

# 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

學名：ibrutinib

事由：

1. 嬌生股份有限公司（以下簡稱建議者）曾於民國 111 年 8 月提出 ibrutinib 用於治療慢性淋巴球性白血病（chronic lymphatic lymphoma, CLL）之給付規定修訂建議，由原「曾接受一種治療的 17p 缺失之 CLL 病人」族群，建議擴增為「曾接受一種治療之 CLL 病人」族群。而該案經同年 11 月經藥品專家諮詢會議討論，結論為建議者應檢視 ibrutinib 給付範圍，重新提出給付方案再議。
2. 建議者於民國 112 年 4 月重新建議擴增 ibrutinib 給付範圍至治療「未曾接受治療具有 17p 缺失的 CLL 病人」，因此衛生福利部中央健康保險署再次函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行評估，以供後續研議參考。
3. 後續，本案經民國 112 年 8 月及 11 月藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議擴增給付範圍並調整價格，本報告據此更新財務影響推估。

完成時間：民國 112 年 12 月 11 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

##### 1. 療效參考品

考量 WHO ATC 碼、我國藥品許可證與健保給付規定，並參考 ESMO 與 NCCN 臨床治療指引建議，本報告認為 acalabrutinib<sup>a</sup> 或合併 高劑量 methylprednisolone, rituximab 可為本案藥品合適的療效參考品。

##### 2. 主要醫療科技評估組織建議

組織	評估建議
CADTH/ pCODR（加 拿大）	於民國 105 年 11 月公告建議在成本效益需改善至可接受程度條件下，給付 ibrutinib 用於「未曾接受過治療且不適合以 fludarabine 為基礎治療的慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)病患病人」；其中包含具有 17p 缺失的 CLL 病人，治療時病人應具有良好體能狀態，並持續治療至疾病惡化或發生無法接受的毒性。  【建議理由】

<sup>a</sup> 經 112 年 2 月藥物共同擬訂會議藥品部分第 60 次決議納入健保給付用於治療 17p 缺失之 CLL 病人第一線治療，惟至今尚未生效。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組織	評估建議
	<p>pERC 認為 ibrutinib 相較於 chlorambucil 在無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、整體存活期 (overall survival) 與生活品質 (quality of life) 皆有改善，並且有中等但臨床可處理的藥品毒性。然而，審議期間仍缺乏相較於當時的標準治療穩健的直接或間接比較證據，故無法做出 ibrutinib 相對比較品具有臨床益處的結論。此外，ibrutinib 與病人對於口服藥品需求的價值一致。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 108 年 11 月會議建議給付 ibrutinib 作為具 17 缺失之 CLL/SLL 病人第一線治療<sup>b</sup>。</p> <p><b>【建議給付條件】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 未曾接受過治療</li> <li>2. WHO 體能狀態分數 0 至 2 分</li> <li>3. Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目</li> <li>4. 病人需具有一個以上 FISH 檢測之染色體 17p 缺失的證據</li> <li>5. 病人一生僅能以下列其中一項條件給付一次 ibrutinib：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 首次治療未曾接受過治療的 CLL/SLL，或</li> <li>(2) 首次治療復發或難治型的 CLL/SLL。</li> </ol> </li> <li>6. Ibrutinib 續用條件：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 病人先前已經接受 ibrutinib 治療，並由 PBS 給付</li> <li>(2) Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目</li> <li>(3) 接受 ibrutinib 治療期間未發生疾病惡化</li> </ol> </li> </ol> <p><b>【建議理由】</b></p> <p>PBAC 同意合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 為合適的參考品，並認為具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人對有效的治療有高度的臨床需求；另參考 ILLUMINATE 試驗，與 ALLIANCE 試驗和 RESONATE-2 試驗之單純間接比較結果，認為 ibrutinib 單獨治療與合併 <u>ibrutinib, chlorambucil</u> 療效相似；進而認為 ibrutinib 相較於合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 能改善部分病人的無疾病惡化存活期 (PFS)。此外，PBAC 也同意在建議的 17p 缺失族群，ibrutinib 的建議價格具有成本效益，簽訂的風險分擔協議 (risk sharing agreement, RSA) 包含第一線與復發/難治型病人的治療，同時依據更新的財務估計，說明在復發/難治型病人減少使用 ibrutinib 及/或 venetoclax 作為成本抵銷 (cost-offsets)。</p>

<sup>b</sup> 經查詢後續會議結果與藥品狀態，澳洲廠商並未進行後續程序，故此建議至今並未生效。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組織	評估建議
NICE (英國)	<p>於民國 106 年 1 月公告建議在許可適應症範圍內，收載 ibrutinib 單獨使用治療 CLL 成年病人，但須符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 曾接受過至少 1 線治療，或</li> <li>2. 具有 17p 缺失或 <i>TP53</i> 突變，且不適用化學免疫療法的病人；</li> <li>3. 僅在廠商同意依商業協議內容提供藥品時給付。</li> </ol> <p><b>【建議理由】</b></p> <p>NICE 委員會主要參考 RESONATE 試驗，但此試驗未納入 17p 缺失病人。英國廠商 (Janssen) 宣稱 RESONATE 試驗中曾接受治療的病人 (33%) 的療效分析結果可以外推至未曾接受過治療的病人；委員會認同上述推論，但尚不清楚結果可外推的程度，同時也注意到臨床專家表示以合併 <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> 治療具有 17p 缺失的 CLL 病人可能使疾病惡化且預後不佳。委員會另外留意到 Farooqui 等人在 2014 年的 ibrutinib 單組臨床試驗中納入未曾接受治療 17p 缺失的 CLL 病人。最後，委員會同意，在缺乏療效證據的情況下，可以考量曾接受過治療的病人治療結果，但這個結果具有不確定性。</p>
<p>縮寫：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫。</p>	

### 3. 相對療效與安全性

本報告經系統性文獻回顧搜尋後，未能發現比較 ibrutinib 與本案療效參考品，用於治療未經治療、具 17p 缺失 CLL 病人之研究文獻。本案藥品臨床實證主要來自一項第二期單臂臨床試驗，目的為評估 ibrutinib 用於治療 17p 缺失或 *TP53* 異常的高風險 CLL 病人之療效與安全性。此試驗納入未曾接受過治療或復發/難治型，且具有 *TP53* 異常的高風險 CLL 成年病人，並給予口服 ibrutinib 420 mg 每天一次，主要療效指標為整體反應。

試驗共納入 51 位病人，有 35 位未曾接受過治療，16 位為復發或難治型病人；51 位病人中有 47 位具有 17p 缺失，4 位 *TP53* 突變。截至資料切點 (2014 年 8 月)，共有 9 位 (18%) 病人終止治療，5 位發生疾病惡化，3 位死亡以及 1 位在納入試驗前即有何杰金氏淋巴瘤。受試者有 66% 為男性、年齡中位數為 62 歲、63% 病人 Rai stage 為第 III/IV 期。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗追蹤時間 24 週時，共有 48 位病人可評估整體反應，其中有 33 位未曾接受過治療的病人。33 位未曾接受過治療的病人中有 32 位 (97%；95%CI [86 to 100]) 達到客觀反應，包含 18 位 (55%) 部分反應與 14 位 (42%) 合併淋巴球增多的部分反應；而另一位病人在 0.4 個月時出現疾病惡化。所有病人與未曾接受治療病人在 24 個月時的存活與分別為 80%與 84%；24 個月無惡化存活百分比則分別為 82%與 9% (累積發生率)。

