

Yescarta suspension for intravenous infusion^a

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	Yescarta suspension for intravenous infusion	成分	axicabtagene ciloleucel
建議者	香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	尚未取得我國藥品許可證		
含量規格劑型	1. 活性成分： Axicabtagene ciloleucel：藉由反轉錄病毒載體（retroviral vector），將抗 CD19 嵌合抗原受體（chimeric antigen receptor, CAR）轉導（transduction）至病人自身 T 細胞內，進行體外基因改造後擴增、洗滌、配製成懸浮液。 單一劑量約為每公斤 2×10^6 個 CAR 陽性存活的 T 細胞。 2. 劑型： 輸注用細胞懸浮液（體積約為 68 mL^b），供靜脈輸注使用。		
主管機關許可適應症	本案為平行送審案件，尚未取得許可證；建議者申請查驗登記宣稱之適應症為： 1. 第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的大 B 細胞淋巴瘤成人病人。 2. 接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL。 使用限制：YESCARTA 並不適用於治療罹患原發性中樞神經系統淋巴瘤的病人。		
建議健保給付之適應症內容	1. 對於第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤（LBCL）成人病人。 2. 接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤（LBCL）成人病人，包括未分類的瀰		

^a 本案藥品為平行送審案件，藥品許可證正在審議中，尚未取得藥品許可證。故本報告中本案藥品名稱、含量規格劑型、許可適應症、用法用量、療程等皆取自建議者仿單擬稿。正式核准內容以衛生福利部公告為準。

^b 根據建議者提供的 Yescarta 台灣仿單擬稿，100 公斤(含)以上的病人單一劑量則為最多 2×10^8 個 CAR 陽性存活的 T 細胞。

	慢性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL。
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 1. <u>對於第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 成人病人，且符合下列各項條件：</u> (1) <u>ECOG 體能狀態為 0 分或 1 分</u> (2) <u>足夠的腎臟、心臟、肺臟功能</u> (3) <u>未有活動性且未受控制的感染</u> (4) <u>病人不得有原發性中樞神經系統淋巴瘤 (Primary CNS lymphoma)</u> 2. <u>接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL，且符合下列各項條件：</u> (1) <u>經自體造血幹細胞移植治療後疾病復發或惡化，或需經過具有骨髓移植訓練的骨髓移植專科醫師確認無法接受造血幹細胞移植者。</u> (2) <u>ECOG 體能狀態為 0 分或 1 分</u> (3) <u>足夠的腎臟、心臟、肺臟功能</u> (4) <u>未有活動性未受控制的感染</u> (5) <u>病人不得有原發性中樞神經系統淋巴瘤 (Primary CNS lymphoma)。</u>
建議療程 (參考建議者仿單擬稿)	單一療程，目標劑量為每公斤體重 2×10^6 個 CAR 陽性存活的 T 細胞，最多 2×10^8 個 CAR 陽性存活的 T 細胞。
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：經綜合考量國際臨床指引、我國主管機關許可適應症、ATC 分類碼、我國健保收載情況及相對療效實證資料結果後，針對目標族群（一）「R/R LBCL 第二線治療」，目前高劑量化學治療合併自體幹細胞移植為主要治療策略，在藥品部分並無合適參考品；目標族群（二）「R/R LBCL 第三線以上治療」，tisagenlecleucel、Pola-BR^d、glofitamab、epcoritamab、化學免疫療法皆可做為合適的參考品，對於不符合接受前述治療者，則無合適的參考品；其中，tisagenlecleucel 與本案藥品之 ATC 前五碼相同，且具間接比較研究，可視為主要參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：（詳如表二）

不論是加拿大 CDA-AMC、澳洲 MSAC 或是英國 NICE，皆建議將 axicabtagene ciloleucel 作為 LBCL 第二線或三線以上之治療選擇，但建議納入給付的 LBCL 亞型略有不同。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

關於本案 2 個目標族群，針對目標族群（一）「R/R LBCL 第二線治療」，本報告主要是參考 1 項第 III 期隨機對照試驗 ZUMA-7 試驗；針對目標族群（二）「R/R LBCL 第三線以上治療」，則是參考 2 項第 I/II 期單臂試驗 ZUMA-1 試驗及 JapicCTI-183914，另輔以參考 2 項統合分析研究供參考。以下分別針對本案 2 個目標族群進行重點摘述。

1. 目標族群（一）「R/R LBCL 第二線治療」

ZUMA-7 試驗為 1 項第 III 期、多國多中心、開放式的活性隨機對照試驗。其旨在探討接受第一線 CD20 單株抗體合併以 anthracycline 為基礎之化學治療組合 12 個月內難治或發生疾病復發的 LBCL 成人病人，且對於第二線治療有反應後有意願接受高劑量化學治療及自體幹細胞移植（autologous stem cell transplant, ASCT），接受 axicabtagene ciloleucel 及標準照護（救援性化學治療±高劑量化學治療合併自體幹細胞移植）之相對療效及安全性。主要評估指標為由中央盲性委員會評估的無事件存活期（event-free survival, EFS）。

基期特徵 (如報告內文表十四)	年齡中位數 59 歲，亞裔僅佔 6%。原發性難治性疾病約佔 7 成，第 1 線治療後復發約佔 3 成。疾病類型以 DLBCL 為主（約佔 7 成），其次為 HGBL（約佔 2 成）。
--------------------	---

^d Pola-BR 為 polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab

相對療效 (如報告內文表十五及附錄三)	1. 針對整體族群，axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護，主要評估指標 EFS、客觀反應率（objective response rate, ORR）及整體存活期方面，皆可達統計上顯著延長或改善。 2. 針對預先設定的次族群，不論是 EFS、ORR 或是 OS，其結果皆與整體族群呈現一致的治療趨勢，包含原發性難治型、治療後復發、LBCL 不同亞型等。 <table><tr><th></th><th>AXI 組 (N = 180)</th><th>SOC 組 (N = 179)</th><th>AXI 組 (N = 180)</th><th>SOC 組 (N = 179)</th></tr><tr><td>數據截止分析時間</td><td colspan="2">2021 年 3 月 18 日 (EFS 及 ORR 主要分析)</td><td colspan="2">- (OS 主要分析)</td></tr><tr><td>追蹤時間中位數</td><td colspan="2">24.9 個月</td><td colspan="2">47.2 個月</td></tr><tr><td colspan="5">主要評估指標</td></tr><tr><td rowspan="2">EFS[†] 中位數，月 (95% CI)</td><td>8.3 (4.5 至 15.8)</td><td>2.0 (1.6 至 2.8)</td><td>10.8 (5.0 至 25.5)</td><td>2.3 (1.7 至 3.1)</td></tr><tr><td colspan="2">HR 0.4 (0.31 至 0.51)</td><td colspan="2">HR 0.42 (0.33 至 0.55)</td></tr><tr><td colspan="5">關鍵次要評估指標</td></tr><tr><td rowspan="2">ORR[†]</td><td>83%</td><td>50%</td><td>83%</td><td>45%</td></tr><tr><td colspan="2">OR 5.31 (3.08 至 8.90) P<0.001</td><td colspan="2">-</td></tr><tr><td rowspan="2">OS 中位數，月 (95% CI)</td><td>未達到 (28.3 至 NE)</td><td>35.1 (18.5 至 NE)</td><td>未達到 (28.6 至 NE)</td><td>31.1 (17.1 至 NE)</td></tr><tr><td colspan="2">HR 0.73 (0.53 至 1.01)</td><td colspan="2">HR 0.73 (0.54 至 0.98)</td></tr><tr><td colspan="5">縮寫 AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。 [†]追蹤時間 24.9 個月的 EFS 及 ORR 是由中央盲性委員會評估；追蹤時間 47.2 個月則是由研究者進行評估。</td></tr></table>		AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)	AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)	數據截止分析時間	2021 年 3 月 18 日 (EFS 及 ORR 主要分析)		- (OS 主要分析)		追蹤時間中位數	24.9 個月		47.2 個月		主要評估指標					EFS [†] 中位數，月 (95% CI)	8.3 (4.5 至 15.8)	2.0 (1.6 至 2.8)	10.8 (5.0 至 25.5)	2.3 (1.7 至 3.1)	HR 0.4 (0.31 至 0.51)		HR 0.42 (0.33 至 0.55)		關鍵次要評估指標					ORR [†]	83%	50%	83%	45%	OR 5.31 (3.08 至 8.90) P<0.001		-		OS 中位數，月 (95% CI)	未達到 (28.3 至 NE)	35.1 (18.5 至 NE)	未達到 (28.6 至 NE)	31.1 (17.1 至 NE)	HR 0.73 (0.53 至 1.01)		HR 0.73 (0.54 至 0.98)		縮寫 AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。 [†] 追蹤時間 24.9 個月的 EFS 及 ORR 是由中央盲性委員會評估；追蹤時間 47.2 個月則是由研究者進行評估。				
	AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)	AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)																																																						
數據截止分析時間	2021 年 3 月 18 日 (EFS 及 ORR 主要分析)		- (OS 主要分析)																																																							
追蹤時間中位數	24.9 個月		47.2 個月																																																							
主要評估指標																																																										
EFS [†] 中位數，月 (95% CI)	8.3 (4.5 至 15.8)	2.0 (1.6 至 2.8)	10.8 (5.0 至 25.5)	2.3 (1.7 至 3.1)																																																						
	HR 0.4 (0.31 至 0.51)		HR 0.42 (0.33 至 0.55)																																																							
關鍵次要評估指標																																																										
ORR [†]	83%	50%	83%	45%																																																						
	OR 5.31 (3.08 至 8.90) P<0.001		-																																																							
OS 中位數，月 (95% CI)	未達到 (28.3 至 NE)	35.1 (18.5 至 NE)	未達到 (28.6 至 NE)	31.1 (17.1 至 NE)																																																						
	HR 0.73 (0.53 至 1.01)		HR 0.73 (0.54 至 0.98)																																																							
縮寫 AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。 [†] 追蹤時間 24.9 個月的 EFS 及 ORR 是由中央盲性委員會評估；追蹤時間 47.2 個月則是由研究者進行評估。																																																										
相對安全性	Axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護，有較高三級以上及神經學相關不良事件的發生率；其中，三級以上常見的不良事件為嗜中性白血球低下（91%）、貧血等。在 CAR-T 治療中，三級以上細胞激素釋放症候群（cytokine release syndromes, CRS）的發生率為 6%。長期追蹤，沒有新的 CRS 或神經學相關不良事件發生。																																																									
試驗限制	ZUMA-7 試驗納入之受試者以 DLBCL 為主，其次為 HGBL。因此，試驗結果外推至其他 LBCL 亞型之適用性仍具不確定性。																																																									

2. 目標族群 (二)「R/R LBCL 第三線以上治療」

(1) 單臂臨床試驗

ZUMA-1 及 JapicCTI-183914 試驗皆為 1 項第 II 期、多中心的單臂臨床試驗，旨在評估接受化學免疫治療後難治，或 ASCT 後 12 個月內復發之 DLBCL、PMBCL、TFL 或 HGBL 病人，接受 axicabtagene ciloleucel 的療效與安全性。2 項試驗之主要評估指標皆為研究者評估的 ORR。

	ZUMA-1 試驗	JapicCTI-183914
基期特徵	年齡中位數 58 歲，前線治療中位數為 3 線；接受 2 線以上治療屬難治型	年齡中位數 58 歲，約 6 成病人為接受 2 線以上治療屬難治型，

	居多(約佔 8 成)。DLBCL 佔 77 位，PMBCL 及 TFL 共 24 名。		4 成為 ASCT 後復發。DLBCL 約佔 9 成。接受 2 線以上治療復發反應者居多(約佔 6 成)。		
療效(如報告內文表二十二及二十七)		ZUMA-1 試驗 (N=101)		JapicCTI-183914 (N=15)	
	追蹤時間中位數	8.7 個月	63.1 個月	5.5 個月	13.4 個月
	主要評估指標 – 研究者評估 ORR				
	整體族群	82%	83%	86.7%	86.7%
	2 線以上難治型次族群	83% (N=78)	-	-	-
	ASCT 復發次族群	76% (N=21)	-	-	-
	次要評估指標				
	PFS 中位數	-	5.9 個月	6.5 個月	未到達
	OS 中位數	-	25.8 個月	未到達	未到達
試驗限制	2 項試驗皆為單臂試驗，缺乏與既有治療之直接比較數據可供參考。此外，試驗納入之族群包含 2 線以上難治型，或 ASCT 後復發者，缺乏建議給付族群「對 2 線以上治療復發或難治型且經 ASCT 後疾病復發」之試驗結果，將影響結果之外推性。				

(2) 間接比較研究

本報告納入的 2 項統合分析研究結果皆顯示，axicabtagene ciloleucel 相較於 tisagenlecleucel，統計上皆可顯著改善 ORR；其中 1 項研究亦顯示，axicabtagene ciloleucel 可顯著延長 PFS。雖然 2 項研究在 OS 結果是否達到統計顯著性並不一致，但皆偏向 axicabtagene ciloleucel。然而，axicabtagene ciloleucel 的 CRS 及神經學相關不良事件發生率較高。建議者提供之統合分析亦呈現一致結果。值得注意的是，上述 3 項統合分析皆為 Kite Pharma (Gilead 子公司) 贊助完成。

四、醫療倫理：

雖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的不足之處，本報告摘述加拿大 CDA-AMC、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 蒐集病友及消費者之意見：(一) DLBCL 的臨床症狀對病人的日常生活與心理健康造成顯著影響，亦使照護者承受沉重負擔，對疾病惡化或復發的恐懼更是常見的心理社會壓力來源；(二) 若能於治療流程中較早使用 axicabtagene ciloleucel，可望減少病人接受療效有限且副作用強烈的第二線化學治療及骨髓移植之需要；(三) 現行化學治療方案通常劑量高且治療頻繁，病人難以耐受，不僅顯著降低生活品質，其臨床成效亦有限。

五、成本效益：

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者針對本案藥品於不同臨床地位提出兩份國內藥物經濟學研究，分別涵蓋以下兩個族群：

1. 目標族群（一）「R/R LBCL 第二線治療」

- (1) 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，針對第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤成人病人，比較本品相較於標準治療（Standard of Care, SoC）之成本效益。研究採健保署觀點，使用分割存活模型，評估期間為終身，週期為 1 年，療效及安全性參數來自 ZUMA-7 試驗，成本參數來自臨床試驗、NICE 相關評估報告、仿單、專家意見及健保資料庫分析結果。基礎分析結果顯示，本品相較於標準治療，ICER 值為 1,563,763 元/QALY gained。若以我國 2023 年人均國內生產毛額（GDP）三倍（約新臺幣 302 萬元/QALY gained）作為願付費閾值（willingness-to-pay, WTP），機率性敏感度分析結果顯示本品有 66% 的機率符合成本效益。
- (2) 本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，參數收集方面，資料來源品質多屬良好，成本參數應能適度反映我國醫療費用。然模型假設 ZUMA-7 試驗中標準治療組之亞裔族群僅占 6%、其他文獻內中國族群之 3 級以上 CRS 發生率高於 ZUMA-7 試驗之本品治療組，使得部分療效參數之反應國情程度具不確定性。此外，模型中假設「事件後」效用值（0.72）高於標準治療組「事件前治療中」效用值（0.673）、介入及比較策略之後線治療均可使用 Pola-BR 不符合健保給付規定，故本報告認為前述假設之合理性有待商榷。此外，模型未針對 OS、EFS 以及 TTNT 外推分布進行敏感度分析，無法得知不同外推分布對結果之影響程度。經綜合評估後，雖有上述少部分疑慮，但整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。
- (3) 查驗中心完成評估報告後，另於 114 年 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，建議者提供 ZUMA-7 試驗亞洲族群數據並參考一篇跨國多中心真實世界研究，佐證模型中引用之參數應可適當反應我國國情，亦針對模型後線使用 Pola-BR 治療假設部分進行說明。對於模型中假設「事件後」效用值（0.72）高於標準治療組「事件前治療中」效用值（0.673）部分，建議者僅解釋效用值來源，並未對效用假設值之相對高低關係合理性進行說明。考量建議者提供之補充說明內容尚稱完整，雖仍有部分限制或疑義，經綜合評估後，本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質為優良。

2. 目標族群（二）「R/R LBCL 第三線以上治療」

- (1). 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，針對接受過兩線或兩線以上全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤（包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL）成人病人，比較本品與 tisagenlecleucel 之成本效益。研究採健保署觀點，使用分割存活混合治癒模型（Partitioned Survival Mixture Cure Model, PS-MCM），評估期間為終身，週期為 1 年，療效及安全性參數來自 ZUMA-

1 及 JULIET 臨床試驗。成本參數來自臨床試驗、仿單、健保資料庫分析結果及專家意見。基礎分析結果顯示，本品相較於 tisagenlecleucel 有較佳的健康生活品質校正生命年 (QALY) 及較低的醫療費用，因此在成本效益分析中呈現「具優勢 (dominant)」，其遞增 QALYs 為 2.51，相較於 tisagenlecleucel 減少了 16,978 元的總成本。

- (2). 本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整，參數收集方面，資料來源品質多屬良好，成本參數應能適度反映我國醫療費用。然建議者送交之資料中，ZUMA-1 試驗與 JULIET 試驗的基準病人特徵數值植入顛倒、MAIC 校正前之本品 PFS 中位數優於 ZUMA-1 試驗結果 (5.9 個月) 且未說明清楚 MAIC 執行過程，其他文獻內中國族群 (2 線以上治療) 療效參數 (OS 及 PFS) 皆優於 ZUMA-1 試驗族群 (3 線以上治療) 之療效，另台灣族群使用 tisagenlecleucel 後療效優於 JULIET 試驗族群，故本報告對於部分療效參數之設定值及反應國情程度具疑慮。此外，模型未針對 OS 及 PFS 外推分布進行敏感度分析，無法得知不同外推分布對結果之影響程度。經綜合評估後，雖有上述少部分疑慮，但整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。
- (3). 查驗中心完成評估報告後另於 2025 年 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，建議者說明專家意見已於成本效益分析報告附錄中呈現。對此，本報告仍未於附錄中查獲比較策略 tisagenlecleucel 如何反應國情之說明，故本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質維持為良好。

(二). 其他醫療科技評估組織公布的報告

1. 目標族群 (一)「R/R LBCL 第二線治療」

- (1). 加拿大 CDA-AMC 於民國 112 年公告一份評估報告，CDA-AMC 對廠商模型進行調整，重新分析的結果顯示與標準治療組相比，本品的 ICER 值為 404,418 加幣/QALY gained。在願付費閾值 (WTP) 為 50,000 加幣/QALY gained 時，本品須降價 45% 才能符合成本效益。
- (2). 澳洲 PBAC 於民國 113 年 4 月與廠商簽訂風險分擔協議 (risk sharing arrangement) 並同意給付本品。廠商重新提交的模型基礎分析結果顯示，本品相較於標準治療組增加之 QALYs 為 1.33，惟報告中未揭露成本相關結果。
- (3). 英國 NICE 於民國 112 年公告一份評估報告，建議在管控進用協議 (MAA) 之下，將本品納入癌症藥物基金。由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體 ICER 值。納入保密商業協議後，本品之成本效益估計值落在 ICER 20,000~50,000 英鎊/QALY gained，本品適用於臨終條款 (ICER 值上限為 50,000 英鎊/QALY gained)，考量到本品臨床試驗及實際應用的數據可望解決不確定性，故建議納入癌症藥物基金。

2. 目標族群 (二)「R/R LBCL 第三線以上治療」

- (1). 加拿大 CDA-AMC 於民國 108 年 8 月公告一份評估報告，在大幅降價的前提下，建議給付本品。CDA-AMC 重新估計後，本品相較於支持性照護之遞增 QALYs 為 2.30，遞增成本為加幣 519,689 元，ICUR 值為加幣 226,131 元/QALY gained。當設定 WTP 為加幣 50,000 元/QALY gained 或加幣 100,000 元/QALY gained 時，本品符合成本效益之機率皆為 0%，分別需降價 83%以及 60%才能符合成本效益。
- (2). 澳洲 MSAC 於民國 109 年 1 月，同意在有條件情況下收載本品。MSAC 認為廠商提供之經濟模型不具參考價值，無法計算出可靠的 ICER 值，並決定使用 tisagenlecleucel 模型之遞增 QALYs (1.225) 作為更合理的效益估計值。結果顯示本品需降價 40%至 45%才能符合成本效益。
- (3). 英國 NICE 於民國 112 年 2 月發佈一份評估報告，在廠商接受商業協議前提下，建議將本品納入常規給付。由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體 ICER 值。本品適用於臨終條款 (ICER 值上限為 50,000 英鎊/QALY gained)，委員會的結論是在 CAR-T 治療支付成本為 41,101 英鎊時，所計算出的最合理概率 ICER 值低於 50,000 英鎊/QALY gained，故建議納入常規給付。

六、財務影響：

1. 建議者參考癌症登記年報，以年複合成長率 (5.4%) 估算未來五年 BCL 人數，參考專家意見及癌登年報假設 LBCL 占 BCL 比例 (64%)、願接受一線治療病人比例 (95%)。二線目標族群人數估算部分，建議者參考文獻假設一線治療後復發比例 (40%)、早期復發或難治型病人占復發病人比例 (50%)、適合移植病人比例 (50%)，並參考專家意見假設早期復發或難治型病人願接受二線治療比例 (80%)，據此估算未來五年 (民國 115 年至 119 年) 二線目標族群人數。三線以上目標族群人數估算部分，利用一線治療後早期復發且不適合移植病人以及一線治療後晚期復發病人，參考專家意見分別假設前述兩族群願接受二線治療比例 (80%、90%)、依文獻假設二線治療後復發比例 (45.7%)，依專家意見假設願接受三線治療比例 (75%)，據此估算未來五年三線目標族群人數；另假設三線治療後復發願接受治療比例 (10%)，將前一年接受三線治療後失敗病人做為當年度四線治療目標族群。接續，參考國外市調報告及專家意見假設本品市占率 (2 線：45%至 45%；3 線以上：33%)。被取代品原情境市占率參考過去醫療科技評估報告 (Kymriah、Polivy)、移植資料庫年報及專家意見，新情境被取代品市占率參考國外市調報告及專家意見，假設二線治療將取代自體/異體造血幹細胞移植，三線以上治療主要取代同為 CAR-T 之 Kymriah。本品藥費依建議支付價計算，被取代品藥費依健保支付價計算，用法用量參考藥品給付規定、仿單及臺北醫學大學附設醫院淋巴瘤抗癌藥物治療指引，病人體重與體表面積來自癌症登記長表分析結果。其他醫療費用包含自體幹細胞移植、異體幹細胞移植與 CAR-T 醫療服務費用以及 pola-BR 與 R-GemOx 化療注射費用，參考仿單、支付標準、健

- 保資料庫分析結果、過去醫療科技評估報告 (Kymriah) 及健保支付價進行估算。
2. 建議者預估，未來五年目標族群人數為第一年 391 人至第五年 479 人 (二線：174 人至 214 人；三線以上：217 人至 265 人)。本品使用人數為第一年 150 人至第五年 205 人 (二線：78 人至 118 人；三線以上：72 人至 87 人)。本品年度藥費約為第一年 12.30 億元至第五年 16.81 億元 (二線：6.39 億元至 9.67 億元；三線以上：5.90 億元至 7.13 億元)。藥費財務影響約為第一年 6.39 億元至第五年 8.42 億元 (二線：6.39 億元至 9.67 億元；三線以上：0 元至節省 1.25 億元)；納入其他醫療費用之節省後，整體財務影響約為第一年 5.85 億元至第五年 7.74 億元 (二線：5.87 億元至 8.91 億元；三線以上：節省 0.01 億元至節省 1.17 億元)。建議者針對本品市占率 ($\pm 5\%$) 及移植費用進行敏感度分析，結果顯示，整體財務影響在第一年約為 4.60 億元至 7.18 億元，第五年約為 6.06 億元至 9.50 億元。
 3. 本報告諮詢臨床專家意見，建議給付條件中，二線目標族群需「計劃進行自體幹細胞移植」，應為目前於二線治療接受自體幹細胞移植 LBCL 病人，三線以上目標族群將與同為 CAR-T 之 Kymriah 共享市場 (同建議者假設)。本報告分析健保資料庫中二線進行自體幹細胞移植病人數 (民國 113 年 84 人) 及使用 Kymriah 人數 (1 年約 35 人)，與建議者估算之二線 (民國 113 年 165 人)、三線以上 (民國 114 年 89 人) 目標族群人數差異甚大。考量建議者引用文獻多為國外文獻、移植比例參考文獻年份較久、二線部分假設本品取代部分異體移植病人並不合理、未尋獲注射費用及住院費用來源、本品淋巴清除性化療費用計算有誤且模型存在少部分公式計算錯誤。為使目標族群更貼近實際可能用藥人數，本報告參考專家意見，利用真實世界數據 (健保資料庫分析結果) 重新推估目標族群。二線目標族群人數估算部分，依專家意見調整為以健保資料庫中新診斷 DLBCL 及 PMBCL 且自診斷至接受自體幹細胞移植間隔 18 個月內病人數及癌症登記年報中 B 細胞淋巴瘤新診斷人數複合成長率 (5.42%)，外推未來五年 (115 年至 119 年) 第二線目標族群人數。三線目標族群人數估算部分，參考專家意見，以民國 114 年 1 月至 6 月健保資料庫中診斷碼為 DLBCL 且使用 Kymriah 月用藥人數，以線性迴歸方式外推未來五年三線以上 DLBCL 目標族群人數，再參考癌症登記年報中 DLBCL 占 BCL 比例 (60.3%)、PMBCL 占 BCL 比例 (2.1%) 估算三線以上 PMBCL 目標族群人數。參考專家意見假設本品市占率 (二線：40%至 80%；三線以上 DLBCL 為 40%至 80%，PMBCL 為 100%)。參考仿單用法用量、建議支付價、健保支付價計算藥費，R-GemOx 化療組合藥費則參考建議者估算方式。自體及異體幹細胞移植費用皆參考建議者假設值；CAR-T 醫療服務費用部分，不考慮本品與 Kymria 之注射及住院費用 (新舊情境互相抵消)，另參考建議者提供之第二線本土藥物經濟學研究報告中本品之淋巴清除性化療費用 (3.1 萬元)，Kymriah 之淋巴清除性化療費用則依建議者假設值。
 4. 經本報告調整後，目標族群人數為第一年 145 人至第五年 218 人 (2 線：94 人至 116 人；三線以上：51 人至 102 人)。本品使用人數為第一年 60 人至第五年 175 人 (二線：38 人至 93 人；三線以上：22 人至 82 人)。本品年度藥費約為第一

年 4.92 億元至第五年 14.35 億元（二線：3.12 億元至 7.62 億元；三線以上：1.80 億元至 6.72 億元）。藥費財務影響約為第一年 3.28 億元至第五年 7.86 億元（二線：3.12 億元至 7.62 億元；三線以上：0.16 億元至 0.24 億元）；納入其他醫療費用之節省後，整體財務影響約為第一年 3.08 億元至第五年 7.40 億元（二線：2.93 億元至 7.18 億元；三線以上：0.15 億元至 0.22 億元）。本報告亦針對本品市占率（±5%）及移植費用進行敏感度分析，結果顯示，整體財務影響在第一年約為 2.70 億元至 3.39 億元，第五年約為 6.94 億元至 7.86 億元。另考慮到「計劃」與「實際」進行自體幹細胞移植之二線治療人數間可能有落差、本品納入給付後是否導致「計劃」進行自體幹細胞移植人數增加且增加幅度不確定、未來醫院執行 CAR-T 量能可能增加但增加速度不確定等因子，為避免低估財務影響程度，以建議者之財務評估基礎分析結果作為情境分析。建議者與查驗中心財務影響基礎分析結果綜整如下表。

項目	建議者	查驗中心
目標族群人數	391 人至 479 人	145 人至 218 人
二線	174 人至 214 人	94 人至 116 人
三線以上	217 人至 265 人	51 人至 102 人
本品使用人數	150 人至 205 人	60 人至 175 人
二線	78 人至 118 人	38 人至 93 人
三線以上	72 人至 87 人	22 人至 82 人
藥費財務影響	6.39 至 8.42（億元）	3.28 至 7.86（億元）
二線	6.39 至 9.67（億元）	3.12 至 7.62（億元）
三線以上	0 至節省 1.25（億元）	0.16 至 0.24（億元）
整體財務影響	5.86 至 7.75（億元）	3.08 至 7.40（億元）
二線	5.87 至 8.92（億元）	2.93 至 7.18（億元）
三線以上	節省 0.01 至節省 1.17（億元）	0.15 至 0.22（億元）



表一、本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料：

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	悅卡達 Yescarta	祈萊亞 Kymriah	保癌寧 Polivy	利癌妥 Columvi	艾可來 Epcinly
主成分/含量	Axicabtagene ciloleucel/每公斤體重 2×10^6 個 CAR 陽 性存活的 T 細胞 ^f	Tisagenlecleucel/ 1.2×10^6 至 6.0×10^8 CAR 陽性之活 T 細 胞	Polatuzumab vedotin/ 30 mg/瓶	Glofitamab/ 2.5 mg/2.5 ml 及 10 mg/10 mL	Epcoritamab/ 5 mg/0.8 ml 及 60 mg/0.8 mL
劑型/包裝	注射劑/輸注袋	注射劑/注射軟袋裝	凍晶注射劑/玻璃小瓶 裝	注射液劑/玻璃小瓶裝	注射液劑/玻璃小瓶裝
WHO/ATC 碼	L01XL03	L01XL04	L01FX14	L01FX28	L01FX27
主管機關許 可適應症	尚未取得我國藥品 許可症；建議者正 在申請查驗登記宣 稱之適應症為「對 於第一線化學免疫 療法難治性或於施 行第一線化學免疫 療法後 12 個月內復	經兩線或兩線以上 全身治療後之復發 性或難治性瀰漫性 大 B 細胞淋巴瘤的 成人病人。 （詳見表十）	與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於 治療復發型或難治型 且不適合接受造血幹 細胞移植的瀰漫性大 型 B 細胞淋巴瘤病人。 （詳見表十）	適用於治療先前曾接受至 少兩線全身治療之復發性 或難治性瀰漫性大 B 細胞 淋巴瘤的成人病人。	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤：適 用於治療先前曾接受至少兩 線全身性治療之復發性或難 治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 的成人病人。 （詳見表十）

^f 或 100 公斤（含）以上的病人則為最多 2×10^8 個 CAR 陽性存活的 T 細胞。

	發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 成人病人」和「接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL」				
健保給付條件	擬訂中	治療經二線或二線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。 (詳見附錄一)	限與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於第三線治療復發型或難治型且未曾接受及不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤成年病	適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。(詳見附錄一)	適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。(詳見附錄一)

			人。(詳見附錄一)							
健保給付價	擬訂中	8,198,096 元	81,980 元	2.5 mg/2.5 ml：25,765 元； 10 mg/10 mL：103,066 元			5 mg/0.8 mL：13,333 元；60 mg/0.8 ml：160,000 元			
仿單建議劑量與用法	藥品仿單擬稿：目標劑量為每公斤體重 2×10 ⁶ 個 CAR 陽性存活的 T 細胞，最多 2×10 ⁸ 個 CAR 陽性存活的 T 細胞 g。	0.6 至 6.0 x 10 ⁸ CAR 陽性之活 T 細胞。	Polivy 與 bendamustine 和 rituximab 併用，Polivy 的建議劑量為 1.8 mg/kg 靜脈輸注 90 分鐘。	每個療程為 21 天。			每個療程為 28 天。			
				第 1 療程	第 8 天	2.5 mg	第 1 療程	第 1 天	0.16 mg	
								第 8 天	0.8 mg	
					第 15 天	10 mg		第 15 天	48 mg	
								第 22 天	48 mg	
				第 2 療程	第 1 天	30 mg	第 2 至 3 療程	第 1、8、15 及 22 天	48 mg	
				第 3 至 12 療程	第 1 天	30 mg	第 4 至 9 療程	第 1 及 15 天	48 mg	
第 10	第 1 天	48 mg								

^g 根據建議者提供的 Yescarta 台灣仿單擬稿，治療前處理包括：於輸注 YESCARTA 前第 5 天、第 4 天和第 3 天執行淋巴細胞清除性化學治療，靜脈輸注給予 cyclophosphamide 500 mg/m² 和靜脈輸注給予 fludarabine 30 mg/m²；輸注前用藥包括：(1) 於輸注 YESCARTA 之前約 1 小時口服給予 acetaminophen 650 mg 和靜脈注射或口服給予 diphenhydramine 12.5 mg，(2) 在權衡潛在效益與風險後，可考慮對病人使用預防性皮質類固醇治療。

							療程 起		
療程	(建議者仿單擬稿 未註明療程數)	單次一次性治療。	每 21 天輸注一次，共 6 療程。	Columvi 單藥治療建議最 多進行 12 個療程，或是 治療至疾病惡化或出現無 法處置的毒性為止，以先 發生者為準。	持續治療直到疾病惡化或病 人無法再耐受藥物作用為 止。				
每療程 花費	擬訂中	每人 8,198,096 元	每療程 396,225 元 (BSA1.66m ² ，62.18kg) 每人 2,377,350 元 (6 療程)	每人 3,530,009 元 (12 療程)	每人 4,026,666 元 (12 療程)				
參考品建議理由 (請打勾"✓")									
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)									
具間接比較 (indirect comparison)		✓							
近年來，最多病人使用或使用量 最多的藥品			✓						
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓	✓	✓				
其他考量因素，請說明： (ATC 前五碼相同)		✓							

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



表二、主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
R/R LBCL 第二線治療	
CDA-AMC (加拿大)	於民國 112 年 1 月公告，建議給付 axicabtagene ciloleucel 於對第一線化學免疫治療難治或接受第一線免疫化學治療後 12 個月內復發且可以接受 ASCT 的 DLBCL 或 HGBL 成年病人。惟廠商需至少降價 45%。 【建議理由】 隨機對照試驗 ZUMA-7 結果顯示，使用 axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護治療，在 EFS 具有統計及臨床上顯著改善效果。
PBAC/MSAC (澳洲)	- 於民國 112 年 4 月公告，建議給付 axicabtagene ciloleucel 於接受第一線化學免疫治療後 12 個月內難治或復發之 CD19 陽性的 LBCL 成年病人，包括： - 未分類 DLBCL (包含 ABC 或 GCB) - 濾泡性淋巴瘤所轉化成 DLBCL (TFL) - 伴隨慢性發炎的 DLBCL - EBV 陽性 DLBCL - 伴隨 <i>MYC</i> 和 <i>BCL2</i> 和/或 <i>BCL6</i> 基因重排的 HGBL - 富含 T 細胞/組織細胞的 LBCL - 原發性皮膚 DLBCL (腿型) - PMBCL 【建議理由】 隨機對照試驗 ZUMA-7 追蹤時間中位數為 47.2 個月的結果顯示，axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護治療，在 OS、PFS 及 EFS 等療效指標均具有較佳的改善效果。
NICE (英國)	於民國 112 年 6 月公告，建議給付 axicabtagene ciloleucel 作為可以接受 ASCT 之 DLBCL 病人的治療選項，且病人需符合以下條件：(1) 完成第一線化學免疫治療後 12 個月內復發，或 (2) 對於第一線免疫化學治療難治者。廠商需同意簽署管理近用協議 (managed access agreement) 進行資料收集。 【建議理由】 根據隨機對照試驗 ZUMA-7 的結果，axicabtagene ciloleucel 被認為符合 NICE 臨終生命的延長治療的標準；且相對於標準照護治療具有改善病人存活的潛力，儘管長期治療效果仍具不確定性。
R/R LBCL 第三線 (含以上) 治療	

CDA-AMC (加拿大)	於民國 108 年 8 月公告，建議給付 axicabtagene ciloleucel 於先前接受過 2 線以上全身性治療的 R/R LBCL 成年病人，LBCL 亞型包括：未分類 DLBCL、PMLBCL、HGBL 及 TFL。 【建議理由】 ZUMA-1 試驗結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於歷史性對照組的 ORR 顯著較佳；惟 CRS 及白血球低下等常見不良事件需進行監控管理。
PBAC/MSAC (澳洲)	民國 109 年 1 月公告，建議給付 axicabtagene ciloleucel 於 CD19 陽性之 R/R DLBCL、PMBCL 及 TFL 病人。 【建議理由】 ZUMA-1 試驗結果及與 SCHOLAR-1 研究的傾向分數配對比較結果顯示，axicabtagene ciloleucel 相較於救援性化學治療具有療效較優性及較差的安全性；根據現有療效證據，axicabtagene ciloleucel 至少不劣於現行另一個 CAR-T 治療 tisagenlecleucel。
NICE (英國)	民國 112 年 2 月公告，建議常規給付 axicabtagene ciloleucel 於接受過兩 2 線以上全身性治療的 R/R DLBCL 及 PMBCL 成年病人，且須根據商業協議 (simple discount) 提供 axicabtagene ciloleucel。 【建議理由】 根據目前臨床試驗結果與 NHS 真實世界數據，axicabtagene ciloleucel 相較於救援性化學治療具有較佳的延長存活效果與無疾病惡化時間；此外，委員會認為 axicabtagene ciloleucel 符合 NICE 臨終生命的延長治療的標準且其成本效益為 NHS 可負擔的。

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；

MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【悅卡達靜脈輸注用懸浮液】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 11 月 20 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

（一）大 B 細胞淋巴瘤

大 B 細胞淋巴瘤（Large B-cell lymphomas, LBCL）是一種廣泛的腫瘤類別，屬於非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）。根據世界衛生組織分類第五版（World Health Organization, WHO）血液淋巴腫瘤的分類定義，依照病理特徵、基因表現狀態、病毒感染以及病變起源位置總共可分為 18 種ⁱ[1]，其中瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）為最常見的亞

ⁱ WHO 包括血液淋巴腫瘤的分類定義包括以下 18 種亞型：未分類瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, NOS）、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、伴隨 MYC 和 BCL2 基因重排的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤/高惡性度 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、伴隨 IRF4 基因重排的大 B 細胞淋巴瘤、伴隨 11q 突變的高惡性度 B 細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫（lymphomatoid granulomatosis）、EBV 陽性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、伴隨慢性發炎的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、纖維蛋白相關大 B 細胞淋巴瘤、液體過載相關大 B 細胞淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤（plasmablastic lymphoma）、免疫豁免部位的原發性大 B 細胞淋巴瘤、原發性皮膚瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（腿型）、血管內大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤（primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL）、縱膈灰區淋巴瘤（mediastinal grey zone lymphoma）及高惡性度 B 細胞淋巴瘤（high-grade B-cell lymphoma, NOS）。

型；共同的病理特徵為 B 細胞細胞核大於巨噬細胞或是兩倍大於正常淋巴球，並且呈現片狀 (sheet) 或是簇狀 (cluster) 排列[2]。不同 LBCL 分類症狀各有差異，以占比最大 DLBCL 為例，其常見症狀包括有症狀的頸部或軀幹淋巴結腫大和 B 症狀^j[3]。

根據我國 2022 年癌症登記年報[4]，非何杰金氏淋巴瘤發生個案數佔所有惡性腫瘤發生率的 2.47%，在癌症發生率排名中，為男性第 10 位及女性第 12 位；其中 DLBCL (任一亞型) 約佔所有非何杰金氏淋巴瘤新發個案 53.6% (1,725/3,219 人)，原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤則約佔 2.1% (68/3,219 人)。

LBCL 的主要診斷方式為活體組織檢查搭配其他免疫分型^k方式確認[5]，此癌別常見腫瘤組織標記包括 CD19、CD20、CD22 及 CD79a[3]。由上述方式確認診斷後，進一步的基因學檢查可作為預後評估指標之一[6]。DLBCL 最常見的染色體遺傳異常位置為 *MYC*、*BCL6* 及 *BCL2*，將會導致較差的預後。若 *MYC* 易位 (translocations) 合併 *BCL2* 重排 (rearrangement) 或 *BCL2* 及/或 *BCL6* 重排被稱為雙打擊型淋巴瘤 (double-hit lymphomas, DHL)^l，具有極高的生物學侵襲性，且對標準 R-CHOP^m化學治療反應不佳[6]。美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2025 年第 2 版 B 細胞淋巴瘤治療指引[5]建議 *MYC* 重排可作為重要診斷依據，並且若檢測結果出現 *MYC* 易位，應更進一步進行 *BCL2* 及 *BCL6* 基因重排檢測。

