

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Kymriah

學名：Tisagenlecleucel

事由：

1. 本案為台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）針對「祈萊亞靜脈輸注用懸浮液（Kymriah suspension for intravenous infusion，以下簡稱本案藥品）用於：（1）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（acute lymphoblastic leukemia, ALL）的 25 歲以下兒童和年輕成人病人；（2）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（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）的成人病人」，依健保藥品給付協議，於協議屆期前提供療效資料，並建議將本案藥品由暫時性支付改納入正式給付品項之屆期評估案。
2. 建議者於民國 115 年 4 月提交相關實證資料作為暫時性支付屆期評估之參考依據。爰此，財團法人醫藥品查驗中心受健保署委託就建議者提交之實證資料，進行審查並提出評估意見，以供後續審議會議參考。

完成時間：民國 115 年 06 月 26 日

評估結論

一、急性淋巴性白血病（ALL）

（一）主要醫療科技評估組織之最新給付建議

截至民國 115 年 4 月 29 日為止，加拿大 CDA-AMC、澳洲 MSAC 及英國 NICE 皆建議給付 tisagenlecleucel 用於「難治型、移植後復發，或第二次以上復發之 25 歲以下 ALL 病人」。其中，澳洲 MSAC 依據再評估結果，建議仍應持續收集數據，於三年後再次進行評估；英國 NICE 則建議英國廠商在折扣條件下，將 tisagenlecleucel 納入作為常規給付。

來源	最新給付建議
加拿大 CDA-AMC	民國 108 年 1 月公告，建議給付 tisagenlecleucel 用於難治型、移植後復發，或二次以上復發之 25 歲以下 ALL 病人。
澳洲 MSAC	民國 112 年 7 月會議結論，針對 tisagenlecleucel 用於難治型、移植後復發，或二次以上復發之 CD19 陽性的 25 歲以下兒童與年輕成人，基於目前資料仍不足以評估 tisagenlecleucel 長期療效，且實際成本高於預期，因此三年後再次進行評估。此決議是基於： 1. 在療效部分，多數在臨床試驗及澳洲接受 tisagenlecleucel 後仍接受其他治療，如骨髓移植，使得難以判斷治療效益是來自於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	tisagenlecleucel，或後續治療。此外，部分病人在接受 tisagenlecleucel 一年後出現復發。且，澳洲登錄資料亦存在大量資料缺失的問題。 2. 在經濟評估方面，MSAC 認為分析可能高估 tisagenlecleucel 的療效，同時低估了 blinatumomab 的效益。MSAC 亦指出，tisagenlecleucel 的實際使用量低於預期，且各州回報實際執行成本遠高於預期。
英國 NICE	民國 113 年 5 月公告之評估報告，NICE 建議英國廠商在依商業協議折扣的條件下，將 tisagenlecleucel 納入常規給付（routine commissioning），用於移植後復發、二次以上復發、或難治型 B 細胞 ALL 的 25 歲以下病人。此決議是基於： 1. 在療效部分，tisagenlecleucel 可改善 ALL 病人的臨床療效（包含 OS、EFS）；且相較於 blinatumomab 或救援性化學治療，tisagenlecleucel 可改善病人的 OS。 2. 在經濟部分，tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 或救援性化學治療，在英國廠商假設下的遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER），落在 NHS 的資源使用範圍。

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。

(二) 建議者此次提供之療效佐證資料

1. 針對 tisagenlecleucel 用於復發或難治型 B 細胞急性淋巴性白血病（r/r B-ALL），建議者此次提交之資料，包含 ELIANA 試驗及其 3 年追蹤結果與研討會摘要，和 5 篇真實世界研究，分別為美國及加拿大數據的 CIBMTR 登錄資料研究、歐洲 PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、中東、美國的觀察性研究。
2. 在療效方面，根據 ELIANA 試驗，追蹤時間中位數延長至 38.8 個月時，有 82% 可達到整體緩解率（ORR，定義為 CR/CRi），顯示 tisagenlecleucel 可提供持久的疾病緩解；而真實世界研究 ORR 約介於 86%至 93%，略高於 ELIANA 試驗。在 OS 中位數，不論是 ELIANA 試驗或真實世界研究皆尚未到達；此外，各研究所報告之 1 年或 2 年 EFS 及 OS 結果大致呈現相當。
3. 在安全性方面，ELIANA 試驗長期追蹤至 3 年，並無新的安全性事件發生，且細胞激素釋放症候群（cytokine release syndrome, CRS）發生率並無隨時間增加（皆為 77%）；而真實世界研究有較低 CRS 與神經毒性不良事件的發生率。
4. 整體而言，ELIANA 試驗之納入族群與我國健保給付對象較為相近；相較之下，真實世界研究之病人族群疾病負荷度較低，且部分病人於首次復發即可接受

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

tisagenlecleucel 治療，可能因此呈現略為較佳之 ORR。此外，各研究間病人族群仍具異質性（如是否納入 3 歲以下兒童、是否可於第一次復發後即接受 tisagenlecleucel、既往治療史等），研究設計亦存在差異（如評估指標定義、評估時間點、追蹤時間長短及安全性分級標準），且有報告 EFS 之研究數量相當有限。值得注意的是，建議者並無提供台灣病人的使用資料。因此，於整體結果解讀、進行跨研究比較，及將結果外推至我國族群時，仍應審慎評估其適用性及相關不確定性。

（詳如報告內 文表二）	ELIANA 試驗	CIBMTR 研究	PASS 研討會摘要	JCC 研究	Hanbali 等人	Schultz 等人
研究設計/ 區域	第 II 期/ 多國多中心	觀察性/ 加拿大及美 國	觀察性/ 歐洲	觀察性/ 日本	觀察性/ 中東	觀察性/ 美國
納入族群	3 至 25 歲 r/r B-ALL	≤ 25 歲 r/r B-ALL	r/r B-ALL CAYA	r/r B-ALL CAYA	14 至 25 歲 r/r B-ALL	r/r B-ALL CAYA
療效人數	79	578	127	42	18	184
追蹤時間中 位數	38.8 個月	32.1 個月	17.5 個月	約 10 個月 (312 天)	19.5 個月	約 11 個月 (335 天)
ORR (CR/CRi, 95% CI)	82% (72 至 90)	86.0%	87.4% (CR)	92.9% (第 30 天)	89% (CR)	85% (第 28 天 CR)
EFS						
中位數 (95% CI)	23.7 個月 (9.2 至尚未達 到)	-	-	-	-	-
1 年 EFS	57.2%	-	-	56.3%	-	50%
2 年 EFS	49.3%	-	49.7%	-	-	-
OS						
OS 中位數 (95% CI)	尚未達到	尚未達到	-	-	尚未達到	尚未達到
1 年 OS	77.1%	79.4%	-	81.6%	74%	72%
2 年 OS	67.7%	63.8%	70.3%	-	-	-

縮寫：ORR 為 overall remission rate 整體緩解率的縮寫；CR 為 complete remission 完全緩解率的縮寫；CRi 為 complete remission with incomplete hematologic recovery 達到完全緩解但血球數尚未完全恢復的縮寫；EFS 為 event-free survival 無事件存活的縮寫；CAYA 為 children, adolescents, and young adults 兒童、青少年及年輕成人的縮寫。

二、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)

(一) 主要醫療科技評估組織之最新給付建議

截至民國 115 年 4 月 29 日為止，加拿大 CDA-AMC 及澳洲 MSAC 皆建議給付 tisagenlecleucel 用於「已接受過兩線以上全身性療法，但治療無效或復發之 DLBCL」。英國 NICE 則是因為英國廠商不提交再評估報告，因此無法提出給付建議；澳洲 MSAC 則尚無再評估報告可供參考。

來源	最新給付建議
加拿大	民國 108 年 1 月公告，建議給付 tisagenlecleucel 用於已接受過兩線以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
CDA-AMC	上全身性療法，但治療無效或復發之 LBCL，包含 DLBCL、HGBCL 及 tFL。
澳洲 MSAC	民國 108 年 11 月公告，建議給付 tisagenlecleucel 用於復發或難治型，且 CD19 陽性的 DLBCL、PMBCL、及 tFL，且在 tisagenlecleucel 正式給付 2 年內，須再次進行分析，包含探討適用族群範圍、臨床治療效益、成本效益、預算衝擊分析等。 ● 截至民國 115 年 4 月 29 日為止，目前尚無相關再評估報告可參考。
英國 NICE	民國 112 年 11 月公告，因英國廠商已確認不提交再評估證據，故 NICE 無法針對 tisagenlecleucel 用於成人經兩次以上全身性療法後復發或難治型之 DLBCL 提出給付建議。

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。

(二) 建議者此次提供之療效佐證資料

- 建議者針對 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 適應症提交 JULIET 較為早期的試驗結果，另提供 4 篇真實世界研究，包含 CIBMTR 登錄資料研究、PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、西班牙的觀察性研究。本報告，另補充 JULIET 試驗長期追蹤至 5 年的結果，供參考。
- 在療效方面，JULIET 試驗，當追蹤時間中位數延長為 74.3 個月時，有 53% 可達到整體反應率 (ORR)，顯示 tisagenlecleucel 具有持久的反應；真實世界研究之 ORR 約介於 60% 至 73%，略高於 JULIET 試驗。在 2 年 PFS 及 OS，各研究結果大致呈現相當。
- 在安全性方面，長期追蹤至 5 年，並無觀察到預期以外的不良事件；真實世界研究相較於 JULIET 試驗有較低的 CRS 發生率。
- 整體而言，不論是 JULIET 試驗或是各真實世界研究，皆納入 DLBCL 以外之病人族群，且各研究間 DLBCL 之病人占比略有不同(約介於 60% 至 100%)。此外，真實世界之病人族群較 JULIET 試驗及健保給付族群之疾病狀態更為複雜(如體能狀態較差、曾接受異體移植等)；另一方面，各研究追蹤時間長短不一，安全性分級標準亦不相同，且有報告 PFS 及 OS 之研究數量仍相當有限。值得注意的是，目前證據相關證據主要是來自臨床試驗或非台灣族群之數據，建議者未提供台灣病人實際使用之真實世界數據。因此，於結果解讀、進行跨研究比較，及外推至我國族群時，仍存在一定程度之不確定性，應審慎評估其適用性。

(詳如報告內文表三)	JULIET 試驗	CIBMTR 研究	PASS 研討會摘要	SETUP 研究	Iacoboni 等人
------------	-----------	-----------	------------	----------	-------------

