



欣覓力 40 毫克膜衣錠 (Scemblix 40mg Film-Coated Tablets)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Scemblix 40mg Film-Coated Tablets	成分	Asciminib
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；每錠含 asciminib 40 mg ^a		
主管機關許可適應症	1. 治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP)成人病人。 2. 治療慢性期費城染色體陽性且帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP with T315I mutation)成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP)成人病人。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有，限用於治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療過耐受性不良或療效不佳的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP)成年病人。 ^b		
建議療程	每天一次 80 mg 或每天兩次 40 mg。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

^a 本案藥品取得藥品許可證有 20 mg 和 40 mg 兩種劑量，建議者僅申請 asciminib 40mg 納入給付。

^b 本報告參考建議者送件之臨床實證資料，僅評估本案藥品納入給付用於未帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病成年病人族群。然而，須注意建議者建議之健保給付規定並未直接排除「帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病成年病人」；且本案藥品於具 T315I 突變病人之用法為每日口服兩次，每次 200 mg。

一、參考品：本報告考量 WHO ATC code、我國具相關藥品許可證、相關適應症、全民健康保險藥物給付項目及支付標準之給付規定後，認為適當之參考品為 nilotinib^c。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。值得注意的是，澳洲 PBAC 建議之目標對象除慢性期 CML 病人外，尚包含加速期 (accelerated phase) 的病人。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項臨床試驗與一項間接比較與本案有關。ASCEMBL 試驗為一項多國多中心、開放式標籤、具活性對照組的隨機分派的第三期臨床試驗。此試驗納入年齡 ≥ 18 歲的慢性期 CML 病人，需經歷兩種酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治療失敗或對最近使用的 TKI 治療不耐受。於篩選階段，BCR-ABL1 基因^{ISd}的轉錄水平須為 $\geq 1\%$ (若為不耐受的病人，則 BCR-ABL1^{IS} $\geq 0.1\%$)。受試者的 BCR-ABL1 基因若具 T315I 或 V299L 突變，則排除於試驗之外。

- 整體而言，asciminib 組在主要療效指標結果部分統計上優於 bosutinib 組，整體不良事件發生比例相似，但在與治療有關之不良事件則以 asciminib 比例較低。96 週之長期追蹤不良事件情形與 24 週相近，但發生動脈阻塞比例較高 (5.1% vs. 1.3%)。死亡事件方面，asciminib 有 5 位，而 bosutinib 組則有 2 位。
- 在生活品質方面，MDASI-CML^e問卷中，asciminib 在腹瀉、噁心、失去食慾指標較 bosutinib 佳，但僅有腹瀉兩組差異達臨床意義；其餘 EQ-5D-5L VAS^f等兩組則無統計上顯著差異。
- 次族群分析方面，針對各項不同次族群分析主要療效指標 24 週 MMR^g，皆與試驗全體結果相似。

試驗族群

基期約有 29.2% 受試者處於主要細胞遺傳學反應 (MCyR) 狀態^h (asciminib 為 29.3%，bosutinib 為 28.9%)。

兩組部分基期特徵有不平衡的情況，

- asciminib 組有較多的男性 (52.2% vs. 40.8%)；
- asciminib 組有較多的比例為不耐受試驗前最近一次使用的 TKI (37.6% vs.

^c 然而，dasatinib 之健保給付規定雖註明是於第一線，與經 imatinib 治療後產生抗藥性或不耐受後之第二線使用，但經諮詢臨床專家並輔以健保資料庫分析，仍有病人於第三線使用 dasatinib，故可為潛在參考品。

^d 即以國際標準分析檢測費城染色體。

^e M.D. Anderson Symptom Inventory – CML，評估 CML 症狀對日常生活的干擾，包含 13 種評估不同癌別和治療的核心症狀，以及 7 種 CML 相關症狀的評估；亦評估症狀對於 6 種日常活動的干擾程度。

^f 由 5 種面向和 5 種健康程度的評估量表，以及視覺類比量表 (0 至 100 分，100 分為最佳健康狀態) 組成，為個人健康提供單一量化數值並可用於健康經濟評估，以 7 分為最小臨床重要差異值。

^g 主要分子反應 (BCR-ABL1^{IS} $\leq 0.1\%$)，且受試者於第 24 週之前不能有治療失敗的情形 (缺乏療效或因任何原因終止試驗)。

^h 主要細胞遺傳學反應：達到完全細胞遺傳學反應或者部分細胞遺傳學反應，意即骨髓中不超過 35% 的細胞具有費城染色體。

28.9%)，而相對較少的比例為對最近一次 TKI 治療無效 (60.5% vs. 71.1%)；asciminib 組有較高的比例是作為三線的情境使用 (52.2% vs. 39.5%)，bosutinib 組則有較高的比例以四線以上的情境使用 (47.8% vs. 60.5%)。

分組	Asciminib 組 (N=157)	Bosutinib 組 (N=76)
主要療效指標：第 24 週 MMR 比例 (%)	25.48% (95% CI 18.87 至 33.04)	13.16% (95% CI 6.49 至 22.87)
	兩組差異 12.24% (95% CI：2.19%至 22.30%，P=0.029)	
第 96 週 MMR 比例 (%)	37.58% (95% CI 29.99 至 45.65)	15.79% (95% CI 8.43 至 25.96)
第 24 週 CCyR 比例	40.78% (95% CI 31.20 至 50.9)	24.19% (95% CI 14.22 至 36.74)
第 96 週 CCyR 比例	39.81% (95% CI 30.29 至 49.92)	16.13% (95% CI 8.02 至 27.67)

24 週時不良事件發生比例

所有不良事件	89.7%	96.1%
與治療有關不良事件	63.5%	88.2%
三級以上所有不良事件	50.6%	60.5%
因所有不良事件停藥	5.8%	21.1%
嗜中性白血球低下	17.9%	14.5%
血小板減少	21.8%	9.2%

生活品質 (48 週與基礎期差異)

MDASI-CML-腹瀉	差異-1.7 (95% CI：-2.2 至-1.3)	
EQ-5D-5L VAS	兩組分數差異 3.9 (95% CI：-0.5 至 8.2)	
PGIC-CML 症狀改善	47%	20%

CI, confidence interval, 信賴區間；CCyR, complete cytogenetic response, 完全細胞遺傳學反應ⁱ；MMR, major molecular response, 主要分子反應。

PGIC-CML: Patient Global Impression of Change – CML, 為單項量表，詢問病人自治療開始後，CML 的症狀改善程度 (0 至 7 分，分數越高越差，本篇研究將 1 至 3 分分類為改進、4 分為無變化、5 至 7 分則為惡化)。

(二) 在間接比較方面，Atallah et al. 2023 為一項非錨定、配對校正間接比較研究。此研究顯示，asciminib 相較於 dasatinib，於第 6 個月時 MMR 並未達到明顯差異；但於另一項分析中，asciminib 相較於 dasatinib/nilotinib 則有較佳之第 6 個月 CCyR。然而，這兩項分析皆是以 ASCEMBL 試驗與觀察性研究做為資料來源，且為未錨定分析，研究間無共同比較對象，具有高度不確定性。

另參考澳洲 PBAC 報告中之間接比較分析，asciminib 與 nilotinib 之間在第 24 週、

ⁱ 定義為至少 20 個骨髓細胞中期 (marrow cell metaphases) 的檢驗中，骨髓不具有中期。

第 48 週之 MMR 反應並無明顯差異。雖然此分析為非錨定、配對校正間接比較，亦受遞移性假設、缺乏不劣性邊界、缺少次族群基礎期特徵影響，且提供 nilotinib 之 ENACT 試驗受試者先前僅須為對 imatinib 具抗性或不耐受，但 PBAC 最終仍認為兩者之間可能是具有不劣性。

四、醫療倫理：無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，本報告參考主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見。

(一) 病友認為 CML 會影響心理層面，但也表示慢性期 CML 並不會對病人造成明顯不適。

(二) 治療所使用之 TKI 副作用包含疲勞、肌肉痙攣或疼痛、皮疹、關節疼痛、頭痛、體液滯留，以及嚴重的心血管問題，影響生活品質。

(三) 多數曾接受過 asciminib 之病人認為藥品可提高生活品質。

(四) 病友認為延長存活期、提高生活品質是重要的。

五、成本效益：

(一) 建議者未針對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二) 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、以及蘇格蘭 SMC 均有發表與本品相關醫療科技評估報告，相關報告結果如後。

1. 加拿大 CADTH 表示使用 asciminib 相較 bosutinib「先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期之慢性骨髓性白血病成人病人」之 ICER 值為 207,406 加幣/QALY gained。在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，asciminib 是不具成本效益的，asciminib 需降價約 26% 才具有成本效益；另外，由於 asciminib 與 nilotinib、dasatinib 的相對效果證據具不確定性，因此 CADTH 無法估計其 ICER 值。CADTH 建議在廠商同意調降至少 26% 的支付價格之前提下，才建議給付 asciminib。

2. 澳洲 PBAC 分別於民國 111 年 7 月及同年的 11 月共發布兩份公開摘要文件 (Public Summary Document)。於民國 111 年 7 月的報告中，PBAC 不建議給付 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP) 成人病人，主要基於 PBAC 認為 asciminib 相較 ponatinib 的間接比較證據雖然具有不確定性，及廠商是以未帶有 T315I 基因突變的目標族群的有效出廠價格 (ex-manufacturer price, EMP) 應用在帶有 T315I 基因突變者，雖然成本效益具有不確定性，廠商於同年的 11 月再次申請的資料中，PBAC 認為相關問題有被充分解決，且考量 asciminib 未取得針對加速期這類罕見次族群的適應症，但是 PBAC 認為這群少數患者具有高度的臨床需求，因此 PBAC 建議將給付條件中的臨床標準從「必須處於慢性期」修改為「不得處於急性期」。最終 PBAC 建議給付 asciminib 用於 (1) 先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP) 成人病人；以及 (2) 先前曾接受一種以上的 TKIs 治療、且具有 T315I 基因突變的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血

病（Ph+CML）成人病人。

3. 英國 NICE 認為此適應症的常見治療為 TKIs，如 bosutinib、ponatinib、dasatinib 或 nilotinib，asciminib 則是另外一種 TKIs 的選項。根據臨床試驗證據顯示，先前曾接受兩種以上的 TKIs 且無 T315I 基因突變者接受 asciminib 的效果比 bosutinib 佳，但是接受 asciminib 的病人其存活時間具不確定性。亦無法透過間接比較來確認 asciminib 與其他 TKIs 比較的效果，使得 asciminib 在臨床和成本效益的結果具不確定性。儘管其具有不確定性，但是成本效益估計可能在 NICE 認為 NHS 資源耗用可接受的成本效用的範圍，因此委員會認為在廠商須根據商業協議內容（commercial arrangement）提供 asciminib 下，建議收載 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML-CP）成人病人。
4. 蘇格蘭 SMC 委員會在評估 asciminib 的益處時，同意 asceminib 以罕見疾病藥品條件審議，因此能夠接受 asceminib 其經濟評估具有較高不確定性，僅適用於經核准的蘇格蘭 NHS（NHSScotland）病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）協議，此協議是可供決策的成本效益結果，或在相同或更低的 PAS/牌價（list price）下，建議收載 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML-CP）成人病人。

六、財務影響：

- （一）建議者預估未來五年（民國 114 年至民國 118 年）本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 210 人，本品年度藥費約為第一年 2.22 億元至第五年 3.82 億元，扣除被取代藥費約為第一年 1.65 億元至第五年 2.84 億元，整體財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 0.98 億元。
- （二）本報告與建議者之財務影響推估，主要差異在被取代藥品設定、目標族群之推估基礎，及本品和被取代藥品之用藥時間假設，故本報告校正相關假設與參數後，重新推估。
- （三）本報告校正相關假設與參數後，推估本品使用人數約為第一年 20 人至第五年 50 人，預估本品年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 1 億元，扣除被取代藥費後，整體財務影響約為第一年 0.12 億元至第五年 0.54 億元。另本報告亦針對相關不確定假設及參數進行情境分析與敏感度分析，詳如內文說明。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 113 年 6 月及同年 12 月藥品專家諮詢會議討論，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以及被取代品最新健保支付價，並根據臨床專家建議，以健保資料庫分析診斷為 CML 且接受三線治療的成人病人數調整目標人數估算基礎，重新推估財務影響，預估未來五年本品使用人數為第一年 46 人至第五年 79 人，本品年度藥費約為第一年 0.56 億元至第五年 0.96 億元，扣除取代藥費後，財

務影響約為第一年 0.02 億元至第五年 0.03 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Scemblix	Tasigna
主成分/含量	asciminib；40 mg	nilotinib；200 mg
劑型/包裝	膜衣錠；塑膠瓶裝	膠囊劑；鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01EA06	L01EA03
主管機關許可適應症	治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP)成人病人。	治療慢性期及加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(Ph+CML)成年病人，且該病人至少有過一次對先前的治療 (包括 imatinib)有抗藥性或耐受性不良的經驗。
健保給付條件	擬訂中	1. 限用於治療對 imatinib 400MG(含)以上耐受性不良或治療無效的「慢性期或加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者」。 2. 必須檢附耐受性不良或治療無效的證明。 3. Nilotinib 與 dasatinib 不得合併使用。
健保給付價	擬訂中	200 mg：805 元
仿單建議劑量與用法	每日總劑量為 80 mg，可採用每日一次 80 mg 或每日服用兩次 40 mg 方式服用。	建議劑量為口服 400 毫克，每日 2 次。
療程	應持續觀察到臨床效益期，或直到出現不能接受的毒性反應為止。	療效不彰時應換藥治療。
每療程花費	擬訂中	每日 3,220 元
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：	✓ (ATC 前五碼相同)

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 111 年 8 月公告，建議將 asciminib 納入給付用於治療先前接受過兩種以上酪胺酸激酶抑制劑但治療失敗或不耐受的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病成人病人；病人不能為加速期或急性期 CML，以及不能有 T315I 或 V299L 突變。治療開始後三至六個月需檢測血液學、細胞遺傳學（若有執行骨髓抽吸），以及使用 RT-PCR 檢測分子學反應；未維持反應者應停止治療。 CADTH/pCODR 考量臨床實證顯示使用 asciminib 相對於 bosutinib 具有較高比例達到主要分子反應，且 asciminib 可滿足病人的需求，包含提高存活率、維持或改善生活品質，以及相較其它可用治療方法有更少的副作用。於經濟評估方面，CADTH 認為 asciminib 需降價 26% 以達可接受的成本效益。
PBAC (澳洲)	於民國 111 年 11 月會議中建議在澳洲廠商提供特殊價格協議的情況下，將 asciminib 納入給付用於以下兩種情境： • 經二線以上 TKI 治療失敗或不耐受，不具 T315I 突變，非處於急性期的費城染色體陽性 CML 成年病人。 • 經一線以上 TKI 治療失敗或不耐受，具 T315I 突變，非處於急性期的費城染色體陽性 CML 成年病人。 續用時，病人需持續達到 MCyR 或者周邊血液 BCR-ABL1 的轉錄水平小於 1%。
NICE (英國)	於民國 111 年 8 月公告，建議將 asciminib 納入給付用於治療經兩種以上 TKI 治療，且無 T315I 突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病成年病人；且英國廠商須依商業協議提供藥品。 NICE 認為 asciminib 相對於 bosutinib 有較好的療效，但是

	asciminib 相對延長生命的效果具有不確定性。以間接比較分析 asciminib 相對於其它 TKI 之相對療效尚不明確，因此相對療效和成本效益分析結果具有不確定性。然而，NICE 考量成本效益估計結果為英國國民健康服務資源可接受的範圍內，因此建議納入給付。
--	--