此外，DLBCL 的預後也與細胞起源 (cell of origin) 狀態相關，分為類分化中心 B 細胞 (germinal center B-cell-like, GCB) 型與類活化型 B 細胞樣 (activated B-cell-like, ABC) 型兩種，以其基因表現形態 (gene expression profiling) 作為分類[6]。臨床上，相較於 GCB 型，ABC 型態的淋巴瘤在接受 R-CHOP 後的五年存活率較差[6]。

在臨床治療上，Lugano 分期系統是一種常用於非何杰金氏淋巴瘤評估分期的工具[7]，共分為四期，第一及第二期為侷限期 (早期)，而第三及第四期則是進展期 (晚期)，詳細分期系統如表三。

表三、Lugano 分期系統[7]

分期	侵犯狀態	淋巴結外狀態
侷限期 (早期)		
I	一個淋巴結或一組相鄰淋巴	單一淋巴結外侵犯，未伴隨淋巴結侵

^j 包括：無原因發燒、夜間盜汗或體重減輕等。

^k 免疫分型確認方式包括：免疫組織化學染色法、流式細胞儀及螢光原位雜交技術 (fluorescence in situ hybridization, FISH)。

^l 此處之雙打擊型淋巴瘤定義源自於 WHO 第五版血液淋巴腫瘤的分類定義。

^m R-CHOP 為 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 和 prednisone 治療組合的縮寫。

分期	侵犯狀態	淋巴結外狀態
	結	犯
II	橫膈膜同側出現兩個或兩個以上的淋巴結區域	第 I 或第 II 期結內部位，並伴隨有限的鄰近結外侵犯
II 腫塊	第 II 期伴隨腫塊	不適用
進展期（晚期）		
III	橫膈膜兩側淋巴受侵犯，並伴隨脾臟侵犯	不適用
IV	伴隨非連續性結外侵犯	不適用

國際預後指標（International Prognostic Index, IPI）是一種用以評估非何杰金氏淋巴瘤病人預後的指標，主要包括 5 項風險因子，並將病人預後情況分為低、低中、中高和高風險四種等級，詳細內容如表四。

表四、國際預後指標說明

風險因子（具備以下任一項得一分）	
年齡>60 歲	
血漿乳酸去氫酶（lactate dehydrogenase, LDH）大於標準值	
ECOG 體能狀態分數≥2	
Lugano 分期 III 或 IV 期	
>1 處淋巴結外侵犯	
風險分級	
低	0 至 1 分
低中	2 分
中高	3 分
高	4 至 5 分

（二）大 B 細胞淋巴瘤治療

針對 LBCL 族群，2025 年第 2 版 NCCN 治療指引中總共包括：DLBCL、PMBCL、由低惡性度（indolent）淋巴瘤轉變（transformation）至 DLBCL，及高惡性度 B 細胞淋巴瘤（high-grade B-cell lymphoma, HGBL）等四個族群[5]。整體而言，治療方式相近，第一線治療以含有 rituximab 的化學治療為主（如：R-CHOP、Pola-R-CHPⁿ和 DA-EPOCH^o等）。

ⁿ Pola-R-CHP 為以下治療組合之縮寫：polatuzumab vedotin-piiq, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin 及 prednisone。

^o DA-EPOCH 為以下治療組合之縮寫：etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin 及 rituximab。

完成治療後 12 個月內復發及難治族群 (relapsed/refractory, R/R) 中 (以下簡稱為早期復發), DLBCL 與 HGBL 治療方式相同, 依據適不適合接受 CAR-T 有不同治療選擇。對於適合接受嵌合抗原受體 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR-T), 則會以 CAR-T 為主要治療; 若不適合接受 CAR-T, 首選治療包含雙特異性抗體治療 (如: epcoritamab 和 glofitamab)、polatuzumab vedotin、tafasitamab 等, 詳見表五。PMLBCL 在復發或難治族群中, 建議的治療為 pembrolizumab、nivolumab ± brentuximab vedotin 或依照 R/R DLBCL 的治療方式。

表五、NCCN 指引針對難治或復發 DLBCL 與 HGBL 之治療建議^P[5]

第二線或接續治療 (subsequent therapy) 完成治療後 12 個月內復發或原發性難治型		
可以接受 CAR-T 治療者	無法接受 CAR-T 治療者	
• CAR-T 治療 (皆為 category 1) - Axicabtagene ciloleucel (本案藥品) - Lisocabtagene maraleucel	首選治療	其他建議治療
	• <u>Epcoritamab, GemOx</u> • <u>Glofitamab, GemOx</u> • Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab • <u>Polatuzumab vedotin, mosunetuzumab</u> • <u>Tafasitamab, lenalidomide</u> (除原發性復發者)	• CEOP ± rituximab • <u>DHA, platinum[†] ± rituximab</u> • ESHAP ± rituximab • GDP ± rituximab • GemOx ± rituximab (若病人無法接受 epcoritamab 或 glofitamab) • ICE ± rituximab • MINE ± rituximab
第三線及後線治療		
	首選治療	其他建議治療
	• CAR-T 治療 (若先前未曾接受, CAR-T 可作為優先治療) - Axicabtagene ciloleucel (本案藥品) - Lisocabtagene maraleucel - Tisagenlecleucel • 雙特異性 CD20×CD3 抗體治療 (僅用於接受過至少 2 線全身性治療的病人, 包括病人進行移植後或 CAR-T 治療後仍惡化者) - Epcoritamab - Glofitamab	• <u>Brentuximab vedotin, lenalidomide, rituximab</u> (針對 CD30 陽性病人) • Loncastuximab tesirine • Selinexor (包括接受移植後或 CAR-T 治療後仍惡化者)
[*] 治療組合縮寫: CEOP (<u>cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone</u>)、DHA (<u>dexamethasone, cytarabine</u>)、ESHAP (<u>etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin</u>)、GDP (<u>gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin</u>)、GemOx (<u>gemcitabine, oxaliplatin</u>)、ICE		

^P NCCN 治療指引證據及共識分級定義如下: Category 1 惟根據高證據等級 (至少一個第 III 期隨機對照試驗或高品質、具穩健性的統合分析), 且 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 2A 為根據較低證據等級, 且 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 為根據較低證據等級, 且 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%); Category 3 為根據任何等級的證據, 且大部分專家小組不同意介入治療是合適的。

(ifosfamide, carboplatin, etoposide)、MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)。

† 鉑類(platinum)藥品包括：carboplatin、cisplatin 或 oxaliplatin。

而在由低惡性度淋巴瘤轉變至 DLBCL 的族群，在經過多線治療後發生組織學轉變者，建議可參與臨床試驗或使用全身性治療藥品合併/不合併病灶放射線療法 (involved site radiation therapy, ISRT)、單獨接受 ISRT，或接受最佳支持照護。接受上述治療後達完全緩解或部分緩解可採取主動監測 (active surveillance) 或接受移植合併/不合併 ISRT，而部分緩解則也建議可接受 CAR-T 治療或雙特异性抗體治療；無治療反應或發生疾病惡化者則可接受最佳支持照護。相關藥品治療選項如表六。

表六、NCCN 指引針對低惡性度淋巴瘤轉變至 DLBCL 接受多線治療復發後之全身性治療藥品*[5]

預計接受移植	不預計接受移植	
首選治療	首選治療	其他建議治療
• R-CHOP(若未曾使用過) • 若先前已接受含有蒽環類藥物 (anthracycline) 的治療組合 - <u>DHA, platinum</u> ± rituximab - GDP - ICE ± rituximab	• R-CHOP (若未曾使用過) • 若曾接受含有蒽環類藥物治療組合 - Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab - <u>Tafasitamab, lenalidomide</u>	• CEOP ± rituximab • GDP ± rituximab • GemOx ± rituximab • Loncastuximab tesirine • Selinexor(僅用於接受至少兩線治療後的病人，包括皆受移植或 CAR-T 治療後疾病惡化的病人)
*治療組合縮寫：R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)、CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone)、DHA (dexamethasone, cytarabine)、GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin)、GemOx (gemcitabine, oxaliplatin)。		

依據 2025 年 7 月 ESMO 公告的淋巴瘤治療指引[8]，與 LBCL 相關的亞型為 DLBCL 族群，其第一線治療以 ISRT、R-CHOP 或其他含 rituximab 的化療組合為主；對於 R/R DLBCL 族群中治療選項包括 CAR-T(包含本案藥品 axicabtagene ciloleucel 及 lisocabtagene maraleucel)、epcoritamab、glofitamab、含有 polatuzumab vedotin 的治療組合或接受移植^q，詳見表七。

^q 包括自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplant, ASCT) 及異體幹細胞移植 (allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。

表七、2025 年 7 月 ESMO 治療指引*針對難治或復發 DLBCL 之治療建議†[8]

完成第一線治療後 12 個月內疾病惡化			完成第一線治療超過 12 個月疾病惡化				第 2 線
CAR-T 治療			含鉑為基礎的再誘導治療（reinduction therapy）及 ASCT				
第 2 線	適合接受	不適合接受	適合接受		不適合接受		
	CAR-T [*] [I, A]	• <u>Glofitamab, GemOx</u> [I, A] • <u>Pola-BR</u>[II, B]（若未曾使用過 polatuzumab）	含鉑類免疫化學治療 [I, B]（如：R-GDP）		• <u>Glofitamab, GemOx</u>[†] [I, A] • <u>Pola-BR</u> [II, B]（若先前未使用過 polatuzumab） • <u>Tafasitamab, lenalidomide</u> [III, B] • <u>R-GemOx</u>[†] [III, C]		
			達 DS 4 PMR 或 CMR [§]	達 DS 5 PMR 或 SMD 或 PMD [§]	適合接受 CAR-T 治療	不適合接受 CAR-T 治療	
			進行 ASCT [IV, B]				
第 3 線以上	接受前線治療失敗		CAR-T [*] [III, A]				
	<u>Glofitamab</u> [III, A]、 <u>glofitamab, GemOx</u> [I, A]、 <u>epcoritamab</u> [III, A]、 <u>odronextamab</u> [III, A]（若之前未使用過雙特異性抗體治療）、 <u>Pola-BR</u> [*] [II, B]（若先前未使用過 polatuzumab）、 <u>loncaetuximab-tesirine</u> [III, B]、 <u>tafasitamab, lenalidomide</u> [III, B]						
	接受前線治療失敗						
	allo-HSCT [IV, B]						

*ESMO 證據等級說明如下：證據等級 I 表示來自至少一項執行良好之大型隨機分派對照試驗，或結合執行良好之隨機對照試驗行程之統合分析，且無異質性；證據等級 II 表示來自小型隨機對照試驗或存在偏誤風險的大型隨機對照試驗、統合分析或具有異質性之臨床試驗；證據等級 III 表示來自前瞻性世代研究；建議等級 A 表示具有強有力的證據證明療效，且臨床效益顯著，故強烈建議；建議等級 B 表示具有強或中等程度的證據支持療效，但臨床效益有限，大多數的情況下推薦使用；建議等級 C 表示不具足夠證據顯示臨床效益利大於弊，斟酌使用。

[†]本表所列黑色字體為與本案相關之治療線別內容，灰色字體則非本案相關治療線別；白色底色代表建議接受的治療組合，該欄上方的灰色底色內容則代表接受此項治療時建議符合的條件。

^{*}美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, U.S.FDA）及歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）目前許可的 CAR-T 治療藥物選項包括 axicabtagene ciloleucel 及 lisocabtagene maraleucel；。

[§]多維爾分數（Deauville Score, DS）是一種用以評估淋巴瘤治療反應的工具，主要由正電放射斷層掃描/電腦斷層掃描（positron emission tomography-computed

tomography, PET-CT) 結果進行評估，總共分為 5 級，其代表的臨床意義如下：(1) DS 1 至 3 級代表完全代謝反應 (complete metabolic response, CMR)，具有良好治療效果；(2) DS 4 級代表部分代謝反應 (partial metabolic response, PMR)，病灶並未完全清除，但病灶活性顯著下降；(3) DS 5 級亦代表 PMR，然而臨床意義較為負面，表示病灶對治療反應不佳；穩定代謝疾病 (stable metabolic disease, SMD) 及惡化代謝疾病 (progressive metabolic disease, PMD) 則被視為對當前治療無治療反應[9]。

治療組合縮寫：R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin)、GemOx (gemcitabine, oxaliplatin)、R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin)、Pola-BR (polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab)

根據 2024 年 7 月台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤：復發及難治病人處置指引^j[10]，是參考 2023 年 NCCN 指引提出之治療建議，並依據我國情境進行調整。該份指引適用族群包含 R/R DLBCL、HGBL、轉變型 DLBCL 及 PMBCL 等。其中，在第二線治療區分為原發性難治或完成治療後 12 個月內復發，及完成治療後超過 12 個月後復發（以下簡稱晚期復發）^k兩組；第三線治療則未特別進行區分，以下節錄本案相關內容於後。

原發性難治型的第二線治療治療選項以 CAR-T 及異體移植為主^l。第一線治療後復發的病人會依據病人是否為早期復發或是原發性難治、是否能接受移植、以及是否能接受 CAR-T 等，決定後續接受的二線治療。在可以接受移植的早期復發族群中，二線治療以 CAR-T 治療或移植（包含異體或自體）為優先考量，晚期復發族群則為接受含鉑類再誘導治療後，接受高劑量化學治療合併 ASCT。在無法接受移植的族群中，第二線治療選項包括免疫化學治療（如：R-GemOx^m）、抗體藥物複合體（antibody-drug conjugates, ADC；如：Pola-BRⁿ）及無化學治療之治療組合（如：tafasitamab, lenalidomide）。

第三線治療主要根據前線治療進行選擇，原發性難治型或可接受移植的早期復發病人，在接受 CAR-T 二線治療失敗後，可選擇接受含鉑為基礎的再誘導及鞏固（consolidation）治療後進行高劑量化學治療合併 ASCT 或 allo-HCT；而已接受過移植的晚期復發及無法接受移植的病人，可選擇進行 CAR-T 治療，若無法接受 CAR-T 治療則建議使用前線治療未使用過的藥品。詳細治療選項見表八。

表八、有關中華民國血液病學會公告之 R/R DLBCL 相關治療指引建議之第三線治療選項[10]

藥物種類	藥物品項
抗 CD19 CAR-T 治療 ± 銜接治療（bridging therapy）及活體組織切片檢查	• Tisagenlecleucel • Axicabtagene ciloleucel • Lisocabtagene maraleucel
T 細胞銜接抗體（T-cell engager）	• Glofitamab • Epcoritamab • Mosunetuzumab

^j 該指引名稱雖為 DLBCL 治療指引，內文提及可做為部分 LBCL 族群治療參考，包括：R/R DLBCL、HGBL、轉變型 DLBCL、移植後淋巴球增生疾病（post-transplantation lymphoproliferative disorder）、PMBCL，或原發性中樞神經系統淋巴瘤（primary CNS lymphoma）等。

^k 目前國際治療指引與臨床試驗對於早期復發並沒有一致的定義，自診斷日、自首次接受第一線治療、自完成第一線治療後起算 12 個月內復發等定義都有已發表之臨床試驗曾使用過。台灣 R/R DLBCL 第二線及第三線治療專家共識中之早期復發定義為：病人在第一線治療接受第一個 cyto-reductive agent 當天起一年內早期復發的 DLBCL。

^l 原發性惡化者及具有 DHL 或 MYC 重排的部分反應者，建議接受 CAR-T 或 allo-HCT；其餘部分反應者則建議接受免疫化學治療或 allo-HCT。

^m R-GemOx 為以下藥品組合之縮寫：rituximab, gemcitabine, oxaliplatin。

ⁿ Pola-BR 為以下藥品組合之縮寫：polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab。

藥物種類	藥物品項
	• Odronextamab
抗體藥物複合體	• Loncastuximab tesirine • Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab • Brentuximab vedotin (CD30 陽性疾病)
救援性化學治療 (salvage chemotherapy)	• CEOP ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • DHAP ± rituximab • ESHAP ± rituximab • GDP ± rituximab • GemOx ± rituximab • ICE ± rituximab • MINE ± rituximab • 其他含鉑化學免疫治療組合*
免疫調節藥物	• Tafasitamab + lenalidomide • Lenalidomide ± rituximab (針對 GCB DLBCL)
Bruton 酪氨酸蛋白激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑	• Ibrutinib • Acalabrutinib
單株抗體	• Rituximab • Obinutuzumab
出核運輸抑制劑 (nuclear export inhibitor)	• Selinexor
其他	參與臨床試驗
	考慮進行 allo-HSCT (經評估後合適者) ± ISRT
治療組合縮寫：CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone)、DHAP (dexamethasone, cytarabine, platinum)、ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)、GDP (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin)、GemOx (gemcitabine, oxaliplatin)、ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)、MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)。	
*鉑類藥品包括：carboplatin、cisplatin 或 oxaliplatin。	

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 axicabtagene ciloleucel，是一種抗 CD19 基因改造自體 T 細胞免疫療法。藉由分離並蒐集病人 T 細胞後，透過反轉錄病毒載體將含有抗 CD19 嵌合抗原受體的質體轉導至病人 T 細胞內表達特定嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR)^o，後續將細胞進行擴增至特定數量後輸回至病人體內，針對表現

^o 根據建議者提供的 Yescarta 台灣仿單擬稿，本案藥品的 CAR-T 由三個部分相連組成：(1) 位於細胞膜外側之抗 CD19 單鏈可變區域，主要用以辨別具有 CD19 之腫瘤細胞，(2) 位於細胞膜內側之 CD3-zeta 域，用以活化 T 細胞之毒殺功能，以及 (3) 位於細胞膜內側之 CD28 共同刺激功能域，用以活化 T 細胞功能，增加其 T 細胞擴增及持久性[11]。

CD19 的腫瘤細胞進行專一性清除[12]。

本案藥品尚未取得我國藥品許可證，香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司（以下簡稱建議者）提供申請我國查驗登記宣稱之適應症為「第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的大 B 細胞淋巴瘤成人病人」，及「接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL」^P。此次建議者所申請納入健保給付的 2 個目標族群較申請查驗登記之適應症更為限縮，包含：

1. 目標族群（一）R/R LBCL 第二線治療：限縮於計劃進行自體幹細胞移植的 LBCL；
2. 目標族群（二）R/R LBCL 第三線以上治療：限縮於自體造血幹細胞移植後疾病復發或惡化，或無法接受造血幹細胞移植的 LBCL。

本報告查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站 ATC/DDD Index 頁面後[15]，得知本案藥品的 ATC 代碼為 L01XL03。前五碼 ATC code 分類碼為抗癌細胞和基因治療，除本案藥品外，此分類尚有 11 種藥品成分，分別為 sitimagene ceradenovec、talimogene laherparepvec、tisagenlecleucel、ciltacabtagene autoleucel、brexucabtagene autoleucel、idecabtagene vicleucel、lisocabtagene maraleucel、tabelecleucel、nadofaragene firadenovec、lifileucel 和 obecabtagene autoleucel。其中僅 tisagenlecleucel 已於我國取得急性淋巴性白血病與 DLBCL 之相關適應症，其餘藥品均未於我國取得相關適應症。

另於衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）之「西藥、醫療器材許可證查詢」網頁[16]，以「瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤」、「DLBCL」、「大 B 細胞淋巴瘤」及「LBCL」作為適應症關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢。搜尋結果中屬於抗癌瘤藥品，與本案藥品相關之許可適應症，包含成分有：loncastuximab tesirine、tafasitamab、polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab、epcoritamab、rituximab 及 selinexor。

經查詢健保署最新藥品給付規定[17]及健保署「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[18]，得知前述 8 種藥品中，loncastuximab tesirine 和 tafasitamab 兩項藥品未

^P Axicabtagene ciloleucel 於 U.S.FDA 許可適應症為（1）對於第一線免疫化學治療難治或在第一線治療後 12 個月內復發的 LBCL 成年病人（axicabtagene ciloleucel 不可用於具有原發性中樞神經淋巴瘤之病人）；（2）經過二線或以上全身性治療無效的 R/R LBCL 病人，包括 DLBCL、HGBL 及 FHL 成年病人（axicabtagene ciloleucel 不可用於具有原發性中樞神經淋巴瘤之病人）[13]。於 EMA 許可適應症為（1）完成第一線免疫化學治療後 12 個月內復發或是難治的 DLBCL 及 HGBL 成年病人，（2）接受二線或以上全身性治療後仍難治或復發的 DLBCL 及 PMBCL 病人，（3）接受過三線或以上全身性治療難治或復發的濾泡性淋巴瘤成年病人[14]。

納入健保給付中，selinexor 未給付於本案相關適應症，rituximab、polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab 和 epcoritamab 等 5 項藥品具有本案相關適應症。其中 polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab 和 epcoritamab 等 4 項藥品皆給付於曾接受過至少 2 線以上全身性治療之 R/R DLBCL，各藥品給付條件限制如後。Polatuzumab vedotin 限與 bendamustine 和 rituximab 併用（Pola-BR），且限用於未曾及不適合接受造血幹細胞移植；tisagenlecleucel 限用於自體造血幹細胞移植後復發或惡化，或無法接受造血幹細胞移植者；glofitamab 和 epcoritamab 則未限制造血幹細胞移植資格；rituximab 須合併 polatuzumab vedotin 或 CHOP^q或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤病人，未特別限制使用線別。

根據前段落所提及之國際最新臨床治療指引^r指出，針對本案目標族群（一）R/R LBCL 第二線治療，主要以 CAR-T 治療為首選治療，若無法接受 CAR-T 治療，則建議優先使用雙特異性抗體、ADC、免疫調節藥物等，若前述治療方案均不適用時可考接受免疫化學治療。目標族群（二）R/R LBCL 第三線以上治療原則與第二線類似，首選仍為 CAR-T 或雙特異性抗體等；對於低惡性度淋巴瘤轉化為 DLBCL（如濾泡性淋巴瘤所轉化成 DLBCL），若已接受多種治療，可接受的全身性治療包括，含有 rituximab 或其他化學治療組合，若無意願接受移植的，另可接受 tafasitamab 合併治療或免疫調節藥物。

台灣 2024 年 R/R DLBCL 指引[10]，對於早期復發族群中可以接受移植者，第二線治療為 CAR-T 治療或移植。第三線的治療則依照前線治療調整，原則上以移植、CAR-T 治療、救援性化學治療，或前線未接受過之治療為主。

本報告綜合參考藥品作用機轉（ATC 分類碼）、各項藥品之我國許可適應症、現行健保給付規定及最新治療指引的資訊後，認為 R/R LBCL 第二線與本案藥品具相近治療地位之藥品為 rituximab；第三線 R/R LBCL 中與本案藥品具有相近治療地位之個別藥品為 tisagenlecleucel、polatuzumab vedotin、glofitamab、epcoritamab 及 rituximab，彙整於表九。其中，rituximab 須併用化療，於表九不詳列化療品項。各藥品的詳細給付規定如附錄一所列。

^q CHOP 為 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 和 prednisone 治療組合的縮寫。

^r 本報告彙整 2025 年第二版 NCCN 治療指引後，認為 DLBCL、HGBL 及 PMBCL 整體而言治療方案雷同；而 2025 年 7 月 ESMO 治療指引未敘明除 DLBCL 以外其他適用的 LBCL 亞型。

表九、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（針對第三線 R/R DLBCL 族群）

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 ^s
抗癌細胞和基因治療				
L01XL03 Axicabtagene ciloleucel (本案藥品)	尚未取得我國藥品許可證	注射劑	2×10 ⁶ 個 CAR 陽性 存活的 T 細胞 /68 mL	健保尚未收載。
L01XL04 Tisagenlecleucel	1. 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或 難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤的成人病人。 2. 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以 上復發之B細胞急性淋巴性白血病的25歲 以下兒童和年輕成人病人。 3. 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或 難治性濾泡性淋巴瘤成人病人。	注射劑	- ^t	治療經第二線或第二線以上全身 治療後之復發性或難治性瀰漫性 大B細胞淋巴瘤的成人病人。
抗體藥物複合體				
L01FX14 Polatuzumab vedotin	1. 與 rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 和 prednisone 併用，適用於治療先前未接受 過治療之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤成人病	凍晶注射 劑	30 毫克/瓶 ^u (20 毫克/毫升)	限與 bendamustine 和 rituximab 併 用，適用於第三線治療復發型或 難治型且未曾接受及不適合接受

^s 表格內所呈現之健保給付條件，僅摘要與 LBCL/DLBCL 有關之內容，完整內容詳見附錄一。^t Tisagenlecleucel 仿單未註明單一劑量的 T 細胞數量含量，本報告認為應為依照接受治療的病人所需劑量進行調整，DLBCL 病人建議接受劑量為 0.6 至 6.0 x 10⁸ CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重) [19]。^u Polatuzumab vedotin 尚有 140 毫克/瓶的規格，目前未納入健保給付。

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 ^s
	人。 2. 與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於治療復發型或難治型且不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人。			造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤成年病人。
雙特異性抗體				
L01FX28 Glofitamab	適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。	注射液劑	25 毫克/2.5 毫升、10 毫克/10 毫升	適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。
L01FX27 Epcoritamab	1. 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤：適用於治療先前曾接受至少兩線全身性治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。 2. 濾泡性淋巴瘤：適用於治療先前曾接受至少兩線全身性治療之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤的成人病人。	注射液劑	4 毫克/0.8 毫升、48 毫克/0.8 毫升	適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人病人。
CD20 單株抗體				
L01XC02 Rituximab	1. 復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人 2. 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。	注射劑	10 毫克/毫升	併用 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC (或 MSAC) 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）	第二線：於 2023 年 2 月公告。 第三線（或以上）：於 2019 年 8 月公告。
PBAC（或 MSAC） （澳洲）	第二線：於 2023 年 3 月、2024 年 4 月公告。 第三線（或以上）：於 2020 年 1 月公告。
NICE（英國）	第二線：於 2023 年 6 月公告。 第三線（或以上）：於 2023 年 2 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC 於 2024 年 11 月公告（第二線）及 2019 年 10 月公告（第三線或以上）。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果 （搜尋日期為 2025 年 8 月 21 日止）
建議者提供之資料	於 2025 年 8 月收訖。

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

建議者本次送件資料總共包含 2 個目標族群，分別為「第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的大 B 細胞淋巴瘤成人病人」，及「接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL」，本報告考量證據呈現的連貫性，故將主要醫療科技評估組織相關內容分為「R/R LBCL 第二線治療」及「R/R LBCL 第三線（含以上）治療」兩個部分呈現。

◆ R/R LBCL 第二線治療

（一）CDA-AMC（加拿大）[20]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 CDA-AMC 公開網頁鍵入關鍵字 axicabtagene ciloleucel，查獲一份與本案藥品相關的評估報告於 2023 年 2 月公告，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

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）建議給付 axicabtagene ciloleucel 於對第一線化學免疫治療難治，或接受第一線化學免疫治療後 12 個月內復發的 DLBCL 或 HGBL 成年病人，且可以接受 ASCT 者。詳細給付條件如表十。

2. 建議給付條件

表十、CDA-AMC 針對本案藥品用於第二線關 DLBCL 及 HGBL 之給付規定

分類	敘述
起始治療條件	- 對第一線化學免疫治療難治，或接受第一線化學免疫治療後 12 個月內復發的 DLBCL 或 HGBL 成年病人 - 可以接受 ASCT 者 - 具有良好體能狀態 - 先前未接受過 CAR-T 治療
續用條件	CAR-T 細胞療法再治療尚未被證實其有效性，不被視為標準治療，故 axicabtagene ciloleucel 僅作為一次性療法。
開立處方條件	- 須由具有淋巴瘤治療經驗與管理 CAR-T 治療不良事件的專業臨床醫師開立 - Axicabtagene ciloleucel 治療須於具有足夠設施、資源，及專業知識管理 CAR-T 治療可能不良事件的醫院進行
價格條件	需至少降價 45%。
用藥可近性（feasibility）	需處理 axicabtagene ciloleucel 可近性相關議題。

3. 建議給付理由

委員會主要參酌的臨床證據來自一項多國多中心、開放式、隨機分派之第 III 期臨床試驗 ZUMA-7^v，評估 axicabtagene ciloleucel 相對於標準照護（進行救援性化學治療後接受高劑量化學治療合併 ASCT），做為可以接受 ASCT 的 R/R LBCL 第二線治療病人的療效與安全性。ZUMA-7 試驗結果顯示，相較於接受標準照護，接受 axicabtagene ciloleucel 不論是統計上或是臨床上皆可顯著延長無事件存活期（event-free survival, EFS）^w。

^v ZUMA-7 試驗相關內容已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處予以省略。

^w ZUMA-7 試驗中 EFS 所定義的事件包括無出現疾病惡化、開始接受淋巴瘤新治療、因任何原

此外，罹患此疾病的病人表示目前需要可以延長存活時間及復發時間、改善生活品質和更少不良事件的治療；也同時表示需要改善 CAR-T 治療的可近性。委員會認為，根據現有的證據，axicabtagene ciloleucel 可以滿足上述的大部分需求，如延長 EFS 及額外治療選擇。

然而，根據目前廠商提供的價格，在可以接受 ASCT 的 R/R LBCL 病人族群中，axicabtagene ciloleucel 無法被視為是具有成本效益的治療選項。

4. 臨床療效及安全性討論要點

- (1) 委員會認為針對無法接受 ASCT 的接受一線治療失敗後的 R/R DLBCL 病人同樣具有臨床需求，然而目前沒有 axicabtagene ciloleucel 用於此族群的相關療效的證據；此外，目前缺乏可以接受 ASCT 的標準，因此存在發展相關規範的需求。
- (2) ZUMA-7 試驗的關鍵次要療效指標為整體存活期（overall survival, OS），可以部份回應病人對於延長存活時間的需求；然而，在追蹤時間中位數為 24.9 個月時的期中分析，OS 結果在兩組間不具統計顯著差異。
- (3) ZUMA-7 試驗中包括健康生活品質相關指標，其結果顯示相對於基礎值，接受 axicabtagene ciloleucel 後具有臨床意義的改善程度；然而，委員會認為由於此項數據有大量遺失資料，因此在結果上存在不確定性。
- (4) 委員會認為 CAR-T 治療的可近性的挑戰在於地理限制，需在可近性以及安全性中取得平衡，盡可能使符合資格的病人可以公平地接受此項治療。
- (5) 儘管 EFS 可作為血液學腫瘤 OS 的替代指標，但目前還無法不確定是否也適用於 CAR-T 細胞治療用於 R/R LBCL 的情境。

5. 參考品

委員會認為 ZUMA-7 試驗中使用含鉑免疫化學治療組合（例如：R-GDP、R-ICE、R-DHAP 和 R-ESHAP^x）後接續高劑量化學治療及 ASCT 作為對照組，與標準照護一致。

(二) PBAC（澳洲）[21, 22]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 PBAC 或 MSAC 公開網頁鍵入關鍵字

因死亡，或最佳治療反應為疾病穩定（即淋巴瘤未成長或縮小）。

^x R-GDP 為以下治療組合之縮寫 rituximab, gemcitabine, dexamethasone, carboplatin or cisplatin；R-ICE 為以下治療組合之縮寫 rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide；R-DHAP 為以下治療組合之縮寫 rituximab, dexamethasone, cytarabine, platinum；R-ESHAP 為以下治療組合之縮寫 rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin。

“axicabtagene ciloleucel”，僅於 MSAC 查獲兩份與本案藥品相關的會議摘要文件於 2023 年 3 月及 2024 年 4 月公告。其中 2024 年 3 月的會議結論為 MSAC 不建議給付 axicabtagene ciloleucel 做為 R/R DLBCL 第二線治療，其原因為相對於標準照護，axicabtagene ciloleucel 療效具不確定性，且存在安全性議題，以及療效不確定導致的經濟模型高估與不確定性；療效不確定源自 ZUMA-7 試驗的主要療效指標 EFS 之定義可能存在潛在偏誤，以及初始提交報告未提供 2 年以上存活數據導致長期療效具不確定性。

1. 評估結論

2024 年 4 月的會議結論為建議給付 axicabtagene ciloleucel 用於 R/R DLBCL 第二線治療，並簽訂風險分擔協議（risk sharing arrangement），內容包括（1）降價至 MSAC 可以接受的成本效益範圍內，（2）按病人治療效果付費（pay for performance），（3）病人終生限接受一次成功的 CAR-T 治療，（4）設定年度接受治療的病人上限，（5）於給付後 3 年內須由 MSAC 進行評估，以了解本案藥品在澳洲臨床情境中的臨床地位、使用情況、可近性的公平性以及財務衝擊。詳細給付條件見表十一。

2. 建議給付條件

表十一、澳洲 MSAC 針對本案藥品用於第二線 R/R LBCL 之給付規定草案^y

分類	敘述
適應症	- 接受第一線化學免疫治療後 12 個月內難治或復發之 CD19 陽性的 LBCL 成年病人。根據 2016 年 WHO 對於 LBCL 的定義包括： - 未分類 DLBCL（包含 ABC 或 GCB） - 濾泡性淋巴瘤所轉化成 DLBCL（transformed follicular lymphoma, TFL） - 伴隨慢性發炎的 DLBCL - EBV 陽性 DLBCL - 伴隨 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因重排的 HGBL - 富含 T 細胞/組織細胞的 LBCL - 原發性皮膚 DLBCL（腿型） - PMBCL - 第一線化學免疫治療須至少包括下列所有條件： - 接受抗 CD20 單株抗體藥物（除 CD20 陰性淋巴瘤病人外 - 接受含有 anthracycline 的化學治療組合

^y 本表所列為澳洲廠商提供之給付規定提案，於 2024 年 4 月 MSAC 會議摘要文件中僅提及符合 2024 年 3 月會議結論要求，未進行更進一步評論。

臨床條件	• TFL 病人需在轉化為 DLBCL 後接受至少一線化學免疫治療後仍難治或復發 • 其他類型 LBCL 則須接受至少一線化學免疫治療後仍難治或復發 • 其他臨床條件皆必須具備，包含： – 病人的 WHO 體能分數須為 0 或 1 – 病人需具有足夠的腎臟、心臟及肺臟功能* – 治療團隊須評估病人在白血球蒐集及製造期間的健康狀態可以被管理，以避免接受 CAR-T 治療時出現快速疾病惡化
治療條件	• 病人需在具有認證的三級醫院接受治療 • 病人需由專門提供 CAR-T 治療之跨學科團隊中的血液科醫師進行治療 • 病人不得具有無法控制的感染，包括無法控制的 HIV 或活動性 B 型肝炎或 C 型肝炎感染 • 病人不得具有原發性中樞神經淋巴瘤 • 病人不得具有無法控制的次發性中樞神經系統疾病

*足夠腎功能定義為：肌酸酐清除率（creatinine clearance, CrCl）>40 mL/min，血清丙氨酸胺基轉移酶（alanine aminotransferase, ALT）/天門冬氨酸胺基轉移酶（aspartate aminotransferase, AST）<5 倍正常上限（ULN, upper limit of normal），以及總膽紅素（total bilirubin）<2 倍 ULN。
足夠心臟功能定義為：無症狀性心臟衰竭（例如：NYHA 分級<2），左心室射出分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）≥40%，或額外之功能測試與心臟科醫師評估顯示具有足夠的心肺功能儲備（cardiopulmonary reserve）。
足夠肝臟功能定義為：在無貧血的情況下，室內空氣下的周邊血氧飽和度>91%。

3. 主要療效/安全性證據評論及建議理由

- (1) 委員會主要評估的證據源自於具有直接比較的高品質臨床試驗 ZUMA-7，先前澳洲廠商提交的證據為追蹤時間中位數為 24.9 個月的數據，此次新提交的證據為追蹤時間中位數為 47.2 個月的證據。不論是 OS、PFS 或是 EFS 等療效指標均顯示，axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護具有較優性。
- (2) 委員會也提及，在 OS 結果中具有較寬的信賴區間與可能存在潛在多樣偏誤，包括 EFS 這項指標中未明確定義需要接受新淋巴瘤治療的標準，而因為研究者未保持盲性，可能致使標準照護組的病人較早切換治療，導致結果較有利於 axicabtagene ciloleucel 組。
- (3) 針對安全性部分，MSAC 指出 axicabtagene ciloleucel 具多項治療相關毒性，包括細胞激素釋放症候群（cytokine release syndromes, CRS）、免疫球蛋白靜脈注射（Intravenous immunoglobulin, IVIG）所帶來的治療成本，以及神經毒性（neurotoxicity），包含免疫作用細胞相關神經毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS）。此外，在 ZUMA-7 試驗中，標準照護組若於疾病復發後退出試驗即不再追蹤，該試驗設計可能使安全性

結果有利於標準照護組。MSAC 亦指出，2 組皆觀察到顯著毒性，且 axicabtagene ciloleucel 的三級以上不良事件發生率略高，尤其在 65 歲以上族群中更明顯，與澳洲潛在接受此療法的病人族群重疊。

- (4) 經濟評估次委員會 (economics sub committee, ESC) 提及近期 U.S.FDA 指出，接受抗 BCMA (B-cell maturation antigen) 或抗 CD19 的 CAR-T 治療後發生 T 細胞惡性腫瘤有嚴重風險；針對此部分，委員會認為目前僅有單獨個案，尚未有確切證據證明。
- (5) 整體而言，MSAC 認為 axicabtagene ciloleucel 及標準照護的相對安全性仍具有不確定性，因此關於廠商的不劣性宣稱尚未被充分證實；但同時也承認，在此病人族群中，所有治療皆伴隨一定程度的安全風險。

4. 參考品

委員會認為由澳洲廠商提出的標準照護作為參考品是一個合理的選項。標準照護包括救援性化學免疫治療後蒐集病人的周邊幹細胞，反應良好的病人會接下來接受高劑量化學治療及 ASCT。

此外，由於目前 CAR-T 療法在澳洲是作為第三線治療，因此委員會認為治療順序也應作為比較的考量因素（例如：第二線化學治療接續第三線 CAR-T 治療 vs. 第二線 CAR-T 治療接續第三線救援性治療），由於 CAR-T 治療是一生僅給付一次之藥品。

(三) NICE (英國) [23]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 NICE 公開網頁鍵入關鍵字 “axicabtagene ciloleucel”，查獲一份與本案藥品相關的評估報告於 2023 年 6 月公告，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

建議以癌症藥物基金 (cancer drugs fund) 給付 axicabtagene ciloleucel 作為可以接受 ASCT 之 DLBCL 病人的治療選項，且病人需符合以下條件：(1) 完成第一線化學免疫治療後 12 個月內復發，或 (2) 對於第一線化學免疫治療難治者；此外，廠商需同意簽署管理近用協議 (managed access agreement) 進行資料收集。

2. 建議給付理由

委員會認為 axicabtagene ciloleucel 符合 NICE 關於臨終時延長生命的條件，且相對於標準治療，具有延長病人存活期的潛力，可作為標準照護治療的替代療

法，但因為試驗仍在進行中，可延長存活的幅度仍具有不確定性。此外，axicabtagene ciloleucel 具有符合成本效益的潛力，然而目前需要更多證據以解決目前存在的確定性。