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(詳如報告內文表三)	JULIET 試驗	CIBMTR 研究	PASS 研討會摘要	SETUP 研究	Iacoboni 等人
研究設計/區域	第 II 期/ 多國多中心	觀察性/ 加拿大及美國	觀察性/ 歐洲	觀察性/ 日本	觀察性/ 西班牙
納入族群	r/r LBCL	r/r DLBCL/ HGBCL	r/r DLBCL	r/r DLBCL 或 tFL	r/r LBCL
療效人數	115	968	484	89	75
DLBCL 占比	80%	81.4%	100%	79.8%	58%
追蹤時間中位數	74.3 個月	23.2 個月	10.0 個月	6.6 個月	14.1 個月
ORR (95% CI)	53.0% (43.5 至 62.4)	59.5%	62%	73.0%	60%
PFS					
PFS 中位數 (95% CI)	2.9 個月 (2.3 至 5.2)	4.1 個月	-	-	3 個月
1 年 PFS	-	34.1%	-	-	31.7%
2 年 PFS	28% (5 年)	28.4%	26%	-	-
OS					
OS 中位數 (95% CI)	11.1 個月 (6.6 至 23.9)	16.4 個月	-	-	10.7 個月
1 年 OS	48.2%	59.7%	-	67.0%	-
2 年 OS	40.4%	43.6%	46%	-	-

縮寫：PFS, progression-free survival 無惡化存活期的縮寫；OS, overall survival 整體存活期的縮寫；LBCL, large B-cell lymphoma 大細胞淋巴瘤的縮寫；HGBCL, high-grade B-cell lymphoma 高度惡性 B 細胞淋巴瘤的縮寫；tFL, transformed from follicular lymphoma 轉化型濾泡性淋巴瘤的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、案由

本案為台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）針對「祈萊亞靜脈輸注用懸浮液（Kymriah suspension for intravenous infusion，以下簡稱本案藥品）用於：(1)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（acute lymphoblastic leukemia, ALL）的 25 歲以下兒童和年輕成人病人；(2)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（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）的成人病人」，依衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）藥品給付協議，於協議屆期前提供療效效益資料，並建議將本案藥品由暫時性支付改納入常規給付品項之暫時性支付屆期評估案。

本案藥品經全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分（以下簡稱共擬會議）第 63 次會議（2023 年 8 月 17 日）[1]決議以暫時性列項支付，廠商須於其他給付協議屆期前半年，提出台灣及其他國家病人的使用資料，以利作為協議屆期前，重新檢視台灣及其他國家病人的使用資料，倘建議者未依限提交資料或無實證療效，則停止給付；另有規定使用本案藥品需完成個案系統登錄，否則不予支付。

根據 2023 年 12 月 25 日「暫時性支付藥品 Kymriah 登錄系統規劃專家會議」會議紀錄結論指出，評估指標部份：(1)在 ALL 部分包含完全緩解率（CR/CRi）、1 年及 2 年無事件存活率（EFS）及無事件存活時間中位數、1 年及 2 年整體存活率（OS）及整體存活期中位數；(2)在 DLBCL 部分則包含整體反應率（ORR）、1 年及 2 年無惡化存活率（PFS）及無惡化存活時間中位數、1 年及 2 年整體存活率（OS）及整體存活期中位數。評估標準以整體緩解率及整體反應率是否落在第 II 期臨床試驗（ELIANA 及 JULIET 試驗）數據 95%信賴區間（confidence interval, CI）作為是否持續給付之標準，其餘指標作為檢討價格之參考。倘真實世界數據落在平均數以上，代表療效較佳，落在平均數以下，代表療效較差，均作為檢討價格之參考。

健保署於 2023 年 10 月 13 日公告暫予支付本案藥品[2]，現行健保給付規定如下[3]，完整給付規定如附錄一所示：

9.103.Tisagenlecleucel（如 Kymriah）：（112/11/1、113/2/1、114/8/1）

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 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。(112/11/1、114/8/1)
- (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。(114/8/1)
- (4) 病人預期壽命至少 3 個月以上,且完全符合以下條件:(略)
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:(112/11/1、114/8/1)
- (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:(112/11/1、114/8/1)(略)
- (3) 病人預期壽命至少 3 個月以上,且符合以下條件:(略)

建議者於 2026 年 4 月提交真實世界資料作為暫時性支付屆期評估之參考依據,財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)受健保署委託,就建議者提交之療效資料進行評估。爰此,本報告以補充報告格式,呈現本案療效證據並提出評估建議,以供後續審議會議參考。

二、建議者提供療效評估資料

關於 Tisagenlecleucel (如 Kymriah) 用於 ALL 及 DLBCL,建議者於屆期前提供以下療效評估資料,如表一。

表一、Tisagenlecleucel 用於 ALL 及 DLBCL 之暫支付屆期療效實證清單

急性淋巴性白血病(ALL)	
研究性質	研究標題/資料來源
臨床試驗	ELIANA 試驗 (NCT02435849) [4-6]
真實世界研究 (已發表)	Real-world data for tisagenlecleucel in patients with R/R B-ALL: subgroup analyses from the CIBMTR registry[7]
	Real-world Outcomes of Commercial Tisagenlecleucel for Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan[8]
	Outcomes of Adolescent and Young Adult (AYA) patients with Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Tisagenlecleucel, real world evidence from the Middle East[9]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report[10]
真實世界數據研討會摘要 (已發表)	Excellent Outcomes in Patients Receiving Tisagenlecleucel for R/R B-Cell ALL: Results from the European Post-Authorization Safety Study (PASS), on Behalf of the Ctiwp, PDWP and ALWP of the EBMT[11]
瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)	
研究性質	研究標題/資料來源
臨床試驗	JULIET 試驗 (NCT02445248) [12, 13]
真實世界研究 (已發表)	Real-world outcomes with tisagenlecleucel in aggressive B-cell lymphoma: subgroup analyses from the CIBMTR registry[14]
	Safety and efficacy of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: the first real-world evidence in Japan[15]
	Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma[16]
真實世界數據研討會摘要 (已發表)	Tisagenlecleucel for the Management of Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Interim Report of the European Post-Authorisation Safety Study Conducted By EBMT[17]

以下分別就建議者所提供之資料進行重點的整理：

急性淋巴性白血病 (ALL)

(一) ELIANA 試驗 (NCT02435849) ^a[4]及試驗 3 年追蹤結果[5]

ELIANA 試驗為一項開放式 (open-label)、單臂 (single-cohort)、多國多中心的第 II 期臨床試驗，其旨在評估 tisagenlecleucel 用於治療復發 (relapsed) 或難治型 (refractory) B 細胞急性淋巴性白血病 (r/r B-ALL) ^b之兒童及青少年病

^a ELIANA 試驗設計及追蹤時間中位數為 13.1 個月時的期中分析，詳如查驗中心 2023 年 8 月 15 日完成之新萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah® suspension for intravenous infusion) 醫療科技評估報告 <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-47969-56404a5e60ff4fca9eac4c173ab9849a-1.pdf>。

^b 復發定義為二次或以上之骨髓 (bone marrow, BM) 復發；或曾接受異體造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplant, alloSCT) 後發生任何骨髓復發，且於 tisagenleucel 輸注時距離移植 ≥ 6 個月。原發性難治 (primary refractory) 定義為接受 2 個療程標準化療後仍未達完全緩解 (complete remission, CR)；化療難治 (chemorefractory) 定義為復發性白血病接受 1 個療程

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

人的療效與安全性。試驗納入的病人群為年齡 3 至 21 歲（美國可收納至 25 歲的病人族群），且骨髓中淋巴芽細胞（lymphoblast）比例至少佔 5%；主要排除條件為曾接受過抗 CD19 治療或孤立性髓外疾病復發（isolated extramedullary disease relapse）。於 tisagenlecleucel 治療前，病人可進行橋接治療（bridging therapy），且須接受 1 個療程的淋巴球清除化療（lymphodepleting chemotherapy）。試驗主要療效指標為在接受 tisagenlecleucel 治療 3 個月內，由獨立評估委員會（independent review committee, IRC）判定之整體緩解率（overall remission rate，後續以 CR/CRi 表示）^c，且 CR/CRi 須維持 28 天；次要療效指標包含：(1)達 CR 或 CRi 的病人中，只有少量(< 0.01%)癌細胞殘存(minimal residual disease, MRD)者的病人比例；(2)緩解持續時間（duration of remission, DOR）；(3)無事件存活（event-free survival, EFS）^d；(4)整體存活（overall survival, OS）；(5)安全性評估^e；(6)生活品質等。

ELIANA 試驗於 2017 年的分析結果顯示，於追蹤時間中位數為 13.1 個月時，75 位實際接受輸注的受試者完成至少 3 個月追蹤，CR/CRi 為 81%（95% CI 為 71 至 89），達 CR/CRi 的病人均呈現 MRD < 0.01%。OS 中位數為 19.1 個月，EFS 中位數則尚未達到；6 個月及 12 個月之 EFS 分別為 73%及 50%，OS 分別為 90%及 76%，DOR 尚未達到。與 tisagenlecleucel 治療相關之 3 或 4 級不良事件發生於 73%的病人。CRS 發生率為 77%（發生時間中位數為 3 天，持續時間中位數則為 8 天），其中 48%的病人有接受 tocilizumab 治療；神經不良事件發生於 40%的病人。

建議者本次提供之 ELIANA 試驗 3 年追蹤結果^f，於 2015 年 4 月至 2019 年 7 月共納入 97 位受試者，其中 79 位（81%）實際接受 tisagenlecleucel 輸注，17 位於治療後，再接受異體幹細胞移植（alloSCT）。病人基期年齡中位數為 11 歲（範圍 3 至 24 歲），追蹤時間中位數為 38.8 個月，先前治療線數中位數為 3 線（範圍 1 至 8 線），61%曾接受過造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)。試驗結果顯示，CR/CRi 為 82%（95% CI 為 72 至 90），於 66 位達 CR/CRi

標準化療後仍未達 CR。

^c 主要療效指標為整體緩解率是否高於 20%，定義為完全緩解（CR）或達到完全緩解但血球數尚未完全恢復（complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi）（CR/CRi）之最佳整體反應。CR 定義為骨髓中淋巴芽細胞 < 5%且無髓外疾病；CRi 則定義為符合 CR 條件但血小板數量 ≤ 100×10⁹/L 且/或絕對嗜中性球數量 ≤ 1×10⁹/L。

^d 定義為自病人接受治療至最早發生之事件的時間間隔，事件包含：無反應、於反應維持 28 天內復發、達 CR 或 CRi 後復發。

^e 不良事件（adverse events）以 CTCAE 4.03 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, CTCAE v4.03）進行評估；細胞激素釋放症候群（cytokine release syndrome, CRS）則依據 Penn scale 標準進行分級。

