



恩瑞比膠囊 (Inrebic capsules 100mg)

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	Inrebic capsules 100mg	成分	Fedratinib 100mg
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
含量規格劑型	膠囊劑；每劑 100 mg		
主管機關許可適應症	適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。 ^a		
建議健保給付之適應症內容	用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症，且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人 (stem cell transplantation)。		
建議健保給付條件 ^b	☐ 無 ☒ 有 1. 用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症，且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人 (stem cell transplantation)。		

^a 本案藥品於民國 111 年 6 月取得國內上市的藥品許可證，建議者於民國 112 年 5 月提出適應症、用法用量、及仿單變更登記申請。經衛生福利部審核通過後，於民國 113 年 1 月 9 日更新仿單資料。仿單變更前之適應症範圍為「適用於曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人」。

^b 目前我國健保給付用於「骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化」之 JAK 抑制劑僅有 ruxolitinib。此次建議者提出之健保給付條件與 ruxolitinib 之現行給付條件大致相同，惟建議者建議本案藥品用於「中度」風險或高風險骨髓纖維化，而 ruxolitinib 健保給付條件為用於「中度風險-2」或高風險骨髓纖維化病人。

	2. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。 3. 用藥後，若沒有減少脾臟體積【在增加脾臟長度與基期相較達 40%（約為脾臟體積增加達 25%）】且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。
建議療程	建議劑量為 400 mg，每日一次。建議治療至無法獲得臨床效益為止。
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 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：

廠商本次送審提出的健保給付條件，較主管機關上市許可適應症為窄，目標族群為中度風險與高風險之骨髓纖維化病人。經綜合考量最新臨床指引建議、目前可以獲得的實證資料、藥品作用機轉（ATC 碼）等因素，建議的參考品如下：

1. 未曾接受過 JAK 抑制劑治療者：ruxolitinib。
2. 曾接受過 ruxolitinib 治療但不耐受或有禁忌症者：無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

僅查獲加拿大 CADTH 與英國 NICE 針對本案適應症的評估審議資料。這兩個國家同意給付 fedratinib 用於「曾接受過 ruxolitinib 治療的成年病人」。惟廠商在兩國提出的給付範圍並不相同，所以兩個醫療科技評估組織賴以評估的樞紐試驗也不一樣；他們討論的給付範圍與本案情境也有出入，重點說明請參閱表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案之研究主題「fedratinib 用於未曾接受過 JAK 抑制劑或曾接受過 ruxolitinib 治療但不耐受^c之中度風險/高風險骨髓纖維化（myelofibrosis, MF）^d成年病人的相對療效表現」，我們於 113 年 1 月初，在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE

^c 基於「對 ruxolitinib 有禁忌症」之相關研究少，此處設定之研究主題將以「曾接受過 ruxolitinib 治療但不耐受之骨髓纖維化病人」做為實證資料的主要搜尋範圍。

^d 於本「摘要說明」段落，除特別說明，骨髓纖維化（MF）包含原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等病症。

等三大電子資料庫，根據預先設定的 PICOS 條件與關鍵字，進行快速之系統性文獻搜尋步驟，共獲得 157 筆資料。經逐筆資料標題與摘要閱讀後，共納入 7 篇「具全文」之文獻進行彙整如下表。

病人群	樞紐試驗	系統性文獻回顧	其他實證資料
未曾接受過 JAK 抑制劑	第 3 期 RCT(JAKARTA)	1 篇 (以 RCT 數據間接比較本案藥品與 ruxolitinib)	無
	安慰劑對照		
	相關文獻 4 篇		
曾經接受過 JAK 抑制劑-對 ruxolitinib 不耐受或有禁忌症者	第 2 期單臂試驗(JAKARTA 2)中的次族群分析	無	無
	無對照組		
	相關文獻 2 篇		
	第 3b 期公開標籤、多國多中心 RCT (FREEDOM 2)，對照組為 ruxolitinib，探詢曾接受 JAK 抑制劑之 MF 病人的相對效益表現。預計 2025 年 6 月間試驗結束		

值得注意之處是，本案藥品的兩項樞紐試驗在執行期間，因多項正在進行的 fedratinib 試驗受試者出現疑似嚴重藥品不良事件，而被要求中止 (clinical hold)；後續又經歷藥品研發與銷售權轉換至新公司等情況^e。再者，JAKARTA 2 試驗執行之初，當時對於「ruxolitinib 治療無效 (resistant) 或無法耐受 (intolerant)」尚無明確的定義，因此，受試者納入與否的判斷，皆由試驗主持人判定^f。

為避免試驗中止等上述情況導致分析結果出現偏差 (bias)，新公司接手後，額外提供重新定義病人群與統計方法的多個事後分析，做為法規單位上市審核的資料。

^e Fedratinib 最初由 TargeGen 公司研發 (TG101348)，後於 99 年被賽諾菲(Sanofi)公司購買。在 102 年間，多項正在進行之臨床試驗 (late phase trials)，670 位受試者中有 8 位出現神經系統不良事件，並被認為有可能是韋尼克氏腦病變 (Wernicke's encephalopathy, WE)；另外，也有多位病人發生心臟衰竭。這些情況可能屬於致命性的藥物相關毒性，美國食品藥物管理局 (U. S. Food & Drug Administration, FDA) 基於安全性疑慮，於 102 年 11 月中下令所有試驗皆不准執行；而賽諾菲公司則於 11 月底向 FDA 表示無意按照原定計畫提出新藥申請(new drug application, NDA)。到了 105 年 11 月間，Impact Biomedicines 公司向賽諾菲公司購買了 fedratinib 的全球研發與銷售權。107 年元月間，USFDA 完成其調查工作，並確認上述 8 位出現神經系統不良事件的受試者，皆患有惡病質 (cachexia) 或其他營養風險因子導致硫胺素缺乏 (thiamine deficiency)，這些神經系統不良事件皆可以經由補充硫胺素加以預防；先前被要求中止的臨床試驗得以解禁。惟 USFDA 仍在仿單中加註警語，並要求醫師在給予病人本案藥品之前，應評估病人身體的硫胺素含量，在治療期間也應不定時檢測，以確保沒有硫胺素缺乏的情況。107 年 2 月，賽基 (Celgene) 公司向 Impact Biomedicines 公司購得本案藥品相關權利。108 年 8 月，USFDA 根據試驗中止前的 JAKARTA 試驗與 JAKARTA-2 試驗數據，以及賽基公司重新定義病人群與統計方法的多種分析結果，核准 fedratinib 上市。

^f 即試驗最初 (100 年) 設定的納入條件為「至少接受 ruxolitinib 治療 14 天」。賽基公司接手後，與 USFDA、歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 等法規單位討論，重新定義 JAKARTA 2 試驗病人「ruxolitinib 治療無效 (refractory)、治療後復發 (relapsed)、無法耐受」的標準並回溯分類，將符合新定義標準的病人納入 Cohort 1 (嚴格標準族群)。另外，Cohort 1 病人群中，在 102 年試驗被強制中止之時，已完成 6 個療程 fedratinib 治療者以及因中止以外之其他原因停止試驗者，被納入 Cohort 1a 病人群 (敏感度分析族群)。

下頁表為 JAKARTA 試驗與 JAKARTA 2 試驗中，與 fedratinib 400mg 相關的資料。由表格內容我們大略瞭解到以下兩點概況，更為詳細的內容請參閱正文：

1. 針對中度-2 風險與高風險之骨髓纖維化病人，如果先前未曾接受過 JAK 抑制劑治療，根據第三期 RCT 結果，病人在接受 fedratinib 400mg 治療六個週期，其脾臟體積降低 $\geq 35\%$ 的比例，(有四週後影像學再確認)，具統計顯著優於安慰劑組 (37% vs. 1%)，惟該組病人因不良事件中斷治療的比例較高，出現第 3~4 級貧血與韋尼克氏腦病變 (WE) 的比例亦較高；
2. 針對過往曾經接受過 ruxolitinib 治療但不耐受或有禁忌症的中度風險與高風險骨髓纖維化病人，目前實證資料只有第二期 JAKARTA 2 單臂試驗之 Cohort1 與 Cohort 1a 的次族群分析 (14 人/10 人；事後分析)。這 14/10 位病人於 fedratinib 治療六個週期後，有 29% (4/14) /40% (4/10) 病人其脾臟體積降低 $\geq 35\%$ ；基於分析人數少，EMA 於審查報告中針對此一次族群在此項指標的表現表示「無法針對此類次族群做出結論」⁸。安全性指標則查無相關數據可以參考。

針對建議者此次申請健保給付之兩類病人群，本案藥品與兩個治療地位對照藥品之相對效益評估，僅有做為「骨髓纖維化病人第一線治療藥品」有一篇統合分析的間接比較結果。該研究顯示無論在脾臟反應率或症狀分數改善反應率，fedratinib 與 ruxolitinib 的表現皆不具統計顯著差異；安全性評估部分，接受 fedratinib 治療的病人出現第 3~4 級貧血或血小板減少等不良事件的風險，較 ruxolitinib 為低 (OR 0.85, 95% CrI 0.51 to 1.47; OR 0.21, 95%CrI 0.03 to 0.92)。惟基於間接比較本具之偏差風險 (包含評估病人風險層級所使用的工具不同)，解讀上述結果時宜謹慎。

四、醫療倫理：

無系統性蒐集之資料可以參考。為免疏漏，以下重點摘要加拿大 CADTH 以及英國 NICE 等機構於其評估報告中所呈現的病友意見，以及彙整衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考：

(一) 主要醫療科技評估組織收集之病友意見

1. 加拿大 CADTH

病友意見源自三個病友團體以及由問卷蒐集到的病人觀點。整體來說，病人皆表達因為骨髓纖維化相關症狀，對他/她們的心理健康 (如焦慮、難以入睡) 和生活品質的負面影響。病人認為 fedratinib 做為新的治療選擇，可以改善生活品質。

2. 英國 NICE

病友意見源自多位病友與照顧者的意見。整體來說，病人希望有新的藥品可以減輕疾病症狀、延緩疾病進展、改善生活品質。一位曾經參與 JAKARTA 試驗的病人則

⁸ EMA 審查報告第 110/170 頁原文「Spleen response rate are consistent with the overall ITT study population (N=97), although the number of ruxolitinib intolerant patients is too low to make conclusions about this subgroup.」

表示，接受 fedratinib 治療後，他的脾臟體積下降、食慾恢復。

(二) 健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見

1. 在收集期間內，獲得 3 筆病友意見。其中 1 筆無填寫資料，另 2 筆由 2 位照顧者提供意見。
2. 2 位照顧者提供 2 位病友使用本案藥品之經驗。其中 1 位表示病友原本無力自我照顧，站立、行走、用餐都需要人協助，用藥後經旁人攙扶已可簡單行走；另 1 位照顧者表示病友接受治療一年多，每週接受治療一次，平衡問題獲改善，病友嘗試走路意願提升。
3. 在生活品質方面，1 位病友因腳疼痛，行動不方便，照顧者表示需要多花時間照顧病友的飲食及行動。另 1 名照顧者表示，未治療前病友無力自行照顧，使得站立、行走、吃飯等都需要人協助。

JAKARTA試驗

指標	Fedratinib 400mg組 (96人)	安慰劑組 (96人)
試驗設計	為一多國多中心、雙盲、隨機對照試驗，病人以1:1:1比例被隨機分派至三組，藥物劑量不允許增加但可以降低。主要評估病人接受6個療程治療後在各項指標的表現。以ITT分析所有療效指標(缺失數據無插補並視為病人對治療無反應)。自2011年12月22日開始收末曾接受過ruxolitinib治療的病人，2014年6月25日最後一位病人完成試驗。	
納入病人特性	約6成為男性、10%為亞裔，年齡(中位數)為65歲。65%為PMF、25%為post-PV MF、10%為post-ET MF病人；59%為中度-2風險、41%為高風險之MF病人；確診時間(中位數)為28個月；56%病人先前曾接受過一線除ruxolitinib外之其他治療、17%曾接受過≥2線治療。兩組分別有22%、25%病人未完成6個療程試驗。	
主要療效指標 脾臟反應率 (≥35% SRR)	有試驗完成4週後之影像學確認： 37% vs. 1%；差異36% (24, 47)，P<0.0001 無試驗完成4週後之影像學確認： 47% vs. 1%；差異46% (34, 57)，P<0.0001	
次要療效指標 整體症狀分數改善反應率 (≥50%TSS下降)	40% (95%CI 30, 51)	9% (95%CI 3, 15)
次要療效指標 次族群分析 (≥35%SRR且有影像學確認)	PMF 34% post-PV MF 38% post-ET MF 50% 中度-2風險 40% 高風險 31%	差異31% (95%CI 18, 45)；P<0.0001 --- —
安全性指標	試驗組病人有較高比例出現至少一次之第3~4級TEAE(71% vs. 31%)，因為TEAE降劑量或停藥(45% vs. 15%)，因為AE中斷治療(14% vs. 8%)，出現第3~4級貧血(30% vs. 7%)、出現可能為WE的腦病(15% vs. 4%)、需要輸血(62% vs. 32%)。	

JAKARTA 2試驗

指標	所有受試者 (97人)	Cohort 1 (79人)	Cohort 1a (66人)
試驗設計	為一多國多中心、公開標籤之單臂試驗，自2012年4月30日開始收曾接受過ruxolitinib治療者，2014年5月7日最後一位病人完成試驗。主要評估病人接受6個療程治療後在各項指標的表現；本試驗原始設計之SRR無4週後的影像學確認要求。僅提供ITT分析結果(缺失數據無插補並視為病人對治療無反應)，非最初設計之依計畫書群體(PP)分析結果。Cohort 1與Cohort 1a為試驗中止數年後的新定義分析結果。本案目標族群「無法耐受ruxolitinib的病人」，目前只有次要療效指標的次族群分析結果可以參考。		
納入病人特性	55%為男性、4%為亞裔，年齡(中位數)為67歲。55%為PMF、26%為post-PV MF、19%為post-ET MF病人；16%為中度-1風險、49%為中度-2風險、35%為高風險病人；確診時間(中位數)為4年。Cohort 1、Cohort 1a的病人分率與ITT族群相近。屬於「無法耐受ruxolitinib的病人」比例，在ITT病人群中佔33% (32/97人)，在Cohort 1病人群中佔18% (14/79人)，在Cohort 1a病人群中佔15% (10/66人)。目前沒有這個次族群的病人特性細部資料可以參考。		
次要療效指標 次族群分析 - 脾臟反應率 (≥35% SRR且有影像學確認)	-- (當年病人之風險層級定義與目前不同，故略過不表)	29% (4/14人)	40% (4/10人)
次要療效指標 次族群分析 - 整體症狀分數改善反應率 (≥50%TSS下降)	-- (同上)	27%	32%
安全性指標	沒有針對「無法耐受ruxolitinib的病人」的安全性指標分析結果。ITT病人群中，20%因為TEAE中斷治療。ITT Cohort 1、Cohort 1a病人出現嚴重程度≥3級之TEAE中，發生比例>20%者有貧血(38% vs. 44% vs. 47%)以及血小板減少(22% vs. 20% vs. 23%)。		

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH 於公告的報告中表示，經校正相關參數重新分析後，在未曾使用過 JAK 抑制劑族群中，fedratinib 治療失敗後仍可接受 ruxolitinib 或 BAT 之情境下，fedratinib 相較於 BAT 的 ICER 值為 416,446 加幣/QALY gained；當願付價格閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，fedratinib 不具成本效益。若將 ruxolitinib 移除於 fedratinib 治療失敗後之治療選擇，即在 fedratinib 治療失敗後僅能接受 BAT 之情境下，fedratinib 之 ICER 值為 88,698 加幣/QALY gained，故建議提供給付於對 ruxolitinib 為禁忌症或產生不耐受者，不應提供給使用 ruxolitinib 治療後仍疾病惡化者。由於缺乏 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib 證據，故建議在藥品花費不超過其他 JAK 抑制劑的情況下有條件收載 fedratinib。
- (二) 英國 NICE 於公告的報告中表示，委員會考慮 fedratinib 在有提高存活效益的假設下，fedratinib 相比 BAT 的 ICER 值將低於 30,000 英鎊/QALY gained；若兩組存活效益相似，則 fedratinib 相比 BAT 的 ICER 值將高於 30,000 英鎊/QALY gained，超過 NHS 針對未符合生命臨終標準（end-of-life criteria）之醫療資源使用的可接受 ICER 上限，因此不建議納入常規給付。但由於考慮到尚在進行中的 FREDOM-2 臨床試驗可能解決廠商提交模型中的不確定性，因此建議先以癌症藥物基金給付 fedratinib。
- (三) 蘇格蘭 SMC 認為 fedratinib 提供另一種 JAK 抑制劑治療選擇，且該類別中的另一藥物已通過孤兒藥審核程序，因此建議在病人用藥可近性方案下或有同等或更低公告價格時，收載 fedratinib 給付於治療原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化成年病人之疾病相關脾臟腫大或症狀，包含先前曾使用過 JAK 抑制劑或已使用過 ruxolitinib 的病人。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者提出本品給付於未曾接受 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症、且為中度風險或高風險之骨髓纖維化成人病人，預估未來五年（民國 113 年至民國 117 年）本品使用人數為第一年 118 人至第五年 87 人，本品年度藥費約為第一年 1.56 億元至第五年 1.44 億元，對健保的財務影響為第一年增加 1.17 億元至第五年節省 0.79 億元。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，相關參數均有說明出處，但考量其推估年度與目標族群所使用之健保資料庫年度應更接近審議時間，以降低時間差所產生之不確定性，故本報告調整推估年度為民國 114 年至民國 118 年，並更新健保資料庫分析年度至民國 111 年，預估未來五年本品使用人數為第一年 123 人至第五年 70 人，本品年度藥費約為第一年 1.63 億元至第五年 1.16 億元，對健保的財務影響為第一年增加 1.32 億元至第五年節省 0.63 億元。
- (三) 敏感度分析：本報告考量本品市占率及本品治療時間參數仍具有不確定性，故參考建議者之假設將本品市占率進行高推估（每年增加 5%）及低推估（每年減少 5%），

並將本品治療時間由 15.5 個月調整為 21 個月進行分析，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.56 億元至 1.69 億元，至第五年 1.04 億元至 1.52 億元，對健保的財務影響為第一年增加 1.30 億元至增加 1.33 億元，至第五年節省 0.27 億元至節省 0.80 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 (針對未曾接受過 JAK 抑制劑治療之族群) ^h
商品名	Inrebic	Jakavi
主成分/含量	Fedratinib 100 mg	ruxolitinib 5mg、15mg、20mg
劑型/包裝	膠囊劑/塑膠瓶裝	錠劑
WHO/ATC 碼	L01EJ02	L01XE18
主管機關許可適應症	適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。	適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。
健保給付條件	擬訂中	1. 用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic

^h 根據建議者建議本案藥品健保給付條件，本案藥品之臨床治療地位包括：(1) 未曾接受 JAK 抑制劑治療、(2) 對 ruxolitinib 治療不耐受或有禁忌症。針對臨床治療地位 (2)，目前無合適參考品（最佳支持療法）；故本表僅列出臨床治療地位 (1)「未曾接受 JAK 抑制劑治療」之參考品。

		splenomegaly)及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation)。 2. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。 3. 用藥後，若沒有減少脾臟體積【(在增加脾臟長度與基期相較達 40% (約為脾臟體積增加達 25%))】且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。 4. Jakavi 5mg 每日限最多使用 4 粒，Jakavi 15mg 或 20mg 每日限最多使用 2 粒，且其 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。
健保給付價	擬訂中	5 mg: 1,001 元/錠 15 mg: 2,002 元/錠 20 mg: 2,002 元/錠
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每天口服 400mg，可隨餐或空腹服用。搭配高脂肪餐點服用，可降低噁心及嘔吐發生率，因此建議隨餐服用。	血小板計數大於 $200 \times 10^9/L$：口服 20 mg 每日 2 次。 血小板計數介於 $100 \times 10^9/L$ 至 $200 \times 10^9/L$：口服 15 mg 每日 2 次。 血小板計數介於 $50 \times 10^9/L$ 至低於 $100 \times 10^9/L$：口服 5 mg 每日 2 次。
療程	只要病人獲得臨床效益，可繼續接受治療。	只要效益風險評估仍維持正面的結果，可持續治療。若是開始治療六個月後脾臟體積沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病人，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止使用。
每療程花費	擬訂中	120,120 元/30 日
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		
具間接比較		✓

(indirect comparison)	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	
目前臨床治療指引建議的首選	✓
其他考量因素，請說明：	

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 110 年 6 月公告，建議只有當以下條件被滿足時，始給付 fedratinib 用於治療中度-2 風險或高度風險之原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大和/或疾病相關症狀ⁱ： 【建議給付條件】 1. 起始治療標準 (1) 應用於對 ruxolitinib 為禁忌症或無法耐受 ruxolitinib 者^j。 (2) 不應用於 ruxolitinib 治療後，出現疾病惡化者。 (3) 病人需具有良好的體能狀態 (ECOG 0 to 2)。 2. 續用標準 (1) 接受治療後每 3 至 6 個月評估治療反應。 (2) 治療反應根據脾臟體積的減少與疾病症狀改善的評估 (具體評估標準與其他 JAK 抑制劑同)。 3. 停用標準 如出現脾臟體積增加、體質症狀 (constitutional symptoms)