3. 主要療效/安全性證據討論要點

- (1) 委員會主要參酌的臨床證據來自一項多國多中心、開放式、隨機分派之第 III 期臨床試驗 ZUMA-7（追蹤時間約為 2 年），由於試驗仍在進行中，長期治療效果值仍具不確定性。
- (2) 其中一位臨床專家認為 EFS 不適合做為探討二線治療的主要療效指標。主要是由於在標準照護組治療失敗後接續接受 axicabtagene ciloleucel 治療的病人，可能不會被計入 EFS 所定義之事件。針對此項疑慮，英國廠商澄清此部分病人確認會被計入 EFS 中。試驗並未設計可轉換組別治療（crossover），對於標準照護無反應者，將會於試驗外接受 CAR-T 治療（約 56% 接受 CAR-T）。委員會表示理解專家對於試驗設計的疑慮，但認為英國廠商已提供目前可得關於 axicabtagene ciloleucel 相對於標準照護的最佳證據。
- (3) 臨床專家提及在英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）中的 T 細胞蒐集及重新輸注過程中所需接受的常規銜接治療^z，未被列入 ZUMA-7 試驗中，可能導致快速惡化的病人不被納入試驗中，此部分對於相對療效的影響無法被估計，使得外推性結果存在不確定性。
- (4) 標準照護也可能引發不良事件，但其不良事件類型與 axicabtagene ciloleucel 不同。ICANS 與 CRS 是 axicabtagene ciloleucel 中關鍵的不良事件。其中，所有等級的 CRS 不良事件發生率為 92%，3 級以上為 6%；此外，嚴重神經學不良事件發生率也高於標準照護組。
- (5) 針對安全性部分的議題，病人專家表示接受 axicabtagene ciloleucel 過程中，他們的心智能力（mental abilities）受到嚴重影響；而護理專家表示神經相關的不良事件發生速度比其他典型的不良事件快，為了避免快速惡化，接受 CAR-T 治療的病人需要更多的監控，若病人未在加護病房的話甚至需要一對一的照護。

4. 參考品

委員會認為標準照護（包括：救援性化學治療及高劑量化學治療合併 ASCT）是合適的參考品。

（四）其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[24]

^z CAR-T 中的銜接治療通常使用於具有惡化疾病的病人。

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 SMC 公開網頁鍵入關鍵字“axicabtagene ciloleucel”，查獲一份與本案藥品相關的評估報告於 2024 年 11 月公告，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

建議給付 axicabtagene ciloleucel 於完成第一線化學免疫治療 12 個月內復發或對於第一線化學免疫治療難治的 DLBCL 及 HGBL 成年病人，且廠商須提供蘇格蘭國民健康服務（NHS Scotland）核准的病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）以達成本效果，或直接提供相當或更低的牌價（list price），方能生效。

2. 建議給付理由

根據一項開放式的第 III 期隨機對照試驗 ZUMA-7 結果指出，axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護，可以顯著改善 R/R DLBCL 及 HGBL 病人的 EFS。

3. 相對療效及安全性議題

- (1) ZUMA-7 試驗的結果顯示，在 R/R DLBCL 及 HGBL 病人第二線治療中，axicabtagene ciloleucel 相較於標準照護組，具有療效較優性。支持此論述的指標包括：EFS、客觀反應率（object response rate, ORR）及 OS。此外，健康生活品質相關的結果亦顯示，axicabtagene ciloleucel 組相對於標準照護組，具有臨床顯著的改善效果。
- (2) ALYCANTE 試驗^{aa}結果提供了因年紀因素無法接受 ASCT 之高齡族群，接受 axicabtagene ciloleucel 的療效證據。該試驗中，無法接受 ASCT 的主要原因為年齡≥65 歲(88.7%);而 ZUMA-7 試驗中亦有 30%以上病人年齡≥65 歲，其描述性結果顯示，axicabtagene ciloleucel 在此族群中亦具有療效。然而，ALYCANTE 試驗為單臂試驗且具有相對短的觀察時間，使得無法接受 ASCT 的病人族群中療效具有不確定性。
- (3) ZUMA-7 試驗不允許病人接受救援性化學治療作為銜接治療，僅可將類固醇作為銜接治療；而 ALYCANTE 試驗則接受化學免疫治療做為銜接治療，其中 82%病人接受 R-GemOx 治療。臨床專家表示部分病人在接受 axicabtagene

^{aa} ALYCANTE 試驗是一個開放式第二期臨床試驗，主要於比利時及法國執行，旨在評估無法接受 ASCT 的 R/R B 細胞 NHL 病人於第二線治療接受 axicabtagene ciloleucel 的療效及安全性 [25]。其結果顯示，接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後 3 個月，達完全治療反應者為 71% (95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 58.1%至 81.8%);輸注後 6 個月，達完全治療反應者為 59.7% (95% CI 46.5%至 72.0%);追蹤時間中位數為 12 個月時，EFS 中位數為 12.3 個月 (95% CI 7.2 個月至未達到)，自輸注後開始計算之 PFS 中位數為 11.8 個月 (95% CI 8.4 個月至未達到)，OS 及反應持續時間 (Duration of response, DoR) 皆未達到。關鍵不良事件 CRS 及 ICANS 任何等級的發生率分別為 93.5%及 51.6%。

ciloleucel 製作或是運輸過程中需要接受救援性化學治療，而 ZUMA-7 試驗的限制可能導致需要緊急治療的病人人數降低，使得結果有利於 axicabtagene ciloleucel 組。

- (4) 在 ZUMA-7 試驗中有高比例 (57%) 的標準照護組病人後續轉為接受細胞療法，與蘇格蘭臨床情境中存在顯著差異。

4. 病友及臨床醫師意見

DLBCL 及 HGBL 是一種高惡性度的淋巴瘤，在難治或復發的病人中更可能因為疾病快速惡化導致不佳的預後，並嚴重影響病人的日常生活及心理健康，因此存在重要的為滿足需求。而相較於現行標準照護，axicabtagene ciloleucel 的治療結果可以滿足包括存活、治癒率、回復預期壽命及生活品質；此外，相較於標準照護，axicabtagene ciloleucel 的不良事件似乎較為緩和且可以快速回復。

◆ R/R LBCL 第三線（含以上）治療

（一）CDA-AMC（加拿大）[26]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 CDA-AMC 公開網頁鍵入關鍵字“axicabtagene ciloleucel”，查獲一份與本案藥品相關的最佳使用評估報告（OPTIMAL USE REPORT）於 2019 年 8 月公告，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

醫療科技專家評估小組（Health Technology Expert Review Panel, HTERP）根據現有證據，建議 axicabtagene ciloleucel 給付於先前接受過 2 線以上全身性治療的 R/R LBCL 成年病人，LBCL 亞型包括：未分類 DLBCL、PMLBCL、HGBL 及 TFL。HTERP 同時建議：（1）建立跨省協議，確保符合條件的病人可以獲得治療，（2）根據目前已經核准適應症訂定清楚透明的使用資格標準，（3）建議藉由登錄資料蒐集加拿大當地的真實世界數據，以做為長期的療效、安全性以及成本效益評估的參考證據。

2. 主要療效/安全性證據評論及建議理由

- (1) HTERP 主要參酌的臨床證據來自一項多國多中心、開放式的第 I/II 期臨床試驗 ZUMA-1^{bb}，其結果顯示接受治療後 6 個月及 24 個月後，ORR 分別為 71% 及 74%；相較於 ZUMA-1 臨床試驗計畫書中預先設定的 R/R DLBCL 歷

^{bb} ZUMA-1 試驗相關內容已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處予以省略。

史性對照組(救援性化學治療組合)^{cc}治療反應率 20%，axicabtagene ciloleucel 組具有統計顯著較佳的改善效果。

- (2) 加拿大廠商另外提供 axicabtagene ciloleucel 相對於救援性化學治療或其他治療的間接比較結果，然而由於其證據具有重大限制，導致 axicabtagene ciloleucel 與其它治療（包含救援性化學治療或其他 CAR-T 療法）的相對療效仍未知。
- (3) 所有病人均經歷過至少一次不良事件，而嚴重不良事件發生率為 56%；CRS 及白血球低下是 CAR-T 治療常見的治療相關不良事件，需進行監控管理。
- (4) 由於目前樞紐試驗為單臂設計、受試者數量較少且缺乏長期追蹤結果，導致臨床及經濟上評估具不確定性；因此，藉由登錄資料或是長期追蹤研究作為再評估證據有其必要性。
- (5) 考量目前證據以及此族群病人缺乏治療選項，HTERP 對於 axicabtagene ciloleucel 可以帶來的臨床效益具有信心。

(二) PBAC（澳洲）[28]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 PBAC 或 MSAC 公開網頁鍵入關鍵字”axicabtagene ciloleucel”，僅於 MSAC 查獲一份與本案藥品相關的會議摘要文件於 2020 年 1 月公告^{dd}，重點摘錄與本案相關評估內容如後。

1. 評估結論

建議給付 axicabtagene ciloleucel 於 CD19 陽性之 R/R DLBCL、PMBCL 及 TFL，並且建議可以以下措施增加成本效益：(1) 若輸注失敗（如：製造的免疫細胞未達 TGA 要求之最低數量）則不予給付，(2) 病人若接受血球蒐集但未接受 axicabtagene ciloleucel 輸注則不予給付，(3) R/R DLBCL 病人（包括：DLBCL、TFL、PMBCL 及 HGBL）終生限接受一次成功的 CAR-T 治療。

除上述以外，MSAC 亦有以下幾點資料收集建議：(1) 將澳洲接受 axicabtagene ciloleucel 的資料登記至澳洲骨髓移植接受者登記處（Australian Bone Marrow Transplant Recipient Registry），費用由澳洲廠商支付；(2) 在第 1 年進行初步審查，以評估病人資格標準及病人數量的合理性，最晚於接受給付後 2 年內進行再次評估，並根據當時資料進行臨床效果、成本效益及財務衝擊進行評估。

^{cc} 此歷史性對照組資料來源為 SCHOLAR-1 研究中病人等級的回溯性分析結果，總共納入 636 名病人，主要針對 R/R DLBCL、PML 及 TFL 病人分析接受救援性化學治療組合後的存活指標及治療反應率。此份研究由 Kite Pharma 贊助（Gilead 子公司）[27]。

^{dd} 此份文件為合併 2019 年 11 月與 2020 年 1 月 MSAC 的會議摘要文件。2019 年 11 月 MSAC 暫緩決議 axicabtagene ciloleucel 相關評估，為了讓澳洲醫療產品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）評估本案藥品是否適合在澳洲上市評估；儘管暫緩決議，當時的 MSAC 是傾向支持 axicabtagene ciloleucel 納入給付範圍，惟價格須調降 40%至 50%。

詳細給付規定見表十二。

2. 建議給付條件

表十二、澳洲 MSAC 針對本案藥品用於第三線 R/R DLBCL 之給付規定

分類	敘述
適應症	– 難治或復發 CR19 陽性淋巴瘤：DLBCL、PMBCL、TFL。
臨床條件	• DLBCL 及 PMBCL 病人：(1) 接受 ASCT 後復發，或 (2) 接受過至少兩線全身性治療後難治或復發；或 • TFL 病人：需在轉化為 DLBCL 後接受至少兩線全身性治療後仍難治或復發 • 其他臨床條件皆必須具備，包含： – 病人的 WHO 體能分數須為 0 或 1 – 病人需具有足夠的腎臟、心臟及肺臟功能* – 治療團隊須評估病人在白血球蒐集及製造期間健康狀態可以被管理，以避免接受 CAR-T 治療時出現快速疾病惡化
治療條件	• 病人需在具有認證的三級醫院接受治療 • 病人需由專門提供 CAR-T 治療之跨學科團隊中的血液科醫師進行治療 • 病人不得具有無法控制的感染，包括無法控制的 HIV 或活動性 B 型肝炎或 C 型肝炎感染 • 病人不得具有原發性中樞神經淋巴瘤 • 病人不得具有無法控制的次發性中樞神經系統疾病
*足夠腎功能定義為：肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) > 40 mL/min，血清丙氨酸胺基轉移酶 (alanine aminotransferase, ALT)/天門冬氨酸胺基轉移酶 (aspartate aminotransferase, AST) < 5 倍正常上限 (ULN, upper limit of normal)，以及總膽紅素 (total bilirubin) < 2 倍 ULN。 足夠心臟功能定義為：無症狀性心臟衰竭 (例如：NYHA 分級 < 2)，左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≥ 40%，或額外之功能測試與心臟科醫師評估顯示具有足夠的心肺功能儲備 (cardiopulmonary reserve)。 足夠肝臟功能定義為：在無貧血的情況下，室內空氣下的周邊血氧飽和度 > 91%。	

3. 主要療效/安全性證據評論及建議理由

- (1) 儘管 ZUMA-1 試驗存在高偏誤風險，且與 SCHOLAR-1 試驗間的傾向分數配對比較 (propensity matched comparison) 中無法完全克服偏誤問題；但 MSAC 認為，axicabtagene ciloleucel 相較於救援性化學治療，療效具較優性，安全性可能較差。然而，委員會仍對於 2 者間的相對療效程度無法被準確量化有所顧慮。
- (2) 儘管澳洲廠商提供 ZUMA-1 試驗 3 年的療效相關實證，委員會仍對於 axicabtagene ciloleucel 的長期療效感到疑慮。

- (3) 儘管澳洲廠商宣稱 ZUMA-1 試驗與 JULIET 試驗^{ee}具有足夠相似性可以進行比較，但委員會認為 2 試驗皆為單臂試驗，無法進行正式的直接或間接比較。整體而言，就療效指標結果而言，axicabtagene ciloleucel 數值上優於 tisagenlecleucel；但由於上述的限制，僅能說明 axicabtagene ciloleucel 在臨床結果上至少不劣於 tisagenlecleucel。此外，目前缺乏最小臨床重要差異（minimal clinically important difference）的明確依據。

4. 參考品

澳洲廠商的申請文件中將含有 rituximab 的救援性化學治療列為主要參考品，tisagenlecleucel 為市場中較相近之參考品。由於 tisagenlecleucel 的適應症不包括 TFL 及 PMBCL，因此針對此次申請的族群，救援性化學治療仍為較適當的參考品；針對適用於上述 2 種 CAR-T 治療的病人，tisagenlecleucel 則是較為合適的參考品。

(三) NICE（英國）[30]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 NICE 公開網頁鍵入關鍵字“axicabtagene ciloleucel”，查獲一份與本案藥品相關的評估報告於 2023 年 2 月公告，此份報告是 axicabtagene ciloleucel 由癌症藥物基金給付後^{ff}，根據管理近用協議獲得的額外證據進行相關評估。相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

建議 axicabtagene ciloleucel 在上市許可範圍內常規給付於接受過 2 線以上全身性治療的 R/R DLBCL 及 PMBCL 成年病人，但須根據商業協議單純折扣（simple discount）提供 axicabtagene ciloleucel。

2. 建議常規給付原因

針對接受過 2 線以上治療的 R/R DLBCL 及 PMBCL，目前沒有標準照護，最常使用的最佳照護為救援性化學治療。根據目前的臨床試驗與 NHS 臨床使用

^{ee} JULIET 試驗是一項多國多中心、開放式、單臂第二期臨床試驗，旨在評估 tisagenlecleucel 用於先前接受過兩線以上治療的 R/R DLBCL 病人（前線的化學治療須包括抗 CD20 單株抗體藥物和蔥環類藥物且接受 ASCT 治療後失敗或不適合接受 ASCT）的療效及安全性[29]。

^{ff} 2019 年 1 月發布的 NICE 評估報告 TA559 是 axicabtagene ciloleucel 的原始評估報告，目前已無法取得完整報告[31]。但根據其最終草案指引[32]，由於缺乏長期追蹤資料及沒有和救援性化學治療的直接比較證據，使得 axicabtagene ciloleucel 相對於救援性化學治療的成本效益具有不確定性；而蒐集更長期的 PFS、OS 及免疫球蛋白使用量將有助於降低證據的不確定，因此建議以癌症藥物基金給付。本篇報告 TA872 旨在評估透過癌症藥物基金蒐集的證據，評估是否可以解決原始評估報告中發現的不確定性。

情境的結果，axicabtagene ciloleucel 相較於救援性化學治療，可延長病人存活及疾病惡化的時間。

此外，委員會認為 axicabtagene ciloleucel 符合 NICE 關於臨終時延長生命的條件，且計算後的成本效益落在英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）可負擔的範圍。因此，NICE 建議 axicabtagene ciloleucel 做為常規給付。

3. 主要療效/安全性證據評論及建議理由

- (1) 病人專家表示化學治療的不良事件發生頻率高且強度強，導致難以忍受；病人專家與臨床專家表示 axicabtagene ciloleucel 為具突破性的治療方式，為疾病高惡性度病人帶來潛在治癒的希望。綜上所述，委員會認為 axicabtagene ciloleucel 是具有價值的治療選項。
- (2) 廠商提供多種治療條件方案⁸⁸，委員會認為其與上市許可不一致，且由於 ASCT 為第二線治療，axicabtagene ciloleucel 不應做為 ASCT 的替代治療選項。因此，最後委員會認為其治療地位應為：(1) 對於二線全身治療無治療反應者，或 (2) 經一線全身治療復發，且曾經接受過化學治療及 ASCT，但再次復發者，或 (3) 經一線全身治療復發且可以接受 ASCT 作為二線治療，但對於救援性化學治療沒有治療反應者。
- (3) 英國廠商提供 ZUMA-1 最短追蹤時間為 5 年的 OS 數據，然而 PFS 僅更新至 2 年；英國廠商聲稱由於臨床試驗計畫書中未設定 2 年後 PFS 資料蒐集方式，因此可能導致 PFS 數據不一致。委員會表示期望可以看到更長期的 PFS 數據，但廠商提供的額外 OS 數值已可以降低不確定性。
- (4) 委員會認為來自全身性抗癌治療（Systemic Anti-Cancer Therapy, SACT）資料庫的英國真實世界數據，儘管在部分族群中未蒐集 ECOG 分數相關數據，但整體而言，與 ZUMA-1 的結果相近，並支持 axicabtagene ciloleucel 在 NHS 中常規使用。
- (5) 由於 ZUMA-1 試驗為單臂試驗，參考品為事先預定的歷史對照組。此歷史對照組來自於 SCHOLAR-1 研究並非於英國執行，因此儘管英國廠商宣稱其數值與另一篇來自英國單一中心的研究數值相近[33]，委員會認為仍存在一定限制，但仍足以作為政策決定的參考證據。
- (6) 為了平衡 ZUMA-1 試驗及 SCHOLAR-1 試驗，因此透過校正基期特徵，提高 2 項試驗間的可比性，使得 SCHOLAR-1 試驗的樣本數大幅降低至 133 人，因而增加不確定性。儘管如此，此項證據仍顯示相對於救援性化學治療，axicabtagene ciloleucel 具有較長的 OS 及 PFS；然而，因為對照組證據的限

⁸⁸ 此次總共四種，包括 (1) 經一線全身治療難治，或 (2) 經一線全身治療復發但無法接受 ASCT 者，或 (3) 經一線全身治療復發且曾經接受過化學治療及 ASCT 但再次復發者，或 (4) 經一線全身治療復發且可以接受 ASCT 作為二線治療但對於救援性化學治療沒有治療反應者；前次為對於第一線全身治療無治療反應且無法接受 ASCT 者。

制，導致確切的療效幅度仍確具有不確定性。

(四) 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[34]

截至 2025 年 8 月 12 日止，於 SMC 公開網頁鍵入關鍵字“axicabtagene ciloleucel”，查獲一份與本案藥品相關的評估報告於 2019 年 10 月公告，相關重點摘錄如後。SMC 建議給付 axicabtagene ciloleucel 用於先前曾接受過 2 線以上治療的 R/R DLBCL 及 PMBCL 成年病人。

1. 建議給付理由

根據單臂、開放式的第 I/II 期 ZUMA-1 試驗結果顯示，接受 axicabtagene ciloleucel 治療的 ORR 為 82%；並且基於廠商提供 PAS，使得 axicabtagene ciloleucel 更符合成本效益。

2. 相對療效及安全性議題

- (1) 療效證據的追蹤時間中位數為 27.1 個月，OS 中位數未達到，第 24 個月的 OS 估計為 50%，而生活品質數值受到樣本數小的限制。安全性的部分，目前結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相關的不良事件，在 CRS 及神經相關事件發生率較高，根據產品仿單資訊是需要被特別監控管理的。整體而言，axicabtagene ciloleucel 在療效及安全方面性的數值都缺乏長期證據。
- (2) ZUMA-1 試驗是開放式設計，使得由研究人員評估的 ORR 可能存在偏誤，由中央獨立委員會回溯性評估的 ORR 及完全反應（complete response, CR）數值皆相對較低。根據中央獨立委員會審查，追蹤至少 1 年，在治療意向族群（Intention to treat, ITT）族群中，ORR 為 66%、CR 為 47%。儘管如此，EMA 仍認為該結果相較於歷史對照資料顯示，axicabtagene ciloleucel 仍具有較大的治療效果。
- (3) 廠商的申請文件包括 ZUMA-1 試驗與 SCHOLAR-1 研究間的非定錨間接比較，以評估 axicabtagene ciloleucel 相對於救援性化學治療的療效，儘管 2 者比較結果，axicabtagene ciloleucel 具有顯著較佳的 OS 改善效果，但此項結果仍存在部分限制：A.兩試驗基期特徵不平均，例如：DLBCL 病人占比與接受前線治療的數量，B.SCHOLAR-1 研究本身屬於回溯性研究，並非所有基期特徵都有評估。

3. 病友及臨床醫師意見

- (1) R/R DLBCL 或 PMBCL 病人若對於第二線治療反應不佳，則預後較差，整體存活中位數約 6 個月，將可能造成病人顯著的身心症狀。

- (2) 此族群病人的治療選擇有限，大部分為化學免疫治療，然而往往緩解率低且不良反應顯著，伴隨著連續療程與需住院治療不良反應，對病人及照護機構造成沉重負擔。
- (3) Axicabtagene ciloleucel 是一種新興的個人化療法，可能可以成為延長病人壽命的選擇，為部分病人帶來持久療效；若病人具有良好治療反應，可能不會再受到淋巴瘤相關症狀所苦，可以重新回復獨立生活並改善生活品質。
- (4) Axicabtagene ciloleucel 可能產生嚴重不良事件，病人可能需要進行嚴格監測，或重症照護支持與專科人員照護，可能會對於醫療系統造成重大衝擊，且目前長期療效不清楚；然而，整體而言，對於部分病人而言帶來的益處可能大於風險。

(五) 其他實證資料：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：

目標族群 (一)、R/R LBCL 第二線治療

Population	納入條件：第 1 線化學免疫療法難治性或治療後 12 個月內復發之 LBCL 排除條件：無法接受 ASCT 治療
Intervention	axicabtagene ciloleucel
Comparator	未設限
Outcome	療效、健康相關生活品質及安全性指標
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、 系統性文獻回顧 (systematic review, SR) 暨統合 分析 (meta-analysis, MA)

目標族群 (二)、R/R LBCL 第三線 (含以上) 治療

Population	納入條件：接受過 2 線以上之全身性療法治療之 LBCL
Intervention	axicabtagene ciloleucel
Comparator	未設限
Outcome	療效、健康相關生活品質及安全性指標
Study design	RCT、SR/ MA

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 8 月 26 日止，以「axicabtagene ciloleucel」和「large B cell lymphoma」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2025 年 8 月 26 日止，使用前述關鍵字及附錄二的檢索策略進行療效文獻搜索，於 PubMed 查獲 48 筆資料，於 Embase 查獲 248 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 112 筆資料。排除重複資料後，共得到 336 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除與 PICOS 不符、試驗登錄資料、查無報告試驗結果者及研討會摘要後，針對目標族群（一）「R/R LBCL 第二線治療」，本報告最終納入 1 項第 III 期隨機分派 ZUMA-7 試驗[35-39]；針對目標族群（二）「R/R LBCL 三線以上治療」，本報告最終納入 2 項臨床試驗，分別為第 II 期單臂 ZUMA-1 試驗[35-37]和第 II 期單臂日本 JapicCTI-183914 試驗[38, 39]；以及 1 篇 SR 暨 MA 文獻[40]^{hh}，和 1 篇網絡統合分析文獻（network meta analysis, NMA）[44]。

以下區分「臨床試驗」和「系統性文獻回顧暨統合分析及網絡統合分析」兩個段落，並摘錄與本案相關的重點於後。

◆ 臨床試驗

(1) R/R LBCL 第二線治療：ZUMA-7 試驗

^{hh} 本報告於文獻搜尋過程中，於初步搜索階段另查獲 3 篇 SR 暨 MA 文獻[41-43]，以下簡要說明排除原因。Meng 等人[41]的研究未註明限制治療線別，Yamshon 等人[42]的研究包括第二線及第三線以上，無法區分本案族群相關特定線別族群，因此不予摘錄。Jacobson 等人[43]的研究納入分析受試者之治療線別平均中位數於 axicabtagene ciloleucel 組與 tisagenlecleucel 組分別為 2.95 與 2.93，然而研究者於系統性文獻回顧階段亦手動搜尋研討會相關資料，其中納入文獻可能包括未經同儕審核之結果，因此本報告經評估後於此章節不予納入此研究相關內容；由於該研究亦為建議者提供的療效證據，簡要結果將一併摘錄於「建議者提供之資料」章節。

A. ZUMA-7 試驗設計

ZUMA-7 為一項多國多中心、開放式、隨機分派的第 III 期臨床試驗，其目的為評估 R/R LBCL 族群接受 axicabtagene ciloleucel 或標準照護作為第二線治療的相對療效與安全性，該試驗設計與方法摘錄於表十三。ZUMA-7 試驗贊助者為 Kite（Gilead 子公司），於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號為 NCT03391466，試驗已於 2024 年 11 月 25 日完成[45]。

表十三、ZUMA-7 試驗設計與方法

試驗設計	全球、多國多中心、隨機、開放式、第 III 期試驗	
試驗族群	主要 納入 條件	• 年齡 18 歲以上 • ECOG PS 分數為 0 或 1 分 • 根據 WHO 2016 年的定義診斷為 LBCL，包括：未分類 DLBCL（包括 ABC 型及 GCB 型）、HGBL（含/不含 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 重排）、TFL、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、伴隨慢性發炎的 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL（腿型）或 EBV 陽性 DLBCL • 在接受過第一線化學免疫治療後難治或復發 - 難治的定義為接受第一線治療後未達完全緩解（排除對於第一線治療不耐受者），包括下列情況：（1）對於第一線治療最佳治療反應為疾病惡化，（2）接受第一線治療至少 4 次療程後最佳治療反應為疾病穩定狀態，（3）接受第一線治療至少 6 次療程後最佳治療反應為部分緩解，且經活體組織檢查後確認病灶仍殘留或在治療後 12 個月內疾病惡化 - 復發的定義為第一線治療後達完全緩解，經活體組織檢查後確認在治療後 12 個月內疾病復發 • 病人需接受足夠的第一線治療，至少包括以下： - 抗 CD20 單株抗體（除非經研究者確認受試者腫瘤為 CD20 陰性） - 接受含有 anthracycline 的化學治療組合 • 若對於第二線治療有反應後有意願繼續接受高劑量化學治療及 ASCT • 無中樞神經淋巴瘤病史，且未疑似有此情形者 • 具有足夠骨髓、腎臟、肝臟、肺臟和心臟功能
	主要 排除 條件	• 除了黑色素瘤皮膚癌或原位癌以外的惡性腫瘤病史（除非已痊癒至少三年） • 具有慢性淋巴性白血病或 PMBCL 的 Richter 轉化病史 • 過去曾接受過自體或異體幹細胞移植 • 過去曾接受過抗 CD19 治療

	• 接受超過一線的 DLBCL 治療 • 腦脊髓液中偵測到惡性細胞或腦轉移瘤，或有中樞神經系統淋巴瘤或原發性中樞神經系統淋巴瘤、腦脊髓液惡性細胞或腦轉移瘤病史者 • 具有非惡性腫瘤導致的中樞神經異常，如：癲癇、腦血管缺血或出血、失智症、小腦相關疾病或影響中樞神經的自體免疫疾病 • 參與臨床試驗前 12 個月有心肌梗塞、接受過心臟血管成形術或支架置入術、不穩定心絞痛、NYHAC II 級或更嚴重的心衰竭，或任何其他臨床上嚴重的心臟疾病病史 • 參與臨床試驗前 6 個月內出現有症狀的深度靜脈血栓或肺栓塞病史 • 對於 tocilizumab 或試驗藥品有嚴重過敏反應
試驗用藥	• 介入組為 axicabtagene ciloleucel： (1) 隨機分組後五天內：進行白血球分離術 (2) 白血球分離術後且開始接受 axicabtagene ciloleucel 前至少 5 天前完成銜接治療：經研究人員評估後疾病負擔較重的受試者，可在白血球分離術後考慮使用類固醇作為銜接治療，使用藥品種類及劑量須依年齡及共病症調整 (3) 接受 axicabtagene ciloleucel 前 5 天至前 3 天（共 3 天）接受預處理化療（conditioning chemotherapy）：靜脈輸注每日 cyclophosphamide 500 mg/m² 及 fludarabine 30 mg/m² (4) 輸注 axicabtagene ciloleucel 前 1 小時接受預防用藥：口服 acetaminophen 650 mg 和 diphenhydramine 12.5 mg（或靜脈輸注相等劑量） (5) 靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel：目標劑量為每公斤 2x10⁶ CAR-T 細胞（體重大於 100 公斤之受試者最大接受劑量為 2x10⁸） • 對照組為標準照護組：治療流程包括先接受救援性化學治療，若接受 2 至 3 個療程後呈現完全緩解或部分緩解，則可以啟動高劑量化學治療後進行 ASCT - 救援治療包括以下治療組合之一： (1) R-ICE：接受 ICE 前先接受 rituximab 375 mg/m²，第 2 天使用 ifosfamide 5 g/m² 連續靜脈輸注 24 小時，第 2 天 carboplatin

	AUC$\leq$5 (最大劑量 800 mg)，第 1 至 3 天 etoposide 每日 100 mg/m²。 (2) R-ESHAP: 第 1 天 rituximab 375 mg/m²，第 1 至 4 天 etoposide 每日靜脈輸注 40 mg/m²，第 1 至 4 天或 5 天每日靜脈輸注 methylprednisolone 500 mg，第 1 至 4 天每日 25 mg/m² 連續靜脈輸注，第 5 天 cytarabine 2 g/m²。 (3) R-GDP: 第 1 天 (或第 8 天) rituximab 375 mg/m²，第 1 天和第 8 天 gemcitabine 1 g/m²，第 1 至 4 天 dexamethasone 每日 40 mg，第 1 天 cisplatin 75 mg/m² (或 carboplatin AUC=5)。 (4) R-DHAP: 接受 DHAP 前先接受 rituximab 375 mg/m²，第 1 至 4 天 dexamethasone 每日 40 mg，第 1 天 cisplatin 100 mg/m² 連續靜脈輸注 24 小時 (或 oxaliplatin 100 mg/m²)，第 2 天接續鉑類治療每 12 小時給予 cytarabine 2 g/m²，共 2 個劑量。 (5) 接受 ASCT 之前的高劑量化學治療 (合併/不合併全身放射治療) 目前無標準方案，依各機構標準實行；常用高劑量化療組合為 BEAM 與 CBVⁱⁱ。
再次使用試驗藥品	若病人符合以下條件可以進行再次治療： - 受試者首次接受 axicabtagene ciloleucel 輸注時間須為 24 個月內前 - 在第 50 天評估時具治療反應 (CR 或 PR)，但後續疾病惡化 - 腫瘤細胞需藉由活體組織檢驗確認為 CD19 陽性 - 受試者仍須符合原始納入條件，除未使用過 axicabtagene ciloleucel 條件外 - 接受過第一劑 axicabtagene ciloleucel 輸注後，未接受過其他治療淋巴瘤之藥物 - 受試者在先前接受 axicabtagene ciloleucel 的療程中未經歷危及生命的不良事件 - 預處理化療的不良事件 (除脫髮以外) 需控制在 1 級以下 (含) 或回復到基期狀態 - 受試者未產生抗 axicabtagene ciloleucel 抗體
隨機分派	• 兩組受試者的隨機分派比例為 1:1。 • 分層因子為： - 對於第一線治療的反應：(1) 原發性難治，(2) 第一線治療後復發$\leq$ 6 個月，(3) 第一線治療後復發$>$ 6 個月且$\leq$ 12 個月。 - IPI：(1) 0 至 1 分，(2) 2 至 3 分。
停止試驗	不良事件、疾病惡化、受試者要求、受試者配合度不佳、無法取

ⁱⁱ CBV 為以下治療組合之縮寫 cyclophosphamide, carmustine, etoposide。

用藥標準	得藥品、失去追蹤、死亡或由贊助者決定。	
試驗指標	主要指標	中央盲性委員會評估的 EFS 定義為：自隨機分派起算至以下事件中最早發生之時間：根據 Lugano 分期評估的疾病進展、開始接受新的淋巴瘤治療、因任何原因死亡，或隨機分派後第 150 天評估時，最高反應僅為疾病穩定（stable diseases, SD）。
	關鍵次要指標	中央盲性委員會評估的 ORR 及 OS
	次要指標	(1) 研究者評估的 EFS (2) 研究者評估的 PFS (3) 中央盲性委員會評估的 DoR，及具治療反應族群達到完全反應的持續時間 (4) 安全性 (5) 病人自述結果及生活品質 [†]
	探索性指標	對 axicabtagene ciloleucel 產生抗藥性的機制、評估 axicabtagene ciloleucel 的毒性是否為可逆及其機制、探討腫瘤微環境的分與組織特徵、疾病或治療對於受試者生產力及活動力的影響、接受下一線治療的時間
統計分析	統計方法	- 療效分析採用全分析群體（full analysis set, FAS），即為所有接受隨機分組的受試者；安全性分析族群為至少接受一劑試驗藥物的受試者。 - 整體統計水準為單尾檢定小於 0.025。 - 分層檢定流程為（hierarchical testing）：（1）EFS 通過→（2）ORR 通過→（3）OS（最多進行三次，包括 2 次期中分析及 1 次主要分析[†]）。
	分析時間	- 預計進行 1 次 EFS 的期中分析及 2 次 OS 的期中分析。EFS 的期中分析目的為評估無效性（futility），於觀察到 135 個 EFS 事件後執行，預計發生於第一位受試者隨機分派後第 19 個月；第 1 次 OS 期中分析時間與 EFS 期中分析同時，第 2 次 OS 期中分析於觀察到 160 個死亡事件後執行，最晚須於第一位受試者隨機分派後 4 年內執行。 - EFS 主要分析於所有受試者可以接受第 9 個月疾病評估時，且已觀察到 250 個 EFS 事件；ORR 主要分析與 EFS 同時執行；OS 主要分析於觀察到 210 個死亡事件後執行，最晚於第一位受試者隨機分派後 5 年內執行。

[†]病人自述結果評估指標包括：EORTC QLQ-C30 問卷^{jj}、EQ-5D-5L 量表及 VAS 分數^{kk}。

[‡]針對 OS 的檢定，為控制型一誤差，該試驗採用消耗函數（spending function）進行分配，2 次期中分析分別為 0.1%和 0.4%，主要分析為 2%。

縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EFS, event-free survival; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; DoR, duration of response; NYHAC, New York Heart Association。

B. ZUMA-7 試驗臨床療效

試驗納入受試者期間為 2018 年 1 月至 2019 年 02 月。受試者來自北美、歐洲及澳洲，最終有 359 人進入隨機分派，axicabtagene ciloleucel 組有 180 位（接受試驗用藥者有 170 位^{ll}），標準照護組有 179 位（接受救援性化療者有 168 位^{mmm}，最終接受 ASCT 者有 62 位ⁿⁿ）。

整體而言，2 組受試者的基期特徵大致平衡，如表十四。2 組的年齡中位數約為 59 歲，65 歲以上受試者均約占 30%；74%受試者為原發性難治型，26%受試者於第一線治療開始或完成後 12 個月內復發。疾病診斷類型在 2 組間皆為 DLBCL 族群為最大宗（約 63%）；根據研究者所判定的疾病類型，HGBL 族群在 2 組間略為不平衡，axicabtagene ciloleucel 組中佔 24%，標準照護組佔 15%。

表十四、ZUMA-7 試驗受試者基期特徵重點摘錄

基期特徵	AXI 組* (N=180)	SOC 組* (N=179)	總計 (N=359)
基本資訊			
年齡中位數，歲（範圍）	58（21 至 80）	60（26 至 81）	59（21 至 81）
≥65 歲，人數（%）	51（28）	58（32）	109（30）

^{jj} EORTC QLQ-C30 問卷的全名是 European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire，為核心生活品質問卷，共有 30 個問題，包含症狀、功能和整體健康等面向。每個面向的分數範圍為 0 至 100 分。在功能和整體健康得分越高，分別表示功能越佳和健康狀態越好；而症狀面向的得分越高則表示症狀越嚴重。改善分數達 10 分即為具有臨床意義的改善。

^{kk} EQ-5D-5L 量表的全名為 EuroQol 5-Dimensions 5-Level，旨在評估各個疾病領域病人的健康狀態。量表由兩個部分組成：（1）評估以下五項目：行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛或不舒服、焦慮或沮喪，並依填答者符合程度分為五個等級（no problems、slight problems、moderate problems、severe problems 和 extreme problems）；（2）視覺類比量表（Visual Analogue Scale, VAS），用以了解填答者對自己整體健康感知狀況，分數範圍從 0 至 100，分數越高代表健康狀況越好。改善分數達 7 分即為具有臨床意義的改善。

^{ll} Axicabtagene ciloleucel 組有兩人未接受白血球分離術（1 人因疾病惡化和 1 人未明列原因），6 人未接受淋巴細胞清除化療（lymphodepleting chemotherapy）（2 人因不良事件、2 人死亡、1 人疾病惡化和 1 人未明列原因），2 人因不良事件未接受 axicabtagene ciloleucel。

^{mmm} 11 人未接受救援性化學治療（8 人拒絕參與試驗、1 人失去追蹤和 2 人未明列原因）。

ⁿⁿ 80 人對於救援性化學治療具治療反應（未繼續使用試驗藥物者（88 人）：56 人疾病惡化、27 人無治療反應、1 人因不良反應和 4 人未明列原因）；69 人對於救援性化學治療具治療反應且進行白血球分離術（未繼續使用試驗藥物者（11 人）：9 人疾病惡化、1 人因不良反應和 1 人不具有足夠治療反應繼續 ASCT）；64 人接受高劑量化學治療（未繼續使用試驗藥物者：5 人疾病惡化）；62 人接受 ASCT（1 人疾病惡化和 1 人未明列原因）。

基期特徵	AXI 組* (N=180)	SOC 組* (N=179)	總計 (N=359)
男性，人數 (%)	110 (61)	127 (71)	237 (66)
ECOG 分數 1 分，人數 (%)	85 (47)	79 (44)	164 (46)
種族，人數 (%)			
美國印第安人或阿拉斯加原住民	0	1 (1)	1 (<1)
亞裔	12 (7)	10 (6)	22 (6)
非裔	11 (6)	7 (4)	18 (5)
夏威夷原住民或其他太平洋島民	2 (1)	1 (1)	3 (1)
白人	145 (81)	152 (85)	297 (83)
其他	10 (6)	8 (4)	18 (5)
疾病狀態，人數 (%)			
疾病分期 I 或 II 期	41 (23)	33 (18)	74 (21)
疾病分期 III 或 IV 期	139 (77)	146 (82)	285 (79)
第二線年齡調整 IPI 分數 [†] 2 或 3 分	82 (46)	79 (44)	161 (45)
免疫組織檢測的 CD19+ 狀態	144 (80)	134 (75)	278 (77)
骨髓侵犯	17 (9)	15 (8)	32 (9)
LDH 高於標準值	101 (56)	94 (53)	195 (54)
細胞起源分子亞型，人數 (%)			
GCB	109 (61)	99 (55)	208 (58)
ABC	16 (9)	9 (5)	25 (7)
未分類	17 (9)	14 (8)	31 (9)
不適用	10 (6)	16 (9)	26 (7)
數據遺失	28 (16)	41 (23)	69 (19)
隨機分組時對第一線治療的反應，人數 (%)			
原發性難治性疾病	133 (74)	131 (73)	264 (74)
在第一線治療開始或完成後 12 個月內復發	47 (26)	48 (27)	95 (26)
根據中央實驗室判定的疾病類型，人數 (%)			
DLBCL	126 (70)	120 (67)	246 (69)
HGBL	0	1 (1)	1 (<1)
HGBL(包括 <i>MYC</i> 與 <i>BCL2</i> 或 <i>BCL6</i> 或 2 者重排)	31 (17)	25 (14)	56 (16)
未經確認或數據遺失	18 (10)	28 (16)	46 (13)
其他	5 (3)	5 (3)	10 (3)
根據研究者判定的疾病類型，人數 (%)			
DLBCL	110 (61)	116 (65)	226 (63)

