	61 %	31 %	41 %
達 MCyR/MaHR 所需的時間；中位數 (範圍)	2.8 個月 (1.6 to 58.0)	0.7 個月 (0.4 to 17.2)	1.0 個月 (0.4 to 3.7)	0.7 個月 (0.4 to 5.5)
MCyR/MaHR 所維持的 時間；中位數 (範圍)	尚未達到	12.9 個月 (1.1 to 68.3)	6 個月 (1.8 to 59.5)	3.2 個月 (1.8 to 12.8)
5 年無惡化存活率 (95% CI)	53 % (45 to 60)	22 % (12 to 34)	—*	—†

5 年整體存活率 (95% CI)	73 % (66 to 79)	49 % (37 to 60)	—*	—†
----------------------	--------------------	--------------------	----	----

※說明：對於慢性期 CML 病人，表格中呈現為 MCyR 相關數值；對於加速期 CML、急性期 CML 及 Ph+ ALL 病人，表格中呈現為 MaHR 相關數值。

*僅報告 PFS 中位數為 3.7 個月 (95% CI= 1.8 to 5.5)；3 年整體存活期為 9 % (95% CI= 3 to 18)。

†僅報告 PFS 中位數為 3.0 個月 (95% CI= 1.8 to 3.9)；3 年整體存活期為 12 % (95% CI= 3 to 27)。

(d) 安全性結果：

I. 最初研究結果：

- (i) 常見不良事件：血小板減少症 (37 %) ^{ss}、紅疹 (34 %)、皮膚乾燥 (32 %) 及腹痛 (22 %)。
- (ii) 嚴重不良事件 (≥ 2 % 者)：胰臟炎 (5 %) ^{hh}、腹痛 (2 %)、血小板減少症 (2 %)、脂肪酶升高 (2 %)。
- (iii) 有 9 % 病人發生嚴重動脈血栓事件 (包括心血管、腦血管及周邊動脈血管事件)，其中 3 % 事件被認為與治療相關。
- (iv) 有 12 % 病人 (56 位) 因不良事件而退出試驗。
- (v) 有 18 位病人 (4 %) 死亡；其中 5 位被認為可能或很可能與 ponatinib 治療相關 (possibly or probably related)，包括 2 位慢性期 CML 病人分別死於肺炎及急性心肌梗塞，1 位加速期 CML 病人死於真菌性肺炎，1 位急性期 CML 病人死於胃出血，及 1 位 Ph+ ALL 病人死於心搏停止。

II. 最終研究結果：

- (i) 不良事件的型態大致與先前報告的相似。
- (ii) 動脈阻塞事件的累計發生率增加至 25 % (嚴重事件則累計至 20 %)；而經曝露期間校正的新發動脈阻塞事件發生率則未隨時間增高 (第 1 年及第 5 年分別為 15.8/100 patient-years 和 3.9/100 patient-years)。
- (iii) 有 18 % (79 位) 病人因不良事件而退出試驗；此顯示大部分是在治療的最初 15 個月發生因不良事件而退出試驗 (56 位)。
- (iv) 新增 2 位病人的死亡被認為可能或很可能與 ponatinib 治療相關 (故總數為 7 位)，包括 1 位加速期 CML 病人死於胃出血，及 1 位 Ph+ ALL 病人死於腸繫膜動脈阻塞 (mesenteric arterial occlusion)。

G. 研究結論：在最初研究結果發表時顯示 ponatinib 具有顯著的抗白血病活性，不論疾病期別或突變狀態；而最終研究結果證實在先前曾接受過大量治療的慢性期 CML 病人中，無論是否調降劑量，ponatinib 可提供持久且具臨床意義的反應。

^{ss} 通常發生於療程早期 (最初 3 個月內)。

^{hh} 通常很早出現 (至初次發生的中位時間為 14 天，69 % 案例發生在第 1 個月，17 % 案例發生在第 2 個月) 且為可回復的 (大部分案例在 1 週內回復)。

表三 PACE 研究中各世代之細胞遺傳學反應、分子學反應、血液學反應與長期療效結果 (PFS 及 OS) [26, 31]

疾病分期		慢性期 CML			加速期 CML			急性期 CML			Ph+ ALL		
療效	報告	全部	R/I	T315I	全部	R/I	T315I	全部	R/I	T315I	全部	R/I	T315I
指標	時間點*	(267 人)	(203 人)	(64 人)	(83 人)	(65 人)	(18 人)	(62 人)	(38 人)	(24 人)	(32 人)	(10 人)	(22 人)
MCyR	最初結果	56 %	51 %	70 %	39 %	34 %	56 %	23 %	18 %	29 %	47 %	60 %	41 %
	最終結果	60 %	56 %	72 %	49 %	45 %	67 %	23 %	18 %	29 %	47 %	60 %	41 %
CCyR	最初結果	46 %	40 %	66 %	24 %	22 %	33 %	18 %	16 %	21 %	38 %	50 %	32 %
	最終結果	54 %	49 %	70 %	31 %	28 %	44 %	18 %	16 %	21 %	38 %	50 %	32 %
MMR [†]	最初結果	34 %	27 %	56 %	16 %	14 %	22 %						
	最終結果	40 %	35 %	58 %	22 %	18 %	33 %	13 %					
MR ^{4.5‡}	最初結果	15 %	12 %	23 %									
	最終結果	24 %	20 %	38 %									
MaHR	最初結果				55 %	57 %	50 %	31 %	32 %	29 %	41 %	50 %	36 %
	最終結果				61 %	62 %	61 %	31 %	32 %	29 %	41 %	50 %	36 %
1 年無惡化存活率		80 %			55 %			19 %			7 %		
5 年無惡化存活率		53 %	52 %	50 %	22 %	19 %	29 %	(僅報告中位數為 3.7 個月)		(僅報告中位數為 3.0 個月)			
1 年整體存活率		94 %			84 %			29 %			40 %		
5 年整體存活率		73 %	76 %	66 %	49 %	48 %	52 %	(3 年整體存活率為 9 %)		(3 年整體存活率為 12 %)			

※說明：R/I 組為對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性 (resistance) 或無法耐受 (intolerance) 者；T315I 組為 BCR-ABL 基因具有 T315I 突變者。

※縮寫：MCyR, major cytogenetic response (主要細胞遺傳學反應)；CCyR, complete cytogenetic response (完全細胞遺傳學反應)；MMR, major molecular response (主要分子學反應)；MR^{4.5}, molecular response 4.5；MaHR, major hematologic response (主要血液學反應)。

* 於最初結果報告時 (資料分析日期為 2012 年 11 月 9 日)，所有病人的中位追蹤時間為 15 個月；於最終結果報告時 (資料分析日期為 2017 年 2 月)，所有病人的中位追蹤時間為 37.3 個月，慢性期 CML 病人的中位追蹤時間為 56.8 個月，加速期 CML 病人的中位追蹤時間為 32.3 個月，急性期 CML 病人的中位追蹤時間為 6.2 個月，Ph+ ALL 病人的中位追蹤時間為 5.4 個月。

† MMR 定義為以定量逆轉錄聚合酶鏈反應 (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 測量周邊血液時，依國際標準 (International Scale, IS) 得到 BCR-ABL 對 ABL 轉錄比例 ≤ 0.1 % (即 ≤ 0.1 % BCR-ABL^{IS}；病人須具有 b2a2/b3a2 [p210] 轉錄)。

‡ MR^{4.5} 為較深度的分子學反應 (deeper molecular response)，定義為以 RT-qPCR 測量周邊血液時，可測得的轉錄產物 ≤ 0.0032 % BCR-ABL^{IS}，或在 cDNA 中無法測得 BCR-ABL 轉錄產物且 ABL 轉錄產物 ≥ 32,000 個。

【臨床試驗】—第 I/II 期日本臨床試驗

Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study.；由 Arinobu Tojo 等人於 2017 年發表於 *International journal of hematology* [29]；ClinicalTrials.gov 編號：NCT0166713 [32]。

- A. 主旨：評估 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的 CML 日本病人，或對 1 種以上 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受的 Ph+ALL 日本病人之建議劑量及藥物動力學資料^{hh}，並評估使用該建議劑量的療效及安全性結果。
- B. 研究設計：在日本執行的第 I/II 期、多中心（9 個）、單臂、開放式作業研究。
- C. 主要病人納入條件：對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的 CML 病人，或對 1 種以上 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受的 Ph+ ALL 病人ⁱⁱ；年齡 ≥ 18 歲；ECOG 體能狀態分數 ≤ 2 分；具有適當的肝臟、腎臟、胰臟及心臟功能。
- D. 研究流程：
- (a) 所有病人皆口服使用 ponatinib，每天 1 次；以 28 天為 1 個週期，治療持續至無法耐受治療或疾病惡化，總治療期不超過 60 個月。
 - (b) 第 I 期階段：首先在第 1 世代中，安排 6 位病人使用 30 毫克作為起始劑量治療 1 個週期，評估安全性及是否報告劑量限制毒性（dose-limiting toxicities, DLT）；若結果顯示 30 毫克並非 ponatinib 的最大耐受劑量（maximum tolerated dose），則開始收納第 2 世代的額外 6 位病人，並使用 45 毫克作為起始劑量治療 1 個週期，同樣評估安全性及是否報告 DLT；最終依前述結果決定 ponatinib 的最大耐受劑量及/或第 II 期建議劑量。
 - (c) 第 II 期階段：以第 II 期建議劑量治療；另有 3 位病人以 15 毫克作為起始劑量，以蒐集藥物動力學資料（後續可將劑量調升至第 II 期建議劑量）。
 - (d) 如同 PACE 研究，此研究亦於 2013 年 10 月建議施行主動性劑量調降（依研究者決定）^{jj}，以降低發生動脈阻塞事件的風險。
- E. 主要療效指標：

第 I 期	第 II 期	
	慢性期 CML 病人	晚期病人*
建議劑量的安全性	於最初 12 個月內達到 MCyR	於最初 6 個月內達到 MaHR

* 包括加速期 CML、急性期 CML、Ph+ ALL 病人。

^{hh} 本報告在此將不就藥物動力學研究結果做摘要說明。

ⁱⁱ 排除達到 CCyR 的慢性期 CML 病人，並排除達到 MaHR 的晚期病人（包括加速期 CML、急性期 CML、Ph+ ALL 病人）。

^{jj} 已達 MCyR 的慢性期 CML 病人可將劑量降至 15 毫克，每天 1 次；未達 MCyR 的慢性期 CML 病人與加速期 CML 病人、急性期 CML 病人則可將劑量降至 30 毫克，每天 1 次。

F. 研究結果（資料分析日期為 2014 年 11 月 17 日）：

(a) 於 2012 年 8 月至 2013 年 9 月期間納入 35 位病人；17 位為慢性期 CML 病人，18 位為晚期病人（2 位為加速期 CML、4 位為急性期 CML、12 位為 Ph+ ALL）；病人特性如下：

- I. 年齡中位數為 62 歲（範圍：30 至 77 歲）。
- II. 先前曾接受過大量治療，有 86 % 病人曾接受過 2 種以上 TKIs 治療^{kk}，31 % 曾接受過 3 種以上 TKIs 治療。
- III. 所有病人先前皆曾接受過 dasatinib 或 nilotinib 治療，其中 83 % 具有抗藥性^{ll}，17 % 無法耐受治療。
- IV. 有 40 % 病人（14 位）在基期時具有 T315I 突變。

(b) 第 I 期結果：

- I. 在第 1 世代中，以 30 毫克治療的 6 位病人中有 1 位報告 DLT（第 5 級肝衰竭）；依計劃書，接續於第 2 世代中，納入 6 位病人以 45 毫克治療，其中有 1 位病人報告 DLT（第 4 級脂肪酶上升及第 3 及澱粉酶上升）。
- II. 基於在每天 45 毫克的劑量下未報告有超過 2 件 DLT，此研究認為在其納入的病人族群中，尚未達到 ponatinib 的最大耐受劑量；最終考量研究中的整體耐受性，及每天 45 毫克為 PACE 研究的評估劑量，結論為日本病人的第 II 期建議劑量為每天 45 毫克。

