



# 減髓瘤凍晶注射劑 5 毫克 (MYLOTARG 5 mg powder for concentrate for solution for infusion)

## 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            | 減髓瘤凍晶注射劑<br>Mylotarg®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 成分 | gemtuzumab<br>ozogamicin |
| 建議者             | 輝瑞大藥廠股份有限公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |                          |
| 藥品許可證持有商        | 輝瑞大藥廠股份有限公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |                          |
| 含量規格劑型          | 每小瓶 5mg；凍晶注射劑                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |                          |
| 主管機關許可適應症       | 1.成人新診斷 CD33 陽性急性骨髓性白血病<br>2.首次復發之成人 CD33 陽性急性骨髓性白血病                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |                          |
| 建議健保給付之適應症內容    | 新診斷原發型 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |                          |
| 建議健保給付條件        | <input type="checkbox"/> 無<br><input checked="" type="checkbox"/> 有，<br>1. 合併使用標準前導與鞏固性化療，適用於新診斷原發型 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人<br>(1) 需為細胞遺傳學風險等級較佳(favorable)的患者<br>(2) 排除急性前骨髓性細胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者<br>(3) 首次用於標準前導期，可免事前審查，以 1 個療程為限。<br>2. 續用於鞏固治療期，需經事前審查核准後使用，每次續用申請以 1 個療程為限，並需檢附前次治療結果評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。每人以總共給付 2 個療程為上限。 |    |                          |
| 建議療程            | 包含 1 個前導週期與 2 個鞏固週期。前導週期的第 1、4、7 天與鞏固週期的第 1 天使用 3 mg/m <sup>2</sup> 的 gemtuzumab ozogamicin。                                                                                                                                                                                                                                                    |    |                          |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥  | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥<br><input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |                          |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品<br><input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付                                                                                                                                                                                                                                       |    |                          |

## 醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不須核價參考品。但若審議認定不為第一類新藥，本報告在綜合考量 ATC 分類、許可適應症及健保收載情形後，認為本案藥品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。值得注意的部分有兩點。第一，各主要醫療科技評估組織皆建議本案藥品用於治療細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知之 AML 病人；但僅澳洲 PBAC 後續鞏固治療未限制病人需為較佳或中等細胞遺傳學風險，英國 NICE 與加拿大 CADTH 皆限制病人若後續發現為不良細胞遺傳學風險，應停止使用 GO。第二，PBAC 並未限制建議給付病人之年齡，而 CADTH 與 NICE 則分別限制為成年人，與 15 歲以上。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 經快速電子資料庫搜尋，本報告獲得一項與本案相關之隨機對照臨床試驗 ALFA-0701。

(二) ALFA-0701 試驗為一項第三期、多國多中心、開放式作業隨機對照試驗。試驗主要納入未接受過治療之 50 至 70 歲原發性 AML 病人，並未要求 CD33 抗原表現狀況；試驗主要排除非原發性之 AML 病人，或是侵犯中樞神經者。符合試驗條件之病人以 1:1 隨機分派至合併 daunorubicin, cytarabine, gemtuzumab ozogamicin 組（以下簡稱 GO 組）或合併 daunorubicin, cytarabine 組（以下簡稱對照組）。整體治療由前導治療與鞏固治療組成。受試者在接受第一次前導治療後，若未達 CR 或 CR<sup>a</sup>，則可再接受第二次前導治療。當前導治療後達 CR 或 CR<sup>p</sup> 時，則進入鞏固治療兩周期。化療與 GO 之給藥方式詳見內文說明。主要結果詳如後表。

| 試驗族群                                                                                                                                                                                    |              |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>受試者年齡中位數為 62 歲(範圍 50 至 70 歲);49.4%為男性;14%病人 CD33 抗原呈現&lt;30%。</li> <li>依試驗定義之細胞遺傳學預後風險<sup>b</sup>，較佳者占 3%、中等者占 66%、不良者占 21%；有 9%為未知。</li> </ul> |              |             |
| 分組 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                         | GO 組 (N=135) | 對照組 (N=136) |

<sup>a</sup> CR：complete response，完全緩解，指芽細胞佔正常骨髓細胞 5%以下，且絕對嗜中性白血球  $>1 \times 10^9/L$ ，與周邊血液中的血小板  $>100 \times 10^9/L$ 。CR<sup>p</sup>：complete remission with incomplete platelet recovery，達到完全緩解伴隨血小板不完全恢復（ $<100 \times 10^9/L$ ）。

<sup>b</sup> 以下定義來自 2012 年發表之第一次分析文獻：1) 較佳：t(8;21)和 inv(16)/t(16;16)；2) 不良：monosomy 5 或 del(5q)、monosomy 7 或 del(7q)、t(6;11)、t(9;22)、3q26 異常但 t(3;5)、11q23 異常但 t(9;11)、複雜(超過三種以上異常)的染色體核型；3) 中等：具正常核型的其他所有異常。

<sup>c</sup> 本報告呈現第二次分析時之人數。本次分析排除 9 名已獲隨機分派，但於分析時未能獲得知情同意之病人。

|                                                                                                             |                                                                                |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 主要療效指標：無事件存活期 <sup>d</sup> 中位數                                                                              | 13.6 個月（95% CI 為 9.0 至 19.2）                                                   | 8.5 個月（95% CI 為 7.5 至 12.0） |
|                                                                                                             | 風險比為 0.66（95% CI 為 0.49 至 0.89; p=0.006）                                       |                             |
| 次要指標：整體存活中位數                                                                                                | 27.5 個月                                                                        | 21.8 個月                     |
|                                                                                                             | HR 0.81, 95% CI 為 0.60 至 1.09; p=0.16                                          |                             |
| 次族群分析                                                                                                       |                                                                                |                             |
| 細胞遺傳學預後風險（試驗定義） <sup>e</sup>                                                                                |                                                                                |                             |
| 較佳或中等                                                                                                       | 94 人                                                                           | 95 人                        |
|                                                                                                             | EFS HR 0.46 (95% CI 0.31to 0.68; p<0.0001)<br>OS HR 0.75 (95% CI 0.51 to 1.09) |                             |
| 較差                                                                                                          | 27 人                                                                           | 30 人                        |
|                                                                                                             | EFS HR 1.11 (95% CI 0.63 to 1.95; p=0.72)<br>OS 1.55 (95% CI 0.88 to 2.75)     |                             |
| 安全性摘要                                                                                                       |                                                                                |                             |
| 項目 N (%)                                                                                                    | GO 組 (N=131)                                                                   | 對照組 (N=137)                 |
| 任何嚴重（serious）不良事件                                                                                           | 88 (67.2)                                                                      | 76 (55.5)                   |
| 血 小 板 低 下<br>（Thrombocytopenia）                                                                             | 34 (26.0)                                                                      | 6 (4.4)                     |
| 支氣管性肺部麴菌症<br>（Bronchopulmonary aspergillosis）                                                               | 14 (10.7)                                                                      | 10 (7.3)                    |
| 敗血性休克（Septic shock）                                                                                         | 12 (9.2)                                                                       | 9 (6.6)                     |
| 發燒性骨髓再生性不良<br>（Febrile bone marrow aplasia）                                                                 | 12 (9.2)                                                                       | 8 (5.8)                     |
| 細菌性敗血症                                                                                                      | 7 (5.3)                                                                        | 0                           |
| 出血：所有等級（等級≥1）                                                                                               | 118 (90.1)                                                                     | 107 (78.1)                  |
| VOD：所有等級（等級≥1）                                                                                              | 6 (4.6)                                                                        | 2 (1.5)                     |
| 開始治療 30 天內死亡                                                                                                | 5 (3.8)                                                                        | 3 (2.2)                     |
| CI, confidence interval，信賴區間；EFS, event-free survival，無事件存活；HR, hazard ratio，風險比；OS, overall survival，整體存活。 |                                                                                |                             |

1. 在療效方面，針對 EFS，GO 組統計上較對照組佳；但於 OS 方面則未達統計上顯著差異。在無復發存活期方面，GO 組統計上亦較標準化療組佳。

<sup>d</sup> EFS 定義為自隨機分派起，至發生下列事件時間：評估反應為未達到完全緩解或未達到完全緩解但血球計數未完全恢復正常、復發，或死亡。

<sup>e</sup> 數據來自美國 FDA Mylotarg<sup>®</sup>臨床評估報告。

2. 在次族群分析方面，GO 組與對照組在試驗定義之不良細胞遺傳風險次族群中，EFS 與 OS 均傾向對照組較佳，但不具統計檢定力。
3. 在安全性方面，GO 組在嚴重不良事件發生情形與屬於嚴重不良事件之感染方面發生比例較對照組高。此外，特別關注不良事件中，GO 組發生 VOD、出血的比例仍較高。

四、醫療倫理：本報告查無系統性收集之相關文獻。為彌補不足之處，本報告摘錄主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見以供參考。

1. 病人在治療過程中經歷住院、出現副作用、對家庭的影響等。
2. 病人對新治療的主要期望包括減少副作用、維持生活品質和控制疾病。

五、成本效益：

- (一) CADTH 於 109 年 4 月公告評估報告，其調整經濟模型之評估期間及復發病人接受移植的比例後，評估在不分細胞遺傳學風險的病人，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 相較於僅使用 daunorubicin 和 cytarabine 之 ICER 值為 102,938 加幣/QALY gained；若僅針對細胞遺傳學風險等級較佳、中等或未知風險的病人，ICER 值則為 54,440 加幣/QALY gained。委員會認為模型雖有限制，但 gemtuzumab ozogamicin 用於細胞遺傳學風險等級較佳、中等或未知風險病人可能具成本效益，故建議給付在此族群。
- (二) PBAC 最近一次於 110 年 11 月公告評估報告，廠商在重新提交的模型中，推估 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 相較於僅使用 daunorubicin 和 cytarabine 之 ICER 值介於 45,000 至 55,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會認為雖有部分不確定性未能被解決，但廠商提出降價後使 gemtuzumab ozogamicin 可能具成本效益，故建議給付。
- (三) NICE 於 107 年 11 月公告評估報告，委員會評估在細胞遺傳學風險等級較佳、中等或未知風險的病人，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 相較於僅使用 daunorubicin 和 cytarabine 之 ICER 值為低於 20,000 英鎊/QALY gained；若針對細胞遺傳學風險等級為中等的病人，ICER 值則低於 30,000 英鎊/QALY gained。委員會認為 gemtuzumab ozogamicin 符合成本效益，故建議在簽定商業協議下同意給付。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品納入給付與化療併用於 CD33 陽性 AML 病人後，臨床地位為新增關係，其參考癌症登記年報推估新診斷 AML 人數，再依文獻設定原發型、CD33 陽性、細胞遺傳學風險較佳等比例，推估符合本品給付條件之人數；本品藥費部分，包含前導治療及鞏固治療，建議者依據試驗中病人接受第一次鞏固治療（72%）及第二次鞏固治療（63%）的比例進行推估；另外，建議者認為使用本品後可減少病人復發，故推估可減少的化療及移植費用。

(二) 本報告認為建議者之推估架構及參數設定大致合宜，惟經檢視相關文獻及參考專家意見，認為原發型 AML 及 CD33 陽性之比例有低估疑慮，故本報告予以調整，並依較新年度之癌登年報數據更新 AML 病人數；另在病人接受鞏固治療比例、本品市占率、本品能否節省病人復發之相關費用等部分，本報告認為有不確定性，故另進行敏感度分析。

(三) 建議者與本報告之財務影響推估結果彙整如後表。

| 項目                    | 建議者推估<br>(113 至 117 年)              | 查驗中心推估<br>(114 至 118 年)                                           |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 本品使用人數                | 第一年 25 人至<br>第五年 47 人               | 第一年 29 人至<br>第五年 52 人                                             |
| 本品年度藥費<br>(藥費財務影響)    | 第一年 2,430 萬元至<br>第五年 4,530 萬元       | 第一年 2,810 萬元至<br>第五年 4,960 萬元                                     |
| 整體財務影響<br>(考量復發費用之節省) | 第一年 1,670 萬元至<br>第五年 2,950 萬元       | 第一年 1,940 萬元至<br>第五年 3,230 萬元                                     |
| 敏感度分析之整體財務影響          | 調高 CD33 陽性比例：<br>1,910 萬元至 3,370 萬元 | 調高本品市占率：<br>2,260 萬元至 3,550 萬元<br>調高鞏固治療比例：<br>2,110 萬元至 3,540 萬元 |

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入健保給付並提出初核價格。本報告依據本品初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品使用人數為第一年 29 人至第五年 52 人，本品年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年 4,000 萬元，若考量其他醫療費用節省，以及出血事件、肝靜脈阻塞疾病（VOD）相關醫療費用後，則整體財務影響約為第一年 1,400 萬元至第五年 2,300 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

|        | 本案藥品                        | 參考品    |
|--------|-----------------------------|--------|
| 商品名    | MYLOTARG®                   | 無合適參考品 |
| 主成分/含量 | Gemtuzumab ozogamicin/ 5 mg | -      |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 劑型/包裝                                                                                     | 凍晶注射劑/玻璃小瓶裝                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - |
| WHO/ATC 碼                                                                                 | L01FX02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | - |
| 主管機關許可適應症                                                                                 | 新診斷或首次復發之 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (AML)之成人病人。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | - |
| 健保給付條件                                                                                    | 擬訂中                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - |
| 健保給付價                                                                                     | 擬訂中                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - |
| 仿單建議劑量與用法 <sup>f</sup>                                                                    | <p>用於治療新診斷原發性 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (AML)成人、包含 MYLOTARG<sup>®</sup> 的合併療法是由 1 個前導週期與 2 個鞏固週期所組成。</p> <p>前導週期的 MYLOTARG<sup>®</sup>建議劑量為第 1、4、7 天 3 mg/m<sup>2</sup> (最多可達一個 5 mg 小瓶)，與 daunorubicin 和 cytarabine 併用。對於需要第二次前導週期的病人，不可在第二次前導週期內施用 MYLOTARG<sup>®</sup>。</p> <p>鞏固週期的 MYLOTARG<sup>®</sup>建議劑量為第 1 天 3 mg/m<sup>2</sup> (最多可達 5 mg 一小瓶)，與 daunorubicin 和 cytarabine 併用。</p> | - |
| 療程                                                                                        | 包含 1 個前導週期與 2 個鞏固週期。前導週期的第 1、4、7 天與鞏固週期的第 1 天使用 3 mg/m <sup>2</sup> 的 MYLOTARG <sup>®</sup> 。                                                                                                                                                                                                                                                                                       | - |
| 每療程花費                                                                                     | 擬訂中                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - |
| 參考品建議理由 (請打勾“✓”)                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| 具直接比較試驗 (head-to-head comparison)                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 具間接比較 (indirect comparison)                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 目前臨床治療指引建議的首選                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| 其他考量因素，請說明：                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - |
| <p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |

<sup>f</sup> 此處僅列出用於新診斷原發性 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (AML)、合併標準化學治療之用法。

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<br>(加拿大) | <p>於民國 109 年 4 月公告，建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 <u>daunorubicin, cytarabine</u> 用於不曾接受過治療的原發性 CD33 陽性 AML 成人病人，並排除 APL 病人，且須符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 病人具有良好體能，且細胞遺傳學風險為較佳、中等或未知風險；一旦風險未知的病人檢測結果為不良，則建議停止使用 gemtuzumab ozogamicin。</li> <li>(2) 建議 gemtuzumab ozogamicin 併用 <u>daunorubicin, cytarabine</u> 進行一次前導治療週期；若需進行第二次前導治療週期，則不應於第二次前導週期使用 gemtuzumab ozogamicin。</li> <li>(3) 接受前導治療後達到完全緩解的病人，才允許使用 gemtuzumab ozogamicin 併用標準劑量 cytarabine，或使用 gemtuzumab ozogamicin 併用 <u>daunorubicin, cytarabine</u> 進行至多兩個鞏固週期。</li> </ol>                           |
| PBAC (澳洲)            | <p>於民國 110 年 11 月公告，建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併標準強化化療（併用 anthracycline 藥物與 cytarabine），用於先前未接受過治療<sup>g</sup>的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人，且符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 病人的細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知。</li> <li>(2) 病人 ECOG 體能狀態分數介於 0 至 2 之間。</li> <li>(3) 不可與酪胺酸激酶抑制劑併用，且具 <i>FLT3</i> 突變的病人不應使用 gemtuzumab ozogamicin。</li> <li>(4) 標準強化緩解前導化療組合必須包含 cytarabine 與 anthracycline 藥物，且病人須於前導治療期併用 gemtuzumab ozogamicin 達到完全緩解<sup>h</sup>者，才能進行鞏固治療。若病人在 gemtuzumab ozogamicin 治療中惡化<sup>i</sup>，則後續不得再使用。</li> <li>(5) gemtuzumab ozogamicin 的建議最大劑量為前導治療使用 5</li> </ol> |

<sup>g</sup> 接受過 hydroxyurea 或白血球分離術仍可接受治療。

<sup>h</sup> 前導治療的完全緩解定義為為正常細胞性骨髓中芽細胞<5%，且在未輸血的情況下絕對嗜中性白血球 $>1.0 \times 10^9$  cells/L、血小板 $>100 \times 10^9$  cells/L。

<sup>i</sup> 惡化的定義為：(1)腦脊髓液中有白血病細胞；(2)周邊血液中循環的芽細胞再現，其並非由於自骨髓臟減性治療（myeloablative therapy）後恢復的過度調節（overshoot）所致；(3)骨髓中芽細胞>5%，其並非因骨髓再生或其他原因所致；(4)髓外白血病。

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | mg 兩劑，與鞏固治療 5 mg 一劑；每位病人一生可接受 1 次前導治療及 2 次鞏固治療                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| NICE（英國） | <p>於民國 107 年 11 月公告，建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於 15 歲以上、未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人，且須符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 開始前導治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳、中等或未知，或尚未得知檢測結果。</li> <li>(2) 開始鞏固治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳、中等或未知。</li> <li>(3) 廠商依據商業協議提供 gemtuzumab ozogamicin。</li> </ol> |

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。

## 【滅髓瘤凍晶注射劑】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

急性骨髓性白血病（Acute myeloid leukemia, AML）為一種惡性克隆性疾病（clonal disorder），特徵為骨髓芽細胞（blast）過度增生、使正常血球分化受阻，導致正常血球減少，進而引起病人虛弱、感染、出血以及其他症狀和併發症。AML 常見於老年人，病人於確診時之年齡中位數為 68 歲，而超過三分之二的病人被診斷出 AML 時年齡超過 55 歲。目前認為於職業環境長期暴露於石油化學品、苯、先前接受過放射治療，可能會提高罹患骨髓性惡性血液腫瘤如 AML 或骨髓增生不良症候群（myelodysplastic syndromes, MDS）的風險[1]。

依據衛生福利部國民健康署公佈之 110 年癌症登記報告[2]，當年初次診斷為急性骨髓性白血病病人共計 881 人，占白血病發生個案數之 32.07%，男性與女性分別有 495 位與 386 位，年齡中位數皆為 64 歲。這些病人接受的首次療程中，以化學治療最多（84.45%）；其次分別為標靶治療（32.35%）與緩和照護（17.82%）。文獻回顧了台灣癌症登記資料庫從 2006 年至 2015 年的數據，台灣急性骨髓性白血病的粗發生率從每 10 萬人 2.78 例增加至 3.21 例[3]。

