

# 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：Mabthera solution for subcutaneous injection

學名：rituximab

事由：

財團法人醫藥品查驗中心（簡稱查驗中心）在 2017 年 1 月 3 日接受衛生福利部中央健保署（以下簡稱健保署）委託，協助辦理健保已給付同成分不同劑型新藥：莫須瘤皮下注射劑 (MabThera solution for subcutaneous injection) 之醫療科技評估作業。

完成時間：民國 106 年 2 月 17 日

---

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 於 2014 年 11 月的會議結論，因 rituximab 皮下注射劑型 (rituximab subcutaneous, 以下簡稱 rituximab SC) 在療效和安全性上不劣於 rituximab 靜脈注射劑型 (rituximab intravenous, 以下簡稱 rituximab IV)，建議收載 rituximab SC 用於治療非何杰金氏淋巴瘤病人。
  - (1) PBAC 同意兩者對等劑量為：rituximab SC 1,400mg 相當於 rituximab IV 375 mg/m<sup>2</sup>。
  - (2) PBAC 基於安全性考量，建議在給付條件加註：第一劑給予 rituximab 需限為 rituximab IV 劑型。
2. 英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁於 2014 年 9 月發佈之新藥實證摘要報告 (ESNM46)，重點摘要如後：
  - (1) 針對 Non-Hodgkin's Lymphoma，一項 2 階段第三期、多國、多中心、開放標籤隨機分派試驗 (SABRINA; n = 127)，試驗結果指出，靜脈輸注組與皮下注射組相比，在藥物動力學方面，給予 3-week cycle 皮下注射 1,400 mg rituximab 不劣於給予靜脈輸注 rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>；在整體反應率部分，2 組結果相似；在注射部位相關不良事件發生部分，以皮下注射 rituximab 組高於靜脈輸注 rituximab 組。
  - (2) 在 2014 年 Rule et al 等人發表的研究中指出，以皮下注射 rituximab 相較於以靜脈輸注 rituximab，皮下注射方式可節省臨床醫療人員的時間及成本，但該研究未有足夠的 power 來說明兩組的差異具有統計上顯著。
3. 蘇格蘭 SMC 在 2014 年 7 月公布 rituximab SC 的評估報告，建議參照已被 SMC 建議之 rituximab IV 適用範圍，有限制收載 rituximab SC；但在維持治療方面，限制用於對於 rituximab 合併化學療法之誘導治療產生反應之患者。
  - (1) 在 2 個銜接性試驗結果指出 (pharmacokinetic-based clinical bridging studies)，在藥物動力學方面，rituximab SC 在血液中之谷底濃度 (trough concentration) 及濃度暨時間曲線下之面積 (area under the concentration time

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

curve，AUC) 不劣於 rituximab IV。

- (2) 在建議者提出病人可近性方案(Patient Access Scheme，PAS)後，改善 rituximab SC 之成本效果後，SMC 建議納入給付。

二、針對 Rituximab SC 之相關臨床比較性試驗主要有 3 篇，分別為 SparkThera (BP22333) (follicular lymphoma)、SABRINA (BO22334) (follicular lymphoma) 及 MabEase (MO28107) (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 試驗，在 SparkThera 試驗，作者認為，以藥物動力學觀點，Rituximab SC 與 Rituximab IV 於人體內動態的變化無差異，達到不劣性；另外，2016 年 Davies 等人於美國血液病醫學會發表 SBRINA 試驗之第 2 階段結果，病人接受 Rituximab SC 組或 Rituximab IV 組，於前導治療完成後，整體反應率 (overall response rates, ORR) 分別為 84.4% 與 84.9%；在 MabEase (MO28107) (研討會摘要報告) 試驗，結果部分，Rituximab IV 組與 Rituximab SC 組之完全緩解率 (CR/CRu) 分別為 51% 及 52%。作者認為，2 組病人治療完成時之完全緩解率 2 組相似，顯示 Rituximab 之給藥途徑自 IV 轉換至 SC，並未影響其對於腫瘤緩解效果。

### 三、成本效益評估：

建議者此次並未提供本土藥物經濟學研究。回顧主要國家HTA組織的建議與經濟考量，加拿大CADTH無相關報告，英國NICE只尋獲新藥實證摘要報告，廠商對PBAC和SMC皆提出以該國價格進行的最低成本分析 (cost-minimization analysis)。對PBAC提出的模型僅考慮藥費，估算會節省支出，其節省金額PBAC認為並不準確。對SMC提出的模型同時將非藥費支出納入考慮，結果是SC相較於IV，藥費支出增加但非藥費支出減少。加總之下，整體財務影響為增加(5.1萬英鎊)。

搜尋電子資料庫相關文獻以及廠商所提供之文獻，共有3篇相關文獻，但皆只有摘要而無全文，其中兩篇為本品廠商所進行之研究。文獻結果皆認為rituximab SC為較具經濟效益的選項。

### 四、財務影響：

本報告認為建議者所提供的財務影響分析架構合理，惟成長率之低估，造成在人數推估上可能低估。經調整計算後，估計每年藥費約為第一年的1.53億元至第五年的6.45億元間，扣除被取代之藥費及相關費用後，預估對於增加健保財務支出約為第一年的700萬元至第五年的2,900萬元間。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

本案為健保已給付同成分不同劑型新藥：莫須瘤皮下注射劑 (MabThera solution for subcutaneous injection)，與本申請藥品同成分藥品 MabThera 注射劑，相關給付規定如第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs，9.20.Rituximab 注射劑 (如 Mabthera) 章節。財團法人醫藥品查驗中心 (簡稱查驗中心) 在 2017 年 1 月 3 日接受衛生福利部中央健保署 (以下簡稱健保署) 委託，協助辦理醫療科技評估作業。

### 二、療效評估

本申請藥品莫須瘤皮下注射劑 (MabThera solution for subcutaneous injection)，主管機關核准適應症為「非何杰金氏淋巴瘤(1)用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤，且對誘導療法產生療效反應後之維持治療。(2)併用 CVP 或 CHOP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(3)併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(4)用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。」[1]與本申請藥品同成分不同劑型藥品 MabThera 注射劑，自 2002 年起已納入健保給付，相關給付規定如第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs，9.20.Rituximab 注射劑 (如 Mabthera)：(91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1) (詳如附錄)[2]。本申請藥品莫須瘤皮下注射劑與莫須瘤注射劑的主管機關核可適應症比較表整理如表一。

