

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Prograf Concentrate for Infusion 5mg/ml

學名：Tacrolimus

事由：本案為台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Prograf 濃縮輸注液（以下簡稱本案藥品）納入健保給付用於「預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」，並同步建議擴增給付同成分不同劑型之 tacrolimus 非持續性口服製劑用於上述適應症範圍。爰此，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受健保署委託針對本案進行醫療科技評估，以供後續審議會議參考。

完成時間：民國 115 年 04 月 27 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織建議

截至 114 年 10 月 22 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，皆查無與本案相關評估報告。

二、相對療效與安全性

- (一)綜合考量臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形後，並諮詢臨床專家，本報告認為與本案藥品 tacrolimus 同屬鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin Inhibitors, CNI），且具直接比較試驗之 cyclosporin 可為主要療效參考品。
- (二)Tacrolimus 與 cyclosporin 的直接比較試驗結果顯示，整體而言，tacrolimus 相較於 cyclosporin 有較低的第II至IV級急性移植物抗宿主疾病（graft-versus-host disease, GVHD）發生率，慢性 GVHD 發生的比較結果顯示 tacrolimus 與 cyclosporin 相似。多項統合分析結果亦顯示 tacrolimus 降低第II至IV級急性 GVHD 發生有明顯優勢。
- (三)整體存活與無疾病/復發存活結果方面，試驗結果未顯示 tacrolimus 與 cyclosporin 之間存在統計顯著的療效差異。
- (四)相對安全性結果顯示，tacrolimus 相較於 cyclosporin 有較多病人肌酸酐升高，也有較多病人需要進行血液透析。

三、財務影響評估

1. 建議者預期本品注射劑納入給付及口服製劑擴增給付用於預防異體骨髓移植後之 GVHD，將取代 cyclosporine 注射劑及膠囊劑。建議者參考中華民國血液及骨髓移植學會移植資料庫年報數據，推估每年異體骨髓移植新增人數，並考量 cyclosporine 供貨情形後假設本品市占率。藥費部分，建議者設定病人使用本品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

注射劑 11 天接續口服製劑 150 天，取代品 cyclosporine 則使用注射劑 15 天接續口服製劑 150 天，並依仿單建議及病人體重 63 公斤推估藥費及財務影響。

2. 本報告認為建議者之推估架構及參數設定大致合宜，惟考量學會移植資料庫年報可能存在登錄時間落差，故本報告以健保資料庫分析結果調整異體造血幹細胞移植人數，並略調整本品口服製劑及 cyclosporine 注射劑之藥費計算方式。另外，考量可能有部分病人現已自費使用 tacrolimus，有接受健保給付 cyclosporine 的比例存在不確定性，故於敏感度分析對此假設進行調整。建議者與本報告未來五年（115 至 119 年）推估結果如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	192 人至 337 人	238 人至 484 人
本品注射劑年度藥費	730 萬元至 1,284 萬元	907 萬元至 1,845 萬元
本品口服製劑年度藥費	2,327 萬元至 4,095 萬元	3,256 萬元至 6,621 萬元
財務影響	第一年增加 262 萬元至 第五年增加 461 萬元	第一年增加 650 萬元至 第五年增加 1,325 萬元
敏感度分析之財務影響	假設 10%病人已自費 tacrolimus： 第一年增加 821 萬元至 第五年增加 952 萬元	假設 15%病人已自費 tacrolimus： 第一年增加 1,704 萬元至 第五年增加 2,397 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，建議給付新劑型新藥 Prograf 注射劑，並建議將已收載之 Prograf 膠囊劑一併擴增給付於「預防異體骨髓移植排斥及 GvHD」。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 238 人至第五年 484 人，本品注射劑年度藥費為第一年 582 萬元至第五年約 1,183 萬元，本品非持續性口服製劑年度藥費約為第一年 3,256 萬元至第五年 6,621 萬元。對健保的財務影響為第一年增加 325 萬元至第五年增加約 664 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品普樂可復濃縮輸注液 5 毫克/毫升 (Prograf Concentrate for Infusion 5mg/mL)，主成分為 tacrolimus^a，經我國衛生福利部核准之藥品許可證適應症為「肝腎移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥，心臟移植之第二線用藥，心臟移植之第一線用藥。預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」，尚未納入健保收載。

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2025 年 7 月函文台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者），說明目前健保收載藥品中，考量 cyclosporin 將停產^b，且尚無可替代 cyclosporin 注射劑以用於預防與治療異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 排斥反應之藥品^c，因而請建議者評估提交 tacrolimus 成分藥品用於預防異體骨髓移植後移植排斥之給付建議申請的可行性。建議者遂於 2025 年 10 月初正式向健保署提交 Prograf 濃縮輸注液納入健保給付申請，建議健保給付適應症為「預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」。

經檢視建議者建議修訂給付規定 (如表一)，因本次建議未包含骨髓移植外之適應症，經健保署建議，建議者後續來函更新建議修訂給付規定，分開條列 tacrolimus 注射劑與 tacrolimus 非持續性口服製劑之給付適應症，並提供與給付規定相應的財務影響推估資料。

表一 給付規定修訂建議對照表

建議修訂版給付規定(底線為修改處)	現行給付規定
8.2.2. Tacrolimus 8.2.2.1. Tacrolimus 持續性口服製劑： (98/8/1) 1. 成人肝、腎移植之第一線用藥。 2. 成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。	8.2.2. Tacrolimus 8.2.2.1. Tacrolimus 持續性口服製劑： (98/8/1) 1. 成人肝、腎移植之第一線用藥。 2. 成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。

^a Prograf 另有膠囊劑型品項 (0.5 mg、1 mg 與 5 mg)，與本案討論之注射劑型具相同的藥品許可證適應症；經查詢中央健康保險署健保用藥品項網路查詢服務頁面[1]確認膠囊劑型已納入給付，給付適應症為：(1)肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥，以及(2)心臟移植之第一線、第二線用藥[2]。

^b cyclosporin 注射劑因廠商決定停產，未來將無此項健保給付藥品。

^c 根據現行健保給付規定，tacrolimus 注射劑及其他非持續性口服製劑可給付用於「肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥」以及「心臟移植之第一線、第二線用藥」[2]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>8.2.2.2. Tacrolimus 非持續性口服製劑： (88/8/1、93/12/1、102/7/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。 3. <u>預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)。</u> <p>8.2.2.3. Tacrolimus 注射劑：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)。</u> 	<p>8.2.2.2. Tacrolimus 注射劑及其他非持續性口服製劑：(88/8/1、93/12/1、102/7/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。
--	--

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

移植物抗宿主疾病 (graft versus host disease, GVHD) 是異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 的嚴重併發症。GVHD 可再區分為急性 (acute GVHD, aGVHD) 與慢性 (chronic GVHD, cGVHD)，兩者以 GVHD 症狀與發病時間劃分^d。aGVHD 的症狀主要表現在皮膚、腸胃道及肝臟，如紅斑狀斑丘疹、水泡、脫皮、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、肝功能異常及黃疸；臨床上會綜合考量各器官的受侵犯程度將 aGVHD 分為 I 至 IV 級，等級愈高疾病愈嚴重。接受異體 HSCT 的病人中，30% 至 50% 會發生 aGVHD，且約 10% 會發生重度 aGVHD (III-IV 級)。aGVHD 的發生很大程度取決於移植捐贈者的特性以及 GVHD 預防措施，例如人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相同的手足作為捐贈者時，發生 aGVHD 的風險會顯著降低[3]。

aGVHD 的發生是 cGVHD 的主要風險因子。cGVHD 通常發生在移植後 3 個月至 2 年間，但也可能提前在移植後 1 個月發病；美國國家衛生院 (National Institutes of Health, NIH) 定義的典型 cGVHD 表現包含皮膚、眼睛、口腔黏膜、肝臟、腸胃道、生殖器、肺、關節與筋膜的侵犯，但其他身體部位也可能受到

^d 傳統上以發病時間是否在移植後 100 日內來劃分 aGVHD 與 cGVHD；然而由於接受降低強度調理治療 (reduced intensity conditioning, RIC) 與/或接受捐贈者淋巴球輸注 (donor lymphocyte infusion, DLI) 的病人可能會在 100 天後出現 aGVHD，因此最新的 EBMT 手冊[3]綜合 GVHD 特徵與發病時間提供新的分類建議，若僅有 aGVHD 特徵而無 cGVHD 特徵，即使 100 天後發病仍歸類為 aGVHD (delayed acute GvHD)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

cGVHD 侵犯。cGVHD 可能會影響病人的生活品質，也是異體 HSCT 後晚期非復發性發病率（non-relapse morbidity）與後續死亡的最相關原因[3]。

根據歐洲血液與骨髓移植學會（European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT）於 2014 年聯合歐洲白血病網（European Leukemia Net, ELN）發布之 GVHD 預防與治療指引[4]，以及 EBMT 後續於 2020 年及 2024 年更新的共識指引[5, 6]，鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitors, CNI；包含 tacrolimus 或 cyclosporin^e）合併抗代謝物（antimetabolites）為異體 HSCT 後預防 GVHD 的標準治療策略。此外，兔抗胸腺細胞球蛋白（anti-thymocyte globulin, rATG）與移植後 cyclophosphamide（post-transplantation cyclophosphamide, PTCy）亦被建議可用於特定移植情境以預防 GVHD 發生。EBMT 指引中的 GVHD 預防性治療建議摘錄如表二^f。

表二 EBMT 指引的 GVHD 預防性治療建議

GVHD 預防性治療（prophylaxis of GVHD）建議	建議等級 ^g
進行配對完全吻合的非親屬捐贈者（matched-unrelated donor, MUD）或配對完全吻合的親屬捐贈者移植（matched-related donor, MRD）異體 HSCT 的病人應該接受 CNI 合併抗代謝物的 GVHD 預防性治療。	1
Tacrolimus 或 cyclosporin 可用於手足或 MUD 情境的移植，兩種藥物的選擇應該根據各中心的經驗（如 cyclosporin 是多數歐洲醫院採取的標準 CNI） ^h 。	1
針對接受骨髓淨除式調理治療（myeloablative conditioning, MAC）的病人，methotrexate（MTX）是建議的抗代謝物。	1
針對接受 non-MAC 或降低強度調理治療（reduced intensity conditioning,	2A

^e cyclosporin 亦可稱作 ciclosporin 或 cyclosporine；由於我國健保給付規定使用 cyclosporin 一詞，故本報告統一以此稱之。

^f EBMT 於 2024 年指引中另提及，abatacept 雖已取得美國藥品許可證，核准用於 GVHD 預防性治療，但專家小組認為 abatacept 與標準治療相比的直接證據不足，無法支持在歐洲正式建議 abatacept 作為標準治療的一部份。

^g EBMT 共識指引的建議等級分級係修改自美國國家綜合癌症網絡（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）的證據與共識分類。Category 1 包含根據高等級實證（隨機對照試驗或統合分析），且經兩輪討論達 100% 共識的建議；Category 2A 包含根據較低等級實證，且經兩輪討論達 100% 共識的建議；Category 2B 包含根據較低等級實證，且經兩輪討論有 80% 至 100% 共識的建議；Category 2C 包含未有直接證據支持，但涵蓋在已發布及已採用的臨床方案中的建議。

^h 隨機試驗與多個回溯性控制研究顯示 cyclosporin（合併 MTX）與 tacrolimus（合併 MTX）在 GVHD 發生與存活結果影響相似。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

GVHD 預防性治療 (prophylaxis of GVHD) 建議	建議等級 ^g
RIC) 的病人, mycophenolate mofetil (MMF) 是建議的抗代謝物。	
兔抗胸腺細胞球蛋白 (anti-thymocyte globulin rATG; 指 Sanofi 公司的 Thymoglobulin [®] 與 Neovil 公司的 Grafalon [®]) 建議用於 MUD 異體 HSCT 病人以預防 GVHD。	1
rATG 也可建議用於 MRD 異體周邊血幹細胞移植病人以預防 GVHD。	2B
對於接受 MRD 異體 HSCT 的病人, 移植後 cyclophosphamide (post-transplantation cyclophosphamide, PTCy) 通常不應優先於 rATG 用於預防 GVHD。	2A
對於接受 MUD 異體 HSCT 的病人, 包含 rATG 或包含 PTCy 的 GVHD 預防性治療應該優先於不包含 rATG 與 PTCy 任一項的預防性治療。	1
對於接受配對不完全吻合的非親屬捐贈者 (mismatched-unrelated donor, MMUD) 異體 HSCT 的病人, 包含 rATG 或包含 PTCy 的 GVHD 預防性治療應該優先於不包含 rATG 與 PTCy 任一項的預防性治療。	2A

經諮詢國內臨床醫師ⁱ, 我國臨床實務上的異體 HSCT 後 GVHD 預防性治療策略, 與 EBMT 指引建議相仿, 病人會接受合併 CNI, MTX 或者 合併 CNI, MMF 作為基本治療來預防移植後發生 GVHD, rATG 與 PTCy 則會視病人發生移植後排斥的風險選擇性加入治療組合中。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Prograf 濃縮輸注液的主成分 tacrolimus 為一項免疫抑制劑, 抑制由 T 細胞衍生而來的細胞激素 (interleukin-2 與 interferon- γ 等) 以及炎性細胞激素 (腫瘤壞死因子 TNF- α 、interleukin-1 β 與 interleukin-6) 的產生。Prograf 濃縮輸注液在我國取得的藥品許可證適應症為「肝腎移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥, 心臟移植之第二線用藥, 心臟移植之第一線用藥。預防異體骨髓移植後之移植排斥, 預防移植物抗宿主疾病 (graft versus host disease)」。

本次建議者所建議的健保給付適應症為「預防異體骨髓移植後之移植排斥,

ⁱ 醫師說明, tacrolimus 成分藥品在我國藥品許可證適應症雖使用「骨髓移植」一詞, 但經諮詢臨床專家了解, 此描述目前在國際指引及臨床實務上會作「造血幹細胞移植 (HSCT)」來解釋, 因此 tacrolimus 成分藥品的實際適用範圍應包含骨髓移植、周邊血移植及臍帶血移植等造血幹細胞移植情境。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」。針對進行異體骨髓移植的病人，Prograf 濃縮輸注液的仿單建議用法用量為：一般單次劑量為 0.03 mg/kg，從移植前 1 天起靜脈輸注 24 小時。當病人能耐受口服給藥後，應盡快轉為口服治療。由於病人情況各不相同，仿單建議可依據病人的血中濃度監測來調整給藥劑量，建議將血中濃度維持在 20 ng/mL 或以下。

