



奧莫嘉膜衣錠 100 毫克、150 毫克、200 毫克 (OMJJARA Film-Coated Tablets 100mg, 150mg, 200mg)

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	OMJJARA Film-Coated Tablets 100mg, 150mg, 200mg	成分	momelotinib
建議者	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	每顆膜衣錠含 100 毫克、150 毫克或 200 毫克 momelotinib		
主管機關許可適應症	適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。		
建議健保給付條件	☒ 有， 1、<u>用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化的貧血病人，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人(stem cell transplantation)。</u> 2、<u>本藥品與 ruxolitinib、fedratinib 用於中度風險或高風險之骨髓纖維化治療時，僅得擇一使用。Ruxolitinib、fedratinib 治療後如疾病惡化不得換用本藥品。</u>		
建議療程	每日一次口服 200 毫克		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告參考國際臨床治療指引、WHO ATC 分類、我國藥品許可適應症與健保收載情況，針對未曾接受 Janus 激酶抑制劑（JAK 抑制劑）治療或曾接受 JAK 抑制劑治療後不耐受或有禁忌症的中度風險或高風險骨髓纖維化病人，合適的療效參考品包括 ruxolitinib 與 fedratinib，值得注意的是 ruxolitinib 現僅給付於中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人；進一步參考核價參考品選取原則，本報告認為同屬 JAK 抑制劑的 ruxolitinib 與 fedratinib 可作為核價參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

詳如表二，加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 均建議給付 momelotinib 用於中度或高度風險的骨髓纖維化病人，但給付條件不完全相同；其中，加拿大 CDA-AMC 建議病人需有血紅素 <10 g/dL 的中度至嚴重貧血、英國 NICE 建議的中度風險骨髓纖維化病人不包含中度風險-1，而對貧血的定義則包括血紅素 <10 或 12 g/dL。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

關於 momelotinib 用於中度或高度風險骨髓纖維化且有貧血病人的相對療效與安全性，本報告經系統性文獻回顧，主要的療效證據來自一項第三期、雙盲、與 JAK 抑制劑 ruxolitinib 相比之不劣性隨機對照試驗 SIMPLIFY-1，以及一項第三期、開放式作業、與最佳可用治療相比之隨機對照試驗 SIMPLIFY-2；上述兩項試驗納入中度風險-2 或高度風險，以及中度風險-1 併有症狀性脾腫大或肝腫大的骨髓纖維化病人，病人並非需有貧血才納入試驗。

SIMPLIFY-1 試驗針對先前未接受過 JAK 抑制劑的中度或高風險骨髓纖維化病人，評估使用 momelotinib 或 ruxolitinib 之相對療效。整體族群與貧血次族群於各項指標之相對療效結果彙整如下表；在整體族群，主要療效指標結果顯示 momelotinib 對脾腫大之療效不劣於 ruxolitinib，在貧血次族群亦有相似之結果。

SIMPLIFY-1	整體族群			貧血次族群 (Hb < 10 g/dL)		
	MMB (N=215)	RUX (N=217)	不劣性比 例差異	MMB (N=86)	RUX (N=95)	不劣性比 例差異
第 24 週指標						
SRR	26.5%	29.5%	0.09 (0.02 to 0.16)	31.4%	32.6%	0.13 (0.02 to 0.25)
TSS response rate	28.4%	42.2%	0.09 (-0.08 to 0.08)	25.0%	36.2%	0.00 (-0.12 to 0.12)
TI rate	66.5%	49.3%	-	46.5%	27.4%	-

TD rate	40.1%	30.2%	-	47.7%	61.1%	-
---------	-------	-------	---	-------	-------	---

備註：**粗體**表示具統計顯著差異。
縮寫：MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; Hb, hemoglobin (血紅素); SRR, spleen response rate (脾臟反應率); TSS, total symptom score (總症狀評分); TI, transfusion independent (不需要輸血); TD, transfusion dependent (輸血依賴)。

SIMPLIFY-2 試驗針對以 ruxolitinib 治療反應不理想與不耐受的中度或高風險骨髓纖維化病人，評估使用 momelotinib 或最佳可用治療（大多為 ruxolitinib）之相對療效。整體族群與貧血次族群於各項指標之相對療效結果彙整如下表；在整體族群，主要療效指標結果顯示 momelotinib 與最佳可用治療對脾腫大之療效不具統計顯著差異，在貧血次族群亦有相似之結果。

SIMPLIFY-2 第 24 週指標	整體族群			貧血次族群 (Hb < 10 g/dL)		
	MMB (N=104)	BAT (N=52)	比例差異	MMB (N=66)	BAT (N=39)	比例差異
SRR	6.7%	5.8%	0.01 (-0.09 to 0.10)	9.1%	5.4%	0.04 (-0.16 to 0.23)
TSS response rate	26.2%	5.9%	0.20 (0.09 to 0.32)	32.3%	2.6%	0.30 (0.10 to 0.48)
TI rate	43.3%	21.2%	0.20 (0.09 to 0.32)	33.3%	12.8%	0.21 (0.01 to 0.39)
TD rate	50.0%	63.5%	-0.13 (-0.29 to 0.03)	59.1%	71.8%	-0.13 (-0.32 to 0.07)

縮寫：MMB, momelotinib; BAT, best available treatment; Hb, hemoglobin (血紅素); SRR, spleen response rate (脾臟反應率); TSS, total symptom score (總症狀評分); TI, transfusion independent (不需要輸血); TD, transfusion dependent (輸血依賴)。

SIMPLIFY-1 與 SIMPLIFY-2 的長期延伸試驗顯示 momelotinib 與先使用 ruxolitinib 或最佳可用治療（大多為 ruxolitinib）隨後轉為使用 momelotinib 相比，組間整體存活期與無白血病存活期相似；此外，在 SIMPLIFY-1 試驗中，第 24 週不需要輸血率與存活改善相關。

在安全性方面，SIMPLIFY-1 試驗顯示 momelotinib 與 ruxolitinib 組間發生至少一次不良事件的比例相似，最常發生的不良事件為血小板減少症、腹瀉、頭痛等；SIMPLIFY-2 試驗顯示 momelotinib 與最佳可用治療組間發生至少一次不良事件的比例以 momelotinib 組較高，最常發生的不良事件為腹瀉、無力、噁心等。

四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考，故本報告摘述加拿大 CDA-AMC 與 NICE 醫療科技評估報告中之病人觀點意見。骨髓纖維化對病人及其家屬有極大的影響，包含對於日常的生理、心理和經濟等層面的影響。許多病人表示極度仰賴照顧者的

支持，這對雙方帶來沉重的負擔，且針對疲勞、貧血和脾臟大小等處置對病人而言很重要，尤其是減輕症狀負擔、改善生活品質和減少輸血需求。此外，病人指出不使用 ruxolitinib 治療的話預後會很差，但使用 ruxolitinib 會使骨髓纖維化的一些症狀惡化，特別是在貧血方面，他們認為 momelotinib 似乎可以改善貧血，且可作為骨髓纖維化的治療選擇。

五、成本效益：

（一）國內藥物經濟學研究

建議者提交一份關於未曾使用 JAKi (JAKi naïve) 或曾接受 JAKi 治療 (JAKi experienced) 之中度風險或高度風險骨髓纖維化病人的成本效用分析，介入策略為本品；比較策略於 JAKi naïve、JAKi experienced 族群分別為 ruxolitinib、BAT。研究結果顯示，本品相較於比較策略的 ICUR 值約為 9.7 萬美元/QALY gained。另外，情境分析顯示將本品與比較策略應用相同的 OS、縮短評估期間至 5 年或 10 年、兩組均不納入治療相關效用值，本品相較於比較策略的 ICUR 上升至 9.7 萬至 19.5 萬美元/QALY gained。

本報告認為該研究設計大致合宜且模型架構及參數設定多有說明理由，但此評估具有以下限制：(1) 研究目標族群的 JAKi naïve、JAKi experienced 比率為 15%、85%，在本次建議給付條件為 JAKi 擇一使用下，JAKi experienced 病人比率可能偏高；(2) 比較策略方面，fedratinib 於民國 114 年 1 月納入給付於中度風險（包括中度風險-1、中度風險-2）或高度風險之骨髓纖維化病人，對於中度風險-2 或高度風險族群，比較策略可能無法完全反應目前健保已給付藥品，但考量 fedratinib 的每人每日藥費與 ruxolitinib 相近，應不致於對結果產生重大影響。而針對中度風險-1 族群，研究以 ruxolitinib 作為主要比較策略，但 ruxolitinib 目前未給付於此族群；(3) 由於本次建議給付條件為 JAKi 擇一使用及 fedratinib 已納入健保給付，可能導致後續治療藥品的設定無法反映我國未來臨床實務。(4) 研究中的數個假設可能有利於本品的成本效益結果。

綜上，本報告認為該研究的設計合宜，且經濟模型架構及參數設定多有說明理由，並適時執行敏感度分析，整體資訊參考程度尚稱充分。且後續建議者亦針對目標族群提高 JAKi naïve 病人比率、在藥費成本降低本品停藥後的 ruxolitinib 使用率進行敏感度分析補充。考量建議者有提供相關分析結果以反映該參數對成本效益估計之影響，本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體資訊參考程度完整。

（二）主要醫療科技評估組織之評估報告

- 1、加拿大 CDA-AMC：於民 114 年 2 月發布相關之醫療科技評估報告，建議收載 momelotinib 用於治療中度風險或高度風險骨髓纖維化 (PMF、PPV-MF、PET-MF) 且併有中至重度貧血的成年病人，並設有相關給付條件。加拿大 CDA-AMC 將使用 momelotinib 為主要治療的病人後續可接受 ruxolitinib (作為 BAT 一部份) 重新進行分析，分析結果顯示，針對 JAKi naïve 族群，momelotinib 相較於

ruxolitinib 之 ICER 為 245,628 加幣/QALY gained；針對 JAKi experienced 族群，mometinib 相較於 BAT 之 ICER 為 327,295 加幣/QALY gained。基於 JAKi naïve 與 JAKi experienced 的病人組成 15%及 85%，當 WTP 閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，mometinib 需降價 27%才具有成本效益。

- 2、澳洲 PBAC：至民國 114 年 2 月 21 日止，尚無公告相關的評估報告，而 PBS 公開網站顯示於民國 113 年 11 月會議結論，建議收載 mometinib 用於中度風險或高度風險骨髓纖維化(PMF、PPV-MF、PET-MF)且併有中至重度貧血的病人，其未曾使用 JAKi 或曾接受過 ruxolitinib 治療。此收載建議是基於與 ruxolitinib 進行最低成本比較 (cost-minimized) 時，mometinib 的成本效益是可接受的。
- 3、英國 NICE 於民國 113 年 3 月公告一份評估報告，其表示 mometinib 的作用機轉與 ruxolitinib 相似並用於相同的病人族群，臨床試驗顯示對於未曾使用 JAKi 者，mometinib 可能與 ruxolitinib 一樣好，成本比較顯示 mometinib 與 ruxolitinib 有相似的費用。而對於曾使用 ruxolitinib 者，臨床試驗證據顯示 mometinib 可能與 BAT 一樣好，因此 NICE 認為 mometinib 的成本效益估計落在 NHS 資源使用下可接受範圍內，故建議在廠商依據商業協議 (commercial arrangement) 提供藥品的情況，收載 mometinib 用於治療中度風險-2 或高度風險骨髓纖維化相關脾腫大或症狀且併有中至重度貧血的成年病人，其未曾接受過 JAKi 或曾使用過 ruxolitinib。

六、財務衝擊：

- 1、建議者申請本品納入健保給付用於治療骨髓纖維化，預估未來五年本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 2.04 億元至第五年 4.09 億元；將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，財務影響約為第一年 0.28 億元至第五年 0.54 億元。
- 2、本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在目標族群推估的部分參數設定使財務影響評估具有不確定性，本報告參考健保資料庫分析、專家意見等資訊校正相關參數重新估計後，預估未來五年本品使用人數約為第一年 260 人至第五年 460 人，本品年度藥費約為第一年 2.87 億元至第五年 4.97 億元；將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.65 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依民國 114 年 5 月藥品專家諮詢會議結果及建議者調降之本品建議支付價更新財務影響，預估未來五年本品使用人數約為第一年 260 人至第五年 460 人，本品年度藥費約為第一年 2.48 億元至第五年 4.30 億元；扣除可取代藥費後，預估對健保整體之財務影響約為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 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（詳見附錄一）

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Omjjara	Jakavi	Inrebic
主成分/含量	Momelotinib/每錠 100 毫克、150 毫克或 200 毫克	Ruxolitinib/每錠 5 毫克、15 毫克或 20 毫克	Fedratinib/每錠 100 毫克
劑型/包裝	膜衣錠	錠劑	膠囊劑
WHO/ATC 碼	L01EJ04	L01EJ01	L01EJ02
主管機關許可適應症	適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。	適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。	適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。
健保給付條件	擬訂中	用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人。	用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症，且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人。

健保給付價	擬訂中	5 mg：1,001 元/顆 15、20 mg：2,002 元/顆	918 元/顆
仿單建議劑量與用法	每日一次口服 200 毫克	根據血小板計數每日兩次口服 5 毫克、15 毫克或 20 毫克。	每日一次口服 400 毫克
療程	每日服用	每日服用	每日服用
每療程花費	擬訂中	每日 4,004 元	每日 3,672 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：	-	-	-
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
CDA-AMC (加拿大)	於民國 114 年 2 月 12 日，建議有條件給付 momelotinib 用於脾腫大和/或有疾病相關症狀之具中度至嚴重貧血的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之成人病人治療。
PBAC (澳洲)	截至民國 114 年 3 月 4 日止，尚未公告正式評估報告。但經民國 113 年 11 月會議初步結論，建議給付用於有中度至嚴重貧血而未曾使用 JAK 抑制劑或已接受過 ruxolitinib 治療的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之病人治療。
NICE (英國)	於民國 113 年 3 月 20 日，建議 momelotinib 用於治療未使用 JAK 抑制劑或已使用 ruxolitinib 治療出現骨髓纖維化相關的脾腫大或有中度至嚴重貧血症狀的成人病人，病人須為中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人，且英國廠商須根據商業協議提供 momelotinib。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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；

PMF 為 primary myelofibrosis 原發性骨髓纖維化的縮寫、PV 為 polycythemia vera 真性紅血球增多症的縮寫、ET 為 essential thrombocytosis 原發性血小板增多症的縮寫、MF 為 myelofibrosis 骨髓纖維化的縮寫。

【奧莫嘉膜衣錠 100 毫克、150 毫克、200 毫克】醫療科技 評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期：民國 114 年 08 月 13 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）疾病簡介

骨髓纖維化（myelofibrosis, MF）屬於費城染色體（Philadelphia chromosome, PH）陰性或 *BCR::ABL1* 融合基因陰性的骨髓增生性腫瘤（myeloproliferative neoplasm, MPN）^a，被歸類為一種骨髓性惡性腫瘤（myeloid malignancies）[1, 4]，具有異常造血細胞增生、骨髓纖維化（bone marrow fibrosis）、血球減少症（cytopenias）、骨髓外造血（extramedullary hematopoiesis）、脾腫大等特徵，且增加促發炎細胞激素（pro-inflammatory cytokines；如 TGF- β 、IL-6、TNF- α ）生成並產生全身性症狀（constitutional symptom）[5, 6]。骨髓纖維化可以分為原發性的骨髓纖維化（primary myelofibrosis, PMF），或由原發性血小板增多症（essential

^a 費城染色體陰性之骨髓增生腫瘤（myeloproliferative neoplasm, MPN）包含原發性血小板增多症（essential thrombocytosis, ET）、真性紅血球增多症（polycythemia vera, PV）和原發性骨髓纖維化（primary myelofibrosis, PMF）等其中，ET 的存活中位時間為約 20 年較長，PMF 為約 6 年較短；費城染色體陽性的 MPN 則包括慢性骨髓性白血病[1-3]。

thrombocytosis, ET)、真性紅血球增多症 (polycythemia vera, PV) 進展而來的繼發性骨髓纖維化 (secondary MF, SMF) [5, 7]。MF 的重要特徵是 JAK/STAT 訊息傳遞路徑受到擾動 (perturbation), 導致異常的巨核細胞增生及造血幹細胞缺陷, 使造血轉錄因子 (hematopoietic transcription factor) GATA1 表達受抑制, 也影響顆粒性白血球生成, 進一步使促發炎細胞激素分泌, 最終導致骨髓增生異常、骨髓纖維化與骨髓外造血[8, 9]。另外, 90%的 PMF 與 *JAK2*、*CALR* 或 *MPL* 基因突變有關[5, 7]。有些 PMF 病人的鐵調素 (hepcidin) 會因身體處於慢性發炎狀態而顯著增加, 鐵調素具調節鐵質平衡作用, 其增加會導致鐵質減少, 加重貧血而需要輸注紅血球, 且鐵調素增加與較差的生存預後有關[10]。

PMF 的年發生率約為每十萬人 0.5 例, SMF 的年發生率則約為每十萬人 0.2 例[11]; 而包含南韓與新加坡之亞洲國家的研究中顯示 PMF 盛行率為每十萬人 0.43 至 0.9 例[12, 13]。根據西班牙族群的研究顯示整體 MF 診斷年齡中位數約 68 歲, 整體存活期中位數為約 5.7 年, 其中 PMF 與 SMF 的存活期無顯著差異 (存活中位數分別為 5.7 年和 6.6 年), 而 ET 後之 MF (存活中位數 7.4 年) 相較於 PV 後 MF (存活中位數 3.7 年) 和 PMF 稍有較長的存活期[11, 14, 15]; 超過 80%MF 病人的預後風險為中度或高風險, 導致整體存活期較短[11]。

(二) 疾病症狀與診斷

在發病初期約有 30% MF 的病人為無症狀, 而臨床表現異質性高, 症狀表現包含貧血、肝腫大、脾腫大、全身性症狀 (如疲勞、發燒、夜間盜汗、體重減輕、水源性搔癢、骨痛), 以及血栓、出血與感染等, 或出現白血病轉化[4, 8, 16, 17]。

關於 MF 的診斷, 必須診察全血細胞計數、基因評估^b、疾病史, 以及骨髓的形態學特徵, 包含纖維化程度、巨核細胞增生 (megakaryocytic proliferation) 和巨核細胞異形性 (megakaryocytic atypia) [4]。根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 血液淋巴腫瘤分類第五版[18]與血液系統惡性腫瘤之國際共識分類 (International Consensus Classification, ICC) [1], MF 診斷可分為 PMF (包括纖維化前期與明顯纖維化期) 和 PV 後或 ET 後之 MF, 其診斷準則如表三。

^b 透過基因檢測識別分子標記出現三種 (*JAK2*、*CALR* 或 *MPL*) 驅動突變 (driver mutation) 之一是重要的診斷準則, 若為三陰性疾病 (以上三者之檢驗均為陰性), 則須檢測其他相關體突變 (somatic mutation), 包含 *EZH2*、*TET2*、*IDH1/2*、*ASXL1*、*SRSF2*、*SF3B1* 等[4]。

表三 WHO 血液淋巴腫瘤分類與血液系統惡性腫瘤國際共識分類 (ICC) 對骨髓纖維化之診斷準則[1, 18]

	PMF（纖維化前期）	PMF 明顯纖維化期 （overt fibrotic stage）	PV 後 MF	ET 後 MF
主要/必要 準則	骨髓穿刺檢查顯示 巨核細胞增生和異 型性 [†] 、骨髓纖維化 程度<第 2 級 [°] 、經 年齡調整的骨髓細 胞增加、顆粒性白血 球增生、紅血球生成 減少	巨核細胞增生和異型 性 [†] 伴有網狀蛋白和/或 膠原蛋白骨髓纖維化 第 2 級或第 3 級	• 骨髓纖維化 2 級以上 • 先前具有 PV 或 ET 之診斷	
	JAK2、CALR 或 MPL 突變 [‡] 或出現其他複製標 記 [§] 或未出現反應性骨髓網狀纖維化（reactive bone marrow reticulin fibrosis） [§]			
	未符合 BCR::ABL1 陽性之慢性骨髓性白血 病、PV、ET、骨髓發育不良症候群、其他骨 髓性惡性腫瘤 [*] 之診斷			
次要/附加 準則	未歸因於共病的貧血		貧血 [⊕] 或持續不 需靜脈切開術 （phlebotomy）或 減減治療紅血 球增多症	貧血且血紅 素濃度較基 期下降>2 g/dL
	白血球增多症（≥11×10 ⁹ /L）		紅白母血球增多症	
	可觸及的脾腫大		脾腫大（自基期增加>5 公分）	
	LDH 過高		出現全身性症狀之兩種以上 （體重減輕、夜間盜汗、發燒）	
	-	紅白母血球增多症 （leukoerythroblastosis）	-	LDH 過高
診斷條件	須符合所有主要診斷準則，且須符合至少 1 項次要診斷準則。		須符合所有必要診斷準則，另 須符合至少 2 項附加診斷準 則。	
[†] PMF 纖維化前期與明顯纖維化期的巨核細胞形態通常表現出較任何其他 MPN 亞型有更高程度的巨核細胞異型性；巨核細胞的明顯之特徵包含小型到巨型的巨核細胞而通常有嚴重的成熟缺陷（如雲狀、低分葉的[hypolobulated]和深色的細胞核）且存在異常大而密集的群集（大多數 >6 個巨核細胞嚴格相鄰）。				

[°] 骨髓纖維化根據網狀蛋白 (reticulin) 的組成共分為 0-3 級，第 0 級表示為正常骨髓，第 3 級具有瀰漫且緻密的網狀蛋白與骨質硬化顯著相關[19]。

[‡]建議對 *JAK2* V617F (敏感度等級<1%) 及 *CALR* 和 *MPL* (敏感度等級 1%至 3%) 使用高敏感度檢測；若在陰性的情況下，需要考慮尋找非標準的 *JAK2* 和 *MPL* 突變。

[§]透過細胞遺傳學或具敏感性的 NGS 技術評估；檢測與骨髓性惡性腫瘤相關的突變 (如 *ASXL1*、*EZH2*、*IDH1*、*IDH2*、*SF3B1*、*SRSF2* 和 *TET2* 之突變) 以支持疾病的同源性質。

[§]輕度網狀纖維化 (第 1 級)，可能繼發於感染、自體免疫疾病或其他慢性炎症狀況、毛細胞白血病或其他淋巴性腫瘤、轉移性惡性腫瘤，或毒性 (慢性) 骨髓病變。

*單核球增多症可能在原發性骨髓纖維化 (PMF) 診斷時出現或在病程中出現；在此情況下，有 MPN 病史可排除慢性單核球性白血病，而 MPN 相關驅動突變的較高變異等位基因之頻率，可支持有單核球增多症的 PMF 之診斷，而非慢性單核球性白血病。

[⊕]根據年齡、性別、居住海拔而定，低於其參考標準範圍。

註：PMF：原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)；ET：原發性血小板增多症 (essential thrombocytosis)；PV：真性紅血球增多症 (polycythemia vera)；LDH：血清乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase)。

(三) 疾病治療

由於 MF 病人的臨床症狀異質性使症狀表現不同，須將 MF 病人根據預後進行風險分層，以決定適當的治療[4]。國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS)、突變增強國際預後評分系統第 2 版 (mutation-enhanced IPSS [Age ≤ 70 years] +version 2, MIPSS70+v2)、動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) 等工具，根據年齡、血液功能、或症狀等因素進行評分，分數較高者其風險等級愈高，即預後及存活較不佳，不同評分系統將風險評分結果分為三至五個等級不等^d[4] (詳見附錄二)。