表一、Rituximab 皮下注射劑及注射劑主管機關核可適應症比較表整理[1]

	MabThera 皮下注射劑	MabThera 注射劑
主管機關核准適應症	非何杰金氏淋巴瘤(1)用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤，且對誘導療法產生療效反應後之維持治療。(2)併用 CVP 或 CHOP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型	非何杰金氏淋巴瘤：用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。併用 CHOP 或其他

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。</p> <p>(3)併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。</p> <p>(4)用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。</p>	<p>化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。類風濕性關節炎 (略)；慢性淋巴球性白血病 (略) 等。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

### (一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

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)	至 2017 年 2 月 10 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2014 年 9 月發佈新藥實證摘要報告 (evidence summaries: new medicine, ESNM46)
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。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至 2017 年 2 月 10 日止，搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構（Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH）網頁，並未查獲針對 MabThera®（rituximab）皮下注射劑型的相關療效評估報告。

另，2010 年 1 月 11 日，加拿大 CADTH 發表一份針對 rituximab 用於治療「非何杰金氏淋巴瘤」之療效評估、成本效果及相關指引報告<sup>1</sup>[3]，但因此份評估報告非針對 MabThera®（rituximab）皮下注射劑型進行評估，因此，不在此段落贅述。

### 2. PBAC（澳洲）

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2014 年 11 月的會議結論，因 rituximab 皮下注射劑型（rituximab subcutaneous, 以下簡稱 rituximab SC）在療效和安全性上不劣於 rituximab 靜脈注射劑型（rituximab intravenous, 以下簡稱 rituximab IV），建議收載 rituximab SC 用於治療非何杰金氏淋巴瘤病人[4]。

- (1) PBAC 同意兩者對等劑量為：rituximab SC 1,400mg 相當於 rituximab IV 375 mg/m<sup>2</sup>。
- (2) PBAC 基於安全性考量，建議在給付條件加註：第一劑給予 rituximab 需限為 rituximab IV<sup>2</sup>。

建議者建議將 rituximab SC 列於 PBS 的給付範圍 (Requested listing)

- (1) 併用化學療法用於先前未接受治療之 CD20 抗原陽性瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人；
- (2) 併用化學療法用於先前未接受治療之 CD20 抗原陽性、State III or IV、濾泡型、B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人；
- (3) 用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人；
- (4) 用於復發或對化學療法有抗性之濾泡型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人。

### 3. NICE（英國）

<sup>1</sup>Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost- Effectiveness and Guidelines.

<sup>2</sup>The PBAC considered for safety reasons, including the wording “First dose of rituximab must be administrated intravenously using rituximab intravenous injection” in the PBS restriction is appropriate.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於 2017 年 2 月 10 日止，搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，尋獲一篇 NICE 於 2016 年 7 月發表之針對「非何杰金氏淋巴瘤」之診斷及治療指引 (Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, NG52) [5]及一篇於 2014 年 9 月發佈之新藥實證摘要報告 (evidence summaries: new medicine, ESNM46)，Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection，重點摘要如後 (療效部分)[6]：

- (1) 在英國，Rituximab 皮下注射劑型 (MabThera, Roche Products Limited) 於 2014 年 3 月上市，可用於治療成人非何杰金氏淋巴瘤；而 Rituximab IV 注射劑型則於 1998 年上市。
- (2) 針對 Non-Hodgkin's Lymphoma，一項 2 階段第三期、多國、多中心、開放標籤隨機分派試驗 (SABRINA; n = 127)，病人被隨機分派至接受 (1) 靜脈輸注 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab 或 (2) 皮下注射 1,400 mg rituximab 或 (3) 接受傳統化學治療。試驗結果指出，在靜脈輸注組與皮下注射組相比，在藥物動力學方面，給予 3-week cycle 皮下注射 1,400 mg rituximab 不劣於給予靜脈輸注 rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>；在整體反應率部分，2 組結果相似 (表二)；在注射部位相關不良事件發生部分，以皮下注射 rituximab 組高於靜脈輸注 rituximab 組。
- (3) 在 2014 年 Rule et al 等人發表的研究中指出，以皮下注射 rituximab 相較於以靜脈輸注 rituximab，皮下注射方式可節省臨床醫療人員的時間及成本，但該研究未有足夠的 power 來說明兩組的差異具有統計上顯著。

表二、SABRINA 試驗中，皮下注射 rituximab 相較於以靜脈輸注 rituximab 之主要療效整理[6]

效果
藥物動力學方面，皮下注射 1,400 mg rituximab 不劣於給予靜脈輸注 rituximab。
整體反應率部分，2 組結果相似；但該研究未有足夠的統計檢定力(power)來說明兩組的差異具有統計上顯著。
病人因素的考量
皮下注射給予時間約為 5 分鐘；但靜脈輸注 rituximab 給藥時間需花費數小時。在 2014 年 Rule et al 等人發表的研究中指出，皮下注射方式可節省臨床醫療人員的時間及成本。但該研究未有足夠的統計檢定力(power)來說明兩組的差異具有統計上顯著。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 4. SMC (蘇格蘭) [7]

於 2017 年 2 月 10 日止，SMC 在 2014 年 7 月公布 rituximab SC 的評估報告，建議參照已被 SMC 建議之 rituximab IV 適用範圍，有限制收載 rituximab SC；但在維持治療方面，限制用於對於 rituximab 合併化學療法之誘導治療產生反應之患者。

- I. 在 2 個銜接性試驗結果指出 (pharmacokinetic-based clinical bridging studies)，在藥物動力學方面，rituximab SC 在血液中之谷底濃度 (trough concentration) 及濃度暨時間曲線下之面積 (area under the concentration time curve, AUC) 不劣於 rituximab IV。
- II. 在建議者提出病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 後，改善 rituximab SC 之成本效果後，SMC 建議納入給付。

### (二) 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：

Population	納入條件：Non-Hodgkin lymphoma
Intervention	Rituximab SC
Comparator	無限制
Outcome	無限制
Study design	隨機分派試驗或系統性文獻回顧及統合分析研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 02 月 10 日，以((((non hodgkin lymphoma) AND rituximab) AND subcutaneous)) AND "randomized") 做為關鍵字進行搜尋，繼而由研究人員逐一閱讀上述文獻紀錄之摘要，評斷符合收錄條件之文章，搜尋策略請見附錄一。

#### 2. 搜尋結果

針對 Rituximab SC 用於「Non-Hodgkin lymphoma」之相關臨床比較性試驗主要有 3 篇，分別為 SparkThera (BP22333)[8]、SABRINA (BO22334)[9, 10] 及

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

MABEASE (MO28107)[11]試驗，分別重點摘要如後：

### (1) SparkThera (BP22333)

Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study[8].