ⁱ 本案藥品在加拿大獲得的上市許可適應症為「用於治療中度-2 風險或高度風險之原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大和/或疾病相關症狀；包括先前曾經接受過 ruxolitinib 治療的病人」。CADTH 在進行系統性文獻搜尋步驟時，僅納入第三期或第四期 RCT，所以，委員會賴以評估之主要實證資料為 JAKARTA 試驗。又基於 JAKARTA 試驗缺乏活性對照藥品，無法瞭解相對效益評估結果，委員會便再次進行系統性文獻搜尋步驟，查找間接比較相關文獻，並將研究對象設定為「未曾接受過 JAK 抑制劑之 MF 病人」與「曾經接受過 JAK 抑制劑之 MF 病人」兩類。其中，針對後者之文獻納入條件，包含了 RCT 與單臂試驗兩類。間接比較資料主要用於藥物經濟學分析。JAKARTA 2 單臂試驗則於此時被納入。

^j 目前，ruxolitinib 為加拿大骨髓纖維化病人的第一線標準治療用藥。

再度出現或出現嚴重的不良事件之任一情況，則須停止治療。

4. 處方條件

- (1) 骨髓纖維化病人應由有照護經驗的醫生處方。
- (2) 不得與其他 JAK 抑制劑或其他療法併用。

5. 定價條件

Fedratinib 的給付價格 (drug plan cost) 不應超過現有給付 JAK 抑制劑藥品的給付費用。

【給付考量】

1. JAKARTA 試驗顯示, fedratinib 400 mg 用於未曾接受過 JAK 抑制劑治療的骨髓纖維化病人，達到脾臟體積反應（減少 35% 以上的脾臟體積）與症狀改善反應（減少 50% 以上症狀分數）的病人比例，顯著大於安慰劑組。
2. 基於存活時間此一指標係 JAKARTA 試驗的次要療效指標，再加上試驗提早中止無法按照原定計劃進行評估，所以，即使病人與臨床醫師都關心這個指標的結果，在委員會審議之時，fedratinib 對骨髓纖維化病人存活時間改善的狀況，仍未可知。
3. 對病人很重要的生活品質評估，係 JAKARTA 試驗的探索性指標。基於沒有進行正式的統計分析，委員會無法對 fedratinib 在提升病人生活品質部分做出任何結論。但 fedratinib 為口服治療藥品，可減輕骨髓纖維化疾病負擔，仍滿足骨髓纖維化病人的治療需求。
4. 間接比較研究顯示，做為未曾接受過 JAK 抑制劑治療的 MF 病人用藥，fedratinib 與 ruxolitinib 相比，對於減少脾臟體積與改善骨髓纖維化相關症狀並無顯著差異。
5. 針對 ruxolitinib 治療後疾病進展的病人，fedratinib 做為二線用藥的效益評估，仍缺乏穩健的 (robust) 實證資料。雖然委員會瞭解到，有一項單臂、公開標籤之第二期臨床試驗 (JAKARTA-2) 結果，呈現出 fedratinib 對此類病人的治療效益（包含降低脾臟體積與症狀改善），但受限於試驗設計為單臂缺乏對照組、開放性試驗設計，且樣本數小、研究時間短，使其試驗結果具有明顯的不確定性 (substantial uncertainty)。
6. 因無強力證據證明 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib，因此 fedratinib 治療骨髓纖維化的費用不得高於 ruxolitinib；且限用於對 ruxolitinib 為禁忌症或產生不耐受性者，不應用

	於使用 ruxolitinib 治療後，疾病惡化者。
PBAC（澳洲）	至民國 113 年 2 月 19 日止，查無相關評估報告。
NICE（英國）	於民國 110 年 12 月公告，建議以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund, CDF）暫時給付 fedratinib 作為原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀之治療選擇，且必須是曾使用過 ruxolitinib 的骨髓纖維化病人並遵循廠商所提交的近用管理協議（managed access agreement），以蒐集存活時間、治療時間長短等指標，以解除審議之時的諸多不確定性問題^k。 【給付考量】 ● 根據 JAKARTA-2 臨床試驗，委員會認為 fedratinib 具有臨床療效，但因試驗缺乏對照組的資料，且試驗期間出現疑似韋尼克氏腦病變之案例而中斷，部分病人並未完成試驗，所以相對療效的評估具有挑戰性。雖然另有間接比較數據可以參考，但是基於不同藥品之臨床試驗病人群的異質性，使得間接比較結果同樣具有不確定性。 ● 其他的不確定性尚有：接受 fedratinib 治療的病人存活時間是否可以改善；如果接受 fedratinib 治療後反應不佳或沒有反應，病人是否還會持續使用。 ● 臨床上當 ruxolitinib 治療失敗後，僅能以最佳現有療法（hydroxyurea、輸血、化學治療等）做為支持性治療，但治療效果有限，因此對於其他新的治療選擇存在需求。

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。

^k 本案藥品在英國獲得的上市許可適應症為「用於治療原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀，包含未曾使用過 JAK 抑制劑者以及曾經使用過 ruxolitinib 者」。英國廠商申請之給付範圍較上市許可適應症為窄，限縮於「曾經使用過 ruxolitinib 的病人」，廠商主要的考量為反映英國臨床具有醫療迫切需求（unmet medical need）之處，以及臨床醫師可能使用 fedratinib 的治療地位。NICE 委員會於審議時所參考的資料，包含 JAKARTA 2 試驗以及間接比較分析數據、經濟分析模型等。

【恩瑞比膠囊】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 113 年 10 月 08 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，讀者不宜自行引伸為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、 疾病治療現況

(一) 疾病介紹

骨髓纖維化（myelofibrosis, MF），包括原發性骨髓纖維化（primary myelofibrosis, PMF）與繼發性骨髓纖維化（真性紅血球增多症後骨髓纖維化 [post-polycythemia vera myelofibrosis, PPV-MF]、血小板增多症後骨髓纖維化 [post-essential thrombocythemia myelofibrosis] PET-MF）。其中，原發性骨髓纖維化屬於慢性骨髓增生性疾病（myeloproliferative neoplasm, MPN）^h的一種，致病原因主要為基因突變，從而導致骨髓中的造血幹細胞不正常增生、產生突變，異常釋放過多的細胞激素（cytokines）及生長因子進入骨髓微環境（bone marrow microenvironment），而造成骨髓的纖維化。而繼發性骨髓纖維化的致病原因，是基於原發疾病（真性紅血球增多症或血小板增多症）的病理改變發展而來。

原發性或繼發性骨髓纖維化（真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增

^h MPN 是因細胞不正常的增生所導致，依病理特徵，主要分為 4 類：(1) 原發性骨髓纖維化、(2) 真性紅血球增多症（polycythemia vera）、(3) 血小板增多症（essential thrombocythemia）、(4) 慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukaemia）。

多症後骨髓纖維化)，其共同特徵為脾腫大、貧血，常見臨床症狀為疲勞、體重下降、易飽感、搔癢、夜間盜汗、咳嗽以及因脾腫大造成的疼痛與骨痛，顯著影響病人的生活品質。疾病若持續惡化則可能會發生骨髓造血功能衰竭或急性骨髓性白血病。目前診斷主要依據 2016 WHO 骨髓增生性腫瘤分類診斷標準[1, 2]，並結合臨床、實驗室數據、細胞遺傳學以及分子檢測進行。突變類型以 janus kinase-2 (JAK 2) 突變最為常見，約占 50 %至 60 %；而 calreticulin (CALR) 突變占 15 %至 20 %、血小板生成素受體 (thrombopoietin receptor, MPL) 突變占 5 %至 10%，這些基因的突變又稱之為「驅動基因突變 (driver mutations)」ⁱ。少數不屬於前述三種突變者，則稱為三陰性 (triple-negative) 骨髓纖維化，此類病人約占 10%[2]。

根據流行病學的調查，骨髓纖維化於歐美國家的發生率為每十萬人年 0.58 例，盛行率約為每十萬人年 6 例，診斷的中位年齡為 67 歲，性別比例沒有太大差異[2]；另外，根據本報告主要參考之外國醫療科技評估組織報告，此類疾病於加拿大的盛行率約為 0.0062%、英國約為 0.0022%；在我國，雖然衛生福利部食品藥物管理署核准本案藥品上市之審查報告，內容未提及我國骨髓纖維化的相關流行病學數據，然報告中提到東亞地區此類疾病之盛行率低於 0.05%ⁱ。由此或可推論，相較於歐美國家，東亞地區有較高的骨髓纖維化盛行率。

(二) 治療指引

本報告共查獲 3 份骨髓纖維化治療指引 (指引出處分別為：美國國家癌症資訊網、歐洲腫瘤醫學學會與英國血液學會)。3 份指引均指出，骨髓纖維化的治療，須依據疾病的風險層級決定治療策略。在臨床上，常使用「骨髓增生性腫瘤研究治療國際工作小組 (International working group for myeloproliferative neoplasms research and treatment [IWG-MRT])」發展出的預後評估系統[4]進行風險分層，並根據不同臨床情境選擇適用的評估系統，後依各系統所訂定之分數標準，將預後風險分為 4 個層級：低風險 (low risk)、中度-1 風險 (intermediate-1 risk, INT-1 risk)、中度-2 風險 (intermediate-2 risk, INT-2 risk)、高風險 (high risk)，用以預測病人的存活期長度、選擇適當的治療方式。於後分別說明國際相關醫學會或組織之風險層級評估方式與治療建議。

1. 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [5]

參考 NCCN 於 2023 年 12 月發布的 2024 年第一版骨髓增生性腫瘤治療指引，指引建議，應根據骨髓纖維化病人的風險層級、臨床症狀以及疾病階段選擇適當

ⁱ 我國衛生福利部國民健康署最新公告之癌症登記報告 (2021 年版)，其中僅呈現骨髓增生性腫瘤資料，即骨髓增生性腫瘤之每十萬人粗發生率，男性為 2.76 例、女性為 2.32 例[3]。基於其骨髓增生性腫瘤未包括繼發性骨髓纖維化，與各國流行病學數據中之骨髓纖維化 (含原發性與繼發性骨髓纖維化) 定義不相同，故僅以註腳說明上述數據。

的治療方式。

骨髓纖維化預後風險層級評估系統^j：

骨髓纖維化型態	評估系統
原發性骨髓纖維化	適用： IPSS ^ψ 、DIPSS [#] 、DIPSS-Plus [◎] 、MIPSS-70、MIPSS-70+ Version 2 與 GIPSS。 偏好使用 [§] ： ● MIPSS-70 ● MIPSS-70+ Version 2
	ψ IPSS 僅用於診斷當下。 # 當無法進行核型分析 (karyotyping) 時，於疾病期間的任何時間點建議使用 DIPSS。 ◎ 若無法進行分子檢測 (molecular testing) 時，於治療期間建議使用 DIPSS-Plus。 § MIPSS-70 預測中位存活期長度 (median overall survival, mOS)：低度風險為 28 年、中度風險為 7 年、高度風險為 2 年。MIPSS-70+ Version 2 預測 mOS：超低風險為未到達、低風險為 10.3 年、中度風險為 7 年、高風險為 3.5 年、超高風險為 1.8 年。
真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化	適用：MYSEC-PM。 註： MYSEC-PM 預測 mOS：低風險為未到達、中度-1 風險為 9 年、中度-2 風險為 4 年、高風險為 2 年。

根據病人隸屬原發性或繼發性骨髓纖維化選用上述風險層級評估系統評估後，有「低風險 (low risk)」、「較高風險 (higher risk)」與「骨髓纖維化相關貧血」三個治療路徑。本案建議者提出之健保給付條件「中度風險或高風險」骨髓纖維化病人符合指引中「較高風險 (higher risk)」病人定義^k，故於後重點摘要 NCCN 較高風險骨髓纖維化之治療建議。

較高風險之原發性與繼發性骨髓纖維化(真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)之治療建議相同。亦即，病人於接受治療前，須

^j 骨髓纖維化預後風險層級評估系統包括：國際預後評分系統 (international prognostic scoring system, IPSS)、動態國際預後評分系統 (dynamic IPSS, DIPSS)、DIPSS-Plus、70 歲以下病人之突變強化國際預後評分系統 (mutation-enhanced IPSS for patients with PMF age ≤70 years, MIPSS-70)、MIPSS-70+ Version 2 (或稱 MIPSS-70 Plus)、遺傳性預後評分系統 (genetically inspired prognostic scoring system, GIPSS) 與繼發性骨髓纖維化預後評估模型 (myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model, MYSEC-PM)。以上預後風險層級評估系統詳細內容，請參見附錄一至四。

^k NCCN 指引中較高風險骨髓纖維化定義之分數：MIPSS-70 ≥ 4 分、MIPSS-70+ Version 2 ≥ 4 分、DIPSS-Plus > 1 分、DIPSS > 2 分、MYSEC-PM ≥ 14 分。

進行骨髓纖維化症狀自我檢測總症狀分數評估（myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score, MPN-SAF TSS）¹，以了解其臨床症狀，再依據病人的血小板數量高低（ $< 50 \times 10^9/L$ 或 $\geq 50 \times 10^9/L$ ）分為兩個治療路徑。整體而言，異體造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic cell transplantation, allogeneic HCT）是目前唯一可能根治骨髓纖維化的處置，但受限於較高的移植併發症與死亡率，僅有少部分病人符合骨髓移植的標準^m或願意接受骨髓移植治療。

- (1) 血小板數量 $< 50 \times 10^9/L$ 且不適合或不願意接受骨髓移植的骨髓纖維化病人：

建議可以選擇 pacritinib（category 1）、momelotinib（category 2B）、或參與臨床試驗（category 2A）。

- (2) 血小板數量 $\geq 50 \times 10^9/L$ 且不適合或不願意接受骨髓移植的骨髓纖維化病人，並具有脾腫大和/或具全身性症狀者：

建議可以選擇 ruxolitinib（category 1）、fedratinib（category 1）、pacritinibⁿ（category 2B）、momelotinib^o（category 2A）或參與臨床試驗（category 2A）；

在接受上述藥品治療期間，應監測病人治療反應與疾病進程的徵兆/症狀：

- A. 如果病人對於治療有反應，則應持續給予治療並監測疾病是否有進展。
- B. 治療反應不佳或對治療無反應（loss response）^p者（不包括疾病惡化者^q），則建議選擇先前未使用過的 JAK 抑制劑（category 2A，但 pacritinib 為 2B）、或參與臨床試驗（category 2A）並監測疾病進程。

¹ MPN-SAF TSS：Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form（MPN-SAF）骨髓纖維化自我檢測量表，評估項目包括：疲倦、易飽感、腹部不適、活動力不佳、注意力不集中（與診斷前相比）、夜間盜汗、搔癢、骨頭疼痛、發燒（超過 37.8 度）、體重下降。各症狀的分數從 0 至 10，0 表示無症狀，分數愈高表示狀況越差。全數加總等於總症狀分數（total symptom score, TSS）。MPN-SAF TSS 又稱之為 MPN-10。

^m 異體造血幹細胞移植病人標準：基於年齡、體能狀態、共病症、心理狀態、病人意願...等。

ⁿ 尚未於我國上市。

^o 尚未於我國上市。

^p Loss response 即為 relapse（復發）：治療至少 3 個月後，達到完全反應（如年齡校正後骨髓芽細胞[blasts] $< 5\%$ 、周邊血紅素 $\geq 100g/L$ 、血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/L$...等，均達到）、部分反應（如周邊血紅素 $\geq 100g/L$ 且血小板計數 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或年齡校正後骨髓芽細胞[blasts] $< 5\%$ 且周邊血紅素 ≥ 85 但 $\leq 100 g/L$...等）或臨床改進（達到貧血、脾臟或症狀緩解，但無疾病惡化或加重貧血、血小板減少症、嗜中性球白血球減少症）後不再符合臨床改進的標準，或脾臟體積反應或貧血治療反應喪失持續達 1 個月[6]。

^q 疾病惡化定義為：出現新的脾臟腫大（觸診診斷左肋骨下方 ≥ 5 公分），或當基礎期脾臟大小為 5 至 10 公分，相較於基礎期，觸診長度增加 $\geq 100\%$ ，或當基礎期脾臟大小 > 10 公分，相較於基礎期，觸診長度增加 50%，或骨髓芽細胞[blasts] $\geq 20\%$ 並證實轉化為白血病，或周邊血液芽細胞含量 $\geq 20\%$ 且絕對芽細胞計數 $\geq 1 \times 10^9/L$ 長達至少 2 週。

- C. 若為疾病惡化，則評估 MPN 加速期[accelerated]時周邊血液或骨髓之芽細胞 (blasts) 數目以及是否可接受移植，治療策略建議參與臨床試驗、合併去甲基化藥物 (hypomethylating agents, HMA), JAK 抑制劑或合併 HMA, venetoclax 或低強度化療。

2. 歐洲腫瘤醫學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) [7]

ESMO 最新的慢性骨髓增生性腫瘤治療指引是於 2015 年 7 月發布，建議初診斷時以 IPSS 評估，於診斷後則使用 DIPSS 或 DIPSS-Plus 評估病人預後風險層級。由於骨髓纖維化目前除了異體造血幹細胞移植外無其他治癒的治療選擇，因此治療目標主要以緩解疾病症狀（脾腫大、貧血等）為主。針對本案主要探討之中度-2 或高風險且無法接受骨髓移植的病人，建議可以使用 ruxolitinib（具脾腫大與/或全身性症狀者）、治療貧血的藥品或參與臨床試驗。

值得注意之處是，本案藥品係於 2021 年始取得歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 上市核准，因此，於 2015 年 ESMO 治療指引中無本案藥品之相關建議。

3. 英國血液學會 (British Society for Haematology, BSH) [8]

BSH 於 2023 年 12 月在英國血液學期刊 (British Journal of Haematology, BJHaem) 發表的骨髓纖維化治療指引，指引建議在治療原發性骨髓纖維化或繼發性骨髓纖維化的病人前，均需進行臨床症狀負擔的評估（使用 MFSAF[MF symptom assessment form][†]或 MPN-10 病人自評）、紀錄脾臟大小以及確定疾病預後風險層級，之後，經過多方臨床專家會議討論 (multidisciplinary meeting)，在可能的情況下，應盡量讓所有病人參加臨床試驗。如果未能參與臨床試驗，則治療需依據骨髓纖維化之風險層級（低、中度-1、中度-1、高/超高風險）進行選擇，然指引未特別建議使用何種預後風險層級評估系統進行風險分層。

本案建議者提出之健保給付條件用於「中度風險或高風險」骨髓纖維化病人，符合 BSH 指引中之「中度-1 風險、中度-2 風險與高/超高風險」病人定義，因此於後摘述相關治療建議。

(1) 中度-1 風險病人若無臨床症狀：

建議持續觀察或參與臨床試驗；若病人出現症狀或脾腫大，則建議使用 JAK

[†] MFSAF 包括 20 個評估項目：疲勞程度（填寫當下的程度、過去 24 小時的平均程度與平均最糟程度）、疲勞帶來的影響（一般活動、心情、工作、社交以及生活）、脾腫大相關症狀（易飽感、腹痛或不舒服、活動力低與咳嗽）、全身性症狀（夜間盜汗、搔癢、骨痛、發燒超過 37.8 度與體重減輕）和生活品質。各項目分數從 0 至 10，0 表示無症狀，分數愈高表示狀況越差。

抑制劑、pegylated interferon 或參與臨床試驗，如果病人增殖計數（proliferative counts）如白血球計數 $>50 \times 10^9/L$ ，則建議使用 hydroxycarbamide。

(2) 中度-2 風險與高/超高風險病人的治療建議一致：

- A. 首先評估病人是否可進行異體造血幹細胞移植，若能進行移植，建議先給予 JAK 抑制劑讓病人達到脾臟體積減小以及症狀緩解的最佳情況，之後方進行異體造血幹細胞移植；
- B. 若病人無法進行移植，建議以 JAK 抑制劑做為第一線治療用藥，以達到脾臟體積減小以及症狀緩解的最大治療效益；如若治療反應不佳或喪失治療反應，則選擇其他 JAK 抑制劑或其他新治療藥物、支持性治療。

值得注意之處是，指引中並未具體說明各個 JAK 抑制劑（ruxolitinib、fedratinib、momelotinib、pacritinib）適用的治療線別，但提及：

- (a) ruxolitinib 適用於治療骨髓纖維化相關的脾腫大或症狀（Grade 1A^s）；
- (b) fedratinib 可考慮用於具骨髓纖維化相關脾腫大，或當病人對 ruxolitinib 產生不耐受或復發/頑固性^t（Grade 1B）^u；
- (c) momelotinib 建議作為合併貧血的骨髓纖維化病人的任何線別治療選項（Grade 2A）；
- (d) pacritinib 尚未取得英國核准。

4. 「治療指引」段落小結

根據上述三份臨床指引建議我們瞭解到，NCCN 指引與 BSH 指引對於本案藥品 fedratinib 在骨髓纖維化之治療地位的建議大致相同^v。兩份指引均建議本案藥品可作為第一線治療選擇，其中，NCCN 建議用於較高風險且「血小板數量 $\geq 50 \times 10^9/L$ 」之病人族群，而英國 BSH 指引雖無條件限制，然須留意英國 NICE 未給付本案藥品做為「血小板數量 $\geq 50 \times 10^9/L$ 之骨髓纖維化病人族群」的第一線

^s高證據等級（A）：進一步研究亦不太改變對效果估計值的信心；中證據等級（B）：進一步研究可能會改變效果估計值，影響對證據的信心；低證據等級（C）：進一步研究很可能改變效果估計值，影響對證據的信心；超低證據等級（D）：任何效果估計值都存在非常不確定性。強烈建議（grade 1）：若臨床專家確定效益大於風險及負擔；弱建議力（grade 2）：若臨床專家認為效益、風險和負擔得到很好的平衡，或效益和風險的大小具明顯不確定性。