^f 建議者另提供 ELIANA 試驗 11 個月（2018 年 4 月）的追蹤結果研討會摘要[6]，因整體分析結果一致，且後續試驗 3 年之追蹤結果已發表，故不另摘述研討會摘要內容。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人中，DOR 中位數尚未達到；EFS 中位數為 24 個月（95% CI 為 9.2 個月至尚未達到），36 個月之 EFS 為 44%（95% CI 為 31 至 57）；OS 中位數尚未達到，36 個月之 OS 估計為 63%（95% CI 為 51 至 73）。經設限（censor）^g之無復發存活期（relapse-free survival, RFS）於 24 個月及 36 個月分別為 58%（95% CI 為 43 至 70）及 52%（95% CI 為 37 至 66）；未設限之結果分別為 52.3%（95% CI 為 39 至 64）及 47.8%（95% CI 為 34 至 60）

第 3 或 4 級不良事件之發生比例隨時間遞減，治療後 8 週內為 83.5%，8 週至 1 年為 49%，1 年後降至 29%；CRS 發生率同為 77%。1 年後最常見之第 3 或 4 級不良事件為感染（20.4%）及皮膚疾病（6.1%）。整體而言，3 年之追蹤結果在安全性方面與先前之試驗一致，未觀察到新的不良事件或與治療相關之死亡事件發生。

(二) 真實世界數據：CIBMTR 登錄資料[7]

一項非介入、前瞻性（prospective）、縱向（longitudinal）研究來自於國際血液與骨髓移植研究中心（Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR）於美國及加拿大地區的真實世界數據，納入年齡 ≤ 25 歲^h的 r/r B-ALL 病人，且在 2017 年 8 月 30 日至 2022 年 5 月 4 日期間於 CIBMTR 登錄接受 tisagenlecleucel 治療。療效指標包含 CR/CRi、MRD 反應、RFS 及 OS 等；安全性指標包括輸注後 100 天內以美國移植與細胞治療學會（American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT）分級標準評估之 CRS 及免疫效應細胞相關神經毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS），以 CTCAE v4.03 評估之持續性（ > 30 天）嗜中性白血球低下（neutropenia）及血小板低下（thrombocytopenia）等。療效與安全性結果於第 100 天、6 個月及 12 個月報告，後續每年報告一次，療效結果納入追蹤至少 12 個月的病人，安全性結果包括所有完成第 100 天評估的病人。

截至 2022 年 5 月 4 日止，共 768 位 r/r B-ALL 病人接受 tisagenlecleucel 治療，年齡中位數為 13.8 歲（範圍 0.4 至 25.9 歲），小於 3 歲、小於 18 歲及 18 歲以上分別有 58、535 及 233 位；男性有 459 位（59.8%），亞裔族群有 26 位（3.4%），先前治療線數中位數為 4 線（範圍 1 至 19 線）。基期 181 位病人（23.6%）的骨髓芽細胞（bone marrow blasts）為 0%，155 位（20.2%）為 $> 0\%$ 至 $< 5\%$ （低度疾病負荷[disease burden]），128 位（16.7%）為 $\geq 5\%$ 至 $< 50\%$ （中度疾病負荷），103 人（13.4%）為 $\geq 50\%$ （高度疾病負荷）。

^g 設限 alloSCT 及/或後續抗癌治療。

^h 為欲進行 tisagenlecleucel 治療時的年齡。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

578 位接受 tisagenlecleucel 輸注的病人，追蹤時間中位數為 32.1 個月（範圍 12.0 至 55.3 個月），CR/CRi 為 86.0%；達到 CR 且具備 MRD 評估資料的 267 位病人中，高達 98.9%病人 MRD 檢測結果為陰性。OS 中位數尚未達到（95% CI 為 39.77 至尚未達到）；12 個月的 RFS 及 OS 分別為 61.8%及 79.4%；24 個月的 RFS 及 OS 分別為 50.3%及 63.8%。

安全性結果共分析 703 位病人，追蹤時間中位數為 28.0 個月（範圍 3.5 至 55.3 個月），任何等級的 CRS 發生於 404 位病人（57.5%），3 級以上為 115 人（16.4%）；任何等級的 ICANS 則發生於 156 位病人（22.2%），3 級以上為 63 人（9.0%）。持續性嗜中性白血球低下及血小板低下分別發生於 152 位（21.6%）與 143 位（20.3%）病人。研究中期間共 188 位病人死亡（26.7%），其中 96 人（13.7%）的死亡原因為疾病復發、持續或惡化。

（三）真實世界數據研討會摘要：PASS 登錄資料[11]

歐洲血液與骨髓移植學會（European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT）之上市後安全性研究（post-authorization safety study, PASS）納入 2018 年至 2022 年於歐洲 16 個國家接受 tisagenlecleucel 治療的 r/r B-ALL 病人。療效指標包括 CR/CRi、CR、DOR、PFS 及 OS；安全性指標則包含 CRS、ICANS 及其他嚴重併發症。

研究結果共報告 127 位病人，tisagenlecleucel 輸注時的年齡中位數為 17.6 歲（範圍 1.2 至 27.9 歲），其中 65%為男性。多數病人的體能狀態評分為 0 或 1 分，65%的病人為首次或後續復發。46%的病人於首次 HSCT 後接受 tisagenlecleucel 治療，且 98%病人在輸注 tisagenlecleucel 前皆接受以 cyclophosphamide 與 fludarabine 為主的淋巴球清除化療。

療效結果顯示，於追蹤時間中位數為 17.5 個月（95% CI 為 11.1 至 31.2），最佳整體反應中有 87.4%達 CR，部分緩解（partial remission）為 2.4%，另有 10.2%無反應。2 年之 OS、EFS、RFS 分別為 70.3%（95% CI 為 61.9 至 79.8）、49.7%（95% CI 為 39.2 至 60.2）及 51.7%（95% CI 為 36.8 至 66.6）。

在安全性方面，輸注 30 天內 CRS 與 ICANS 累積發生率分別為 59.0（95% CI 為 50.3 至 67.7）與 10.5%（95% CI 為 5.1 至 15.9）。12 位病人發生 3 級以上 CRS，其中 4 位出現第 4 級神經毒性。其他不良反應包括低丙球蛋白血症（hypogammaglobulinemia）及感染。研究期間共 35 位病人死亡，其中 6 人於輸注 30 天內死亡（3 位因疾病進展、1 位因 CRS、1 位因心臟衰竭、1 位原因不明）。

（四）日本相關的真實世界數據研究[8]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

日本 CAR-Tⁱ協會 (Japanese CAR-T Consortium, JCC) 進行了一項回溯性、多中心研究，評估兒童、青少年及年輕成人 (children, adolescents, and young adults, CAYA) 病人接受 tisagenlecleucel 的療效與安全性。於 2019 年 5 月 22 日至 2021 年 7 月 31 日期間共納入 42 位 r/r B-ALL 的病人，資料截止分析時間為 2022 年 2 月 1 日。

疾病評估由參與醫院依各自的臨床實務進行，高度疾病負荷定義為骨髓芽細胞 $\geq 5\%$ ，低度疾病負荷則定義為骨髓芽細胞 $< 5\%$ ，其中包含 MRD 陽性。主要療效指標為 CR/CRi，次要療效指標為輸注後 12 個月之 OS 及 EFS。研究共分析 42 位接受 tisagenlecleucel 治療的病人，輸注時的年齡中位數為 10 歲 (範圍 1 至 23 歲)，23 位 (55%) 曾接受 HSCT，15 位 (36%) 病人為高度疾病負荷。

在療效結果方面，接受 tisagenlecleucel 輸注後 1 個月的 CR/CRi 為 92.9%；36 位接受 MRD 評估的病人中，有 35 位 (97.2%) MRD 為陰性。於追蹤時間中位數為 312 天 (範圍為 63 至 813 天) 時，12 個月的 EFS 與 OS 分別為 56.3% 與 81.6%。於資料截止分析 (2022 年 2 月 1 日) 時，37 位 (88%) 病人仍存活，存活者的追蹤時間中位數為 312 天 (範圍為 63 至 813 天)。

安全性結果方面 (以 ASTCT 評估之 CRS 與 ICANS)，33 位病人 (79%) 發生 CRS，其中 5 位為 3 級以上；19 位 (45%) 發生 CRS 病人接受 tocilizumab 治療，其中 11 位接受皮質類固醇治療，且所有病人皆於治療後恢復。ICANS 發生於 4 位 (10%) 病人，其中 3 位為 3 級以上，且神經相關不良事件亦皆為可逆。

(五) 中東真實世界數據[9]

中東真實世界數據來自於 2021 年 3 月至 2023 年 8 月在沙烏地阿拉伯單中心的回溯性分析，主要納入二次以上復發或難治性 B-ALL，最終共納入 20 位 14 至 25 歲 r/r B-ALL 並接受 tisagenlecleucel 輸注的病人，療效指標包含輸注後 28 天的反應率 (response rate)、OS 及 RFS。

病人年齡中位數為 19 歲 (範圍 14 至 25 歲)，其中 75% 為男性。追蹤時間中位數為 19.5 個月，60% 病人曾接受 HSCT，先前治療線數中位數為 3 線 (範圍 1 至 6 線)。於進行淋巴球清除時，55% 病人為難治型，40% 病人為完全或部分緩解，而在 tisagenlecleucel 治療後有 35% 病人接受 HSCT。

療效結果方面，20 位病人中有 18 位可於輸注後 28 天進行評估，另 2 位病人於輸注前發生死亡，其中 16 位 (89%) 達 CR。在追蹤時間中位數為 19.5 個

ⁱ 全名為嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor T-cell) 療法。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

月時，12 個月的 RFS 為 56%，OS 為 74%；RFS 及 OS 中位數皆尚未達到。

安全性結果方面，1 位（5%）病人發生第 3 至 4 級 CRS，2 位（10%）病人發生第 3 至 4 級 ICANS，以 tocilizumab 與類固醇進行治療後，除 1 位病人外皆完全恢復。共 2 位病人於 tisagenlecleucel 輸注後 28 天內死亡，其原因與多重併發症相關，包括 CRS、ICANS、噬血球性淋巴組織球增多症（hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH），及敗血性休克。

(六) 美國真實世界數據[10]

美國真實世界數據來自於一個全國性合作聯盟，包含 15 個提供 tisagenlecleucel 治療的小兒醫療中心，主要療效指標為接受 tisagenlecleucel 治療後第 28 天的反應率。次要療效指標包含 6 個月與 12 個月的 OS、EFS、及 DOR。安全性指標為 ASTCT 評估之 CRS，神經不良事件則依各中心標準進行分級。