安全性方面，常見不良事件包括關節痛、腹瀉、皮疹、指甲皺褶、瘀血和肌肉痙攣或痙攣等，多為第 1 或 2 級。最常見第 3 級非血液不良事件為肺炎，沒有第 3 級以上出血事件。血液方面第 3 或 4 級不良事件包括：嗜中性白血球減少症 12 位 (24%)，貧血 7 位 (14%)，血小板減少症 5 位 (10%)。

### 二、醫療倫理

無系統性收集資料可供參考。本報告節錄主要醫療科技評估組織 CADTH 與 SMC 中之病友意見，以供參考。

#### 1. 醫療現況

CLL 的疾病症隨著疾病進展逐漸影響生活品質，病人會有焦慮、睡眠障礙、憂鬱及壓力，對日常生活影響最大的症狀為疲倦或缺乏活動力，以及淋巴球增加、淋巴結腫大和頻繁的感染，病人也反應呼吸短促和容易瘀血等，上述皆為 CLL/SLL 病人認為需要控制的疾病症狀。病人認為當前可得藥品有較多藥品毒性、低度抗腫瘤活性、令人不愉快的副作用與疾病復發相關。另一方面，病人認為有能力依據藥品副作用和療效指標結果選擇治療是非常重要的。此外，照顧者也反應處理治療副作用時情緒與心理負擔，大部分與情緒和安全性相關；也表達治療經濟負擔和需要到較遠的地點才能取得治療。

#### 2. 對新治療的期待

無法由化學治療獲得益處的病人希望有額外的治療選擇 (特別是非使用 fludarabine 的病人)，例如 17p 缺失的病人有其為滿足之醫療需求。病人指出 ibrutinib 是一個口服藥品，並且在耐受性、完成療程、感染頻率、從事日常活動的能力、注射時間和注射相關反應等方面有較少的影響，也指出他們願意為了獲得更長的壽命、忍受達到疾病緩解 (remission)、讓疾病得到控制，去忍受藥品的副作用。

#### 3. 新治療使用經驗

回饋意見的 18 位病人中有 6 位具有 17p 缺失，大部分病人表示 ibrutinib 的副作用屬於輕微，很快緩解也容易忍受，病人多數有一種以上副作用。最需要被處理的副

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作用包括淋巴球數量增加和淋巴結腫大，伴隨需控制的夜間盜汗及脾臟腫大。部分病人指出以 ibrutinib 治療後短期即可控制所有疾病症狀，能迅速並大幅改善生活品質。pERC 注意到診斷為 CLL/SLL 病人大部分年紀較大、較虛弱或屬於疾病晚期，因此對病人而言生活品質改善是重要的臨床指標。此外，藥品為口服用藥，亦不會降低免疫功能，可能可減少感染和監測的需求，皆可能降低病人和照顧者負擔。

### 三、財務影響

1. 建議者認為 ibrutinib(以下簡稱本品)擴增給付於「未曾接受治療且具有 17p 缺失的 CLL 病人」後，臨床使用地位為取代於第 60 次藥品共同擬訂會議決議給付但尚未正式生效之 acalabrutinib，其主要根據相關會議資料及自行設定之本品市佔率推估一線使用本品之人數，並考量病人接受治療以 24 個月為上限後，跨年度計算續用本品之病人數，另依本次建議調降之健保支付價推估本品藥費以及於其他適應症之降價節省費用。
2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，惟在病人次年度續用藥之比例部分，本報告依試驗結果進行調整，並以最新癌症登記年報之數據更新病人數；另外，因 acalabrutinib 之實際健保支付價尚未公告，本報告依共同擬訂會議紀錄之核價方式調整 acalabrutinib 之核算支付價，同時調整被取代藥費。建議者與本報告之未來五年推估結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
一線 del 17p CLL 之本品累計使用人數	第一年 5 人至第五年 20 人	第一年 4 人至第五年 17 人
一線 del 17p CLL 之本品年度藥費	第一年 0.1 億元至 第五年 0.4 億元	第一年 0.08 億元至 第五年 0.34 億元
一線 del 17p CLL 之財務影響	第一年節省 47 萬元至 第五年節省 188 萬元	第一年節省 31 萬元至 第五年增加 76 萬元
CLL+MCL* 之整體財務影響	第一年節省 0.10 億元至 第五年節省 0.12 億元	第一年節省 0.10 億元至 第五年節省 0.10 億元

\*被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma，為本品另一給付適應症範圍。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 112 年 8 月及 11 月健保署藥品專家諮詢會議結論(建議擴增給付範圍並調降本品健保支付價)更新財務影響推估，預估本品擴增給付後所新增之年度藥費約為第一年 0.08 億元至第五年 0.32 億元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年節省 66 萬元至第五年節省 73 萬元；若另外考量本品降價後對於已給付適應症所帶來之藥費節省後，則整體藥費財務影響約為第一年節省 0.18 億元至第五年節省 0.20 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

本案為嬌生股份有限公司（以下簡稱建議者）提出之 ibrutinib 申覆案。建議者於 2022 年 8 月提出 ibrutinib 用於治療慢性淋巴球性白血病（chronic lymphatic lymphoma, CLL）之給付條件修訂，由原限制用於「曾接受一種治療 17p 缺失之 CLL 病人」，建議擴增為「曾接受一種治療的 CLL 病人」族群。該案於同年 11 月經藥品專家諮詢會議討論，考量不具 17p 缺失的病人病程較長，且仍有化學治療藥品或免疫治療延長病人存活期，臨床急迫性不高，但財務衝擊過大，建議建議者重新檢視 ibrutinib 給付範圍；藥品專家諮詢會議建議將 TP53 突變納入，且若不具 17p 缺失的病人，使用 ibrutinib 前應先接受至少兩種治療方案，且兩方案至少四個療程失敗，建議建議者依前述條件重新提出給付方案再議。

建議者於 2023 年 4 月提出申覆，說明考量健保財務負擔，撤銷原建議，另外提出擴增 ibrutinib 給付範圍於治療「未曾接受治療具有 17p 缺失的 CLL 成年病人」，並對此建議提出給付規定修訂建議（詳見附錄一）。

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2023 年 4 月接獲衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，針對本案再次進行醫療科技評估，建議者提出之更新資料於 2023 年 4 月 26 日收訖。

### 二、 療效評估

#### （一） 臨床治療指引建議

本報告參考歐洲腫瘤學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）[1]與美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）[2]慢性淋巴性白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）臨床治療指引，針對「具有 17p 缺失或 TP53 突變 CLL 病人」臨床上第一線治療選擇，建議如下：

#### 1. ESMO 指引[1]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對具有 17p 缺失或 TP53 突變病人，早期偏好治療選擇有 acalabrutinib，ibrutinib，合併 venetoclax, obinutuzumab，單獨使用 venetoclax，或合併 idelalisib, rituximab（皆為證據等級 III，建議等級 A）<sup>c</sup>。

### 2. NCCN 指引（Version 2.2023）<sup>d</sup>[2]

- (1) 不建議具有 17p 缺失的 CLL 病人接受化學免疫治療，因治療反應率低；
- (2) 偏好治療包括 acalabrutinib±obinutuzumab、單獨使用 zanubrutinib、以及合併 venetoclax, obinutuzumab；
- (3) 其他建議治療藥品則有 alemtuzumab±rituximab、合併 高劑量 methylprednisolone, rituximab、單獨使用 ibrutinib 或 obinutuzumab，或合併 ibrutinib, venetoclax（category 2B）。