(c) 第 II 期結果：

- I. 在中位追蹤時間為 14.9 個月時，有 37 % 病人（13/35 人）仍持續接受治療。
- II. 在慢性期 CML 病人（17 人）中，有 65 % 病人於 12 個月內達到 MCyR（1-sided 95 % lower confidence limit= 42 %）；在晚期病人（18 人）中，有 61 % 病人於 6 個月內達到 MaHR（1-sided 95 % lower confidence limit= 39 %）。
- III. 在具有 T315I 突變的慢性期 CML 病人（3 人）中，有 67 % 病人於 12 個月內達到 MCyR；在具有 T315I 突變的晚期病人（11 人）中，有 64 % 病人於 6 個月內達到 MaHR。

(d) 安全性結果：

- I. 治療後出現的第 3 級/第 4 級不良事件中，最常見的非血液學事件為高血壓（37 %）；而最常見的血液學事件為血小板減少症（57 %）、嗜中性球減少症（34 %）、白血球減少症（26 %）。
- II. 有 5 位病人（14 %）經歷動脈阻塞事件；其中未報告有第 5 級事件。

G. 研究結論：在對先前 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受的 CML 及 Ph+ ALL 日本病人中，ponatinib 證實其療效；而安全性資料支持在這些病人中的建議起始劑量為每天 45 毫克。

^{kk} 含已核准上市的 TKIs 及研究中的 TKIs。

^{ll} 此分類包括對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性且無法耐受的病人。

(五) 建議者提供之資料

1. 本案建議者(台灣大塚製藥股份有限公司)此次建議本案藥品「英可欣膜衣錠 15 毫克(Iclusig[®] 15mg film-coated tablets)」及「英可欣膜衣錠 45 毫克(Iclusig[®] 45mg film-coated tablets)」(有效成分為 ponatinib)納入健保給付之適應症內容為「①治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)成人患者;②治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)成人患者」。建議起始劑量為「45 毫克,每天口服投與一次」,惟最理想的劑量尚未確立;對已達到 MCyR 之慢性期及加速期 CML 病人考慮降低劑量;若 3 個月(90 天)內未出現治療反應,應考慮停止服用。
2. 參考品部分,建議者以「第 1 類新藥」提出健保收載之申請,自評為突破創新新藥,故自評目前無適當之參考品。
3. 療效實證資料部分,建議者共提供 5 篇文獻資料供作參考:其中 4 篇為 PACE 研究結果,而本報告已於「電子資料庫相關文獻」一節摘要說明其主要及追蹤期最長之研究結果;另 1 篇則為探討 ponatinib 療效及安全性資料的文獻回顧[33]。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 ponatinib 之 ATC 分類碼為「L01XE24」,而 ATC 分類碼前五碼同屬「L01XE」(為蛋白激酶抑制劑[Protein kinase inhibitors])且已獲得我國上市許可用於治療「慢性骨髓性白血病」之藥品成分有 imatinib、dasatinib 及 nilotinib;而核准適應症為治療「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」之藥品成分則有 imatinib 及 dasatinib;其中 imatinib 為第 1 代 TKIs,而 dasatinib 及 nilotinib 則為第 2 代 TKIs。

依本報告於電子資料庫之搜尋結果,僅納入 2 項臨床試驗,皆為單臂試驗。而在間接比較研究方面,就本案藥品於我國核准適應症之適用族群(無法以其他 TKIs 治療或具有 T315 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人),則未查獲可供參考的資料。

另外,參考國外臨床治療指引,僅在「慢性骨髓性白血病」部分,查見 1 項藥品「omacetaxine」獲建議使用於具有 T315I 突變或對兩種以上 TKIs 具有抗藥性的慢性期及疾病進展至加速期的 CML 病人;惟其尚未在我國上市。

綜合上述資料，基於本案藥品於我國核准適應症之適用族群限縮在無法以其他 TKIs 治療或具有 T315 突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人，本報告認為在「慢性骨髓性白血病」及「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」的藥品治療範疇，本案藥品目前於我國並無合適的療效參考品。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

(1) 給付建議

依據 CADTH 於 2015 年 10 月 1 日公告的藥品評估報告，建議收載 ponatinib，在成本效果改善至可接受程度的條件下，用於不適於接受其他酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治療之慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 病人，包括①具有 T315I 突變者，以及②對於先前 TKI 治療產生抗藥性或無法耐受者；且病人的 ECOG 體能狀態分數應介於 0 至 2 分之間。治療應持續至出現無法接受的毒性或疾病惡化。

(2) 建議理由 (療效部分)

A. Ponatinib 具有淨臨床效益。

(a) 儘管 ponatinib 具有顯著毒性，且缺乏有關 ponatinib 對於生活品質影響的資料；但委員會認為在 PACE 研究中，達 MCyR 的病人比例之高是具有臨床意義的，且反應率及維持反應達至少 12 個月的病人比例在所有次族群中（此包括具有 T315I 突變者）皆可觀察到；並認同 MCyR 可為 OS 的合理替代指標，而 1 年整體存活率及 1 年無惡化存活率的結果更進一步支持 ponatinib 具有淨臨床效益的結論。

(b) 然而，由於缺乏隨機分派的比較性試驗，關於 ponatinib 的臨床效益大小，仍有相當大的不確定性。

B. 對於具有 T315I 突變的 CML 或 Ph+ ALL 病人，有未被滿足的臨床需求。

C. Ponatinib 的使用符合病人價值（著重生活品質、疾病控制、有更多治療選擇、治療相關的不良事件是可耐受的）。

(3) 建議可進行的後續事宜

A. 搜集額外的前瞻性證據（包括療效、安全性及生活品質等方面），以減低對於 ponatinib 臨床效益大小及成本效果的不確定性。

B. 進行藥價協議，以改善成本效果至可接受的程度，並減低對於 ponatinib 預算衝擊的不確定性。

C. 尚需證據（如在日本執行的 1 項第 I/II 期臨床試驗及 OPTIC 試驗），以減低

對於 ponatinib 最佳起始劑量的不確定性。

- D. 考量 ponatinib 具有相當大的相關潛在毒性，考慮由專攻 CML 及 ALL 治療的血液腫瘤科醫師提供處置，以提升照護品質。

2. PBAC (澳洲)

(1) 給付建議

依據 PBAC 於 2014 年 11 月、2015 年 7 月及 2017 年 11 月公告的 3 份公開摘要文件，建議收載 ponatinib 用於：

- A. 具有 T315I 突變且歷經 imatinib、dasatinib 或 nilotinib 治療失敗的慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukaemia, CML) 病人。
- B. 不具有 T315I 突變而歷經 dasatinib 及 nilotinib 治療失敗、或歷經 dasatinib 或 nilotinib 治療失敗且不耐受另一種治療的 CML 病人。
- C. 具有 T315I 突變的復發型或頑固型 (relapsed or refractory) Ph+ ALL 病人。
- D. 不具有 T315I 突變且歷經 dasatinib 治療失敗或不耐受的復發型或頑固型 Ph+ ALL 病人。

(2) 建議理由

- A. PBAC 認為以 dasatinib 及 nilotinib 的藥價作為標準，再依處置治療相關毒性所需費用調整 ponatinib 的藥價後，ponatinib 的成本效益是可接受的；而 3 項藥品用於 CML 的等效劑量被認為是 ponatinib 每日 30.2 毫克、dasatinib 每日 102 毫克及 nilotinib 每日 797 毫克。
- B. PBAC 認為對於具有 T315I 突變的 CML 病人，ponatinib 是最有效的 TKI；ponatinib 用於此病人族群的反應率，相似於 dasatinib 或 nilotinib 用於不具有 T315I 突變的 CML 病人作為第二線治療的反應率。
- C. PBAC 認為 ponatinib 的毒性資料劣於 imatinib、dasatinib 及 nilotinib，特別是針對嚴重血管阻塞事件。
- D. 有關 ponatinib 用於不具有 T315I 突變的 Ph+ ALL 病人，因證據資料有限，PBAC 遲至 2017 年 11 月公告之公開摘要文件方建議收載；雖然該次評估時並未有額外資料提供，但 PBAC 指出此病人族群小，具有臨床需求，且在公共領域有興起資料顯示 ponatinib 對於 Ph+ ALL 的活性與 T315I 突變表現無關。

3. NICE (英國)

(1) 給付建議

依據 NICE 於 2017 年 6 月 28 日公告的科技評議指引，建議收載 ponatinib；給付建議說明如下：

- A. 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於慢性期、加速期或急性期 CML 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：
 - (a) 對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性；
 - (b) 無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；
 - (c) 具有 T315I 基因突變。
- B. 建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內，用於 Ph+ ALL 成年病人，當符合下列任一情形時作為 1 項治療選擇：
 - (a) 對 dasatinib 治療具有抗藥性；
 - (b) 無法耐受 dasatinib 治療，且臨床上不適合以 imatinib 接續治療；
 - (c) 具有 T315I 基因突變。
- C. 上述建議僅成立於廠商以在病人可近性方案（patient access scheme）中同意的折扣價格供給 ponatinib。

(2) 在臨床療效方面的考量

- A. 臨床證據來自 PACE 研究（為第 II 期、單臂、開放式作業、非比較性研究）；委員會瞭解因倫理考量而未能設計經隨機分派的安慰劑對照試驗；委員會另瞭解研究中的部分病人有調整劑量或終止治療，此導致對於 ponatinib 的最佳劑量、治療期間及結果的外推性都具有不確定性；但委員會仍結論此證據足以進行決策。
- B. 在考量 PACE 研究第 1 年及第 4 年結果後，委員會結論為 PACE 研究證實 ponatinib 為 CML 及 Ph+ ALL 的有效治療。
- C. 委員會依 PACE 研究結果，考量 ponatinib 用於具有 T315I 基因突變的 CML 及 Ph+ ALL 病人之角色，並認為其結果至少相當於 ponatinib 用於不具有 T315I 基因突變的病人；並指出雖然 ponatinib 是唯一許可用於具有 T315I 基因突變病人的藥品，其效果大致較其他藥品用於不具有 T315I 基因突變的病人更好；綜上，委員會結論為 ponatinib 的臨床療效證據顯示其用於具有 T315I 基因突變的病人是有效的。

(三) 相對臨床療效與安全性

1. 統合分析及系統性文獻回顧

查無可供參考的資料。

2. 臨床試驗

本報告共納入 2 筆臨床試驗資料，皆為單臂、開放式作業研究：

(1) 第 II 期 PACE 研究

最初研究結果（中位追蹤時間為 15 個月）由 J.E. Cortes 等人於 2013 年發表於 *NEJM*，而最終研究結果（中位追蹤時間為 37.3 個月）則由 Jorge E Corte 等人於 2018 年發表於 *Blood*。

此研究旨在探討 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受，或在任何 TKI 治療後 BCR-ABL 基因出現 T315I 突變的慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ ALL 成年病人之療效及安全性；對於慢性期 CML 病人，主要療效指標為於最初 12 個月內達到主要細胞遺傳學反應 (MCyR)，而對於加速期 CML、急性期 CML、Ph+ ALL 病人，主要療效指標則為於最初 6 個月內達到主要血液學反應 (MaHR)。所有病人的初始治療劑量皆為 ponatinib 45 毫克，每天 1 次；後續劑量可因應不良事件發生而依計畫書調降；此外，此研究之贊助商於 2013 年 10 月建議施行主動性劑量調降，以降低發生動脈阻塞事件的風險。共納入 449 位病人（其中 444 位納入療效分析）；主要研究結果如下：