研究結果顯示，於 2017 年 8 月 30 日至 2020 年 3 月 6 日期間，共納入 200 位 r/r B-ALL 的 CAYA（< 26 歲）病人，其中 185 位（92.5%）實際接受 tisagenlecleucel 輸注。追蹤時間中位數為 335 天（範圍 6 至 863 天），輸注時年齡中位數為 12 歲（範圍 0 至 26 歲），其中 13 位於輸注時小於 3 歲，6 位於診斷時大於 21 歲。病人基期特徵方面，30 位（16%）為難治型（其中 7 位骨髓淋巴芽細胞 $\geq$ 5%，23 位 $<$ 5%），154 位（83%）為復發型（67 位為第 1 次復發，87 位為第 2 次以上復發）。病人先前治療線數中位數為 3 線（範圍 1 至 10 線），38 位（21%）於 tisagenlecleucel 治療前接受過 CD19 標靶治療，34 位（18%）接受過 CD22 標靶治療，另有 47 位（25%）先前接受過 HSCT。於已輸注的病人中，94 位（51%）屬高度疾病負荷、41 位（22%）屬低度疾病負荷。13 位（17%）病人具有中樞神經侵犯，15 位（8%）具有非中樞神經之髓外疾病。

在療效結果方面，以治療意向族群(intention to treat, ITT)^j分析 197 位病人，於第 28 天之 CR 為 79%（95% CI 為 72 至 84%）；於 184 位可評估且輸注 tisagenlecleucel 的病人中，第 28 天 CR 為 85%（95% CI 為 79 至 89）。於形態學達 CR 的病人中，共 153 位（98%）進行 MRD 檢測，其中 148 位（97%）達 MRD 陰性。OS 中位數未達到，於 184 為可評估的已輸注病人中，6 個月之 OS 為 85%，12 個月為 72%；6 個月之 EFS 為 62%，12 個月為 50%。156 位在第 28 天達 CR 的病人中，6 個月及 12 個月之 DOR 分別為 75%及 62%，其中 57 位（37%）發生疾病復發，輸注至復發時間中位數為 101 天（範圍 30 至 645 天）。

安全性結果方面，185 位接受 tisagenlecleucel 治療的病人中，有 183 位於第

^j 研究於 ITT 分析排除在輸注前已達完全緩解的病人，共分析 197 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

28 天進行安全性評估。根據 ASTCT 指引評估，CRS 發生率為 63%，其中 3 級以上為 21%，且有 1 例因 CRS 導致死亡。CRS 發生時間中位數為 5 天，持續時間中位數為 4 天。神經不良事件發生率為 21%，3 級以上為 7%，其中 1 位病人因腦出血導致死亡。神經不良事件發生時間中位數為 6 天，持續時間中位數為 5 天。另有 1 位病人出現 HLH，118 位病人發生第 4 級嗜中性白血球低下。研究共有 51 位病人死亡，其中 5 例發生於 28 天內。高度疾病負荷與較嚴重之 CRS 統計顯著相關，神經不良事件則在不同疾病負荷組之間則無統計顯著差異。

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)

(一) JULIET 試驗 (NCT02445248) [18]及試驗 5 年追蹤結果[19]

JULIET 試驗為一項單臂 (single-arm)、開放式 (open-label)、多國多中心的第 II 期臨床試驗，旨在評估 tisagenlecleucel 用於復發或難治型大 B 細胞淋巴瘤 (large B-cell lymphoma, LBCL) 之成人病人的療效及安全性^k。納入條件為 18 歲以上、體能狀態評分 0 或 1 分、曾經接受過至少 2 線治療 (包含 rituximab 及 anthracycline)，且為自體移植後復發，或者不適合接受自體移植的 LBCL 病人。部分受試者具有 MYC 基因重排合併 BCL 及/或 BCL6 基因重排的高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL)，或由濾泡型淋巴瘤轉變 (transformed from follicular lymphoma, tFL) 的 LBCL。排除條件包含先前曾經接受過異體移植或 CD19 治療、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL)，或具有活動性中樞神經侵犯的病人。試驗允許受試者接受橋接治療，且所有受試者在輸注 tisagenlecleucel 前，皆須接受 1 個療程的淋巴球清除化療。試驗各項分析僅包含實際接受 tisagenlecleucel 輸注者，主要療效指標為最佳整體反應率 (overall response rate, ORR)，定義為達完全反應 (complete response) 或部分反應 (partial response) 的病人比例總和；次要指標包含 OS、EFS、反應持續時間 (response duration)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 及安全性評估。建議者提供之文獻為 JULIET 試驗 2020 年 2 月 20 日分析結果^l[12]，經本報告進一步搜尋，查詢到 2026 年 1 月發表之試驗 5 年追蹤結果[19]，相關結果重點摘述如後。

於 115 位實際接受 tisagenlecleucel 治療的受試者中，基期年齡中位數為 56

^k 不良事件以 MedDRA 20.1 版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities version 20.1, MedDRA v20.1) 及 CTCAE v4.03 進行評估；CRS 分級則採用 Penn scale 的分級標準。

^l JULIET 試驗 2020 年 2 月 20 日分析結果 (追蹤時間中位數為 40.3 個月) 已摘述於查驗中心 2023 年 8 月完成之完成之祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah® suspension for intravenous infusion) 醫療科技評估報告 <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-47970-dc6ae091c09b4d9a963fb657ecd26e07-1.pdf>。此外，建議者另提供 JULIET 試驗探討生物標記與治療反應相關性之研討會摘要[13]，數據分析時間為 2020 年 2 月 20 日，本報告不另摘述研討會摘要內容。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

歲（四分位距為 46 至 64 歲），65 歲以上有 26 人（22.6%），男性佔 61.7%，先前治療線數中位數為 3 線（四分位距為 2 至 3 線），DLBCL 佔 80%，HGBCL 及 tFL 則分別佔 15%及 18%。

根據 2020 年 2 月 20 日數據截止點的資料，在追蹤時間中位數 40.3 個月時，ORR 為 53.0%（95% CI 43.5 至 62.4），其中有 39%達到完全反應，PFS 中位數為 2.9 個月（95% CI 2.3 至 5.2），OS 中位數為 11.1 個月（95% CI 6.6 至 23.9）。

截至最後一次試驗訪視（2022 年 12 月 22 日），追蹤時間中位數為 74.3 個月（範圍 58.1 至 86.6 個月），ORR 為 53.0%（61 人/115 人），其中 45 人（39.1%）達完全反應。19 位病人由部分反應轉為完全反應，其中 15 位於輸注後 6 個月內轉換。於輸注後 60 個月仍持續追蹤的 30 位病人，其中 26 位（86.7%）曾達完全反應，22 位（84.6%）在 60 個月時仍維持完全反應。OS 中位數為 11.1 個月（95% CI 為 6.6 至 23.9），達完全或部分反應的病人（N=61）之 OS 中位數為 76.5 個月（95% CI 為 37.8 至未達到）；60 個月的 OS 比例為 31.7%（95% CI 為 23.1%至 40.6%），達完全或部分反應的病人則為 55.8%（95% CI 為 41.9%至 67.7%）。對達到治療反應的病人中（N=61），60 個月的 EFS 機率为 60.5%（95% CI 為 46.3%至 72.0%），反應持續時間中位數則未達到。在所有接受輸注的病人中，PFS 中位數為 2.9 個月（95% CI 為 2.3 至 5.2），與先前試驗結果一致，60 個月 PFS 機率估計值為 28%（95% CI 為 19.5%至 37.8%）。

安全性結果顯示，試驗 5 年追蹤結果未觀察到預期以外的長期不良事件^m。在輸注後 3 年以上且可進行安全性評估的 35 位病人（30.4%）中，14 位（40.0%）出現晚發性（late-onset）不良事件，其中 8 位（22.9%）出現 3 級以上不良事件，而最常見的不良事件為感染（22.9%）。115 位接受輸注的病人中，共 76 位發生死亡事件，最常見的死因為疾病惡化（78%），多數死亡（96%）發生於輸注後 30 天後，76%發生於輸注後 12 個月內，92%發生於 36 個月內。超過 3 年之非復發死亡共 4 例，包括骨髓增生不良症候群（2 例）、細菌性敗血症（1 例）及呼吸衰竭（1 例）。

JULIET 試驗中的受試者經 5 年追蹤後，可納入 PAVO 試驗（NCT02445222）進行額外 10 年的長期追蹤，試驗預計於 2036 年 2 月 22 日完成。

（二）真實世界數據：CIBMTR 登錄資料[14]

一項來自於 CIBMTR 登錄資料的非介入、前瞻性研究，納入自 2018 年 5 月

^m 試驗 2020 年 2 月 20 日之分析結果顯示，66 人（57%）發生任何等級 CRS，55 人（48%）發生貧血，23 人發生神經不良事件（20%）。最常見的 3 級以上不良事件為貧血（39%）及嗜中性白血球下降（34%）；而 CRS 有 26 人（23%），神經不良事件有 13 人（11%）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1 日後接受 tisagenlecleucel 治療的 r/r DLBCL/HGBCL 病人，療效指標包括 ORR、完全反應率、PFS、反應持續時間、OS，安全性指標包括以 ASTCT 評估之 CRS 及 ICANS 等不良事件，各指標分析族群為完成第 100 天評估的病人。

截至 2022 年 5 月 4 日止，共 1,159 位病人接受 tisagenlecleucel 治療，追蹤時間中位數為 20.9 個月（範圍 0.3 至 46.4 個月），基期年齡中位數為 67.1 歲（範圍 58.2 至 73.4 歲），多數病人為 DLBCL（943 人，81.4%）ⁿ；輸注時疾病狀態多數為復發或難治型^o（1,071 人，92.4%）；967 人（83.4%）體能狀態評分為 0 或 1 分，707 位（61.0%）病人曾接受三線以上治療，78 人（6.7%）在輸注前已達完全反應。

療效結果共分析 968 位病人，追蹤時間中位數為 23.2 個月（範圍 3.1 至 46.4 個月）中，ORR 為 59.5%（95% CI 為 56.3 至 62.6），完全反應率為 44.5%（95% CI 為 41.4 至 47.7）。輸注前為復發或難治型疾病的病人（N=892）中，ORR 為 57.4%（完全反應率為 41.3%）；而輸注前已達完全反應的病人（N=71）中，87.3% 於輸注後仍維持完全反應。PFS、反應持續時間及 OS 中位數分別為 4.1 個月、27.6 個月及 16.4 個月，其 12 個月的結果分別為 34.1%、56.9%與 59.7%，24 個月分別為 28.4%、52.6%與 43.6%。整體而言，輸注後達到完全反應的病人，其 PFS、反應持續時間與 OS 較佳。

安全性結果共分析 990 位病人，追蹤時間中位數為 23.1 個月（範圍 3.1 至 46.4 個月），任何等級的 CRS 發生於 576 位（58.2%），3 級以上 CRS 發生於 59 位（6.0%）病人；任何等級 ICANS 與 3 級以上 ICANS 則分別發生於 223 位（22.5%）與 73 位（7.4%）病人。其他不良事件包含持續性嗜中性白血球低下、血小板低下及感染，整體而言，研究未發現新的或預期外的不良事件。

（三）真實世界數據研討會摘要：PASS 登錄資料[17]