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。

【欣覓力 40 毫克膜衣錠】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 114 年 06 月 09 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）為骨髓增生性腫瘤，其特徵為白血球的不受控制增殖，約占成人白血病的 15%至 20%。CML 致病機轉主要與兩個基因融合相關，為位於第 9 對染色體上的 *ABL1* 基因易位接到第 22 對染色體上的 *BCR* 基因，形成 BCR-ABL1 融合基因，亦稱為費城染色體（t(9;22)(q34;q11.2)）。BCR-ABL1 融合基因消除具有調節功能的肉豆蔻酰團（myristoyl group），進而活化酪胺酸激酶（tyrosine kinase），造成細胞大量增殖和分裂[1, 2]。

CML 依據血液及骨髓的芽細胞（blast cells）和嗜鹼性白血球（basophils）比例，以及血小板的數量可區分為三個臨床病程^j，分別為慢性期（chronic phase）、加速期（accelerated phase），以及急性期（blast phase）。多數病人在診斷為 CML 時，屬處於慢性期的狀態，其血液或骨髓中以成熟血球為主，不成熟芽細胞僅佔少數，通常為無症狀且具有較佳治療結果；倘若病人未即時接受治療，則疾病從慢性期發展至加速期或急性期，此時血液或骨髓中的芽細胞增加，治療預後較差

^j 其它可能惡化之指標：對治療產生抗藥性、BCR-ABL1 激酶結構突變，或出現其它染色體異常。

[1, 3, 4]。

多數病人於無症狀時透過常規的血液學檢查而被診斷出 CML，典型的血液學表現為白血球增多，偶爾出現血小板增加；部分病人則出現夜間盜汗或發燒、左上腹不適（脾腫大），或具血液高度黏稠症候群（如頭痛、視力障礙等）等症狀，進而檢查確認是否具費城染色體[1]。除透過周邊血液進行診斷，CML 病人需進一步以骨髓檢查確認疾病分期和評估是否具其它染色體異常，並且進行 BCR-ABL1 定性的聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）檢測以確認是否具有典型的轉錄呈現[1]。

評估 CML 治療反應的主要臨床指標分為血液學反應(hematologic response)、細胞遺傳學反應（cytogenetic response），以及分子反應（molecular response）：

- 血液學反應：主要評估白血球數量、白血球分化情形，以及血小板數量。完全血液學反應被定義為周邊血球計數正常，無明顯脾腫大，亦無症狀[1]。
- 細胞遺傳學反應：透過骨髓穿刺分析骨髓細胞中期（marrow cell metaphases）的染色體來評估細胞遺傳學反應^k，主要評估費城染色體陽性細胞的比例，倘若檢測為不具費城染色體陽性細胞中期，則可視為完全細胞遺傳學反應（complete cytogenetic response, CCyR）[1]。單以細胞遺傳學檢查評估治療反應可能不夠敏感，但對於無法用 PCR 定量檢測出的非典型易位、罕見或非典型 BCR-ABL1 轉錄本（transcripts），或疾病惡化至加速期或急性期的病人則具有其價值[3]。
- 分子反應：透過週邊血液 PCR 定量檢測 BCR-ABL1 轉錄本相對於 ABL1 或其它國際公認對照的轉錄本的比例，可評估是否對治療藥品有效，分析方法需標準化以符合國際標準（International scale, IS）[1, 3]。檢測以每三個月的頻率執行 qPCR，以評估合適停藥的時機^l[3]。當 BCR-ABL1^{IS} 轉錄本比例達 $\leq 0.1\%$ ，稱為主要分子反應；若 BCR-ABL1^{IS} 轉錄本比例進一步達到 $\leq 0.01\%$ 或 $\leq 0.0032\%$ ，則為深度分子反應[1, 3]。PCR 定量檢測結果亦與細胞遺傳學反應標準具有部分相關性，BCR-ABL1 $\leq 1\%$ 相當於 CCyR [5]。

在治療方面，根據美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）發布的 2024 年第二版建議指引[6]，初次診斷為慢性骨髓性白血病的病人，倘若為費城染色體陽性且處於慢性期，則進一步以三種預後指標（Sokal、Hasford Euro 以及 EUTOS）評估病人屬於低風險或中高風險^m。低風險

^k 亦可採用螢光原位雜合技術（FISH）檢驗周邊血液以評估 BCR-ABL1 陽性細胞的數量，該檢測較不如 PCR 靈敏，且亦無法作為停藥之依據。

^l 然而，即使未檢測到轉錄本，解讀上仍需謹慎，例如非典型的轉錄本無法被常規的引子或探針檢測[2]。

^m 風險定義依據 Sokal、Hasford Euro 或 EUTOS 系統計算，三類系統皆根據病人年齡、脾臟大小、芽細胞，以及血小板等檢查結果帶入公式計算分數並且分類病人的風險程度，主要分為低風險、中風險、高風險[6]。

慢性期病人的一線偏好治療選項包含第一代酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的 imatinib, 以及二代 TKI (包含: dasatinib、nilotinib、bosutinib) (皆為 category 1ⁿ)；若為中高風險慢性期病人，則偏好治療選項主要為第二代的 TKI (category 1)，第一代 TKI 則視為其它推薦治療選項 (category 2A)。經一線治療後，臨床醫師於第三、六、十二個月進行評估，倘若病人於第三個月檢測 BCR-ABL1 仍遠大於 10%、於第六個月未小於 10%，或者於第十二個月未小於 1%，則需考量轉換選擇其它 TKI，並且進行 BCR-ABL1 突變檢測以選擇合適的 TKI^o。在二線治療選擇方面，倘若病人一線治療為 imatinib，則建議選擇其它第二代 TKI (category 2A)；倘若已使用第二代 TKI 作為一線治療，則建議可選擇 imatinib 以外的 TKI 作為治療 (category 2A)。若 CML 病人經兩種以上的 TKI 治療具有抗藥性或無法耐受，於慢性期階段可選用 ponatinib 或 asciminib 作為三線以上的治療 (category 2A)。European LeukemiaNet (ELN) 於 2020 年發表的指引亦指出[3]，於選擇三線以上的治療藥品時，需考量 BCR-ABL1 突變檢測的結果，若經兩種或以上的 TKI 治療失敗，則須考慮異體幹細胞移植。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品 asciminib 為一種口服與強效的 ABL/BCR-ABL1 酪胺酸激酶抑制劑。Asciminib 主要針對 ABL 的肉豆蔻酰口袋 (myristoyl pocket) 以抑制 BCR-ABL1 融合蛋白的 ABL1 激酶活性[7]。

本次建議者建議將 asciminib 納入給付用於「治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+ CML-CP)成人病人」，該適應症的樞紐試驗未納入具有 T315I 突變的病人。仿單建議用法為每日口服總劑量為 80 mg，使用方式可為一天一次，每次 80 mg；或者，一天兩次，每次 40 mg[7]。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for

ⁿ 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。

^o NCCN 指引彙整各藥品不適用之突變：asciminib 不適用之突變為 A337T、P465S、F359V/I/C；bosutinib 不適用之突變為 T315I、V299L、G250E、F317L；dasatinib 不適用之突變為 T315I/A、F317L/V/I/C、V299L；nilotinib 不適用之突變為 T315I、Y253H、E255K/V、F359V/C/I；ponatinib 和 omacetaxine 則目前未有不適用之突變。

Drug Statistics Methodology) 網站[8]，查詢到本案申請藥品 asciminib 的 ATC 分類代碼為 L01EA06，其分類屬於 L01EA BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑。ATC 前五碼同屬 L01EA 尚有 5 種成分，分別為 imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib、ponatinib。

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[9]，以關鍵字「慢性骨髓性白血病」於適應症欄位進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，共計尋獲 30 筆。其中，與治療慢性骨髓性白血病相關的藥品包含：imatinib、dasatinib、nilotinib、ponatinib、asciminib、hydroxyurea，以及 busulfan。

將上述我國已取得慢性骨髓性白血病相關許可證之藥品，搜尋衛生福利部中央健康保險署之健保用藥品項網路查詢服務[10]，查詢結果顯示除了本案藥品以外，皆已納入給付。進一步查詢我國健保給付規範，其中 imatinib 規範用於新診斷 CML 或經干擾素治療無效之慢性期 CML；第二代 TKI 的 dasatinib 和 nilotinib 則可用於新診斷慢性期的 CML 病人，或經 imatinib 400mg 以上治療無效或不耐受病人^P；ponatinib 則主要給付用於具 T315I 突變，或者經兩線以上 TKI 藥品治療失敗或不耐受的加速期或急性期 CML。

本報告搜尋臨床治療指引有關用於治療慢性期 CML 的藥品，參考 NCCN 發表慢性骨髓性白血病指引[6]，倘若初始治療使用 imatinib，則後線治療以第二代 TKI 治療為二線治療為首選；倘若初始治療使用第二代 TKI，則於選擇後線治療藥品選擇以 imatinib 以外的 TKI，並須考量 BCR-ABL1 突變情形選擇合適的藥品^Q。其中，指引亦提及 ponatinib 和 asciminib 皆適用於前經二線以上 TKI 治療失敗或不耐受的病人，惟使用 asciminib 時仍須注意是否有 A337T、P465S、F359V/I/C 突變而不適用之情形。其它於我國取得 CML 許可適應症但非屬 TKI 之藥品中，hydroxyurea 於臨床指引的建議使用情境則主要是在 TKI 起始治療前，白血球數量非常高之情形；busulfan 則未獲指引推薦使用。

綜合上述資料，本報告認為目前與本案具相近治療地位之藥品包含：imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib、ponatinib，以及 omacetaxine；其中，bosutinib 和 omacetaxine 皆未於我國取得藥品許可證，ponatinib 則雖已取得適應症，然而健保給付範圍未涵蓋慢性期 CML 的病人。表三彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品，相關給付規定詳見附錄一。

^P Nilotinib 用於經 imatinib 治療失敗或不耐受慢性期 CML 的病人，僅可使用每顆劑量為 200 mg 的品項；150 mg 品項取得的許可適應症僅可用於新診斷的慢性期 CML。

^Q 選擇包含：asciminib、bosutinib、dasatinib、nilotinib、ponatinib、omacetaxine。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅列成人 CML 相關適應症)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
L01EA06 Asciminib (本案藥品)	1. 治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+ CML-CP) 成人病人。 2. 治療慢性期費城染色體陽性且帶有 T315I 突變之慢性骨髓性白血病 (Ph+ CML-CP with T315I mutation) 成人病人。	錠劑	20、40 mg	建議收載中
L01EA01 Imatinib	1. 治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者。 2. 用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。	錠劑、 膠囊劑	100、400 mg	已收載，詳細給付規定參考附錄一。
L01EA02 Dasatinib	1. 治療新診斷的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病 (Ph+ CML) 的成人。 2. 治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。	錠劑	20、50、70 mg	已收載，詳細給付規定參考附錄一。
L01EA03 Nilotinib	[50、200 mg] 治療慢性期及加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome) 陽性的慢性骨髓性白血病 (Ph+CML) 成年病人，且該病人至少有過一次對先前的治療 (包括 imatinib) 有抗藥性或耐受性不良的經驗。 [50、150 mg] 新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病成年及	膠囊劑	50、150、200 mg	已收載 (50 mg 尚未收載)，詳細給付規定參考附錄一。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅列成人 CML 相關適應症)	劑型	單位含量	健保現行給付 條件
	兒童病人。			
L01EA04 Bosutinib	我國尚未上市	-	-	健保未收載
L01EA05 Ponatinib	Ponatinib 適用於治療： 1. 對先前至少兩種酪胺酸激酶抑制劑有抗藥性或無法耐受之慢性期(CP)慢性骨髓性白血病(CML)的成人病人。 2. 無法以其他酪胺酸激酶抑制劑治療的加速期(AP)或急性期(BP)慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)的成人病人。 3. T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)的成人病人。 使用限制：不適用於且不推薦用於治療新診斷為 CP-CML 病人。	錠劑	15、45 mg	已收載，詳細給付規定參考附錄一。
L01XX40 Omacetaxine	我國尚未上市	-	-	健保未收載

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 8 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 11 月公告。

NICE（英國）	於 2022 年 8 月公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2022 年 10 月公告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 1 月收到建議者提出的送審資料。

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

（一）CADTH/pCODR（加拿大）[11]

加拿大 CADTH 於 2022 年 8 月公告本案相關醫療科技評估報告，CADTH 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee，以下簡稱 pERC）建議給付 asciminib，並須符合表四條件。

表四 加拿大 CADTH 建議給付 asciminib 條件

CADTH 給付條件	
起始條件	- 用於治療先前接受過兩種以上 TKI，但治療失敗或不耐受的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病（Ph+ CML）成人病人。 - 病人不能為加速期或急性期 CML，以及不具有 T315I 或 V299L 突變。
續用條件	- 治療開始後三至六個月檢測血液學、細胞遺傳學（若有執行骨髓抽吸），以及使用 RT-PCR^r檢測分子學反應。 - 此後每三至六個月執行血球計數和 RT-PCR 檢測分子學反應。 - 藥品毒性可被病人和臨床醫師接受。
處方	- 應由具治療 CML 經驗的臨床醫師開立處方。 - Asciminib 劑量可以每天兩次 40 mg 或每天一次 80 mg 開立。
價格	需降價。

1. 給付建議考量因素

臨床試驗顯示，使用 asciminib 治療的病人相對於使用 bosutinib 的病人具有更高的比例於第 24 週達到主要分子反應(major molecular response [MMR]^s，pERC 注意到此指標在既有 TKI 治療中可預測病人長期存活)。在安全性方面，pERC 認為 asciminib 比 bosutinib 有更少比例病人因不良事件停止治療，顯示可能更具

^r 即時聚合酶連鎖反應（real-time polymerase chain reaction）。

^s 主要分子反應（BCR-ABL1^{IS} ≤ 0.1%），且受試者於第 24 週之前不能有治療失敗的情形（缺乏療效或因任何原因終止試驗）。

耐受性。Asciminib 亦可滿足病人的需求，包含提高存活率^t、維持或改善生活品質，以及相較其它可用治療方法有更少的副作用。在經濟評估方面，在願付價格設為\$50,000/QALY gained 的情況下，asciminib 需降價至少 26%以達可接受的成本效益。

2. 相對療效及安全性評估

pERC 主要參考一項第三期隨機對照試驗 (ASCEMBL)、一項第一期開放性試驗，以及一項由加拿大廠商 (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) 提交的間接比較分析。有關第三期隨機對照試驗的詳細數據詳見本報告「四. (四).2 電子資料庫相關文獻」，此處僅簡要摘述 CADTH 對於相對療效的臨床證據之評論。

