

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：Xospata film-coated Tablets 40 mg(提交新治療指引)

學名：Gilteritinib

事由：

1. 台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）於民國 113 年 12 月首次提出建議擴增已收載藥品 gilteritinib（Xospata film-coated tablets 40 mg）給付於具有 *FLT3* 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病（R/R AML）成年病人造血幹細胞移植後的維持治療。
2. 財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於民國 114 年 1 月針對前述擴增給付建議完成醫療科技評估報告補充資料乙份，並經同年 3 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為考量臨床證據不足，建議暫不擴增給付，並請建議者提出新財務方案後再議。
3. 建議者於民國 114 年 6 月 10 日函文查驗中心，調整本品之建議給付條件及提出新財務方案；後續又於同年 9 月 5 日函文查驗中心，提供我國治療共識指引與實證文獻作為本次擴增給付建議之補充資料。
4. 基於查驗中心已於 114 年 7 月針對建議者提出之新財務方案完成醫療科技評估報告補充資料乙份，故本報告僅就建議者於同年 9 月提交之補充資料進行說明與提供相關評估意見，以供後續研議參考，未重新進行文獻回顧。

完成時間：民國 114 年 9 月 18 日

評估結論

一、建議者提供資料

建議者本次提供療效新事證，包含中華民國血液病學會於 2022 年發布之臺灣急性骨髓性白血病治療共識指引、自稱重新搜尋後獲得 1 項中國回溯性觀察性研究，以及 1 篇已投稿但尚未發表之臺灣本土前瞻性真實世界觀察性研究。

二、本報告意見

(一) 中華民國血液病學會於 2022 年發布之急性骨髓性白血病治療共識指引

此指引並未提及 gilteritinib 用於 R/R AML 病人移植後維持治療之相關建議。

(二) 中國回溯性觀察性研究

建議者並未詳述其系統性文獻搜尋過程與策略，因此無法確認其提供之研究是否已代表目前完整實證。

該研究蒐集 96 位於 2017 年 3 月至 2022 年 8 月間，在中國 4 家醫院進行異體造

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

血幹細胞移植，且具 *FLT3*-ITD 突變的 AML 病人；病人需有 R/R AML 診斷，或於前導化療期間持續測得微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)。移植後有接受 gilteritinib 作為維持治療者為 gilteritinib 組，未接受 gilteritinib 為對照組。對照組若檢測到 MRD，則進行免疫抑制治療快速減量 (rapid taper)、*FLT3* 抑制劑、化療，或捐贈者淋巴球輸注 (donor lymphocyte infusion) 等預防性治療。此研究利用傾向分數配對後兩組人數均為 40 人，但兩組在基因風險、移植時 MRD 陽性等特性仍不相似。移植後 3 年整體存活率 gilteritinib 組為 79.1% (95%信賴區間：64.2 to 94.0)，對照組則為 53.0% (95%信賴區間：36.5 to 69.5)；3 年無復發存活率兩組分別為 67.2% (95%信賴區間：52.5 to 81.9) 與 42.5% (95% 信賴區間：27.2 to 57.8)。gilteritinib 組在 3 年整體存活率與 3 年無復發存活率的表現皆統計顯著優於對照組 (p value = 0.013 與 0.026)。

然而，此中國研究納入的病人與本案的建議擴增給付族群不完全一致，R/R AML 病人占研究參與者的 85.4%、部分研究參與者移植前未接受過 gilteritinib 治療，且 41.7%研究參與者為高基因風險病人。另外，此研究係回溯性、觀察性研究，在病人選擇與資料蒐集等方面可能有潛在偏差。

(三) 台灣醫學中心的前瞻性觀察性研究

旨在探索 gilteritinib 作為具 *FLT3* 突變 R/R AML 病人異體造血幹細胞移植後維持治療的療效與安全性，比較移植後維持治療有接受 gilteritinib，與未接受 gilteritinib 病人後續疾病狀況差異。惟該研究尚未發表，本報告不揭露其內容。

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

台灣安斯泰來製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2024 年 12 月首次提出建議擴增健保已收載藥品 gilteritinib（商品名 Xospata，以下簡稱本品）給付於具有 *FLT3*（FMS-like tyrosine kinase）突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病（relapsed or refractory acute myeloid leukemia，以下簡稱 R/R AML）成年病人造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）後的維持治療。財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2025 年 1 月完成醫療科技評估報告補充資料乙份，本案經同年 3 月藥品專家諮詢會議提案討論，認為本品臨床療效證據不足，爰建議暫不擴增給付，請建議者提出新財務方案後再議。