- A. 在慢性期 CML 病人 (267 人) 中，有 56 % (95% CI= 50 to 62 %) 病人於 12 個月內達到 MCyR，估計有 91 % 病人可維持 MCyR 達至少 12 個月，而估計有 82 % 病人可維持 MCyR 達 5 年；5 年無惡化存活率及 5 年整體存活率分別為 53 % 及 73 %。
- B. 在加速期 CML 病人 (83 人)、急性期 CML 病人 (62 人) 及 Ph+ ALL 病人 (32 人) 中，於 6 個月內達到 MaHR 的病人比例分別為 55 % (95% CI= 44 to 66 %)、31 % (95% CI= 20 to 44 %) 及 41 % (95% CI= 24 to 59 %)；其中可維持 MaHR 達至少 12 個月的病人比例估計分別為 48 %、42 % 及 8 %；1 年無惡化存活率分別為 55 %、19 % 及 7 %；1 年整體存活率分別為 84 %、29 % 及 40 %。
- C. 於最終研究結果指出，68 % 病人至少有過 1 次劑量調降，71 % 病人曾經劑量中斷至少 3 天；其中大部分病人在 2013 年 10 月施行主動性劑量調降前，即已調降劑量（於 2013 年 9 月，已有 59 % 病人至少有過 1 次劑量調降）。
- D. 在 2013 年 10 月實施選擇性劑量調降 40 個月後，90 % 以上已達 MCyR 或 MMR 的慢性期 CML 病人仍維持其反應。
- E. 在最初研究結果發表時，有 9 % 病人發生嚴重動脈血栓事件（包括心血管、腦血管及周邊動脈血管事件），其中 3 % 事件被認為與治療相關。而至最終研究結果發表時，動脈阻塞事件的累計發生率增加至 25 %（嚴重事件則累計至 20 %）；而經曝露期間校正的新發動脈阻塞事件發生率則未隨時間增高（第 1 年及第 5 年分別為 15.8/100 patient-years 和 3.9/100 patient-years）。

- F. 有 18 % (79 位) 病人因不良事件而退出試驗；大部分是在治療的最初 15 個月發生因不良事件而退出試驗 (56 位)。
- G. 有 7 位病人的死亡事件被認為可能或很可能與 ponatinib 治療相關(possibly or probably related)，包括 2 位慢性期 CML 病人分別死於肺炎及急性心肌梗塞，2 位加速期 CML 病人分別死於真菌性肺炎及胃出血，1 位急性期 CML 病人死於胃出血，及 2 位 Ph+ ALL 病人分別死於心搏停止及腸繫膜動脈阻塞。

(2) 第 I/II 期日本臨床試驗

於日本境內的 9 個研究中心進行；研究結果 (中位追蹤時間為 14.9 個月) 由 Arinobu Tojo 等人於 2017 年發表於 *International Journal of Hematology*。旨在評估 ponatinib 用於對 dasatinib 或 nilotinib 治療具有抗藥性或無法耐受的 CML 成年日本病人，或對 1 種以上 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受的 Ph+ ALL 成年日本病人之建議劑量及藥物動力學資料，並評估使用該建議劑量的療效及安全性結果。在第 I 期階段的主要療效指標為建議劑量的安全性，而在第 II 期階段的主要療效指標則同上述 PACE 研究之設定。共納入 35 位病人；主要研究結果如下：

- A. 第 I 期階段：基於在每天 45 毫克的劑量下未報告有超過 2 件劑量限制毒性 (DLT)，此研究認為在其納入的病人族群中，尚未達到 ponatinib 的最大耐受劑量；最終考量研究中的整體耐受性，及每天 45 毫克為 PACE 研究的評估劑量，結論為日本病人的第 II 期建議劑量為每天 45 毫克。
- B. 第 II 期階段：在慢性期 CML 病人 (17 人) 中，有 65 % 病人於 12 個月內達到 MCyR (1-sided 95 % lower confidence limit= 42 %)；在晚期病人 (18 人) 中，有 61 % 病人於 6 個月內達到 MaHR (1-sided 95 % lower confidence limit= 39 %)。

(四) 醫療倫理

在加拿大 CADTH/pCODR 評估報告提到，針對具有 T315I 突變的 CML 或 Ph+ALL 病人需要更多有效的治療選擇，因目前在加拿大幾乎沒有治療選擇，現有 TKIs 皆對此突變具有抗藥性。因此，pERC 同意在慢性期、加速期、急性期 CML 或 Ph+ALL 的病人中，出現 T315I 突變的病人子群體及對先前 TKI 治療出現抗藥性/不耐受的病人子群體，現對於更有效且可耐受的治療，仍有未被滿足的需求；英國 NICE 委員會認同在加速期 CML 病人 (不適於接受異體幹細胞移植或 bosutinib 治療者)、急性期 CML 病人與 Ph+ ALL 病人中，符合生命臨終考量(end-of-life considerations)(詳如本報告內文整理)；蘇格蘭 SMC 評估報告中亦提到，ponatinib 符合 SMC 罕見疾病藥物標準，其中 Ph+ALL 病人族群另符合 SMC 生命臨終標準 (end-of-life criteria)。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 10 月公告最終建議。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 11 月、2015 年 7 月、2017 年 11 月發佈共 3 份公開摘要文件。
NICE (英國)	於 2017 年 6 月公告一份相關評估報告 (TA451)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2015 年 4 月公告一份相關評估報告 (1032/15)。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 7 篇相關文獻。
建議者提供之資料	建議者未提出相關資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [9]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pCODR) 於 2015 年 7 月 30 日公告初始建議 (Initial recommendation)、於 2015 年 10 月 1 日公告最終建議 (Final recommendation)。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC) 皆於兩份報告中決議，在改善 ponatinib 的成本效益至可接受程度的條件之下，建議給付 ponatinib 用於治療不適用於其他 TKI 的慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerated phase, AP) 或急性期 (blast phase, BP)、慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL)，包括 T315I 陽性或對先前的 TKI 治療有抗藥性或無法耐受的 CML

或 Ph+ALL 患者。病患的 ECOG 需為 0-2，應持續治療直到無法耐受毒性或疾病惡化。pERC 建議收載的理由為，基於 ponatinib 能顯著改善細胞遺傳學反應率（cytogenetic response rate）、一年無惡化存活率與整體存活率，pERC 認為 ponatinib 具有淨臨床效益，儘管其仍伴隨明顯的藥品毒性且生活品質資料尚為缺乏。pERC 進一步考量到 T315I 陽性的 CML 或 Ph+ALL 患者有未滿足的治療需求（unmet need），且 ponatinib 能符合病人價值。然而，由於臨床資料具有高度不確定性，ponatinib 相較於最佳支持性療法（best supportive care）或異體造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation, ASCT）是否具有成本效益，委員會尚無法做出結論。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提交四份使用馬可夫模型（Markov model）的成本效用（cost-utility）分析，目標族群為不適用於其他 TKI 治療的 CML 或 Ph+ALL，包括 T315I 陽性或對先前的 TKI 治療有抗藥性或無法耐受者。比較品依疾病別與 CML 期別而有所不同，CP-CML 的比較品包含 dasatinib、nilotinib、hydroxyurea、interferon-alfa、ASCT；而 AP-CML、BP-CML、Ph+ALL 的比較品則為 hydroxyurea、ASCT。療效參數來源為第二期的 PACE 試驗與其他單臂（single-arm）試驗，臨床效果包括細胞遺傳學反應、整體存活期及效用值等，成本部分則將藥費、醫療資源與不良事件等的成本納入分析。廠商所估計出的遞增成本效用比值（incremental cost-utility ratio, ICUR）為每個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）39,455 至 68,454 加幣不等，在 AP-CML、BP-CML、Ph+ALL 病人中，本品相較於 ASCT 有較低的成本及較佳的療效，具有絕對優勢（dominant）。

基於本品做為經其他 TKI 治療失敗後的最後一線治療，臨床指導小組（Clinical Guidance Panel, CGP）認為廠商所設的比較品為合理，針對 CP-CML 病人，CGP 認為最適當的比較品為 hydroxyurea 和 ASCT。經濟模型部分，經濟指導小組（Economic Guidance Panel, EGP）認為其設計與架構合理，且有將對病人來說重要的因素，包括治療反應、存活期、副作用等納入模型。EGP 依據廠商提出的模型假設重新進行估計，調整部分包括將評估期間（horizon time）由終生縮短至 20 年及 10 年；在藥費計算上將每日使用 1 顆 45mg 本品改以使用 3 顆 15mg；採用完全細胞遺傳學反應（complete cytogenetic response, CCyR）、主要血液學反應（major hematologic response, MaHR）等療效結果的 95% 信賴區間，取其上限值與下限值進行分析；將接受 ASCT 的病人比例由 80% 調降至 60%。EGP 估計出的 ICER 值因上述調整而與廠商之估計有所不同，下限值為 49,082 至 95,311 加幣/QALY，上限值為 55,051 至 113,069 加幣/QALY。在 AP-CML、BP-CML、Ph+ALL 病人中，本品相較於 ASCT 則如同廠商之估計具有絕對優勢。有關經濟分析中的影響因素，針對 CP-CML 病人，影響遞增成本（extra cost）的主要參數為本品的單位成本及 CCyR，主要影響遞增效益（extra clinical effect）

的因素為 CCyR 及評估期間；而針對 AP-CML、BP-CML、Ph+ALL 病人，本品的單位成本及主要細胞遺傳學反應（major cytogenetic response, MCyR）為影響遞增成本的因素；影響遞增效益的因素則為 MCyR 及評估期間。

pERC 表示，因缺少本品與其他治療選項的直接與間接比較，在經濟分析中資料來源為文獻或假設的療效參數會受到干擾因素的影響，且受限於 PACE 試驗為非比較性（non-comparative）試驗，非隨機分派的實驗設計使本品的臨床效益具有相當大的不確定性，進而增加評估遞增效益的困難度，不確定性亦使估計值範圍有相當大的差距。pERC 列舉以下造成不確定性的因素：(1) 缺乏直接比較的證據；(2) 以 CCyR 來外推存活期，而 CCyR 與存活期的相關性尚未確立；(3) 以試驗的短期結果建立超過 10 年的外推模型；(4) PACE 試驗中缺乏生活品質校正的存活資料。再者，本品與 bosutinib 雖有相同的目標族群，兩者在經濟評估上的結果卻有相當大的差異。上述因素使 pERC 難以接受廠商或 EGP 所評估的結果，因此 pERC 無法就本品是否具有成本效益做出結論。此外，pERC 提到廠商並未提供針對 T315I 陽性病患的經濟評估，故本品在此次族群的成本效益亦無法確立。pERC 認為應收集更多有關本品臨床效益的前瞻性資料，以減少評估上的不確定性。

在財務影響上，其易受到 CML 及 ALL 病人數、本品市佔率及本品藥費的影響。各省主導團體（Provincial Advisory Groups, PAG）提出適應症蔓延（indication creep）的疑慮，認為本品若被推到第一線則將導致本品的使用人數增加，然而 pERC 表示本品有嚴重的副作用，其應僅會開立給已用盡其他 TKI 治療的病人使用。pERC 另考量給付本品的可行性，本品在 PACE 試驗中因藥品毒性而常有劑量調降的情形，認為醫師實際在使用本品時會傾向於開立 15mg 的藥錠以便調整劑量，而每日 3 顆 15mg 本品的藥費較 1 顆 45mg 的本品高，將因此增加本品的治療成本。PAG 提到本品欲納入給付需考量下列幾點，包括藥品毒性、缺乏長期的直接比較試驗、成本過高等不利於其納入給付的因素；然而，能夠提供對其他治療具抗藥性的病人治療選項、病人族群小、在給藥頻次及給藥途徑上具方便性等特性則有利於本品納入給付。