歐洲血液與骨髓移植學會(EBMT)之上市後安全性研究(PASS)於 2018 年 8 月至 2023 年 5 月，共登錄 484 位接受 tisagenlecleucel 治療的 r/r DLBCL 病人。於 tisagenlecleucel 輸注時的年齡中位數為 63 歲（範圍 18 至 89 歲），其中 63% 為男性，86% 於治療時體能狀態評分為 0 或 1 分。64% 的病人在接受 tisagenlecleucel 治療時為復發或難治型疾病，27% 曾接受 HSCT，且 66% 的病人曾接受三線以上治療。研究主要評估指標包括 OS、PFS、反應持續時間，及 CRS、ICANS 等不良事件發生率。目前數據來自於期中報告。

ⁿ 可能包含由濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴性白血病或其他組織型態轉化的 DLBCL。

^o 即活動性疾病狀態。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效結果方面，追蹤時間中位數為 10 個月（範圍 0 至 46 個月），ORR 為 62%，完全反應率為 42%，反應持續時間中位數為 15 個月，2 年之 PFS 與 OS 分別為 26% 與 46%。安全性結果方面，tisagenlecleucel 輸注後 30 天內 CRS 的累積發生率為 67%，3 級以上 CRS 發生於 9% 病人（佔任何等級 CRS 的 13%）；ICANS 的 30 天累積發生率為 18%，3 級以上 ICANS 發生於 6% 病人（佔任何等級 ICANS 的 38%）。其他不良事件包括低免疫球蛋白血症與感染，分別發生於 211 與 213 位病人。

（四）日本相關真實世界數據研究：SETUP 研究[15]

日本 SETUP 為一項回溯性、多中心研究，於 2019 年 10 月至 2021 年 10 月期間，納入接受 tisagenlecleucel 治療的 r/r DLBCL 及 r/r tFL 病人。研究共納入 89 位病人，資料分析截止日期為 2021 年 10 月 31 日，年齡中位數為 59 歲（範圍 20 至 72 歲），男性佔 54.0%，體能狀態評分為 0 或 1 分者佔 93.2%。DLBCL 及 tFL 分別有 71 人（79.8%）及 18 人（20.2%），83.1% 的病人接受三線以上治療；91.0% 的病人於輸注 tisagenlecleucel 前接受橋接治療，而 98.9% 的病人接受淋巴球清除化學治療。

在療效結果方面，追蹤時間中位數為 6.6 個月時，ORR 為 73.0%，其中完全反應者為 55.0%，部分反應者為 18.0%。6 個月的 OS 與 EFS 分別為 76.6% 與 54.0%，12 個月則分別為 67.0% 與 46.3%。於 6 個月已達完全反應的病人，其 12 個月 OS 與 EFS 分別為 100% 與 92.0%。此外，在 tisagenlecleucel 輸注前已達完全或部分反應，或曾接受過自體幹細胞移植的病人，其 OS 與 EFS 較佳。

在安全性結果方面（以 ASTCT 評估之 CRS 及 ICANS），80 位（89.9%）病人出現 CRS，其中 6 位（6.7%）為 3 級以上；52 位病人接受 tocilizumab、18 位使用類固醇及 1 位使用 cyclophosphamide 治療 CRS。ICANS 發生於 5 位（5.6%）病人，其中 1 例為 4 級不良事件。此外，研究未觀察到因 CRS 或 ICANS 導致的與治療相關死亡。於輸注後 1 至 30 天內，常見的感染包括巨細胞病毒血症、菌血症及敗血症；其他常見不良事件包括肝功能指數上升、腹瀉、水腫及肌酸酐上升。整體而言，研究觀察到的不良事件多可控制且可逆。

（五）西班牙真實世界數據[16]

西班牙真實世界數據來自於一項回溯性、多中心研究，於 2018 年 12 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日納入 91 位預接受 tisagenlecleucel 治療的 r/r LBCL 病人，最終實際接受輸注共有 75 位（82%）^P。基期年齡中位數為 60 歲（四分位距為

^P 未接受輸注的原因為包含疾病惡化（N=11）、製造失敗（N=4）及精神疾病（N=1）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

52 至 67 歲)，59%為男性。44 位（58%）病人為非特異性 DLBCL，65 位（87%）病人於輸注前接受橋接治療，21 位（28%）病人先前治療線數大於 3 線。Tisagenlecleucel 輸注之追蹤時間中位數為 14.1 個月（95%CI 13.1 至 17.4）。

在 75 位實際接受 tisagenlecleucel 輸注的病人中，最佳反應為完全反應有 24 位（32%），部分反應有 21 位（28%），ORR 為 60%；若以 ITT 分析（91 人），則完全反應與 ORR 分別為 26%與 49%。達完全或部分反應的病人中，反應持續時間中位數為 8.9 個月（95% CI 為 2.2 至未達到）。最佳反應為疾病穩定（stable disease, SD）與疾病惡化（progressive disease, PD）的病人分別為 6 位（8%）及 24 位（32%）。所有接受輸注病人的 PFS 與 OS 中位數分別為 3 個月（95% CI 為 2.6 至 4.7）與 10.7 個月（95% CI 為 7.4 至尚未達到），6 個月與 12 個月的 PFS 分別為 33.3%與 31.7%。

接受 tisagenlecleucel 治療的病人中，53 位（71%）發生任一等級的 CRS（以 ASTCT 分級），其中 4 位（5%）發生 3 級以上級的 CRS；11 位（15%）發生任一等級的 ICANS（以 ASTCT 分級），其中 1 位（1%）發生 3 級以上的 ICANS。在輸注後 90 天內，3 位（4%）病人發生與治療相關之死亡，其中 2 位死於細菌感染，另 1 位死於巨噬細胞活化症候群（macrophage activation syndrome）。

三、暫時性支付屆期再評估之評論

（一）建議者提供實證之整體性評估

建議者本次提交針對 tisagenlecleucel 的實證資料包含納入健保暫時性支付時所評估的臨床試驗，以及各國的真實世界研究。其中，針對 ALL 之實證資料為 ELIANA 試驗主要分析及其長期追蹤結果、CIBMTR 登錄資料研究、歐洲 PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、中東、美國的觀察性研究；針對 DLBCL 之實證資料包含 JULIET 試驗 2020 年分析結果、CIBMTR 登錄資料研究、歐洲 PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、西班牙的觀察性研究，本報告彙整 tisagenlecleucel 用於 ALL 及 DLBCL 之實證分析數據如表二及表三。以下分別敘述建議者提供之資料與健保給付條件於 ALL 及 DLBCL 的整體評估：

急性淋巴性白血病（ALL）

1. 健保給付族群、ELIANA 試驗及真實世界研究設計之差異

在病人族群部分，健保目前給付 tisagenlecleucel 用於治療難治型、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；且無論是 ELIANA 試

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

驗或真實世界研究皆以 r/r B-ALL 為主要對象。然而，各研究間之病人條件（如復發次數、既往治療及年齡分布）與我國健保給付規範仍存在以下幾點差異：

- (1) 在病人族群方面，健保給付條件與 ELIANA 試驗及 Hanbali 等人的中東研究皆限制二次以上復發，而部份真實世界研究則有病人於第一次復發即接受 tisagenlecleucel 治療（如 CIBMTR 研究及 Schultz 等人的美國研究分別約有 27%與 37%）
- (2) 在既往治療方面，健保給付對象主要為接受二線標準治療（如 TPOG protocol、GRAALL、Hyper-CVAD 等）或造血幹細胞移植後仍復發者；ELIANA 試驗排除曾接受抗 CD19/CD3 或其他抗 CD19 治療之病人。相較之下，真實世界研究對於病人過去治療狀況較為寬鬆，如允許病人可曾接受 blinatumomab、CAR-T 等治療。
- (3) 在年齡方面，健保給付於 25 歲以下病人，ELIANA 試驗年齡範圍介於 3 歲至 25 歲（中位數為 11 歲）；而部份真實世界研究則有涵蓋 3 歲以下及 25 歲以上族群，年齡中位數約介於 10 至 19 歲，族群年齡層涵蓋範圍較廣。

在病人基期特徵部分，各研究在病人疾病負荷度、疾病特徵、亞裔比例、移植史等亦存在以下幾點差異：

- (1) 在疾病負荷度方面，ELIANA 試驗納入骨髓芽細胞須 $\geq 5\%$ ，顯示其納入族群之疾病負荷較高（芽細胞比例中位數為 74%）；而真實世界研究病人，涵蓋疾病負荷較低（芽細胞 $< 5\%$ ）的病人，如日本 JCC 研究與 Schultz 等人的美國研究屬低度疾病負荷的病人比例分別為 64%與 48%。
- (2) 在疾病特徵方面，ELIANA 試驗於原發難治型及復發的病人比例分別為 8%及 92%，而真實世界研究難治型病人較 ELIANA 試驗高。
- (3) 在亞裔族群方面，ELIANA 試驗有 9 位（11.4%）於日本試驗中心接受輸注的病人，CIBMTR 及美國等人研究之亞裔病人比例分別僅約 3.4%及 4%，顯示國際研究族群亞裔族群樣本數相對有限；而日本及中東真實世界研究則主要反映當地族群之治療成效。
- (4) 在移植史方面，ELIANA 試驗有 61%病人於治療前接受過移植，真實世界研究則介於 25%至 60%之間，各研究間仍存在一定差異。

在評估指標部分，根據「暫時性支付藥品 Kymriah 登錄系統規劃專家會議」，應包含 CR/CRi、1 年及 2 年 EFS 及 EFS 中位數、1 年及 2 年 OS 及 OS 中位數等指標。ELIANA 試驗及各真實世界研究有提供相關指標，惟各研究之定義與分析時間點有所差異。例如 ELIANA 試驗定義之 CR/CRi 需在輸注後 3 個月內達成，且至少維持 28 天，真實世界研究則未有此限制；CIBMTR 研究紀錄從輸注到復發或開始新治療之前的 CR/CRi，日本 JCC 研究報告輸注後一個月的 CR/CRi，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

其餘真實世界研究多僅報告達 CR 的病人比例。ELIANA 試驗提供 12、24、36 個月的 EFS 及 OS 之結果，OS 中位數尚未達到；真實世界研究多僅報告 12 或 24 個月之 EFS 及 OS 結果，皆未提供 EFS 中位數；至於 OS 中位數，真實世界研究與 ELIANA 試驗相同，於資料分析時皆尚未達到。

2. ELIANA 試驗與真實世界研究結果之差異

在介入治療的部分，ELIANA 試驗具較嚴格的 tisagenlecleucel 規格，而真實世界研究包含了原廠及非原廠（out-of-specification）⁹規格，雖然非原廠規格的細胞活性可能存在差異，但基於病情急迫性仍於臨床使用。製造週轉時間（manufacturing turnaround time）方面，ELIANA 試驗從納入受試者至 tisagenlecleucel 輸注時間中位數為 45 天；CIBMTR 研究從白血球分離術（leukapheresis）至輸注時間中位數為 26 天、歐洲 PASS 研究為 53 天、日本 JCC 研究為 58 天、Hanbali 等人的中東研究為 68 天，及 Schultz 等人的美國研究為 7 週。