建議者根據前開會議之初核意見，先於 2025 年 6 月 10 日函文查驗中心，提出調降本品支付價及財務方案，並且調整建議給付條件（請參見附錄表一）；後續於同年 9 月 5 日再次函文查驗中心，提交台灣急性骨髓性白血病治療共識指引與 2 篇文獻作為本案療效實證補充資料。

由於查驗中心已於 2025 年 7 月針對建議者提出之財務影響方案完成醫療科技評估報告補充資料乙份，故本報告僅就建議者於同年 9 月提交之療效實證進行說明與提供相關評估意見，以供後續研議參考。

二、療效評估

（一）建議者提供之資料

建議者本次提供之療效新事證包含：中華民國血液病學會於 2022 年發布之臺灣急性骨髓性白血病治療共識指引[1]、1 篇已發表之中國回溯性觀察性研究[2]，以及 1 篇已投稿但尚未發表之臺灣本土前瞻性真實世界觀察性研究。以下將依序摘述此 3 篇實證中與本案相關內容，惟臺灣真實世界觀察性研究結果尚未發表，故本報告不在此呈現研究詳細內容。

1. 臺灣急性骨髓性白血病治療共識指引^a[1]

根據指引中 R/R AML 的治療流程，在發現疾病復發後，應先確認是否具有可操作的突變狀態（如 *FLT3*、*IDH1* 或 *IDH2*），再決定後續的治療方案，包含參加臨床試驗（強烈偏好）、標靶治療後接受移植、化學治療後接受移植、重複初始成功的誘導治療方案（若距離誘導治療已過 12 個月），或是最佳支持照護。其中標靶治療選項包含建議具有 *FLT3*-ITD 或 *FLT3*-TKD 突變病人接受 gilteritinib

^a 該指引係以美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2020 年發布的第 3 版 AML 指引內容為基礎，再加上臺灣的 AML 臨床治療情境彙整而成。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療(強議等級 category 1)。然而,指引未建議也未提及 gilteritinib 用於 R/R AML 病人移植後的維持治療。

2. 中國回溯性觀察性研究[2]

該研究獲得中國國家自然科學基金等中國各省或教育單位之計畫或基金贊助;研究的主要目的為評估具 *FLT3*-ITD 突變的 R/R AML 病人在異體 HSCT 後接受 gilteritinib 治療的療效與安全性,次要目的為確認基礎期特徵與 MRD 狀態對於臨床結果的影響,以找出風險因子。研究回溯性蒐集 96 位於 2017 年 3 月至 2022 年 8 月間,在中國四家醫院進行異體 HSCT,且具 *FLT3*-ITD 突變的 AML 病人,病人需有 R/R AML 診斷或持續測得 MRD。研究所納入病人移植後均達到完全緩解 (complete response, CR),且無人在異體 HSCT 後的 90 天內復發或死亡。

96 位病人分為兩組,第一組病人在移植後 30 至 90 天間接受 gilteritinib 維持治療,劑量為每日 80 至 120 mg (44 人,以下簡稱用藥組);第二組為歷史性對照,抑或是因個人意願或因保險未提供而未接受 gilteritinib 維持治療的病人 (52 人,以下簡稱對照組)。對照組病人在移植後未接受維持治療,若檢測到 MRD 則進行免疫抑制治療快速減量 (rapid taper)、*FLT3* 抑制劑、化療,或捐贈者淋巴球輸注 (donor lymphocyte infusion, DLI) 等預防性治療。所有病人均未在標準前導治療時接受 *FLT3* 抑制劑;部分病人在移植前接受過 sorafenib、midostaurin、quizartinib 或 gilteritinib 作為鞏固治療或挽救性治療的一部份^b。

研究的追蹤截止時間為 2023 年 12 月 31 日。研究使用傾向分數配對 (propensity score matching),將用藥組 1:1 配對至對照組,用以估計傾向分數的變項包含移植時年齡、性別、緩解狀態與移植時 MRD 狀態。結果指標方面,使用 Kaplan-Meier method 與 log-rank test 估計與比較兩組的整體存活 (overall survival, OS) 與無復發存活 (relapse-free survival, RFS)。復發、非復發死亡與 GvHD 的累積發生率使用競爭風險方法估計。依配對結果分層的單變項與多變項 Cox 比例風險迴歸模型則用於評估病人特徵與 OS 或 RFS 的關係。

96 位納入研究的病人中,有 40 人 (41.7%) 根據歐洲白血病網 (European Leukemia Net, ELN) 於 2022 年發布指引的預後風險分層定義被劃分為高風險