### （二）疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 ibrutinib 為布魯頓酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制劑，與多種 B 細胞惡性腫瘤的致病機制有關，包括慢性淋巴白血病、瀰漫性大型 B 淋巴瘤及濾泡淋巴瘤等。

目前本案藥品的主管機關核可之適應症包含：(1) 被套細胞淋巴瘤。(2) 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤。(3) 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤。(4) Waldenström 氏巨球蛋白血症。(5) 邊緣區淋巴瘤。(6) 慢性移植體抗宿主疾病。本次建議者申請 ibrutinib 之給付範圍擴增為「未曾接受治療具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病成年病人」。詳細給付條件詳如附錄一。

### 1. WHO ATC 分類碼查詢[3]

本案藥品 ibrutinib (Imbruvica<sup>®</sup>) 之 ATC 分類碼為 L01EL01，屬於 Antineoplastic and Immunomodulating Agents 抗腫瘤製劑和免疫調節劑/ Antineoplastic Agents 抗腫瘤製劑/ Protein Kinase Inhibitors 蛋白激酶抑制劑/ Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors 布魯頓酪氨酸激酶抑制劑。除了本案藥品，其他 ATC 前五碼同為 L01EL 者尚有 acalabrutinib 與 zanubrutinib。

<sup>c</sup> 證據等級 III 是基於前瞻性世代研究 (prospective cohort study)。建議等級分為 A 至 E，A 為強烈建議。

<sup>d</sup> 未註記建議等級的治療選擇皆為 category 2A。Category 2A 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢[4]

於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證》網頁，以「慢性淋巴球白血病」、「慢性淋巴球性白血病」、「慢性淋巴性白血病」、「白血病」或「淋巴瘤」等適應症關鍵字，搜尋許可證未註銷之藥品，搜尋結果除本案藥品外，疾病治療藥品成分有：acalabrutinib、venetoclax、rituximab、obinutuzumab、fludarabine、cyclophosphamide、bendamustine、vincristine、doxorubicin、chlorambucil 及 methylprednisolone。

### 3. 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項及藥品給付規定[5]

經查詢衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第九節 抗腫瘤藥物》內容，給付規定中包含「治療慢性淋巴球性白血病」之藥品成分有 rituximab、fludarabine、bendamustine 及 venetoclax（詳細給付規定請參閱附錄二）。而 cyclophosphamide、chlorambucil、vincristine 和 doxorubicin 為健保收載品項，未另訂藥品給付規定。

### 4. 相近臨床地位藥品

綜整前述查詢結果，參考 ESMO 與 NCCN 臨床治療指引，與本案藥品具有相近治療地位之藥品的藥品有 acalabrutinib、venetoclax、zanubrutinib、合併使用 venetoclax, obinutuzumab、acalabrutinib±obinutuzumab、alemtuzumab±rituximab、合併高劑量 methylprednisolone, rituximab 或單獨使用 obinutuzumab；上述藥品於目前藥品給付規定中，venetoclax 限先前曾接受至少 1 種治療，obinutuzumab 限制給付於濾泡性淋巴瘤病人的治療，而 zanubrutinib 與 alemtuzumab 則尚未取得慢性淋巴球性白血病之藥品許可適應症；acalabrutinib 經 2023 年 2 月藥物共同擬訂會議藥品部分第 60 次同意納入給付，惟給付規定尚未生效。目前已給付於 CLL/SLL<sup>°</sup> 第一線治療藥品，無論有無 17p 缺失，同樣給付化學免疫療法（如 fludarabine、bendamustine、rituximab），故本報告認為本案藥品的潛在療效參考品，包括 acalabrutinib 與化學免疫療法。前述藥品資訊詳如表一。

表一、與本案藥品臨床地位相近之藥品（詳細給付規定請參閱附錄二）

ATC 分類碼 成分	我國許可適應症 (僅列與本案相關內容)	劑型	單位 含量	健保現行給付條件 (僅列與本案相關內容)
L01EL02 acalabrutinib	慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) 或小	膠囊 劑	100 mg	建議收載中。

<sup>°</sup> Small lymphocytic lymphoma，小淋巴球性淋巴瘤。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分	我國許可適應症 (僅列與本案相關內容)	劑型	單位 含量	健保現行給付條件 (僅列與本案相關內容)
	淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成年 病人。			
L01FA01 rituximab	慢性淋巴球性白血病 (1) 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併 用，做為 CD20 陽性慢 性淋巴球性白血病 (CLL)病人的第一線用 藥。(2)適用於與化學 療法併用，做為復發/ 頑固性的 CD20 陽性慢 性淋巴球白血病病人的 治療用藥。	注 射 劑	10 mg/ ml	慢性淋巴球性白血病。
L01FA03 obinutuzumab	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 CD20 陽性慢性 淋巴球性白血病 (CLL) 患者。	注 射 液劑	25 mg/ ml	未給付於慢性淋巴性白 血病。
L01XX52 venetoclax	慢性淋巴球性白血病 (CLL) : 與 obinutuzumab 併用，適 用於先前未曾接受過 治療的慢性淋巴球性 白血病病人。適用於治 療先前曾接受至少一 線治療之具有或不具 有 17p 缺失的慢性淋 巴球性白血病病人。	膜 衣 錠	10, 50, 1 00 mg	慢性淋巴球性白血病。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分	我國許可適應症 (僅列與本案相關內容)	劑型	單位 含量	健保現行給付條件 (僅列與本案相關內容)
L01BB05 fludarabine	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人。	凍 晶 注 射 劑	25 mg/ ml	以本品作為第一線治療，限用於 (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。(94/10/1) (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。(106/11/1)
L01AA09 bendamustine	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。	凍 晶 注 射 劑	2.5 mg/ ml	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癥症等)相關疾病之 CLL 病人。

### (三) 主要醫療科技評估組織建議

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 Library /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。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	報告日期
CADTH/ pCODR (加拿大)	於 2016 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 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 Library /PubMed /Embase 搜尋結果
建議者提供之資料	於 2023 年 4 月 26 日收訖。

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

### 1. 加拿大 CADTH/pCODR[6]

加拿大衛生部 (Health Canada) 核准 ibrutinib 與本案相關的適應症為「未曾接受過治療的慢性淋巴性白血病 (CLL) 成年病人，包含 17p 缺失病人」。本報告於 2023 年 5 月 2 日止，搜尋加拿大 CADTH 公開網頁，查獲與本案相關之評估報告一份，摘述於後。

#### (1) 最終決議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審查會議 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 於 2016 年 11 月公告最終決議有條件收載 ibrutinib，以成本效益改善至可接受程度為條件，給付 ibrutinib 於「未曾接受過治療且不適合以 fludarabine 為基礎治療的慢性淋巴球性白血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)病患<sup>f</sup>病人」，其中包含具有 17p 缺失的 CLL 病人，治療時病人應具有良好體能狀態，並持續治療至疾病惡化或發生無法接受的毒性。

#### (2) 決議理由 (療效部分)

pERC 認為 ibrutinib 相較於 chlorambucil 顯示整體有淨臨床益處 (net clinical benefit)，包含在無疾病惡化存活期 (progression-free survival)、整體存活期 (overall survival) 與生活品質 (quality of life) 皆有改善，並且有中等但臨床可處理的藥品毒性。然而，pERC 也認為審議期間仍缺乏相較於當時的標準治療穩健的直接或間接比較證據，故無法做出 ibrutinib 相對比較品具有臨床益處的結論。此外，ibrutinib 與病人對於口服藥品需求的價值一致，但 pERC 仍認為 ibrutinib 相較於其他現有治療的相對臨床益處具有不確定性。