此研究目的為針對濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 病人於第一線或復發後於維持治療使用 Rituximab SC 或 IV 之藥物動力學與病人耐受性的比較。

此試驗為第 IB 期多中心隨機分派、開放性不劣性試驗，主要納入 18 歲以上，經病理檢測為 CD20 陽性且惡性度(Grade) 分級為 1、2 與 3a 級病人。試驗分作 2 階段執行，第 1 階段所有參加試驗病人皆以合併 Rituximab IV 之化療組合進行前導治療 (induction therapy) 起至少完成 4 劑 (doses)，依據病人第 1 階段治療結果進行第 2 階段納入條件之篩選，排除前導治療結果為疾病惡化 (progressive disease, PD) 與無變化 (stable disease, SD) 之病人；第 2 階段將前導治療結果達完全緩解 (complete response, CR) 及部分緩解 (partial response, PD) 之病人以 1:1 比例隨機分派成 2 組進行維持治療 (maintenance treatment)，所有病人在接受至少 1 劑之 Rituximab IV 後，後續療程分別以 Rituximab IV 375mg/m<sup>2</sup> 或 Rituximab SC 1,400 mg 固定劑量，接受每 2 個月 1 次或每 3 個月 1 次的治療，為期 2 年。主要療效指標為利用第 2 階段治療期間內藥品於病人血液中之藥物動力學特性，並以藥品於血液濃度變化之谷底濃度之最低值與第 1 階段之參數進行比較 ( $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$ )。

試驗結果指出，在第 2 階段納入的 154 位病人，對於治療頻率分別為每 2 個月 1 次或每 3 個月 1 次治療之病人，主要指標結果  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  幾何平均值分別為 1.24 (90% CI, 1.02 to 1.51) 與 1.12 (90% CI, 0.86 to 1.45)，達到不劣性。另外，在次要結果指標部分， $AUC_{\text{trough SC}}/AUC_{\text{trough IV}}$  幾何平均值分別 1.35 與 1.23。

作者認為，以藥物動力學觀點，Rituximab SC 與 Rituximab IV 於人體內動態的變化無差異，達到不劣性。

在安全性部分，以輸注反應為通報頻率最高之不良事件，其中以 Rituximab SC 組發生率較高 (31% 比 4%) (mainly mild to moderate)。

### (2) SABRINA (BO22334)



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study[9].

此研究目的為針對濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma)，第一線使用合併 Rituximab SC，化學治療<sup>3</sup>或第一線使用合併 Rituximab IV，化學治療，病人之整體反應率及安全性等比較。

此試驗為第3期多國、多中心隨機對照開放性試驗，於23個國家，67個機構進行收案，並分為2階段進行。主要納入18歲以上，經病理檢驗確診為先前未經治療具CD20陽性且組織學分級為1、2或3a之濾泡性淋巴瘤病人 (treatment-naïve CD20+ grade 1–3a FL) (n=410)。所收納的病人被隨機分派至接受 Rituximab IV 375mg/m<sup>2</sup> 或 Rituximab SC 1,400mg，同時依臨床醫師處方合併化組合 CHOP 或 CVP。分析時依據濾泡性淋巴瘤國際預後指數 (FLIPI)、合併之化療組合及腫瘤發生部位進行分組。不論病人是否被分派至接受 Rituximab IV 組，所有病人第一劑前導治療需以 IV 劑型治療，且病人在接受 Rituximab 進行前導治療期間 (共8周期)，皆需合併 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 或 CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 化療組合進行治療。於完成前導治療後，若病人達完全緩解或部分緩解，即以相同給藥途徑之劑型，每8周1次接受為期2年之維持治療。第1階段納入 Rituximab IV 組共64位、Rituximab SC 組共63位，並於第2階段增加收案數達 IV 組總共205位、Rituximab SC 組總共205位。

在結果部分，第1階段的主要療效指標為比較2組病人在接受治療達第7個週期後，血液中藥品含量之濃度，兩組之 C<sub>trough</sub> ratio 為 1.62 (90% CI: 1.36 to 1.94)，高於不劣性判定值 0.8；在第2階段，主要評估目標為進行2種給藥途徑，病人完成前導治療後之整體反應率評估，此部分為在2016年 Davies 等人於美國血液病醫學會 (58th Annual Meeting of the American Society of Hematology) 發表 SABRINA 試驗之第2階段結果，病人接受 Rituximab SC 組或 Rituximab IV 組，於前導治療完成後，整體反應率 (overall response rates, ORR) 分別為 84.4% 與 84.9%；完全緩解率皆為 32.2% [10] (表三)。

表三、Phase 3 SABRINA Study 長期療效結果重點整理[10]

	Rituximab IV 組 (人數 =205*)	Rituximab SC 組 (人數 =205*)
於前導治療完成後，整體反應率 (ORR)		

<sup>3</sup>cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone 或 cyclophosphamide, vincristine, prednisone

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

達到治療反應的人數 (CR/Cru, PR)	174	173
整體反應率, %, [95% CI]	84.9 [79.2 to 89.5]	84.4 [78.7 to 89.1]
Difference in overall response rates (chi-square p-value)	-0.49% [-7.7 to 6.8] (p=0.8911)	
達到完全緩解人數 (CR/CRu)	66	66
完全緩解率 CR/CRu rate, % [95% CI]	32.2 [25.9 to 39.1]	32.2 [25.9 to 39.1]
Difference in complete response rates (chi-square p-value)	0.00 [-9.3 to 9.3] (p=1.0000)	
存活率 (OS)		
病人數, n (%)	20 (9.8)	16 (7.8)
HR [95% CI] (unstratified Cox model)	0.81 [0.42 to 1.57]	
Wald test p-value	p=0.5398	
*Intent-to-treat population ; CR/CRu : (Complete response/ Complete remission unconfirmed)		

