

# 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：Imbruvica Capsules

學名：ibrutinib

事由：

有關嬌生股份有限公司（以下簡稱建議者）再次建議擴增抗癌藥物億珂<sup>®</sup> 膠囊 140 毫克（Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140mg）給付範圍於慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤一案，建議者本次更新財務影響分析並提供風險分攤方案。

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於民國 107 年 12 月接獲衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，針對建議者提供的財務衝擊補充資料進行經濟評估，作為後續會議研議之用。

完成時間：民國 108 年 1 月 10 日

### 評估結論

建議者預估本品擴增給付後，於民國 108 至 112 年接受本品治療的病人數為第一年的 50 名至第五年的 85 名，本品年度藥費約在第一年的 1 億 2,000 萬元至第五年的 2 億元，取代現行藥品並扣除其他醫療費用節省後，年度總額財務影響約為第一年增加 9,600 萬元至第五年增加 1 億 5,000 萬元。

本報告重新進行財務影響分析，相關假設及參數推估與前次評估報告相似，主要差異為將本品的使用期間與現有化療的給付價格進行校正，並調整分析年度為民國 109 至 113 年。本報告預估本品擴增給付後，未來五年本品將增加使用人數為第一年的 62 人至第五年的 116 人，本品年度藥費約在第一年的 1.6 億元至第五年的 2.5 億元間，取代現行藥品並扣除其他醫療費用節省後，對健保總額之財務影響約為第一年增加 1.2 億元至第五年增加 1.9 億元間。本報告另以市佔率±5% 進行敏感度分析，結果顯示，本品對健保總額的財務影響約為第一年增加 1 億 1,000 萬元至 1 億 3,500 萬元間，第五年約增加 1 億 8,000 萬元至 2 億 200 萬元間。建議者另對本案提出藥品給付協議方案，考量協議內容屬建議者機密資料，故未於此報告中呈現。

### 本報告之財務影響分析結果彙整表

	調整之參數	本品財務影響
	市佔率	
基礎分析方案	55%(第一年) 至 80%(第五年)	增加 1.2 億元至增加 1.9 億元
敏感度分析 1	50%(第一年) 至 75%(第五年)	增加 1.1 億元至增加 1.8 億元
敏感度分析 2	60%(第一年) 至 85%(第五年)	增加 1.35 億元至增加 2.02 億元

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

建議者於 2018 年 2 月函文健保署，提出擴增億珂<sup>®</sup> 膠囊 140 毫克(Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140mg) 給付範圍之建議，健保署委託本中心執行醫療科技評估，本中心業已於同年 3 月完成完整評估報告一份。本案經 2018 年 6 月份藥品專家諮詢會議審議，基於本案藥品相較現有治療過於昂貴，暫不同意擴增給付範圍。

後續，建議者於 2018 年 12 月再次函文健保署，補充本案藥品之療效新事證且更新財務影響分析，並另提出藥品給付協議方案。健保署再度委託本中心協助提供財務影響評估意見，本中心此次將以補充報告格式，針對建議者提出的財務影響補充資料進行經濟評估。

### 二、療效評估

略。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

本案藥品之建議擴增給付範圍為「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失之慢性淋巴球性白血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)」(以下簡稱 RR del 17p CLL)。建議者此次更新財務影響分析，其依據一篇第二期無對照組試驗的延伸追蹤結果，採 RR del 17p CLL 患者的無惡化存活期中位數 (26 個月) 做為本品的使用期間，並根據最新健保給付價格更新被取代的化療藥費。建議者另提出藥品給付協議方案，考量協議內容屬建議者機密資料，故未呈現於報告中。

建議者預估本品擴增給付後，於 2019 至 2023 年接受本品治療的病人數為第一年的 50 名至第五年的 85 名，本品年度藥費約在第一年的 1 億 2,000 萬元至第五年的 2 億元，取代現行藥品並扣除其他醫療費用節省後，年度總額財務影響約為第一年增加 9,600 萬元至第五年增加 1 億 5,000 萬元。

本報告重新進行財務影響分析，相關假設及參數推估大致與前次評估報告相同，惟將本品的使用期間與現有化療的給付價格進行校正，並調整分析年度為 2020 至 2024 年，簡述如下：

1. 臨床使用地位：本品擴增給付範圍後將取代現行的「各種化療處方組合」，包括 chlorambucil、合併 chlorambucil, rituximab (CR)、合併 bendamustine, rituximab (BR)、合併 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR) 等。
2. 符合適應症之病人數推估：本報告分析 2013 至 2017 年健保資料庫中的 CLL 盛行人數，並依據國內研究[1]約有 10% 病人患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p)，另經文獻搜尋[2]及諮詢臨床專家後，假設約七至八成 del 17p CLL 病患會接受第一線治療，而其中又有九成患者治療無效或復發，須進入第二線之後的治療。據此推估 2020 年至 2024 年，符合本品給付適應症之病人數為第一年的 113 人至第五年的 146 人。
3. 本品使用人數推估：建議者預期本品市佔率為第一年 55% 至第五年 80%，本報告經諮詢臨床專家後，採用建議者之市佔率假設進行估算，預估 2020 至 2024 年本品將增加使用人數為第一年的 62 人至第五年的 116 人。
4. 本品年度藥費：本報告以一篇追蹤三年的臨床試驗結果[3]，推估每年持續使用本品的 RR del 17p CLL 患者數，並依據建議者提供之新事證[4]，將本品的使用期間調整至 26 個月。本報告校正上述參數，並依據仿單建議每日使用本品 3 錠推估本品藥費，估計本品擴增給付條件後的年度藥費為第一年增加 1 億 6,000 萬元至第五年增加 2 億 5,000 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

5. 被取代的年度藥費：本報告分析健保資料庫中 chlorambucil、CR、BR、FCR 等各項化療組合的使用人數並推算用藥比例。另依據仿單建議用法並將藥價更新至最近給付價格，以估算各化療組合之藥費。經加權計算後，平均每人每年化療藥費約為 49 萬元，推估被本品取代的年度藥費約為第一年 3,100 萬元至第五年 5,700 萬元。
6. 其他醫療費用：建議者預期使用本品可減少因注射化療藥品所衍生的其他醫療費用，本報告認為其假設與計算尚屬合理，將費用稍做校正後，估計第一年節省其他醫療費用約 160 萬元至第五年節省約 300 萬元。
7. 財務影響：依據本報告上述之用藥人數、藥費成本及其他醫療成本之重新推估結果，本案藥品擴增給付條件後，於 2020 至 2024 年對健保總額之財務影響約為第一年增加 1 億 2,000 萬元至第五年增加 1 億 9,000 萬元。
8. 敏感度分析：本報告以建議者預估之本品市佔率 $\pm 5\%$ 進行敏感度分析，當市佔率低推估時，2020 至 2024 年本品將增加使用人數為第一年的 57 至第五年的 109 人，本品擴增給付條件後的年度藥費為第一年增加 1 億 4,000 萬元至第五年增加 2 億 3,000 萬元，扣除可取代的其他費用後，對健保總額之財務影響約為第一年增加 1 億 1,000 萬元至第五年增加 1 億 8,000 萬元；當市佔率高推估時，2020 至 2024 年本品將增加使用人數為第一年的 68 至第五年的 124 人，本品擴增給付條件後的年度藥費為第一年增加 1 億 7,000 萬元至第五年增加 2 億 7,000 萬元，扣除可取代的其他費用後，對健保總額之財務影響約為第一年增加 1 億 3,500 萬元至第五年增加 2 億 200 萬元。

#### 四、經濟評估結論

本報告調整本品的用藥時間、被取代的化療藥費及分析年度，重新評估本案藥品的財務影響。推估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年之本品使用人數約為第一年的 62 人至第五年的 116 人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 6,000 萬元至第五年的 2 億 5,000 萬元，取代現有藥品的藥費並考量其他醫療費用節省後，對健保總額的財務影響約為第一年增加 1 億 2,000 萬元至第五年增加 1 億 9,000 萬元。本報告經以市佔率 $\pm 5\%$ 進行敏感度分析後，本品對健保總額的財務影響約為第一年增加 1 億 1,000 萬元至 1 億 3,500 萬元間，第五年約增加 1 億 8,000 萬元至 2 億 200 萬元間。建議者另對本案提出藥品給付協議方案，考量協議內容屬建議者機密資料，故未於此報告中呈現。

# 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. Wu S-J, Lin C-T, Huang S-Y, et al. Chromosomal abnormalities by conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, an area with low incidence—clinical implication and comparison between the West and the East. *Annals of hematology* 2013; 92(6): 799-806.
2. Huang SJ, Lee LJ, Gerrie AS, et al. Characterization of treatment and outcomes in a population-based cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia referred for cytogenetic testing in British Columbia, Canada. *Leukemia research* 2017; 55: 79-90.
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015: blood-2014-2010-606038.
4. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018: blood-2017-2010-810044.

# 億珂膠囊 140 毫克(Imbruvica Capsules 140 mg)

## 醫療科技評估報告

### 建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Imbruvica Capsules	成分	Ibrutinib
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	140 mg/capsules ; 膠囊劑		
主管機關許可適應症	<p>1.被套細胞淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。</p> <p>2.慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。</p> <p>3.17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。</p> <p>4.Waldenström 氏巨球蛋白血症 IMBRUVICA 適用於治療先前曾接受至少一種治療或於第一線治療時不適合接受化學免疫治療 (Chemo-immunotherapy) 的 Waldenström 氏巨球蛋白血症 Waldenström ' s macroglobulinemia (WM) 的成年患者。</p> <p>5.邊緣區淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 Marginal Zone Lymphoma (MZL) 成年患者。</p> <p>6.慢性移植體抗宿主疾病 IMBRUVICA 適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) 成年患者。</p>		
目前健保已給付之適應症內容	<p>1.限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療</p>		

	結果評估資料，如影像學檢查報告。 3.若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。 4.每位病人限給付 13 個月。
此次建議健保給付之適應症內容	曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人。
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>1) 須經事前審查核准後使用。</u> <u>2) 若疾病進展或因無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</u>
建議療程	直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、案由：本案申請藥品已於 2017 年 11 月 1 日正式收載於健保用藥品項，用於被套細胞淋巴瘤之治療。今嬌生股份有限公司於 2017 年 11 月 29 日函文中央健保署建議擴增億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克給付範圍，用於治療「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失(del 17p)之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人」，故衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心就嬌生股份有限公司億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克 (Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg) 之健保給付規定修訂申請案，協助辦理醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

針對復發性或頑固性 CLL/SLL 病人比較 ibrutinib 與 ofatumumab (RESONATE 試驗)

RESONATE 試驗為一多國多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗，納入 391 位 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1、曾接受至少一種治療且不適合接受或再次使用含嘌呤類似物治療處方之復發性或頑固性 CLL/SLL 病人。隨機分派至接受口服 ibrutinib 或靜脈注射 ofatumumab 治療組。

追蹤期間中位數 9.4 個月的期中分析結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab 能顯著改善無疾病惡化存活期 (HR 0.22, 95% CI 0.15 to 0.32, p<0.001)、整體存活期 (HR

0.43, 95% CI 0.24 to 0.79,  $p=0.005$ )、和整體反應率 (42.6% vs 4.1%,  $P<0.001$ )。

針對試驗中 127 位帶有第 17 對染色體短臂缺失的次族群分析，ibrutinib 相較於 ofatumumab 有顯著較佳的無疾病惡化存活期 (PFS)，ibrutinib 組之無疾病惡化時間中位數尚未到達，ofatumumab 組的中位數為 5.8 個月；HR 為 0.25 (95% CI 0.14 to 0.45)。

四、醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。加拿大的評估報告指出在廠商的建議價格下，ibrutinib 並不具有成本效益。澳洲的評估報告認為 ibrutinib 對於部分病人來說在療效上有顯著的改善，在廠商重新提議的價格下，本品的成本效益在可接受範圍。英國的評估報告說明，若校正 RESONATE 試驗中的部分參數，ICER 值將低於 50,000 英鎊/QALY。