(1) 直接比較試驗 (ASCEMBL) 評論

- 基期特質：試驗主要療效指標（第 24 週達到主要分子反應）有依據基期有／無主要細胞遺傳學反應（major cytogenetic response, MCyR）^u進行分層分析，然而於基期時，asciminib 組有比較高的病人比例屬完全細胞遺傳學反應（CCyR）的病人，因此可能使研究結果對 asciminib 有利。此外，與預後有關的變項於基期特徵存在些微差異，例如 bosutinib 組接受過較多線 TKI 治療的病人比例較高，以及因對前線 TKI 產生抗藥性而導致換藥的病人比例亦較高，因此分析結果可能對於 asciminib 有利。上述狀況經邏輯式迴歸（logistic regression）校正後，顯示與原先分析相似。
- 分層錯誤：於基期時有多數病人缺乏 MCyR 的數據，因此兩組皆約有 15% 的病人分派到錯誤的階層；加拿大廠商另提供之研究以 BCR-ABL1 的比例做為 MCyR 的替代指標進行敏感度分析，其結果與初步分析為一致。
- 統計檢定：完整的統計檢定僅針對主要試驗指標進行分析，對於其它指標的分析則未進行多重性校正（包含於第 48 週的主要分子學分析結果）。
- 外推性：ASCEMBL 試驗將具有 T315I 或 V299L 突變的病人排除，可能會影響試驗的外推性。
- 次族群分析：部分次族群分析並不具檢定力（如：對前線 TKI 不耐受、使用線別、基期疾病嚴重度、突變狀態），且研究未將兩組間的差異進行統計檢定；儘管如此，CADTH 所邀請的臨床專家認為結果可外推至所有次族群。
- 長期指標：試驗評估的指標（MMR、CCyR、整體存活、無惡化存活、生活品質）皆具有相關性，且對病人而言為重要的指標，然而其中在整體存活和無惡化存活分析數據皆尚未成熟，因此無法得出長期的結論^v。

^t 於 CADTH 評估時，無惡化存活和整體存活指標尚未成熟，然 pERC 認為 MMR 的改善與長期存活指標相關。

^u 主要細胞遺傳學反應：達到完全細胞遺傳學反應或者部分細胞遺傳學反應，意即骨髓中不超過 35% 的細胞具有費城染色體[1]。

^v CADTH 於評估之時，ASCEMBL 試驗亦尚未有第 96 週 MMR 結果。

- 生活品質：試驗結果顯示 asciminib 相對於 bosutinib 可能改善病人的生活品質，然而因為 EQ 視覺類比量表（VAS）為 ASCEMBL 試驗的探索性指標，且因為試驗為開放性設計，可能會使結果具有潛在的偏誤情形。

(2) 間接比較研究評論

加拿大廠商提供一份有關本案藥品相對於 ponatinib、dasatinib，以及 nilotinib 的間接比較，該間接比較涵蓋的試驗包含：ASCSEMBL 試驗（本品）、第二期的 PACE 試驗（ponatinib 的單臂試驗，人數為 203）、單一中心的前瞻性世代研究（使用 nilotinib 或 dasatinib，總人數為 26），以及單一中心的回溯性研究（使用 dasatinib 的人數為 24 人）；研究指標包含第六個月和第十二個月的 MMR 和 CCyR 比例，但研究數據未揭露於評估報告中。pERC 針對間接比較提供以下評論：

- 納入分析之研究：由於各項藥品的臨床試驗未有共同的對照品，研究以非錨定（unanchored）的間接比較方法進行分析。由於納入分析的試驗設計具有差異，因此限制了 asciminib 與對照藥品的相對療效之解讀，例如部分試驗為觀察性研究，相對於前瞻介入性研究容易具有特定偏差（如：選擇性偏差、干擾因子），而間接比較的方法學無法解決這類型之偏差。
- 校正變項：建議者提供的間接比較所校正的變項主要依據 ASCSEMBL 試驗蒐集的相關變項，而非經系統性文獻回顧收集或考量專家意見做為校正變項之依據。此外，由於非收斂的性質和校正後有效樣本數之考量，亦使相關影響預後的變項無法皆納入研究進行校正。
- 研究樣本數小：納入分析的研究之有效樣本非常小，使得信賴區間非常寬，較難從數據中得出結論，例如以 nilotinib 而言，該藥品的使用數據主要由一項回顧性試驗且其中僅有 6 位病人接受 nilotinib 的治療。因此，pERC 結論認為，asciminib 相對於 ponatinib、dasatinib，以及 nilotinib 的療效無法比較。

3. 病友意見

病友團體意見主要來自加拿大慢性骨髓性白血病協會（Chronic Myelogenous Leukemia Society of Canada）和加拿大淋巴瘤和白血病協會（Lymphoma and Leukemia Society of Canada）及加拿大 CML 網絡。

根據病友團體提交的資料，多數病人被診斷為慢性期的 CML 並無感到不適，但由於治療費用和多次就診而造成身心和經濟壓力，病人照顧者的日常生活也受到影響。病人說明現行治療的 TKI 具有多種副作用，包含疲勞、肌肉痙攣或疼痛、皮疹、關節疼痛、頭痛、體液滯留，以及嚴重的心血管問題；副作用對病人的生活品質帶來影響。病人的生活如運動、工作、心理健康、專注能力、旅行、個人形象，以及維持日常活動受到了一定程度的影響；而在其它方面如壓力、焦慮、睡眠障礙、性慾喪失、財務、生活目標或成就中斷，以及憂鬱症等亦具有中

等程度的影響。病人認為延長存活期、提高生活品質、減少副作用，以及恢復正常生活非常重要。所有參加調查且有使用 asciminib 治療的病人認為該藥品對於日常生活具有正向的影響和改善生活品質，並且會向其他 CML 病人推薦此藥品。

4. 其它考量

- pERC 認為現行未有足夠的證據支持 asciminib 用於加速期或急性期的病人，因此加速期或急性期的 CML 不適用 asciminib。
- 對於先前已接受過兩線 TKI 治療且具有心血管風險的病人，最佳治療選擇與順序尚不清楚，可能不適用 ponatinib，而 asciminib 可提供此族群額外的治療選項。
- 目前沒有針對曾接受過 bosutinib 治療後失敗的病人以 asciminib 治療之試驗證據；但 pERC 同意臨床專家看法，認為由於 bosutinib 和其它非 asciminib 之 TKIs 機轉為相似，因此對於接受過兩種以上 TKI（包含 bosutinib）失敗或不耐受的病人應該有效，故可接續使用。
- 針對具 T315I 突變病人，由於用量不同，並非此建議考量範圍。

(二) PBAC（澳洲）[12, 13]

澳洲 PBAC 於 2022 年 7 月和 2022 年 11 月公告有關本案藥品的評估報告，澳洲廠商首次申請納入給付的族群為經二線以上 TKI 治療失敗或不耐受的慢性期費城陽性 CML 成人病人，相關限制條件並未排除具 T315I 突變的病人。澳洲廠商主要提供本品的臨床實證資料為 ASCEMBL 試驗，然而該試驗未收案具有 T315I 突變的 CML 病人，且具有該突變的病人使用的劑量與未具突變的病人並不同^w。PBAC 建議將兩個族群的給付規定分開規範，並且建議廠商提交針對 T315I 突變病人的相關臨床證據以支持 asciminib 和 ponatinib 的不劣性比較。

經澳洲廠商重新送交相關臨床實證和經濟評估分析資料後，於 2022 年 11 月，PBAC 公告建議在提供特殊價格協議的情況下，將 asciminib 納入給付用於以下兩種情境：

- 經二線以上 TKI 治療失敗或不耐受^x，不具 T315I 突變，非處於急性期（blast

^w 具有 T315I 突變的病人，每日服用 asciminib 劑量為 200 mg/次，每日兩次；未具 T315I 突變則為每日服用 asciminib 劑量為 80 mg/天。

^x 此處 TKI 指：imatinib、dasatinib、nilotinib。TKI 治療失敗定義為符合以下任一條件：

- (1) 缺乏治療反應，包含：(a)在治療至少 3 個月後，未達到血液學反應，或者；(b)在治療至少 6 個月後，以骨髓切片分析顯示超過 95%的費城染色體陽性細胞，顯示未達到任何細胞遺傳學反應，或者；(c)在治療至少 12 個月後，未能達到或維持 MCyR 或周邊血液 BCR-ABL1 轉錄水平小於 1%；
- (2) 於先前 TKI 治療期間，MCyR 反應消失（骨髓切片分析顯示超過 35%的費城染色體陽性細

phase)^y的費城陽性 CML 成人病人；以及，

- 經一線以上 TKI 治療失敗或不耐受^z，具 T315I 突變^{aa}，非處於急性期的費城陽性 CML 成人病人。

於上述情境使用時，首次申請療程不得超過藥品給付計畫（PBS）補助 TKI 治療該疾病之上限 18 個月；於續用申請時，未提及療程時間上限，惟須證明病人持續達到 MCyR 或者周邊血液 BCR-ABL1 的轉錄水平小於 1%。

由於此次建議者主要針對不具 T315I 突變的慢性期 CML 病人建議納入給付，故以下主要摘述針對此族群的評估內容：

(1) 參考品

澳洲廠商認為 nilotinib 為主要參考品，ponatinib 為次要參考品。PBAC 和經濟次委員會（Economic Sub-Committee）則認為，對於不具 T315I 突變的病人，dasatinib 和 nilotinib 皆為可能的參考品^{bb}。

(2) 臨床證據評估

由於 bosutinib 未於澳洲上市，PBAC 主要參考澳洲廠商提交的間接比較分析做為參考依據，該比較分析主要使用第三期隨機對照試驗（ASCSEMBL）、nilotinib 的單臂研究（ENACT 試驗^{cc}），以及 ponatinib 的單臂研究（PACE 試驗）進行未校正、非錨定（unanchored）的間接比較，主要結果指標為 MMR 和 CCyR。PBAC 認為 ASCSEMBL 試驗之偏差風險（risk of bias）為低。

A. 相對於 nilotinib 的療效

Asciminib 相對於 nilotinib 的不劣性比較為非錨定、未經調整的間接比較，

胞)；

- (3) 於 TKI 治療期間，先前達到的分子反應消失（周邊血液 BCR-ABL1 的轉錄水平連續增加至少 5 倍，並於後續檢測確認 BCR-ABL1 大於 0.1%）；
- (4) 先前使用 TKI 治療任一病期的病人，其病程轉變至加速期；
- (5) 加速期 CML 以 TKI 治療期間出現疾病惡化（定義為周邊白血球細胞數、芽細胞數、嗜鹼性球或血小板增加 50% 以上）。

^y 雖然澳洲的 asciminib 並無取得用於加速期（accelerated phase）的適應症，但考量加速期的臨床需求性且人數少，PBAC 建議給付條件改為給付於非處於急性期的病人。

^z 此處 TKI 指：imatinib、dasatinib、nilotinib、ponatinib。

^{aa} 經骨髓切片病理檢查證實。

^{bb} 過去 24 至 48 個月，臨床上對於處方 TKI 的治療理念轉變成慢性期的 CML 應盡早強化治療，因此分析 2021 年的處方資料可發現近年以 imatinib 作為三線的比例逐漸升高，同時 nilotinib 和 dasatinib 以一線使用的比例也逐漸提升。因此，在不同的臨床情境下，imatinib 亦為可能的取代品。PBAC 認為，對於部分病人而言，asciminib 相對於 imatinib 可提供較佳的療效。

^{cc} 廠商原亦欲納入 Giles et al. 的研究進行分析，唯該研究未報告分析的時間點，故最終無法將該篇研究數據加入分析。

試驗來源主要為 ASCEMBL 試驗和 ENACT 試驗。兩項試驗部分重要的基期特徵兩試驗並不相似，如先前曾接受過 TKI 的線數（ASCSEMBL 試驗接受線數較多）、自首次診斷的時間（ASCSEMBL 試驗較短），或受試者的體能狀態（ECOG PS^{dd}，ASCSEMBL 試驗 0 分比例較高）。澳洲廠商在 MMR 指標分析中是擷取 ENACT 試驗中的法國受試者次族群來進行比較，該分析族群非預先指定對象，且部分重要的基期特徵未知，如受試者對先前 TKI 的最佳反應、自首次診斷的時間，或受試者的體能狀態。未校正、未錨定的 MMR 比較結果並未顯示 asciminib 與 nilotinib 兩者之間有統計上顯著差異；然而澳洲廠商亦未在在建議書中建議不劣性之邊界。在 CCyR 指標方面，ASCSEMBL 試驗只針對基礎期沒有 CCyR 反應的病人進行分析，而 ENACT 試驗是對所有病人分析 CCyR，導致結果可能會偏向 asciminib 較差。CCyR 指標則僅呈現第六個月的分析結果，統計結果顯示有利於 asciminib。

PBAC 最終結論認為，asciminib 相對於 nilotinib 的不劣性比較，雖因試驗之間的遞移性問題（transitivity issues）、分析結果的解釋、缺乏不劣性比較的臨界值（margin）、比較的治療組於不同時間點進行分析，以及分析的次族群之基期特徵缺失等，而使得結果具有不確定性；但考量現行於治療慢性期 CML 可得的實證，PBAC 認為 asciminib 不劣於 nilotinib 的說法是有可能。有關 asciminib 相對 nilotinib 的間接比較分析數據詳如表五。

表五 asciminib 相對 nilotinib 的間接比較分析（採用 ASCSEMBL 試驗初始分析和 ENACT 試驗）

	Asciminib N n (%)	Nilotinib N n (%)	未校正 OR 95% CI P 值	未校正 RR 95% CI P 值	未校正 RD 95% CI P 值
累積主要分子反應率(MMR)					
Asciminib (前經 ≥ 2 個 TKI) vs. nilotinib (ENACT 試驗，法國受試者，前經 ≥ 1 個 TKI)					
第 24 週 (6 個月)	N=157 43 (27.4%)	N=168 42 (25.0%)	1.13 (0.69, 1.86) P=0.62	1.10 (0.76, 1.58) P=0.62	0.02 (-0.07, 0.12) P=0.62
第 48 週 (12 個月)	N=157 55 (35.0%)	N=168 62 (36.9%)	0.92 (0.59, 1.45) P=0.73	0.95 (0.71, 1.27) P=0.73	-0.02 (-0.12, 0.09) P=0.73
Asciminib (前經 2 個 TKI) vs. nilotinib (ENACT 試驗，法國受試者，前經 ≥ 1 個 TKI)					
第 24 週 (6 個月)	N=89 29 (32.6%)	N=168 42 (25.0%)	1.45 (0.82, 2.55) P=0.20	1.30 (0.88, 1.94) P=0.19	0.08 (-0.04, 0.19) P=0.21
第 48 週 (12 個月)	N=89 36 (40.5%)	N=168 62 (36.9%)	1.16 (0.69, 1.97) P=0.58	1.10 (0.80, 1.51) P=0.57	0.04 (-0.09, 0.16) P=0.58

^{dd} ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）。

	Asciminib N n (%)	Nilotinib N n (%)	未校正 OR 95% CI P 值	未校正 RR 95% CI P 值	未校正 RD 95% CI P 值
累積完全細胞遺傳學反應(CCyR)					
Asciminib (前經 ≥ 2 個 TKI) vs. nilotinib (ENACT 試驗, 前經 ≥ 1 個 TKI)					
第 24 週 (6 個月)	N=103 42 (40.8%)	N=1422 381 (26.8%)	1.88 (1.25, 2.84) P=0.003	1.52 (1.19, 1.95) P=0.0009	0.14 (0.04, 0.24) P=0.005
縮寫：CI = confidence interval; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = relative risk; TKI=tyrosine kinase inhibitor。					