在療效結果方面，ELIANA 試驗 3 年追蹤結果顯示 tisagenlecleucel 具有長期療效，且大多數達到 CR/CRi 的病人後續並未再接受鞏固性 alloSCT（78%）。真實世界研究（CR/CRi 約介於 86%至 93%）相較於 ELIANA 試驗（CR/CRi 為 82%）有略為較高的 CR/CRi，可能原因包含基期疾病負荷較低，且有部分病人可較早接受 tisagenlecleucel 治療。此外，ELIANA 試驗之 EFS 中位數為 23.7 個月，真實世界研究皆尚未達到，除可能與前述病人疾病負荷狀態有關外，亦可能受到追蹤時間較短之限制所影響；而 OS 中位數，不論是 ELIANA 試驗或真實世界研究皆尚未達到。

在安全性方面，ELIANA 試驗中 3 級以上 CRS 比例為 48%，較真實世界研究中高（介於 9.4%至 21%），可能的原因為病人在 tisagenlecleucel 輸注前擁有較低的疾病負荷，且隨著 CAR-T 臨床使用的經驗增加，真實世界的嚴重副作用更加可控且比例降低。此外，ELIANA 試驗以 Penn scale 評估 CRS 分級，而隨著時間演進，後續觀察性研究皆以 ASTCT 作為分級標準。日本 JCC 研究亦提到，除了相較於 ELIANA 試驗較低的疾病負荷外，製造週轉時間較短與臨床上芽細胞控制，可能有助於降低嚴重 CRS 的發生；Hanbali 等人的研究則是認為，不同種族對於免疫反應可能存在差異性。

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）

⁹ 指由中央工廠製造 tisagenlecleucel 的過程中，最終產出的細胞活性（如細胞存活率小於 80%）或細胞數量未達設定的規格，但與原廠規格之 tisagenlecleucel 在療效與安全性無顯著差異。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 健保給付族群、JULIET 試驗及真實世界研究設計之差異

在病人族群方面，健保目前給付 tisagenlecleucel 用於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。本次建議者所提供之文獻與研究對象皆有涵蓋 r/r DLBCL，JULIET 試驗及多數真實世界研究之 DLBCL 比例佔整體病人族群約 80%，惟 Iacoboni 等人的西班牙研究僅 58% 為 DLBCL。JULIET 試驗中亞裔族群佔 8.7%（10/115 人），SETUP 研究為日本本土研究，其餘真實世界研究則未特別標示。

在病人基期特徵方面，真實世界研究納入的病人族群年齡較大，且體能狀態較差，例如 CIBMTR 研究的年齡中位數為 67.1 歲，且其中 57.6% 的病人超過 65 歲，JULIET 試驗的年齡中位數為 56 歲，高於 65 歲的病人佔 22.6%；JULIET 試驗僅納入體能狀態評分為 0 或 1 分，並排除先前接受過異體移植的病人，而真實世界研究有納入於 JULIET 試驗中被排除之體能狀態評分 ≥ 2 分、中樞神經侵犯，及先前接受過異體移植的病人。

在評估指標方面，根據「暫時性支付藥品 Kymriah 登錄系統規劃專家會議」，包含 ORR、1 年及 2 年 PFS 及 PFS 中位數、1 年及 2 年 OS 及 OS 中位數。JULIET 試驗及多數真實世界研究均有提供部分或全部相關指標；惟日本 SETUP 研究及 Iacoboni 等人之西班牙研究可能受限於追蹤時間較短，僅報告 12 個月之 PFS 及 OS 數據。

2. 臨床試驗與真實世界研究之結果差異

在 ORR 方面，JULIET 試驗於 5 年長期追蹤之 ORR 為 53%；而真實世界研究之 ORR 約介於 60% 至 73%，皆高於 JULIET 試驗，其中以日本 SETUP 研究之 73% 為最高。此差異可能與病人接受 tisagenlecleucel 輸注時之疾病狀態與嚴重度有關。例如，日本 SETUP 研究中有 25.8% 的病人在接受 tisagenlecleucel 輸注前已達完全反應，JULIET 試驗與 CIBMTR 研究僅分別有 6.1%（7 人/115 人）與 7.3%（71 人/968 人）。此外，日本 SETUP 研究指出，由於 CAR-T 早期製造配額有限，臨床上傾向於優先選擇對橋接治療反應良好且病情穩定的病人，可能因此篩選出預後較佳的病人族群。另一方面，根據 Iacoboni 等人之西班牙研究及 JULIET 試驗 2020 年次族群分析結果顯示，tFL 病人在接受 tisagenlecleucel 治療後的多項指標優於 DLBCL。其中，西班牙研究納入之 tFL 病人比例為 27%，高於 JULIET 試驗之 19%，將可能部分解釋 2 研究間 ORR 之差異；然而日本 SETUP 研究則顯示，組織學型態（tFL 及 DLBCL）對於 OS 及 EFS 並無統計上顯著差異。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在 PFS 方面，JULIET 試驗、CIBMTR 研究及 Iacoboni 等人之西班牙研究之 PFS 中位數分別為 2.9 個月、4.1 個月及 3 個月；在長期追蹤結果方面，JULIET 試驗之 5 年 PFS 為 28%，而 CIBMTR 研究及 PASS 研究之 2 年 PFS 分別為 28.4% 及 26%，各研究結果大致相近。

在 OS 方面，JULIET 試驗、CIBMTR 研究及 Iacoboni 等人研究之 OS 中位數分別為 11.1 個月、16.4 個月及 10.7 個月。JULIET 試驗之 2 年 OS 為 40.4%，而 CIBMTR 研究及 PASS 研究分別為 43.6% 及 46%。整體而言，各研究所報告之 OS 結果大致相近，惟不同研究之追蹤時間及病人特性仍存在差異。

在安全性方面，真實世界研究報告的嚴重 (≥ 3 級) CRS 與 ICANS 發生率普遍低於 JULIET 試驗，如 CIBMTR 研究 ≥ 3 級的 CRS 發生率為 6.0%，JULIET 試驗為 23%。可能原因為緩解藥物介入時機，例如 JULIET 試驗中，tocilizumab 主要用於 3 至 4 級 CRS，而在真實世界研究中，於 1 至 2 級 CRS 時就會使用 tocilizumab，以預防症狀惡化；而 JULIET 試驗與其他觀察性研究使用不同 CRS 分級標準 (Penn scale vs. ASTCT) 也可能影響評估結果與緩解藥物介入時機。

(二) 建議者提供資料是否符合需求

針對 ALL，建議者提供之證據包含 ELIANA 試驗、試驗 3 年追蹤結果，及 5 項真實世界研究。整體而言，建議者本次提交之資料中，ELIANA 試驗之病人族群相較於健保給付規範為嚴格，而真實世界研究限制則較為寬鬆，三者之病人族群存在部分互相未涵蓋之情形。在療效評估指標部分，雖各研究涵蓋專家會議建議之評估指標，但部分指標目前有報告的研究數有限，且在指標定義、分析時間點及追蹤期間仍存在差異，因此於跨研究比較時應審慎解讀其結果。

針對 DLBCL，建議者主要提供 JULIET 試驗之較為早期的結果，及 4 項真實世界研究。整體而言，不論是 JULIET 試驗抑或是真實世界研究之病人族群，多涵蓋 DLBCL 以外之族群，且各研究間 DLBCL 之病人占比略有不同；此外，真實世界研究之病人族群可能較健保給付族群疾病狀態較複雜。雖建議者所提供之研究涵蓋專家會議建議之評估指標，但各指標有報告之研究數量仍有限，且不同研究之追蹤期間不盡相同，於解讀及比較結果時仍應審慎評估其不確定性。

不論 ALL 或 DLBCL，根據共擬會議決議略以為，建議者應「提出台灣及其他國家病人的使用資料，重新檢視台灣及其他國家病人的使用資料」，惟此次建議者僅提供其他國病人使用資料，並未提供台灣本土族群之臨床療效或安全性數據，因此將國外研究結果外推至台灣病人族群時，仍需考量族群差異所造成之不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表二、建議者提供之實證資料比較表（ALL）

相關指標	ELIANA 試驗 (3 年追蹤)	CIBMTR 研究	歐洲 PASS 研討會摘要	日本 JCC 研究	Hanbali 等人之中 東研究	Schultz 等人之美國 研究
研究設計	介入性試驗	觀察性研究	觀察性研究	觀察性研究	觀察性研究	觀察性研究
研究區域	全球（11 國）	美國、加拿大	歐洲（16 國）	日本	沙烏地阿拉伯	美國
接受治療人數	79	768	127	42	20	185
療效分析人數	79	578	127	42	18	184
納入族群	3 至 25 歲 2 次後復發或難治性 B-ALL	≤ 25 歲 r/r B-ALL	r/r B-ALL CAYA	r/r B-ALL CAYA	14 至 25 歲 2 次後復發或難治 性 B-ALL	r/r B-ALL CAYA
亞裔族群比例	9 位病人在日本試驗中心進行輸注	3.4%	N/A	日本病人	沙烏地阿拉伯病人	4%
曾接受過移植的病人 比例	61%	25.4%	46%	54.8%	60%	25%
先前治療線數，中位 數（範圍）	3 線（1 至 8 線）	4 線（1 至 19 線）	N/A	N/A	3 線（1 至 6 線）	3 線（1 至 10 線）
疾病負荷狀態	54/79 人（芽細胞≥50%）	13.4%（芽細胞 ≥50%）	N/A	36%(芽細胞≥5%)	N/A	51%（芽細胞≥5%）
第一次復發即接受 tisagenlecleucel 輸注 之病人比例	0%	26.7%	65%（第一次或二次 以上復發）	35.7%	0%	37%
難治型的病人比例	8%	12.2%	N/A	9.5% ^s	55%	16%
復發的病人比例	92%	52.1%	65%	90.5%	N/A	83%
曾接受 CAR-T 的病人 比例	0%（試驗排除條件）	2.1%	N/A	N/A	N/A	3%