六、財務衝擊：本報告修正部分參數重新評估後，預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的病人數為 59 人至 109 人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 5 千萬元至第五年的 2 億 6 千萬元，對健保的整體財務影響為第一年增加約 1 億 2 千萬元至第五年約 2 億元。本報告以本品使用期間及市佔率進行敏感度分析，所得到的財務影響約為第一年增加 1 億 1 千萬元至 1 億 3 千萬元間，第五年增加 1 億 9 千萬元至 2 億 1 千萬元間。



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
商品名	Imbruvica Capsules	Mabthera	Leukeran
主成分/含量	Ibrutinib 140 mg	Rituximab	Chlorambucil
劑型/包裝	膠囊劑/塑膠瓶裝	注射劑	膜衣錠
WHO/ATC 碼	L01XE27	L01XC02	L01AA02
主管機關許可適應症	<p>1. 被套細胞淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。</p> <p>2. 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。</p> <p>3. 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。</p> <p>4. Waldenström 氏巨球蛋白血症 IMBRUVICA 適用</p>	<p>1. 非何杰金氏淋巴瘤：(略)</p> <p>2. 類風濕性關節炎：(略)</p> <p>3. 慢性淋巴球性白血病：莫須瘤 (MabThera) 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者的第一線用藥。莫須瘤 (MabThera) 適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。</p> <p>4. 肉芽腫性血管炎 ( Granulomatosis with Polyangiitis, GPA ) ( Wegener' s 肉芽腫症 ) 及顯微多發性血管炎 ( Microscopic</p>	<p>惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤</p>

	<p>於治療先前曾接受至少一種治療或於第一線治療時不適合接受化學免疫治療 ( Chemo-immunotherapy) 的 Waldenström 氏巨球蛋白血症 Waldenström ' s macroglobulinemia (WM) 的成年患者。</p> <p>5. 邊緣區淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於治療須接受全身性治療且先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的邊緣區淋巴瘤 Marginal Zone Lymphoma (MZL) 成年患者。</p> <p>6.慢性移植體抗宿主疾病 IMBRUVICA 適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) 成年患者。</p>	<p>Polyangiitis ,MPA) : (略)</p>	
<p>此次建議健保給付之適應症</p>	<p>曾接受至少一種治療無效或復發且患有第17對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人。</p>	/	/
<p>健保給付條件</p>	<p>擬訂中</p>	<p>慢性淋巴球性白血病： 1.Rai Stage III/IV (或</p>	<p>基於我國主管機關適應症，無另</p>

		<p>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症等) 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%。</p> <p>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病患的治療用藥, 且 CD20 陽性細胞須大於 50%。</p> <p>3. 初次申請最多六個 (月) 療程, 再次申請以三個療程為限。</p>	行規範給付範圍與條件。
健保給付價	2285 元/錠	8,132 元/瓶(10 毫升) 38,887 元/瓶(50 毫升)	12.3 元/錠
仿單建議劑量與用法	IMBRUVICA 用於治療 CLL /SLL 的建議劑量為每日一次口服 420 毫克	與化學療法併用於先前未接受治療及復發/頑固性的病人治療時, 建議劑量為於第一個治療週期的第 1 天投予 375 毫克/平方公尺體表面積, 接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 毫克/平方公尺體表面積, 每 28 天一次, 共須進行 6 個週期。	開始時以 0.15mg/kg/day 口服投予, 直到總白血球數降至 10,000/ $\mu$ l 為止。在第一次治療結束後, 可停頓 4 週, 然後再以 0.1mg/kg/day 的劑量繼續治療。

療程	直到疾病惡化或無法承受 毒性反應為止	每 28 天為一治療週 期，共 6 個週期	每 28 天為一治療 週期，共 6 個週 期
每療程 花費	每日 3 錠，每日藥費 6,855 元。 每 30 天療程費用為 205,650 元。	412,226 元	6,888 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓	
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥 品		✓	✓
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

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
CADTH (加拿大)	<p>於民國 104 年 3 月 5 日公告。</p> <p>針對 Ibrutinib 用於曾接受過治療之 CLL/SLL，建議在成本效果提高到可接受水平的情況下，給付 ibrutinib 用於曾接受至少一種治療，且經認定不適合接受或再次使用含 fludarabine 治療處方之 CLL/SLL 病人。委員會的建議理由，是根據 ibrutinib 相較於 ofatumumab，在無疾病惡化存活期 (progression free survival, PFS) 與一年整體存活率具有意義的改善，且病人對有效的療法有高度需求，委員會認為 ibrutinib 具淨臨床效益。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 104 年 7 月、民國 104 年 11 月、民國 105 年 3 月與民國 105 年 11 月公告。上述會議，因病人族群和 ibrutinib 的臨床治療定位定義不適當、相對療效大小的量化問題、過高的遞增成本效益比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER)、治療持續時間對經濟模型估算造成的不確定性、和風險分攤方案的需求等等因素，而不建議或推遲收載 ibrutinib。</p> <p>最終，於民國 106 年 01 月 23 日在廠商所提議的價格下，基於下列情況時委員會建議收載 ibrutinib：</p> <p>在 WHO 體能狀態為 0 或 1、曾接受至少一種治療的復發或頑固性的 CLL/SLL 病人，且不適合接受或再次使用嘌呤類似物治療者，ibrutinib 作為 CLL/SLL 的單獨療法使用。Ibrutinib 的療效證據主要來自於 RESONATE 試驗。PBAC 認為，對於某些病人，ibrutinib 相較於合併使用 <u>rituximab</u>，<u>chlorambucil</u>，ibrutinib 能顯著改善療效。</p>
NICE (英國)	<p>於民國 106 年 1 月公告 (TA429)。建議收載 ibrutinib 在其上市許可範圍內單獨使用作為 CLL 成年病人之治療用藥，須符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 曾接受至少一種治療；或</li> <li>■ 有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因變異，不適合接受化學免疫療法 (chemo-immunotherapy)；</li> <li>■ 且廠商願意提供病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 中同意的價格折扣。</li> </ul>

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

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

## 【億珂膠囊 140 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 3 月 30 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，並於健保局網站公開。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、背景說明

本案申請藥品億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克（Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg）於 2015 年 11 月首次取得我國衛生主管機關核准之被套細胞淋巴瘤相關適應症，隨後陸續通過慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、Waldenström 氏巨球蛋白血症、邊緣區淋巴瘤、慢性移植體抗宿主疾病等許可適應症。

本案申請藥品已於 2017 年 11 月 1 日正式收載於健保用藥品項，用於被套細胞淋巴瘤之治療。今嬌生股份有限公司於 2017 年 11 月 29 日函文中央健保署建議擴增億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克給付範圍，用於治療「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失（del 17p）之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia（CLL）/小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma（SLL）病人」，建議修訂之給付規定如表三：

表三 Imbruvica 之建議修訂給付規定與現行給付規定

原給付規定	建議修訂之給付規定
<p>1.限用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</p> <p>2.需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</p> <p>3.若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</p> <p>4.每位病人限給付 13 個月。</p>	<p>1.用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</p> <p><u>(1) 每位病人限給付 13 個月。</u></p> <p><u>(2) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</u></p> <p><u>2.曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人。</u></p> <p><u>(1) 需經事前審查核准後使用。</u></p> <p><u>3.若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</u></p>

故衛生福利部中央健康保險署委託財團法人醫藥品查驗中心就嬌生股份有限公司億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克 (Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg) 之健保給付規定修訂申請案，協助辦理醫療科技評估作業，以供健保署研議後續事宜。

## 二、疾病治療現況

### (一) 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤

慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) 是一種慢性淋巴增生性疾病，其特徵為功能不成熟的淋巴球異常增生(主要為 B 細胞型態)[1]。而 B 細胞型態的慢性淋巴球性白血病與小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, 簡稱 SLL, 為一種低惡性度非何杰金氏淋巴瘤) 類似，病理上被認為是一種疾病的不同進程分期，治療方式亦相似[1, 2]。

慢性淋巴球性白血病的發生率在西方國家高於東方國家，男性多於女性，診斷年齡中位數約為 70 歲。多數 CLL 病人在早期並沒有明顯症狀，經常在健康檢



查時發現有白血球過高現象而被診斷出來。有些病人則出現淋巴結腫大及肝脾腫大。較不常見的表現包括造成免疫不全相關症狀或自體免疫併發症[1]。

CLL 常用臨床分期系統為 Rai 和 Binet 分期系統，依據病人的理學檢查和全血球計數，將病人分為高度、中度、和低度預後風險。其中 Rai 氏 0 期為低度風險性，I 和 II 期為中度風險性，III 和 IV 期為高度風險性[3]。

表四 Rai 分期系統[3]

期別	臨床表現
0	血液或骨髓中的淋巴球增生
I	淋巴球增生併淋巴節腫大
II	淋巴球增生併肝或脾腫大，合併或不合併淋巴節腫大
III	對淋巴球增生併貧血 (hemoglobin <11 g/dL)，合併或不合併淋巴節腫大、肝腫大、或脾腫大
IV	淋巴球增生併血小板低下 (血小板計數 <100,000/mm <sup>3</sup> )，合併或不合併淋巴節腫大、肝腫大、脾腫大、或貧血

表五 Binet 分期系統[3]

期別	臨床表現
A	< 3 個淋巴結侵犯處
B	≥ 3 個淋巴結侵犯處
C	伴隨貧血 (hemoglobin <10 g/dL) 或血小板低下 (血小板計數 <100,000/mm <sup>3</sup> )

SLL 是一種低惡度性的非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)，基於 Ann Arbor 分期系統的 Lugano 分類準則[4]，將淋巴瘤分為四期，第一、二期可視為早期，而第三、四期則是晚期[2]。

表六 Lugano 分期系統[4]

分期	侵犯情形	節外狀態
<b>侷限期</b>		
I	一個節點或一組相鄰的淋巴結	單一結外侵犯，未伴隨淋巴結侵犯
II	於橫膈膜同側出現二個或二個以上的淋巴結區域侵犯	第 I 或 II 期的結內部位伴隨連續的結外部位侵犯
II 巨大腫	第 II 期伴隨巨大腫塊病變	不適用

分期	侵犯情形	節外狀態
進展期		
III	於橫膈膜兩側的淋巴結均受侵犯，或橫膈膜以上的淋巴結侵犯伴隨脾臟侵犯	不適用
IV	伴有額外的非連續性淋巴結外部為侵犯	不適用

## (二) 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤的治療

大部分的慢性淋巴球性白血病病人於診斷時多屬早期，對於新診斷之早期無症狀 CLL 病人，建議以觀察追蹤為主。對於較為晚期、高腫瘤負擔、有嚴重症狀、或反覆感染的活動性 CLL 病人，則需給予治療[5]。

對於局部（第 I 或 II 期）之 SLL，在疾病狀況適合下可進行局部性放射線治療後觀察追蹤。若為更為晚期的 SLL，可給予化學治療。SLL 之治療藥品選擇與 CLL 相似[5]。

在 CLL 病人，年齡 65 或 70 歲以上的老年病人，相較於年輕的病人可能會有不同的治療結果，其主要原因在於隨年齡增長也常伴隨較多的合併症。故病人於開始治療前，應接受治療前評估疾病的嚴重程度、體能狀態、以及既有疾病（comorbidities），檢測病人是否為有第 17 對染色體短臂缺失（Del 17p）或 TP53 基因變異的高風險病人，並依據個別病人狀況來選擇治療藥品[6]。對於具有染色體缺失（Del 17p）或是 TP53 基因變異的慢性淋巴球性白血病患者，使用傳統的化療藥品，療效反應較差。

2018 年美國國家癌症資訊網（The National Comprehensive Cancer Network, NCCN）臨床指引[7]，針對患有第 17 對染色體短臂缺失或有 TP53 基因變異的慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤的治療處方建議如下：

表七 2018 年 NCCN CLL/SLL 指引針對患有第 17 對染色體短臂缺失或有 TP53 基因變異病人之建議治療處方[7]

第一線治療處方	證據與共識分類 <sup>a</sup>	復發或難治型治療處方	證據與共識分類 a
---------	----------------------	------------	-----------

<sup>a</sup> NCCN 臨床診療指引對證據和共識的分類（Categories of Evidence and Consensus），融合三級證據等級跟專家共識程度：