基期特徵	AXI 組* (N=180)	SOC 組* (N=179)	總計 (N=359)
富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤	5 (3)	6 (3)	11 (3)
EBV 陽性 DLBCL	2 (1)	0	2 (1)
TFL	19 (11)	27 (15)	46 (13)
HGBL(包括 <i>MYC</i> 與 <i>BCL2</i> 或 <i>BCL6</i> 或 2 者重排)	43 (24)	27 (15)	70 (19)
原發性皮膚 DLBCL (腿型)	1 (1)	0	1 (<1)
其他	0	3 (2)	3 (1)
預後分子標記，人數 (%)			
HGBL，雙打擊或三打擊	31 (17)	25 (14)	56 (16)
雙打擊型淋巴瘤	57 (32)	62 (35)	119 (33)
<i>MYC</i> 重排	15 (8)	7 (4)	22 (6)
不適用	74 (41)	70 (39)	144 (40)
數據遺失	3 (2)	15 (8)	18 (5)
*AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。 †ZUMA-7 試驗所採的 IPI 為年齡調整 IPI，適用於 60 歲以下的非何杰金氏淋巴瘤族群，在年齡及結外侵犯狀況均不計分，風險分級分數也有所不同：(1) 低風險：0 分；(2) 低中風險：1 分；(1) 中高風險：2 分；(1) 高風險：3 分。			

ZUMA-7 試驗總共有 3 篇正式期刊論文發表[46-48]。其中，主要評估指標 EFS 的主要分析結果及 OS 第一次期中分析結果發表於 2022 年，追蹤時間中位數為 24.9 個月[47]；OS 主要分析結果發表於 2023 年，追蹤時間中位數為 47.2 個月[48]；病人自述結果發表於 2022 年，最長觀察時間點為 15 個月[46]。

在追蹤時間中位數為 47.2 個月時，57.0% (102 人) 的標準照護組受試者因疾病惡化或缺乏治療反應接受細胞免疫治療^{oo}，其中 77.5% (79 人) 接受 axicabtagene ciloleucel。

在追蹤時間中位數為 24.9 個月時，axicabtagene ciloleucel 組及標準照護組，中央盲性委員會評估的 EFS 中位數分別為 8.3 個月及 2.0 個月(HR 為 0.4, 95%CI 0.31 至 0.51)。關鍵次要指標，中央盲性委員會評估的 ORR，axicabtagene ciloleucel 組相較於標準照護組，統計上亦可顯著達到較高的反應率 (83% vs. 50%)。然而在 OS 之結果則是顯示，2 組未達統計顯著性(HR 為 0.73, 95%CI 0.53 至 1.01)。

在追蹤時間中位數為 47.2 個月時，axicabtagene ciloleucel 組及標準照護組，

^{oo} 其餘受試者接受的治療為：20 人 (11%) 接受其他自體抗 CD19 的 CAR-T 治療、1 人 (1%) 接受異體抗 CD19 的 CAR-T 治療、1 人 (1%) 接受自體抗 CD19/CD22 的 CAR-T 治療、2 人 (1%) 接受異體抗 CD22 的 CAR-T 治療和 1 人 (1%) 接受臍帶血自然殺手細胞 (natural killer cell) 治療。

OS 中位數分別為尚無法估計及 31.1 個月，axicabtagene ciloleucel 組統計上可顯著延長 OS (HR 為 0.73，95%CI 為 0.54 至 0.98)。ZUMA-7 試驗的療效相關指標結果彙整如表十五。

所有預先設定的次族群，不論是 EFS 或是 OS 分析結果皆可達到和整體族群一致的治療趨勢，包含對於第一線治療的反應為原發性難治或治療後 12 個月以內復發、IPI 分級，或 LBCL 不同亞型等。LBCL 不同亞型分析結果彙整如附錄三。

表十五、ZUMA-7 試驗療效結果*

	AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)	AXI 組 (N = 180)	SOC 組 (N = 179)
數據截止分析時間	2021 年 3 月 18 日 (EFS 及 ORR 主要分析)		- (OS 主要分析)	
追蹤時間中位數	24.9 個月		47.2 個月	
主要評估指標				
EFS [†] 中位數，月 (95% CI)	8.3 (4.5 至 15.8)	2.0 (1.6 至 2.8)	10.8 (5.0 至 25.5)	2.3 (1.7 至 3.1)
風險比 (95% CI)	0.4 (0.31 至 0.51) P<0.001		0.42 (0.33 至 0.55)	
關鍵次要評估指標				
ORR [†]	83%	50%	83%	45%
勝算比 (95% CI)	5.31 (3.08 至 8.90) P<0.001		-	
CR [†]	65%	32%	61%	34%
OS 中位數，月 (95% CI)	未達到 (28.3 至 NE)	35.1 (18.5 至 NE)	未達到 (28.6 至 NE)	31.1 (17.1 至 NE)
風險比 (95% CI)	0.73 (0.53 至 1.01) P=0.054 (雙尾)		0.73 (0.54 至 0.98) P=0.03	
其他次要評估指標				
PFS 中位數，月 (95% CI)	14.7 (5.4 至 NE)	3.7 (2.9 至 5.3)	14.7 (5.4 至 43.5)	3.7 (2.9 至 5.3)
風險比 (95% CI)	0.49 (0.37 至 0.65)		0.51 (0.38 至 0.67)	
*AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。 [†] 追蹤時間 24.9 個月的治療反應為事先預定，由中央盲性委員會評估；追蹤時間 47.2 個月的治療反應不屬於事先預定，由研究者進行評估。 縮寫：EFS, event-free survival；ORR, objective response rate；CR, complete response；OS, overall survival；PFS, progression-free survival；NE, not be estimated。				

病人自述結果分析族群，在 axicabtagene ciloleucel 組中有 165 人，在標準照護組中有 131 人，基期特徵如附錄四，兩組大致平均；本報告僅擷取生活品質分數總分結果，詳如表十六。其結果顯示在接受治療後第 100 天和第 150 天時，axicabtagene ciloleucel 組相對於標準照護組，均呈現統計上顯著且具臨床意義的

生活品質改善。整體來說，axicabtagene ciloleucel 組的生活品質在治療後第 150 天即可恢復到治療前的水平，但標準照護組，則要到 270 天以後方可恢復。

研究者認為病人自述結果具有部分限制，包括：(1) 在標準照護組中，有較多的病人在早期治療時即出現 EFS 指標所定義之事件，使得病人並未填寫至少一份問卷，而這群受試者未納入結果分析中，導致兩組間失衡；(2) 在第 9 個月後，標準照護組中的有較高比例的病人出現惡化、開始下一線治療、死亡或無治療反應，使得剩餘的受試者為具有較佳預後的族群。

表十六、ZUMA-7 試驗之病人自述結果*

	時間 (天)	0	50	100	150	270	360	450
AXI 組	人數	165	163	146	110	88	79	67
	人數 (%)	100	98.8	88.5	66.7	53.3	47.9	40.6
SOC 組	人數	130	125	62	56	40	33	26
	人數 (%)	100	95.4	47.3	42.7	30.5	25.2	19.8
AXI 組相對於 SOC 組 追蹤時間相較於基礎值之 EORTC QLQ-C30 分數差異			- [†]	18.1 [‡]	9.8 [‡]	4.4	-1.5	-4.9
AXI 組相對於 SOC 組 追蹤時間相較於基礎值之 EQ- 5D-5L VAS 分數差異			- [†]	13.7 [‡]	11.3 [‡]	3.8	0.3	-3.4
*AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；SOC 代表標準照護。ZUMA-7 試驗的病人自述結果使用重複測量的混合效應模型 (mixed-effects model with repeated measures) 進行分析，故上述結果均為估計值，期中考量之共變數包括在篩選階段病人的治療方式、治療組合、主要分析結果、對第一線治療的反應及年齡調整 IPI 分數。儘管原始數據收集資料至第 24 個月，但後續的資料在進行分析的過程中缺乏收斂性 (convergence)，本報告推測應為長期追蹤時間病人流失率較高使得樣本數不足，因此分析結果僅呈現至第 15 個月 (450 天) 的結果。 [†]該研究未提供第 50 天的估計差異值分析結果，僅提供 AXI 組及 SOC 組基線值至追蹤時間的分數差異，分別為 EORTC QLQ-C30 分數：-7.4 (95% CI -10.5 至 -4.3) 和 -8.5 (95% CI -12.6 至 -4.5)；EQ-5D-5L VAS 分數：-1.9 (95% CI -4.8 至 1.0) 和 -4.4 (95% CI -7.4 至 -1.5)。 [‡]代表該項目達統計顯著性；該研究之統計顯著性定義為 P<0.05。								

C. ZUMA-7 試驗臨床安全性

在追蹤時間中位數為 24.9 個月時，在 axicabtagene ciloleucel 組及標準照護組中各有 7 名及 2 名病人發生致命性不良事件；在更長的追蹤時間中 (追蹤時間中位數為 47.2 個月)，axicabtagene ciloleucel 組與標準照護組中分別有 74 名與 91 名受試者死亡；其中最常見的死亡原因為疾病惡化，在兩組中分別有 51 名及 71 名受試者。詳細內容見表十七。

表十七、ZUMA-7 試驗死亡原因 (追蹤時間中位數 47.2 個月)

死亡原因	axicabtagene ciloleucel 組 (N=170)	標準照護組 (N=168)
總死亡數，人數	74	91
疾病惡化，人數	51	71
致命不良事件，人數	8	2
COVID-19	2	0
敗血症	2	0
B 型肝炎再活化	1*	0
心肌梗塞	1	0
肺炎	1	0
新發或繼發性癌症，人數	2 [†]	0
其他原因，人數 [‡]	13	18
COVID-19	4	4
其他感染或發炎	3	7
神經系統器官衰竭	2	0
呼吸器官衰竭	1	1
心臟器官衰竭	1	0
心肺及神經系統器官衰竭	0	1
疾病惡化	1 [§]	0
*此位病人過去有 B 型肝炎病史，但在試驗開始前進行聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction）檢測通過，因此符合試驗納入標準。在病人開始接受含有 rituximab 的第一線化學治療時進行 B 型肝炎預防治療，但在停用 entecavir 狀態下，接受 axicabtagene ciloleucel 治療後一年因 B 型肝炎復發，發生 grade 5 猛爆性肝炎。 [†]1 位病人罹患骨髓性白血病，1 位病人罹患肺腺癌。 [‡]此部分包括不良事件回報時間以外發生的致命不良事件。 [§]1 位病人因疾病惡化接受安樂死。		

在追蹤時間中位數為 24.9 個月時，兩組間所有接受至少一劑試驗藥品的受試者均經歷過至少一次任何等級的不良事件，而在三級以上不良事件的發生率，axicabtagene ciloleucel 組高於標準照護組（91% vs. 83%）。整體而言，更長期的安全性數據與已知一致，沒有發現新的不良事件。

Axicabtagene ciloleucel 組任何等級常見不良事件為發燒（93%）、嗜中性白血球低下（71%）、低血壓（44%）、貧血（42%）、疲勞（42%）和腹瀉（42%）；三級以上常見不良事件為嗜中性白血球低下（91%）、貧血（30%）和白血球低下（29%）。標準照護組任何等級常見不良事件為噁心（69%）、血小板低下（60%）、貧血（54%）和疲勞（52%）；三級以上常見不良事件為血小板低下（57%）、嗜中性白血球低下（41%）及貧血（39%）。詳細內容請見表十八。

表十八、ZUMA-7 試驗中常見不良事件發生率（追蹤時間中位數 24.9 個月）

事件	Axicabtagene ciloleucel 組 (N=170)		標準照護組 (N=168)	
	任何等級	三級以上	任何等級	三級以上
不良事件，人數 (%)	170 (100)	155 (91)	168 (100)	140 (83)
發燒	158 (93)	15 (9)	43 (26)	1 (1)
嗜中性白血球低下	121 (71)	118 (69)	70 (42)	69 (41)
低血壓	75 (44)	19 (11)	25 (15)	5 (3)
貧血	71 (42)	51 (30)	91 (54)	65 (39)
疲勞	71 (42)	11 (6)	87 (52)	4 (2)
腹瀉	71 (42)	4 (2)	66 (39)	7 (4)
頭痛	70 (41)	5 (3)	43 (26)	3 (2)
噁心	69 (41)	3 (2)	116 (69)	9 (5)
竇性心跳過速	58 (34)	3 (2)	17 (10)	1 (1)
白血球低下	55 (32)	50 (29)	43 (26)	37 (22)
血小板低下	50 (29)	25 (15)	101 (60)	95 (57)
畏寒	47 (28)	1 (1)	14 (8)	0
低磷血症	45 (26)	31 (18)	29 (17)	21 (12)
低血鉀症	44 (26)	10 (6)	49 (29)	11 (7)
食慾下降	42 (25)	7 (4)	42 (25)	6 (4)
缺氧	37 (22)	16 (9)	13 (8)	7 (4)
暈眩	36 (21)	2 (1)	21 (12)	1 (1)
咳嗽	42 (25)	1 (1)	18 (11)	0
便秘	34 (20)	0	58 (35)	0
嘔吐	33 (19)	0	55 (33)	1 (1)
嗜中性球低下合併發燒	4 (2)	6 (4)	46 (27)	46 (27)

在追蹤時間中位數 24.9 個月時，針對 CAR-T 治療常見的不良事件，任何等級的 CRS 在 axicabtagene ciloleucel 組中發生率為 92%，三級以上的 CRS 發生率為 6%；常見的症狀包括：發燒、低血壓和竇性心跳過速等。任何等級的神經學相關不良事件在 axicabtagene ciloleucel 組中發生率遠高於標準照護組 (61% vs. 20%)，在三級以上的神經學相關不良事件亦是如此 (21% vs. 1%)；常見的症狀包括：顫抖、意識混亂和失語症。詳細內容請見表十九。並無病人因 CRS 或神經學事件死亡。在更長期的追蹤數據中，未出現新的 CRS 及神經學相關不良事件。

表十九、ZUMA-7 試驗中的特殊不良事件發生率（追蹤時間中位數 24.9 個月）

事件*	Axicabtagene ciloleucel 組 (N=170)		標準照護組 (N=168)	
	任何等級	三級以上	任何等級	三級以上
CRS，總人數 (%)	157 (92)	11 (6)	—	—
發燒，人數 (%)	155/157 (99)	14/157 (9)	—	—
低血壓，人數 (%)	68/157 (43)	18/157 (11)	—	—
竇性心跳過速， 人數 (%)	49/157 (31)	3/157 (2)	—	—
畏寒，人數 (%)	38/157 (24)	0/157 (0)	—	—
頭痛，人數 (%)	32/157 (20)	2/157 (1)	—	—
缺氧，人數 (%)	31/157 (20)	13/157 (8)	—	—
神經學相關不良事件， 總人數 (%)	102 (60)	36 (21)	33 (20)	1 (1)
顫抖	44 (26)	2 (1)	1 (1)	0
意識混亂	40 (24)	9 (5)	4 (2)	0
失語症	36 (21)	12 (7)	0	0
腦病變	29 (17)	20 (12)	2 (1)	0
感覺異常	8 (5)	1 (1)	14 (8)	0
譫妄	3 (2)	3 (2)	5 (3)	1 (1)

*在 CRS 不良事件中的各項症狀中，百分比代表此症狀占所有具有 CRS 不良事件中的比例。

(2) R/R LBCL 第三線（含以上）治療：ZUMA-1 試驗

A. ZUMA-1 試驗設計

ZUMA-1 試驗為一項多中心、開放式、隨機分派的第 I/II 期臨床試驗，其目的為評估 R/R DLBCL 病人使用 axicabtagene ciloleucel 的療效與安全性，該試驗設計與方法摘錄於表二十。ZUMA-1 試驗贊助者為 Kite (Gilead 子公司)，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號為 NCT02348216，試驗已於 2023 年 7 月 27 日完成[49]。以下摘錄本案相關內容於後^{PP}。

^{PP} ZUMA-1 試驗為一項第 I/II 期臨床試驗，第 I 期臨床試驗的目的旨在評估 axicabtagene ciloleucel 的安全性，第 II 期臨床試驗分為樞紐試驗以及安全管理試驗 (safety management study, SMS) 兩個部分，並分別分為 2 個和 4 個小組。第 II 期樞紐試驗的第 1 組為難治型 DLBCL 受試者，第 2 組為難治型 PMBCL 和 TFL 受試者；第 II 期安全管理試驗的第 3 組為不適合移植的 R/R DLBCL、PMBCL 和 TFL 受試者，第 4、5、6 組為接受過二線或以上的 R/R DLBCL、PMBCL、TFL 和 HGBL 病人，其差異在於針對 CRS 及 ICANS 不良事件的處置，用以評估不同處置對於此不良事件的影響程度，由於此部分內容未正式發表且與本案相關性較低，故不予以摘錄。目前已發表之 ZUMA-1 內容主要針對第 I 期臨床試驗與第 II 期樞紐試驗進行療效及安全性結果分析，故本報告主要針對第 II 期樞紐試驗的第一組及第二組部分內容進行摘錄。

表二十、ZUMA-1 試驗簡介

試驗設計	開放式、多中心、第 I/II 期試驗
試驗族群	主要納入條件 • 年齡 18 歲以上 • ECOG PS 分數為 0 或 1 分 • 根據 WHO 2018 年的定義診斷為未分類 DLBCL (包括 ABC 型及 GCB 型)、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、伴隨慢性發炎的 DLBCL、EBV 陽性 DLBCL (老年人)、PMBCL 及 TFL。 • 化學免疫治療難治或復發的定義如下(一個以上): - 接受第一線治療後無治療反應(原發性難治型;排除對於第一線治療不耐受者),包括下列情況:(1)對於第一線治療最佳治療反應為疾病惡化,(2)接受第一線治療至少 4 次療程後最佳治療反應為疾病穩定,且此疾病穩定狀態持續時間不超過接受最後一次治療後的 6 個月 - 對於第二線或是更後線治療無治療反應,包括下列情況:(1)最近一次療程中最佳治療反應為疾病惡化,(2)接受最後一線治療至少 2 次療程後最佳治療反應為疾病穩定,且此疾病穩定狀態持續時間不超過接受最後一次治療後的 6 個月 - 接受 ASCT 後難治,包括下列情況:(1)接受 ASCT 後 12 個月內疾病惡化或復發(需有活體組織檢驗證明),(2)若接受 ASCT 後接受救援性治療,受試者須對最後一線治療無治療反應或復發 • 病人需接受足夠的前線治療,至少包括以下: - 抗 CD20 單株抗體(除非研究者確認腫瘤為 CD20 陰性) - 接受含有 anthracycline 的化學治療組合 - 針對 TFL 受試者,需在轉化後對化學治療難治 • 根據修訂後的國際工作組織惡性淋巴瘤療效評估標準(International Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma)具有至少一個可測量的病灶(lesion) • 不具有中樞神經淋巴瘤病史或可能性 • 具有足夠骨髓、腎臟、肝臟、肺臟和心臟功能

	主要排除條件	- 具除黑色素瘤皮膚癌或原位癌以外的惡性腫瘤病史（除非已痊癒至少三年） - 具有慢性淋巴性白血病或 PMBCL 的 Richter 轉化病史 - 接受試驗藥品前 6 週預計進行 ASCT - 過去曾接受過 allo-ASCT - 過去曾接受過抗 CD19 治療或其他基因改造 CAR-T 治療 - 腦脊髓液中可偵測到惡性細胞或腦轉移瘤，或有中樞神經系統淋巴瘤或原發性中樞神經系統淋巴瘤、腦脊髓液惡性細胞或腦轉移瘤病史的受試者 - 具有非惡性腫瘤導致的中樞神經異常，如：癲癇、腦血管缺血或出血、失智症、小腦相關疾病或影響中樞神經的自體免疫疾病 - 參與臨床試驗前 12 個月有心肌梗塞、接受過心臟血管成形術或支架置入術、不穩定心絞痛，或任何其他臨床上嚴重的心臟疾病病史
	試驗分組*	第 I 期：難治型 DLBCL、PMBCL 及 TFL 病人 第 II 期 - 第一組為難治型 DLBCL 病人 - 第二組為難治型 PMBCL 及 TFL 病人
試驗用藥	- 確認納入試驗後五天內：進行白血球分離術 - 接受 axicabtagene ciloleucel 前 5 天至前 3 天（共 3 天） 接受預處理化療：靜脈輸注每日 cyclophosphamide 500 mg/m² 及 fludarabine 30 mg/m² - 輸注 axicabtagene ciloleucel 前一小時接受預防用藥：口服 acetaminophen 和 diphenhydramine - 靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel: 每公斤 2x10⁶ CAR-T 細胞	
再次使用試驗藥品	若病人接受第一劑 axicabtagene ciloleucel 後 24 個月內，具有治療反應（CR 或 PR）並維持至少 3 個月後疾病惡化，可以選擇再次輸注試驗用藥	
停止試驗用藥標準	不良事件、受試者要求、無法取得試驗藥品、失去追蹤、死亡或贊助者決定。	
試驗指標 （第 II 期試驗）	主要指標	由研究者評估 ORR
	次要指標†	- 由研究者評估 DoR、PFS - OS - 由中央盲性委員會評估：ORR、最佳客

		觀反應、PFS • 不良事件
統計分析	統計方法	• ZUMA-1 試驗假說為接受 axicabtagene ciloleucel 的第一組及第二組的 ORR 顯著優於事前設定歷史對照組之 ORR (20%) • 整體統計水準為單尾檢定小於 0.025。 • 療效分析採用調整後治療意向族群 (modified intention to treat, mITT)，即為接受至少每公斤 1×10^6 CAR-T 細胞 (axicabtagene ciloleucel) 輸注的受試者；安全性分析族群為接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後至少被追蹤一個月的受試者。
	分析時間 [*]	• 第一組的主要分析預計於至少有 72 位受試者 (mITT) 接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後 6 個月後可以進行療效評估時執行；第一組及第二組合併的主要分析預計於第一組有至少 72 位受試者 (mITT) 和第二組有至少 20 位受試者 (mITT) 接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後 6 個月後可以進行療效評估時執行，此部分統計水準為單尾檢定小於 0.0075。
[*]本表僅列出與本案相關且具有分析結果的組別，其他組別詳見註腳 pp。第 I 期試驗劑量調整計畫如下：(A1)：預處理化療靜脈輸注每日 cyclophosphamide 500 mg/m² (3 天) 及 fludarabine 30 mg/m² (3 天)，後續靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel 劑量為每公斤 2×10^6 CAR-T 細胞；(B1) 若 A1 通過劑量限制毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 標準，可接著進行 B1 劑量組合探索：預處理化療靜脈輸注每日 cyclophosphamide 30 mg/kg (2 天) 及 fludarabine 25 mg/m² (5 天)，後續靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel 劑量為每公斤 2×10^6 CAR-T 細胞；(B2) 若 B1 未通過 DLT 標準，則進入 B2 劑量組合：預處理化療靜脈輸注每日 cyclophosphamide 30 mg/kg (2 天) 及 fludarabine 25 mg/m² (5 天)，後續靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel 劑量為每公斤 1×10^6 CAR-T 細胞；(A2) 若 A1 未通過 DLT 標準，則進入 A2 劑量組合：預處理化療靜脈輸注每日 cyclophosphamide 500 mg/m² (3 天) 及 fludarabine 30 mg/m² (3 天)，後續靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel 劑量為每公斤 1×10^6 CAR-T 細胞；(A3) 若 A2 未通過 DLT 標準，則進入 A3 劑量組合：預處理化療靜脈輸注每日 cyclophosphamide 300 mg/m² (3 天) 及 fludarabine 30 mg/m² (3 天)，後續靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel 劑量為每公斤 2×10^6 CAR-T 細胞。 [†]其他次要指標包括：實驗室檢查異常數值、抗 axicabtagene ciloleucel 抗體和抗 axicabtagene ciloleucel 雜質抗體的發生率與持續時間、血液檢體中抗 CD19 CAR-T 細胞的存在時間及含量、血液檢體中細胞激素存在的時間及含量及受試者血液檢體中反轉錄病毒複製能力 (replication competent retrovirus) 檢測。 [*]關於期中分析的部分，於試驗計畫書上為機密資料，僅說明獨立數據安全監測委員會在第 II 期臨床試驗中可以針對期中分析進行建議。 縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；ORR, overall response rate；DoR, duration of response；PFS, progression-free survival；OS, overall survival。		

B. ZUMA-1 試驗臨床療效

第 II 期試驗納入受試者期間為 2015 年 11 月至 2016 年 09 月。受試者來自

北美及以色列，有 111 名受試者被招募進入此試驗，其中有 110 名受試者完成 axicabtagene ciloleucel 的製備，但僅有 101 人接受 axicabtagene ciloleucel 輸注（即 mITT 族群）⁹⁹，包含 77 名 DLBCL，及 24 名 PMBCL 或 TFL。

ZUMA-1 試驗受試者基期特徵如表二十一。在第 I 期及第 II 期試驗中受試者年齡均約為 59 歲，65 歲以上族群分別各佔 43% 和 24%；接受前線治療中位數均為 3 線，原發性難治的病人各佔 0% 和 3%，對於第 2 線或更後線治療難治者各佔 43% 和 76%，接受 ASCT 治療後復發的病人各佔 57% 和 21%。

表二十一、ZUMA-1 試驗受試者基期特徵*（僅摘錄部分）

基期特徵	第 I 期 (N=7)	第 II 期 (N=101)
年齡		
中位數，歲（四分位距）	59（34 至 69）	58（51 至 64）
≥65 歲，人數（%）	3（43）	24（24）
性別，人數（%）		
女性	2（29）	33（33）
男性	5（71）	68（67）
ECOG PS 分數，人數（%）		
0 分	4（57）	42（42）
1 分	3（43）	59（58）
疾病分期，人數（%）		
I 或 II 期	3（43）	15（15）
III 或 IV 期	4（57）	86（85）
IPI 分數，人數（%）		
0 至 2	5（71）	55（54）
3 或 4	2（29）	46（46）
前線治療狀態		
中位數，數量（四分位距）	3（3 至 4）	3（2 至 4）
接受一線治療，人數（%）	0	3（3）
接受兩線治療，人數（%）	1（14）	28（28）
接受三線（含以上）治療，人數（%）	6（86）	70（69）
過去病史，人數（%）		
原發性難治病史	1（14）	26（26）
對連續兩線治療產生抗藥性	1（14）	54（53）
次族群，人數（%）		
原發性難治	0	3（3）
對於第二線或是更後線治療難治	3（43）	77（76）
對於前一線治療最佳治療反應為疾病惡化	3（43）	67（66）
接受 ASCT 治療後復發	4（57）	21（21）

⁹⁹ 有 3 名受試者在治療前死亡（2 人死於疾病惡化，1 人死於腫瘤溶解症後群），有 5 名受試者死於不良事件（以下病因各有 1 人：小腸阻塞、缺氧及胸腔積水、脊椎狹窄、深層靜脈血栓及敗血症），有 2 名因無法評估的疾病而未接受 axicabtagene ciloleucel 輸注。

基期特徵	第 I 期 (N=7)	第 II 期 (N=101)
*考量後續摘錄的療效結果存在第 I、II 期結果合併呈現及僅呈現第 II 期結果的狀況，本表之基期特徵摘自追蹤時間中位數 27.1 個月的研究結果，由於其結果將第 I 期第 II 期族群基期特徵分開呈現。此外，本表未提供 DLBCL、PMBCL 及 TFL 病人比例，經查詢其次族群結果分析，其人數應分別為 77 人、16 人及 8 人。		

ZUMA-1 試驗總共有 3 篇正式期刊論文發表[35-37]，主要分析及延長 1 年的結果發表於 2017 年，追蹤時間中位數包含 8.7 個月（至少追蹤 6 個月）及 15.4 個月（至少追蹤 1 年）[35]；長期追蹤分析結果共有 2 篇，分別為追蹤時間中位數為 27.1 個月[36]，及追蹤時間中位數為 63.1 個月[37]。在追蹤時間中位數為 8.7 月時，在第一次輸注 axicabtagene ciloleucel 後具有治療反應卻惡化的受試者中，有 9 人接受再次輸注，其中有 5 人具治療反應（2 人 CR 和 3 人 PR）^{tr}。

針對第 II 期病人之試驗結果指出，接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後達反應時間中位數為 1.0 個月（95% CI 0.8 至 6.0），而治療反應在不同追蹤時長的數值大致一致。在追蹤時間中位數為 8.7 個月時，主要療效指標 ORR 為 82%，其中有 54%達到 CR；DoR 中位數為 8.1 個月^{ss}。針對存活分析的部分，在最長追蹤時間中位數 63.1 個月時，PFS 中位數為 5.9 個月，OS 中位數為 25.8 個月。ZUMA-1 試驗的療效相關結果彙整如表二十二。

ZUMA-1 試驗中與本案相關之次族群，在不同追蹤時間呈現的指標不具一致性，節錄相關結果於後。追蹤時間中位數為 8.7 個月時，對於第二線以後治療難治之次族群（N=78）ORR 為 0.83（95% CI 0.73 至 0.89），接受 ASCT 後復發之次族群（N=21）ORR 為 0.76（95% CI 0.53 至 0.91）^{tt}。整體來說，在所有次族群分析結果，皆可呈現與整體族群一致的治療反應率，包含年齡、疾病分期、IPI 分級、細胞起源狀態（GCB 或 ABC）等。在追蹤時間中位數為 27.1 個月時，對於第二線以後治療難治之次族群，在第 24 個月仍維持治療反應的比例為 0.36（95% CI 0.73 至 0.89），接受 ASCT 後復發之次族群在第 24 個月仍維持治療反應的比例為 0.52（95% CI 0.30 至 0.74）^{uu}。LBCL 不同亞型的次族群分析結果彙整如附錄五。

^{trtr} 在追蹤時間中位數為 63.1 個月時，11 位仍存活但未達到持續反應的病人中，所有病人皆發生疾病惡化；其中有 8 位接受後續治療，2 位再次接受 axicabtagene ciloleucel。

^{ss} 在追蹤時間中位數為 63.1 個月時，達完全緩解的病人反應持續時間中位數為 62.2 個月（95% CI 12.9 至無法估算），達部分緩解的病人反應持續時間中位數為 1.9 個月（95% CI 1.3 至 2.1）。

^{tt} 追蹤時間中位數為 8.4 個月時，對於第二線或是更後線治療復發病人之次族群中共有 78 名受試者，其中有 83 名可達到 ORR（包括 CR 與 PR）；接受 ASCT 後復發之次族群共有 21 名受試者，其中有 16 名可達到 ORR（包括 CR 與 PR）。

^{uu} 追蹤時間中位數為 27.1 個月時，整體受試者 101 人中有 39 名受試者仍維持治療反應，比例為 0.39（95% CI 0.29 至 0.49）；對於第二線或是更後線治療復發病人之次族群中共有 77 名受試者，其中有 28 名受試者仍維持治療反應；接受 ASCT 後復發之次族群中共有 21 名受試者，其中有 11 名受試者仍維持治療反應。

表二十二、ZUMA-1 試驗整體試驗族群 (mITT) 療效結果*

	接受 axicabtagene ciloleucel				
數據截止分析時間	2017 年 1 月	2017 年 8 月		2018 年 8 月	2021 年 8 月
追蹤時間中位數	8.7 個月 (主要分析)	15.4 個月		27.1 個月	63.1 個月
人數	101	108*		101	101
治療反應（研究者/中央獨立委員會） [†]					
ORR	82%；71%	82%		83%；74%	83%
CR	54%；51%	58%		58%；54%	58%
DoR 中位數，月（95%CI）	8.1（3.3 至 NE）	11.1（3.9 至 NE）		11.1（4.2 至 NE）	11.1（4.2 至 51.3）
存活分析					
PFS 中位數，月（95%CI）	-	5.8（3.3 至 NE）		5.9（3.3 至 15.0）	5.9（3.3 至 15.0）
PFS（95%CI）	-	6 個月	49%（39%至 58%）	24 個月（估計值）： 72.0%（56.0%至 83.0%）	60 個月（估計值）： 31.8%（22.9%至 41.1%）
		12 個月	44%（34%至 53%）		
		15 個月	41%（31%至 50%）		
OS 中位數，月（95%CI）	-	未達到		未達到（12.8 至 NE）	25.8（12.8 至 NE）
OS（%）	-	6 個月	78%（69%至 85%）	24 個月（估計值）： 50.5%（40.2%至 59.7%）	60 個月（估計值）： 42.6%（32.8%至 51.9%）
		12 個月	59%（49%至 68%）		
		18 個月	52%（41%至 62%）		
*追蹤時間中位數為 15.4 個月時，其結果合併第 I 期（7 人）及第 II 期樞紐試驗（101 人）受試者進行分析；ORR 為主要指標，DoR、PFS、OS 均為次要指標。 [†] 本表格擷取之數據前者為研究者所判定，後者為中央獨立委員會所判定；若表格中僅有一個數字則為研究者評估結果。 縮寫：ORR, objective response rate；CR, complete response；DoR, duration of response；PFS, progression-free survival；OS, overall survival；NE, not be estimated					

C. ZUMA-1 試驗臨床安全性

根據追蹤時間中位數為 63.1 個月的結果，總計有 59 名病人死亡，大部分原因為疾病惡化 (45 人)，其中 40 人在接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後一年內死亡；4 人死於不良事件 (其中 2 名與 axicabtagene ciloleucel 相關，2 名與 axicabtagene ciloleucel 無因果關係)^{vv}。其他詳細數值如表二十三所示。

表二十三、ZUMA-1 試驗死亡原因及發生時間 (追蹤時間中位數為 63.1 個月)

	接受 axicabtagene ciloleucel (N=101)						
追蹤時間	總數	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年	五年以上
死亡人數 (%)	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
死亡原因，人數 (%)							
疾病惡化	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
不良事件	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
次發性癌症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
其他	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0
*3 名因感染、2 名因心臟驟停、1 名因肺部土壤絲菌病 (pulmonary nocardiosis)、1 名因敗血症、1 名因先前 ASCT 併發症 (與 axicabtagene ciloleucel 無關) 骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 和 1 名不明原因死亡。							

追蹤時間中位數為 8.7 個月時，第 I 期樞紐試驗受試者共 101 位中，所有受試者皆發生過一次不良事件，95% 的受試者發生過 3 級以上不良事件。最常見任何等級不良事件為發燒 (85%)、嗜中性白血球低下 (84%) 及貧血 (66%)；最常見三級以上不良事件為嗜中性白血球低下、貧血和血小板低下。更長期的安全性結果大致與此次一致，詳細數值見表二十四。

表二十四、ZUMA-1 試驗治療相關不良事件發生率 (追蹤時間 8.7 個月)

事件	任何等級	1 級或 2 級，人數 (%)	≥3 級，人數 (%)
總計	101 (100)	5 (5)	96 (95)
發燒	86 (85)	72 (71)	14 (14)
嗜中性白血球低下	85 (84)	6 (6)	79 (78)
貧血	67 (66)	24 (24)	43 (43)
低血壓	60 (59)	46 (46)	14 (14)
血小板低下	59 (58)	21 (21)	38 (38)
噁心	59 (58)	59 (58)	0
疲勞	52 (51)	50 (50)	2 (2)

^{vv} 與 axicabtagene ciloleucel 相關的 2 名受試者死因分別為心臟驟停導致的腦損傷及噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis)；與 axicabtagene ciloleucel 無因果關係的 2 名受試者死因分別為敗血症與肺栓塞。

事件	任何等級	1 級或 2 級，人數 (%)	≥3 級，人數 (%)
食慾下降	50 (50)	48 (48)	2 (2)
頭痛	47 (47)	46 (46)	1 (1)
腹瀉	43 (43)	39 (39)	4 (4)
低白蛋白血症	41 (41)	40 (40)	1 (1)
低鈣血症	40 (40)	34 (34)	6 (6)
畏寒	39 (39)	39 (39)	0
心動過速	39 (39)	37 (37)	2 (2)

在追蹤時間中位數為 8.7 個月時，研究者針對特殊不良事件的分析結果顯示，有 93% (94 人) 受試者曾經歷過 CRS，其中 13% (11 人) 為三級以上。CRS 發生時間中位數為輸注後 3 天，自 CRS 中康復所需時間中位數為 8 天。針對神經學相關不良事件，有 64% (65 人) 受試者曾經歷過，其中 28% (28 人) 為三級以上；發生時間中位數為輸注後 5 天，自神經學相關不良事件中康復所需時間中位數為 17 天。五年追蹤數據的安全性整體與此次一致。此外，目前沒有與 axicabtagene ciloleucel 相關之繼發性癌症發生^{ww}。

(3) R/R LBCL 第三線（含以上）治療：日本銜接性試驗 JapicCTI-183914

A. JapicCTI-183914 試驗設計

JapicCTI-183914 試驗為一項日本多中心、開放式第 II 期臨床試驗，其目的為評估 R/R LBCL 病人使用 axicabtagene ciloleucel 的療效與安全性，該試驗設計與方法摘錄於表二十五。JapicCTI-183914 試驗贊助者為 Gilead Sciences 和 Daiichi Sankyo 公司^{xx}，於日本臨床試驗網站（Japan Registry of Clinical Trials, jRCT）的編號為 jRCT1080223858，試驗已於 2024 年 7 月 31 日完成[51]。以下摘錄本案相關內容於後。

表二十五、JapicCTI-183914 試驗簡介

試驗設計	日本、開放式、多中心、第 II 期試驗	
試驗族群	主要 納入 條件	• 年齡 20 歲以上 • ECOG PS 分數為 0 或 1 分 • 根據 WHO 2016 年的定義診斷為高惡性度 B 細胞 NHL，包括：未分類 DLBCL（包括 ABC 型及 GCB

^{ww} 第 II 期樞紐試驗 ZUMA-1 中（追蹤時間中位數為 63.1 個月時），有 5 名病人具有次發性癌症；其中 2 位為非黑色素瘤皮膚癌，3 位為治療相關骨髓化生不良症候群（經研究者判定為與前線化學治療相關，如：發生於預處理化療後、輸注 axicabtagene ciloleucel 前）。

^{xx} jRCT 網站上註明主要贊助者為 Gilead Sciences，而 JapicCTI-183914 試驗發表文獻註明贊助者為 Daiichi Sankyo 公司；兩間公司於 2017 年進行商業合作協議擴大 YESCARTA 在日本的使用[50]。