<sup>f</sup> 小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL): 病理上被認為與 CLL 為同一種疾病的不同進程分期，治療方式亦相似。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

另一方面，pERC 認為 ibrutinib 與 chlorambucil 相比不具有成本效益，並且強調可能低估潛在的重大財務衝擊。

### (3) 參考品

過去未曾接受過治療且不適用 fludarabine 為基礎治療的 CLL/SLL 病人，標準治療為合併 obinutuzumab, chlorambucil。

### (4) 臨床實證資料考量

- A. pERC 參考臨床試驗 RESONATE-2g，認為 ibrutinib 相較於 chlorambucil 顯示整體淨臨床益處，但進一步說明審議期間尚未有 ibrutinib 與其他加拿大標準治療的直接或間接的療效比較證據，也因此無法得知 ibrutinib 與當時標準治療的相對成本效益。此外，pERC 也注意到 RESONATE-2 試驗追蹤時間較短，仍需要較長時間的追蹤減少臨床效益的不確定性。在試驗結束時，整體存活期的的風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.44 (95% CI 0.21 to 0.92)，並有 41% 病人從 chlorambucil 組交換到 ibrutinib 組。
- B. pERC 認同 ibrutinib 在未曾接受過治療的病人療效和在曾接受過治療的病人療效具有一致性，主要基於第二期臨床試驗 Farouki et al. 2015 試驗 h 結果與第三期臨床試驗 RESONATE-2 結果具有一致性，因此同意 RESONATE-2 的治療結果能外推至具有 17p 缺失的病人，並且認為未接受治療的 17p 缺失的病人過於罕見，可能無法執行第三期臨床試驗。另外也參考納入未曾接受過治療 CLL 病人的 O'Brien et al 2014 和 Byrd et al 2015 試驗，試驗中具有 17p 缺失的病人數太少 (n=2/31, 6%)，難以由分析結果解讀未曾接受過治療的 17p 缺失病人的療效，但整體試驗結果與 Farouki et al. 2015 試驗一致。
- C. pERC 總結尚無法得知 ibrutinib 與其他治療 (如靜脈輸注化學治療) 在未曾接受過治療的 CLL/SLL 病人的最佳選用順序，並且重申 chlorambucil 與 ibrutinib 在第一線治療比較的情境並不符合加拿大當時的臨床實務，而且沒有 ibrutinib 與標準治療的直接比較證據，也說明尚無臨床資料支持在第一線 ibrutinib 治療失敗後使用合併 obinutuzumab,

<sup>g</sup> RESONATE-2 為第三期隨機對照試驗，納入未曾接受治療且不具 17p 缺失的 65 歲以上 CLL 病人，分為 ibrutinib 與 chlorambucil 兩組。試驗追蹤時間中位數 82.7 個月時，主要療效指標無疾病惡化存活期風險比為 0.154 (95% CI 0.108 to 0.220)。

<sup>h</sup> Farouki et al. 2015 試驗納入 18 歲以上病人共 51 位，其中 35 位未曾接受過治療，51 位病人有 47 位具有 17p 缺失。有 97% 病人達到客觀反應 (95% CI 86 to 100)，追蹤 24 個月的預估整體存活率為 84% (95% CI 72 to 100)，預估累計疾病惡化發生率為 9% (95% CI 1 to 27)。詳細試驗資訊詳見相關電子資料庫搜尋段落。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

chlorambucil。因此，pERC 無法依據實證資料建議用藥順序，各省分的給付決議須依可得的用藥選擇考量最佳治療方案。

### (5) 其他考量

- A. pERC 參考 RESONATE-2 第三期臨床試驗，考量納入 65 歲以上且不具有 17p 缺失的病人：
  - a. pERC 認為 RESONATE-2 的臨床試驗結果可外推至 65 歲以下病人，因為 65 歲以下不適用 fludarabine 為基礎治療的病人，治療選擇與 65 歲以上病人相同；也說明 ibrutinib 的治療應考量因為共病症而不適用 fludarabine 為基礎治療的病人，而非考量年紀。
  - b. 因第二期臨床試驗中納入具有 17p 缺失病人的分析結果，與 RESONATE-2 試驗中不具有 17p 缺失的病人治療效果一致，加上 ibrutinib 的作用機轉顯示對於無論是否具有 17p 缺失的病人皆有療效；此外，臨床指引小組（Clinical Guidance Panel, CGP）認為不太可能執行具有 17p 缺失病人的第三期臨床試驗，因此 pERC 認為 RESONATE-2 臨床試驗結果能外推至具有 17p 缺失的病人。
- B. pERC 的給付建議中，ibrutinib 可作為未曾接受過治療的 CLL/SLL 病人用藥選擇，且無論在是否具有 17p 缺失的病人皆有展現療效，據此，pERC 認為 17p 突變檢測可能不是決定是否接受 ibrutinib 治療的條件，前線治療不需要提供檢測結果，但也同意省級諮詢小組（Provincial Advisory Group, PAG）指出疾病復發後進行檢測可以了解是否有突變情形。

### (6) 安大略省與英屬哥倫比亞省省之給付規定

- A. 英屬哥倫比亞省（British Columbia）
  - a. AST/ALT 小於 3 倍上限值（ $3 \times \text{ULN}$ ）。
  - b. 開始治療前需取得恩慈用藥計畫（Compassionate Access Program, CAP）核准。
- B. 安大略省（Ontario）
  - c. 病人應具有染色體 17p 缺失或 TP53 突變或未突變的免疫球蛋白重鏈變異區（immunoglobulin heavy chain variable region, IgHV）
  - d. 續用條件：病人接受 ibrutinib 治療期間未發生疾病惡化。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 澳洲 PBAC[7-9]

本報告於 2023 年 5 月 2 日止，搜尋澳洲 PBAC 公開網頁，查獲與本案相關之評估報告三份，分別為 2017 年 11 月[7]、2018 年 3 月[8]以及 2019 年 11 月[9]會議之建議。

PBAC 於 2017 年 11 月[7]會議之結論為不建議給付 ibrutinib 於「未曾接受過治療，且不適用以 fludarabine 為基礎治療的 CLL/SLL 病人」。PBAC 雖然認同 ibrutinib 與合併 chlorambucil, rituximab 或合併 chlorambucil, ofatumumab 相比，在無疾病惡化存活期（progression-free survival, PFS）與整體存活期（overall survival, OS）有臨床益處，但是與合併 chlorambucil, obinututumab 的效益尚未證實。另一方面，雖然病人偏好在早期治療階段接受 ibrutinib 治療，但委員會認為大部分病人沒有急迫的醫療需求，且仍有其他現有且有效的第一線治療（其他治療的 PFS 中位數至少達 16 個月，並且安全性具有不劣性）。此外，PBAC 認為澳洲廠商（Janssen-Cilag Pty Ltd）提出 ibrutinib 的給付建議，對於「不適用 fludarabine 為基礎治療」的病人族群定義不明確，PBAC 認為 ibrutinib 給付於未曾接受過治療的病人應該增加使用限制。