### (3) MABEASE (MO28107)<sup>4</sup>[11]

此為 Lugtenburg P 等人 2015 年 6 月發表 20th Congress of the European Hematology Association 研討會之摘要報告，此試驗目的為針對瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 病人分別接受 Rituximab IV 組或 Rituximab SC 組合併化學治療組合 CHOP 治療之效果與安全性比較。

此為第 IIIb 期多中心隨機分派開放性對照試驗，所收納的病人為 18 歲以上先前未經治療且具 CD20 陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人，病人以 2:1 的比例被隨機分派至接受 Rituximab IV 375mg/m<sup>2</sup> 或 Rituximab SC 1,400mg，合併化

<sup>4</sup>此篇文獻僅參考研討會摘要報告，無全文可供參考

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

學治療組合 CHOP。所有病人在前導治療的第 1 個治療週期皆以 Rituximab IV 治療，自第 2 個週期起至第 8 個治療週期止，SC 組則以 Rituximab SC 1,400mg 進行治療。化學治療組合 CHOP 之給予頻率由臨床醫師判斷為每 2 周或每 3 周給予一次。此試驗共納入 572 位病人(SC 組為 378 人；IV 組為 194 人)。此試驗的主要療效指標為 Rituximab IV 組與 Rituximab SC 組之完全緩解率 (CR/CRu，complete response/complete remission unconfirmed)。

在結果部分，Rituximab IV 組與 Rituximab SC 組之完全緩解率 (CR/CRu) 分別為 51% 及 52%。作者認為，2 組病人治療完成時之完全緩解率 2 組相似，顯示 Rituximab 之給藥途徑自 IV 轉換至 SC，並未影響其對於腫瘤緩解效果。

### (三) 建議者提供之資料

建議者於《藥物納入全民健康保險給付建議書》之補充資料，其中，在療效評估部分，主要為本申請藥品 Rituximab SC 用於「Non-Hodgkin lymphoma」之仿單及主要臨床試驗之相對療效與安全性分析等參考文獻，此部分已重點整理於報告內文中，在此段落不再贅述。

### (四) 療效評估結論

#### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

- (1) 澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 於 2014 年 11 月的會議結論，因 rituximab 皮下注射劑型 (rituximab subcutaneous, 以下簡稱 rituximab SC) 在療效和安全性上不劣於 rituximab 靜脈注射劑型 (rituximab intravenous, 以下簡稱 rituximab IV)，建議收載 rituximab SC 用於治療非何杰金氏淋巴瘤病人。
  - i. PBAC 同意兩者對等劑量為：rituximab SC 1,400mg 相當於 rituximab IV 375 mg/m<sup>2</sup>。
  - ii. PBAC 基於安全性考量，建議在給付條件加註：第一劑給予 rituximab 需限為 rituximab IV 劑型。
- (2) 英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁於 2014 年 9 月發佈之新藥實證摘要報告 (ESNM46)，重點摘要如後：
  - i. 針對 Non-Hodgkin's Lymphoma，一項 2 階段第三期、多國、多中心、開放標籤隨機分派試驗 (SABRINA; n = 127)，試驗結果指出，靜脈輸注組與皮下注射組相比，在藥物動力學方面，給予 3-week cycle 皮下注射 1,400 mg rituximab 不劣於給予靜脈輸注 rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>；在整體反應率部分，2 組結果相似；在注射部位相關不良事件發生部分，以皮下注射 rituximab 組高於靜脈輸注

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

rituximab 組。

- ii. 在 2014 年 Rule et al 等人發表的研究中指出，以皮下注射 rituximab 相較於以靜脈輸注 rituximab，皮下注射方式可節省臨床醫療人員的時間及成本，但該研究未有足夠的 power 來說明兩組的差異具有統計上顯著。
- (3) 蘇格蘭 SMC 在 2014 年 7 月公布 rituximab SC 的評估報告，建議參照已被 SMC 建議之 rituximab IV 適用範圍，有限制收載 rituximab SC；但在維持治療方面，限制用於對於 rituximab 合併化學療法之誘導治療產生反應之患者。
- i. 在 2 個銜接性試驗結果指出 (pharmacokinetic-based clinical bridging studies)，在藥物動力學方面，rituximab SC 在血液中之谷底濃度 (trough concentration) 及濃度暨時間曲線下之面積 (area under the concentration time curve, AUC) 不劣於 rituximab IV。
  - ii. 在建議者提出病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 後，改善 rituximab SC 之成本效果後，SMC 建議納入給付。
2. 針對 Rituximab SC 用於「Non-Hodgkin lymphoma」之相關臨床比較性試驗主要有 3 篇，分別為 SparkThera (BP22333)、SABRINA (BO22334) 及 MabEase (MO28107) 試驗，分別重點摘要如後：

(1) SparkThera (BP22333)

此研究目的為針對濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 病人於第一線或復發後於維持治療使用 Rituximab SC 或 IV 之藥物動力學與病人耐受性的比較。此試驗為第 IB 期多中心隨機分派、開放性不劣性試驗，主要納入 18 歲以上，經病理檢測為 CD20 陽性且惡性度 (Grade) 分級為 1、2 與 3a 級病人。主要療效指標為利用第 2 階段治療期間內藥品於病人血液中之藥物動力學特性，並以藥品於血液濃度變化之谷底濃度之最低值與第 1 階段之參數進行比較 ( $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$ )。試驗結果指出，在第 2 階段納入的 154 位病人，對於治療頻率分別為每 2 個月 1 次或每 3 個月 1 次治療之病人，主要指標結果  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  幾何平均值分別為 1.24 (90% CI, 1.02 to 1.51) 與 1.12 (90% CI, 0.86 to 1.45)，達到不劣性。另外，在次要結果指標部分， $AUC_{\text{trough SC}}/AUC_{\text{trough IV}}$  幾何平均值分別 1.35 與 1.23。作者認為，以藥物動力學觀點，Rituximab SC 與 Rituximab IV 於人體內動態的變化無差異，達到不劣性。