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[7]，本案藥品 tacrolimus 之 ATC 編碼為「L04AD02」，屬抗腫瘤與免疫調節劑 (L, antineoplastic and immunomodulating agents) 之免疫抑制劑 (L04A, immunosuppressants) 之鈣調磷酸酶抑制劑 (L04AD, calcineurin inhibitors, CNI)。此一分類項下除了 tacrolimus 外尚有 2 項成分藥品，分別為 cyclosporin(L04AD01)與 voclosporin(L04AD03)。其中 cyclosporin 已於我國上市，且許可適應症範圍包含預防骨髓移植後之移植排斥及預防 GVHD。

本報告進一步於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下[8]，以「移植物抗宿主疾病」、「GVHD」、「移植排斥」、「骨髓移植」及「造血幹細胞移植」等詞彙作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證狀態為未註銷。除前述與 tacrolimus 同為 ATC 分類碼 L04AD 分類下的 cyclosporin 外，另查獲 2 種適應症涵蓋用於預防異體 HSCT 後之移植排斥及預防 GVHD 的成分藥品 abatacept (L04AA24) 與 antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (L04AA04)。

接續於健保署健保用藥品項網路查詢服務頁面[1]，逐一查詢 tacrolimus、cyclosporin、abatacept 與 anti-thymocyte immunoglobulin (rabbit) 共 4 種主管機關許可適應症包含預防異體 HSCT 後之移植排斥及預防 GVHD 之藥物成分。以上 4 種成分均有相關藥品已收載為健保給付品項；但僅有 anti-thymocyte immunoglobulin (rabbit) 相關藥品之健保給付適應症涵蓋異體 HSCT 後的 GVHD 預防性使用。

綜合上述搜尋結果與 EBMT 指引建議，針對本案建議給付適應症「預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病」，與本案藥品 tacrolimus 具有相近治療地位的藥品為 cyclosporin、anti-thymocyte immunoglobulin (rabbit)、abatacept 與 cyclophosphamide，惟目前健保尚未給付 abatacept 於骨髓移植或 GVHD 相關適應症，而 cyclophosphamide 則未取得相關許可適應症；相關藥品資料彙整於表三。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件（此處僅擷取與本案相關之給付條件， 各藥品的詳細給付規定請參見附錄一）
L04AD02 tacrolimus (本案藥品為注射劑型)	肝腎移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥，心臟移植之第二線用藥，心臟移植之第一線用藥。	注射劑	5 mg/mL	8.2.2.2. Tacrolimus 注射劑及其他非持續性口服製劑： (88/8/1、93/12/1、102/7/1) 1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。 註：雖有給付規定，但目前健保未給付任何注射劑型品項。
	預防異體骨髓移植後之移植排斥，預防移植物抗宿主疾病 (graft versus host disease)。	膠囊劑	0.5 、 1、5 mg	
	成人肝、腎移植之第一線用藥或成人肝、腎移植 Cyclosporin 無效之第二線用藥。	持續性藥效膠囊劑	0.5 、 1、5 mg	8.2.2.1. Tacrolimus 持續性口服製劑：(98/8/1) 1. 成人肝、腎移植之第一線用藥。 2. 成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。
L04AD01 cyclosporin	預防器官移植及骨髓移植後之移植排斥、預防移植物及宿主疾病。	注射劑	50 mg/mL	8.2.1. Cyclosporin (如 Sandimmun)：(86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1、111/5/1) 限 1. 器官移植抗排斥藥物。 2.-8. (略)。
	預防器官移植及骨髓移植後之移植排斥；預防移植反宿主疾病（僅擷取與本案相關適應症）。	軟膠囊劑	25、100 mg	
		口服液劑	100 mg/mL	
L04AA04 anti-thymocyte immunoglobulin	預防及治療移植物之排斥（如腎臟移植、心臟移植及骨髓移植），嚴重再生不良性貧血。	凍晶注射劑	5 mg/mL	8.1.4. Immunoglobulin (如：Thymoglobuline inj) (90/11/1、96/2/1、97/8/1、99/2/1、109/4/1)： 1. 限符合下列適應症病患檢附病歷摘要（註明診斷、相

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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（此處僅擷取與本案相關之給付條件， 各藥品的詳細給付規定請參見附錄一）
(rabbit)				關檢查報告及數據、體重、年齡、性別、病史) (1) - (2) (略)。 (3) 限定於異體造血幹細胞移植之植體抗宿主疾病 (graft versus host disease) 之預防與治療。(109/4/1)。 (4) - (5) (略)。 (6) 作為異體造血幹細胞移植前之條件療法。(109/4/1)
L04AA24 abatacept	預防急性移植物抗宿主疾病 (aGVHD)：與鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor) 和 methotrexate 併用，用於成人及 2 歲以上兒童病人，接受配對完全吻合或僅一個等位基因不吻合之非親屬捐贈者來源之造血幹細胞移植(HSCT)時，以預防急性移植物抗宿主疾病(aGVHD)（僅擷取與本案相關適應症）。	凍晶注射劑	25 mg/mL	健保已收載，給付於類風溼關節炎成人治療（給付規定 8.2.4.2）與幼年型慢性關節炎治療（給付規定 8.2.4.8，僅限靜脈注射劑型）。 未給付於本案相關適應症。
	無本案相關適應症。	注射劑	125 mg/mL	
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症。	糖衣錠	50 mg	健保已收載，未另訂給付規定。
	淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫	注射劑	200 、 500 、	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

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（此處僅擷取與本案相關之給付條件， 各藥品的詳細給付規定請參見附錄一）
	及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤 復發。		1000 mg/vial	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告截至 2025 年 10 月 22 日止，於加拿大 CDA-AMC^j、澳洲 PBAC^k及英國 NICE^l醫療科技評估組織網站頁面，以“tacrolimus”為關鍵字搜尋，均未尋獲本案相關醫療科技評估報告。

(四) 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 作為搜尋條件，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) 及研究設計方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：進行造血幹細胞移植，且移植後尚未發生移植物抗宿主疾病或移植排斥之病人。 排除條件：未設限。
Intervention	tacrolimus，包含單獨使用或與其他藥物合併使用。
Comparator	cyclosporin、anti-thymocyte immunoglobulin
Outcome	未設限。
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review) 暨統合分析 (meta-analysis)。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 10 月 27 日止，以「tacrolimus」、「graft-versus-host disease」與「hematopoietic cell transplantation」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

本報告以前述條件進行搜尋，分別於 PubMed 得到 78 筆資料，於 Embase 得到 521 筆資料，於 Cochrane Library 得到 388 筆資料。經排除重複之文獻，再

^j 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 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

^k 澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)。

^l 英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

逐筆檢視標題與摘要，排除不符合本案評估主題者^m，初步納入 12 筆資料，包括涵蓋 5 項隨機分派試驗的 8 筆資料[9-16]，以及 4 筆系統性文獻回顧/統合分析研究資料[17-20]，以下根據研究設計與發表年份依序重點摘述。

(1) 5 項隨機分派試驗[9-16]

本報告納入的 8 筆隨機分派試驗相關資料共涵蓋 5 項隨機分派試驗。

- Ratanatharathorn et al. 1998 [9]；另尋獲相關的事後分析 Wingard et al. 1998 [10]與外部對照分析 Horowitz et al. 1999 [11]
- Nash et al. 2000 [12]，另尋獲相關次世代分析 Espino et al. 2001 [13]
- Hiraoka et al. 2001 [14]
- Kanda et al. 2016 [15]
- Gao et al. 2017 [16]

A. Ratanatharathorn et al. 1998 [9]；相關事後分析 Wingard et al. 1998 [10]與外部對照分析 Horowitz et al. 1999 [11]

Ratanatharathorn et al. 1998 [9]是一項北美洲多中心、開放式作業的第III期臨床試驗，納入接受 HLA 完全吻合手足捐贈者 (HLA-identical sibling) 骨髓移植的病人，病人以 1:1 隨機分派接受 tacrolimus, MTX (165 人) 或 cyclosporin, MTX (164 人) 治療，主要療效指標為第II至IV級 aGVHD 發生率，次要療效指標為無疾病復發存活率與 cGVHD 發生率。研究結果顯示，接受 tacrolimus, MTX 治療的病人有統計顯著較低的第II至IV級 aGVHD 發生率 (31.9% vs. 44.4%， $p = 0.01$)，但較差的 2 年整體存活率 (46.9% vs. 57.2%， $p = 0.02$) 與較差的 2 年無疾病存活率 (40.5% vs. 50.4%， $p = 0.01$)。針對整體存活與無疾病存活兩項結果，研究者另進行次族群分析；分析結果顯示，接受不同治療組合的非晚期疾病病人 ($n = 213$) 存活結果相近 (整體存活 62.4% vs. 63.6%；無疾病存活 54.5% vs. 58.4%)，但晚期疾病病人次族群中 ($n = 116$)，接受 tacrolimus, MTX 治療者的存活結果明顯較差 (整體存活 24.8% vs. 41.7%；無疾病存活 20.4% vs. 30.8%)；其中接受 tacrolimus, MTX 的晚期疾病病人因 GVHD 死亡人數較少 (3/53 位[6%] vs 6/28 位[21%])。安全性方面，tacrolimus, MTX 治療組在移植後 8 週內出現血清肌酸酐 $> 2 \text{ mg/dL}$ 的病人比例顯著較高 ($p=0.03$)，但在移植後 26 週此差異不再

^m 本報告於搜尋過程中尋獲 Törlén et al. 2016 (NCT00993343) 比較 tacrolimus, sirolimus 治療以及 cyclosporin, MTX 治療之間的療效；Holtzman et al. 2024 (NCT00520130) 討論高劑量 alemtuzumab, cyclosporin 相較於 tacrolimus, MTX, sirolimus 治療組合的療效。以上兩項試驗雖符合 Intervention 為 tacrolimus 且 Comparator 為 cyclosporin 的 PICOS 搜尋條件；但因 sirolimus 在我國藥品許可證上的移植相關適應症僅有腎臟移植，alemtuzumab 在我國的藥品許可證適應症為多發性硬化症，均未包含 HSCT；因此予以排除。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

具統計顯著性 ($p=0.16$)。另外，tacrolimus, MTX 治療組有較多的病人需接受血液透析，且兩治療組的差異主要源自於晚期疾病的病人 (28% vs. 6%)。

Horowitz et al. 1999 [11] 為針對上述試驗 (Ratanatharathorn et al. 1998 [9]) 晚期疾病病人次族群的外部對照分析。此研究成功為 100 位來自試驗的病人各別配對 2 位來自國際骨髓移植登記 (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR) 資料庫、同樣進行 HLA 完全吻合手足捐贈者骨髓移植，且接受 cyclosporin, MTX 治療的外部對照病人ⁿ (即分組比例 2:1)。研究結果顯示，試驗中接受 tacrolimus, MTX 治療的 62 位晚期疾病病人，與 IBMTR 資料庫中接受 cyclosporin, MTX 治療的 124 位配對病人相比，2 年整體存活率沒有統計顯著上的差異 (27% vs. 24%， $p = 0.51$)；試驗中接受 cyclosporin, MTX 治療的 38 位晚期疾病病人，與來自 IBMTR 資料庫的 76 位配對病人相比，2 年整體存活率亦無統計顯著差異 (42% vs. 45%， $p = 0.66$)^o。

Wingard et al. 1998 [10] 旨在分析 tacrolimus 及 cyclosporin 血中濃度與治療效果及安全性之間的關聯。研究結果顯示，兩種藥物的血中濃度均與第 II 至 IV 級 aGVHD 的發生無統計上顯著相關性；但與血清肌酸酐上升呈正相關，且達統計顯著性。

B. Nash et al. 2000 [12] 與相關次世代分析 Espino et al. 2001 [13]

Nash et al. 2000 [12] 是一項美國多中心、開放式作業的第三期臨床試驗，納入接受非親屬捐贈者骨髓移植的病人，病人以 1:1 隨機分派接受 tacrolimus, MTX (90 人) 或 cyclosporin, MTX (90 人) 治療，主要療效指標為移植後 100 天內發生第 II 至 IV 級 aGVHD，次要療效指標包含發生嚴重 aGVHD (第 III 至 IV 級)、cGVHD、死亡，以及復發。研究結果顯示，接受 tacrolimus, MTX 治療的病人在統計顯著較低的第 II 至 IV 級 aGVHD 發生率 (56% vs. 74%， $p = 0.0002$)，且在依 HLA 吻合程度分層的次族群分析中，各接受 tacrolimus, MTX 治療的病人，亦一致顯示可顯著降低 aGVHD 發生率 ($p=0.0066$)。除了第 II 至 IV 級 aGVHD 發生率之外，兩組病人在 cGVHD 發生率、2 年整體存活率，以及 2 年無復發存活率無明顯差異。安全性方面，tacrolimus, MTX 治療組發生血清肌酸酐 $> 2 \text{ mg/dL}$ 的

ⁿ 原先試驗 (Ratanatharathorn et al. 1998) 是各中心以年齡 (40 歲) 以及是否為接受女性捐贈的男性受贈者 (alloimmunized female donor to male recipient or not) 來進行分層隨機分派。Horowitz et al. 1999 則以疾病診斷、移植前疾病狀態、年齡 (5 歲為一組) 作為配對標準。