澳洲廠商（Janssen-Cilag Pty Ltd）於第一次申請後，再次檢附資料申請 ibrutinib 於「復發或難治型被套細胞淋巴瘤病人」以及「第一線治療不適用 fludarabine 為基礎治療的 CLL/SLL 病人」，於 2018 年 3 月會議討論[8]；本報告於此僅摘述 CLL/SLL 部分內容。PBAC 考量 ibrutinib 成本效益在廠商提出價格協議的情況下仍然具有不確定性，並且財務預估值過高，因此不建議給付 ibrutinib 於第一線治療 CLL/SLL 病人；前次評估中考量與其他比較品的安全性不劣性，PBAC 認為在更新的 RESONATE-2 臨床試驗結果中更加支持前次評估在心房顫動的安全顧慮；此外，PBAC 認為，ibrutinib 的使用應依據 RESONATE-2 試驗條件定義疾病惡化、限制 ibrutinib 於 CLL/SLL 病人只能用一次，以及訂定 ibrutinib 首次處方與續用之條件。考量以上實證資料與財務影響，PBAC 拒絕給付 ibrutinib 於「第一線治療不適用 fludarabine 為基礎治療的 CLL/SLL 病人」。

澳洲廠商（Janssen-Cilag Pty Ltd）於 2019 年再次提出 ibrutinib 於「具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人第一線治療」，以下摘述 PBAC 決議與評估考量[9]。

#### (1) 委員會決議

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC 於 2019 年 11 月會議建議給付 ibrutinib 於「第一線治療具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人」<sup>i</sup>，並且需符合以下所有條件：

- A. 未曾接受過治療；
- B. WHO 體能狀態分數 0 至 2 分；
- C. Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目；
- D. 病人需具有一個以上螢光原位雜交檢測(fluorescence in situ hybridisation, FISH) 染色體 17p 缺失的證據
- E. 病人一生僅能以下列其中一項條件給付一次 ibrutinib：
  - (a) 首次治療未曾接受過治療的 CLL/SLL，或
  - (b) 首次治療復發或難治型的 CLL/SLL。
- F. Ibrutinib 續用條件：
  - (a) 病人先前已經接受 ibrutinib 治療，並由 PBS 給付
  - (b) Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目
  - (c) 接受 ibrutinib 治療期間未發生疾病惡化

### (2) 決議理由

PBAC 認為具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人對有效的治療有高度的臨床需求，而 ibrutinib 相較於合併 obinutuzumab, chlorambucil 能改善部分病人的無疾病惡化存活期 (PFS)。此外，PBAC 也同意在建議的 17p 缺失族群，ibrutinib 的建議價格具有成本效益，簽訂的風險分擔協議 (risk sharing agreement, RSA) 包含第一線與復發/難治型病人的治療，同時依據更新的財務估計，說明在復發/難治型病人減少使用 ibrutinib 及/或 venetoclax 作為成本抵銷 (cost-offsets)。

### (3) 比較品

委員會同意合併 obinutuzumab, chlorambucil 為合適的參考品。

### (4) 臨床實證資料評估

- A. 委員會參考臨床試驗 ILLUMINATE<sup>j</sup>，認為儘管試驗中具有 17p 缺失的病人數少，但分析結果仍可以支持合併 obinutuzumab, ibrutinib 在 PFS 統計上顯著優於合併 obinutuzumab, chlorambucil，同時也留意到兩組間在 OS 不具有統計上顯著差異。

<sup>i</sup> 然而，經查詢該次會議之藥品建議流程狀態 (Medicine Status) 與 2022 年 12 月會議報告，因澳洲廠商未完成給付流程，此建議至今仍未生效[10, 11]。

<sup>j</sup> ILLUMINATE 試驗比較合併 obinutuzumab, ibrutinib 與合併 obinutuzumab, chlorambucil 於未曾接受過治療並具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人的療效與安全性

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- B. 單用 ibrutinib 的 PFS 優於合併 obinututumumab, chlorambucil 的宣稱，是基於單用 ibrutinib 的療效與合併 obinututumumab, ibrutinib 相似，而此宣稱是源自單純單組間接比較 (naïve indirect comparisons)<sup>k</sup>，儘管證據強度不穩固，但 PBAC 同意此病人群體有高度未滿足醫療需求，且假設 ibrutinib 單獨治療與合併 obinututumumab, chlorambucil 在此病人群體中療效相似應屬合理，因此 PBAC 認為單用 ibrutinib 優於合併 obinututumumab, chlorambucil 的宣稱雖然具有不確定性但是合理的。
- C. PBAC 接受依據 ILLUMINATE 試驗，合併 obinututumumab, ibrutinib 的安全性在接受治療的前九個月不劣於合併 obinututumumab, chlorambucil，但是在九個月後較合併 obinututumumab, chlorambucil 差；此外，PBAC 認為儘管安全性考量是基於間接比較結果，前述推論仍為合理。
- D. PBAC 留意到收載 ibrutinib 於第一線治療 CLL/SLL 病人將與臨床治療指引<sup>1</sup> 建議一致，而 ibrutinib 一生僅能給付一次的限制能使具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人提早接受 ibrutinib 治療。

### 3. 英國 NICE[12]

本報告於 2023 年 5 月 2 日，搜尋英國 NICE 公開網頁，查獲一份 ibrutinib 於治療「曾接受治療的 CLL 病人」與「未曾接受過治療的 17p 缺失或 TP53 突變的 CLL 病人」的評估報告，本報告以下簡要摘述與本案相關，治療「未曾接受過治療的 17p 缺失或 TP53 突變的 CLL 病人」之評估結果。

#### (1) 委員會決議

建議在許可適應症範圍內，ibrutinib 單獨使用治療 CLL 成年病人，須符合以下條件：

- A. 曾接受過至少 1 線治療，或
- B. 具有 17p 缺失或 TP53 突變，且不適用化學免疫療法的病人；
- C. 僅在廠商同意依商業協議內容提供藥品時給付。

#### (2) 決議理由

<sup>k</sup> ILLUMINATE 試驗之合併 obinututumumab, chlorambucil 組與：一、ALLIANCE 試驗之 ibrutinib 組單純對比 PFS (皆選取具 17 缺失受試者群體)；二、與 RESONATE-2 試驗 ibrutinib 組單純對比 PFS 和 OS (皆選取不具 17p 缺失受試者群體對比)。比較結果顯示合併 obinututumumab, chlorambucil 與 ibrutinib 單獨治療相比並無統計上顯著差異。PBAC 指出試驗間異質性未能校正，且 17p 缺失人數極少，使此結果具有明顯限制。

<sup>1</sup> 包括慢性淋巴性白血病國際工作坊 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, iwCLL) 2018 版、NCCN 2018 版與 ESMO 2015 版。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

委員會參考 RESONATE 試驗，但留意到此試驗未納入 17p 缺失病人。英國廠商（Janssen）宣稱 RESONATE 試驗中曾接受治療的病人（33%）的療效分析結果可以外推至未曾接受過治療的病人，委員會認同上述推論但尚不清楚結果可外推的程度，同時也注意到臨床專家表示以合併 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab 治療具有 17p 缺失的 CLL 病人可能使疾病惡化且預後不佳。

委員會另外留意到 Farooqui 等人在 2014 年的 ibrutinib 單組臨床試驗中納入未曾接受治療 17p 缺失的 CLL 病人，而英國廠商未以此結果預估 ibrutinib 療效。最後，委員會同意，在缺乏療效證據的情況下，可以考量曾接受過治療的病人治療結果，但這個結果具有不確定性。

### (3) 參考品

委員會同意合併 idelalisib, rituximab 或者最佳支持療法（best supportive care, BSC）為 ibrutinib 於未曾接受過治療 17p 缺失或 TP53 突變病人合適的參考品。