1. 美國 NCCN 臨床指引

美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 在 2025 年 1 月公告之 2025 年第一版關於 MPN 的臨床指引[3]，對於 MF 的治療須根據預後風險分層的結果，PMF 建議採用 MIPSS-70 或 MIPSS-70+v2，若無法進行最近的核型分析(karyotyping)可用 DIPSS，若無法進行分子檢驗則可用 DIPSS-Plus，PV 後或 ET 後的 MF 採用 MYSEC-PM 進行風險分層，NCCN 指引透過風險分層將病人分為「較低風險 (lower risk)」和「較高風險 (higher risk)」兩大類。MF 病人之治療除建議可參加臨床試驗外，治療須評估血球計數且使用骨髓

^d 預後評分系統包含 International Prognostic Scoring System (IPSS)、Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)、DIPSS-plus、Mutation-enhanced IPSS (MIPSS)、Mutation-enhanced IPSS (Age ≤ 70 years) +version 2 (MIPSS70+v2)、Genetics-inspired IPSS (GIPSS)、myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM)，皆將風險分為低度、中度一級 (intermediate-1)、中度二級 (intermediate-2)、高度風險等 4 個等級，另 MIPSS-70 將風險分為低度、中度、高度 3 個等級，而 MIPSS-70+v2 分為極低度、低度、中度、高度、極高度 5 級 [3,4,6]。預後風險與存活中位數相關，以 IPSS 為例，其存活中位數在低風險者為 11.3 年、中度風險-1 為 7.9 年、中度風險-2 為 4 年、高風險為 2.3 年[4]。常用的預後風險評分系統之評分項目與分組，詳見附錄二。

增生性腫瘤症狀評估表總症狀評分 (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MPN-SAF TSS)^e 評估症狀負擔 (symptom burden)；根據風險分層，較低風險且無症狀者，可持續觀察且每 3 至 6 個月監測疾病惡化特徵，若有症狀者則建議使用藥物治療，而若有貧血則依 MF 相關貧血之指引治療；較高風險者則可進行造血細胞移植 (hematopoietic cell transplant, HCT)，無法移植者須根據血小板數量評估治療^f，並監測治療反應與疾病惡化情形[3]；其中治療反應須在治療過程中持續監測症狀是否穩定，NCCN 指引建議使用 MPN-SAF TSS 以評估治療期間之症狀負擔，治療達症狀反應需要 MPN-SAF TSS 減少 $\geq 50\%$ ，若症狀反應 $< 50\%$ ，仍可能具有臨床意義，並支持可續用 JAK 抑制劑，若症狀狀態改變可能是疾病惡化的表現，此時需要及時評估治療效果與疾病狀態。^g詳細 NCCN 較低風險和較高風險之 MF 治療指引如表四。

表四 NCCN 對 MF 之藥物治療指引

風險 [‡]	評分	分類	治療	建議等級 [†]
較低風險	MIPSS-70 ≤ 3 MIPSS-70+ v2 ≤ 3 DIPSS-Plus ≤ 1 DIPSS ≤ 2 MYSEC-PM < 14	無症狀	觀察 (每 3 至 6 個月監測疾病惡化特徵)	category 2A
		有症狀	Ruxolitinib	category 2A
			Peginterferon alfa-2a	category 2A
			Hydroxyurea[若 減積 (cytoreduction) 有益於症狀時]	category 2A
			Pacritinib(若血小板 $< 50 \times 10^9/L$)	category 2A
			Momelotinib	category 2B
		貧血	以 MF 相關之貧血指引治療	

^e 骨髓增生性腫瘤症狀評估表總症狀評分 (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MPN-SAF TSS)：由病人自我評估，項目包含疲勞、過早飽足 (early satiety)、腹部不適、無活動力、有專注問題、夜間盜汗、搔癢、骨痛、發燒、體重減輕，項目得分由 0 分 (未出現症狀之最佳狀態) 至 10 分 (最差狀態)，總分共 100 分，詳見附錄三。

^f 根據 NCCN 之指引，根據藥品臨床試驗的納入條件，建議將病人依是否大於 $50 \times 10^9/L$ 給予治療，提及血小板計數 $< 50 \times 10^9/L$ 的病人之症狀負擔較大，更容易出現貧血和白血球減少症，出血和血栓併發症的發生率也更高；而較低血小板與單株演化 (clonal evolution) 之與 ruxolitinib 停藥後之較短存活期顯著相關[3, 20-22]。

^g 國際骨髓增生性腫瘤研究與治療工作小組 (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, IWG-MRT) 與歐洲白血病研究網 (European LeukemiaNet, ELN) 共識報告之反應標準主要用於臨床試驗，而臨床益處可能未達 IWG-MRT 反應標準的閾值，應由臨床醫師根據疾病相關症狀的改善情形進行反應評估[3]。其中 IWG-MRT 和 ELN 對 MF 之反應標準則係針對完全反應、部分反應、臨床改善、貧血反應、脾臟反應、症狀反應、疾病惡化、疾病穩定、復發、細胞遺傳學之緩解、分子性緩解、細胞遺傳學/分子性復發等方面，訂定所須達到的反應標準[23]。

較高風險	MIPSS-70 $\geq$ 4 MIPSS-70+ v2 $\geq$ 4 DIPSS-Plus >1 DIPSS >2 MYSEC-PM $\geq$ 14	血 小 板 <50 × 10 ⁹ /L	Pacritinib	category 1
		血 小 板 $\geq$ 50 × 10 ⁹ /L	Momelotinib	category 2B
			Ruxolitinib	category 2A
			Fedratinib	category 1
			Momelotinib	category 2A
		Pacritinib	category 2B	
		貧血	以 MF 相關之貧血指引治療	

[†]NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證（實證至少有，一項第三期隨機對照試驗或一項高品質穩健之統合分析），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（實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識（專家小組 85%以上）；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（專家小組 50%以上但未達 85%）。

^{*} 根據預後風險模型（prognostic risk model）將原發性骨髓纖維化病人以 MIPSS-70、MIPSS-70+ Version 2.0、DIPSS-Plus、DIPSS 進行分層，PV 後和 ET 後的病人則以 MYSEC-PM 分層（預後風險評分系統與詳細分組請參閱附錄二）。

對 MF 治療反應的評估結果，若顯示達治療反應，建議續用並持續監測疾病惡化情形^h；無反應或失去反應者，建議換用其他非起始治療的選擇（較低風險者以 momelotinib[建議等級 category 2B]，較高風險者以 pacritinib[建議等級 category 2B]）並持續監測疾病惡化情形；對於較低風險的 MF 病人而言，當治療期間發生疾病惡化者，則可能成為較高風險之 MF，或轉變為加速期（accelerated phase）、急性期（blast phase）之 MPN，建議以去甲基化藥物（hypomethylating agents, HMAs）可併用 JAK 抑制劑或 venetoclax 治療，或採用化學治療。

另對於 MF 相關的貧血治療，NCCN 指引建議在治療前評估並治療造成貧血的其他原因（亦即出血、營養缺陷、溶血），根據脾腫大有無症狀和/或出現全身性症狀選擇治療方案，除了可參加臨床試驗之外，MF 相關有症狀的貧血可採用輸注紅血球、血小板等支持治療併用藥物治療，包含 ruxolitinib 併用治療（包含 luspaterecept、紅血球生成素、danazol）、momelotinib、pacritinib、luspaterecept、danazol 或 lenalidomide, prednisone 等藥物，有關 NCCN 對 MF 相關貧血的藥物治療建議如附錄四。

2. ESMO 照護指引

歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）在 2015 年

^h 監測 MF 之疾病惡化，NCCN 建議採用 MPN-SAF TSS 評估。

有關費城染色體陰性慢性骨髓性增生腫瘤的臨床指引[24]，針對 MF 的治療建議採用 IPSS、DIPSS 或 DIPSS-plus 進行風險分層。治療目標為減少血栓和出血的風險，病控制症狀與減少可能惡化的風險。根據診斷評估風險等級，分為低風險與中度風險-1，和中度風險-2 與高風險兩類，再分別以有症狀與否和是否適用異體幹細胞移植選用適合的治療。由於除了異體幹細胞移植之外沒有治癒性的療法，治療原則上屬緩和治療，且根據現有症狀、貧血和脾腫大情形進行治療，藥物治療針對貧血的症狀可採用紅血球生成刺激劑、雄性激素（如 nandrolone、fluoxymesterone、methandrostenolone 和 oxymetholone）、danazol、低劑量 thalidomide, prednisone 或 lenalidomide, prednisone；脾腫大可用 hydroxyurea 或 JAK 抑制劑（ruxolitinib）等；而採用 JAK 抑制劑可改善脾臟體積。有關 ESMO 針對 MF 的照護指引如表五所示。

表五 ESMO 對 MF 之治療指引

風險	評分	分類	治療 [†]
低風險、 中度 風險 -1	IPSS ≤1 DIPSS ≤2 DIPSS-Plus ≤1	無症狀	觀察
		有症狀	常規治療
			ruxolitinib
中度 風險 -2、 高風 險	IPSS >2 DIPSS >3 DIPSS-Plus >2	不適用異體造血幹細胞移植	ruxolitinib
			治療貧血
			臨床試驗
		適用異體造血幹細胞移植	常規治療
			減少強度 [§]
[†] 有關 ESMO 對於 MF 的詳細治療方案，參閱附錄五。			
[§] 減少強度之調理方案可以降低治療相關併發症，且擴大異體幹細胞移植在老年病人的應用範圍，但缺乏與標準清髓性調理治療（myeloablative conditioning，或稱殲滅療法）的直接比較。			

3. 臨床治療指引小結

根據 NCCN 與 ESMO 對於 MF 的照護指引，可知造血幹細胞移植是重要的治療方法；在藥物治療方面，針對有症狀之較低風險 MF 病人與較高風險 MF 病人，需要根據症狀提供相對應的治療，包含貧血症狀可採用紅血球生成刺激劑、雄性激素、danazol、thalidomide, prednisone 或 lenalidomide, prednisone，針對脾腫大則可用 hydroxyurea 或 JAK 抑制劑治療；另外採用 JAK 抑制劑經臨床試驗證實可改善脾臟體積。NCCN 與 ESMO 之指引對於 MF 的照護指引均提及 JAK 抑制劑 ruxolitinib 可用於 MF 病人之脾腫大且可改善全身性症狀，而 hydroxyurea 也可以治療 MF 病人的脾腫大，另對於貧血的治療亦皆建議使用紅血球生成素刺

激劑 (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)、danazol、lenalidomide、prednisone，在 MF 相關症狀的治療有相似的用藥建議。然而僅 NCCN 指引提及其他 JAK 抑制劑如 pacritinib、mometinib、fedratinib 等使用於有症狀之較低風險 MF 病人與較高風險 MF 病人，而 ESMO 指引未提供其他 JAK 抑制劑或其他藥物治療之建議。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Omjjara® (奧莫嘉膜衣錠®，以下簡稱本案藥品) 為 momelotinib 之口服錠劑，mometinib 為野生型 (wild type) Janus 激酶 1 和 2 (JAK1/JAK2) 及突變型 JAK2^{V617F} 之抑制劑，這些激酶會促進造血作用和免疫功能重要之細胞激素和生長因子的訊號傳遞作用。Mometinib 及其主要人類循環代謝物 M21 對 JAK2 具有較高的抑制活性，另可抑制活化素 A 受體第 1 型 (activin A receptor type 1[ACVR1]，又稱活化素受體樣激酶 2[activin receptor like kinase 2, ALK2]) 的作用，並對肝臟鐵調素 (hepcidin) 的表現產生抑制作用，且提高鐵的可利用性使紅血球生成作用增加。骨髓纖維化伴隨發生結構性活化與 JAK 訊號傳遞失調，致使發炎作用升高和 ACVR1 過度活化[25]。

(一) WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之藥品解剖治療化學 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 分類系統[26]得知，本案藥品 momelotinib 之 ATC 分類碼為 L01EJ04。而 ATC 分類碼前 5 碼 L01EJ 同屬「JAK 抑制劑」(Janus-associated kinase[JAK] inhibitors) 之藥品共有 4 項，除本案藥品外另包含 ruxolitinib、fedratinib、pacritinib，其中 ruxolitinib、fedratinib 已取得我國藥品許可證可用於治療骨髓纖維化[27]。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[27]，以本案相關適應症「骨髓纖維化」搜尋，共有 7 項結果，包含 3 個成分 ruxolitinib (Jakavi®)、fedratinib (Inrebic®)、與本案藥品ⁱ。

(三) 健保藥品給付規定

ⁱ 衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁尋獲包含「骨髓纖維化」適應症之藥品包含 3 個成分 ruxolitinib (Jakavi®，分別有 5 毫克、15 毫克、20 毫克等三種劑量)、fedratinib (Inrebic®，100 毫克)、與本案藥品 momelotinib (Omjjara®，分別有 100 毫克、150 毫克、200 毫克等三種劑量)。

依據中央健康保險署 2025 年 1 月 24 日公告之最新藥品給付規定內容[28]，與本案適應症「骨髓纖維化」相關的藥品，現已納入健保且有相關給付規定者有 2 項，分別為 ruxolitinib 與 fedratinib，詳細健保給付規定參閱附錄一。

(四) 具有相近治療地位之藥品

根據國際臨床治療指引，輔以 WHO ATC 分類，得知含 ruxolitinib、fedratinib、pacritinib、hydroxyurea 等藥可用於骨髓纖維化之症狀，進一步經查詢核准藥品許可證、健保給付規定，知 pacritinib 尚無我國藥品許可證，hydroxyurea 則無骨髓纖維化之適應症。本案藥品之許可適應症為用於有貧血的 MF 病人，ruxolitinib 與 fedratinib 在其適應症中則未限制 MF 病人需有貧血症狀；ruxolitinib 與 fedratinib 均已被健保收載，分別適用於中度風險-2 或高風險，以及中度風險或高風險之 MF 病人，本案藥品建議者建議給付之族群較相近於 fedratinib 之給付條件，即中度風險（包含中度風險-1、中度風險-2）與高風險之 MF 病人。綜合以上說明，與本案藥品具有相近治療地位的藥品，包含 ruxolitinib 與 fedratinib，詳如表六所示。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（詳見附錄一^j）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01EJ04 momelotinib (本案藥品)	適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。	膜衣錠	每錠 100 毫克、150 毫克或 200 毫克	建議給付中。
L01EJ01 ruxolitinib	適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。	錠劑	每錠 5 毫克、15 毫克或 20 毫克	用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人。
L01EJ02	適用於未曾接受 Janus	膠囊劑	每錠 100 毫	用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑

^j 表六僅列出與本案適應症相關之資訊，詳細許可適應症與健保給付條件參見附錄一。

fedratinib	激酶抑制劑（JAK inhibitor）治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。		克	（JAK inhibitor）治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症，且為 International Working Group（IWG）Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人。
------------	--	--	---	---

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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
CDA-AMC （加拿大）	於 2025 年 2 月 12 日，建議有條件給付 momelotinib 用於脾腫大和/或有疾病相關症狀之具中度至嚴重貧血的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之成人病人治療。
PBAC（澳洲）	截至 2025 年 3 月 4 日止，尚未公告正式評估報告。但經 2024 年 11 月會議結論，已建議給付用於有中度至嚴重貧血而未曾使用 JAK 抑制劑或已接受過 ruxolitinib 治療的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之病人治療。
NICE（英國）	於 2024 年 3 月 20 日，建議 momelotinib 用於治療未使用 JAK 抑制劑或已使用 ruxolitinib 治療出現骨髓纖維化相關的脾腫大或有中度至嚴重貧血症狀的成人病人，病人須為中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人，且英國廠商須根據商業協議提供 momelotinib。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2024 年 6 月 10 日，建議 momelotinib 用於未曾使用 JAK 抑制劑或已使用 ruxolitinib 且有中度至嚴重貧血的原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或原發性血小板增多症

	後骨髓纖維化 MF 成人病人，治療疾病相關的脾腫大或症狀。
建議者提供之資料	於 2025 年 1 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 網站中[29]，查詢關於本案藥品的給付建議結果，查獲一份於 2025 年 2 月 12 日公告之給付建議評估報告[30]，CDA-AMC 建議給付 momelotinib 用於脾腫大和/或有疾病相關症狀之具中度至嚴重貧血的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之成人病人治療。

(1) 建議給付條件

加拿大 CDA-AMC 對 momelotinib 之給付建議評估報告[30]中，建議以公共藥物計畫 (public drug plans) 給付 momelotinib，用於脾腫大和/或有疾病相關症狀之具中度至嚴重貧血的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之成人病人治療。CDA-AMC 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 建議 momelotinib 收載給付，須符合特定條件，其條件如表七所示：

表七 CDA-AMC 建議 momelotinib 之給付條件

起始治療
- 給予先前使用過或未使用過 JAK 抑制劑的 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF，且完全符合以下準則： - 依據 DIPSS 分類為高風險或中度風險-2 風險者，或中度風險-1 風險伴隨有症狀的脾腫大和/或肝腫大。 - 可觸到至少 5 公分的脾腫大。 - 定義為紅血球小於 100g/L^k的中度至嚴重之貧血。 - 病人必須有良好的體能狀態 (根據 SIMPLIFY-1 和 MOMENTUM 試驗 ECOG 體能狀態須為 0-2 分^l)
續用條件

^k 100g/L 相當於 10g/dL。

^l ECOG (美國東岸癌症臨床研究合作組織, Eastern Cooperative Oncology Group) 體能狀態得分[31]: 得分為 0-5 分, 0 分為最佳, 表示可完全活動, 不受限制地進行所有動作; 1 分表示在激烈活動受到限制, 但可以走動, 能夠進行輕度或久坐的工作; 5 分表示死亡。

病人應每 3 至 6 個月評估 momelotinib 之治療反應。
停藥
- 當發生以下事件應停止 momelotinib 治療： - 在治療 6 個月後無法證實達治療反應。 - 疾病惡化。 - 出現嚴重不良事件或無法接受的毒性。
處方
須由治療骨髓纖維化專業的臨床醫師處方使用 momelotinib。
價格
須協商 momelotinib 的價格，使其不超過給付於治療 MF 最低的 JAK 抑制劑藥物計畫花費。

(2) 建議給付理由

- 由於在隨機、雙盲、活性對照之第三期臨床試驗 SIMPLIFY-1 試驗中，顯示先前未使用 JAK 抑制劑治療的 MF 病人在以 momelotinib 治療 24 週後相較於 ruxolitinib 可增加不需要接受輸血治療 (transfusion independent) 的比例，差異達 18%；在該試驗的有貧血 (紅血球 <100g/L) 的次族群則可增加不需要接受輸血治療的比例差異達 20%。另一項隨機、雙盲、活性對照的第三期臨床試驗 (MOMENTUM 試驗^m) 對於先前已使用過 JAK 抑制劑之有貧血的 MF 病人，相較於 danazol，以 momelotinib 治療 24 週後可能可以增加不需要接受輸血治療的病人比例 (差異為 11.0%，95%信賴區間 [confidence interval, CI]: -0.8% to 22.8%)，且可能可以增加脾臟反應率 (splenic response rate, SRR)，並以 MF 症狀評估表總症狀評分 (symptom assessment form total symptom score, SAF-TSS) 測量可減少疾病相關的症狀，組間反應率差異為 15.67%。
- 根據病人意見表示對於 MF 希望能有較少、較不嚴重的副作用，且減少症狀負擔而改善生活品質、延緩疾病惡化，與降低輸血和輸血依賴性的新治療需求，pERC 認為 momelotinib 可符合減少輸血和減少 MF 症狀負擔的需求。
- 在英國建議者提交 momelotinib 的價格方面，其治療 MF 成人的價格相比許多參考品較昂貴，且與參考品的長期相對療效仍有限制與不確定性，而給予優於給付最低價之 JAK 抑制劑價格的證據仍不充足。

(3) 討論要點

^m MOMENTUM 試驗為國際性的、雙盲、隨機非派對照之第三期臨床試驗，納入 18 歲以上先前已使用過 JAK 抑制劑之有貧血的 MF 病人，以 2:1 將病人隨機分派接受 momelotinib 或 danazol 組，根據總症狀評分 (TSS cm <22 vs ≥22) (即達那唑組)，根據總症狀評分 (TSS)、脾臟體積、紅血球或全血輸注單位及研究地點進行分層。主要療效指標為第 24 週的 TSS 反應率 (即相較於基期 TSS 減少 ≥50)。共納入 195 名病人，在 momelotinib 組和 danazol 組分別為 130 名與 65 名。

- pERC 指出 momelotinib 是否在 SRR 方面優於現有治療，對於未治療的病人相較於 ruxolitinib 是否可以達到更好的症狀緩解仍不明確。因此，momelotinib 或其他治療的選擇，係基於病人的治療需求及整體症狀評估來決定。
- 根據 MOMENTUM 試驗顯示 momelotinib 相較於 danazol 可能可以改善脾腫大且降低 MF 的症狀；SIMPLIFY-1 試驗結果則指出 momelotinib 與 ruxolitinib 在脾臟反應率方面沒有差異。
- 在 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 試驗約有 20 至 30% 的病人在基期分類為中度風險-1，該分類的受試者必須有脾腫大或肝腫大以符合條件納入試驗。然而研究結果缺乏針對風險狀態的次族群分析，pERC 認為這使判斷治療對中度風險-1 病人的益處具有挑戰，但由於可觀察到整體族群的不需要輸血之益處，使得對於考量到 momelotinib 對於有貧血的中度風險-1 病人而言認為是合理的。再者，pERC 認為有關 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 試驗的結果無法表示本案藥品的脾臟反應率可相較於 ruxolitinib 或 BAT 有額外的好處。
- pERC 認為缺乏 momelotinib 與有使用紅血球生成素刺激劑（ESA）的 ruxolitinib 治療用於有貧血的 MF 病人之比較證據，具實證上明顯的缺陷。SIMPLIFY-1 和 MOMENTUM 試驗中禁止使用 ESA，而 SIMPLIFY-2 試驗中隨機分配到最佳可用治療（best available treatment, BAT）的病人中，僅 3.8% 為接受 ESA 治療。
- SIMPLIFY-2 試驗納入對象不必為有貧血的病人，結果顯示 momelotinib 可能相較於 BAT 可以增加不需要輸血的人數，但臨床關係具有不確定性；而可基於 TSS 可能可以增加達反應者之病人數的結果，但對於 SRR 的效果則非常具有不確定性。
- pERC 根據 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2 與 MOMENTUM 試驗的長期開放式作業研究討論 momelotinib 的長期證據；有超過三分之二的病人在 24 週之後仍維持療效，包含不需要輸血、脾臟反應、症狀緩解，但僅有額外至多 24 週的開放式作業期資料（總共治療 48 週），而可能不足以觀察重要的安全性與療效指標結果。
- pERC 無法給予 momelotinib 能延緩 MF 病人惡化的結論，雖在 MOMENTUM 試驗有探索性的整體存活期與無白血病存活期的探索性指標，但僅有至多 24 週的資料，期間不足以用於指標的評估，在現有可用的結果中顯示，momelotinib 和 ruxolitinib、danazol 在整體存活期方面沒有統計上顯著差異。
- 加拿大廠商提出「偏離申請（deviation request）」以排除 fedratinib 做為藥物經濟分析之參考品，係由於缺乏 fedratinib 與 ruxolitinib 的直接或間接比較的資料，且沒有兩個治療之間的差異實證資料，fedratinib 的價格亦較 ruxolitinib 高，使移除 fedratinib 不會對成本效果分析產生重要的影響。加拿大 CDA-AMC 同意這項申請並排除 fedratinib 於經濟分析中，因此 momelotinib 相較於 fedratinib 的成本效果分析是未知的，而缺乏足夠的證據判斷對於有貧血的 MF 病人，momelotinib 可給予高於 fedratinib 的價格。