		型)、血管內大 B 細胞淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞的大 B 細胞淋巴瘤、伴隨慢性發炎的 DLBCL、EBV 陽性 DLBCL、PMBCL、TFL、HGBL (含/不含 <i>MYC</i> 和 <i>BCL2</i> 和/或 <i>BCL6</i> 重排)、未分類 HGBL。 • 難治或復發的定義須符合以下至少一項： - 接受第一線治療後無治療反應 (原發性難治型；排除對於第一線治療不耐受者)：(1) 對於第一線治療最佳治療反應為疾病惡化，(2) 接受第一線治療至少 4 次療程後最佳治療反應為疾病穩定，且此疾病穩定狀態持續時間不超過接受最後一次治療後的 6 個月 - 對於第二線或是更後線治療無治療反應，包括下列情況：(1) 最近一次療程中最佳治療反應為疾病惡化，(2) 接受最後一線治療至少 2 次療程後最佳治療反應為疾病穩定，且此疾病穩定狀態持續時間不超過接受最後一次治療後的 6 個月 - 接受 ASCT 後復發，包括下列情況：(1) 接受 ASCT 後 12 個月內疾病惡化或復發 (需有活體組織檢驗證明)，(2) 若接受 ASCT 後接受救援性治療，受試者須對最後一線治療無治療反應或復發 • 對於化學治療難治或接受 ASCT 後 12 個月內復發 • 先前須至少接受以下治療： - 抗 CD20 單株抗體 - 接受含有 anthracycline 的化學治療組合 - TFL 受試者接受先前針對濾泡性淋巴瘤治療 • 根據修訂後的國際工作組織惡性淋巴瘤療效評估標準具有至少一個可測量的病灶 • 不具有中樞神經淋巴瘤 • 具有足夠骨髓功能*
	主要排除條件	• 具除黑色素瘤皮膚癌或原位癌以外的惡性腫瘤病史 (除非已痊癒至少三年) • 具有慢性淋巴性白血病的 Richter 轉化病史 • 先前接受過 ASCT • 先前接受過抗 CD19 治療或 CAR-T 治療或基因改造 T 細胞療法
試驗用藥		1. 確認納入試驗後 5 天內：進行白血球分離術 2. 接受 axicabtagene ciloleucel 前 5 天至前 3 天 (共 3 天) 接受預處理化療：靜脈輸注每日 cyclophosphamide 500 mg/m² 及

	fludarabine 30 mg/m ² 3. 靜脈輸注 axicabtagene ciloleucel：每公斤 2x10 ⁶ CAR-T 細胞	
再次使用 試驗用藥	若病人符合以下條件可以進行再次治療： - 在第 3 個月評估時具治療反應（CR 或 PR） - 在 axicabtagene ciloleucel 輸注後超過 3 個月後疾病復發 - 腫瘤細胞需藉由活體組織檢驗確認為 CD19 陽性 - 受試者須符合原本試驗招募條件，除未使用過 axicabtagene ciloleucel 外 - 接受過第一劑 axicabtagene ciloleucel 輸注後未接受過其他治療淋巴瘤之藥物 - 預處理化療的不良事件(除脫髮以外)需控制在 1 級以下(含)或回復到基期狀態 - 受試者未經歷 DLT - 受試者未產生抗 axicabtagene ciloleucel 抗體或抗牛血清白蛋白抗體；若受試者具有以上抗體，但符合原本試驗招募條件仍可接受再次治療	
試驗指標	主要指標	由研究者評估 ORR
	次要指標	• 由中央盲性委員會評估 ORR • 由研究者評估 ORR • 達 CR 比例、DoR、TTR • PFS、OS • 治療期間發生的不良事件、嚴重不良事件、感興趣的不良事件
統計分析	統計方法	• JapicCTI-183914 試驗假說為 axicabtagene ciloleucel 用於 R/R LBCL 治療的 ORR 預期為 60%，ORR 閾值則參考 SCHOLAR-1 結果設立為 26%。 • 整體統計水準為單尾檢定小於 0.05。 • 療效分析採用調整後治療意向族群（mITT），即為接受至少每公斤 1x10⁶ CAR-T 細胞（axicabtagene ciloleucel）輸注的受試者；安全性分析族群為接受 axicabtagene ciloleucel 輸注的受試者。
	分析時間	• JapicCTI-183914 試驗分為兩階段： - 第一階段為 10 名受試者達 CR 或 PR、退出試驗或追蹤超過 3 個月時執行的期中分析。若 10 人中有 6 人以上達 CR 或 PR 則 axicabtagene ciloleucel 被視為是有效治療；若 10 人中少於 2 人（含）達 CR 或 PR 則 axicabtagene ciloleucel 被視為是無效的（futility）並終

		止試驗；若 10 人中有 3 至 5 人達 CR 或 PR 則進入第二階段。 - 第二階段會再招募 6 人，若 16 人中有 8 人（含）達 CR 或 PR 則 axicabtagene ciloleucel 被視為是有效的；若 10 人中少於 7 人（含）達 CR 或 PR 則 axicabtagene ciloleucel 被視為是無效的。 - DLT 會在 3 個受試者接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後 28 天執行。
*定義為絕對嗜中性白血球數量$\geq 1000/\mu\text{L}$、血小板數量$\geq 75,000/\mu\text{L}$及絕對淋巴球數量$\geq 100/\mu\text{L}$。 縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；DLT, dose-limited toxicity；ORR, overall response rate；CR, complete response；PR, partial response；DoR, duration of response；TTR, time to response；PFS, progression-free survival；OS, overall survival。		

B. JapicCTI-183914 試驗臨床療效

首位受試者納入時間為 2019 年 10 月。受試者來自日本多個中心，有 17 名受試者被招募進入此試驗，最終有 16 人接受 axicabtagene ciloleucel 輸注^{yy}，但僅有 15 名受試者進入療效評估^{zz}。

JapicCTI-183914 試驗是受者基期特徵如表二十六。該試驗總共納入 87.5% 的 DLBCL、6.3% 的 PMBCL 及 6.3% 的 TFL 病人。受試者的疾病治療狀態如下：本案相關族群（對於第二線或是更後線治療復發病人）約佔 62.5%，接受 ASCT 治療後復發的病人約佔 37.5%。

表二十六、JapicCTI-183914 試驗基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	安全性分析族群 (N=16)
根據研究者判定的疾病類型，人數 (%)	
DLBCL	14 (87.5)
PMBCL	1 (6.3)
TFL	1 (6.3)
HGBL	0 (0.0)
基本資訊	
中位數 (範圍)，歲	58 (44 至 70)
≥ 65 歲，人數 (%)	5 (31.3)
男性，人數 (%)	11 (68.8)
女性，人數 (%)	5 (31.3)
體重中位數 (範圍)，公斤	63.6 (44.6 至 78.2)

^{yy} 1 名受試者在接受 axicabtagene ciloleucel 輸注前疾病惡化。

^{zz} 1 名受試者接受 axicabtagene ciloleucel 輸注 $< \text{每公斤 } 1 \times 10^6$ 。

基期特徵	安全性分析族群 (N=16)
ECOG PS，人數 (%)	
0	12 (75.0)
1	4 (25.0)
疾病分期，人數 (%)	
I	4 (25.0)
II	4 (25.0)
III	1 (6.3)
IV	7 (43.8)
IPI，人數 (%)	
0	3 (18.8)
1	4 (25.0)
2	3 (18.8)
3	4 (25.0)
4	2 (12.5)
5	0 (0.0)
CD19 陽性，人數 (%)	
是	13 (81.3)
否	1 (6.3)
遺失數據	2 (12.5)
先前疾病狀態，人數 (%)	
先前接受三線 (含) 以上治療	12 (75.0)
復發或難治型次族群，人數 (%)	
原發性難治	0 (0.0)
對於第二線或是更後線治療難治	10 (62.5)
ASCT 後復發	6 (37.5)

JapicCTI-183914 試驗總共有 2 篇正式期刊論文發表[38, 39]，分別為發表於 2022 年的追蹤時間中位數為 5.5 個月（至少追蹤 3 個月）的期中分析結果[39]，以及發表於 2023 年的追蹤時間中位數為 13.4 個月的分析結果（至少追蹤 1 年）[38]。

JapicCTI-183914 試驗療效相關結果彙整如表二十七。接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後，ORR 在 2 個不同追蹤時間點均為 86.7%，達 CR 的受試者比例則是從 26.7%提升至 53.3%；達完全反應時間中位數為 0.95 個月（95% CI 0.85 至 2.86）。存活分析方面，追蹤時間中位數為 5.5 個月時，53.3%（8/15 名）受試者未發生疾病惡化或死亡，存活率為 86.7%（13/15 名）；第 12 個月的 PFS 及 OS 比例分別為 61.5%及 73.3%。

在追蹤時間中位數為 13.4 個月時，有 7 名受試者在接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後經歷難治或是復發，其中 1 名受試者在接受 axicabtagene ciloleucel 輸注後 6 個月後復發，因此再次接受第二劑輸注。總共有 5 名病人死亡，其中一名為在疾病惡化後接受 ASCT，因移植相關併發症死亡。

表二十七、JapicCTI-183914 試驗療效結果

	接受 axicabtagene ciloleucel	
數據截止分析時間	2019 年 10 月	2020 年 7 月
追蹤時間中位數	5.5 個月	13.4 個月
人數	15 [†]	15 [†]
治療反應*		
主要指標 - ORR	86.7%	86.7%
CR	26.7%	53.3%
DoR 中位數，月（95% CI）	5.6（2.2 至 NE）	未到達
存活分析		
PFS 中位數，月（95% CI）	6.5（2.9 至 NE）	未到達
第 12 個月 PFS	-	53.3%（26.3%至 74.4%）
OS 中位數，月（95% CI）	未到達（6.9 至 NE）	未到達
第 12 個月 OS	-	73.3%（43.6%至 89.1%）
*本表格擷取之數據均為研究人員評估結果。 [†]有 1 名受試者因為過敏反應(anaphylactic reaction)停止輸注，而由於此病人未接受每公斤 1x10⁶CAR-T 細胞 (axicabtagene ciloleucel) 輸注，因此未納入療效分析。 縮寫：ORR, objective response rate；CR, complete response；DoR, duration of response；PFS, progression-free survival；OS, overall survival；NE, not be estimated。		

C. JapicCTI-183914 試驗安全性

在追蹤時間中位數為 5.5 個月時，因預處理化療及 axicabtagene ciloleucel 治療相關不良事件發生率為 100%，且皆為 3 級以上；治療期間發生的嚴重不良事件發生率為 81.3%；其中一名受試者因為過敏反應終止治療。

在追蹤時間中位數為 5.5 個月時，治療期間最常見的任何等級不良事件為發燒（87.5%）、淋巴球減少症（81.3%）及嗜中性白血球低下（81.3%）；最常見三級以上治療相關不良事件為嗜中性白血球低下（81.3%）、淋巴球減少症（81.3%）及血小板低下（62.5%）。個別不良事件發生率詳見表二十八。

Axicabtagene ciloleucel 相關特殊不良事件，神經學相關不良事件未發生於此試驗中；治療相關 CRS 發生率為 81.3%，其中一名病人達三級以上。一年追蹤數據中安全性與此次結果一致。

表二十八、JapicCTI-183914 試驗常見 TEAEs（追蹤時間中位數 5.5 個月）

事件	任何等級，人數（%）	3 級以上，人數（%）
發燒	14（87.5）	2（12.5）
淋巴球減少症	13（81.3）	13（81.3）
嗜中性白血球低下	13（81.3）	13（81.3）
血小板低下 ^d	12（75.0）	10（62.5）
白血球低下 ^e	9（56.3）	9（56.3）
食慾下降	9（56.3）	4（25.0）
腹瀉	8（50.0）	3（18.8）
噁心	8（50.0）	0（0.0）
嗜中性白血球低下合併發燒	7（43.8）	7（43.8）
貧血	7（43.8）	5（31.3）
丙麩氨酸轉移酶（gamma-glutamyl transferase）升高	7（43.8）	1（6.3）
天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）升高	7（43.8）	1（6.3）
縮寫：TEAE, treatment-emergent adverse event。		

◆ 系統性文獻回顧暨統合分析及網絡統合分析

(1) R/R LBCL 第三線（含以上）：Gagelmann 等人的研究[40]

A. Gagelmann 等人的研究設計

Gagelmann 等人的研究旨在評估高惡性度 R/R LBCL 病人，接受 axicabtagene ciloleucel 與 tisagenlecleucel 兩種 CAR-T 治療的療效與特殊不良事件發生率。納入文獻搜尋條件以比較性研究為主，並排除試驗資料的配對調整比較結果。最後總共納入 8 篇回溯性比較性試驗，評估中心多位於歐美地區，納入評估的受試者總計為 2,372 人，先前接受過的治療線別中位數均為 2 線（含）以上。本篇研究由 Kite Pharma（Gilead 子公司）贊助。

B. Gagelmann 等人的研究結果

輸注 CAR-T 治療後 3 個月內治療反應，不論是 ORR 還是 CR，axicabtagene ciloleucel 組均高於 tisagenlecleucel 組；而在輸注 CAR-T 治療後 1 年的 DoR 兩組間相近（ $P=0.42$ ）。存活分析的部分，輸注後 1 年 axicabtagene ciloleucel 組的無惡化存活率高於 tisagenlecleucel 組，而整體存活率兩組之間則沒有顯著差異。詳細數值如表二十九。

表二十九、Gagelmann 等人的療效研究結果*

療效指標 [†]	AXI 組 總人數	TIS 組 總人數	勝算比 (95% CI)	有利於 [‡]	統計顯著性 [§]
輸注後 3 個月的 ORR	1,009	756	1.93 (1.57 至 2.37)	AXI	P<0.01
輸注後 3 個月的 CR	1,009	756	1.65 (1.35 至 2.02)	AXI	P<0.01
輸注後 1 年的 PFS	941	725	0.60 (0.48 至 0.74)	AXI	P<0.01
輸注後 1 年的 OS	926	715	0.84 (0.68 至 1.02)	AXI	P=0.08
* AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；TIS 代表 tisagenlecleucel。 [†] 輸注後 3 個月的治療反應總共參酌 7 篇文獻，輸注後 1 年的存活分析總共參酌 6 篇文獻。 [‡] 本表中有利於何種介入治療僅以估計值作為判斷標準。 [§] 雙尾檢定值 P<0.05 即定義為具有顯著差異，於本表格以淺橘色底色標示。					

在安全性相關分析結果，研究者分別分析了特殊不良事件（如：CRS 和 ICANS）及血液相關不良事件的發生率。結果顯示，在特殊不良事件中 axicabtagene ciloleucel 組發生率皆高於 tisagenlecleucel 組，其中僅 3 級以上的 CRS 發生率不具統計顯著差異；在血液相關不良事件中，嚴重嗜中性球低下發生率，axicabtagene ciloleucel 組統計上顯著高於 tisagenlecleucel 組。詳細數值如表三十。

表三十、Gagelmann 等人的安全性研究結果*

療效指標 [†]	AXI 組 總人數	TIS 組 總人數	勝算比 (95% CI)	有利於 [‡]	統計顯著性 [§]
任何等級 CRS	991	728	3.23 (2.20 至 4.74)	TIS	P<0.01
3 級以上 CRS	991	728	1.03 (0.59 至 1.82)	TIS	P=0.92
任何等級 ICANS	991	728	4.04 (2.90 至 5.65)	TIS	P<0.01
3 級以上 ICANS	991	728	4.03 (2.52 至 6.46)	TIS	P<0.01
輸注後 1 個月 3 級以上血小板低下	426	377	1.68 (0.89 至 3.18)	TIS	P=0.11
輸注後持續發生的血小板低下	426	377	1.92 (0.80 至 4.65)	TIS	P=0.15
輸注後 1 個月 3 級以上嗜中性球低下	426	377	2.06 (1.27 至 3.33)	TIS	P<0.01
* AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；TIS 代表 tisagenlecleucel。 [†] CRS 不良事件發生率總共參酌 8 篇文獻，ICANS 不良事件發生率總共參酌 8 篇文獻，血液相關不良事件發生率總共參酌 5 篇文獻。 [‡] 本表中有利於何種介入治療僅以估計值作為判斷標準。 [§] 雙尾檢定值 P<0.05 即定義為具有顯著差異，於本表格以淺橘色底色標示。					

C. Gagelmann 等人的研究限制

- (a) 由於缺乏前瞻性對照試驗比較 axicabtagene ciloleucel 及 tisagenlecleucel 兩項 CAR-T 治療，因此該研究主要評估證據來源為真實世界數據；然而，此種數

據內容本身就可能具有較高的偏誤，並且在合併結果時更可能放大此部分缺陷。

- (b) 由於 CAR-T 也可作為移植治療的銜接治療，而大部分研究僅著重於 CAR-T 治療結果，而未追蹤後續治療相關數據。
- (c) 納入文獻中有兩篇存在較高偏誤風險，主要源自於樣本數較低；此外，其中一篇主要著重於資源運用分析，僅將療效與安全性作為次要指標，因此可能存有損耗性偏誤 (attrition bias) 及選擇偏誤。研究者認為上述兩篇研究仍針對現行證據提供足夠資訊。

(2) R/R LBCL 第三線 (含以上)：Oluwole 等人的研究 (2024 年) [44]

A. Oluwole 等人的研究設計

Oluwole 等人的研究旨在透過網絡統合分析評估不同 CAR-T 治療相對於救援性化學治療，作為 R/R LBCL 病人三線以上治療之療效及安全性。納入文獻搜尋條件為對照組為救援性化學治療或是歷史性對照的標準照護，文獻類別為模擬 RCT，包含傾向分數配對分析及族群調整間接比較 (population adjusted indirect comparison)，並排除真實世界數據。本篇研究由 Kite Pharma (Gilead 子公司) 贊助。

在主要療效分析結果中納入三篇以救援性化學治療為共同對照組的間接比較文獻，包括以傾向分數配對分析 SCHOLAR-1 與 ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel)、CORAL^{aaa}與 JULIET (tisagenlecleucel)^{bbb}，及配對校正間接比較 (matching adjusted indirect comparison, MAIC) SCHOLAR-1 與 TRANSCEND^{ccc} (lisocabtagene maraleucel)。在延伸性分析結果中另外納入五篇非定錨 MAIC，比較不同 CAR-T 之間的療效及安全性差異，分別為 2 篇比較 ZUMA-1 與 TRANSCEND、2 篇比較 TRANSCEND 與 JULIE, T 和 1 篇 JULIET 與 ZUMA-1。以下擷取相關內容於後。

由於多個共變數在原始文獻中已進行調整，包括 NHL 亞型、對於前線治療數和 IPI 分數等；因此，研究者在進行網絡統合分析時，僅將年齡及先前是否有接受幹細胞移植 2 項因素做為共變數進行調整，調整後 CAR-T 組別的有效樣本數約為 80 至 248 人，調整後救援性化學治療的有效樣本數約為 145 至 636 人，詳細數值如表三十一。

^{aaa} CORAL 試驗是一項多國多中心、開放式、隨機第 III 期臨床試驗，旨在比較接受三個療程 R-ICE 或 R-DHAP 後接著接受 ASCT (合併/不合併用 rituximab 做為維持療法) 用於第二線治療失敗之 DLBCL 病人的療效[52]。

^{bbb} 該傾向配對分析過程中已排除 CORAL 試驗中後續接受 ASCT 族群的資料[53]。

^{ccc} TRANSCEND-NHL-001 試驗是一項開放式第 I 期臨床試驗，主要於英國執行，旨在評估 R/R B 細胞 NHL 病人使用 lisocabtagene maraleucel 作為第三線或以上治療的療效及安全性[54]。

表三十一、Oluwole 等人的研究中調整後各組別之有效樣本數*

	AXI vs. CT	LIS vs. CT	TIS vs. CT
CAR-T 組有效樣本數	80 至 81	142	11 至 143
救援性化學治療有效樣本數	331 至 340	523 至 603	205
* AXI 代表 axicabtagene ciloleucel ; LIS 代表 lisocabtagene maraleucel ; TIS 代表 tisagenlecleucel ; CT 代表救援性化學治療。			

B. Oluwole 等人的研究結果

主要療效分析結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於 tisagenlecleucel 與 lisocabtagene maraleucel，統計上可顯著改善 OS；且 axicabtagene ciloleucel 相較於 tisagenlecleucel，統計上亦可顯著達到較高的 ORR。詳細數據如表三十二所示。

表三十二、Oluwole 等人的療效研究結果*

	OS 風險比 (95% CI)	ORR 勝算比 (95% CI)	CR 勝算比 (95% CI)
相較於救援性化學治療			
AXI vs. CT	0.27 (0.19 至 0.38) †	9.29 (5.18 至 18.16) †	8.57 (4.95 至 15.00) †
LIS vs. CT	0.50 (0.40 至 0.60) †	7.06 (4.71 至 10.73) †	12.89 (8.06 至 20.87) †
TIS vs. CT	0.57 (0.44 至 0.73) †	1.66 (1.05 至 2.61) †	-
CAR-T 之間互相比較			
AXI vs. LIS	0.54 (0.37 至 0.79) †	1.32 (0.64 至 2.89)	0.67 (0.32 至 1.39)
AXI vs. TIS	0.47 (0.26 至 0.88) †	5.63 (2.66 至 12.54) †	-
LIS vs. TIS	0.87 (0.42 至 1.78)	4.26 (2.33 至 7.93) †	-
* AXI 代表 axicabtagene ciloleucel ; LIS 代表 lisocabtagene maraleucel ; TIS 代表 tisagenlecleucel ; CT 代表救援性化學治療。			
†代表 2 組具統計上顯著差異。			

在延伸性分析的安全性結果中，整體而言，axicabtagene ciloleucel 在 CRS 及神經學相關事件的發生風險皆高於 tisagenlecleucel 與 lisocabtagene maraleucel，其中僅 3 級以上 CRS 發生率低於 tisagenlecleucel，但並無統計顯著差異。詳細數據如表三十三所示。

表三十三、Oluwole 等人的安全性研究結果*

	所有等級 CRS 勝算比(95% CI)	3 級以上 CRS 勝算比(95% CI)	所有等級神經學相關事件勝算比 (95% CI)	3 級以上神經學相關事件勝算比 (95% CI)
AXI vs. LIS	36.77 (15.46 至 98.16) †	4.63 (2.01 至 11.48) †	5.98 (3.00 至 12.26) †	4.53 (2.68 至 7.69) †
AXI vs. TIS	19.97 (7.14 至 60.48) †	0.47 (0.17 至 1.13)	6.15 (2.43 至 16.07) †	2.85 (1.47 至 5.45) †
LIS vs. TIS	0.54 (0.32 至 0.90) †	0.10 (0.03 至 0.26) †	1.02 (0.55 至 1.93)	0.63 (0.32 至 1.21)

* AXI 代表 axicabtagene ciloleucel；LIS 代表 lisocabtagene maraleucel；TIS 代表 tisagenlecleucel。
代表 2 組具統計上顯著差異。

C. Oluwole 等人的研究限制

- (a) 一般 NMA 納入文獻為 RCT，然而本篇研究納入文獻為「模擬」RCT 的間接比較，使得估計值的不確定性提高^{ddd}。
- (b) 研究者進行調整基期特徵的相關因素可能未包含所有觀察到的干擾因子，例如 LDH 為一項重要預後評估因子，但未納入調整模型中。
- (c) 主要分析的三篇文獻未提供安全性相關指標，導致主要分析結果受到限制。

(六) 建議者提供之資料

針對療效評估相關證據，建議者並未提供有關設定 PICOS 進行系統性文獻搜尋步驟，或對於所提供之文獻的篩選標準相關說明，因此本報告無法清楚了解建議者提供之文獻是否足以代表目前可得的實證資料以支持其相關論述。

建議者此次提供的療效評估相關內容，包含 2 篇第二線樞紐試驗 ZUMA-7 試驗結果[46, 48]，及 3 篇第三線樞紐試驗 ZUMA-1 試驗結果[35-37]，相關重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」，於此不再贅述。其餘文獻中包括 1 篇真實世界數據期刊論文[55]、2 篇真實世界數據研討會摘要[56, 57]、1 篇探討真實世界與臨床試驗中不同種族的治療結果[58]、1 篇間接比較[59]，及 1 篇以真實數據進行 SR 暨 MA 的分析結果[43]，以下分段討論內容合適性及與本案相關之內容。

建議者提供之法國真實世界數據[55]及間接比較研究[59]，皆分別已納入「電子資料庫相關文獻」中的 MA[40]及 NMA[44]；2 篇真實世界數據研討會摘要[56, 57]分別為於中國和美國執行之研究結果，均不符合本報告設定之 PICOS，因此上述研究結果不另摘錄。1 篇探討不同種族的治療結果指出，不同種族間接受 axicabtagene ciloleucel 可達到一致的 OS 及安全性[58]。於後重點摘述 Jacobson 等人的 MA 結果，供參考。

Jacobson 等人的研究[43]旨在使用真實世界數據進行統合分析以評估 R/R LBCL 病人使用 axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 的相對療效及安全性。其納入文獻篩選條件為：發表於 2017 年 1 月至 2022 年 7 月的前瞻性或回溯性觀察性研究，且受試者人數大於（含）10 人。在經過篩選移除潛在重複受試者，並且考量分析穩健性，研究者最終採用比較性數據做為主要分析結果；執行研究

^{ddd} 該研究有另外將目前已發表的間接比較證據與主要分析結果進行比較，整體而言針對 axicabtagene ciloleucel 相關分析結果估計值相近。

的中心多位於歐美地區，在先前治療平均中位數在 2 組分別為 2.95 與 2.93。值得注意的是，該研究由 Kite Pharma (Gilead 子公司) 贊助。

療效分析結果顯示^{ccc}，axicabtagene ciloleucel 相對於 tisagenlecleucel，在調整後 PFS (風險比 0.60; 95% CI: 0.47 至 0.77) 及 OS (風險比 0.67; 95% CI: 0.57 至 0.78) 皆具有統計顯著的改善效果；此外，在 ORR (勝算比 2.05; 95% CI: 1.76 至 2.40) 及 CR (勝算比 1.70; 95% CI: 1.46 至 1.96) 兩項指標中，也具有統計顯著較佳的治療效果。安全性結果^{fff}顯示，三級以上 CRS 發生率在 2 組間沒有統計顯著差異 (風險比 0.94; 95% CI: 0.72 至 1.22)，在三級以上 ICANS 發生率，axicabtagene ciloleucel 組具有相對較高的風險 (風險比 3.95; 95% CI: 3.05 至 5.11)。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Yescarta，主成分為 axicabtagene ciloleucel，目前尚未取得我國主管機關核准適應症，建議者提供申請我國查驗登記宣稱之適應症為「第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的大 B 細胞淋巴瘤成人病人」及「接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤成人病人，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL」。此次建議者所申請納入健保給付的 2 個目標族群較申請查驗登記之適應症更為限縮，包含：

1. 目標族群 (一) R/R LBCL 第二線治療：限縮於計劃進行自體幹細胞移植的 LBCL；
2. 目標族群 (二) R/R LBCL 第三線以上治療：限縮於自體造血幹細胞移植後疾病復發或惡化，或無法接受造血幹細胞移植的 LBCL。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症現況，可用於 DLBCL 的藥品成分包括：loncastuximab tesirine、tafasitamab、polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab、epcoritamab、rituximab 及 selinexor 等 8 項藥品。上述藥品經查詢我國健保藥品收載情形，均未給付於 LBCL，而 polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab 和 epcoritamab 等 4 項藥品給付於曾接受過至少兩線以上藥品之 R/R DLBCL；rituximab 須與 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化

^{ccc} PFS 分析資料樣本數總共為 1,529 人，OS 分析資料樣本數總共為 568 人；兩項治療反應分析資料樣本數總共均為 3,279 人。

^{fff} 兩項不良事件分析資料樣本數總共均為 3,344 人。

學療法併用，用於 CD20 抗原陽性 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤，且未特別限制使用線別。

本報告進一步參考國際與我國最新相關臨床指引，於目標族群（一）R/R LBCL 第二線治療，根據 NCCN 及 ESMO 指引，建議以 CAR-T 為優先選擇，若不適用則可考慮使用雙特異性抗體、ADC 或免疫調節藥物等；而我國治療指引對於早期復發之可接受移植者，第二線治療為 CAR-T 治療或移植；若不適合移植，則建議使用化學免疫治療、ADC 及免疫調節藥物治療組合。於目標族群（二）R/R LBCL 三線以上治療，NCCN 及 ESMO 建議與第二線治療相近，而我國治療指引建議使用 CAR-T、移植及其他前線未使用的藥品。另根據系統性文獻回顧結果，本案藥品做為第二線治療，與化學治療合併移植具有直接比較試驗；做為第三線以上治療，與 tisagenlecleucel 及救援性化學治療具有間接比較結果。

綜合考量 WHO ATC code、我國許可適應症、健保給付規定、國內外最新臨床治療指引及實證資料，本報告認為針對目標族群（一）高劑量化學治療合併自體幹細胞移植為合適的療效參考品，且具有直接比較試驗。目標族群（二）tisagenlecleucel、Pola-BR、glofitamab、epcoritamab，或化學免疫治療皆可作為合適的療效參考品；惟其中僅 tisagenlecleucel 與本案藥品 ATC 前五碼相同，且具間接比較研究，因此，本報告認為 tisagenlecleucel 為本案較為合適的療效參考品。

（二）主要醫療科技評估組織之給付建議

R/R LBCL 第二線治療

截至 2025 年 8 月 12 日為止，本報告查獲之醫療科技評估報告於加拿大 CDA-AMC 為 1 份、澳洲 MSAC 為 2 份、英國 NICE 為 1 份，及蘇格蘭 SMC 為 1 份，以下統整評估報告中針對本案藥品的給付建議於表三十四。

各國均參酌第三期臨床試驗 ZUMA-7 之相關證據，並且認可該試驗中的標準照護組（高劑量化學治療合併 ASCT）為適當之參考品。整體而言，各國給付條件，相較於建議者提供之疾病類別具有更詳細說明；值得注意的是加拿大 CDA-AMC 及英國 NICE 將限縮範圍於適合接受 ASCT 者。

表三十四、國際醫療科技評估組織針對 axicabtagene ciloleucel 給付於第二線 R/R LBCL 之評估結論*

醫療科技評估組織 評估報告/ 公告日期*	給付建議	臨床給付條件（須同時符合以下所有條件）
加拿大 CDA-AMC 2023 年 2 月公告	建議給付	對第一線化學免疫治療難治或接受第一線化學免疫治療後 12 個月內復發的 DLBCL 或 HGBL

醫療科技評估組織 評估報告/ 公告日期*	給付建議	臨床給付條件（須同時符合以下所有條件）
		成年病人 • 可以接受 ASCT 者 • 具有良好體能狀態 • 先前未接受過 CAR-T 治療
澳洲 MSAC 2023 年 4 月公告†	建議給付	• 接受第一線化學免疫治療後 12 個月內難治或復發之 CD19 陽性的 LBCL 成年病人。包括： - 未分類 DLBCL（包含 ABC 或 GCB） - TFL - 伴隨慢性發炎的 DLBCL - EBV 陽性 DLBCL - 伴隨 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因重排的 HGBL - 富含 T 細胞/組織細胞的 LBCL - 原發性皮膚 DLBCL（腿型） - PMBCL • 病人的 WHO 體能分數須為 0 或 1 • 病人需具有足夠的腎臟、心臟及肺臟功能 • 治療團隊須評估病人在白血球蒐集及製造期間健康狀態可以被管理，以避免接受 CAR-T 治療時出現快速疾病惡化
英國 NICE 2023 年 6 月公告	建議給付	• 適合接受 ASCT 的 DLBCL 病人 • 完成第一線化學免疫治療後 12 個月內復發或對於第一線化學免疫治療難治者
蘇格蘭 SMC 2024 年 11 月公告	建議給付	• 第一線化學免疫治療 12 個月內復發或對於第一線化學免疫治療難治的 DLBCL 及 HGBL 成年病人
*僅列出最終建議給付之報告或會議結論日期，其他報告或會議結論內容詳見「療效評估報告」章節。 †澳洲 MSAC 之給付條件為廠商提供之草案。		

R/R LBCL 第三線（含以上）治療

截至 2025 年 8 月 12 日為止，本報告查獲之醫療科技評估報告於加拿大 CDA-AMC 為 1 份、澳洲 MSAC 為 2 份、英國 NICE 為 1 份以及蘇格蘭 SMC 為 1 份，以下統整評估報告中針對本案藥品的給付建議於表三十五。

各醫療科技評估組織均參酌第二期單臂臨床試驗 ZUMA-1，惟追蹤時間中位

數略有不同，英國 NICE 為 5 年追蹤療效證據，其餘醫療科技評估組織為 2 至 3 年追蹤療效證據。另外一項證據為 ZUMA-1 與 SCHOLAR-1 的非定錨間接比較證據，各國對於此證據之穩健性存在疑慮，而澳洲 MSAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 則認為此證據已足夠做為評估證據，惟相對療效的量值仍具不確定性。

於參考品部分，僅澳洲 MSAC 提出進行討論，委員會認為救援性化學治療為合適的參考品，由於 tisagenlecleucel 的適應症不包括 TFL 及 PMBCL；而在適用於 axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 兩項 CAT-R 療法的病人族群中，tisagenlecleucel 會是更適當的參考品。

表三十五、國際醫療科技評估組織針對 axicabtagene ciloleucel 給付於第三線 R/R LBCL 之評估結論*

醫療科技評估組織/ 公告日期*	給付建議	臨床給付條件（須同時符合以下所有條件）
加拿大 CDA-AMC 2019 年 8 月公告	建議給付	- 給付於先前接受過兩線或以上全身性治療的 R/R LBCL 成年病人。 - LBCL 類別包括：DLBCL、PMBCL、HGBL 及 TFL。
澳洲 MSAC 2020 年 1 月公告†	建議給付	- DLBCL 及 PMBCL 病人：(1) 接受 ASCT 後復發或 (2) 接受過至少兩線全身性治療後難治或復發；TFL 病人：需在轉化為 DLBCL 後接受至少兩線全身性治療後仍難治或復發 - 病人的 WHO 體能分數須為 0 或 1 - 病人需具有足夠的腎臟、心臟及肺臟功能 - 治療團隊須評估病人在白血球蒐集及製造期間健康狀態可以被管理，以避免接受 CAR-T 治療時出現快速疾病惡化
英國 NICE 2023 年 2 月公告	建議常規給付†	接受過兩線或以上全身性治療的 R/R DLBCL 及 PMBCL 成年病人
蘇格蘭 SMC 2019 年 10 月公告	建議給付	先前曾接受過兩線或以上的 R/R DLBCL 及 PMBCL 成年病人
*僅列出最終建議給付之報告或會議結論日期，其他報告或會議結論內容詳見「療效評估報告」章節。		
†該英國 NICE 報告為 axicabtagene ciloleucel 由癌症藥物基金給付後，評估依管理近用協議蒐集的證據。		

(三) 相對療效與安全性

R/R LBCL 第二線治療

本案藥品具有 1 項第三期隨機對照試驗 ZUMA-7 試驗，對照組為標準照護

(高劑量化學治療合併 ASCT)，其長期追蹤結果顯示在 EFS、OS 及 PFS 等指標中，axicabtagene ciloleucel 組相較於標準照護組均具有較佳的改善效果；此外，ZUMA-7 試驗亦提供病人自述結果，在追蹤時間 100 天至 270 天的時間區間，axicabtagene ciloleucel 組相較於標準照護組對於病人生活品質具有較佳改善效果，然而在更長期的追蹤結果則未顯示出此部分益處。在安全性部分結果顯示，axicabtagene ciloleucel 組相較於標準照護組，具有較高的三級以上不良事件發生率 (91% vs. 83%)；而常見特殊不良事件 CRS 與神經學相關事件三級以上發生率分別為 6%與 21%。

ZUMA-1 的研究限制在於其銜接治療僅限於類固醇，使得需要緊急化療的病人可能被排除在外；此外，該試驗主要納入種族為白人，亞裔僅佔 6%。

R/R LBCL 第三線 (含以上) 治療

本案藥品具有 2 項單臂試驗，分別為 ZUMA-1 試驗和 JapicCTI-183914 試驗，前者為全球性臨床試驗，後者為日本銜接性試驗。於長期治療，2 項試驗之 ORR 約介於 82%至 87%，2 項試驗結果差異甚微；在存活分析結果部分，ZUMA-1 試驗 OS 及 PFS 中位數分別為 25.8 個月及 5.9 個月，JapicCTI-183914 試驗因追蹤時間較短，因此均未達到，12 個月 OS 及 PFS 比例分別為 53.3%及 73.3%。

在安全性方面，2 項試驗中三級以上不良事件發生率相近，均為 95%以上；在常見特殊不良事件 (CRS 與神經學相關事件) 在 2 項試驗中發生率略微不同，ZUMA-1 試驗中三級以上 CRS 與神經學相關事件發生率分別為 13%和 28%，JapicCTI-183914 試驗發生率分別為 6.25%及未發生任何等級神經學相關事件。

ZUMA-1 試驗的限制在於 (1) 為單臂試驗，無法比較相對於現行療法的優越性，(2) 同 ZUMA-1 試驗，禁止受試者接受任何銜接治療，可能排除部分疾病快速惡化的病人，(3) 在追蹤時間超過 24 個月後，其評估標準依照各機構而各有不同。

JapicCTI-183914 試驗整體設計與 ZUMA-1 相同，具有同前述 (1) 和 (2) 點限制；此外，該試驗的樣本數較少且追蹤時間較短，導致結果具有一定不確定性。

在 SR 暨 MA 和 NMA 部分，本報告總共納入 2 篇研究，分別為以真實世界數據進行統合分析的研究和以將臨床試驗進行間接比較後再次進行網絡統合分析的研究，前者比較品為 tisagenlecleucel，後者比較品為 tisagenlecleucel 和 lisocabtagene maraleucel。2 項研究結果大致方向一致，均顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於其他 CAR-T 治療具有較佳的療效結果，然而在 CRS 和神經學相關事件中 axicabtagene ciloleucel 皆具有較高的發生率，顯示其安全性相對於其

他兩種 CAR-T 治療可能存在較劣性。

(四) 醫療倫理

本報告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的不足之處，於此摘述加拿大 CDA-AMC、英國 NICE、澳洲 PBAC (或 MSAC) 及蘇格蘭 SMC 蒐集病友及消費者之意見，簡要摘述如後：

R/R LBCL 第二線治療

- (1) DLBCL 症狀對病人的日常生活、心理健康及照護者都造成沉重負擔，而對於疾病惡化或復發的恐懼也是常見的心理社會影響。
- (2) 若能提早使用 axicabtagene ciloleucel 可以降低接受無效或副作用強的第二線化學治療及骨髓移植等治療。
- (3) 病人對於新療法的期望為更長的存活期和緩解期、更好的生活品質以及更少的副作用。

R/R LBCL 第三線治療

- (1) 現有化學治療強度高、頻繁且極難耐受，嚴重影響生活品質，但臨床成效卻甚微。
- (2) Axicabtagene ciloleucel 的出現改變了治療方式，除了為這種侵襲性疾病帶來治癒的希望，也可能為達到持久反應並延長生命的治療選項。
- (3) 相較於需要多次療程的化學治療，axicabtagene ciloleucel 的一次性治療被認為可以為病人及其照護者帶來潛在益處。

五、成本效益評估

(一).建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者針對本案藥品用於第一線化學免疫療法治療難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 成人病人 (以下簡稱第二線 LBCL) 以及接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性 LBCL，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤 (PMBCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (HGBL) 以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL (TFL) 成人病人 (以下簡稱第三線以上 LBCL)，共 2 個臨床地位分別提出兩份國內藥物經濟學研究。本報告依序說明建議者所提出之內容及本報告之評論。

第二線 LBCL

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel, 以下簡稱本品) 做為第一線化學免疫療法用於難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤成人病人之成本效益，模型相關資訊如下表所示。

表三十六、建議者提出之第二線 LBCL 本土藥物經濟學模型摘要

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後12個月內復發，且計劃進行 自體幹細胞移植的大B細胞淋巴瘤成人病人
介入策略	本品
比較策略	標準治療 (Standard of Care, SoC) : 對於計劃進行移植的病人，SoC包括含鉑類的救援性化學治療(如 R-ICE、R-DHAP、R-ESHAP或 R-GDP)，若對治療有反應(達完全緩解 CR或部分緩解 PR)則接續高劑量化療(如 BEAM)與自體幹細胞移植(ASCT)。
模型架構	分割存活模型(partitioned survival model)
評估期間	終生(40年)，模型週期設定為1個月