### (4) 其他考量

委員會邀請英國廠商申請癌症藥品基金（Cancer Drugs Fund, CDF），以加強 17p 缺失與 TP53 突變病人的臨床證據。對此，廠商則提出目前已有觀察性實證資料說明 ibrutinib 在此族群的療效，透過 CDF 蒐集更多證據無法處理 ibrutinib 在此族群的不確定性。英國廠商另外提供 243 位未曾接受過治療或復發/難治型 17p 缺失病人數據資料，在追蹤 30 個月時整體存活期與無疾病惡化存活期中位數仍未達到，用以支持不申請 CDF 的決定。依上述討論，委員會同意無法透過 CDF 蒐集更多臨床資料解決不確定性。

## （四）其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織：蘇格蘭 SMC[13]

#### (1) 委員會決議

蘇格蘭 SMC 於 2016 年 8 月公告審議結果，建議給付 ibrutinib，並限制用於不適用化學免疫療法且未曾接受治療的 17p 缺失或 TP53 突變之 CLL 病人。此建議考量：一、英國廠商（Janssen-Cilag Ltd）持續提供 NHSScotland 病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS），或提供與 PAS 同等或更低價格時；二、病人與臨床參與會議（Patient and clinician Engagement meeting）內容。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (2) 決議理由

Ibrutinib 的在風險較高的 17p 缺失的病人與在復發/難治型 CLL 病人有相似的治療效果，並且為有效的口服治療，口服的給藥途徑在病人需要到院接受靜脈注射藥品之外的選擇。整體而言，ibrutinib 治療能改善病人的生活品質，並且臨床專家也認同 ibrutinib 具有療效與可接受的安全性。

### (3) 參考品

委員會同意合併 idelalisib, rituximab 為 ibrutinib 於未曾接受過治療 17p 缺失，且不適用化學免疫療法的 CLL 病人的合適參考品。

### (4) 臨床療效考量

- A. 委員會主要參考 RESONATE 試驗（比較 ibrutinib 與 ofatumumab）。由於缺少直接比較證據，英國廠商提供兩份間接比較研究（ibrutinib 相較醫師的選擇 [physician's choice, PC]，以及 ibrutinib 相較合併 idelalisib, rituximab），以 ofatumumab 為共同比較品，透過 Bucher 統計方法，並且以合併 idelalisib, ofatumumab 組的結果替代（proxy）合併 idelalisib, rituximab，進行間接比較。結果顯示 ibrutinib 相較 PC 有較佳的整體反應率、PFS 和 OS，相較合併 idelalisib, ofatumumab 僅有較佳的 OS。
- B. 上述間接比較須留意以下限制：醫師的選擇可能無法反映臨床實務、合併 idelalisib, rituximab 的結果是以合併 idelalisib, ofatumumab 替代（儘管臨床專家表示一般來說是合理的）、研究族群間的差異與 ofatumumab 在研究間不同的分析結果。
- C. 考量未曾接受治療的 17p 缺失 CLL 病人實證資料有限，復發/難治型 CLL 病人的試驗分析結果可作為替代。
- D. RESONATE 試驗排除嚴重心血管疾病的病人，考量 CLL 病人的年齡中位數為 72 歲，可能影響試驗結果應用到臨床實務的外推性。
- E. 委員會參考 RESONATE 試驗，歐洲公共評估報告（European Public Assessment Report, EPAR），未接受過治療 17p 缺失且不適合化學免疫療法的 CLL 病人治療選擇有限（僅 fludarabine 或 alemtuzumab），加上這些治療對病人而言較具毒性，因此 ibrutinib 對病人是較有益處的。然而，ibrutinib 在治療前述病人的實際療效仍不清楚，而且沒有與其他治療選擇（如合併 idelalisib, rituximab）的相對療效證據。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

# 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 Cochrane Library/ PubMed/ Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 作為搜尋條件，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)、療效測量指標量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，搜尋條件整理如下：

Patient	未曾接受過治療且具 17p 缺失的 CLL 成年病人
Intervention	單獨使用 Ibrutinib
Comparator	未限制
Outcome	未限制
Study design	隨機分派臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析

### (2) 搜尋結果

於 2023 年 5 月 10 日止，搜尋 Cochrane Library/ PubMed/ Embase 電子資料庫，分別查獲 169 筆、63 筆及 414 筆資料。

經逐篇摘要與標題審閱，排除重複文獻、非單獨使用 ibrutinib、未納入具有 17p 缺失病人族群等文獻，初步納入「單獨使用 ibrutinib 在未曾接受過治療且具 17p 缺失 CLL 病人」與其他藥品的療效與安全性之臨床試驗與間接比較研究共 5 筆文獻。本報告進一步評估初步納入文獻，考量 Langerbeins (2022)<sup>n</sup>[14]、Jones(2016)<sup>o</sup>[研討會摘要][15]、O'Brien (2014)<sup>p</sup>[16]三項研究中，主要分析族群並非具有 17p 缺失病人，故未於本報告中摘述此 3 項研究之試驗設計與分析結果。本報告最終依文獻搜尋結果納入 2 篇文獻做為療效評估 (1 篇第二期單組臨床試驗[17]與 1 篇整合分析[18]) 之參考。

另一方面，查驗中心先前已針對 ibrutinib 用於治療經至少一種治療過後之 17p 缺失 CLL 病人一案完成一份醫療科技評估報告[19]；其中亦已摘述

<sup>n</sup> Langerbeins 2022：為第三期、雙盲、安慰劑對照試驗 (CLL12)，納入未曾接受治療的 Binet A 的 CLL 病人，1：1 分配至 ibrutinib 組 (182 人) 或安慰劑組 (181 人)。納入具有 17p 缺失病人的為次族群分析結果。具有 17p 缺失病人共 13 位，分別為 ibrutinib 組 6 位，安慰劑組 7 位。具有 17p 缺失病人的次族群分析結果，兩組的無疾病惡化事件存活期 (event-free survival, EFS) 的風險比為 0.19 (95% CI 0.02 to 1.77)。

<sup>o</sup> Jones 2016：納入四項試驗 (PCYC-1102、PCYC-1103、PCYC-1112[RESONATE]與 PCYC-1117[RESONATE-17]) 進行具有 17p 缺失病人的整合分析。243 位具有 17p 缺失病人中，有 241 位為復發或難治型病人，2 位未曾接受過治療。研究結果未針對未接受過治療的 17p 缺失病人進行分析。此研究療效指標結果 ORR (包括合併淋巴球增多的部分反應) 為 84%；PFS 中位數估計值為 32 個月 (95% CI 28 to 40)；30 個月 OS 估計值為 67% (95% CI 59 to 74)

<sup>p</sup> O'Brien 2014：為第 1b/2 期臨床試驗，比較 CLL/SLL 老年病人前線接受 ibrutinib 420 或 840 mg 治療。共納入 31 位病人，其中 2 位具有 17p 缺失，試驗結果未針對 17p 缺失病人進行分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

RESONATE 試驗相關內容。該試驗雖有對 17p 缺失病人進行次族群分析，但其受試者先前已接受過治療，且對照組 ofatumumab 於我國並無 CLL 許可適應症，故本報告不再摘錄其內容。此外，ibrutinib 與潛在療效比較品 acalabrutinib 的直接比較證據已摘述於 2021 年 acalabrutinib 的醫療科技評估報告[20]，惟此第三期臨床試驗納入族群為「曾接受過治療的 CLL 病人」，並包括 17p 缺失病人，與本案目標治療族群不符<sup>q</sup>，故本報告未納入療效評估。