^b 移植前 *FLT3* 抑制劑的使用是基於病人選擇與醫師建議。在用藥組,22 人(50.0%)在移植前使用 sorafenib 合併化療,其中 8 人(18.2%)作為鞏固治療,14 人(31.8%)作為挽救治療;另有 15 人(34.1%)接受 gilteritinib 作為挽救治療。在對照組,24 人(47.1%)在移植前使用 sorafenib 合併化療,其中 11 人(21.6%)作為鞏固治療,13 人(25.5%)作為挽救治療;另有 8 人(15.7%)以單用或合併化療的方式接受 midostaurin (5.9%)、quizartinib (2.0%)及 gilteritinib (7.8%)作為挽救性治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(adverse risk)；其他同時存在的基因變異以 *NPM1*、*DNMT3A* 與 *WT1* 比例最高（皆>20%）。43 位（44.8%）病人為初始難治性 AML、38 位（39.6%）病人為復發性 AML，其餘 15 位（15.6%）病人在首次緩解即進行移植，但在前導化療期間持續檢測到 MRD 陽性。63 位（65.6%）病人在移植時為 MRD 陽性，且有 28 位（29.2%）病人具有活動性疾病。96 位病人經傾向分數 1:1 配對後，各留下 40 位病人進行後續的療效分析。病人的基礎期特徵如表一所示。

表一 中國回溯性觀察性研究病人基礎期特徵

	未配對		配對後	
	用藥組 (N = 44)	對照組 (N = 52)	用藥組 (N = 40)	對照組 (N = 40)
女性	23 (52.3)	25 (48.1)	22 (55.0)	21 (52.5)
年齡(歲)	37.5 (14 to 65)	35 (14 to 54)	38 (15 to 65)	36.5 (14 to 54)
診斷時 ELN 基因風險分層				
中	28 (63.6)	28 (53.8)	26 (65.0)	18 (45.0)
高	16 (36.4)	24 (46.2)	14 (35.0)	22 (55.0)
<i>FLT3</i> -ITD 等位基因比率(allelic ratio)				
≥ 0.5	15 (34.1)	10 (19.2)	14 (35.0)	7 (17.5)
< 0.5	12 (27.3)	18 (34.6)	12 (30.0)	14 (35.0)
資料缺失	17 (38.6)	24 (46.2)	14 (35.0)	19 (47.5)
具 <i>NPM1</i> 突變	15 (34.1)	10 (19.2)	14 (35.0)	7 (17.5)
對第一線治療反應				
復發性	20 (45.5)	23 (44.2)	18 (45.0)	19 (47.5)
難治性	17 (38.6)	21 (40.4)	16 (40.0)	14 (35.0)
持續 MRD	7 (15.9)	8 (15.4)	6 (15.0)	7 (17.5)
初診斷至移植的時長(月)	7.2 (3.5 to 25.1)	8 (4.5 to 26.5)	7.2 (3.5 to 25.1)	7.9 (4.5 to 22.5)
移植時緩解狀態				
CR1+CR2	30 (68.2)	38 (73.1)	29 (72.5)	30 (75.0)
NR	14 (31.8)	14 (26.9)	11 (27.5)	10 (25.0)
移植時 MRD 陽性	32 (72.7)	31 (59.6)	29 (72.5)	22 (55.0)
連續型變項以中位數(全距)表示，類別變項以人數(百分比)表示。 縮寫：ELN, European Leukemia Net; MRD, minimal residual disease; CR, complete response; NR, no response				

在 80 位經配對的病人中，用藥組的移植後 3 年整體存活率為 79.1%(95%CI：64.2 to 94.0)，對照組則為 53.0% (95%CI：36.5 to 69.5)；兩組的 3 年無復發存

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

活率分別為 67.2% (95%CI : 52.5 to 81.9) 與 42.5% (95%CI : 27.2 to 57.8)。用藥組在 3 年 OS 與 3 年 RFS 的表現皆統計顯著優於對照組 (p value = 0.013 與 0.026)。詳細分析結果以及死亡與復發的人數統計如表二所示。另外，Cox 迴歸模型分析顯示 gilteritinib 維持治療對 OS 與 RFS 改善具統計顯著性，但其他變項如基因風險分層、移植前 MRD 狀態，以及 GvHD^c等未顯示有統計顯著上的相關。