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

相關指標	ELIANA 試驗 (3 年追蹤)	CIBMTR 研究	歐洲 PASS 研討會摘要	日本 JCC 研究	Hanbali 等人之中 東研究	Schultz 等人之美國 研究
年齡中位數 (範圍)	11 歲 (3 至 24)	13.8 歲 (0.4 至 25.9)	17.6 歲 (1.2 至 27.9)	10 歲 (1 至 23)	19 歲 (14 至 25)	12 歲 (0 至 26)
追蹤時間中位數 (範圍或 95% CI)	38.8 個月	32.1 個月 (12.0 至 55.3)	17.5 個月 (95% CI 為 11.1 至 31.2)	312 天 (63 至 813)	19.5 個月 (95% CI 為 14.5 至 24.5)	335 天 (6 至 863)
ORR (CR/CRi) (95% CI)	82% (72%至 90%)	86.0%	87.4% (CR)	輸注後 1 個月 92.9%	89% (CR)	第 28 天 85% (CR)
EFS 中位數 (95% CI)	23.7 個月 (9.2 至尚未達到)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
EFS (95% CI)	12 個月：57.2% (44.5%至 68.0%) * 24 個月：49.3% (36.3%至 61.0%) 36 個月：44.4% (31.3%至 56.8%)	N/A	24 個月：49.7% (39.2%至 60.2%)	12 個月：56.3%	N/A	12 個月：50%
RFS (95% CI)	12 個月：67.4% (53.2%至 78.1%) † 24 個月：57.9% (43.0%至 70.2%) 36 個月：52.2% (36.9%至 65.5%)	12 個月：61.8% 24 個月：50.3%	24 個月：51.7 (36.8% 至 66.6%)	N/A	12 個月：56%	N/A
OS 中位數 (95% CI)	尚未達到	尚未達到	N/A	N/A	尚未達到	尚未達到
OS (95% CI)	12 個月：77.1% (66.1%至 84.9%) 24 個月：67.7% (56.0%至 76.9%) 36 個月：62.8% (50.7%至 72.7%)	12 個月：79.4% 24 個月：63.8%	24 個月：70.3% (61.9%至 79.8%)	12 個月：81.6%	12 個月：74%	12 個月：72%
DOR 中位數 (95% CI)	尚未達到	24.2 個月 (14.7 至 未達到)	N/A	N/A	尚未達到	N/A
3 級以上不良事件 (CRS、ICANS)	CRS (49%) 神經不良事件 (13%)	CRS (16.4%)、 ICANS (9.0%)	CRS (9.4%)、神經不 良事件 (3.1%) ‡	CRS (11.9%)、 ICANS (7.2%)	CRS (5%)、ICANS (10%)	CRS (21%)、神經 不良事件 (7%)

* 來自於試驗 3 年追蹤結果且經設限後之數據。

† 來自於試驗 3 年追蹤結果且經設限後之 DOR probability 數據。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

相關指標	ELIANA 試驗 (3 年追蹤)	CIBMTR 研究	歐洲 PASS 研討會摘要	日本 JCC 研究	Hanbali 等人之中 東研究	Schultz 等人之美國 研究
‡ 研究僅報告第 4 級神經不良事件。 § 4 位病人在第一線治療期間即復發。 縮寫：ORR, overall remission rate；CR, complete remission；EFS, event-free survival；RFS, relapse-free survival；OS, overall survival；DOR, duration of remission; r/r B-ALL, relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia；CAYA, children, adolescents, and young adults；CRS, cytokine release syndrome；ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome；N/A, not applicable。						

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三、建議者提供之實證資料比較表（DLBCL）

相關指標	JULIET 試驗（5 年追蹤）	CIBMTR 研究	歐洲 PASS 研討會摘要	日本 SETUP 研究	Iacoboni 等人之西班牙研究
研究設計	介入性試驗	觀察性研究	觀察性研究	觀察性研究	觀察性研究
研究區域	全球（10 國）	美國、加拿大、以色列	歐洲	日本	西班牙
接受治療人數	115	1,159	484	89	75
療效分析人數	115	968	484	89	75
納入族群	成人 r/r LBCL DLBCL 佔 80%	成人 r/r DLBCL/ HGBCL DLBCL 佔 81.4%	成人 r/r DLBCL	r/r DLBCL 或 tFL DLBCL：79.8%	成人 r/r LBCL DLBCL：58%
亞裔族群比例	8.7%（10/115）	N/A	N/A	日本病人	N/A
曾接受過移植的病人比例*	48.7%	24.8%	27%	55%	39%
先前治療線數，中位數（範圍）或 3 線以上比例	3 線（2 至 3 線）；51.3% > 2 線	61% ≥ 3 線	66% > 3 線	83.1 ≥ 3 線	3 線（四分位距為 2 至 4 線）；28% > 3 線
難治型的病人比例	55%（末線治療難治）	92.4%（難治型+復發）	64%（難治型+復發）	N/A	81%（52%原發性難治/29%末線難治）
復發的病人比例	45%（末線治療後復發）	92.4%（難治型+復發）	64%（難治型+復發）	N/A	19%
曾接受 CAR-T 的病人比例	0%（試驗排除條件）	N/A	N/A	N/A	N/A
體能狀態評分為 0 或 1	100%	83.4%	86%	93.2%	88%
輸注前已達完全反應	6.1%	7.3%	N/A	25.8%	N/A

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

相關指標	JULIET 試驗 (5 年追蹤)	CIBMTR 研究	歐洲 PASS 研討會摘要	日本 SETUP 研究	Iacoboni 等人之西班牙研究
年齡中位數 (範圍)	56 歲 (22 至 76)	67.1 歲	63 歲 (18 至 89)	59 歲 (20 至 72)	60 歲 (四分位距為 52 至 67)
追蹤時間中位數 (範圍或 95% CI)	74.3 個月 (58.1 至 86.6)	23.2 個月 (3.1 至 46.4)	10.0 個月 (0 至 46)	6.6 個月	14.1 個月 (95% CI 為 13.1 至 17.4)
ORR (95% CI)	53.0% (43.5%至 62.4%)	59.5% (56.3%至 62.6%)	62%	73.0%	60% (48%至 70.9%)
EFS (95% CI)	60 個月:60.5%(46.3%至 72.0%)	N/A	N/A	12 個月:46.3% (34.5%至 57.2%)	N/A
PFS 中位數 (95% CI)	2.9 個月 (2.3 至 5.2)	4.1 個月 (3.5 至 4.9)	N/A	N/A	3 個月 (2.6 至 4.7)
PFS (95% CI)	60 個月:28% (19.5%至 37.8%)	12 個月:34.1% (30.8%至 37.4%) 24 個月:28.4% (24.7%至 32.1%)	24 個月:26%	N/A	12 個月:31.7%
OS 中位數 (95% CI)	11.1 個月 (6.6 至 23.9)	16.4 個月 (14.6 至 21.0)	N/A	N/A	10.7 個月 (7.4 至未達到)
OS (95% CI)	12 個月:48.2% [†] 24 個月:40.4% [†] 60 個月:31.7%(23.1%至 40.6%)	12 個月:59.7% (56.1%至 63.0%) 24 個月:43.6% (39.1%至 48.0%)	24 個月:46%	12 個月:67.0% (54.3%至 76.9%)	N/A
反應持續時間中位數 (95% CI)	尚未達到	27.6 個月 (17.4 至未達到)	15 個月	N/A	8.9 個月 (2.2 至未達到)
3 級以上不良事件 (CRS、ICANS)	CRS (23%)、神經不良事件 (11%) [‡]	CRS (6%)、ICANS (7.4%)	CRS (9%)、ICANS (6%)	CRS (6.7%)、 ICANS (1.1%)	CRS (5%)、ICANS (1%)

* 多為自體幹細胞移植，僅 CIBMTR 研究及 PASS 研討會摘要提及少數病人為異體移植。

[†] 來自於 2020 年 2 月 20 日分析結果之研討會摘要。

[‡] 來自於試驗 2020 年 2 月 20 日之分析數據。

縮寫:PFS, progression-free survival; OS, overall survival; LBCL, large B-cell lymphoma; HGBCL, high-grade B-cell lymphoma; tFL, transformed from follicular lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; CRS, cytokine release syndrome; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N/A, not applicable。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、其他實證資料

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2026 年 4 月 29 日止，本報告以「tisagenlecleucel」關鍵字搜尋加拿大 CDA-AMC、英國 NICE、澳洲 MSAC 網頁^r，簡要摘錄各國最新評估建議於表四及表五。

表四、主要醫療科技評估組織對於 tisagenlecleucel 用於 ALL 之評估建議

加拿大 CDA-AMC	於 2019 年 1 月公告[20]，建議給付 tisagenlecleucel 用於 25 歲以下之難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 ALL 病人。
澳洲 MSAC	2019 年 4 月會議[21]，建議給付 tisagenlecleucel 用於治療 25 歲以下兒童與年輕成人，且為難治型、移植後復發，或二次以上復發之 CD19 陽性 ALL，並透過國家衛生改革協議 (National Health Reform Agreements, NHRA) 納入公共補助，於 2019 年 7 月 31 日起實施。澳洲廠商亦被要求於 2023 年 2 月 8 日前提提交相關文件供 MSAC 審查^s。 - 於 2023 年 7 月會議[22]，MSAC 審查澳洲廠商提交相關資料，包含臨床試驗及澳洲病人登錄資料。委員會基於目前資料仍不足以評估 tisagenlecleucel 的長期療效，且實際成本高於預期，因此認為有必要在三年後再次進行評估。此決議是基於： MSAC 提到，許多臨床試驗及澳洲病人，在接受 tisagenlecleucel 後仍進行其他治療，如骨髓移植，使得難以判斷治療效益是來自於 tisagenlecleucel 或後續治療。此外，部分病人在接受 tisagenlecleucel 一年後出現復發^t。且，澳洲登錄資料亦存在大量資料缺失的問題。經濟評估方面，MSAC 認為分析可能高估 tisagenlecleucel 的療效，

^r 主要醫療科技評估組織縮寫對照

CDA-AMC	Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構 (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	Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會
NICE	National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院

^s MSAC 的建議為在公共補助實施至少三年後，應針對 tisagenlecleucel 的臨床效益、成本效益及預算影響進行再評估。

^t 澳洲 MSAC 參考 ELIANA 試驗同樣為追蹤 3 年之試驗數據。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	同時低估了 blinatumomab 的效益。MSAC 亦指出，tisagenlecleucel 的實際使用量低於預期，且各州回報實際執行成本遠高於預期。
英國 NICE	1. 自 2018 年起以癌症藥物基金 (Cancer Drugs Fund, CDF)，給付 tisagenlecleucel 用於難治型、移植後復發、或二次以上復發之 B-ALL 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人^u[23]。 2. 於 2024 年 5 月公告之評估報告[24]，NICE 建議英國廠商在依商業協議 (commercial arrangement) 折扣後 (simple discount patient access scheme) 的條件下，將 tisagenlecleucel 納入常規給付 (routine commissioning)，用於移植後復發、二次以上復發、或難治型 B 細胞 ALL 的 25 歲以下病人。此決議是基於： 根據 tisagenlecleucel 的臨床療效證據 (包含 ELIANA 試驗及 NHS 情境下接受治療之病人數據) 指出，tisagenlecleucel 可改善 ALL 病人的臨床療效 (包含 OS、EFS)；且間接比較結果亦指出，相較於 blinatumomab 或救援性化學治療，tisagenlecleucel 可改善病人的 OS。此外，tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 或救援性化學治療，在英國廠商假設下的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，落在 NHS 的資源使用範圍。