折現	針對成本與效果分別進行3%折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境敏感度分析

各項參數之設定及資料來源說明如後：

- (1). 療效參數：來自 ZUMA-7 試驗資料，並依照 NICE 的模型挑選原則，選擇整體存活期（OS）、無事件存活期（EFS）及到接受下一次治療時間（TTNT）資料的外推模型。
- (2). 安全性參數：來自 ZUMA-7 試驗中「與輸注過程相關的 3 級以上不良反應」發生率。
- (3). 流行病學資料：模型中關於目標族群年齡、性別、平均身高、體重以及體表面積基本特性之設定，皆來自健保資料庫中 LBCL 成年病人特性分析結果。另利用內政部公布之 112 年全國簡易生命表校正死亡率。
- (4). 成本參數：介入組之本品藥費、橋接化療藥費、前置化療藥費及後線治療藥費參考臨床試驗、NICE 相關評估報告及仿單用法用量；標準治療藥費參考專家意見設定化療組合比例，用法用量及治療週期依據 ZUMA-7 試驗；後線治療藥費則參考專家意見設定組合比例。病人體重及體表面積來自健保資料分析結果，藥品價格以健保支付價及建議給付價計算。本品治療及管理費用（包含白血球分離術、前置化療輸注費用以及 CAR-T 輸注住院費用）、自體幹細胞移植費用、放射線治療費用、疾病管理費用（住院費用、門診費用、檢驗檢查費用）、不良反應處理費用，依據臨床試驗、健保資料庫、NICE 相關評估報告、專家意見及健保支付價進行估算。
- (5). 效用值參數：兩組「治療中」及「事件前未治療」的健康狀態效用值來自 ZUMA-1 試驗相關研究。「事件後」效用值根據 NICE 評估建議，使用 ZUMA-1 試驗疾病進展前 EQ-5D 數據，因為病人群體相似。另外，在 2 年後仍然無事件的病人群體，在效用值部分也調整成與其人口學特徵對應之一般族群效用值相同。

基礎分析結果顯示，本品相較於比較策略可額外增加 3.4 個 QALYs，對應之遞增成本效果比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 1,563,763 元/QALY gained。以我國 2023 年人均國內生產毛額（gross domestic product, GDP）的 3 倍（約新臺幣 302 萬元）作為願付費閾值（willingness to pay）時，機率性敏感度分析結果顯示本品有 66% 的機率符合成本效益。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究報告，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，參數收集方面，資料來源包含本品樞紐試驗、健保資料庫分析結果、

NICE評估報告、成本效益研究及專家意見，資料來源品質多屬良好。成本參數主要參考臨床試驗、NICE相關評估報告、仿單用法用量、專家意見、健保資料庫分析結果、健保支付價及建議給付價，應能適度反映我國醫療費用。然本報告對建議者之藥物經濟學研究報告仍存有部分疑慮，說明如後：

(1).部分療效參數反應國情程度具不確定性

- ZUMA-7 試驗中，標準治療組的亞裔族群僅占 6%，建議者未說明試驗結果是否能適切反映我國接受標準治療族群之療效。
- 安全性與不良事件發生率來自 ZUMA-7 試驗。建議者引用一篇中國真實世界研究，中國族群三級以上 CRS 發生率高於 ZUMA-7 試驗中本品治療組，由於 CRS 為重要不良反應，模型可能低估我國族群 CRS 發生率。

(2).效用值及模型相關假設之合理性有待商榷

- 模型中假設「事件後」效用值(0.72)高於標準治療組「事件前治療中」效用值(0.673)，然建議者提交至 CDA-AMC 資料之事件後效用值(0.71)低於治療中效用值(0.826)，與本次提供模型中假設值之相對高低方向相反。
- 模型假設介入及比較策略之後線治療均可使用 Polatuzumab + bendamustine + rituximab (Pola-BR)，惟依健保給付規定，Pola-BR 僅限於第三線 R/R DLBCL 未曾接受且不適合移植者使用。本案族群為計畫進行自體幹細胞移植者，與 Pola-BR 給付規定不符。

(3).其他

未針對 OS、EFS 以及 TTNT 外推分布進行敏感度分析，無法得知不同外推分布對結果之影響程度。

整體而言，此份報告的研究設計大致合宜，研究架構完整，雖然對建議者之部分假設合理性及少數參數反應國情程度存有疑慮，但本報告依據「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」，經綜合評估後，整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。

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 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，建議者提供 ZUMA-7 試驗亞洲族群數據並參考一篇跨國多中心真實世界研究，佐證模型中引用之參數應可適當反應我國國情，亦針對模型後線使用 Pola-BR 治療假設部分進行說明。對於模型中假設「事件後」效用值(0.72)高於標準治療組

「事件前治療中」效用值 (0.673) 部分，建議者僅解釋效用值來源，並未對效用假設值之相對高低關係合理性進行說明。考量建議者提供之補充說明內容尚稱完整，雖仍有部分限制或疑義，經綜合評估後，本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質為優良。

第三線以上 LBCL

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel，以下簡稱本品) 做為接受過兩線或兩線以上全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤，包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL 成人病人之成本效益，模型相關資訊如下表所示。

表三十七、建議者提出之第三線以上 LBCL 本土藥物經濟學模型摘要

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	接受過兩線或兩線以上全身性療法治療的復發或難治性大B細胞淋巴瘤（包括未分類的瀰漫性大B細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大B細胞淋巴瘤、高惡性度B細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的DLBCL）成人病人
介入策略	本品
比較策略	tisagenlecleucel
模型架構	分割存活混合治癒模型（Partitioned Survival Mixture Cure Model, PS-MCM）
評估期間	終生（40年），模型週期設定為1個月
折現	針對成本與效果分別進行3%折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析、情境敏感度分析

各項參數之設定及資料來源說明如後：

- (1). 療效參數：本品療效資料來自 ZUMA-1 單臂試驗，tisagenlecleucel 療效資料來自 JULIET 試驗。建議者將本品與 tisagenlecleucel 利用配對調整間接比較（matching adjusted indirect comparison, MAIC）方式，調整本品整體存活期（OS）及無惡化存活期（PFS）數據以避免低估本品療效；OS 及 PFS 之外推分布則根據 AIC、BIC 值及圖形視覺選取。
- (2). 安全性參數：來自 ZUMA-1 單臂試驗以及 JULIET 試驗之 3 級以上不良反

應發生率。

- (3). 流行病學資料：模型中關於目標族群年齡、性別、平均身高、體重以及體表面積基本特性之設定，來自健保資料庫中 LBCL 成年病人特性分析結果。另使用內政部公布之 112 年全國簡易生命表校正死亡率。
- (4). 成本參數：藥品用法用量參考仿單。其他醫療成本參考臨床試驗、仿單、健保資料庫分析結果及專家意見以設定治療及資源使用費用（包含白血球分離術、CAR-T 管理成本、前置化療輸注費用、特定治療監測及不良反應處理費用）、幹細胞移植成本、住院費用、常規照護費用與生命末期費用。藥品價格及各項醫療處置之單位成本參考自健保給付價、建議支付價及健保資料庫分析結果。
- (5). 效用值參數：參考 ZUMA-1 試驗相關文獻及一篇美國文獻。

基礎分析結果顯示，本品相較於 tisagenlecleucel 有較佳的健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）及較低的醫療費用，因此在成本效益分析中呈現「具優勢（dominant）」，其遞增 QALYs 為 2.51，相較於 tisagenlecleucel 減少了 16,978 元的總成本。

2. 查驗中心評論

對於建議者提出的國內藥物經濟學研究報告，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，參數收集方面，資料來源包含本品及比較品之單臂試驗、健保資料庫分析結果、成本效益研究及專家意見，資料來源品質多屬良好。成本參數主要參考臨床試驗、仿單用法用量、專家意見、健保資料庫分析結果、健保支付價及建議給付價，應能適度反映我國醫療費用。然本報告對建議者之藥物經濟學研究報告仍存有部分疑慮，說明如後：

(1) 對於部分療效參數之設定值具疑慮

介入策略的療效參數引用自 ZUMA-1 臨床試驗並以配對校正間接比較（MAIC）方式進行調整。然 ZUMA-1 試驗中本品 PFS 中位數為 5.9 個月，但模型中 MAIC 調整前之本品 PFS 明顯優於 ZUMA-1 試驗（5.9 個月），且報告中之 ZUMA-1 試驗與 JULIET 試驗的基準病人特徵數值植入顛倒，建議者也未針對 MAIC 執行過程數據詳細說明（例如：加權方式以及如何挑選關鍵因子等），故本報告對於介入策略之療效參數設定值具有疑慮。

(2) 部分療效參數之反應國情程度具不確定性

- 建議者引用一篇中國真實世界研究，中國族群之療效參數（OS 及 PFS）皆優於 ZUMA-1 試驗之本品療效，該研究納入族群為 2 線以上 r/r LBCL，疾病嚴重度低於本案目標族群（3 線以上）。

- 建議者提及因 tisagenlecleucel 於 2023/11/1 給付，尚無法自健康資料庫取得數據，故另輔以國內專家意見，惟建議者未詳細說明參考之專家意見為何。經本報告檢視 2024 年移植資料庫年報發現台灣族群療效優於 JULIET 試驗族群。建議者以 MAIC 方式使介入策略基本臨床和人口統計學特徵接近比較策略組，故兩組之療效參數是否適切反映我國國情具不確定性。

(3) 其他

未針對 OS 及 PFS 外推分布進行敏感度分析，無法得知不同外推分布對結果之影響程度。

整體而言，此份報告的研究設計大致合宜，研究架構完整，雖然對模型中部分療效參數假設值及部分療效參數反應國情程度存有疑慮，但本報告依據「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」，經綜合評估後，整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。

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 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，建議者說明專家意見已於成本效益分析報告附錄中呈現。對此，本報告仍未於附錄中查獲比較策略 tisagenlecleucel 如何反應國情之說明，故本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質維持為良好。

(二).其他經濟評估報告

1. 第二線 LBCL

本報告主要參考 CDA-AMC、MSAC 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 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 2023 年公告。
PBAC (或 MSAC) (澳洲)	於 2023 年 3 月、2024 年 4 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 6 月公告。
電子資料庫	PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	共 14 篇成本效益研究資料

註：MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫。

(1) CDA-AMC (加拿大) [20]

CDA-AMC 於 2023 年發佈一份評估報告，建議 axicabtagene ciloleucel 用於治療對第一線化學免疫療法 (chemoimmunotherapy) 難治性或接受第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，且適合自體幹細胞移植的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) 或高度惡性 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBL) 的成人病人且必須符合以下條件：(1) 未曾接受 CAR-T 療法；(2) 身體狀況相對良好 (EOCG=0 或 1)，同時要求 Yescarta 需降價。建議給付理由為與標準治療相比，本品可延緩病人的疾病進展、無事件存活期 (event-free survival) 以及存活時間，為有效的替代療法，故建議給付。

廠商向 CDA-AMC 提交一份分段存活模型，評估本品^a相較於標準治療^b的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，採用健康照護付費者觀點，分析期間為終身 (50 年)，主要資料來源為 ZUMA-7 試驗，並分別以經健康生活品質校正

^a 本品後續的第三線治療，包括參加臨床試驗 (40%)、挽救性化學療法 (20%)、放射療法 (20%)、自體幹細胞移植 (10%) 或不治療 (10%)。

^b 挽救性化學療法 (包含 R-GDP、R-ICE、R-DHAP 以及 R-DICEP)，針對有反應的患者進行高劑量療法 (包含 EM、BEAM) 和自體幹細胞移植 (ASCT)。後續的第三線治療包括 CAR-T (50%)、放射療法 (40%) 或不治療 (10%)。

生命年 (QALY) 及生命年 (life-years, LY) 做為評估指標。

CDA-AMC 認為廠商模型假設有部分限制，摘述如下：

- A. 廠商提交的模型目標族群比核准適應症更窄，因此無法得知本品在不符合同體幹細胞移植病人中的成本效益。
- B. ZUMA-7 試驗中，有 56% 的標準治療組病人接受了後續的 CAR-T 療法，模型中，後續治療對整體存活 (overall survival, OS) 沒有影響。由於加拿大各地區的 CAR-T 可及性不同，模型可能無法反映加拿大實際情境。
- C. 廠商模型預測本品在 5 年時有 53% 的治癒率，但由於 OS 數據來自 ZUMA-7 試驗的期中分析尚不成熟，因此本品相較於標準治療的存活效益可能被高估。
- D. 廠商使用的效用值之表面效度 (face validity) 有限。在基礎分析中，接受治療病人的生活品質與一般加拿大人口相同，甚至更好。廠商並假設第二線接受本品或標準治療後病情進展病人的效用值與第三線接受 CAR-T 失敗 (即疾病進一步惡化) 的病人相同。
- E. 廠商假設接受本品治療的病人中有 40% 會藉由參加臨床試驗接受後續治療，但在標準治療組則假設該比例為 0%。該假設缺乏表面效度且未額外增加藥物成本，導致後續治療成本被低估，進而有利於本品。
- F. 廠商設定長期存活者的標準化死亡率 (standardized mortality ratio, SMR) 為 1.09，臨床專家認為這個數值過低，可能不足以反映多次治療後的晚期毒性風險。

針對上述限制，CDA-AMC 對廠商模型進行了調整，包含選擇替代的 OS 曲線、修正事件前 (治療前 149 天) 和事件後的效用值、調整後續治療的分布以排除研究性療法，以及提高長期存活者的死亡風險。重新分析的基礎分析假設標準治療組失敗病人中，有 50% 會於第三線接受 CAR-T。與標準治療組相比，本品的 ICER 值為 404,418 加幣/QALY gained。在願付費閾值 (WTP) 為 50,000 加幣/QALY gained 時，本品須降價 45% 才能符合成本效益。此外，模型對本品的 OS 效益非常敏感，雖然本品的 OS 存在不確定性，CDA-AMC 重新分析後估算得到的 OS 效益低於廠商基本分析結果。由於 71% 的 QALY 效益來自超出試驗實際觀察期的推估，因此結果需謹慎解讀。

(2) PBAC (澳洲) [21,22]

MSAC 於 2023 年 3 月發佈一份針對 axicabtagene ciloleucel 用於復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL) 第二線治療的評估報告。因廠商提交的證據不能確定本品相較於標準治療^c有更長的存活效益，且本品安全性較差。經濟評估中的

^c 先進行挽救性化學療法，然後對有反應的患者進行高劑量療法+自體幹細胞移植 (ASCT)。

外推存活率對本品組較為有利以及未能充分納入第三線 CAR-T 治療等因素，使得 ICER 值具有高度不確定性且被低估以及預算影響較高且不確定，故 MSAC 不建議收載。2024 年 4 月，廠商簽訂風險分擔協議（risk sharing arrangement）並使用追蹤期更長的臨床數據，顯示本品相較於標準治療 OS 具有統計上顯著效益，且經濟評估和財務分析已解決大部分問題，故 MSAC 最終同意給付。

廠商在 2023 年 3 月的報告中提交包含三個健康狀態（無事件、疾病進展以及死亡）的分段存活模型，評估本品相較於標準治療的成本效用分析（cost-utility analysis）以及成本效果分析（cost-effectiveness analysis）。採用個人與健康照護系統成本觀點，分析期間 40 年，折現率 3.5%，主要資料來源為 ZUMA-7 試驗，並分別以經健康生活品質校正生命年（qualityadjusted life-years, QALY）及生命年（life-years, LY）做為評估指標。結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於標準治療組增加 1.294 的 QALY，惟報告中未揭露成本相關結果。

MSAC 在 2023 年 3 月報告中指出以下疑慮，摘述如下：

- A. 模型使用無事件存活率（event-free survival, EFS）做為主要終點可能存在顯著偏誤，因為 EFS 未明確定義接受新淋巴瘤治療的標準，且 ZUMA-7 試驗未保持盲性，可能致使標準治療組的病人較早切換治療，導致結果有利於 axicabtagene ciloleucel。
- B. 使用混合治癒模型來外推整體生存期（OS）缺乏依據，基於 ZUMA-7 的試驗數據，模型中使用的治癒率可能過於樂觀，而外推所選的 generalised gamma 是最有利於 axicabtagene ciloleucel 的分布。模型不允許病人在治癒狀態下復發。
- C. EFS 定義為從隨機分派日到最早的事件（疾病進展、開始新的淋巴瘤治療或任何原因的死亡）發生日。ZUMA-7 試驗中，axicabtagene ciloleucel 組未發生事件的人數是標準治療組的兩倍以上，且兩組 EFS 中位數具統計顯著差異。標準治療組出現一些早期事件，這是因為在隨機分派時，病人在缺乏可用於評估的疾病評估條件下即開始新的淋巴瘤治療並被認為發生事件。MSAC 認為 EFS 此一終點是由淋巴瘤治療所驅動而產生嚴重偏差，使結果明顯有利於 axicabtagene ciloleucel 組。此外，超過 15 個月的 EFS 乃是外推得到而非來自真實數據。
- D. 廠商申請資料中未包含超過 2 年的存活數據，故增加之長期存活效益具高度不確定性。
- E. 模型中 CAR-T 治療管理和處理相關不良事件的一次性成本顯著被低估且有利於本品。
- F. 模型假設病人在接受 CAR-T 的「一個月內」有效用減值（utility decrement）的情形。根據臨床證據與文獻顯示的不良事件嚴重程度，以及 CAR-T 治療造成的身體負擔，此假設導致模型結果偏向 axicabtagene ciloleucel。

- G. 基於 ZUMA-7 試驗數據，模型假設標準治療組中有 56% 病人會於第三線接受 CAR-T 治療。然而，澳洲病人於第三線實際使用 CAR-T 治療比例並沒有這麼高，這導致高估標準治療組的成本，從而有利於 axicabtagene ciloleucel。

廠商在 2024 年 4 月的報告中重新提交的模型採用追蹤時間中位數為 47.2 個月的證據，並依據 MSAC 建議調整折現率至 5%、分析期間縮短至 30 年、更全面的納入不良事件成本以及使用 PFS 來估計無事件狀態下的病人比例。雖然基礎分析仍使用混合治療模型，但同時提供標準的分段存活模型分析進行比較。基礎分析結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於標準治療組增加之 QALYs 為 1.33，惟報告中未揭露成本相關結果。

MSAC 在 2024 年 4 月報告中指出修訂後的經濟評估穩健度有所提升，並解決了大部分先前提出的問題，但仍有小部分疑慮摘述如下：

- A. CAR-T 治療的附加醫院成本（adjunct hospital costs）持續被低估。各州和地區衛生局的回饋也認為模型中假設的 CAR-T 成本被低估，僅輸液費用就高於廠商之假設。
- B. axicabtagene ciloleucel 組在副作用最嚴重時期後才收集健康相關生活品質（HRQoL）數據，而標準治療組可能在副作用高峰期收集，這可能高估 axicabtagene ciloleucel 組的效用值。
- C. 模型仍依賴於 ZUMA-7 試驗數據，而該試驗未保持盲性等情形，可能導致結果有利於 axicabtagene ciloleucel，因此 MSAC 對此仍持謹慎態度。

總體而言，在 2024 年 4 月報告中，由於有了更長的 ZUMA-7 追蹤數據，以及經濟模型穩健性增加，雖然附加的醫院成本低估等問題依然存在，在廠商願意簽訂風險分擔協議（risk sharing arrangement）前提下，MSAC 最終同意給付。

(3) NICE（英國）[23]

NICE 於 2023 年 6 月發佈一份評估報告，建議在管控進用協議（Managed Access Agreements, MAA）之下，將 axicabtagene ciloleucel 納入癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund），用於治療適合自體幹細胞移植，且對第一線化學免疫療法（chemoimmunotherapy）難治性或是第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的 DLBCL 成人病人。NICE 建議的理由為本品符合延長生命末期治療（life-extending treatment）的標準，且成本效益估計值處於 NICE 通常認為臨終治療 NHS 資源使用的可接受範圍內，由於存在不確定性，故認為成本效益估計值應在可接受範圍內的下限，axicabtagene ciloleucel 的成本效益估計值高於該範圍的下限，故不建議在 NHS 中常規使用。考量到來自臨床試驗及實際應用的數據可望解決不確定性，NICE 認為本品具有成本效益潛力，因此建議納入癌症藥物基金。以下摘述

經濟評估相關內容：

廠商提交包含三個健康狀態（無事件、事件後以及死亡）的分段存活模型，評估本品相較於標準治療^d的成本效果分析（Cost-effectiveness analysis）。健康狀態間轉移參數來自 ZUMA-7 試驗中整體存活（overall survival）、無事件存活（event-free survival）以及至下一線治療時間（time to next treatment），以混合治療模型（mixture cure models）模擬得到。本品整體存活期根據 ZUMA-7 試驗（約 2 年的追蹤數據）推估，並以 generalised gamma 分布進行外推，標準治療組因 ZUMA-7 試驗中有 56% 後續接受 CAR-T（第三線），故廠商採用 RPSFT（Rank Preserving Structural Failure Time）方法進行整體存活期校正。在 CRA-T 成本部分，廠商採用自下而上（bottom-up）的方法，計算包含醫院管理、白血球分離術（leukapheresis）、預處理化療（conditioning chemotherapy）、橋接治療（bridging therapy）以及處理不良事件的費用。自體幹細胞移植成本來自 NICE 關於非何杰金氏淋巴瘤指引中使用的數值。

有關經濟評估模型設計，NICE 委員會認為廠商提交的模型適合協助決策，摘述如下：

- A. 在本品整體存活期外推方面，委員會考量 ZUMA-7 試驗數據尚不成熟（追蹤時間約為 2 年），具有不確定性，故採用 log-logistic 分布進行外推更為保守合理。
- B. 在標準治療組整體存活期校正部分，委員會同意廠商校正方法，但因其他 CAR-T 長期追蹤顯示生存優勢會隨時間而縮小，因此認為本品長期效益具不確定性，尚待更長期的整體存活資料。除此以外，委員會也指出 5 年後若無發生事件應視為治癒，套用風險比（hazard ratio）意味著在治癒點之後，標準治療的存活率仍與本品存活率成正比，可能無法反映臨床預期並對本品有利，因此仍有不確定性。
- C. 在 CAR-T 治療成本方面，儘管廠商估算的成本與 NHS 現行標準^e不同，但委員會與 NHS 認為這是一個可接受的成本，因為 NHS 現行標準反映了醫院建立 CAR-T 療法服務初期的高昂成本，而未來可能會達到規模經濟，且因臨床照護的進展而降低毒性，從而減少密集監測與治療需求之成本。
- D. 在自體幹細胞移植成本部分，委員會與癌症藥物基金負責人認為儘管對其真實成本存在一些不確定性，但廠商成本估算相較於證據評估小組（Evidence Review Group, ERG）偏好使用的健康照護資源群（Healthcare resource group, HRG）費用，更符合 NHS 中該程序的實際成本。再治療成本方面，ZUMA-7 試驗中，有一小部分病人接受了本品的再治療，但廠商

^d R-ICE（rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide）以及 R-GDP（rituximab, gemcitabine, dexamethasone and cisplatin）各占一半。

^e NHS 有單一費率（tariff）涵蓋 CAR-T 治療到輸注後 100 天的所有成本。

並未納入模型之中。委員會與 ERG 認為模型中應納入再治療成本，否則治療效益與成本並不一致。

由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體的 ICER 值。本品適用於臨終條款，成本效益範圍上限為 ICER 50,000 英鎊/QALY gained，但本品臨床試驗證據具高度不確定性，因此 NICE 認為可接受的成本效益範圍上限為 ICER 20,000 英鎊/QALY gained，即使符合臨終條款，可接受之 ICER 值仍低於 50,000 英鎊/QALY gained。本品納入保密商業協議後，成本效益估計值落在 ICER 20,000~50,000 英鎊/QALY gained，因此無法建議本品於 NHS 常規使用。然而，考量到本品臨床試驗及實際應用的數據可望解決不確定性，因此建議本品納入癌症藥物基金。

(4) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	納入條件：第二線計畫自體移植之 Large B-cell lymphoma (LBCL) 排除條件：未設限
Intervention	axicabtagene ciloleucel
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 文獻資料庫，於 2025 年 10 月 3 日止，以“Large B-cell lymphoma”、“axicabtagene ciloleucel”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

B. 搜尋結果

本報告透過前述搜尋策略經審視標題及摘要後，排除與主題無相關者，最終納入 18 篇研究，相關重點摘要如表三十八。

表三十八、電子資料庫搜尋經濟評估文獻彙整（第二線 LBCL）

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析 期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
Patel et al. [60]	美國	醫療衛生系統	第二線 axicabtagene ciloleucel (axi-cel) vs. 自體幹細胞移植 (ASCT)、Pola-BR、tafasitamab + lenalidomide (tafa-len)、R-GemOx	50 年	DES 模型	axi-cel 相較於 ASCT 之 ICER 值為 145,004 美元/QALY，在願付費閥值 150,000 美元和 200,000 美元下實現了 NMB 最大化。
Wang et al. [61]	中國	醫療衛生系統、社會	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	未提及	分割存活模型	在醫療衛生系統觀點下，axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 283,093.74 人民幣/QALY，超過中國 2023 年的 3 倍 GDP (268,074 人民幣)。在社會觀點下，ICER 為 227,467.34 人民幣/QALY，低於 3 倍 GDP，具成本效益。
Burghoorn et al. [62]	荷蘭	醫療衛生系統	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	未提及	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 49,557 歐元/QALY，具有成本效益。
Zang et al. [63]	法國	醫療衛生	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	50 年	分割存活模型	以靜態背景死亡率模擬時 ICER 值為 84,020 歐元/QALY；動態模擬時 ICER 值為 78,979 歐元

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
		系統				/QALY，顯著下降。
Kron et al. [64]	德國	醫療衛生系統	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	未提及	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 51,830 歐元/QALY，低於德國願付費閾值，具成本效益。
Gemlik et al. [65]	瑞士	醫療衛生系統	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	50 年	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 45,288 美元/QALY，具成本效益。
Choe et al. [68]	美國	醫療衛生部門、社會	axi-cel (第二線) vs. 標準治療； tisagenlecleucel (第二線、第三線+) vs. 標準治療	終生	分割存活模型	在醫療衛生系統觀點下，axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 99,101 美元/QALY。在社會觀點下，axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 97,977 美元/QALYs gained。
Perales et al. [69]	美國	醫療系統支付者	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 66,381 美元/QALY，顯示其為具成本效益的選項。
Li et al. [70]	中國、美國	醫療衛生系	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	40 年	短期決策樹 +	在中國，axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 45,726.66 美元/QALY，高於願付費閾值 37,654.5 美元，因此 axi-

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
		統			半馬可夫分割存活模型	cel 不是具成本效益的選項。 在美國，axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 142,326.94 美元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示其為具成本效益的選項。
Martín et al. [71]	西班牙	醫療衛生系統	axi-cel (二線) vs. 標準治療	終生	分割存活混合治癒模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICUR 為 47,309 歐元/QALY，低於願付費閾值 60,000 歐元，顯示其為具成本效益的選項。
Loftager et al. [72]	瑞典	醫療衛生系統	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 534,704 瑞典克朗/QALY，在假設 1,000,000 瑞典克朗的願付費閾值時，axi-cel 在 73% 的模擬中具成本效益。
Tsutsué et al. [73]	日本	醫療系統支付者	axi-cel (第二線) vs 標準治療	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 23,590.34 美元/QALY，低於願付費閾值 53,191.49 美元，顯示其為具成本效益的選項。
Kuruvi et al. [74]	加拿大	醫療系統支	axi-cel (第二線) vs 標準治療	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 103,810 加幣/QALY，在假設 150,000 的願付費閾值時，axi-cel 在 74% 的模

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
		付者				擬中具有成本效益。
Yamamoto et al. [75]	日本、美國	醫療部門	立即 CAR-T vs. 延遲 CAR-T (第二線)	終生	馬可夫模型	在日本，立即 CAR-T 相較於延遲 CAR-T 之 ICER 值為 6,170,0586 日圓/QALY，低於願付費閾值 7,500,000 日圓，是具成本效益的選項。 在美國，立即 CAR-T 相較於延遲 CAR-T 之 ICER 值為 99,596 美元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示是具成本效益的選項。
Kelkar et al. [76]	美國	醫療部門	axi-cel 或 lisocabtagene maraleucel (第二線) vs. 標準治療	終生	階段轉移微模擬模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 684,225 美元/QALY，高於願付費閾值 200,000 美元，顯示為不具成本效益的選項。
Kambhampati et al. [77]	美國	醫療部門	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	終生	馬可夫模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 93,547 美元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示為具成本效益的選項。然而，成本效益高度依賴無事件存活期 (EFS) 長期結果。
Oluwole et al. [78]	美國	醫療系統支付者	axi-cel (第二線) vs. 標準治療	終生	分割存活混合治癒模型	axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 98,040 美元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示為具成本效益的選項。

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
Wu et al. [79]	中國	醫療系統	多種 CAR-T (第一線~第三線以上) vs. 標準治療	未明	馬可夫模型	第二線 axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 363,977 人民幣/QALY。第三線以上 axi-cel 相較於標準治療之 ICER 值為 346,009 人民幣/QALY。 在世界衛生組織建議的願付費閾值 257,241 人民幣下，CAR-T 在任何線別皆不具成本效益。

(5) 建議者提供之其他成本效益研究資料

針對成本效益研究資料，建議者提供 14 篇經濟評估文獻，其中 1 篇為財務衝擊文獻[66]、1 篇比較品為 lisocabtagene maraleucel 不符合台灣情境[67]，其他 12 篇相關重點均已摘錄於表三十八，於此不再贅述。

2. 第三線以上 LBCL

本報告主要參考 CDA-AMC、MSAC 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 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 2019 年 8 月公告。
PBAC (或 MSAC) (澳洲)	於 2020 年 1 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 2 月公告。
電子資料庫	PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	共 13 篇成本效益研究資料

註：MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫。

(1) CDA-AMC (加拿大) [26]

加拿大 CDA-AMC 於 2019 年 8 月公告一份評估報告，CDA-AMC 之醫藥衛生專家評估小組 (health technology expert review panel, HTERP) 在大幅降價的前提下，建議給付 Axicabtagene Ciloleucel 用於已接受過二線或二線以上全身性療法治療無效或復發之 DLBCL、原發縱膈大 B 細胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) 高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL)，以及由濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL (DLBCL arising from follicular lymphoma, TFL) 的病人。

廠商向 CDA-AMC 提交一份比較本品與最佳支持性照護 (BSC) 以及 tisagenlecleucel (次要分析) 的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，使用分段存活模型，採用健康照護付費者觀點，分析期間為終身 (44 年)，折現率 1.5%，主要資料來源為 ZUMA-1 試驗 (本品)、SCHOLAR-1 試驗 (BSC) 以及 JULIET 試驗 (tisagenlecleucel)，並以經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALY) 做為評估指標。基礎分析結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於 BSC 之遞增 QALYs 為 5.91，遞增成本為加幣 496,446 元，ICUR 為加幣 84,030 元/QALY gained；axicabtagene ciloleucel 相較於 tisagenlecleucel 為優勢策略 (dominant strategy)。

CDA-AMC 認為廠商模型假設有多個關鍵不確定性來源和潛在限制，摘述如下：

- A. ZUMA-1 是一項單臂研究，缺乏本品與 BSC 或 tisagenlecleucel 之間療效和安全性的直接比較數據。
- B. ZUMA-1 試驗、SCHOLAR-1 試驗和 JULIET 試驗人群之間存在顯著異質性，導致臨床數據的可應用性存在高度不確定性。
- C. 模型假設病人在 PFS 狀態持續數年後（未揭露），其死亡率和效用與一般人群相同。CDA-AMC 臨床專家建議，更合適的治療時間點是五年，並且對於 r/r DLBCL 病人，即使長期存活，其死亡風險仍可能高於一般人群。
- D. 在估計本品 OS 時使用了混合治療模型，但儘管 BSC 組也有潛在治療的證據，卻沒有使用混合治療模型，方法不一致性傾向於高估本品的效益。另外，52%的治療率在 ZUMA-1 追蹤時間有限的情況下，存在高度不確定性。
- E. 廠商假設兩種 CAR-T 預輸注期不同且僅將 tisagenlecleucel（92%的病人）橋接治療成本納入，而本品則為 0%。CDA-AMC 專家認為，臨床上兩種 CAR-T 需要橋接治療的病人比例可能非常相似，這將導致對本品有利。
- F. 廠商排除了 B 細胞再生障礙（B-cell aplasia）治療（如：靜脈注射免疫球蛋白（IVIG））和長期追蹤成本，這可能導致 CAR-T 成本被低估。
- G. 廠商假設 BSC 和 tisagenlecleucel 的 PFS 曲線是應用本品的 OS/PFS 時間依賴性風險比，對比較組的 OS 曲線進行調整後得出的。由於缺乏兩個對照組已發表 PFS 數據，CDA-AMC 無法評估這種限制對本品成本效益的影響。

經 CDA-AMC 重新估計後，本品相較於 BSC 之遞增 QALYs 為 2.30，遞增成本為加幣 519,689 元，ICUR 值為加幣 226,131 元/QALY gained。當設定願付費閾值為加幣 50,000 元/QALY gained 或加幣 100,000 元/QALY gained 時，Axicabtagene ciloleucel 符合成本效益之機率皆為 0%，分別需降價 83%以及 60% 才能符合成本效益。至於本品與 tisagenlecleucel 的相對成本效益，由於臨床異質性巨大，能提供之資訊非常有限。

(2) PBAC（澳洲）[28]

MSAC 於 2019 年 11 月討論有關 axicabtagene ciloleucel 之納入給付案件，會議結論為延遲提供建議以等待澳洲醫療產品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）完成對本品上市的評估。MSAC 最終於 2020 年 1 月會議中，同意在有條件情況下，收載本品用於 CD19 陽性之 r/r DLBCL、PMBCL 及 TFL 病人。病人須符合以下條件：(1) 身體狀況相對良好 (EOCG=0 或 1)；(2) 具足夠的器官功能^f；(3) DLBCL 或 PMBCL 病人須接受自體幹細胞移植後復發，或已接受過二線或以上全身性療法無效或復發；(4) TFL 病人須在疾病轉化

^f 腎功能：肌酸酐清除率（Creatinine clearance）> 40 mL/min、血清轉氨酶（ALT/AST）< 5 × 上限正常值（ULN）、總膽紅素（Total bilirubin）< 2 × 上限正常值（ULN）

後已接受過二線或以上全身性療法無效或復發。MSAC 建議理由為雖然廠商經濟模型不具參考價值，無法計算出可靠 ICER 值，但基於現有資訊本品不劣於 tisagenlecleucel，故建議納入給付。

廠商提出一份成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，比較策略為救援性化療組合 (salvage chemotherapy regimen, SCR)，本品組使用了 4 個健康狀態 (疾病未進展且未治癒、疾病未進展且已治癒、疾病進展後以及死亡) 的馬可夫模型，SCR 組使用了 3 個健康狀態 (疾病未進展且未治癒、疾病進展後以及死亡)，評估期間為 44 年 (終生)，週期為一個月，針對成本及效果進行 5% 折現，並以經健康生活品質校正生命年 (QALY) 做為評估指標。基礎分析結果顯示 axicabtagene ciloleucel 相較於 SCR 之遞增 QALYs 為 4.693，惟相關成本資料未於報告中揭露。

有關經濟評估模型設計，MSAC 最終的結論是認為該模型不具參考價值，摘要如下：

- A. 介入組與比較組模型設計結構不一致，缺乏彈性無法進行合理的敏感度分析，存在重大限制。另外，模型中近 40% 的本品組病人進入「治癒」狀態，該假設是基於僅有兩年追蹤數據的小型單臂試驗 (ZUMA-1) 且治癒狀態的效用值同一般健康人群。因此，MSAC 認為該模型不可靠，遞增 QALY 也遠高於 tisagenlecleucel 提交給 MSAC 經濟模型所估計之結果 (1.225)，故難以作為輔助決策的依據。
- B. 由於納入了「治癒」健康狀態，ICER 值在大多數敏感性分析中保持穩定，這暗示了模型缺乏合理性。此外，模型可能低估了成本，因為它沒有將「治癒」人群的成本納入考量 (例如：監測、復發相關成本、DLBCL 治療相關的其他醫療費用)。

總體而言，MSAC 認為模型不具參考價值，無法計算出可靠的 ICER 值，並決定使用 tisagenlecleucel 模型之遞增 QALYs (1.225) 作為更合理的效益估計值。結果顯示本品需降價 40% 至 45% 才能符合成本效益。

(3) NICE (英國) [30]

NICE 於 2023 年 2 月發佈一份評估報告，在廠商接受商業協議前提下，建議將 axicabtagene ciloleucel 納入常規給付於已接受兩線以上全身性治療，難治性或復發的 DLBCL 和 PMBCL 成人病人。NICE 建議的理由為，雖然本品在 PFS 外推方面存在不確定性且比較策略的挽救性化療之可用數據有限，此外，NHS 提供 CAR-T 療法的實際成本存在不確定性，但考量本品符合延長生命末期治療 (life-extending treatment) 的標準，在臨終條款 (end of life criteria) 之下，本品成本效益估計值落在 NICE 認為可接受範圍內，因此建議納入常規收載。以下摘述經濟評估相關內容：

廠商提交包含三個健康狀態（疾病進展前存活、疾病進展後存活以及死亡）的分段存活模型，評估本品相較於挽救性化療（salvage chemotherapy）的成本效果分析（cost-effectiveness analysis）。評估期間為 44 年，週期為一個月。本品療效數據主要來自更新的 ZUMA-1 試驗（廠商額外收集 60 個月本品 OS 數據）、挽救性化療組則根據 SCHOLAR-1 試驗。

有關經濟評估模型設計，NICE 委員會認為廠商提交的模型適合協助決策，但仍有以下不確定性，摘述如下：

- A. 模型中處於緩解期的病人效用值會恢復到一般人群水準的假設。委員會認為從臨床角度來看，應對處於緩解期的病人使用效用減值（utility decrement），以考慮曾患病以及接受治療所帶來的影響。
- B. 本品使用標準的 Gompertz 分佈來外推 PFS，這與原始評估中使用的分佈一致。委員會指出，由於 PFS 曲線中存在大量 censoring 且曲線末端處於風險的人數較少，PFS 曲線中的平台期仍然存在不確定性。

由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體的 ICER 值。本品適用於臨終條款，成本效益範圍上限為 50,000 英鎊/QALY gained，委員會的結論是在 CAR-T 治療交付成本為 41,101 英鎊時，所計算出的最合理概率 ICER 值低於 50,000 英鎊/QALY gained，因此建議本品納入常規給付。

(4) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	納入條件：接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療且經自體移植治療後疾病復發或惡化，或無法接受移植的復發或難治性 DLBCL、PMBCL、HGBL、TFL 成人病人。 排除條件：未設限
Intervention	axicabtagene ciloleucel

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 文獻資料庫，於 2025 年 10 月 19 日止，以 “third-line”、“Large B-cell lymphoma”、“axicabtagene ciloleucel”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

B. 搜尋結果

本報告透過前述搜尋策略經審視標題及摘要後，排除與主題無相關者，最終納入 13 篇研究，重點摘要如表三十九。

表三十九、電子資料庫搜尋經濟評估文獻彙整（第三線以上 LBCL）

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
Nabhan et al. [80]	巴西	醫療衛生系統	axi-cel vs tisa-cel、epcoritamab、標準治療	50 年	DES 模型	axi-cel 帶來較長存活，與 epcoritamab 及標準治療相比，整體成本下降，相較 tisa-cel 亦具優勢。
Locke et al. [81]	美國	醫療衛生系統	axi-cel vs. glofitamab (3L+)	終身	DES 模型	axi-cel 相較於 glofitamab 之 ICER 值為 96,829 美元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示其為具成本效益的選項。
Locke et al. [82]	美國	醫療衛生	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終身	分割存活模型	axi-cel 相較於 tisa-cel 之 ICER 值為 18,136 美元/QALY，在模擬下，有 99%機率 ICER ≤94,000 美