B. 相對於 ponatinib 的療效

關於 asciminib 相對於 ponatinib 的不劣性宣稱，廠商第一次送件主要基於 ASCEMBL 試驗和 PACE 試驗的比較，分析結果顯示在未經校正的情況下，asciminib 相對於 ponatinib 於 MMR 和 CCyR 的比較未有顯著差異。該分析結果未獲 PBAC 支持，主要是認為間接比較易受到基期特質差異的影響，而 asciminib 的預後相關因子優於 ponatinib，因此間接比較分析可能受到影響。此外，ASCEMBL 試驗未收案具有 T315I 突變的 CML 病人，然而現行於澳洲使用 ponatinib 的病人多為具有 T315I 突變的病人。

廠商於第二次送件依據 PBAC 建議，提交於 CABL001X2101 試驗（使用 asciminib）和 PACE 試驗（使用 ponatinib）中具 T315I 突變的臨床數據，進行間接比較；分析 MMR 和 CCyR 的結果顯示，asciminib 相對於 ponatinib 未有顯著差異。PBAC 雖認為非錨定及未經調整的間接比較具有不確定性，但結論認為 asciminib 相對於 ponatinib 於 T315I 突變的 CML 病人，未有證據顯示臨床療效和安全性的差異。

C. 相對安全性分析

PBAC 不接受 asciminib 相對於 nilotinib 或 ponatinib 有較佳的安全性之論述。PBAC 指出 ASCEMBL 試驗中，asciminib 相對於 bosutinib 的任何不良事件、嚴重不良事件、致命不良事件等未具統計學顯著差異。此外，ASCEMBL 試驗收案之試驗對象，相較於 ENACT 試驗和 PACE 試驗，更為年輕，並且 ECOG PS 更低。PBAC 認為在非錨定及未經調整的間接比較之下，無法得出 asciminib 的安全性優於 nilotinib 的結論。總結認為，可得數據並無法支持 asciminib 相對於 nilotinib 或 ponatinib 有比較好的安全性。澳洲廠商於第二次送件亦無針對 asciminib 較 nilotinib 相對安全性有額外補充。

(3) 消費者意見

PBAC 的消費者意見主要來自：專業醫護人員（health care professional）、白血病基金會（The Leukaemia Foundation）、澳洲罕見癌症協會（Rare Cancers Australia），彙整如下：

專業醫護人員認為，在其它 TKI 治療失敗的情況下，asciminib 提供相對目前治療有效且有較低的毒性，為已無其它治療選擇的病人之必要藥品。臨床醫師認為，asciminib 的耐受性優於 imatinib（以腸胃道副作用而言），或 dasatinib（以胸腔積水的副作用而言），並且能夠快速降低白血病負擔（leukemia load）。臨床醫師注意到，與先前的 TKI 相比，asciminib 有較高的分子反應。臨床醫師認為，病人對 asciminib 的治療反應各異，但部分病人可能很好，且多數病人不會有日常副作用。臨床醫師表示一些不耐受其它 TKI 治療，僅存的治療方案為異體移植的病人，對 asciminib 有良好的耐受性。

病人意見方面，接受第二代 TKI 的病人表示藥品副作用降低生活品質。Asciminib 具有良好耐受性，且與治療此族群的其它療法相比，並無同樣的副作用。

(三) NICE（英國）[14]

英國 NICE 於 2022 年 8 月發布一份醫療科技評估報告，建議將 asciminib 納入給付用於治療經兩種以上 TKI 治療，且無 T315I 突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病成人病人；廠商須依商業協議提供藥品。相關評論內容如下：

1. 建議給付理由

一般常用於經兩種以上的 TKI 治療，且無 T315I 突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病的治療藥品包含 bosutinib、ponatinib、dasatinib，或 nilotinib。其它治療選項包含異體幹細胞移植（allogeneic stem cell transplant）；雖然該方式可以治癒病人，然而對於多數病人並不合適。

臨床試驗顯示 asciminib 相對於 bosutinib 有較好的療效，但是 asciminib 比 bosutinib 可延長生命的效果程度具有不確定性。以間接比較分析 asciminib 相對於其它 TKI 之相對療效尚不明確，因此相對療效和成本效益分析結果具有不確定性。然而，NICE 考量成本效益估計結果為英國國民健康服務（NHS）資源可接受的範圍內，因此建議納入給付。

2. 參考品

於 CML 的治療選項中，倘若病人經使用三種主要的 TKI (imatinib、dasatinib 和 nilotinib) 治療，但不耐受或具有抗藥性，則後續治療選擇包含 bosutinib 和 ponatinib。Imatinib 是多數人做為第一線的治療藥品，因此並非合適的參考品；nilotinib 和 dasatinib 則通常是早於英國廠商建議 asciminib 的臨床地位，即第二線。委員會認為多數接受三線以上治療的病人皆會使用 bosutinib，而 ponatinib 則適用於對於 bosutinib 具有抗藥性的病人。結論認為，雖然 imatinib 以外的藥品皆為潛在的參考品，但是 bosutinib 和 ponatinib 為 asciminib 主要的參考品。

3. 相對療效及安全性評估

有關 asciminib 用於經兩種以上 TKI 治療，且無 T315I 突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病之實證主要來自 ASCEMBL 試驗（相關數據詳見本報告「三.（四）.2 電子資料庫相關文獻」），試驗主要療效指標為第 24 週的主要分子反應，分析結果顯示 asciminib 相對 bosutinib 有較佳的反應率，並且於次要指標完全細胞學反應亦觀察到 asciminib 有較佳的結果，然而於整體存活期和無惡化存活期則因數據尚未成熟，因此 asciminib 相對延長生命的效果具有不確定性。

英國廠商提供一系列的非錨定配對調整間接比較研究（matching-adjusted indirect comparisons, MAIC）以比較 asciminib 與 ponatinib、nilotinib，以及 dasatinib 於主要分子反應率指標和至治療停止所需時間指標（time to treatment discontinuation, TTD）。實證資料審查小組（ERG）認為至治療停止所需時間指標於原始分析、非錨定分析以及錨定分析之間的結果並不一致，因此認為 TTD 指標並非替代存活分析的合適指標。ERG 認為主要分子反應率可能為較合適的分析指標，並且將 asciminib 與 HMRN^{cc}數據資料庫中的其它 TKI 進行比較，分析結果顯示 asciminib 與 dasatinib 或 nilotinib 並無明確的差異證據^{ff}。委員會認同 MAIC 分析的不確定性，特別是以 TTD 指標的分析結果、該分析的每個比較品之參考試驗來源皆僅有一項研究，以及校正的變項有限。最終結論認為廠商提交的間接比較分析是適當的證據，但相關結果解讀須謹慎。

4. 病友意見

CML 的臨床症狀包含體重減輕、食慾不振、脾腫大、皮疹、貧血、出汗、嗜睡、腹脹、睡眠障礙、肌肉痠痛、肌肉痙攣，以及記憶喪失。病人專家亦說明被診斷為 CML 對於心理造成影響，且現行的 TKI 副作用亦會影響日常生活，對於家庭生活、教育，以及工作帶來影響，許多被診斷為 CML 的病人必須停止或減

^{cc} HMRN：血液惡性腫瘤研究網絡（Haematological Malignancy Research Network）為英國 York 大學研究人員與 14 家英國國民保健署醫院聯合研究，蒐集有關白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和相關血液疾病資訊，以及從多個來源蒐集病人的實驗數據、死亡率、問卷調查等資料。

^{ff} HMRN 數據資料庫中使用 ponatinib 的人數有限，因此未有 ponatinib 的分析結果。

少工作。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[15]

蘇格蘭 SMC 於 2022 年 10 月公告有關本案藥品的評估報告，建議將 asciminib 納入給付用於費城染色體陽性慢性期的 CML 病人，病人須曾接受兩種以上 TKI 治療，並且不具 T315I 突變；上述建議之成本效益結果僅適用於廠商依經核准的 NHSScotland 病人用藥可近性方案（PAS）之協議內容，或以同等或更低的 PAS/牌價供貨。Asciminib 符合 SMC 的孤兒條款（orphan criteria）。

SMC 認為適當之比較品為 bosutinib、nilotinib、dasatinib、ponatinib。SMC 主要參考 ASCEMBL 試驗和一份蘇格蘭廠商提供的間接比較分析結果。SMC 總結認為 asciminib 提供相對於其它 TKI 不同的機轉選擇，且 ASCEMBL 試驗的分析結果顯示於第 24 週和第 96 週 MMR 的分析結果顯示，asciminib 相對於 bosutinib 有具有意義的臨床改善，且於次族群分析結果似乎基本一致，包含第三、四、五線的次族群分析結果，亦顯示一致的方向性。然而，臨床證據仍具有部分的不確定性，包含 asciminib 於第 24 週 MMR 分析結果低於計算樣本數時預期的比例，以及目前試驗結果為替代性指標，有關無惡化存活期和整體存活的資料仍有待後續發表（該結果亦有可能因試驗可接受 bosutinib 轉換至 asciminib 而使結果受到干擾）。間接比較研究結果具有高度不確定性，原因包含：對照組的臨床試驗品質、非錨定的間接比較方法、至治療終止的時間指標改以治療長度作為替代指標、納入分析的人數少、配對的項目有限、受試者追蹤時間不一致，以及於各試驗於突變的收案標準具有異質性，皆影響分析結果的穩健度。然而，臨床證據雖具有上述不確定性，SMC 仍認為臨床證據是可接受的。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	治療先前曾接受兩種以上的 TKI 治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病成人
Intervention	asciminib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)、間接比較分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 24 日止，以“ascimini”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 1 月 24 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 56 筆資料，PubMed 得到 119 筆資料，Embase 得到 380 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀後，排除重複文獻、非目標疾病、非經兩種以上 TKI 使用族群、研究對象為孩童、非屬本案藥品單獨使用之研究、未提供相對療效或相對安全性研究，以及在研究設計方面非屬系統性文獻回顧（如：評論性質文獻）或者僅為個案研究之相關文獻，最後共納入 9 篇文獻進行相對療效及安全性探討，其中 6 篇為臨床試驗之相關研究，3 篇為有關本案藥品的間接比較研究。此外，部分未能於文獻獲得之臨床數據，本報告補充我國仿單刊載之數據以補充相關資訊。

- 臨床試驗：6 篇臨床試驗文獻為本案的 ASCSEMBL 試驗 (NCT03106779) 分析 asciminib 相對於 bosutinib 的相對療效[16-21]；其中，3 篇提供於第 24 週、48 週及 96 週的相對療效分析結果[16-18]，2 篇為生活品質研究[20, 21]，另有 1 篇為針對日本受試者的次族群分析[19]。上述文獻中，由於部分研究主題重複且數據相近，本報告以具有較新或完整報告的文獻為主軸，倘若期刊摘要文獻提供額外資訊則補充於內文。
- 間接比較研究：3 篇間接比較研究為分析 asciminib 相對於 ponatinib、nilotinib，以及 dasatinib 的相對療效分析[22-24]，其中 2 篇為期刊摘要文獻[23, 24]。

A. 臨床試驗[16, 18, 20]

(a) 試驗設計[16]

ASCSEMBL 試驗 (NCT03106779) 於多國多中心、開放式標籤、具活性對照

組的隨機分派的第三期臨床試驗，由 Novartis 出資執行。試驗受試者條件為年齡 ≥ 18 歲的慢性期 CML 病人，需經歷兩種 TKI 治療失敗（須符合 2013 European LeukemiaNet [ELN] 推薦使用二線藥品之標準^{gg}）或對最近的 TKI 治療不耐受。於篩選階段，BCR-ABL1^{IS} 的轉錄水平須為 $\geq 1\%$ （若為不耐受的病人，則 BCR-ABL1^{IS} $\geq 0.1\%$ ）。受試者的 BCR-ABL1 若具 T315I 或 V299L 突變，則排除於試驗之外。

受試者以 2:1 的比例隨機分派至 asciminib（40 mg，每天兩次）或 bosutinib（500 mg，每天一次），並且以基期有／無主要細胞遺傳學反應（MCyR）進行分層隨機分派。受試者若對 bosutinib 治療無效可改用 asciminib，倘若非因治療無效（例如因不耐受治療）而停用 bosutinib，則不可改用 asciminib；受試者若從 bosutinib 轉用 asciminib 後所蒐集的療效數據則不納入主要分析。

試驗主要療效指標為第 24 週的主要分子反應（BCR-ABL1^{IS} $\leq 0.1\%$ ），且受試者於第 24 週之前不能有治療失敗的情形（缺乏療效或因任何原因終止試驗）；統計以 Cochran–Mantel–Haenszel 進行檢定，雙尾 α 值為 0.05，並以基期的主要細胞遺傳學反應狀態作為分層。關鍵次要療效指標為第 96 週的主要分子反應率，其它次要療效指標如第 96 週的完全細胞遺傳學反應（CCyR^{hh}）等。

(b) 受試者基期資料[16]

於 2017 年 11 月至 2019 年 12 月，共計有 233 位前經兩種 TKI 治療以隨機分派至 asciminib（157 位）或 bosutinib（76 位），全數受試者皆納入進行療效分析，基期約有 29.2% 受試者處於 MCyR 狀態（asciminib 為 29.3%，bosutinib 為 28.9%）。雖然試驗為隨機分派，但可觀察到兩組部分基期特徵有不平衡的情況，如 asciminib 組有較多的男性（52.2% vs. 40.8%）；在最近一次使用 TKI 方面，asciminib 組有較多的比例為不耐受試驗前最近一次使用的 TKI（37.6% vs. 28.9%），而相對較少的比例為對最近一次 TKI 治療無效（60.5% vs. 71.1%）；以治療線別而言，asciminib 組有較高的比例是作為三線的情境使用（52.2% vs. 39.5%），bosutinib 組則有較高的比例以四線以上的情境使用（47.8% vs. 60.5%）。

(c) 相對療效評估[16, 18]

^{gg} 治療失效之基準，根據 ASCEMBL 試驗附錄摘錄 ELN 定義病人須符合以下任一條件：

- 治療開始後三個月以上，無完全血液學反應或 $>95\%$ 的費城陽性中期；
- 治療開始後六個月以上，出現 BCR-ABL1^{IS} $>10\%$ ，及/或 $>65\%$ 的費城陽性中期；
- 治療開始後十二個月以上，出現 BCR-ABL1^{IS} $>10\%$ ，及/或 $>35\%$ 的費城陽性中期；
- 治療開始後的任何時間，完全血液學反應消失、完全細胞遺傳學反應消失，或部分細胞遺傳學反應消失；或檢測出新的 BCR-ABL1 突變（潛在對 asciminib 或 bosutinib 出現抗藥性）；或連續兩次確認主要分子反應消失；或費城染色體陽性細胞出現新的染色體異常。

^{hh} CCyR：定義為至少 20 個中期的檢驗中，骨髓不具有中期[7]。

於分析截止日之時（2020 年 5 月 25 日），所有受試者追蹤的中位數時間為 14.9 個月，並且完成 24 週的訪視或提前終止。仍繼續接受 asciminib 或 bosutinib 治療的受試者比例分別為 61.8% 和 28.9%，停止治療的受試者比例則分別為 37.6% 和 71.1%。於 24 週完成治療之前停用 asciminib 或 bosutinib 的比例分別為 16.6% 和 32.9%，常見停用的原因不良事件（asciminib 為 4.5%，bosutinib 為 14.5%）和缺乏療效（asciminib 為 4.5%，bosutinib 為 6.6%）。24 週後常見停止治療原因為缺乏療效，其次為不良事件。