AML 的診斷是基於骨髓或周邊血液中出现超過 20%的芽細胞，並表現出特徵性形態學、細胞化學、免疫表型和細胞遺傳學/分子特徵。在某些情況下，即使骨髓或周邊血液出現少於 20%的芽細胞，也可以透過特定染色體和/或分子異常的存在來診斷 AML[4]。目前針對 AML 的分類多根據世界衛生組織( World Health Organization, WHO) 分類系統，根據形態學、免疫表型、核型、分子特徵和臨床特徵以進行分類，詳見附錄一[5]。可能影響 AML 預後結果的臨床特徵包含年齡、體力狀態、共病症、既往骨髓增生異常症候群或骨髓增生性腫瘤，以及是否為與藥物或放射線治療有關之 AML，也與某些細胞遺傳學/分子特徵有關。歐洲白血病研究網 (European Leukemia Net, ELN) 根據細胞遺傳學和分子特徵將病人的預後風險分為較佳 (favorable)、中等 (intermediate) 與不良 (adverse)，詳細分類如表三[6]。

表三、ELN 急性骨髓性白血病預後風險分類

| 風險分類 | 遺傳異常 <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 較佳   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i><sup>gh</sup></li> <li>• inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i><sup>ab</sup></li> <li>• <i>NPM1</i> 突變, 且無 <i>FLT3</i>-ITD<sup>ai</sup></li> <li>• bZIP in-frame <i>CEBPA</i> 突變<sup>j</sup></li> </ul>                                                                                                                                                               |
| 中等   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>NPM1</i> 突變<sup>c</sup> 且 <i>FLT3</i>-ITD</li> <li>• 野生型 <i>NPM1</i> 且 <i>FLT3</i>-ITD (無較差基因病灶)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i><sup>ak</sup></li> <li>• 其他不能以較佳或不良分類的細胞遺傳學和/或分子異常</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
| 不良   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>• t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i></li> <li>• t(8;16)(p11.2;p13.3)/<i>KAT6A::CREBBP</i></li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i></li> <li>• t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged</li> <li>• -5或del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• 複合型核型 (complex karyotype)、單染色體型核型 (</li> </ul> |

<sup>f</sup> 健保給付細胞遺傳學檢查 (診療項目代碼 25007B: 含染色體檢查, 適用血液惡性腫瘤的診斷與治療與骨髓移植與病變相關之治療與追蹤); 基因檢測目前針對 AML 給付的為含有 *PMLRARA*、*RUNX1-ETO* 與 *CBFB-MYH11* 之 AML (診療項目代碼 12207B: 白血病即時定量聚合酶連鎖反應法), 未涵蓋預後風險分類中的所有基因型。

<sup>g</sup> 主要根據病人接受強化治療觀察到的結果。依據可測量殘留疾病 (measurable residual disease, MRD) 的結果, 初始風險分類可能會在治療過程中發生變化。

<sup>h</sup> 同時發生 *KIT* 和/或 *FLT3* 基因突變不會改變風險分類。

<sup>i</sup> 具有 *NPM1* 突變和不良風險細胞遺傳學異常的 AML 被歸類為不良風險。

<sup>j</sup> 只有 in-frame mutations 影響 bZIP (basic leucine zipper), 無論作為單一等位基因突變或雙等位基因突變發生, 都與較佳的預後相關。

<sup>k</sup> t(9;11)(p21.3;q23.3)出現的機率甚微, 常伴隨的較差預後基因型。

| 風險分類 | 遺傳異常 <sup>f</sup>                                                                                                                                                                          |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | monosomal karyotype)<br>• Mutated <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> 和/或 <i>ZRSR2</i><br>• <i>TP53</i> 突變 |

## (二) 治療指引

### 1. 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [7]

參考 NCCN 於 2023 年 10 月所發布的 AML 2023 年第六版治療指引，急性白血病的治療主要有化學治療、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT)。化學治療之療程又可再分為前導治療 (induction, 目的為達到疾病緩解) 和緩解後治療 (鞏固治療 [consolidation]、維持治療 [maintenance])。首先，需評估病人是否適用高強度誘導治療 (例如以 60 歲為分界點、共病症、病人的體能與耐受高強度治療的能力來評估)。若病人適用高強度前導治療，則依預後風險類別，有不同的治療組合建議 (表四)。

在治療建議方面，以下建議中，加入 GO 之條件皆為病人須表現 CD33 陽性<sup>1</sup>；未特別註明者建議分類皆為 2A<sup>m</sup>。當病人預後風險較佳且可接受高強度化學治療，首選前導治療建議為標準 7+3 化學治療 (7 天 cytarabine + 3 天 daunorubicin) 併用 gemtuzumab ozogamicin (以下簡稱為 GO)。而對於預後風險中等的病人，標準 7+3 化學治療 (7 天 cytarabine + 3 天 daunorubicin 或 idarubicin) 為首選建議 [category 1]；cytarabine, daunorubicin 併用 GO 則為其他建議。在誘導治療後，若仍有殘餘疾病，則依狀況接續不同再前導療程；若接受再誘導治療後仍無法達到完全反應，則應著手進行造血幹細胞移植。在前導治療後達完全反應者，則應接續接受鞏固治療。

在鞏固治療方面，小於 60 歲且預後風險較佳的 AML 病人，若為 *FLT3* 野生型、*NPM1* 突變，則建議使用高劑量 cytarabine (即 high-dose cytarabine, HiDAC) 併用或不併用 GO；或合併中劑量 cytarabine, daunorubicin, GO<sup>n</sup>。而預後風險中等或為 *FLT* 突變之病人，則建議進行造血幹細胞移植或 HiDAC (*FLT3*-ITD 或 TKD<sup>o</sup>)

<sup>1</sup> CD33 是 AML 癌細胞可能表現抗原的一種，而流式細胞儀 (flow cytometry) 為診斷白血病相關免疫表現型的重要技術[1]。一般而言，85%至 90%AML 病人 CD33 為陽性[8, 9]。然而，CD33 陽性並未有適當定義，NCCN 指引認為可能為 1%以上。

<sup>m</sup> NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識。

<sup>n</sup> 指引指出，病人後續若要接受移植，需距離 GO 給藥後 60 至 90 天。

<sup>o</sup> ITD, internal tandem duplications; TKD, tyrosine kinase domain.

突變者加入 midostaurin)，或者合併中劑量 cytarabine, daunorubicin, GO。60 歲以上且預後較佳或中等的 AML 病人，則建議進行異體造血幹細胞移植；或使用標準劑量或中等劑量 cytarabine，依 *FLT3* 突變狀況、CD33 表現有無而併用或不併用其他藥物。

無法接受高強度化療者，也依其預後風險而有不同的治療組合，而無論病人的預後風險為何，使用 azacitidine, venetoclax (category 1) 或使用 decitabine, venetoclax 皆為前導治療的首選建議。

在完成鞏固治療後，若病人預後風險為中等或不良，則再繼續接受維持治療直至病情惡化或毒性無法接受。

表四、NCCN 對於適用高強度前導治療 AML 病人之治療建議

| 風險等級            | 治療建議 <sup>p</sup>                                                  | 偏好分類 <sup>q</sup> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 前導治療            |                                                                    |                   |
| 較佳 <sup>r</sup> | 標準 7+3 化學治療（3 天 daunorubicin）+ GO（CD33 陽性）                         | 首選                |
|                 | 標準 7+3 化學治療（3 天 daunorubicin 或 idarubicin）                         | 其 他<br>建議         |
|                 | 標準 7+3 化學治療（3 天 mitoxantrone） <sup>s</sup>                         |                   |
|                 | FLAG-IDA <sup>t</sup> + GO <sup>u</sup> [category 2B] <sup>v</sup> |                   |
| 中等              | 標準 7+3 化學治療（3 天 daunorubicin 或 idarubicin）<br>[category 1]         | 首選                |
|                 | 標準 7+3 化學治療（3 天 mitoxantrone） <sup>s</sup>                         | 其 他<br>建議         |
|                 | 標準 7+3 化學治療（3 天 daunorubicin）+ GO（CD33 陽性）                         |                   |
|                 | FLAG-IDA±GO <sup>u</sup> [category 2B]                             |                   |
|                 | FLAG-IDA + venetoclax [category 3]                                 |                   |
| 鞏固治療（<60 歲病人）   |                                                                    |                   |
| 較佳              | 高劑量 cytarabine± GO（CD33 陽性、 <i>NPM1</i> 突變、 <i>FLT3</i> 野          | NA                |

<sup>P</sup> 此處僅列出適用高強度前導化療治療 (intensive induction eligible) 之 18 歲以上、且預後風險為較佳與中等之病人治療建議

<sup>Q</sup> NCCN 針對療法的偏好分為三類：首選 (preferred)、其他建議 (other recommended) 及在特定情況有用 (useful in certain circumstances)。首選代表該療法具有較優的療效、安全性及證據 (在適當的情況下包含可負擔性)；其他建議代表療效較低、毒性較高或證據較不成熟 (或者針對類似指標的可負擔性較低)；在特定情況有用則代表可用於特定的病人群。

<sup>r</sup> CBF (core binding factor)-AML、*NPM1* 突變/*FLT3* 野生型 AML、bZIP in-frame *CEBPA* 突變

<sup>s</sup> 此建議適用於 60 歲以上的病人。

<sup>t</sup> FLAG-IDA: fludarabine + 高劑量 cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF] + idarubicin

<sup>u</sup> 大於 60 歲病人需謹慎使用此組合。

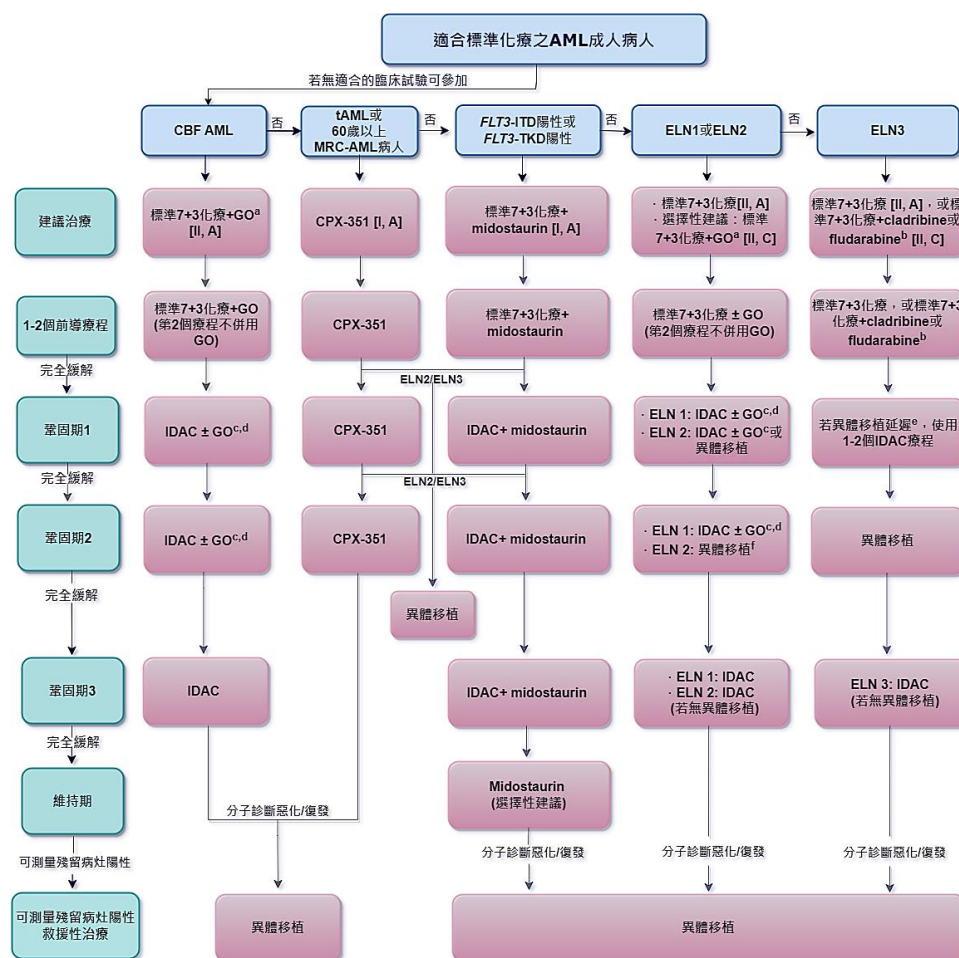
<sup>v</sup> Category 1：基於高等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的；category 2A：基於低等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的。(沒有特別標示的建議皆為 category 2A)

| 風險等級                                                                                                                                                                                                                   | 治療建議 <sup>p</sup>                                                    | 偏 好<br>分類 <sup>q</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                        | 生型)                                                                  |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 中劑量 cytarabine + daunorubicin + GO (CD33 陽性)                         |                        |
| FLT3 突變、風險中等之 AML 病人                                                                                                                                                                                                   | 進行匹配的兄弟姊妹或其他捐贈者造血幹細胞移植                                               |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 高劑量 cytarabine + midostaurin (FLT3-ITD 或 TKD 突變)                     |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 高劑量 cytarabine                                                       |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 高劑量 cytarabine +quizartinib (FLT3-ITD 突變)                            |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 中劑量 cytarabine + daunorubicin + GO (CD33 陽性)                         |                        |
| 鞏固治療 (60 歲以上病人)                                                                                                                                                                                                        |                                                                      |                        |
| 較佳                                                                                                                                                                                                                     | 標準劑量 cytarabine (5 或 7 天) ± idarubicin 或 daunorubicin 或 mitoxantrone | NA                     |
|                                                                                                                                                                                                                        | 中劑量 cytarabine                                                       |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 中劑量 cytarabine + daunorubicin + GO (CD33 陽性)                         |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 異體造血幹細胞移植                                                            |                        |
| 中等                                                                                                                                                                                                                     | 中劑量 cytarabine                                                       |                        |
|                                                                                                                                                                                                                        | 異體造血幹細胞移植                                                            |                        |
| AML, acute myeloid leukemia; FLT3-ITD, FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication; TKD, tyrosine kinase domain; GO, gemtuzumab ozogamicin; ITD, internal tandem duplications; TKD, tyrosine kinase domain. |                                                                      |                        |

## 2. 歐洲腫瘤醫學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) [10]

根據 ESMO 於 2020 年所發布的成人急性骨髓性白血病治療指引，建議病人參加臨床試驗，若無適合的臨床試驗可參加，則針對病人具有的基因突變類型與預後風險給予不同的建議治療組合 (圖一)。針對 CBF<sup>w</sup> (core binding factor) AML 病人，在前導治療建議使用標準 (7+3) 化療併用 GO (第二次週期不併用)，而在前兩個鞏固治療建議使用中劑量 cytarabine 併用或不併用 GO；在預後風險為 ELN1 (ELN 分類預後風險較佳) 或 ELN2 (ELN 分類預後風險中等) 之 AML 病人，前導治療建議使用標準 7+3 化療併用 GO (第二次週期不併用)，而在鞏固治療則建議使用中劑量 cytarabine 併用或不併用 GO，或者進行異體移植。

<sup>w</sup> RUNX1-RUNX1T1 或 CBFB-MYH11-positive AML，此類 AML 病人被歸類於預後風險較佳。



圖一 ESMO 對於符合標準前導和鞏固治療之新診斷 AML 病人之建議治療流程<sup>x</sup>

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「滅髓瘤凍晶注射劑 (MYLOTARG® 5 mg powder for concentrate for solution for infusion)」為一種抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC)，其有效成分為 gemtuzumab ozogamicin，適應症為「新診斷或首次復發之 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (AML) 之成人病人」。GO 是由針對 CD33 的單株抗體，透過共價方式與細胞毒性物質 N-acetyl gamma calicheamicin 鍵結；當藥物與

<sup>x</sup> 圖一之註釋於下：

建議順序由左到右。CPX-351: liposomal daunorubicin and cytarabine；ELN1, 2, 3: 分別為 ELN 預後風險較佳、中等、不良；IDAC：中劑量 cytarabine；MRC-AML：骨髓增生異常基因突變之 AML；tAML：治療引起之 AML。

a 若芽細胞為 CD33 陽性；b 60 歲以上病人可選擇使用 cladribine 或 fludarabine (許可適應症尚未有 AML)；c CD33 陽性之 CBF、ELN1 與 ELN2 病人中，鞏固期 1 與 2 可選用 GO；GO 可能僅限於 <60-65 歲的病人；d 可選擇性的進行自體造血幹細胞移植；e 若異體造血幹細胞移植不可行，可考慮 MACE (amsacrine+cytarabine+etoposide) /MIDAC (mitoxantrone+中劑量 cytarabine)；f 若異體造血幹細胞移植不可行，可選用 IDAC 或自體移植。

CD33 抗原結合後會被內化進入細胞，在酸性環境下水解釋放出細胞毒性物質 calicheamicin 衍生物，此細胞毒性物質透過與雙股 DNA 結合進而引發細胞凋亡，透過 CD33 對 AML 芽細胞的選擇性為避免額外毒性的的重要因素。針對新診斷原發性的 CD33 陽性 AML 成人病人，仿單中用法<sup>y</sup>包含與化學治療合併使用，以及 GO 單獨治療。仿單合併化學治療用法<sup>z</sup>為在第 1 個前導週期（若病人需第 2 個前導週期，則該期間不可使用）與 2 個鞏固週期；前導週期的 GO 建議劑量為在第 1、4、7 天給予 3 mg/m<sup>2</sup>（最多可達一個 5 mg 小瓶），與 daunorubicin 和 cytarabine 併用；鞏固週期的 GO 建議劑量為第 1 天給予 3 mg/m<sup>2</sup>（最多可達 5 mg 一小瓶），與 daunorubicin 和 cytarabine 併用。

建議者建議給付規定如下：

1. 合併使用標準前導與鞏固性化療，用於新診斷原發型 CD33 陽性急性骨髓性白血病人
  - (1) 需為細胞遺傳學風險等級較佳（favorable）之病人；
  - (2) 排除急性前骨髓性細胞白血病（acute promyelocytic leukemia, APL）病人；
2. 首次用於標準前導期可免事前審查，並以 1 個療程為限；
3. 續用於鞏固治療期需經事前審查，每次續用申請以 1 個療程為限，並需檢附前次治療結果評估資料證實無疾病進展，才可繼續使用。每人以總共給付 2 個療程為上限。

#### (一) WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心（The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）的 ATC/DDD Index 網頁[11]中查詢本案申請藥品 gemtuzumab ozogamicin 之 ATC 分類代碼為 L01FX02，L01FX 屬於其他單株抗體和抗體藥物複合物，ATC 前五碼同屬 L01FX 尚有 22 種藥品，包括 edrecolomab、catumaxomab、ipilimumab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、mogamulizumab、olaratumab、bermekimab、tafasitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sacituzumab govitecan、amivantamab、sabatolimab、tremelimumab、naxitamab、loncastuximab tesirine、tisotumab vedotin，其中未有與本次建議者建議給付適應症

<sup>y</sup> 仿單中另說明在給予 GO 前 1 小時應給予預防性口服 acetaminophen 650 mg、口服或靜脈注射 diphenhydramine 50 mg；前 30 分鐘應給予 1 mg/kg 之 methylprednisolone 或等劑量類固醇。此外，還需採取適當措施預防腫瘤溶解症候群。