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
		系統				元/QALY，低於願付費閾值 150,000 美元，顯示其為具成本效益的選項。
Tsutsue et al. [84]	日本	醫療系統支付者	axi-cel vs. tisa-cel；axi-cel vs. liso-cel (3L+)	終生	分割存活混合治癒模型	與 tisa-cel 和 liso-cel 相比，axi-cel 的增量生命年 (3.13 和 2.85) 和增量生活品質調整生命年 (2.65 和 2.24) 均顯著增加，產生的增量直接醫療成本更低 (-976.29 美元)，因此 axi-cel 比 tisa-cel 和 liso-cel 更具成本效益。
Liu et al. [85]	美國	醫療系統支付者	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終生	分割存活模型	與 tisa-cel 相比，axi-cel 可增加 2.31 個 QALY，並降低 1,407 美元的成本。在 PSA 中，有 95% 的 ICER ≤ 31,500 美元/QALY；在極端情境下，>95% 的 ICER 值 ≤ \$40,000 美元/QALY。
Oluwole et al. [86]	美國	醫療部門	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於 tisa-cel 之 ICER 值為 19,994 美元/QALY；在 PSA 中，99% 的模擬結果顯示 axi-cel 相較 tisa-cel 的 ICER ≤ 33,500 美元/QALY。低於願付費閾值 150,000 美元，顯示其為具成本效益的選項。
Bastos-Oreiro et al. [87]	西班牙	國家醫療系統	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終生	分割存活混合治癒模型	axi-cel 相較於 tisa-cel 之 ICER 值為 10,999 歐元/QALY，ICUR 為 13,049 歐元/QALY。當願付費閾值為 22,000、60,000 歐元時，axi-cel 具有成本效益的機率分別為 92.3%、

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
						99.2%。
Ray et al. [88]	法國	醫療部門	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終生	分割存活模型	axi-cel 相較於 tisa-cel 之 ICER 值為 15,520 歐元/QALY，在歐洲常見願付費閾值下為具成本效益。
Ball et al. [89]	加拿大	公共支付者	axi-cel vs. tisa-cel (3L+)	終生	分割存活混合治癒模型	axi-cel 相較於 tisa-cel 之 ICER 值為 8,341 美元/QALY，在腫瘤常見的願付費閾值下 99.7%具成本效益。
Hillis et al. [90]	加拿大	社會觀點與公共醫療保健支付者	axi-cel vs. BSC (3L+)	終生	分割存活混合治癒模型	在社會觀點下，axi-cel 相較於 BSC 之 ICUR 為 132,747 美元/QALY。在公共醫療保健支付者觀點下，axi-cel 相較於 BSC 之 ICUR 為 106,392 美元/QALY。結果表明，axi-cel 可視為具成本效益的選擇。
Jakobs et al. [91]	德國	醫療系統支付者	CAR-T (axi-cel、tisa-cel)、alloSCT、BSC (3L)	-	效率前沿法	OS 中位數：axi-cel 23.5 個月、BSC 6.3 個月；治療費用中位數：BSC 26,918 歐元、axi-cel 340,458 歐元。效率前沿法顯示 alloSCT 與 axi-cel 是最具成本效益的介入策略。
Roth et al. [92]	美國	醫療系	axi-cel vs. R-DHAP (3L+)	終生	自行開發之決	axi-cel 相較於 R-DHAP 之 ICER 值為 58,146 美元/QALY。在願付費閾值

作者	國家 / 地區	觀點	比較策略 (介入 vs. 對照)	分析期間	模型	主要結果 (ICER/ICUR 及結論)
		統 支 付 者			策模 型	\$100,000 美元之下，具成本效益機率為 95%。
Kurte et al. [93]	德國	醫療系統支付者	axi-cel、liso-cel、tisa-cel、pola-BR、Tafa-L (2L~3L+)	-	效率前沿法	二線的效率前沿由 BR (mOS 為 11.49 個月，23,958 歐元) 和 Tafa-L (mOS 為 45.7 個月，104,541 歐元) 形成。三線以上的效率前沿由 R-GemOx (mOS 為 12.0 個月，29,080 歐元)、Tafa-L (mOS 為 15.5 個月，104,541 歐元) 和 axi-cel (mOS 為 18.69 個月，308,516 歐元) 所形成。以此前沿界定新療法成本效益閾值。

(5) 建議者提供之其他成本效益研究資料

針對成本效益研究資料，建議者提供 13 篇經濟評估文獻，其中 1 篇已於本報告第二線段落呈現[79]、1 篇介入組為 lisocabtagene maraleucel 不符合台灣情境[83]、1 篇為財務影響文獻[66]，其餘 10 篇相關重點均已摘錄於表三十九，於此不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

衛生福利部統計處公告之 2023 年度全民健保醫療統計年報指出，該年度於門、住診合計（包含急診）之非何杰金氏淋巴瘤（C82~C85）病人數為 22,869 人，就醫人次為 384,037 人次，醫療費用為 2,764,288 千點[94]。

另根據國民健康署公告之 2022 年癌症登記報告顯示，非何杰金氏淋巴瘤之新發病人數為 3,219 人，2,890 人為 B 細胞淋巴瘤，其中歸類為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤為 1,725 人、歸類為原發性縱膈腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤為 68 人[63]。

(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 Yescarta®（Axicabtagene Ciloleucel，以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 L01XL03，屬「L01X：OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「L01XL：Antineoplastic cell and gene therapy」類，同屬此分類的藥品成分共有 12 項，而於我國取得上市核可且與本品核准適應症相近之成分為 tisagenlecleucel。Tisagenlecleucel 已取得健保給付，用於治療第三線以上 DLBCL 的成人病人。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證》查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「大 B 細胞淋巴瘤」、「DLBCL」、「原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤」、「高惡性度 B 細胞淋巴瘤」以及「濾泡性淋巴瘤」等為適應症關鍵字進行查詢，除上述 tisagenlecleucel 外，亦查獲成分 glofitamab、epcoritamab、rituximab、selinexor、polatuzumab vedotin、loncastuximab tesirine、tafasitamab 以及 pembrolizumab 等 8 種成分藥品。經查健保給付規定，其中 rituximab 未限定 DLBCL 治療線別；polatuzumab vedotin 用於治療第三線 DLBCL 成人病人；glofitamab、epcoritamab 用於治療第三線以上 DLBCL 成人病人。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同治療類別等選取原則，針對本品建議給付適應症中第二線大 B 細胞淋巴瘤（LBCL）成人病人族群，本報告認為無合適之參考品，針對第三線以上的 DLBCL 族群，tisagenlecleucel 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者申請本品用於治療一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的 LBCL 成人病人（以下簡稱第二線 LBCL）以及接受過兩線或兩線以上之全身性療法治療的復發或難治性 LBCL，包括 DLBCL、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤（PMBCL）、高惡性度 B 細胞淋巴瘤（HGBL）以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL（TFL）成人病人（以下簡稱第三線以上 LBCL），預估本品使用人數為第一年（2026 年）150 人至第五年（2030 年）205 人，本品年度藥費第一年約 12.30 億元至第五年 16.81 億元，被取代品藥費第一年約 5.90 億元至第五年 8.38 億元，藥費財務影響第一年約 6.39 億元至第五年約 8.42 億元，考量其他醫療費用節省後，整體財務影響第一年約 5.85 億元至第五年約 7.74 億元，主要假設及理由如後：

(1) 臨床地位

建議者根據不同線別與族群，設定不同臨床地位，分述如下：

- **第二線 LBCL**：近年來，針對 LBCL 病人，以治癒為目標的第二線治療方式為標準治療方案，自以鉑類為基礎的化療開始，若有治療反應，則接續進行高劑量化療與自體造血幹細胞移植（high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation, HDT-ASCT），預計本品納入健保給付後將取代標準治療方案，屬於取代關係。
- **第三線以上 DLBCL 族群**：目前健保給付 DLBCL 於三線以上的治療方式包含 tisagenlecleucel、polatuzumab vedotin 併用 bendamustine 和 rituximab（以下簡稱 pola-BR）、合併化療 R-GemOx、自體造血幹細胞移植和異體造血幹細胞移植，預計本品納入健保給付後為取代關係，主要取代 tisagenlecleucel，次要取代 polatuzumab vedotin、合併化療 R-GemOx、自體造血幹細胞移植和異體造血幹細胞移植。
- **第三線以上 PMBCL、HGBL 以及 TFL 族群**：目前健保尚未給付此族群任何第三線以上治療，預計本品納入健保給付後為新增關係。

(2) 目標族群

建議者參考 2018 年至 2022 年癌症登記年報 B 細胞淋巴瘤（B-cell lymphoma, BCL）新發人數，以年複合成長率（5.4%）推估未來五年（2026 年至 2030 年）BCL 病人數為第一年 3,569 人至第五年 4,408 人。接續，建議者參考臨床專家意見，定義 LBCL 包含 DLBCL、PMBCL 以及 HGBL 三種次族群，依據 2022 年癌

症登記年報[4]假設上述三種次族群佔整體 BCL 的 64%，再參考專家意見假設約 95% 的 LBCL 病人願接受一線治療。接續參考之相關文獻與專家意見分述如下：

A. 第二線 LBCL 病人

建議者參考國外文獻[95]假設接受一線治療後復發比例為 40%，早期復發或難治型病人約佔復發病人的 50%[96]，病人適合移植比例為 50%[97]，接續參考專家意見，假設早期復發或難治型病人有意願進行第二線治療比例為 80%。推估未來五年第二線 LBCL 目標族群人數為第一年 174 人至第五年 214 人。

B. 第三線以上 LBCL 病人

建議者以第一線治療後早期復發且不適合移植與第一線治療後晚期復發病人為基礎，依據專家意見分別假設前述兩族群病人願接受第二線治療比例為 80% 及 92%，參考國外文獻[98]假設接受二線治療後復發比例為 45.7%，並參考專家意見假設約 75% 的病人會接受第三線治療，估算第三線目標族群人數為第一年 197 人至第五年 242 人。接續，以前一年接受第三線治療病人數為基礎，參考 Kymriah 醫療科技評估報告[99]，假設第三線治療後復發且願意治療病人比例為 10%，估算第四線治療目標族群人數為第一年 20 人至第五年 23 人。總計未來五年第三線以上目標族群人數為第一年 217 人至第五年 265 人。

綜上，未來五年（2026 年至 2030 年）目標族群人數為第一年 391 人至第五年 479 人。

(3) 本品使用人數

建議者參考 IQVIA 於國外執行之 CAR-T 治療市場調查報告[100]以及臨床專家意見，假設本品納入給付後未來五年市占率在第二線（2L）為 45% 至 55%、第三線以上（3⁺L）為 33%（如下表三十八）。未來五年（2026 年至 2030 年）使用人數為第一年 150 人至第五年 205 人，其中 2L 使用人數為第一年 78 人至第五年 118 人，3⁺L 使用人數為第一年 72 人至第五年 87 人。

(4) 本品年度藥費

由於本品僅須接受一劑治療，故建議者依建議給付價格計算，每人年度藥費約 820 萬元，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 12.30 億元至第五年約為 16.81 億元，其中 2L 年度藥費為第一年 6.39 億元至第五年 9.67 億元，3⁺L 年度藥費為第一年 5.90 億元至第五年 7.13 億元。

(5) 被取代之年度藥費

被取代品於原情境之市占率部分，建議者參考 Kymriah 醫療科技評估報告[99]、Polivy 醫療科技評估報告[101]、2023 年移植資料庫年報[102]與專家意見設定。於新情境之市占率則為建議者根據 IQVIA 於國外執行之 CAR-T 治療市場調查報告[100]以及臨床專家意見進行設定，假設本品於第二線主要取代造血幹細胞移植，三線以上主要取代同為 CAR-T 治療的 Kymriah，次要取代其他治療。考量到本品若於第二線給付，且假設健保僅會給付病人一生一次 CAR-T 治療，因此，預估第三線以上整體 CAR-T 市占率低於原情境（表四十）。

表四十、建議者之市占率設定值

	原情境市占率（A）	新情境市占率（B）
2L		
本品	-	45%至 55%
異體幹細胞移植（Allo-HSCT）	20%至 20%	5%至 5%
自體幹細胞移植（Auto-HSCT）	80%至 80%	50%至 40%
3+L		
本品	-	33%至 33%
Kymriah	41%至 41%	8%至 2%
pola-BR	13%至 13%	13%至 15%
R-GemOx	16%至 16%	16%至 17%
異體幹細胞移植（Allo-HSCT）	7%至 7%	7%至 9%
自體幹細胞移植（Auto-HSCT）	23%至 23%	23%至 24%

建議者參考健保藥品給付規定、臺北醫學大學附設醫院淋巴瘤抗癌藥物治療指引[10]及仿單用法用量，並依據 2017 至 2021 年癌症登記檔長表分析結果，假設每位病人體表面積 1.66m^2 與體重 62.18 公斤，以健保支付價計算藥費。各取代藥品用法用量綜整如下表四十一，據此估算 Kymriah、pola-BR 及 R-GemOx 每人年藥費分別約為 820 萬元、239 萬元以及 27.9 萬元，未來五年可節省之被取代年度藥費合計為第一年約 5.90 億元至 8.38 億元。

表四十一、被取代品用法用量

取代品方案	用法用量
3+L	
Kymriah	每人終身使用 1 次
pola-BR	給付規定上限 6 療程 ● polatuzumab vedotin：1.8mg/kg，每療程為 21 天，於第 1 天注射 ● bendamustine：90 mg/m ² /day，每療程第 1、2 天注射 ● rituximab：375mg/m ² ，每療程第 1 天注射
R-GemOx	Gemcitabine, Oxaliplatin 為自費故不計，施打 6 療程。 ● rituximab：375mg/m ² ，每療程第 1 天注射

(6) 其他醫療費用

其他醫療費用可分為以下幾項：(1) 自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 以及異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 之醫療服務費用、(2) pola-BR、R-GemOx 注射費用、(3) CAR-T 醫療服務費用。分述如下：

移植醫療服務費用部分，建議者參考健保資料庫內含有 94206B、94207B 診療服務代碼病人之相關花費 (94206B：異體周邊造血細胞移植；94207B：自體周邊造血細胞移植)，包括幹細胞採集、高劑量治療、回輸和後續照護之每人平均住院醫療費用，假設自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 約 53 萬元、異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 約 111 萬元，預計未來五年自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 以及異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 醫療服務費用約第一年節省 0.56 億元至第五年節省 0.71 億元。其中 2L 第一年節省 0.56 至第五年節省 0.81 億元，3+L 第一年增加 0 元至第五年增加 0.10 億元。

注射費用部分，建議者參考仿單以及支付標準，分別使用靜脈血管內化學藥物注射一至四小時 (診療項目代碼：37039B，1,234 點) 以及靜脈血管內化學藥物注射一小時內 (診療項目代碼：37038B，1,031 點)，假設 pola-BR 以及 R-GemOx 者的注射費用，每人每年使用 6 療程，需在每療程第一、二天注射藥物，每人輸注次數為 12 次，pola-BR 以及 R-GemOx 每療程醫療服務費用分別約 1.5 萬元以及 1.2 萬元計算。預計未來五年 pola-BR、R-GemOx 之注射費用約為第一年增加 0 元至第五年增加 8.9 萬元。

CAR-T 醫療服務費用部分，建議者參考 Kymriah 醫療科技評估報告[40]所列之項目並參考支付標準進行推估，包含注射費用與住院費用 4,130 元、白血球分離術 (93017C) 9,200 元、幹細胞移植冰凍保存費 (94208B) 19,732 元、淋巴清除性化療 25,264 元以及副作用處理費用 6,391 元。建議者考量本品不需幹細胞移植冷凍保存，故本品醫療服務費用約 4.5 萬元、Kymriah 醫療服務費用約 6.5 萬

元。預計未來五年 CAR-T 醫療服務費用約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.03 億元。其中 2L 第一年增加 0.04 億元至第五年增加 0.05 億元，3+L 第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元。

總計其他醫療費用約為第一年節省 0.54 億元至第五年節省 0.68 億元，其中 2L 部分約為第一年節省 0.53 億元至第五年節省 0.76 億元，3+L 部分約為第一年節省 0.01 億元至第五年增加 0.08 億元。

(7) 財務影響

綜上所述，建議者推估本品納入健保給付後，未來五年藥費財務影響約第一年增加 6.39 億元至第五年增加 8.42 億元。其中第二線藥費財務影響約第一年增加 6.39 億元至第五年增加 9.67 億元、三線以上藥費財務影響約第一年增加 0 元至第五年節省 1.25 億元。

若納入其他醫療費用之節省，則整體財務影響約第一年增加 5.85 億元至第五年增加 7.74 億元。其中第二線整體財務影響約第一年增加 5.87 億元至第五年增加 8.91 億元、三線以上整體財務影響約第一年節省 0.01 億元至第五年節省 1.17 億元。

(8) 敏感度分析

建議者針對本品市占率增減 5% 進行敏感度分析。另外，建議者也根據專家意見以及 NCCN 相關治療指引計算造血幹細胞移植費用後進行敏感度分析，敏感度分析結果如下表四十二。

表四十二、建議者財務影響基礎分析及敏感度分析結果整理

項目	本品市占率	幹細胞移植費用	整體財務影響 (第一至五年)
基礎分析	2L：45%~55% 3+L：33%~33%	自體移植：約 52.5 萬元 異體移植：約 111 萬元	5.85 至 7.74 (億元)
敏感度分析 1 市占率+5%	2L：50%~60% 3+L：38%~38%	同基礎分析	7.18 至 9.50 (億元)
敏感度分析 2 市占率-5%	2L：40%~50% 3+L：28%~28%	同基礎分析	4.60 至 6.06 (億元)
敏感度分析 3 移植費用	同基礎分析	自體移植：約 61.2 萬元 異體移植：約 126 萬元	5.77 至 7.94 (億元)

2. 查驗中心評論與推估

本報告針對建議者財務影響評論如下：

(1) 臨床地位

本報告針對不同線別及族群的臨床地位分述如下：

- **第二線 LBCL：**經檢視本次建議給付規定、健保給付規定以及台灣 r/r DLBCL 病人處置指引[10]，建議者設定本品納入健保給付後將取代標準治療方案，考慮到建議給付條件限制病人需「計劃進行自體幹細胞移植」，本品納入給付後主要將取代自體幹細胞移植，故假設為取代關係應屬合理。
- **第三線以上 DLBCL、HGBL 以及 TFL 族群：**參考專家意見，臨床上 LBCL 亞型除了 DLBCL 及 PMBCL 外，其他亞型在診斷上都有一定難度且易被當成 DLBCL。經檢視本次建議給付規定、健保給付規定及專家意見，預計本品納入健保給付後為取代關係，主要取代 tisagenlecleucel。
- **第三線以上 PMBCL 族群：**經檢視健保給付規定以及諮詢專家意見，預計本品納入健保給付後為取代關係，可取代化療以及異體造血幹細胞移植。

(2) 目標族群推估

建議者以癌症登記年報人數為基礎，參考癌症登記年報假設「LBCL 人數占比」，透過國外文獻設定、「第一線治療後復發比例」、「早期復發比例」、「晚期復發比例」、「適合移植比例」、「不適合移植比例」以及「第二線治療後復發比例」，另參考專家意見設定「第一線治療比例」、「願接受第二線治療比例」以及「願接受第三線治療比例」，層層推估至第二線 LBCL 以及第三線以上 LBCL 目標族群。

針對第二線 LBCL 目標族群預估人數部分，本報告諮詢臨床專家意見，初次診斷的 LBCL 病人會在 6 個月內進行化療，若於 12 個月內復發，適合移植的病人在二線治療將進行移植（異體造血幹細胞移植為所有治療的最後一線，故會以自體造血幹細胞移植為優先），考慮到本品申請之二線治療建議給付條件中，病人需「計劃進行自體幹細胞移植」，故二線治療目標族群應為目前於二線治療時進行自體幹細胞移植的 LBCL 病人。此外，專家亦表示臨床上 LBCL 亞型除了 DLBCL 及 PMBCL 外，其他亞型在診斷上都有一定難度且易被當成 DLBCL。本報告分析 2020 年至 2024 年健保資料庫中新診斷之 DLBCL 與 PMBCL 病人(ICD-10-CM 診斷碼 C83.3、C85.2)，且自診斷至接受自體幹細胞移植（診療項目代碼：94207B、94202B）間隔 18 個月內的人數，2024 年共計 84 人，與建議者預估之 2025 年的 165 人差距甚大。此外，建議者財務評估模型中，本品納入健保給付

後，除取代目前接受自體移植的病人外，亦會取代部分異體移植的病人，此假設亦不合理。

針對第三線以上 LBCL 目標族群預估人數部分，本報告諮詢臨床專家意見，由於 CAR-T 治療的使用規範嚴格且醫院量能有限，本品僅會與同為 CAR-T 的 Kymriah 共享市場。在建議者的財務評估模型中，本品納入給付後，3 線以上治療部分主要取代對象亦為 Kymriah。此外，目前 Kymriah 僅給付於 DLBCL 族群，而本品在納入健保給付後，除了 DLBCL 病人外，其餘的 PMBCL 以及臨床上易被當成 DLBCL 的 HGBL 及 TFL 亞型病人也可使用，因 PMBCL 病人在 DLBCL 病人中占比低，故符合本品三線以上建議給付條件的 PMBCL 病人數量應有限。本報告分析 2024 年至 2025 年 1 月至 6 月健保資料中診斷碼為 DLBCL (ICD-10-CM 診斷碼為 C83.3) 且使用 Kymriah 的人數分別為 36 及 17 人，預估目前 1 年使用人數約 35 人，與建議者預估之 2025 年三線以上使用 CAR-T 之 89 人差異甚大。

本報告考量建議者引用文獻多為國外文獻且移植比例所參考之文獻年份較久，於 2 線治療部分假設本品將取代部分異體移植病人亦不合理，於 3 線以上治療部分因送件時間限制，未考慮 2025 年 8 月才納入給付的 Columvi 和 Epkinly，且本報告未尋獲注射費用及住院費用之來源、淋巴清除性化療費用計算有誤，模型中並存在少部分公式計算錯誤。為使目標族群更貼近實際可能用藥人數，本報告參考專家意見，調整為依據專家意見利用真實世界數據(健保資料庫分析結果)推估目標族群，估算方式分述如下：

A. 第二線 LBCL 病人

本報告依據專家意見，分析 2020 年至 2024 年健保資料中新診斷 DLBCL 或 PMBCL (ICD10 診斷碼 C83.3、C85.2)，且自診斷至接受自體幹細胞移植(診療項目代碼：94207B、94202B)間隔 18 個月內病人數；接續，參考專家意見，異體造血幹細胞移植為所有治療的最後一線，病人不會因本品納入健保轉而進行自體移植，故認為目標族群未來成長率應與疾病發生率相關。本報告以 2018 年至 2022 年癌症登記年報中 B 細胞淋巴瘤新診斷人數估算複合成長率 5.42%，外推未來五年(2026 年至 2030 年)第二線目標族群人數為第一年 94 人至第五年 116 人。

B. 第三線以上 LBCL 病人

本報告依據專家意見，由於 Kymriah 剛納入給付前期之用藥人數可能較不穩定，故以健保資料中 2025 年 1 月至 6 月，診斷碼為 DLBCL 且使用 Kymriah 的月用藥人數進行預估，以線性迴歸方式外推未來五年(2026 年至 2030 年)第三線以上 DLBCL 目標族群人數為第一年 49 人至第五年 99 人。

針對 PMBCL 亞型三線以上目標族群人數部分，本報告參考 2022 年癌症登記報告[4]，DLBCL 占 BCL 約 60.3%、PMBCL 占 BCL 約 2.1%，再以三線以上 DLBCL 目標族群人數推估未來五年的 PMBCL 三線以上目標族群為第一年 2 人至第五年 3 人。綜上，未來五年（2026 年至 2030 年）三線以上目標族群人數為第一年 51 人至第五年 102 人。

整體而言，未來五年目標族群人數為第一年 145 人至第五年 218 人，其中 2L 部分為第一年 94 人至第五年 116 人，3+L 部分為第一年 51 人至第五年 102 人。

(3) 本品使用人數

二線治療部分，建議者假設本品市占率為 45%至 55%。本報告參考專家意見，因本品療效優於自體造血幹細胞移植，預期未來五年市占率為 40%至 80%。

三線以上 DLBCL（含 HGBL 以及 TFL）病人部分，依據專家意見，考量本品與 Kymriah 之療效與安全性結果後，預期本品納入給付後將與 Kymriah 分享 CAR-T 市場，未來五年市占率為 40%至 80%。三線以上 PMBCL 部分，由於 Kymriah 未給付於此族群，故保守假設本品市占率為 100%。

綜上，未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為第一年 60 人至第五年 175 人，其中 2L 使用人數為第一年 38 人至第五年 93 人，3+L 使用人數為第一年 22 人至第五年 82 人。

(4) 本品年度藥費

參考建議者提交之中文仿單擬稿用法用量，本品為單次一次性治療，依建議給付價格計算，每人年度藥費約 820 萬元，推估未來五年本品年度藥費在第一年約 4.92 億元至第五年約為 14.35 億元，其中 2L 年度藥費為第一年 3.12 億元至第五年 7.62 億元，3+L 年度藥費為第一年 1.80 億元至第五年 6.72 億元。

(5) 取代品年度藥費

3L+治療之被取代品藥費部分，本報告參考 Kymriah 仿單用法用量以及健保給付規定，每人終身給付 1 次療程，每療程為一劑，每人年藥費約 820 萬元。PMBCL 病人部分，參考建議者假設原情境之三線以上被取代治療項目及其市占率，排除自體移植（適合自體移植之病人會在二線接受移植）與不給付於 PMBCL 之 Kymriah 及 Pola-BR 組合後，以 R-GemOx 化療組合（16%）與異體移植（7%）市占率重新分配後估算（R-GemOx 70% vs. 異體移植 30%），並參考建議者估算方式，每人年 R-GemOx 化療組合藥費約 28 萬元。推估未來五年節省之取代品

年度藥費在第一年約 1.64 億元至第五年約為 6.48 億元。

(6) 其他醫療費用

本報告推估其他醫療費用在未來五年為第一年節省約 0.19 億元至第五年節省 0.47 億元。其他醫療費用可分為以下 3 項：(1) 自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 之醫療服務費用、(2) 異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 之醫療服務費用以及 (3) CAR-T 醫療服務費用。分述如下：

自體幹細胞移植醫療服務費用部分，本報告認為建議者以健保資料庫分析 LBCL 族群自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 費用約 53 萬元應屬合理。預計未來五年自體幹細胞移植 (Auto-HSCT) 醫療服務費用約第一年節省 0.20 億元至第五年節省 0.49 億元。

異體幹細胞移植醫療服務費用部分，本報告認為建議者以健保資料庫分析 LBCL 族群異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 費用約 111 萬元應屬合理。預計未來五年異體幹細胞移植 (Allo-HSCT) 醫療服務費用約第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.01 億元。

CAR-T 醫療服務費用部分，建議者參考 Kymriah 醫療科技評估報告[99]所列之項目，並參考支付標準推估各項費用（包含注射費用與住院費用、白血球分離術、幹細胞移植冰凍保存費、淋巴清除性化療及副作用處理費用）。經查 Kymriah 醫療科技評估報告未納入注射費用與住院費用，本報告亦認為注射費與住院之費用較低，且會有新情境與舊情境相互抵消之情形，考量此部分費用對整體財務應不致有大幅度影響，故不納入計算。另外，淋巴清除性化療部分，經查 Kymriah 仿單與本品仿單擬稿，用法用量並不相同，故本報告參考建議者提交之第二線藥物經濟學報告，設定本品淋巴清除性化療費用約 3.1 萬元。綜上所述，本報告重新估算本品醫療服務費用約 4.6 萬元、Kymriah 醫療服務費用約 6.1 萬元。預計未來五年 CAR-T 醫療服務費用約第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.03 億元。其中 2L 第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.04 億元，3+L 第一年節省 19.2 萬元至第五年節省 98.4 萬元。

(7) 財務影響

綜上所述，推估本品納入健保給付，未來五年藥費財務影響約第一年增加 3.28 億元至第五年增加 7.86 億元。其中第二線藥費財務影響約第一年增加 3.12 億元至第五年增加 7.62 億元、三線以上藥費財務影響約第一年增加 0.16 億元至第五年增加 0.24 億元。

若納入其他醫療費用之節省，則整體財務影響約第一年增加 3.08 億元至第

五年增加 7.40 億元。其中第二線整體財務影響約第一年增加 2.93 億元至第五年增加 7.18 億元，三線以上整體財務影響約第一年增加 0.15 億元至第五年增加 0.22 億元。

(8) 敏感度分析

本報告參考建議者之敏感度分析參數，針對 2L 以及 3+L（DLBCL、HGBL、TFL）之本品市占率增減 5% 以及造血幹細胞移植費用進行敏感度分析，分析結果如下表四十三。

本報告之財務影響乃參考專家意見及建議健保給付條件，調整為使用健保資料庫中新診斷且診斷後 18 個月內進行自體幹細胞移植之 DLBCL 及 PMBCL 病人估算二線目標族群人數，另以健保資料庫中使用 Kymriah 之 DLBCL 病人估算三線以上目標族群人數。考慮到「計畫」與「實際」進行自體幹細胞移植人數間可能有落差且具不確定性，本品納入給付後是否將導致「計畫」進行自體幹細胞移植人數增加且增加幅度具不確定性；此外，Kymriah 於 2023 年 11 月方納入健保給付，由於 CAR-T 治療的使用規範嚴格且健保給付初期醫院量能有限，可能使得申報 Kymriah 人數低於實際可申報人數，本品納入給付後，三線以上病人除 Kymriah 外尚可選擇使用本品，且醫院執行 CAR-T 量能可能增加，在前述因子的共同作用下，未來申請 CAR-T 治療的人數也可能增加，但增加速度難以估算。為避免低估本品納入健保後之財務影響，本報告以建議者之財務影響基礎分析結果作為情境分析。經本報告調整後之基礎分析、敏感度分析及情境分析之財務影響結果綜整如下表四十三。

表四十三、查驗中心財務影響分析結果整理。

項目	市占率	幹細胞移植費用	整體財務影響 (2025 年至 2030 年)
基礎分析	2L：40%~80% 3+L：40%~80%	自體移植：約 53 萬元 異體移植：約 111 萬元	3.08 至 7.40（億元）
敏感度分析	1 2L：45%~85% 3+L：45%~85%	同基礎分析	3.39 至 7.86（億元）
	2 2L：35%~75% 3+L：35%~75%	同基礎分析	2.70 至 6.94（億元）
	3 同基礎分析	自體移植：約 61 萬元 異體移植：約 126 萬元	3.05 至 7.32（億元）
情境分析（同建議者基礎分析結果）			5.86 至 7.75（億元）

註：3L+（PMBCL）之本品市占率皆假設為 100%。

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

第二線 LBCL

1. 建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討 Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel，以下簡稱本品) 做為第一線化學免疫療法難治性或於施行第一線化學免疫療法後 12 個月內復發，並且計劃進行自體幹細胞移植的大 B 細胞淋巴瘤成人病人之成本效益。研究結果顯示本品相較於標準治療的 ICER 值為 1,563,763 元/QALY gained。
2. 有關建議者提出之本土藥物經濟學研究，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整。參數收集方面，資料來源品質多屬良好，成本參數應能適度反映我國醫療費用。雖然部分療效參數之反應國情程度具不確定性、效用值及模型相關假設之合理性有待商榷，經綜合評估後，整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。
3. 查驗中心完成評估報告後，另於 2025 年 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，建議者提供 ZUMA-7 試驗亞洲族群數據並參考一篇跨國多中心真實世界研究，佐證模型中引用之參數應可適當反應我國國情，亦針對模型後線使用 Pola-BR 治療假設部分進行說明。對於模型中假設「事件後」效用值 (0.72) 高於標準治療組「事件前治療中」效用值 (0.673) 部分，建議者僅解釋效用值來源，並未對效用假設值之相對高低關係合理性進行說明。考量建議者提供之補充說明內容尚稱完整，雖仍有部分限制或疑義，經綜合評估後，本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質為優良。

第三線以上 LBCL

1. 建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討本品做為接受過兩線或兩線以上全身性療法治療的復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤 (包括未分類的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤、高惡性度 B 細胞淋巴瘤以及濾泡性淋巴瘤所引起的 DLBCL) 成人病人之成本效益。研究結果顯示本品相較於 tisagenlecleucel 為具絕對優勢的治療選項。
2. 有關建議者提出之本土藥物經濟學研究，本報告認為研究主題與研究設計大致合宜，研究架構完整。參數收集方面，資料來源品質多屬良好，成本參數應能適度反映我國醫療費用，雖然針對部分療效參數之設定值具疑慮，少數療效參數反應國情程度具不確定性，經綜合評估後，整體執行品質為良好，資訊尚稱充分。
3. 查驗中心完成評估報告後另於 2025 年 11 月 12 日收到建議者之回覆意見，

建議者說明專家意見已於成本效益分析報告附錄中呈現。對此，本報告仍未於附錄中查獲比較策略 tisagenlecleucel 如何反應國情之說明，故本報告認為此份國內藥物經濟學研究之整體執行品質維持為良好。

(二) 主要國際醫療科技評估組織評估報告

第二線 LBCL

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 2 月發佈一份評估報告，建議 axicabtagene ciloleucel 用於治療適合自體幹細胞移植，且對第一線化學免疫療法難治性或是第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) 或高度惡性 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBL) 成人病人。CDA-AMC 對廠商模型進行調整，重新分析的結果顯示與標準治療組相比，本品的 ICER 值為 404,418 加幣/QALY gained。在願付費閾值 (WTP) 為 50,000 加幣/QALY gained 時，本品須降價 45% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 MSAC 於 2024 年 4 月發佈一份評估報告，建議 axicabtagene ciloleucel 用於第二線治療復發或難治性大 B 細胞淋巴瘤 (LBCL)。與廠商簽訂風險分擔協議 (risk sharing arrangement) 並同意給付本品。廠商重新提交的模型基礎分析結果顯示，本品相較於標準治療組增加之 QALYs 為 1.33，惟報告中未揭露成本相關結果。
3. 英國 NICE 於 2023 年 6 月發佈一份評估報告，建議 axicabtagene ciloleucel 納入癌症藥物基金，用於治療適合自體幹細胞移植，且對第一線化學免疫療法難治性或是第一線化學免疫療法後 12 個月內復發的 DLBCL 成人病人。建議在管控進用協議 (MAA) 之下，將本品納入癌症藥物基金。由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體 ICER 值。納入保密商業協議後，本品之成本效益估計值落在 ICER 20,000~50,000 英鎊/QALY gained，本品適用於臨終條款 (ICER 值上限為 50,000 英鎊/QALY gained)，考量到本品臨床試驗及實際應用的數據可望解決不確定性，故建議納入癌症藥物基金。

第三線以上 LBCL

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2019 年 8 月公布一份評估報告，在大幅降價的前提下，建議給付本品。CDA-AMC 重新估計後，本品相較於支持性照護之遞增 QALYs 為 2.30，遞增成本為加幣 519,689 元，ICUR 值為加幣 226,131 元/QALY gained。當設定 WTP 為加幣 50,000 元/QALY gained 或加幣 100,000 元/QALY gained 時，本品符合成本效益之機率皆為 0%，分別需降價 83% 以及 60% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 MSAC 於 2020 年 1 月會議中，同意在有條件情況下，收載本品用於

CD19 陽性之 r/r DLBCL、PMBCL 及 TFL 病人。MSAC 認為廠商提供之經濟模型不具參考價值，無法計算出可靠的 ICER 值，並決定使用 tisagenlecleucel 模型之遞增 QALYs (1.225) 作為更合理的效益估計值。結果顯示本品需降價 40%至 45%才能符合成本效益。

3. 英國 NICE 於 2023 年 2 月發佈一份評估報告，在廠商接受商業協議前提下，建議將 axicabtagene ciloleucel 納入常規給付於治療已接受兩線以上全身性治療，難治性或復發的 DLBCL 和 PMBCL 成人病人。由於比較藥物涉及保密商業協議，無法揭露具體 ICER 值。本品適用於臨終條款 (ICER 值上限為 50,000 英鎊/QALY gained)，委員會的結論是在 CAR-T 治療支付成本為 41,101 英鎊時，所計算出的最合理概率 ICER 值低於 50,000 英鎊/QALY gained，故建議納入常規給付。

(三) 財務影響

1. 建議者參考癌症登記年報，以年複合成長率 (5.4%) 估算未來五年 BCL 人數，參考專家意見及癌登年報假設 LBCL 占 BCL 比例 (64%)、願接受一線治療病人比例 (95%)。二線目標族群人數估算部分，建議者參考文獻假設一線治療後復發比例 (40%)、早期復發或難治型病人占復發病人比例 (50%)、適合移植病人比例 (50%)，並參考專家意見假設早期復發或難治型病人願接受二線治療比例 (80%)，據此估算未來五年 (2026 年至 2030 年) 二線目標族群人數。三線以上目標族群人數估算部分，利用一線治療後早期復發且不適合移植病人以及一線治療後晚期復發病人，參考專家意見分別假設前述兩族群願接受二線治療比例 (80%、90%)、依文獻假設二線治療後復發比例 (45.7%)，依專家意見假設願接受三線治療比例 (75%)，據此估算未來五年三線目標族群人數；另假設三線治療後復發願接受治療比例 (10%)，將前一年接受三線治療後失敗病人做為當年度四線治療目標族群。接續，參考國外市調報告及專家意見假設本品市占率 (2 線:45%至 45%;3 線以上:33%)。被取代品原情境市占率參考過去醫療科技評估報告 (Kymriah、Polivy)、移植資料庫年報及專家意見，新情境被取代品市占率參考國外市調報告及專家意見，假設二線治療將取代自體/異體造血幹細胞移植，三線以上治療主要取代同為 CAR-T 之 Kymriah。本品藥費依建議支付價計算，被取代品藥費依健保支付價計算，用法用量參考藥品給付規定、仿單及臺北醫學大學附設醫院淋巴瘤抗癌藥物治療指引，病人體重與體表面積來自癌症登記長表分析結果。其他醫療費用包含自體幹細胞移植、異體幹細胞移植與 CAR-T 醫療服務費用以及 pola-BR 與 R-GemOx 化療注射費用，參考仿單、支付標準、健保資料庫分析結果、過去醫療科技評估報告 (Kymriah) 及健保支付價進行估算。
2. 建議者預估，未來五年目標族群人數為第一年 391 人至第五年 479 人 (二

線：174 人至 214 人；三線以上：217 人至 265 人)。本品使用人數為第一年 150 人至第五年 205 人(二線：78 人至 118 人；三線以上：72 人至 87 人)。本品年度藥費約為第一年 12.30 億元至第五年 16.81 億元(二線：6.39 億元至 9.67 億元；三線以上：5.90 億元至 7.13 億元)。藥費財務影響約為第一年 6.39 億元至第五年 8.42 億元(二線：6.39 億元至 9.67 億元；三線以上：0 元至節省 1.25 億元)；納入其他醫療費用之節省後，整體財務影響約為第一年 5.85 億元至第五年 7.74 億元(二線：5.87 億元至 8.91 億元；三線以上：節省 0.01 億元至節省 1.17 億元)。建議者針對本品市占率($\pm 5\%$)及移植費用進行敏感度分析，結果顯示，整體財務影響在第一年約為 4.60 億元至 7.18 億元，第五年約為 6.06 億元至 9.50 億元。

3. 本報告諮詢臨床專家意見，建議給付條件中，二線目標族群需「計劃進行自體幹細胞移植」，應為目前於二線治療接受自體幹細胞移植 LBCL 病人，三線以上目標族群將與同為 CAR-T 之 Kymriah 共享市場(同建議者假設)。本報告分析健保資料庫中二線進行自體幹細胞移植病人數(2024 年 84 人)及使用 Kymriah 人數(1 年約 35 人)，與建議者估算之二線(2024 年 165 人)、三線以上(2025 年 89 人)目標族群人數差異甚大。考量建議者引用文獻多為國外文獻、移植比例參考文獻年份較久、二線部分假設本品取代部分異體移植病人並不合理、未尋獲注射費用及住院費用來源、本品淋巴清除性化療費用計算有誤且模型存在少部分公式計算錯誤。為使目標族群更貼近實際可能用藥人數，本報告參考專家意見，利用真實世界數據(健保資料庫分析結果)重新推估目標族群。二線目標族群人數估算部分，依專家意見調整為以健保資料庫中新診斷 DLBCL 及 PMBCL 且自診斷至接受自體幹細胞移植間隔 18 個月內病人數及癌症登記年報中 B 細胞淋巴瘤新診斷人數複合成長率(5.42%)，外推未來五年(2026 年至 2030 年)第二線目標族群人數。三線目標族群人數估算部分，參考專家意見，以 2025 年 1 月至 6 月健保資料庫中診斷碼為 DLBCL 且使用 Kymriah 月用藥人數，以線性迴歸方式外推未來五年三線以上 DLBCL 目標族群人數，再參考癌症登記年報中 DLBCL 占 BCL 比例(60.3%)、PMBCL 占 BCL 比例(2.1%)估算三線以上 PMBCL 目標族群人數。參考專家意見假設本品市占率(二線：40%至 80%；三線以上 DLBCL 為 40%至 80%，PMBCL 為 100%)。參考仿單用法用量、建議支付價、健保支付價計算藥費，R-GemOx 化療組合藥費則參考建議者估算方式。自體及異體幹細胞移植費用皆參考建議者假設值；CAR-T 醫療服務費用部分，不考慮本品與 Kymria 之注射及住院費用(新舊情境互相抵消)，另參考建議者提供之第二線本土藥物經濟學研究報告中本品之淋巴清除性化療費用(3.1 萬元)，Kymriah 之淋巴清除性化療費用則依建議者假設值。
4. 經本報告調整後，目標族群人數為第一年 145 人至第五年 218 人(2 線：94 人至 116 人；三線以上：51 人至 102 人)。本品使用人數為第一年 60 人至第五年 175 人(二線：38 人至 93 人；三線以上：22 人至 82 人)。本品年度

藥費約為第一年 4.92 億元至第五年 14.35 億元（二線：3.12 億元至 7.62 億元；三線以上：1.80 億元至 6.72 億元）。藥費財務影響約為第一年 3.28 億元至第五年 7.86 億元（二線：3.12 億元至 7.62 億元；三線以上：0.16 億元至 0.24 億元）；納入其他醫療費用之節省後，整體財務影響約為第一年 3.08 億元至第五年 7.40 億元（二線：2.93 億元至 7.18 億元；三線以上：0.15 億元至 0.22 億元）。本報告亦針對本品市占率（ $\pm 5\%$ ）及移植費用進行敏感度分析，結果顯示，整體財務影響在第一年約為 2.70 億元至 3.39 億元，第五年約為 6.94 億元至 7.86 億元。另考慮到「計劃」與「實際」進行自體幹細胞移植之二線治療人數間可能有落差、本品納入給付後是否導致「計劃」進行自體幹細胞移植人數增加且增加幅度不確定、未來醫院執行 CAR-T 量能可能增加但增加速度不確定等因子，為避免低估財務影響程度，以建議者之財務評估基礎分析結果作為情境分析。建議者與查驗中心財務影響基礎分析結果綜整如下表四十四。

表四十四、建議者與查驗中心財務影響基礎分析結果綜整表

項目	建議者	查驗中心
目標族群人數	391 人至 479 人	145 人至 218 人
二線	174 人至 214 人	94 人至 116 人
三線以上	217 人至 265 人	51 人至 102 人
本品使用人數	150 人至 205 人	60 人至 175 人
二線	78 人至 118 人	38 人至 93 人
三線以上	72 人至 87 人	22 人至 82 人
藥費財務影響	6.39 至 8.42（億元）	3.28 至 7.86（億元）
二線	6.39 至 9.67（億元）	3.12 至 7.62（億元）
三線以上	0 至節省 1.25（億元）	0.16 至 0.24（億元）
整體財務影響	5.86 至 7.75（億元）	3.08 至 7.40（億元）
二線	5.87 至 8.92（億元）	2.93 至 7.18（億元）
三線以上	節省 0.01 至節省 1.17（億元）	0.15 至 0.22（億元）

註：財務影響評估年度為 2026 年至 2030 年。

參考資料

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748.
2. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, et al. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Concepts. *Cancers (Basel)* 2023; 15(8): 2285.
3. Diffuse large B cell lymphoma and other large B cell lymphomas: Presentation, diagnosis, and classification. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/diffuse-large-b-cell-lymphoma-and-other-large-b-cell-lymphomas-presentation-diagnosis-and-classification?search=B%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1. Published 2025. Accessed August 14, 2025.
4. 2022 年癌症登記報告。衛生福利部 國民健康署。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Published 2024. Accessed August 14, 2025.
5. NCCN Guidelines- B-Cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Published 2025. Accessed June 22, 2025.
6. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=DLBCL%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~117&usage_type=default&display_rank=1#H2685533136. Published 2025. Accessed August 15, 2025.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068.
8. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2025.
9. Park HL, Han EJ, O JH, et al. Early Interim Chemotherapy Response Evaluation by F-18 FDG PET/CT in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12).
10. 台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤：難治性與復發性病人處置指引。中華民國血液病學會。 <https://www.hematology.org.tw/web2/project/index.php?act=tag&what=%E6%BA%96%E5%89%87>. Published 2024. Accessed August 18, 2025.

11. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15(1): 31–46.
12. CAR-T 治療產品之非臨床試驗審查考量. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/media/b2fkyel1/47ebb23c-b9db-4d00-a669-1be204bfc25d.pdf>. Published 2018. Accessed August 18, 2025.
13. YESCARTA | U.S. FDA. U.S. Food & Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta>. Published 2025. Accessed September 3, 2025.
14. Yescarta : EPAR - Product Information. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Published 2025. Accessed September 3, 2025.
15. ATC / DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Norwegian Institute of Public Health. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2025. Accessed August 18, 2025.
16. 西藥、醫療器材許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2025. Accessed August 18, 2025.
17. 藥品給付規定(2025 年 08 月版). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2025. Accessed September 19, 2025.
18. 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>. Published 2025. Accessed August 18, 2025.
19. Tisagenlecleucel [仿單電子檔]. 台灣諾華股份有限公司. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001176%E8%99%9F. Published 2025. Accessed August 19, 2025.
20. CADTH Reimbursement Recommendation - Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta). Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0293REC-Yescarta-meta.pdf>. Published 2023. Accessed August 12, 2025.
21. No. 1722 – Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®) for relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Medical Services Advisory Committee. https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1722%2520Final%2520PSD%2520-%2520Mar%25202023%2520%28redacted%29_Updated.pdf. Published 2025. Accessed August 14, 2025.
22. No. 1722.1 – Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) for relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Medical Services Advisory Committee.

- <https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1722.1%2520Final%2520PSD%2520-%2520April2024%2520%28redacted%29.pdf>. Published 2025. Accessed August 14, 2025.
23. Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large Bcell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta895/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-firstline-chemoimmunotherapy-pdf-82613795764165>. Published 2023. Accessed August 12, 2025.
 24. Medicines advice - axicabtagene ciloleucel(Yescarta) [SMC ID:2695]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8728/axicabtagene-yescarta-resubmission-final-oct-2024-for-website.pdf>. Published 2024. Accessed August 12, 2025.
 25. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nature Medicine* 2023; 29(10): 2593–2601.
 26. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Recommendations. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0002-axi-cel-recommendations-redacted%20report.pdf>. Published 2019. Accessed August 12, 2025.
 27. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800–1808.
 28. No. 1587 – Axicabtagene ciloleucel (CAR-T therapy) for the treatment of refractory or relapsed CD19-positive lymphoma. Medical Services Advisory Committee. https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1587%2520Final%2520PSD%2520Nov%252019_redacted.pdf. Published 2025. Accessed August 14, 2025.
 29. ClinicalTrial.gov | JULIET. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445248>. Published 2024. Accessed August 21, 2025.
 30. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (TA872). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta872/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-diffuse-large-bcell-lymphoma-and-primary-mediastinal-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82613669792965>. Published 2023.

Accessed August 12, 2025.

31. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (TA559). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559>. Published 2019. Accessed August 21, 2025.
32. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta872/documents/final-appraisal-determination-document-2>. Published 2018. Accessed October 20, 2025.
33. Radford J, White E, Castro FA, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Experience from a Single UK Centre. *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 2917–2917.
34. Medicines advice - axicabtagene ciloleucel(Yescarta) [SMC ID:2189]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8485/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-re-sub-final-sept-2019-amended-180724-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed August 12, 2025.
35. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(26): 2531–2544.
36. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(1): 31–42.
37. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141(19): 2307–2315.
38. Kato K, Fujii N, Makita S, et al. A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis. *International Journal of Hematology* 2023; 117(3): 409–420.
39. Kato K, Makita S, Goto H, et al. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2022; 27(1): 213–223.
40. Gagelmann N, Bishop M, Ayuk F, et al. Axicabtagene Ciloleucel versus

- Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30(6): 584.e581–584.e513.
41. Meng J, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021; 11.
 42. Yamshon S, Gribbin C, Alhomoud M, et al. Safety and Toxicity Profiles of CAR T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2024; 24(6): e235–e256.e232.
 43. Jacobson CA, Munoz J, Sun F, et al. Real-World Outcomes with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies in Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30(1): 77.e71–77.e15.
 44. Oluwole OO, Neelapu SS, Ray MD, et al. Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024; 24(6): 457–465.
 45. ClinicalTrial.gov | ZUMA-7.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466?term=NCT03391466&rank=1>.
 Published 2024. Accessed August 14, 2025.
 46. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140(21): 2248–2260.
 47. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England journal of medicine* 2022; 386(7): 640–654.
 48. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England journal of medicine* 2023; 389(2): 148–157.
 49. ClinicalTrial.gov | ZUMA-1.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02348216?term=NCT02348216&rank=1>.
 Published 2024. Accessed August 24, 2025.
 50. Daiichi Sankyo Authorizes the First YESCARTA® (Axicabtagene Ciloleucel) CAR T-cell Therapy Treatment Site in Japan. Gilead Sciences.
<https://www.gilead.com/news/news-details/2021/daiichi-sankyo-authorizes-the-first-yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-cell-therapy-treatment-site-in-japan>.
 Published 2021. Accessed September 8, 2025.

51. jRCT1080223858 | A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma. 厚生労働省. <https://jrct.mhlw.go.jp/en-latest-detail/jRCT1080223858>. Published 2025. Accessed September 8, 2025.
52. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1): 51–57.
53. Maziarz RT, Zhang J, Yang H, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6(8): 2536–2547.
54. TRANSCEND-NHL-001 ClinicalTrial.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02631044?term=NCT02631044&rank=1>. Published 2024. Accessed September 15, 2025.
55. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine* 2022; 28(10): 2145–2154.
56. Lee D, Kambhampati S, Bobillo MSO, et al. Real-World Early Outcomes of Second-Line Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Therapy in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 2024; 144(Supplement 1): 526–526.
57. Yan Z, Zou D, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for the Treatment of Relapse/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Real-World Data in Chinese Population. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 6928–6928.
58. Locke FL, Siddiqi T, Jacobson CA, et al. Real-world and clinical trial outcomes in large B-cell lymphoma with axicabtagene ciloleucel across race and ethnicity. *Blood* 2024; 143(26): 2722–2734.
59. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, et al. Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(9): 1581–1588.
60. Patel AR, Kievit B, Hasegawa K, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treatment Pathways in the United States. *MDM Policy Pract* 2025; 10(1): 23814683251345780.
61. Wang P, Ke X, Zhao Z, Yang N, Hu M. EE494 Cost-Effectiveness Analysis of

- Axicabtagene Ciloleucel as a Second-Line Treatment for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in China. In; 2025:S153.
62. Burghoorn H, Rodriguez-Guadarrama Y, van Hees F, et al. EE414 The Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care As Second-Line Therapy in Patients With Large B-Cell Lymphoma in the Netherlands. In; 2024:S136-S137.
 63. Zang A, Chambry L, Leproust S, Doble B, Vadgama S. EE355 The Impact of Dynamic Mortality on the Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care As Second-Line Therapy in Patients With Large B-Cell Lymphoma in France. In; 2024:S124-S125.
 64. Kron F, Reimeir L, Welte R, et al. EE403 The Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care As Second-Line Therapy in Patients With Large B-Cell Lymphoma in Germany. In; 2024:S135.
 65. Gemlik A, Rodriguez-Guadarrama Y, Van Hees F, et al. The cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus standard of care as second-line therapy in patients with large B-cell lymphoma in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2024; 154: 45S.
 66. Skalt D, Moertl B, von Bergwelt-Baildon M, et al. Budget Impact Analysis of CAR T-cell Therapy for Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in Germany. *Hemasphere* 2022; 6(7): e736.
 67. Oluwole OO, Ray MD, Ma H, Sharma R, Patel AR, Smith N. Health and Economic Impact of Vein-to-Vein Time in CAR T-Cell Therapy in the Second-Line Treatment of Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: A US Cost-Effectiveness Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy*.
 68. Choe JH, Abdel-Azim H, Padula WV, Abou-El-Enein M. Cost-effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel as Second-line or Later Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open* 2022; 5(12): e2245956.
 69. Perales MA, Kuruvilla J, Snider JT, et al. The Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy in Patients with Large B-Cell Lymphoma in the United States: An Economic Evaluation of the ZUMA-7 Trial. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(11): 750.e751-750.e756.
 70. Li N, Lei J, Zhang J, et al. Cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel as a second-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in China and the United States. *Ther Adv Hematol* 2023; 14: 20406207231168215.
 71. Martín García-Sancho A, Presa M, Pardo C, Martín-Escudero V, Oyagüez I, Ortiz-Maldonado V. Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel vs.

- Standard of Care in Second-Line Treatment for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in Spain. *Cancers (Basel)* 2024; 16(13).
72. Loftager ASL, Danø A, Eklund O, Vadgama S, Hedlof Kanje V, Munk E. Axicabtagene ciloleucel compared to standard of care in Swedish patients with large B-cell lymphoma: a cost-effectiveness analysis of the ZUMA-7 trial. *Journal of Medical Economics* 2023; 26(1): 1303-1317.
 73. Tsutsu  S, Makita S, Asou H, Matsuda H, Yamaura R. Cost-utility analysis of second-line axicabtagene ciloleucel versus standard of care in Japan based on the ZUMA-7 trial. *Future Oncol* 2024; 20(30): 2279-2291.
 74. Kuruvilla J, Sehn LH, Whitney S, Patel AR, Cameron H, Reid GGJ. Axicabtagene ciloleucel compared to standard of care in Canadian patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: a cost-effectiveness analysis of the ZUMA-7 trial. *J Med Econ* 2025; 28(1): 688-695.
 75. Yamamoto C, Honda S, Tominaga R, et al. Impact of Real-World Clinical Factors on an Analysis of the Cost-Effectiveness of "Immediate CAR-T" Versus "Late CAR-T" as Second-Line Treatment for DLBCL Patients. *Transplant Cell Ther* 2025; 31(5): 339.e331-339.e315.
 76. Kelkar AH, Cliff ERS, Jacobson CA, et al. Second-Line Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2023; 176(12): 1625-1637.
 77. Thiruvengadam SK, Saumoy M, Schneider Y, et al. Cost-effectiveness of second-line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140(19): 2024-2036.
 78. Oluwole OO, Patel AR, Vadgama S, et al. An updated cost-effectiveness analysis of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma patients in the United States. *J Med Econ* 2024; 27(1): 77-83.
 79. Wu W, Zhou Y, Wang Y, et al. Value for Money of CAR-T Cell Therapy for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma in China: Evidence from a Cost-Effectiveness Analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2023; 21(5): 773-783.
 80. Nabhan S, Kievit B, Blissett R, Ball G. Navigating the economic value of treatment sequencing in large B-cell lymphoma: insights into optimizing value and patient outcomes of CAR T-cell and other available therapies in Brazil. *J Med Econ* 2025; 28(1): 1550-1562.
 81. Locke FL, Hasegawa K, Patel AR, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel Versus Glofitamab in Third-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients in the United States. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30(2): S367-S368.

82. Locke FL, Ray M, Bradford R, et al. EE229 Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel in 3L+ Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in the United States Utilizing Real-World Evidence of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *Value in Health* 2023; 26(12): S95.
83. Parker C, Liu FF, Deger KA, et al. Cost-Effectiveness of Lisocabtagene Maraleucel Versus Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel in the Third-Line or Later Treatment Setting for Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma in the United States. *Adv Ther* 2023; 40(5): 2355-2374.
84. Tsutsu  S, Makita S, Asou H, Matsuda H, Yamaura R, Taylor TD. Cost-effectiveness analysis 3L of axicabtagene ciloleucel vs tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel in Japan. *Future Oncol* 2024; 20(19): 1333-1349.
85. Liu R, Oluwole OO, Diakite I, Botteman MF, Snider JT, Locke FL. Cost effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. *J Med Econ* 2021; 24(1): 458-468.
86. Oluwole OO, Ray MD, Davies N, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel for the treatment of 3L + relapsed/refractory large B-cell lymphoma in the United States: incorporating longer survival results. *J Med Econ* 2024; 27(1): 230-239.
87. Bastos-Oreiro M, de las Heras A, Presa M, et al. POSA57 Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Spain: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health* 2022; 25(1): S44.
88. Ray M, Castaigne JG, Zang A, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma Based on a Real-World French Registry. *Adv Ther* 2024; 41(11): 4282-4298.
89. Ball G, Kuruvilla J, Boodoo C, Jain MD. PCN108 Cost-Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel (AXI-CEL) and Tisagenlecleucel (TISA-CEL) in Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) in Canada. *Value in Health* 2021; 24: S39.
90. Hillis C, Vicente C, Ball G. The Cost Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Versus Best Supportive Care in the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL) After Two or More Lines of Systemic Therapy in Canada. *Pharmacoeconomics* 2022; 40(9): 917-928.
91. Jakobs F, Jeck J, Ahmadi P, Kron A, Kron F. Health economic analysis of third-line interventions in diffuse large B-cell lymphomas in Germany: applying

- the efficiency frontier. *Cost Eff Resour Alloc* 2022; 20(1): 67.
92. Roth JA, Sullivan SD, Lin VW, et al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ* 2018; 21(12): 1238-1245.
 93. Kurte MS, Siefen AC, Jakobs F, von Tresckow B, Reinhardt HC, Kron F. Cost-effectiveness analysis of transplant-ineligible relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treatment options-Experience of the efficiency frontier approach. *Eur J Haematol* 2023; 111(6): 895-908.
 94. 衛生福利部統計處. 全民健保醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Published 2023. Accessed.
 95. Tilly H, Morschhauser F, Sehn Laurie H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(4): 351-363.
 96. Fabbri N, Mussetti A, Sureda A. Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Evolution of options. *Semin Hematol* 2023; 60(5): 305-312.
 97. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 498-505.
 98. Snider JT, McMorro D, Song X, Diakun D, Wade SW, Cheng P. Burden of Illness and Treatment Patterns in Second-line Large B-cell Lymphoma. *Clin Ther* 2022; 44(4): 521-538.
 99. 財團法人醫藥品查驗中心. 祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah® suspension for intravenous infusion)_DLBCL. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/?Page=1&PageSize=10>. Published 2023. Accessed Oct 21, 2025.
 100. IQVIA. Achieving CAR T-cell Therapy Health System Readiness - An assessment of barriers and opportunities. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/achieving-car-t-cell-therapy-health-system-readiness>. Published 2025. Accessed Oct 21, 2025.
 101. 財團法人醫藥品查驗中心. Polivy® - 醫療科技評估報告補充資料. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>. Published 2023. Accessed Oct 21, 2025.
 102. 中華民國血液及骨髓移植學會. 移植資料庫年報. <http://www.tbmt.org.tw/>. Published 2023. Accessed Oct 21, 2025.

附錄

附錄一、本案藥品具有相近治療地位之藥品給付規定（2025 年 08 月版）

L01XL04 Tisagenlecleucel

9.103.Tisagenlecleucel(如 Kymriah)：

1.治療患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病（ALL），且需符合以下條件：

- (1)年齡 25 歲以下。
- (2)為經過二線標準治療(包括 TPOG protocol、GRAALL、Hyper-CVAD 等或是造血幹細胞移植後)之復發型 B 細胞急性淋巴性白血病，或是需經過 2 位具有血液及造血幹細胞移植訓練之專科醫師確認無法進行造血幹細胞移植之難治型 B 細胞急性淋巴性白血病。
- (3)若病人已接受過異體造血幹細胞移植後復發，則不論病人疾病狀態處於完全緩解、部分緩解或疾病惡化均可接受本藥品治療。
- (4)病人預期壽命至少 3 個月以上，且完全符合以下條件：
 - I .ECOG < 2 (需有 3 次以上之醫療紀錄)。
 - II .腎功能:腎絲球過濾速率 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐 creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN。
 - III .肝功能: ALT $\leq 5 \times$ ULN 且 bilirubin < 2.5 mg；Gilbert-Meulengracht syndrome 患者須符合 total bilirubin $\leq 3.0 \times$ ULN 且 direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN。
 - IV .心臟功能: 左心室射出率 $> 50\%$ ，沒有心包膜積液，且過去一年無任何重大心臟疾病。
 - V .肺功能:血氧 $> 92\%$ on room air (需有兩次以上的醫療紀錄)。

2.治療經二線或二線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）的成人病人。且需符合以下條件：

- (1)經自體造血幹細胞移植後疾病復發或惡化(不論其後續治療處於完全緩解、部分緩解或疾病惡化)。
- (2)或需經過具有骨髓移植訓練的骨髓移植專科醫師確認無法進行造血幹細胞移植者，無法進行造血幹細胞移植之定義，符合以下五個條件之一：
 - I .年齡 75 歲以上。
 - II .年齡 70 歲以上且 HCT-CI 分數在 1 分或以上。
 - III .年齡 65 歲以上且 HCT-CI 分數在 2 分或以上。
 - IV .HCT-CI 分數在 4 分或以上。

V.經收集自體造血幹細胞2次後仍無法收集超過 2×10^6 CD34+細胞/公斤。

(3)病人預期壽命至少3個月以上，且符合以下條件：

- I. ECOG $\leq$ 2 (需有3次以上之醫療紀錄)。
- II. Extranodal site $\leq$ 3 (需有PET或CT的影像報告)。
- III. 腎功能:腎絲球過濾速率 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) $\geq$ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐 creatinine $\leq$ 1.5 x ULN。
- IV. 肝功能: ALT $\leq$ 5 x ULN 且 bilirubin $\leq$ 2.5mg; Gilbert-Meulengracht syndrome 患者須符合 total bilirubin is $\leq$ 3.0 x ULN 且 direct bilirubin $\leq$ 1.5 x ULN。
- V. 心臟功能: 左心室射出率 $>$ 50%且過去一年無任何重大心臟疾病(包含但不限於不穩定心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈繞道手術、中風)。
- VI. 肺功能:血氧 $>$ 92% on room air (需有兩次以上的醫療紀錄)。
- VII. 淋巴球收集時，患者須符合全血細胞計數標準: ANC $\geq$ 1000/uL、ALC $\geq$ 100/uL、Hb $\geq$ 8.0 g/dL; Plt $\geq$ 50000/uL。
- VIII. 於治療前兩年任何無自體免疫疾病。
- IX. 無DLBCL之外的併發惡性腫瘤，但充分治療的基底細胞癌或鱗狀細胞癌不在此限（申請時需要充分的傷口癒合）；若為子宮頸或乳腺癌原位癌，在申請前至少3年經過治愈性治療且無復發證據；原發惡性腫瘤已完全切除且申請時須處於完全緩解5年以上。

3.前述1、2項均須符合下列條件：

- (1)需證實癌細胞仍帶有CD19。
- (2)終身限給付1次療程，須於特殊專案審查通過後6個月內完成輸注。
- (3)病人不得有HIV感染，曾經感染但已控制之病人亦不得接受。
- (4)病人不得有active hepatitis B virus or hepatitis C virus 感染(評估和輸注CAR-T時需為viral load undetectable)。
- (5)病人不得有原發性中樞神經系統淋巴瘤(Primary CNS lymphoma)。
- (6)病人不得有活躍的次發性中樞神經系統淋巴瘤侵犯。
- (7)追蹤方式：依保險人公布要求之檢驗項目與頻率執行。
- (8)應提供本藥品治療申請日2個月內腦部MRI報告，無法進行腦部MRI檢查者，應提供1個月內腦脊髓液檢查報告與CT檢查報告並需照會神經科醫師，證明無淋巴瘤中樞神經侵犯。
- (9)併用藥品規範：不得併用化療藥(淋巴清除化療除外)、免疫抑制劑或標

靶藥物。

4.執行醫師須完全符合下列資格：

- (1)醫師必須為血液病和造血幹細胞移植專科醫師且須完成血液病和造血幹細胞移植的相關照護訓練。
- (2)每兩年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之 CAR-T 教育訓練。
- (3)由保險人每年委託相關學會定期稽核醫師資格。

5.執行醫院須完全符合下列條件：

- (1)須為血液病和造血幹細胞移植專科醫師的訓練醫院。
 - (2)每年平均須進行 20 例以上造血幹細胞移植，以過去 3 年平均為準，並每年進行確認。
 - (3)須建立 CAR-T 多專科團隊，包含醫師、護理師、藥師、醫檢師、細胞蒐集專門技術人員，經團隊討論後同意治療，並須於事前審查時，檢附會議紀錄。
 - (4)CAR-T 多專科團隊成員，包括醫師、護理師、藥師、醫檢師、細胞蒐集專門技術人員各至少一人，須每兩年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之 CAR-T 教育訓練。
 - (5)醫院藥局至少需庫存 10 支靜脈注射 tocilizumab。
 - (6)細胞蒐集和處理實驗室須於 2029 年 1 月 1 日前取得相關國際認證 (AABB 或 FACT-JACIE)。
 - (7)由保險人每年委託相關學會定期稽核醫院符合前述條件。
- 6.須經專家小組特殊專案審查核准後使用，並須檢附下列文件：
- (1)CAR-T 多科團隊會議紀錄。
 - (2)符合前述第 4、5 項之醫院條件及醫師資格之相關文件。
 - (3)經臨床醫師確認無法接受造血幹細胞移植者，須檢附相關文件。

L01FX14 Polatuzumab vedotin

9.105.Polatuzumab vedotin (如 Polivy)：

1.限與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於第三線治療復發型(relapsed)或難治型 (refractory) 且未曾接受及不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 成年病人，並須完全符合下列條件：

- (1)ECOG 分數 $\leq$ 2。
- (2)未曾接受幹細胞移植且需先經兩位曾接受血液及骨髓移植訓練並合格之醫師評估為不適合接受移植之病人並滿足下列條件之一：

I.年齡在 65 歲 (含) 以上，且使用過的第二線治療含鉑類藥物

(cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

II.年齡在 65 歲以下，符合 HCT-CI $\geq$ 3 分，且使用過的第二線治療含鉑類藥物 (cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

III.使用過第二線治療含鉑類藥物 (cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，在收集造血幹細胞時，即使使用 plerixafor 後收集的 CD34 陽性原始細胞仍未達每公斤體重 200 萬顆細胞，且以影像學檢查證實疾病惡化中。

(3)一線曾接受經兩次 (含) 以上 rituximab 合併化學治療，治療 4 個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。

(4) 救援治療需符合以下任一條件：

I.治療 2 個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。

II.經造血幹細胞移植治療失敗者。

2.需經事前審查核准後使用：

(1)每次申請事前審查以 3 個療程為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，若病情惡化即不得再次申請。

(2)每位病人終生限給付 6 個療程。

3.病人接受本藥物治療後，不給付造血幹細胞移植。

4.本藥品、glofitamab 及 epcoritamab 僅得擇一給付，治療失敗後不得互換。

L01FX28 Glofitamab

9.120.Glofitamab (如 Columvi)：

1.用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人，且須完全符合以下條件：

(1) 具 CD20 抗原陽性。

(2) 一線曾接受 rituximab 合併化學治療(包含 CD20)，及含有 anthracycline 類藥物的治療，治療四個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。

(3) 救援治療需符合以下任一條件：

I.治療二個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。

II.經造血幹細胞移植治療失敗者。

(4) ECOG 為 0 或 1。

(5) 病人不得有以下任一疾病：

I.中樞神經系統淋巴瘤或中樞神經疾病。

II.嚴重的心血管疾病，如 NYHA (New York Heart Association) Class III

或IV。

III.自體免疫疾病正積極治療者。

2. 需經事前審查以核准使用，每次申請事前審查以 3 個療程為限；首次再申請須檢附達到 CR 或 PR 的證明方可續用；其後續申請須證明疾病無惡化方可續用。若病情惡化即須停用。
3. 總療程以 12 個療程為上限；每位病人一生限用一次連續療程(12 個療程)，不得重複申請。
4. 限以 obinutuzumab 1,000mg 作為療程之前置治療，僅用以降低療程中誘導細胞激素釋放症候群(CRS)的風險。
5. 執行醫師須完全符合下列資格：
 - (1)醫師必須為血液病或造血幹細胞移植專科醫師且須完成血液病或造血幹細胞移植的相關照護訓練。
 - (2)每兩年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之雙特異性抗體相關治療教育訓練。
6. 本藥品、polatuzumab vedotin 及 epcoritamab 僅得擇一給付，治療失敗後不得互換。

L01FX27 Epcoritamab

9.121.Epcoritamab (如 Epkinly)：

1.適用於治療先前曾接受至少兩線全身治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人，且須完全符合以下條件：

- (1)具 CD20 抗原陽性。
- (2)一線曾接受 rituximab 合併化學治療(包含 CD20)，及含有 anthracycline 類藥物的治療，治療四個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。
- (3)救援治療需符合以下任一條件：
 - I.治療二個療程以上復發或是於治療中發生疾病惡化者。
 - II.經造血幹細胞移植治療失敗者。
- (4)ECOG 為 0 或 1。
- (5)病人不得有以下任一疾病：
 - I.中樞神經系統淋巴瘤或中樞神經疾病。
 - II.嚴重的心血管疾病，如 NYHA (New York Heart Association) Class III 或IV。

III.自體免疫疾病正積極治療者。

- 2.須經事前審查以核准使用，每次申請事前審查以 3 個療程為限；首次再申請須檢附達到 CR 或 PR 的證明方可續用；其後續申請須證明疾病無惡化方

可續用。若病情惡化即須停用。

3.總療程以 12 個療程為上限；每位病人一生限用一次連續療程(12 個療程)，不得重複申請。

4.執行醫師須完全符合下列資格：

(1)醫師必須為血液病或造血幹細胞移植專科醫師且須完成血液病或造血幹細胞移植的相關照護訓練。

(2)每兩年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之雙特異性抗體相關治療教育訓練。

5.本藥品、glofitamab、polatuzumab vedotin，三者僅得擇一給付，治療失敗後不得互換。

L01FA01 Rituximab

9.20.Rituximab 注射劑(如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於抗腫瘤部分

1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。

2.併用 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。

3.併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。

4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。

(1)有單一腫瘤直徑超過 7 公分者；

(2)有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者；

(3)脾臟腫大，其長度超過 16 公分者；

(4)對 vitalorgans 造成擠壓者；

(5)周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者；

(6)出現任一系列血球低下者(platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。

5.慢性淋巴球性白血症：

(1)Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「需經過一

種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且 CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用，做為第一線用藥需與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用)

(2)與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用)

(3)初次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。

6.與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：

(1)需經事前審查核准後使用，診斷需有病理報告確定及血清學檢驗結果。

(2)初次發作之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者。

(3)復發之肉芽腫性血管炎(GPA，或稱為韋格納肉芽腫症 Wegener's granulomatosis)及顯微多發性血管炎(MPA)，先前曾接受過 cyclophosphamide 治療者。

(4)對 cyclophosphamide 治療無法耐受且有具體事證，或具使用禁忌之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。

(5)每次申請，以治療 4 週之療程為限。復發時可再次申請。

註：原發(初次發作)之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者之定義為：

經 cyclophosphamide 治療 4 週以上，但至少有一項受侵犯的主要器官症狀未能改善，包括：

A 肺部

B 腎臟

C 神經系統

D 腸胃道系統

申請時需檢附病歷及病理及影像資料等，經專科醫師事前審查同意後使用。

7.合併 bendamustine 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。

8.合併 bendamustine 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。

9.使用於 1、4、5、6、7 及 8 病人時，需經事前審查核准後使用。

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 8 月 26 日止)		
#1	"axicabtagene ciloleucel"[tw] OR "kte-c19"[tw]	664
#2	"Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh] OR "diffuse large B cell lymphoma"[tw] OR "large B cell lymphoma"[tw]	35,466
#3	#1 AND #2	433
#4	#3 Filters: Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	48
Embase (搜尋日期：2025 年 8 月 26 日止)		
#1	"kte-c19":ti,ab,kw OR "axicabtagene ciloleucel":ti,ab,kw	1,956
#2	"diffuse large B cell lymphoma"/exp OR "diffuse large B cell lymphoma":ti,ab,kw OR "large B cell lymphoma":ti,ab,kw	57,123
#3	#1 AND #2	1,392
#4	#3 AND ("meta analysis"/de OR "phase 2 clinical trial"/de OR "phase 3 clinical trial"/de OR "phase 4 clinical trial"/de OR "systematic review"/de)	248
Cochrane Library (搜尋日期：2025 年 8 月 26 日止)		
#1	"kte-c19":ti,ab,kw OR "axicabtagene ciloleucel":ti,ab,kw	112

附錄三、ZUMA-7 試驗 LBCL 亞型次族群療效分析結果*

	AXI 組	SOC 組	AXI 組	SOC 組	AXI 組	SOC 組
追蹤時間 中位數	24.9 個月				47.2 個月	
療效指標	EFS 風險比		ORR 勝算比		OS 勝算比	
整 體 試 驗 族 群	N=180	N=179	N=180	N=179	N=180	N=179
	0.40 (95% CI 0.31 至 0.51)		5.31 (95% CI 3.08 至 8.90)		5.31 (95% CI 3.08 至 8.90)	
DLBCL	N=110	N=116	N=110	N=116	N=110	N=116
	0.37 (95% CI 0.27 至 0.52)		5.58 (95% CI 2.75 至 10.91)		5.58 (95% CI 2.75 至 10.91)	
TFL	N=19	N=27	N=19	N=27	N=19	N=27
	0.35 (95% CI 0.16 至 0.77)		6.29 (95% CI 0.98 至 62.11)		6.29 (95% CI 0.98 至 62.11)	
HGBL [†]	N=43	N=27	N=43	N=27	N=43	N=27
	0.47 (95% CI 0.24 至 0.90)		5.80 (95% CI 1.59 至 20.13)		5.80 (95% CI 1.59 至 20.13)	
*追蹤時間 24.9 個月的治療反應由中央盲性委員會評估。						
†HGBL 族群遺傳學突變狀態包括：具有/不具有 MYC 及 BCL2 且/或 BCL6 重排。						
縮寫：ORR, objective response rate；OS, overall survival。						

附錄四、ZUMA-7 病人自述結果分析族群基期特徵

基期特徵	總數 (N=296)	Axicabtagene ciloleucel 組 (N=165)	標準照護組 (N=131)
地理區域，人數 (%)			
澳洲	4 (1.4)	2 (1.2)	2 (1.5)
歐洲	65 (22.0)	31 (18.8)	34 (26.0)
以色列	5 (1.7)	4 (2.4)	1 (0.8)
北美	222 (75.0)	128 (77.6)	94 (71.8)
ECOG 體能狀態分數，人數 (%)			
0	170 (57.4)	89 (53.9)	81 (61.8)
1	126 (42.6)	76 (46.1)	50 (38.2)
年齡，人數 (%)			
<65 歲	208 (70.3)	119 (72.1)	89 (67.9)
≥65 歲	88 (29.7)	46 (27.9)	42 (32.1)
性別，人數 (%)			
女性	100 (33.8)	64 (38.8)	36 (27.5)
男性	196 (66.2)	101 (61.2)	95 (72.5)
種族，人數 (%)			
亞裔	17 (5.7)	11 (6.7)	6 (4.6)
非裔或非裔美國人	14 (4.7)	8 (4.8)	6 (4.6)
白人	247 (83.4)	134 (81.2)	113 (86.3)
其他	18 (6.1)	12 (7.3)	6 (4.6)
對第一線治療的反應，人數 (%)			
原發性難治性	208 (70.3)	119 (72.1)	89 (67.9)
治療後≤6 個月復發	16 (5.4)	9 (5.5)	7 (5.3)
治療後>6 個月且≤12 個月復發	72 (24.3)	37 (22.4)	35 (26.7)
第二線年齡調整 IPI 總分，人數 (%)			
0 至 1	171 (57.8)	96 (58.2)	75 (57.3)
2 至 3	125 (42.2)	69 (41.8)	56 (42.7)
根據研究者判定的疾病類型，人數 (%)			
DLBCL	187 (63.2)	101 (61.2)	86 (65.6)
HGBL (包括 MYC 與 BCL2 或 BCL6 或兩者的重排)	54 (18.2)	37 (22.4)	17 (13.0)
TFL	40 (13.5)	19 (11.5)	21 (16.0)
其他	15 (5.1)	8 (4.8)	7 (5.3)
細胞起源分子亞型，人數 (%)			

基期特徵	總數 (N=296)	Axicabtagene ciloleucel 組 (N=165)	標準照護組 (N=131)
GCB	143 (48.3)	87 (52.7)	56 (42.7)
非 GCB	84 (28.4)	44 (26.7)	40 (30.5)
未檢測	69 (23.3)	34 (20.6)	35 (26.7)
根據研究者判定的分子標記狀態			
HGBL 雙打擊	40 (13.5)	29 (17.6)	11 (8.4)
HGBL 三打擊	17 (5.7)	6 (3.6)	11 (8.4)
陰性	178 (60.1)	102 (61.8)	76 (58.0)
未檢測	61 (20.6)	28 (17.0)	33 (25.2)

附錄五、ZUMA-1 試驗 LBCL 亞型次族群療效分析結果

	Axicabtagene ciloleucel 組	
追蹤時間中位數	27.1 個月	63.1 個月
療效指標	第 24 個月仍維持治療反應 人數比例	EFS 中位數，月
整體試驗族群	N=101	
	0.39 (95% CI 0.29 至 0.49)	5.7 (95% CI 3.1 至 13.9)
DLBCL	N=77	
	0.32 (95% CI 0.22 至 0.44)	4.8 (95% CI 3.0 至 7.3)
TFL	N=16	
	0.56 (95% CI 0.30 至 0.80)	29.7 (95% CI 2.3 至 NE)
PMBCL	N=8	
	0.63 (95% CI 0.24 至 0.91)	NE (95% CI 0.7 至 NE)
縮寫：EFS, event-free survival。		

附錄六、經濟評估文獻搜尋策略

● 第二線 LBCL 族群

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 10 月 3 日止)		
#1	(axicabtagene ciloleucel)OR(Yescarta)	671
#2	(Large B-cell lymphoma)AND(second)	2,810
#3	#1 AND #2	84
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis)OR (cost-minimization analysis) OR(cost-consequence analysis) OR (cost study))	22
篩選後篇數：12		
Embase (搜尋日期：2025 年 10 月 19 日止)		
#1	(axicabtagene ciloleucel)OR(Yescarta)	3,683
#2	(Large B-cell lymphoma)AND(second)	5,294
#3	#1 AND #2	344
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis)OR (cost-minimization analysis) OR(cost-consequence analysis) OR (cost study))	38
篩選後篇數：7(排除與 PubMed 重複之文獻)		

● 第三線以上 LBCL 族群

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 10 月 19 日止)		
#1	(axicabtagene ciloleucel)OR(Yescarta)	734
#2	(Large B-cell lymphoma)AND ((third)OR(3L)OR(two or more) OR(≥ 2 lines))	13,700
#3	#1 AND #2	226
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis)OR (cost-minimization analysis) OR(cost-consequence analysis) OR (cost study))	39
篩選後篇數：10(排除第二線已納入之文獻)		
Embase (搜尋日期：2025 年 10 月 19 日止)		

#1	(axicabtagene ciloleucel)OR(Yescarta)	3,683
#2	(Large B-cell lymphoma)AND ((third)OR(3L)OR(two or more) OR(≥ 2 lines))	3,744
#3	#1 AND #2	333
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis)OR (cost-minimization analysis) OR(cost-consequence analysis) OR (cost study))	58
篩選後篇數：3 (排除與 PubMed 重複之文獻)		