研究參與者接受 gilteritinib 維持治療的時長中位數為 8.5 個月 (全距 4.0 to 38.0)。超過一半的病人因血液學毒性暫停過 gilteritinib 維持治療或調降 gilteritinib 劑量，但無病人在暫停 gilteritinib 治療的期間發生復發。其他導致停止治療的原因包含疾病復發、GvHD、皮疹，以及肌酸酐或轉胺酶升高。對大部分的病人而言，每日 80 mg 是可耐受的劑量。

表二 中國回溯性觀察性研究療效分析結果

	用藥組 (N = 40)	對照組 (N = 40)	p value
3 年整體存活率, % (95% CI)	79.1 (64.2 to 94.0)	53.0 (36.5 to 69.5)	0.013
3 年無復發存活率, % (95% CI)	67.2 (52.5 to 81.9)	42.5 (27.2 to 57.8)	0.026
無復發存活期(月), 中位數(全距)	未到達	9.0 (5.1 to 12.9)	-
3 年復發累積發生率, % (95% CI)	25.0 (12.8 to 39.2)	55.0 (38.1 to 69.0)	0.010
3 年無復發死亡率, % (95% CI)	7.8 (1.9 to 19.2)	2.5 (0.2 to 11.5)	0.308
死亡, n (%)	7 (17.5)	18 (45.0)	-
因白血病復發, n (%)	4 (10.0)	16 (40.0)	-
因第四級急性 GvHD 或重度慢性 GvHD, n (%)	2 (5.0)	1 (2.5)	-
因嚴重感染, n (%)	1 (2.5)	1 (2.5)	-
復發, n (%)	9 (22.5)	21 (52.5)	-
死亡或復發, n (%)	13 (32.5)	23 (57.5)	-

整體而言，此中國觀察性研究顯示 gilteritinib 作為移植後維持治療，相較於未接受維持治療，可統計顯著改善整體存活與無復發存活。然而，須留意此中國研究納入的病人與本案的建議擴增給付族群不完全一致：R/R AML 病人占研究

^c 96 位病人的 GvHD 發生人數與分布如下表所示。

	用藥組 (N = 44)	對照組 (N = 52)
急性 GvHD	23 (52.3%)	18 (34.6%)
第一級急性 GvHD	10 (22.7%)	11 (21.1%)
第二至四級急性 GvHD	13 (29.5%)	7 (13.5%)
慢性 GvHD	11 (25.0%)	24 (46.2%)
輕微	5 (11.4%)	12 (13.1%)
中度/重度慢性 GvHD	6 (13.6%)	12 (13.1%)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參與者的 85.4%、部分研究參與者移植前未接受過 gilteritinib 治療，且 41.7% 研究參與者為高基因風險病人^d。另外，此研究係為回溯性、觀察性研究，在病人選擇與資料蒐集等方面可能有潛在偏差，應謹慎解讀。

3. 台灣醫學中心的前瞻性觀察性研究

該研究目的旨在探索 gilteritinib 作為具 *FLT3* 突變 R/R AML 病人異體 HSCT 後維持治療的療效與安全性。研究以前瞻性方式於單一醫學中心蒐集曾接受 gilteritinib 作為挽救性治療，並於後接受異體 HSCT 的 R/R AML 病人。病人需證明有成功植入 (successful engraftment)、無第二級以上的移植物對抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GvHD) 發生，方可在移植後 30 至 90 天間，接受 gilteritinib 作為移植後維持治療。研究比較移植後維持治療有接受 gilteritinib，與未接受 gilteritinib 病人後續疾病狀況差異。研究另以病人移植前與移植後的微量殘餘疾病 (minimal residual disease, MRD) 狀態進行次群體分析。此本土真實世界研究可提供我國臨床情境下，gilteritinib 作為 R/R AML 病人移植後維持治療的相對療效證據。因研究結果尚未發表，故本報告不於此呈現詳細內容。

(二) 療效結論

本案係建議者根據 2025 年 3 月藥品專家諮詢會議初核意見，再次建議擴增給付 gilteritinib 於具有 *FLT3* 突變的 R/R AML 成年病人 HSCT 後維持治療，並提出新財務方案以及提供相關治療指引與療效實證。針對本案目標給付族群，經查臺灣急性骨髓性白血病治療共識指引，未尋獲 gilteritinib 用於移植後維持治療之建議。建議者提供之 1 篇中國回溯性觀察性研究，研究結果雖顯示 gilteritinib 作為移植後維持治療具有療效，但研究對象與本案目標給付族群存在差異，且研究設計可能導致研究結果存在偏誤，解讀時需留意。建議者提供之臺灣本土真實世界研究，本報告認為其研究結果可作為本案評估之相對療效證據，惟研究尚未發表，故未呈現研究結果於報告中。