^o 16 位來自試驗的晚期疾病病人未能找到合適的外部配對而排除分析，因此 Horowitz et al. 1999 的 2 年整體存活率估計值與 Ratanatharathorn et al. 1998 中所報告的數值不同 (tacrolimus, MTX 治療組的 2 年整體存活率從 24.8% 升至 27%，cyclosporin, MTX 治療組的 2 年整體存活率仍為 42%)。整體而言，來自試驗且納入分析的 100 位病人 2 年整體存活率為 33%，200 位來自 IBMTR 資料庫且接受 cyclosporin, MTX 治療的 200 位配對病人 2 年整體存活率為 32%，不同研究來源的病人存活率間無統計顯著差異 ($p = 0.55$)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人比例顯著較高，其他不良事件如血液透析、肝靜脈閉塞性疾病、高血壓，以及溶血性尿毒症/血栓性血小板減少性紫斑症等，兩組發生率相近。

此試驗中有 44 位連續進入試驗的病人被邀請參加評估試驗藥物與心肌肥厚相關性的次世代研究 (Espino et al. 2001 [13])；結果顯示，tacrolimus, MTX 治療組的平均左心室質量指數 (left ventricular mass index, LVMI) 從基礎期到移植後沒有顯著變化，且發生心肌肥厚的比例低於 cyclosporin, MTX 治療組 (20% vs. 56%， $p = 0.109$)。

C. Hiraoka et al. 2001 [14]

Hiraoka et al. 2001 [14] 是一項日本多中心、開放式作業臨床試驗，納入接受異體骨髓移植的病人，病人以 1:1 隨機分派接受 tacrolimus (66 人) 或 cyclosporin (65 人) 治療。Tacrolimus 原則上以口服給藥；若病人不耐受口服給藥則改以靜脈注射。試驗主要療效指標為移植後 100 天內發生第 II 至 IV 級 aGVHD，次要療效指標包含成功植入、發生 cGVHD、整體存活，以及白血病復發。研究結果顯示，接受 tacrolimus 治療的病人有統計顯著較低的第 II 至 IV 級 aGVHD 發生率 (17.5% vs. 48.0%， $p < 0.0001$)，且在是否為 HLA 完全吻合手足捐贈者的次族群分析亦有一致的顯著療效 (HLA 完全吻合手足捐贈者 13.3% vs. 41.3%， $p = 0.015$ ；非 HLA 完全吻合手足捐贈者 21.4% vs. 53.8%， $p = 0.0029$)。兩組在 cGVHD 發生率與 2 年整體存活的治療效果表現相近。然而，在接受 HLA 完全吻合手足捐贈者移植的病人次族群中，tacrolimus 組的 2 年復發比例顯著較高 (30.9% vs. 3.6%， $p = 0.013$)。安全性方面，tacrolimus 組有較多病人實驗室檢查結果異常 (68.7% vs. 47.0%， $p = 0.018$)，常見的異常項目包含腎功能指標異常、高血鉀、葡萄糖耐受異常與低血鎂。

D. Kanda et al. 2016 [15]

Kanda et al. 2016 [15] 是一項日本多中心、開放式作業的第 III 期臨床試驗，在控制藥物血中濃度的前提下，比較 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 於預防非親屬捐贈者骨髓移植後發生 aGVHD 的療效，以成功預防 GVHD 比例^P作為試驗主要療效指標，共 107 位病人以 1:1 隨機分派至兩組。研究結果顯示，在移植後的前 4 週，90% 的病人達成「將平均血中濃度控制在目標濃度的 80% 至 120% 之間」的目標；兩組病人在第 II 至 IV 級 aGVHD 發生率、第 III 至 IV 級 aGVHD 發生率、cGVHD 發生率、3 年整體存活率以及 3 年無疾病存活率均無統計顯著差

^P 如果未發生以下 4 項事件則認定為成功預防 GVHD：HSCT 後 100 天內死亡；移植後第 100 天之前發生 II-IV aGVHD；移植後第 100 天之前停用指定的 CNI；以及使用指定的 CNI 與 MTX 外的其他免疫抑制劑。Hydrocortisone 輸注與局部類固醇是可允許使用的。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

異。安全性方面，試驗期間的前 4 週中，兩組病人的肌酸酐最大值與總膽紅素最大值無統計上顯著差異 ($p = 0.26$ 及 $p = 0.46$)，但 tacrolimus, MTX 治療組有顯著較高的丙胺酸轉胺酶最大值 (alanine aminotransferase, ALT, $p = 0.0056$)。研究者表示藥物血中濃度與整體存活、無疾病存活、GVHD 發生率以及不良事件等臨床結果無顯著相關 (文獻中未提供這部分的確切分析數據)。

E. Gao et al. 2017 [16]

Gao et al. 2017 [16] 是一項中國多中心、開放式作業的隨機分派試驗，共納入 174 位接受 HLA 半吻合 (haploidentical) 親屬捐贈者異體 HSCT 的病人，病人以 1:1 隨機分派接受 短期 tacrolimus, MTX, MMF 治療 (86 人) 或 標準 cyclosporin, MTX, MMF 治療 (88 人)，主要療效指標為發生 aGVHD，次要療效指標包含成功植入、發生感染、tacrolimus 相關毒性、復發、無疾病存活及整體存活。研究結果顯示，短期 tacrolimus 治療組相較於標準 cyclosporin 治療組，有統計顯著較低的 aGVHD 累積發生率 (29.1% vs. 50.0%, $p = 0.005$) 以及第 III 至 IV 級 aGVHD 累積發生率 (3.5% vs. 12.5%, $p = 0.029$)；然而，兩治療組的 2 年整體存活率與 2 年無疾病存活率未有統計顯著上的不同。安全性方面，移植後第 1 個月內，短期 tacrolimus 治療組及標準 cyclosporin 治療組發生血清肌酸酐 \geq 基礎期 2 倍的病人數分別為 4 人與 6 人 ($p = 0.421$)；研究另觀察到 tacrolimus 平均血中濃度與血清肌酸酐升高有統計顯著相關性 ($r = 0.459$, $p < 0.01$)。

綜合以上 5 項隨機對照試驗的研究結果，除了 Kanda et al. 2016 外，其餘 4 項試驗皆顯示 tacrolimus 相較於 cyclosporin 可降低發生第 II 至 IV 級 aGVHD 的風險⁹，兩組差異達統計顯著性。然而，在整體存活與無疾病/復發存活結果方面，多數試驗結果並未顯示 tacrolimus 與 cyclosporin 之間存在統計顯著的療效差異。安全性方面，Ratanatharathorn et al. 1998 與 Nash et al. 2000 觀察到 tacrolimus 治療組發生血清肌酸酐升高的病人比例統計顯著高於 cyclosporin 治療組。另外，值得注意的是，5 項試驗所納入病人的特性，以及 tacrolimus 與 cyclosporin 的給藥途徑、劑量與療程有些許不同，比較不同試驗結果時應謹慎解讀。5 項試驗的背景資訊及研究族群基礎期特徵彙整於表四，試驗的相對療效研究結果彙整於表五以及表六，安全性結果彙整於表七。

⁹ 5 項試驗均有針對 aGVHD 發生進行分析，且所分析的時間區間均為移植後 100 天內。除了 Gao et al. 2017 以所有 aGVHD 作為分析指標，其餘 4 項試驗皆明確指出以第 II 至 IV 級 aGVHD 作為分析指標。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表四 5 項臨床試驗背景資訊[†]與研究族群基礎期特徵對照表

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017
試驗背景資訊					
研究設計	北美洲多中心、第三期、開放式作業、隨機分派	美國多中心、第三期、開放式作業、隨機分派	日本多中心、開放式作業、隨機分派、平行組別比較	日本多中心、第三期、開放式作業、隨機分派	中國多中心、開放式作業、隨機分派
研究族群	12 歲以上，有血液腫瘤疾病且接受 HLA 完全吻合手足捐贈者骨髓移植的病人。	12 歲以上，因早期急性白血病或惡性淋巴瘤、再生障礙性貧血或骨髓增生異，而接受 HLA 完全吻合非親屬捐贈者 ^s 骨髓移	接受首次異體骨髓移植的病人。	16 至 65 歲，因急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、淋巴瘤或骨髓增生異常	有血液腫瘤疾病且接受 HLA 半吻合異體造血幹細胞移植的病人。

[†] 5 項臨床試驗的利益揭露及研究資金來源

Ratanatharathorn et al. 1998	文獻中未說明。
Nash et al. 2000	部分研究得到 Fujisawa Healthcare 公司、美國衛生研究院及 Jock Adams Fund 資助。
Hiraoka et al. 2001	文獻中未說明。
Kanda et al. 2016	部分作者獲得安斯泰來公司與/或諾華公司的酬金與/或研究經費；慶應義塾大學醫學部血液科開設由諾華公司資助的課程。
Gao et al. 2017	部分研究由重慶市自然科學基金、中國陸軍軍醫大學臨床基金及新橋醫院基金資助。

^s Nash et al. 2000 雖於研究設計段落描述該研究係針對「HLA 完全吻合非親屬捐贈者」的骨髓移植；然而，根據該研究描述的病人分層條件，此研究所納入的部分病人可能不屬於現今普遍認知的「HLA 完全吻合」定義。該研究的分層標準為病人與捐贈者在 HLA-A、HLA-B 以及 HLA-DR 上的吻合程度，分為 6 個抗原完全吻合 (complete 6-antigen HLA match)、1 個抗原 class I 中 HLA 血清學不完全吻合 (1-antigen HLA serologic mismatch in class I)，或是 DRB1 分子學不完全吻合 (molecular mismatch at DRB1)；其中後兩項分層類別在現今通常不會被歸類於 HLA 完全吻合[21]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017
		植的病人。		(MDS) ， 而 接 受 HLA-A 、 HLA-B 及 HLA-DRB1 等位基因完全吻合或 1 個 HLA-DRB1 等位基因不吻合捐贈者之骨髓移植的病人。	
介入與對照	<ul style="list-style-type: none"> • <u>tacrolimus, MTX</u> • <u>cyclosporin, MTX</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>tacrolimus, MTX</u> • <u>cyclosporin, MTX</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>tacrolimus (+ MTX)[†]</u> • <u>cyclosporin (+ MTX)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>tacrolimus, MTX</u> • <u>cyclosporin, MTX</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>短期 tacrolimus, MTX, MMF</u> • <u>標準 cyclosporin, MTX, MMF</u>
治療方案	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 0.03 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 0.03 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天口服 0.075 mg/kg 2 次，或 0.05 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 0.03 mg/kg，後續持續連續靜脈輸注。 	<p>Tacrolimus：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 移植前 8 天開始給藥，每天 0.03 mg/kg 連續靜脈輸注，使用至移植後第 30 天。

[†] tacrolimus 組有 6 位病人僅接受 tacrolimus 治療，有 56 位病人同時接受 tacrolimus 與短期 MTX 治療，其餘病人同時接受 tacrolimus 與類固醇藥物治療；cyclosporin 組有 1 位病人僅接受 tacrolimus 治療，有 56 位病人同時接受 tacrolimus 與短期 MTX 治療，其餘病人同時接受 tacrolimus 與類固醇藥物治療。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017
cyclosporin	<ul style="list-style-type: none"> 轉換口服製劑：病人可耐受口服給藥時，以1天2次、1:4劑量轉換。 	<ul style="list-style-type: none"> 轉換口服製劑：病人可耐受口服給藥時，以1天2次、最後一次注射劑量之1:4轉換。 	<ul style="list-style-type: none"> 原則上以口服給藥，無法耐受口服給藥病人改以靜脈注射給藥。 	<ul style="list-style-type: none"> 轉換口服製劑：病人可耐受口服給藥時，以靜脈輸注劑量2至3倍劑量轉換。 	<ul style="list-style-type: none"> 血中藥物濃度控制：控制濃度在10至15 ng/mL之間。 劑量調整：視血中藥物濃度控制情況。
	<ul style="list-style-type: none"> 血中藥物濃度控制：移植後56天間，濃度控制在10至40 ng/mL；56天後控制在10至30 ng/mL。 	<ul style="list-style-type: none"> 血中藥物濃度控制：移植後56天間，若為靜脈注射，濃度控制在10至30 ng/mL，若為口服治療，濃度維持在低谷值(trough levels)。 	<ul style="list-style-type: none"> 血中藥物濃度控制：移植後2或3週內，濃度低谷控制在20至25 ng/mL；之後控制在10至15 ng/mL。 	<ul style="list-style-type: none"> 血中藥物濃度控制：控制濃度在15 ng/mL。 	<p>Cyclosporin：</p> <ul style="list-style-type: none"> 接續 tacrolimus，移植後第31天開始用藥，一天口服2.5 mg/kg 2次。 血中藥物濃度控制：濃度控制在200至400 ng/mL。 劑量調整：視血中藥物濃度控制情況；提及逐漸減量(但未明確減量開始時間點)。 大約需180天才能完全停藥。
	<ul style="list-style-type: none"> 劑量調整：取決於血中藥物濃度與血清肌酸酐值(較基礎期≥ 2倍時強制調降至至少25%劑量；較基礎期≥ 3倍時強制調降至至少50%劑量)。移植後第57天起每 	<ul style="list-style-type: none"> 劑量調整：血清肌酸酐升至基礎期≥ 1.5倍時，或出現嚴重毒性反應時降低劑量。若無發生GVHD，則從移植後第9週開始逐步減量。 		<ul style="list-style-type: none"> 劑量調整：主要取決於血中藥物濃度控制。若無發生GVHD，則從移植後第50天起每週減量5%。 	