^t 指引原文為「resistant to or intolerant of ruxolitinib」，然其主要參考證據為 JAKARTA-2 試驗，試驗主要納入 ruxolitinib 治療後復發/頑固性，因此推論指引之 resistant 應係指 JAKARTA-2 試驗中的復發/頑固性。

^u 指引內文主要摘述之資料來源為英國 NICE 的報告，NICE 建議本案藥品用於對 ruxolitinib 產生抗藥性或不耐受之成年骨髓纖維化病人，主要為第二線治療選擇。而指引建議則包括第一線或第二線治療地位。

^v 2015 年發布之 ESMO 指引，因當時尚未核准本案藥品，故無本案藥品之相關建議，因此不納入小結中進行討論。

治療用藥。

當 fedratinib 作為骨髓纖維化病人之第二線治療藥物時，兩份指引的建議略有不同。NCCN 指引建議用於經其他 JAK 抑制劑治療後，治療反應不佳或喪失治療反應者（不包括疾病惡化者）；BSH 指引則建議可考慮用於當病人對 ruxolitinib 產生不耐受或復發/頑固性時。然臨床醫師須留意，病人從 ruxolitinib 轉換使用 fedratinib 時，突然停止 ruxolitinib 可能會出現戒斷症狀。因此，NCCN 提醒應根據 ruxolitinib 處方資訊進行 tapering 和停用；而 BSH 則提醒轉換藥物的過程需經骨髓增生性腫瘤專家討論，根據病人個體狀況提供治療建議。

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品恩瑞比（Inrebic[®] Cap 100 mg）膠囊，主成分為 fedratinib，為選擇性 janus kinase-2 抑制劑（JAK-2 selective inhibitor）。目前已知 JAK/STAT^w 路徑為細胞因子受體訊號的主要調節角色，為負責造血與免疫反應的關鍵，而 JAK-2 為傳導訊號中的重要角色之一，當出現 JAK-2、MPL 或 CALR 突變，會發生 JAK/STAT 信號過度活化的情況，進而使得骨髓增生性腫瘤細胞產生過量的巨核細胞導致骨髓纖維化。因此，fedratinib 選擇性抑制 JAK-2，可抑制 JAK/STAT 訊號傳導路徑，以達到治療骨髓纖維化的效果。

本案建議者建議本案藥品 fedratinib 納入健保給付，用於「未曾接受 Janus 激酶抑制劑（JAK inhibitor）治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症，且為中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人」。治療劑量為每天口服 400 mg。另根據仿單警語，「因服用恩瑞比的病人曾發生嚴重及致命的腦病變，包括韋尼克氏腦病變（Wernicke's encephalopathy）。因此開始本案藥品治療前、治療期間應定期（例如前 3 個月每月評估一次，之後每 3 個月評估一次）以及視臨床需要應定期評估病人的維生素 B1（thiamine）濃度。缺乏維生素 B1 的病人，不可開始本案藥品治療。開始治療前及期間，如果維生素 B1 濃度較低，應補充。如疑似患有腦病變，應立即停止本案藥品治療，並在評估所有可能原因的同時開始非口服維生素 B1 治療。應對病人進行監測，直到症狀緩解或改善且維生素 B1 濃度恢復正常」。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後。

^w 轉錄訊息傳遞及活化因子（signal transducer and activator of transcription proteins）

(一) WHO ATC 分類碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 頁面[9]，本案藥品 fedratinib 之 ATC 分類碼為「L01EJ02」；ATC 分類前五碼同屬「L01EJ」（JAK inhibitors）的藥品尚有 ruxolitinib、pacritinib 與 momelitinib。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[10]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「L01EJ」的 3 項成分，其中 ruxolitinib 之相關許可適應症為「適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化」；pacritinib 與 momelitinib 尚未於我國取得藥物上市許可證。

另一方面，為避免搜尋疏漏，我們以「骨髓纖維化」作為適應症關鍵字查找其他可能的臨床用藥。僅查到本案藥品 fedratinib 與 ruxolitinib，查無其他藥品具有相關適應症。

(三) 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

經查詢健保署官網之健保用藥品項查詢網頁以及最新公告之藥品給付規定《第九節 抗腫瘤藥物》[11]，目前在我國已上市用於骨髓纖維化治療的藥品中，已經健保收載之品項僅有 ruxolitinib 一個成分。

(四) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

本案建議者曾於 2022 年末向健保署提出 fedratinib 給付建議案，建議用於「曾接受 ruxolitinib 治療後疾病惡化或無法耐受，且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大(symptomatic splenomegaly)及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人(stem cell transplantation)」。

查驗中心於 2023 年初間完成醫療科技評估報告一份，後經健保署藥品專家諮詢會議討論，建議暫不納入健保給付。建議者此次重新提案，提出之給付適應症與前次並不相同，主要差異為擴增「未曾接受過 JAK 抑制劑治療者」、限縮後線治療至「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症者」。

基於 NCCN 與 BSH 治療指引，針對本案藥品之臨床治療地位建議不盡相同，因此，在正式進行本案的實證資料搜尋之前，先諮詢臨床專家意見，以瞭解目前

我國臨床現況。專家表示符合 ruxolitinib 健保給付規定之病人，若無法接受異體造血幹細胞移植，經 ruxolitinib 治療失敗，在無法自費使用 fedratinib 的情況下，第二線通常以其他支持性治療（hydroxyurea、輸血或合併 hydroxyurea, 輸血）為主；此外，專家依據臨床試驗數據以及臨床實際使用經驗，認為 fedratinib 亦能作為目標族群之第一線治療選擇。

綜合考量國際治療指引建議、國內臨床專家意見與健保給付條件等資料，本報告認為針對建議者提出 fedratinib 擬給付用於「未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor) 治療」之目標族群，具有相近治療地位之藥品為 JAK 抑制劑，目前我國健保給付用於骨髓纖維化之 JAK 抑制劑僅有 ruxolitinib，相關藥品資訊彙整於表三。而建議者擬給付 fedratinib 用於「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」之目標族群，則無相近治療地位藥品（財務影響評估屬於健保新增費用）。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件
L01EJ02 fedratinib (本案藥品)	適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。	膠 囊 劑	100 mg	申請健保收載中
L01EJ01 ruxolitinib	(1) 適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。 (2) 適用於接受	錠 劑	5、 10、 15、20 mg	(1) 用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件
	hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症。 (3) 移植物抗宿主疾病 (GvHD): 適用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇 (corticosteroids) 或其它全身性治療後反應不佳的急或慢性移植物抗宿主疾病 (acute or chronic graft-versus-host disease, GvHD) 病人。			相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation)。 (2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。 (3) 用藥後，若沒有減少脾臟體積【(在增加脾臟長度與基期相較達 40%(約為脾臟體積增加達 25%))】且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。 (4) Jakavi 5mg 每日限最多使用 4 粒，Jakavi 15mg 或 20mg 每日限最多使用 2 粒，且其 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。

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 Library/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 2021 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 1 月 3 日止，查無相關評估報告。

NICE（英國）	於 2021 年 12 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告，於 2022 年 4 月公告。
電子資料庫	Cochrane Library /PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 12 月收訖。

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

（一）CADTH/pCODR（加拿大）[12, 13]

加拿大 CADTH/pCODR 於 2021 年 6 月公告與本案藥品相關之評估報告一份，重點內容摘述於後。

1. 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCORD Expert Review Committee, pERC）有條件建議給付 fedratinib 用於治療中度-2 風險或高度風險之原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀。給付條件如表四。

值得注意的是，雖然 fedratinib 於加拿大之適應症包含曾以 ruxolitinib 治療之病人，但 pERC 基於缺乏強力的證據顯示 fedratinib 優於 ruxolitinib，因此僅建議 fedratinib 用於無法耐受 ruxolitinib 或對 ruxolitinib 具禁忌症之病人。

表四、CADTH 建議給付條件

給付條件
起始治療標準
(1) 應用於對 ruxolitinib 為禁忌症或產生不耐受性者。
(2) 不應用於使用 ruxolitinib 治療後，疾病惡化者。
(3) 病人需具有良好的體能狀態（ECOG 0 至 2 分）。
續用標準
(1) 接受治療後每 3 至 6 個月評估治療反應。
(2) 治療反應根據脾臟體積的減少與疾病症狀改善的評估。
停用標準
如出現脾臟體積增加、發生全身性症狀或嚴重（serious）不良事件任一情況，則須停止治療。
處方條件
(1) 需經由有骨髓纖維化治療經驗的醫師處方。
(2) 不得與其他 JAK 抑制劑併用。

給付條件
定價條件
fedratinib 藥費不應高於已給付在治療脾腫大或疾病相關症狀的最低成本 JAK 抑制劑。

2. 建議給付理由及討論要點（於此摘述臨床相關考量）

- (1) 委員會主要以第三期、雙盲、安慰劑對照之 JAKARTA 臨床試驗[14]為證據基礎^x。該試驗結果顯示 fedratinib 400 mg 用於未曾接受過 JAK 抑制劑治療的骨髓纖維化病人，達到脾臟治療反應（在 6 個治療週期後，相較於基期減少 35% 以上的脾臟體積，並於 4 周後再確認）的病人比例顯著大於安慰劑組。減少 50% 以上總症狀分數（第 6 個治療週期與基期相比）的病人比例亦顯著大於安慰劑組。
- (2) 由於疑似韋尼克氏（Wernicke）腦病變的案例，JAKARTA 試驗提前終止，而無法分析整體存活期與無惡化存活期。pERC 認為基於此腦病變為嚴重且具有死亡風險，臨床使用 fedratinib 須特別留意；對於具嚴重或致命性腦病變（包括韋尼克氏腦病變）及缺乏 thiamine 風險的病人應謹慎使用 fedratinib。
- (3) 健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）對於病人來說是重要結果指標。然而，JAKARTA 試驗未對其進行正式的統計分析，因此無法判定 fedratinib 的治療對於骨髓纖維化病人 HRQoL 是否帶來益處。
- (4) 一項間接比較研究顯示，對於曾接受 JAK 抑制劑的病人，fedratinib 與最佳現有療法（best available therapy, BAT^y）相比，於第 6 治療週期時相較於基礎期，fedratinib 減少 35% 脾臟體積（組間差異為 12.5%；95% CI 4.5 to 20.9）與減少 50% 骨髓纖維化相關症狀分數（組間差異為 17.0%；95% CI 6.2 to 28.2）有更好的反應。然而在安全性的部分，該間接比較研究中僅以描述性呈現，因此無法明確說明其相關安全性結果。另外，間接比較研究可能存在無法對所有效果修飾因子（effect modifier）及預後因子（prognostic factors）進行校正，可能使研究結果存在偏差風險（risk of bias），因此對於該研究結果應謹慎解讀。
- (5) JAKARTA-2 試驗為廠商送件資料，研究族群為曾使用過 ruxolitinib 的病人，pERC 認為受限於 JAKARTA-2 為 fedratinib 單臂之開放性試驗，且樣本數小、研究時間短（因疑似韋尼克氏腦病變，提前終止），使其試驗結果具不確定性。基於缺乏強力證據表明 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib；亦缺乏強力證據顯示 fedratinib 作為第二線治療選擇對於 ruxolitinib 治療後惡化的病人

^x 加拿大 CADTH 於療效評估執行之系統性文獻回顧 PICOS 設定中，文獻類型限第三期臨床試驗，故 CADTH 評估報告中主要納入之證據為 JAKARTA 試驗（JAKARTA-2 試驗為第二期臨床試驗）。

^y Hydroxyurea、prednisone、danazol、busulfan、cytarabine、peginterferon alfa-2a 與持續觀察。

具有益處。因此建議 fedratinib 應用於對 ruxolitinib 禁忌或不耐受的病人，而不應用於 ruxolitinib 治療後疾病惡化之病人。

- (6) 由於並非所有病人都可以接受 ruxolitinib 的治療，且部分病人無法耐受 ruxolitinib 的副作用，因此骨髓纖維化的治療存在醫療迫切需求(unmet medical need)，需要其他第一線治療選擇。雖然沒有病人存活期或生活健康品質的結果，但 fedratinib 為可減輕骨髓纖維化疾病負擔的口服治療藥品，委員會仍認為其達到骨髓纖維化病人的治療需求。
- (7) 因無強力證據證明 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib，因此 fedratinib 治療骨髓纖維化的費用不應高於 ruxolitinib。

(二)PBAC（澳洲）

至 2024 年 2 月 19 日止，於 PBAC 公開網頁查詢，未尋獲本案藥品相關醫療科技評估報告。

(三)NICE（英國）[15]

英國 NICE 於 2021 年 12 月公告與本案相關之評估報告一份，重點內容摘述於後。

1. 給付建議

NICE 建議以癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund, CDF）給付 fedratinib 作為原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀之治療選擇，且必須是曾使用過 ruxolitinib 的骨髓纖維化病人並遵循廠商所提交的近用管理協議（managed access agreement）^z。

值得注意的是，英國核准 fedratinib 的適應症範圍係「原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀，未曾接受過 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 治療的病人」，然廠商提出的給付範圍僅限於「必須是曾使用過 ruxolitinib 的骨髓纖維化病人」。

2. 建議給付理由

^z 近用管理協議中提及：（1）fedratinib 可持續使用，直至失去臨床亦處或出現不可接受的毒性或病人選擇停止治療；（2）最慢應於第三治療週期開始，安排對 fedratinib 的耐受性以及是否繼續接受治療進行正式的審查。

中度-2 風險或高風險的骨髓纖維化病人接受 ruxolitinib 治療後仍可能復發，且常因副作用而停止治療，即便如此，因目前臨床現況無其他治療選擇，所以通常仍持續以 ruxolitinib 治療，但當 ruxolitinib 不再適合，則只能以最佳現有療法（best available therapy, BAT；包括 hydroxyurea、androgens、放射性治療、化學治療、脾臟切除、erythropoietin 及紅血球輸注等）處置。但臨床專家指出，BAT 的治療效果有限。因此委員會認為廠商將 fedratinib 定位使用於中度-2 風險或高風險曾經接受 ruxolitinib 治療的骨髓纖維化病人是適當的，得以提供骨髓纖維化病人新的治療選擇。

3. 相對療效與安全性

- (1) 委員會參考的主要實證資料為一項第二期、單臂、開放性的 JAKARTA-2 臨床試驗，試驗結果顯示，治療意向（intention-to-treat, ITT）族群中，接受 fedratinib 每日極量（400 mg）的病人且達到脾臟治療反應者占 23%、達每日極量且症狀治療達反應（第 6 個治療週期與基期相比，減少 50%以上總症狀分數）者占 21%。委員會認為 fedratinib 具有臨床療效，但因試驗缺乏對照組的資料，且試驗期間因出現疑似韋尼克氏腦病變之案例而中斷，有 13 人因此而未能完成 6 個 fedratinib 治療療程，所以相對療效的評估具有挑戰性。
- (2) 廠商以 JAKARTA-2 試驗與 SIMPLIFY-2 試驗（隨機分派、開放性的第三期臨床試驗，比較 momelotinib 與 BAT 之療效與安全性）進行 fedratinib 與 BAT 配對調整間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）脾臟體積降低及症狀改善反應。此間接比較分析校正 DIPSS 風險分級、ECOG 體能狀態分數。分析結果顯示，fedratinib 在上述指標表現較佳（此數據為機密資料，未公開）。NICE 的實證資料審查小組（evidence review group, ERG）則指出此分析的限制，包含未校正之變項可能在兩研究整體族群中分布有所不同；SIMPLIFY-2 試驗之受試者可進入試驗時可仍在接受 ruxolitinib，而 JAKARTA-2 試驗之受試者不可；兩項研究中評估症狀的方式亦有所不同；SIMPLIFY-2 試驗中並無洗除期（washout period），導致比較結果可能會偏向 fedratinib。委員會同意 MAIC 結果，但仍認為具有相當程度不確定性。
- (3) JAKARTA-2 試驗中，最常見之非血液相關不良事件為胃腸道疾病，包括腹瀉、噁心及嘔吐。最常見之 3、4 級血液相關不良事件為貧血與血小板減少症。大約有 20%病人因治療相關不良事件而中止治療。於所有 fedratinib 相關試驗中，出現 8 例疑似韋尼克氏腦病變，其中 1 例獲得明確診斷，是由於胃腸道不良事件引起營養不良導致；然而韋尼克氏腦病變可藉由監測 thiamine 濃度並視情況補充 thiamine 而得到控制。委員會總結認為 fedratinib 的不良事件是可被處理的。

4. 癌症藥品基金考量

委員會認為正在進行之 FREEDOM-2 試驗可能可以解決部分實證資料之不確定性。此外，透過 CDF 給付時，可收集病人相關資料，提供用藥病人整體存活與治療時間長度等相關資料，故委員會認為可透過 CDF 暫時給付 fedratinib。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭 SMC 於 2022 年 3 月公告與本案相關之評估報告一份，重點內容摘述於後。

SMC 以簡化申請 (abbreviated submission) 方式建議給付 fedratinib 用於原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀，且為初次接受 JAK 抑制劑或曾使用 ruxolitinib 的病人。此建議僅適用於有病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，或是以 PAS 同等或更低的价格所提供的成本效益結果。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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	● 「未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療」 - 或 ● 「曾接受 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受」[†] 且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等
------------	--

	疾病所造成脾臟腫大(symptomatic splenomegaly)及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人(stem cell transplantation)。
Intervention	fedratinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)
¶ 建議者建議本案藥品給付於「未曾接受 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」，然經初步查詢，fedratinib 相關試驗 JAKARTA-2 係納入 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受的族群，並未包括有禁忌症者。故本報告為使能全面搜尋相關資料，因此於 PICOS 之 Population 設定為「未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療」或「曾接受 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受」。	

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 9 日止，以「fedratinib」、「inrebic」、「myelofibrosis」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

2024 年 1 月 9 日止，透過前述之搜尋策略，分別於 Embase 獲取 75 筆資料；Pubmed 獲取 21 筆資料；Cochrane Library 獲取 61 筆資料。經逐筆審閱標題與摘要，並排除重複、與 PICOS 不符之文獻、登錄於臨床試驗相關平台之資訊後，最終符合目標族群之實證資料有：

- 「未曾接受 JAK 抑制劑治療」的骨髓纖維化病人之文獻：

初步納入 5 篇 JAKARTA 試驗相關資料（文獻類型包含研討會摘要）[14, 17-20]、1 篇系統性文獻回顧暨統合分析[21]，與 1 篇間接比較分析[22]。

- 「曾接受 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受」的骨髓纖維化病人之文獻：

初步納入 2 篇 JAKARTA-2 試驗相關資料[23, 24]、1 篇間接比較分析[25]、3 篇針對 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之次族群（如血小板低下、嚴重脾腫大之骨髓纖維化病人）相關分析[26-28]、1 篇針對 JAKARTA 與 JAKARTA-2

試驗之最快治療反應期分析[29]與 1 篇關於 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之無惡化存活期（progression free survival, PFS）與整體存活期（Overall survival, OS）的摘要[30]。

經本報告詳閱各篇文獻內容，判斷無額外須納入之文獻或研討會摘要後，最終納入以下實證資料：

目標族群	納入文獻
未曾接受 JAK 抑制劑治療	主要臨床試驗（JAKARTA）與其相關資料： (1) JAKARTA 試驗[14] (2) JAKARTA 試驗之重新分析[17] (3) JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之 PFS 與 OS 分析結果的摘要[30] (4) JAKARTA 試驗之健康生活品質分析[18] 系統性文獻回顧暨統合分析： ● fedratinib 與 ruxolitinib 對未曾接受過 ruxolitinib 治療的骨髓纖維化病人之脾臟體積影響的間接比較摘要[22] ● JAK 抑制劑之系統性文獻回顧暨網絡統合分析文獻[21]
曾接受 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受	主要臨床試驗（JAKARTA-2）與其相關資料： (1) JAKARTA-2 試驗[24] (2) JAKARTA-2 試驗更新分析條件之結果[23] (3) JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之 PFS 與 OS 分析結果的摘要[30]

以下段落將以「樞紐試驗」與「間接比較」兩個區塊重點呈現本次快速實證料搜尋結果。首先，針對 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗進行說明：

A. 試驗簡介

於 2013 年 11 月，當時 8 項進行中的 fedratinib 相關臨床試驗，發現 7 個疑似韋尼克氏腦病變案例，因此 fedratinib 之相關研究均中止，其中亦包括 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗。直至 2017 年 8 月才解除 fedratinib 相關試驗的中止^{aa}。JAKARTA 試驗於 2015 年正式發表（於後簡稱 JAKARTA 原始分析），JAKARTA-2 試驗於 2017 年正式發表（於後簡稱 JAKARTA-2 原始分析）。

然而新接手廠商後為申請美國藥物核准(regulatory approval)，針對 fedratinib

^{aa} 基於廠商提交更充足的安全數據至美國 FDA，經美國 FDA 進一步討論後，解除中止[31]。

400 mg 組與安慰劑組已取得的試驗數據進行療效與安全性的重新分析，並於 2021 年發表更新後的分析數據結果（於後簡稱 JAKARTA 重新分析）。

另外，由於 JAKARTA-2 原始分析是以插補法分析試驗計畫書療效族群，因此 Harrison 等人於 2020 年，針對 JAKARTA-2 試驗將試驗族群分為治療意向族群、嚴格標準族群（更新對 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性的定義）、敏感度分析族群，非以插補法進行分析^{bb}（於後簡稱 JAKARTA-2 更新分析）；關於 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性的標準定義更新，是由於 JAKARTA-2 原始分析的試驗啟動時，尚無明確的復發/頑固性與不耐受性定義標準，因此在 2018 年 4 月時，美國與歐盟的骨髓纖維化專家（包括廠商 Celgene）針對復發/頑固性與不耐受性的標準進行訂定，並將更新後的復發/頑固性與不耐受性定義標準納入 JAKARTA-2 更新分析中進行討論[23]。JAKARTA 重新分析與 JAKARTA-2 更新分析之詳細內容請參閱此章節 C. 療效分析結果的部分。