(4) 相對療效

- 在隨機、雙盲、活性對照之第三期臨床試驗 SIMPLIFY-1 中，顯示先前未使用 JAK 抑制劑治療的 MF 病人在以 momelotinib 或 ruxolitinib 治療 24 週後：
 - 可相較於 ruxolitinib 增加不需要接受輸血治療(transfusion independent) 的比例，差異達 18%。
 - 平均紅血球輸血量 (rate of RBC transfusions) 在 momelotinib 組與 ruxolitinib 組分別為每人-月 0.5 單位與 1.0 單位。
 - Momelotinib 在脾臟反應的結果不劣於 ruxolitinib，但未顯示其優越性。
 - Momelotinib 相較於 ruxolitinib 無較佳達 TSS 反應的比例，經檢定結果顯示 momelotinib 未達與 ruxolitinib 之不劣性。
- 在隨機、開放式作業、以 BAT 為對照之 SIMPLIFY-2 試驗中，對於先前已使用過 ruxolitinib 的病人，在以 momelotinib 或 BAT 治療 24 週後：
 - Momelotinib 在脾臟反應率的結果與 BAT 組無統計上顯著差異。
 - Momelotinib 組在不需要輸血的比例、平均紅血球輸血量、達 TSS 反應方面，均較 BAT 組為佳。
- 隨機、雙盲、活性對照之第三期臨床試驗 (MOMENTUM 試驗) 對於先前已使用過 JAK 抑制劑之有貧血的 MF 病人，相較於 danazol，以 momelotinib 治療 24 週後：
 - 可能可以增加不需要接受輸血治療的病人比例 (差異為 10.99%，95%信賴區間[confidence interval, CI]: -0.8% to 22.8%)。
 - 在第 24 週時 momelotinib 組在平均紅血球輸血量、脾臟反應率、達 TSS 反應比例之結果均優於 danazol 組。
 - 在完成隨機分派期之後，持續以 momelotinib 開放式作業治療至多 180 週之延伸試驗，結果顯示在第 48 週時維持以 momelotinib 治療者相較於由 danazol 轉為 momelotinib 治療者有較高比例的病人達到治療反應。

(5) 相對安全性

- 在所有試驗中，多數以 momelotinib 治療的病人有發生至少一次不良事件，在 SIMPLIFY-1、MOMENTUM 試驗中 momelotinib 組相較於對照組發生至少一次不良事件發生比率較少，血小板減少症和貧血為經常在試驗中出現的不良事件。
- 在 SIMPLIFY-1、MOMENTUM 試驗中，momelotinib 組相較於對照組發生第三級或第四級不良事件發生比率較少，常見的第三級或第四級不良事件為血小板減少症和貧血。
- 在 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2 試驗中 momelotinib 組相較於對照組的發生嚴重 (serious) 不良事件的比率較對照組高，常見的嚴重不良事件為貧血、肺炎和敗血症。而 momelotinib 組相較於對照組的發生因不良事件造成停藥的

比率較對照組高，血小板減少症為主藥造成停藥的原因。

- 在 SIMPLIFY-1 試驗中 momelotinib 組中大多數死亡是由於與病情惡化無關的治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAE），而在 MOMENTUM 試驗中，momelotinib 組和 danazol 組中亦有相當人數的死亡與 TEAE 有關。
- 需要注意的傷害是周邊神經炎，在 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 都有相較於對照組有較高的發生率；在 MOMENTUM 試驗則較常見感染事件，與出血、惡性腫瘤、血栓、轉變為急性骨髓性白血病等。
- 在完成隨機分派期之後，各試驗均持續以 momelotinib 開放式作業治療，結果顯示在 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2 的結果均顯示相較於維持以 momelotinib 治療者，由 ruxolitinib 或 BAT 轉為 momelotinib 治療者的第三級以上不良事件發生率的比率較高；但在 MOMENTUM 試驗的延伸試驗結果則顯示維持使用 momelotinib 者相較於由 danazol 轉用 momelotinib 者有較高的第三級以上不良事件發生率。

(6) 病友意見

病人意見表示對於 MF 的新治療能符合以下需求：有較少、較不嚴重的副作用，且減少症狀負擔而改善生活品質、延緩疾病惡化，與降低輸血和輸血依賴性；pERC 認為 momelotinib 可符合部分需求，因其可能可以減少輸血需求以及減少 MF 症狀負擔。此外，病人表示 MF 對病人與其家屬影響甚深，包括日常對於生理、心理與經濟等層面的影響，許多病人極度仰賴照顧者的支持，這給雙方造成沉重的負擔，對病人而言重要的結果包括疲勞、貧血、脾臟大小的控制，值得注意的是，有 73% 已使用 momelotinib 的受訪者認為使用 momelotinib 可改善他們的生活品質。

(7) 其他臨床議題

- pERC 同意專家認為對於已接受 ruxolitinib 或 fedratinib 的病人，可因出現貧血為主要症狀時，考慮換用 momelotinib。
- SIMPLIFY-2 的開放式作業設計會使得傾向 momelotinib 的結果有偏差風險，尤其是針對病人回報的結果資料（patient-reported outcomes）。
- 此外，由於許多指標缺乏對型一錯誤（多重檢定）的調整，因此使這些結果進一步的解釋複雜化，尤其在 SIMPLIFY-2 試驗中，因未達到主要療效指標，使得後續分析為名義上的（nominal）結果且未經校正。
- 長期療效方面，在完成隨機分派期之後，分別在 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2、MOMENTUM 試驗持續以 momelotinib 開放式作業治療至多 216 週、204 週、180 週，結果顯示在 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2 的結果均顯示相較於維持以 momelotinib 治療者，由 ruxolitinib 或 BAT 轉為 momelotinib 治療者的 TEAE

發生率、第三級或第四級不良事件發生率、嚴重不良事件發生率與因不良事件導致終止治療的比率較高；但在 MOMENTUM 試驗的延伸試驗結果則顯示維持使用 momelotinib 者相較於由 danazol 轉用 momelotinib 者有較高的 TEAE 發生率、第三級或第四級不良事件發生率、嚴重不良事件發生率。

- 所納入的試驗在實務的適用性 (generalizability) 方面有許多限制，包含缺乏和 fedratinib 或 hydroxyurea 的直接比較，且 danazol 在加拿大臨床上較少使用而限制對該試驗結果的應用。另外研究期間僅 24 週，可能不足以評估如整體存活期或疾病惡化等長期指標；在試驗中有高比例的治療出現停藥中斷率、關鍵療效指標缺乏最小重要差異之建立，使得 momelotinib 與對照組之間的差異難以確定其臨床意義。

(二) PBAC (澳洲)

本報告經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[32]查詢截至 2025 年 3 月 4 日尚無查獲已公告之評估報告可供參考。另於藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 網站之藥品狀態 (medicine status) 頁面查詢，得知澳洲廠商建議本案藥品用於有中度至嚴重貧血之骨髓纖維化治療，已於 2024 年 11 月進行會議[33]，已公告 PBAC 建議結果[34]，但尚未公告相關評估報告。

根據 PBAC 公告之 2024 年 11 月會議有關 momelotinib 之建議結果[34]，PBAC 建議將 momelotinib 收載給付，用於有中度至嚴重貧血而未曾使用 JAK 抑制劑或已接受過 ruxolitinib 治療的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之病人治療。PBAC 建議收載是根據若 momelotinib 與 ruxolitinib 進行最小成本化，則 momelotinib 之成本效果分析的評估為可接受的。PBAC 接受 momelotinib 的療效與安全性與 ruxolitinib 之不劣性的宣稱，並同意 momelotinib 在貧血相關結果方面相較於 ruxolitinib 較具有臨床意義的改善，並且在降低貧血不良事件的風險方面能較於 ruxolitinib 具有安全性的優勢。PBAC 瞭解對於 ruxolitinib 的給付規定的連帶的 (flow-on) 變動，而允許在特定情況下使這些藥品互相換用[33]。

(三) NICE (英國)

透過英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網站[35]查詢相關評估報告，以關鍵字「momelotinib」搜尋，尋獲一份於 2024 年 3 月公開的評估報告[36]。評估結果如以下說明。

1. 建議給付條件ⁿ

- NICE 建議將 momelotinib 用於治療未使用 JAK 抑制劑或經 ruxolitinib 治療後有中度至嚴重貧血且有骨髓纖維化相關的脾腫大或症狀的成人病人，僅適用於：
 - 病人須為中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人，且
 - 英國廠商須根據商業協議提供 momelotinib。

2. 建議給付理由

- 對於未接受 JAK 抑制劑治療的中度至嚴重貧血且脾腫大或中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化成人病人，常用的治療為 ruxolitinib；對於已接受 ruxolitinib 治療的病人而言，常規治療為最佳可得治療（best available therapy, BAT）^o。
- 英國廠商建議將 momelotinib 納入給付僅適用於中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人。
- 根據臨床試驗顯示，對於未使用過 JAK 抑制劑者，momelotinib 與 ruxolitinib 的作用相當；成本比較分析結果顯示，momelotinib 和 ruxolitinib 於建議給付族群的費用相似。對於接受過 ruxolitinib 治療的病人，momelotinib 可能與 BAT 的療效相當；於成本效益分析結果顯示，momelotinib 於建議給付族群的成本效果估計值介於 NICE 認為 NHS 資源可接受的範圍內。

3. 臨床實證評估

英國廠商認為對於未使用過 JAK 抑制劑者，ruxolitinib 為 momelotinib 之參考品；而對於已使用過 JAK 抑制劑者，則 BAT 是其參考品。NICE 委員會認為其臨床地位設定適當，分別考慮各族群之參考品是合理的。針對未接受 JAK 抑制劑治療的臨床實證主要來自 SIMPLIFY-1（雙盲、第三期的不劣性試驗），主要提供 momelotinib 和 ruxolitinib 的相對療效證據；已接受過 JAK 抑制劑治療的臨床實證主要來自 SIMPLIFY-2（開放式作業、第三期的優越性試驗），主要提供 momelotinib 與 BAT 的相對療效。委員會認為不應將兩項試驗中沒有中度和嚴重貧血或中度風險-1 的骨髓纖維化病人的試驗結果納入決策，因此僅將血紅素小於 12 g/dL 的中度風險-2 或高風險骨髓纖維化病人的實證納入考量。

- SIMPLIFY-1 的試驗結果顯示，主要療效指標之脾臟反應，momelotinib 與

ⁿ 英國 momelotinib (Omjjara®) 許可適應症為用於未經 JAK 抑制劑治療或經 ruxolitinib 治療後之中度至嚴重貧血且有與疾病相關的脾腫大或症狀的 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 的成人病人。此適應症不論 MF 的風險分類。

^o 最佳可得治療包含：hydroxyurea、prednisone、erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)、androgens、aspirin、anagrelide、thalidomide。

ruxolitinib 達統計顯著之不劣性，而委員會認為雖然 SIMPLIFY-1 使用的劣性臨界值比臨床實務寬，但試驗結果亦顯示 momelotinib 和 ruxolitinib 於脾臟反應率相似。試驗亦顯示 momelotinib 於不需要輸血比率顯著優於 ruxolitinib，但於 TSS^P指標則未達統計顯著上的不劣性。

- SIMPLIFY-2 的試驗結果，指出 momelotinib 相對於 BAT 於脾臟反應之結果並無達到統計的優越性。英國廠商說明認為，試驗結果可能是因為 BAT 組接受 ruxolitinib 治療的人數比例較高（88.5%）且缺乏洗除期間（washout period），而於第 24 週時，兩組皆僅很少的比例達到脾臟反應；外部評估小組（external assessment group, EAG）認為該解釋屬於合理。SIMPLIFY-2 試驗結果表示在 TSS 反應和不需要輸血比率的指標方面，均顯示 momelotinib 顯著優於 BAT。
- 委員會總結認為 SIMPLIFY 系列試驗顯示 momelotinib 為骨髓纖維化的有效治療。
- 然而，委員會認為在 SIMPLIFY-1 試驗未以 TSS 分層而使各治療組在基期 TSS 存有差異，而可能影響試驗結果；另對於 momelotinib 組中治療導致停藥的發生率感到擔憂，但 EAG 說明 SIMPLIFY-1 試驗 momelotinib 相對於 ruxolitinib 允許劑量降低的次數較少。
- EAG 指出 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 的 momelotinib 組被禁止使用 ESA，在 SIMPLIFY-2 的 BAT 組亦並非普遍使用 ESA。EAG 認為 ESA 用於 NHS 實務上處理 MF 病人之貧血，ESA 之使用可能會減少輸血需求，因此試驗中的不需輸血率可能無法外推至 NHS 的情境。委員會結論認為，於 SIMPLIFY 不允許使用 ESA 可能導致 momelotinib 有較佳的不需輸血率結果。

4. 病友意見

病人專家表示，包含 hydroxyurea、prednisone、ESAs、雄性激素、aspirin、anagrelide、thalidomide 等最佳可用治療藥物治療通常在一段時間以後會失效，且不使用 ruxolitinib 治療的話預後會很差，並指出 ruxolitinib 會使骨髓纖維化的一些症狀惡化，特別是在貧血方面，他們認為 momelotinib 似乎可以改善貧血，且可作為骨髓纖維化的治療選擇。

5. 其他臨床議題

- 貧血定義：英國廠商將中度至嚴重貧血定義為「需要治療的貧血」，並且設定血紅素小於 12 g/dL 為需要治療的閾值，但英國廠商注意到並非所有血紅素低於 12g/dL 的病人都會被視為中度或嚴重貧血，但修改為更低的閾值可能會使許多需要治療貧血的病人被排除。而 EAG 評論認為血紅素小於 10 g/dL 更可能更符合 NHS 臨床情境。委員會結論認為，應提供不同閾值的次族群分析結

^P 為 SIMPLIFY-1 試驗中第 24 週 TSS 下降≥50%比例。

果以供決策參考；亦得出結論認為，不具有中度或嚴重貧血或中度風險-1 的骨髓纖維化不應納入給付決策考量。

- NICE 評估報告提及骨髓纖維化可根據 DIPSS 和 DIPSS+ 分為低度、中度風險-1、中度風險-2、高風險 4 個分級，臨床醫師可根據此風險得分以決定治療方式。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

透過蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網站[37] 查詢關於本案藥品的給付建議，尋獲 2024 年 6 月 10 日之評估報告[38]。SMC 建議 momelotinib 納入給付，用於未曾使用 JAK 抑制劑或已接受過 ruxolitinib 之有中度至嚴重貧血的 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 成人病人治療疾病相關脾腫大或症狀，momelotinib 可做為此情況下額外一種 JAK 抑制劑的治療選擇。

- 相對療效與安全性

Ruxolitinib 與 fedratinib 為 momelotinib 之相關參考品。根據 SIMPLIFY-1 對未使用過 JAK 抑制劑者進行與 ruxolitinib 之直接對照試驗，結果顯示 momelotinib 在治療第 24 週減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積的主要療效指標，與 ruxolitinib 達到不劣性，而相較基期下降 TSS 達 $\geq 50\%$ 者，momelotinib 組較 ruxolitinib 組較少；在 SIMPLIFY-2 對於有使用過 JAK 抑制劑者進行與 BAT 之對照試驗，在治療第 24 週減少 $\geq 35\%$ 脾臟體積的主要療效指標，未能證實 momelotinib 優越於 BAT，但有較多相較基期 TSS 下降達 $\geq 50\%$ 之比例。

Momelotinib 組與 ruxolitinib 組所有級別的不良事件發生結果相似，在血小板減少症、貧血方面 momelotinib 組的發生率較低，而暈眩、噁心、疲憊則在 momelotinib 組的發生率較高。相較於 BAT，momelotinib 組所有級別的不良事件發生率較高，momelotinib 組與 BAT 組最常發生第三級以上的不良事件包含貧血、血小板減少症、腹痛，momelotinib 組嚴重不良事件的發生率較 BAT 組為高。

根據蘇格蘭廠商提供的網絡統合分析結果，顯示在療效方面，脾臟體積反應 ruxolitinib、fedratinib、momelotinib 之結果均較安慰劑佳，但三者之間沒有差異；在安全性方面，第三級或第四級貧血事件 momelotinib 較 ruxolitinib 和 fedratinib 顯著較低。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：骨髓纖維化的病人
Intervention	Momelotinib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻回顧研究（systematic review）、統合分析（meta-analysis）。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 12 日止，以“骨髓纖維化”、“momelotinib”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 17 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 105 筆，在 Embase 共尋獲 155 筆資料。經逐筆標題與摘要篩選，並排除重複文獻，初步共納入 15 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS；後續經排除不符合本案評估主題者^q，本報告最終納入 2 項臨床試驗，及 1 篇網絡統合分析研究^r。

A. SIMPLIFY-1 試驗（NCT01969838，由 Gilead Sciences 出資進行）[45]

^q經搜尋雖有 4 篇臨床研究[39-42]符合本報告之 PICOS，但由於本案藥品為治療有貧血之原發性或繼發性之骨髓纖維化病人，已知 danazol 未有我國骨髓纖維化之適應症，且國際臨床指引均未包含 danazol 用於骨髓纖維化疾病之治療；另查驗中心經諮詢臨床醫師，確立 danazol 非屬本案藥品之療效參考品，故本段落之實證資料排除以 danazol 為對照之臨床試驗。

^r經搜尋有 2 篇統合分析文獻符合本報告之 PICOS，但由於相較於 Sureau 等人於 2021 年的文獻[43]，Chen 等人的文獻[44]於 2024 年發表已更新資料，且完全納入 Sureau 等人文獻中所包含之研究，故為避免贅述，後續僅針對 Chen 等人於 2024 年發表之文獻說明網絡統合分析之結果。

• 試驗簡介

SIMPLIFY-1 試驗為多中心、隨機、雙盲第三期臨床試驗。納入脾腫大且未接受 JAK 抑制劑治療的中度或高風險骨髓纖維化病人，進行為期 24 週的雙盲治療期。病人將以 1:1 隨機分派接受 momelotinib (200mg 每日 1 次) 或 ruxolitinib (20mg 每日 2 次)，主要療效指標為 24 週脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 比例，主要研究假說為 momelotinib 不劣於 ruxolitinib。病人在完成雙盲治療期之後，即符合接受 momelotinib 之開放式作業期。在病人的評估方面，在雙盲期每日以電子日記完成 MPN-SAF TSS 量表，每 2 週一次回診時進行 ECOG 體能狀態與實驗室評估，磁共振造影(magnetic resonance image, MRI)與電腦斷層掃描(computed tomography, CT)則每 12 週進行一次，接受輸血的紀錄來自於研究期間的病人日記。有關 SIMPLIFY-1 試驗之研究說明如表八所示。

表八 SIMPLIFY-1 試驗之研究簡介

試驗設計	多中心、隨機、雙盲、雙虛擬 ^s 第三期臨床試驗。以輸血依賴性 [¶] 、血小板計數 [†] 分層，依 1:1 隨機將受試者分派至 momelotinib 組或 ruxolitinib 組。
試驗族群與納入條件	• 年齡≥ 18 歲。 • 有可觸及的≥ 5 公分的脾腫大。 • 根據 WHO 準則診斷為原發性骨髓纖維化，或根據 IWG-MRT 準則診斷為原發性血小板增多症 (ET) 後、真性紅血球增多症 (PV) 後的骨髓纖維化。 • 根據 IPSS 分類為高風險或中度風險-2 者，或中度風險-1 須合併有症狀性脾腫大、肝腫大或貧血 (紅血球$<10\text{g/dL}$) 之病人，且/或對非 JAK 抑制劑治療無反應。 • 在接受第一劑試驗藥物前 14 天，須符合： - 絕對嗜中性白血球$\geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ - 血小板$\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ - 周邊血液芽細胞$<10\%$ - AST 和 ALT≤ 3 倍正常上限值 - 肌酸酐清除率$\geq 45 \text{ mL/分鐘}$ - 直接膽紅素 (direct bilirubin) ≤ 2 倍正常上限值 - ECOG 體能狀態≤ 2 且預期壽命>24 週。
主要排除條件	• 先前曾使用 JAK 抑制劑 • 曾進行過脾臟切除術、先前 3 個月內曾進行脾臟放射治療者

^s 雙虛擬 (double-dummy) 設計，為在臨床試驗中兩組無法取得相同的治療方式時，能讓試驗藥物仍能維持盲性的一種方法。如兩組分別使用活性藥物 A 及其相同無法分辨之安慰劑，或活性藥物 B 與其相同無法分辨之安慰劑，受試者將接受兩種藥物[46]。

	• 特定癌症病史 • 有會限制研究順從性之未控制的併發症 • 適用異體幹細胞移植者
試驗藥物與給藥方式	• Momelotinib 200mg，每天 1 次 • Ruxolitinib 20mg，每天 2 次（或依據仿單調整）
主要療效指標	第 24 週脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 比例（脾臟反應率[spleen response rate, SRR24]），由盲化的中立判讀者根據 MRI 或 CT 評估。
次要療效指標	• TSS 反應率（第 24 週 TSS 下降$\geq 50\%$比例，根據 MPN-SAF-TSS）。 • 第 24 週不需紅血球輸血（RBC transfusion-independence）之比例（前 12 週無紅血球輸血且血紅素未小於 8 g/dL）。 • 第 24 週紅血球輸血依賴（RBC transfusion-dependence）之比例（前 8 週需≥ 4單位之紅血球輸血或血紅素小於 8 g/dL）。 • 第 24 週紅血球輸血量（RBC transfusion，即治療期每人-月平均紅血球輸血單位）。 • 探索性指標包含：總反應率（overall response rate）、綜合臨床改善率（composite clinical improvement rate）等[†]。
統計分析	• 假設檢定為本品與對照組具不劣性。根據過去試驗結果得知 ruxolitinib 的 SRR 效果，而不劣性的決定為分析本品與 ruxolitinib 之 SRR24 不劣性差異之雙尾 95%信賴區間下界是否 >0，根據經分層調整的 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）比例計算。 • 次要指標須先證明達主要指標之假設後，後續才能依序檢定以控制型一錯誤率。一旦虛無假設沒有被拒絕時，正式的后續檢定會停止，並僅以名義顯著（nominal significance）的結果呈現其餘的次要療效指標。 • 採用治療意向（intention to treat, ITT）族群分析療效指標，但 TSS 反應率除外（分析所有基期 TSS≥ 0 但第 24 週 TSS 為遺漏或>0 的隨機分派病人）。 • 病人在基期和/或第 24 週沒有療效評估者，被視為第 24 週無脾臟反應、無 TSS 反應、非不需要輸血（not transfusion independent）[§]、或輸血依賴（transfusion dependent）者。 • 主要療效指標之敏感性分析包含根據計畫書的分析、對遺漏資料使用最後觀察值插補、非分層方法以及固定邊界方法。 • 治療中出現的不良事件為持續監測，根據治療組統整嚴重度分級、與治療的關聯。
[†] 輸血依賴（transfusion dependence）：即是否需要輸血，定義為在隨機分派前 8 週紅血球輸血 ≥ 4 單位者或血紅素 < 8 g/dL 的病人，不包含有與臨床明顯出現出血者。	