<sup>z</sup> 因本案建議給付條件為 MYLOTARG<sup>®</sup>與標準化學治療併用，故此處只列出合併療法之用法。

相關內容。

## (二) 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[12]，以「急性骨髓性白血病」、「AML」、「急性白血病」、「急性非淋巴性白血病」為適應症關鍵字搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，並排除 B 細胞急性白血病與兒童急性白血病的藥品。除本案藥品 gemtuzumab ozogamicin 外，尚有 busulfan、decitabine、venetoclax、midostaurin、gilteritinib、azacitidine、posaconazole、cytarabine、L-asparaginase、vinblastine sulfate、vincristine sulfate、mercaptopurine、mitoxantrone、idarubicin，但前述藥品均非適用於新診斷或首次復發 CD33 陽性急性骨髓性白血病之成人病人。

## (三) 衛生福利部中央健保署藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁以及衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第九節抗腫瘤藥物》[13]，以「急性骨髓性白血病」、「AML」、「急性白血病」等關鍵字進行搜尋後，獲得 venetoclax（併用低劑量 cytarabine，使用於無法接受高強度化學治療之初診斷 AML 病人）、midostaurin（限用於新確診為 *FLT3* 突變陽性的急性骨髓性白血病成人病患之標準前導與鞏固性化療時合併使用）、gilteritinib（限單獨使用於具有 *FLT3* 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病且計畫進行造血幹細胞移植的成年病人，限移植前使用）。

## (四) 具相近治療地位之藥品

綜合 ATC 分類碼、許可證查詢與健保藥品給付規定所查得之藥品，皆非用於治療較佳預後風險之 AML 病人，根據 NCCN 及 ESMO 之急性骨髓性白血病治療指引中建議，適用於預後風險較佳、且可接受標準化療之 AML 成人病人，與本案藥品具有相近治療地位之藥品，為 cytarabine。本報告另考量指引與臨床使用 cytarabine 時是合併 daunorubicin，故認為其亦為相近治療藥品。兩項成分藥品彙整於表五。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

| ATC 分類碼<br>成分名<br>(商品名)           | 我國許可適應症              | 劑型        | 單位含量   | 健保現行給付條件 |
|-----------------------------------|----------------------|-----------|--------|----------|
| L01BC01<br>cytarabine<br>Cytosar® | 急性顆粒白血病及其他<br>急性白血病。 | 乾粉<br>注射劑 | 500 mg | 健保已收載。   |
| L01DB02                           | 急性之白血球過多症、           | 凍晶        | 20 mg  | 健保已收載。   |

| ATC 分類碼<br>成分名<br>(商品名)        | 我國許可適應症                        | 劑型  | 單位含量 | 健保現行給付條件 |
|--------------------------------|--------------------------------|-----|------|----------|
| daunorubicin<br>Daunoblastina® | 慢性之骨髓白血病、淋巴瘤、交感神經之母細胞瘤、橫紋肌之肉瘤。 | 注射劑 |      |          |

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

| 來源                   | 報告日期                               |
|----------------------|------------------------------------|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 於 2020 年 4 月公告。                    |
| PBAC (澳洲)            | 於 2021 年 11 月公告。                   |
| NICE (英國)            | 於 2018 年 11 月公告。                   |
| 其他實證資料               | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2018 年 9 月公告。 |
|                      | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。      |

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

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

於 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字 gemtuzumab ozogamicin，查獲一份本案藥品用於原發性 CD33 陽性 AML 之評估報告，該份報告於 2020 年 4 月公告 [9]。

##### 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) 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於不曾接受過治療的原發性 CD33 陽性 AML 成人病人，並排除 APL 病人<sup>aa</sup>，

<sup>aa</sup> GO 於加拿大獲得之許可適應症為，合併標準 daunorubicin, cytarabine，用於治療先前未曾治療

且須符合下列條件：

- (1) 病人具有良好體能狀態，且依據 2017 年 ELN 之風險分類，細胞遺傳學風險為較佳 (favorable)、中等 (intermediate) 或未知 (unknown) 風險；一旦風險未知的病人檢測結果為不良，則建議停止使用 GO。
- (2) 建議 GO 併用 daunorubicin, cytarabine 用於第一次前導治療週期；若需進行第二次前導治療週期，則不應加入 GO。
- (3) 接受前導治療後達到完全緩解的病人，才允許使用 GO 併用標準劑量 cytarabine，或使用 GO 併用 daunorubicin, cytarabine 進行至多兩個鞏固週期。

## 2. 建議給付理由

- (1) 委員會根據個別病人資料統合分析 (individual patient data meta-analysis) 結果，觀察到使用 GO 併用 daunorubicin, cytarabine 具有淨臨床效益 (net clinical benefit)，且無事件存活期 (event-free survival, EFS)<sup>bb</sup> 與存活優勢具統計上顯著意義的改善。儘管沒有生活品質相關的數據，且 GO 具可控但顯著的毒性，pERC 仍建議給付。
- (2) 雖然 pERC 指出，與其他治療相比，GO 對於病人生活品質的影響尚不清楚，但仍認為 GO 為額外、具有效益的治療選擇，符合病人價值。
- (3) 委員會認為，依據加拿大廠商提供的經濟分析與價格，在此病人群體中，GO 併用 daunorubicin, cytarabine 被認為比 daunorubicin, cytarabine 更具成本效益。

## 3. 臨床證據考量

pERC 審議一項隨機開放式作業、三期的較優性試驗 (superiority trial) — ALFA-0701 試驗結果，該試驗評估了以 daunorubicin, cytarabine 作為前導治療，併用或不併用 GO，用於 50 至 70 歲、先前未接受過治療的 AML 病人 (不考慮病人 CD33 抗原的表現情況<sup>cc</sup>) 之療效與安全性。試驗主要療效指標為 EFS、次要指標為完全緩解 (complete remission, CR)、整體存活期 (overall survival, OS) 與安全性。pERC 指出介入組 (daunorubicin, cytarabine 併用 gemtuzumab ozogamicin) 與對照組 (daunorubicin, cytarabine) 相比，GO 組能統計上顯著改善 EFS，兩組的 EFS 分別為 13.6 個月與 8.5 個月 (風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.66, 95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 為 0.49 至 0.89。然而，介入組和對照組

---

過之原發性 CD33 陽性 AML 成年病人，但排除 APL 病人。

<sup>bb</sup> ALFA-0701 試驗中，事件定義為自隨機分派起，無達到完全緩解或無達到完全緩解但血球計數未完全恢復正常、復發或死亡。

<sup>cc</sup> CD33 抗原表現可能為陽性、陰性或未知。pERC 認為 9 成 AML 病人 CD33 為陽性，若為陰性者，則加入 GO 很可能無法獲得臨床益處。

之間的 CR 或 CRp<sup>dd</sup> 比率未有統計上的差異，分別為 81.5% 和 73.6%，整體存活（overall survival, OS）也沒有統計上的改善（HR 0.81, 95% CI 為 0.6 至 1.09）。

pERC 認為從一項納入 ALFA-0701 試驗與其他 4 項試驗之統合分析結果顯示，對於較佳與中等細胞遺傳學風險病人，仍有存活效益。該統合分析之次族群分析結果顯示，使用 GO 較能為細胞遺傳學風險<sup>ee</sup>較佳與中等的病人帶來 EFS 的益處（HR 為 0.46, 95% CI 為 0.31 至 0.68;  $p < 0.0001$ ）；相反地，GO 並未為風險不良的病人帶來的益處（HR 為 1.11, 95% CI 為 0.63 至 1.95;  $p = 0.72$ ）。以 NCCN 與 ELN 基因風險分類系統進行分類，同樣得到類似的結果。考慮統合分析的次族群分析結果，pERC 同意 GO 似乎只為預後風險較佳或中等的 AML 病人帶來臨床效益，而並未為預後風險不良的 AML 病人帶來益處。在 ALFA-0701 試驗中預先指定的次族群分析中（2 年修正後意向治療族群），介入組中預後風險較佳或中等的病人有較長的 EFS，但預後風險不良的病人則否。pERC 認為，雖然該試驗不足以檢定次族群效應（subgroup treatment effect），但因次族群分析的結果與整體結果一致，且統合分析結果顯示，細胞遺傳學風險較佳與中等的病人具有生存優勢，故將給付範圍限縮於細胞遺傳學風險較佳、中等或未知的病人為合理的。

安全性部份，pERC 指出相較於對照組，使用 GO 的介入組有較高比例會發生具臨床顯著意義的血液學毒性事件（血小板恢復延遲和持續性血小板減少），且發生三級以上的出血事件和肝毒性的比例更高。此外，介入組中肝靜脈阻塞疾病（veno-occlusive liver disease, VOD）的發生率更高，但兩組間的差異並無統計上的顯著意義。整體而言，pERC 認為 GO 與顯著但可控制的毒性具有關聯性。

審查團隊表示，ALFA-0701 研究執行得很好，雖然為開放式作業試驗，但因主要指標為客觀的指標，對於治療的理解不太可能會影響治療結果，且主要療效指標 EFS 是以獨立審查方式判定。在試驗的限制性方面，審查團隊認為應注意報告偏差（reporting bias）的可能性，例如主觀的不良事件。某些介入組病人並未按照計畫接受 GO，但並沒有交叉效應（crossover effect）；在對照組中有 6 名於前導治療失敗後接受 GO、24 名病人在復發後接受 GO。這些潛在的交叉效應都可能使結果不利於 GO。次要療效指標的分析因未考慮多重檢定，應視為探索性質。

#### 4. 病友意見

加拿大白血病和淋巴瘤協會（Leukemia and Lymphoma Society of Canada）

<sup>dd</sup> CRp：complete remission with incomplete platelet recovery，達到完全緩解伴隨血小板不完全恢復。

<sup>ee</sup> 根據國際人類細胞遺傳命名系統（International System for Human Cytogenetic Nomenclature）的定義

的意見提供一名參加臨床試驗接受 GO 治療的 AML 病人意見，表示儘管治療過程方便（能於當地醫院接受治療），但這位病人由於副作用（血小板減少症）而退出試驗。

其他 AML 病人指出疲勞、發燒、盜汗、頭暈、瘀傷和/或出血、皮膚變化等是罹 AML 出現的症狀，然而在確診 AML 之前，病人曾將自己的症狀誤認為是長期流感、感冒或其他疾病，而可能需經過多次檢查與看診才被診斷為 AML。在治療過程中經歷住院、副作用、對家庭的影響、失去獨立性等，病人對新治療的主要期望包括減少副作用、維持生活品質和控制疾病。其他臨床議題

委員會指出，ALFA-0701 試驗收納條件並未要求病人需有 CD33 抗原表現，而給付規定要求病人需為 CD33 抗原表現陽性。在 ALFA-0701 試驗中已知 CD33 表現情況的病人中，只有少於 1% 為 CD33 陰性，且有超過四分之一的病人之 CD33 抗原表現未知。此外，臨床指導小組（Clinical Guidance Panel, CGP）指出，有超過 90% 以上的 AML 病人會被檢測出具 CD33 抗原的表現，而 CD33 陰性之 AML 病人不太可能從 gemtuzumab ozogamicin 獲得具臨床意義的益處。因此，pERC 認同 CGP 的建議，不建議 CD33 陰性的 AML 病人使用 gemtuzumab ozogamicin。

ALFA-0701 試驗中，對照組之鞏固治療中化學治療部分是使用合併 cytarabine, daunorubicin 或 idarubicin；然而，鞏固治療之化學治療亦可使用 HiDAC。pERC 認為合併 HiDAC, GO 與合併 cytarabine, daunorubicin 或 idarubicin, GO 兩者間會有相似的結果，因此合併 HiDAC, GO 作為鞏固治療是合理的。另一方面，ALFA-0701 試驗之納入條件中，病人年齡限制在 50 至 70 歲；對於超過 70 歲的病人，pERC 認為若病人沒有不良細胞遺傳預後風險，則應可接受 GO 治療；但不建議用於未滿 18 歲的病人。第三，對於因治療引起的 AML，即使細胞遺傳風險符合，但因 ALFA-0701 試驗未納入此類病人，pERC 認為缺乏資料來給予建議。第四點，針對 *FLT-3* 突變病人，儘管臨床指導小組（Clinical Guidance Group）認為使用 GO 亦可能有效，但無法知道與 midostaurin 相比何者較佳。因此，pERC 不建議兩者並用，亦不建議更換，除非對 midostaurin 不耐受。

## (二) PBAC（澳洲）

於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字“gemtuzumab ozogamicin”，查獲兩份與本案藥品相關、且適應症為原發性 CD33 陽性 AML 之評估報告，分別於 2021 年 3 月與 11 月公告[14]。

在 2021 年 3 月的報告中，針對澳洲廠商（Pfizer Australia Pty Ltd.）提出申請給付在細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知的 AML 病人群；整體而言，

PBAC 認為 GO 的整體存活與財務影響估計具不確定性，澳洲廠商重新送審時應提供更新的預估，以確定符合條件可接受治療的病人規模，以及與使用 GO 相關的 PBS<sup>ff</sup>/MBS<sup>gg</sup>的額外費用。

在 2021 年 11 月的報告中，PBAC 仍認為整體存活效益具不確定性，且經濟模型複雜難以評估，然而雖然重新送審並未解決所有不確定性，但基於廠商在 PBAC 會議前的回應意見（pre-PBAC response）表示願意調降藥價，且在規模較小、更具明確定義的病人群中具有高臨床需求的前提下，PBAC 認為成本效益是可接受的。

## 1. 給付建議

PBAC 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併標準強化化療（併用 anthracycline 藥物與 cytarabine），用於先前未接受過治療（除 hydroxyurea 或白血球分離術）的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人<sup>hh</sup>，且符合下列條件：

- (1) 病人的細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知<sup>ii</sup>（未知為檢測結果尚未有結論）。
- (2) 建議給付範圍應限制病人 ECOG 體能狀態<sup>jj</sup>分數介於 0 至 2 之間<sup>kk</sup>。
- (3) 不可與酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI）併用，且具 *FLT3*-ITD 或 TKD 突變的病人不應使用 GO。
- (4) 標準強化緩解前導化療組合必須包含 cytarabine 與 anthracycline 藥物，且病人須於前導治療期併用 GO 達到完全緩解<sup>ll</sup>者，才能進行鞏固治療。若病人在前導治療治療期間疾病惡化，則無法在鞏固治療中使用 GO。

除此之外，PBAC 針對 GO 也提出以下幾點給付規定建議：1) 若病人曾接受過 hydroxyurea 或白血球分離術等基本治療處理過多白血球，仍被視為符合使用

<sup>ff</sup> 藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）。

<sup>gg</sup> 醫療服務給付計畫（the Medicare Benefits Schedule, MBS）。

<sup>hh</sup> GO 於澳洲獲得許可之適應症為，合併標準 anthracycline, cytarabine，用於治療 15 歲以上、先前未曾治療過之原發性 CD33 陽性 AML 病人，但排除 APL 病人。澳洲廠商建議給付目標族群為細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知的病人群體，而非符合適應症之全體病人。

<sup>ii</sup> PBAC 同意經濟評估次委員會（Economic Sub-Committee）與 ALLG 意見，不該將未知預後風險的病人排除於 PBS 之外，因預期的病人數量較少，且實際上病人在檢測結果出來後有可能為中等或較佳的預後風險。

<sup>jj</sup> 美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）測量表，依病人的體能狀態分為 0 至 5 分，0 分表現最好。

<sup>kk</sup> 因 ALFA-0701 試驗中大部份病人體能介於此範圍。

<sup>ll</sup> 前導治療的完全緩解定義為為正常細胞性骨髓中芽細胞 <5%，且在未輸血的情況下絕對嗜中性白血球 >1.0 × 10<sup>9</sup> cells/L、血小板 >100 × 10<sup>9</sup> cells/L。

GO 的資格；2) 使用 GO 治療時出現疾病惡化<sup>mmm</sup>的病人，則不再符合 PBS 補助的資格；3) GO 的建議最大劑量為前導治療使用 5 mg 兩劑，與鞏固治療 5 mg 一劑；每位病人一生可接受 1 次前導治療及 2 次鞏固治療；4) 建議不規範病人年齡，雖然澳洲廠商提交的證據並未證明 GO 對於兒童病人的益處程度，但此藥品用於兒童的適應症已於美國根據第三期試驗獲得核准，且 PBAC 認為考慮到人口結構，該族群使用 PBS 補助的機會很少。

## 2. 建議給付理由

- (1) PBAC 認為與標準照護相比，GO 為某些病人帶來顯著改善的療效。
- (2) 澳洲廠商在 PBAC 會議前的回應意見 (pre-PBAC response) 表示願意調降藥價，且在規模較小、更具明確定義的病人群中具有高臨床需求的前提下，PBAC 認為成本效益是可接受的。

PBAC 在 2021 年 3 月的評估報告中指出，以 AFLA-0701 試驗以及透過細胞遺傳學風險進行的各種事後次族群分析的評估結果，儘管在 EFS 方面具有較優的療效的主張為合理的，但在 OS 方面並未有較優的療效<sup>nn</sup>，且以達到整體反應可推論延長存活有適用性問題<sup>oo</sup>。此外，兩組間之整體反應結果亦無統計上顯著差異。PBAC 認為澳洲廠商提出的新臨床證據<sup>pp</sup>並無法解決臨床上的不確定性。儘管 GO 可帶來的益處程度 (magnitude of the benefit) 尚未充分得到支持，然而 PBAC 也預期將不會有更進一步的臨床數據，且認為是有可能治癒 AML。在安全性方面，PBAC 認為 GO 發生嚴重不良事件 (serious adverse events) 的情形高於對照組，無論是在 mITT<sup>qq</sup>群體或是細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知次族群。

## 3. 比較品

PBAC 認為標準治療，涵蓋以化學治療 (合併 anthracycline, cytarabine) 為基礎之高強度前導治療與鞏固治療適當之比較對象。

<sup>mmm</sup> 惡化的定義為：(1)腦脊髓液中有白血細胞；(2)周邊血液中循環的芽細胞再現，其並非由於骨髓臟滅性治療 (myeloablative therapy) 後恢復的過度調節 (overshoot) 所致；(3)骨髓中芽細胞>5%，其並非因骨髓再生或其他原因所致；(4)髓外白血病。

<sup>nn</sup> 介入組與對照組的 EFS 分別為 14.2 個月與 8.5 個月 (HR 0.705, 95% CI 為 0.536 至 0.928)；OS 分別為 27.5 個月與 21.8 個月 (HR 0.807, 95% CI 為 0.596 至 1.093)。

<sup>oo</sup> 且臨床試驗進行期間為 2007 年至 2011 年，距離 PBAC 討論時間達 10 年。

<sup>pp</sup> 包括修訂的 Kaplan-Meier 數據、新的治療效果估計、事後交互作用測試 (multiple post hoc tests；PBAC 認為應謹慎解釋分析結果，因這些分析是事後進行的，因此存在潛在的偏差和干擾風險。)以及與澳大利亞白血病和淋巴瘤小組 (Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, ALLG) 國家血液癌症登記數據 (National Blood Cancer Registry data) 的比較。

<sup>qq</sup> modified intention-to-treat，改良式意向分析群體。

#### 4. 臨床證據考量

主要證據來自於一項直接比較隨機對照試驗 (ALFA-0701 試驗) 與納入 5 項試驗資料的個別受試者資料統合分析。後者是一項比較附加 GO 至前導治療，與僅使用化學治療組合作為前導化療，利用試驗中個別受試者資料進行之統合分析；但因除了 ALFA-0701 試驗之外，其他 4 項試驗使用的 GO 劑量與仿單用法不一致，且納入更廣泛的病人群體 (包括續發性 AML 和高風險骨髓增生異常綜合症)，並使用不同的 GO 給藥方案與不同的化療組合，故 PBAC 認為僅是支持性的證據。以下摘述 PBAC 對於 ALFA-0701 隨機對照試驗的評論。