[試驗設計]：

JAKARTA 試驗設計為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多國（加拿大、美國、歐洲、澳洲、亞洲、南美洲、非洲）多中心之第三期臨床試驗，旨在評估未曾接受 JAK 2 抑制劑治療之骨髓纖維化病人以 fedratinib 治療之療效與安全性。JAKARTA-2 試驗設計為單臂、開放性、多國（奧地利、加拿大、法國、德國、義大利、荷蘭、西班牙、英國和美國）多中心之第二期臨床試驗，旨在評估曾接受 ruxolitinib 治療之骨髓纖維化病人，以 fedratinib 治療之療效與安全性。

[納入與排除條件]：

兩試驗主要納入條件近乎相同：年齡 18 歲以上，診斷為原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或血小板增多症後骨髓纖維化，脾腫大（觸診診斷左肋骨下方 ≥ 5 公分）且 ECOG 分數 0 至 2 分者；惟兩試驗之預後風險層級標準相異，JAKARTA 試驗之係納入中度-2 或高度風險的病人，而 JAKARTA-2 納入具全身性症狀之中度-1、中度-2 或高度風險的病人。主要排除條件，兩試驗均排除血小板數目 $< 50 \times 10^9/L$ 、預期壽命 < 6 個月或有其他惡性腫瘤病史者；JAKARTA 試驗另排除試驗前 14 天曾接受任何化學治療藥物(如 hydroxyurea)或免疫調節藥物或賀爾蒙療法、曾使用任何 JAK 2 抑制劑者；JAKARTA-2 試驗另排除首次給研究藥物前 14 天內接受其他抗癌治療者，包含 ruxolitinib（hydroxyurea 除外）。

[試驗藥物]：

^{bb} 非以插補法（最後觀察值推估法（last observation carried forward, LOCF））分析，因此對於因試驗提前終止而無第 6 治療週期脾臟體積評估者，視為無治療反應。

JAKARTA 試驗以 1:1:1 的比例隨機分派至 fedratinib 400 mg、fedratinib 500 mg 或安慰劑組；而 JAKARTA-2 單臂試驗之 fedratinib 介入劑量為 400 mg。兩試驗之試驗藥物均為每日投予 1 次，並以 28 天為一個治療週期，至少連續 6 個治療週期。調整劑量之條件：若因藥物不良反應，須調整劑量，兩試驗均建議每日遞減劑量 100 mg，但有最低劑量限制，JAKARTA 試驗為 fedratinib 400 mg 組一天一次 200 mg、500 mg 組為一天一次 300 mg；JAKARTA-2 試驗則為一天一次 200 mg。關於調升劑量的建議，未查獲 JAKARTA 試驗之相關說明；而 JAKARTA-2 試驗建議，若觸診脾臟體積減少 < 50%，且沒有無法處理的不良反應，可調升劑量，極量為一天一次 600 mg。

[療效指標]：

關於 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗的療效指標，主要包括脾臟體積反應率 (spleen volume response rate, SVRR)、整體症狀分數改善反應率 (total symptom score [TSS] response rate)。

[試驗之統計分析]：

JAKARTA 試驗之原始與重新分析主要分析治療意象族群 (intention-to-treat, ITT)，脾臟體積反應，若在第 24 週時缺乏有效評估或於 24 週前疾病惡化則視為無治療反應 (noresponse)，主要療效指標與次要療效指標以卡方檢定 (採雙尾檢定， $\alpha = 0.025$) 進行組間比較。

JAKARTA-2 試驗之原始分析主要分析計畫書療效分析族群 (經研究員評估符合 ruxolitinib 不耐受 (intolerance) 或復發/頑固性 (resistance) 者)，因試驗提前終止^{cc}，對於未完成第 6 治療週期測量者，以最後觀察值推估法 (last observation carried forward, LOCF) 使用第 3 治療週期時的測量值插補至第 6 治療週期 (若於第 6 週期前係因疾病惡化停藥者則排除) 進行分析，整體數據總結以描述性統計進行 (包括觀察值、平均值、中位數和四分位距)。JAKARTA-2 更新分析，非以 LOCF 分析，因此對於因試驗提前終止而無第 6 治療週期脾臟體積評估者，視為無治療反應。

JAKARTA 與 JAKARTA-2 之試驗設計相關內容詳如表五。

表五、JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗設計

試驗名稱	JAKARTA	JAKARTA-2
研究設計	多國 (加拿大、美國、歐洲、澳洲、亞洲、南美洲、非洲)、多	多國 (奧地利、加拿大、法國、德國、義大利、荷蘭、西班牙、

^{cc} 83 名病人中有 35 名病人，僅進行第 3 治療週期的測量。

試驗名稱		JAKARTA	JAKARTA-2
		中心	英國和美國)、多中心
		隨機分派、雙盲、安慰劑對照 第三期臨床試驗	單臂、開放性 第二期臨床試驗
試驗族群	主要納入條件	● 年齡 18 歲以上。 ● 脾臟腫大 (觸診診斷左肋骨下方 ≥ 5 公分)。 ● 體能狀態分數 (ECOG PS: 0 至 2 分) [◎]。 ● 診斷為原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或血小板增多症後骨髓纖維。	
		● 且為中度-2 風險或高風險病人 (依 modified IWG-MRT criteria 評估)。	● 且必須是具體質症狀全身性症狀之中度-1 風險、中度-2 風險或高風險病人 (依據 DIPSS 評估)。
		-	● 曾接受過 ruxolitinib 治療至少 14 天 (若 14 天內停止使用 ruxolitinib 的原因為不耐受性或過敏, 亦納入試驗中)。
	主要排除條件	● 有其他惡性腫瘤病史。 ● 血小板數目 $< 50 \times 10^9/L$。 ● 預期壽命 < 6 個月 [†]。	
		● 試驗前 14 天曾接受任何化學治療藥物 (如 hydroxyurea) 或免疫調節藥物或賀爾蒙療法。 ● 曾使用任何 JAK 2 抑制劑者。	● 首次給研究藥物前 14 天內同時接受其他抗癌治療者, 包含 ruxolitinib (hydroxyurea 除外)。
	試驗組	fedratinib 400 mg 組、500 mg 組	fedratinib 400 mg
		每日投予 1 次, 28 天為一個治療週期。連續 6 個治療週期 (24 週) 後, 病人可繼續接受治療, 直至疾病惡化或出現無法接受之毒性。	
		● 劑量調整的條件: 若發生藥物不良反應, 可以每日遞減劑量 100 mg, 進行調整 (最低劑量為原劑量的一半)。 ● 中斷治療的條件: 發生計劃書中定義的特定不良事件, 如: 4 級以上血小板減	● 劑量調整的條件: ➢ 調降: 發生不良反應, 可降低治療劑量 (最低劑量為一天一次 200 mg)。 ➢ 調升: 若觸診脾臟體積減少 $< 50\%$, 且沒有無法

試驗名稱	JAKARTA	JAKARTA-2
	少或嗜中性球減少、3 級以上噁心、嘔吐或腹瀉等、任何 3 級以上非血液/非胃腸道毒性或 2 級以上週邊神經病變。	處理的不良反應，可增加治療劑量（極量為一天一次 600 mg）。 中斷治療的條件： 發生無法接受的毒性、疾病惡化（與基期相比脾臟體積增加$\geq 25\%$）、復發或自願退出試驗。
對照組	安慰劑每日投予 1 次，28 天為一個治療週期，連續治療 6 個週期。 安慰劑組的病人，治療 6 個週期後，經研究員評估為疾病惡化，則解盲並可轉換至試驗組 (crossover) 接受 fedratinib 治療，以 1:1 隨機分派至 fedratinib 400 mg 或 500 mg 組。	-
主要療效指標	- 脾臟體積反應率[§]（經再確認）：脾臟體積反應率係指，自基期至第 6 治療週期後，脾臟體積減少$\geq 35\%$的病人比例；並於 4 週後再確認。 - 另針對血小板數目、骨髓纖維化型態、風險層級或 JAK 2 突變型態進行次族群分析。	- 脾臟體積反應率[§]（無再確認）：同左；但無須再次 MRI/ CT 確認。 - 另針對 ruxolitinib 復發/頑固性、不耐受與血小板數目 50 至$< 100 \times 10^9/L$、$\geq 100 \times 10^9/L$ 進行次族群分析。
次要療效指標	- 脾臟體積反應率[§]（無再確認）：同上；但無須再次 MRI/ CT 確認。 - 整體症狀分數改善反應率：自基期至第 6 治療週期後，整體症狀分數[¶]減少$\geq 50\%$的病人比例。	- 整體症狀分數改善反應率：同左第二點。 - 另針對 ruxolitinib 復發/頑固性、不耐受與血小板數目 50 至$< 100 \times 10^9/L$、$\geq 100 \times 10^9/L$ 進行次族群分析。

試驗名稱	JAKARTA	JAKARTA-2
其他指標 [‡]	● 整體存活期 (OS)、無惡化存活期 (PFS)。 ● 健康相關生活品質 (health related quality of life, HRQoL)。	
安全性	所有接受治療的病人發生不良事件之評，並依據不良事件嚴重程度評估量表 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 進行分級。	

◎美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)，提出對於體能/功能的測量表，從無症狀到長期完全臥床 (0 至 5 分)，2 分 (含) 以下較適合接受化學治療。

†Harrison et al. 2017 文獻[24]正文中，JAKARTA-2 納入條件為預期餘命 6 個月以下，但附錄為 6 個月以上；NICE 評估報告[15]與 US FDA 評估報告[31]亦為 6 個月以上。

§自基期至第 6 治療週期後，脾臟體積經 MRI 或 CT 測量，減少≥ 35%的病人比例。脾臟體積測量由第 3 方機構進行盲性 MRI/ CT 測量，測量時間點為首次給藥的前 14 天、第 3 週期結束、第 6 週期結束與治療中斷時。6 個療程結束後，每 6 個療程測量一次，維持 2 年。

¶症狀改善依據骨髓纖維化自我檢測量表 (myelofibrosis symptom assessment form, MFSAF)，評估 6 個症狀 (腹部不適、骨或肌痛、易飽感、搔癢、左肋骨下方疼痛、夜間盜汗)，以電子日記的方式分別於首次給藥前 7 天、給藥後 6 個治療週期每日記錄。各個症狀分數從 0 至 10 分，分數愈高症狀愈嚴重；總症狀分數，為每日將 6 個症狀分數總和，並每週計算總平均分數與各症狀平均分數，最終以週分數進行分析。

‡由於試驗中斷，因此在試驗中斷後才另行分析。

B. 病人基期特徵資料

JAKARTA 試驗共納入 289 名病人，其中 fedratinib 400 mg 有 96 人、fedratinib 500 mg 有 97 人、安慰劑組有 96 人。JAKARTA-2 試驗共納入 97 人接受 fedratinib 400 mg 的介入。基於本案藥品仿單建議劑量係每日一次，每次 400 mg，故於後關於 JAKARTA 試驗部分僅擷取 fedratinib 400 mg 組與安慰劑組之相關資訊。整體而言，兩試驗之受試者中男性比例略大於女性，年齡中位數落在 65 歲左右，亞洲人口占 5% 左右，超過半數的受試者為原發性骨髓纖維化。JAKARTA (fedratinib 400 mg 組、安慰劑組) 與 JAKARTA-2 試驗的病人基期資料如表六。

表六、JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗病人基期特徵

	JAKARTA		JAKARTA-2
特徵	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)	fedratinib 400 mg (N=97 人)
年齡中位數，歲 (四分位距)	63.0 (39.0 to 86.0)	66.0 (27.0 to 85.0)	67.0 (62.0 to 72.0)
男性，n (%)	54 (56.3)	55 (57.3)	53 (54.6)

	JAKARTA		JAKARTA-2
特徵	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)	fedratinib 400 mg (N=97 人)
種族，n (%) [¶]			
白人	86 (89.6)	90 (93.8)	92 (94.8)
黑人	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
亞洲人	8 (8.3)	5 (5.2)	4 (4.1)
骨髓纖維化的型態，n (%)			
原發性骨髓纖維化	62 (64.6)	58 (60.4)	53 (54.6)
真性紅血球增多症後骨髓纖維化	24 (25.0)	27 (28.1)	25 (25.8)
血小板增多症後骨髓纖維化	10 (10.4)	11 (11.5)	19 (19.6)
風險層級，n (%)			
中度-1 風險（具體質症狀全身性症狀）	-	-	16 (16.5)
中度-2 風險	57 (59.4)	46 (47.9)	47 (48.5)
高風險	39 (40.6)	50 (52.1)	34 (35.1)
血小板數目，n (%)			
< 50×10 ⁹ /L	1 (1.0)	0	1 (1.0)
50×10 ⁹ /L 至 < 100×10 ⁹ /L	13 (13.5)	18 (18.9)	32 (32.9)
≥ 100×10 ⁹ /L	82 (85.4)	77 (81.1)	64 (66.0)
¶資料來源為 CADTH 評估報告[12]。			

另外，關於 JAKARTA-2 試驗 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性之標準，原始分析與更新分析之嚴格標準族群定義不同：

- JAKARTA-2 原始分析（2017）
 - 復發/頑固性：原文以 resistance 作為復發與頑固性之統稱，標準為無治療反應、疾病惡化、治療 14 天內缺乏治療反應。
 - 不耐受性：因不可接受的毒性而中斷治療。
- JAKARTA-2 更新分析（2020）嚴格標準族群

- 復發：ruxolitinib 治療 3 個月以上，ruxolitinib 治療結束時與初始反應^{dd}時相比脾臟大小減少<30%（或脾臟體積反應<10%）。
- 頑固性：ruxolitinib 治療 3 個月以上，與基礎期相比脾臟大小減少<30%（或脾臟體積反應<10%）。
- 不耐受性：ruxolitinib 治療≥28 天，併發需要紅血球輸注；或出現≥3 級血小板減少症、貧血、血腫和/或出血。

故於此針對 JAKARTA-2 原始與更新分析的基礎期復發、頑固性與不耐受性病人比例進一步說明。原始分析，依據試驗計畫書，在 97 名曾接受 ruxolitinib 治療的病人中，經排除因缺失基礎期測量資料、撤回同意書...等的病人後^{ee}，最終有 83 名病人納入療效分析。此 83 名計畫書療效分析族群中，ruxolitinib 復發/頑固性占比為 66%（55 人）、不耐受性占比為 33%（27 人）、1%（1 人）因其他未知原因停止 ruxolitinib 治療；更新分析之嚴格標準族群（79 名）中，ruxolitinib 復發占比為 23%（18 人）、頑固性占比為 60%（47 人）、不耐受性占比為 18%（14 人）。ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受的原因及病人比例，詳如表七。

表七、JAKARTA-2 原始與更新分析之 ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受的原因

JAKARTA-2 原始分析 計畫書療效分析族群（N=83 人）		JAKARTA-2 更新分析 嚴格標準族群（N=79 人）	
ruxolitinib 復發/頑固性 或不耐受的原因		ruxolitinib 復發/頑固性 或不耐受的原因	
復發/頑固性（resistance） [※] ，n（%）		復發，n（%）	
總數	55 (66)	總數	18 (23)
治療反應不足	19 (23)	頑固性，n（%）	
疾病惡化	13 (16)	總數	47 (60)
失去治療反應	23 (28)	不耐受性，n（%）	
不耐受性，n（%）		總數	14 (18)
總數	27 (33)	需要輸注紅血球	6 (8)
血液相關毒性	20 (24)	血小板減少症	3 (4)
血小板減少症	11 (13)	貧血	5 (6)
貧血	6 (7)		
其他	3 (4)		
非血液相關毒性	7 (8)		
其他，n（%）			

^{dd} ruxolitinib 初始反應定義：基礎期脾臟大小>10 cm 時，初始反應相較於基礎期脾臟大小減少 ≥50%（或脾臟體積減少 ≥35%）；基礎期脾臟大小 5 至 10 cm 時，初始反應為觸診無法觸及脾臟；若基礎期脾臟大小<5 cm 則不適用前述初始反應條件。

^{ee} 排除：3 名缺失基礎期測量資料、4 名於研究提前終止前未完成第 3 治療週期的測量、2 名撤回同意書、4 名出現與 fedratinib 無關之不良事件、1 名於治療開始六天內發生疾病惡化。

JAKARTA-2 原始分析 計畫書療效分析族群 (N=83 人)		JAKARTA-2 更新分析 嚴格標準族群 (N=79 人)	
ruxolitinib 復發/頑固性 或不耐受的原因		ruxolitinib 復發/頑固性 或不耐受的原因	
未知原因	1 (1)		
※ JAKARTA-2 原始分析將復發與頑固性均視為 resistance，故未將復發與頑固性呈現個別病人比例。			

C. 療效分析結果

[JAKARTA 試驗] [14, 17]

JAKARTA 試驗分析時間截點 (data cutoff date) 為 2013 年 3 月 21 日止。初步結果於 2015 年發表 (JAKARTA 原始分析); 後為申請美國藥物核准 (regulatory approval)，因此在不更改 JAKARTA 試驗設計下，針對 fedratinib 400 mg 組與安慰劑組已取得的數據進行療效與安全性的重新分析，並於 2021 年發表更新後的分析數據結果 (JAKARTA 重新分析)。

JAKARTA 試驗之中位治療時間，fedratinib 400 mg 組為 15.5 個月、安慰劑組為 6.0 個月。於試驗期間，fedratinib 中斷原因主要是試驗中止 (65.3%)，安慰劑組中斷原因主要是轉換至 fedratinib 組 (74.0%)。於後摘述 JAKARTA 試驗原始分析與重新分析之療效結果，並彙整重點內容於表八。

(a) 脾臟體積反應率

在第 6 個治療週期後達到脾臟體積反應 (減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積) 且經 4 週後再確認的病人比例，原始分析之結果指出 fedratinib 400 mg 組病人有顯著較高比例脾臟體積減少 $\geq 35\%$ [fedratinib 400 mg 組 36% (95% CI 27 to 46) 與安慰劑組 1% (95% CI 0 to 3)， $p < 0.0001^{ff}$]，兩組差異具臨床意義。JAKARTA 重新後的分析結果與原始分析結果近乎一致，fedratinib 400 mg 組達脾臟體積反應之比例為 37% (95% CI 27 to 46) 顯著高於安慰劑組之 1% (95% CI 0 to 3)， $p < 0.0001$ 。

由於骨髓纖維化治療藥物之相關試驗 (如 ruxolitinib 的 COMFORT-I、II)，以「未經 4 週後再確認的脾臟體積反應」作為療效指標。因此本報告另摘錄在第 6 個治療週期後達到脾臟體積反應 (減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積) 但未經 4 週後再確認的病人比例，JAKARTA 原始分析之結果與重新分析之結果一致，fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組，比例分別為 47% (95% CI 37 to 57) 與 1% (95% CI 0

^{ff} JAKARTA 原始分析，2015 年發表的正文中為 $p < 0.001$ ，然 CADTH 評估報告、EMA 評估報告均以 $p < 0.0001$ 表示。

to 3), $p < 0.0001$ 。

次族群方面，不論病人的血小板數目、骨髓纖維化型態、風險層級或 JAK 2 突變型態，皆顯示相較於安慰劑組，以 fedratinib 400 mg 組有較高比例的病人達到脾臟體積減少的反應。

(b) 整體症狀分數改善反應率

根據原始分析，針對基礎期有進行 MFSAF^{gg}評估的受試者 (fedratinib 400 mg 組為 91 人) 分析症狀改善反應率，在第 6 個治療週期結束時達到症狀改善反應 (與基期相比減少總症狀分數 $\geq 50\%$) 的病人比例，經 step-down 統計方法多重檢定分析^{hh}後，顯示相較於安慰劑組 (7.0% ; 95% CI 2 to 12)，fedratinib 400 mg 組 (36% ; 95% CI 26 to 46) 顯著較佳 ($p < 0.0001$)。

重新分析結果中，主要分析 MFSAF 可評估的受試者，fedratinib 400 mg 組有 89 人，安慰劑組有 81 人。於第 6 個治療週期結束時，達到症狀改善反應的病人比例以 fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組 (40.0% [95% CI 30 to 51] vs. 9% [95% CI 3 to 15]; $p < 0.0001$)，此結果亦與原始分析結果相近，以 fedratinib 400 mg 有較好的症狀緩解率。

表八、JAKARTA 試驗脾臟體積反應率與整體症狀改善反應率

	JAKARTA 原始分析 (2015)		JAKARTA 重新分析 (2021)	
	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)
脾臟體積反應率				
第 6 治療周期結束時達脾臟體積反應的病人比例				
於 4 周後再確認(95% CI)	36.0 % (27 to 46)	1.0 % (0 to 3)	37.0 % (27 to 46)	1.0 % (0 to 3)
	p <0.0001 [¶]		p <0.0001	
未於 4 周後再確認(95% CI)	47% (37 to 57)	1.0 % (0 to 3)	47% (37 to 57)	1.0 % (0 to 3)
	p <0.0001 [¶]		p <0.0001	
整體症狀分數改善反應率				