[†]血小板計數分為 $<100 \times 10^9/L$ 、 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且 $\leq 200 \times 10^9/L$ 、 $>200 \times 10^9/L$ 。

[‡] 總反應率定義為根據 IWG-MRT 和/或 ELN 標準達完全反應或部分反應病人的比例；綜合臨床改善率定義為在第 24 週根據 IWG-MRT 和/或 ELN 標準達完全反應或部分反應，或達貧血反應、MRI/CT 之脾臟反應、或 TSS 反應之病人比例。

[§] 非不需要輸血者，為不符合不需要輸血之條件者（即第 24 週不符合「前 12 週無紅血球輸血且血紅素未小於 8 g/dL」）。

註：WHO：世界衛生組織(World Health Organization)；IWG-MRT：國際骨髓增生性腫瘤研究與治療工作小組（International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment）；ET：原發性血小板增多症（essential thrombocytosis）；PV：真性紅血球增多症（polycythemia vera）；IPSS：國際預後評分系統（International Prognostic Scoring System）；AST：天門冬胺酸轉胺酶；ALT：丙胺酸轉胺酶；ECOG 體能狀態：（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）；MRI：磁振造影（magnetic resonance image）；CT：電腦斷層掃描（computed tomography）；TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；MPN-SAF-TSS：骨髓增生性腫瘤症狀評估表總症狀評分（Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score）；RBC：紅血球（red blood cell）。

• 試驗結果

研究共納入 432 個病人，分別有 215 名分派接受 momelotinib，217 名接受 ruxolitinib。在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 214 名和 216 名病人接受至少一劑治療，而分別有 18.6%和 7.4%中止治療。兩組之基期人口學特徵相似，白種人、男性、 ≥ 65 歲者、PMF 的病人較多，如表九。接受診斷時間中位數為 1.5 年（0.4 年至 3.9 年），momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 175 名和 201 名病人完成 24 週的雙盲期治療，共 368 名病人持續接受 momelotinib 之開放式作業期。

表九 SIMPLIFY-1 試驗病人基期特性

特性(%)	Momelotinib (n = 215)	Ruxolitinib (n = 217)
平均年齡(標準差)	65.0 (10.67)	64.4 (10.59)
男性	124 (57.7)	120 (55.3)
平均身體質量指數 (kg/m ²) (標準差)	24.9 (4.02)	25.3 (3.99)
種族		
白人	179 (83.3)	178 (82.0)
黑人	2 (0.9)	2 (0.9)
亞裔	17 (7.9)	20 (9.2)
西班牙裔或拉丁裔	6 (2.8)	4 (1.8)
骨髓纖維化亞型		
PMF	128 (59.5)	116 (53.5)

PV 後 MF	48 (22.3)	50 (23.0)
ET 後 MF	39 (18.1)	51 (23.5)
IPSS 風險分級		
中度風險-1	46 (21.4)	43 (19.8)
中度風險-2	76 (35.3)	67 (30.9)
高風險	93 (43.3)	107 (49.3)
JAK2V617F 突變		
陽性	125 (58.1)	141 (65.0)
陰性	61 (28.4)	53 (24.4)
先前未檢驗	28 (13.0)	23 (10.6)
TSS 平均分數(標準差)	19.4 (13.18)	17.9 (11.47)
ECOG 體能狀態		
0	76 (35.3)	72 (33.2)
1	122 (56.7)	120 (55.3)
2	17 (7.9)	25 (11.5)
平均血紅素(g/dL) (標準差)	10.6 (2.10)	10.7 (2.38)
血紅素 $\geq$ 8 g/dL 者	186 (86.5)	195 (89.9)
不需要輸血者	147 (68.4)	152 (70.0)
輸血依賴	53 (24.7)	52 (24.0)
平均血小板計數 $\times 10^3/\mu\text{L}$ (標準差)	301.1 (207.03)	301.5 (255.88)
平均嗜中性白血球計數 $\times 10^3/\mu\text{L}$ (標準差)	12.0 (13.39)	11.3 (11.04)

在脾臟反應方面，mometotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 184 名和 204 名病人接受 SRR24 之評估，結果顯示第 24 週脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 比例在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 26.5%和 29.0%，不劣性比例差異為 0.09 (95% CI: 0.02 to 0.16)，由於雙尾 95%信賴區間下界 >0 ，因此 momelotinib 符合不劣於 ruxolitinib 之療效指標 ($p=0.011$)，敏感度分析之結果亦與主要分析一致。

在 TSS 反應方面，mometotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 175 名和 190 名病人接受 TSS 之評估，結果顯示第 24 週 TSS 下降達 $\geq 50\%$ 比例在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 28.4%和 42.2%，表示接受 momelotinib 相較於 ruxolitinib 有較少的症狀改善結果。不劣性比例差異為 0.00 (95% CI: -0.08 to 0.08)，由於雙尾 95%信賴區間下界非 >0 ，因此 momelotinib 未能符合不劣於 ruxolitinib 之療效指標結果 ($p=0.98$)。個別症狀的中位數評分在基期時普遍較低 (中位數範圍為 2 到 4，滿分為 10)。在治療後，左肋骨下方疼痛、夜間盜汗和搔癢這三個症狀的改善最為顯著；且 ruxolitinib 相較於 momelotinib 在這些症狀上的改善幅度更大。

由於 momelotinib 在第 24 週 TSS 反應率與 ruxolitinib 未達不劣性，因此停

止正式的檢定序列，其餘次要療效指標僅報告名義顯著性（nominal significant；意即次要療效指標均為探索性分析結果）。在第 24 週不需要輸血率方面，momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 66.5%和 49.3%（名義 $p<0.001$ ）；在第 24 週輸血依賴率方面，momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 30.2%和 40.1%（名義 $p<0.019$ ）；在第 24 週紅血球輸血量方面，momelotinib 組為每月 0 單位而 ruxolitinib 組為每月 0.4 單位（名義 $p<0.001$ ）。探索性指標中，momelotinib 組和 ruxolitinib 組之最佳整體反應率分別為 5.1%和 3.2%，綜合臨床改善率分別為 35.3%和 27.2%。有關 SIMPLIFY-1 試驗之相對療效結果如表十。

表十 SIMPLIFY-1 試驗 momelotinib 與 ruxolitinib 之相對療效結果

指標 [¶]	基期		第 24 週			
	Momelotinib 組	Ruxolitinib 組	Momelotinib 組	Ruxolitinib 組	不劣性比例 差異(95% CI)	P [†]
SRR24	-	-	26.5%	29.0%	0.09 (0.02 to 0.16)	0.011
TSS 反應率	-	-	28.4%	42.2%	0.09 (-0.08 to 0.08)	0.98
TI	68.4%	70.0%	66.5%	49.3%	-	<0.001
TD	24.7%	24.0%	30.2%	40.1%	-	0.019
TR (單 位)	0.0	0.0	0.0	0.4	-	<0.001

[¶] 療效指標之分析人數 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 215 名和 217 名，但 TSS 反應率指標分析人數 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 211 名和 211 名。

[†] TI、TD、TR 的 P 值為名義顯著（nominal significant）之結果。

註：SRR24：第 24 週脾臟反應率（spleen response rate）；TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；TI：不需要輸血率（transfusion-independence rate）；TD：輸血依賴率（transfusion-independent rate）；TR：需要輸血量（rate of RBC transfusion），即每月需要紅血球輸血量之單位中位數。

在安全性方面，momelotinib 組和 ruxolitinib 組的研究藥物暴露期間分別為 21.3 週和 23.3 週，曾降低劑量或中斷治療者分別為 26.2%和 56.0%，主要是因為不良事件之發生。大多數的病人都有發生至少一次不良事件，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 92.1%和 95.4%，最常發生的不良事件為血小板減少症、腹瀉、頭痛、暈眩、噁心等；發生第三級以上的不良事件比例則在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 35.5%和 43.5%，最常發生第三級以上的不良事件為血小板減少症、貧血、腹瀉、高血壓、嗜中性白血球缺乏症等；在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組，發生嚴重（serious）不良事件的比例分別為 22.9%和 18.1%，因不良事件導致降低劑量或暫停治療之比例分別為 17.8%和 36.6%。死亡或發生白血病轉化（轉化為急性骨髓白血病）的比例在 momelotinib 組較低，其中兩組死

亡人數均為 7 人。另外，兩組均有病人出現周邊神經病變，大多為第一級至第二級之不良事件，而無因周邊神經病變導致停藥的病人。首次劑量造成的不良事件，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別為 6.5% 和 0.9%。有關 SIMPLIFY-1 試驗之相對安全性結果如表十一。

表十一 SIMPLIFY-1 試驗 momelotinib 與 ruxolitinib 之相對安全性結果

指標 (%)	Momelotinib 組 (n=214)	Ruxolitinib 組 (n=216)
TEAE	92.1	95.4
血小板減少症	18.7	29.2
腹瀉	17.8	19.9
頭痛	17.3	19.9
暈眩	15.9	11.6
噁心	15.9	3.7
疲倦	14.5	12.0
貧血	13.6	38.0
腹痛	10.3	11.1
第三級以上不良事件	35.5	43.5
貧血	5.6	23.1
血小板減少症	7.0	4.6
嗜中性白血球缺乏症	2.8	4.6
高血壓	2.8	4.2
嚴重不良事件	22.9	18.1
不良事件導致停藥	13.1	5.6
不良事件導致劑量降低或暫停治療	17.8	36.6
死亡或白血病轉化	7.0	9.2
死亡 [¶]	3.3	3.2
[¶] 在 momelotinib 組死亡案例中，死亡原因包含腸炎、腸繫膜靜脈血栓、死亡、猝死、敗血症、腎衰竭和主動脈剝離各一名；ruxolitinib 組死亡案例中，死亡原因包含黑糞 (melena)、敗血症、肺炎、頭部損傷、急性骨髓性白血病、復發性被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 和昏迷各一名。		

- 療效與安全性次族群分析結果

- a. 貧血次族群[47]

根據基期血紅素特性將 SIMPLIFY-1 試驗中 432 名病人的貧血分類為三個次族群，分別包含 180 名 (41.7%) 為中度/嚴重貧血 (<10 g/dL)、142 名 (32.9%) 為輕度貧血 (≥10 至 <12 g/dL)、109 名 (25.2%) 為非貧血 (≥12 g/dL)，各次族

群在基期之特性大致相當。在各次族群的安全性與整體試驗族群之結果大致相同；在中度/嚴重貧血次族群中，因不良事件而停藥者在 momelotinib 組較多（19.8% vs. 5.3%），劑量降低或中斷者在 ruxolitinib 組較多（22.1% vs. 36.2%），ruxolitinib 平均每日劑量由血小板計數決定而隨著時間降低；中度/嚴重貧血族群的預期不良事件也較常見，但各治療組之間的發生率大致一致，血液學相關不良事件包含血小板減少症、貧血、嗜中性白血球減少症，非血液學相關不良事件以腹瀉、噁心、頭暈、疲勞等為主。

使用 momelotinib 後，平均血紅素在第 2 至 4 週增加（貧血者）或維持穩定（非貧血者），在 ruxolitinib 組則在初期均有下降，但在第 4 至 6 週後達到穩定，因為病人持續接受臨床必要的紅血球輸血。在開放式作業階段由 ruxolitinib 轉換使用 momelotinib 者，在轉用 momelotinib 後平均血紅素迅速增加而後達到穩定。在治療期間輸血強度維持或降低者，在 momelotinib 組較多（分別為 93.2% vs. 50.7%）。在第 24 週不需要輸血的指標，與血紅素之特性有關，貧血病人在 momelotinib 組不需要輸血的比例均較 ruxolitinib 高， <10 g/dL 者分別為 46.5% vs. 26.6%， ≥ 10 至 <12 g/dL 者分別為 80.8% vs. 50.7%；原先即非貧血者（ ≥ 12 g/dL）在第 24 週不需要輸血的比例在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組則分別為 78.6% 和 86.8%。與整體治療意向族群結果一致，第 24 週各次族群達脾臟反應率、TSS 反應率相當，顯示 momelotinib 不劣於 ruxolitinib，但使用 momelotinib 治療者在有輕度貧血與中度/嚴重貧血的次族群均較非貧血有較高達反應的比率（如表十二）。

輕度貧血者，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組達脾臟反應者分別有 100% 和 47.1% 為不需要輸血，達 TSS 反應者分別有 96.0% 和 58.6% 為不需要輸血；中度/嚴重貧血者，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組達脾臟反應者分別有 85.2% 和 22.6% 為不需要輸血，達 TSS 反應者分別有 71.4% 和 27.3% 為不需要輸血；無貧血者，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組達脾臟反應者分別有 100% 和 81.3% 為不需要輸血，達 TSS 反應者分別有 92.9% 和 88.5% 為不需要輸血。

表十二 在貧血次族群達脾臟反應與 TSS 反應之相對療效

指標 (%)	輕度貧血		中度/嚴重貧血		非貧血	
	MMB 組	RUX 組	MMB 組	RUX 組	MMB 組	RUX 組
脾臟反應	26	25	31	33	20	30
TSS 反應	35	45	25	35	25	49
TI-R	81	51	47	27	79	87
TI-R rolling	92	68	55	33	89	94
註：TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；TI-R：達不需要輸血反應（transfusion independence）；TI-R rolling：達滾動式不需要輸血定義（transfusion independence rolling 12-week criteria），即 24 週中無紅血球輸血且任何 12 週期間無血紅素 < 8 g/dL；MMB：momelotinib；						

RUX : ruxolitinib。

b. 日本次族群[48]

一項針對 SIMPLIFY-1 試驗之日本次族群的文獻指出，SIMPLIFY-1 試驗共包含 15 名日本病人，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 6 人和 9 人，所有病人都完成 24 週的雙盲治療期，兩組病人在基期特徵相似。

在雙盲治療期之第 24 週次族群分析結果顯示，在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組達脾臟反應率分別為 50%和 44.4%，達 TSS 反應率分別為 33.3%和 0%，不需要紅血球輸血的比例分別為 83.3%和 44.4%，紅血球輸血依賴的比例分別為 16.7%和 55.6%。在開放式作業期，所有病人均接受 momelotinib，在第 48 週時評估結果顯示，維持接受 momelotinib 者和由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 者之達脾臟反應率者分別為 50%和 55.6%；而第 24 週至第 48 週的血紅素，在維持接受 momelotinib 者較為穩定，自 (10.4 ± 2.9) g/dL 至 (10.4 ± 3.2) g/dL，而由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 者則呈現增加，自 (9.5 ± 2.1) 至 (11.6 ± 2.8) g/dL。

安全性結果顯示，在雙盲治療期中，momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 83.3%和 88.9%報告發生治療中出現的不良事件，接受 momelotinib 治療者出現的不良事件包含血小板減少症、高尿酸血症、周邊神經病變，接受 ruxolitinib 治療者出現的不良事件包含貧血、血小板減少症、周邊感覺神經病變；在 momelotinib 組和 ruxolitinib 組因不良事件降低劑量或中斷治療者，分別有 0%和 44.4%，發生第三級以上不良事件者則分別有 0%和 55.6%，其中第三級以上不良事件包含貧血和暈眩。在開放式作業期，維持接受 momelotinib 者和由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 者分別有 66.7%和 100%發生不良事件（其中 1 名由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 者因出現急性骨髓性白血病之不良事件而導致死亡），分別有 16.7%和 22.2%降低劑量或中斷治療，分別有 16.7%和 33.3%報告第三級以上之不良事件（維持使用者發生包含貧血、血液高度黏稠症候群和脫水症狀，轉用者發生血小板減少症、急性骨髓性白血病和藥疹[drug eruption]）。

B. SIMPLIFY-2 試驗（NCT02101268，由 Gilead Sciences 出資進行）[49]

SIMPLIFY-2 試驗為國際多中心、隨機、開放式作業第三期臨床試驗。納入對 ruxolitinib 治療反應不理想，或有血液學毒性反應的病人，進行 momelotinib 與 BAT 之療效與安全性的研究，主要療效指標為第 24 週脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 比例。為期 24 週的雙盲治療期，病人將 2:1 隨機分派接受 momelotinib（200mg 每日 1 次）或 BAT 組^t，病人在完成雙盲治療期之後，即符合接受 momelotinib 之

^t Momelotinib 可根據出現血小板減少症以 50 mg 遞減劑量，若血小板計數低於 $25 \times 10^9/L$ 時可中斷治療至多 28 天。BAT 為最佳可用治療，根據標準照護與研究者判斷（discretion）給藥，包含但不限於 ruxolitinib、化療、anagrelide、皮質類固醇、免疫調節劑、雄性激素、干擾素 α (interferon

延長治療期。在病人的評估方面，於篩選、基期、隨機分派與每 2 週進行門診評估；在研究開始時，進行標準實驗室檢驗（包含全血球計數和肝臟酵素）以評估具足夠的骨髓和肝功能；在隨機治療期每日以電子日記完成 MPN-SAF TSS 量表，腹部磁振造影與電腦斷層掃描則每 12 週進行一次，並由已盲化的中立判讀者評讀；接受輸血的紀錄來自於研究期間的病人日記。有關 SIMPLIFY-2 試驗之研究說明如表十三所示。

表十三 SIMPLIFY-2 試驗之研究簡介

試驗設計	多國際多中心、隨機、開放式作業第三期臨床試驗。進行為期 24 週的隨機治療期，以輸血依賴性 [¶] 、基期 TSS 進行分層，病人依 2:1 隨機將受試者分派至 momelotinib 組或 BAT 組。其中對先前的治療不須進行洗除期間（washout period），且未設定納入研究的最小血小板計數之閾值切點。
試驗族群與納入條件	• 年齡≥18 歲。 • 根據 WHO 準則診斷為原發性骨髓纖維化，或根據 IWG-MRT 準則診斷為原發性血小板增多症（ET）後、真性紅血球增多症（PV）後的骨髓纖維化。 • 現在或先前已使用 ruxolitinib 治療至少 28 天，且 - 在 ruxolitinib 治療時需要紅血球輸血，或 - 需要調整 ruxolitinib 之劑量至<20mg 每天 2 次，且有貧血、第三級以上的血小板減少症或出血 • 有可觸及的≥5 公分的脾腫大，且沒有第二級以上的周邊神經病變。 • 根據 DIPSS 分類為高風險或中度風險-2 者，或中度風險-1 須合併有症狀性脾腫大或肝腫大之病人。 • ECOG 體能狀態≤2 且預期壽命>24 週。
主要排除條件	• 曾進行過脾臟切除術、在首次給藥前 3 個月內曾進行脾臟放射治療者 • 在隨機分派前 28 天內使用研究藥物或造血成長因子 • 有未解決的非血液學毒性反應 • 有第二級以上的周邊神經病變 • 有會限制研究順從性之未控制的併發症
試驗藥物與給藥方式	• Momelotinib 200 mg，每天 1 次（可根據血小板減少症遞減劑量） • 最佳可用治療（活性藥物治療或無治療）

α)，或沒有治療。

主要療效指標	相較於基期於第 24 週脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 比例，根據 MRI 或 CT 評估。
次要療效指標	• TSS 反應率（第 24 週 TSS 下降$\geq 50\%$比例，根據 MPN-SAF-TSS）[†] • 第 24 週紅血球輸血量（治療期每人-月平均紅血球輸血單位） • 第 24 週不需紅血球輸血之比例（前 12 週無紅血球輸血且血紅素未小於 8 g/dL） • 第 24 週紅血球輸血依賴之比例（前 8 週需≥ 4 單位之紅血球輸血或血紅素小於 8 g/dL，不含有與臨床明顯出血相關者） • 探索性指標包含：總反應率、綜合改善率等。[*]
統計分析	• 治療中出現的不良事件為持續監測，根據治療組統整嚴重度分級、與治療的關聯。 • 採用治療意向（intention to treat, ITT）族群分析療效指標，但 TSS 反應率除外（不含基期 TSS 為 0 的病人，避免無法計算 TSS 變化） • 統計假設基於過去試驗 BAT 脾臟反應率為 1%，mometinib 為 20%，共 150 個樣本，使用 Fisher's 正確概率檢定，在 0.05 的雙尾水準提供超過 95% 的檢力。 • 依分層調整採用 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）進行組間的比較。 • 主要指標之虛無假設被拒絕後，次要指標才會依序檢定以控制型一錯誤率，其分析方式如同主要指標，但紅血球輸血量除外（以負二項式迴歸方法分析）。

[†]輸血依賴（transfusion dependence）：即是否需要輸血，定義為在隨機分派前 8 週紅血球輸血 ≥ 4 單位者或血紅素 < 8 g/dL 的病人，不含有臨床明顯出現出血者。

[†]針對基期 TSS >0 ，或 TSS 為 0 但第 24 週為遺漏值或非 0 之接受隨機分派的病人（後者被視為第 24 週無 TSS 反應者）。

^{*} 總反應率定義為根據 IWG-MRT 和/或 ELN 標準達完全反應或部分反應病人的比例；綜合臨床改善率定義為在第 24 週根據 IWG-MRT 和/或 ELN 標準達完全反應或部分反應，或達貧血反應、MRI/CT 之脾臟反應、或 TTSS 反應之病人比例。

註：TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；BAT：最佳可用治療（best available therapy）；WHO：世界衛生組織（World Health Organization）；IWG-MRT：國際骨髓增生性腫瘤研究與治療工作小組（International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment）；ET：原發性血小板增多症（essential thrombocytosis）；PV：真性紅血球增多症（polycythemia vera）；DIPSS：動態國際預後評分系統（Dynamic International Prognostic Scoring System）；ECOG 體能狀態：（Eastern Cooperative Oncology Group performance status）；MRI：磁共振造影（magnetic resonance image）；CT：電腦斷層掃描（computed tomography）；MPN-SAF-

TSS：骨髓增生性腫瘤症狀評估表總症狀評分（Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score）。

試驗結果

研究共納入 156 個病人(如表十四)，分別有 104 名分派接受 momelotinib，52 名進入 BAT 組。所有受試者均接受至少一劑治療，兩組之基期特性大致相似，但在血紅素<8g/dL 之族群，momelotinib 有較多的比例（分別為 26%和 12%）；而所有病人在服用 ruxolitinib 治療期間都需要輸注紅血球或減少劑量，且第三級的血小板減少症、貧血或出血，兩組之間的比例亦不平衡；在使用 ruxolitinib 時需要降低劑量且發生第三級不良事件者，在 momelotinib 和 BAT 組分別為 58%和 39%。這些兩組不平衡的特性以血小板減少症、貧血、出血的次分類呈現。

Momelotinib 組的平均暴露時間為 19.5 週，中位數為 23.9 週，多因不良事件、病人決定、疾病惡化而停藥，共 17 名病人降低劑量治療；而在 BAT 組的平均暴露時間為 21.0 週，中位數為 24.1 週，但停藥的報告結果不一致，因為 BAT 組會有治療變換，且可不治療。BAT 組最常接受的藥品為 ruxolitinib（89%）、hydroxyurea（23%）、皮質類固醇（12%），有 27%的病人接受 ruxolitinib 合併其他治療，包含 hydroxyurea（17%）、皮質類固醇（12%）。