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017
	<ul style="list-style-type: none"> 月減量 20%。 • 移植後 6 個月<u>停藥</u>。 	<ul style="list-style-type: none"> • 原則上移植後 6 個月<u>停藥</u>，若發生 cGVHD 則 6 個月後繼續用藥。 	<ul style="list-style-type: none"> • 未明確提及<u>停藥</u>時間。 	<ul style="list-style-type: none"> • 約在移植後 6 個月<u>停藥</u>。 	
cyclosporin	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 3 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 3 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，給藥途徑與劑量取決於各醫療機構的決定與該機構常規治療方案。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 1 天開始給藥，每天 3 mg/kg 連續靜脈輸注。 	<ul style="list-style-type: none"> • 移植前 7 天開始給藥，每天 1.5 mg/kg 連續靜脈輸注。
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>轉換口服製劑</u>：病人可耐受口服給藥時，以 1 天 2 次、1:4 劑量轉換。 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>轉換口服製劑</u>：病人可耐受口服給藥時，以 1 天 2 次、最後一次注射劑量之 1:4 轉換。 		<ul style="list-style-type: none"> • <u>轉換口服製劑</u>：病人可耐受口服給藥時，以靜脈輸注劑量 2 至 3 倍劑量轉換。 	<ul style="list-style-type: none"> • 劑量在移植前 1 天增加至 2.5 mg/kg，持續輸注直至病人能夠耐受口服藥物。
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>血中藥物濃度控制</u>：濃度控制在 150 至 450 ng/mL。 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>血中藥物濃度控制</u>：濃度控制在 150 至 450 ng/mL。 		<ul style="list-style-type: none"> • <u>血中藥物濃度控制</u>：控制濃度在 500 ng/mL。 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>血中藥物濃度控制</u>：濃度控制在 200 至 400 ng/mL。
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>劑量調整</u>：取決於血中藥物濃度與血清肌酸酐值(較基礎期 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>劑量調整</u>：血清肌酸酐升至基礎期≥ 1.5 倍時，或出現嚴重毒 		<ul style="list-style-type: none"> • <u>劑量調整</u>：主要取決於血中藥物濃度控制。 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>劑量調整</u>：視血中藥物濃度控制情況；提及逐漸減量(但未明

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017
	<p>≥2 倍時強制調降至至少 25%劑量；較基礎期≥3 倍時強制調降至至少 50%劑量)。 移植後第 57 天起每月減量 20%。</p>	<p>性反應時降低劑量。若無發生 GVHD，則從移植後第 9 週開始逐步減量。</p>		<p>若無發生 GVHD，則從移植後第 50 天起每週減量 5%。</p>	<p>確減量開始時間點)。</p>
	<p>• 移植後 6 個月<u>停藥</u>。</p>	<p>• 原則上移植後 6 個月<u>停藥</u>，若發生 cGVHD 則 6 個月後繼續用藥。</p>		<p>• 約在移植後 6 個月<u>停藥</u>。</p>	<p>• 大約需 180 天才能完全<u>停藥</u>。</p>
MTX (與 MMF)	<p>• <u>劑量</u>：移植後第 1 天以 15 mg/m² 給藥；移植後第 3、6、11 天以 10 mg/m² 給藥。</p>	<p>• <u>劑量</u>：移植後第 1 天以 15 mg/m² 給藥；移植後第 3、6、11 天以 10 mg/m² 給藥。</p>	<p>• Tacrolimus 與 cyclosporin 以外，是否合併 MTX 或類固醇等其他免疫抑制劑治療，取決於各醫療機構的決定與該機構常規治療方案。</p>	<p>• <u>劑量</u>：移植後第 1 天以 10 mg/m² 給藥；移植後第 3、6、11 天以 7 mg/m² 給藥。</p>	<p>MTX</p> <p>• <u>劑量</u>：移植後第 1 天以 15 mg/m² 靜脈注射；移植後第 3、6、11 天以 10 mg/m² 靜脈注射。</p> <p>MMF</p> <p>• <u>劑量</u>：移植後第 1 天開始給藥，直至移植後第 90 天，劑量 7.5</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001				Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
											mg/kg 一天 2 次。	
研究族群基礎期特徵												
人數(N)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)		CSA 組 (65)		TAC 組 (54)	CSA 組 (53)	TAC 組 (86)	CSA 組 (88)
年齡, 中位數(範圍) ^u	40.0 (17 to 61)	40.0 (16 to 63)	34 (13 to 61)	35 (12 to 54)	分層	人數	分層	人數	48 (17 to 61)	46 (19 to 64)	26 (9 to 53)	28 (7 to 49)
					<16	10	<16	9				
					16~ 40	39	16~ 40	39				
					≥40	17	≥40	17				
男性, n(%)	93 (56)	100 (61)	46 (51)	52 (58)	42 (63.6)		35 (53.8)		39 (72.2)	34 (64.2)	38 (44.2)	43 (48.9)
HLA 吻合程度 (HLA-matching) 與捐贈來源, n(%)												
完全吻合 手足捐贈者	165 (100)	164 (100)	-	-	32 (48.5)		30 (46.2)		-	-	-	-
完全吻合 非親屬捐贈者	-	-	75(83)	74 (82)	30 (45.5)		32 (49.2)		48 (88.9)	41 (77.4)	-	-
不完全吻合	-	-	15 (17)	16 (18)	4 (6.1)		3 (4.6)		6 (11.1)	12 (22.6) ^v	-	-

^u Hiraoka et al. 2001 僅呈現病人年齡分布，未提供中位數與範圍兩項統計值。

^v 此處的吻合程度統計係根據 HLA-A、HLA-B 及 HLA-DRB1 等位基因結果。由於該試驗的參與者納入條件為 HLA-A、HLA-B 及 HLA-DRB1 等位基因完全吻合或 1 個 HLA-DRB1 等位基因不吻合兩種情境，故可合理推斷此處的不吻合應為 HLA-DRB1 等位基因不吻合。該試驗另統計 HLA-A、HLA-B、HLA-C 及 HLA-DRB1 等位基因資訊均可得之參與者中，至少一個 HLA 不吻合的人數與比例，並進行次族群分析。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017																																																	
非親屬捐贈者																																																										
半吻合 親屬捐贈者	-	-	-	-	-	-	-	-	86 (100) ^w	88 (100)																																																
次族群分布	<p>依原腫瘤疾病的疾病階段區分為晚期與非晚期^x。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>人數(%)</th> <th>T 組</th> <th>C 組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>晚期</td> <td>68 (41)</td> <td>48 (29)</td> </tr> <tr> <td>非晚期</td> <td>97 (59)</td> <td>116 (71)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">p = 0.02</td> </tr> </tbody> </table>		人數(%)	T 組	C 組	晚期	68 (41)	48 (29)	非晚期	97 (59)	116 (71)	p = 0.02			<p>依 HLA 吻合程度分為完全吻合、Class I 不完全吻合，及 Class II 不完全吻合。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>人數 (%)</th> <th>T 組</th> <th>C 組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全吻合</td> <td>75(83)</td> <td>74(82)</td> </tr> <tr> <td>Class I 不完全吻合</td> <td>11(13)</td> <td>5 (5)</td> </tr> <tr> <td>Class II 不完全吻合</td> <td>4 (4)</td> <td>11(13)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">p = 0.06</td> </tr> </tbody> </table>		人數 (%)	T 組	C 組	完全吻合	75(83)	74(82)	Class I 不完全吻合	11(13)	5 (5)	Class II 不完全吻合	4 (4)	11(13)	p = 0.06			<p>依捐贈來源分為 HLA 完全吻合親屬捐贈 (HLA 完全吻合手足) 與非親屬捐贈(含 HLA 完全吻合非親屬與 HLA 不完全吻合非親屬)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>人數 (%)</th> <th>T 組</th> <th>C 組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全吻合親屬</td> <td>32 (48.5)</td> <td>30 (46.2)</td> </tr> <tr> <td>非親屬</td> <td>34 (51.5)</td> <td>35 (53.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">p= 0.93</td> </tr> </tbody> </table>		人數 (%)	T 組	C 組	完全吻合親屬	32 (48.5)	30 (46.2)	非親屬	34 (51.5)	35 (53.8)	p= 0.93			<ul style="list-style-type: none"> • 依原腫瘤疾病的疾病階段區分為低風險與高風險^y。 • 在 HLA-A、HLA-B、HLA-C 及 HLA-DRB1 等位基因資訊均可得病人中，統計完全吻合以及 ≥ 1 個 HLA 不吻合人數。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>人數 (%)</th> <th>T 組</th> <th>C 組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>風險分級</td> <td>N = 54</td> <td>N = 53</td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>42</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table>		人數 (%)	T 組	C 組	風險分級	N = 54	N = 53	低	42	41	<ul style="list-style-type: none"> • 無針對特定次族群進行討論。 	
人數(%)	T 組	C 組																																																								
晚期	68 (41)	48 (29)																																																								
非晚期	97 (59)	116 (71)																																																								
p = 0.02																																																										
人數 (%)	T 組	C 組																																																								
完全吻合	75(83)	74(82)																																																								
Class I 不完全吻合	11(13)	5 (5)																																																								
Class II 不完全吻合	4 (4)	11(13)																																																								
p = 0.06																																																										
人數 (%)	T 組	C 組																																																								
完全吻合親屬	32 (48.5)	30 (46.2)																																																								
非親屬	34 (51.5)	35 (53.8)																																																								
p= 0.93																																																										
人數 (%)	T 組	C 組																																																								
風險分級	N = 54	N = 53																																																								
低	42	41																																																								

^w 捐贈者與受贈者關係分布大致相同。短期 tacrolimus 組中，母親與子女 16 人(18.6%)、父親與子女 29 人(33.7%)，以及手足 41 人(47.7%)；標準 cyclosporin 組中，母親與子女 17 人(18.6%)、父親與子女 29 人(33.0%)，以及手足 42 人(47.7%)。

^x 處於慢性期或加速期的慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增生異常(MDS)，或處於緩解狀態的疾病歸類為非晚期；其餘則歸類為晚期。

^y 處於首次或第二次緩解的急性白血病；處於加速期，或首次或第二次慢性期的 CML；難治性貧血的 MDS，以上定義為低風險。較晚期的疾病則定義為高風險。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017
					(77.8)	(77.4)
				高	12 (22.2)	12 (22.6)
				p = 1		
				吻合程度	N = 47	N = 48
				完全吻合	34 (72.3)	28 (58.3)
				≥1 不吻合	13 (27.7)	20 (41.7)
				p = 0.20		
TAC 組: 接受 tacrolimus 治療的組別; CSA 組: 接受 cyclosporin 治療的組別; HLA: human leukocyte antigen; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate.						

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表五 5項臨床試驗之發生GVHD與成功植入指標相對療效結果對照表

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組 (人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (54)	CSA 組 (53)	TAC 組 (86)	CSA 組 (88)
II-IV aGVHD ^z 累積發生 率	所有病人分析結果									
	31.9%	44.4%	56% (46/90)	74% (63/90)	17.5%	48.0%	33.3% 95% CI : 21.1 to 46.0	39.6% 95% CI : 26.4 to 52.5	29.1% 95% CI : 19.5 to 38.7	50.0% 95% CI : 39.6 to 60.4
	p = 0.01		p = 0.0002		p < 0.0001		p = 0.41		p = 0.005	
	次族群分析結果									
	—		HLA 完全吻合 49% (37/75) 70% (51/74) Class I 不完全吻合 64% (7/11) 80% (4/5) Class II 不完全吻合 50% (2/4) 73% (8/11) p = 0.0066		HLA 完全吻合親屬 13.3% 41.3% p = 0.015 非親屬 21.4% 53.8% p = 0.0029		HLA-A、HLA-B、 HLA-C 及 HLA-DRB1 完全吻合 35.3% 95% CI : 19.7 to 51.3 28.6% 95% CI : 13.3 to 46.0 p = 0.62		—	

^z Gao et al. 2017 的療效指標為所有 aGVHD，其餘 4 項試驗為第 II 至 IV 級 aGVHD；5 項試驗的觀察區間均為移植後 100 天內。除了 Kanda et al. 2016，aGVHD 在其餘 4 項試驗為主要療效評估指標。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組 (人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (54)	CSA 組 (53)	TAC 組 (86)	CSA 組 (88)
III-IV aGVHD 累積發生 率	所有病人分析結果									
	13.3%	17.1%	—		9.5%	21.1%	9.4%	7.5%	3.6%	13.5%
	p = 0.2				p = 0.073		95% CI : 3.4 to 19.2	95% CI : 2.4 to 16.7	95% CI : 0.0 to 7.5	95% CI : 6.1 to 20.9
III-IV aGVHD 累積發生 率	次族群分析結果									
	—		—		—		HLA-A、HLA-B、 HLA-C 及 HLA-DRB1 完全吻合 12.1% 3.6% 95% CI : 3.7 95% CI : 0.2 to 25.8 to 15.7 p = 0.23		—	
cGVHD ^{aa} 累積發生 率	2 年		2 年		2 年		3 年		2 年	
	55.9% (50/165)	49.4% (54/164)	76% (43/69)	70% (38/63)	47.3%	47.8%	46.9% 95% CI : 32.5 to 60.3	38.1% 95% CI : 23.5 to 52.6	36.0% 95% CI : 25.8 to 46.2	45.5% 95% CI : 35.1 to 55.9

^{aa} 僅有 Kanda et al. 2016 的 cGVHD、整體存活、復發，以及無疾病存活評估的觀察時間為 3 年，其餘 4 項試驗均為 2 年。另外，Nash et al. 2020 在 cGVHD 的評估只納入有成功植入且移植後 75 天內無復發的病人，因此 TAC 組與 CSA 組的分析人數為 69 人與 63 人。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組 (人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (54)	CSA 組 (53)	TAC 組 (86)	CSA 組 (88)
	p = 0.8		p = 0.8791		p = 0.77		p = 0.60		p = 0.141	
成功預防 GVHD ^{bb} 比 例	—		—		—		38.9%	39.6%	—	
							p > 0.99			
成功植入 (engraftment)	<ul style="list-style-type: none"> 兩組絕對嗜中性球數目恢復至 $0.5 \times 10^9/L$ 所需天數中位數相近(19 vs. 20, $p = 0.78$)。在晚期與非晚期疾病的次族群分析也無明顯差異(18 vs. 19; 21 vs. 21)。 血小板與紅血球輸注的頻率及持續時間在兩組間沒有顯著差異，次族群分析亦是。 		<ul style="list-style-type: none"> 成功植入人數相近：82 (91%) vs. 77 (86%) 嗜中性球成功植入所需天數中位數(範圍)：21 (12 to 41) vs. 20 (11 to 34) 移植後 6 個月不需依賴血小板輸注人數相近：50 (56%) vs. 42 (47%) 		<ul style="list-style-type: none"> 兩組移植後 100 天骨髓功能恢復無統計顯著差異：白血球($p = 0.48$)；嗜中性球 ($p = 0.90$)；血小板($p = 0.60$)。 兩組達到目標血球數目^{cc}的所需天數中位數相近：白血球 (19 vs. 18)；嗜中性球 (19 vs. 17)；血小板(28.5 		97.2%的病人均成功達到嗜中性球移植。		<ul style="list-style-type: none"> 嗜中性球 $> 0.5 \times 10^9/L$ 所需天數中位數(範圍)：13 (9 to 18) vs. 14 (9 to 26) 血小板成功植入所需天數中位數(範圍)：18 (12 to 24) vs. 16 (13 to 26) 發生續發性顆粒細胞減少與血小板減少人數：3 vs. 2。 	