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.（高證據度，高共識）

第一線治療處方	證據與共識分類 <sup>a</sup>	復發或難治型治療處方	證據與共識分類 a
首選處方		首選處方	
▪ Ibrutinib	2A	▪ Ibrutinib	1
其他建議處方		▪ Venetoclax <sup>b</sup> + rituximab	1
▪ Alemtuzumab <sup>b</sup> ± rituximab	2A	▪ Idelalisib <sup>b</sup> + rituximab	2A
▪ HDMP + rituximab	2A	▪ Venetoclax <sup>b</sup>	2A
▪ Obinutuzumab		其他建議處方	
		▪ Acalabrutinib <sup>b</sup>	2A
		▪ Alemtuzumab <sup>b</sup> + rituximab	2A
		▪ HDMP + rituximab	2A
		▪ Idelalisib <sup>b</sup>	2A
		▪ Lenalidomide <sup>c</sup> + rituximab	2A
		▪ Ofatumumab	

HDMP, high-dose methylprednisolone

### 三、疾病治療藥品於我國之收載現況

億珂<sup>®</sup> 膠囊 140 毫克 (Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg) 之有效成分為 ibrutinib，是一種小分子的布魯頓氏酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑，ibrutinib 會與 BTK 活性部位中的半胱氨酸殘基 (cysteine residue) 形成共價鍵，進而抑制 BTK 的酵素活性，阻礙 B 細胞訊息傳遞路徑[8]。本品於 2016 年 7 月 6 日經主管機關核准新增適應症「IMBRUVICA 適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人」。

Ibrutinib 的 ATC 分類碼為 L01XE27，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ other antineoplastic agents/ protein kinase inhibitors 類別[9]，ATC 分類同屬 L01XE 者，除本案申請藥品之外，並未有任何成分目前獲

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，高共識)

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，低共識)

<sup>b</sup> 於我國未上市

<sup>c</sup> Lenalidomide 於我國未取得慢性淋巴球性白血病之主管機關許可適應症

得我國上市許可用於慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤之治療。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[10]下，以「慢性淋巴球性白血病」、「白血病」、「淋巴瘤」等作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷。除本案藥品 ibrutinib 外，共有 9 種抗腫瘤成分藥品具與本案相關之許可適應症。其中作用於 B 細胞表面抗原的單株抗體 ofatumumab、obinutuzumab、與 rituximab，適用於 CD20 陽性之慢性淋巴球性白血病；惟 ofatumumab 和 obinutuzumab 健保未收載。化學治療藥品 bendamustine 和 fludarabine，均已給付用於符合特定條件 CLL 病人之第一線治療，以及經標準內容的烷化基藥劑（alkylating agent）治療後疾病惡化病人之第二線治療。Cyclophosphamide、chlorambucil、vincristine 和 doxorubicin 皆具慢性淋巴性白血病或淋巴瘤之類似許可適應症，並為健保收載項目，未另訂藥品給付規定。

除前述提及的抗腫瘤成分藥品，依據臨床治療指引[7]，針對患有第 17 對染色體短臂缺失或有 TP53 基因變異的慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤的建議治療處方藥品，還包括 acalabrutinib、idelalisib、venetoclax、alemtuzumab、和 lenalidomide。惟前四者未於我國上市，lenalidomide 於我國未取得慢性淋巴球性白血病之主管機關許可適應症。

綜合上述資料，與本案申請藥品具有相近可用於治療 CLL/SLL 且收載於健保者，包括 rituximab、bendamustine、fludarabine、cyclophosphamide、chlorambucil、vincristine 和 doxorubicin。

彙整可用於 CLL/SLL 治療藥品之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付規定等資訊如表八，以供參考。

表八 可用於治療慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤之藥品

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
<b>BTK inhibitor</b>				
Ibrutinib L01XE27 本案藥品	1.被套細胞淋巴瘤(略) 2.慢性淋巴球性白血病 /小淋巴球性淋巴瘤 IMBRUVICA 適用於 治療慢性淋巴球性白 血 病 Chronic Lymphocytic	130 膠 囊劑	140 mg/cap	1.限用於先前接受 過至少一種化學 或標靶治療方式 無效或復發的被 套細胞淋巴瘤病 人。 2.需經事前審查核

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
	<p>Leukemia ( CLL ) / 小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma ( SLL ) 成年病人。</p> <p>3.17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤</p> <p>IMBRUVICA 適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia ( CLL ) / 小淋巴球性淋巴瘤 ( SLL ) 的成年病人。</p> <p>4.Waldenström 氏巨球蛋白血症 (略)</p> <p>5.邊緣區淋巴瘤 (略)</p> <p>6.慢性移植體抗宿主疾病 (略)</p>			<p>准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</p> <p>3.若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</p> <p>4.每位病人限給付 13 個月。</p>
Acalabrutinib	我國未上市			
Anti-CD20				
Ofatumumab L01XC10	治療對含 fludarabine 治療無效的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 ( CLL ) 患者	270 注射劑	100 mg/vial 、 1000 mg/vial	健保未收載
Obinutuzumab L01XC15	1.慢性淋巴球性白血病：與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症 ( comorbidities ) 而不適合接受含 fludarabine 治療的	27D 注射液劑	1000 mg/vial	健保未收載

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
	<p>CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。</p> <p>2. 濾泡性淋巴瘤：與 bendamustine 併用並續以 GAZYVA 單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤 (FL) 患者。</p>			
Rituximab L01XC02	<p>非何杰金氏淋巴瘤：(略)</p> <p>類風濕性關節炎：(略)</p> <p>慢性淋巴球性白血病：莫須瘤 (MabThera) 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者的第一線用藥。莫須瘤 (MabThera) 適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。</p> <p>肉芽腫性血管炎 (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA) (Wegener's 肉芽腫症) 及顯微多發性血管炎 (Microscopic Polyangiitis, MPA)：(略)</p>	270 注射劑、220 皮下注射劑	100 mg/vial、500 mg/vial	<p>慢性淋巴球性白血病：</p> <p>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%。</p> <p>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病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於</p>

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
				50%。 3.初次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。
<b>Cytotoxic chemotherapy</b>				
Bendamustine L01AA09	<p>1.Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 ( chronic lymphocytic leukemia,CLL)。</p> <p>2.曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。</p> <p>3.Bendamustine 合併 Rituximab 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 (non-hodgkin lymphoma, NHL)。</p> <p>Bendamustine 合併 Rituximab 適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 (mantle cell lymphoma, MCL)。</p>	243 凍晶注射劑、270 注射劑	25 mg/vial、100 mg/vial	<p>1.以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人 (CLL) 或 Binet B 級併有免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等) 相關疾病之 CLL 病人。</p> <p>2.用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 ( CLL ) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 ( alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。</p> <p>3.曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。</p>

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
				4.不得與 fludarabine 合併使用。 5.須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個（月）療程。
Cyclophosphamide L01AA01	淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。	270 注射劑； 119 糖衣錠	200 mg/vial、 500 mg/vial、 1000 mg/vial； 50 mg/tab	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
Chlorambucil L01AA02	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤	116 膜衣錠	2 mg/tab	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
Fludarabine L01BB05	用於 B 細胞慢性淋巴性白血病（CLL）病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤（LG-NHL）病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑（ALKYLATING AGENT）的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。以本品作為第一線治療，只適用於重度病患即評估為 RAI III/IV 階段（BINET C 級）或 RAI I/II（BINET A/B 級）但併有疾病相關症候或病情持續惡化的病	243 凍晶注射劑	50 mg/vial	1.用於 B-細胞慢性淋巴性白血病（CLL）病患的起始治療及 CLL 與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤（Indolent B-Cell NHL）病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑（alkylating agent）的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。 2.以本品作為第一線治療，限用於 (1) Rai Stage III/IV



ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
	人。			<p>(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症等)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。</p> <p>(2)每 3 個療程需進行療效評估,病歷應留存評估紀錄,無疾病惡化方可繼續使用。</p>
Vincristine L01CA02	白血病—急性白血病、慢性白血病:(包括由急性轉化成慢性) 惡性淋巴腫—霍氏惡性肉芽腫、細網肉腫、小兒腫瘍—神經母細胞瘤、威氏胚性癌肉瘤、橫紋肌肉瘤、睪丸胎兒性癌、血管肉瘤等及其他各種腫瘍	270 注射劑	1 mg/ml	基於我國主管機關適應症,無另行規範給付範圍與條件。
Doxorubicin L01DB01	急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。	243 凍晶注射劑、270 注射劑	10 mg/vial、50 mg/vial	基於我國主管機關適應症,無另行規範給付範圍與條件。
PI3K inhibitor				
Idelalisib L01XX47	我國未上市			

ATC 分類碼[9] 成分名	我國許可適應症[10]	劑型	單位含量	健保現行給付條件 [11]
<b>BCL-2 Inhibitor</b>				
Venetoclax L01XX52	我國未上市			
<b>Anti-CD52</b>				
Alemtuzumab L04AA34	我國未上市			
<b>Immunomodulator</b>				
Lenalidomide L04AX04	1. Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 ( multiple myeloma, MM ) 患者。 2.Revlimid 可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者。	130 膠囊劑	5 mg/cap 、 10 mg/cap 、 15 mg/cap 、 25	與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。(略)

BCL-2, B-cell lymphoma-2 ; BTK, Bruton's tyrosine kinase ; PI3K, Phosphatidylinositol 3-Kinase

#### 四、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 3 月 5 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 7 月、2015 年 11 月、2016 年 3 月與 2016 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 1 月公告。

其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

## （一）CADTH/pCODR（加拿大）

於加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）網頁，尋獲二項 ibrutinib 分別用於「曾接受過治療」以及「先前未曾接受過治療」之 CLL/SLL 的評估報告。該份報告之療效部份內容重點摘要如下：

### 1. Ibrutinib 用於曾接受過治療之 CLL/SLL

對於曾接受過治療之 CLL/SLL，加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）經專家審議委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）評議於 2015 年 3 月 5 日公告之評估報告 [12]，建議在成本效果提高到可接受水平的情況下，給付 ibrutinib 用於曾接受至少一種治療，且經認定不適合接受或再次使用含 fludarabine 治療處方之 CLL/SLL 病人。委員會的建議理由，是根據 ibrutinib 相較於 ofatumumab，在無疾病惡化存活期（progression free survival, PFS）與一年整體存活率具有意義的改善，且病人對有效的療法有高度需求，委員會認為 ibrutinib 具淨臨床效益。

對於復發或頑固性的 CLL/SLL，目前尚無標準治療，現有治療選項為再次使用前線的治療處方。然而，當疾病惡化後，再次使用前線治療處方也常伴隨增加藥品毒性與降低抗腫瘤活性，讓治療更具困難度。因此，委員會認為對於預後差的 CLL/SLL 病人，需要更有效且耐受的治療選項。

Ibrutinib 的療效證據主要來自一項隨機分派對照試驗 RESONATE，在曾接受至少一種治療，且不適合接受或再次使用含嘌呤類似物治療處方的復發或頑固性 CLL/SLL 病人，比較 ibrutinib 與 ofatumumab。試驗結果顯示，ibrutinib 能顯著且具臨床意義的改善病人的無疾病惡化存活期（PFS），包含第 17 對染色體短臂缺失與其他次群組病人。Ibrutinib 在一年整體存活率也能有所改善。雖然在加拿大 ofatumumab 尚未能用於復發或頑固性 CLL/SLL 病人，仍未知 ibrutinib 相較於加拿大現有治療選項的臨床效益。但現有治療選項並不能提供有意義的好處且伴隨藥品毒性，故委員會最終認為 ibrutinib 具淨臨床效益。

## 2. Ibrutinib 用於先前未曾接受過治療之 CLL/SLL

由於本案建議修訂 ibrutinib 健保給付之適應症為針對曾接受至少一種治療無效之 CLL/SLL 病人群，未涵蓋先前未曾接受過治療之病人群。故以下僅摘要該份報告建議結論，詳細報告內容於此不贅述：