2. PBAC（澳洲）[10-12]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC）於 2014 年 11 月、2015 年 7 月、2017 年 11 月發佈共 3 份公開摘要文件（Public Summary Document）。於 2015 年 7 月的報告中，建議收載 ponatinib 用於：(1) 以 imatinib 或 dasatinib 或 nilotinib 做為第一線治療失敗且具有 T315I 基因突變的慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）；(2) 曾接受 dasatinib 與 nilotinib 兩種藥物治療皆失敗，或經其中一項藥物治療失敗且無法耐受另一項治療的慢性骨髓性白血病；(3) 治療具有 T315I 基因突變的復發性或頑

固性(relapsed or refractory)費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)。PBAC認為在以 dasatinib 和 nilotinib 的成本為評估基準之下，且考量本品的治療毒性而進行調整後，本品的成本效益為可接受。而後於 2017 年 11 月的報告中修訂給付規範，建議 ponatinib 用於治療不具有 T315I 基因突變，但經 dasatinib 治療失敗或無法耐受 dasatinib 的復發性或頑固性費城染色體陽性急性淋巴性白血病。建議修訂的理由為 PBAC 認為此病人族群有臨床上的需求，廠商對此雖未提出新事證，但 PBAC 表示有新興的公開證據顯示本品在 Ph+ALL 病人中具有藥物活性，無論其是否具有 T315I 基因突變，且臨床醫師在開立處方時會注意本品的不良反應，故 PBAC 建議擴增給付限制以符合當前的治療指引。

經濟評估內容摘要如下：

廠商提交一份最小成本分析 (cost minimization analysis)，經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 表示因現有的臨床證據未能提供合適的比較品選擇，且並不支持本品的療效不劣於 dasatinib 和 nilotinib，但在安全性上卻劣於此兩項藥品，故認為臨床證據不足以支持廠商的經濟評估。PBAC 認為基於臨床應用的相似性，以 nilotinib 和 dasatinib 為基準來設立本品的成本效益價格實屬合理，惟須將發生血管阻塞事件 (vascular occlusive event) 的成本納入考量。廠商估計本品與比較品的等效劑量 (equi-effective dose)，因缺乏比較性的資料，其參考 PBAC 制定的相對療效對照表 (Therapeutic Relativity Sheets) 以及 PACE 臨床試驗的本品每日平均劑量，估計每日 ponatinib 30.2 毫克相當於每日 dasatinib 111 毫克，以及相當於每日 nilotinib 792.1 毫克。PBAC 認為此估計不合理，因其並非依據比較性資料，且 dasatinib 和 nilotinib 可用在第一線治療，在療效結果上會較用在後線治療佳。PBAC 依據 dasatinib 與 nilotinib 做為第二線用藥的主要臨床試驗，並採用 PACE 試驗的本品平均劑量重新估計等效劑量，為每日 ponatinib 30.2 毫克相當於每日 dasatinib 102 毫克，以及相當於每日 nilotinib 797 毫克。此外，PBAC 表示廠商提供的最小成本分析不夠準確，因為 ponatinib 的最大量之調劑價格 (Dispensed price for maximum quantity, DPMQ) 高於加權後的每月配給成本 (weighted dispensed cost per month)，且廠商在藥品成本的部份僅假設心血管事件與本品相關，然而研究顯示，使用本品的血管阻塞發生率高於 dasatinib 與 nilotinib，PBAC 認為應將不良事件的相關成本納入分析。基於本品有明顯的不良反應，PBAC 要求廠商調降本品藥價。

財務影響方面，廠商預估本品納入給付後，每年接受本品治療的病人數少於 10,000 人，而每年的淨成本少於 1,000 萬澳幣。PBAC 認為廠商的財務分析具有以下不確定性：(1) 與藥物使用次委員會 (Drug Utilisation Sub Committee, DUSC) 的數據相比，廠商低估了 TKI 的使用人數；(2) 廠商高估 T315I 基因突變的病人數，應將比例乘上第一線治療失敗的人數，而非乘上所有接受第一線治療的病人數；(3) 將本品的市佔率設為 100% 有高估之虞，未考量到其嚴重的副作用，

以及病人若接受異體造血幹細胞移植將減少本品的使用；(4) 未將不良反應的成本納入計算；(5) 假設病人每年使用本品治療僅 1 至 2 個月有低估之虞，本品應會持續使用至病人疾病惡化或無法耐受藥品；(6) dasatinib 與 nilotinib 的費用節省具有不確定性。綜合上述疑慮，PBAC 延遲收載本品。

廠商針對 PBAC 的評論修正提案內容，包括：修改本品的給付限制；依 PBAC 建議在最小成本分析中調整等效劑量；在不良事件成本的部分，除了估算血管阻塞事件導致住院或手術的相關醫療費用之外，考量到 dasatinib 有較高的風險發生肋膜積液 (pleural effusion)，亦將此部分的費用納入成本效益分析；根據 PBAC 的建議校正財務影響的估計，惟在接受 TKI 治療的病人數上仍採用原先的數據。重新估計後，本品的用藥病人數較少，在使用量上則增加。PBAC 對廠商重新提案的內容表示，最小成本分析中不良事件發生率的假設具不確定性且對本品較為有利，但對整體成本與藥價的影響不大。此外，廠商在財務影響的計算上有誤，而使用 TKI 的病人數仍有低估之虞，且仍未將不良事件的成本納入財務影響分析。整體來說，PBAC 認為在以 dasatinib 和 nilotinib 的成本為評估基準之下，且考量本品的治療毒性而進行調整後，本品的成本效益為可接受，故最終決議收載本品。

3. NICE (英國) [13]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 於 2017 年 6 月 28 日公告與本品相關之醫療科技評估報告 (TA451)，建議收載 ponatinib 在其上市許可範圍內做為：(1) 慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerated phase, AP) 或急性期 (blast phase, BP) 慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 成人患者之治療用藥，須符合以下條件：對 dasatinib 或 nilotinib 有抗藥性；或無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 且不適合以 imatinib 做為後續的治療；或 T315I 基因突變為陽性。(2) 費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者之治療用藥，須符合以下條件：對 dasatinib 有抗藥性；或無法耐受 dasatinib 且不適合以 imatinib 做為後續的治療；或 T315I 基因突變為陽性。(3) 廠商願意提供於用藥可近性方案 (patient access scheme) 中同意的價格折扣 (discount)。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

針對 CP-CML、AP-CML、BP-CML 病人，廠商以 de novo model 進行成本效益分析，比較品為最佳支持性療法 (best supportive care)、bosutinib、異體造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation, ASCT)。證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 雖認為廠商執行的機率性敏感度分析不夠穩健，但委員會仍表示接受廠商的經濟模型架構，並認為其能協助決策。由於 PACE 臨床試驗未

收集生活品質的資料，廠商因而擷取文獻中的效用值並將其應用在英國族群，委員會對此表示認同。ERG 認為廠商用於病人資料的分佈不甚恰當，其以統計上的模型選擇準則來決定分佈，但未將臨床專家意見納入考量，且廠商並未進一步了解其他可替代的分佈對於 ICER 值的影響程度，亦未證明其所選擇的分佈為適當。ERG 嘗試以不同的分佈去探究模型中的參數不確定性，存活函數的曲線與病患達到治療反應的時間（response duration）對 ICER 值有明顯影響。委員會對此表示，因資料有限導致參數不確定，且廠商所偏好的曲線未能提供最佳的配適度，故認為 ERG 選擇的分佈較為適當。另外，委員會考量到 ponatinib 用在 CP-CML 病人可能有藥品的浪費，雖然臨床專家認為此情形應不常見，因病患會被完整告知病情，也了解漏服劑量的嚴重性，且服藥期間亦會持續監測治療反應，但委員會仍認為任何藥物都有浪費的可能性，故應在模型中將其納入考量。廠商與 ERG 採用本品折扣後的價格以及比較品的公定價格（list price），分別估計本品用於不同 CML 期別病人的 ICER 值。ERG 的分析結果顯示，在 CP-CML 病人中，本品相較於最佳支持性療法與 bosutinib 的 ICER 值分別為 18,246 至 27,667 英鎊/QALY 以及 19,680 至 37,381 英鎊/QALY，然而與 ASCT 比較時，ASCT 具有絕對優勢（dominant），意即本品的效果較 ASCT 差且有較高的成本；而針對 AP-CML 病人，本品相較於最佳支持性療法的 ICER 值為 7,123 至 17,625 英鎊/QALY，而比起 bosutinib 與 ASCT，本品則具有絕對優勢；在 BP-CML 病人中，本品與 bosutinib 比較時的 ICER 值為 16,209 至 21,404 英鎊/QALY，而相較於最佳支持性療法與 ASCT，本品則有較佳的效果與較低的成本。委員會表示，本品的 ICER 估計值大部分皆落在英國國民健康服務（National Health Service, NHS）認為具成本效益的範圍內，雖有高於 30,000 英鎊/QALY 的分析結果，且實際的數值仍存在不確定性，但整體來說，委員會認為本品相較於最佳支持性療法是有成本效益的治療選項，而相較於 bosutinib，本品亦潛在性地具有成本效益，因此，委員會建議收載本品。

針對 ALL 病人，廠商同樣以 de novo model 進行經濟評估，比較品為引導性化療（induction chemotherapy）與最佳支持性療法，因缺乏直接比較的證據，廠商執行了本品與最佳支持性療法的間接比較。廠商的基礎分析結果顯示，本品相較於引導性化療的 ICER 值為 29,812 英鎊/QALY；而相較於最佳支持性療法，在適合接受 ASCT 的病患中，本品的 ICER 值為 26,319 英鎊/QALY；而在不適合接受 ASCT 的病患中，ICER 值則為 31,210 英鎊/QALY。如同前述針對 CML 經濟評估的評論，ERG 認為廠商低估了模型的不確定性，未進一步探究其他可替代的模型分佈及參數的影響程度。在廠商的模型中，以本品治療的病人與接受最佳支持性療法的病人有不同的整體存活率，然而委員會認為，若病人對治療未有反應，兩組應會有相同的存活結果。考量到當中的差異，ERG 因而執行兩種情境分析，其一為採用本品的存活曲線，另一則以最佳支持性療法的存活曲線。結果顯示，針對適合接受 ASCT 的病患，兩種情境分析皆顯示本品相較於引導性化療具有絕對優勢，意即本品同時有較低的成本與較佳的效果，而相較於最佳支持性

療法，本品的 ICER 值在兩種情境分析中分別為 12,661 英鎊/QALY 與 18,690 英鎊/QALY。針對不適合接受 ASCT 的病患，本品在兩種情境分析中皆顯示本品相較於最佳支持性療法具有絕對優勢。委員會認為，ERG 的分析方法充分地考量了此部分的不確定性。ERG 調整了整體存活期、在治療成本上不使用半循環調整法 (half-cycle correction)、移除少部分病患不會死亡的假設，以及選擇其他可替代分佈的上限值與下限值進行分析，經上述修正後的分析結果顯示，在適合接受 ASCT 的患者中，本品相較於最佳支持性療法的 ICER 值為 7,156 至 29,995 英鎊/QALY，相較於引導性化療，本品的 ICER 值少於 5,000 英鎊/QALY；而針對不適合以 ASCT 治療的患者，本品與最佳支持性療法比較時具有絕對優勢。

在生命臨終 (end-of-life) 的部分，委員會針對各病人族群的考量如下：(1) CP-CML 病患的平均餘命為 4 年以上，故此族群不符合生命臨終治療的標準；(2) 以 ASCT 或 bosutinib 治療的 AP-CML 病患，其平均餘命超過 3 年，然而接受最佳支持性療法者則少於 2 年，本品相較於最佳支持性療法能延長病人壽命超過 6 個月，因此，委員會認為在不適合接受 ASCT 或 bosutinib 的 AP-CML 病患中，本品符合生命臨終治療的標準；(3) BP-CML 患者接受 bosutinib、ASCT 或最佳支持性療法，其平均餘命皆少於 2 年，本品相較於其他比較品能延長病人壽命 3 個月以上，故委員會同意本品在 BP-CML 族群中符合標準；(4) 針對 Ph+ALL 病人，其接受最佳支持性療法的平均餘命少於 6 個月，在適合及不適合接受 ASCT 的病患中，接受本品治療分別可延長壽命 7 年與 1 年，因此，委員會認為無論病患是否適合接受 ASCT，本品用於 Ph+ALL 病患符合生命臨終治療的標準。