- (1) 該試驗為開放式作業設計，試驗評估人員知道治療分派組別可能會影響疾病管理決策與報告主觀評估結果 (如：反應、復發)，故可能造成偏差。
- (2) 試驗對照組有 22.1% 受試者在惡化後接受 GO 治療，亦無法對此進行校正；此外，後續治療尚包含化學治療與 HSCT，故無法獲得可靠穩健的整體存活估計值。儘管針對未接受 HSCT 之事後次族群分析顯示 GO 組較佳 [風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.680, 95% 信賴區間為 0.476 to 0.972]，而有接受 HSCT 次族群分析兩組間無明顯差異 (HR 為 0.970)，但此結果受潛在偏差風險、未校正多重檢定等因素影響而必須謹慎解讀。
- (3) 在 2013 年 3 月收取數據時出現了數據損耗的情況；而安全性分析是基於接受治療的病人數據，而非按照隨機分組的數據。
- (4) 試驗報告指出的試驗偏差 (protocol deviations)，包含 8 位受試者具治療分派偏差、30 位 GO 給藥劑量錯誤、68 位有化療劑量錯誤、2 位在回溯性數據收集時缺失資料來源、31 位有資格偏差。但因並未報導這些受試者分布於哪個組別，故試驗偏差的影響並不清楚。
- (5) 試驗進行時，不良事件是使用是先定義之檢核表紀錄，而非開放式、不論原因的收集表；故後續另以回溯性方式檢視病歷收集不良事件。

#### (三) NICE (英國)

於 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字“gemtuzumab ozogamicin”，查獲一份本案藥品用於先前未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人之評估報告，於 2018 年 11 月公告[15]。

##### 1. 給付建議

NICE 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於 15 歲以上、未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人<sup>ii</sup>，且須符

<sup>ii</sup> GO 於英國許可適應症為合併 daunorubicin, cytarabine，用於 15 歲以上、先前未曾治療之原發

合下列條件：

- (1) 開始前導治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳（favorable）、中等（intermediate）或未知（unknown，檢測未成功）風險，或尚未得知檢測結果；
- (2) 開始鞏固治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳、中等或未知（因檢測未成功）；
- (3) 廠商依據商業協議（commercial arrangement）提供 gemtuzumab ozogamicin。

## 2. 建議給付理由

- (1) NICE 認為英國廠商針對非不良細胞遺傳學風險之病人進行分析與申請是適當的。
- (2) NICE 考量一項隨機臨床試驗的證據顯示，針對細胞遺傳學風險為較佳或中等的病人，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin, cytarabine 的治療組合較 daunorubicin, cytarabine 具有更高的臨床效益，可以減少疾病與症狀的復發且延長病人的存活時間。
- (3) 因目前無針對預後風險不良的病人進行臨床或成本效益分析，故不建議該族群使用 gemtuzumab ozogamicin。
- (4) 針對預後風險較佳、中等或未知的病人，與 daunorubicin, cytarabine 治療相比，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin, cytarabine 的成本效益估計值（包含在鞏固治療期病人若為預後風險不良，即停止給付的規定）落於 NICE 認為英國國民健康服務署（National Health Service, NHS）資源可接受的範圍內。因此建議使用 gemtuzumab ozogamicin 於上述病人族群。

## 3. 臨床證據考量

ALFA-0701 是一項開放標籤、三期的隨機對照試驗，納入年齡 50 至 70 歲、先前未經治療的原發性 AML 病人。大多數被診斷出 AML 的病人年紀超過 50 歲，故試驗中納入的族群可能反映了大多數在臨床實務中適合 gemtuzumab ozogamicin 的病人。該試驗納入的病人中包括了少數非 CD33 陽性的病人，根據上市許可的適應症，這群病人無法使用 gemtuzumab ozogamicin，而委員會同意只能在上市授權範圍內評估 gemtuzumab ozogamicin。整體而言，ALFA-0701 試驗的結果能外推至英國臨床實務中使用 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin, cytarabine 的病人。

其他主要臨床證據來自於個別病人資料統合分析，但統合分析納入 15 歲以

---

性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人。英國廠商之送審資料中鎖定非不良細胞遺傳學風險之病人。

上新診斷的原發性、或續發性 AML 或高風險 MDS 的病人。這比上市許可含涵蓋了更廣的病人族群。委員會認為該統合分析結果可能無法外推至英國臨床實務中使用 gemtuzumab ozogamicin 的人。

在臨床效益部份，英國輝瑞公司（Pfizer，以下簡稱為英國廠商）提供了由試驗主持人與獨立審查委員會評估的結果，但英國廠商將獨立審查委員會的分析視為機密，因此無法公開；以下總結由於試驗主持人評估的分析結果。ALFA-0701 的主要療效指標是 EFS，事件定義為前導治療失敗、復發或死亡。使用 daunorubicin, cytarabine 合併 gemtuzumab ozogamicin（介入組）的病人與使用 daunorubicin, cytarabine 的化療組合（對照組）相比，EFS 中位數較高（17.3 個月 vs. 9.5 個月）。次要療效指標無復發存活期（relapse-free survival, RFS）和 OS 方面，介入組皆高於對照組，然而兩組間 OS 中位數的差異並未達統計上的顯著。委員會得出的結論為，與標準化療（daunorubicin, cytarabine）相比，標準化療併用 gemtuzumab ozogamicin 更具有臨床效益。

與單獨化療相比，併用 gemtuzumab ozogamicin 可增加預後風險較佳與中等的病人之 EFS 和 RFS，但在預後風險不良的病人身上並未觀察到此現象。在預後風險較佳與中等<sup>ss</sup>的病人中，介入組之 EFS 中位數為 22.5 個月，高於對照組的 12.2 個月（HR 0.49；95% CI 0.33 至 0.72；p=0.0003）；介入組的 OS 為 38.6 個月，高於對照組的 26.0 個月（HR 0.747；95% CI 0.511 至 1.091；p=0.1288）。而在預後風險不良的病人中，兩個組別的 EFS 與 OS 則無統計上的顯著差異。因此委員會的結論為，與化療相比，化療併用 gemtuzumab ozogamicin 在預後風險較佳與中等的病人身上具有臨床效益，在這些次族群的療效上優於整體族群。

在安全性部份，與化療相比，使用化療併用 gemtuzumab ozogamicin 增加了病人發生 VOD 之風險，但兩組病人發生其他不良反應的事件數量相似，因此委員會的結論為使用 gemtuzumab ozogamicin 的整體耐受性良好。病人組織表示，當 gemtuzumab ozogamicin 劑量不大於 3 mg/m<sup>2</sup>，且與標準治療併用作為 AML 初始治療的一部分時，發生 VOD 的風險似乎相對較低，這與上市許可還有 ALFA-0701 試驗中使用的劑量一致。

#### 4. 其他臨床議題

- (1) 每個新診斷的 AML 病人都會進行細胞遺傳學檢測，以了解預後以及疾病對不同治療的反應。委員會表示，在不同規模的醫院能獲得檢測結果的時間不一（幾天內至 1 到 3 週）；而臨床專家證實檢測需要 7 至 10 天，要縮短到 7

<sup>ss</sup> 英國廠商亦提供了中等預後風險（即中等-1 與中等-2）之次族群分析結果。雖然中等-2 人數稀少，但委員會從此分析中了解中等預後風險之病人具有異質性。然而，中等-1 和中等-2 分類方式已過時且中等-1 的病人會占預估人數三分之二，因此委員會最終仍以中等風險設定給付對象。

天以內將具有挑戰性。委員會表示細胞遺傳學檢測為標準臨床實踐，其在未經治療的 AML 臨床管理中佔有重要性。

- (2) 委員會指出，得知細胞遺傳學檢測結果之前就必須開始治療的病人比例（約 80%）遠高於當初考量的 15% 至 20%；委員會同意探討等待細胞遺傳學結果期間仍需要緊急治療，也了解如此一來後續會有病人發現細胞遺傳學風險為不良，而產生的成本之影響，並將其納入決策考量。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC（蘇格蘭）

於蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）之公開網頁，鍵入關鍵字“gemtuzumab ozogamicin”，查獲一份本案藥品用於先前未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人之評估報告，於 2018 年 9 月公告[16]。SMC 建議收載 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於先前未曾接受過治療、15 歲以上 CD33 陽性 AML 病人，且病人之細胞遺傳學風險為較佳、中等或未知，並排除 APL 病人<sup>tt</sup>。

SMC 指出 ALFA-0701 試驗結果顯示，相較於合併 daunorubicin, cytarabine，合併 GO, daunorubicin, cytarabine 可提升 EFS

SMC 的報告中提及，歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）指出 ALFA-0701 試驗中有高比例（約 50%）的病人具有試驗偏差（protocol deviation），主要的偏差為治療的劑量錯誤（30 名病人的 gemtuzumab ozogamicin 劑量錯誤，68 名病人的化療劑量錯誤），此外，有 22 名病人具篩選資格偏差（eligibility criteria deviations），因此 EMA 對於數據的穩健性持有疑慮；因此對試驗結果進行廣泛的敏感度分析。獨立審查委員會對於試驗結果進行了盲性評估（儘管此為回顧性評估），這減輕了試驗主持人以非盲性試驗設計可能產生的疑慮。

ALFA-0701 試驗中納入的病人年齡為 50 至 70 歲，但建議給付的病人族群包含 15 歲以上的病人，而在蘇格蘭國民保健署（NHS Scotland）中大多數被診斷出 AML 的病人年齡超過 50 歲；在 2016 年，病人確診 AML 的年齡四分位距（interquartile range, IQR）範圍為 55 至 84 歲。因不同年齡層的病人具疾病相似度（disease similarity），其他研究的證據指出青少年與成人病人之間無結果上的

<sup>tt</sup> GO 於英國許可適應症為合併 daunorubicin, cytarabine，用於 15 歲以上、先前未曾治療之原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人。蘇格蘭廠商申請亦限縮至較佳、中等、不明細胞遺傳學風險之病人。

差異，且有證據顯示年輕病人比老年病人更能耐受高強度化療，故 EMA 推論 ALFA-0701 試驗結果能涵蓋建議給付的族群。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

|                     |                                                        |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>   | 納入條件：急性骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia)<br>排除條件：無 |
| <b>Intervention</b> | gemtuzumab ozogamicin                                  |
| <b>Comparator</b>   | 未設限                                                    |
| <b>Outcome</b>      | 未設限                                                    |
| <b>Study design</b> | 隨機對照臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析                                  |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 23 日止，以“gemtuzumab ozogamicin”、“Mylotarg”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### (2) 搜尋結果

於 Cochrane Library、PubMed 及 Embase 電子資料庫以附錄二關鍵字進行搜尋，將結果限定為隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析，分別尋獲 219 筆、67 筆與 217 筆資料，再經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者後，共剩下 23 筆資料，其中有 17 筆資料源自第三期 ALFA-0701 試驗、6 筆資料為系統性文獻回顧與網絡統合分析研究結果。本報告僅摘述 ALFA-0701 臨床試驗分析結果，輔以美國食品藥物管理局評估報告中之意見與分析結果[17]。系統性文獻回顧暨統合分析部份，則主要納入分析 gemtuzumab ozogamicin 併用標準化療與只使用標準化療之比較文獻，共 6 篇文獻。

在系統性文獻回顧、統合分析方面，比較 gemtuzumab ozogamicin (GO) 合

併前導化療與單用化療之療效的相關研究共有 6 篇文獻[18-23]，其中兩篇[19, 20]作者相同、納入相同試驗，故排除期刊摘要[20]；其中一篇期刊只探討完全緩解率，因此排除；其中一篇納入的試驗治療期間為前導治療或鞏固治療，並非比較一致的治療期間，故排除；其中一篇納入的試驗中化療組合非為 daunorubicin, cytarabine，故排除。最終，本報告納入以下只針對研究中納入試驗皆有使用標準前導化療組合（daunorubicin 併用 cytarabine）、且針對整體存活期、復發情形等療效指標進行分析之研究進行摘述[19, 22]。

#### 【隨機分派臨床試驗文獻】

Gemtuzumab ozogamicin 併用標準化療用於治療原發性急性骨髓性白血病人，主要證據來自 ALFA-0701 試驗，呈現 gemtuzumab ozogamicin 併用標準化療用於上述病人之相對療效與安全性結果。

### ■ ALFA-0701 試驗（NCT00927498）[24, 25]

#### A. 試驗目的

ALFA-0701 試驗為一項第三期、開放式、隨機分派、多中心的研究。試驗目的為比較標準前導化療（daunorubicin 併用 cytarabine）併用或不併用 gemtuzumab ozogamicin，用於未曾接受治療的原發性急性骨髓性白血病人之療效與安全性。此試驗由研究者（Acute Leukemia French Association）發起，Wyeth (Pfizer) 提供藥品。

#### B. 試驗主要設計與分析方法

本試驗分為前導治療（induction）與鞏固治療（consolidation）。受試者以 1：1 隨機分派至介入組（標準化療併用 GO，以下簡稱為 GO 組）或對照組（標準化療），接受前導治療後達到完全緩解（complete remission, CR）或完全緩解且具血小板減少症（complete remission with incomplete platelet recovery, CRp）之病人，可進入鞏固治療期。其餘試驗設計與分析方法列於表六。

表六、ALFA-0701 試驗設計摘要

|      |                           |                                                                                                                                            |
|------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試驗設計 | 第三期、多國多中心、開放式作業、較優性隨機對照試驗 |                                                                                                                                            |
| 試驗族  | 主要納入條件                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受過治療之 50 至 70 歲原發性 AML 病人</li> <li>• 經確認細胞型態為 AML，且心臟功能正常</li> <li>• 未要求 CD33 抗原表現陽性</li> </ul> |

|                  |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 群                | 主 要 排<br>除條件                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 先前有骨髓增生性或骨髓增生不良症候群</li> <li>• 曾接受過化療或放療</li> <li>• AML 合併中樞神經侵犯</li> <li>• 具嚴重無法控制之感染、或具肝或腎功能障礙<sup>uu</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| GO<br>組          | 標 準 前<br>導 化 療<br>+GO；後<br>接 續 鞏<br>固 治 療                                                                                                   | <p>以 1：1 隨機分派至介入組及對照組。</p> <p><b>標準前導化療：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 第 1 至 3 天每天給予靜脈注射一次 daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>；合併第 1 至 7 天每天靜脈輸注 cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>。</li> <li>• 第一次前導週期後，若芽細胞&gt;10%<sup>vv</sup>，則進入第二次前導週期<sup>ww</sup>。</li> <li>• 第一次鞏固週期：第 1 天給予 daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>；合併第 1 至 4 天，每 12 小時 1 次，每次靜脈輸注 cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>（輸注時間超過 2 小時）。</li> <li>• 第二次鞏固週期：第 1 至 2 天每天靜脈注射一次 daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>，合併第 1 至 4 天每 12 小時 1 次，每次靜脈輸注 cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>。</li> </ul> |
| 對<br>照<br>組      | 標 準 前<br>導 化 療；<br>後 接 續<br>鞏 固 治<br>療                                                                                                      | <p><b>Gemtuzumab ozogamicin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 第一次前導週期，第 1、4、7 天每天給予 3 mg/m<sup>2</sup>（每次最高劑量為 5 mg）GO。</li> <li>• 第二次前導週期，不給予 GO。</li> <li>• 第一次與第二次鞏固週期，第 1 天給予 3 mg/m<sup>2</sup> GO。</li> </ul> <p>達到 CR 病人，可依病人體能狀態、年齡、是否具有適當造血幹細胞捐贈者、細胞遺傳與分子狀態風險，決定是否要接受 HSCT（與接受 GO 治療時間須距離至少 2 個月）。</p>                                                                                                                                                                                                                                     |
| 療<br>效<br>指<br>標 | <p><u>主要療效指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 無事件存活期<sup>xx</sup>（event-free survival, EFS）</li> </ul> <p><u>次要療效指標</u></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>uu</sup> 肝功能障礙：血清轉氨基酵素（serum transaminases）濃度 ≥ 2.5 倍正常值上限（ULN）及膽紅素（bilirubin）濃度 ≥ 2 倍 ULN；腎功能障礙：血清中的肌酸酐濃度 ≥ 2.5 倍 ULN。

<sup>vv</sup> 第 15 天進行骨髓穿刺檢查。

<sup>ww</sup> 第 1 至 2 天給予 daunorubicin，每天 35 mg/m<sup>2</sup>，合併第 1 至 3 天給予每 12 小時 1 次，每次靜脈輸注 cytarabine 1000 mg/m<sup>2</sup>（每次輸注時間超過 2 小時）；接著注射白血球生長激素直到白血球恢復。若病人未能於兩次前導治療達到 CR 或 CRp，則停止試驗治療，並依醫師決定給予其他治療。

<sup>xx</sup> EFS 定義為自隨機分派起，至發生下列事件時間：評估反應為未達到完全緩解或未達到完全緩解但血球計數未完全恢復正常、復發，或死亡。FDA 評估報告中指出，一般來說 OS 為臨床觀點中最重要指標。而在 AML 中，EFS 可反應 CR 維持時間與存活，因此 EFS 愈長，意味著病人離下一線治療愈遠，因下一線治療而造成之毒性愈少。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 達到 CR<sup>yy</sup>比率</li> <li>• 達到 CR 或 CRp<sup>zz</sup>比率</li> <li>• 整體存活期 (overall survival, OS)</li> <li>• 無復發存活期<sup>aaa</sup> (relapse-free survival, RFS)</li> <li>• 安全性</li> </ul>                                                                                                                          |
| 統計分析方法 | <p>以改良式意圖治療 (modified intent-to-treat, mITT) 族群 (排除放棄同意的病人) 作為評估療效指標的主要族群。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 以 failure-time data methods 分析設限終點<sup>bbb</sup></li> <li>• 以 Kaplan-Meier 方式估計右設限資料，並用 log-rank test 檢定組間差異</li> <li>• 以 Cox model 估計療效 (treatment effect)，並以 Grambsch and Theneau's test 檢定 proportional hazard 假設；基礎期</li> </ul> |

### C. 受試者基期特徵

此試驗共有兩次分析，首次分析資料截止時間點為 2011 年 8 月 1 日止；第二次為回溯性分析，針對安全性評估，並以獨立、盲性方式重新檢視 EFS，並以 2013 年 4 月 30 日為切點分析整體存活。本報告以下呈現第二次分析之數據。

280 名病人符合試驗條件並接受 1:1 隨機分派，但其中 9 人因無法尋得知情同意書故排除於第二次分析，故共 271 人進行分析；其中，GO 組有 135 位，不併用 GO 的對照組 136 位。病人年齡中位數為 62 歲，88% 的病人在基礎期的 ECOG 體能狀態分數介於 0 到 1 之間。兩組病人之基期特徵大致上相當，惟 GO 組之男性佔 54.8%，而對照組的男性佔 44.1%，且 GO 組中 60 歲以上的病人較對照組多，佔 71.9%；GO 組 ECOG 2 分以上者比較略低於 GO 組 (10% vs. 14%)。依照細胞遺傳學風險分類<sup>ccc</sup>，約有 70% 病人的風險等級為較佳/中等風險，而有 21% 為預後風險較差的病人；CD33 抗原表現的部份，僅 13.7% 的病人 CD33 表現量較低 (<30%)，其他內容列於表七。