主要療效指標分析結果顯示，asciminib 組和 bosutinib 組於第 24 週的主要分子反應率分別為 25.48% 和 13.16%，於校正兩組基期 MCyR 狀態之後，兩組差異為 12.24%（95% CI：2.19% 至 22.30%， $P=0.029$ ）。另以多變量分析結果顯示，於調整基期 MCyR、性別、先前使用的治療，以及最近一次停止 TKI 的原因之後，所得之 MMR 分析結果與僅用基期 MCyR 校正之結果幾乎相同。

於關鍵次要療效指標方面，於追蹤時間中位數為 2.3 年（資料截止日期為 2021 年 10 月 6 日，asciminib 組暴露時間中位數為 23.7 個月，bosutinib 組為 7.0 個月）時，asciminib 組和 bosutinib 組於第 96 週的主要分子反應率分別為 37.58% 和 15.79%，經校正基期 MCyR 狀態後，兩組差異為 21.74%（95% CI：10.53% 至 32.95%， $P=0.001$ ）。其它次要療效指標，asciminib 組於第 24 週、第 96 週的 CCyR（僅分析基期沒有 CCyR 的受試者），亦相對 bosutinib 組有較佳表現。相關數據詳見表六^{ii,ij}。

表六 ASCEMBL 試驗針對經兩種以上 TKI 治療之慢性期 CML 療效分析結果[16, 18]

	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	差異* (95% CI, P 值)
主要分子反應率 (MMR)			
第 24 週 MMR 比例 (%) (95% CI)	25.48% (18.87 至 33.04)	13.16% (6.49 至 22.87)	12.24% (2.19 至 22.30, 0.029)
第 96 週 MMR 比例 (%) (95% CI)	37.58% (29.99 至 45.65)	15.79% (8.43 至 25.96)	21.74% (10.53 至 32.95, 0.001)
完全細胞遺傳學反應 (CCyR) [†]			
第 24 週 CCyR 比例	40.78% (31.20 至 50.9)	24.19% (14.22 至 36.74)	17.3% (3.62 至 30.99, 0.019 [†])

ⁱⁱ 研究亦針對深度分子反應率進行分析（該指標非為預設的次要療效指標），於第 96 週 asciminib 組達 BCR-ABL1^{IS} ≤ 0.01% 的比例高於 bosutinib 組（17.2% vs. 10.5%，未進行統計檢定）。

^{ij} 於無惡化存活期和整體存活指標方面，asciminib 組和 bosutinib 組的兩年無惡化存活估計比例分別為 94.4%（88.6% 至 97.3%）和 91.1%（79.5% 至 96.3%）；兩年整體存活估計比例分別為 97.3%（92.9% 至 99.0%）和 98.6%（90.2% 至 99.8%）。

	Asciminib (N=157)	Bosutinib (N=76)	差異* (95% CI, P 值)
第 96 週 CCyR 比例	39.81% (30.29 至 49.92)	16.13% (8.02 至 27.67)	23.87% (10.3 至 37.43, 0.001 [†])
*以基期主要細胞遺傳學反應狀態校正。 †僅分析基期沒有 CCyR 的病人 (asciminib 組 103 人, bosutinib 組 62 人); 各組 CCyR 比例的 95% CI 數值以及差異分析的 P 值主要參考我國 asciminib 仿單摘錄。 ‡名義 P 值			

(d) 安全性評估[16, 18]

Asciminib 組相對於 bosutinib 組有較低的不良事件比例 (89.7% vs. 96.1%)，較低的三級以上的不良事件比例 (50.6% vs. 60.5%)，以及治療相關不良事件亦較低 (63.5% vs. 88.2%)。Asciminib 組相對於 bosutinib 組因不良事件停藥的比例較低 (5.8% vs. 21.1%)，asciminib 組常見導致停止治療的不良事件為血小板減少症，bosutinib 組則為 ALT^{kk}升高。

Asciminib 組相對於 bosutinib 組有較高的比例發生三級以上的血液學異常，如：嗜中性白血球低下症 (17.9% vs. 14.5%)，以及血小板減少症 (21.8% vs. 9.2%)^{ll}。Asciminib 組相對於 bosutinib 組於三級以上的生化檢驗值有較高比例的異常項目包含澱粉酶升高 (1.3% vs. 0%)、三酸甘油酯升高 (7.1% vs. 2.6%)，以及尿酸鹽升高 (6.4% vs. 2.6%)；於部分項目則觀察到 asciminib 組相對於 bosutinib 組有較低的發生率，如 ALT 升高 (0.6% vs. 15.8%)、AST 升高 (0.6% vs. 6.6%)、肌酸磷化酶 (creatinine kinase) (1.9% vs. 5.3%)。除上述檢驗相關指標，asciminib 組亦觀察到有較高比例的動脈阻塞事件 (arterial-occlusive events) 發生率 (3.2% vs. 1.3%)。

Asciminib 組和 bosutinib 組分別有 4 位受試者和 1 位受試者於研究期間死亡，其中，asciminib 組於治療期間或治療結束後三十天內，有 2 位受試者分別因為動脈栓塞和缺血性中風死亡，另外 2 位則於停止 asciminib 治療後追蹤存活期間死亡；bosutinib 組的受試者死亡原因則為敗血性休克。

於長期追蹤 96 週之後，兩組於不良事件之分析與第 24 週發表之結果相近，asciminib 組於三級以上的不良事件比例亦觀察到有較低的比例 (56.4% vs. 68.4%)。Asciminib 組常見的三級以上的不良事件仍為血小板減少症 (22.4%) 和嗜中性白血球低下症 (18.6%)；bosutinib 組則為嗜中性白血球低下症 (14.5%)、腹瀉 (10.5%) 和 ALT 上升 (14.5%)。於動脈阻塞事件，asciminib 組仍觀察到相

^{kk} Alanine aminotransferase，為肝功能相關指標。

^{ll} 嗜中性白血球低下症(neutropenia)含：嗜中性白血球低下症、嗜中性白血球數減少，及嗜中性白血球低下合併發燒。血小板減少症(thrombocytopenia)含：血小板減少症和血小板數減少。

對 bosutinib 組有較高發生率 (5.1% vs. 1.3%)。於整體試驗中觀察到的死亡事件，於 asciminib 組為 5 位，bosutinib 組為 2 位。

(e) 生活品質評估[20]

生活品質的分析主要使用四種自我通報的病人評估量表進行測量，包含：MDASI-CML、EQ-5D-5L、PGIC-CML、WPAI-CML^{mm}，研究測量時間點為基期、第 4、8、12、16、24、36、48 週，於就診時進行紀錄。分析追蹤 48 週之後的生活品質評估結果顯示如下，於解讀該數據時須留意本試驗為開放性設計。

- MDASI-CML：asciminib 組相對 bosutinib 組於 MDASI-CML 問卷有較佳表現的項目為腹瀉、噁心、失去食慾等項目，其中又以腹瀉評估兩組分數差距最大，為 -1.7 (95% CI：-2.2 至 -1.3)，具臨床意義上的差異。
- EQ-5D-5L：兩組於 VAS 的分數差異為 3.9 (95% CI：-0.5 至 8.2)，未達顯著差異。
- PGIC-CML：asciminib 組和 bosutinib 組為症狀改善的比例分別為 47% 和 20% 然於解讀須注意兩組於第 48 週失去追蹤的比例皆高 (asciminib 組接近 50%，bosutinib 組接近 80%)。
- WPAI-CML：asciminib 組下降 6.5% 的活動障礙，bosutinib 組下降 1.0% 的活動障礙，兩組差異為 -5.5% (95% CI：-11.1 至 0.1)，未達顯著差異。在工作能力方面的影響分析則受限於目前仍在工作的受試者比例較低 (asciminib 組和 bosutinib 組分別僅有 27 位和 8 位受試者)，但觀察到 asciminib 組有較佳的整體工作表現 -2.1 (95% CI：-12.9 至 8.7)，未達顯著差異。

(f) 次族群分析結果[16, 18, 19]

研究依據基期 MCyR 狀態、性別、種族、年齡、停用最近一次 TKI 之原因、前經 TKI 治療線數、治療線別、BCR-ABL1 是否突變、BCR-ABL1^{IS} ≥ 1% 或 < 1%

^{mm} 評估量表：

- MDASI-CML：M.D. Anderson Symptom Inventory – CML，評估 CML 症狀對日常生活的干擾，包含 13 種評估不同癌別和治療的核心症狀，以及 7 種 CML 相關症狀的評估；亦評估症狀對於 6 種日常活動的干擾程度。評估分數為各項症狀評估分數 (0 至 10 分) 的平均值，分數越高，症狀對病人的干擾程度越嚴重，以 1.5 分為最小臨床重要差異值。
- EQ-5D-5L VAS：由 5 種面向和 5 種健康程度的評估量表，以及視覺類比量表 (0 至 100 分，100 分為最佳健康狀態) 組成，為個人健康提供單一量化數值並可用於健康經濟評估，以 7 分為最小臨床重要差異值。
- PGIC-CML：Patient Global Impression of Change – CML，為單項量表，詢問病人自治療開始後，CML 的症狀改善程度 (0 至 7 分，分數越高越差，本篇研究將 1 至 3 分分類為改進、4 分為無變化、5 至 7 分則為惡化)。
- WPAI-CML：Work Productivity and Activity Impairment – CML，評估 CML 執行工作和常規活動的能力 (回顧過去七天的狀況)，對於正在工作的病人會評估三個量表，對所有病人皆評估一般活動障礙。分數為 100 分並以百分比表示，分數越高，損傷越高 (負值代表改善)，以 15% 為最小臨床重要差異值。

進行次族群分析[16, 18]，分析結果顯示不論於第 24 週 MMR 或於第 96 週 MMR，次族群分析結果的方向性與整體族群分析結果一致，並且於部分次族群仍可觀察到 asciminib 組相對 bosutinib 組的風險差異分析顯示 asciminib 組有較佳的表現。例如，於停用最近一次 TKI 之原因為失去療效的次族群，分析顯示 asciminib 組相對 bosutinib 組於第 24 週 MMR 的差異為 15.5% (95% CI: 5.3%至 25.7%)，第 96 週 MMR 的差異為 23.1% (95% CI: 11.5%至 34.7%)；於基期 BCR-ABL1^{IS} ≥ 1% 的次族群分析結果顯示，asciminib 組相對 bosutinib 組於第 24 週 MMR 的差異為 12.8% (95% CI: 2.7%至 22.9%)，第 96 週 MMR 的差異為 20.6% (95% CI: 9.4%至 31.8%)；其它具明顯差異的次族群包含：基期為 MCyR 狀態、女性、18 至小於 65 歲、試驗藥品為五線以上治療，以及基期未具 BCR-ABL1 突變。

日本族群的次族群分析結果 (asciminib 組 13 人，bosutinib 組 3 人) [19]，分析結果顯示 asciminib 組於第 24 週 MMR 為 30.8% (95% CI: 9.09%至 61.43%)，bosutinib 組則未有達 MMR 的受試者；分析基期沒有 CCyR 的 8 位受試者，asciminib 組於第 24 週 CCyR 比例為 50% (95% CI: 15.7%至 84.3%)，與整體族群分析結果具一致的方向性。

B. 間接比較研究[22]

本報告共計尋獲 3 篇間接分析 asciminib 相對於 ponatinib、nilotinib，以及 dasatinib 的療效分析，由於 3 篇文獻分析結果相似，本報告以具完整文獻的分析結果進行摘錄[22]。

Atallah 等人主要分析 asciminib 相對於 ponatinib、nilotinib，以及 dasatinib 針對 MMR、CCyR，以及至治療終止的時間 (time to treatment discontinuation, TTD) 之指標進行相對療效分析。本研究由 Novartis Services Incorporation, East Hanover, NJ, USA 出資進行。研究共計納入六項研究進行分析^{nm}，並且根據系統性文獻回顧和專家諮詢的結果選取校正的變項共計 9 項^{oo}。經基礎校正後的分析結果顯示：

- Asciminib 相對於 ponatinib：於第六個月 MMR 之相對風險比 (relative risk, RR) 為 1.55 (95% CI: 1.02 至 2.36)，於第十二個月 MMR 之 RR 為 1.48 (95% CI: 1.03 至 2.14)，顯示 asciminib 有較佳的 MMR。於第六個月和第十二個月的 CCyR 則兩組差異未達顯著，RR 分別為 1.11 (95% CI: 0.81 至 1.52) 和 0.97

^{nm} 納入分析研究：ASCEMBL 試驗、第二期單臂的 PACE 試驗 (ponatinib 203 人，含 T3151 突變病人)、Giles 等人發表的第二期單臂試驗 (nilotinib 39 人)、Tan 等人發表的回溯性單中心研究 (dasatinib 24 人)、Rossi 等人發表的多中心前瞻觀察性研究 (nilotinib 48 人，dasatinib 34 人)，及 Ibrahim 等人發表的單中心觀察性研究 (dasatinib、nilotinib 共 26 人)。

^{oo} 校正的變項包含：性別、年齡、種族、基期為部分遺傳細胞學反應、試驗前接受的 TKI 數、對 TKI 無效、對 TKI 無法耐受、突變狀態、ECOG PS。

(95% CI：0.73 至 1.28)。

- Asciminib 相對於 dasatinib：於第六個月 MMR 之 RR 為 1.52 (95% CI：0.66 至 3.53)，兩組差異未達顯著。
- Asciminib 相對於 nilotinib：於 TTD 指標方面，asciminib 的 TTD 中位數仍未達到，nilotinib 的 TTD 中位數為 11 個月；經校正後，仍觀察到 asciminib 組有較長的 TTD。
- Asciminib 相對於 nilotinib 和 dasatinib：於第六個月 CCyR 之 RR 為 3.57(95%CI: 1.42 至 8.98)，於第十二個月 CCyR 之 RR 為 2.03 (95%CI：1.12 至 3.67)，顯示 asciminib 有較佳的 CCyR。

在安全性分析方面，由於不良事件的定義、分類、頻率和嚴重度，以及接受 TKI 的長度時間並不一致，因此研究無法進行間接比較，僅採用原始資料進行比對。研究結論認為 asciminib 有較佳的不良事件分析結果，且相對於 dasatinib、nilotinib 和 ponatinib 於治療終止指標具有較佳的結果。

然而，於解讀上述間接比較結果須注意，由於納入分析的試驗或研究追蹤時間和收案條件各異，且部分藥品（如相對 dasatinib 和相對 nilotinib／dasatinib 的比較）僅有觀察性研究數據做為對照來源；納入分析的病人數偏少，以及經校正後損失的分析人數偏多等，皆可能使此間接比較結果受限，具有不確定性。

(五) 建議者提供之資料

本報告於 2024 年 1 月收到建議者提出的送審資料，內容包含：新藥給付建議書、藥品許可證、藥品仿單、主要醫療科技評估組織評估報告、臨床實證資料，及財務影響分析等資料。有關本案藥品相對於其它現行治療藥品的實證資料，建議者提供本案藥品的 ASCEMBL 試驗文獻[16]以及間接比較研究[22]，詳細資料已於前摘述，於此不再贅述。建議者亦提供有關本案藥品於我國以恩慈療法使用之治療結果分析，由於該資料屬廠商機密資料，本報告不另摘述。