^{bb} Kanda et al. 2016 研究的主要療效指標。

^{cc} 白血球 $1 \times 10^9/L$ ；嗜中性球 $0.5 \times 10^9/L$ ；血小板 $50 \times 10^9/L$ 。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組 (人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (54)	CSA 組 (53)	TAC 組 (86)	CSA 組 (88)
					vs. 30) °					

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表六 5項臨床試驗之存活指標相對療效結果對照表

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組(人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)
觀察時間	2 年		2 年		2 年		3 年		2 年	
整體存活率	所有病人分析結果									
	46.9%	57.2%	54%	50%	62.9%	65.2%	—	65.1%	61.4%	
	p = 0.02		p = 0.464		p = 0.93			95% CI : 55.1 to 75.1	95% CI : 51.2 to 71.6	p = 0.705
	次族群分析結果									
	晚期	24.8%	41.7%	分層分析結果顯示，兩組間不平衡的 Class II 不完全吻合比例不會影響整體存活 (p = 0.50)。		完全吻合親屬	55.5%	73.0%	低疾病惡化風險	70.4%
	p = 0.006					p = 0.24		95% CI : 53.8 to 82.0	95% CI : 48.9 to 79.0	
非晚期	62.4%	63.6%			非親屬	70.6%	58.0%	高疾病惡化風險	30.0%	33.3%
	p = 0.79					p = 0.36		95% CI : 7.7 to 56.9	95% CI : 10.3 to 58.8	—
復發	所有病人分析結果									

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017		
分組(人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	
累積發生率	24.8% (41/165)	22.0% (36/164)	20% (18/90)	15.6% (14/90)	19.6%	11.4%	35.6% 95% CI : 22.9 to 48.5	27.1% 95% CI : 15.7 to 39.7	36.0% 95% CI : 25.8 to 46.2	38.6% 95% CI : 28.4 to 48.8	
	p = 0.54		未進行統計檢定		p = 0.30		p = 0.49		p = 0.753		
	次族群分析結果										
	—		—		完全吻合親屬 30.9% 3.6% p = 0.013		—		—		
	—		—		非親屬 7.8% 19.9% p = 0.22		—		—		
	所有病人分析結果										
無疾病存活/ 無復發存活 率 ^{dd}	40.5%	50.4%	47%	42%	—		—		59.3% 95% CI : 48.9 to 69.7	55.7% 95% CI : 45.3 to 66.1	
	p = 0.01		p = 0.57						p = 0.696		

^{dd} 在不同試驗中名稱不同，但操作型定義相同，均將疾病復發與死亡認定為發生事件。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	Ratanatharathorn et al. 1998		Nash et al. 2000		Hiraoka et al. 2001		Kanda et al. 2016		Gao et al. 2017	
分組(人數)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)	TAC 組 (66)	CSA 組 (65)	TAC 組 (165)	CSA 組 (164)	TAC 組 (90)	CSA 組 (90)
次族群分析結果										
	晚期 20.4% 30.8% p = 0.007		—		—		低風險 59.0% 62.1% 95% CI : 42.4 to 72.2 45.1 to 75.2		—	
	非晚期 54.5% 58.4% p = 0.55		—		—		高風險 25.0% 33.3% 95% CI : 6.0 to 50.5 10.3 to 58.8 p = 0.80		—	

表七 5 項臨床試驗之安全性分析結果對照表

Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001	Kanda et al. 2016	Gao et al. 2017												
<ul style="list-style-type: none"> 比較兩組腎毒性、肝靜脈閉塞性疾病與高血糖事件發生率。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>T 組</th> <th>C 組</th> <th>p 值</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清肌酸酐 > 2 mg/dL</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>post-HSCT</td> <td>99</td> <td>79</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table>		T 組	C 組	p 值	血清肌酸酐 > 2 mg/dL				post-HSCT	99	79	0.03	<ul style="list-style-type: none"> 不良事件發生比例或人數： <ul style="list-style-type: none"> ◆血清肌酸酐 > 2 mg/dL : 56% vs. 40%, p = 0.037。 ◆血清肌酸酐升至基礎期 	<ul style="list-style-type: none"> 不良藥物反應：31.3% vs. 18.2%，p = 0.12。 ◆TAC 組以高血壓、麻木、溶血性尿毒症/血栓性血 	<ul style="list-style-type: none"> 比較最初 4 週期間，兩組病人的生化指標差異： <ul style="list-style-type: none"> ◆肌酸酐最大值(p 	<ul style="list-style-type: none"> 移植後第 1 個月內，血清肌酸酐 ≥ 基礎期 2 倍者在短期
	T 組	C 組	p 值													
血清肌酸酐 > 2 mg/dL																
post-HSCT	99	79	0.03													

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

8 週內	(60)	(48)	
post-HSCT 26 週內	111 (67)	98 (60)	0.16
血清肌酸酐升至基礎期的 2 倍			
post-HSCT 8 週內	132 (80)	119 (73)	0.11
post-HSCT 26 週內	139 (84)	131 (80)	0.30
血液透析			
post-HSCT 8 週內	31 (19)	13 (8)	0.004
post-HSCT 26 週內	32 (19)	16 (10)	0.01
晚期	19 (28)	3 (6)	0.003
非晚期	13 (13)	13 (11)	0.63
靜脈閉塞性疾病			
post-HSCT 20 天內	44 (27)	37 (23)	0.39
高血糖且需胰島素 [¶]			
post-HSCT 第 8 週時	17 (10)	7 (4)	0.06
post-HSCT 第 26 週時	1 (0.6)	0 (0)	1.0
需要治療的高血壓			
試驗用藥 的第 26 週	34 (21)	66 (40)	0.001
[¶] 兩組各有 163 與 160 人先前無糖尿病史。			

<p>的 2 倍：82% vs. 77%，$p = 0.356$。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 透析：10% vs. 9%，$p = 0.799$。 ◆ 肝靜脈閉塞性疾病：30% vs. 28%，$p = 0.742$。 ◆ 高血壓：21% vs. 32%，$p > 0.05$。 ◆ 100 天時需治療高血糖：12% vs. 14%，$p > 0.05$。 ◆ 抽搐：兩組各有 10 例。 ◆ 低血鉀或低血鎂：兩組無顯著差異。 ◆ 溶血性尿毒症/血栓性血小板減少性紫斑症：兩組各有 1 例。 ◆ 移植後 6 個月發生至少一次感染症：87% vs. 96%。 	<p>小板減少性紫斑症為主；CSA 組以高血壓為主。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 無病人需要血液透析。 • 實驗室檢查異常：68.7% vs. 47.0%，$p = 0.018$。 ◆ 最常見的異常項目為腎功能指標異常、高血鉀、葡萄糖耐受異常與低血鎂。 • 移植後 100 天內，停止接受試驗藥物的人數：TAC 組 27 人 vs. CSA 組 25 人。 ◆ TAC 組停止藥物的主要原因為不良藥物反應與實驗室檢查異常($n = 14$)；CSA 組停止藥物的主要原因為 aGVHD 進展($n = 10$)。 	<p>= 0.26)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 總膽紅素最大值 ($p = 0.46$) ◆ TAC 組的 ALT 最大值顯著較高 ($p = 0.0056$) • TAC 組與 CSA 組分別有 3 人與 4 人發生血栓性微血管病($p = 0.72$)。 	<p>TAC 組中有 4 人，標準 CSA 組中有 6 人 (4.7% vs. 6.7%，$p = 0.421$)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus 平均血中濃度與血清肌酸酐升高有顯著相關 ($r = 0.459$，$p < 0.01$)。
---	---	---	---

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 4 項系統性文獻回顧/統合分析[17-20]

本報告最終納入 4 項系統性文獻回顧/統合分析，分別為 Ram et al. 2009 [17]、Ziakas et al. 2014 [18]、Huang et al. 2020 [19]，以及 Lv et al. 2020 [20]。4 項研究所探討的 GVHD 預防性治療方案不完全一致：Ram et al. 2009 評估加上 MTX、加上類固醇，以及 tacrolimus, MTX 相較 cyclosporin, MTX，共 3 種情境的治療效益；Ziakas et al. 2014 僅分析有列於 2014 年 EBMT 聯合 ELN 發布共識指引中的治療方案；Huang et al. 2020 針對 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 兩項治療方案進行比較；Lv et al. 2020 則分析 20 種治療方案。4 項系統性文獻回顧/統合分析的研究設計資訊整理於表八。

表八 4 項系統性文獻回顧/統合分析之研究設計比較

作者 年份	Ram et al. 2009	Ziakas et al. 2014	Huang et al. 2020	Lv et al. 2020
研究目的	評估不同 aGVHD 預防性治療方案的潛在存活效益。	藉由網絡統合分析，總結不同 GVHD 預防性治療方案的相對療效。	比較 <u>tacrolimus, MTX</u> 相較 <u>cyclosporin, MTX</u> ，於預防 HSCT 受贈者發生 GVHD 之療效。	藉由系統性文獻回顧與網絡統合分析，比較 20 種 HSCT 後 GVHD 預防性治療方案 ^{cc} 的相對療效。
文獻搜尋來源	多個電子文獻資料庫以及研討會論文集 ^{ff}	<ul style="list-style-type: none"> PubMed 與 Cochrane Library ASH 與 EHA 研討會論文集。 	<ul style="list-style-type: none"> PubMed、Web of Science 與 Cochrane Library。 	<ul style="list-style-type: none"> PubMed、Embase 與 Cochrane Library

^{cc} Lv et al. 2020 所討論的 20 種 HSCT 後 GVHD 預防性治療方案如下。

corticosteroids	cyclosporin + marrow mesenchymal stem cells (MMSCs)
corticosteroids + daclizumab	cyclosporin + palifermin
cyclosporin	tacrolimus + bortezomib + sirolimus
cyclosporin + corticosteroids	tacrolimus + methotrexate
cyclosporin + corticosteroids + infliximab	cyclosporin + methotrexate
cyclosporin + corticosteroids + pentostatin	tacrolimus + methotrexate + bortezomib
cyclosporin + methotrexate + hydroxychloroquine	tacrolimus + methotrexate + maraviroc
tacrolimus + sirolimus	tacrolimus + methotrexate + mycophenolate
cyclosporin + methotrexate + ATG	tacrolimus + mycophenolate + cyclophosphamide
cyclosporin + methotrexate + mycophenolate	tacrolimus + methotrexate + ATG

^{ff} 電子資料庫包含 The Cochrane Library、PubMed、LILACS、CANCERLIT、ISRCTN registry 與 ClinicalTrials.gov；研討會論文集搜尋範圍包含美國血液學醫學會(ASH)、美國臨床腫瘤醫學會、歐洲血液學醫學會(EHA)、國際骨髓移植登記(IBMTR)、歐洲血液與骨髓移植學會(EBMT)，以及國際實驗血液學醫學會(ISEH)等組織。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ram et al. 2009	Ziakas et al. 2014	Huang et al. 2020	Lv et al. 2020
搜尋截止時間點	未明確提及執行搜尋時間點 ⁸⁸ 。	2014年6月	2018年1月	2019年8月
文獻主要納入條件 (試驗設計、病人條件、藥物選擇與治療情境)	<ul style="list-style-type: none"> • RCT。 • 接受異體骨髓移植或幹細胞移植之惡性或非惡性血液學疾病病人。 • 討論以下任一比較情境： (1) 同一藥品含 MTX 方案 vs. 不含 MTX、(2) <u>tacrolimus, MTX vs. cyclosporin, MTX</u>、(3) 同一藥品含類固醇方案 vs. 不含類固醇的相同方案。 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT。 • 呈現 aGVHD 指標結果。 • 免疫抑制藥物或藥物組合需包含在 EBMT 聯合 ELN 於 2014 年發布的共識指引中。 • 排除事後分析或使用歷史對照之研究。 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT 與回溯比較性研究。 • 具血液腫瘤疾病且進行 HSCT 病人。 • 比較 <u>tacrolimus, MTX</u> 與 <u>cyclosporin, MTX</u> 療效與安全性之研究。 • 排除重疊世代研究、缺乏對照組研究，以及 tacrolimus 或 cyclosporin 不是作為主要治療方案的研究。 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT。 • 需包含預先計畫的 20 種 GVHD 預防性治療方案中任一種。
納入研究品質評估	<ul style="list-style-type: none"> • 評估試驗方法 3 個面向的品質：(1)分派過程是否保密、(2)分派順序產生方式，以及(3)是否遮盲。 • 評估結果分 3 個等級：適當、不明確，及不適當。 	<ul style="list-style-type: none"> • 使用 Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias 評估個別研究的偏差風險。 • 使用 GRADE 評核系統評估 aGVHD 風險分析結果的證據品質。 	<ul style="list-style-type: none"> • 使用 Jadad score 評估 RCT 品質，≥4 分表示高方法學品質。 • 使用 Newcastle-Ottawa 品質評估量表評估非 RCT 或觀察性研究，≥5 分視為高品質。 	<ul style="list-style-type: none"> • 評估隨機分派過程的保密、遮盲是否充分 (adequacy)。 • 評估結果分 3 個等級：適當、不明確，及不適當。