表七、ALFA-0701 試驗病人基期特徵

| 特徵      | GO 組 (N=135) | 對照組 (N=136) | 全體 (N=271) |
|---------|--------------|-------------|------------|
| 年齡中位數，歲 | 62 (50-70)   | 61 (50-70)  | 62 (50-70) |

<sup>yy</sup> CR：芽細胞佔正常骨髓細胞 5% 以下，且絕對嗜中性白血球  $>1 \times 10^9/L$ ，與周邊血液中的血小板  $>100 \times 10^9/L$ 。

<sup>zz</sup> CRp：達到完全緩解且具血小板減少症 ( $<100 \times 10^9/L$ )。

<sup>aaa</sup> 定義為達到 CR 或 CRp 後至復發或死亡的期間。

<sup>bbb</sup> 設限終點 (censored endpoints)，在此試驗中為 EFS、OS 與 RFS。

<sup>ccc</sup> 第二次分析之文獻說明細胞遺傳學風險分類定義是依 Centre Hospitalier de Versailles 分類，但未具體說明定義[25]。以下定義來自第一次分析文獻[24]：1) 較佳：t(8;21)和 inv(16)/t(16;16)；2) 不良：monosomy 5 或 del(5q)、monosomy 7 或 del(7q)、t(6;11)、t(9;22)、3q26 異常但 t(3;5)、11q23 異常但 t(9;11)、複雜(超過三種以上異常)的染色體核型；3) 中等：具正常核型的其他所有異常。

| 特徵                              | GO 組 (N=135) | 對照組 (N=136) | 全體 (N=271) |
|---------------------------------|--------------|-------------|------------|
| (範圍)                            |              |             |            |
| ≥ 60 歲, N (%)                   | 97 (71.9)    | 84 (61.8)   | 181 (66.8) |
| 男性, N (%)                       | 74 (54.8)    | 60 (44.1)   | 134 (49.4) |
| ECOG 體能狀態分數, N (%)              |              |             |            |
| 0-1                             | 121 (89.6)   | 117 (86.0)  | 238 (87.8) |
| ≥ 2                             | 14 (10.4)    | 18 (13.2)   | 32 (11.8)  |
| Not available                   | 0            | 1 (0.7)     | 1 (0.4)    |
| 白血球計數( $\times 10^9/L$ ), N (%) |              |             |            |
| <30                             | 108 (80.0)   | 114 (83.8)  | 222 (81.9) |
| ≥30                             | 26 (19.3)    | 21 (15.4)   | 47 (17.3)  |
| CD33 抗原表現, N (%)                |              |             |            |
| <30%                            | 17 (12.6)    | 20 (14.7)   | 37 (13.7)  |
| ≥30%                            | 83 (61.5)    | 74 (54.4)   | 157 (57.9) |
| <70%                            | 37 (27.4)    | 31 (22.8)   | 68 (25.1)  |
| ≥70%                            | 63 (46.7)    | 63 (46.3)   | 126 (46.5) |
| 細胞遺傳學, N (%) <sup>ccc</sup>     |              |             |            |
| Favorable                       | 3 (2.2)      | 6 (4.4)     | 9 (3.3)    |
| Intermediate                    | 91 (67.4)    | 89 (65.4)   | 180 (66.4) |
| Unfavorable                     | 27 (20.0)    | 30 (22.1)   | 57 (21.0)  |
| Not available                   | 14 (10.4)    | 11 (8.1)    | 25 (9.2)   |
| 基因型, N (%) <sup>ddd</sup>       |              |             |            |
| Favorable risk                  | 27 (20.0)    | 24 (17.6)   | 51 (18.8)  |
| Unfavorable risk                | 44 (32.6)    | 40 (29.4)   | 84 (31.0)  |
| Not available                   | 64 (47.4)    | 72 (52.9)   | 136 (50.2) |

#### D. 主要試驗結果

mITT 族群共有 271 位受試者納入分析，主要療效指標為無事件存活期(EFS)。<sup>o</sup>盲性獨立審查之 EFS 結果顯示，GO 組的 EFS 統計上顯著優於對照組，中位數分別為 13.6 個月（95% CI 為 9.0 至 19.2）、8.5 個月（95% CI 為 7.5 至 12.0），風險比（HR）為 0.66（95% CI 為 0.49 至 0.89; p=0.006），事件風險降低 34%。

值得注意的是，美國 FDA 審查報告中指出，CRp 與 CR 並不相等，病人若僅為 CRp，其預後劣於達 CR 者；因此，審查報告中另將 CRp 設定為前導治療失敗進行分析。FDA 定義之 EFS 兩組中位數分別為 17.3 個月與 9.5 個月，HR 為

<sup>ddd</sup>在 2012 年第一次分析文獻中[24]，針對基因型區分風險定義是使用當時 ELN 之建議：「正常核型、NPM1 突變且無 FLT3-ITD」，或是「正常核型且 CEBPA 突變」為較佳風險。

0.68 (95% CI 為 0.51 to 0.91)。

於次要療效指標部份，在資料截止時間 2013 年 4 月 30 日，GO 組的 OS 中位數為 27.5 個月 (95% CI 為 21.4 至 45.6)，對照組為 21.8 個月 (95% CI 為 15.5 至 27.4)，兩組之間的 OS 差異並未達統計意義 (HR 0.81, 95% CI 為 0.60 至 1.09;  $p=0.16$ )<sup>eee</sup>。在 GO 組中有 80 名病人 (59.3%) 死亡，而對照組中有 88 名病人 (64.7%) 死亡。RFS 的分析結果顯示，GO 組的病人之 RFS 顯著比對照組病人長，中位數分別為 28.0 個月 (95% CI 為 16.3 至不可估計) 與 11.4 個月 (95% CI 為 10.0 至 14.4)，降低了 47% 的復發風險 (HR 0.53, 95% CI 為 0.36 至 0.76)。兩組之間的 CR 與 CRp 並無顯著差異 (由試驗人員判定)，在 GO 組與對照組分別有 70.4% 與 69.9% 的病人達到 CR，而在 GO 組與對照組分別有 11.1% 與 3.7% 的病人達到 CRp。有 70% 以上的病人後續接受至少一種 AML 相關的治療 (GO 組：71.1%，對照組：80.1%)；而接受骨髓移植的病人數在 GO 組與對照組分別為 32 位病人 (23.7%) 與 53 位病人 (39%)。

#### E. 主要安全性結果

共 164 位 (61.2%) 病人出現嚴重不良事件，在 GO 組有 88 位 (67.2%)、對照組 76 位 (55.5%)。最常見之個別嚴重不良事件為血小板低下 (26.0% vs. 4.4%)；而最常見的嚴重不良事件類別為所有感染類事件 (41.2% vs. 38.0%)。在安全性通報期間共有 11 位病人死亡，兩組之間情況類似，GO 組與對照組分別有 6 人死亡 (4.6%) 與 5 人死亡 (3.6%)。在 GO 組有 41 位病人 (31.3%) 因不良反應而停止治療，對照組則有 10 位病人 (7.3%)。在 GO 組中，最常導致停止治療的不良反應為血小板減少症 (15.3%) 與肝膽相關不良事件 (6.1%)；而在對照組中，只有 1 位病人 (0.7%) 因為肝膽相關不良事件而停止治療。發生比例 2% 以上之嚴重不良事件詳如表八。

在特別關注之安全性方面 (如表九)，整體而言，有 208 名病人 (77.6%) 經歷過嚴重感染，兩個組別中發生的比例相似，分別為 77.9% (GO 組) 與 77.4% (對照組)。GO 組出現所有等級的出血事件的比例顯著較對照組高，分別為 90.1% 與 78.1% ( $p=0.008$ )，而出現第 3 級以上的出血相關事件於 GO 組和對照組分別為 23% 和 9.5%。在 GO 組有 6 位病人 (4.6%) 發生 VOD，而對照組有 2 位病人 (1.5%) 發生 VOD。

<sup>eee</sup> 根據 FDA 評估報告，在整體病人及達 CR 病人群體中，對照組有更高比例病人在前導治療失敗或於復發時接受 HSCT、救援治療，可能會影響兩組間 OS 無法顯示出差異，也使 EFS 與 OS 之間不具關連性[17]。

表八 嚴重（serious）不良事件摘要

| N (%)                                           | GO 組 (N=131) | 對照組 (N=137) |
|-------------------------------------------------|--------------|-------------|
| 任何 SAE                                          | 88 (67.2)    | 76 (55.5)   |
| 血小板低下<br>(Thrombocytopenia)                     | 34 (26.0)    | 6 (4.4)     |
| 支氣管性肺部麴菌症<br>(Bronchopulmonary aspergillosis)   | 14 (10.7)    | 10 (7.3)    |
| 敗血性休克 (Septic shock)                            | 12 (9.2)     | 9 (6.6)     |
| 骨髓再生性不良發燒 (Febrile bone marrow aplasia)         | 12 (9.2)     | 8 (5.8)     |
| 細菌性敗血症                                          | 7 (5.3)      | 0           |
| 急性腎衰竭                                           | 6 (4.6)      | 4 (2.9)     |
| 肺炎 (Pneumonia)                                  | 5 (3.8)      | 6 (4.4)     |
| 敗血症 (Sepsis)                                    | 5 (3.8)      | 4 (2.9)     |
| 急性呼吸窘迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome) | 5 (3.8)      | 3 (2.2)     |
| 大腸桿菌性敗血症<br>(Escherichia sepsis)                | 5 (3.8)      | 1 (0.7)     |
| 肝靜脈阻塞疾病 (Veno-occlusive liver disease)          | 5 (3.8)      | 0           |
| 急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia)               | 5 (3.8)      | 0           |
| 肝細胞損傷 (Hepatocellular injury)                   | 4 (3.1)      | 2 (1.5)     |
| 膽汁鬱積性肝損傷 (Cholestatic liver injury)             | 3 (2.3)      | 2 (1.5)     |
| 中性球低下發燒 (Febrile neutropenia)                   | 3 (2.3)      | 1 (0.7)     |
| 黏膜發炎 (Mucosal inflammation)                     | 3 (2.3)      | 1 (0.7)     |
| 疾病惡化 (Disease progression)                      | 3 (2.3)      | 0           |
| 腸球菌敗血症 (Enterococcal sepsis)                    | 3 (2.3)      | 0           |

表九 特別關注之不良事件摘要

| N (%)                                      | GO 組 (N=131) | 對照組 (N=137) | 全體 (N=268) |
|--------------------------------------------|--------------|-------------|------------|
| 嚴重感染 (等級≥3)                                | 102 (77.9)   | 106 (77.4)  | 208 (77.6) |
| 出血：所有等級 (等級≥1) <sup>fff</sup>              | 118 (90.1)   | 107 (78.1)  | 225 (84.0) |
| 等級 3                                       | 23 (17.6)    | 12 (8.8)    | 35 (13.1)  |
| 等級 4                                       | 4 (3.1)      | 0           | 4 (1.5)    |
| 等級 5                                       | 3 (2.3)      | 1 (0.7)     | 4 (1.5)    |
| VOD：所有等級 (等級≥1)                            | 6 (4.6)      | 2 (1.5)     | 8 (3.0)    |
| 等級 3                                       | 2 (1.5)      | 1 (0.7)     | 3 (1.1)    |
| 等級 4                                       | 1 (0.8)      | 1 (0.7)     | 2 (0.7)    |
| 等級 5                                       | 2 (1.5)      | 0           | 2 (0.7)    |
| 開始治療 30 天內死亡                               | 5 (3.8)      | 3 (2.2)     | -          |
| 與治療有關死亡率[17]                               | 6%           | 2%          | -          |
| 死因 <sup>†</sup>                            |              |             |            |
| 病情惡化或復發                                    | 2 (1.5)      | 2 (1.5)     | -          |
| 敗血性休克                                      | 2 (1.5)      | 2 (1.5)     | -          |
| 感染                                         | 0            | 1 (0.8)     | -          |
| 肝毒性                                        | 1 (0.8)      | 0           | -          |
| 出血                                         | 3 (2.3)      | 1 (0.8)     | --         |
| 其他                                         | 2 (1.5)      | 3 (2.3)     |            |
| VOD, veno-occlusive liver disease, 肝靜脈阻塞疾病 |              |             |            |
| <sup>†</sup> 病人可同時有多項死因。                   |              |             |            |

在 GO 組有 6 位病人出現 VOD，其中 2 位為第 5 級嚴重程度，出現致命的結果、1 位為第 4 級，結果為未復原、剩下 3 位中有 2 位為 3 級嚴重程度，1 位則為 2 級的 VOD，其結果為復原。對照組中有 2 位病人出現 VOD，分別為 4 級與 3 級，其結果為復原。

#### F. 次族群分析[17]

次族群分析結果於表十，依試驗定義之細胞遺傳學風險分類，GO 組中預後風險較佳或中等的病人，顯著有更長的 EFS (HR 0.46; 95%CI 為 0.31 至 0.68;  $p<0.0001$ )，而在細胞遺傳學預後風險較差的病人，並無顯著改善 EFS (HR 1.11;

<sup>fff</sup> 由美國癌症研究院制訂的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, 又稱常見毒性標準)，用於描述病人接受化療後，所發生器官毒性的嚴重度分級，等級越高代表越嚴重。

95% CI 為 0.63 至 1.95;  $p=0.72$ )。同樣地，以 ELN 2010 版或 NCCN<sup>888</sup>分類的分析結果顯示，與預後風險較差的病人相比，GO 對預後風險較佳或中等的病人更有益處。根據 FDA 審查報告者評論，對於細胞遺傳學風險為不良的病人群，無論在 EFS 或 OS 都未觀察到 GO 帶來的益處，此次族群使用 GO 治療的風險可能超過其帶來的益處。CD33 表現量的次族群結果方面，雖然  $CD33 \geq 70\%$  的病人最顯著得到 GO 帶來的 EFS 益處，但其他病人也都得到一定程度的益處；CD33 的表現量與整體存活期並未有一致的關聯性。

表十、次族群療效指標結果

|                                                                                                                                                                                                                                   | N   |      |     | EFS HR<br>[95% CI] | OS HR<br>[95% CI] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-----|--------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                   | 全體  | GO 組 | 對照組 |                    |                   |
| 依試驗定義之細胞遺傳學風險分類                                                                                                                                                                                                                   |     |      |     |                    |                   |
| 較佳/中等                                                                                                                                                                                                                             | 189 | 94   | 95  | 0.46 [0.31, 0.68]  | 0.75 [0.51, 1.09] |
| 不良                                                                                                                                                                                                                                | 57  | 27   | 30  | 1.11 [0.63, 1.95]  | 1.55 [0.88, 2.75] |
| 依 ELN 2010 版之風險分類                                                                                                                                                                                                                 |     |      |     |                    |                   |
| 較佳                                                                                                                                                                                                                                | 53  | 27   | 26  | 0.38 [0.17, 0.85]  | 0.62 [0.26, 1.47] |
| 中等                                                                                                                                                                                                                                | 124 | 59   | 65  | 0.52 [0.33, 0.83]  | 0.78 [0.50, 1.23] |
| 較差/不良                                                                                                                                                                                                                             | 73  | 37   | 36  | 0.72 [0.43, 1.21]  | 1.12 [0.68, 1.87] |
| 依 NCCN 之風險分類                                                                                                                                                                                                                      |     |      |     |                    |                   |
| 較佳                                                                                                                                                                                                                                | 51  | 27   | 24  | 0.37 [0.16, 0.83]  | 0.63 [0.26, 1.52] |
| 中等                                                                                                                                                                                                                                | 109 | 53   | 56  | 0.53 [0.32, 0.87]  | 0.95 [0.59, 1.53] |
| 較差/不良                                                                                                                                                                                                                             | 89  | 43   | 46  | 0.74 [0.46, 1.19]  | 0.92 [0.57, 1.48] |
| CI, confidence interval, 信賴區間; EFS, event-free survival, 無事件存活; ELN, European Leukemia Net; GO, gemtuzumab ozogamicin; HR, hazard ratio, 風險比; NCCN, National Comprehensive Cancer Network, 美國國家癌症資訊網; OS, overall survival, 整體存活。 |     |      |     |                    |                   |

#### 【系統性文獻回顧暨統合分析類文獻】

兩項研究納入不同 GO 用法用量、不同化學治療流程設計之臨床試驗進行統合分析。因此，其結果僅供參考。

#### ■ Hills et al. 2014 [19]

此為一項統合分析，目的為探討 gemtuzumab ozogamicin (GO) 合併前導化療用於成人 AML 的療效。此研究納入五個隨機對照試驗，所有試驗為中央分派、開放性試驗，共納入 3,325 名病人的數據，以整體存活率(OS)為主要療效指標。病人年齡介於 15 歲至 84 歲(中位數 58 歲)，其中 55%為男性，有 88%的病人為原發性(de-novo)，9%為次發性(secondary disease)，另外有 3%為高風險骨

<sup>888</sup> 未說明參照版本。

髓增生異常症候群。

納入的研究中有兩個試驗 (MRC AML15、NCRI AML16) GO 給藥方式為第 1 天給予 3 mg/m<sup>2</sup>、兩個試驗 (SWOG S0106、GOELAMS AML 2006 IR) 為第 4 天給予 6 mg/m<sup>2</sup>、另為一個試驗 (ALFA-0701) 為第 1、4、7 天給予 3 mg/m<sup>2</sup> (最高劑量為 5 mg)。試驗追蹤時間的中位數為 60.8 個月 (IQR 為 40.6 至 82.8)，共 78% 的受試者達到緩解，存活率的中位數為 22.5 個月 (IQR 為 20.9 至 23.9)，5 年存活的病人比例為 34%。共 24% 的病人接受異體幹細胞移植。

分析結果顯示，併用 GO 並未增加達到 CR 或 CRp 的病人比例 [odds ratio, OR (風險比) 0.91, 95% CI 為 0.77 至 1.07, p=0.3]，但可以顯著降低病人復發的風險 (OR 0.81, 95% CI 為 0.73 至 0.90; p=0.0001)，此項結果在 ALFA-0701 試驗中最為顯著。在無復發存活期部份，使用 GO 的病人族群亦顯著的優於對照組 (Peto odds ratios 0.87, 95% CI 為 0.79 至 0.96; p=0.005)。而在 30 天的死亡率部份，使用 6 mg/m<sup>2</sup> GO 的死亡率高於使用 3 mg/m<sup>2</sup> GO，此項結果主要在 SWOG S0106 試驗中觀察到，若排除此試驗數據，其餘試驗則無顯著差異。參考 FDA 評估報告中審查員意見，提及在 ALFA-0701 試驗中介入組的 30 天死亡率低於 SWOG S0106 (OR 分別為 1.99 與 3.58)，這表示對於早期死亡率而言，以 3 mg/m<sup>2</sup> 劑量分次給予 GO 而言更為安全 [17]。

GO 併用前導化療亦可顯著增加整體存活期，此結果在各項試驗或不同劑量間無顯著差異。5 年的整體存活率也有改善的情形 (OR 0.90, 95% CI 為 0.82 至 0.98; p=0.01)。針對此項利用個別試驗病人資料進行之統合分析，FDA 評估報告指出對照組中有 20% 病人有接受 GO 鞏固治療；SWOG S0106 試驗中有設計維持治療期，受試者會接受第二次隨機分配至 GO 或無治療，使對照組中 14% 病人在維持治療期接受 GO 治療。FDA 評估報告中將上述病人數據設限後，另行分析之 OS 結果顯示 GO 組中位數為 24 個月，對照組則為 19.6 個月，log-rank p = 0.0009 [17]。