整體而言，建議者提供的療效資料完整，送審資料品質良好；惟參考資料若能更有系統性的彙整，能使閱讀者能夠更快速擷取相關資料重點。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者申請建議將 asciminib 納入給付用於「治療先前曾接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+

CML-CP)成人病人」，該適應症的樞紐試驗未納入具有 T315I 突變的病人

經查詢衛生福利部食品藥物管理署的許可證網頁、健保給付規定，並且參考國際臨床指引，與本案藥品具相近治療地位的藥品包含：imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib、ponatinib，以及 omacetaxine。其中，bosutinib 和 omacetaxine 皆未於我國取得藥品許可證。Ponatinib 則雖已取得適應症，然而健保給付範圍僅涵蓋具 T315I 突變之慢性期 CML 病人；nilotinib 健保給付規定僅限制於 imatinib 治療後產生抗藥性或不耐受使用；dasatinib 之健保給付規定註明是於第一線、第二線經 imatinib 治療後產生抗藥性或不耐受使用，但經諮詢臨床醫師與分析健保資料庫，仍有病人於第三線使用，亦符合臨床指引建議。Imatinib 雖可在第三線使用，但考量於國際臨床指引中，imatinib 於後線之使用情境未獲指引推薦。綜合上述考量，本報告認為本案藥品的療效參考品主要為 nilotinib 與 dasatinib。

(二) 醫療科技評估組織之給付建議

本報告於主要醫療科技評估組織尋獲加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC，以及英國 NICE 發表的醫療科技評估報告，並且於蘇格蘭 SMC 亦尋獲有關本案藥品的相關評估意見。經檢視主要醫療科技評估組織的給付建議，加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC，以及英國 NICE 皆建議將 asciminib 納入給付用於治療先前接受過兩種以上 TKI 治療的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病成人病人。其中，加拿大 CADTH/pCODR 的給付條件額外限制病人不能具有 V299L 突變；澳洲 PBAC 則考量臨床的需求性，將具 T315I 突變的病人一起納入給付考量，且給付範圍從慢性期擴展至只要非處於急性期的病人即可使用；英國 NICE 的建議範圍與本次建議者建議納入給付的族群一致。

各主要醫療科技評估組織建議中對於相對療效評估情境略有差異。加拿大 CADTH 建議是依據 ASCEMBL 試驗結果顯示 asciminib 較 bosutinib 療效較佳；澳洲 PBAC 建議中，針對不具 T315I 突變病人，其情境是基於間接比較結果顯示 asciminib 與 nilotinib 之間應具有不劣性；英國 NICE 建議之情境則亦是基於 ASCEMBL 試驗結果顯示 asciminib 較 bosutinib 療效較佳。

(三) 相對療效與安全性

本報告於電子資料庫搜尋結果中，主要尋獲本案藥品的主要臨床試驗 ASCEMBL 試驗，以及一項分析 asciminib 相對於 ponatinib、nilotinib，以及 dasatinib 的間接比較研究結果。

於直接比較方面，根據 ASCEMBL 試驗分析結果顯示，asciminib 組和 bosutinib 組於主要療效指標第 24 週的主要分子反應率分別為 25.48% 和 13.16%，於校正兩組基期 MCyR 狀態之後，兩組差異為 12.24% (95% CI: 2.19% 至 22.3%，

P=0.029)，顯示 asciminib 組有較佳的表現。於關鍵次要和次要療效指標（第 96 週的主要分子反應率、第 24 週和第 96 週的完全細胞遺傳學反應），asciminib 組亦相對 bosutinib 組有較佳表現。次族群分析第 24 週和第 96 週的主要分子反應率亦可觀察到一致的方向性。然而，由於 bosutinib 未於我國上市，主要試驗能提供的相對療效資訊有限。

有關本案藥品相對於我國現有給付藥品之相對療效，主要來自 Atallah 等人發表的間接比較研究，分析顯示 asciminib 相對於 dasatinib 於第六個月的主要分子反應率分析結果未有顯著差異；asciminib 相對於 nilotinib 和 dasatinib 的混合對照組則顯示有較佳的完全細胞遺傳學反應。然而，於解讀上述間接比較結果仍須注意，由於納入分析的試驗或研究追蹤時間和收案條件各異、納入分析的病人數偏少，以及經校正後損失的分析人數偏多等，可能使此間接比較結果受限，亦具有不確定性。

於安全性分析方面，asciminib 組相對於 bosutinib 組有較低的不良事件比例、三級以上的不良事件比例，以及治療相關不良事件比例。Asciminib 組相對於 bosutinib 組有較高的比例發生三級以上的血液學異常，如：嗜中性白血球低下症（17.9% vs. 14.5%），以及血小板減少症（21.8% vs. 9.2%），血小板減少症為 asciminib 組常見導致停止治療的不良事件。Bosutinib 組相對 asciminib 組則有比較高的比例發生三級以上的肝功能異常。長期追蹤 96 週的結果與第 24 週發表結果相近。

(四) 醫療倫理

查無系統性蒐集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題之不足，本報告彙整加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 於評估報告呈現之病友意見及臨床需求訊息。

1. 生活品質：病人診斷為 CML 對於心理造成影響，且現有的 TKI 藥品副作用亦會影響日常生活，許多被診斷為 CML 的病人必須停止或減少工作。多數診斷為慢性期 CML 的病人並未感到不適，但由於治療費用和多次就診而造成經濟壓力，病人照顧者的日常生活也受到影響。
2. 醫療現況：現行治療的 TKI 具有多種副作用，包含疲勞、肌肉痙攣或疼痛、皮疹、關節疼痛、頭痛、體液滯留，以及嚴重的心血管問題，副作用對病人的生活品質帶來影響。
3. 本品使用經驗：多數接受 asciminib 的病人認為該藥品對於日常生活具有正向的影響和改善生活品質，並且會向其他 CML 病人推薦此藥品。
4. 對新治療的期待：病人認為延長存活期、提高生活品質、減少副作用，以及恢復正常生活非常重要。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 8 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 7 月及同年 11 月分別公告一份評估報告。
NICE (英國)	於 2022 年 8 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2022 年 10 月公告評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 8 月公告有一份有關 asciminib 的醫療科技評估報告，建議 asciminib 的起始條件為用於慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病成人病人，且先前接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治療失敗或無法耐受者；病人不能為加速期或急性期，以及經過事前評估後無 T315I 或 V299L 基因突變者。續用條件為 (1) 治療開始後三至六個月需檢測血液學、細胞遺傳學 (若有執行骨髓抽吸)、和使用 RT-PCR 檢測分子學反應；(2) 此後每三至六個月執行血球計數和 RT-PCR 檢測分子學反應；(3) 藥品毒性可被病人和臨床醫師接受。CADTH 認為臨床證據顯示相較 bosutinib，asciminib 有較高的主要分子學緩解反應率 (major molecular response, MMR)。與其他治療相比，asciminib 亦能夠提高存活率、維持或改善與健康相關

的生活品質、以及有較少的副作用。故在廠商同意調降至少 26% 的支付價格之前提下，建議給付 asciminib。

廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期之慢性骨髓性白血病成人病人。介入策略為 asciminib，比較策略為 bosutinib、ponatinib、nilotinib、dasatinib、以及異體造血幹細胞移植。研究採用分段存活模型 (partitioned survival models)，分析期間設定為終生 (40 年)，採加拿大公共經費健康照護付費者 (Canadian publicly funded health care payer) 觀點。模型中的主要參數來自 ASCEMBL 臨床試驗。

CADTH 認為廠商所提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- Asciminib 相較其他比較策略的相對效果存在不確定性：就 ASCEMBL 臨床試驗中 asciminib 相較於 bosutinib 在整體存活期的結果，仍缺乏足夠的證據。asciminib 相較其他比較策略的相對療效結果是來自於高度不確定性的間接比較證據，亦無法得出結論。廠商的基礎分析，很大程度依賴長期效益外推和缺乏治療效益減弱，這些並沒有得到臨床證據的支持，而且臨床專家認為過於樂觀。
- 以 MMR 估計整體存活期的方法缺乏表面效度與具高度不確定性：雖然專家一致認為 MMR 與整體存活期有相關性，但是 MMR 的數據疑似違反比例風險假設 (proportional hazards assumption)，以及估計長期整體存活期的參數存活函數 (parametric survival function) 與數據亦不完全地相符。
- 後線治療的成本有高估的可能性：廠商假設後線的治療均是接受完全劑量 (full dose)，CADTH 諮詢的臨床專家認為此假設與臨床實務或文獻中發表的指引並不符合。
- 研究方法的其他限制：部分對照策略缺乏停止治療時間和整體存活期的數據，由於缺乏完整的無惡化存活期與整體存活期的數據，造成建構的分段存活模型存在不確定性、後線治療的選擇與第三線治療不相關，造成可能缺乏表面效度。

CADTH 根據上述的限制，修改了 dasatinib 的公開支付價格、以及降低 ponatinib、nilotinib、dasatinib 做為後線治療的劑量強度 (dosing intensity)，重新進行分析，分析結果顯示，asciminib 相較 bosutinib 的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為 207,406 加幣/QALY gained，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，asciminib 是不具成本效益的，則 asciminib 需降價約 26% 才具有成本效益。由於 asciminib 與 nilotinib、dasatinib 的相對效果證據具不確定性，因此 CADTH 無法估計其 ICER 值。

2. PBAC (澳洲) [12, 13]

澳洲藥物福利諮詢委員會(Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC)分別於 2022 年 7 月及同年的 11 月共發布兩份公開摘要文件(Public Summary Document)。於 2022 年 7 月的報告中，PBAC 不建議給付 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+CML-CP)成人病人，討論事項如下：

- 基於 ASCEMBL 和 PACE 臨床試驗，PBAC 不接受 asciminib 相較 ponatinib 具有不劣性的療效。原因是兩個臨床試驗的研究對象在基本特質存在差異，以及 ASCEMBL 試驗的研究對象未帶有 T315I 基因突變，PACE 試驗則是納入帶有 T315I 基因突變者。
- PBAC 認為現有的證據不支持 asciminib 相較 nilotinib、ponatinib 具有較佳的安全性。原因是根據 ASCEMBL 試驗，asciminib 相較第二代 TKIs(bosutinib)，在任何等級的不良事件、嚴重不良事件、致命的嚴重不良事件、與等級為 3 以上的不良事件未顯示具有統計上的顯著差異，以及相較 ENACT 試驗(nilotinib)、PACE 試驗(ponatinib)，在 ASCEMBL 試驗 asciminib 組的研究對象年齡較小、Eastern Cooperative Oncology Group 分數較低。
- 廠商以最低成本分析(cost-minimization analysis, CMA)方法分別評估 asciminib 相較 nilotinib、與 ponatinib，並假設評估期間為兩年的治療成本相同(包含藥費、監測費用及因不良事件的治療費用)。
 - PBAC 認為 asciminib 是以第二代 TKIs 為基準，建立其成本有效價格是一個合理的基礎。因此 PBAC 認為 asciminib 與 nilotinib 的經濟評估具有可參考性。
 - 如上述提到的，PBAC 認為現有的證據不支持 asciminib 相較 nilotinib、ponatinib 具有較佳的安全性，因此委員會認為與 nilotinib 相關的不良事件治療的成本不應納入。
- PBAC 認為廠商提供的財務估計不可靠，主要原因是廠商未適當考慮過去 12 至 18 個月中使用 TKIs 比例的變化，其他考量包含高估第三線用藥的人數、使用 imatinib 的比例被低估、asciminib 的市佔率缺乏合理性。

於同年 11 月的廠商再次送件，廠商送件的目標族群除了上述提到的(1)先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+CML-CP)成人病人；尚包含(2)先前曾接受一種以上的 TKIs 治療、且具有 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病(Ph+CML)成人病人。並根據 PBAC 在上述 7 月報告中給予的建議，此次報告提供的證據和討論如下：

- 廠商提供帶有 T315I 基因突變的目標族群中，使用 asciminib 相較 ponatinib 具有不劣性的臨床療效證據。PBAC 認為 asciminib 相較 ponatinib 的間接比

較證據雖然具有不確定性，但是認為兩者在臨床療效或安全性方面是沒有差異。

- 廠商提供在未帶有 T315I 基因突變的目標族群中，asciminib 相較於第二代 TKIs（nilotinib 和 dasatinib）的經濟評估結果，PBAC 認為廠商針對此目標族群提供的經濟評估結果是適當的；另外，廠商是以未帶有 T315I 基因突變的目標族群的有效出廠價格（ex-manufacturer price, EMP）應用在帶有 T315I 基因突變者，雖然成本效益具有不確定性，但是 PBAC 考量帶有 T315I 基因突變的人數極少，故此做法是可以被接受的。

根據上述 PBAC 於 7 月報告中提到的考量原因，重新計算財務估計，PBAC 認為有被充分解決。雖然 PBAC 指出 asciminib 未取得針對加速期這類罕見次族群的適應症，但是 PBAC 認為這群少數患者具有高度的臨床需求，因此 PBAC 建議將給付條件中的臨床標準從「必須處於慢性期」修改為「不得處於急性期」。

綜上所述，PBAC 於 2022 年 11 月建議給付 asciminib 用於（1）先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML-CP）成人病人；以及（2）先前曾接受一種以上的 TKIs 治療、且具有 T315I 基因突變的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML）成人病人。

3. NICE（英國）[14]

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）於 2022 年 8 月公告一份醫療科技評估報告，建議收載 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML-CP）成人病人，前提是廠商須根據商業協議內容（commercial arrangement）提供 asciminib。

委員會建議的理由為，針對此適應症的常見治療為 TKIs，如 bosutinib、ponatinib、dasatinib 或 nilotinib，asciminib 則是另外一種 TKIs 的選項。根據臨床試驗證據顯示，先前曾接受兩種以上的 TKIs 且無 T315I 基因突變者接受 asciminib 的效果比 bosutinib 佳，但是接受 asciminib 的病人其存活時間具不確定性。亦無法透過間接比較來確認 asciminib 與其他 TKIs 比較的效果，使得 asciminib 在臨床和成本效益的結果具不確定性。儘管其具有不確定性，但是成本效益估計可能在 NICE 認為 NHS 資源耗用可接受的成本效用的範圍，因此委員會建議收載 asciminib。

廠商以分段存活模型評估 asciminib 相較於 bosutinib、ponatinib、nilotinib 以及 dasatinib 的成本效益。模型包含 5 個狀態：慢性期的第三線治療、慢性期停止第三線治療、惡化為加速期、惡化為急性期及死亡，以 1 個月為週期，評估期間

為終生，折現率設為每年 3.5%。療效的參數來自於 ASCEMBL 臨床試驗、其他單臂試驗、Haematological Malignancy Research Network (HMRN) 的真實世界數據，效用的參數來源為 ASCEMBL 試驗，並以年齡進行校正，另外以 Szabo 等人研究的效用值做為情境分析，成本的參數則來自於 NHS。根據保密的折扣方案，相較 bosutinib、nilotinib 及 dasatinib，asciminib 計算出的 ICER 值均小於 30,000 英鎊/QALY gained；相較 ponatinib，asciminib 則是一個成本節省的治療選項。