綜合上述，雖然本品在 CP-CML 族群中不符合生命臨終治療的標準，但其相較於 bosutinib 與最佳支持性療法的 ICER 值，大部分落在 NHS 認為具成本效益的範圍 20,000 至 30,000 英鎊/QALY 內，而本品用於其他符合生命臨終標準的 AP-CML、BP-CML 與 Ph+ALL 族群，其相較於所有比較品的 ICER 值皆少於 50,000 英鎊/QALY，委員會認為本品是具有成本效益的治療選項，故建議收載。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2015 年 4 月發布的第 1032/15 號報告中，依據孤兒藥品及生命臨終審議流程 (orphan and end of life process) 審理此案，建議收載 ponatinib 用於：(1) 對 dasatinib 或 nilotinib 有抗藥性；無法耐受 dasatinib 或 nilotinib 且不適合以 imatinib 做為後續的治療；或具有 T315I 基因突變之慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerated phase, AP) 或急性期 (blast phase, BP) 慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML) 成人患者；(2) 對 dasatinib 有抗藥性；無法耐受 dasatinib 且不適合以 imatinib

做為後續的治療；或具有 T315I 基因突變之費城染色體陽性急性淋巴性白血病（Ph+ALL）成人患者。SMC 建議收載的理由為第二期的非比較性試驗證實本品在曾接受 dasatinib/nilotinib 做為第二線或更後續治療，或具有 T315I 基因突變之 CML 和 Ph+ALL 患者中具有療效。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提供成本效用分析，以四個模型分別評估本品用於不同疾病種類與期別的成本效益。在 CP-CML 病人中，廠商的經濟模型結合了傳統的馬可夫模型（Markov model）與分段存活模型（partitioned survival model），將本品與 dasatinib、bosutinib、hydroxycarbamide、interferon-alfa 和造血幹細胞移植（stem cell transplantation, SCT）進行比較，評估期間為終生，馬可夫模型中包含慢性期、加速期與急性期三個疾病狀態，並依據治療反應將病人做分類。在療效參數上，本品的資料來源為樞紐性試驗中曾接受兩種 TKI 的次族群的結果，比較品 dasatinib、bosutinib、SCT 的療效結果依據公開文獻，而 hydroxycarbamide 與 interferon-alfa 的治療反應率則是透過假設的方式。廠商考量臨床上的可行性後，以 Weibull 分佈來外推長期的疾病惡化結果。效用值擷取自以時間交換法（time trade off method）評量的公開研究。成本包括藥費、不良反應、監測與追蹤、進行 SCT 與臨終照護等醫療相關費用。結果顯示，本品在與 interferon-alfa 的比較上具有絕對優勢，而相較於其他比較品的 ICER 值介於 3,837 至 23,242 英鎊/QALY。

針對 AP-CML 與 BP-CML 病人，若病人適合接受 SCT，比較品為 SCT 和以 bosutinib 治療後進行 SCT，若病人不適用於 SCT，則比較品為 bosutinib 與最佳支持性療法。經濟模型中包括積極治療期（active treatment）、接受最佳支持性療法、適合進行 SCT 三種疾病狀態。本品的療效參數亦來自樞紐性試驗，bosutinib 的資料則參考先前提交至 NICE 的報告，而病人接受最佳支持性療法的整體存活期估計則依據公開研究，AP-CML 約為 9.6 個月，BP-CML 約為 6 個月。效用值的參數來源為文獻資料。而本品用於 Ph+ALL 病人的成本效用分析，其比較品為 SCT 與最佳支持性療法，經濟模型與 AP-/BP-CML 的模型相同，SCT、最佳支持性療法的療效以及效用值等參數皆來自公開文獻。研究結果顯示，在適合進行 SCT 的 AP-CML、BP-CML 與 Ph+ALL 病患中，本品相較於 SCT 具有絕對優勢；針對不適合 SCT 的病患，本品相較於最佳支持性療法的 ICER 值介於 16,029 至 115,835 英鎊/QALY 之間。

SMC 針對廠商所提出的經濟評估做出以下評論：（1）可應用的臨床數據來自單臂的第二期試驗或觀察性研究，在間接比較上因而有許多限制，包括研究設計的異質性與病人樣本數少，治療反應率的差異使分析結果具有不確定性；（2）廠商以外推模型估計病人在結束治療後所增加的存活期，SMC 認為其缺乏表面

效度且有所高估。舉例來說，在 CP-CML 的分析中，本品與 hydroxycarbamide、bosutinib 的整體存活期估計值分別為 11.6 年、5.75 年、8.1 年，在接受本品治療 4.87 年的情況下，使用本品的整體存活期達到 11.6 年有高估之虞；(3) 廠商未提供 T315I 基因突變病人的經濟分析，因本品在該病人族群中扮演重要角色，若有此部分的分析將有助於了解本品的成本效益；(4) 成本中未包含檢查或監測不良反應的費用，臨床專家認為基於本品的不良反應，對病人進行額外的監測是有必要的；(5) SMC 認為慢性期和急性期兩種健康狀態的效用值差距過大。經修正上述不確定性後，在 CP-CML 模型中，本品相較於 bosutinib 與 hydroxycarbamide 的 ICER 值分別為 29,000 與 25,000 英鎊/QALY。

SMC 考量本品可能的 ICER 值範圍，並從決策修飾因子 (SMC decision modifiers) 的條件中考量其效益，同意本品在目標族群中能顯著改善平均餘命。此外，本品屬於孤兒藥品，在經濟分析中有較大的不確定性是可接受的。綜合上述，SMC 依據現有證據及病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 的審議結果，且考量決策修飾因子的條件後，決議收載本品。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：(chronic myeloid leukemia) OR acute lymphocytic leukemia 排除條件：未設限
Intervention	Ponatinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	((((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR

	cost-minimization analysis
--	----------------------------

依照上述之 PICOS，透過 CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 6 月 5 日，以 ponatinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，共查獲七篇與 ponatinib 相關之經濟評估研究，內容摘要如下：

第一篇為 Iannazzo 等人的研究[34]，以瑞典公共醫療照護體系的觀點，評估 ponatinib 做為第三線治療用於慢性期慢性骨髓性白血病（CP-CML）患者的成本效益。研究者將 ponatinib 與第二代 TKI 如 dasatinib、nilotinib、bosutinub 和異體造血幹細胞移植（allo-SCT）進行比較，評估期間為終生，以每增加一個生命年（LY）和每增加一個經健康生活品質校正生命年（QALY）所增加的成本做為測量結果。醫療資源的使用包含藥品、監測與追蹤、不良反應和進行 allo-SCT 的費用，成本以瑞典現有的價目計算，效益則依據 12 個月的治療反應，年折現率設為 3%。另外執行敏感度分析以了解對於結果有明顯影響的參數，並將模型估計的存活期與臨床數據比較以評估臨床效度。結果顯示，ponatinib 較 bosutinib 增加了約 7 個生命年與 4 個 QALY，而相較於 allo-SCT 與 bosutinib 的 ICER 值分別為 78,044 克朗/QALY 與 351,702 克朗/QALY，敏感度分析顯示模型具有足夠的穩健性且有良好的表面效度。總結來說，就瑞典公共醫療照護體系的觀點而言，ponatinib 做為 CP-CML 患者的第三線治療，相較於現有療法，其在合理的成本支出下提供了顯著的臨床效益。

第二篇為 Lucioni 等人的研究[35]，以義大利國民健康服務的觀點，評估 ponatinib 做為第三線治療用於 CP-CML 患者的成本效益。依據現有的臨床指引，比較品有 dasatinib、nilotinib、bosutinub、allo-SCT 和 hydroxyurea。成本包括藥費、監測與追蹤、不良反應和進行 allo-SCT 的費用，成本與效益的年折現率為 3.5%。研究結果顯示，ponatinib 相較於 allo-SCT 具有絕對優勢，與 hydroxyurea 比較時有最低的 ICER 值為 13,090 歐元/QALY，最高的 ICER 值則落在與 dasatinib 比較時的 22,529 歐元/QALY。敏感度分析主要比較 ponatinib 與 dasatinib，決定性敏感度分析顯示最重要的影響參數為 ponatinib 的藥價，若藥價增加 20%，ICER 值將增加 63% 至 36,871 歐元/QALY。在成本效益平面圖中，ponatinib 比起 dasatinib 一致性地有較高的成本與較佳的效果。義大利健康經濟協會（Health Economics Italian Association）提出的成本效益閾值為 25,000 至 40,000 歐元，機率性敏感度分析顯示，在願付價格較低時，ponatinib 有 50% 的機率符合成本效益；而在願付價格較高時則有 90% 的機率符合成本效益。總結來說，相較於現有的治療選

項，ponatinib 在合理的成本支出下提供了 CP-CML 患者顯著的臨床效益，可增加 3 至 4 個 QALY，且敏感度分析證實了研究結果的穩健性。

第三篇研究[36]的研究團隊與第一篇相同，以德國公共醫療照護體系的觀點，評估 ponatinib、第二代 TKI 和 allo-SCT 做為第三線治療用於 CP-CML 患者的成本效益。評估期間為終生，以每增加一個生命年 (LY) 和每增加一個 QALY 所增加的成本做為測量結果。醫療資源的使用包含藥品、監測與追蹤、不良反應和進行 allo-SCT 的費用，成本以德國現有的價目計算，成本與效益的年折現率為 3.5%。為處理不確定性，作者另執行敏感度分析以了解對結果有明顯影響的參數，並將模型估計的存活期與臨床數據比較以評估臨床效度。分析結果顯示，ponatinib 較 bosutinib 增加了約 6 個生命年與 4 個 QALY，相較於 allo-SCT 與 bosutinib 的 ICER 值分別為 6,486 歐元/QALY 與 26,754 歐元/QALY，敏感度分析顯示模型具有足夠的穩健性且有良好的表面效度。總結來說，就德國公共醫療照護體系的觀點，ponatinib 做為 CP-CML 患者的第三線治療，相較於其他現有的療法，其在合理的成本支出下提供了顯著的臨床效益。

Gourzoulidis 等人共有三篇系列研究，分述如下：

研究者在希臘醫療照護情境下[37]，比較 ponatinib 與 bosutinib、allo-SCT 和 hydroxyurea 的成本效益，目標族群為曾接受 dasatinib 或 nilotinib 治療但因抗藥性或無法耐受而治療失敗，且不適合以 imatinib 做為後續的治療，或具有 T315I 基因突變之 CP-CML 成人患者。研究者以第三支付方的觀點建立循環週期為 3 個月的馬可夫模型 (Markov model)，反映病人終其一生在各階段的自然病程。療效參數與效用值擷取自相關的臨床試驗與公開研究，醫療資源耗用則參考專家意見與本土的成本資料。主要的結果為病患的 QALY、總成本與 ICER 值。成本與效益皆設年折現率為 3.5%，並執行機率性敏感度分析以處理模型中的不確定性。結果顯示，ponatinib 相較於 bosutinib、allo-SCT 和 hydroxyurea，分別增加了 4.21、4.09、5.99 QALY；在成本上增加 160,679、74,482、180,014 歐元；ICER 值則分別為 38,161、18,226、30,050 歐元/QALY。在願付閾值為 3 倍希臘 GDP 51,000 歐元/QALY 時，ponatinib 相較於 bosutinib 有 80% 的機率符合成本效益，而比起 allo-SCT 和 hydroxyurea，符合成本效益的機率則有 94%。綜合上述，相較於現有療法，ponatinib 在合理的成本支出下提供了顯著的臨床效益，為具有成本效益的治療選項。