### A. 第二期臨床試驗 NCT01500733[17]

此第二期、單組、單中心臨床試驗 NCT01500733<sup>r</sup>，試驗目的為評估 ibrutinib 治療 TP53 異常(包括 17p 缺失或 TP53 突變)高風險 CLL 病人的療效與安全性，納入未曾接受過治療或復發/難治型(relapse or refractory)CLL 病人，且具有 TP53 異常的成年病人，給予口服 ibrutinib 420 mg 每天一次，主要療效指標為整體反應(overall response)。試驗設計如表二，本報告主要摘述具有 17p 缺失病人數據。

表二、NCT01500733 試驗設計

試驗設計	第二期、單組非比較試驗 (NCT01500733)	
病人條件	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 依據 WHO 標準診斷為 CLL，包括 SLL，並且依 FISH 檢測結果至少具有 10% 17p13.1 缺失，或具有 TP53 突變的 CLL 細胞。</li> <li>• 18 歲以上成年病人。</li> <li>• ECOG 分數 0、1 或 2 分。</li> <li>• 嗜中性白血球 (neutrophil) 至少 500 個/<math>\mu</math>L，</li> <li>• 依 IWCLL 標準需要治療<sup>s</sup>。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歲以下病人。</li> <li>• 組織型態出現轉變 (transformed disease)。</li> <li>• 自體免疫性的溶血性貧血或需要類固醇治療的血小板低下。</li> <li>• 肝功能不良 (總膽色素<math>\geq</math>1.5 倍上限值或 AST/ALT<math>\geq</math>2.5 倍上限值不包含 Gilbert's disease 造成之膽色素上升與因肝臟浸潤[infiltration]造成的肝臟酵素值上升)。</li> <li>• 腎功能不良 (肌肝酸濃度<math>\geq</math>2.0 mg/mL 或腎絲球過濾率<math>\leq</math>50 mL/min)。</li> </ul>

<sup>q</sup> Byrd 2021 共納入 533 人，平均年齡為 66 歲，病人皆至少接受過一線治療，具 del(17)(p13.1) 的病人比例為 45.2%。追蹤時間中位數為 40.9 個月，acalabrutinib 組與 ibrutinib 組的 PFS 皆為 38.4 個月 (HR=1.00 [0.79, 1.27])；17p 缺失次族群分析 PFS HR 則為 0.20 (0.28 to 1.27)。

<sup>r</sup> 由美國國家心臟、肺和血液研究所和國家癌症研究所、丹麥癌症協會、諾和諾德基金會、美國國立衛生研究院醫學研究學者計劃和 Pharmacyclics Inc. 的校內研究計劃出資執行。

<sup>s</sup> 原則上為 Binet stage C，或 Rai stage III 或 IV；Binet stage B 或 Rai stage I 則需要有疾病活性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> <li>正在接受相當於 20 mg/天的 prednisone 的類固醇治療及 warfarin 治療的病人，曾接受上述藥品的病人應有至少 4 週的藥物廓清期 (washout period)。</li> </ul>
分組	口服 Ibrutinib 420 mg 每天一次。
主要療效指標	治療 24 週時整體反應率 (overall response rate, ORR)
次要療效指標	安全性 <sup>†</sup> 、整體存活期 (overall survival, OS)、無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、最佳治療反應 (best response) 與結節反應 (nodal response)
統計分析	針對 ORR，在型一誤差為 0.05、統計檢定力為 90% 下，設定虛無假說為 15%，對立假說為 40%。此外，計算反應時間點為 24 週時。

試驗自 2011 年 12 月至 2014 年 1 月共納入 51 位病人，有 35 位未曾接受過治療，16 位為復發或難治型病人；51 位病人中有 47 位具有 17p 缺失，4 位 TP53 突變，整體追蹤時間中位數為 24 個月 (IQR<sup>u</sup> 12.9 to 27.0)，未接受過治療者的追蹤時間中位數為 15 個月 (IQR 12.5 to 25.7)。病人基期特質如表三。

截至資料切點 (2014 年 8 月)，共有 9 位 (18%) 病人終止治療，5 位發生疾病惡化<sup>v</sup>，3 位死亡以及 1 位在納入試驗前即有何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin's Lymphoma)。

表三、病人基期特質

病人基期特質	未曾接受過治療 n=35	復發或難治型 <sup>w</sup> n=16
追蹤中位數，月 (IQR)	15 (12.5 to 25.7)	26 (25.4 to 28.3)
年齡	62 (33 to 82)	62 (56 to 79)
性別，人(%)		
女	12 (34%)	8 (50%)

<sup>†</sup> 不良事件依據美國國家癌症機構不良事件共同術語標準第 4.0 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 評估；血液學不良事件則依據 IWCLL (International Workshop on CLL) 標準評估。

<sup>u</sup> IQR：四分位距 (interquartile range)。

<sup>v</sup> 3 位導因於 Richter's 轉形 (transformation)，2 位為前淋巴球性轉形 (prolymphocytic transformation)；5 位病人出現疾病惡化的時間中位數為 7.5 個月 (IQR 7.2 to 15.0)。

<sup>w</sup> 曾接受過治療線別中位數為 4 線 (範圍 1 至 7 線)，包含 13 位 (81%) 曾接受核酸類似物，8 位 (50%) 接受烷化劑 (alkylator)，9 位 (56%) 接受 bendamustine、14 位 (88%) 接受 rituximab、2 位 (13%) 接受 ofatumumab 以及 1 位 (6%) 接受異體造血幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

男	23 (66%)	8 (50%)
Rai 分期第III/IV期	22 (63%)	12 (75%)
無 IGHV 突變	22 (63%)	12 (75%)
17p 缺失 CLL 癌細胞比例 (%)	61 (13 to 97)	42 (12 to 94)
脾臟腫大(體積≥315 mL)	30 (86%)	14 (88%)
資料為中位數 (範圍) 或人數 (%)		
IGHV, immunoglobulin heavy chain variable gene; IQR, interquartile range。		

試驗追蹤時間 24 週時，共有 48 位病人可評估整體反應，其中有 33 位未曾接受過治療的病人。3 位未進入療效分析病人中，1 位是先前曾治療過，因感染死亡，判定為無關；2 位是先前未曾治療過，1 位發現已有何杰金氏淋巴瘤、1 位亦因感染死亡並判定為無關。33 位未曾接受過治療的病人中有 32 位 (97%；95%CI[86 to 100]) 達到客觀反應，包含 18 位 (55%) 部分反應與 14 位 (42%) 合併淋巴球增多的部分反應；而唯一未達客觀反應的病人是在 0.4 個月時出現疾病惡化。在 48 位可評估的病人有 44 位 (94%；95%CI[87 to 100]) 達到最佳反應；未曾接受過治療的 33 位病人有 32 位 (97%；95%CI[87 to 100]) 達到最佳反應。其餘療效指標結果如表四。

表四、試驗療效指標分析結果

療效指標	所有可評估病人 n=48	未曾接受過治療病人 n=33
<b>主要療效指標</b>		
24 週時反應，人 (%)		
整體反應率	44 (92%)	32 (97%)
完全反應	-	-
部分反應	24 (50%)	18 (55%)
合併淋巴球增多的部分反應	20 (42%)	14 (42%)
穩定疾病	3 (6%)	-
疾病惡化	1 (2%)	1 (3%)
<b>次要療效指標</b>		
最佳治療反應，人 (%)		
完全反應	5 (10%)	4 (12%)
部分反應	32 (67%)	23 (70%)
合併淋巴球增多的部分反應	8 (17%)	5 (15%)
穩定疾病	2 (4%)	-