^{gg} 症狀改善依據骨髓纖維化自我檢測量表 (myelofibrosis symptom assessment form, MFSAF)，評估 6 個症狀 (腹部不適、骨或肌痛、易飽感、搔癢、左肋骨下方疼痛、夜間盜汗)，以電子日記的方式分別於首次給藥前 7 天、給藥後 6 個治療週期每日記錄。各個症狀分數從 0 至 10 分，分數愈高症狀愈嚴重；總症狀分數，為每日將 6 個症狀分數總和，並每週計算總平均分數與各症狀平均分數，最終以週分數進行分析。

^{hh} 每次比較水準為 0.025。

	JAKARTA 原始分析 (2015)		JAKARTA 重新分析 (2021)	
	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)	fedratinib 400 mg (N=96 人)	安慰劑組 (N=96 人)
	基礎期有進行 MFSAF 評估的受試者		MFSAF 可評估的受試者	
	fedratinib 400 mg (N=91 人)	安慰劑組 (N=85 人)	fedratinib 400 mg (N=89 人)	安慰劑組 (N=81 人)
第 6 治療周期結束時整體症狀分數降低 ≥50% 的病人比例(95% CI)	36.0 % (26 to 46)	7.0 % (2 to 12)	40.0 % (30 to 51)	9.0 % (3 to 15)
	p < 0.0001 [¶]		p < 0.0001	
¶ 2015 年發表的正文中為 p < 0.001，然 CADTH 評估報告、EMA 評估報告均以 p < 0.0001 表示。推測可能是正文中有誤植的情形。因此本報告以 p < 0.0001 呈現。				

[JAKARTA-2 試驗] [23, 24]

因 fedratinib 的相關臨床試驗中發現疑似韋尼克氏腦病變案例，使 JAKARTA-2 試驗提前終止。中止時，所有病人停止 fedratinib 的治療，且被要求補充 thiamine，並持續 90 天的安全性追蹤。由於試驗提前終止，部分病人未完成 6 個治療週期，因此最終療效指標結果僅能分析：第 6 治療週期及第 3 治療週期結束後的脾臟體積反應率、症狀改善反應率、觸診脾臟體積變化；並且以最後觀察值推估法（LOCF）進行脾臟體積反應率的分析（期間疾病惡化而停止治療者除外），Harrison 等人於 2017 年正式發表試驗結果（JAKARTA-2 原始分析）。

由於 JAKARTA-2 原始分析是以 LOCF 分析試驗計畫書療效族群，因此 Harrison 等人於 2020 年，以非 LOCF 進行 JAKARTA-2 試驗的分析ⁱⁱ，並更新了試驗分析結果[23]（JAKARTA-2 更新分析），此更新分析將試驗族群分為三大類進行討論：治療意向族群（97 人）、嚴格標準族群（更新對 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性的定義，共 79 人）、敏感度分析族群（嚴格標準族群中完成 6 個治療週期或中斷治療原因並非試驗提前終止者，共 66 人）。JAKARTA-2 原始分析與更新分析之比較如下：

	JAKARTA-2 原始分析 (2017)	JAKARTA-2 更新分析 (2020)
--	-----------------------	-----------------------

ⁱⁱ 非以 LOCF 分析，因此對於因試驗提前終止而無第 6 治療週期脾臟體積評估者，視為無治療反應。關於復發/頑固性與不耐受性的定義更新，是由於 JAKARTA-2 原始分析的試驗啟動時，尚無明確的復發/頑固性與不耐受性定義標準，因此在 2018 年 4 月時，美國與歐盟的骨髓纖維化專家（包括廠商 Celgene）針對復發/頑固性與不耐受性的標準進行訂定，並將更新後的復發/頑固性與不耐受性定義標準納入 JAKARTA-2 更新分析中進行討論

	JAKARTA-2 原始分析 (2017)	JAKARTA-2 更新分析 (2020)
目標族群	計畫書療效族群： 排除缺失基礎期測量資料、於研究提前終止前未完成第 3 治療週期的測量、撤回同意書、出現與 fedratinib 無關之不良事件、於治療開始六天內發生疾病惡化的病人。	- ITT 族群 - 嚴格標準族群： 重新定義 ruxolitinib 治療後復發/頑固性或不耐受（詳細定義如最後一列）。 - 敏感度分析族群： 嚴格標準族群中完成 6 個 fedratinib 治療週期或於 6 個治療週期前中斷原因非試驗中止。
針對未完成第 6 治療週期評估的 病人之分析處理 方法	對於未完成第 6 治療週期測量者，使用第 3 治療週期時的測量值插補至第 6 治療週期（若於第 6 週期前係因疾病惡化停藥者則排除）進行分析。	對於因試驗提前終止而無第 6 治療週期脾臟體積評估者，視為無治療反應。
ruxolitinib 治療 後復發/頑固性 或不耐受性的定 義	- 復發/頑固性：無治療反應、疾病惡化、治療 14 天內缺乏治療反應。 - 不耐受性：因不可接受的毒性而中斷治療。	嚴格標準族群： - 復發/頑固性： 復發定義為 ruxolitinib 治療 3 個月以上，ruxolitinib 治療結束時與初始反應[*]時相比脾臟大小減少 < 30%（或脾臟體積反應 < 10%）。 - 頑固性定義為 ruxolitinib 治療 3 個月以上，與基礎期相比脾臟大小減少 < 30%（或脾臟體積反應 < 10%）。 - 不耐受性：ruxolitinib 治療 ≥ 28 天，併發需要紅血球輸注；或出現 ≥ 3 級血小板減少症、貧血、血腫

	JAKARTA-2 原始分析 (2017)	JAKARTA-2 更新分析 (2020)
		和/或出血。

※ ruxolitinib 初始反應定義：基礎期脾臟大小 >10 cm 時，初始反應相較於基礎期脾臟大小減少 $\geq 50\%$ （或脾臟體積減少 $\geq 35\%$ ）；基礎期脾臟大小 5 至 10 cm 時，初始反應為觸診無法觸及脾臟；若基礎期脾臟大小 <5 cm 則不適用前述初始反應條件。

基於 JAKARTA-2 更新分析中嚴格標準族群之 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性的標準係由美國與歐盟的骨髓纖維化專家（包括廠商 Celgene）討論訂定；而 JAKARTA-2 原始分析時，尚無明確標準僅以研究員評估為主。因此本報告認為 JAKARTA-2 更新分析應更具參考性，於後本報告主要針對 JAKARTA-2 更新分析之結果進行論述，並將原始分析之結果以註腳方式呈現。JAKARTA-2 試驗截至試驗中止時，治療意向族群（97 人），追蹤時間中位長度為 6 個月，接受 fedratinib 治療中位數為 6 個療程（四分位距為 3.9 至 8.9 個療程）；其中仍有 63 人尚在接受 fedratinib 治療。試驗期間有 38 人至少減低劑量一次，13 人減低劑量 2 次、4 人減低劑量超過 2 次。療效分析重點內容彙整於表九。

(a) 脾臟體積反應率^{jj}

本次建議者建議本案藥品給付於「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」，其中「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受者」符合本報告所納入 JAKARTA-2 原始分析與更新分析之 ruxolitinib 治療後不耐受的次族群分析結果。根據更新分析的結果，嚴格標準族群（79 人）中，僅有 14 人符合不耐受性之條件，針對 14 名 ruxolitinib 不耐受性的病人，在第 6 治療週期結束時，達到脾臟體積反應（減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積）的病人比例為 29%（4 人）。而敏感度分析的結果中，不耐受性的病人（10 人），在第 6 治療週期結束時達到脾臟體積反應的病人比例為 40%（4 人）。然而，此部分病人數較少，解讀時須謹慎。

(b) 整體症狀分數改善反應率^{kk}

^{jj} JAKARTA-2 原始分析的 83 名計畫書療效分析族群中，達到脾臟體積反應（減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積）的病人比例在第 6 治療週期結束時為 55%（46 人），且過去接受 ruxolitinib 治療時間長度以及基礎期的脾臟大小（ $<$ 或 ≥ 10 公分），並不影響達到脾臟體積治療反應率的病人比例[23]。更新後的分析結果，治療意向族群，第 6 治療週期結束時的脾臟體積反應病人比例為 31%（95% CI 22 to 41），且嚴格標準族群與敏感度分析族群的體積反應率與治療意向族群相近，分別為 30%（95% CI 21 to 42）與 36%（95% CI 25 to 49）。

^{kk} JAKARTA-2 原始分析，針對有進行 MFSAF 評估的 90 位受試者分析症狀改善反應率，在第 6 個治療週期結束時達到症狀改善反應（與基礎期相比減少總症狀分數 $\geq 50\%$ ）的病人比例為 26%（23 人）。次族群的分析結果，21%（13/61）ruxolitinib 復發/頑固性與 32%（9/28）ruxolitinib 不耐受性者，於第 6 治療週期結束時達到症狀改善反應；39%（12/31）血小板數目 50 至 $< 100 \times 10^9/L$ 的病人與 19%（11/59）血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的病人於第 6 治療週期結束時達到症狀改善反應。

JAKARTA-2 更新分析的結果中，嚴格標準族群有 74 人、敏感度分析族群有 62 人可進行症狀改善反應率的分析，在第 6 個治療週期結束時達到症狀改善反應的病人比例分別為 27%與 32%。

然針對此部分，未於 JAKARTA-2 更新分析中取得不耐受性的次族群結果。因此摘錄 JAKARTA-2 原始分析之不耐受性次族群結果，針對有進行 MFSAF 評估的 90 位受試者分析症狀改善反應率，ruxolitinib 不耐受性者有 28 位，其中 32%（9 人）於第 6 治療週期結束時達到症狀改善反應。此部分病人數較少，解讀時須謹慎。

[療效評估指標小結]

針對本次建議者建議本案藥品給付於「未曾接受 JAK 抑制劑治療」的病人族群，主要療效證據為 JAKARTA 試驗（包括原始與重新分析）。在第 6 個治療週期後達到脾臟體積反應的病人比例（不論是否於 4 週後再確認），以 fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組，且兩組差異具臨床意義。在第 6 個治療週期結束時達到症狀改善反應的病人比例亦以 fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組。且重新分析結果與原始分析結果一致。

針對本次建議者建議本案藥品給付於「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」，其中「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受者」病人族群符合 JAKARTA-2 更新分析之不耐受性次族群。然此試驗為開放性、單臂試驗，不耐受性次族群僅有 14 名病人；且因試驗中斷，部分病人未完成 6 個治療週期；因此對於脾臟體積反應與症狀改善反應之療效結果須謹慎解讀。

表九、JAKARTA-2 試驗脾臟體積反應與整體症狀改善反應（原始與更新分析結果）

	JAKARTA-2 原始分析 (2017)		JAKARTA-2 更新分析 (2020)					
	計畫書療效分析族群 [¶] (n=83)		治療意向族群 [¶] (N=97)		嚴格標準族群 [§] (n=79)		敏感度分析族群 [§] (n=66)	
第 6 治療週期結束時達脾臟體積反應（減少≥35%脾臟體積）的病人比例（MRI 或 CT 測量脾臟體積）								
n (%)	46 (55)		30 (31)		24 (30)		24 (36)	
次族群結果								
ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受性	復發/頑固性 (n=55)	不耐受性 (n=27)	復發/頑固性 (n=64)	不耐受性 (n=32)	復發/頑固性 (n=65)	不耐受性 (n=14)	復發/頑固性 (n=56)	不耐受性 (n=10)
n (%)	29 (53)	17 (63)	21 (33)	9 (28)	20 (31)	4 (29)	20 (36)	4 (40)
血小板數目 (×10 ⁹ /L)	50 至< 100 (n=31)	≥ 100 (n=52)	50 至< 100 (n=33)	≥ 100 (n=64)	50 至< 100 (n=28)	≥ 100 (n=51)	50 至< 100 (n=26)	≥ 100 (n=40)
n (%)	19 (61)	27 (52)	12 (36)	18 (28)	11 (39)	13 (26)	11 (42)	13 (33)
¶計畫書療效分析族群與治療意向族群之 ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受性標準為，復發/頑固性：無治療反應、疾病惡化、治療 14 天內缺乏治療反應；不耐受性：因不可接受的毒性而中斷治療。								
※嚴格標準族群與敏感度分析族群之 ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受性標準為，復發：ruxolitinib 治療 3 個月以上，ruxolitinib 治療結束時與初始反應※時相比脾臟大小減少<30%（或脾臟體積反應<10%）；頑固性：ruxolitinib 治療 3 個月以上，與基礎期相比脾臟大小減少<30%（或脾臟體積反應<10%）；不耐受性：ruxolitinib 治療≥28 天，併發需要紅血球輸注；或出現≥3 級血小板減少症、貧血、血腫和/或出血。								
第 6 治療週期結束時達整體症狀分數減少≥50%的病人比例								

	JAKARTA-2 原始分析（2017）		JAKARTA-2 更新分析（2020）	
	有進行 MFSAF 者（n=90）		嚴格標準族群中有進行 MFSAF 者（n=74）	敏感度分析族群中有進行 MFSAF 者（n=62）
n（%）	23（26）		27%	32%
次族群結果				
ruxolitinib 復發/頑固性或不耐受性	復發/頑固性（n=61）	不耐受性（n=28）	-	
n（%）	13（28）	9（32）		
血小板數目（×10 ⁹ /L）	50 至< 100（n=31）	≥ 100（n=59）		
n（%）	12（39）	19（11）		

D. 病人通報結果 (patient-reported outcome, PRO)

[JAKARTA 試驗]

健康相關生活品質 (HRQoL) 為 JAKARTA 試驗之探索性指標，但未於 2015 年的原始分析正文中[14]發表相關結果。因此本報告另查獲一篇關於 JAKARTA 試驗之健康生活品質分析結果[18]。整體健康生活品質是以 EQ-5D-3L^{ll}以及 EQ-5D 視覺類比量表 (visual analog scale, VAS)^{mmm}進行評估。

在 EQ-5D-3L 方面，fedratinib 400 mg 組有 95 人 (99%)、安慰劑組有 91 人 (95%) 可進行評估。分析結果指出，於第 6 治療週期時相較於基礎期的變化，以 fedratinib 400 mg 組與安慰劑組相比，具顯著的改善 (23% vs. 7%；odds ratio [OR] 5.12, 95% CI 1.81 to 14.48, p=0.002)。

在 EQ-5D VAS 方面，fedratinib 400 mg 組有 92 人 (96%)、安慰劑組有 88 人 (92%) 可進行評估。於第 6 治療週期時相較於基礎期的 EQ-5D VAS 變化，傾向以 fedratinib 400 mg 組有較佳的改善趨勢 (30% vs. 19%；OR 1.80, 95% CI 0.85 to 3.78, p=0.122)。

[JAKARTA-2 試驗]

未查獲健康相關生活品質 (HRQoL) 之結果。

E. 存活分析結果[30]

此部分本報告共查獲 2 篇文獻資料，包括一篇 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之 PFS、OS 結果摘要與一篇真實世界回溯性研究。

[JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之 PFS、OS 結果摘要]

受限於試驗提前終止，fedratinib 相關臨床試驗無法進行 PFS 與 OS 之分析。本報告查獲一篇於 2021 年以摘要形式發表關於試驗中止時，JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗骨髓纖維化病人的 PFSⁿⁿ與 OS，相關結果摘述於後，並重點彙整於表十。

^{ll} 描述性問卷，包括 5 大面向 (移動能力、自我照顧、日常活動、疼痛或不適和焦慮/憂鬱)，依嚴重程度進行評估 (分為 3 級，1 為沒問題、3 表示嚴重)。將 5 項目分數加權後，再轉換成效用值，轉換後之效用值以分數愈高表示健康狀態愈好。

^{mmm} 為一個視覺類比量表，分數由 0 至 100 分，評估病人整體健康狀態，分數愈高表示健康狀態愈好。

ⁿⁿ 無惡化存活期，為觀察病人至疾病惡化或死亡。骨髓纖維化惡化的定義為：經 MRI/CT 測量脾臟體積相較於基期增加 $\geq 25\%$ 、轉化為白血病 [leukemic transformation，定義為骨髓芽細胞 (blast) 與基礎期相比增加 $\geq 20\%$] 或周邊血液芽細胞增加 $\geq 20\%$ 持續一週以上。

(a) JAKARTA 試驗

JAKARTA 試驗，安慰劑組有 71 人（74%）轉換至 fedratinib 組。於試驗終止時，fedratinib 400 mg 組 74 人（74%）、安慰劑組 65 人（68%）的存活追蹤停止。PFS 中位數以 fedratinib 400 mg 組（23.2 個月）顯著長於安慰劑組（17.5 個月）；相較於安慰劑，fedratinib 400 mg 顯著降低骨髓纖維化病人 58% 的疾病惡化風險（hazard ratio[HR] 0.42 [95%CI 0.23 to 0.76]; $p=0.004$ ）。一年無惡化存活率分別為，fedratinib 400 mg 組 83%，安慰劑組 67%。OS 中位數，兩組均未到達，且兩組間未達統計顯著差異（HR 0.57 [95% CI 0.30 to 1.10]; $p=0.094$ ）；一年整體存活率分別為，fedratinib 400 mg 組 92%，安慰劑組 86%；18 個月整體存活率分別為，fedratinib 400 mg 組 87%，安慰劑組 80%。

(b) JAKARTA-2 試驗

JAKARTA-2 試驗中止時，在治療意向之 97 人中，有 79 人（81%）的病人存活是設限於試驗中止之時。此群病人 PFS 中位數為 13.3 個月（95% CI 8.4 to 17.1），OS 中位數未到達（95% CI 17.1 to 尚未到達）。

然須留意，此結果未針對次族群進行分析，因此是否足以外推至本次建議者建議給付 ruxolitinib 治療後不耐受的族群，具不確定性。

[真實世界回溯性研究]

一篇於 2023 年 11 月發表的真實世界回溯性研究[32]，分析 2011 年 1 月至 2020 年 10 月的 229 名曾接受 ruxolitinib 治療的原發性骨髓纖維化病人，以 fedratinib 介入（70 人，亞洲人佔 5.7%）與無 fedratinib 介入（159 人，無亞洲人）的 OS 分析；OS 中位數結果顯示 fedratinib 介入相較於無 fedratinib 介入顯著較長（未到達 vs. 17.0 個月；95% CI 9.0 to 未到達， $p=0.0223$ ）。

然須留意，雖此回溯性研究的治療流程與我國臨床現況接近，且 OS 結果與 JAKARTA-2 試驗之 OS 結果相近，但其並未說明 fedratinib 介入劑量，以及中斷 ruxolitinib 治療的原因。因此是否足以外推至本次建議者建議給付 ruxolitinib 治療後不耐受的族群，具不確定性。

表十、JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗骨髓纖維化病人的 PFS 與 OS

	JAKARTA		JAKARTA-2
	fedratinib 400 mg 組	安慰劑組	fedratinib 400 mg
PFS 中位數	23.2 個月	17.5 個月	13.3 個月
	HR 0.42 [95%CI 0.23 to 0.76];		(95% CI 8.4 to 17.1)

	JAKARTA		JAKARTA-2
	fedratinib 400 mg 組	安慰劑組	fedratinib 400 mg
	p =0.004		
OS 中位數	未到達 HR 0.57 [95% CI 0.30 to 1.10] ; p =0.094	未到達	未到達 (95% CI: 17.1 to 尚未到達)

F. 安全性分析結果

[JAKARTA 試驗]

安全性分析的部分，JAKARTA 原始分析係將所有實驗室報告異常數據（包括基礎期量測之結果）均視為不良反應；而 JAKARTA 重新分析，基本上並未更改 JAKARTA 試驗之臨床試驗設計，惟安全性分析的定義與原始分析不同，重新分析將治療期間實驗室數據發生惡化才視為不良反應而納入討論。

根據原始分析之結果，治療期間發生的任何等級不良事件，fedratinib 400 mg 組為 100%，安慰劑組為 94%；治療期間發生的 3 或 4 級不良事件，fedratinib 400 mg 組為 54%，安慰劑組為 32%。Fedratinib 400 mg 組與安慰劑組最常見血液相關 3 或 4 級不良事件為貧血（43%、25%）、淋巴球減少症（21%、21%）、血小板低下（17%、9%）；最常見非血液相關任何等級不良事件為腹瀉（66%、16%）、噁心（64%、15%）、嘔吐（42%、5%）。在任何等級嚴重不良事件（serious adverse events）方面，fedratinib 400 mg 組為 27%，安慰劑組為 23%。於前 6 個治療週期，因不良事件而停止治療的比例分別為，fedratinib 400 mg 組 14%，安慰劑組 8%；其中以血小板減少症、心衰竭、嘔吐以及腹瀉為最常見導致 fedratinib 組停止治療的原因；因不良事件導致永久中斷治療的比例，fedratinib 400 mg 組為 27%，安慰劑組為 8%。JAKARTA 試驗安全性分析結果重點彙整於表十一。

重新分析之結果，與原始分析無太大差異，最常見不良事件亦為腹瀉、噁心、嘔吐和貧血，然而胃腸道不良事件以早期的治療階段發生頻率最高。另根據實驗室數據的結果來看，最常見 3 級以上不良事件為貧血（34%）與血小板減少症（12%），此外未發現與治療相關的 3 級以上出血不良事件。因不良事件導致停止治療的原因，fedratinib 400 mg 組最常見為心衰竭（3 人）、血小板減少症（2 人）、心肌缺血（2 人）、腹瀉（2 人）以及血液肌肝酸增加（2 人）。

於 JAKARTA 試驗資料截止日（cutoff date）前，出現 1 例韋尼克氏腦病變以及 1 例不明原因腦病變。而在試驗資料鎖定（database lock）後，另發現 2 例韋尼克氏腦病變，其中 1 例係在試驗停止後通報。此 4 例腦病變均為接受 fedratinib