表十四 SIMPLIFY-2 試驗病人基期特性

特性(%)	Momelotinib (n = 104)	Ruxolitinib (n = 52)
平均年齡(標準差)	66.4 (8.1)	69.4 (7.4)
男性	69 (66%)	24 (46%)
平均身體質量指數 (kg/m ²) (標準差)	26.7 (4.8)	26.2 (3.8)
種族		
白人	83 (80%)	44 (85%)
黑人	6 (6%)	0
西班牙裔或拉丁裔	5 (5%)	4 (8%)
未報告	15 (14%)	8 (15%)
骨髓纖維化亞型		
PMF	64 (62%)	30 (58%)
PV 後 MF	18 (17%)	12 (23%)
ET 後 MF	22 (21%)	10 (19%)
DIPSS 風險分級		
中度風險-1	23 (22%)	16 (31%)
中度風險-2	62 (60%)	28 (54%)

高風險	19 (18%)	8 (15%)
ECOG 體能狀態		
0	36 (35%)	19 (37%)
1	61 (59%)	27 (52%)
2	7 (7%)	7 (14%)
隨機分派前接受 ruxolitinib 時間		
無資料	13 (13%)	9 (17%)
<12 週	16 (15%)	10 (19%)
≥12 週	75 (72%)	33 (64%)
JAK2 Val617Phe 突變		
陽性	69 (66%)	37 (71%)
陰性	32 (31%)	12 (23%)
先前未檢驗	3 (3%)	3 (6%)
TSS 平均分數(標準差)	18.5 (13.0)	20.5 (16.0)
平均血紅素(g/dL) (標準差)	9.4 (1.9)	9.5 (1.6)
血紅素≥ 8 g/dL 者	77 (74%)	46 (89%)
不需要輸血		
是	32 (31%)	19 (37%)
否	58 (56%)	27 (52%)
平均血小板計數 × 10 ³ /μL (標準差)	170.8 (148.0)	126.5 (95.9)
絕對嗜中性白血球計數× 10 ³ /μL (標準差)	10.2 (13.5)	8.0 (9.9)
註：PMF：原發性的骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)；PV：真性紅血球增多症 (polycythemia vera)；ET：原發性血小板增多症 (essential thrombocytosis)；MF：骨髓纖維化 (myelofibrosis)；DIPSS：動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System)；ECOG 體能狀態：(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)；TSS：總症狀評分 (Total Symptom Score)。		

兩組之追蹤時間中位數均為 168 天，整體可評估第 24 週脾臟反應者在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 67%和 75%。根據 MRI 和 CT 的測量，第 24 週脾臟體積下降≥35%比例，在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 7% (7 名) 和 6% (3 名)，比例差異為 0.01 (95% CI: -0.09 to 0.10, p=0.90)，其中 BAT 組達脾臟反應者均有接受 ruxolitinib。由於主要療效指標未達統計顯著，後續次要療效指標項目檢定僅報告名義顯著性，而無法報告其統計顯著性。

在 TSS 反應方面，第 24 週 TSS 下降達≥50%比例在 momelotinib 組有較高的比例 (momelotinib 組和 BAT 組分別為 26%和 6%，名義 p=0.0006)。第 24 週紅血球輸血量在 momelotinib 組和 BAT 組分別為每月 0.5 單位和 1.2 單位 (名義 p=0.39)。在第 24 週不需要輸血的比例在 momelotinib 組較高 (momelotinib 組和

BAT 組分別為 43%和 21%，名義 $p=0.0012$ ），在第 24 週 momelotinib 組有較少的病人為輸血依賴（momelotinib 組和 BAT 組分別為 50%和 64%，名義 $p=0.1$ ）。達最佳整體反應者在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 3%和 0%；綜合改善率在 momelotinib 組較佳（在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 38%和 15%）。對於不同的骨髓纖維化亞型，在主要療效指標和次要療效指標之結果均無統計顯著差異。

表十五 SIMPLIFY-2 試驗 momelotinib 與 BAT 第 24 週之相對療效結果

指標 [¶]	基期		第 24 週			
	Momelotinib 組	BAT 組	Momelotinib 組	BAT 組	比例差異 (95%CI)	P [†]
脾臟反應率	-	-	7%	6%	0.01 (-0.09 to 0.1)	0.9
TSS 反應率	-	-	26%	6%	-	0.0006
TR（單位）	未報告	未報告	0.5	1.2	-	0.39
TI	31%	37%	43%	21%	-	0.0012
TD	56%	52%	50%	64%	-	0.1

[¶] 脾臟反應率分析人數 momelotinib 組和 BAT 組分別為 70 名和 39 名，TSS 反應率指標分析人數 momelotinib 組和 BAT 組分別為 72 名和 38 名，TR、TI、TD 分析人數 momelotinib 組和 BAT 組分別為 104 名和 352 名。

[†] TSS 反應率、TR、TI、TD 的 P 值為名義顯著（nominal significant）之結果。

註：BAT：最佳可用治療（best available therapy）；TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；TI：不需要輸血率（transfusions independent rate）；TD：輸血依賴率（transfusions dependent rate）；TR：需要輸血量（rate of RBC transfusion），即每月需要紅血球輸血量之單位中位數。

在安全性方面，momelotinib 組和 BAT 組分別有 97%和 89%發生至少一次不良事件，最常發生治療中出現的不良事件為腹瀉、無力、噁心等；最常發生第三級以上的不良事件為貧血、血小板減少症、腹痛等；在 momelotinib 組和 BAT 組，發生嚴重（serious）不良事件的比例分別為 35%和 23%，因不良事件導致停藥之比例分別為 21%和 2%，因不良事件導致降低劑量或暫停治療之比例分別為 16%和 17%，然而 BAT 組因為可接受無治療因此其無一致的停藥結果。發生第三級以上貧血相關的不良事件方面，在兩組有相似的比例。因不良事件死亡的病人，在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 6%和 8%，在 momelotinib 組的死亡原因包含急性骨髓白血病、呼吸衰竭、心跳停止（cardiac arrest）、細菌性敗血症，在 BAT 組的死亡原因包含肺腺癌、骨髓纖維化、敗血症。在 momelotinib 組和 BAT 組，分別有 3 人和 1 人發生白血病轉化，分別有 11%和 0%發生周邊神經炎，其中 momelotinib 組的 3%病人因為發生周邊神經炎而停藥治療。首次劑量造成的不良事件，在 momelotinib 組和 BAT 組分別為 4%和 0%，包含暈眩、噁心等。有關

SIMPLIFY-2 試驗之相對安全性結果如表十六。

表十六 SIMPLIFY-2 試驗 momelotinib 與最佳可用治療（BAT）之相對安全性結果

不良事件	Momelotinib			BAT		
	第一/二級	第三級	第四級	第一/二級	第三級	第四級
腹瀉	32 (31%)	2 (2%)	0	7 (14%)	1 (2%)	0
無力	15 (14%)	5 (5%)	0	10 (19%)	1 (2%)	0
噁心	18 (17%)	2 (2%)	0	4 (8%)	1 (2%)	0
咳嗽	18 (17%)	0	0	6 (12%)	0	0
腹痛	15 (14%)	1 (1%)	0	5 (10%)	3 (6%)	0
貧血	4 (4%)	12 (12%)	2 (2%)	1 (2%)	7 (14%)	0
頭暈	16 (15%)	0	0	4 (8%)	0	0
疲勞	15 (14%)	1 (1%)	0	9 (17%)	1 (2%)	0
頭痛	15 (14%)	1 (1%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0
發熱	13 (13%)	2 (2%)	0	4 (8%)	0	0
呼吸困難	11 (11%)	2 (2%)	0	6 (12%)	1 (2%)	0
搔癢	12 (12%)	1 (1%)	0	4 (8%)	0	0
血小板減少症	6 (6%)	2 (2%)	5 (5%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
便秘	12 (12%)	0	0	2 (4%)	0	0
尿路感染	9 (9%)	2 (2%)	0	4 (8%)	0	0
周邊水腫	10 (10%)	0	0	6 (12%)	0	0
鼻出血	8 (8%)	0	0	6 (12%)	0	0
骨痛	2 (2%)	0	0	6 (12%)	0	0

• 療效與安全性次族群分析結果[50]

針對貧血次族群進行事後分析，分析在基期有中度至嚴重貧血者（血紅素<100 g/L）和非不需要輸血^u的病人。在 SIMPLIFY-2 試驗的基期，momelotinib 組和 BAT 組分別有 63.5%和 75%的病人之血紅素<100 g/L，此次族群有 86.7%被認為是輸血需求者，而分別有 62.9%和 63.5%的病人非不需要輸血者，此次族群有 81%符合為輸血依賴的條件。有關不需要輸血率除了原先定義的第 24 週之前 12 週無輸血之外，另外給予滾動式的 12 週不需要輸血率定義（即 24 週中的任何 12 週期間無紅血球輸血或無血紅素< 80 g/L）。

^u 非不需要輸血（non-transfusion independent），即符合輸血依賴或符合需要輸血者（transfusion requiring，需要接受輸血者但未符合不需要輸血或輸血依賴性）。

結果顯示次族群的整體基期特性與整體治療意向族群一致，各治療與次族群先前使用 ruxolitinib 的平均持續時間均超過 1 年。在 BAT 組的相關治療藥物中，在中度至嚴重貧血者次族群和在非不需要輸血次族群分別佔 46.2%和 45.5%，有使用 ruxolitinib（單用或併用其他治療）者，分別佔 87.2%和 87.9%，常見的併用治療為紅血球生成刺激劑。次族群分析之安全性結果與整體 ITT 族群一致，未觀察到新的安全性訊號。

貧血相關的療效方面，兩項次族群分析均顯示 momelotinib 組相較於 BAT 組，在第 24 週的不需要輸血率較高。在基期血紅素 < 100 g/L 的次族群中，momelotinib 組和 BAT 組達到不需要輸血率分別為 33.3%和 12.8%，滾動式的 12 週不需要輸血率分別為 37.9%和 17.9%。在非不需要輸血的次族群中，momelotinib 組和 BAT 組達到不需要輸血率分別為 34.7%和 3%，滾動式的 12 週不需要輸血率分別為 40.3%和 9.1%。脾臟、症狀等療效指標中，基期血紅素 < 100 g/L 的次族群中，momelotinib 組和 BAT 組達到脾臟反應的比例分別為 9.1%和 5.1%，症狀反應率分別為 32.3%和 2.6%；在非不需要輸血的次族群中，momelotinib 組和 BAT 組達到脾臟反應的比例分別為 9.7%和 3%，症狀反應率分別為 29.2%和 0%。

C. 系統性文獻回顧與網絡統合分析研究[44]

• 研究簡介

一項系統性文獻回顧與網絡統合分析的研究[44]整合臨床試驗的結果，並分類不同 JAK 抑制劑的劑量，以進行網絡統合分析與系統性文獻回顧統整直接與間接之實證結果，比較不同 JAK 抑制劑及其劑量對於 MF 的療效與安全性。納入條件包含針對診斷為 MF 病人，且使用 JAK 抑制劑治療，臨床指標包含 24 週後脾臟體積減少 35%和 TSS 減少 50%，研究須監測重大不良事件，尤其是第三級以上的血小板減少症、貧血，此外僅納入隨機對照試驗之研究。

• 研究結果

該研究共納入 17 項研究，其中 9 項隨機對照試驗研究納入統合分析，共 11 種治療方式。所納入的研究包含 2340 名成人病人，PMF 佔 58.7%、PV 後 MF 佔 25%、ET 後 MF 佔 16.2%；有 3 項研究的納入族群為先前使用過 JAK 抑制劑者，TSS 反應的評估包含 MF-SAF(Myelofibrosis Symptom Assessment Form)或 MPN-SAF 評分而不一致。所納入的研究均為隨機對照試驗，其中有 3 項研究（JAKARTA、SAR302503、SIMPLIFY-2）為開放式作業，隨機對照試驗的品質為可接受的。有關納入研究的基本特性如表十七。

療效結果方面，有關脾臟體積下降之指標，以安慰劑為對照品之分析結果顯示，ruxolitinib 為最有效的選擇，可能為 MF 最有效的療法（相對風險[risk ratio,

RR]：129.97，95%置信區間[Credibal Interval, CrI]：24.1 to 3559.13，SUCRA：0.884^v)；每日 200 mg 的 momelotinib 也有相似的療效 (RR：117.11，95% CrI：20.95 to 3229.61，實證等級：中等，SUCRA：0.821)，為穩健的替代治療選擇。TSS 指標之結果，以安慰劑為對照品，ruxolitinib 同樣有最顯著的效果，是最佳的療法 (RR：18.74，95% CrI：7.83 to 63.76，實證等級：中等，SUCRA=0.989)；其次為 momelotinib (RR：11.62，95% CrI：4.64 to 40.44，實證等級：中等，SUCRA = 0.859)，和 fedratinib 400 mg (RR：5.64，95% CrI：2.66 to 14.58，實證等級：中等，SUCRA = 0.722)。

^v SUCRA 為累積排行曲線下的面積 (surface under the cumulative ranking area)，可用於評估不同治療的排名，其值為 0 至 1，1 表示其為最佳療法，0 表示為具不確定性的最差治療。

表十七 網絡統合分析納入文獻特性

第一作者	試驗名稱，年代	地區	研究族群	治療組別	先前使用 JAK 經驗	最小治療期間
Verstovsek, S.	COMFORT-I, 2012[51]	美國	309 名病人 平均年齡(67.74±9.01)歲 PMF/SMF: 154/155 人	RUX vs. PLB	無	24 週
	COMFORT-I, 2013[52]					
	COMFORT-I, 2015[53]					
	COMFORT-I, 2017[54]					
Harrison, C.	COMFORT-II, 2012[55]	美國	219 名病人 平均年齡(65.92±9.59)歲 PMF/SMF: 116/102 人	RUX vs. BAT	無	24 週
Cervantes, F.	COMFORT-II, 2013[56]					
Mesa, R.	COMFORT-II, 2013[57]					
Harrison, CN.	COMFORT-II, 2016[58]					
Pardanani, A.	JAKARTA, 2015[59]	多國家	289 名病人 平均年齡 (64.05±9.89) 歲 PMF/SMF: 183/106 人	FED 400mg qd FED 500mg qd vs. PLB	無	24 週
	JAKARTA, 2021[60]					
Gerds, AT.	PAC203, 2020[61]	美國	161 名病人 平均年齡(68.94±2.12)歲 PMF/SMF: 93/68 人	PAC 100mg qd PAC 100mg bid PAC 200mg bid	是，已有 RUX 暴露	24 週

第一作者	試驗名稱，年代	地區	研究族群	治療組別	先前使用 JAK 經驗	最小治療期間
Mesa, R.	PERSIST-1, 2017[62]	多國家	327 名病人 平均年齡(66.97±2.35)歲 PMF/SMF: 203/124	PAC 400mg qd vs. BAT	無	24 週
Mascarenhas, J.	PERSIST-2, 2018[63]	美國	221 名病人 平均年齡(67.26±10.71)歲 PMF/SMF: 144/77 人	PAC 400mg qd PAC 200mg bid vs. BAT	先前已有 RUX 暴露 或無暴露	24 週
Pardanani, A.	SAR302503, 2015[64]	美國	31 名病人 平均年齡(64.56±11.83)歲 PMF/SMF: 18/13 人	FED 300mg qd FED 400mg qd FED 500mg qd	無	24 週
Mesa, R.	SIMPLIFY-1, 2017[45]	美國	432 名病人 平均年齡(64.70±10.62)歲 PMF/SMF: 244/188 人	MMB 200mg qd vs. RUX 20mg bid	無	24 週
	SIMPLIFY-1, 2022[65]					
Harrison, CN.	SIMPLIFY-2, 2018[49]	多國家	156 名病人 平均年齡(67.4±7.98)歲 PMF/SMF: 94/62 人	MMB 200mg qd vs. BAT (包 含 RUX)	是，已有 RUX 暴露	24 週
註：PMF：原發性骨髓纖維化；SMF：繼發性骨髓纖維化；RUX：ruxolitinib；FED：fedratinib；PAC：pacritinib；MMB：mometotinib；BAT：最佳可用治療；qd：每日 1 次；bid：每日 2 次。						

安全性結果方面，相較於 ruxolitinib 而言，pacritinib 和 momelotinib 為相對較安全的選擇，其貧血風險較低，momelotinib 之有最低之風險（RR：0.20，95% CrI：0.08 to 0.43，實證等級：高，SUCRA=0.252），而每日 1 次 fedratinib 500 mg 與貧血有較高相關之風險（RR：0.99，95% CrI：0.58 to 1.70，實證等級：高，SUCRA=0.910）。此外，安慰劑與 BAT 相較於 ruxolitinib 有較低的血小板減少症之風險，而每日 1 次 fedratinib 400 mg 與降低血小板減少症風險相關（RR：0.15，95% CrI: 0.02 to 0.70，實證等級：高，SUCRA = 0.205）。

整體存活率方面，結果顯示與 ruxolitinib 相比，momelotinib 和每天 2 次 pacritinib 200 mg 沒有統計上顯著的優勢，使得較新的 JAK 抑制劑在整體存活期方面表現未能優越於 ruxolitinib。有關 JAK 抑制劑用於 MF 之網絡統合分析相對療效與安全性之結果如表十八所示。

表十八 用於 MF 治療 JAK 抑制劑藥品之網絡統合分析相對療效與安全性結果

治療(以安慰劑為對照品)	脾臟體積下降反應率		TSS 反應率	
	RR(95% CrI)	SUCRA	RR(95% CrI)	SUCRA
RUX	129.97 (24.1-3559.13)	0.884	18.74 (7.83-63.76)	0.989
BAT	7.63 (0.59-252.06)	0.251	0.60 (0.02-4.66)	0.078
MMB 200mg qd	117.11 (20.95-3229.61)	0.821	11.62 (4.64-40.44)	0.859
PAC 400mg qd	35.99 (2.46-1290.84)	0.552	0.89 (0.03-7.67)	0.216
PAC 200mg bid	55.46 (3.57-2039.16)	0.689	1.57 (0.05-13.79)	0.423
PAC 100mg qd	7.83 (0.12-485.54)	0.277	1.59 (0.04-22.29)	0.417
PAC 100mg bid	7.61 (0.12-481.29)	0.269	1.50 (0.04-21.17)	0.399
FED 300mg	26.19 (2.91-1208.1)	0.415	3.31 (0.68-12.98)	0.522
FED 400mg	57.22 (9.82-2494.81)	0.625	5.64 (2.66-14.58)	0.722
FED 500mg	62.72 (10.71-2728.35)	0.680	4.81 (2.23-12.58)	0.634
治療(以 RUX 為對照品)	第三級以上貧血事件		第三級以上血小板減少症	
	RR(95% CrI)	SUCRA	RR(95% CrI)	SUCRA
BAT	0.21 (0.08-0.46)	0.262	0.39 (0.14-0.92)	0.435
PLB	0.41 (0.28-0.59)	0.534	0.09 (0.01-0.31)	0.394
MMB 200mg qd	0.20 (0.08-0.43)	0.252	0.80 (0.27-2.43)	0.803
PAC 400mg qd	0.31 (0.11-0.76)	0.491	0.56 (0.18-1.47)	0.68
PAC 200mg bid	0.27 (0.09-0.70)	0.412	0.61 (0.20-1.63)	0.749
PAC 100mg qd	0.12 (0.03-0.47)	0.118	0.33 (0.09-1.10)	0.383
PAC 100mg bid	0.09 (0.02-0.39)	0.066	0.40 (0.11-1.30)	0.481
FED 300mg qd	0.87 (0.35-1.98)	0.825	0.25 (0.02-2.63)	0.415
FED 400mg qd	0.72 (0.41-1.25)	0.728	0.15 (0.02-0.70)	0.205
FED 500mg qd	0.99 (0.58-1.70)	0.91	0.25 (0.03-1.11)	0.402
治療(以 RUX 為對照品)	整體存活率			
	HR(95% CrI)	SUCRA		

BAT	1.49 (0.99-2.24)	0.606
PLB	2.00 (1.01-3.95)	0.817
MMB 200mg qd	1.11 (0.82-1.51)	0.294
PAC 400mg qd	1.96 (1.12-3.38)	0.86
PAC 200mg bid	1.01 (0.41-2.51)	0.263

註：TSS：總症狀評分（Total Symptom Score）；RR：相對風險（risk ratio）；HR：風險比（hazard ratio）；95% CrI：95%置信區間；SUCRA：累積排行曲線下面積（surface under the cumulative ranking area）；RUX：ruxolitinib；FED：fedratinib；PAC：pacritinib；MMB：mometotinib；BAT：最佳可用治療（best available therapy）；PLB：安慰劑（placebo）；qd：每日 1 次；bid：每日 2 次。

• 文獻討論

此文獻回顧與網絡統合分析的研究中，包含一篇整合 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 試驗的存活資料分析研究[65]，以 Kaplan-Meier 方法分析此兩項試驗的治療族群在延伸治療的整體存活期（overall survival, OS）與無白血病存活期（leukemia-free survival, LFS），並透過分層 log-rank 檢定比較組間差異，並採用以隨機分層因子進行比例風險 Cox 迴歸模型分層進行分析；其中，OS 的定義為首次服用研究藥物到因任何原因死亡的時間，而 LFS 則為從隨機分派至出現白血病轉化或因任何原因死亡的時間（以較早出現者為主）。該存活資料分析研究[65]，分別呈現兩項試驗的存活資料分析結果如下：

- 在 SIMPLIFY-1 試驗中，mometotinib 組和 ruxolitinib 組的追蹤時間中位數分別為 3.43 年和 3.47 年；隨機分派接受且續用 momelotinib 治療者和由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 治療者分別有 66 名（30.8%）和 73 名（33.8%）病人死亡，分別有 12 名（5.6%）和 9 名（4.2%）發生白血病惡化（leukemic progression）。隨機分派接受且續用 momelotinib 治療者和由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 治療者在 OS 和 LFS 的分佈上相似（OS 之風險比[HR]=1.02，95%CI: 0.73 to 1.43；LFS HR=1.08，95%CI: 0.78 to 1.50）。隨機分派接受且續用 momelotinib 治療者和由 ruxolitinib 轉用 momelotinib 治療者在 2 年、4 年和 6 的 OS 比率分和 LFS 比率亦相似。另外，第 24 週不需要輸血的反應與 OS 的改善呈現相關，達不需要輸血的反應者之 3 年存活率為 77.2%，相較未達不需要輸血反應者之存活率則為 51.6%（HR= 0.323，p<0.0001）。根據單變量分析結果表示，基期為不需要輸血、較高血紅素、較高血小板為改善存活的預測因子，而基期脾臟體積較大、較高白球、較高風險狀態則為縮短存活的預測因素；多變量分析之結果則顯示基期的 IPSS 風險狀態、白血球數、不需要輸血狀態為 OS 的獨立預測因子。
- 在 SIMPLIFY-2 試驗中，BAT 組和 momelotinib 的追蹤時間中位數分別為 3.22 年和 3.07 年；隨機分派接受且續用 momelotinib 治療者和由 BAT 轉用 momelotinib 治療者分別有 47 名（45.2%）和 23 名（44.2%）病人死亡，分別