表五、主要醫療科技評估組織對於 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 之評估建議

加 拿 大 CDA-AMC	於 2019 年 1 月公告[20]，建議給付 tisagenlecleucel 用於已接受過 2 線以上全身性療法，但治療無效或復發之 LBCL，包含 DLBCL、HGBCL 及 tFL。
澳洲 MSAC	於 2019 年 11 月公告[25]，建議給付 tisagenlecleucel 用於復發或難治型，且 CD19 陽性的 DLBCL、PMBCL、及 tFL，且在 tisagenlecleucel 正式給付 2 年內，須再次進行分析，包含探討適用族群範圍、臨床治療效益、成本效益、預算衝擊分析等 ^v 。

^u 因目前 tisagenlecleucel 用於 ALL 之 2018 年 12 月的評估報告，已被更新後的版本取代；因此，摘錄自查驗中心 2023 年 8 月 15 日完成之祈萊亞靜脈輸注用懸浮液醫療科技評估報告 <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-47969-56404a5e60ff4fca9eac4c173ab9849a-1.pdf>。

^v MSAC 於 2020 年 11 月會議[26]討論到，澳洲廠商要求取消病人必須為 CD19 陽性的條件，MSAC 認為目前證據不足以支持取消條件中的 CD19 陽性，故不建議移除。於 2021 年 7 月公告一份會議報告[27]，澳洲廠商提出希望第 3B 級濾泡性淋巴瘤比照 DLBCL 給付條件辦理，MSAC 基於符合新增資格的病人人數極少，且此項調整已獲得國家 CAR-T 治療審查委員會及各州政府的支持，故同意澳洲廠商提出之申請。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

英國 NICE	1. 於 2019 年 3 月公告之評估報告中[28]，以癌症藥物基金給付用於經二線或二線以上全身性治療後之復發性或難治型 DLBCL 的成年病人。 2. 後續於 2023 年 11 月公告[29]，因英國廠商已確認不提交證據進行評估，故 NICE 無法針對 tisagenlecleucel 用於成人經 2 次以上全身性療法後復發或難治型之 DLBCL 提出給付建議。
---------	--

五、 評估結論

急性淋巴性白血病（ALL）

建議者針對 tisagenlecleucel 用於 ALL 適應症提交 6 項試驗或研究，分別為 ELIANA 試驗 3 年追蹤結果、CIBMTR 登錄資料研究、PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、中東、美國的觀察性研究。綜整上述研究結果，tisagenlecleucel 用於 r/r B-ALL 的病人，於真實世界研究相較於 ELIANA 試驗可達略為較佳的 CR/CRi，可能與病人疾病負荷較低及較早期接受治療有關，且於 ELIANA 試驗長期追蹤結果可觀察到其長期效益。此外，隨著 CAR-T 治療經驗累積，嚴重 CRS 與神經毒性不良事件於觀察性研究中比例較低，顯示安全性逐漸可控。

然而，本次建議者提交之研究族群與我國健保給付條件仍存在差異，如納入之復發情形及年齡，且部分研究的亞裔族群佔比較低，故於解讀結果時仍須審慎。此外，因建議者未提供台灣病人之使用研究，故目前仍缺乏本土族群之療效與安全性證據。

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）

針對 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 適應症，建議者提交 5 項試驗或研究，分別為 JULIET 試驗及 2020 年分析結果、CIBMTR 登錄資料研究、PASS 登錄資料研討會摘要，及日本、西班牙的觀察性研究，而試驗 5 年追蹤結果為本報告自行搜尋，建議者並未提供。根據 JULIET 試驗 5 年追蹤結果顯示，部分病人可維持長期完全反應，而真實世界研究結果亦支持其於臨床實務中的有效性與可行性。

值得注意的是，相較於 JULIET 試驗，真實世界研究納入病人年齡較高、疾病狀態較複雜，且包含部分試驗排除族群，但整體療效結果大致與 JULIET 試驗呈現相當，可能與輸注前疾病控制狀態較佳有關。此外，真實世界研究中的嚴重 CRS 與 ICANS 發生率普遍低於 JULIET 試驗，顯示隨著臨床處置經驗累積，CAR-T 相關毒性已逐漸可被有效管理。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本次建議者提交之試驗與研究族群有涵蓋我國健保給付條件，但仍存在差異，例如真實世界研究可能涵蓋病情更為嚴重的病人。此外，除日本本土研究外，亞裔族群於試驗佔比低，且於真實世界研究並未特別呈現，目前仍缺乏台灣病人之真實世界資料，故將相關結果外推之我國族群時，解讀時仍應謹慎。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議紀錄 (112.08.30 新增). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-9382-3a35a-2489-1.html>. Published 2023. Accessed April 9, 2026.
2. 公告暫予支付含 tisagenlecleucel 成分藥品 Kymriah suspension for intravenous infusion 暨其藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-9545-a13b4-3258-1.html>. Published 2023. Accessed April 9, 2026.
3. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-115.03.23 更新. 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 2026. Accessed April 9, 2026.
4. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439–448.
5. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(9): 1664–1669.
6. Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2018; 132(Supplement 1): 895–895.
7. John S, Curran KJ, Hall EM, et al. Real-world data for tisagenlecleucel in patients with R/R B-ALL: subgroup analyses from the CIBMTR registry. *Blood Adv* 2025; 9(20): 5249–5262.
8. Kato I, Tomizawa D, Kato M, et al. Real-world Outcomes of Commercial Tisagenlecleucel for Children, Adolescents, and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther* 2025; 31(2): 86–96.
9. Hanbali A, Bahkali F, Syed F, et al. Outcomes of adolescent and young adult (AYA) patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with tisagenlecleucel, real world evidence from the middle east. *Cytotherapy* 2025; 27(11): 1308–1315.
10. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. *J Clin Oncol* 2022; 40(9): 945–955.
11. Kalwak K, Ruggeri A, Mooyaart J, et al. Excellent Outcomes in Patients Receiving Tisagenlecleucel for R/R B-Cell ALL: Results from the European Post-Authorization Safety Study (PASS), on Behalf of the Ctiwp, PDWP and ALWP of the EBMT. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* 2025; 31(2): S218.
 12. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(10): 1403–1415.
 13. Jaeger U, Bishop MR, Salles G, et al. Myc Expression and Tumor-Infiltrating T Cells Are Associated with Response in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel in the Juliet Trial. *Blood* 2020; 136: 48–49.
 14. Landsburg DJ, Frigault MJ, Heim M, et al. Real-world outcomes with tisagenlecleucel in aggressive B-cell lymphoma: subgroup analyses from the CIBMTR registry. *J Immunother Cancer* 2025; 13(2).
 15. Goto H, Kitawaki T, Fujii N, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: the first real-world evidence in Japan. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(6): 816–826.
 16. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2021; 10(10): 3214–3223.
 17. Montoto S, Kuball J, Mooyaart JE, et al. Tisagenlecleucel for the Management of Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Interim Report of the European Post-Authorisation Safety Study Conducted By EBMT. *Blood* 2024; 144(Supplement 1): 607–607.
 18. Schuster Stephen J, Bishop Michael R, Tam Constantine S, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(1): 45–56.
 19. Maziarz RT, Bishop MR, Tam CS, et al. Five-Year Analysis of the JULIET Trial of Tisagenlecleucel in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2026; 44(2): 86–91.
 20. Canada's Drug Agency (CDA-AMC)-Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma:

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Recommendations.

<https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-recommendations-report-jan2019.pdf>. Published 2019. Accessed May 19, 2026.

21. No. 1519 - Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of refractory CD19-positive leukaemia and lymphoma. https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1519-Final%2520PSD-April%25202019_redacted.pdf. Published 2019. Accessed May 19, 2026.
22. No. 1748 - Review of tisagenlecleucel (Kymriah®) for treatment of acute lymphoblastic leukaemia in paediatric and young adult patients (pALL). <https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1748%2520Final%2520PSD%2520-%2520July%25202023%2520%28redacted%29.pdf>. Published 2023. Accessed May 19, 2026.
23. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years (TA554). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>. Published 2018. Accessed May 19, 2026.
24. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 25 years and under (TA975). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta975/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-bcell-acute-lymphoblastic-leukaemia-in-people-25years-and-under-pdf-82615851614149>. Published 2024. Accessed May 19, 2026.
25. No. 1519.1 - Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1519.1%2520Final%2520updated%2520PSD%2520Nov%252019_redacted.pdf. Published 2019. Accessed May 19, 2026.
26. No. 1653 - Amendment to eligibility criteria for Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma – removal of the requirement for patients to be “CD19-positive”. https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1653%2520Final%2520OPSD_Nov2020_redacted.pdf. Published 2020. Accessed May 19, 2026.
27. No. 1676 - Amendments to eligibility criteria for tisagenlecleucel for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma – amend clinical criteria for patients with Transformed Follicular Lymphoma (TFL) and propose inclusion of patients with grade 3B follicular lymphoma (3B FL). <https://www.msac.gov.au/sites/default/files/documents/1676%2520Final%2520>

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

0PSD%2520-%2520July%25202021_redacted.pdf. Published 2021. Accessed May 19, 2026.

28. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (TA567). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567>. Published 2019. Accessed May 19, 2026.
29. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies (terminated appraisal) (TA933). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta933/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-terminated-appraisal-pdf-82615606390213>. Published 2023. Accessed May 19, 2026.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、Tisagenlecleucel 完整給付規定

9.103.Tisagenlecleucel (如 Kymriah) : (112/11/1、113/2/1、114/8/1)

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。(112/11/1、114/8/1)
 - (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。(114/8/1)
 - (4) 病人預期壽命至少 3 個月以上，且完全符合以下條件：(略)
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：(112/11/1、114/8/1)
 - (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：(112/11/1、114/8/1)
 - 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 < 2 (需有 3 次以上之醫療紀錄)。
 - II. Extranodal site ≤ 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) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐 creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN。
 - IV. 肝功能：ALT $\leq 5 \times$ ULN 且 bilirubin < 2.5 mg；Gilbert-Meulengracht syndrome 患者須符合 total bilirubin is $\leq 3.0 \times$ ULN 且 direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ 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)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 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。（114/8/1）
 - (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。（112/11/1、114/8/1）
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。（112/11/1、114/8/1）
 - (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。（112/11/1、114/8/1）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (5) 醫院藥局至少需庫存 10 支靜脈注射 tocilizumab。(112/11/1、114/8/1)
- (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。