(2) SABRINA (BO22334)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此研究目的為針對濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma)，第一線使用合併 Rituximab SC，化學治療或第一線使用合併 Rituximab IV，化學治療，病人之整體反應率及安全性等比較。此試驗為第 3 期多國、多中心隨機對照開放性試驗，於 23 個國家，67 個機構進行收案，並分為 2 階段進行。在結果部分，第一階段的主要療效指標為比較 2 組病人在接受治療達第 7 個週期後，血液中藥品含量之濃度，兩組之  $C_{\text{trough}}$  ratio 為 1.62 (90% CI: 1.36 to 1.94)，高於不劣性判定值 0.8；在第 2 階段，主要評估目標為進行 2 種給藥途徑，病人完成前導治療後之整體反應率評估，此部分為在 2016 年 Davies 等人於美國血液病醫學會 (58th Annual Meeting of the American Society of Hematology) 發表 SBRINA 試驗之第 2 階段結果，病人接受 Rituximab SC 組或 Rituximab IV 組，於前導治療完成後，整體反應率 (overall response rates, ORR) 分別為 84.4% 與 84.9%。

### (3) MabEase (MO28107) (研討會摘要報告)

此試驗目的為針對瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 病人分別接受 Rituximab IV 組或 Rituximab SC 組合併化學治療組合 CHOP 治療之效果與安全性比較。此為第 IIIb 期多中心隨機分派開放性對照試驗，所收納的病人為 18 歲以上先前未經治療且具 CD20 陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人，病人以 2:1 的比例被隨機分派至接受 Rituximab IV 375mg/m<sup>2</sup> 或 Rituximab SC 1,400mg，合併化學治療組合 CHOP。在結果部分，Rituximab IV 組與 Rituximab SC 組之完全緩解率 (CR/CRu) 分別為 51% 及 52%。作者認為，2 組病人治療完成時之完全緩解率 2 組相似，顯示 Rituximab 之給藥途徑自 IV 轉換至 SC，並未影響其對於腫瘤緩解效果。

# 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

#### (一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

##### 1. PBAC (澳洲) [4]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2014 年 11 月的會議結論，因 rituximab 皮下注射劑型 (rituximab subcutaneous, 以下簡稱 rituximab SC) 在療效和安全性上不劣於 rituximab 靜脈注射劑型 (rituximab intravenous, 以下簡稱 rituximab IV)，建議收載 rituximab SC 用於治療非何杰金氏淋巴瘤病患。

廠商提出的最低成本分析 (cost-minimization analysis)，計算依據目前 PBS 所核定 rituximab IV 100ml 及 500ml 之價格，以及 Tandem Cancer Audit Program 所收集 3,604 位澳洲非何杰金氏淋巴瘤病患的體表面積 (1.8 平方公尺)，在 rituximab SC 1400 mg 假設與 rituximab IV 375 mg/m<sup>2</sup> 劑量相當之下，計算其相關成本。此外，廠商依據兩位病人使用 rituximab SC 療程的相關花費，估算對澳洲聯邦 (Commonwealth) 的節省支出之淨額 (net saving) 為每年低於 1,000 萬澳幣。

PBAC 注意到最低成本分析模型雖只考慮藥費，但此估算合理。而在估算節省支出之淨額方面，PBAC 認為廠商此估算並不準確，因只採用兩位病人使用藥物情形推估全體；此外也並非所有病患皆會採用 rituximab SC 治療，尤其是同時使用靜脈輸注化療的病人。

##### 2. NICE (英國) [6]

於 2017 年 1 月 6 日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網頁，並未查獲針對 MabThera® (rituximab) subcutaneous injection 的相關經濟評估報告。僅尋獲一篇 NICE 於 2014 年 9 月發佈之新藥實證摘要報告 (evidence summaries: new medicine, ESNM)，由於報告中未執行成本效益評估，故不贅述。

##### 3. CADTH/pCODR (加拿大) [3]

於 2017 年 1 月 6 日搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH) 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 公開網頁，並未查獲針對 MabThera® (rituximab) subcutaneous injection 的相關經濟評估報告。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 4. SMC (蘇格蘭) [7]

在 2014 年 7 月公布 rituximab SC 的評估報告，建議參照已被 SMC 建議之 rituximab IV 適用範圍，有限制收載 rituximab SC；但在維持治療方面，限制用於對於 rituximab 合併化學療法之誘導治療產生反應之患者。

廠商送交一份最低成本分析(cost-minimization analysis, CMA)比較 rituximab SC 與 rituximab IV 用於 (1) 未經治療之第三、四期濾泡性淋巴瘤患者 (2) 對誘導療法產生反應的濾泡性淋巴瘤患者 (3) 併用 CHOP 化學療法，用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤患者；本品以及其對照組皆併用 CVP 或 CHOP。此分析採用蘇格蘭 NHS 的觀點，並使用一年的評估期間。對照組與本品之主成分相同，只有藥品給予的方式不一樣，蘇格蘭 NHS 認為此對照組的選取恰當。此 CMA 採用上市核可樞紐試驗 (pivotal trial) 之數據，其臨床試驗使用不劣性試驗設計比較 rituximab SC 與 rituximab IV 之療效或安全性是否有差異。此分析考慮相關的藥品費用，以及非藥品費用 (如：注射費用及準備成本)。Rituximab IV 的劑量是根據體表面積 (BSA) 計算，廠商並且依據 Systemic Anti-cancer Therapy (SACT) 資料庫計算 rituximab IV 耗量及相關醫療費用，而 rituximab SC 則是固定劑型，因此無需考量體重。

此基礎情境分析結果顯示，每位使用 rituximab SC 的病人多花費 860 英鎊於藥品費用，在非藥品費用節省 782 英鎊；綜合考量之下，rituximab SC 相較於 rituximab IV 需多花費 78 英鎊。廠商並且送交用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS)，此方案被 Patient Access Scheme Assessment Group (PASAG) 認為適用於蘇格蘭 NHS。在此方案之下，因藥品費用降低，rituximab SC 成為具有成本效益的治療選項。廠商進一步送交更穩健的經濟分析，此分析中唯一較具不確定性的因素為病人的體表面積，病人的平均體表面積為 1.86 平方公尺，但在病人的體表面積較低的情況下，因 rituximab IV 的劑量降低，會使 rituximab SC 的增加費用相對提高，但因非藥品費用會抵消此增加的費用，因此分析不影響整體結論。