對於先前未曾接受過治療之 CLL/SLL，加拿大腫瘤藥物共同評估組織（pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR）經專家審議委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）評議於 2016 年 11 月 3 日公告之評估報告 [13]，建議在成本效果提高到可接受水平的情況下，給付 ibrutinib 用於未曾接受過治療且經認定不適合接受含 fludarabine 治療處方之 CLL/SLL 病人。治療應用於體能狀態良好的病人，持續至發生疾病惡化或出現無法耐受的毒性反應為止。

### (二)PBAC（澳洲）

於澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）之公開網頁，共尋獲 4 篇 ibrutinib 用於治療 CLL/SLL 的相關醫療科技評估報告，於 2015 年 7 月[14]、2015 年 11 月[15]、2016 年 3 月[16]與 2016 年 11 月[17]公告。分別因病人族群和 ibrutinib 的臨床治療定位定義不適當、相對療效大小的量化問題、過高的遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）、治療持續時間對經濟模型估算造成的不確定性、和風險分攤方案的需求等等因素，而不建議或推遲收載 ibrutinib。

最終，於 2017 年 1 月 23 日廠商所提議的價格下，基於下列情況時委員會建議收載 ibrutinib：在 WHO 體能狀態為 0 或 1、曾接受至少一種治療的復發或頑固性的 CLL/SLL 病人，且不適合接受或再次使用嘌呤類似物治療者，ibrutinib 作為 CLL/SLL 的單獨療法使用。Ibrutinib 的療效證據主要來自於 RESONATE 試驗。PBAC 認為，對於某些病人，ibrutinib 相較於合併使用 rituximab, chlorambucil，ibrutinib 能顯著改善療效。

澳洲健保藥品補助系統（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）以事前申請的方式，收載 ibrutinib 用於治療 CLL/SLL[18]，使用需同時符合下列條件：

- 作為單獨療法。
- 曾接受至少一種治療後復發或難治。
- WHO 體能狀態為 0 或 1。
- 病人先前未曾接受 PBS 給付 ibrutinib 用於 CLL/SLL。
- 病人不適合接受或再次使用嘌呤類似物治療。至少符合以下一項：

1. 未有治療反應（治療中疾病穩定或疾病惡化）；或在合併噻吩類似物與 anti-CD20 抗體治療至少 2 週期療程後，無疾病惡化時間小於 3 年。
2. 年齡 70 歲以上。
3. 年齡 65 歲以上且伴隨合併症，可能使噻吩類似物療法有無法接受的毒性風險，且病人曾接受至少一種包含烷基化藥品（或噻吩類似物）與 anti CD20 治療至少 2 週期療程。
4. 曾發生噻吩類似物相關的自體免疫性貧血或血小板減少症。
5. 以螢光原位雜合技術（fluorescence in situ hybridization, FISH）檢測具一個或多個第 17 對染色體短臂缺失。

### (三)NICE（英國）

英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2017 年 1 月公告之評估報告 TA429[19]，建議收載 ibrutinib 在其上市許可範圍內單獨使用作為 CLL 成年病人之治療用藥，須符合下列條件：

- 曾接受至少一種治療；或
- 有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因變異，且不適合接受化學免疫療法（chemo-immunotherapy）；且
- 廠商願意提供病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）中同意的價格折扣。

委員會認為對於本案的目標族群，合併 idelalisib，rituximab 治療為最相關的比較品，對於不適合接受上述藥品的病人，最佳支持治療則為最合適的比較品。委員會認為 ibrutinib 相較於合併 idelalisib，rituximab 治療，可能有較佳的無疾病惡化存活期（PFS）和整體存活期（overall survival, OS），且能提供更佳的安全性。至於最佳支持治療，尚未有 ibrutinib 與最佳支持治療的比較證據。

委員會參酌的療效證據主要來自 RESONATE 試驗，該試驗針對曾接受過治療的 CLL 病人比較 ibrutinib 與 ofatumumab。但 NICE 尚不建議使用 ofatumumab 於臨床治療路徑，也不適用於英國的臨床實踐情況。

### (四)其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 7 月 [20] 和 2017 年 4 月 [21] 公告之評估報告，分別建議收載 ibrutinib 單獨治療用於不適合接受化學免疫療法且帶有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因變異的 CLL 病人，以及不適合接受含 fludarabine 治療處方且曾接受至少一種治療之復發/難治性 CLL 病人。委員會考慮到病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 可以改善 ibrutinib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。委員會參酌的療效證據主要是根據一項開放性、隨機分派三期臨床試驗 RESONATE，在復發/難治性 CLL 病人，使用 ibrutinib 相較於 anti-CD20 抗體治療 ofatumumab 能延長無疾病惡化存活期 (PFS)。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 病人 排除條件：未包含第 17 對染色體短臂缺失之病人族群
<b>Intervention</b>	Ibrutinib
<b>Comparator</b>	他種治療處方
<b>Outcome</b>	臨床療效或安全性結果指標，如整體存活期、無疾病惡化存活期、腫瘤反應率、生活品質、不良事件等
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 3 月 21 日，以 ibrutinib、chronic lymphocytic leukemia、small lymphocytic lymphoma 做為關鍵字進行搜尋，文獻篩選僅納入使用我國主管機關許可之

Imbruvica<sup>®</sup> 建議劑量與用法<sup>d</sup>，且須含括第 17 對染色體短臂缺失之病人族群，搜尋策略請見附錄一。

## (2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對曾接受至少一種治療無效或復發的 CLL/SLL 病人，使用 ibrutinib 比較他種治療藥品的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 2 項直接比較隨機分派對照試驗之相關已發表文獻，分別為 RESONATE 試驗[22, 23]和 Huang 等人研究[24]。2 項研究之病人族群皆有含括第 17 對染色體短臂缺失的患者，且有報告該次群組病人群之分析結果。RESONATE 試驗為比較 ibrutinib 與 ofatumumab 之多國樞紐試驗，ofatumumab 於我國已上市，惟健保尚未收載。Huang 等人研究主要以亞洲人種為多數，比較 ibrutinib 與 rituximab 之隨機分派對照試驗。

以下將重點摘要兩項試驗之研究設計、相對療效與安全性結果：

### A. 於復發性或頑固性 CLL/SLL 病人比較 ibrutinib 與 ofatumumab—RESONATE 試驗[22, 23]

#### a. 研究設計

RESONATE 試驗為一多國多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗，納入 ECOG 日常體能狀態（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）為 0 或 1、曾接受至少一種治療且不適合接受或再次使用含嘌呤類似物治療處方之復發性或頑固性 CLL/SLL 病人。隨機分派至接受口服 ibrutinib 或靜脈注射 ofatumumab 治療組。Ibrutinib 組接受 420 毫克每日一次治療，直到疾病惡化或無法承受毒性反應為止。靜脈注射 ofatumumab 之起始劑量為 300 毫克，一週後改用每週 2000 毫克的劑量，連續投予 7 劑，然後以每 4 週一劑的方式再投予 4 劑。主要療效指標為無疾病惡化存活期（PFS）；關鍵之次要療效指標包括整體存活期（OS）與整體反應率（overall response rate, ORR）。

#### b. 研究結果

##### (a) 受試者基本特性

試驗共納入 391 位病人，195 位分派至接受 ibrutinib 治療組，196 位進入 ofatumumab 治療組。兩組病人特性相似，年齡中位數為 67 歲（範圍：30

<sup>d</sup> Imbruvica<sup>®</sup> 用於治療 CLL/SLL 的仿單建議劑量為每日一次口服 420 毫克。

至 88 歲)，先前曾接受之治療的中位數為 2 種（範圍：1 至 13 種治療），有 58% 的病人在治療前有至少一個  $\geq 5$  公分的腫瘤。

(b) 期中分析結果（追蹤期間中位數 9.4 個月）

期中分析結果顯示，經過中位數 9.4 個月的追蹤期間，ibrutinib 相較於 ofatumumab 能顯著改善無疾病惡化存活期（PFS）。Ibrutinib 組之無疾病惡化時間中位數尚未到達（第 6 個月時之無疾病惡化存活率為 88%），ofatumumab 組的中位數為 8.1 個月；HR 為 0.22（95% CI 0.15~0.32,  $p < 0.001$ ）。Ibrutinib 相較於 ofatumumab 亦能顯著改善整體存活期（OS），HR 為 0.43（95% CI 0.24~0.79,  $p = 0.005$ ）。於第 12 個月時，ibrutinib 組的整體存活率為 90%，ofatumumab 組為 81%。Ibrutinib 組的整體反應率也顯著高於 ofatumumab 組（42.6% vs 4.1%， $P < 0.001$ ）。RESONATE 試驗之療效分析結果請參見表九。

RESONATE 試驗中有 127 位受試者帶有第 17 對染色體短臂缺失。針對該次族群的分析結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab 有顯著較佳的無疾病惡化存活期（PFS），ibrutinib 組之無疾病惡化時間中位數尚未到達，ofatumumab 組的中位數為 5.8 個月；HR 為 0.25（95% CI 0.14~0.45）。

(c) 延伸追蹤結果（追蹤期間中位數 19 個月）

RESONATE 試驗經過追蹤時間中位數 19 個月之延伸追蹤結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab，能維持無疾病惡化存活期（PFS）的改善，HR 為 0.106（95% CI 0.075~0.151,  $p < 0.0001$ ）。針對帶有第 17 對染色體短臂缺失的次群組病人，ibrutinib 相較於 ofatumumab 仍可維持顯著較佳的無疾病惡化存活期（PFS），HR 為 0.129（95% CI 0.073~0.227,  $p < 0.0001$ ）。

(d) 安全性結果

在安全性部分，ibrutinib 組最常見的非血液學不良事件為腹瀉、疲勞、發燒與噁心，ofatumumab 組則為疲勞、輸注相關反應與咳嗽。

表九 RESONATE 試驗之療效分析結果[22, 23]

	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
期中分析（追蹤期間中位數 19 個月）		
無疾病惡化存活期		
中位數，月	NR	8.1



	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
HR (95% CI)	0.22 (0.15, 0.32)	
整體存活期		
中位數, 月	NR	NR
HR (95% CI)	0.43 (0.24, 0.79)	
整體腫瘤反應率	42.6%	4.1%
延伸追蹤 (追蹤期間中位數 19 個月)		
無疾病惡化存活期		
中位數, 月	NR	8.1
HR (95% CI)	0.106 (0.075, 0.151)	

CI, confidence interval ; HR, hazard ratio ; NR, not reached

B. 於復發性或頑固性 CLL/SLL 病人比較 ibrutinib 與 rituximab—Huang 等人研究[24]

a. 研究設計

Huang 等人研究為一項針對亞太地區之多中心、開放式、隨機分派第三期臨床試驗，於中國、澳洲、台灣和馬來西亞的 29 個臨床試驗中心進行。研究共納入 160 位復發性或頑固性 CLL/SLL 病人，以 2:1 的比例隨機分派至接受口服 ibrutinib 420 毫克每日一次治療直到疾病惡化或無法承受毒性反應 (n = 106)，或 rituximab 治療最多 6 個療程 (n = 54)。主要療效指標為由試驗主持人評估之無疾病惡化存活期 (PFS)，關鍵次要指標包括整體存活期 (OS)、整體反應率 (overall response rate, ORR)、以及安全性。

b. 研究結果

試驗之受試者以中國人佔多數 (85%)。至數據截止時，ibrutinib 組的治療期間中為數為 16.4 個月，rituximab 組為 4.6 個月。Ibrutinib 相較於 rituximab 治療能顯著改善無疾病惡化存活期 (PFS)，HR 為 0.18 (95% CI 0.105~0.308)。針對第 17 對染色體短臂缺失的次群組分析，也有一致的結果 (HR 0.196 ; 95% CI 0.064~0.570)。Ibrutinib 治療也有顯著較佳的整體反應率 (53.8% vs 7.4%, p<0.0001)。經過中位數 17.8 個月的追蹤期間，ibrutinib 相較於 rituximab 亦能顯著改善整體存活期 (OS)，HR 為 0.446 (95% CI 0.221~0.900, p=0.0206)。

在安全性部份，兩組整體不良事件發生率相似。Ibrutinib 組最常見的不

良事件為腹瀉和血小板減少，rituximab 組則為嗜中性白血球減少和血小板減少。兩組發生 grade 3 以上不良事件的病人比例，分別為 82.7% 與 59.6%。