在不同劑量 GO 的療效比較結果顯示，與 6 mg/m<sup>2</sup> 的劑量相比，使用 3 mg/m<sup>2</sup> 的劑量之病人的早期死亡人數較少，且療效相同。整體而言，使用 GO 合併前導化療可以顯著提高成人 AML 病人的整體存活率，且能從 ALFA-0701 試驗以外，提供更多證據供評估 GO 的使用許可。

#### ■ Li et al. 2014 [22]

此研究針對五項隨機分派第 III 期臨床試驗 (包含 MRC AML15、NCRI AML14 與 16、ALFA-0701、SWOG 106、UHW-AML 16)，共 3596 位病人的數據進行了統合分析。這些試驗比較了前導化療中合併使用 GO 與單獨前導化療對新診斷 AML 病人之療效。

相較於單獨使用前導化療，併用 GO 顯著延長 OS (HR 0.93, 95% CI 為 0.86 至 1.00;  $p = 0.05$ ) 與 RFS (HR 0.87, 95% CI 為 0.79 至 0.95;  $p = 0.003$ )，且降低抗藥性的發生率 (OR 0.71, 95% CI 為 0.55 至 0.93;  $p = 0.01$ ) 和復發 (OR 0.75, 95% CI 為 0.63 至 0.90;  $p = 0.002$ )，但並未統計上顯著改善 CR (OR 1.15, 95% CI 為 0.91 至 1.46;  $p = 0.24$ )。次族群分析結果顯示，能改善預後風險較佳的病人之 OS (HR 0.45, 95% CI 為 0.29 至 0.69;  $p = 0.0004$ )，但並未改善風險中等與不良的病人之 OS。

於安全性部份，併用 GO 治療的病人，可能提高第 3 至 4 級噁心/嘔吐、腹瀉與天門冬胺酸轉胺酶上升之風險，風險比分別為：2.33 (95% CI 為 1.56 至 3.48;  $p < 0.0001$ )、1.4 (95% CI 為 1.00 至 1.95;  $p = 0.05$ )、1.76 (95% CI 為 1.05 至 2.94;  $p = 0.03$ )。

## (五) 建議者提供之資料

建議者送審資料內容包含藥品許可證、中英文仿單、相關療效與經濟文獻及摘述整理、參考國藥價資料、主要醫療科技評估組織評估報告、與財務影響分析等資料。

於實證資料方面，建議者提出一項臨床試驗 (ALFA-0701 試驗) 結果呈現 MYLOTARG® 之療效與安全性表現，試驗為比較標準化療 (daunorubicin, cytarabine)、與標準化療併用 gemtuzumab ozogamicin 之研究，詳細資料已於前摘述，於此不再贅述。此外，建議者使用 PubMed 搜尋於 2013 年 5 月前，使用 GO 合併前導化療相較於僅用化療使用在 15 歲以上 AML 病人的相關文獻 (Hills 等人執行的研究)，主要目標評估整體存活率。該研究分析結果亦顯示本案藥品合併標準化療相較於單用標準化療，能統計上顯著增加病人的存活效益。

整體而言，建議者提供的文獻可佐證本案藥品合併 daunorubicin, cytarabine 用於新診斷原發型 CD33 陽性 AML、且為細胞遺傳學風險較佳的成人病人之臨床效益，然而本報告未能查得本案藥品樞紐試驗受試者之種族分布<sup>hhh</sup>，因此無法得知本案藥品於亞洲族群受試者之療效。此外，建議者並未針對本案藥品建議給付範圍的相對療效實證資料，進行系統性文獻回顧，故無法清楚瞭解建議者提供之文獻證據，是否足以代表目前可以獲得的所有實證資料，用以支持其相關論述。

<sup>hhh</sup> 此多中心試驗於法國進行。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案申請藥品 gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®；滅髓瘤凍晶注射劑 5 毫克) 目前於我國主管機關取得的許可適應症內容為「新診斷或首次復發之 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (AML) 之成人病人」。建議者建議健保給付本案藥品的給付條件為：1) 合併使用標準前導與鞏固化療，用於新診斷原發型 CD33 陽性 AML 病人；2) 需為細胞遺傳學風險等級較佳 (favorable) 之病人；3) 排除急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 病人；4) 首次用於標準前導期可免事前審查，並以 1 個療程為限；5) 續用於鞏固治療期需經事前審查，每次續用申請以 1 個療程為限，每人以總共給付 2 個療程為上限。

目前於我國經主管機關核准可用於新診斷之 CD33 陽性 AML 成人病人，除本案藥品 gemtuzumab ozogamicin 外，並無其他藥品。考量 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告與本案藥品樞紐試驗，標準化療組合 (daunorubicin 併用 cytarabine) 可作為療效參考品。

### (二) 主要醫療科技評估組織建議

#### 1. 加拿大 CADTH

CADTH 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於不曾接受過治療的原發性 CD33 陽性 AML 成人病人，並排除 APL 病人，且須符合下列條件：

- 病人具有良好體能，且細胞遺傳學風險為較佳、中等或未知風險；一旦風險未知的病人檢測結果為不良，則建議停止使用 gemtuzumab ozogamicin。
- 建議 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin, cytarabine 進行一次前導治療週期；若需進行第二次前導治療週期，則不應於第二次前導週期使用 gemtuzumab ozogamicin。
- 接受前導治療後達到完全緩解的病人，才允許使用 gemtuzumab ozogamicin 併用標準劑量 cytarabine，或使用 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin, cytarabine 進行至多兩個鞏固週期。

#### 2. 澳洲 PBAC

PBAC 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併標準強化化療 (併用

anthracycline 藥物與 cytarabine)，用於先前未接受過治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人，且符合下列條件：

- 病人的細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或未知（未知為檢測結果尚未有結論）。
- 病人 ECOG 體能狀態分數介於 0 至 2 之間。
- 不可與酪胺酸激酶抑制劑併用，且具 *FLT3* 突變的病人不應使用 gemtuzumab ozogamicin。
- 標準強化緩解前導化療組合必須包含 cytarabine 與 anthracycline 藥物，且病人須於前導治療期併用 gemtuzumab ozogamicin 達到完全緩解者，才能進行鞏固治療。

### 3. 英國 NICE

NICE 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin, cytarabine 用於 15 歲以上、未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人，並排除 APL 病人，且須符合下列條件：

- 開始前導治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳、中等或未知，或尚未得知檢測結果。
- 開始鞏固治療時，病人細胞遺傳學風險確認為較佳、中等或未知。
- 廠商依據商業協議提供 gemtuzumab ozogamicin。

主要醫療科技評估組織皆建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併化療用於先前未接受過治療的原發性 CD33 陽性 AML 病人，且病人細胞遺傳學風險需為較佳、中等或未知，並排除 APL 病人。CADTH 建議給付成人病人，NICE 建議給付 15 歲以上病人，而 PBAC 考量本案藥品用於兒童的適應症已於美國獲得核准，且考慮到人口結構，兒童族群使用 PBS 補助的機會很少，因此不規範病人年齡。與 gemtuzumab ozogamicin 併用的化療組合，CADTH 與 NICE 的規範為 daunorubicin, cytarabine，PBAC 的規範則為 anthracycline, cytarabine。CADTH 和 PBAC 皆規範病人需有良好體能，且接受前導治療後達到緩解的病人，才能進行鞏固治療。

### (三) 相對療效與安全性

本案藥品對於未經治療的原發性 CD33 陽性 AML 成人病人之療效與安全性數據主要來自於一項開放式、隨機分派、多中心的第三期 ALFA-0701 試驗，主要納入未接受過治療之 50 至 70 歲原發性 AML 病人，介入組為 gemtuzumab ozogamicin (GO) 併用標準化療，對照組則使用標準化療。

主要療效指標為無事件存活期 (EFS)，結果顯示介入組的 EFS 顯著優於對照組，分別為中位數 13.6 個月和 8.5 個月 (風險比為 0.66, 95% CI 為 0.49 至 0.89;  $p=0.006$ )，事件風險降低 34%。

次要療效指標則為達到完全緩解 (CR) 或達到完全緩解且具血小板減少症 (CRp) 的病人比例、整體存活期 (OS)、和無復發存活期 (RFS)。兩組之間的 CR 與 CRp 並無顯著差異，OS 的差異也未達統計意義，而 GO 組的病人之 RFS 顯著比對照組病人長，中位數分別為 28.0 個月 (95% CI 為 16.3 至不可估計) 與 11.4 個月 (95% CI 為 10.0 至 14.4)，降低了 47% 的復發風險 (HR 0.53, 95% CI 為 0.36 至 0.76)。

次群組分析結果顯示，依試驗的定義分類，GO 組中細胞遺傳學預後風險較佳或中等的病人，有更長的 EFS (風險比為 0.46; 95% CI 為 0.31 至 0.68;  $p<0.0001$ )；但細胞遺傳學預後風險不良的病人 EFS 則呈現對照組較佳趨勢 (風險比為 1.11, 95% CI 0.63 至 1.95)；且 OS 方面亦有相似情形。

安全性部份，GO 組出現所有等級的出血事件的比例統計上顯著較對照組高，分別為 90.1% 與 78.1% ( $p=0.008$ )，而出現第 3 級以上的出血相關事件於 GO 組和對照組分別為 23% 和 9.5%。在 GO 組有 6 位病人發生肝靜脈阻塞疾病 (VOD)，而對照組有 2 位病人發生 VOD。此外，GO 組 30 天內死亡情形略高於對照組。

整體而言，試驗結果顯示 GO 併用標準化療能顯著延長新診斷原發性 AML 病人的 EFS，但並未統計上顯著增加整體存活期與 CR 和 CRp 的比率。在次族群分析結果方面，細胞遺傳學風險分類較佳與中等的病人，EFS 具有統計上顯著的改善，而不良風險的病人並未統計上顯著改善 EFS；雖另有依年分不明之 NCCN 版本、ELN 2010 版再分析不同細胞遺傳學風險，但似乎仍有相似趨勢。然而，上述分析標準與現今的 ELN 2022 年版本相比，涵蓋較少的基因型。

雖然 ALFA-0701 試驗結果中，CD33 的表現量與整體存活期並未有一致的關聯性，然而 FDA 的審查報告提及其他研究結果顯示，CD33 表現量較低 (CD33 <37%) 的病人未能從 GO 治療中得到益處，且 FDA 的審查員認為雖然只有 CD33 陽性的病人才能從 GO 的治療中獲益，但未有數據界定其臨界值，因此將 CD33 陽性的定義為 CD33 >0。

#### (四) 醫療倫理

無相關系統性收集之相關資訊可供參考。以下摘述 CADTH 與 NICE 評估報告之內容，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

許多受訪者表示，在得到 AML 診斷之前，他們曾經將自己的症狀誤認為是長期流感、感冒或其他疾病，經過多次的檢查與看診才能做出診斷。病人在治療過程中經歷了許多挑戰，如住院、出現副作用、對家庭的影響、失去獨立性等。病人對新治療的主要期望包括減少副作用、維持生活品質和控制疾病。

## 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藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

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

| 來源                   | 報告日期                               |
|----------------------|------------------------------------|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 於 2020 年 4 月公告。                    |
| PBAC (澳洲)            | 於 2021 年 3 月、2021 年 11 月公告。        |
| NICE (英國)            | 於 2018 年 11 月公告。                   |
| 其他醫療科技評估<br>組織       | SMC (蘇格蘭)：於 2018 年 9 月公告。          |
| 電子資料庫                | CRD /Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料             | 無                                  |

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [9]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR)於2020年4月公告有關 gemtuzumab ozogamicin 用於 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (de novo CD33-positive acute myeloid leukaemia, AML) 的評估報告，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pERC) 建議收載 gemtuzumab ozogamicin (GO) 合併 daunorubicin 和 cytarabine 用於先前不曾接受過治療的 CD33 陽性 AML 成人病人，並須排除急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukaemia, APL) 病人。

委員會建議理由為 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 可改善病人的無事件存活期(event-free survival, EFS)且可看到存活優勢，具有臨

床效益，雖然因缺乏生活品質的相關數據，以致與其他治療方案相比，gemtuzumab ozogamicin 對於病人的生活品質影響尚不清楚，但委員會認為與單獨使用 daunorubicin 和 cytarabine 相比，合併使用 gemtuzumab ozogamicin 是具有成本效益的，故建議收載 gemtuzumab ozogamicin。

以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 相較於僅使用 daunorubicin 和 cytarabine 的成本效益及成本效用分析。其使用馬可夫世代狀態轉換模型（Markov cohort state-transition）來模擬病人的健康狀態、成本及健康結果。模型中包含幾種健康狀態：AML 的診斷及前導治療、疾病完全緩解、疾病復發、疾病難治、幹細胞移植、移植後疾病緩解、功能性治癒和死亡等，模型以一個月為循環週期，評估期間設定為終生（40 年），並採加拿大公共經費健康照護付費者（Canadian publicly funded health care payer）觀點。模型中的療效和不良事件數據主要來自 ALFA-0701 研究，效用值則來自公開文獻。廠商推估之 ICER 值為 56,255 加幣/QALY gained。

CADTH 就廠商的經濟分析提出以下限制：(1)模型中大多數假設為適當，但在族群的異質性（模型中包含 CD33 陰性病人）、長期整體存活率外推性仍存在不確定性，且未能藉由敏感度分析進行驗證；(2)評估期間較長可能增加臨床上長期效益的不確定性；(3)模型無法僅針對 CD33 陽性的病人重新進行分析，也未能考量相關的額外成本如病人肝毒性的監測與支持性照護、使用化療期間的照護及藥物準備，可能導致 ICER 被低估；(4)模型中病人復發後接受 HSCT 的設定比例較低，可能無法反映目前臨床現況，經濟指導小組（EGP）調整比例後重新分析，結果顯示 ICER 的變化不大。

CADTH 基於上述限制，假設評估期間縮短為 15 年、GO 組和標準治療組中復發病人接受 HSCT 的比例相同之前提下重新進行分析，所估計之 ICER 值為 102,938 加幣/QALY gained，若針對細胞遺傳學檢測風險為較佳、中等或未知風險的病人，所估計之 ICER 值則為 54,440 加幣/QALY gained。委員會認為雖然廠商的模型具限制性，但相較於標準治療，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 用於先前未經治療、原發性 CD33 陽性且細胞遺傳學檢測風險為較佳、中等或未知風險的 AML 成人病人是具成本效益的，故建議給付在此族群。

## 2. PBAC（澳洲）[14]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）曾於 2021 年 3 月公告，因臨床效益不明確，以及 ICER 值具不確定性，不建議收載 gemtuzumab ozogamicin（GO）。後於同年 11 月公告，建議收載 gemtuzumab ozogamicin 合併標準前導化療（含 anthracycline 和 cytarabine）用於

不曾接受治療的 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (de novo CD33-positive acute myeloid leukaemia, AML)，且細胞遺傳學檢測風險為較佳 (favorable)、中等 (intermediate) 或未知 (unknown) 風險的病人，並排除急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukaemia, APL)。以下就該份報告之經濟評估內容進行摘錄：

廠商提出一份成本效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA)，比較先前未接受治療的 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人使用 gemtuzumab ozogamicin 合併標準治療及單獨使用標準治療，設定評估期間為 25 年。廠商使用半馬可夫世代狀態轉換模型 (semi-Markov cohort state-transition model)，模型中涵蓋 6 種健康狀態，以一個月為循環週期，參數來源為 ALFA-0701 試驗。廠商的基礎分析結果顯示 gemtuzumab ozogamicin 合併標準治療相較於單獨使用標準治療之 ICER 介於 45,000 澳幣/QALY gained 至 55,000 澳幣/QALY gained 之間。

PBAC 認為廠商所提出的模型複雜且難以評估，整體存活效益難以確定，模型中對結果影響較大的因素包含治療效果、存活曲線和無復發曲線的外推性、病人復發後接受幹細胞移植的比例，以及輔助治療和最佳支持性治療費用，而在後續重新提交的分析並未能解決所有的不確定性，但考量廠商提出降價及 gemtuzumab ozogamicin 在更明確的目標族群中具臨床效益，其成本效益結果是可接受的，故建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併標準治療用於不曾接受治療的 CD33 陽性 AML 病人。

另外，PBAC 針對 gemtuzumab ozogamicin 提出以下幾點給付建議：(1)建議使用於前導及鞏固治療；(2)細胞遺傳學檢測結果為未知的病人不應被排除在給付外；(3)建議應排除 FLT3 突變陽性的病人使用，且不得與 tyrosine kinase inhibitor (TKI) 併用；(4)儘管廠商提交內容未包含兒童族群，但在美國此族群已根據第三期臨床試驗資料獲得核准，故建議治療年齡應不受限；(5)建議於前導治療的最大劑量為 5mg 兩劑，鞏固治療 5mg 一劑，且每位病人一生可接受 1 次前導治療及 2 次鞏固治療；(6)根據 ALFA-0701，建議使用於 ECOG 分數介於 0 到 2 的病人；(7)若病人在接受前導治療後需達完全緩解才可接受後續鞏固治療。

### 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，以下簡稱 NICE) 於 2018 年 11 月 14 日公告有關 gemtuzumab ozogamicin 的醫療科技評估報告 (TA545)。在廠商簽訂商業協議 (commercial arrangement) 的情況下，NICE 建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin 和 cytarabine 用於不曾接受過治療的 15 歲以上 CD33 陽性急性骨髓性白血病 (de novo CD33-positive acute myeloid leukaemia) 病人，並排除急性前骨髓性細胞白

血病 (acute promyelocytic leukaemia ,APL)，給付條件如下：病人在開始前導治療時細胞遺傳學風險檢驗結果為較佳 (favorable)、中等 (intermediate)、因檢測未成功以致結果未知 (unknown) 或尚未得知結果；而病人在開始鞏固治療時，風險檢驗結果須為較佳、中等或因檢測未成功以致結果未知。

委員會表示此適應症的現行治療為 daunorubicin 搭配 cytarabine。臨床試驗顯示，針對較佳或中等風險的病人，使用 gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 比現行治療更有效；而較差風險病人族群因目前無相關臨床證據或成本效益分析，故不建議 gemtuzumab ozogamicin 用於此族群。Gemtuzumab ozogamicin 用於較佳、中等或未知風險的病人，其相較於現有治療的成本效益估計值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內，因此委員會建議收載 gemtuzumab ozogamicin。以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提出的建議價格約為 6,300 英鎊/瓶 (5mg vial)，但廠商於商業協議中有提出折扣建議。廠商使用半馬可夫模型 (semi-Markov model)，主要參數來自 ALFA-0701，模型中包含 12 種健康狀態，估計整體存活期 (overall survival) 及無復發存活期 (relapse-free survival)，並使用混合治癒模型 (mixture cure models) 結合 Kaplan–Meier 數據。

委員會對廠商分析提出之評論主要有：(1) 廠商推估功能性治癒 (functionally cured) 病人的死亡風險高於一般民眾，但 ERG 注意到在某些年份一般民眾的死亡機率仍高於功能性治癒之病人，故對此進行校正，委員會認為 ERG 的校正為合理，廠商後續亦予以修正，不過此部分對於 ICER 的影響不大；(2) 由於 ALFA-0701 試驗未包含健康相關生活品質的資料，故廠商引用其他文獻之數據；廠商在模型中假設功能性治癒病人的生活品質與一般民眾相同，但 ERG 認為功能性治癒的病人應有較低的效用值，委員會認同 ERG 的作法，不過效用值的設定對 ICER 的影響並不大；(3) 委員會認為病人在等待細胞遺傳學檢測結果期間所需的緊急治療，以及檢測結果為較差風險病人之治療費用，並未包含在經濟模型中，導致 ICER 值可能被低估，此些成本應納入成本效益分析，廠商後續再次送審時亦對此進行修正；(4) 廠商假設 100% 的病人是在風險檢測結果為已知的情況下決定接受鞏固治療，ERG 認為這樣可能會使風險檢測結果為未知或是檢測未成功的病人停止治療，廠商後續修正將因檢測未成功以致風險結果未知的病人納入可使用鞏固治療族群，委員會認為此標準修改為合適。