廠商預估每年會有 661 位病患使用 rituximab SC。在無用藥可近性方案之下，假設取代率為 100%，粗估藥品第一年到第五年花費每年皆為 667 萬英鎊，在取代既有的藥品之下，對於財務的影響為第一年至第五年，每年 56.8 萬英鎊；而非藥品費用第一年到第五年，每年皆節省 51.7 萬英鎊。加總之下，整體財務影響為 5.1 萬英鎊。

#### (二) 電子資料庫相關文獻

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/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：Non-Hodgkin lymphoma 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Rituximab subcutaneous
<b>Comparator</b>	Rituximab intravenous
<b>Outcome</b>	無限制
<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/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 12 日，以 rituximab subcutaneous、non-Hodgkin lymphoma 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

依據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋後，分別於 PubMed 尋獲 1 篇，Embase 尋獲 47 篇。經標題以及文獻摘要閱讀篩選之後，共有四篇探討 rituximab SC 與 rituximab IV 用於治療非何杰金氏淋巴瘤的花費，但只有其中兩篇根據實際費用呈現成本效益分析，其中一篇為本品廠商所進行之研究[12]。然而此兩篇文獻皆為研討會海報摘要，無全文可供閱覽以供理解與評論。因此以下僅將此兩篇研究內容結果摘要說明：

在希臘的情境下[12]，探討使用 rituximab SC 或 rituximab IV 用於治療非何杰金氏淋巴瘤患者的最低成本分析以及預算影響分析。此分析使用問卷調查治療非何杰金氏淋巴瘤患者的臨床專家意見，收集資料包含藥品備藥以及給藥期間的耗費相關資源及時間。以最低成本分析估算平均每位病人在整個療程之間的所有花費，使用三年期間的模擬，以希臘健康體系為評估觀點，花費根據政府衛生單位所公告之價目表。此分析結果顯示，rituximab SC 平均節省護理師在一位病人的時間達 77%，且節省病人使用治療椅 90% 的時間。平均每人每療程在 rituximab SC 與 rituximab IV 的花費上，分別為 13,627 歐元以及 14,245 歐元。在財務影響方面，若第一年全使用皮下注射劑治療，每千人能節省 618,708 歐元。此結果顯



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

示，使用 rituximab SC 治療非何杰金氏淋巴瘤患者能讓醫院資源有效的分配利用。

在俄羅斯的情境下[13]，以最低成本分析探討 rituximab SC 或 rituximab IV 用於治療濾泡型淋巴瘤病患，並評估預算影響。主要花費包含藥物治療費用，以及合併治療費用像是相關醫療服務、藥品注射服務費等。分析結果顯示，治療濾泡型淋巴瘤病患若使用 rituximab IV 須花費 58,803 歐元，若使用 rituximab SC 則須花費 58,207 歐元；與 rituximab IV 相比，每位使用 rituximab SC 的病患每個療程可節省 596 歐元。在預算影響分析方面，整體而言 rituximab SC 可節省 2,945,994 歐元。綜合以上結果，Rituximab SC 為較經濟的選項。

建議者提供經濟效益評估文獻共有三篇，其中兩篇為前述之文獻，餘下一篇仍為研討會海報摘要[14]，無全文可供閱覽以供理解與評論。此外，建議者提供三篇關於 rituximab SC 相較於 rituximab IV 節省藥物輸注時間之文獻[15-17]，但因節省藥物輸注時間與健保支出較無相關，因此不再加以敘述。以下僅就第三篇經濟效益評估文獻之研究內容結果摘要說明：

此篇法國研究[14]分析從 rituximab IV 轉換至 rituximab SC 可能帶來的費用節省。此研究以醫院和保險觀點，納入直接與非直接之花費，進行成本效益分析（cost-benefit analysis）。模擬結果顯示，節省護理師以及藥師的時間成本，換算可節省約 30 萬歐元。在相關耗材方面的節省，約 50 萬歐元。因縮短治療時間，每年潛在可節省 70 萬歐元。

### （三）財務影響

依據建議者提供的財務影響分析，建議者預估若將本品收載於健保後，將有部分使用 rituximab IV 治療的非何杰金氏淋巴瘤病患，使用本品（rituximab SC）取代作為治療。建議者預估於未來五年，每年使用人數約為第一年 500 人至第五年 1,500 人。依據本品建議價，預估每年藥費為第一年 1.43 億元至第五年 4.53 億元間，因本品將部份取代原有的 rituximab IV，扣除被取代藥物之藥費以及健保非藥費之節省後，建議者預估增加健保財務支出約為第一年 630 萬元至第五年 2,000 萬元間。

建議者估算的主要假設與理由分別如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品（rituximab SC）收載於健保後，將取代 rituximab IV。
2. 病人數之估算：建議者使用 2009~2013 年癌症登記年報非何杰金氏淋巴瘤（NHL）新診斷個案數，計算出每年平均成長率為 3.4%。考慮到每次接受治

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療所需劑量為 500mg 以上，因此會使用到至少一支 rituximab IV 500mg；且健保於 2013 年起使用 rituximab IV 取消病人使用前須通過事前審查之規定，因此使用健保資料庫分析 2013 年用於 NHL 病人之 rituximab IV 500mg 醫令總量為基礎，並加上病人數成長率 3.4%，推估 rituximab IV 500mg 用於 NHL 於未來五年的申報量約為第一年 12,000 支至第五年 14,000 支。並根據 2015 年市場調查結果，結果顯示 NHL 病人接受 rituximab IV 治療平均接受 6.6 個治療週期。將總支數除以平均治療週期，推估未來五年可使用 rituximab SC 的 NHL 病人數，約為第一年的 1,800 人至第五年的 2,100 人間。