## (五)建議者提供之資料

本案為嬌生股份有限公司之億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克 (Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg) 申請案，建議者建議修訂健保給付規定，增列給付適應症用於治療「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人」。

關於建議者提出本案藥品之臨床療效與安全性實證資料，建議者提供 RESONATE 試驗四年追蹤之會議海報論文。在 ibrutinib 組的追蹤時間中位數為 44 個月 (範圍:0.33 至 53 個月) 時，ibrutinib 組的 PFS 中位數仍未達到，ofatumumab 組則為 8.1 個月。Ibrutinib 組的 3 年無疾病惡化存活率 (3-year PFS rate) 為 59%，ofatumumab 組則為 3%。以 ibrutinib 治療時的 OS 結果亦可在長期追蹤時持久維持，且未出現長期安全性警訊。

## 五、療效評估結論

### 1. 療效參考品

本案申請藥品億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克 (Imbruvica<sup>®</sup> Capsules 140 mg) 此次建議擴增健保給付之適應症為用於「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p) 之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 病人」。

依據我國許可適應症與健保現行給付規定，rituximab、chlorambucil、bendamustine、fludarabine、cyclophosphamide、doxorubicin 和 vincristine 於我國之許可適應症範圍可用於 CLL/SLL 之治療，且為健保收載項目。目前臨床治療指引針對患有 CLL/SLL 的建議治療處方藥品，還包括 acalabrutinib、idelalisib、venetoclax、alemtuzumab、和 lenalidomide。惟前四者未於我國上市，lenalidomide 於我國未取得慢性淋巴球性白血病之主管機關許可適應症。

綜合考量臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、以及健保署給付規定，針對本案目標族群我國臨床常使用之治療處方包括 合併 chlorambucil，rituximab、合併 bendamustine，rituximab、合併 fludarabine，cyclophosphamide，rituximab、chlorambucil 等。前述藥品皆可為本案適應症之療效參考品。

## 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 加拿大 pCODR 於 2015 年 3 月公告之評估報告，建議在成本效果提高到可接受水平的情況下，給付 ibrutinib 用於曾接受至少一種治療，且經認定不適合接受或再次使用含 fludarabine 治療處方之 CLL/SLL 病人。委員會的建議理由，是根據 ibrutinib 相較於 ofatumumab，在無疾病惡化存活期與一年整體存活率具有意義的改善，且病人對有效的療法有高度需求，委員會認為 ibrutinib 具淨臨床效益。
- (2) 澳洲 PBAC 於 2017 年 1 月 23 日廠商所提議的價格下，建議收載 ibrutinib 做為單獨療法用於治療 CLL/SLL，需同時符合下列條件：WHO 體能狀態為 0 或 1、曾接受至少一種治療復發或難治，且不適合接受或再次使用嘌呤類似物治療。
- (3) 英國 NICE 於 2017 年 1 月公告之評估報告 TA429，建議收載 ibrutinib 在其上市許可範圍內單獨使用作為 CLL 成年病人之治療用藥，須符合下列條件：
  - 曾接受至少一種治療；或
  - 有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因變異，且不適合接受化學免疫療法 (chemo-immunotherapy)；且
  - 廠商願意提供病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 中同意的價格折扣。
- (4) 蘇格蘭 SMC 於 2016 年 7 月和 2017 年 4 月公告之評估報告，分別建議收載 ibrutinib 單獨治療用於不適合接受化學免疫療法且帶有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因變異的 CLL 病人，以及不適合接受含 fludarabine 治療處方且曾接受至少一種治療之復發/難治性 CLL 病人。委員會考慮到病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 可以改善 ibrutinib 的成本效果，此項建議是基於能持續提供 PAS 或更低的價格而建議的。

## 3. 相對療效與安全性

經 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 電子資料庫平台的文獻搜尋，針對曾接受至少一種治療無效或復發的 CLL/SLL 病人，使用 ibrutinib 比較他種治療藥品的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 2 項直接比較隨機分派對照試驗有含第 17 對染色體短臂缺失之次群組分析結果。分別為多國樞紐試驗 RESONATE 比較 ibrutinib 與 ofatumumab (ofatumumab 於我國已上市，惟健保尚未收載)，以及 Huang 等人研究主要納入亞洲人種比較 ibrutinib 與 rituximab。

- (1) 於復發性或頑固性 CLL/SLL 病人比較 ibrutinib 與 ofatumumab—RESONATE 試驗

RESONATE 試驗為一多國多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試

驗，納入 391 位 ECOG 日常體能狀態為 0 或 1、曾接受至少一種治療且不適合接受或再次使用含嘌呤類似物治療處方之復發性或頑固性 CLL/SLL 病人。隨機分派至接受口服 ibrutinib 或靜脈注射 ofatumumab 治療組。

追蹤期間中位數 9.4 個月的期中分析結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab 能顯著改善無疾病惡化存活期 (HR 0.22, 95% CI 0.15~0.32,  $p < 0.001$ )、整體存活期 (HR 0.43, 95% CI 0.24~0.79,  $p = 0.005$ )、和整體反應率 (42.6% vs 4.1%,  $P < 0.001$ )。針對試驗中 127 位帶有第 17 對染色體短臂缺失的次族群分析，ibrutinib 相較於 ofatumumab 有顯著較佳的無疾病惡化存活期 (PFS)，ibrutinib 組之無疾病惡化時間中位數尚未到達，ofatumumab 組的中位數為 5.8 個月；HR 為 0.25 (95% CI 0.14~0.45)。追蹤期間中位數 19 個月的延伸追蹤結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab 能持續維持無疾病惡化存活期的改善。

在安全性部分，ibrutinib 組最常見的非血液學不良事件為腹瀉、疲勞、發燒與噁心，ofatumumab 組則為疲勞、輸注相關反應與咳嗽。

(2) 於復發性或頑固性 CLL/SLL 病人比較 ibrutinib 與 rituximab—Huang 等人研究

Huang 等人研究為針對亞太地區之多中心、開放式、隨機分派第三期臨床試驗，共納入 160 位復發性或頑固性 CLL/SLL 病人，隨機分派至接受口服 ibrutinib 或靜脈注射 rituximab 治療。受試者以中國人佔多數 (85%)。研究結果顯示，ibrutinib 相較於 rituximab 治療能顯著改善無疾病惡化存活期、整體存活期、和整體反應率。Ibrutinib 在亞洲病人族群也具有一致的療效與安全性結果。

4. 醫療倫理：無相關系統性收集之資訊可供參考。

## 六、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	(1) 於 2015 年 1 月 9 日公告初始建議。 (2) 於 2015 年 3 月 5 日公告最終建議。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 7 月、2015 年 11 月、2016 年 3 月、2016 年 11 月發佈共 4 份公開摘要文件。
NICE (英國)	於 2017 年 1 月公告一份相關醫藥科技評估報告 (TA429)。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 8 月、2017 年 4 月公告 2 份 相關醫療科技評估報告(1151/16)。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 共搜尋到 3 篇相關文獻。
建議者提供之資料	建議者未提出相關資料。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pCODR) 於 2015 年 1 月 9 日公告初始建議 (Initial recommendation)、於 2015 年 3 月 5 日公告最終建議 (Final recommendation)。加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pERC)皆於兩份報告中決議，在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受程度的條件之下，建議給付 ibrutinib 用於先前曾接受至少一種治療且經認定不適用於含 fludarabine 療法的慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)病患。此建議乃基於 pERC 認為 ibrutinib 具有淨臨床效益，其能顯著改善無惡化存活期與一年整體存活率，

且病人對有效療法有高度需求。然而，pERC 認為在廠商的建議價格下，以及根據經濟指導小組(Economic Guidance Panel, EGP)所估計的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，ibrutinib 並不具有成本效益。

以下針對經濟分析內容進行摘述：

廠商提交成本效果(cost-effectiveness)與成本效用(cost-utility)分析，將 ibrutinib 與現行治療組合(standard of care treatment mix)進行比較，目標族群為先前曾接受至少一種治療且經認定不適合以嘌呤類似物(purine analogue)治療的 CLL/SLL，無論病人是否具有第 17 對染色體短臂缺失(del 17p)。成本部分包含藥品、疾病管理與不良事件等的成本，臨床效果則將無惡化存活期、整體存活期、不良事件發生率、藥品的劑量強度及效用值等參數納入分析，估計出 ICER 值為每個經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year, QALY) 124,954 加幣，以及每個生命年(life-year gained, LYG) 84,804 加幣。針對廠商的經濟分析，臨床指導小組(Clinical Guidance Panel, CGP)認為其所設的比較品無法反映加拿大的真實情況，並提出 rituximab 合併 chlorambucil 為較合適的臨床比較品。雖然廠商有進行修正，將此部分的比較納入分析，但分析中僅調整成本，療效參數仍採用 RESONATE 臨床試驗中與 ofatumumab 比較的結果，故 EGP 無法從有限的資訊中做出結論。經濟模型部分，EGP 認為其設計與架構合理，且考量了對病人來說重要的因素，包括存活期、生活品質及不良事件等，但廠商並未將後續的治療及浪費的部分納入模型，在評估期間(horizon time)設為 10 年的情況下其為重要成本，應被考量。再者，由於臨床試驗的追蹤時間較短，許多參數需透過外推才能取得，此將增加評估的不確定性。故 EGP 將 10 年的評估期間縮短至 5 年，以減少對於外推資料的依賴，而 CGP 亦認同此做法用於復發性或頑固性(relapsed or refractory)的疾病狀況。

EGP 依據廠商提出的模型假設重新進行估計，因臨床試驗資料不夠完整，EGP 採用療效結果的 95%信賴區間，取其上限值與下限值進行分析，故估計出的 ICER 值範圍差距大且與廠商之估計有所不同，為 80,941 加幣/QALY 至 382,134 加幣/QALY，此結果反映出本品在效益上具有相當大的不確定性，而最佳的 ICER 估計值為 199,368 加幣/QALY。經濟分析中，影響遞增成本(extra cost)的主要參數為無惡化存活期風險比，本品與現行治療組合的成本亦會造成影響；臨床效益方面，主要影響遞增效益(extra clinical effect)的因素為整體存活期風險比以及評估期間，效用值亦為影響因子之一。

綜合而言，pERC 認為經濟分析中的比較品無法確實反映加拿大的臨床狀況，但現行對於復發性或頑固性 CLL/SLL 並無單一的標準照護療法(standard of care)，故無法確定 ibrutinib 相較於可行的比較品是否具成本效益。pERC 認同 EGP 透過使用療效結果的信賴區間以及縮短評估期間，來減少資料不夠完整所

造成的限制，但仍認為無論是廠商或 EGP 所估算之 ICER 值皆有相當大的不確定性。整體來說，在廠商的建議價格下，ibrutinib 被認為不具成本效益。

財務衝擊方面，本品的給付條件、藥品成本、CLL 病人數以及本品市佔率為主要影響因素。本品為眾多治療 CLL 的藥品之一，故難以決定本品的市場佔有率，此為財務衝擊分析的限制之一。pERC 考量了給付本品的可行性，CLL 相較於其他癌症有較長的疾病自然史，因此認為復發性或頑固性 CLL 的盛行人數會較接受第一線治療的病人數多，且無論過去接受過多少次治療，只要屬於復發性或頑固性皆可使用本品。此外，ibrutinib 的價格昂貴，且治療時間長度尚無法確定，治療會持續直到病人疾病惡化或無法耐受毒性，其將帶來可觀的財務衝擊。建議各省考量調整本品的價格或成本結構，以改善給付本品後所帶來的財務負擔。

報告中另有提及患有第 17 對染色體短臂缺失(del 17p)的族群，因為此份報告為評估 ibrutinib 做為 CLL/SLL 病患第二線之後的治療，只要屬於復發性或頑固性 CLL/SLL 皆適用本品，且 ibrutinib 在各個次族群皆證實有顯著療效，故無需另外檢測病人是否患有第 17 對染色體短臂缺失。