⁸⁸ 文獻搜尋來源列舉涵蓋 The Cochrane Library (Issue 2, 2008)，可作為搜尋時間點之參考。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ram et al. 2009	Ziakas et al. 2014	Huang et al. 2020	Lv et al. 2020
最終納入研究	<ul style="list-style-type: none"> • 13 項 RCT，共 1,439 位病人。 • 試驗進行時間介於 1985 年至 2007 年。 	<ul style="list-style-type: none"> • 32 篇文獻，涵蓋 33 項 RCT，共 3,340 位病人。 • 試驗進行時間介於 1979 年至 2014 年。 	<ul style="list-style-type: none"> • 16 篇文獻，共 15,064 位病人。 • 試驗進行時間介於 1998 年至 2017 年。 	<ul style="list-style-type: none"> • 46 項 RCT，共 8,050 位病人。 • 試驗進行時間介於 2000 年至 2019 年。
研究資金來源與利益聲明	未揭露。	研究者宣稱無利益衝突。	研究者宣稱無利益衝突。	研究獲得中國國家自然科學基金與多個來自江蘇省的基金資助。
與本案相關內容摘錄 (tacrolimus 與 cyclosporin 直接比較)				
與本案相關之納入研究	3 項 RCT。 <ul style="list-style-type: none"> • Ratanatharathorn et al. 1998 • Nash et al. 2000 • Hiraoka et al. 2001 	3 項 RCT。 <ul style="list-style-type: none"> • Ratanatharathorn et al. 1998 • Nash et al. 2000 • Hiraoka et al. 2001 	<ul style="list-style-type: none"> • 所有納入研究均與本案相關。 • 然而，本報告發現此系統性文獻回顧未排除針對同一研究族群的不同篇發表研究，因此統合分析結果可能存在偏誤^{hh}。 	<ul style="list-style-type: none"> • 未明確指出哪些納入研究提供 tacrolimus 與 cyclosporin 直接比較證據。 • 經比對參考文獻列表，5 項本報告納入的 RCT，僅有 Kanda et al. 2016 與 Gao et al. 2017 納入於此研究中。
研究品質評價	3 篇 RCT 均未遮盲；且分派過程是否保密，以及分派順序產生方式皆屬未知。	個別研究在隨機序列產生與分派過程保密方面偏差風險未知；在參與者與研究者加盲方面有偏差風險；Ratanatharathorn et al. 1998 在結果	未說明品質評價結果。	<ul style="list-style-type: none"> • 未針對本案相關的納入研究說明品質評價結果。 • 整體而言，46 項納入試驗中，多數試驗評為不明確，僅有 8 項評為適當。

^{hh} 研究者於文獻回顧階段納入 Ratanatharathorn et al. 1998 與 Horowitz et al. 1999，且將兩篇文獻數據同時放入 II-IV aGVHD 與整體存活等結果指標的統合分析中。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作者 年份	Ram et al. 2009	Ziakas et al. 2014	Huang et al. 2020	Lv et al. 2020
		測量方面有偏差 風險 ⁱⁱ 。 aGVHD 風險分 析結果 <ul style="list-style-type: none"> • 無嚴重研究限制 • 無嚴重不一致性 • 無嚴重不直接性 • 無不精確性 • 未偵測到發表偏差 		

考量我國臨床實務上普遍使用 CNI 合併 MTX 或者 CNI 合併 MMF 作為基礎的 GVHD 預防性治療方案，故本報告主要摘述以上系統性文獻回顧/統合分析中，tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 的相對療效及安全性證據作為參考。

然而，Huang et al. 2020 [19]與 Lv et al. 2020 [20]兩項研究儘管發表年份較新，但在納入研究的品質評價上說明較不明確。另外，Huang et al. 2020 在統合分析中重複納入針對同一研究族群的數據結果，分析結果可能存在偏誤；Lv et al. 2020 中所報告的 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 比較結果是基於整個網絡統合分析模型，數據來源複雜且異質性高，且該研究未納入 Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 以及 Hiraoka et al. 2001 三項於本案評估具有重要參考價值的實證資料。綜上所述，本報告僅摘錄 Ram et al. 2009 [17]與 Ziakas et al. 2014 [18]中的 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 比較結果於後。

Ram et al. 2009 [17]針對 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 的比較納入 Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 以及 Hiraoka et al. 2001 三項隨機對

ⁱⁱ 3 項 RCT 的完整偏差風險評估結果如下，評估結果分為有風險、無風險、未知。

偏差風險評估面向	Ratanatharathorn et al. 1998	Nash et al. 2000	Hiraoka et al. 2001
隨機序列產生（選擇偏差）	未知	未知	未知
分派過程保密（選擇偏差）	未知	未知	未知
參與者和研究人員加盲（實施偏差）	有	有	有
結果測量過程加盲（實施偏差）	有	無	無
資料缺失（損耗偏差）	無	無	無
選擇性報告（報告偏差）	無	無	無
其他偏差	無	無	無

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

照試驗。研究結果如表九所示，兩組在全因死亡率方面差異不具統計顯著差異(相對風險[RR] = 1.10, 95% CI : 0.93 to 1.3)，但 tacrolimus, MTX 組在降低發生第II至IV級 aGVHD 方面顯著優於 cyclosporin, MTX 組 (RR = 0.62, 95% CI : 0.52 to 0.75)。此外，研究者進行排除 Ratanatharathorn et al. 1998 的敏感度分析後，主要結果未改變；針對接受完全吻合非親屬捐贈者移植的次族群分析亦顯示一致趨勢：兩組在全因死亡率 (all-cause mortality) 上無統計顯著差異 (RR = 0.86, 95% CI : 0.65 to 1.13)，tacrolimus, MTX 仍可顯著降低第II至IV級 aGVHD 的發生風險 (RR = 0.65, 95% CI : 0.51 to 0.82)。然而，在安全性方面，tacrolimus, MTX 組急性腎損傷的發生率顯著較高 (RR = 1.20, 95% CI : 1.03 to 1.39)。

表九 Ram et al. 2009 中 tacrolimus, MTX 相較 cyclosporin, MTX 之療效與安全性統合分析結果 (粗體字標示兩組差異具統計顯著性)

指標	主要分析結果	敏感度分析 (排除 Ratanatharathorn et al. 1998) [†]	次族群分析 (完全吻合非親屬捐贈者) [‡]
全因死亡	RR = 1.10 95% CI : 0.93 to 1.3 ; k = 3	RR = 0.95 95% CI : 0.74 to 1.23 ; k = 2	RR = 0.86 95% CI : 0.65 to 1.13 ; k = 2
II-IV aGVHD	RR = 0.62 95% CI : 0.52 to 0.75 ; k = 3	不改變主要分析結果 (未提供詳細數據)	RR = 0.65 95% CI : 0.51 to 0.82 ; k = 2
III-IV aGVHD	RR = 0.67 95% CI : 0.47 to 0.95 ; k = 3	未提及有進行此項分析	未提及有進行此項分析
cGVHD	RR = 1.05 95% CI : 0.87 to 1.25 ; k = 3	不改變主要分析結果 (未提供詳細數據)	未提及有進行此項分析
治療相關死亡	RR = 1.00 95% CI : 0.64 to 1.57	不改變主要分析結果 (未提供詳細數據)	未提及有進行此項分析
復發	RR = 1.26 95% CI : 0.92 to 1.71	不改變主要分析結果 (未提供詳細數據)	未提及有進行此項分析
急性腎損傷	RR = 1.20 95% CI : 1.03 to 1.39 ; k = 2	未提及有進行此項分析	未提及有進行此項分析
[†] 研究者認為 Ratanatharathorn et al. 1998 的兩個治療組基礎期特性不平衡，故進行排除此試驗的敏感度分析。 [‡] 依捐贈者類型進行次族群分析，但完全吻合親屬捐贈者(MRD)組別資料過少無法分析。			

Ziakas et al. 2014 [18]以第II至IV級與第III至IV級 aGVHD 作為主要與次要分析指標，評估不同 GVHD 預防性治療方案的效果。該研究在 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 的比較上，同樣納入 Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 以及 Hiraoka et al. 2001 三項試驗。其結果與 Ram et al. 2009 [17]一致：Tacrolimus,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

MTX 相較 cyclosporin, MTX 可顯著降低發生第II至IV級 aGVHD 的風險 (勝算比 [OR] = 0.44, 95% CI : 0.27 to 0.70, $I^2 = 45.1\%$), 以及發生第III至IV級 aGVHD 的風險 (OR = 0.62, 95% CI : 0.41 to 0.95, $I^2 = 0\%$)。

(五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2025 年 10 月接獲建議者送審資料一份, 其中與療效評估相關文獻共 4 篇, 包含 3 篇隨機對照試驗 (Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 與 Kanda et al. 2016), 以及歐洲血液與骨髓移植學會 (EBMT) 於 2024 年發布之共識指引。以上內容已摘述於電子資料庫搜尋段落與疾病治療現況段落, 故於此不再贅述。

然而, 建議者未說明是否進行系統性文獻搜尋步驟, 或是對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明, 因此本報告無法清楚瞭解建議者所提供之文獻是否足以代表目前可獲得的實證資料用以支持其論述。

(六) 療效評估結論

1. 療效參考品

本案藥品 Prograf 濃縮輸注液主成分為 tacrolimus, 主管機關許可適應症範圍係「肝腎移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥, 心臟移植之第二線用藥, 心臟移植之第一線用藥。預防異體骨髓移植後之移植排斥, 預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」, 本次建議者所建議的健保給付適應症範圍為「預防異體骨髓移植後之移植排斥, 預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」。

針對本案評估的目標族群, 經參考歐洲血液與骨髓移植學會 (EBMT) 的造血細胞移植後 GVHD 預防與管理共識指引建議[5, 6], 以及臨床專家諮詢意見, 與本案藥品 tacrolimus 具相近治療地位的藥品包含同屬鈣調磷酸酶抑制劑 (CNI) 的 cyclosporin、anti-thymocyte immunoglobulin (rabbit)、abatacept 與 cyclophosphamide。然而, 目前健保尚未給付 abatacept 於骨髓移植或 GVHD 相關適應症, 而 cyclophosphamide 則未取得相關許可適應症; 本報告於電子資料庫尋獲多篇 tacrolimus 與 cyclosporin 的直接比較試驗, 但未尋獲 tacrolimus 與 anti-thymocyte immunoglobulin (rabbit) 的直接比較研究。綜合上述資訊, 本報告認為 cyclosporin 為本案較合適之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告截至 2025 年 10 月 22 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 醫療科技評估組織網站頁面，均未尋獲本案相關醫療科技評估報告。

3. 相對臨床療效與安全性

關於本案藥品 tacrolimus 與 cyclosporin 的相對療效與安全性，本報告於電子資料庫尋獲 5 項隨機對照試驗（Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000、Hiraoka et al. 2001、Kanda et al. 2016 與 Gao et al. 2017）[9, 12, 14-16]，以及 4 項系統性文獻回顧/統合分析研究（Ram et al. 2009、Ziakas et al. 2014、Huang et al. 2020，以及 Lv et al. 2020）[17-20]。

(1) 5 項隨機對照試驗

- 試驗特性（詳見報告內文表四）
 - 研究族群涵蓋接受 HLA 完全吻合手足捐贈者移植（Ratanatharathorn et al. 1998 與 Hiraoka et al. 2001）、HLA 完全吻合非親屬捐贈者移植（Nash et al. 2000、Hiraoka et al. 2001 與 Kanda et al. 2016）、HLA 不完全吻合非親屬捐贈者移植（Nash et al. 2000、Hiraoka et al. 2001 與 Kanda et al. 2016），以及 HLA 半吻合親屬捐贈者移植（Gao et al. 2017）之病人。
 - 本案藥品 tacrolimus 的給藥途徑與用藥時長在各試驗中有所不同。Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 與 Kanda et al. 2016 三項試驗的治療方案與本案藥品的仿單建議用法相近，tacrolimus 從移植前 1 天開始以靜脈注射給藥，在病人可耐受口服給藥時改以口服製劑取代靜脈注射，治療至移植後 6 個月左右停藥；Hiraoka et al. 2001 試驗中病人原則上以口服方式，從移植前 1 天開始接受 tacrolimus 治療；Gao et al. 2017 試驗中 tacrolimus 以靜脈注射方式給藥，且治療時間為移植前 8 天至移植後 30 天，移植後第 31 天起以 cyclosporin 繼續治療。
 - 各試驗訂定的治療期間 tacrolimus 血中濃度控制範圍略有差異。Ratanatharathorn et al. 1998 設定移植後 56 天內，目標濃度為 10 至 40 ng/mL，56 天後為 10 至 30 ng/mL；Nash et al. 2000 設定移植後 56 天內，若為靜脈注射，目標濃度為 10 至 30 ng/mL；Hiraoka et al. 2001 設定目標濃度在移植後 2 或 3 週內為 20 至 25 ng/mL，之後為 10 至 15 ng/mL；Kanda et al. 2016 不論時間，設定目標濃度為 15 ng/mL；Gao et al. 2017 不論時間，設定目標濃度為 10 至 15 ng/mL。仿單建議將血中濃度維持在 20 ng/mL 或以下。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

● 試驗結果（詳見報告內文表五至表七）

整體而言，除了 Kanda et al. 2016 外，其餘 4 項試驗皆顯示 tacrolimus 相較於 cyclosporin 可降低發生第 II 至 IV 級 aGVHD 的風險，兩組差異達統計顯著性。Nash et al. 2000 依 HLA 吻合程度分組的次族群分析，以及 Hiraoka et al. 2001 依是否為親屬捐贈者分組的次族群分析中，同樣可觀察到 tacrolimus 對於預防第 II 至 IV 級 aGVHD 發生的顯著療效。然而，在整體存活與無疾病/復發存活結果方面，多數試驗結果並未顯示 tacrolimus 與 cyclosporin 之間存在統計顯著的療效差異；Ratanatharathorn et al. 1998 試驗中雖觀察到明顯的存活結果差異，但該差異可能來自兩組病人特性的不同（tacrolimus 組晚期病人比例較高），而非治療帶來的影響[11]。

安全性方面，2 項試驗（Ratanatharathorn et al. 1998 與 Nash et al. 2000）結果發現，tacrolimus 治療組發生血清肌酸酐升高的病人比例統計顯著高於 cyclosporin 治療組；Ratanatharathorn et al. 1998 另發現晚期疾病病人次族群中，tacrolimus 治療組中需要進行血液透析的病人比例也顯著較高。