本系列研究第二篇[38]的目標族群為曾接受 dasatinib 或 nilotinib 治療但因抗藥性或無法耐受而治療失敗，且不適合以 imatinib 做為後續的治療，或具有 T315I 基因突變之加速期 (AP-CML) 或急性慢性骨髓性白血病 (BP-CML) 成人患者。研究方法同上篇研究。結果顯示，BP-CML 患者使用 ponatinib、bosutinib、allo-SCT 和 hydroxyurea 的終生成本為 29,895、16,038、42,893 和 8,609 歐元，

ponatinib 相較於上述三種比較品，依序增加了 0.96、0.48 和 1.05 QALY，相較於 bosutinib、hydroxyurea 的 ICER 值則為 14,481 與 20,288 歐元/QALY；在 AP-CML 病人中有相似的結果，ICER 值分別為 679 與 13,878 歐元/QALY。此外，在兩病人族群中皆顯示 ponatinib 與 allo-SCT 相比具有絕對優勢。由機率性敏感度分析可知，在願付閾值為 51,000 歐元/QALY 時，ponatinib 相較於所有的比較品皆有 95% 以上的機率符合成本效益。此研究證實，ponatinib 在希臘情境下針對此族群為具成本效益的治療選項。

本系列研究的第三篇[39]在希臘情境下，評估 ponatinib 與引導性化療 (induction chemotherapy)，用於治療對 dasatinib 有抗藥性或無法耐受，或具有 T315I 基因突變，且適合接受 allo-SCT 的費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 患者之成本效益。研究者同樣建立循環週期為 3 個月的馬可夫模型 (Markov model)，反映病人終其一生在不同健康狀態的自然病程。Ponatinib 與引導性化療的療效參數分別擷取自 PACE 試驗、LALA94 試驗，因缺乏 Ph+ALL 健康狀態的評估資料，效用值則採用 BP-CML 的數據，醫療資源的耗用依據專家意見，單位成本則參考本土的成本資料，分析病人的 LY、QALY 與 ICER 值。另外執行單因子及機率性敏感度分析。研究結果顯示，ponatinib 較引導性化療增加了 0.833 LY 與 0.501 QALY，在成本上每人增加 5,465 歐元，ICER 值則為 6,563 歐元/LY 與 10,903 歐元/QALY。敏感度分析顯示治療成本為主要影響結果的因素，在願付閾值 51,000 歐元/QALY 時 ponatinib 符合成本效益的機率為 97%。綜合上述，ponatinib 相較於引導性化療，在成本適度增加的情況下，改善了 Ph+ALL 病人的存活期與健康相關的生活品質。

第七篇為 Iannazzo 等人的研究[40]，結果顯示，Ph+ALL 病人在接受第一線與第二線 TKI 治療失敗後，可考慮進行有潛在性治癒效果的 allo-SCT。過去研究指出第三代 TKI 可使 47% 的病患達到主要細胞遺傳學反應 (major cytogenetic response, MCyR)，因此在病人進行 allo-SCT 前，ponatinib 應能替代最佳支持性療法。本研究針對接受 dasatinib 治療失敗之 Ph+ALL，以英國國民健康服務 (NHS) 觀點，評估在進行 allo-SCT 前使用 ponatinib 與最佳支持性療法相比之成本效益。直接醫療成本包括 ponatinib、最佳支持性療法、進行 allo-SCT、監測與追蹤及不良反應的相關費用，治療結果透過 PACE 試驗、LALA94 試驗、接受最佳支持性療法之追蹤世代中的資料來估計，效用值則採用 BP-CML 的數據，分析病人的 LY、QALY 與 ICER 值。結果顯示，ponatinib 搭配 allo-SCT 相較於最佳支持性療法有較高的整體存活期、QALY 與成本，ICER 值為 17,700 英鎊/LY 與 27,200 英鎊/QALY。即使有部分限制，此研究仍證實 ponatinib 相較於最佳支持性療法，在成本適度增加的情況下，改善了接受 dasatinib 治療失敗之 Ph+ALL 病人的存活期與生活品質。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供三篇成本效益文獻，其中兩篇同前述查獲之第一篇與最後一篇研究。另一篇研究[41]針對美國 CML 病患，分析不同 TKI 使用順序之成本效益。其建立評估期間為終生的馬可夫模型，分析由 imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib、ponatinib、SCT 與化療等組合而成的 18 種治療策略，分別評估存活期、QALY 及成本。研究顯示將 ponatinib 做為第二線治療並不符合成本效益。然而，此經濟模型並未將病患的基因突變狀況納入考量，且在臨床地位上未考量 ponatinib 於二線治療後的經濟效益。基於 ponatinib 的優勢為用於多線 TKI 治療失敗與含有基因突變的病人，故此研究無法就 ponatinib 之臨床地位評估其是否具成本效益。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2015 年癌症登記報告顯示[42]，慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）的發生率為每十萬人 1.07 人，新發個案數共 252 人，其好發於中老年，發病年齡中位數為 54 歲。CML 起因於人體的第 9 對及第 22 對染色體異常轉位（translocation）形成費城染色體（Philadelphia chromosome），使白血球過度增生，有 95% 的 CML 病患可檢測到費城染色體的存在。治療方面以標靶與化學治療為主，約有七成病患於首次療程即接受標靶治療，經分析健保資料庫，2017 年健保給付 imatinib 於成人 CML 的藥費約 6 億元。然而部分病患經治療後會產生藥物抗藥性，其與基因突變有關，若病患產生 T315I 基因突變則現有的標靶治療效果不彰。

急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）則為兒童最常見的癌症，新診斷的病患中約有一半為 18 歲以下，其雖好發於兒童但各年齡層皆可能發病。根據 2015 年癌症登記報告，ALL 發生率為每十萬人 0.95 人，新發個案數共 223 人，近年來疾病發生率與新發人數有逐漸減少之趨勢。主要治療方式為化療與類固醇，僅約 20% 病患於首次療程接受標靶治療。費城染色體是 ALL 常見的染色體變異，其伴隨著較差的預後，國內研究[43]顯示成人與兒童病患出現費城染色體陽性（Ph⁺）的比例分別為 23% 與 4%。

(二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若其臨床價值經認定足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，則本報告建議核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018[6]編碼為 L01XE24，屬「L01X：other antineoplastic agents」的「L01XE：protein kinase inhibitors」類，而同屬此類的藥品尚有另外 40 項。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[7]，僅有另外 3 種成分於我國取得許可證且核可適應症用於治療慢性骨髓性白血病，包括 imatinib、dasatinib、nilotinib；而適用於費城染色體陽性急性淋巴性白血病的藥品則有 imatinib、dasatinib 2 種成分。另查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》網頁[44]與《藥品給付規定》[8]，imatinib、dasatinib、nilotinib 皆獲健保給付於慢性骨髓性白血病，依照不同的期別可於第一線或第二線使用；而 imatinib、dasatinib 亦獲健保給付於費城染色體陽性急性淋巴性白血病，分別使用於第一線與第二線。根據本案藥品申請之適應症內容，其適用於「無法以其他 TKI 治療的患者」，故上述藥品之臨床治療地位與本品不同，且本案藥品另一建議給付適應症為「T315I 陽性患者」，目前並未有其它藥品成份於我國具有相同許可適應症。綜合上述，本報告認為本案藥品無合適之參考品。

(三)財務影響

建議者提供兩份財務影響分析，預估 Iclusig (ponatinib) 納入健保給付用於「治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者」以及「治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病 (CML) 或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL) 成人患者」之財務影響。建議者預期本品用於 CML 與 Ph+ALL 之臨床地位皆屬新增關係，估計於 2019 年至 2023 年有 28 至 54 名 CML 病患符合給付條件並接受本品治療，本品年度藥費約為第一年的 3 千萬元至第五年的 5 千 8 百萬元；針對 Ph+ALL 則有 2 至 5 名病患符合條件並接受本品治療，本品年度藥費約為第一年的 98 萬元至第五年的 244 萬元。

CML

建議者之財務影響分析架構如下所述：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品納入給付後對健保財務影響為新增關係。
2. 符合適應症之病人數推估：由於現有給付於 CML 的 TKI 藥物有三種，故建議者預期本品將做為 CML 病人之第四線治療。建議者表示目前國內臨床上 T315I 基因檢測並不普遍，多為治療無效後才進行檢測，故預期本品在 T315I 陽性 CML 病患中做為第二線與第三線治療。建議者推估未來五年符合適應症之病人數總計為 70 人至 54 人，其目標族群之假設與估算如下：

(1) CML 第四線治療人數：建議者依據國發會 2019 年至 2023 年之人口推計

及 2010 年至 2015 年癌登報告之 CML 粗發生率，並以成人比例 96% 推估未來五年之成人 CML 新發病人數為 300 人至 337 人。根據文獻與專家意見，建議者假設每線治療會維持兩年，並參考癌登報告中首次接受標靶治療之比例與市場調查中每線治療失敗之比例，計算每一線接受治療之病人數。治療失敗包括復發或產生抗藥性 (relapse/resistant, R/R) 以及無法耐受藥品 (intolerance) 兩種情況。建議者將當年度與前一年度接受第一線標靶治療之人數加總，做為當年度接受第一線治療病人數；該年度接受第二線治療之病人數，則為兩年前與三年前接受第一線治療後失敗之人數總和；而接受第三線治療病人數，為四年前與五年前接受第一線治療後失敗之人數總和；接受第四線治療病人數為六年前與七年前接受第一線治療後失敗之人數總和。建議者另外假設，本品納入給付後第一年有較多的病患，故第一年接受第一線治療人數累計了當年、前一年與前兩年的病人數。估計未來五年需接受第四線治療之 CML 人數為 61 人至 47 人。

- (2) T315I 陽性 CML 治療人數：建議者預期本品將做為此病人族群之第二線與第三線治療，故依據韓國市場調查中每一線治療後產生 T315I 基因突變的比例，將第一線治療後復發或產生抗藥性 (R/R) 之病人數乘上產生基因突變之比例 9%，做為於第二線接受本品之 T315I 陽性病人數。而於第三線接受本品之病人數則以第二線治療後產生基因突變的比例 2% 來進行計算。估計未來五年使用本品做為第二、三線之 T315I 陽性病人數為 9 人至 7 人。
3. 本品使用人數推估：建議者依內部資料假設本品第一年至第五年的市佔率為 40% 至 100%，推估未來五年本品使用人數為 28 人至 54 人。
4. 本品年度藥費：建議者依據仿單建議，本品起始劑量為每日 45 毫克，試驗中有 68% 病人降低劑量至每日 30 毫克與 15 毫克，並引用文獻，以達到治療終止的時間 (time to treatment discontinuation) 10.5 個月做為本品使用期間計算藥費，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3 千萬元至第五年 5 千 8 百萬元。
5. 財務影響：本品屬新增關係，其藥費總支出即為對健保之財務影響，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 3 千萬元至第五年 5 千 8 百萬元。
6. 敏感度分析：建議者表示，在市場調查中發現我國的 T315I 陽性比率較韓國高，因考慮到目前國內臨床上 T315I 檢測並不普遍，多為治療無效後醫師懷疑有基因突變才進行檢測，認為國內數值可能高估，故於基礎分析中以韓國數據進行推估，於敏感度分析中則採用國內數據。調整第一線與第二線治療

後產生 T315I 基因突變的比例為 12%與 26%後，估計未來五年本品使用人數為 34 人至 67 人，本品年度藥費約為 3 千 6 百萬元至 7 千 1 百萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，推估過程大致合理且多有提供文獻佐證，但部分參數有不確定性，本報告針對建議者之估算評論如下：