廠商和 ERG 針對非較差風險 (即細胞遺傳學風險為較佳、中等或結果未知) 的病人估計 gemtuzumab ozogamicin 相較於標準治療的 ICER 分別為 12,251 英鎊/QALY gained 和 16,910 英鎊/QALY gained。另外，ERG 針對不同細胞遺傳學風險結果對於 ICER 值的影響進行探索性分析，發現風險為中等的病人其 ICER 值為 31,709 英鎊/QALY gained，委員會考量廠商有提出病人用藥可近性方案，可降

低 gemtuzumab ozogamicin 的 ICER 值，故認為風險為中等的病人其 ICER 值可能低於 30,000 英鎊/QALY gained。最終，委員會建議給付 gemtuzumab ozogamicin 於細胞遺傳學風險等級為較佳、中等或結果未知的病人。

#### 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 2018 年 9 月公告，建議收載 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin 和 cytarabine 用於先前未曾接受治療的 15 歲以上 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人（AML），並排除急性前骨髓性細胞白血病（APL）。

廠商提出一份成本效用分析，使用世代狀態轉換模型（cohort state-transition model）評估 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin 加 cytarabine（DA）用於一線治療，比較策略為單獨使用 DA，目標族群為先前未接受治療且細胞遺傳學檢測風險評定為較好、中等或未知的 AML 病人。主要臨床數據來自 ALFA-0701，評估期間為 40 年。廠商預估接受 gemtuzumab ozogamicin 合併 DA 治療相較於單獨使用 DA 的 ICER 值為 10,116 英鎊/QALY gained。

SMC 對於廠商分析提出以下限制：(1) ALFA-0701 研究顯示整體存活率並無顯著差異，但經濟模型卻預測 gemtuzumab ozogamicin 可帶來大幅的存活效益，SMC 對於所估計的存活期是否被完整驗證存有疑慮。敏感度分析顯示，採用不同的外推假設會對結果造成一定的影響，當使用廣義伽瑪分布（generalized gamma distribution）來預估無復發存活率和完全緩解的整體存活率時，ICER 值為 16,352 英鎊/QALY gained；另外若將評估期間縮短至 10 年，ICER 值為 18,113 英鎊/QALY gained；(2) 廠商的模型中假設 5 年後未復發的病人為已痊癒，且與一般民眾具相同的生活品質，但病人在該時間點之後仍然存在復發的風險，故 SMC 認為此假設可能不適當，而廠商所提供的敏感度分析結果顯示，若將痊癒的時間點延長至 20 年，ICER 值為 12,583 英鎊/QALY gained。

綜合上述，SMC 考量 gemtuzumab ozogamicin 所帶來的效益，且同意 gemtuzumab ozogamicin 屬於孤兒藥（orphan medicine），故可接受在經濟分析中有較大的不確定性，在考量了所有證據後，建議給付 gemtuzumab ozogamicin。

#### 5. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

下：

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

|              |                                                                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Population   | acute myeloid leukaemia                                                                                            |
| Intervention | Mylotarg、gemtuzumab ozogamicin                                                                                     |
| Comparator   | 未限定                                                                                                                |
| Outcome      | 未限定                                                                                                                |
| Study design | cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies |

依照上述之 PICOS，透過 CRD /Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 12 日止，以“acute myeloid leukaemia”、“gemtuzumab ozogamicin”、“Mylotarg”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

本報告根據關鍵字於 PubMed 及 Embase 搜尋到相關文獻，經閱讀標題及摘要後，納入 4 篇文獻，相關經濟評估文獻之內容摘要如下：

### A. Cairoli R, Furneri G, Di Virgilio R, Veggia B, Ferrara F 於 2023 年的研究[28]

研究以義大利國家衛生服務體系（Italian National Health Service）的觀點進行成本效益分析，研究對象為急性骨髓性白血病病人，評估 gemtuzumab ozogamicin（GO）併用 daunorubicin 和 cytarabine（DA）以及單獨使用 DA 的效益，並以單獨使用 DA 為成本效益分析參考組。評估期間設定為終生（40 年），成本及效果之年折現率為 3%。臨床數據主要來自 ALFA-0701 試驗。

分析結果顯示 GO 併用 DA 相較於單獨使用 DA 擁有較好的 QALY，兩組的整體成本相近，但 GO 併用 DA 組的成本略低一些，雖然在合併使用 GO 後會使藥物治療成本增加，但可節省後續復發所使用的醫療成本及造血幹細胞移植（HSCT）相關成本。所推估的 ICER 值為-425 歐元/LY gained 與-568 歐元/QALY gained。以願付閾值 50,000 歐元/QALY gained 為基準，進行機率性敏感度分析發

現，GO 併用 DA 有 76% 機率可符合成本效益。

B. Mareque M, Montesinos P, Font P 於 2021 年的研究[29]

此篇研究以西班牙健康服務體系（Spanish Health Service）觀點評估新發 AML 病人使用 gemtuzumab ozogamicin（GO）合併標準治療（idarubicin 和 cytarabine）相較於單獨使用標準治療的 ICUR 值。該研究使用世代狀態轉換模型（cohort state-transition model），模型中包含 12 種健康狀態，研究對象為細胞遺傳學檢測為較佳、中等或未知風險病人，總成本包含藥物成本、造血幹細胞移植、疾病管理、不良事件管理等共 2,020 歐元，成本及效果之年折現率為 3%。

研究結果顯示，GO 併用標準治療的成本為 177,618 歐元高於標準治療（151,434 歐元），而 QALY 也優於標準治療，ICUR 值為 24,203 歐元/QALY gained。以願付閾值 10,000-30,000 歐元/QALY 為基準，該研究認為將 GO 合併標準治療用於 CD33 陽性 AML 病人的一線治療是具成本效益的治療選項。

C. Russell-Smith TA, Brockbank J, Mamolo C, Knight C 於 2021 年的研究[30]

研究以英國健康照護付費者（UK health care payer）觀點分析 gemtuzumab ozogamicin（GO）的成本效益。該研究比較 GO 合併標準治療及單獨使用標準治療，研究對象為先前未接受過治療的新發 CD33 陽性 AML 且可接受增強性化學治療（intensive chemotherapy）的成年病人。使用世代狀態轉換模型（cohort state-transition model），以一個月為週期、評估期間為終身，據此估計直接醫療成本及 QALY，數據來自 ALFA-0701 研究，成本及效果之年折現率為 3.5%。

分析結果顯示，GO 併用標準治療的成本較高，但預防復發和減少 HSCT 所節省的成本可部分抵銷 GO 的藥費成本，推估 GO 併用標準治療相較於單獨使用標準治療的 ICER 值為 13,561 英鎊/QALY gained。進行單因子敏感度分析發現，對於 ICER 影響較大的參數通常與 HSCT 有關，並以第 1 年和第 2 年復發後進行移植的機率影響最大，但 ICER 值的變化少於 1,000 英鎊/QALY。若以願付閾值 20,000 英鎊至 30,000 英鎊為基準，gemtuzumab ozogamicin 具有成本效益。

D. Mamolo C, Welch V, Walter RB 於 2021 年的研究[31]

美國於 2017 年核准 gemtuzumab ozogamicin（GO）用於治療新診斷為 CD33 陽性急性骨髓性白血病（AML）成人病人以及 CD33 陽性 AML 復發或難治性（R/R）的成人及兒童病人。此研究評估在 GO 核准使用 5 年內對於美國健康計畫（1-million-member US health plan）的預算影響，分析模型針對 GO 合併標準化療（azacitidine 或 decitabine）及單獨使用標準化療用於新診斷 AML 病人進行財務影響評估，而針對 R/R AML 病人則是以使用 GO 及替代療法（包含 HiDAC、

FLAG-IDA 和 MEC) 進行比較。

研究結果顯示，對於新診斷的 AML 病人，使用 GO 可能會增加藥物成本和醫療成本，但病人因使用 GO 而減少復發和移植所降低的成本可與增加的成本互相抵銷，因此 GO 的使用將節省淨成本預計第一年 72,969 美元至第五年 745,426 美元；R/R AML 病人使用 GO 的成本高於替代療法，但將 GO 作為 AML 的二線治療僅對財務造成很小的影響。因此，研究認為對於將 GO 用於治療新診斷 AML 和 R/R AML 病人對於美國健康計畫的財務影響極小，且可節省醫療成本。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者所提供成本效益文獻[28-31]，相關內容已簡述於上述電子資料庫文獻搜尋，故不再贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記年報（以下簡稱癌登）[2]，當年度診斷為白血病患者共計 2,747 人，粗發生率為每 10 萬人 11.75 人，其中以急性骨髓性白血病最多。當年共 881 人新診斷為急性骨髓性白血病(AML)，約占白血病發生個案數的 32%，粗發生率為每 10 萬人 3.77 人，診斷年齡中位數為 60-64 歲區間。

### (二) 核價參考品之建議

建議者申請將 gemtuzumab ozogamicin 成分藥品 Mylotarg®(以下簡稱本品)以突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

本品成分 gemtuzumab ozogamicin 在 WHO ATC/DDD Index 2024[11]編碼為「L01FX02」，屬「L01FX: Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類藥品，在此分類下除本品外尚有其他 28 項成分；進一步查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[12]，其中有 13 項成分取得我國許可證，分別為 ipilimumab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、teclistamab、mosunetuzumab、glofitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、sacituzumab govitecan、amivantamab 和 tremelimumab，

然而其許可適應症範圍皆與本品不同。

本報告另於《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[12]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「急性骨髓性白血病」為適應症關鍵字進行查詢，查獲成分 busulfan、decitabine、midostaurin、venetoclax、gilteritinib fumarate、azacitidine 及本案藥品。進一步查詢中央健康保險署《健保用藥品項查詢》及《藥品給付規定》，成分 busulfan 並無健保給付規定，其許可適應症為「併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列病人進行造血前驅細胞移植前之條件療法：急性淋巴性白血病，急性非淋巴性白血病，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，非何杰金氏淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤，多發性骨髓瘤」；成分 decitabine 給付於「骨髓增生不良症候群高危險性病患」；成分 midostaurin 給付於「新確診為 FLT3 突變陽性的急性骨髓性白血病(AML)成人病患之標準前導與鞏固性化療時合併使用」；成分 venetoclax 給付於「無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病(AML)病人」；成分 gilteritinib 給付於「具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)且計畫進行造血幹細胞移植的成年病人」；成分 azacitidine 則給付於「骨髓增生不良症候群高危險性病患」。上述藥品之健保給付範圍與本品建議給付適應症並不相符。

綜上，本報告認為本品並無合適之核價參考品。

### (三) 財務影響

根據建議者所提出的財務影響分析，未來五年（2024 年至 2028 年）本品用於「新診斷原發型 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人」之使用人數約為第一年 25 人至第五年 47 人，年度藥費約為第一年 2,430 萬至第五年 4,530 萬。扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 1,670 萬元至第五年 2,950 萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

#### 1. 臨床地位

建議者本次申請的建議給付範圍為「併用標準前導與鞏固性化療，用於治療新診斷原發型 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人，病人需為細胞遺傳學風險等級較佳(favorable)，並排除急性前骨髓性細胞白血病(acute promyelocytic leukaemia, APL)病人」。建議者認為本品無直接取代醫療科技，因此設定本品臨床地位為「新增關係」。

#### 2. 目標族群推估

建議者引用國家發展委員會公布之 2024 年至 2028 年中推估人口數[32]，並依據國民健康署癌症登記線上互動查詢系統[33]中 2015 年至 2019 年之白血病患者資料，以線性回歸推估未來白血病患者粗發生率及發生人數，再以 2020 年癌症登記年報[34]中急性骨髓性白血病占白血病患者比例（32.21%），計算未來五年（2024 年至 2028 年）急性骨髓性白血病發生個案數為第一年 1,025 人至第五年 1,146 人。

建議者進一步根據其所建議之健保給付條件，參考臨床專家意見，排除 5% 急性前骨髓性細胞白血病患者；其次，依據一篇 2015 年的世代研究[35]，設定原發型 AML 占整體 AML 的比例為 73.6%；另外，急性骨髓性白血病患者中 CD33 陽性比例的部分，則根據文獻[36]推估為 85-90%，取中間值 87.5% 計算；最後，建議者依文獻[37]中所提 12-15%，取中間值 13.5% 做為細胞遺傳學風險等於較佳（favorable）病人的比例。依據前述假設，估計未來五年符合建議給付條件的病人數約為第一年 85 人至第五年 95 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者考量部分醫師對於用藥後續可能造成的肝臟靜脈阻塞性疾病（VenoOcclusiveDisease, VOD）仍有疑慮，預估市占率約為第一年 30% 至第五年 50% 逐年漸增，推估未來五年本品使用人數約為第一年 25 人至第五年 47 人。

### 4. 原情境成本（化學治療）

建議者依據目前健保已給付於治療新診斷 AML 化療藥物之市占率及每天藥費計算現有醫療科技組合成本。治療組合參考中華民國血液病學會所發行的 AML 治療指引[38]，於前導治療期以 60 歲做為切點使用不同治療組合（小於 60 歲病人使用 7 天 cytarabine 加上 3 天 idarubicin；60 歲以上則使用 5 天 cytarabine 加上 3 天 idarubicin），cytarabine 及 idarubicin 健保給付單價分別為 442/vial 及 3600 元/vial，小於 60 歲病人每人前導治療藥費為 46,294 元，60 歲以上每人藥費為 45,410 元，最後以 2020 年癌症登記資料中年齡分布比例 60 歲以下為 42.8% 及 60 歲以上 57.2% 進行加權計算；另外，建議者假設所有病人皆接受 2 個鞏固治療期，每個週期 3 天，每人單次使用 5 支 cytarabine，計算每人鞏固治療藥費為 13,260 元；加總以上費用後，估計新診斷 AML 病人的每人藥費總成本為 59,048 元。綜上，建議者推估未來五年現有醫療科技組合成本約為第一年 500 萬元至第五年 560 萬元。

### 5. 新情境成本（本品合併化學治療）

建議者預期本品合併標準前導與鞏固性化療使用，故新情境將針對現有醫療科技組成及本品藥費成本進行推估：

### (1) 現有醫療科技組合成本

建議者預期所有新診斷 AML 病人 100%仍會接受標準化療，因此與本品合併使用後，預估未來五年現有醫療科技組合成本與原情境相同，約為第一年 500 萬元至第五年 560 萬元。

### (2) 本品年度藥費

建議者依照本品仿單建議計算使用劑量，本品的合併療法（與 daunorubicin 和 cytarabine 併用）由 1 個前導週期與 2 個鞏固週期所組成。本品於前導週期建議劑量為第 1、4、7 天  $3 \text{ mg/m}^2$ ；鞏固週期建議劑量為第 1 天  $3 \text{ mg/m}^2$ 。建議者依據 2017-2020 年國民營養健康狀況變遷調查結果中大於 19 歲的男性及女性身高體重計算體表面積，再依 2020 年癌登資料中 AML 新發個案男女比例進行加權平均計算體表面積約為 1.74，據此預估每次前導週期每位病人共使用 3 支本品，於每次鞏固週期則為每位病人使用 1 支。

另外，建議者假設所有病人皆按照仿單接受一個前導週期，並以 ALFA-0701 試驗中病人接受第一次鞏固治療（72%）及第二次鞏固治療（63%）的比例計算接受前導治療後繼續治療人數。建議者依照建議給付價及接受治療人數推估本品年度藥費約為第一年 2,430 萬元至第五年 4,530 萬元。

綜合上述，建議者推估本品合併標準化療藥費總成本約為第一年 2,930 萬元至第五年 5,090 萬元。

## 6. 其他醫療費用的節省

建議者認為使用本品併用化學治療後可減少後續復發的治療費用，減少之費用說明如後：

### (1) 使用本品後可減少的復發人數

建議者預估僅使用化療後的復發人數及合併使用本品後的復發人數，推估使用本品後可減少的復發人數。建議者根據 ALFA-0701 試驗中 3 年無復發存活資料，使用指數回歸估算後兩年的復發率，僅使用化療後的復發率約為第一年至第五年分別為 57%、24%、5%、1%及 0%，合併使用本品後的復發率約為第一年至第五年 38%、24%、2%、1%及 0%，以前述比率推估在合併使用本品後可減少的復發人數約為第一年 5 人至第五年 10 人。

### (2) 復發後治療費用

建議者參考一篇國內研究[3]，以復發病人最多使用的標準劑量組合（SDAC）

為基準，首年每人接受化療總費用的中位數約為 116 萬元，接受前導治療加幹細胞移植的總費用中位數約為 251 萬元。再根據臨床專家的意見，預估復發後接受移植的病人比例為 30%，接受標準化療的病人占 70%，並以前述比例計算復發後治療費用。

最後建議者以減少的復發人數乘上復發後治療費用，推估使用本品後可減少的成本約為第一年 760 萬元至第五年 1,580 萬元。

## 7. 財務影響

綜上所述，原情境成本約為第一年 500 萬元至第五年 560 萬元，新情境成本約為第一年 2,930 萬元至第五年 5,090 萬元，以健保藥費預算觀點而言，財務影響約為第一年 2,430 萬元至第五年 4,530 萬元（即為本品年度藥費）；若考量節省之其他醫療費用，整體財務影響約為第一年 1,670 萬元至第五年 2,950 萬元。

## 8. 敏感度分析

建議者將 CD33 陽性比例提高至 90% 與細胞遺傳學風險等於較佳的病人比例提高至 15% 進行高推估。預估未來五年本品年度藥費約為第一年 2,770 萬元至第五年 5,170 萬元，若考量減少復發後的相關費用節省，則整體財務影響約為第一年 1,910 萬元至第五年 3,370 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整，且附有參數依據並清楚說明，本報告針對建議者之估算評論如後：

### 1. 臨床地位

根據 NCCN 臨床指引[7]，針對細胞遺傳學檢測風險結果較好 (favorable-risk) 且為 CD33 陽性的 AML 病人，建議使用標準化療併用本品。本報告經檢視現行健保給付規定，並無與本品相同給付範圍之其他藥品，且基於本品將合併標準化療使用，不會取代現有化學治療，故本報告認為建議者設定本品的臨床地位為「新增關係」應屬合理。

### 2. 目標族群推估

建議者根據國家發展委員會公布之中推估人口數，並以 2015 年至 2019 年之白血病資料以及 2020 年癌登年報數據推估 AML 新診斷病人數。建議者並無特別排除 18 歲以下族群，但根據 2021 年癌登 AML 病人的診斷年齡中位數為 60-64 歲區間可知 AML 病人主要為成年人，故本報告認為建議者預估 AML 新診斷病人數為合理並維持原估算方式，惟更新資料年度，以國民健康署癌症登記線上互動查詢系統之 2017 年至 2021 年白血病資料及 2021 年癌登年報數據推估 AML