關於藥物的血中濃度對治療效果或安全性的影響，各試驗的結果未趨一致。Ratanatharathorn et al. 1998 試驗的事後分析結果顯示[10]，藥物血中濃度與血清肌酸酐上升呈統計顯著正相關，但與 aGVHD 的發生無統計相關；Kanda et al. 2016 認為藥物血中濃度與整體存活、無疾病存活、GVHD 發生率以及不良事件等臨床結果均無顯著相關；Gao et al. 2017 則顯示藥物平均血中濃度與血清肌酸酐升高有統計顯著相關。

(2) 4 項系統性文獻回顧/統合分析

本報告考量各系統性文獻回顧對於納入研究品質的評價、所選擇的統合分析方法，以及分析過程等因素，最終只摘錄 Ram et al. 2009 與 Ziakas et al. 2014 的分析結果。上述兩項研究針對 tacrolimus, MTX 與 cyclosporin, MTX 的比較皆只納入 Ratanatharathorn et al. 1998、Nash et al. 2000 以及 Hiraoka et al. 2001 三項隨機分派試驗，且研究結果均指出 tacrolimus, MTX 相較 cyclosporin, MTX 在降低第 II 至 IV 級 aGVHD 發生方面具有明顯優勢（Ram et al. 2009 的相對風險估計值 $RR = 0.62$ ，95% CI：0.52 to 0.75；Ziakas et al. 2014 的勝算比估計值 $OR = 0.44$ ，95% CI：0.27 to 0.70）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

1. 建議者財務影響推估

建議者預估 tacrolimus 注射劑(以下簡稱本品注射劑)納入健保給付及 tacrolimus 非持續性口服製劑(以下簡稱本品非持續性口服製劑)擴增給付,用於預防異體骨髓移植後之移植排斥,臨床地位為取代關係,推估未來五年(2026年至2030年)本品使用人數約為第一年192人至第五年337人,本品注射劑年度藥費約為第一年730萬元至第五年1,284萬元,本品非持續性口服製劑年度藥費約為第一年2,327萬元至第五年4,095萬元。對健保財務影響約為第一年新增262萬元至第五年新增461萬元。建議者推估過程與理由說明如後:

(1) 臨床地位設定

建議者申請本品注射劑納入健保給付,並同步擴增本品非持續性口服製劑之給付規定,用於「預防異體骨髓移植後之移植排斥,預防移植物抗宿主疾病(graft versus host disease)」。

建議者經諮詢臨床專家意見,表示現異體骨髓移植後之臨床實務,主要係先給予 cyclosporine 注射劑,後續轉換為 cyclosporine 口服用藥作為預防移植排斥反應。因此,建議者預期本品注射劑及本品非持續性口服製劑,將全面取代現有 cyclosporine 注射劑及其接續之 cyclosporine 口服用藥。

(2) 目標族群人數

建議者依據中華民國血液及骨髓移植學會歷年發表之移植登錄資料庫年報[22],採用自2009年起累計至2017年及2024年之骨髓移植病人數,以及異體骨髓移植占整體骨髓移植病人數之歷年比例,並以線性迴歸推估未來五年(2026年至2030年)之累計骨髓移植病人數以及異體骨髓移植佔比。將兩推估參數相乘後,推估未來五年累計異體骨髓移植病人數約為5,600人至7,100人,進一步計算當年度與前一年度累計異體骨髓移植病人之差值,推估未來五年每年新增之異體骨髓移植病人數約為第一年383人至第五年337人。

(3) 本品使用人數

建議者考量 cyclosporine 注射劑型將自2026年起將逐步停止供應,並經市場資訊分析,預計 cyclosporine 注射劑將供貨至2026年6月。因此,假設未來五年本品注射劑市佔率為第一年50%、第二年95%以及自第三年起為100%。推估未來五年本品注射劑使用人數約為第一年192人至第五年337人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(4) 本品年度藥費

● 本品注射劑：

依據本品注射劑仿單用法用量，單次劑量為每公斤 0.03mg，從移植前 1 天起靜脈輸注 24 小時。待病人能夠耐受口服給藥後，應儘快轉為口服治療。建議者諮詢專家意見指出，移植後約 7 至 10 天可轉換為本品非持續性口服製劑治療。據此，建議者假設本品注射劑使用期間自移植前 1 天起至移植後第 10 天，總使用天數設定為 11 天。另建議者參照中華民國血液及骨髓移植學會 2024 年移植資料庫年報[22]，採用 2009 年至 2024 年間骨髓移植病人之年齡層分布資料，並對照國民營養健康狀況變遷調查之國人各年齡層平均體重數據[23]。經加權計算後，以平均體重 63.1 公斤作為計算基準。綜合上述，本品注射劑每人每天使用劑量為 1.89mg（每天 1 支 5mg）、總治療天數 11 天，並依建議支付價進行估算，每人總藥費約為 3.8 萬元。推估未來五年本品注射劑的年度藥費約為第一年 730 萬元至第五年 1,284 萬元。

● 本品口服製劑：

建議者考量標準臨床治療路徑及注射劑仿單建議，異體骨髓移植病人在接受注射劑治療後，均會轉為口服劑型進行維持治療。因此，建議者設定口服製劑之市佔率依隨注射劑型。另外，建議者參考歐洲共識指南[5]及國內臨床專家意見，指出口服治療期間約介於 150 至 168 天，且期間會逐步減量直到停藥。據此，建議者假設口服用藥療程為 150 天，且全程皆以完整劑量估算整體藥費，不考量逐步減量所產生之費用節省。

建議者參考本品非持續性口服製劑仿單用法用量，每天兩次、每次為每公斤 0.06mg。依據平均體重 63.1 公斤作為計算基準，推估每次使用劑量為 3.8mg（每次 3 顆 1mg 及 1 顆 0.5mg）、每天兩次、總治療天數 150 天，並依現行健保支付價進行計算，每人藥費約為 12.2 萬元。推估未來五年本品非持續性口服製劑為第一年 2,327 萬元至第五年 4,095 萬元。

(5) 被取代品之年度藥費

● cyclosporine 注射劑：

建議者經諮詢專家，考量現行健保給付之 cyclosporine 注射劑為異體骨髓移植病人之必需用藥，因此假設其原情境市佔率為 100%。建議者參考 Sandimmun 注射劑仿單用法用量[24]，每天劑量為每公斤 3-5mg，從移植手術前 1 天開始給藥，並持續給藥達 2 週。建議者採用每天劑量為每公斤 5mg 及平均體重為 63.1

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

公斤作為計算基準，推估 cyclosporine 注射劑每人每天使用劑量為 315.5mg（每天 6 支 50mg）、總治療天數 15 天，再依健保支付價計算，每人總藥費約為 1.0 萬元。建議者推估本品注射劑可取代的 cyclosporine 注射劑藥費約為第一年 198 萬至第五年 349 萬。

● cyclosporine 口服製劑：

cyclosporine 軟膠囊劑仿單用法用量為每天每公斤 12.5mg，分兩次給藥。以平均體重 63.1 公斤作為計算基準，推估每人每次使用劑量為 394.5mg（每次 4 顆 100mg）、每天兩次、總治療天數 150 天，並依健保支付價進行估算，每人總藥費約為 13.6 萬元。建議者推估本品非持續性口服製劑可取代的 cyclosporine 軟膠囊劑藥費約為第一年 2,597 萬元至第五年 4,570 萬元。

(6) 財務影響

若本品注射劑納入健保給付，並同步擴增本品非持續性口服製劑於異體骨髓移植病人，預估未來五年的財務影響如下：

- 注射劑：第一年增加 532 萬元至第五年增加 936 萬元。
- 口服製劑：第一年減少 270 萬元至第五年減少 475 萬元。
- 合併注射劑及口服製劑：第一年增加 262 萬元至第五年增加 461 萬元。

(7) 敏感度分析

建議者考量本案藥品之未來市佔率推估具不確定，故針對「cyclosporine 在既有治療領域的給付比例」及「本案藥品之市場滲透率」進行敏感度分析。各情境設定如下：

- **情境(一)：調整現行 cyclosporine 給付比例為 90%。**
假設於原情境中，僅 90% 異體骨髓移植病人接受 cyclosporine (注射劑銜接口服製劑) 作為預防移植後排斥之治療，其餘 10% 病人則採自費本品注射劑或接受其他方式治療。
- **情境(二)：調整現行 cyclosporine 給付比例為 75%。**
假設於原情境中，僅 75% 異體骨髓移植病人接受 cyclosporine (注射劑銜接口服製劑) 作為預防移植後排斥之治療，其餘 25% 病人則採自費本品注射劑或接受其他方式治療。
- **情境(三)：調整本案藥品之市場滲透率為 95% 至 100%。**
假設未來五年 cyclosporine 注射劑迅速退出市場，設定本案藥品(注射劑及口服製劑)之市佔率於 2026 年即達 95%、2027 年提升至 97%，並於 2028 年至

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2030 年全面達到 100%。

- **情境(四)：調整現行 cyclosporine 給付比例為 90%及假設 cyclosporine 未完全退出市場。**

假設於原情境中，僅 90%異體骨髓移植病人接受 cyclosporine (注射劑銜接口服製劑)作為預防移植後排斥之治療；於新情境中，cyclosporine (注射劑及口服製劑)之未來五年市佔率由 90%降至 70%，而本案藥品(注射劑及口服製劑)之市佔率則由 10%提升至 30%。

相關結果如後表綜整：

	基礎分析	情境(一)	情境(二)	情境(三)	情境(四)
原情境 cyclosporine 給付比例	100%	90%	75%	100%	90%
本品 ¹ 未來 五年市佔率	50%至 100%	50%至 100%	50%至 100%	95%至 100%	10%至 30%
本品 ¹ 使用 人數	192 人至 337 人	192 人至 337 人	192 人至 337 人	364 人至 337 人	38 人至 101 人
本品注射劑 年度藥費	730 萬元至 1,284 萬元	730 萬元至 1,284 萬元	730 萬元至 1,284 萬元	1,387 萬元 至 1,284 萬 元	146 萬元至 385 萬元
本品非持續 性口服製劑 年度藥費	2,327 萬元 至 4,095 萬 元	2,327 萬元 至 4,095 萬 元	2,327 萬元 至 4,095 萬 元	4,421 萬元 至 4,095 萬 元	465 萬元至 1,228 萬元
財務影響 ²	第一年增 加 262 萬元 至第五年 增加 461 萬 元	第一年增 加 821 萬元 至第五年 增加 952 萬 元	第一年增 加 1,659 萬 元至第五 年增加 1,690 萬元	第一年增 加 497 萬元 至第五年 增加 461 萬 元	第一年增 加 611 萬元 至第五年 增加 630 萬 元

¹ 本品注射劑及本品非持續性口服製劑

² 合併注射劑及口服製劑之整體財務影響

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 查驗中心評論與校正

本報告認為建議者之財務分析推估架構大致合理，惟針對本品目標人數及年度藥費進行調整，本報告之評論與估算如下：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品注射劑納入給付後，將全面取代 cyclosporine 注射劑；且後續銜接治療之本品非持續性口服製劑，亦將取代 cyclosporine 軟膠囊劑，作為預防異體骨髓移植後移植排斥之預防性治療，臨床地位屬取代關係。

本報告經檢視現行健保給付規定並諮詢專家意見，認為本品注射劑納入健保給付及本品非持續性口服製劑擴增給付後，將取代現有 cyclosporine 注射劑及其接續之口服藥應屬合理。

(2) 目標族群人數

建議者參考中華民國血液及骨髓移植學會移植資料庫年報[22]，採用自 2009 年起累計至 2017 年及 2024 年之骨髓移植病人數及異體骨髓移植占整體骨髓移植病人數之歷年比例，推估未來五年累計異體骨髓移植人數及每年新增人數。

本報告經專家諮詢，考量病人自接受移植至納入移植登錄資料庫期間，存在 1 至 2 年的登錄時間落差，此資料遞延效應可能導致年報數據無法即時反應實際病人數趨勢。因此，本報告經分析健保資料庫 2019 年至 2024 年之異體造血幹細胞移植新發人數（醫療服務代碼為 94201B、94206B），並以線性迴歸推估未來五年異體造血幹細胞移植新發人數約為第一年 476 人至第五年 484 人。

(3) 本品使用人數

建議者考量 cyclosporine 未來供貨情形後，設定本品注射劑及後續銜接之非持續性口服製劑的未來五年市佔率約為 50% 至 100%。本報告考量建議者清楚說明市佔率推估理由，亦針對市佔率之不確定性進行敏感度分析，故認為建議者假設應可接受。本報告沿用建議者假設，推估未來五年本品注射劑使用人數約為第一年 238 人至第五年 484 人。

(4) 本品年度藥費

● 本品注射劑：

建議者依據本品仿單及專家意見，設定本品注射劑總使用天數為 11 天。後

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

續採用移植資料庫年報之骨髓移植病人年齡分布，及國民營養健康狀況變遷調查之各年齡層平均體重數據[23]，進行加權計算移植病人之平均體重，並據以計算本品注射劑每人年度藥費。

本報告認為，建議者依專家意見設定之總治療天數，以及參考我國移植資料庫與國民營養健康狀況變遷調查資料以推估異體幹細胞移植病人之平均體重，其相關假設尚屬合理。據此，本報告沿用建議者設定及推估架構，估算每人每天使用劑量為 1.89mg、總治療天數 11 天，每人總藥費約為 3.8 萬元。進一步推估未來五年本品注射劑的年度藥費約為第一年 907 萬元至第五年 1,845 萬元。

- 本品口服製劑：

建議者假設口服製劑之市佔率依隨注射劑型，並參考本品非持續性口服製劑仿單及專家意見推估藥費。本報告認為建議者推估架構合理，同以平均體重 63.1 公斤作為推估基礎，每人每次使用劑量為 3.8mg，惟調整為每次服用 4 顆 1mg 本品非持續性口服製劑(即每天二次，共 8 顆)、總治療天數 150 天，每人總藥費約為 13.7 萬元，推估未來五年本品非持續性口服製劑為第一年 3,256 萬元至第五年 6,621 萬元。