^d 本案為建議擴增給付 gilteritinib 於具 *FLT3* 突變 R/R AML 病人移植後維持治療，且病人需在移植前使用過 gilteritinib 至少一個療程。而現行 gilteritinib 給付於 R/R AML 病人移植前治療之健保給付規定 (詳見附錄表一) 限制若染色體檢驗結果為 unfavorable karyotype 則不予給付。

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. Taiwan AML/MDS Working Group. Guidelines for Acute Myeloid Leukemia. 中華民國血液病學會. Published 2022. Accessed 2024.
2. Liang C, Yang D, Pang A, et al. Gilteritinib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation. *Hematology* 2025; 30(1): 2509353.

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
<p>9.99. Gilteritinib (如 Xospata) : (112/6/1、113/6/1)</p> <p>1. 限單獨使用於具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病 (R/R AML)且計畫進行造血幹細胞移植的成年病人，<u>限移植前使用，限給付 6 療程</u>。病患須至少接受過一次含 anthracycline 藥物的化學治療。</p> <p>(1) 須事前審查核准後使用，初次申請時須檢附：</p> <p>I. 相關病歷資料。</p> <p>II. 完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單及移植前調適治療等資料。需由具訓練血液及骨髓移植醫師能力之醫院申請，並由完成血液及骨髓移植訓練之醫師確認移植計畫。</p> <p>III. 染色體檢驗報告，若為 unfavorable karyotype (包含 complex karyotype、-5、-5q、-7、-7q、除 t(9;11) 外的 11q23 abnormalities、inv(3)、(3;3)、t(6;9) 以及 t(9;22)等)則不予給付。</p> <p>IV. 檢附之 FLT3 突變檢測結果報告，需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)</p> <p>(2) 每次申請為<u>三個</u>療程；續申請次<u>三個</u>療程時須檢附達到 PR、CRi 或 CR 的證明方可續用。<u>每一個</u>療程為<u>一個月</u>，申請劑量以每日 120mg 為上限。</p>	<p>9.99. Gilteritinib (如 Xospata) : (112/6/1、113/6/1)</p> <p>1. 限單獨使用於具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病 (R/R AML)且計畫進行造血幹細胞移植的成年病人，限移植前使用，每位病人限給付 6 療程。病患須至少接受過一次含 anthracycline 藥物的化學治療。</p> <p>2. 須事前審查核准後使用，初次申請時須檢附：</p> <p>(1) 相關病歷資料。</p> <p>(2) 完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單及移植前調適治療等資料。需由具訓練血液及骨髓移植醫師能力之醫院申請，並由完成血液及骨髓移植訓練之醫師確認移植計畫。</p> <p>(3) 染色體檢驗報告，若為 unfavorable karyotype (包含 complex karyotype、-5、-5q、-7、-7q、除 t(9;11) 外的 11q23 abnormalities、inv(3)、(3;3)、t(6;9) 以及 t(9;22)等)則不予給付。</p> <p>(4) 檢附之 FLT3 突變檢測結果報告，需符合全民健康保險藥品給付規定之通則十二。(113/6/1)</p> <p>3. 每次申請為二個療程；續申請次二個療程時須檢附達到 PR、CRi 或 CR 的證明方可續用。申請劑量以每日 120mg 為上限。</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

建議修訂版給付規定(底線為修改處)	現行給付規定
<p>2. <u>限單獨使用於具有 FLT3 突變的復發性或難治性急性骨髓性白血病(R/R AML)病人移植後的維持治療，病患移植前需曾使用 gilteritinib 至少 1 個療程，移植後 30 天內未發生疾病復發，且達到複合完全緩解(CRc)方可繼續申請使用，每位病人限給付 12 療程。</u></p> <p><u>(1) 須事前審查核准後使用，初次申請時請須檢附：</u></p> <p><u>I. 相關病歷資料。</u></p> <p><u>II. 使用 gilteritinib 的用藥紀錄。</u></p> <p><u>(2) 每次申請為三個療程，每一個療程為一個月，申請劑量以每日 120 mg 為上限，續申請時需檢附療效評估資料證明無疾病復發，才可繼續使用。</u></p> <p><u>(3) 申請續用時需符合以下條件：</u></p> <p><u>I. MRD 檢驗結果為陽性者，得繼續用藥。</u></p> <p><u>II. MRD 檢驗結果為陰性者，得以續用並觀察三個療程，如再次評估 MRD 檢驗結果仍為陰性者，則停止使用。</u></p>	