500 mg 治療的女性；而 fedratinib 400 mg 則未出現任何腦應變案例。

表十一、JAKARTA 安全性結果彙整（治療期間發生率 $\geq 10\%$ ）

	Fedratinib (n=96 人)		安慰劑組 (n=95 人)	
	任何等級	3 或 4 級	任何等級	3 或 4 級
常見非血液相關不良事件，n (%)				
腹瀉	63 (66)	5 (5)	15 (16)	0
噁心	61 (64)	0 (0)	14 (15)	0
嘔吐	40 (42)	3 (3)	5 (5)	0
常見血液相關不良事件，n (%)				
貧血	95 (99)	41 (43)	86 (91)	24 (25)
血小板低下	60 (63)	16 (17)	48 (51)	9 (9)
淋巴球減少症	54 (57)	20 (21)	50 (54)	19 (21)
治療期間不良事件，n (%)	96 (100)	52 (54)	89 (94)	30 (32)
因不良事件導致停止治療，n (%)	13 (14)	12 (13)	8 (8)	4 (4)
因不良事件導致永久停止治療，n (%)	26 (27)		8 (8)	
嚴重不良事件，n (%)	26 (27)	17 (18)	22 (23)	14 (15)

[JAKARTA-2 試驗]

JAKARTA-2 試驗（包括原始與更新分析）並未針對 ruxolitinib 治療後不耐受性次族群進行分析，因此於後所摘錄之內容為整體受試者之安全性分析結果。

JAKARTA-2 試驗所有病人均進行安全性分析，於 97 名病人中，最常見治療引起非血液相關任何等級的不良事件為胃腸道症狀，如腹瀉(62%)、噁心(56%)、嘔吐(41%)。最常見治療引起血液相關任何等級的不良事件為貧血(49%)與血小板低下(27%)。3 或 4 級的不良事件發生率為 63%，多為血液相關不良事件，貧血占 38%、血小板低下占 22%；胃腸道相關 3 或 4 級不良事件，僅觀察到腹瀉(4%)。具有嚴重不良事件的病人占 34%，以心臟疾病(5%)最常見，其次為肺炎(4%)、胸腔積液(3%)；而治療相關嚴重不良事件有 11 例，僅肺炎發生 2 例。

因不良事件永久停止治療的病人比例為 20% (19 人) [腹瀉與血小板減少症各有 2 人，其他如噁心、嘔吐、貧血...等各有 1 人]。另外因不良事件中斷 fedratinib 治療 ≥ 7 天或任何原因減少 fedratinib 劑量，分別佔 26%與 39%，原因以噁心(8%)、

貧血（8%）、腹瀉（7%）與血小板低下（6%）最為常見。10%（10 人）則因治療相關不良事件永久中斷 fedratinib 治療，其中 8 人發生 3 或 4 級不良事件；而治療相關的貧血與血小板低下造成中斷治療則各發生 1 例。另有 1 名病人轉化為急性白血血病。

另外此研究中無韋尼克氏腦病變的案例，3 級腦病變相關不良事件僅發生於 1 名男性病人，且為肝性腦病變，並在中斷治療一週後恢復。試驗期間有 7 人死亡，但均與 fedratinib 無關（4 人因疾病惡化，另 3 人因肺炎、心肺停止、休克）。安全性結果重點彙整於表十二。

表十二、JAKARTA-2 試驗安全性分析結果彙整

	Fedratinib (N=97 人)	
	任何等級	3 或 4 級
常見非血液相關不良事件，n (%)		
腹瀉	60 (62)	4 (4)
噁心	54 (56)	0
嘔吐	40 (41)	0
常見血液相關不良事件，n (%)		
貧血	47 (49)	37 (38)
血小板低下	26 (27)	21 (22)
因不良事件導致停止治療，n (%)	18 (19)	
因不良事件導致永久停止治療，n (%)	19 (20)	
因治療相關不良事件造成治療中斷，n (%)	10 (10)	8 (8)
治療相關嚴重不良事件，n (%)	11 (11)	

[安全性分析小結]

針對本次建議者建議本案藥品給付於「未曾接受 JAK 抑制劑治療」的病人族群，主要安全性證據為 JAKARTA 試驗（包括原始與重新分析）。而針對本次建議者建議本案藥品給付於「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」，其中「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受者」病人族群符合 JAKARTA-2 試驗中的不耐受次族群，但試驗未針對次族群進行安全性分析，僅呈現整體受試者之安全性結果。

整體而言，兩試驗之非血液相關不良事件均以腹瀉、噁心、嘔吐最為常見，而血液相關不良事件均以貧血、血小板減少症最為常見。且以血小板減少症、心衰竭以及腹瀉為最常見導致 fedratinib 組停止治療的原因。針對韋尼克氏腦病變，於 JAKARTA 試驗 fedratinib 400 mg 組與 JAKARTA-2 試驗中均未發現相關案例。

接著說明相關間接比較與網絡統合分析文獻：

【Fedratinib 與 ruxolitinib 之間接比較】 [22]⁰⁰

此間接比較旨在探討 fedratinib 與 ruxolitinib 對未曾接受過 ruxolitinib 治療之骨髓纖維化病人之相對療效，主要探討療效指標為自基期至第 24 周（第 6 個治療週期結束）的脾臟體積反應率（脾臟體積減少 $\geq 35\%$ 的病人比例）。

最終納入 3 項多中心隨機分派試驗，JAKARTA、COMFORT-I、COMFORT-II。COMFORT-I 與 COMFORT-II 均為 ruxolitinib 第三期臨床試驗且均排除曾接受過 JAK 抑制劑的病人；兩試驗對照組分別為，COMFORT-I：安慰劑、COMFORT-II：最佳現有療法（BAT）。表十三列出 3 項試驗之比較與主要差異。此間接比較假設，3 項試驗之對照組（安慰劑與 BAT）均具有相同的療效。

表十三、JAKARTA、COMFORT-I 與 COMFORT-II 試驗比較

	JAKARTA	COMFORT-I	COMFORT-II
目標族群	未曾接受過 JAK 抑制劑治療之原發性或繼發性骨髓纖維化病人。		
血小板計數	$\geq 50.10^9/L$	$\geq 100.10^9/L$	$\geq 50.10^9/L$
ECOG 分數	0 至 2 分	0 至 3 分	
預後風險層級	中度-2 或高度	中度-2 以上或高度	中度-2 或高度
試驗組	fedratinib	ruxolitinib	
對照組	安慰劑	安慰劑	BAT
療效指標	自基期至第 24 週脾臟體積減少 $\geq 35\%$ 的病人比例（於 4 周後再次確認與未再確認） [§] 。	自基期至第 24 週脾臟體積減少 $\geq 35\%$ 的病人比例（未於 4 週後再確認）。	自基期至第 48 週脾臟體積減少 $\geq 35\%$ 的病人比例（未於 4 週後再確認）。
§ 摘要原文中未查獲此間接比較是取用 JAKARTA 試驗中再確認或未再確認之數據。			

根據此間接比較結果顯示，與 ruxolitinib 相比，經 fedratinib 治療後達到脾臟體積反應的病人比例更高（治療意向族群：風險差異[risk difference, RD] 9.4%；95% CI -2.2 to 20.9。血小板計數 $\geq 100.10^9/L$ 之族群：RD 11.0%；95% CI -1.4 to 23.4。）。經配對調整間接比較（MAIC），調整受試者基期 JAK 2 突變狀態後，以 fedratinib 治療後達到脾臟體積反應的病人比例相較於 ruxolitinib 顯著更高（治療意向族群：RD 12.3%；95% CI 0.6 to 24.0。血小板計數 $\geq 100.10^9/L$ 之族群：

⁰⁰ 未能查獲此篇摘要是否為本案藥品廠商出資進行，但此篇間接比較摘要之第一作者為 Bristol Myers Squibb 之研究員。

RD 14.7%；95% CI 2.4 to 27.1。)。

然而，此間接比較為摘要形式發表，未能清楚了解其納入文獻過程與詳細分析方法。此外，由表十三可見 3 項試驗存在納入族群條件與主要療效指標定義之差異。因此綜合以上考量，對於此間接比較之結果，宜作保守解讀，仍需有更大型的直接比較證據。

【JAK 抑制劑之網絡統合分析文獻】^{PP}[21]

此系統性文獻回顧暨網絡統合分析研究共納入 7 項隨機對照臨床試驗，包括 COMFORT-I、II (ruxolitinib)、JAKARTA (fedratinib)、PERSIST-I、II (pacritinib)、SIMPLIFY-I、II (mometinib)。探討之主要療效指標為自基期至第 24 周（第 6 個治療週期結束）的脾臟體積反應率；次要療效指標為自基期至第 24 周之整體症狀分數（TSS）改善反應率。基於建議者建議本案藥品給付之臨床情境，於此僅摘述 fedratinib 與 ruxolitinib 之統合分析結果。

結果顯示，當 fedratinib 與 ruxolitinib 作為骨髓纖維化第一線治療藥物時，不論是脾臟體積反應率（Odds ratio [OR] 0.66；95% credible intervals [CrI] 0.07 to 5.89）或整體症狀分數改善反應率（OR 0.56；95% CrI 0.21 to 1.64），fedratinib 與 ruxolitinib 之間均不具統計顯著差異。而在安全性的部分，結果顯示相較於 ruxolitinib，在第 3、4 級貧血事件方面，fedratinib 之風險有較低的趨勢（OR 0.85；95% CrI 0.51 to 1.47）；在第 3、4 級血小板減少事件方面，fedratinib 之風險則是顯著較低（OR 0.21；95% CrI 0.03 to 0.92）。

然須留意，試驗之間的基期特徵與納入條件存在不一致性（如：風險層級評估所使用工具不盡相同[包括 IPSS 或 DIPSS]以及 COMFORT-I、II 納入 ECOG 分數 0 至 3 分之病人族群，而 JAKARTA 納入 0 至 2 分之病人族群）。因此對於此統合分析結果宜作保守解讀。

(五)建議者提供之資料

建議者自評本案藥品 fedratinib 屬於「非突破創新新藥」，共提供 6 篇與療效評估相關之文獻用以支持其論述；包含 JAKARTA 試驗原始分析[14]與重新分析[17]、JAKARTA-2 試驗更新分析[23]、JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之存活分析（研討會摘要）[30]。前述 4 篇資料與本報告的快速實證資料搜尋結果相符。

建議者另外提出兩份資料。1 篇為仍在進行中的單臂、開放性 FREEDOM 試驗資料[32]。該試驗旨在以前瞻性的策略（預防性或症狀性給予止噁心、止嘔吐

^{PP} 未能查獲此篇摘要是否為本案藥品廠商出資進行。

或止瀉藥品、thiamine 補充或 fedratinib 劑量調整) 預防/降低接受 fedratinib 治療的骨髓纖維化病人 (ruxolitinib 治療失敗者) 的胃腸道副作用、thiamine 的減少與韋尼克氏腦病變的發生, 並分析療效與安全性。期中分析的結果(研討會摘要) 顯示, 前瞻性的處置可能可以減少 fedratinib 的胃腸道副作用, 並建議監測 thiamine 的濃度。

另外 1 篇則是未公開研究 (建議者送審資料 p.26 至 27), 係針對此次擬健保給付範圍進行一項間接比較。經本報告詳閱該份資料, 該研究納入試驗的研究對象, 不完全符合建議者申請給付之目標族群。

整體而言, 建議者提供之送審資料說明大致清楚。但內容未提及實證資料之納入與篩選條件等基礎資訊, 容易導致讀者產生疑惑。舉例來說, 針對「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症者」此一擬給付目標族群, 建議者僅以 JAKARTA-2 更新分析之意圖治療族群 (ITT) 數據用以支持其論述 (送審資料 p.12、p.19 至 21), 並未說明真正擬給付之目標族群 (該試驗之次族群) 於該試驗的結果, 以及目標族群與同治療地位藥品之「相對效益」資訊。這些內容都值得建議者提出進一步說明。

其他幾項實證資料也有以下值得關注之處：

- (1) FREEDOM 試驗以研討會摘要形式發表, 對其研究結果宜作保守解讀。
- (2) 未公開研究之研究對象, 不完全符合建議者建議給付之目標族群。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

建議者建議本案藥品 fedratinib 納入健保給付用於「用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症, 中度風險或高度風險之骨髓纖維化 (包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化) 成人病人」, 而主管機關許可之上市適應症為「適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受 ruxolitinib 治療, 中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人」。建議者建議範圍較主管機關許可適應症範圍為窄。

建議者建議給付條件：

1. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。
2. 用藥後，若沒有減少脾臟體積〔在增加脾臟長度與基期相較達 40%（約為脾臟體積增加達 25%）〕且沒有明確的疾病相關之症狀改善，則不予同意使用。

根據我國藥品核准適應症、我國藥品收載現況以及健保給付規定，對於中、高風險之骨髓纖維化治療藥物，現行於我國獲健保給付之藥品僅有 ruxolitinib。另查 NCCN、BSH 與 ESMO 治療指引建議，NCCN 建議 fedratinib 作為骨髓纖維化病人第一線或第二線治療選擇，若未達治療反應或喪失治療反應（不包含疾病惡化者）則選用未使用過之 JAK 抑制劑、參與臨床試驗或其他支持性治療（hydroxyurea 或輸血）^{qq}；ESMO 則無 fedratinib 相關建議；英國 BSH 建議 fedratinib 可考慮用於當病人對 ruxolitinib 不耐受或復發/頑固性^{rr}。另經諮詢臨床專家，我國骨髓纖維化治療現況中，若無法接受異體造血幹細胞移植、中度-2 與高風險第一線治療為 ruxolitinib，治療失敗後則會接受支持性治療。若 fedratinib 獲得給付，臨床專家認為支持性治療的使用時機將轉為 fedratinib 治療失敗後。另外臨床專家亦說明，fedratinib 亦能作為第一線治療選擇。

綜合上述，本報告認為本案藥品於建議者目標給付族群「未曾接受 Janus 激酶抑制劑治療之骨髓纖維化病人」之主要療效參考品為 ruxolitinib（具我國許可適應症、間接比較臨床試驗）；而目標給付族群「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」則屬於新增關係，無合適參考品。

(二)主要醫療科技評估組織之給付建議^{ss}

^{qq} 未於 NCCN 指引中查獲，建議本案藥品作為第一線或第二線的相關考量與討論。

^{rr} 指引中並未說明各個 JAK 抑制劑（ruxolitinib、fedratinib、mometinib、pacritinib）的治療線別。

^{ss} 由於治療指引與主要醫療科技評估組織，對於本案藥品建議之治療地位不盡相同，因此本報告另查詢歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）網站[33]與美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）網站[31]，以進一步了解 EMA 與 FDA 核准適應症範圍及相關考量。EMA 核准 fedratinib 用於「治療未曾接受過 JAK 相關激酶抑制劑治療或已接受 ruxolitinib 治療的原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化且具有疾病相關的症狀或脾腫大之成年病人」。主要考量為，有證據證明真對未曾接受過 JAK 抑制劑治療與曾接受過 ruxolitinib 治療的骨髓纖維化病人，fedratinib 可以縮小病人的脾臟體積；且安全性方面，fedratinib 的副作用被認為是可以控制的。因此 EMA 認為 fedratinib 的益處大於風險，而核准使用。而 FDA 則核准 fedratinib 用於「治療中度或高風險之原發性骨髓纖維化或繼發性骨髓纖維化（真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）病人」；有別於 EMA，FDA 並未限用於未曾接受過 JAK 相關激酶抑制劑治療或已接受 ruxolitinib 治療的病人。FDA 主要參考證據為 JAKARTA 試驗，並以 JKARTA-2 作為支持性證據；認為 JAKARTA 試驗的療效與安全性數據支持 fedratinib 用於治療中度-2 或高風險之原發性骨髓纖維化或繼發性骨髓纖維化。

本報告截至 2024 年 1 月 9 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 公開網站搜尋 fedratinib 相關醫療科技評估報告，尋獲 CADTH、NICE 與 SMC 已公告審議結果。以下針對 CADTH、NICE 之給付建議進行重點摘述。

1. 加拿大 CADTH（於 2021 年 6 月公告）

CADTH 有條件建議給付，詳細給付條件請參見內文表四。CADTH 評估主要依據為 JAKARTA 試驗，雖因試驗提前終止，而無生存期或生活健康品質的結果，委員會仍認為 fedratinib 可減輕骨髓纖維化疾病負擔，達到骨髓纖維化病人的治療需求。但基於缺乏強力證據表明 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib；亦缺乏強力證據顯示 fedratinib 作為第二線治療選擇對於 ruxolitinib 治療後惡化的病人具有益處。因此將 fedratinib 建議用於對 ruxolitinib 禁忌或不耐受的病人（疾病惡化者不得使用）。

2. 英國 NICE（於 2021 年 12 月公告）

英國核准 fedratinib 的適應症範圍係「原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症候後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化成年患者的脾腫大或疾病相關症狀，未曾接受過 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 治療的病人」，然 NICE 建議以癌症藥物基金給付，且給付範圍僅限於「必須是曾使用過 ruxolitinib 的骨髓纖維化病人」。NICE 主要評估依據為 JAKARTA-2 試驗，委員會認為 fedratinib 雖具有臨床療效，但缺乏對照組的資料，且試驗期間因出現疑似韋尼克氏腦病變之案例而中斷，所以相對療效的評估具有挑戰性。

（三）相對療效及安全性

本報告呈現的主要實證資料為 JAKARTA（隨機分派、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗）之原始、重新分析，以及 JAKARTA-2（單臂、開放性、第二期臨床試驗）之原始、更新分析。本次建議者申請之健保給付條件目標族群「未曾接受過 JAK 抑制劑的骨髓纖維化病人」與 JAKARTA 試驗之病人納入條件相似；而本次建議者申請之健保給付條件目標族群「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症的骨髓纖維化病人」與 JAKARTA-2 之不耐受性次族群病人相似。

【臨床療效】

JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗的主要療效指標為達脾臟體積反應（經 MRI/CT 測量，第 6 治療週期結束後與基期相比脾臟體積減少 $\geq 35\%^{tt}$ ）的病人比

^{tt} JAKARTA 試驗之主要療效指標 SVRR 為第 6 治療週期結束後與基期相比脾臟體積減少 $\geq 35\%$ ，

例；次要療效指標為達症狀改善反應（第 6 治療週期結束後與基期相比整體症狀分數減少 $\geq 50\%$ ）的病人比例。

JAKARTA 試驗（fedratinib 400 mg：96 人、fedratinib 500 mg：97 人、安慰劑組：96 人），整體中位治療時間，fedratinib 400 mg 組為 15.5 個月、安慰劑組為 6.0 個月。在第 6 個治療週期結束時達脾臟體積反應且經 4 週後再確認的病人比例，JAKARTA 原始分析結果指出 fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組（36% vs. 1%； $p < 0.0001$ ）。未經 4 週後再確認的病人比例，亦以 fedratinib 400 mg 組顯著高於安慰劑組（47% vs. 1%； $p < 0.0001$ ）。在第 6 個治療週期結束時達症狀改善反應的病人比例，JAKARTA 原始分析結果指出 fedratinib 400 mg 組相較於安慰劑組，顯著較佳（36% vs. 7%； $p < 0.0001$ ）。且 JAKARTA 重新分析與原始分析之療效結果近乎一致。以 fedratinib 400 mg 有較好的脾臟體積反應與症狀緩解率。相關數據詳見內文表八。

JAKARTA-2 試驗（fedratinib 400 mg：97 人），因疑似韋尼克氏腦病變案例，試驗提前中止^{uu}。追蹤時間中位數為 6.0 個月。而主要根據 JAKARTA-2 更新分析之次族群結果^{vv}，嚴格標準族群（79 人）中，僅有 14 人符合不耐受性之條件，針對 14 名 ruxolitinib 不耐受性的病人，在第 6 治療週期結束時，達到脾臟體積反應的病人比例為 29%（4 人）。而敏感度分析的結果中，不耐受性的病人（10 人），在第 6 治療週期結束時達到脾臟體積反應的病人比例為 40%（4 人）。在第 6 個治療週期結束時達症狀改善反應的病人比例，根據 JAKARTA-2 原始分析次族群的結果，32%（9/28 人） ruxolitinib 不耐受性者達到症狀改善反應。然而，不耐受性次族群之病人數少，解讀時須謹慎。JAKARTA-2 原始分析與更新分析之相關數據詳見內文表九。

【安全性】

JAKARTA-2 試驗未針對不耐受性次族群進行安全性分析，僅呈現整體受試者之安全性結果。因此於後主要摘錄 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之整體受試者安全性分析結果。

並於 4 週後再確認。

^{uu} 試驗原始分析以最後觀察值推估法（LOCF）進行主要療效指標分析，第 6 治療週期結束時達脾臟體積反應的病人比例為 55%。且過去接受 ruxolitinib 治療時間長度以及基礎期的脾臟大小，並不影響達到脾臟體積治療反應的病人比例。關於次族群分析結果，53% ruxolitinib 復發/頑固性的病人與 63% ruxolitinib 不耐受性的病人、61% 血小板數目 50 至 $< 100 \times 10^9/L$ 的病人與 52% 血小板數目 $\geq 100 \times 10^9/L$ 的病人達到脾臟體積反應。

^{vv} 基於 JAKARTA-2 更新分析中嚴格標準族群之 ruxolitinib 復發/頑固性與不耐受性的標準係由美國與歐盟的骨髓纖維化專家（包括廠商 Celgene）討論訂定；相較於原始分析時，尚無明確標準僅以研究員評估為主，本報告認為 JAKARTA-2 更新分析應更具參考性，因此主要摘錄 JAKARTA-2 更新分析之結果。

JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗，常見不良事件以胃腸道副作用（腹瀉、噁心、嘔吐）為主；而血液相關不良事件，則以貧血、血小板低下與淋巴球減少症最為常見。因任何等級不良事件造成治療中斷比例：JAKARTA 之 fedratinib 400 mg 組為 14% [主要原因為心衰竭（3 人）、血小板減少症（2 人）、心肌缺血（2 人）、腹瀉（2 人）以及血液肌肝酸增加（2 人）]、安慰劑組為 8%；JAKARTA-2 為 18% [主要原因為 3 或 4 級血小板減少症（2 人）]。因治療相關不良事件而永久中斷治療的病人比例：JAKARTA 之 fedratinib 400 mg 組為 27%、安慰劑組為 8%；JAKARTA-2 為 20%（腹瀉與血小板減少症各有 2 人，其他如噁心、嘔吐、貧血...等各有 1 人）。

JAKARTA 試驗發生 4 例韋尼克氏腦病變，均為 fedratinib 500 mg 組的女性受試者；JAKARTA-2 試驗中沒有出現韋尼克氏腦病變的案例。另參考主要醫療科技評估組織報告，說明韋尼克氏腦病變，可藉由監測 thiamine 血中濃度以及補充 thiamine 作為預防與處置，因此認為 fedratinib 的不良事件是可處理的。

【相對療效及安全性總結】

綜合以上 JAKARTA 原始與重新分析、JAKARTA-2 原始與重新分析之結果，顯示 fedratinib 400 mg 的處置，在病人的脾臟體積減少與症狀改善反應等指標皆具臨床效益。

然針對本次建議者申請之健保給付條件目標族群「未曾接受過 JAK 抑制劑的骨髓纖維化病人」，目前仍缺乏 fedratinib 與 ruxolitinib 直接比較的證據。

而針對建議者申請之健保給付條件目標族群「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症」主要參考證據為 JAKARTA-2 試驗之原始分析與更新分析，但由於缺乏對照組，因此無法說明相對療效的結果；且針對 JAKARTA-2 更新分析之嚴格標準 ruxolitinib 不耐受性次族群，樣本數小（14 人），因此若要外推至本次建議者申請之健保給付條件目標族群「曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受的骨髓纖維化病人」，基於此限制使得試驗結果可能存在不確定性。

再者 JAKARTA 與 JAKARTA-2 試驗之存活分析結果以摘要形式發表，JAKARTA（fedratinib 400 mg 組之 OS 中位數：尚未達到；PFS 中位數：23.2 個月）JAKARTA-2（OS 中位數：尚未達到；PFS 中位數：13.3 個月），然而因試驗提前終止，此存活分析結果為事後分析，且未針對 JAKARTA-2 試驗不耐受性族群進行分析；本報告認為此數據結果具不確定性。

安全性方面，在接受 fedratinib 400 mg 治療的病人中，未發現韋尼克氏腦病變之案例，但當使用本案藥品時，仍應監測 thiamine 血中濃度以及補充 thiamine

作為預防與處置。另須留意^{ww}，造成治療中斷的主要原因包括血小板減少症、心衰竭、腹瀉、心肌缺血與血液肌肝酸增加。

(四)醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集相關資訊可供參考；本報告於此摘錄加拿大 CADTH 與英國 NICE 評估報告中所蒐集到的病友團體意見。

1. 加拿大 CADTH 集結 3 個病友團體的意見（Lymphoma Society of Canada、Canadian Myeloproliferative Neoplasms Research Foundation、Canadian Myeloproliferative Neoplasms Network）以及以問卷蒐集病人觀點（其中包括 4 名病人有以 fedratinib 做為第二線治療的經驗）。整體意見指出，骨髓纖維化所帶來的全身症狀、心理層面的影響（焦慮、無法入睡），對於病人的生活品質帶來負面的影響。病人認為 fedratinib 能提供新的治療選擇，改善他們的健康生活品質。
2. 英國 NICE 集結病人與照顧者的觀點，病友指出希望能夠減輕疾病的症狀、延緩疾病惡化的進程以改善其生活品質與工作效率。一名參與 JAKARTA 試驗的病人表示他的症狀獲得改善（脾臟體積減少、食慾恢復等）。

^{ww} 針對 JAK 抑制劑類藥品（包括本案藥品），於 2023 年 8 月，我國衛生福利部食品藥物管理署（於後簡稱食藥署）發文公告「擬啟動 Janus kinase (JAK)抑制劑類藥品(包含 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、ruxolitinib、abrocitinib、fedratinib)之臨床效益及風險再評估一案」。公文內說明，因 JAK 抑制劑類藥品可能具有增加嚴重心臟相關事件（如心臟病或中風）、癌症、血栓及死亡之風險，美國 FDA 與歐洲 EMA 均針對用於慢性發炎性疾病的 JAK 抑制劑類藥品仿單進行更新（包含新的使用建議與警語，如：包括 65 歲以上、具有重大心血管風險、目前吸煙或長期吸煙，以及具有癌症風險等族群之病人，於沒有其他適合的治療方案下才能使用之使用建議...等）；而加拿大衛生部則是更新 JAK 抑制劑類藥品之仿單以包含嚴重心臟相關事件、癌症、血栓及死亡之風險資訊。基於上述，我國食藥署為確保民眾用藥安全，啟動 JAK 抑制劑類藥品之臨床效益及風險再評估，針對本案藥品的部分，在於評估是否將重大心血管事件、血栓、次發性惡性腫瘤風險增列於「警語及注意事項」[34]。於 2024 年 1 月相關警語已更新至本案藥品仿單中。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 1 月 3 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2021 年 12 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2022 年 4 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12, 13]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 於 2021 年 6 月公告給付建議，在 fedratinib 用於治療骨髓纖維化之藥品花費不超過其他 JAK 抑制劑的情況下，建議有條件給付 fedratinib 用於治療中度風險-2 至高度風險之原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化成人的脾腫大與疾病相關症狀。建議給付條件限用於對 ruxolitinib 有禁忌症或不耐受者，不應提供給使用 ruxolitinib 治療後仍疾病惡化者。CADTH 建議給付理由為在未曾使用過 JAK 抑制劑之族群中，臨床試驗證據顯示 fedratinib 相較於安慰劑可減少病人的脾臟體積及緩解症狀。然而在間接比較中顯示 fedratinib 相對療效沒有優於 ruxolitinib，也缺乏 fedratinib 作為曾使用過 ruxolitinib 治療後之第二線用藥的療效證據；另，由於提前終止臨

床試驗，對於 fedratinib 延長總存活期與無惡化存活期之證據有不確定性。由於缺乏直接比較證據支持 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib，因此 fedratinib 治療骨髓纖維化的費用不應高於 ruxolitinib。

廠商提供一份分層成果效用分析，族群分為「未曾使用過 JAK 抑制劑」與「曾使用過 ruxolitinib」之兩次族群，前者以 fedratinib 比較 ruxolitinib 和其他現存治療（best availability therapy, BAT），後者以 fedratinib 比較 BAT。評估觀點為加拿大醫療保險機構，評估期間為終身。此研究以離散事件模擬（discrete event simulation），基於病人個體的治療反應、治療中斷時間、療效反應持續時間、進展成急性骨髓性白血病和總存活時間設定病人在模型狀態間的移轉路徑。療效反應之定義為經過 24 週治療後脾臟體積可減少 $\geq 35\%$ ；而脾臟體積減少少於 35% 之病人則被假定會停止 JAK 抑制劑治療並接受 BAT。其參數來源為 JAKARTA 試驗及其他間接比較研究。

CADTH 認為廠商提交分析中有以下限制：

- (1) 由於在「未曾使用過 JAK 抑制劑」次族群比較中缺乏 fedratinib 與 ruxolitinib 之直接比較研究，「先前使用過 ruxolitinib」次族群中缺乏 fedratinib 與 BAT 的直接比較，廠商進行了 2 個間接比較，提供臨床效果比較資料（例如：脾臟體積減少、總症狀分數）作為經濟模型使用，但 CADTH 臨床報告對間接治療比較結果的解釋提出一些疑慮，包括納入的研究數量較少以及用於配對和校正的臨床重要基礎值特性的數據有限。因此 fedratinib 間接治療比較的臨床結果解釋存在很大的不確定性。
- (2) 由於臨床實務上之依據不僅以脾臟體積減少 35% 作為標準，因此提交的研究無法適當反映臨床現況。
- (3) 現今最佳治療選擇中包含該治療未使用於加拿大。
- (4) Fedratinib 的長期外推效應，包括總存活時間、療效反映持續時間、停藥時間等都具有高度不確定性，並有高估總存活時間的可能。
- (5) 模型中納入 thiamine 檢測費用並未全面給付於加拿大各省。

基於前述限制，CADTH 重新設定研究設計，包括依據症狀與脾臟反應重新定義療效反應、校正現今最佳治療之組成、對 fedratinib 總存活時間採取不同分布參數設定、移除 thiamine 檢測費用。由於 CADTH 在「未曾使用過 JAK 抑制劑」次族群中缺乏 fedratinib 與 ruxolitinib 比較資料、在「曾使用過 ruxolitinib」次族群中缺乏 fedratinib 與 BAT 比較資料，因此在基礎分析中僅針對未曾使用過 JAK 抑制劑之病人以成對比較（pairwise comparisons）fedratinib 與 BAT。

經 CADTH 重新分析，在未曾使用過 JAK 抑制劑族群中 fedratinib 治療失敗後仍可接受 ruxolitinib 或 BAT 之情境下，fedratinib 相較於 BAT 之遞增成本效果

比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 416,446 加幣/QALY gained。當願付價格閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，fedratinib 不具成本效益。若將 ruxolitinib 移除於 fedratinib 治療失敗後之治療選擇，即在 fedratinib 治療失敗後僅能接受 BAT 之情境下，fedratinib 之 ICER 值為 88,698 加幣/QALY gained。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 1 月 3 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國) [15]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 12 月發布與本案相關的評估報告，在符合藥品給付協議 (managed access agreement) 情況，先以癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund) 給付 fedratinib 用於治療已接受 ruxolitinib 治療的原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化成人病人之疾病相關脾臟腫大或症狀。

委員會認為大多數風險較高的骨髓纖維化病人治療以 ruxolitinib 為第一線用藥，後線以其他現存治療 (best availability therapy, BAT)，包括化療、放射治療、脾臟切除術或紅血球輸注。臨床證據雖然顯示 fedratinib 對使用過 ruxolitinib 之病人可改善骨髓纖維化症狀與減少脾臟體積，但此臨床研究因缺乏與 BAT 直接比較而有不確定性；其他不確定因素包括缺乏 fedratinib 所能延長病人存活年限之資料、在間接比較中納入族群有差異性、缺乏使用 fedratinib 治療無效後持續使用的人數資料。由於目前證據缺乏，因此 fedratinib 不符合 NICE 生命末期延長生命治療的標準。委員會認為 fedratinib 與 BAT 相比的成本效益估計具有不確定性，且超過英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 建議於常規使用，故在收集更多有關總存活時間與用藥時間的資料以降低不確定性之前，建議以癌症藥物基金給付。

建議者提供一份成本效果分析研究，研究設計為離散事件模擬模型 (discrete event simulation)，比較策略為 fedratinib 比較 BAT。健康狀態為五個 (使用 fedratinib、使用 BAT、使用過 fedratinib 後接續使用 BAT、接受支持性照護、死亡)。病人會以使用 fedratinib 或使用 BAT 為起始，並於 24 週進行用藥反應評估以決定後續健康狀態地位。療效參數來自 JAKARTA-2 試驗及其他間接比較研究，在使用 fedratinib 組以第 24 週是否達療效反應而分別使用不同的外推模型外推出用藥時間及總存活時間，在使用 BAT 組則使用統一外推模型。證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 認為廠商提交的離散事件模擬模型過於複雜，且模型架構及參數來源具有疑義，包括對於 fedratinib 組與 BAT 組使用不同外推模型設定，且療效參數選擇上取自不同間接比較研究。委員會認為對成本效益分

析結果影響最大的兩個因素為（1）fedratinib 相較於 BAT 能否延長總存活時間，（2）在接受 fedratinib 治療反應不佳後還持續使用 fedratinib 之病人比例。

委員會認為考慮 fedratinib 在有提高存活效益的假設下，fedratinib 相比 BAT 的 ICER 值將低於 30,000 英鎊/QALY gained；若兩組存活效益相似，則 fedratinib 相比 BAT 的 ICER 值將高於 30,000 英鎊/QALY gained，超過 NHS 針對未符合生命臨終標準（end-of-life criteria）之醫療資源使用的可接受 ICER 上限，因此不建議納入常規給付，但由於考慮到尚在進行中的 FREDOM-2 臨床試驗可能解決廠商提交模型中的不確定性，因此建議先以癌症藥物基金給付 fedratinib。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[16]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2022 年 4 月發布與本案相關的評估報告，建議收載 fedratinib 給付於治療原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化成年病人之疾病相關脾臟腫大或症狀，包含先前曾使用過 JAK 抑制劑或已使用過 ruxolitinib 之病人。委員會認為 fedratinib 提供另一種 JAK 抑制劑治療選擇，且該類別中的另一藥物已通過孤兒藥審核程序（orphan medicine process）。惟前述建議僅適用於在病人用藥可近性方案（patient access schemes, PAS）之下，或當 fedratinib 有同等或更低的公告價格時。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：骨髓纖維化病人 (myelofibrosis)
Intervention	Fedratinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限

Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-consequence analysis, cost-minimization analysis, cost study
--------------	--

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 23 日止，以“myelofibrosis”、“fedratinib”及經濟評估相關研究方法做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

經搜尋相關資料庫，分別於 PubMed 獲取 1 筆資料、Embase 獲取 1 筆資料，經逐筆審閱標題與摘要後，並無適用於本案相關成本效益之研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

有關骨髓纖維化之本土流行病學，本報告經查詢相關電子資料庫後，並未尋獲相關研究。骨髓纖維化相關之 ICD-10-CM 疾病分類代碼主要為 D47.4 骨髓纖維化 (osteomyelofibrosis)、D75.81 骨髓纖維化 (myelofibrosis) 及 C94.4 急性泛骨髓增生伴有骨髓纖維化 (acute panmyelosis with myelofibrosis)。由於骨髓纖維化屬於骨髓增生性腫瘤之其中一種，現有統計資料主要針對骨髓增生性腫瘤進行統計，故以下統計數據僅供參考。根據我國 2021 年癌症登記報告顯示，新診斷為骨髓增生性腫瘤之病人約有 593 人，占白血病患者個案的 21.6%[3]。骨髓增生性腫瘤之疾病粗發生率為每十萬人 2.54 人，男性為每十萬人 2.76 人，女性為每十萬人 2.32 人；經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率為每十萬人 1.55 人，男性為每十萬人 1.69 人，女性為每十萬人 1.43 人。另根據中央健康保險署公告之 2022 年門、住診統計資料[35]，因其他血液和造血器官及涉及免疫機轉的疾患 (ICD-10CM 診斷碼介於 D65 到 D89 間)，尋求健保醫療服務的門住診人數 (門、住、急診合計) 約 21.8 萬人，健保支出約 56.2 億點。

(二) 核價參考品之建議

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

經查含 fedratinib 成分藥品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01EJ02[9]，屬「L01EJ：Janus-associated kinase (JAK) inhibitors」分類，目前同屬 L01EJ 分類藥品成分包含 fedratinib、ruxolitinib、pacritinib、mometinib 等 4 項。其中於我國取得上市核可且與本案藥品核准適應症相同的成分為 ruxolitinib，ruxolitinib 亦取得我國健保收載用於治療骨髓纖維化。

本報告另於食品藥物管理署之西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢網頁[10]，以本品核准之適應症及關鍵給付條件為基準，設定查詢條件為「適應症(藥品):骨髓纖維化」且未註銷的藥品進行搜尋，結果共計 2 品項，為 fedratinib 和 ruxolitinib。進一步於查詢衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢網頁與藥品給付規定[11]，其中 ruxolitinib 已被我國健保收載用於治療骨髓纖維化，其給付條件為「用於治療中度-2 風險或高風險骨髓纖維化」，與本品申請之「未曾接受 JAK 抑制劑治療且為中度風險或高風險之骨髓纖維化成人病人」給付條件相近。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用與同治療類別，認為本案藥品合適的核價參考品為 ruxolitinib。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者提出本品給付於未曾接受 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症、且為中度風險或高風險之骨髓纖維化成人病人預估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數為第一年 118 人至第五年 87 人，本品年度藥費約為第一年 1.56 億元至第五年 1.44 億元，對健保的財務影響為第一年 1.17 億元至第五年節省 0.79 億元。

(1) 臨床使用地位

建議者提出本品可作為未曾使用過 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 後不耐受或有禁忌症之中度風險或高風險之骨髓纖維化成人病人，依照骨髓纖維化以風險分級與臨床症狀之治療策略，對於未曾使用過 JAK 抑制劑治療之族群，本

品預計取代目前已收載之一線治療藥物 ruxolitinib，屬於取代關係；對於曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症之族群，本品納入後屬於新增關係。

(2) 目標族群推估

建議者依照先前是否接受過 JAK 抑制劑治療作為區分，推估如下：

A. 未曾接受過 JAK 抑制劑治療之病人群：

建議者自行分析 2016-2019 年健保資料庫中 ruxolitinib 新增使用人數，以 2019 年之人數作為推估基礎，再參考前次醫療科技評估報告中 2019 年至 2021 年健保資料庫使用 ruxolitinib 的年成率（6.88%）推估未來五年人數，故推估每年未曾接受過 JAK 抑制劑治療之新增一線治療人數為第一年 134 人至第五年 175 人。

B. 曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症之次族群：

- (1) 建議者依前述「未曾接受過 JAK 抑制劑治療之病人群」推估結果，扣除預期會使用本品之人數後，參考 COMFORT-I 試驗設定新使用 ruxolitinib 第一年與次年因不良反應而停藥之比例分別為 10.3%、6%^[36]，推估每年新接受 ruxolitinib 治療後，當年度不耐受之病人數為每年約 11 人，於次年產生不耐受之病人數為每年約 6 人。
- (2) 建議者參考過去查驗中心已評估之 Inrebic 醫療科技評估報告，參考報告中 2019 年至 2021 年健保資料庫使用 ruxolitinib 人數及相同之複合成長率（6.88%）推估 2024 年至 2028 年接受 ruxolitinib 治療之骨髓纖維化總人數為 720 人至 941 人，接續扣除前述「未曾接受過 JAK 抑制劑治療之病人群」後，推估目前仍接受 ruxolitinib 治療之病人數，再以 COMFORT-II 試驗資料之停藥率，並以年累積發生率計算於本品開始給付第一年時因不良反應而停藥比例為 13.7%²²^[37]，因此推估停藥人數為集中於第一年 80 人。

建議者綜合（1）及（2）之病人群，推估曾使用過 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症人數為第一年 91 人至第五年 17 人。

綜合以上，建議者推估目標族群人數第一年為 225 人至第五年 192 人。

(3) 本品使用人數推估

²² 建議者依據 COMFORT-II 試驗資料，設定使用 ruxolitinib 五年內因不良反應而停用之比例為 24%，扣除第一年停藥比例 10.3%（參考 COMFORT-I 試驗）後，故既有使用 ruxolitinib 超過一年病人於本品開始給付第一年停藥比例為 13.7%。

在未曾接受 JAK 抑制劑之次族群中，建議者設定預期本品取代 ruxolitinib 之市占率為第一年至第五年為 20%至 40%，因此預估在未曾接受 JAK 抑制劑次族群中本品使用人數為第一年 27 人至第五年 70 人。在曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症之次族群中，建議者假設因 ruxolitinib 不良反應而停藥病人 100%都轉用本品治療，因此推估在曾接受過 ruxolitinib 治療後轉用之本品使用人數為第一年 91 人至第五年 17 人。綜上所述，未來五年本品使用人數為第一年 118 人至第五年 87 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者參考仿單建議使用量設定本品每日使用顆數為 4 顆，且參考 JAKARTA 試驗以一個療程 30 日、中位數治療時間為 15.5 個月做為計算[17]，預估本品年度藥費為第一年 1.56 億元至第五年 1.44 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者參考仿單建議使用量設定 ruxolitinib 每次 20 毫克、每日兩次，以健保支付價格計算，且參考 COMFORT-II 試驗以一個療程 30 日、中位數治療時間為 2.6 年（31.2 個月）做為計算[37]。預計 ruxolitinib 年度藥費為第一年 0.39 億元至第五年 2.23 億元。

(6) 財務影響推估

建議者以本品年度藥費扣除被取代藥費後，推估未來五年對健保的藥費財務影響為第一年增加 1.17 億元至第五年節省 0.79 億元。

(7) 敏感度分析

建議者針對本品未來取代 ruxolitinib 比例之不確定性以增減 5%進行敏感度分析。若將本品市占率比例，每年降低 5%（15%至 35%），預估未來五年本品使用人數為第一年 112 人至第五年 79 人，財務影響為第一年增加 1.19 億元至第五年節省 0.61 億元；若將本品市占率，每年調高 5%（25%至 45%），預估未來五年本品使用人數為第一年 124 人至第五年 94 人，財務影響為第一年增加 1.15 億元至第五年節省 1.00 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，相關參數均有說明出處，但考量其推估年度與目標族群所使用之健保資料庫年度應更接近審議時間，以降低時間差所產生之不確定性，故本報告調整推估年度為 2025 年至 2029 年，並更新健保資料庫分析年度至 2022 年。本報告針對建議者的推估評論如下：