針對廠商提交的經濟評估分析，委員會提出以下幾點討論：

- **存活模型的估計方法：**廠商原本是以累積存活方法估計停止治療（time to treatment discontinuation, TTD）的存活曲線，但是審查小組（evidence review group, ERG）認為影響 TTD 的治療決策可能是主觀的，會影響試驗之間比較的有效性，以及目前缺乏 TTD 與存活結果之間關係的證據，因此請廠商另外提供以細胞學和血液學反應為基礎的替代存活模型方法（surrogate survival model）的分析結果。委員會認為雖然兩種方法都有其限制，並且兩種方法估計出來的成本效益結果也相似，但最終委員會認為以細胞學和血液學反應為基礎的替代存活模型方法比估計 TTD 的方法更適合，而且主觀程度更低。
- **停止治療後存活時間的合理性：**在廠商以累積存活方法提交的資料中，停止 asciminib 治療後會有一段固定、與治療無關的存活時間。廠商根據 TA401 報告中平均存活時間的估計此存活時間為 7 年，ERG 認為停止 asciminib 治療後，考量到還有其他治療途徑的改變和照護的進步，7 年可能是比較悲觀的估計。因此 ERG 透過 PACE 試驗估計出停止治療後的存活時間為 10.1 年，委員會認為此假設僅適用於累積存活方法的模型，亦認為此假設在臨床上是合理的。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[15]

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2022 年 10 月發布一份關於 asciminib 的醫療科技評估報告，僅適用於經核准的蘇格蘭 NHS（NHSScotland）病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）協議，此協議是可供決策的成本效益結果，或在相同或更低的 PAS/牌價（list price）下，建議收載 asciminib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病（Ph+CML-CP）成人病人。

廠商以分段存活模型評估 asciminib 相較於 bosutinib、ponatinib、nilotinib、以及 dasatinib 的成本效用分析。模型包含 5 個狀態：慢性期的第三線治療、慢性期的後線治療、惡化為加速期、惡化為急性期、以及死亡，以 1 個月為週期，評

估期間為 50 年。療效的參數來自於 ASCEMBL 臨床試驗、配對調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAICs) 的結果，效用的參數來源為 ASCEMBL 試驗。根據 PAS，廠商有提出 asciminib 的折扣方案，基礎分析結果如下表七；相較 dasatinib，asciminib 則是一個具有絕對優勢的治療選項。

表七、asciminib 相較對照策略的基礎分析結果*

對照策略	遞增成本 (單位：英鎊)	遞增QALYs	ICER (單位：英鎊)
bosutinib	1,486	1.53	971
ponatinib	-136,958	-0.54	253,878
nilotinib	21,629	0.90	24,120
dasatinib	-1,064	0.60	具絕對優勢

*以僅有 asciminib 的折扣價格進行估計。

SMC 對於廠商提出之經濟評估討論如後：

- 廠商是以 MAICs 的結果建構 asciminib 相較 ponatinib、nilotinib 以及 dasatinib 的經濟模型，由於研究對象的樣本數少、能夠配對的變項有限、追蹤時間不同、以及研究對象有突變的比例存在異質性等因素，使得 MAICs 的結果具高度不確定性。
- 由於資料的限制，以 MAICs 的方法估計第三線治療的停止治療時間有些簡化，此結果具不確定性，亦無於敏感度分析中探討此結果。

委員會在評估 asciminib 的益處時，同意 asceminib 以罕見疾病藥品條件審議，因此能夠接受 asceminib 其經濟評估具有較高不確定性，最終建議納入給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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	chronic myeloid leukaemia (CML)
Intervention	SCEMBLIX (asciminib)
Comparator	未設限

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

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 8 日止，以“chronic myeloid leukaemia”、“SCEMBLIX”、“asciminib”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、以及 PubMed 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查無與本案相關之經濟研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他與本案相關之成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記報告[25]，白血病部分，新發人數 2,747 人，發生年齡中位數，男性為 63 歲、女性為 62 歲，粗發生率的部分男性為每十萬人口 13.71 人，位居男性癌症排名第 9 位、女性的粗發生率為每十萬人口 9.82 人，排名為第 12 位。死因為白血病者有 1,150 人，粗死亡率男性為每十萬人口 5.86 人、女性為 4 人。

白血病根據組織形態分為急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病等類型。根據 2021 年癌症登記報告[25]，慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）新發個案數共有 263 人，占白血病發生個案數的 9.57%，發病年齡中位數男性為 51 歲，女性為 56 歲，粗發生率為每十萬人 1.13 人。治療方面首次療程以接受標靶治療者為主，佔 97.72%。

(二) 核價參考品之建議

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

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01EA06，屬「L01EA：BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors 類」。同屬此分類的藥品有 imatinib、nilotinib、dasatinib、bosutinib、ponatinib 共 5 種藥品成分。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統與健保用藥查詢系統，imatinib、nilotinib、dasatinib、ponatinib 於我國取得上市許可且與本品核准適應症相同的成分，其中取得我國健保給付條件相近者之成分有 dasatinib。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「慢性骨髓性白血病」為適應症關鍵字進行查詢，其中適應症包含的藥品有 imatinib、nilotinib、dasatinib、ponatinib、hydroxyurea 等 5 種，上述藥品給付之條件與本品相近者有 nilotinib。

綜上所述，本報告基於 ATC 分類、核可適應症及健保給付情形之選取原則，本報告認為 nilotinib 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者財務影響推估

建議者提供的財務影響評估，係設定本品（SCEMBLIX®）用於治療先前接受兩種以上的酪胺酸激酶抑制劑治療的慢性期費城染色陽性之慢性骨髓性白血病（PH+CML-CP）成年病人，推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為第一年 120 人至第五年 210 人，本品年度藥費約為第一年 2.22 億元至第五年 3.82 億元，扣除被取代藥費後，對健保整體財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 0.98 億元。

1. 臨床地位設定

建議者認為與本品相同的現行三線治療為 nilotinib 和 dasatinib，故臨床地位為取代關係。

2. 目標族群人數推估

建議者利用健保資料庫分析 2016 年至 2020 年 CML 且接受 TKIs 藥品（包含 imatinib 或 dasatinib 或 nilotinib 或 ponatinib）治療之病人數再以線性迴歸推估未來人數；再以查驗中心公告的 ponatinib 醫療科技評估報告中 CML 之成人比例為 97%[26]、2017 年至 2020 年健保資料庫中 CML 病人接受三線治療比例約 10%，以及諮詢臨床專家未帶有 T315I 基因突變比例約 95%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 340 人至第五年 410 人。

3. 本品使用人數推估

建議者假設本品市場市占率為第一年 35%至第五年 50%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 210 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者依據本品仿單建議用法用量、本品建議給付價格、每人年用藥時間以 365 天計算，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.22 億元至第五年 3.82 億元。

5. 被取代藥費推估

建議者認為現行三線治療藥物有 nilotinib 及 dasatinib 藥品，再依 2 藥品仿單建議用法用量，每人年以 365 天計算用藥期間，並根據健保公告之健保給付價格及建議者假設 2 藥品之市佔率進行加權，推估每人年藥費後，綜合上述本品使用人數推估未來五年被取代藥費約為第一年 1.65 億元至第五年 2.84 億元。

6. 整體財務影響

建議者將本品年度藥費扣除被取代藥費後，推估本品納入健保給付後，對健保整體財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 0.98 億元。

查驗中心評論與校正

針對建議者提出的財務影響，本報告認為建議者在本品被取代藥品設定、本品目標族群推估，及本品和被取代藥品之用藥時間之假設有所疑慮，本報告相關評論如後：

1. 臨床地位設定

經檢視治療指引及目前現行的健保給付規定，本報告認為建議者設定本品納

入健保給付後屬「取代關係」尚屬合理，但建議者在取代藥品設定上可能具有不確定性，因目前現行的健保給付規定，將 dasatinib 僅用於第二線使用（參考附錄一），故被取代品應調整為 nilotinib。另外，本報告經諮詢臨床專家表示，此目標病人群於三線可能使用之藥品，除了 nilotinib 外，還可能包括 dasatinib 及 imatinib 藥，因此本報告將另設情境進行分析。

2. 目標族群人數推估

(1) 新發 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人：

由於建議者後續使用的三線比例參數是以新發個案為研究對象進行追蹤的結果，本報告考量當年度診斷為 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人、與新診斷為 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人兩個為不同的研究對象，建議者若以「當年度診斷為 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人」與「新發個案使用三線用藥的比例」相乘進行目標人群的估算可能會有疑慮，因此本報告根據健保資料庫分析 2016 年至 2022 年新診斷為 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人數進行重新調整，再以線性迴歸的方式進行推估，新發 CML 且有接受 TKIs 治療的成人病人約為第一年 370 人至第五年 430 人。

(2) 第三線用藥的比例

本報告考量 CML 個案經治療後其五年存活率高達 90%[4]，認為建議者以健保資料庫分析 CML 的新發個案追蹤至多三年，可能會低估個案接受第三線用藥的比例。因此本報告經健保資料庫分析，調整新發個案追蹤其接受第三線用藥的觀察時間，以 2014 年至 2017 年的 CML 新發個案，追蹤至 2022 年，觀察其接受三線（含）以上 TKIs 治療的比例約為 17%，重新調整第三線用藥比例的參數。

(3) 未帶有 T315I 基因突變的比例

由於建議者針對此參數僅說明是參考林口長庚施醫師的數據與專家意見，未提供其資料之病人的選取條件，因此本報告認為此參數具有不確定性

本報告參考台灣與其他亞洲國家之文獻（如表八）[27-31]，考量目前文獻的目標族群為第一線接受 TKIs 治療失敗的 CML 病人，因此經諮詢臨床專家有關於經歷過一次 TKIs 治療失敗與經歷過兩次 TKIs 治療失敗，CML 病人發生 T315 突變比例的情形，專家指出兩者的比例是相近的。故本報告認為建議者設定之 95%雖稍有低估但整體影響不大，因此沿用建議者假設的 95%作為本報告的基礎值。

表八、第一線接受 TKIs 治療失敗的 CML 病人帶有 T315I 基因突變的比例

文獻	國家	帶有 T315I 基因突變的比例
Kim et al., 2010[27]	韓國	16% ^{oo}
施等人, 2013[28]	臺灣	5%
Elias et al., 2014[29]	馬來西亞	7.2%
Yusoff et al., 2018[30]	馬來西亞	5.26%
石等人, 2020[31]	中國	12.3% ^d

3. 本品使用人數推估

根據建議者假設的結果，假設市佔率第一年為 35%至第五年成長為 50%。本報告考量市占率受諸多市場因素影響，具不確定性，難以評估建議者假設之合理性，因此本報告暫且沿用建議者假設。本報告推估使用本品新使用人數為第一年 20 人至第五年 30 人，若考量 ASCEMBL 臨床試驗長期追蹤的結果[18]，目前僅可取得本品的暴露時間中位數為 23.7 個月，本品於下一年度續用情形，推估未來五年本品使用人數為第一年 20 人至第五年 50 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告沿用建議者假設之本品建議給付價格，另考量 ASCEMBL 臨床試驗長期追蹤的結果[18]，目前僅可取得本品的暴露時間中位數為 23.7 個月，因此本報告假設本品的用藥期間為 23.7 個月進行藥費計算，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 1 億元。

5. 被取代藥費推估

本報告經檢視現行的健保給付規定，將被取代品調整為 nilotinib，再根據其仿單建議用量，與 Nicolini 等人之觀察性研究結果設定慢性期之 CML 病人接受三線治療時間的中位數為 17 個月[32]^{pp}，並根據健保公告之給付價格推估被取代藥費約為第一年 0.21 億元至第五年 0.46 億元。

6. 整體財務影響

本報告將本品年度藥費扣除被取代藥費後，推估未來五年整體財務影響約為第一年 0.12 億元至第五年 0.54 億元。

^{oo}此比例為第一線接受 imatinib 治療失敗的比例。

^{pp}Nicolini 等人的觀察性研究評估的三線治療包含 nilotinib、dasatinib、imatinib、ponatinib、bosutinib 與異體造血幹細胞移植。

7. 情境分析

本報告經諮詢臨床專家有關於臨床上第三線用藥是否會使用 imatinib 或 dasatinib，其指出臨床上第三線用藥的選擇包含第一代 TKIs (imatinib) 與第二代 TKIs (nilotinib 或 dasatinib)。故本報告根據上述之臨床實務的情境，設定本品的臨床地位仍為「取代關係」，但是將被取代藥品調整為 nilotinib、dasatinib 與 imatinib，再根據各藥品的仿單建議用量、如被取代藥費推估段落所述之治療期間中位數 17 個月，以及健保公告之給付價格與建議者提供的健保數據進行市占率加權計算藥費，進行情境分析。

本報告推估使用本品新使用人數為第一年 20 人至第五年 30 人，若考量 ASCEMBL 臨床試驗長期追蹤的結果[18]，目前僅可取得本品的暴露時間中位數為 23.7 個月，本品於下年度續用情形，推估未來五年本品使用人數為第一年 20 人至第五年 50 人，預估本品年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 1 億元，扣除被取代藥費第一年約 0.16 億元至第五年 0.36 億元，整體財務影響約為第一年 0.17 億元至第五年 0.65 億元。

8. 敏感度分析

本報告考量被取代藥品與其治療時間、未帶有 T315I 的基因突變的比例及第一年的目標人數具有不確定性，因此針對參數進行敏感度分析，考量的原因與結果分述如下，並將結果整理如表九：

- (1) 調整被取代藥品之治療時間：本報告考量目前評估慢性期之 CML 病人接受第三線治療的文獻有提供治療時間中位數的結果較少，目前僅搜尋到 Nicolini 等人[32]與 Ongoren 等人[33]兩篇文獻，並考量其納入的三線治療藥品並非單指一種 TKIs，其治療時間的結果可能具有不確定性，因此本報告根據 Ongoren 等人之觀察性研究結果設定此參數為 12 個月進行敏感度分析。
- (2) 調整未帶有 T315I 的基因突變的比例：如未帶有 T315I 基因突變的比例所述，由於目前文獻與本品的目標族群不完全一致，本報告認為 T315I 基因突變的比例可能具有不確定性，因此經健保資料庫分析當年度診斷為 CML 且有接受 TKIs 治療的成年病人，接受 ponatinib 的比例作為可能帶有 T315I 基因突變的比例之參考，其分析結果約為 1%，故本報告以 99%⁹⁹作為未帶有 T315I 基因突變比例進行敏感度分析。
- (3) 調整第一年的目標人數：考量過去可能已累積較多接受兩種 TKIs 治療失敗的患者，假設給付初期將有較多的病人轉使用第三線的治療，因此

⁹⁹未帶有 T315I 基因突變的比例 = (100%-1%) = 99%。

本報告假設給付第一年將病人數往前累積一年進行敏感度分析。

表九、本品整體財務影響

項目	未來五年推估值（2025 至 2029 年）				
	建議者計算	本報告計算			
		基礎值	調整被取代藥品之治療時間	調整未帶有 T315I 基因突變的比例	調整第一年的目標人數
本品用藥人數	120 人至 2105 人	20 人至 50 人	20 人至 50 人	20 人至 60 人	40 人至 50 人
本品年度藥費推估(A)	2.22 億元至 3.82 億元	0.34 億元至 1 億元	0.34 億元至 1 億元	0.35 億元至 1.05 億元	0.65 億元至 1 億元
被取代藥費推估(B)	1.65 億元至 2.84 億元	0.21 億元至 0.46 億元	0.21 億元至 0.33 億元	0.17 億元至 0.40 億元	0.31 億元至 0.38 億元
整體財務影響(C= A – B)	0.57 億元至 0.98 億元	0.12 億元至 0.54 億元	0.12 億元至 0.67 億元	0.18 億元至 0.65 億元	0.34 億元至 0.62 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