## 2. PBAC (澳洲) [14-17]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2015 年 7 月、2015 年 11 月、2016 年 3 月、2016 年 11 月發佈共 4 份公開摘要文件(Public Summary Document)，皆不建議收載本品。另外於 2016 年 8 月的特別會議(special meeting)中，亦不建議收載。然而，廠商於 2017 年 1 月 23 日修正提案後，PBAC 於 2016 年 11 月的報告後段的補充資料(Addendum to November 2016 PBAC Minutes)中，建議收載 ibrutinib 做為單一療法用於慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)病患，但僅限於以下條件：WHO 日常體能狀態(performance status)為 0 或 1、先前曾接受至少一種治療後復發或頑固性病患，且不適合以嘌呤類似物(purine analogue)治療或再次治療。基於理由為 PBAC 認為對部分病人來說，ibrutinib 相對於 rituximab 合併 chlorambucil 具有顯著的療效，且在廠商於 2017 年 1 月 23 日所提議的價格之下，ibrutinib 的成本效益在可接受範圍，若能落實廠商所提議之措施，即可控制 ibrutinib 對健保藥品給付(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)造成的財務風險。經濟評估內容摘要如下：

廠商原提交一份比較 ibrutinib 與 rituximab 合併 chlorambucil 的成本效果分析，使用馬可夫模型(Markov model)，評估期間為 20 年，將健康狀態分為無疾病惡化、疾病惡化期與死亡，療效參數擷取自以 ofatumumab 為比較品的 RESONATE 試驗，所估計之 ICER 值為 45,000-75,000 澳幣/QALY。PBAC 表示此 ICER 值高

於可接受的程度且有諸多不確定性，其對於 RESONATE 試驗中療效參數的適用性、20 年的評估期間、參數的外推模型、存活曲線收斂的時間點、模型的健康狀態…等部分存有疑慮，並認為本品的 ICER 值應介於 50,000-60,000 澳幣/QALY 才符合成本效益。財務影響方面，廠商估計 ibrutinib 納入給付後未來五年的淨成本將超過一億澳幣，藥物使用次委員會(Drug Utilisation Sub Committee, DUSC)認為此估計值有低估之虞，原因在於本品極可能有超出給付範圍的使用，且廠商低估了 CLL 病人數以及治療時間長度，而被取代的藥費則是有高估的情形。

廠商針對 PBAC 的評論多次修正提案內容，包括：明確定義本品的給付範圍，詳列不適用於 purine analogue 的標準；降低本品藥價；透過模型校正療效參數；縮短評估期間至 10 年；提出風險分攤協議(risk sharing arrangement, RSA)，估計及修正支出上限值(expenditure caps)，並訂定還款(rebate)條件。在 2016 年 11 月發佈的報告中，本品仍不建議被收載，因 PBAC 認為廠商雖已調降價格，本品的 ICER 值及財務衝擊仍然過高且存有不確定性。PBAC 同意本品對於 CLL/SLL 病患來說為有效的治療，但 ibrutinib 在經濟模型中相對於 rituximab 合併 chlorambucil 的遞增效果仍不明確，且大部分的存活資料來自於外推，此為造成不確定性的主要因素。而本品納入給付後五年將造成超過一億澳幣的財務影響，對澳洲聯邦(Commonwealth)來說所承擔的機會成本相當可觀。PBAC 要求降低本品價格及支出上限值，以符合成本效益。

有關本品的最終建議陳述於 2016 年 11 月報告後段的補充資料，內容提到廠商於 2017 年 1 月 23 日再度修改提案，進一步降低了總成本與支出上限值。基於 PBAC 認為 ibrutinib 對於部分病人來說在療效上有顯著的改善，且在廠商重新提議的價格下，本品的成本效益在可接受範圍，故 PBAC 建議在符合條件之下收載本品。

### 3. NICE (英國) [19]

英國國家健康及照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE)於 2017 年 1 月 25 日公告與本品相關之醫療科技評估報告(TA429)，其建議收載 ibrutinib 單獨使用於治療符合以下條件的成人慢性淋巴球性白血病(CLL)患者：(1)過去曾接受過至少一種治療，或(2)第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)或 TP53 基因突變(TP53 mutation)且不適用於化學免疫療法(chemo-immunotherapy)，且(3)廠商於病人用藥可近性方案(patient access scheme)中同意提供折扣(discount)。以下針對經濟分析內容進行摘述：

委員會於報告中評議 ibrutinib 用於下述兩種病人族群：(1)過去曾接受過至少一種治療的復發性或頑固性 CLL 患者；(2)未曾接受治療且患有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變的 CLL 患者。委員會認為針對上述兩族群，最適當的



比較品為 idelalisib 合併 rituximab，而病人若不適用於 idelalisib 合併 rituximab，則最佳支持性療法(best supportive care)為最適當之比較品。

廠商提交一份比較 ibrutinib 與 idelalisib 合併 rituximab 的經濟分析，其在模型中假設 ibrutinib 的效益是隨時間而固定的，然而，臨床專家認為 ibrutinib 的效益應會逐漸減少，且證據審查小組(Evidence Review Group, ERG)在情境分析中縮短本品的效益至 5 年，委員會對此部分表示認同。此外，因 RESONATE 試驗的資料不夠完整，大部分的療效參數仰賴外推，包括無惡化存活期、整體存活期，委員會認為此將導致不確定性，並建議廠商選擇更合適的外推模型。針對廠商在模型中設定的 20 年評估期間、治療時間長度、後續追蹤的成本等部分，委員會大致上表示接受。然而，有關效用值參數，委員會認為 EQ-5D 無法反映 CLL 病人的狀況，且低估了 ibrutinib 在生活品質上的效益。分析結果顯示，ICER 值的不確定性與療效估計值、效用值與病人長期的結果相關，根據 ERG 的情境分析結果，若未校正 RESONATE 試驗中的交叉設計(crossover)，ICER 值約為 50,000 英鎊/QALY，若經過校正，ICER 值則低於 50,000 英鎊/QALY。在生命臨終(end of life)的部分，符合適應症的 CLL 病人平均餘命(life expectancy)少於 24 個月，而病人若患有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變則預後更差，且 ibrutinib 相較於 idelalisib 合併 rituximab，可延長病人壽命 3 個月以上，故委員會同意 ibrutinib 符合生命臨終治療的兩項標準。

總結來說，委員會認為 ibrutinib 對於 CLL 病人是重要且有效的治療方式。針對上述兩種病人族群，以及在廠商提出的病人用藥可近性方案之下，ibrutinib 做為符合生命臨終標準的治療，其 ICER 值落在英國國民健康服務(National Health Service, NHS)認為具成本效益的範圍內，因此，委員會建議收載本品。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [20, 21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2016 年 8 月 8 日發布的第 1151/16 號報告中，依據生命臨終及孤兒藥品(end of life and orphan medicine)審議流程審理此案，建議在條件之下收載 ibrutinib，用於第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法之慢性淋巴球性白血病(CLL)病患。而後於 2017 年 4 月 10 日發布的同字號報告中，建議在條件之下收載 ibrutinib，用於不適合以含 fludarabine 療法治療的復發性或頑固性(relapsed/refractory, R/R)慢性淋巴球性白血病患者。SMC 建議收載的理由為臨床試驗中顯示本品能顯著增加 R/R CLL 病患的無惡化存活期，且廠商提出的病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)可改善本品的成本效益。惟 SMC 提出需基於 PAS 能持續於蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)中執行，或在

本品定價與目前藥品的價格相當或較低的條件之下建議給付。

廠商首次申請給付條件為：(1)用於過去曾接受過至少一種治療的成人 CLL，或(2)第一線治療用於第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法的成人 CLL 患者。廠商提交使用分段存活模型(survival partition model)、評估期間 20 年，模型包含三個疾病狀態，分別為惡化前期、惡化期及死亡的成本效用分析。針對過去曾接受治療的 CLL 患者，廠商將本品與醫師藥物選擇(physician's choice, PC)、idelalisib 合併 rituximab (IR)、ofatumumab 分別進行比較，其中 PC 包括 alemtuzumab、BR (bendamustine+rituximab)、R-CHOP (rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisone)、FCR (fludarabine+cyclophosphamide+rituximab)、chlorambucil、R+HDMP (rituximab+methylprednisolone)等化療組合。而針對過去未接受治療的 17p deletion 次族群，廠商則將本品與 ofatumumab 進行比較，並在 SMC 的建議與要求下，進一步將本品與 IR 比較。模型中的療效參數來源為 RESONATE 試驗，因缺乏本品與 PC、IR 的直接比較資料，廠商透過間接比較的數據來進行分析，並藉由外推模型取得療效參數。效用值則採用 RESONATE 試驗中收集的 EQ-5D-5L 資料搭配公開文獻。成本包括藥費、定期的追蹤照護、不良反應、後續的治療與臨終照護等醫療相關費用。在病人用藥可近性方案的部分，廠商提供本品價格上的折扣(discount)，經風險分攤方案評估小組(patient access scheme assessment group, PASAG)評估後，認為其在執行上為可行。成本效用分析結果顯示，無論是過去曾接受治療的 CLL 患者，或未接受治療的 17p deletion 次族群，在不考量 PAS 的情況下，本品相較於 IR 的 ICER 值皆高於 50,000 英鎊/QALY。

SMC 針對廠商所提出的經濟評估做出以下評論：(1)在比較品的選擇上，SMC 認為針對此兩族群，IR 為較合適的比較品，而廠商也確實在其建議下提出相關分析；(2) ibrutinib 與 PC、IR 的間接比較有許多不足之處，包括廠商所選的 PC 治療組合無法反映蘇格蘭的臨床狀況；IR 的療效僅以 idelalisib 合併 ofatumumab(IO)的療效代替；在 17p deletion 次族群的分析中，試驗中的病人特性與申請給付的病人條件不完全相符…等，雖有諸多限制，整體來說 SMC 仍支持廠商做法；(3) RESONATE 試驗無法提供長期的資料，許多數據需藉由外推而得，增加了評估上的不確定。

SMC 從決策修飾因子(SMC decision modifiers)的條件中考量本品的效益，同意本品屬於孤兒藥品，在經濟分析中有較大的不確定性是可接受的。SMC 於 2016 年 8 月 8 日發布的報告中，決議在條件之下收載本品，僅用於第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法之慢性淋巴球性白血病患者。

廠商而後再次提案，申請給付條件為 ibrutinib 做為單一治療或與 bendamustine 和 rituximab 合併使用，用於過去曾接受過至少一種治療的成人 CLL

患者。廠商提交成本效用分析，分別比較本品與 PC、IR，經濟分析的模型與假設大多與前次提案相同，在療效資料外推的部分，廠商透過統計方式選擇最適合的外推函數。基礎分析(base case)結果顯示，在考量 PAS 的情況之下，ibrutinib 相較於 PC 的 ICER 值為 33,943 英鎊/QALY。基於廠商機密，本品與 IR 的比較僅公開未考量 PAS 的分析結果，本品相較於 IR 的 ICER 值為 51,494 英鎊/QALY。

雖然廠商的分析有部分限制，SMC 仍同意本品屬於孤兒藥品，在經濟分析中有較大的不確定性為可接受。SMC 依據現有證據與病人與臨床專業共同參與小組(Patient and Clinician Engagement, PACE)的審議結果，並考量了決策修飾因子(SMC decision modifiers)的條件後，於 2017 年 4 月 10 日發布的報告中，決議在條件之下收載本品，用於治療不適用於含 fludarabine 療法的復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病患者。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：chronic lymphocytic leukemia 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	ibrutinib
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	((((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 26 日，以 ibrutinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，共查獲三篇與 ibrutinib 相關且部分符合本次建議擴增適應症之經濟評估研究，內容摘要如下：