(1) 臨床使用地位

建議者提出本品給付於未曾使用過 JAK 抑制劑治療或曾接受 ruxolitinib 後不耐受或有禁忌症的骨髓纖維化病人，考量現行臨床治療策略，目前第一線治療為 ruxolitinib，本品納入給付後對於未曾使用過 JAK 抑制劑族群可使用本品或 ruxolitinib，屬於取代關係應屬合理。對於曾使用過 ruxolitinib 治療不耐受或有禁忌症者，現行可接續使用 hydroxyurea 作為第二線支持性療法，本報告在綜合考量治療指引、臨床實務與諮詢專家意見下，認為在納入本品後可選擇接續使用同為 JAK 抑制劑之本品，延後使用 hydroxyurea 至後線，因此考慮本品屬於新增關係。故本報告認為建議者預期本品納入健保給付為「新增關係」與「取代關係」之認定應屬合理。

(2) 目標族群使用推估

首先建議者參考過去送件時，查驗中心所提供之 Inrebic 醫療科技評估報告所推估之邏輯與分析之資料，即以 2019 年至 2021 年健保資料庫實際使用 ruxolitinib 人數與 2016 年至 2019 年健保資料庫新使用 ruxolitinib 治療人數為基準，並以複合成長率（6.88%）分別推估未來五年預計接受 ruxolitinib 治療之骨髓纖維化病人數與每年新增一線治療之病人數，再推估出既有使用 ruxolitinib 病人數。本報告考量 ruxolitinib 給付條件與臨床地位與本品相似，故以實際使用 ruxolitinib 人數作為推估接受治療之中重度骨髓纖維化總病人數、以新使用 ruxolitinib 人數推估未曾接受過 JAK 抑制劑治療之新使用一線治療人數基礎應屬合理。於未曾接受過 JAK 抑制劑治療次族群之複合成長率，建議者以高推估設定屬於保守推估，本報告認為應屬合理。

建議者再以先前是否使用過 JAK 抑制劑分別討論，在曾使用過 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症之停藥比例設定，分別計算本品開始給付後每年新使用 ruxolitinib 病人之第一年與次年停藥率、給付第一年時先前既有使用 ruxolitinib 病人五年內停藥率，於既有使用病人中以年累積停藥率設定停藥事件會集中發生在本品開始給付之第一年，本報告認為參數設定附有清楚依據，並考量累積效應以年累積率推估既有病人之停藥率²³，本報告認為應屬合理。

然而考量本案審議時程，本報告調整評估年度為 2025 年至 2029 年，並改以 2019 年至 2022 年健保資料庫進行更新，以實際使用 ruxolitinib 治療人數與新使用 ruxolitinib 治療人數作為基礎，接續以更新後複合成長率 7.15% 推估，並參考建議者之因不良反應而停藥率設定。故預計 2025 年至 2029 年接受 ruxolitinib 治

²³ 另以年平均停藥率（每年停藥率 2.7%）進行分析，並以 2019 年至 2022 年健保資料庫分析更新後，推估既有 ruxolitinib 病人未來五年（2025 年至 2029 年）停藥人數為第一年 49 人至第五年 87 人，對本品年度藥費影響為第一年 0.65 億元至第五年 1.45 億元，對財務影響為第一年 0.35 億元至第五年節省 0.34 億元。

療人數為 785 人至 1,034 人，其中未曾接受 JAK 抑制劑之人數為 107 人至 141 人，因 ruxolitinib 治療不耐受或有禁忌症之人數為 102 人至 14 人；綜合以上，本報告推估目標族群人數為第一年 209 人至第五年 155 人。

(3) 使用本品人數估計

建議者分別在未曾接受 JAK 抑制劑之次族群中以市占率估計本品使用人數，在曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症之次族群中假設所有人 (100%) 皆可接受本品作為二線治療。由於市占率具有不確定性，因此本報告同建議者之假設另進行敏感度分析。針對轉換率中，本報告基於同藥理分類理論上可使用 ruxolitinib 病人皆可使用同機轉的本品，因此認為建議者假設之轉換率應屬合理，並沿用同樣市占率與停藥率，推估本品使用人數為第一年 123 人至第五年 70 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者參考仿單之用法用量、JAKARTA 臨床試驗之中位數用藥天數 15.5 個月，經本報告於 2023 年所諮詢的臨床專家表示臨床觀察到平均使用本品治療之用藥時間約 1.5 至 2 年 (18 至 24 個月)，因此顯示建議者有低估本品治療時間之虞。另，因受限於缺乏曾使用過 ruxolitinib 不耐受而轉用本品之次族群的臨床試驗無惡化存活期資料、較難從臨床上觀察到本品對於存活時間之影響，且 FREEDOM 試驗結果分析尚在進行中，故本報告參考建議者於本品使用時間上之設定，以 15.5 個月進行基礎推估、另以臨床專家所觀察之病人平均用藥天數 21 個月進行敏感度分析。綜上，本報告於基礎分析，同建議者之假設推估本品年度藥費為第一年 1.63 億元至第五年 1.16 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者參考仿單之用法用量、臨床試驗之中位數用藥天數 2.6 年 (約 31.2 個月) 進行推估，本報告認為其推估應屬合理，因此參考建議者之假設推估被取代品藥費為第一年 0.30 億元至第五年 1.79 億元。

(6) 財務影響

本報告將本品年度藥費扣除被取代品藥費後，推估財務影響約為第一年增加 1.32 億元至第五年節省 0.63 億元。

(7) 敏感度分析

A. 情境一：建議者考量市占率對財務影響具有不確定性，因此調整市占率設定各增減 5%。本報告以同樣設定進行敏感度分析，推估結果如後表彙整。

項目	基礎分析	低推估	高推估
市占率	20%至 40%	15%至 35%	25%至 45%
本品使用人數	第一年 123 人至 第五年 70 人	第一年 118 人至 第五年 63 人	第一年 128 人至 第五年 75 人
本品年度藥費	第一年 1.63 億元至 第五年 1.16 億元	第一年 1.56 億元至 第五年 1.04 億元	第一年 1.69 億元至 第五年 1.24 億元
財務影響	第一年增加 1.32 億元至 第五年節省 0.63 億元	第一年增加 1.33 億元至 第五年節省 0.51 億元	第一年增加 1.30 億元至 第五年節省 0.80 億元

B. 情境二：考量本品治療時間具不確定性，故以專家意見之臨床觀察本品平均用藥時間進行高推估敏感度分析，本報告另設定平均用藥時間 21 個月，推估結果如後。

項目	基礎分析	高推估
本品使用時間	15.5 個月	21 個月
本品年度藥費	第一年 1.63 億元至 第五年 1.16 億元	第一年 1.63 億元至 第五年 1.52 億元
財務影響	第一年增加 1.32 億元至 第五年節省 0.63 億元	第一年增加 1.32 億元至 第五年節省 0.27 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 建議給付 fedratinib 用於治療中度-2 風險至高度風險之原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化成人脾腫大與疾病相關症狀。建議提供給付於對 ruxolitinib 為禁忌症或產生不耐受者，不應提供給使用 ruxolitinib 治療後仍疾病惡化者。由於缺乏 fedratinib 相對療效優於 ruxolitinib 證據，故建議在藥品花費不超過其他 JAK 抑制劑的情況下有條件收載 fedratinib。
2. 英國 NICE 建議在簽定藥品給付協議情況下，fedratinib 以癌症藥物基金給付於治療曾使用過 ruxolitinib 的成人之疾病相關脾臟腫大、原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、原發性血小板增多症後骨髓纖維化等症狀。
3. 蘇格蘭 SMC 認為 fedratinib 提供另一種 JAK 抑制劑治療選擇，且該類別中的另一藥物已通過孤兒藥審核程序，因此建議在病人用藥可近性方案下或有同等或更低公告價格時，收載 fedratinib 給付於治療原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症後骨髓纖維化成年病人之疾病相關脾臟腫大或症狀，包含先前曾使用過 JAK 抑制劑或已使用過 ruxolitinib 之病人。

(二) 財務影響

1. 建議者推估未來五年（2024 年至 2028 年）使用本品人數為第一年 118 人至第五年 87 人，本品年度藥費為第一年 1.56 億元至第五年 1.44 億元，財務影響為第一年增加 1.17 億元至第五年節省 0.79 億元。
2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，相關參數均有說明出處，但考量其推估年度與目標族群所使用之健保資料庫年度應更接近審議期間，以降低時間差所產生之不確定性，故本報告調整推估年度為 2025 年至 2029 年，並更新健保資料庫分析年度至 2022 年，預估未來五年本品使用人數為第一年 123 人至第五年 70 人，本品年度藥費為第一年 1.63 億元至第五年 1.16 億元，財務影響為第一年增加 1.32 億元至第五年節省 0.63 億元。

參考資料

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018; 8(2): 15.
2. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of Myelofibrosis: Old and New Strategies. *Clin Med Insights Blood Disord* 2017; 10: 1179545X17695233.
3. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Published 2021. Accessed January 8, 2024.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(5): 801-821.
5. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms, Version 1. 2024. National Comprehensive Cancer Network. Published 2023. Accessed January 8, 2024.
6. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013; 122(8): 1395-1398.
7. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v85-99.
8. McLornan DP, Psaila B, Ewing J, et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Jan;204(1):136-150.
9. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EJ02. Published 2024. Accessed January 8, 2024.
10. 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed January 8, 2024.
11. 藥品給付規定-第九節抗腫瘤藥物((112.12.25 更新). 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed January 8, 2024.
12. CADTH Clinical and Pharmacoeconomic combined Report Fedratinib

- (Inrebic). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/fedratinib>. Published 2021. Accessed February 7, 2023.
13. CADTH Reimbursement Recommendation Fedratinib (Inrebic). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/fedratinib>. Published 2021. Accessed December 23, 2022.
 14. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 643-651.
 15. Fedratinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in myelofibrosis. Technology appraisal guidance [TA756]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta756>. Published 2021. Accessed December 23, 2022.
 16. Medicines advice- fedratinib (Inrebic). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fedratinib-inrebic-abb-smc2462/>. Published 2022. Accessed December 23, 2022.
 17. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *British journal of haematology* 2021; 195(2): 244-248.
 18. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial. *Hemasphere* 2021; 5(5): e553.
 19. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Fedratinib, an oral, selective inhibitor of janus kinase 2 (JAK2), in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis (MF): updated results from the randomized, placebo-controlled, Phase III Jakarta Trial. *Blood* 2020; 136(SUPPL 1): 10-12.
 20. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Myelofibrosis Treated with Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III JAKARTA Study. *Blood* 2019; 134: 704.
 21. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, et al. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J* 2021; 11(7): 135.
 22. Tang D, Taneja A, Smith S, Wu CA, Rose S. MPN-115: Indirect Treatment Comparisons (ITCs) of the Effect of Fedratinib Versus Ruxolitinib (RUX) on Spleen Volume for Patients with Myelofibrosis (MF) and No Prior RUX

- Treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2020; 20: S329.
23. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 2020; 95(6): 594-603.
 24. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 2017; 4(7): e317-e324.
 25. Tang D, Rajora P, Taneja A, et al. Indirect treatment comparison of the effect of fedratinib versus best available therapy on spleen volume and symptoms for patients with myelofibrosis and prior ruxolitinib treatment. *HemaSphere* 2020; 4: 959.
 26. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib Induces Spleen Responses and Reduces Symptom Burden in Patients with Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-Associated Myelofibrosis (MF) and Low Platelet Counts, who were Either Ruxolitinib-Naïve or were Previously Treated with Ruxolitinib. *Blood* 2019; 134: 668.
 27. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Safety and efficacy of fedratinib, a selective oral inhibitor of Janus kinase-2 (JAK2), in patients with myelofibrosis and low pretreatment platelet counts. *Br J Haematol* 2022; 198(2): 317-327.
 28. Kiladjian JJ, Tefferi A, Passamonti F, et al. IMPACT OF FEDRATINIB ON SPLEEN VOLUME AND MYELOFIBROSIS SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SUBSTANTIAL SPLENOMEGLALY: POST HOC ANALYSES FROM THE JAKARTA AND JAKARTA2 TRIALS. *Hemasphere* 2022; 6: 1790-1791.
 29. Passamonti F, Jourdan E, Harrison C, et al. Early onset of spleen and symptom responses with fedratinib (FEDR) in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF). *HemaSphere* 2020; 4: 513-514.
 30. Reiter A, Harrison C, Kiladjian JJ, et al. Overall (OS) and progression-free survival (PFS) in patients treated with fedratinib (FEDR) as first-line myelofibrosis (MF) therapy and after prior ruxolitinib (Rux): Results from the jakarta and jakarta2 trials. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2): 160-161.
 31. Administration USFD. New Drug Application (NDA): 212327. U.S. FOOD & DRUG Administration.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch>

- [.process](#). Published 2019. Accessed January 22, 2024.
32. Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S, et al. Safety and Tolerability of Fedratinib (FEDR), an Oral Inhibitor of Janus Kinase 2 (JAK2), in Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib (RUX): Results from the Phase 3b FREEDOM Trial. *Blood* 2021; 138(Supplement 1): 389-389.
 33. Agency EM. Inrebic (fedratinib) An overview of Inrebic and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inrebic>. Published 2021. Accessed January 22, 2024.
 34. 衛生福利部食品藥物管理署. 【公文】有關衛生福利部食品藥物管理署擬啟動 Janus kinase (JAK) 抑制劑類藥品 (包含 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib、peficitinib、filgotinib、ruxolitinib、abrocitinib、fedratinib) 之臨床效益及風險再評估一案. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://tcpa.taiwan-pharma.org.tw/node/39525>. Published 2023. Accessed February 15, 2024.
 35. 111 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部中央健康保險署. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2023. Accessed January 23, 2024.
 36. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98(12): 1865-1871.
 37. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016; 30(8): 1701-1707.

附錄

附錄一 IPSS、DIPSS 與 DIPSS-Plus 預後風險層級評估系統

預後風險層級評估系統				
預後因子	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus (以 DIPSS 結果作為分數基礎)	
年齡> 65 歲	1 分	1 分	DIPSS 低風險	0 分
具全身性症狀 [§]	1 分	1 分	DIPSS 中度-1 風險	1 分
血色素 < 10 g/dl	1 分	2 分	DIPSS 中度-2 風險	2 分
白血球數目 > 25 x 10 ⁹ /L	1 分	1 分	DIPSS 高風險	3 分
周邊血液芽球（blasts） ≥ 1%	1 分	1 分		
血小板數目 < 100 x 10 ⁹ /L			1 分	
需要紅血球輸注			1 分	
異常核型（unfavorable karyotype） [¶]			1 分	
風險層級組別				
	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus	
低風險 （low risk）	0 分	0 分	0 分	
中度-1 風險 （intermediate-1, INT-1）	1 分	1 或 2 分	1 分	
中度-2 風險 （intermediate-2, INT-2）	2 分	3 或 4 分	2 或 3 分	
高風險 （high risk）	≥ 3 分	5 或 6 分	≥ 4 分	
縮寫：IPSS，international prognostic scoring system；DIPSS，dynamic IPSS。				
§全身性症狀如盜汗、不明原因低燒、體重減輕等。				
¶包含複雜核型（complex karyotype）或單一或兩個異常，包括+8、-7/7q-、i(17q)、inv(3)、-5/5q-、12p-或 11q23 重新排列。				

附錄二 MIPSS-70 與 MIPSS-70+ version 2 預後風險層級評估系統

預後風險層級評估系統		
預後因子	MIPSS-70	MIPSS-70+ version 2
血色素 < 10 g/dl	1 分	
白血球數目 > 25 x 10 ⁹ /L	2 分	
血小板數目 < 100 x 10 ⁹ /L	2 分	
嚴重貧血 [¶]		2 分
中度貧血 [§]		1 分
血液循環芽球 (blasts) ≥ 2%	1 分	1 分
骨髓纖維化等級 ≥ 2	1 分	
全身性症狀	1 分	2 分
CALR type-1 未突變基因型	1 分	2 分
高分子風險 (high-molecular-risk, HMR) 突變 [※]	1 分	2 分
HMR 突變 ≥ 2 種	2 分	3 分
不良核型 (karyotype) [◎]		3 分
超高風險核型 [♢]		4 分
風險層級組別		
	MIPSS-70	MIPSS-70+ version 2
超低風險		0 分
低風險	0 至 1 分	1 至 2 分
中度風險	2 至 4 分	3 至 4 分
高風險	≥ 5 分	5 至 8 分
超高風險		≥ 9 分
¶ 女性血色素 < 8 g/dl、男性血色素 < 9 g/dl。 § 女性血色素 8 至 9.9 g/dl、男性血色素 9 至 10.9 g/dl。 ※ 存在 ASXL1、EZH2、SRSF2 或 IDH1/2 突變。 ◎ 正常核型外的任何異常核型，或 20q-、13q-、+9、1 號染色體易位/重複或 -Y 異常，或除-Y 外的性染色體異常。 ♢ -7、i(17q)、inv(3)/3q21、12p-/12p11.2、11q-/11q23 的單一或多重異常，或其他 autosomal trisomies 異常 (但不包括 +8/+9)，如 +21、+19。 左斜線表示該評估系統未納入該預後因子或無該風險層級組別。		

附錄三 MYSEC-PM 預後風險層級評估系統

預後風險層級評估系統	
預後因子	MYSEC-PM
診斷時的年齡	$0.15 \times \text{年齡}$
血色素 $< 11 \text{ g/dl}$	2 分
血液循環芽球 (blasts) $\geq 3\%$	2 分
CALR type-1 未突變基因型	2 分
血小板數目 $< 150 \times 10^9/\text{L}$	1 分
全身性症狀	1 分
風險層級組別	
低風險	$< 11 \text{ 分}$
中度-1 風險	$\geq 11 \text{ 分且} < 14 \text{ 分}$
中度-2 風險	$\geq 14 \text{ 分且} < 16 \text{ 分}$
高風險	$\geq 16 \text{ 分}$

附錄四 GIPSS 預後風險層級評估系統

預後風險層級評估系統	
預後因子	GIPSS
不良核型 (karyotype) ©	1 分
超高風險核型※	2 分
CALR type-1 未突變基因型	1 分
HMR 突變	
ASXL1 突變	1 分
SRSF2 突變	1 分
U2AF1 Q157 突變	1 分
風險層級組別	
低風險	0
中度-1 風險	1 分
中度-2 風險	2 分
高風險	3 至 6 分
©正常核型外的任何異常核型。 ※ -7、i(17q)、inv(3)/3q21、12p-/12p11.2、11q-/11q23 的單一或多重異常，或其他 autosomal trisomies 異常（但不包括+8/+9），如+21、+19。	

附錄五 療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2024 年 1 月 9 日止)		
#1	'fedratinib'/exp OR fedratinib OR inrebic	1170
#2	'myelofibrosis'/exp OR myelofibrosis	18,950
#3	'post polycythemia vera myelofibrosis'	115
#4	'post essential thrombocythemia myelofibrosis'	142
#5	'primary myelofibrosis'	4,468
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	18,950
#7	#1 AND #6	638
#8	#7 AND [systematic review]/lim	23
#9	#7 AND [meta analysis]/lim	9
#10	#7 AND 'controlled clinical trial'/de	2
#11	#7 AND [randomized controlled trial]/lim	49
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	75
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 9 日止)		
#1	"fedratinib"[Supplementary Concept] OR "fedratinib"[All Fields] OR "fedratinib"[Supplementary Concept] OR "fedratinib"[All Fields] OR "inrebic"[All Fields]	229
#2	("post-polycythemia"[All Fields] AND "vera"[All Fields] AND ("Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "Primary Myelofibrosis"[All Fields] OR "myelofibrosis"[All Fields])) OR ("post-essential"[All Fields] AND ("thrombocythaemia"[All Fields] OR "thrombocytosis"[MeSH Terms] OR "thrombocytosis"[All Fields] OR "thrombocythemia"[All Fields] OR "thrombocythaemias"[All Fields] OR "thrombocythemias"[All Fields]) AND ("Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "Primary Myelofibrosis"[All Fields] OR "myelofibrosis"[All Fields])) OR ("Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "myelofibrosis"[All Fields]) OR "Primary Myelofibrosis"[All Fields] OR "myelofibrosis"[All Fields]) OR "Primary Myelofibrosis"[MeSH Terms]	10,353
#3	#1 AND #2	125
#4	#3 AND (meta-analysis[Filter])	1
#5	#3 AND (systematicreview[Filter])	1
#6	#3 AND "random*"[All Fields]	12
#7	#3 AND (clinicaltrial[Filter])	17
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	21
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 1 月 9 日)		

搜尋	關鍵字	篇數
#1	fedratinib or inrebic	68
#2	Myelofibrosis	730
#3	MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees	155
#4	primary myelofibrosis	491
#5	post polycythemia vera myelofibrosis	163
#6	post essential thrombocythemia myelofibrosis	150
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	730
#8	#1 and #7	61

附錄六 經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	關鍵字	篇數
Pubmed	2024/01/23	1	myelofibrosis	10,369
		2	fedratinib	230
		3	Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study	663,934
		4	#1 and #2 and #3	1
Embase	2024/01/23	1	myelofibrosis	18,972
		2	fedratinib	1,180
		3	Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study	585,652
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane	2024/01/23	1	(myelofibrosis) and (fedratinib) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	0
INAHTA	2024/01/23	1	(myelofibrosis) and (fedratinib) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	0
CRD	2024/01/23	1	(myelofibrosis) and (fedratinib) and (Cost effectiveness analysis or cost utility analysis or cost benefit analysis or cost consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	0