截至 2024 年 1 月 19 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、以及蘇格蘭 SMC 均有發表本品相關醫療科技評估報告，報告中皆建議給付本品用於 (Ph+CML-CP) 的成年病人。

(1) 加拿大 CADTH

廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期之慢性骨髓性白血病成人病人，其使用 asciminib 相較 bosutinib 之 ICER 值為 207,406 加幣/QALY gained。在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，asciminib 是不具成本效益的，asciminib 需降價約 26% 才具有成本效益。由於 asciminib 與 nilotinib、dasatinib 的相對效果證據具不確定性，因此 CADTH 無法估計其 ICER 值。因此 CADTH 對健康經濟評估的結論為在廠商同意調降至少 26% 的支付價格之前提下，才建議給付 asciminib。

(2) 澳洲 PBAC

廠商提出一份最低成本分析，目標族群包含 (1) 先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP) 成人病人；(2) 先前曾接受一種以上的 TKIs 治療、且具有 T315I 基因突變的慢性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML) 成人病人，評估 asciminib 相較於第二代 TKIs (nilotinib 和 dasatinib)，並假設評估期間為兩年的治療成本相同 (包含藥費、監測費用及因不良事件的治療費用)，PBAC 認為廠商針對第 (1) 的目標族群提供的經濟評估結果是適當的。另外，廠商是以未帶有 T315I 基因突變的目標族群的有效出廠價格 (ex-manufacturer price, EMP) 應用在帶有 T315I 基因突變者，雖然成本效益具有不確定性，但是 PBAC 考量帶有 T315I 基因突變的人數極少，故此做法是可以被接受的。最終 PBAC 建議給付 asciminib 用於 (1) 先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML-CP) 成人病人；以及 (2) 先前曾接受一種以上的 TKIs 治療、且具有 T315I 基因突變的非處於急性期費城染色體陽性之慢性骨髓性白血病 (Ph+CML) 成人病人。

(3) 英國 NICE

廠商提交一份成本效用分析，評估 asciminib 相較於 bosutinib、ponatinib、

nilotinib 以及 dasatinib 用於先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的(Ph+CML-CP)成人病人。根據保密的折扣方案，相較 bosutinib、nilotinib、以及 dasatinib，asciminib 計算出的 ICER 值均小於 30,000 英鎊/QALY gained；相較 ponatinib，asciminib 則是一個成本節省的治療選項。

根據臨床試驗證據顯示，先前曾接受兩種以上的 TKIs 且無 T315I 基因突變者接受 asciminib 的效果比 bosutinib 佳，但是接受 asciminib 的病人其存活時間具不確定性。亦無法透過間接比較來確認 asciminib 與其他 TKIs 比較的效果，使得 asciminib 在臨床和成本效益的結果具不確定性。儘管其具有不確定性，但是成本效益估計可能在 NICE 認為 NHS 資源耗用可接受的成本效用的範圍，因此委員會建議收載 asciminib。

(4) 蘇格蘭 SMC

廠商提交一份成本效用分析，目標族群為先前曾接受兩種以上的 TKIs 治療、且無 T315I 基因突變的(Ph+CML-CP)成人病人，評估使用 asciminib 相較於 bosutinib、ponatinib、nilotinib、以及 dasatinib，基礎分析的結果為相較 dasatinib，asciminib 則是一個具有絕對優勢的治療選項；相較 ponatinib、nilotinib，估計 asciminib 之 ICER 分別為 253,878 英鎊/QALY gained、與 24,120 英鎊/QALY gained。

委員會在評估 asciminib 的益處時，同意 asceminib 以是罕見疾病藥品條件審議，孤兒藥或孤兒藥等價的藥品，因此能夠接受 asceminib 其在經濟評估具有較高的不確定性，最終結論為須根據病人用藥可近性方案協議，才建議收載 asciminib。

(二)財務影響

1. 建議者推估

建議者預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數約為第一年 120 人至第五年 210 人，本品年度藥費約為第一年 2.22 億元至第五年 3.82 億元，扣除被取代藥費第一年約 1.65 億元至第五年 2.84 億元，整體財務影響約為第一年 0.57 億元至第五年 0.98 億元。

2. 本報告與建議者之財務影響推估，主要差異在被取代藥品設定、目標族群之推估基礎，及本品及被取代藥品之用藥時間，故本報告校正相關假設與參數重新推估。
3. 本報告重新校正相關假設與參數後，推估本品使用人數約為第一年 20 人至第五年 50 人，預估本品年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 1 億元，扣除被取代藥費後，整體財務影響約為第一年 0.12 億元至第五年 0.54 億元。

4. 情境分析：本報告另考量臨床實務的情境，設定本品的臨床地位仍為「取代關係」，但是將被取代藥品調整為 nilotinib、dasatinib 與 imatinib，其結果為本品使用人數約為第一年 20 人至第五年 50 人，預估本品年度藥費約為第一年 0.34 億元至第五年 1 億元，扣除被取代藥費第一年約 0.16 億元至第五年 0.36 億元，整體財務影響約為第一年 0.17 億元至第五年 0.65 億元。
5. 敏感度分析：本報告就不確定性之參數進行敏感度分析，相關參數包含被取代藥品的治療時間、未帶有 T315I 基因突變的比例、以及第一年的目標人數，預估本品年度藥費約第一年 0.34 億元至 0.65 億元，至第五年 1 億元至 1.05 億元，整體財務影響約第一年 0.12 億元至 0.34 億元，至第五年 0.62 億元至 0.67 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 6 月及同年 12 月藥品專家諮詢會議討論，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以及被取代品最新健保支付價，並根據臨床專家建議，以健保資料庫分析診斷為 CML 且接受三線治療的成人病人數調整目標人數估算基礎，重新推估財務影響，預估未來五年本品使用人數為第一年 46 人至第五年 79 人，本品年度藥費約為第一年 0.56 億元至第五年 0.96 億元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年 0.02 億元至第五年 0.03 億元。

參考資料

1. Cortes J, Pavlovsky C, Saußele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2021; 398(10314): 1914-1926.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1): 7-30.
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-984.
4. 卓士峯, 劉大智. 慢性骨髓性白血病之進步-治療及疾病監測. *內科學誌* 2013; 24: 399-407.
5. Lauseker M, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(11): 1965-1969.
6. NCCN Guidelines: Chronic Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427>. Published 2024. Accessed January 9, 2024.
7. 藥品仿單查詢平台-欣覓力 40 毫克膜衣錠. 衛生福利部食品藥物管理署. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC028556%E8%99%9F. Accessed January 10, 2024.
8. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed January 10, 2024.
9. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 11, 2024.
10. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01?type=app>. Accessed January 10, 2024.
11. Reimbursement Reviews_asciminib. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/asciminib>. Published 2022. Accessed January 10, 2024.
12. Asciminib: Tablet 20 mg, Tablet 40 mg; Scemblix® - July 2022. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/Asciminib-Scemblix-PSD-july-2022>. Published 2022. Accessed January

- 10, 2024.
13. Asciminib: Tablet 20 mg, Tablet 40 mg; Scemblix® - November 2022. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/asciminib-scemblix-PSD-November-2022>. Published 2022. Accessed January 10, 2024.
 14. Asciminib for treating chronic myeloid leukaemia after 2 or more tyrosine kinase inhibitors. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta813>. Published 2022. Accessed January 10, 2024.
 15. Medicines advice_asciminib (Scemblix). Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/asciminib-scemblix-fu-ll-smc2482/>. Published 2022. Accessed January 10, 2024.
 16. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; 138(21): 2031-2041.
 17. Mauro MJ, Minami Y, Rea D, et al. Efficacy and safety results from ascembl, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class stamp inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: Update after 48 weeks. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1): 310.
 18. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia* 2023; 37(3): 617-626.
 19. Yuda J, Doki N, Matsuoka H, et al. Asciminib vs bosutinib in CML patients pretreated with ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors: Results from the Japanese subgroup analysis of ASCEMBL study. *Cancer Med* 2023; 12(3): 2990-2998.
 20. Réa D, Boquimpani C, Mauro MJ, et al. Health-related quality of life of patients with resistant/intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia treated with asciminib or bosutinib in the phase 3 ASCEMBL trial. *Leukemia* 2023; 37(5): 1060-1067.
 21. Mauro MJ, Boquimpani C, Réa D, et al. CML-417: ASCEMBL Phase 3 Health-Related Quality of Life (HRQL) Comparison of Asciminib and Bosutinib for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated with 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21: S336.

22. Atallah E, Mauro MJ, Hochhaus A, et al. Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(9): 6247-6262.
23. Atallah E, Jadhav K, Kangappaden T, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Asciminib vs Other Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Third- or Later-Line Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; 23: S337-S338.
24. Atallah EL, Maheshwari V, Mauro MJ, et al. MSR19 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Asciminib Versus Ponatinib, Nilotinib and Dasatinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients after ≥ 2 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Value in Health* 2022; 25(7): S521.
25. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed January 17, 2024.
26. 英可欣膜衣錠 15 毫克、英可欣膜衣錠 45 毫克(Iclusig 15mg film-coated tablets、Iclusig 45mg film-coated tablets)醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/HTA/documents>. Accessed January 25, 2024.
27. Kim WS, Kim D, Kim DW, et al. Dynamic change of T315I BCR-ABL kinase domain mutation in Korean chronic myeloid leukaemia patients during treatment with Abl tyrosine kinase inhibitors. *Hematol Oncol* 2010; 28(2): 82-88.
28. Shih LY, Kuo MC, Kuo CY, et al. Emerging kinetics of BCR-ABL1 mutations and their effect on disease outcomes in chronic myeloid leukemia patients with imatinib failure. *Leuk Res* 2013; 37(1): 43-49.
29. Elias MH, Baba AA, Azlan H, et al. BCR-ABL kinase domain mutations, including 2 novel mutations in imatinib resistant Malaysian chronic myeloid leukemia patients-Frequency and clinical outcome. *Leuk Res* 2014; 38(4): 454-459.
30. Mat Yusoff Y, Abu Seman Z, Othman N, et al. Prevalence of BCR-ABL T315I Mutation in Malaysian Patients with Imatinib-Resistant Chronic Myeloid Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(12): 3317-3320.
31. Shi DY, Qin YZ, Lai YY, Shi HX, Huang XJ, Jiang Q. [Variables associated with BCR-ABL kinase domain mutation in TKI-resistant patients with chronic myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41(6): 469-476.
32. Nicolini F-E, Huguet F, Huynh L, et al. A Multicenter Retrospective Chart

Review Study of Treatment and Disease Patterns and Clinical Outcomes of Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia in Third-Line Treatment or with T315I Mutation. *Cancers* 2023; 15(16): 4161.

33. Ongoren S, Eskazan AE, Suzan V, et al. Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. *Hematology* 2018; 23(4): 212-220.

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位藥品之健保給付規定

9.22.Imatinib(如 Glivec)：(91/5/1、93/7/1、97/8/1、99/6/1、100/2/1、102/9/1)附表九之八

限用於

1. 治療正值急性轉化期(blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病(CML)患者使用。
2. 用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。
3. 惡性胃腸道基質瘤(GIST)：
 - (1) 治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。
 - (2) 作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用 3 年，須事前審查核准後使用。(100/2/1、102/9/1)
 - A.腫瘤大於 10 公分。
 - B.有絲分裂指數>10/50 HPF(high power field)。
 - C.腫瘤大於 5 公分且有絲分裂指數>5/50 HPF(high power field)。
 - D.腫瘤破裂。
4. 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL)且併用化療之成年人。(99/6/1)
5. 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)之單一療法。(99/6/1)
6. 下列適應症患者必須在第一線的藥物如 hydroxyurea; corticosteroid 等無效後，經事前審查核准才可使用，且每 6 個月需重新申請審查。(99/6/1)
 - (1) 治療患有與血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人。
 - (2) 治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與/或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之成人患者，且存在器官侵犯證據者。
7. 治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。(99/6/1)

9.30.Dasatinib(如 Sprycel)：(98/1/1、102/4/1、104/12/1、110/5/1)

限用於

1. 第一線使用(102/4/1、104/12/1、110/5/1)：
 - (1) 治療新診斷的費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病的成人。
 - (2) 併用化療適用於新診斷費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之 1 歲以上兒童病人，無疾病惡化時的維持治療限使用 2 年。(110/5/1)
2. 第二線使用(104/12/1)：

(1) 治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，對先前經 imatinib 400mg(含)以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。 (2) 治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg(含)以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。 (3) 需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的證明(104/12/1)。 3. 治療患有慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph+ CML) 之 1 歲以上的兒童病人。(110/5/1)
9.32.Nilotinib：(98/6/1、99/1/1、101/7/1) 附表九之六 9.32.1.Nilotinib 200mg(如 Tasigna 200mg) (98/6/1、99/1/1、104/12/1) 1. 限用於治療對 imatinib 400MG(含)以上耐受性不良或治療無效的「慢性期或加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者」。 2. 必須檢附耐受性不良或治療無效的證明。(104/12/1) 3. Nilotinib 與 dasatinib 不得合併使用。 9.32.2.Nilotinib 150mg(如 Tasigna 150mg)：(101/7/1、104/12/1) 限用於新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。(104/12/1)
9.67.Ponatinib(如 Iclusig)：(107/12/1) 1. 用於費城染色體陽性或 BCR-ABL 融合基因陽性之慢性骨髓性白血病(CML)或急性淋巴性白血病(ALL)成人患者，且符合下列條件之一： (1) 具有 T315I 突變者； (2) 加速期或急性期之慢性骨髓性白血病(CML)患者，先前曾使用 imatinib、nilotinib 與 dasatinib 其中兩種(含)以上藥物治療失敗或無法耐受； (3) 急性淋巴性白血病(ALL)患者，先前曾使用 imatinib 與 dasatinib 兩種藥物治療均失敗或無法耐受。 2. 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 3 個月為限，之後每 3 個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，包含 BCR-ABL 定量 RT-PCR 報告。 3. 若使用後未出現治療反應、無法耐受藥物副作用或疾病進展，則必須停止使用。

附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed （搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止）		
#1	asciminib	144
#2	chronic myeloid leukemia	38,237
#3	#1 AND #2	119
EMBASE （搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止）		
#1	asciminib	520
#2	chronic myeloid leukemia	74,425
#3	#1 AND #2	380
Cochrane Library （搜尋日期：2024 年 1 月 24 日止）		
#1	asciminib	66
#2	Chronic Myeloid Leukemia	2,102
#3	#1 AND #2	56

附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane (搜尋日期：2024 年 1 月 8 日止)		
#1	(chronic myeloid leukaemia) OR (CML)	2,106
#2	(asciminib) OR (scemblix)	66
#3	#1 AND #2	62
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 8 日止)		
#1	(chronic myeloid leukaemia) OR (CML)	20,794
#2	(asciminib) OR (scemblix)	143
#3	#1 AND #2	121
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1