3. 病人取代率：建議者預估本品納入健保後第一年至第五年，使用 rituximab IV 的病人取代成 rituximab SC 的比例自 26% 逐漸增加至 72%，推估未來五年使用 rituximab SC 的病人約為第一年的 500 人至第五年的 1,500 人間。
4. 藥品 (rituximab SC) 治療費用估算：病人使用 rituximab SC 治療時不需要調整劑量，所有的病人使用劑量皆為 1,400mg/11.7ml。因 rituximab SC 僅能於第二個治療週期以後開始施打，依據前述平均接受 rituximab IV 治療週期為 6.6 個週期，因此假設取代週期的平均數為 5.6 個治療週期。將推估的病人數乘以取代的週期，再乘以廠商建議價格，計算出每年藥費。
5. 被取代藥品 (rituximab IV) 治療之藥費：建議者使用 2009 至 2013 年全民健康保險研究資料庫，計算 NHL 病人每次使用 rituximab IV 之平均劑量為 640mg，並以目前給付價格計算被取代藥品之藥費。將推估的病人數乘以取代的週期，再乘以依據平均劑量所估之健保藥費，計算出被取代之藥品費用。
6. 其他醫療費用改變：建議者納入注射時間縮短所帶來的相關保費節省計算。病人若使用 rituximab IV 合併化學治療，治療時間平均達八小時以上；若改用本品，治療時間會縮短至四至八小時，並加上皮下注射費之給付。
7. 財務影響：依據上述各假設及計算步驟，建議者推估納入健保給付後未來五年每年藥費約為第一年的 1.43 億元至第五年的 4.53 億元，扣除被取代藥品之費用以及其他醫療節省費用，預估對於健保未來五年的財務影響約為第一年 630 萬元至第五年 2,000 萬元間。
8. 敏感度分析：建議者針對幾項不確定參數進行敏感度分析，包括非何杰金氏淋巴瘤病人數，以及使用新藥之病人取代率，以上下 10% 幅度，分析參數變動後對健保財務影響結果。

本報告對於建議者所作之財務影響分析評論細節如下：

1. 臨床地位：本報告認為建議者提出之臨床使用地位為取代 rituximab IV 應屬合理。
2. 病人數之估算：建議者使用 2009~2013 年癌症登記年報非何杰金氏淋巴瘤新診斷個案數推算平均成長率，再依據藥品使用量以及市調平均週期回推使用

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人數。然而，因新發個案之成長率幅度較小，可能無法呈現非何杰金氏淋巴瘤整體病人數之成長；再者，2013 年後 rituximab 取消須通過事前審查之規定，藥品消耗量成長幅度可能較大而具有不確定性。此外，建議者使用市調之平均週期回推病人數，但無檢附平均週期參數之問卷來源或細節，因此難判斷其信效度，使病人數之推估具有不確定性。本報告委請健保署提供非何杰金氏淋巴瘤病患 (ICD-9-CM code: 200、202、203) 以及同時有使用 rituximab IV 之門、住診就診人數，顯示 2011 至 2015 五年期間，約有 2,000 人 (2011 年) 至 3,000 人 (2015 年) 具有相關診斷以及用藥紀錄，並使用 2013 至 2015 年非何杰金氏淋巴瘤病患使用藥品量估計，其平均成長率約為 6.7%。依上述人數及成長率，推估納入健保給付後，使用本品人數約為第一年的 3,500 人至第五年的 4,600 人。

3. 病人取代率：建議者預估使用 rituximab IV 的病人取代成 rituximab SC 的比例自第一年 26% 逐漸增加至第五年 72%，應屬合理。
4. 藥品 (rituximab SC) 治療費用估算：建議者使用平均週期數推估可能被取代的藥量，但藥品使用週期如前述具不確定性，本報告查詢健保資料庫中使用 rituximab IV 的非何杰金氏淋巴瘤病患人次，以計算該病人當年度平均使用次數，平均每位病患每年施打 4.2 支 rituximab IV。因第一劑需使用原劑型，使用當年度新使用 rituximab IV 推估可能的新使用者人數，扣除新使用者的第一劑後，推估未來五年 rituximab IV 的使用支數約為第一年的 3,000 支至第五年的 1.2 萬支。
5. 被取代藥品 (rituximab IV) 治療之藥費：建議者依據健保資料庫所推估 rituximab IV 之平均劑量應屬合理。
6. 其他醫療費用改變：建議者考慮健保情境估算相關花費應屬合理。
7. 財務影響：依據上述，查驗中心修正建議者部分參數，微調估算架構，估計未來五年每年藥費約為第一年的 1.53 億元至第五年的 6.45 億元，扣除被取代藥品之費用以及其他醫療節省費用，預估對於增加健保財務支出約為第一年的 700 萬元至第五年的 2,900 萬元間。

整體而言，本報告認為建議者的財務影響分析之架構及概念清楚，惟成長率有低估的情形，而導致使用人數與用量之低估。此外，建議者使用市調之平均週期與健保資料庫藥品耗量回推病人數，但未詳細說明問卷來源或細節，其週期參數可能影響後續推估使用人數結果。查驗中心修正建議者部分參數，微調估算架構，推估納入健保給付後，使用本品人數約為第一年的 1,000 人至第五年的 3,300 人間，估計每年藥費約為第一年的 1.53 億元至第五年的 6.45 億元，因取代部分舊劑型 rituximab IV，扣除取代之藥費及相關費用後，預估對於增加健保財務支出約為第一年的 700 萬元至第五年的 2,900 萬元間。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四) 經濟評估結論

1. 回顧各國家 HTA 組織的建議與經濟考量，加拿大 CADTH 無相關報告，英國 NICE 只尋獲新藥實證摘要報告，澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 皆同意收載 rituximab 皮下注射劑型。澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 的考量如下：
  - (1) 澳洲 PBAC 因 rituximab SC 在療效和安全性上不劣於 rituximab IV，建議收載 rituximab SC 用於治療非何杰金氏淋巴瘤病患。
  - (2) 蘇格蘭 SMC 參照已被收載之 rituximab IV 適用範圍，有限制收載 rituximab SC 用於非何杰金氏淋巴瘤病患；在維持治療方面，限制對於 rituximab 合併化學療法之誘導治療後產生反應的患者使用維持治療。
2. 搜尋電子資料庫相關文獻以及廠商所提供之文獻，共有 3 篇相關文獻，但皆只有摘要而無全文，其中兩篇為本品廠商所進行之研究。文獻結果皆認為 rituximab SC 為較具經濟效益的選項。
3. 在財務影響方面，本報告認為建議者所提供的財務影響分析架構合理，惟成長率之低估，造成在人數推估上可能低估。經調整計算後，估計每年藥費約為第一年的 1.53 億元至第五年的 6.45 億元間，扣除被取代之藥費及相關費用後，預估對於增加健保財務支出約為第一年的 700 萬元至第五年的 2,900 萬元間。