(5) 被取代品之年度藥費

- cyclosporine 注射劑：

建議者假設現行健保給付之 cyclosporine 注射劑之市佔率為 100%，並參考 Sandimmun 注射劑仿單用法用量[24]，推估 cyclosporine 注射劑藥費。本報告認為建議者推估架構合理，故沿用建議者假設；惟考量原情境 cyclosporine 注射劑市佔率具不確定性，爰另進行敏感度分析。另在藥費計算方面，每人每天使用劑量為 315.5mg，本報告調整為使用 7 支 50mg 規格，以總治療天數 15 天及健保支付價估算，每人總藥費約為 1.2 萬元。推估本品注射劑可取代的 cyclosporine 注射劑藥費約為第一年 287 萬元至第五年 584 萬元。

- cyclosporine 口服製劑：

本報告同樣沿用建議者假設，每人每次使用劑量為 394.5mg (4 顆 100mg)，每天二次、總治療天數 150 天，推估 cyclosporine 軟膠囊劑每人總藥費約為 13.6 萬元。推估本品非持續性口服製劑可取代的 cyclosporine 軟膠囊劑藥費約為第一年 3,225 萬元至第五年 6,557 萬元。

(6) 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

若本品注射劑納入健保給付，並同步擴增本品非持續性口服製劑於異體骨髓移植病人，本報告預估未來五年的財務影響如下：

- 注射劑：第一年增加 620 萬元至第五年增加 1,261 萬元。
- 口服製劑：第一年增加 31 萬元至第五年增加 65 萬元。
- 合併注射劑及口服製劑：第一年增加 650 萬元至第五年增加 1,325 萬元。

(7) 敏感度分析

本報告考量本案藥品之 cyclosporine 的現行使用比例、本品市佔率、及口服用藥天數具不確定性，故分別對此三項參數進行敏感度分析。各情境設定如下：

- **情境(一)：調整現行 cyclosporine 使用比例為 85%。**
本報告經分析健保資料庫，顯示 2019 年至 2024 年之異體骨髓移植病人接受 cyclosporine 注射劑治療之比例平均約為 85%，爰據此調整原情境下 cyclosporine 注射劑之使用比例。
- **情境(二)：調整本案藥品之市場滲透率為 95%至 100%。**
同建議者敏感度分析之假設，設定本品之市佔率於 2026 年即達 95%、2027 年提升至 97%，並於 2028 年至 2030 年全面達到 100%。
- **情境(三)：調整本案藥品之市場滲透率為 95%至 100%。**
本報告參考歐洲血液與骨髓移植學會（European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT）共識指南建議[5]，以及經分析健保資料庫 2019 年至 2024 年異體骨髓移植病人使用 cyclosporine 口服製劑天數之中位數，採用 180 天進行高推估。

相關結果如後表：

	基礎分析	情境(一)	情境(二)	情境(三)
本品市佔率	50%至 100%	50%至 100%	95%至 100%	50%至 100%
Cyclosporine 現行使用比例	100%	85%	100%	100%
口服製劑使用天數	150 天	150 天	150 天	180 天
本品使用人數	238 至 484 人	238 至 484 人	452 至 484 人	238 至 484 人
本品注射劑年度藥費	907 萬元至 1,845 萬元	907 萬元至 1,845 萬元	1,723 萬元至 1,845 萬元	907 萬元至 1,845 萬元
本品口服製劑年度藥費	3,256 萬元至 6,621 萬元	3,256 萬元至 6,621 萬元	6,183 萬元至 6,621 萬元	3,907 萬元至 7,945 萬元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

財務影響 ¹	第一年增加 650 萬元至第 五年增加 1,325 萬元	第一年增加 1,704 萬元至 第五年增加 2,397 萬元	第一年增加 1,233 萬元至 第五年增加 1,325 萬元	第一年增加 656 萬元至第 五年增加 1,338 萬元
-------------------	---------------------------------------	---	---	---------------------------------------

¹ 合併注射劑及口服製劑之整體財務影響

四、經濟評估結論

- 建議者預期本品注射劑納入健保給付及本品非持續性口服製劑擴增給付後，將全面取代現有 cyclosporine 注射劑及其接續之口服用藥。推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 192 人至第五年 337 人，本品注射劑年度藥費約為第一年 730 萬元至第五年 1,284 萬元，本品非持續性口服製劑年度藥費約為第一年 2,327 萬元至第五年 4,095 萬元。對健保財務影響約為第一年增加 262 萬元至第五年增加 461 萬元。
- 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟為使目標族群更貼近實際治療人數，本報告以健保資料庫分析調整我國異體造血幹細胞移植新發人數，並調整部分藥費計算方式。推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 238 人至第五年 484 人，本品注射劑年度藥費約為第一年 907 萬元至第五年 1,845 萬元，本品非持續性口服製劑年度藥費約為第一年 3,256 萬元至第五年 6,621 萬元。對健保財務影響約為第一年增加 650 萬元至第五年增加 1,325 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，建議給付新劑型新藥 Prograf 注射劑，並建議將已收載之 Prograf 膠囊劑一併擴增給付於「預防異體骨髓移植排斥及 GvHD」。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 238 人至第五年 484 人，本品注射劑年度藥費為第一年 582 萬元至第五年約 1,183 萬元，本品非持續性口服製劑年度藥費約為第一年 3,256 萬元至第五年 6,621 萬元。對健保的財務影響為第一年增加 325 萬元至第五年增加約 664 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed October 30, 2025.
2. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-114.09.24 更新. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61742-d2b757bab70944e6a1e54fbbc93f5bc8-1.docx>. Accessed October 29, 2025.
3. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kroger N, Carreras E, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 8th ed. Cham (CH); 2024.
4. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(2): 168–173.
5. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7(2): e157–e167.
6. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2024; 11(2): e147–e159.
7. ATC / DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed October 13, 2025.
8. 西藥、醫療器材及化粧品許可證暨相關資料查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed October 13, 2025.
9. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92(7): 2303–2314.
10. Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4(3): 157–163.
11. Horowitz MM, Przepiorka D, Bartels P, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression: results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclosporine. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5(3): 180–186.
 12. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96(6): 2062–2068.
 13. Espino G, Denney J, Furlong T, Fitzsimmons W, Nash RA. Assessment of myocardial hypertrophy by echocardiography in adult patients receiving tacrolimus or cyclosporine therapy for prevention of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(12): 1097–1103.
 14. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(2): 181–185.
 15. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 2016; 51(1): 103–109.
 16. Gao L, Liu J, Zhang Y, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2017; 57: 27–36.
 17. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(8): 643–653.
 18. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12): e114735.
 19. Huang B, Lin X, Zhang Z, et al. Comparison of Tacrolimus and Cyclosporine Combined With Methotrexate for Graft Versus Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation* 2020; 104(2): 428–436.
 20. Lv X, Qi J, Zhou M, et al. Comparative efficacy of 20 graft-versus-host disease prophylaxis therapies for patients after hematopoietic stem-cell

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- transplantation: A multiple-treatments network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102944.
21. Jimenez Jimenez AM, Spellman SR, Politikos I, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Donor Selection: Contemporary Guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Transplant Cell Ther* 2025.
 22. 中華民國血液及骨髓移植學會. 2024 年移植資料庫年報. <http://www.tbmt.org.tw/publicUI/B/B10101.aspx?arg=8DD863977271900058>. Published 2024. Accessed Dec. 01, 2025.
 23. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Published 2022. Accessed Dec. 01, 2025.
 24. 台灣諾華股份有限公司. 生體睦靜脈輸注濃縮液仿單. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC013049%E8%99%9F. Accessed Dec. 01, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 與本案相關藥品之現行健保給付規定

<p>8.2.2. Tacrolimus</p> <p>8.2.2.1. Tacrolimus 持續性口服製劑：(98/8/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人肝、腎移植之第一線用藥。 2. 成人肝、腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 <p>8.2.2.2. Tacrolimus 注射劑及其他非持續性口服製劑：(88/8/1、93/12/1、102/7/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。
<p>8.2.1. Cyclosporin (如 Sandimmun)：(86/1/1、86/9/1、89/7/1、101/10/1、111/5/1)</p> <p>限</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 器官移植抗排斥藥物。 2. 嚴重乾癬或異位性皮膚炎引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。(111/5/1)。 3. 自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。 4. 替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬或異位性皮膚炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。(111/5/1)。 5. 標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。 6. 以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群【經活體檢視 (biopsy) 主要為微小病變疾病或局部環節腎絲球硬化症】，經細胞穩定劑 (cytostatics) 治療無效且腎功能指數在正常值50%以上之病人。 7. 若經病人使用 cyclosporin 後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少40%時，即認定為 cyclosporin 治療無效，應予以停用 cyclosporin。 8. 用於後天型嚴重再生不良性貧血。惟限使用「Sandimmun Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg」及「Sandimmun Neoral Oral Solution 100mg/mL」。(101/10/1)
<p>8.1.4. Immunoglobulin (如：Thymoglobuline inj) (90/11/1、96/2/1、97/8/1、99/2/1、109/4/1)：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 限符合下列適應症病患檢附病歷摘要(註明診斷、相關檢查報告及數據、體重、年齡、性別、病史) <ol style="list-style-type: none"> (1) 嚴重再生不良性貧血經傳統方法治療無效且不適合作骨髓移植之病例。 (2) 器官移植病患併發嚴重之急性排斥反應。 (3) 限定於異體造血幹細胞移植之植體抗宿主疾病 (graft versus host disease) 之預防與治療。(109/4/1) (4) 心臟移植病人使用呼吸器，並可能併發腎功能不全者。 (5) Thymoglobuline inj. 可用於預防心臟、腎臟移植引起之急性排斥。(109/4/1) (6) 作為異體造血幹細胞移植前之條件療法(109/4/1)。
<p>8.2.4.2. Etanercept(如 Enbrel)； adalimumab (如 Humira)； golimumab (如 Simponi)； abatacept (如 Orencia)； tocilizumab (如 Actemra)； tofacitinib (如</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Xeljanz); certolizumab (Cimzia) ; baricitinib(如 Olumiant); opinercept (如 Tunex); infliximab(如 Remicade) ; peficitinib (如 Smyraf) ; upadacitinib(如 Rinvoq) ; filgotinib(如 Jyseleca) (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1、107/9/1、108/3/1、108/5/1、109/8/1、109/9/1、109/12/1、110/3/1、110/5/1、110/6/1、112/5/1、114/9/1)：成人治療部分

1. 限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
 2. 經事前審查核准後使用。
 3. 申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28積分，各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、關節腫脹之相關照片(須註明日期)及關節 X 光檢查報告等資料。(99/2/1、108/5/1)
 4. 使用劑量：
 - (1)-(3)(略)。
 5. 使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。惟 infliximab 初次申請時核予22週用量，續用時，每16週需再申請續用。(93/8/1、93/9/1、110/6/1)
 6. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。
 - (1)-(5)(略)。
 7. 轉用其他成分生物製劑之條件：
 - (1)-(2)(略)。
 8. 減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)
 - (1)-(6)(略)。
 9. 暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)
 - (1)-(2)(略)。
- ◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患28處關節疾病活動度(Disease Activity Score, DAS 28)評估表
- ◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表
- ◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表(106/11/1)

8.2.4.8. Abatacept 靜脈注射劑 (如 Orencia IV) (101/10/1、102/1/1、104/8/1、108/1/1、111/2/1)：用於幼年型慢性關節炎治療部分

1. 給付條件：
 - (1) 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑(如 etanercept)治療，但未達療效或無法耐受之6歲以上有幼年型慢性關節炎之患者。(108/1/1、111/2/1) I.-II. (略)。
 - (2) 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外)。
2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。
3. 年齡大於18歲的病患應由具有風濕病專科醫師證書之內科專科醫師或具

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師重新評估病情，改依成人治療（8.2.4.2）規定申請。（108/1/1）

4. 需經事前審查核准後使用：
 - (1)-(2) (略)。
5. 需排除 abatacept 使用的情形應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：
 - (1)-(6) (略)。
6. 需停止 abatacept 治療的情形如果發生下列現象應停止治療：
 - (1)-(2) (略)。

◎附表三十一：全民健康保險使用 abatacept 申請表(六歲以上兒童)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2025年10月27日止)		
#1	Search: tacrolimus "tacrolimus"[Supplementary Concept] OR "tacrolimus"[All Fields] OR "tacrolimus"[MeSH Terms]	30,808
#2	Search: (hematopoietic cell transplantation) OR (graft-versus-host disease) "hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic cell transplantation"[All Fields] OR ("graft vs host disease"[MeSH Terms] OR ("graft"[All Fields] AND "vs"[All Fields] AND "host"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "graft vs host disease"[All Fields] OR ("graft"[All Fields] AND "versus"[All Fields] AND "host"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "graft versus host disease"[All Fields])	112,897
#3	Search: (tacrolimus) AND ((hematopoietic cell transplantation) OR (graft-versus-host disease))	1,598
#4	Search: (tacrolimus) AND ((hematopoietic cell transplantation) OR (graft-versus-host disease)) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review (("tacrolimus"[Supplementary Concept] OR "tacrolimus"[All Fields] OR "tacrolimus"[MeSH Terms]) AND ("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR ("hematopoietic"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hematopoietic cell transplantation"[All Fields] OR ("graft vs host disease"[MeSH Terms] OR ("graft"[All Fields] AND "vs"[All Fields] AND "host"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "graft vs host disease"[All Fields] OR ("graft"[All Fields] AND "versus"[All Fields] AND "host"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "graft versus host disease"[All Fields])) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND	78

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	(meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	
Embase (搜尋日期：2025 年 10 月 27 日止)		
#1	Search: tacrolimus 'tacrolimus'/exp OR tacrolimus	117,433
#2	Search: hematopoietic stem cell transplantation 'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation'	112,509
#3	Search: graft-versus-host disease 'graft-versus-host disease'/exp OR 'graft-versus-host disease' OR ('graft versus host' AND ('disease'/exp OR disease))	99,042
#4	#2 OR #3	171,674
#5	#1 AND #4	14,449
#6	#5 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	521
Cochrane library (搜尋日期：2025 年 10 月 27 日止)		
#1	tacrolimus	6,171
#2	hematopoietic stem cell transplantation	5,818
#3	graft-versus-host disease	2,695
#4	#2 OR #3	7,231
#5	#1 AND #4	388