1. 臨床使用地位：目前國內給付於 CML 之 TKI 藥物包括 imatinib、dasatinib、nilotinib，若對現有 TKI 治療有抗藥性或無法耐受，則無其他治療選項，且國內亦無適用於具 T315I 基因突變病患之有效療法，因此，本品之臨床地位屬新增關係為合理。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者所採用的成人比例，係以癌登報告中 20 歲以上的病人數計算而得，本報告經分析健保資料庫，估算 18 歲以上的病人約佔 96-97%，在 CML 成人病人數上雖稍有低估但整體影響不大。建議者將新發病人數累計 2 年，做為當年度接受第一線治療總人數，並以其為基礎推算未來使用各線治療人數。然而，此方式將於目標族群中重複計算同一年的新發病患。另經文獻搜尋，國內與其他亞洲研究顯示[45-48]，CML 病人過去接受三種 TKI 之治療期間共約 55 至 65 個月。因此，本報告直接依據 2010 至 2015 年癌登報告之 CML 新發個案數，透過算術平均成長率推估未來人數，並參考文獻中接受各線治療之比例[49-51]，以 5 年前之新發人數為基礎，推算當年度可能接受本品做為第四線治療之病人數。由於過去已累積較多接受三種 TKI 治療失敗的病患，預估給付初期將有較多的病人轉為使用第四線治療，故本報告同意建議者假設，於給付第一年將病人數往前累計一年。在 T315I 陽性病患的部分，本報告參考國內文獻[49]中第一線治療後產生基因突變之比例為 4.5%進行計算，並依據建議者提供之國內市調數據，假設第二線治療後產生突變之比例為第一線治療的 2 倍，以推估可能使用本品的 T315I 陽性 CML 病人數。
3. 本品使用人數推估：建議者假設未來五年本品市佔率為 40%至 100%，經諮詢臨床專家，就臨床治療地位而言本品並無其他競爭品項，預期本品市佔率可達 70-80%，故本報告同意建議者假設。在本品使用期間的部分，建議者採用病患達到治療終止的時間，依據文獻內容[52]，此數據為測量終止治療的病患所得的結果，然而仍有四成 CP-CML 病患未停止使用本品，因此以該數據計算有低估之虞。同篇研究顯示，本品平均治療期間（treatment duration）為 AP-CML 病患的 23.7 個月及 CP-CML 的 27.6 個月，且另依據 PACE 臨床試驗之五年追蹤結果[31]，AP-CML 與 CP-CML 病患的中位數治療時間為 19.4 與 32.1 個月。故本報告假設本品治療將持續 2 年，並將當年

度新使用本品的病患累計至下一年度，推估本品使用人數為第一年的 22 人至第五年的 53 人。

4. 本品年度藥費：建議者表示依照仿單建議，調整劑量後計算本品藥費。然而其並未提供估算過程，本報告無法進行驗證。考量到本品的副作用，病患在實際使用上會降低劑量，根據 PACE 臨床試驗之五年追蹤結果[31]，CML 病患之中位數使用劑量為 27.2 至 33.1 毫克，因此本報告以每日服用本品 15 毫克 2 錠進行藥費計算，推估未來五年本品年度藥費約為 2 千 8 百萬元至 6 千 5 百萬元。
5. 財務影響：本品屬新增關係，預估本品納入給付後於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 2 千 8 百萬元至第五年 6 千 5 百萬元。
6. 敏感度分析：
 - (1) 本品使用劑量：臨床試驗結果顯示，大部分病患在使用本品時有減低劑量的情形，且經諮詢臨床專家，依據目前國內 CML 病患使用本品的現況，約有 50% 的病患每日使用本品 15 毫克，故本報告假設有一半病患服用本品 15 毫克，其餘病患仍維持每日服用 30 毫克。調整劑量後，未來五年之財務影響約為第一年 2 千 1 百萬元至第五年 4 千 9 百萬元。
 - (2) 本品使用期間：依據臨床指引[2]，若病患使用 TKI 治療反應良好將會持續使用，受限於本品既有研究的追蹤時間較短，故難以了解病患未來長期使用本品的狀況。根據追蹤五年之 PACE 試驗結果，CP-CML 病患的中位數治療時間為 32.1 個月，而另一篇追蹤使用本品之 CP-CML 病患三年的觀察性研究[52]，顯示本品使用期間之中位數為 33 個月。考量到 CML 病程較長之疾病特性，本報告於敏感度分析中假設病患將持續使用本品 32 個月，故當年度之本品使用人數將累計前一年人數及部分前兩年人數。經調整後，預估未來五年本品使用人數為 22 人至 67 人，財務影響約為第一年 2 千 8 百萬元至第五年 8 千 3 百萬元。

Ph+ALL

建議者之財務影響分析架構如下所述：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品納入給付後對健保財務影響為新增關係。
2. 符合適應症之病人數推估：現有給付於 Ph+ALL 的 TKI 藥物有 imatinib 與 dasatinib，故建議者預期本品將做為 Ph+ALL 病患之第三線治療，以及在

T315I 陽性 Ph+ALL 病患中做為第二線治療。建議者推估未來五年符合適應症之病人數總計為每年 5 人，其目標族群之假設與估算如下：

- (1) Ph+ALL 第三線治療人數：建議者依據國發會 2019 年至 2023 年之人口推計以及 2010 年至 2015 年癌登報告之 ALL 粗發生率，推估 ALL 病人數，並參考成人比例 49%與國內研究之費城染色體陽性比例 23%，估算未來五年成人 Ph+ALL 病人數為 35 人至 38 人。由於 ALL 疾病進程較快，TKI 治療時間較短，故建議者僅考慮當年的新發人數，並參考癌登報告中首次接受標靶治療之比例與市場調查中每線治療失敗之比例，計算每一線接受治療之病人數。估計未來五年接受第三線治療之 Ph+ALL 人數為每年 4 人。
 - (2) T315I 陽性 Ph+ALL 治療人數：建議者預期本品將做為此病人族群之第二線治療，故將第一線治療後復發或產生抗藥性 (R/R) 之病人數乘上韓國市調中第一線治療後產生基因突變之比例 9%，做為於第二線接受本品之 T315I 陽性病人數。估計未來五年使用本品做為第二線之 T315I 陽性病人數為每年 1 人。
3. 本品使用人數推估：建議者依內部資料假設本品第一年至第五年的市佔率為 40%至 100%，推估未來五年本品使用人數為 2 人至 5 人。
 4. 本品年度藥費：建議者依據仿單建議，本品起始劑量為每日 45mg，試驗中有 68%病人降低劑量至每日 30mg 與 15mg，並根據文獻，以達到治療終止的時間 4.8 個月計算年度藥費，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 98 萬元至第五年 244 萬元。
 5. 財務影響：預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 98 萬元至第五年 244 萬元。
 6. 敏感度分析：建議者將接受第一線治療後產生 T315I 陽性的比率調整為國內數據 30%，估計未來五年本品使用人數為 2 人至 5 人，本品年度藥費約為 98 萬元至 244 萬元。

本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 符合適應症之病人數推估：
 - (1) Ph+ALL 第三線治療人數：建議者依據癌登年報推估 Ph+ALL 新發人數，並以接受各線治療之比例，估算可能使用本品做為第三線治療之病人數

僅每年 4 人。依據健保藥品給付規定，Ph+ALL 病人可於第一線接受 imatinib、第二線接受 dasatinib，本報告另透過健保申報資料，分析第二線使用 dasatinib 之 Ph+ALL 成人病人數，結果顯示 2013 年至 2017 年有 52 至 82 人使用 dasatinib，若進一步以第二線治療失敗之比例計算人數，將與建議者之估算有所差距。其可能原因在於，健保資料庫中的 dasatinib 使用人數包含了使用第二線治療持續時間長度不同的盛行病人，例如接受移植後（post-HCT）或維持性（maintenance）TKI 治療的病患，而建議者僅考量當年度新發人數中可能使用第三線的病患，忽略了持續一年以上第二線治療失敗的病人也有機會轉為使用第三線治療。因此，以新發人數推估可能有所低估，本報告認為以 dasatinib 使用人數為推估基礎會較接近真實情況，故以較為近期的 2015 年至 2017 年 dasatinib 使用人數，透過複合成長率推估未來五年有 85 至 92 人使用 dasatinib，並經諮詢臨床專家，約有 30-40% 病患因復發或無法耐受而轉為使用本品，以此推估接受第三線治療病人數為 30 人至 32 人。

- (2) T315I 陽性 Ph+ALL 治療人數：本報告依據癌登報告修正新發人數，並分析健保資料庫 18 歲以上病患比例，以及參考文獻中[53] Ph+ALL 亞洲族群接受第一線 imatinib 治療後復發產生 T315I 基因突變的比例 11%，推估未來五年使用本品做為第二線之 T315I 陽性病人數為每年 1 人。
2. 本品使用人數推估：建議者同樣預期未來五年的本品市佔率為 40% 至 100%，經諮詢臨床專家後同意建議者假設，推估未來五年本品使用人數為 12 人至 33 人。
 3. 本品年度藥費：如同 CML 之財務影響分析，建議者僅說明其依照仿單建議調整劑量後計算藥費，並未提供估算過程，故本報告無法驗證。本報告另搜尋到一篇與本品相關的日本臨床試驗[29]，包含 AP-CML、BP-CML 與 Ph+ALL 的晚期（advanced-phase）白血病患者接受本品治療的中位數劑量為每日 41 毫克。經諮詢臨床專家，專家表示考量到本品副作用，臨床上可能較傾向於開立規格量為 15 毫克的本品，以便進行調整劑量，因此本報告以每日服用本品 15 毫克 3 錠進行計算，並採用研究中[52] Ph+ALL 病人的平均治療期間 4.8 個月，推估未來五年本品年度藥費約為 9 百萬元至 2 千 4 百萬元。
 4. 財務影響：本品屬新增關係，預估本品納入給付後於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 9 百萬元至第五年 2 千 4 百萬元。
 5. 敏感度分析：由於健保資料庫中以 dasatinib 治療之病患可能包含多種臨床狀況，實際上有多少病患將因治療失敗，而轉為使用本品做為第三線治療具有不確定性。因此本報告參考臨床專家意見，將使用比例上下調整 5%。在低推估的情境下，假設有 30% 的病患須轉為使用本品，未來五年本品使用人

數為 11 人至 29 人，本品年度藥費為 8 百萬至 2 千 1 百萬元；而在高推估的情境下則假設 40% 的病患須轉為使用本品，未來五年本品使用人數為 14 人至 38 人，本品年度藥費為 1 千萬至 2 千 8 百萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國情境之成本效益分析。
2. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 的相關醫療科技評估報告，各國建議之給付條件不盡相同，然皆建議收載 ponatinib，用於治療不適用於其他 TKI 的慢性骨髓性白血病或費城染色體陽性急性淋巴性白血病，不適用之定義包括對一至多種 TKI 有抗藥性或無法耐受，或具有 T315I 基因突變。
3. 財務影響部分，本報告認為建議者提供之財務影響分析架構清楚且大致合理，惟對部分假設與參數存有疑慮，本報告嘗試修正相關參數並重新評估。以下為本品分別用於兩項適應症之財務影響：
 - (1) 慢性骨髓性白血病：建議者認為本品屬新增關係，其藥費總支出即為對健保之財務影響，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 3 千萬元至第五年 5 千 8 百萬元。本報告預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的 CML 病人數為 22 人至 53 人，對健保的整體財務影響約為第一年的 2 千 8 百萬元至第五年 6 千 5 百萬元。本報告另於敏感度分析中調整本品使用劑量與使用期間後，財務影響約為第一年增加 2 千 1 百萬元至 2 千 8 百萬元之間，第五年增加 4 千 9 百萬元至 8 千 3 百萬元之間。
 - (2) 費城染色體陽性急性淋巴性白血病：建議者認為本品屬新增關係，預估本品納入給付後，於 2019 年至 2023 年的財務影響約為第一年 98 萬元至第五年 244 萬元。本報告預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的 Ph+ALL 病人數為 12 人至 33 人，整體的財務影響約為第一年的 9 百萬元至第五年 2 千 4 百萬元。在敏感度分析中，本報告調整第二線以 dasatinib 治療失敗而轉為使用本品的比例，在低推估的情境下，未來五年本品使用人數為 11 人至 29 人，財務影響約為 8 百萬至 2 千 1 百萬元；而在高推估的情境下，本品使用人數為 14 人至 38 人，財務影響約為 1 千萬至 2 千 8 百萬元。