第一篇 Hassan 等人的研究為研討會摘要[25]，以英國國民健康服務(NHS)觀點，評估 ibrutinib 用於復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病(R/R CLL)患者的成本效益。研究者建立包含三個疾病狀態、評估期間為 20 年的分段存活模型(partitioned-survival model)，來外推無惡化存活期與整體存活期，並將本品與 ofatumumab、bendamustine 合併 rituximab(BR)、idelalisib 合併 rituximab(IR)及醫師藥物選擇(physician's choice, PC)進行比較，以醫師藥物選擇做為比較品表示 R/R CLL 在英國並無標準照護療法。相對療效參數來自 RESONATE 試驗及間接療效比較。效用值則採用 RESONATE 試驗中的 EQ-5D-5L 資料搭配公開文獻，並在年齡上做校正。成本包括藥費、不良事件及臨床照護等醫療費用。成本及效果的折現率設為 3.5%，且執行決定性、機率性與情境敏感度分析。結果顯示，ibrutinib 相較於 ofatumumab、PC、IR、BR 分別增加了 2.48、3.07、1.82 與 3.36 QALY，ICER 值則分別為 53,245、52,787、53,644 與 49,023 英鎊/QALY，而透過病人用藥可近性方案(patient access scheme)可確保實際的 ICER 值較上述來的低。敏感度分析顯示，外推模型的選擇及本品治療時間長度為影響結果的主要因素。總結來說，相較於所有的比較品，ibrutinib 的存活效益使 QALY 有大幅度的增加，以英國的生命臨終閾值(end-of-life threshold)標準，ibrutinib 用於 R/R CLL 患者是具成本效益的治療選擇。

第二篇研究亦為研討會摘要[26]，以社會觀點評估 ibrutinib 相較於其他荷蘭臨床用藥，用於復發性慢性淋巴球性白血病患者成本效益。研究者透過循環週期為三個月、評估期間為 20 年的分段存活模型(partitioned-survival model)，評估及外推病人的治療反應、無惡化存活期及整體存活期。比較品包括：ofatumumab、BR、bendamustine、FCR、rituximab、chlorambucil 合併 rituximab 及 chlorambucil 等。療效參數來源為 RESONATE 試驗的直接比較及其他間接療效比較，並轉換成三種健康狀態間的機率。病人基礎特性則依據荷蘭的癌症登記檔。相關醫療成本及健康結果將會計算成 ICER 值，並另執行決定性、機率性與情境敏感度分析以測試不確定性。結果顯示，ibrutinib 可增加 3.99 QALY 與 5.46 生命年(life-years, LYs)。相較於 ofatumumab 的 ICER 值為 54,264 歐元/QALY；而相較於其他間接比較品的 ICER 值則介於 54,833 至 67,754 歐元/QALY 之間。每得到一個生命年的成本則介於 40,051 至 51,196 歐元之間。敏感度分析結果顯示，相對療效為主要的影響參數。在願付成本閾值為 78,000 歐元/QALY 時，ibrutinib 具有成本效益。總結來說，ibrutinib 較所有的比較品提供了顯著的健康效益，其在荷蘭對於復發性 CLL 患者來說是具有成本效益的治療選項。

Alsaid 等人的研究[27]以美國支付者觀點，評估 ibrutinib 與異體造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)，用於患有第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)的復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病(R/R CLL)患者的成本效果與成本效用。研究者建立包含三個疾病狀態的馬可夫模型(Markov model)，評估期間設為 3 年及終生，無惡化存活期、整體存活期等療效參數以及 EQ-5D 效用值的來源為既有文獻資料，並假設副作用所造成的效用值下降(disutility)在兩種治療是相同的。ibrutinib 的成本依據美國 RedBook，HSCT 相關的成本則透過預測方程式與申報資料來估計。成本及效果的折現率設為 3%，分別估計兩種治療所增加的 QALY 與生命年(LY)，並計算 ibrutinib 相較於 HSCT 的 ICER 值與 ICUR (incremental cost-utility ratio)值，另以機率性敏感度分析進行確效(validate)。評估期間為 3 年的分析結果顯示，ibrutinib 相較於 HSCT 在成本上節省了 48,642 美元，而效益部分增加了 0.23 LY 與 0.2 QALY，ICER 值為增加每 LY 可節省 211,487 美元，而 ICUR 值為增加每 QALY 可節省 243,210 美元。相反地，在評估期間為終生的模型中，ibrutinib 相較於 HSCT 增加了 25,802 美元的成本，遞增效益為 0.12 LY 與 0.13 QALY，ICER 值與 ICUR 值分別為 215,016 美元/LY 與 198,746 美元/QALY。在 3 年的評估中，ibrutinib 相較於 HSCT 可節省成本，同時有較佳的臨床效益，但並無法治癒疾病；在終生的評估中，ibrutinib 同樣可增加存活，但增加的幅度較小，且隨著治療的持續無法再節省成本。有此結果的原因在於兩種治療方式的存活曲線有交叉(crossing)的情形，以 HSCT 治療的病人在前三年存活的機率較低，但存活下來的病人後續存活的機率較以 ibrutinib 治療的病人來的高，顯示出 HSCT 對部分病人有治癒的潛在療效。雖然長期來看，HSCT 在較年輕或適合積極治療(fit)的病人中有治癒的可能，但需注意對於較高齡或不適合積極治療(less fit)的病人，在前三年有較差的存活機率。總結來說，針對 17p deletion R/R CLL 患者，ibrutinib 相較於 HSCT 在治療前三年有顯著的臨床經濟價值，但三年過後其效益有下降的情形。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

## 七、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是西方國家最常見的成人白血病[28]，發生率約為每十萬人 2-6 人，主要好發於老年人。其在亞洲國家則較少見，根據民國 104 年癌症登記報告顯示[29]，發生率為每十萬人 0.7 人，

新發個案數共 163 人，約有 70% 的病患在 65 歲以上被診斷，男、女性比例約 2:1，主要治療方式為化學治療。雖然我國慢性淋巴性白血病的發生率低於西方國家，但有逐年增高的趨勢。

染色體變異(chromosome aberrations)為慢性淋巴性白血病重要的預後因子，其中具有第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)的病患通常較早出現症狀且預後最差[30]。國內研究顯示[31, 32]，我國有第 17 對染色體短臂缺失的比例約為 10%，中位數存活期僅 3 至 4 年，顯著低於無基因變異的病患。

## (二)財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，預估 Imbruvica (ibrutinib)擴增給付條件用於「曾接受至少一種治療無效或復發且患有第 17 對染色體短臂缺失之慢性淋巴性白血病(CLL)/小淋巴性淋巴瘤(SLL)」病人(以下簡稱 RR del 17p CLL)，將取代現行治療中的「各種化療處方組合」，於 2019 年至 2023 年估計有 50 至 85 名患者符合給付條件並接受本品治療，本品之年度藥費約為第一年的 1 億 2 千萬元至第五年的 2 億元，取代現行其他藥品後，年度財務影響第一年約為 9 千 6 百萬元至第五年的 1 億 5 千萬元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床使用地位：建議者預期本品擴增給付條件後，將取代現行治療中的「各種化療處方組合」之部分市場，化療組合藥品包括 chlorambucil、FCR (fludarabine+cyclophosphamide+rituximab)、CR (chlorambucil+rituximab)、BR (bendamustine+rituximab)。
2. 符合適應症之病人數推估：
  - (1) CLL 總病人數：建議者參考癌登報告 2007 年至 2014 年之 CLL 新發生個案數，以線性迴歸推估 2019 年至 2023 年之 CLL 新診斷人數，為 196 人至 227 人。建議者再依據該公司之 2016 年市場調查報告，其中「CLL 新診斷患者佔當年度總患者比例」為 19.3%，將 CLL 新診斷人數反推得 CLL 總病人數，為第一年的 1,016 人至第五年的 1,176 人。
  - (2) 符合給付條件之 RR del 17p CLL 病人數：建議者參考國內文獻，CLL 患者中有 10% 具第 17 對染色體短臂缺失，考量 del 17p CLL 疾病特性後，預估有九成 del 17p CLL 患者會在第一線治療後進入第二線及第二線以後之治療，推估符合本品給付適應症之病人數為第一年的 91 人至第五年的 106 人。

3. 本品使用人數推估：建議者考量本品的治療效果後，預估本品的市佔率約為第一年的 55% 至第五年的 80%，推估本品使用人數為第一年的 50 人至第五年的 85 人。
4. 原情境之年度總藥費：建議者假設病人體重 70 公斤與體表面積  $1.7\text{m}^2$ ，依照各種化療藥品仿單之用法用量及健保公告價格，分別計算出 chlorambucil、FCR、CR、BR 的每人每療程藥費，再依據市場調查之各治療市佔率，加權計算出平均每人每療程藥費約為 53 萬元。建議者估算在原情境中，現有治療組合的年度總藥費約為第一年的 4 千 8 百萬至第五年的 5 千 6 百萬。
5. 新情境之年度總藥費：包括本品的年度藥費及現有治療組合的年度藥費，共約為第一年的 1 億 5 千萬元至第五年的 2 億 1 千萬元。
  - (1) 本品年度藥費：本品的仿單建議用法為每日一次口服本品 420mg（三顆 140mg 膠囊）。建議者引用研討會摘要的中位數無惡化存活期估計值 32 個月，做為本品的使用期間。因每位病人接受 32 個月治療的藥費需跨年度計算，故建議者將同一年內的本品使用人數分為「治療進入第一年」、「治療進入第二年」及「治療進入第三年」。考量到患者存活與藥物耐受性，建議者假設在第一年開始治療的病人有 80% 會在第二年繼續接受治療，而治療進入第二年的病人同樣有 80% 會在第三年接受治療。治療進入第一、二年的病患於該年度接受 12 個月的治療，治療進入第三年的病患則於該年度接受 8 個月的治療，建議者以此做為用藥時間計算藥費，並依照仿單建議之用法用量及健保公告價格，估算本品擴增給付後之年度藥費約為第一年的 1 億 2 千萬元至第五年的 2 億元。
  - (2) 現有治療年度藥費：建議者依據加權計算後的平均每人每療程藥費，估計本品擴增給付後，仍以「現有化療組合」治療而產生的年度藥費約為第一年的 2 千 2 百萬元至第五年的 1 千 1 百萬元。
6. 其他醫療費用：建議者假設注射化療將衍生其他醫療費用，依據各種化療藥品之仿單用法並假設參數後，計算出每人每年費用約為 2 萬 5 千元。建議者預期使用本品可減少因施打化療所產生的醫療費用，第一年節省約 130 萬元至第五年節省約 210 萬元。
7. 財務影響：建議者將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費及其他醫療費用節省相減後，預估本品若擴增給付條件，於 2019 年至 2023 年對健保帶來的財務影響約為第一年的 9 千 6 百萬元至第五年的 1 億 5 千萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，且多有說明參數依據，惟對部分假設及參數存有疑慮，本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位：依據各國治療指引以及我國治療與給付現況，針對曾接受至少一種治療無效或復發之慢性淋巴球性白血病(CLL)，國內主要可使用的二線藥品包含 chlorambucil、cyclophosphamide、bendamustine、fludarabine、rituximab，常見的治療組合為 CR (chlorambucil+rituximab)、FCR (fludarabine+cyclophosphamide+rituximab)、BR (bendamustine+rituximab)，經諮詢臨床專家，對於患有第 17 對染色體短臂缺失(del 17p)之病患，目前我國可使用之第二線藥品同上述。故本報告認為就建議者所提之擴充給付條件，本品之臨床地位為取代關係應屬合理。
2. 符合適應症之病人數推估：建議者參考癌登報告 2007 年至 2014 年之 CLL 新發生個案數，並依公司市調結果回推得 CLL 總病人數。本報告認為，市調結果具有一定程度的不確定性，故本報告使用 2013 年至 2017 年健保資料庫之全人口申報資料，直接分析門、住診中任一主、次診斷為慢性淋巴球性白血病(ICD-9-CM=204.1，ICD-10-CM=C91.1)之病人數，並以複合成長率(6.5%)推估未來五年 CLL 盛行人數。本報告使用建議者提出之文獻資料，國內約有 10%的 CLL 病人患有第 17 對染色體短臂缺失(del 17p)，經估算後，未來五年 del 17p CLL 病人數為 169 人至 217 人。實際用藥部分，CLL 病人一般為有症狀才接受治療，治療比例約佔一半，但 del 17p 患者預後較差，通常會積極治療，經搜尋文獻及諮詢臨床專家意見後，約七至八成 del 17p 病患會接受第一線治療[33]。然而現有藥品治療效果不佳，幾乎所有患者需接受二線治療，故本報告同意建議者假設約有九成 del 17p CLL 患者在第一線治療後無效或復發，進入第二線及第二線以後之治療。預估 2019 年至 2023 年，符合本品給付適應症之病人數為第一年的 107 人至第五年的 137 人。
3. 本品使用人數推估：經諮詢臨床專家意見，因現有治療方式對 del 17p CLL 患者效果不佳，且本品並非初進入市場之新藥，在此給付條件下亦無其他競爭品項，市佔率應不低，第一年約 50-60%，後續最多應可至 80%。故本報告採建議者假設之本品市佔率進行估算，預估未來五年使用本品的患者人數為第一年的 59 人至第五年的 109 人。
4. 原情境之年度總藥費：建議者根據仿單之用法用量計算各種化療組合的每人每療程藥費，本報告經驗證後，認為建議者之各項藥費計算大多合理，惟將藥品 chlorambucil 之計算依照仿單建議做修正。在化療組合市佔率的部分，建議者依據公司市調結果，本報告則分析健保資料庫申報資料，以申報人數計算各項治療組合之用藥比例，基於健保資料庫有部分限制，口服 chlorambucil 單一療法的使用比例仍參考建議者提供之市調結果，其餘化療組合包括 CR、FCR、BR，則採用健保資料庫之分析數據，經加權計算後，平均每人每療程藥費約 49 萬元。原情境之年度總藥費約為第一年的 5 千 3 百萬至第五年的 6 千 8 百萬。