新診斷病人數，計算 2025 年至 2029 年急性骨髓性白血病新增人數為第一年 968 人至第五年 1,025 人。

建議者依據臨床專家意見排除 5% 的 APL 病人，本報告分析 2018 年至 2022 年健保資料庫，APL 病人約占整體 AML 病人的 5%，故認為建議者推估應屬合理。建議者引用一篇世代研究[35]，設定原發型 AML 病人占整體 AML 的比例約為 73.6%，本報告查詢相關文獻結果[39-41]，原發型 AML 病人比例約介於 73-93% 之間，因此先以上下值取平均 83% 計算，後續進行敏感度分析。建議者設定 AML 病人中 CD33 陽性的比例為 87.5%，經檢視建議者所引用文獻發現此比例為較早期數據，本報告另參考一篇 2019 年研究結果[42]CD33 陽性比例約為 96.4%，另外諮詢臨床專家認為目前有 95% 以上 AML 病人為 CD33 陽性，建議者假設可能使人數有所低估，故將 CD33 陽性比例以 95% 計算。另外，細胞遺傳學風險等於較佳（favorable）病人數的部分，建議者依照國外研究[37]，設定比例為 13.5%，經查相關資料來源並另經文獻搜尋，病人為較佳風險的比例[43]與建議者相仿，本報告認為此假設應屬合理，故按建議者設定進行計算。

依據前述病人數校正結果，本報告推估未來五年新增符合建議給付條件之病人數為第一年 98 人至第五年 104 人。

### 3. 本品使用人數推估

建議者以符合建議給付條件病人數及市占率推估使用本品治療人數，假設市占率為第一年 30% 至第五年 50%。本報告參考臨床專家意見，認為考量到本品使用後曾出現的肝毒性，預估市占率約為 40% 至 50%，因此本報告先沿用建議者設定，再進行敏感度分析。本報告推估本品使用人數約為第一年 29 人至第五年 52 人。

### 4. 本品年度藥費

建議者依仿單建議劑量（ $3\text{mg}/\text{m}^2$ ）以平均體表面積 1.74 推估於前導週期每位病人共使用 3 支本品，於每次鞏固週期使用 1 支，並以 ALFA-0701 試驗中病人接受第一次鞏固治療及第二次鞏固治療的比例計算接受前導治療後繼續治療人數。本報告參考仿單提到本品建議劑量每人最多達 5mg，因此認為建議者所推估每位病人本品使用量合理。另外經檢視臨床試驗結果，本報告認同並非所有病人在接受前導治療後皆能達完全緩解並繼續接受鞏固治療，但病人實際是否用藥會以臨床實務情況為主，此比例具不確定性，本報告暫時先以臨床試驗之治療比例進行計算，另以接受前導治療後達完全緩解比例做為接受鞏固治療比例進行敏感度分析。根據上述本品使用人數，本報告推估本品年度藥費為第一年 2,810 萬元至第五年 4,960 萬元。

## 5. 其他醫療費用的節省

在其他醫療費用的節省部分，本報告考量英國 NICE 委員會認同廠商在經濟模型中將五年內未復發的病人視為功能性痊癒 (functionally cured)，且本報告諮詢之臨床專家表示 AML 病人復發的高峰期為治療結束後兩年，若兩年未復發有 90% 會視為已治癒；另外，本報告係評估本品對於未來五年的財務影響，若病人於此期間未復發確實能減少相關費用，故將費用節省納入考量，但使用本品的長期治療效果及影響仍具不確定性。相關費用節省推估細節說明如下：

### (1) 使用本品後可減少的復發人數

建議者根據 ALFA-0701 試驗推估復發比例，本報告諮詢臨床專家認為在使用本品前，目標族群病人復發率約為四到五成，使用本品後預估可降低 10% 至 15% 的復發率，與建議者假設相近，因此本報告沿用建議者使用之參數，得到使用本品後可減少的復發人數約為第一年 6 人至第五年 11 人。

### (2) 復發後治療費用

建議者引用一篇 2022 年計算台灣 AML 病人醫療利用及成本的文獻[3]，計算每位病人復發後治療總成本，並根據臨床專家意見，依使用標準化學治療 (70%) 或使用前導化療加幹細胞移植 (30%) 比例計算復發後治療費用。本報告諮詢專家認為復發後病人 80% 會先繼續使用化療後，治療狀況不佳病人後續才可能選擇接受移植，故認為建議者之設定尚在合理範圍內並以此計算復發後治療費用。

綜上，本報告推估因使用本品後可減少的其他醫療費用約為第一年 870 萬元至第五年 1,730 萬元。

## 6. 財務影響

綜上所述，本報告預估本品納入給付後對於藥費財務影響約為第一年 2,810 萬元至第五年 4,960 萬元；若考慮節省之其他醫療費用以總額觀點進行考量，未來五年整體財務影響約為第一年 1,940 萬元至第五年 3,230 萬元。

## 7. 敏感度分析

### (1) 原發型 AML 病人比例

由於原發型 AML 病人比例在不同文獻中有所差異，故本報告對此參數進行敏感度分析，以推估本品納入給付後可能的財務影響範圍，結果整理如後表。

| 項目 | 基礎分析 | 低推估 | 高推估 |
|----|------|-----|-----|
|----|------|-----|-----|

|                    |                                  |                                  |                                  |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 原發型 AML 病人比例       | 83%                              | 73%                              | 93%                              |
| 本品使用人數             | 第一年 29 人至<br>第五年 52 人            | 第一年 26 人至<br>第五年 46 人            | 第一年 33 人至<br>第五年 58 人            |
| 本品年度藥費<br>(藥費財務影響) | 第一年 2,810 萬<br>元至第五年<br>4,960 萬元 | 第一年 2,470 萬<br>元至第五年<br>4,360 萬元 | 第一年 3,150 萬<br>元至第五年<br>5,560 萬元 |
| 總額財務影響             | 第一年 1,940 萬<br>元至第五年<br>3,230 萬元 | 第一年 1,700 萬<br>元至第五年<br>2,840 萬元 | 第一年 2,170 萬<br>元至第五年<br>3,620 萬元 |

## (2) 本品市占率

本報告諮詢臨床專家預估本品市占率可能為 40%至 50%，故以本品市占率增加 5%進行高推估。調整後本品使用人數約為第一年 34 人至第五年 57 人，本品年度藥費為第一年 3,280 萬元至第五年 5,460 萬元，整體財務影響約為第一年 2,260 萬元至第五年 3,550 萬元。

## (3) 病人接受鞏固治療比例

本報告認為病人後續接受鞏固治療比例具不確定性，因此假設接受前導治療後達完全緩解的病人皆會進行後續鞏固治療，以臨床試驗中接受前導治療後達完全緩解比例 81%，做為接受鞏固治療比例進行敏感度分析。分析結果顯示，未來五年本品年度藥費為第一年 2,990 萬元至第五年 5,270 萬元，整體財務影響約為第一年 2,110 萬元至第五年 3,540 萬元。

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要國際醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 建議收載 gemtuzumab ozogamicin (GO) 合併 daunorubicin 和 cytarabine 用於先前不曾接受過治療的 AML 成人病人，並排除急性前骨髓性細胞白血病。廠商提交的經濟模型估計結果顯示，ICER 值為 56,255 加幣/QALY。然 CADTH 評估並校正廠商經濟模型的相關限制後，估計 ICER 值為 102,938 加幣/QALY；若僅針對細胞遺傳學風險等級較佳、中等或未知風險的病人，ICER 值則為 54,440 加幣/QALY gained，CADTH 認為雖然廠商的模型具限制性，但相較於標準治療，gemtuzumab ozogamicin 併用 daunorubicin 和 cytarabine 用於後述病人是具成本效益的，故建議給付在此族群。
2. 澳洲 PBAC 曾於 2021 年 3 月公告，因臨床效益不明確，以及 ICER 值具不確定性，不建議收載 gemtuzumab ozogamicin；後於同年 11 月公告，考量廠商提出降價及 gemtuzumab ozogamicin 在更明確目標族群中具臨床效益，其成本效益結果是可接受的，故建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併標準治療用於不曾接受治療的 CD33 陽性 AML 病人。
3. 英國 NICE 修正廠商提出的藥物經濟模型後得到 ICER 小於每 QALY 20,000 英鎊，分析結果落在 NICE 認為具成本效益的範圍內，因此在廠商簽訂商業協議的情況下，委員會建議收載 gemtuzumab ozogamicin。但因細胞遺傳學檢驗結果為較差風險的病人目前無相關臨床證據或成本效益分析，故不建議 gemtuzumab ozogamicin 用於此族群。
4. 蘇格蘭 SMC 認為雖然 gemtuzumab ozogamicin 在經濟上尚具不確定性，但考量其所帶來的效益，且屬孤兒藥，故建議給付 gemtuzumab ozogamicin 合併 daunorubicin 和 cytarabine 用於先前未曾接受治療的 15 歲以上 CD33 陽性急性骨髓性白血病病人，並排除急性前骨髓性細胞白血病病人。

### (二) 財務影響

1. 建議者預估未來五年本品使用人數為 25 人至 47 人，本品年度藥費約為第一年 2,430 萬元至第五年 4,530 萬元，若考量其他醫療費用節省，以總額觀點之財務影響約為第一年 1,670 萬元至第五年 2,950 萬元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，本報告參考建議者估算基礎並以最新癌症數據預估 2025 年至 2029 年本品使用人數約為 29 人至 52 人，本品年度藥費約為第一年 2,810 萬元至第五年 4,960 萬元，基於本品臨床地

位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。若考慮節省之其他醫療費用以總額觀點進行考量，未來五年整體財務影響約為第一年 1,940 萬元至第五年 3,230 萬元，雖然本報告暫將費用節省納入考量，但使用本品的長期影響仍具不確定性。

#### **健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估**

本案經 2024 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入健保給付並提出初核價格。因此，本報告依據本品初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品使用人數為第一年 29 人至第五年 52 人，本品年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年 4,000 萬元，若考量其他醫療費用節省，以及出血事件、肝靜脈阻塞疾病（VOD）相關醫療費用後，則整體財務影響約為第一年 1,400 萬元至第五年 2,300 萬元。

## 參考資料

1. DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, Wei AH. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet* 2023; 401(10393): 2073-2086.
2. 衛生福利部國民健康署. 110 年癌症登記報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=269>. Published 2023. Accessed Jan 16, 2024.
3. HH Huang, CM Chen, CY Wang, et al. The epidemiology, treatment patterns, healthcare utilizations and costs of Acute Myeloid Leukaemia (AML) in Taiwan. *PLoS One* 2022; 17(1): e0261871.
4. Acute myeloid leukemia in adults: Overview. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-in-adults-overview>. Accessed Jan 15, 2024.
5. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703-1719.
6. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12): 1345-1377.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines for Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>. Published 2023. Accessed.
8. Molica M, Perrone S, Mazzone C, et al. CD33 Expression and Gentuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia: Two Sides of the Same Coin. *Cancers (Basel)* 2021; 13(13).
9. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION - Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/gemtuzumab-ozogamicin-mylotarg-acute-myeloid-leukemia-details>. Published 2020. Accessed Jan 10, 2024.
10. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†† Approved by the ESMO Guidelines Committee: August 2002, last update January 2020. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol. 2013;24(suppl 6):vi138–vi143. *Annals of Oncology* 2020; 31(6): 697-712.
11. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

- [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/). Accessed Nov 3, 2023.
12. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Jan 10, 2024.
  13. 藥品給付規定 第九節 抗癌瘤藥物 . [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2024. Accessed Jan 15.
  14. Public Summary Document - Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) November 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/gemtuzumab-ozogamicin-powder-for-injection-5-mg-mylotarg>. Published 2021. Accessed Jan 15, 2024.
  15. Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia [TA545]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta545>. Published 2018. Accessed Jan 10, 2024.
  16. Medicines advice -gemtuzumab ozogamicin 5mg powder for concentrate for solution for infusion (Mylotarg®). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/gemtuzumab-ozogamicin-mylotarg-fullsub-smc2089/>. Published 2018. Accessed Jan 15, 2024.
  17. Emily Jen. CLINICAL REVIEW(S) of BLA 761060, Ori-1, Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin). CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761060Orig1s000Orig1Orig2s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761060Orig1s000Orig1Orig2s000MedR.pdf). Published 2017. Accessed February 25, 2024.
  18. Guo Y, Deng L, Qiao Y, Liu B. Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology (United Kingdom)* 2022; 27(1): 53-64.
  19. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2014; 15(9): 986-996.
  20. Hills RK, Petersdorf S, Estey EH, et al. The addition of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) to induction chemotherapy reduces relapse and improves survival in patients without adverse risk karyotype: Results of an individual patient meta-analysis of the five randomised trials. *Blood* 2013; 122(21).
  21. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, et al. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: A systematic

- review and meta-analysis. *British Journal of Haematology* 2013; 163(3): 315-325.
22. Li X, Xu SN, Qin DB, Tan Y, Gong Q, Chen JP. Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A meta-analysis of prospective randomized phase III trials. *Annals of Oncology* 2014; 25(2): 455-461.
  23. Tlimat N, Muddassir S, Malik SU, Faridi W, Ul Ain Riaz Sipra Q, Anwer F. A network meta-analysis of clinical trials assessing induction chemotherapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia among young adults. *Blood* 2018; 132.
  24. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2012; 379(9825): 1508-1516.
  25. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019; 104(1): 113-119.
  26. CLINICAL REVIEW(S)—MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin). U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761060Orig1s000Orig1Orig2s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761060Orig1s000Orig1Orig2s000TOC.cfm). Accessed.
  27. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, et al. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(20): 2758-2765.
  28. Cairoli R, Furneri G, Di Virgilio R, Veggia B, Ferrara F. Cost-effectiveness analysis of gemtuzumab ozogamicin for the treatment of de novo CD33-positive Acute Myeloid Leukaemia (AML) in Italy. *BMC Health Serv Res* 2023; 23(1): 36.
  29. Mareque M, Montesinos P, Font P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for First-Line Treatment of Patients with Cd-33 Positive Acute Myeloid Leukaemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13: 263-277.
  30. Russell-Smith TA, Brockbank J, Mamolo C, Knight C. Cost Effectiveness of Gemtuzumab Ozogamicin in the First-Line Treatment of Acute Myeloid Leukaemia in the UK. *Pharmacoecon Open* 2021; 5(4): 677-691.
  31. Mamolo C, Welch V, Walter RB, et al. Budget Impact Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of CD33-Positive Acute Myeloid

- Leukemia. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(1): 121-131.
32. 人口推估查詢系統．國家發展委員會．  
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch.aspx?r=2&uid=2104&pid=59>.  
Accessed January 19th, 2024.
  33. 癌症登記線上互動查詢系統．衛生福利部國民健康署．  
<https://cris.hpa.gov.tw/Default.aspx>. Accessed January, 31st, 2024.
  34. 109 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>. Accessed January, 12th, 2024.
  35. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3641-3649.
  36. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood* 2012; 119(26): 6198-6208.
  37. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer Journal* 2021; 11(6): 114.
  38. Guidelines for Acute Myeloid Leukemia. Taiwan AML/MDS Working Group. Published 2022. Accessed.
  39. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011; 117(7): 2137-2145.
  40. Martínez-Cuadrón D, Megías-Vericat JE, Serrano J, et al. Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Adv* 2022; 6(4): 1278-1295.
  41. Schmaelter AK, Labopin M, Socié G, et al. Inferior outcome of allogeneic stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia in first complete remission as compared to de novo acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2020; 10(3): 26.
  42. Haubner S, Perna F, Köhnke T, et al. Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML. *Leukemia* 2019; 33(1): 64-74.
  43. Krupka C, Kufer P, Kischel R, et al. CD33 target validation and sustained depletion of AML blasts in long-term cultures by the bispecific T-cell-engaging antibody AMG 330. *Blood* 2014; 123(3): 356-365.

## 附錄

### 附錄一 2022 WHO 對 AML 之分類

| Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation</li> <li>• Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations</li> </ul> |
| Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation</li> <li>• Acute myeloid leukaemia without maturation</li> <li>• Acute myeloid leukaemia with maturation</li> <li>• Acute basophilic leukaemia</li> <li>• Acute myelomonocytic leukaemia</li> <li>• Acute monocytic leukaemia</li> <li>• Acute erythroid leukaemia</li> <li>• Acute megakaryoblastic leukaemia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 附錄二 療效評估文獻回顧搜尋策略

| 資料庫              | 查詢日期      | 項次 | 搜尋條件                                                                                         | 篇數     |
|------------------|-----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Cochrane library | 2024/1/23 | #1 | 'Acute myeloid leukemia'                                                                     | 5606   |
|                  |           | #2 | AML                                                                                          | 5103   |
|                  |           | #3 | 'gemtuzumab ozogamicin'                                                                      | 226    |
|                  |           | #4 | Mylotarg                                                                                     | 48     |
|                  |           | #5 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)                                                                    | 219    |
| Embase           | 2024/1/23 | #1 | 'gemtuzumab ozogamicin'                                                                      | 4407   |
|                  |           | #2 | mylotarg                                                                                     | 1361   |
|                  |           | #3 | 'acute myeloid leukemia'                                                                     | 128632 |
|                  |           | #4 | aml                                                                                          | 87352  |
|                  |           | #5 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)                                                                    | 3090   |
|                  |           | #6 | #5 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) | 217    |
| PubMed           | 2024/1/23 | #1 | 'gemtuzumab ozogamicin'                                                                      | 939    |
|                  |           | #2 | mylotarg                                                                                     | 969    |
|                  |           | #3 | 'acute myeloid leukemia'                                                                     | 92858  |
|                  |           | #4 | aml                                                                                          | 43198  |
|                  |           | #5 | (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)                                                                    | 799    |
|                  |           | #6 | #5 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review                    | 67     |

### 附錄三 經濟評估文獻回顧搜尋策略

| 搜尋                              | 關鍵字                                                                                                                                         | 篇數      |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| CRD(搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)      |                                                                                                                                             |         |
| #1                              | (acute myeloid leukaemia)OR(AML)                                                                                                            | 81      |
| #2                              | (Mylotarg)OR(gemtuzumab ozogamicin)                                                                                                         | 5       |
| #3                              | #1 AND #2                                                                                                                                   | 3       |
| #4                              | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study)) | 0       |
| Cochrane(搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止) |                                                                                                                                             |         |
| #1                              | (acute myeloid leukaemia)OR(AML)                                                                                                            | 6,920   |
| #2                              | (Mylotarg)OR(gemtuzumab ozogamicin)                                                                                                         | 236     |
| #3                              | #1 AND #2                                                                                                                                   | 219     |
| #4                              | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study)) | 8       |
|                                 |                                                                                                                                             | 4       |
| PubMed(搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)   |                                                                                                                                             |         |
| #1                              | (acute myeloid leukaemia)OR(AML)                                                                                                            | 100,550 |
| #2                              | (Mylotarg)OR(gemtuzumab ozogamicin)                                                                                                         | 969     |
| #3                              | #1 AND #2                                                                                                                                   | 803     |
| #4                              | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study)) | 9       |
|                                 |                                                                                                                                             | 5       |
| Embase(搜尋日期：2024 年 1 月 12 日)    |                                                                                                                                             |         |
| #1                              | (acute myeloid leukaemia)OR(AML)                                                                                                            | 168,426 |
| #2                              | (Mylotarg)OR(gemtuzumab ozogamicin)                                                                                                         | 4,429   |
| #3                              | #1 AND #2                                                                                                                                   | 1,693   |
| #4                              | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study)) | 35      |
|                                 |                                                                                                                                             | 5       |