參考資料

1. 英可欣膜衣錠 15 毫克 (Iclusig 15mg film-coated tablets) 及英可欣膜衣錠 45 毫克 (Iclusig 45mg film-coated tablets) 仿單. 台灣大塚製藥股份有限公司. Published January 17, 2018. Accessed May 18, 2018.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Chronic Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Published January 24, 2018. Accessed May 30, 2018.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Lymphoblastic Leukemia. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Published March 12, 2018. Accessed May 30, 2018.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51.
5. Hoelzer D, on behalf of the EGC, Bassan R, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl_5): v69-v82.
6. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed June 1, 2018.
7. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed June 1, 2018.
8. 藥品給付規定《第九節 抗癌瘤藥物》. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed June 1, 2018.
9. Iclusig for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Available from:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml-all_fn_rec.pdf. Published October 1, 2015. Accessed May 18, 2018.
10. Ponatinib; tablets; 15 mg and 45 mg; Iclusig®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Available from:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/ponatinib-psd-11-2014.pdf>. Published November 2014. Accessed May 18, 2018.
11. Ponatinib; 15 mg tablet, 60; 45 mg tablet, 30; Iclusig®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Available from:

- <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/ponatinib-psd-july-2015.pdf>. Published July 2015. Accessed May 18, 2018.
12. Ponatinib: Tablet 15 mg (as hydrochloride), Tablet 45 mg (as hydrochloride); Iclusig[®]. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Available from:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ponatinib-psd-november-2017.pdf>. Published November 2017. Accessed May 18, 2018.
 13. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia [TA451]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451#>. Published June 28, 2017. Accessed May 18, 2018.
 14. Ponatinib (Iclusig). Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2173/ponatinib__clusig__final_march_2015_for_website.pdf. Published April 13, 2015. Accessed May 18, 2018.
 15. Muresan B, Mamolo C, Cappelleri JC, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of bosutinib, dasatinib, nilotinib and ponatinib on survival for second line chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Blood Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start: 20161203 Conference end: 20161206* 2016; 128(22) (no pagination). Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/789/CN-01334789/frame.html>.
 16. Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, et al. Efficacy and safety of second line ponatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica Conference: 46th congress of the italian society of hematology Italy* 2017; 102(Supplement 3): 89. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/883/CN-01470883/frame.html>.
 17. Nct. A Study Comparing Ponatinib and Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02627677> 2015. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/334/CN-01554334/frame.html>.
 18. Cortes JE, Kim DG, Pinilla-Ibarz J, et al. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pre-treated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. *Journal*

- of clinical oncology* 2015; 33(15 suppl. 1). Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/011/CN-01477011/frame.html>.
19. Nicolini FE, DeAngelo DJ, Abruzzese E, et al. Ponatinib for chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with history of stem cell transplantation (SCT): efficacy and safety results of the PACE trial. *Bone marrow transplantation* 2015; 50: S490. DOI: 10.1038/bmt.2015.30. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/026/CN-01078026/frame.html>.
 20. Cortes JE, Pinilla-Ibarz J, Coutre PD, et al. Long-term efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 pace trial. *Haematologica Conference: 21st congress of the european hematology association Denmark* 2016; 101: 60-61. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/735/CN-01362735/frame.html>.
 21. Jabbour EJ, Cortes JE, Talpaz M, et al. Long-term follow-up of the efficacy and safety of ponatinib in philadelphia chromosome-positive leukemia patients with the T315I mutation. *Blood Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start: 20161203 Conference end: 20161206* 2016; 128(22) (no pagination). Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/668/CN-01334668/frame.html>.
 22. Cortes JE, Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, et al. 5-YR results from the pivotal phase 2 ponatinib pace trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). *Haematologica Conference: 22th congress of the european hematology association Spain* 2017; 102: 236-237. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/164/CN-01399164/frame.html>.
 23. Nct. Ponatinib in Participants With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02467270> 2015. Available from:
<http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/451/CN-01584451/frame.html>.
 24. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic

- myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia research* 2015; 39(1): 58-64.
25. Sanford D, Kantarjian H, Skinner J, Jabbour E, Cortes J. Phase II trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia resistant to one previous tyrosine kinase inhibitor. *Haematologica* 2015; 100(12): e494-495.
 26. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine* 2013; 369(19): 1783-1796.
 27. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, et al. Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood* 2016; 127(6): 703-712.
 28. Parker WT, Yeung DT, Yeoman AL, et al. The impact of multiple low-level BCR-ABL1 mutations on response to ponatinib. *Blood* 2016; 127(15): 1870-1880.
 29. Tojo A, Kyo T, Yamamoto K, et al. Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *International journal of hematology* 2017; 106(3): 385-397.
 30. NCT01207440.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01207440?term=NCT01207440&rank=1>. First Posted September 23, 2010. Last Update Posted: May 16, 2018. Accessed June 15, 2018.
 31. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018.
 32. NCT01667133.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667133?term=NCT01667133&rank=1>. First Posted August 17, 2012. Last Update Posted: September 6, 2017. Accessed June 15, 2018.
 33. Massaro F, Molica M, Breccia M. Ponatinib: A Review of Efficacy and Safety. *Curr Cancer Drug Targets* 2017.
 34. Iannazzo S, McGarry L, Chirolì S. Cost-Effectiveness Analysis of Ponatinib In The Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (Cp-Cml) In Sweden. *Value in Health* 2015; 18(7): A668.
 35. Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chirolì S. Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2(1): GRHTA. 5000189.
 36. Le Coutre P, Hirt C, Lannazzo S, Brenn J, Chirolì S. Cost-effectiveness analysis of ponatinib in the treatment of CML in Germany. In: *Oncology*

- Research and Treatment; 2015: KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND; 2015. p. 131-132.
37. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Giannoulia P, Panagiotidis P, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Ponatinib in The Treatment of Patients With Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia in Greece. *Value in Health* 2017; 20(9): A435.
 38. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Giannoulia P, Panagiotidis P, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Ponatinib in The Treatment of Patients With Accelerated or Blast Phase-Chronic Myeloid Leukemia in Greece. *Value in Health* 2017; 20(9): A436.
 39. Vellopoulou K, Kourlaba G, Giannoulia P, Panagiotidis P, Maniadakis N. Cost-Effectiveness of Ponatinib in The Treatment of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Philadelphia Chromosome Positive (PH+ ALL), Suitable for Allogeneic Stem Cell Transplant, in Greece. *Value in Health* 2017; 20(9): A438-A439.
 40. Iannazzo S, Chiroli S, Rowntree C, McGarry L, Briggs A. Cost-Effectiveness of Ponatinib Followed By Stem Cell Transplant Versus Best Supportive Care For Uk Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia After Failure of Dasatinib. *Value in Health* 2015; 18(7): A667-A668.
 41. Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjem D, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of sequential treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the United States: a decision analysis. *Leukemia research and treatment* 2015; 2015.
 42. 中國民國 104 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed Jun 1, 2018.
 43. Ko BS, Tang JL, Lee FY, et al. Additional chromosomal abnormalities and variability of BCR breakpoints in Philadelphia chromosome/BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *American journal of hematology* 2002; 71(4): 291-299.
 44. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9>. Accessed Jun 1, 2018.
 45. Suh KJ, Lee JY, Shin D-Y, et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *International journal of hematology* 2017; 106(2): 229-239.

46. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2018; 18(5): 353-360. e351.
47. Chen T-C, Chen L-C, Huang Y-B, Chang C-S. Imatinib adherence associated clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia treatment in Taiwan. *International journal of clinical pharmacy* 2014; 36(1): 172-181.
48. Chang C-S, Yang Y-H, Hsu C-N, Lin M-T. Trends in the treatment changes and medication persistence of chronic myeloid leukemia in Taiwan from 1997 to 2007: a longitudinal population database analysis. *BMC health services research* 2012; 12(1): 359.
49. Shih L-Y, Kuo M-C, Kuo C-Y, et al. Emerging kinetics of BCR–ABL1 mutations and their effect on disease outcomes in chronic myeloid leukemia patients with imatinib failure. *Leukemia research* 2013; 37(1): 43-49.
50. Kreys ED, Frei CR, Villarreal SM, Bollinger MJ, Jones X, Koeller JM. Evaluation of Long-Term Chronic Myeloid Leukemia Treatment Practices with Tyrosine Kinase Inhibitors in a National Cohort of Veterans. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2017; 37(3): 278-286.
51. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second-or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114(10): 2168-2171.
52. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer* 2017; 123(15): 2875-2880.
53. Yu G, Chen F, Yin C, et al. Upfront treatment with the first and second-generation tyrosine kinase inhibitors in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2017; 8(63): 107022.

附錄

附錄一 imatinib (如 Glivec®)、dasatinib (如 Sprycel®)、nilotinib (如 Tasigna®) 及 clofarabine (如 Evoltra®) 之藥品給付規定 (僅節錄「慢性骨髓性白血病」及「費城染色體陽性急性淋巴性白血病」相關內容) [8]

(一) Imatinib (如 Glivec®):

限用於

1. 治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者使用。
2. 用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。
3. 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 且併用化療之成年人。
4. 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 之單一療法。

(二) Dasatinib (如 Sprycel®):

限用於

1. 第一線使用：治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。
2. 第二線使用：
 - (1) 治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，對先前經 imatinib 400mg (含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。
 - (2) 治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg (含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。
 - (3) 需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的證明。

(三) Nilotinib :

1. Nilotinib 200mg (如 Tasigna® 200mg)
 - (1) 限用於治療對 imatinib 400MG (含) 以上耐受性不良或治療無效的「慢性期或加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome) 陽性的慢性骨髓性白血病 (CML) 成年患者」。
 - (2) 必須檢附耐受性不良或治療無效的證明。
 - (3) Nilotinib 與 dasatinib 不得合併使用。
2. Nilotinib 150mg (如 Tasigna® 150mg): 限用於新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。

(四) Clofarabine (如 Evoltra®):

1. 使用於先前接受至少兩種化療療程 (如 TPOG 之療程表) 治療無效或已復發第二次或以上之急性淋巴母細胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia) 病，且計畫進行造血幹細胞移植的病人 (限 21 歲以下)，每位病人限給付一療程。
2. 須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。

附錄二 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	107/6/14	#1 ponatinib	66
PubMed	107/6/14	#1 "ponatinib"[Supplementary Concept] OR "ponatinib"[All Fields]	465
		#2 #1 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	17
		#3 #1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp])	12
Embase	107/6/14	#1 'ponatinib'/exp OR ponatinib	2,022
		#2 'chronic myeloid leukemia'/exp/dm_dr,dm_dt	15,611
		#3 'acute lymphoblastic leukemia'/exp/dm_dr,dm_dt	16,360
		#4 #2 OR #3	29,926
		#5 #1 AND #4	694
		#6 #5 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	21
		#7 #5 AND ('phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	159

附錄三 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.06.05	#1 ponatinib #2 (chronic myeloid leukemia) OR acute lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	4	1
EMBASE	2018.06.05	#1 ponatinib #2 (chronic myeloid leukemia) OR acute lymphoblastic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	21	7
Cochrane Library	2018.06.05	#1 ponatinib #2 (chronic myeloid leukemia) OR acute lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0
CRD	2018.06.05	#1 ponatinib #2 (chronic myeloid leukemia) OR acute lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0