有 7 名 (6.7%) 和 1 名 (1.9%) 發生白血病惡化。隨機分派接受且續用 momelotinib 治療者和由 BAT 轉用 momelotinib 治療者，在 OS 中位數方面分別為 2.9 年 vs. 3.1 年 (HR=0.98, 95%CI: 0.59 to 1.62)，2 年存活率分別為 65.8% 和 61.2%；LFS 中位數方面分別為 2.8 年 vs. 3.1 年 (HR=0.97, 95%CI: 0.59 to 1.60)，2 年 LFS 率分別為 64.2% 和 59.7%。另外，第 24 週達不需要輸血的反應者之 2 年存活率為 66.1%，相較未達不需要輸血反應者之 2 年存活率則為 57% (HR=0.771, p=0.4193)。根據單變量分析結果表示，基期為不需要輸血、較高血紅素為改善存活的預測因子，而基期脾臟體積較大、較高白球、較高 DIPSS 風險狀態則為縮短存活的預測因素；多變量分析之結果則顯示不需要輸血狀態、血紅素、脾臟體積、白血球狀態為 OS 的獨立預測因子。不論 MF 的亞型 (PMF、ET 後 MF 或 PV 後 MF) 均非 OS 的預測因子，此與 SIMPLIFY-1 試驗有相同的結果。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供相對療效佐證資料，包含 3 項有關骨髓纖維化治療背景之說明[6, 66, 67]、1 項 NCCN 臨床指引[3]、3 項臨床試驗文獻[45, 48, 68]、及 1 項網絡統合分析[43]之研究文獻。

骨髓纖維化治療背景說明之文獻，係提供原發性骨髓纖維化的臨床處置建議更新[6]、原發性骨髓纖維化之治療經驗[67]，與有貧血之骨髓纖維化病人的 JAK 抑制劑治療證據之社論文章[66]，做為療效評估之背景參考；而 NCCN 之 MPN 臨床指引[3]已於「一、疾病治療現況 (三) 疾病治療」段落敘明。

建議者所提供之 3 項臨床試驗文獻包含 SIMPLIFY-1 試驗[45]及其日本族分析[48]，與 MOMENTUM 試驗之計畫書[68]。SIMPLIFY-1 試驗之相關文獻可做為本案藥品與 ruxolitinib 臨床療效與安全性之直接對照試驗結果，然而其中納入的族群為未使用過 JAK 抑制劑之族群，可視為本案藥品與 ruxolitinib 有貧血的 MF 病人於第一線治療之臨床研究；另日本族分析之結果提供在亞洲族群可能的治療效果，但受限於次族群之人數，僅包含 15 名受試者 (momelotinib 組和 ruxolitinib 組分別有 6 人和 9 人) 之描述性統計結果，且僅來自單一國家，其族群能否外推至我國與療效結果之解讀皆宜謹慎。而 MOMENTUM 試驗僅提供計畫書，未包含試驗結果，且 MOMENTUM 試驗的對照組為 danazol，可能非合適的療效參考品，而無法提供適當的相對療效與安全性之結果參考。Sureau 等人 (2021) 之網絡統合分析文獻[43]比較本案藥品與 ruxolitinib、fedratinib、pacritinib、BAT 及安慰劑之療效與安全性，提供本案藥品與其他治療的脾臟體積減少、TSS 改善、第三級以上之貧血和血小板減少症之相對療效與安全性間接比

較結果，其分析結果與 Chen 等人 (2024) [44] 大致一致^w，但未針對 pacritinib 和 fedratinib 之劑量與整體存活期指標進行分析，故本報告未重複贅述 Sureau 等人 (2021) 之網絡統合分析結果。

根據建議者建議之健保給付規定，當病人接受 ruxolitinib 或 fedratinib 無法耐受時，應可換用本品，因此尚缺乏已使用過 JAK 抑制劑者換用本品後與現行最佳可用治療的 SIMPLIFY-2 試驗，或相關試驗可供參考；在間接比較研究方面，後續已有文獻更新網絡統合分析結果，建議者尚無進一步提供分析之文獻更新。而建議者在資料中提及 SIMPLIFY-1 試驗與 MOMENTUM 試驗分別包含 5 名、2 名臺灣受試者，但所提供之試驗結果或資料未顯示臺灣受試者之治療結果，且 SIMPLIFY-1 試驗在 momelotinib 和 ruxolitinib 組分別包含 7.9% 和 9.2% 之亞裔受試者，但未提供亞洲次族群分析，可能使臺灣本土族群或整體亞洲族群之療效分析結果無法妥善參考。

此外，在 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 試驗中以風險分級為中度風險-1、中度風險-2 和高風險的病人為納入條件，根據研究納入條件與風險評分系統可知貧血非風險分級為中度或高度風險之必要條件，此與建議者建議給付治療之目標族群（有貧血的中度或高度風險的骨髓纖維化病人）略有差異。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 momelotinib 許可適應症為「適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人」；根據美國 NCCN 臨床指引，本案藥品可用於治療有症狀之較低風險骨髓纖維化之病人，且不論血小板計數（是否 $< 50 \times 10^9/L$ ）均可用於高風險骨髓纖維化之病人。

本報告基於經諮詢臨床專家表示，本案藥品若納入健保給付後，第一線藥物應為 ruxolitinib、fedratinib 與 momelotinib 等 JAK 抑制劑治療，但 ruxolitinib 比較可能因為不耐受而被換用，而本案藥品與 fedratinib 的血球副作用較低，不耐受的機會較低，所以較可能是競爭第一線治療，且使用其他 JAK 抑制劑不耐受後應可轉用本品。而現行健保給付規定中，ruxolitinib 僅給付適用於中度風險-2 與高風險 MF，fedratinib 則給付用於中度風險（包含中度風險-1 和中度風險-2）與高度風險之 MF 病人，與本案藥品建議給付之適用族群相似。另彙整國際臨床

^w 建議者提供 Sureau 等人 (2021) 之網絡統合分析文獻[43]，於本報告實證資料搜尋時亦有尋獲且符合 PICOS，但由於該文獻納入之研究已完全包含於 Chen 等人於 2024 年發表更新之研究資料，故本報告未重複敘述 Sureau 等人 (2021) 網絡統合分析文獻之結果。

治療指引、WHO ATC 分類、我國核准藥品許可證，並輔以臨床試驗與網絡統合分析之結果，綜合以上說明顯示 ruxolitinib 與 fedratinib 為本案藥品合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

根據加拿大CDA-AMC、英國NICE等主要醫療科技評估組織對於本案藥品適用於骨髓纖維化之評估結果，均同意建議本案藥品收載，然而其中的建議情形與建議給付條件不盡一致，彙整如後：

- 加拿大 CDA-AMC：於 2025 年 2 月，建議有條件給付 momelotinib 用於脾腫大和/或有疾病相關症狀之具中度至嚴重貧血的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之成人病人治療。
- 澳洲 PBAC：截至 2025 年 3 月 4 日止，尚未公告正式評估報告。但經 2024 年 11 月會議結論已建議給付，用於有中度至嚴重貧血而未曾使用 JAK 抑制劑或已接受過 ruxolitinib 治療的中度或高度風險 PMF、PV 後 MF、ET 後 MF 之病人治療。
- 英國 NICE：於 2024 年 3 月 20 日，建議 momelotinib 用於治療未使用 JAK 抑制劑或已使用 ruxolitinib 治療出現骨髓纖維化相關的脾腫大或有中度至嚴重貧血症狀的成人病人，病人須為中度風險-2 或高風險的骨髓纖維化病人，且英國廠商須根據商業協議提供 momelotinib。

其中，加拿大CDA-AMC建議MF的預後風險標準採用DIPSS進行分類，建議給付於中度或高度風險的骨髓纖維化病人，病人須有紅血球<100 g/L (10 g/dL) 的中度至嚴重之貧血；NICE則提及MF預後風險可根據DIPSS和DIPSS+之結果提供治療，用於中度風險-2或高風險的骨髓纖維化病人，併有血紅素<12 g/dL或<10 g/dL的中度至嚴重的貧血者；PBAC雖尚未有報告敘明採用的風險分級標準，但已建議用於中度或高度風險的骨髓纖維化病人。經彙整可知CDA-AMC、PBAC建議用於中度或高度風險的骨髓纖維化病人，而NICE則建議僅適用於中度風險-2或高風險的骨髓纖維化病人，顯示主要醫療科技評估組織所採用的預後風險標準與建議給付之族群略有不同。

(三) 相對臨床療效與安全性

根據電子資料庫搜尋結果，統整與本案藥品及疾病相關之臨床試驗與研究，結果顯示針對未接受過JAK抑制劑治療的中度或高風險骨髓纖維化病人，本案藥品對於脾腫大之療效不劣於ruxolitinib，但TSS反應則以ruxolitinib為佳；不需要輸血率、輸血依賴率、紅血球輸血量本案藥品均較ruxolitinib為佳，但僅為名義顯著性之結果；安全性方面，最常發生的不良事件為血小板減少症、腹瀉、頭痛，發生第三級以上的不良事件較ruxolitinib組低。而對於以ruxolitinib治療反應不理想

與不耐受的中度或高風險骨髓纖維化病人，本案藥品之脾臟反應結果與最佳可用治療（BAT）未達統計顯著差異，而TSS反應、不需要輸血率、輸血依賴率、紅血球輸血量本案藥品均較BAT組為佳，但僅為名義顯著性之結果；安全性結果則顯示最常發生的不良事件為腹瀉、無力、噁心等，而本案藥品發生嚴重（serious）不良事件較高。透過長期延伸試驗的存活分析結果顯示，隨機分派接受且續用mometotinib治療者和由ruxolitinib轉用mometotinib治療者之比較，以及隨機分派接受且續用mometotinib治療者和由BAT轉用mometotinib治療者之比較，在OS和LFS的結果均相似，而第24週達不需要輸血的反應可能與OS的改善呈現相關。彙整之相對療效與安全性主要來自以下結果：

- SIMPLIFY-1試驗

隨機、雙盲以1：1隨機分派之第三期臨床試驗。針對脾腫大且未接受JAK抑制劑治療的中度或高風險骨髓纖維化病人，結果顯示本案藥品之脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 之主要療效指標顯示不劣於ruxolitinib（mometotinib組和ruxolitinib組分別為26.5%和29.0%，不劣性比例差異0.09[95% CI: 0.02 to 0.16]， $p=0.011$ ），在次要療效指標TSS反應之結果則顯示ruxolitinib較佳，第24週TSS下降達 $\geq 50\%$ 比例在mometotinib組和ruxolitinib組分別為28.4%和42.2%，本案藥品未能符合不劣於ruxolitinib之療效指標結果（ $p=0.98$ ）。其餘次要療效指標之不需要輸血率以mometotinib組較高（名義 $p<0.001$ ），輸血依賴率（名義 $p<0.019$ ）、紅血球輸血量（名義 $p<0.001$ ）則以mometotinib組較低，但僅為名義顯著性之結果。安全性方面，兩組發生至少一次不良事件比例相似，在mometotinib組和ruxolitinib組分別為92.1%和95.4%，最常發生的不良事件為血小板減少症、腹瀉、頭痛、暈眩、噁心等；mometotinib組發生第三級以上的不良事件較低（35.5% vs. 43.5%），不良事件導致降低劑量或暫停治療之比例亦較低（17.8% vs. 36.6%）但發生嚴重（serious）不良事件較高（22.9% vs. 18.1%）；兩組死亡人數相等。

針對試驗中不同貧血程度的次族群分析結果顯示，原先有中度/嚴重貧血（血紅素 <10 g/dL）或輕度貧血（ ≥ 10 至 <12 g/dL）者經本案藥品治療後不需要輸血的比例較ruxolitinib高，而原先為非貧血者（血紅素 ≥ 12 g/dL）在第24週不需要輸血的比例則以ruxolitinib組較高；但不論原先貧血的程度，各次族群在第24週組間之達脾臟反應率、TSS反應率相當，顯示mometotinib不劣於ruxolitinib；在各貧血程度達脾臟反應和TSS反應者，使用mometotinib相比ruxolitinib均有較高不需要輸血之比例。有關SIMPLIFY-1試驗之日本次族群（共15位病人）分析結果顯示，在脾臟反應、TSS反應、不需要輸血等療效指標，本案藥品相比ruxolitinib有較佳的療效結果；而發生治療中出現的不良事件比例，本案藥品與ruxolitinib組具相似的結果。整體SIMPLIFY-1試驗結果顯示mometotinib在主要療效指標脾臟反應率方面不劣於ruxolitinib，然而TSS反應率以ruxolitinib組為佳。其中SIMPLIFY-1試驗納入的病人為根據IPSS分類為高風險或中度風險-2者，或中度風險-1須合併有症狀脾

腫大、肝腫大或貧血（紅血球 $<10\text{g/dL}$ ）之病人，貧血非此試驗之必要條件，與建議者建議之目標族群不盡一致。

- SIMPLIFY-2試驗

隨機、開放式作業、以2:1隨機分派之第三期臨床試驗。針對ruxolitinib治療反應不理想的中度或高風險骨髓纖維化病人，結果顯示本案藥品之脾臟體積下降 $\geq 35\%$ 之主要療效指標顯示，momelotinib相較於最佳可用治療（BAT）未達療效之統計顯著差異（momelotinib組和BAT組分別為7% vs. 6%，比例差異為0.01 [95% CI: -0.09 to 0.10]， $p=0.90$ ）；第24週時相較於BAT組，次要療效指標之TSS下降達 $\geq 50\%$ （名義 $p=0.0006$ ）、不需要輸血率（名義 $p=0.0012$ ）均以momelotinib組較高，而紅血球輸血量（名義 $p=0.39$ ）、輸血依賴率（名義 $p=0.1$ ）則皆以momelotinib組較低，但僅為名義顯著性之結果。安全性方面，momelotinib組相較於BAT組有較多發生至少一次不良事件的比例（97% vs. 89%），最常發生治療中出現的不良事件為腹瀉、無力、噁心等，最常發生第三級以上的不良事件為貧血、血小板減少症、腹痛等；momelotinib組發生嚴重（serious）不良事件較高（35% vs. 23%）；因不良事件死亡之比例在momelotinib組和BAT組分別為6%和8%。

在SIMPLIFY-2試驗的momelotinib組和BAT組分別有多數（約62.9%至75%）的病人為中度至嚴重貧血者或非不需要輸血，因此進一步分析在基期有中度至嚴重貧血者（血紅素 $<100\text{ g/L}$ ）和非不需要輸血的病人進行次族群分析，兩項次族群經分析均顯示momelotinib組相較於BAT組，在第24週的不需要輸血率較高；脾臟反應與症狀反應等療效指標中，亦顯示momelotinib組能相較BAT組有較佳的結果。整體SIMPLIFY-2試驗結果顯示momelotinib在主要療效指標脾臟反應率方面未能優越於BAT，在次要療效指標方面均顯示momelotinib有較佳的療效，但僅為名義顯著之結果；此試驗納入的病人均為曾使用ruxolitinib但反應不佳或出現血液學毒性的病人，而建議者建議健保給付規定則認為ruxolitinib、fedratinib治療後如疾病惡化不得換用本品，未提及若使用其他JAK抑制劑不耐受者是否可換用本品治療；因此雖已有SIMPLIFY-2試驗之結果提供使用ruxolitinib後反應不佳或不耐受者轉用本品的實證結果，但對於已使用過其他JAK抑制劑（如fedratinib）但不耐受之病人能否適用本案藥品之給付條件宜謹慎考量。

透過長期延伸試驗的存活分析結果顯示，隨機分派接受且續用momelotinib治療者和由ruxolitinib轉用momelotinib治療者在OS和LFS的分佈上相似（OS HR=1.02，95% CI: 0.73-1.43；LFS HR=1.08，95% CI: 0.78至1.50）；隨機分派接受且續用momelotinib治療者和由BAT轉用momelotinib治療者，其OS和LFS也有相似的結果（OS HR=0.98，95% CI: 0.59 to 1.62；LFS HR=0.97，95% CI: 0.59 to 1.60），而第24週達不需要輸血的反應可能與OS的改善呈現相關，在SIMPLIFY-1和SIMPLIFY-2試驗之OS風險比分別為0.323（ $p<0.0001$ ）和0.771（ $p=0.4193$ ）。

本報告實證資料中所包含臨床試驗中，用於骨髓纖維化病人之預後風險標準在SIMPLIFY-1為IPSS，在SIMPLIFY-2則以DIPSS進行分類，兩者皆與建議者建議以International Working Group (IWG) Consensus Criteria用於中度風險或高風險的骨髓纖維化病人之分類方法不同，亦須審慎考量。

- 文獻回顧與網絡統合分析結果

透過納入用於骨髓纖維化之 JAK 抑制劑的隨機對照臨床試驗，文獻回顧與網絡統合分析結果顯示，脾臟體積下降之指標，以安慰劑為對照品之分析結果顯示，ruxolitinib 為最有效的選擇，其次為 momelotinib；TSS 指標方面亦顯示 ruxolitinib 有最顯著的效果，其次為 momelotinib、fedratinib 400 mg。安全性方面 pacritinib 和 momelotinib 之貧血風險較低，為相對較安全的選擇，而 fedratinib 500 mg 有較高之貧血風險；fedratinib 400 mg 與降低血小板減少症風險相關；而關於整體存活率，分析結果顯示 momelotinib 和 pacritinib 之結果相較於 ruxolitinib 無顯著的優勢。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題之不足，以下摘錄加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 評估報告中對於病友意見蒐集之結果。

骨髓纖維化對病人及其家屬有極大的影響，包含對於日常的生理、心理和經濟等層面的影響。許多病人表示極度仰賴照顧者的支持，這對雙方帶來沉重的負擔，且針對疲勞、貧血和脾臟大小等關鍵指標的處置對病人而言很重要，尤其是減輕症狀負擔、改善生活品質和減少輸血需求。值得注意的是有73%已使用 momelotinib 的受訪者認為使用 momelotinib 可改善他們的生活品質。此外，病人指出不使用 ruxolitinib 治療的話預後會很差，但使用 ruxolitinib 會使骨髓纖維化的一些症狀惡化，特別是在貧血方面，他們認為 momelotinib 似乎可以改善貧血，且可作為骨髓纖維化的治療選擇。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，相關內容及評論摘要如後。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提交一份成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，目標族群為未曾使用 JAKi (JAKi naïve) 或曾接受 JAKi 治療 (JAKi experienced) 之中度風險或高度風險骨髓纖維化病人。介入策略為本品 (mometinib)，比較策略於 JAKi naïve、JAKi experienced 族群分別為 ruxolitinib、BAT。以健保署為評估觀點，採用馬可夫模型，健康狀態包括輸血依賴程度 (TI、TR、TD) 及死亡，並依據輸血依賴程度 (TI、non-TI^x) 應用不同的 OS。研究設定評估期間 30 年，循環週期為 4 週，成本及健康結果以 3% 折現。介入策略與比較策略的臨床參數來自第三期臨床試驗 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2，療效指標採用輸血依賴程度及 OS，安全性參數包括血小板減少症、貧血、無力 (asthenia)、嗜中性白血球低下。效用值來自 SIMPLIFY-1、SIMPLIFY-2 臨床試驗之 EQ-5D 數據收集。成本參數包括藥費成本、後續治療藥費、其他醫療成本 (如紅血球輸注費用、疾病監測及處置費用、臨終照護費用)。研究的基礎分析顯示與比較策略相比，本品之遞增成本效用比值 (Incremental cost-utility ratio, ICUR) 約為 9.7 萬美元/QALY gained，在台灣 1 至 3 倍人均 GDP 下^y，為具有成本效益的選擇。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出之國內藥物經濟學研究，研究設計大致合宜且模型架構及參數設定多有說明理由。然而，此研究的部分設定可能具有限制。第一，研究設定目標族群的 JAKi naïve、JAKi experienced 比率為 15%、85%，在本次建議給付條件為 JAKi 擇一使用下^z，JAKi experienced 病人比率可能偏高。第二，在比較策略設定方面，fedratinib 於 2025 年 1 月健保給付於中度風險 (包括中度風險-1、中度風險-2) 或高度風險之骨髓纖維化病人，對於中度風險-2 或高度風險族群，考量 fedratinib 的每人每日藥費與 ruxolitinib 相近，應不致於對結果產生重大影響。而針對中度風險-1 族群，研究以 ruxolitinib 作為主要比較策略^{aa}，但 ruxolitinib 目前未給付於此族群。第三，如同前述，由於本次建議給付條件為 JAKi 擇一使

^x 包含 TR、TD。

^y 該研究在機率敏感度分析章節提及願付價格 (willingness to pay, WTP) 閾值為 96,981 美元。

^z Ruxolitinib、fedratinib 治療後如疾病惡化不得換用本案藥品。

^{aa} JAKi experienced 族群雖以 BAT 為比較策略，但 ruxolitinib 占 88.5%。

用及 fedratinib 於 2025 年 1 月納入健保給付，可能導致後續治療藥品的設定無法反映我國未來臨床實務。最後，研究中的數個假設可能有利於本品的成本效益結果，包括依不同輸血依賴程度應用不同的 OS 導致本品相較比較策略可延長生命年的模擬結果並無充分證據支持、前 6 個週期（24 週）的輸血依賴程度差異對終生 OS 及 QALY 結果造成影響，以及在 JAKi naïve、JAKi experienced 族群皆採用相對有利於本品之效用值。研究之情境分析顯示將本品與比較策略應用相同的 OS、縮短評估期間至 5 年或 10 年、兩組均不納入治療相關效用值後，本品相較於比較策略的 ICUR 上升至 9.7 萬至 19.5 萬美元/QALY gained。

3. 建議者提出之補充內容

查驗中心完成評估報告後於 2025 年 3 月 24 日收到建議者就上述評論內容提供之補充資料，其中針對目標族群提高 JAKi naïve 病人比率、在藥費成本降低本品停藥後的 ruxolitinib 使用率進行敏感度分析。本報告考量建議者有提供相關分析結果以反映該參數對成本效益估計之影響，認為此份國內藥物經濟學研究之整體資訊參考程度完整。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC（加拿大）	於 2025 年 2 月 12 日公告。
PBAC（澳洲）	至 2025 年 2 月 21 日止尚無公告之醫療科技評估報告，PBS 公開網站顯示已於 2024 年 11 月召開會議。
NICE（英國）	於 2024 年 3 月 20 日公告。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2024 年 6 月 10 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一項醫療利用研究。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。
INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大) [30]

加拿大 CDA-AMC 於 2025 年 2 月發布一份評估報告，建議收載 momelotinib 用於治療中度風險或高度風險骨髓纖維化 (PMF、PPV-MF、PET-MF) 且併有中至重度貧血的成年病人，相關給付條件參見表七。另外，momelotinib 僅在成本不超過收載於治療骨髓纖維化之最便宜 JAKi 的藥物計畫成本時予以給付。給予此收載建議之理由為 SIMPLIFY-1 及 MOMENTUM 試驗顯示與 ruxolitinib 及 danazol 相比，momelotinib 改善了輸血依賴性並可能改善 SRR，以及減少疾病相關症狀。基於 CDA-AMC 進行的經濟評估，momelotinib 的公共支付價 (public list price) 並未對健康照護系統提供良好的價值，委員會認為與收載於治療骨髓纖維化之最便宜 JAKi 相比，並無足夠證據可使 momelotinib 有更高的成本。而 momelotinib 在降低輸血需求及症狀負擔方面可滿足部分病人的需求。

廠商提交一份成本效用分析，目標族群為骨髓纖維化成年病人，介入策略為 momelotinib，比較策略為 ruxolitinib (JAKi naïve) 及 BAT (JAKi experienced)，採用馬可夫模型，以加拿大公費醫療保健系統為評估觀點，評估期間為終生 (33 年)。主要臨床數據來自 SIMPLIFY-1 和 SIMPLIFY-2 臨床試驗，MOMENTUM 臨床試驗亦採納用於識別相關不良事件。