5. 新情境之年度總藥費：在本品年度藥費的部分，建議者依據仿單建議及中位數無惡化存活期進行計算。本報告搜尋相關文獻進行查證，根據一篇追蹤時間為期三年的國外研究結果[34]，RR del 17p CLL 患者接受 ibrutinib 治療的中位數無惡化存活期為 28 個月，治療 12 個月後的無惡化存活率約為 80%，治療 24 個月後的無惡化存活率則約 60%。故針對延續治療的比例，本報告同意建議者提出在第一年開始治療的病人有 80% 會在第二年繼續接受本品治療之假設，而後進入第二年治療的病人中，應有 75% 會在第三年接受治療。而本品的使用期間，本報告採建議者提出之 32 個月進行保守估計。經校正上述參數，預估本品擴增給付後之年度藥費為第一年的 1 億 5 千萬至第五年的 2 億 6 千萬。將本品藥費與現有治療藥費加總後，新情境之年度總藥費約為第一年的 1 億 7 千萬至第五年的 2 億 7 千萬。本報告另依據國外研究的無惡化存活期，調整本品的用藥期間進行敏感度分析。
6. 其他醫療費用：建議者預期使用本品可減少因注射化療藥品所衍生的其他醫療費用，本報告認為建議者之假設與計算尚屬合理，將費用稍做校正後，估計第一年節省其他醫療費用約 150 萬元至第五年節省約 280 萬元。
7. 財務影響：本報告將相關參數加以校正並重新評估，預估本品擴增給付條件後，於 2019 年至 2023 年，整體的健保財務影響約為第一年的 1 億 2 千萬元至第五年之 2 億元。
8. 敏感度分析：
  - (1) 本品使用期間：建議者引用之無惡化存活期估計值來源為研討會摘要，經本報告搜尋文獻後，另有國外公開研究顯示 RR del 17p CLL 患者接受 ibrutinib 治療的中位數無惡化存活期為 28 個月[30, 34]，本報告於基礎分析中採建議者參數進行保守估計，而在敏感度分析則調整用藥期間為 28 個月。縮短本品使用期間後，本品納入健保第三年以後之藥費將有所變化，預估未來五年之整體財務影響約為第一年的 1 億 2 千萬元至第五年 1 億 9 千萬元。
  - (2) 本品市佔率：本品擴增給付後，實際取代現有化療組合的比例受市場機制影響大，不確定性高，故本報告依據臨床專家意見，進一步將本品市佔率增減 5% 做為敏感度分析。在市佔率為第一年 50% 至第五年 75% 的情境下(低推估)，未來五年本品使用人數為 53 人至 103 人，本品年度藥費為第一年的 1 億 3 千萬元至第五年的 2 億 4 千萬元，整體財務影響約為第一年的 1 億 1 千萬元至第五年的 1 億 9 千萬元；而當本品市佔率提高為第一年 60% 至第五年 85% 時(高推估)，本品使用人數為第一年的 64 人至第五年的 116 人，本品年度藥費約為 1 億 6 千萬元至 2 億 7 千萬元，整體的健保財務影響約為 1 億 3 千萬元至 2 億 1 千萬元。

## 八、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國情境之成本效益分析。
2. 回顧加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 相關的 HTA 報告，皆建議收載 ibrutinib 用於過去曾接受治療之慢性淋巴球性白血病患者，然各國建議之給付條件與本案申請之擴增適應症不全然相同，各條件如下：
  - (1) 加拿大 CADTH 建議在改善本品之成本效益至可接受程度的條件之下收載本品，用於先前曾接受至少一種治療且經認定不適用於含 fludarabine 療法的慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤病患。
  - (2) 澳洲 PBAC 建議收載本品做為單一療法用於慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤，僅限以下條件：WHO 日常體能狀態為 0 或 1、先前曾接受至少一種治療後復發或頑固性，且不適合以嘌呤類似物治療或再次治療。
  - (3) 英國 NICE 建議收載本品單獨使用於治療符合以下條件的成人慢性淋巴球性白血病患者：(1)過去曾接受過至少一種治療，或(2)第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法，且(3)廠商於病人用藥可近性方案中同意提供折扣。
  - (4) 蘇格蘭 SMC 同意於病人可近性方案之下收載本品，用於(1)第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法，或(2)不適合以含 fludarabine 療法治療的復發性或頑固性成人慢性淋巴球性白血病。
3. 電子資料庫相關文獻搜尋，共查獲三篇與 ibrutinib 相關之經濟評估研究，三篇皆顯示 ibrutinib 為符合成本效益的治療選項。
4. 財務影響部分，本報告認為建議者提供之財務影響分析架構清楚且大致合理，惟對部分假設與參數存有疑慮。本報告嘗試修正相關參數並重新評估後，預估 2019 年至 2023 年，符合給付條件並接受本品治療的病人數為 59 人至 109 人，本品年度藥費約為第一年的 1 億 5 千萬元至第五年的 2 億 6 千萬元，對健保的整體財務影響為第一年增加約 1 億 2 千萬元至第五年約 2 億元。本報告以本品使用期間及市佔率進行敏感度分析，所得到的財務影響約為第一年增加 1 億 1 千萬元至 1 億 3 千萬元間，第五年增加 1 億 9 千萬元至 2 億 1 千萬元間。

## 參考資料

1. Rai KR, Stilgenbauer S. Clinical presentation, pathologic features, diagnosis, and differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2018.
2. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of small lymphocytic lymphoma. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2018.
3. Rai KR, Stilgenbauer S. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2018.
4. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(27): 3059-3068.
5. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2018.
6. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate. Waltham, MA; 2018.
7. NCCN Guidelines<sup>®</sup> Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2018.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf). Accessed March 6, 2018.
8. 億珂<sup>®</sup>膠囊 140 毫克仿單. 嬌生股份有限公司. Accessed March 7, 2018.
9. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed March 6, 2018.
10. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed March 8, 2018.
11. 全民健康保險特殊材料給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed March 8, 2018.
12. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated). pan-Canadian Oncology Drug Review <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma-previously-treated-details>. Accessed March 14, 2018.
13. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia (previously untreated). pan-Canadian Oncology Drug Review

- <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>. Accessed March 14, 2018.
14. Ibrutinib (CLL/SLL): 140 mg capsules, 90; Imbruvica® July 2015 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/ibrutinib-psd-july-2015>. Accessed March 15, 2018.
  15. Ibrutinib (CLL/SLL): 140 mg capsules, 90; Imbruvica® November 2015 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/ibrutinib-imbruvica-psd-11-2015>. Accessed March 15, 2018.
  16. Ibrutinib (CLL/SLL): 140 mg capsules, 90; Imbruvica® March 2016 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/ibrutinib-imbruvica-psd-03-2016>. Accessed March 15, 2018.
  17. Ibrutinib (CLL/SLL): 140 mg capsules, 90; Imbruvica® November 2016 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/ibrutinib-cll-sll-psd-november-2016>. Accessed March 15, 2018.
  18. IBRUTINIB. Pharmaceutical Benefits Scheme. Australia Government Department of Health. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11213E>. Accessed March 15, 2018.
  19. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. National Institute for Health and Care Excellence.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>. Accessed March 15, 2018.
  20. ibrutinib (Imbruvica) 08 July 2016 Scottish Medicines Consortium (SMC).  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-re-submission-115116/>. Accessed March 15, 2018.
  21. ibrutinib (Imbruvica) 10 March 2017 Scottish Medicines Consortium (SMC).  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-cl-fullsubmission-115116/>. Accessed March 15, 2018.
  22. Ke X, Li J, Liang Y, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Cancer medicine* 2018; 32(1): 83-91.
  23. Montillo M, DeVos S, Moreno C, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *Leukemia* 2014; 371(3): 213-223.
  24. Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or

- refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. 2018.
25. Hassan F, Peng S, Dorman E, Sorensen S, Thompson G, Lee J. Cost-Effectiveness of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) in England. *Value in Health* 2017; 20(9): A441.
  26. Welten H, Ignacio T, Verheggen B. Cost-Effectiveness of Ibrutinib in Adult Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands. *Value in Health* 2016; 19(7): A737.
  27. Alsaid N, McBride A, Kim H, et al. Economic Evaluation for the US of Ibrutinib Versus Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion. In: *Am Soc Hematology*; 2017.
  28. Wu S-J, Huang S-Y, Lin C-T, Lin Y-J, Chang C-J, Tien H-F. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood* 2010; 116(22): 4430-4435.
  29. 中國民國 104 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed Mar 15, 2018.
  30. Tam CS, Stilgenbauer S. How best to manage patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion and/or TP53 mutation? *Leukemia & lymphoma* 2015; 56(3): 587-593.
  31. Wu S-J, Lin C-T, Huang S-Y, et al. Chromosomal abnormalities by conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, an area with low incidence—clinical implication and comparison between the West and the East. *Annals of hematology* 2013; 92(6): 799-806.
  32. Wu S-J, Lin C-T, Agathangelidis A, et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: clinical and pathogenetic implications. *haematologica* 2017; 102(6): 1085-1090.
  33. Huang SJ, Lee LJ, Gerrie AS, et al. Characterization of treatment and outcomes in a population-based cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia referred for cytogenetic testing in British Columbia, Canada. *Leukemia research* 2017; 55: 79-90.
  34. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015: blood-2014-2010-606038.

## 附錄

### 附錄一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2018/03/21	1	"PCI 32765" [Supplementary Concept] OR "ibrutinib"[All Fields]	1,178
		2	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/drug therapy"[Mesh] OR " Chronic Lymphocytic Leukemia"[All Fields] OR "Small Lymphocytic Lymphoma"[All Fields]	16,322
		3	#1 AND #2	585
		4	#3 Filters: Clinical Trial, Phase III	7
		5	#3 Filters: Randomized Controlled Trial	10
		6	#3 Filters: Meta-Analysis	2
		7	#3 Filters: Systematic Reviews	24
		8	#3 AND inprocess[sb]	68
Cochrane Library	2018/03/21	1	"ibrutinib":ti,ab,kw and Chronic Lymphocytic Leukemia:ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	0
Embase	2018/03/21	1	'ibrutinib':ab,ti	2,597
		2	'Chronic Lymphocytic Leukemia':ab,ti	22,382
		3	#1 AND #2 AND [randomized controlled trial]/lim	50
		4	#1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	27

## 附錄二、經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.02.26	#1 ibrutinib #2 chronic lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	7	0
EMBASE	2018.02.26	#1 ibrutinib #2 chronic lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	19	3
Cochrane Library	2018.02.26	#1 ibrutinib #2 chronic lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0
CRD	2018.02.26	#1 ibrutinib #2 chronic lymphocytic leukemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	0	0