# 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. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業. Available from: <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx> (Accessed February 10, 2017)
2. 衛生福利部中央健康保險署 (2016) 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-105 年版. Available from: [http://www.nhi.gov.tw/information/BBS\\_Detail.aspx?menu=9&menu\\_id=545&bulletin\\_id=2255](http://www.nhi.gov.tw/information/BBS_Detail.aspx?menu=9&menu_id=545&bulletin_id=2255) (Accessed February 10, 2017)
3. CADTH: Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines; Published on January 11, 2010; Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf> ; Accessed on January 26, 2017.
4. PBAC: Rituximab; 1,400 mg/11.7 mL; solution for subcutaneous injection; Mabthera® SC; Public summary document; Published on November, 2014; Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/rituximab-psd-11-2014.pdf> ; Accessed on January 26, 2017.
5. NICE: Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management; NICE Guidelines; Published July 20, 2016; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-1837509936325> ; Accessed on January 26, 2017.
6. NICE: Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection; Evidence summary ESNM46; Published on September 2014; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm46/resources/nonhodgkins-lymphoma-rituximab-subcutaneous-injection-1502680987649221> ; Accessed on January 26, 2017.
7. SMC: Rituximab 1400mg solution for Subcutaneous injection (Mabthera); SMC No.(975/14); Published on July 7, 2014; Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rituximab\\_subcutaneous\\_inj\\_Mabthera\\_FINAL\\_June\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rituximab_subcutaneous_inj_Mabthera_FINAL_June_2014_for_website.pdf); Accessed on January 26, 2017.
8. Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Oncology* 2014; 32(17): 1782-1791.
9. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(3): 343-352.
  10. Davies A.J. MB, Mercadal S., Mihaylov G., Leppä S., Cotting D., Veenstra K., Zharkov A., Dixon M., Barrett M., Macdonald D. Longer term efficacy and safety of subcutaneous compared with intravenous rituximab: Updated results of the phase 3 SABRINA Study. *Blood* 2016; 128: 22.
  11. Lugtenburg P. RA, Avivi I., Nagler A., Marolleau J.-P., Tani M., Berenschot H., Osborne S., Smith R., Pfreundschuh M. Subcutaneous versus intravenous rituximab in combination with chop for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: Efficacy and safety results from the phase iiiib mabease study. *Haematologica* 2015; 100 SUPPL. 1: 178-179.
  12. Athanasakis K, Papageorgiou L, Tsiantou V, et al. Rituximab sc vs rituximab iv for non-hodgkin's lymphomas (NHLS): An economic evaluation for the Greek healthcare system. *Value in Health* 2015; 18(7): A444.
  13. Kulikov A, Rybchenko Y. Pharmacoeconomic study of the use of rituximab for subcutaneous administration in the treatment of follicular lymphoma. *Value in Health* 2015; 18(7): A463.
  14. Plommet N, Pau D, Tehard B. Economic evaluation and added value for stakeholders of switching from rituximab intravenous injection to rituximab subcutaneous injection in France. *Value in Health* 2015; 18(7): A664.
  15. De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PloS one* 2016; 11(6): e0157957.
  16. Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 italian hospitals based on a systematic survey. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2016; 8: 227-233.
  17. Rule S, Collins GP, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: A time and motion study in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics* 2014; 17(7): 459-468.

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

「藥品給付規定」修正規定

第 9 節 抗腫瘤藥物 Antineoplastic drugs (自 104 年 6 月 1 日生效)

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.20.Rituximab 注射劑 (如 Mabthera) : (91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、 103/2/1、103/9/1、<u>104/6/1</u>)</p> <p>限用於</p> <p>1.~3.(略)</p> <p>4.<u>作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1、104/6/1)</u></p> <p>(1) <u>有單一腫瘤直徑超過 7 公分者；</u> (2) <u>有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者；</u> (3) <u>脾臟腫大，其長度超過 16 公分者；</u> (4) <u>對 vital organs 造成擠壓者；</u> (5) <u>周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm<sup>3</sup> 者；</u> (6) <u>出現任一系列血球低下者 (platelet&lt;100,000/mm<sup>3</sup>，或 Hb&lt;10gm/dL，或 absolute neutrophil count&lt;1500/mm<sup>3</sup>)。</u></p> <p>5.~7.(略)</p>	<p>9.20.Rituximab 注射劑 (如 Mabthera) : (91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、 102/1/1、103/2/1、103/9/1)</p> <p>限用於</p> <p>1.~3.(略)</p> <p>4.用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1)</p> <p>5.~7.(略)</p>

備註：劃線部份為新修訂之規定。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄一 療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		篇數	篩選後篇數	
Pubmed	2017.02.102	#1	non hodgkin lymphoma	98167	3
		#2	rituximab	17058	
		#3	subcutaneous	130709	
		#4	#1 AND #2 AND #3	66	
		#5	"randomized "[All Fields]	6	
EMBASE	2017.02.102	#1	'non hodgkin lymphoma'/exp OR 'non hodgkin lymphoma'	154881	3
		#2	'rituximab'/exp OR rituximab OR 'mabthera'/exp OR mabthera	57540	
		#3	'subcutaneous'	217577	
		#4	#1 AND #2 AND #3	1,220	
		#5	"randomized control trial"[All Fields]	47	
Cochrane Library	2017.02.102	Search all text: (Mabthera OR rituximab) AND non-Hodgkin lymphoma AND subcutaneous, limited to "randomized control trial"		7	0



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		篇數	篩選後 篇數	
Pubmed	2017.1.12	#1	non hodgkin lymphoma	97792	0
		#2	(Mabthera) OR rituximab	16882	
		#3	subcutaneous	130225	
		#4	((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis))) OR economic evaluation	237578	
		#1 AND #2 AND #3 AND #4		1	
EMBASE	2017.1.12	#1	'non hodgkin lymphoma'/exp OR 'non hodgkin lymphoma'	151949	3
		#2	'rituximab'/exp OR rituximab OR 'mabthera'/exp OR mabthera	56656	
		#3	'subcutaneous'	343177	
		#4	'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'	253740	
		#1 AND #2 AND #3 AND #4		47	
Cochrane Library	2017.1.12	Search all text: (Mabthera OR rituximab) AND non-Hodgkin lymphoma AND subcutaneous, limited to Economic Evaluations	0	0	
CRD	2017.1.12	Mabthera OR rituximab	0	0	
INAHTA	2017.1.12	Mabthera OR rituximab	0	0	