加拿大 CDA-AMC 認為廠商提交的經濟分析有幾個主要限制。首先，momelotinib 的長期療效具有不確定性，第 24 個月的觀察結果假設維持至病人終生，且未考量治療效果的衰退，大部分遞增的 QALYs 來自 24 個月以後的估計，因此成本效益結果對此假設具有高敏感性。其次，模型並未適當反映 momelotinib 治療後疾病惡化的後續治療，諮詢之臨床專家表示如果沒有替代治療，病人在惡化後可能繼續使用 JAKi，而模型假設 momelotinib 治療後疾病惡化時不會再使用 JAKi，導致其遞增成本降低並有利於 momelotinib 之成本效益估計。第三，參考臨床專家意見，模型考量輸血狀態但未考量 SRR 或其他症狀結果，因此可能無法完整反映臨床實務上如何做停止治療的決定。

加拿大 CDA-AMC 將使用 momelotinib 為主要治療的病人後續可接受 ruxolitinib (作為 BAT 一部份) 重新進行分析。校正後評估結果顯示，針對 JAKi naïve 族群，momelotinib 相較於 ruxolitinib 之 ICER 為 245,628 加幣/QALY gained；針對 JAKi experienced 族群，momelotinib 相較於 BAT 之 ICER 為 327,295 加幣/QALY gained。基於 JAKi naïve 與 JAKi experienced 的病人組成為 15%及 85%，當 WTP 閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，momelotinib 需降價 27%才具有成本效益。

2. PBAC (澳洲) [34]

至 2025 年 2 月 21 日止，查無相關醫療科技評估報告公告，但 PBS 公開網

站顯示於 2024 年 11 月會議結論，建議收載 momelotinib 用於中度風險或高度風險骨髓纖維化（PMF、PPV-MF、PET-MF）且併有中至重度貧血的病人，其未曾使用 JAKi 或曾接受過 ruxolitinib 治療。此收載建議是基於與 ruxolitinib 進行最低成本比較（cost-minimized）時，momelotinib 的成本效益是可接受的。PBAC 接受 momelotinib 之療效及整體安全性不劣於 ruxolitinib 的主張，同意 momelotinib 在貧血相關結果提供具有臨床意義的改善，並在降低貧血不良事件方面相較 ruxolitinib 具有優勢。PBAC 建議適當的等效劑量（平均每日劑量）為 momelotinib 186.2 mg 與 ruxolitinib 26.2 mg。PBAC 注意到對 ruxolitinib 收載的後續變更，在有限情況下允許這些藥物互換使用。

3. NICE（英國）[36]

NICE 於 2024 年 3 月公告一份評估報告，在廠商依據商業協議（commercial arrangement）提供藥品下，建議收載 momelotinib 用於治療中度風險-2 或高度風險骨髓纖維化相關脾腫大或症狀且併有中至重度貧血的成年病人，其未曾接受過 JAKi 或曾使用過 ruxolitinib。

Momelotinib 的作用機轉與 ruxolitinib 相似並用於相同的病人族群，臨床試驗顯示對於未曾使用 JAKi 者，momelotinib 可能與 ruxolitinib 一樣好，成本比較（cost-comparison）顯示 momelotinib 與 ruxolitinib 有相似的費用。而對於曾使用 ruxolitinib 者，臨床試驗證據顯示 momelotinib 可能與 BAT 一樣好，momelotinib 的成本效益估計落在 NICE 認為於 NHS 資源使用下可接受範圍內。

廠商針對是否使用過 JAKi 分別建立兩個經濟模型：

- (1) 未使用過 JAKi 族群：廠商建立成本比較模型比較 momelotinib 與 ruxolitinib，除了輸血率與不良事件，兩個藥品的其他所有臨床結果假設相同，模型評估期間為 10 年，並且設定無人死亡。廠商的基礎分析採用 SIMPLIFY-1 試驗的 ITT 數據，其包含未合併中至重度貧血以及中度風險-1 族群。EAG 提供了僅考慮中度風險-2 或高度風險骨髓纖維化之兩個次族群分析，分別為 Hb < 12 g/dL、Hb < 10 g/dL。雖然 EAG 指出 SIMPLIFY-1 試驗的脾臟治療反應不劣性臨界值（margin）較寬且 TSS 的不劣性未被證實，對採用成本比較的適當性有所顧慮，但也指出 momelotinib 與 ruxolitinib 的 SRR 相似，且事後分析顯示評估各症狀分數及 TSS 自基礎期的變化時，兩組的差異不大；並指出輸血依賴性的改善可彌補其他結果的較低反應。臨床專家則認為 SIMPLIFY-1 試驗中脾臟治療反應的不劣性臨界值是可接受的，並指出脾臟治療反應與輸血依賴性對未來骨髓纖維化結果更為重要，但 TSS 仍是相當重要的結果。委員會則認為模型中的輸血平均資源使用較高，並指出 SIMPLIFY-1 試驗不允許使用 ESAs 對結果的影響具有不確定性，並考慮排除 momelotinib 相對於 ruxolitinib 的輸血依賴性優勢為情境分析。委員會總結認為針對未使用過 JAKi

族群，以成本比較分析評估 momelotinib 是合適的。

- (2) 曾使用 JAKi 族群：廠商建立成本效用分析比較 momelotinib 與 BAT，採用馬可夫模型，包括 4 個健康狀態：TI、TR、TD、死亡；評估期間為 33 年，循環週期為 4 週。廠商的基礎分析僅包含中度風險-2 或高度風險且 Hb < 12 g/dL 的骨髓纖維化病人，EAG 另提供 Hb < 10 g/dL 的次族群分析。兩組設定相同的起始健康狀態分布，於第 3 個週期開始在狀態間轉移，以 SIMPLIFY-2 試驗設定轉移機率，並設定 24 週後輸血狀態不會再改善。廠商假設 24 週後的輸血依賴程度決定了存活狀況，但委員會認為該存活效益具有不確定性，並偏好排除由輸血依賴程度產生之存活效益的情境。另外，廠商設定停止使用 momelotinib 後不再接受 ruxolitinib 治療，但 BAT 組則有 88.5% 使用 ruxolitinib。EAG 指出其導致 momelotinib 組使用 JAKi 的時間短於 BAT 組，並偏好停止使用 momelotinib 後接受 BAT 者，設定與 BAT 組相同的 ruxolitinib 治療比率；臨床專家同意 EAG 之設定，病人應盡可能接受 JAKi 治療。委員會結論認為最適當的情境是停止使用 momelotinib 後會接受 ruxolitinib 治療。

委員會偏好之成本效益估計：

- (1) 未使用過 JAKi 族群：委員會考量 SIMPLIFY-1 試驗中輸血依賴程度的外推性及輸血平均資源使用的不確定性，將 momelotinib 對輸血依賴性的效益予以排除進行情境分析。在納入各藥品的商業協議後，成本比較分析顯示在 Hb < 12 或 < 10 g/dL 病人族群，momelotinib 與 ruxolitinib 有相似的成本結果。
- (2) 曾使用 JAKi 族群：在移除因輸血依賴程度產生之存活效益、以及停止使用 momelotinib 後接受 BAT 者，設定與 BAT 組相同的 ruxolitinib 治療比率，納入各藥品的商業協議後，在 Hb < 12 或 < 10 g/dL 病人族群，成本效益估計均低於 NICE 一般認為於 NHS 資源使用可接受之閾值。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[38]

於 2024 年 6 月公告一份評估報告，建議收載 momelotinib 用於治療疾病相關之脾腫大或症狀且併有中至重度貧血之骨髓纖維化(PMF、PPV-MF、PET-MF) 成年病人，其未曾使用 JAKi 或曾接受過 ruxolitinib 治療。Momelotinib 為 JAKi 治療類別提供多一種治療選擇。此收載建議僅適用於已核准的 NHS Scotland 病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）所提供的成本效益結果，或在 PAS/支付價相同或更低的條件下。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	myelofibrosis
Intervention	momelotinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 3 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(2) 搜尋結果

本報告共尋獲得兩篇成本效益研究的會議摘要發表[69, 70]。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇醫療成本利用研究，其以美國為評估觀點，探討 momelotinib 與 danazol 用於治療骨髓纖維化併有貧血病人在輸血相關成本與時間負擔的比較[71]。由於 danazol 在我國健保的骨髓纖維化治療中並非合適的參考品，且臨床專家表示我國相較於國外有較佳的輸血便利性，考量此研究應無法反映我國臨床實務，故不於此贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

經查詢現有統計資料及研究主要針對骨髓增生性腫瘤進行統計，而骨髓纖維化僅為骨髓增生性腫瘤中的一部份，故以下統計數據僅供參考。根據我國 2022 年癌症登記報告顯示，新診斷為骨髓增生性腫瘤之病人為 674 人；2022 年骨髓增生性腫瘤之疾病粗發生率為每十萬人 2.90 人，男性為每十萬人 2.99 人，女性為每十萬人 2.80 人；經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率為每十萬人 1.70 人，男性為每十萬人 1.84 人，女性為每十萬人 1.58 人[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 2025 編碼為「L01EJ04」[26]，屬「L01EJ：Janus-associated kinase (JAK) inhibitors」。同屬此分類的藥品成分共 4 項，其中於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分有 ruxolitinib、fedratinib。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[27]，設定「骨髓纖維化、未註銷」為關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分有 ruxolitinib、fedratinib，均已納入健保給付。臨床實證方面，本品與 ruxolitinib 有進行直接 (head-to-head) 比較之 SIMPLIFY-1 臨床試驗[45]。

參考我國骨髓纖維化之藥品健保給付規定及本品之建議給付條件，與本品具有相似治療地位的成分為 ruxolitinib、fedratinib，且均與本品同屬 JAKi，故本報告建議以 ruxolitinib、fedratinib 作為核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

依建議者提供之財務影響分析，本品健保給付用於治療骨髓纖維化後，預估未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 2.04 億元至第五年 4.09 億元；將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，財務影響約為第一年 0.28 億元至第五年 0.54 億元。

(1) 臨床使用地位

參考建議者提供之財務影響評估架構，針對中度風險-2 或高度風險族群，本品將部份取代 ruxolitinib、fedratinib；針對中度風險-1 族群，本品將部份取代 fedratinib。臨床使用地位為取代關係。

(2) 目標族群推估

建議者預估未來五年目標族群人數約為第一年 420 人至第五年 530 人，說明如下。

- A. 中度風險-2 或度高風險：建議者參考健保署公告之藥品申報量分析[73]，依仿單用法用量及專家意見估計 ruxolitinib 使用人數，再根據 2017 年至 2023 年成長趨勢以線性迴歸推估未來五年 ruxolitinib 使用人數約為第一年 550 人至第五年 690 人。接著，建議者參考專家意見指出使用 ruxolitinib 者約 70% 合併貧血，以此推估未來五年目標族群人數約為第一年 390 人至第五年 480 人。
- B. 中度風險-1：建議者參考 COMFORT II 試驗，以 ruxolitinib 五年內因不良反應停用比率（24%）反推中度風險-2 及高度風險人數，再參考 SIMPLIFY-1 臨床試驗中受試者的各風險比例推估中度風險-1 人數約為第一年 190 人至第五年 240 人，再進一步假設中度風險-1 病人會使用 fedratinib 比率為 30% 及貧血比率為 70%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者預估未來五年本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 260 人，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者將每年度 ruxolitinib 使用人數扣除前一年已在用藥者估計每年新治療人數，並設定本品於新治療病人的市占率為 15% 至 35%，於其他已接受治療者的市占率為 30% 至 50%，以此推估未來五年本品使用人數約為第一年 110 人至第五年 240 人。
- B. 中度風險-1：建議者假設本品市占率為 50%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 20 人至第五年 30 人。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 5.71 億元至第五年 7.17 億元，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者參考專家意見設定每日使用 ruxolitinib 5 mg 兩次之病人比率為 15%，其餘病人每日使用 10-20 mg 兩次，以此加權估計每人每日藥費約 3,700 元；fedratinib 參考建議劑量設定每日使用 4 顆，每人每日藥費約 3,670 元。接著，建議者設定每人每年使用 365 天，再依其設定之各藥品市占率及健保支付價估計未來五年原情境年度藥費約為第一年 5.18 億元至第五年 6.50 億元。

- B. 中度風險-1：僅有 fedratinib 納入健保給付，建議者以相同藥費估計方式推估未來五年原情境年度藥費約為第一年 0.52 億元至第五年 0.67 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

建議者推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.04 億元至第五年 4.09 億元；加上未被本品取代之 JAKi 市場，估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 5.99 億元至第五年 7.70 億元，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者設定本品每日使用一顆，每人每年使用 365 天，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.73 億元至第五年 3.70 億元；再加上未被本品取代之 JAKi 市場，建議者估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 5.41 億元至第五年 6.98 億元。
- B. 中度風險-1：建議者以相同方式推估本品年度藥費約為第一年 0.31 億元至第五年 0.39 億元；再加上未被本品取代之 JAKi 市場，建議者估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 0.58 億元至第五年 0.72 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，建議者預估未來五年財務影響約為第一年 0.28 億元至第五年 0.54 億元。

(7) 敏感度分析

建議者針對中度風險-2 及高度風險族群之本品市佔率進行敏感度分析，如表十八。

表十八：建議者之未來五年財務影響評估：敏感度分析

項目		市占率	本品使用人數	財務影響
中度風險-2 或高度風險	新治療 病人	5%至 25%	130 人至 260 人	0.28 億元至 0.54 億元
		25%至 45%	130 人至 270 人	0.28 億元至 0.54 億元
	已接受治 療病人	20%至 40%	100 人至 220 人	0.21 億元至 0.44 億元
		40%至 60%	170 人至 310 人	0.35 億元至 0.63 億元

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在目標族群推估的部分參數設定使財務影響評估具有不確定性，本報告對建議者之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床使用地位

參考健保給付規定，本報告認為本品將部份取代 ruxolitinib（中度風險-2 或高度風險）、fedratinib（中度風險或高度風險）之市場應屬合理。

(2) 目標族群推估

本報告預估未來五年目標族群人數約為第一年 880 人至第五年 970 人，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者以使用量及專家意見等資料估計 ruxolitinib 使用人數，本報告認為推估邏輯尚屬合理。然而，考量 ruxolitinib 每日使用劑量等參數主要依據專家意見而具有不確定性，本報告分析 2016 年至 2023 年健保資料庫之 ruxolitinib 使用人數，參考成長趨勢以對數迴歸推估未來五年 ruxolitinib 使用人數約為第一年 740 人至第五年 820 人。接著，建議者參考專家意見設定貧血比率為 70%，但未進一步說明理由。本報告經諮詢多位臨床專家指出病人對貧血的耐受性具變異性，無法建議明確的操作型定義，但均表示病人若為中度風險-2 或高度風險，應幾乎皆會合併貧血，在符合給付條件即可使用本品下，本報告設定貧血比率為 100%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 740 人至第五年 820 人。
- B. 中度風險-1：本報告認為建議者參考 SIMPLIFY-1 試驗受試者之各風險比例推估中度風險-1 人數尚屬合理，以此推估中度風險-1 人數約為第一年 190 人至第五年 210 人。建議者進一步假設中度風險-1 病人的 fedratinib 使用率為 30%，但未提供資料予以支持或說明理由，故本報告暫不納入此參數。貧血比率部分，考量這群病人之症狀較輕，暫依建議者之假設為 70%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 140 人至第五年 150 人。

(3) 本品使用人數推估

本報告預估未來五年本品使用人數約為第一年 260 人至第五年 460 人，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者依新治療者及已接受治療者設定不同的本品市占率，本報告參考健保資料庫分析結果^{bb}設定每年 ruxolitinib 使用人數中有 24% 為新治療病人，再按建議者設定之市占率，推估未來五年本品使用人數約為第一年 200 人至第五年 380 人。
- B. 中度風險-1：參考建議者設定之市占率，推估未來五年本品使用人數約為第一年 70 人至第五年 80 人。

(4) 原情境年度藥費推估

^{bb} 每年度 ruxolitinib 使用人數中，前一年度未申報用藥者定義為新治療病人。

本報告預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 8.30 億元至第五年 9.20 億元，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：建議者參考專家意見加權估計 ruxolitinib 每人每日藥費約 3,700 元，高於健保資料庫分析顯示 2023 年每人每日平均藥費約 2,940 元，本報告考量 fedratinib 於 2025 年 1 月納入給付，以及本品亦納入給付後，因 ruxolitinib 不耐受而使用低劑量的病人可轉用其他 JAKi，可能使接受 ruxolitinib 治療者的平均使用劑量提高，故暫依建議者之每人每日藥費設定。每人每年用藥天數參考健保資料庫分析設定 256 天，估計未來五年原情境年度藥費約為第一年 7.03 億元至第五年 7.79 億元。
- B. 中度風險-1：參考建議者之設定，僅調整每人每年用藥天數為 256 天，估計未來五年原情境年度藥費約為第一年 1.27 億元至第五年 1.41 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

本報告推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.87 億元至第五年 4.97 億元；加上未被本品取代之 JAKi 市場，估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 8.68 億元至第五年 9.85 億元，說明如下。

- A. 中度風險-2 或高度風險：參考建議者之設定，調整每人每年用藥天數為 256 天，推估本品年度藥費約為第一年 2.13 億元至第五年 4.16 億元；再加上未被本品取代之 JAKi 市場，本報告估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 7.31 億元至第五年 8.33 億元。
- B. 中度風險-1：以相同方式推估本品年度藥費約為第一年 0.73 億元至第五年 0.81 億元；再加上未被本品取代之 JAKi 市場，本報告估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 1.37 億元至第五年 1.52 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.65 億元。

(7) 敏感度分析

本報告針對 ruxolitinib 使用人數推估模式、本品市占率、ruxolitinib 使用劑量進行敏感度分析，如表十九。

表十九、本報告之未來五年財務影響評估：敏感度分析

項目	敏感度分析	本品使用人數	財務影響
ruxolitinib 使用人數推估	以 2019 年至 2023 年成長趨勢進行線性迴歸推估	300 人至 580 人	0.42 億元至 0.82 億元
本品市占率	+10%	350 人至 550 人	0.50 億元至 0.79 億元
	-10%	180 人至 360 人	0.25 億元至 0.51 億元
Ruxolitinib 5 mg 每日兩次之比例	25%	260 人至 460 人	0.44 億元至 0.78 億元

七、經濟評估結論

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保署觀點，評估本品用於中度風險或高度風險骨髓纖維化病人之成本效用。基礎分析顯示本品相較比較策略（ruxolitinib、BAT）的 ICUR 約為 9.7 萬美元/QALY gained，在台灣 1 至 3 倍人均 GDP 下，為具有成本效益的選擇。本報告認為該研究的設計大致合宜，且經濟模型架構及參數設定多有說明理由，並適時執行敏感度分析，整體資訊參考程度完整。

然而模型中部分設定仍有限制，例如研究未考量本次建議給付條件為 JAKi 擇一使用及 2025 年 1 月納入健保給付之 fedratinib，在比較策略、後續治療藥費可能無法完整反映我國臨床實務。另外，研究中數個假設均有利於本品的成本效益結果，包括本品相較比較策略可延長生命年、前 6 個週期（24 週）的輸血依賴程度差異對終生 OS 及 QALY 結果造成影響、採用相對有利於本品之效用值；而情境分析顯示將本品與比較策略應用相同的 OS、縮短評估期間至 5 年或 10 年、兩組均不納入治療相關效用值後，本品相較於比較策略的 ICUR 上升至 9.7 萬至 19.5 萬美元/QALY gained。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. CDA-AMC（加拿大）：建議收載 momelotinib 用於治療中度風險或高度風險骨髓纖維化（PMF、PPV-MF、PET-MF）且併有中至重度貧血的成年病人，相關給付條件參見表七。基於 CDA-AMC 進行的經濟評估，委員會認為與收載於治療骨髓纖維化之最便宜 JAKi 相比，沒有足夠證據可使 momelotinib 有更高的成本，並建議 momelotinib 僅在成本不超過收載於治療骨髓纖維化之

最便宜 JAKi 的藥物計畫成本時予以給付。

2. PBAC (澳洲): 至 2025 年 2 月 21 日止尚無公告之評估報告, 但 PBS 公開網站顯示 momelotinib 已於 2024 年 11 月召開會議, 並建議收載 momelotinib 用於中度風險或高度風險骨髓纖維化 (PMF、PPV-MF、PET-MF) 且併有中至重度貧血的病人, 其未曾使用 JAKi 或已接受過 ruxolitinib 治療。此收載建議是基於與 ruxolitinib 進行最低成本比較 (cost-minimized) 下, momelotinib 的成本效益是可接受的。PBAC 建議適當的等效劑量 (平均每日劑量) 為 momelotinib 186.2 mg 與 ruxolitinib 26.2 mg。
3. NICE (英國): 在廠商依據商業協議提供藥品下, 建議收載 momelotinib 用於治療中度風險-2 或高風險骨髓纖維化相關脾腫大或症狀且併有中至重度貧血的成年病人, 其未曾接受過 JAK 抑制劑或曾使用過 ruxolitinib。經濟評估方面, 對於未曾使用 JAKi 者, 成本比較顯示 momelotinib 與 ruxolitinib 有相似的費用; 而對於使用過 ruxolitinib 者, momelotinib 的成本效益估計落在 NICE 認為於 NHS 資源使用下可接受範圍內。

(三) 財務影響

1. 建議者申請本品納入健保給付用於治療骨髓纖維化, 預估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 260 人, 本品年度藥費約為第一年 2.04 億元至第五年 4.09 億元; 將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後, 財務影響約為第一年 0.28 億元至第五年 0.54 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚, 但在目標族群推估的部分參數設定使財務影響評估具有不確定性, 本報告參考健保資料庫分析、專家意見等資訊校正相關參數重新估計後, 預估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 260 人至第五年 460 人, 本品年度藥費約為第一年 2.87 億元至第五年 4.97 億元; 將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後, 財務影響約為第一年 0.38 億元至第五年 0.65 億元。
3. 本報告與建議者之財務影響主要差異在目標族群推估。首先, 建議者參考使用量分析與專家提供之 ruxolitinib 使用劑量進行估計, 本報告以健保資料庫進行推估; 其次, 建議者設定中度風險-2 或高度風險族群之貧血比率為 70%, 本報告設定為 100%; 第三, 建議者於中度風險-1 病人設定 fedratinib 使用率 (30%) 估計目標族群人數, 本報告認為並無合適理由, 故未納入此參數; 上述三項調整均導致本報告之目標族群人數推估結果高於建議者之估計。然而, 由於本報告在本品及取代藥品之使用天數以健保資料庫分析結果設定 256 天 (建議者設定 365 天), 故本報告之財務影響評估結果僅略高於建議者之估計。

4. 本報告針對 ruxolitinib 使用人數推估模式、本品市占率、每人每日藥費進行敏感度分析，參見內文表十九。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議結果及建議者調降之本品建議支付價更新財務影響，預估未來五年本品使用人數約為第一年 260 人至第五年 460 人，本品年度藥費約為第一年 2.48 億元至第五年 4.30 億元；扣除可取代藥費後，預估對健保整體之財務影響約為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元。

參考資料

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140(11): 1200-1228.
2. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology* 2015; 1(1): 97-105.
3. NCCN. Myeloproliferative Neoplasms. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf. Published 2025. Accessed Feb 22, 2025.
4. O'Sullivan JM, Harrison CN. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018; 16(2): 121-131.
5. Waksal JA, Harrison CN, Mascarenhas JO. Novel therapeutics and targets in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(5): 1020-1033.
6. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(5): 801-821.
7. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol* 2020; 191(2): 152-170.
8. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood* 2023; 141(16): 1954-1970.
9. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017; 129(6): 667-679.
10. Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, Lasho TL, Tefferi A. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *Am J Hematol* 2013; 88(4): 312-316.
11. Pastor-Galán I, Martín I, Ferrer B, Hernández-Boluda J-C. Impact of molecular profiling on the management of patients with myelofibrosis. *Cancer Treatment Reviews* 2022; 109: 102435.
12. Byun JM, Kim YJ, Youk T, Yang JJ, Yoo J, Park TS. Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004-2013. *Ann Hematol* 2017; 96(3): 373-381.
13. Htun HL, Lian W, Wong J, et al. Classic myeloproliferative neoplasms in Singapore: A population-based study on incidence, trends, and survival from 1968 to 2017. *Cancer Epidemiol* 2022; 79: 102175.
14. Pastor-Galán I, Hernández-Boluda JC, Correa JG, et al. Clinico-biological characteristics of patients with myelofibrosis: an analysis of 1,000 cases from the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Med Clin (Barc)* 2020; 155(4): 152-158.
15. Masarova L, Bose P, Pemmaraju N, et al. Improved survival of patients with

- myelofibrosis in the last decade: Single-center experience. *Cancer* 2022; 128(8): 1658-1665.
16. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C. Management of Myelofibrosis: from Diagnosis to New Target Therapies. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21(6): 46.
 17. Breccia M, Palandri F, Polverelli N, et al. Epidemiology and disease characteristics of myelofibrosis: a comparative analysis between Italy and global perspectives. *Front Oncol* 2024; 14: 1382872.
 18. Loghavi S, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD, et al. Fifth Edition of the World Health Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissue: Myeloid Neoplasms. *Modern Pathology* 2024; 37(2).
 19. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90(8): 1128-1132.
 20. Hernández-Boluda JC, Correa JG, Alvarez-Larrán A, et al. Clinical characteristics, prognosis and treatment of myelofibrosis patients with severe thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018; 181(3): 397-400.
 21. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood* 2017; 130(9): 1125-1131.
 22. Scotch AH, Kosiorek H, Scherber R, et al. Symptom burden profile in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: Lessons and unmet needs. *Leuk Res* 2017; 63: 34-40.
 23. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013; 122(8): 1395-1398.
 24. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2015; 26: v85-v99.
 25. 食品藥物管理署．奧莫嘉膜衣錠．
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%AC028860%E8%99%9F.
 Published 2025. Accessed Feb 19, 2025.
 26. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed February 11, 2025.
 27. 食品藥物管理署．西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢．
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Feb 11, 2025.

28. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2025. Accessed Feb 11, 2025.
29. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cda-amc.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed Feb 11, 2025.
30. CDA-AMC. Reimbursement Recommendation-Momelotinib (Ojjaara). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0355_Ojjaara_FINAL_REC.pdf. Published 2025. Accessed Feb 17, 2025.
31. Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* 2019; 12(3): 728-736.
32. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed Feb 17, 2025.
33. PBS. Medicine Status Website: MOMELOTINIB. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1283.html>. Published 2025. Accessed Feb 17, 2025.
34. PBS. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES-NOVEMBER 2024 PBAC MEETING. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-11/pbac-web-outcomes-11-2024.pdf>. Published 2024. Accessed Feb 18, 2025.
35. NICE. Published: Guidance, quality standards and advice. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed Feb 18, 2025.
36. NICE. Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta957/resources/momelotinib-for-treating-myelofibrosisrelated-splenomegaly-or-symptoms-pdf-82615734041029>. Published 2024. Accessed Feb 18, 2025.
37. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed Feb 18, 2025.
38. SMC. momelotinib (Omjjara). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/momelotinib-omjjara-abb-smc2636/>. Published 2024. Accessed Feb 18, 2025.
39. Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2023; 10(9): e735-e746.
40. Mesa RA, Harrison C, Palmer JM, et al. Patient-reported Outcomes and Quality

- of Life in Anemic and Symptomatic Patients With Myelofibrosis: Results From the MOMENTUM Study. *Hemasphere* 2023; 7(11): e966.
41. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet* 2023; 401(10373): 269-280.
 42. Verstovsek S, Oh ST, Kiladjian JJ, et al. Transfusion Independence Response As a Potential Surrogate for Overall Survival in Jaki-Experienced Patients with Myelofibrosis from Momentum. *Blood* 2022; 140: 6803-6805.
 43. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, et al. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J* 2021; 11(7): 135.
 44. Chen K, Zhang Y, Zou J, et al. Comparative efficacy and hematologic safety of different dosages of JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis: a network meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1403967.
 45. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2017; 35(34): 3844-3850.
 46. 財團法人醫藥品查驗中心. 臨床試驗統計指導原則. <https://www.cde.org.tw/drug/1372/2974/2980/43211/normalPost>. Published 2023. Accessed Feb 18, 2025.
 47. Gupta V, Oh S, Devos T, et al. Momelotinib vs. ruxolitinib in myelofibrosis patient subgroups by baseline hemoglobin levels in the SIMPLIFY-1 trial. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(7): 965-977.
 48. Shimoda K, Komatsu N, Matsumura I, et al. Momelotinib versus ruxolitinib in JAK inhibitor-naïve patients with myelofibrosis: an efficacy/safety analysis in the Japanese subgroup of the phase 3 randomized SIMPLIFY-1 trial. *Int J Hematol* 2024; 120(3): 314-324.
 49. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018; 5(2): e73-e81.
 50. Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, et al. Momelotinib versus Continued Ruxolitinib or Best Available Therapy in JAK Inhibitor-Experienced Patients with Myelofibrosis and Anemia: Subgroup Analysis of SIMPLIFY-2. *Adv Ther* 2024; 41(9): 3722-3735.
 51. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 799-807.

52. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98(12): 1865-1871.
53. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2015; 100(4): 479-488.
54. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 55.
55. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 787-798.
56. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122(25): 4047-4053.
57. Mesa RA, Kiladjan JJ, Verstovsek S, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica* 2014; 99(2): 292-298.
58. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016; 30(8): 1701-1707.
59. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(5): 643-651.
60. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol* 2021; 195(2): 244-248.
61. Gerds AT, Savona MR, Scott BL, et al. Determining the recommended dose of pacritinib: results from the PAC203 dose-finding trial in advanced myelofibrosis. *Blood Adv* 2020; 4(22): 5825-5835.
62. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(5): e225-e236.
63. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): 652-659.

64. Pardanani A, Tefferi A, Jamieson C, et al. A phase 2 randomized dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015; 5(8): e335.
65. Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 2022; 36(9): 2261-2268.
66. Gerds AT, Bose P, Hobbs GS, et al. Treating Anemic Patients With Myelofibrosis in the New Janus Kinase Inhibitor Era: Current Evidence and Real-world Implications. *Hemasphere* 2022; 6(10): e778.
67. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(1): 25-33.
68. Verstovsek S, Chen CC, Egyed M, et al. MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. *Future Oncol* 2021; 17(12): 1449-1458.
69. Liu T, Purser M, Gong C, et al. EE300 Cost Effectiveness of Momelotinib Vs Other Treatments for Myelofibrosis from a US Payer Perspective. *Value in health* 2024; 27(6): S112.
70. Nguyen TTD, Peng ZY, Ou HT, Li SS, Chang YW, Wen YC. EE838 Cost-Effectiveness of Momelotinib for Treatment of Myelofibrosis in Taiwan. In; 2024:S220.
71. Masarova L, Verstovsek S, Liu T, et al. Transfusion-related cost offsets and time burden in patients with myelofibrosis on momelotinib vs. danazol from MOMENTUM. *Future Oncol* 2024; 20(30): 2259-2270.
72. 衛生福利部國民健康署. 111 年癌症登記報告. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2024. Accessed February 20, 2025.
73. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品申報量. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Published 2024. Accessed January 21, 2025.

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位藥品之適應症與健保給付條件全文

ATC 分類碼 成分名	L01EJ04 momelotinib (本案藥品)
我國許可適應症	適用於有貧血的中度或高風險骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。
健保現行給付條件	建議給付中
ATC 分類碼 成分名	L01EJ01 ruxolitinib
我國許可適應症	- 適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。 - 適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症。 - 移植物抗宿主疾病（GvHD）：適用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇（corticosteroids）或其它全身性治療後反應不佳的急或慢性移植物抗宿主疾病（acute or chronic graft-versus-host disease, GvHD）病人。
健保現行給付條件	9.55.Ruxolitinib (如 Jakavi)：(105/10/1、113/3/1、113/6/1、114/1/1) 1.用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大（symptomatic splenomegaly）及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人（stem cell transplantation）。 （1）需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄，每 6 個月評估一次。 （2）用藥後第一次評估時，需達到症狀反應（symptom response）或脾臟體積無惡化兩者之一，且同時無 AML tranformation，方得以繼續使用。分別定義如下：(113/6/1)

	I.症狀反應：MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 與治療前基準值相比，需下降超過 50%。 II.脾臟體積無惡化：使用電腦斷層評估，脾臟長度未增加超過治療前基準值之 40%以上（或體積增加未達 25%以上）。 III.AML transformation：骨髓中之芽細胞$\geq 20\%$或血液中之芽細胞$\geq 20\%$合併芽細胞數值$\geq 1 \times 10^9/L$。 （3）用藥後第二次及其後的評估，必須顯示無疾病惡化（無症狀惡化且脾臟體積無惡化，並同時無 AML transformation），方得以繼續使用。分別定義如下：（113/6/1） I.無症狀惡化：未出現新症狀，且 MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 未超過治療前的基準值。 II.脾臟體積無惡化：使用電腦斷層評估，脾臟長度未增加超過最佳反應（best response）時之脾臟長度 40%以上（或體積增加未達 25%以上）。 III.AML transformation：骨髓中之芽細胞$\geq 20\%$或血液中之芽細胞$\geq 20\%$合併芽細胞數值$\geq 1 \times 10^9/L$。 （4）Jakavi 5mg 每日限最多使用 4 粒，Jakavi 15mg 或 20mg 每日限最多使用 2 粒，且其 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。 （5）本藥品與 fedratinib 用於中度風險或高風險之骨髓纖維化治療時，僅得擇一給付。Fedratinib 治療後如疾病惡化不得換用本藥品。（114/1/1） 2.移植物抗宿主疾病，限用 Jakavi 5mg，每日最多使用 4 粒。（113/3/1） （1）用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇（corticosteroids）後反應不佳的第 2 級（含）以上急性移植物抗宿主疾病（acute graft-versus-host disease,GvHD）病人。 I.首次治療，可免事前審查，以 28 天為限，但須於病歷記載診斷、嚴重度評估以及先前藥物治療反應評估。若使用後疾病持續進展，即不得再使用。 II.續用時需經事前審查核准後使用，限續申請一次並以 2 個月為限，申請時須檢附先前治療處方紀錄及療效評估。用藥後，若有疾病持續進展，則應停藥。 III.使用總療程以 3 個月為上限。 IV.若後續轉變為慢性移植物抗宿主疾病（chronic GvHD）時，需依慢性移植物抗宿主疾病之給付規定申請。
--	---

	V.先前曾接受皮質類固醇(corticosteroids)後反應不佳需符合以下任一條件： i. $\geq 1\text{mg/kg/day}$ methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 3 天後，疾病仍持續進展。 ii. $\geq 1\text{mg/kg/day}$ methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 開始的 5 天後未見改善。 iii.發生皮質類固醇依賴性：在逐漸調降皮質類固醇期間，無法將 methylprednisolone (or equivalent prednisone dose) 劑量調降$<0.5\text{mg/kg/day}$ 維持至少 7 天。 iv.發生皮質類固醇不耐受性：初始治療後，發生 CTCAE G3 之嚴重不良反應情形。 (2) 用於治療 12 歲以上之青少年及成人，且先前曾接受皮質類固醇(corticosteroids)後反應不佳的慢性移植物抗宿主疾病 (chronic graft-versus-host disease,GvHD) 病人。 I.限用於發生肺部之慢性移植物抗宿主疾病，須同時符合下列條件： i.肺功能檢查之 FEV1$<80\%$。 ii.檢附 CT 報告帶有 air trapping, small airway thickening 或 bronchiectasis 等肺部侵犯的表徵。 II.需經事前審查核准後使用。 III.第一次療程為 3 個月，續用申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送療效評估，每 3 個月評估一次。用藥後，若有疾病持續進展，則不予同意使用。 IV.使用總療程以 24 個月為上限。 V.先前曾接受皮質類固醇(corticosteroids)後反應不佳需符合以下任一條件： i.每日施用 $\geq 0.5\text{ mg/kg/day}$ prednisone 治療至少 7 天後，疾病仍持續進展。 ii.每日平均施用 $\geq 0.5\text{ mg/kg/day}$ prednisone (或隔日$\geq 1\text{ mg/kg}$)，治療至少 1 個月後，疾病仍未改善。 iii.發生皮質類固醇依賴性：在逐漸調降皮質類固醇期間，無法將劑量調降至每日 0.25 mg/kg 以下維持至少 7 天。 iv.發生皮質類固醇不耐受性：初始治療後，發生 CTCAE G3 嚴重不良反應之情形。
ATC 分類碼	L01EJ02
成分名	fedratinib
我國許可適應症	適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化

	(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化) 成人病人。
健保現行給付條件	9.114.Fedratinib (如 Inrebic) : (114/1/1) 1.用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitor) 治療或曾接受 ruxolitinib 治療後不耐受或有禁忌症, 且為 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險或高風險之骨髓纖維化, 包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的成人病人 (stem cell transplantation)。 (1) 需經事前審查核准後使用, 每次申請之療程以 6 個月為限, 送審時需檢送影像資料及症狀改善之病歷紀錄, 每 6 個月評估一次。 (2) 用藥後第一次評估時, 需達到症狀反應 (symptom response) 或脾臟體積無惡化兩者之一, 且同時無 AML transformation, 方得以繼續使用。分別定義如下: I.症狀反應: MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 與治療前基準值相比, 需下降超過 50%。 II.脾臟體積無惡化: 使用電腦斷層評估, 脾臟長度未增加超過治療前基準值之 40%以上 (或體積增加未達 25%以上)。 III.AML transformation: 骨髓中之芽細胞$\geq 20\%$或血液中之芽細胞$\geq 20\%$合併芽細胞數值$\geq 1 \times 10^9/L$。 (3) 用藥後第二次及其後的評估, 必須顯示無疾病惡化 (無症狀惡化且脾臟體積無惡化, 並同時無 AML transformation), 方得以繼續使用。分別定義如下: I.無症狀惡化: 未出現新症狀, 且 MPN-SAF-TSS 分數或 MPN-10 未超過治療前的基準值。 II.脾臟體積無惡化: 使用電腦斷層評估, 脾臟長度未增加超過最佳反應 (best response) 時之脾臟長度 40%以上 (或體積增加未達 25%以上)。 III.AML transformation: 骨髓中之芽細胞$\geq 20\%$或血液中之芽細胞$\geq 20\%$合併芽細胞數值$\geq 1 \times 10^9/L$。 2.本藥品與 ruxolitinib 用於中度風險或高風險之骨髓纖維化治療時, 僅得擇一給付。Ruxolitinib 治療後如疾病惡化不得換用本藥品。

附錄二 MF 預後風險評分系統[3, 4, 6]

評分系統	評分項目	風險分組
IPSS	年齡、紅血球、白血球、周邊血液芽細胞 (peripheral blood blasts)、全身性症狀	低：0 中度一級：1 中度二級：2 高： ≥ 3
MIPSS-70	紅血球、白血球、血小板、芽細胞、骨髓纖維化程度 ≥ 2 、全身性症狀、 <i>CALR</i> 基因突變、高分子風險突變	低：0-1 中度：2-4 高： ≥ 5
MIPSS-70+v2	貧血程度(紅血球數)、芽細胞、全身性症狀、 <i>CALR</i> 基因突變、高分子風險突變、不良核型、極高風險核型	極低：0 低：1-2 中度：3-4 高：5-8 極高： ≥ 9
DIPSS	年齡、紅血球、白血球、周邊血液芽細胞、全身性症狀	低：0 中度一級：1-2 中度二級：3-4 高：5-6
DIPSS-Plus	DIPSS 風險分組、血小板、輸血需求、不良核型	低：0 中度一級：1 中度二級：2-3 高：4-6
MYSEC-PM	年齡、紅血球、血小板、芽細胞、 <i>CALR</i> 基因突變、全身性症狀	低： < 11 中度一級： ≥ 11 且 < 14 中度二級： ≥ 14 且 < 16 高： ≥ 16

附錄三 骨髓增生性腫瘤症狀評估表總症狀評分（MPN-SAF TSS）

症狀	評分 [†]
在過去 24 小時您的最糟的疲勞（疲倦、倦怠）程度	0 為無疲勞，10 分為可想像到的最差情形
在過去 1 週內經歷多少症狀的困難	
在用餐時很快飽（過早飽足）	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
腹部不適	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
無活動力	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
相較於骨髓增生性疾病之前，有注意力不集中問題	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
夜間盜汗	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
搔癢	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
骨痛（為瀰漫性而非關節痛或關節炎）	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
發燒（高於華氏 100 度）	0 為未出現，10 分為每天
非自願體重減輕	0 為未出現，10 分為可想像到的最差情形
[†] 整體而言各項評分為 0 至 10 分，總分最高為 100 分。若無症狀得 0 分，1 分表示最好狀態，10 分表示最差狀態。	

附錄四 NCCN 對 MF 相關貧血之藥物治療建議

臨床症狀		治療建議			建議等級 [†]
出現有症狀的脾腫大和/或有全身性症狀	貧血且有症狀的脾腫大和/或有全身性症狀，現已用 JAK 抑制劑控制	首選治療	參加臨床試驗		category 2A
		其他療法	Ruxolitinib 併用治療	luspatercept-aamt	category 2A
				ESAs （若血清 EPO <500 mU/mL）	category 2A
				danazol	category 2B
			換用 momelotinib		category 2A
	換用 pacritinib		category 2A		
	貧血且有症狀的脾腫大或全身性症狀，未控制	首選治療	參加臨床試驗		category 2A
			momelotinib		category 2A
		其他療法	pacritinib		category 2A
			Ruxolitinib 併用治療	luspatercept-aamt	category 2A
				ESAs （若血清 EPO <500 mU/mL）	category 2B
				danazol	
貧血且無出現有症狀的脾腫大和/或全身性症狀		首選治療	參加臨床試驗		category 2A
		其它療法	luspatercept-aamt		category 2A
			ESAs （若血清 EPO <500 mU/mL）		category 2A
			danazol		category 2A
			momelotinib		category 2B
			pacritinib		category 2B
		特定情況可用	<u>Lenalidomide, prednisone</u> [for del(5q) [§]]		category 2B

註：JAK 抑制劑：Janus kinase inhibitor；ESA：紅血球生成刺激劑（erythropoiesis-stimulating agent）；EPO：紅血球生成素（erythropoietin）。

[†] NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證（實證至少有，一項第三期隨機對照試驗或一項高品質穩健之統合分析），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（實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識（專家小組 85% 以上）；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（專家小組 50% 以上但未達 85%）。

[§] 為骨髓分化不良症候群之染色體異常，與貧血、血小板增多症、低風險的白血病有關。

附錄五 ESMO 對 MF 的治療選用建議

治療項目	治療建議	證據等級， 建議等級 [†]
貧血	貧血首要選擇為紅血球生成刺激劑，通常較限制用於對紅血球生成素不足 (<125 mU/ml) 的病人，而當有嚴重脾腫大或輸血依賴時反應較少。如果三個月內沒有反應，則應停止治療。	III, B
	雄性激素如 nandrolone、fluoxymesterone、methandrostenolone 和 oxymetholone 可以改善 30%—60% 病人的貧血。	IV, B
	Danazol 有相似的結果而毒性較小，總反應率為 35%。	III, B
	免疫調節藥物也可能有助於治療貧血，但經常因為毒性而被提前終止使用。低劑量 thalidomide 合併口服 prednisone 治療提供 23%-29% 的反應率。	III, C
	Lenalidomide 與低劑量 prednisone 逐漸減量使用，治療反應率為 19%。	III, C
	Lenalidomide 單用治療是用於治療 5q 缺失的 MF 病人的治療選擇。	V, C
	脾切除術 (splenectomy) 可對於藥物治療無效的輸血依賴性貧血病人有用，但由於併發症發生率高而需要慎重考慮。	IV, B
脾腫大和髓外造血	Hydroxyurea 是先前有症狀的脾腫大之第一線治療方法，整體反應率為 40%。	IV, B
	脾切除術適用於對無法使用 JAK 抑制劑或對其無效的大型且疼痛的脾腫大之病人，脾切除術需要經驗豐富的手術團隊和重症照護支持，以盡量減少與手術相關的風險；預計圍手術期死亡率為 5%-10%，發生率可達 25%。	IV, D
	脾臟放射治療也可用於無法耐受 JAK 抑制劑和不適合手術的病人。	IV, D
	低劑量放射治療是治療脾臟和肝臟以外部位的症狀性髓外造血，以及由於髓外造血引起的 MF 相關之肺動脈高壓的治療選擇	IV, B
JAK 抑制劑	兩項第三期臨床試驗比較 ruxolitinib 與安慰劑 (COMFORT-I)，或與最佳可用療法 (COMFORT-II) 之療效，結果均顯示分別在治療第 24 週或第 48 週時	I, A

	透過影像技術達到脾臟體積減少 $\geq 35\%$ 的主要終點。	
幹細胞移植	根據歐洲白血病研究網 (European LeukemiaNet, ELN) 的建議，對預計存活期中位數 < 5 年且符合條件的 MF 病人提供異體幹細胞移植是合理的，包含根據 IPSS 分類為中等二級和高風險的病人。	III, A
	通常不建議進行脾切除術做為異體幹細胞移植的準備。	IV, D
	移植前以 JAK 抑制劑治療可以減少脾臟大小並改善全身性症狀，但目前正在臨床研究中進行測試，應被視為實驗性的。	IV, D
[†]根據 ESMO 之定義，指引之建議可根據證據等級與建議等級分類如下： 證據等級：分為 I 至 V 級共 5 級，I 級為最高，乃基於至少一項良好品質的大型隨機對照試驗或未具異質性有良好隨機試驗的統合分析。建議等級：分為 A 至 E 級共 5 級，A 級為最強，乃基於強烈的臨床效益而強力建議。		

附錄六 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 2 月 12 日止)		
#1	myelofibrosis	10,805
#2	momelotinib	204
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,303,994
#4	#1 AND #2 AND #3	17
Cochrane (搜尋日期：2025 年 2 月 12 日止)		
#1	myelofibrosis	821
#2	momelotinib	112
#3	#1 AND #2	105
Embase (搜尋日期：2025 年 2 月 12 日止)		
#1	'myelofibrosis'/exp OR 'myelofibrosis'	20,423
#2	momelotinib	922
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,805,000
#4	#1 AND #2 AND #3	155

附錄七 經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2025.02.03	1	myelofibrosis	10,794
		2	momelotinib	204
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	714,081
		4	#1 AND #2 AND #3	3
EMBASE	2025.02.03	1	myelofibrosis	20,403
		2	momelotinib	920
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	456,935
		4	#1 AND #2 AND #3	6
Cochrane Library	2025.02.03	1	myelofibrosis	821
		2	momelotinib	112
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	54,473
		4	#1 AND #2 AND #3	2
CRD	2025.02.03		momelotinib	0
INAHTA	2025.02.03		momelotinib	2