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效指標	所有可評估病人 n=48	未曾接受過治療病人 n=33
疾病惡化	1 (2%)	1 (3%)
24 個月整體存活估計值 (OS), % (95% CI)	80% (68 to 94)	84% (72 to 100)
24 個月無疾病惡化 (PFS), % (95% CI)	82% (71 to 94)	[累積發生率] 9% (1 to 27)

另外，試驗比較 24 週相較於基期的 CLL 細胞百分比，用以評估 17p 缺失是否對 ibrutinib 具有抗性。在 43 位可評估的病人，有 20 位 (47%) CLL 細胞百分比下降 (降低中位數 48% [IQR 18.7 to 82.8%])，20 位 (47%) 百分比上升 (上升中位數 12% [4.2 to 43.9%])，3 位 (6%) 維持不變。20 位 CLL 細胞百分比上升的病人皆未發生疾病惡化，18 位 (90%) 達到臨床反應，2 位 (10%) 維持疾病穩定。所有病人在資料切點時 (2014 年 8 月) 皆持續於試驗中接受治療。

安全性方面，非血液不良事件大多為第 1 或 2 級，常見不良事件包括關節痛 (arthralgia)、腹瀉、皮疹、指甲皺褶 (nail ridging)、瘀血和肌肉痙攣或痙攣。最常見第 3 級非血液不良事件為肺炎 (3 位；6%)，沒有第 3 級以上出血事件，除了 1 位病人因第 3 級紅疹降低治療劑量，其餘皆不需要降低劑量或退出試驗。血液方面第 3 或 4 級不良事件包括：嗜中性白血球減少症 12 位 (24%；其中 4 位接受顆粒球聚落刺激因子 [granulocyte colony-stimulating factor])，貧血 7 位 (14%)，血小板減少症 5 位 (10%)。

### B. Ibrutinib 於 TP53 異常 CLL 病人第一線治療長期療效整合分析 (pooled-analysis) [18]

ibrutinib 於過去的試驗中，已顯示在 TP53 突變 CLL 病人族群的療效，此研究透過整合第二及第三期臨床試驗的試驗結果，評估 ibrutinib 在 TP53 變異 (TP53 aberrations) 病人的長期治療療效與安全性。

研究取接受單獨使用 ibrutinib 的試驗 (PCYC-1122e [NCT01500733] 與 RESONATE-2 [PCYC-1115/16])，以及接受 ibrutinib 合併抗 CD-20 抗體的試驗 (PCYC-1130 [NCT02264574] 與 ECOG-ACRIN E1912 [NCT02048813]) 試驗結果資訊，以試驗主持人評估之 PFS、OS、ORR、完全反應 (CR) 及安全性為療效

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

指標進行分析<sup>x</sup>。個別病人資料 (individual patient data) 由 Pharmacyclics LLC (Abbvie 子公司) 透過 Yale Open Data Access 提供。

由前述 4 項臨床試驗中共納入 89 位具有 *TP53* 突變的 CLL 病人，其中接受單獨使用 ibrutinib 有 45 位，接受合併 ibrutinib, 抗 CD-20 抗體有 44 位。所有病人皆具有 17p 缺失 (n=47) 或 *TP53* 突變 (n=53)，11 位病人同時具有 17p 缺失與 *TP53* 突變 (58 人有檢測 *TP53*)。此整合分析所有病人追蹤時間中位數為 49.8 個月 (範圍 0.1 to 95.9)，分析時仍有 41 位病人持續接受 ibrutinib 治療，其中 31 位治療超過 5 年，20 位治療超過 6 年。病人基期特質如表五。

表五、納入整合分析的病人特質

病人特質	所有病人(n=89)
年齡中位數，歲 (範圍)	65 (33 to 87)
年齡≥65 years，人(%)	46 (52)
男性，人(%)	61 (69)
Rai分期，人(%)	
0至II	42 (47)
III或IV	47 (53)
腫瘤體積(≥5 cm) <sup>*</sup> ，人(%)	33 (38)
血中乳酸去氫酶濃度中位數 (範圍) <sup>†</sup> ，U/L	233 (52 to 2,568)
未突變IGHV <sup>‡</sup> ，人(%)	60 (69)
17p 缺失，人(%)	47 (53)
<i>TP53</i> 突變 <sup>§</sup> ，人(%)	53 (91)
同時具17p 缺失與 <i>TP53</i> 突變 <sup>¶</sup> ，人(%)	11 (69)

\* 88 位病人資料。<sup>†</sup> 63 位病人資料。<sup>‡</sup> 87 位病人資料。<sup>§</sup> 58 位病人資料。<sup>¶</sup> 16 位病人資料。

療效分析方面，所有病人在追蹤時間中位數為 49.8 個月時，PFS 中位數未達到(95% CI 67.3 個月 to 無法估計);在 47 位具有 17p 缺失或 *TP53* 突變病人，PFS 中位數未達到 (95% CI 60.0 個月 to 無法估計);在 11 位同時具有 17p 缺失與 *TP53* 突變病人，PFS 中位數為 42.8 個月 (95% CI 7.2 個月 to 無法估計);在 31 位具有 17p 缺失但未知 *TP53* 狀態的病人，PFS 中位數未達到 (95% CI 66.8 個月 to 無法估計)。整體反應分析結果如表六。

表六、試驗主持人評估整體反應率

整體反應率	所有病人 n=89

<sup>x</sup> 統計分析方法:PFS 與 OS 以 Kaplan–Meier 方法估計;ORR 以由試驗主持人依據 2008 年 IWCLL 指引評估。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ORR, n (%) [95% CI]	83 (93) [86 to 98]
CR, n (%) [95% CI]	35 (39) [29 to 50]
最佳整體反應, n (%)	
完全反應(CR)	35 (39)
部分反應(PR)	48 (54)
合併淋巴球增多的部分反應(PR-L)	1 (1)
穩定疾病(Stable disease)	2 (2)
未知(Not available)	3 (3)

安全性分析結果，所有病人 (n=89) 在接受 ibrutinib 治療時間中位數為 45.9 個月時 (範圍 0.1 to 95.5)，第三級以上不良事件在接受 ibrutinib 治療的第一年發生率最高，而後逐年下降。共有 18 位病人 (20%) 出現次發性惡性腫瘤，最常見為非黑色素皮膚癌 (n=12, 13%)，其他次發性腫瘤包括黑色素瘤 2 位、前列腺癌 2 位、多發性骨髓瘤 1 位與其他未明示腫瘤 (neoplasm type not specified) 4 位。停用 ibrutinib 治療的原因如下表七。

表七、停用 ibrutinib 治療的原因分析

停用 ibrutinib 原因	人數, 人(%)
疾病惡化	18 (20)
試驗終止(Study termination by sponsor)	10 (11)
不良事件	9 (10)
病人退出試驗	6 (7)
死亡	3 (3) <sup>y</sup>
試驗主持人決定	2 (2)

### (五) 建議者提供資料

建議者提供與療效評估之資料，包含：

- 流行病學資料 3 篇
- NCCN Ver 3.2022 與 ESMO (2020 版)於 CLL 病人的臨床治療指引
- 英國 NICE、澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 醫療科技評估組織給付評估公開報告

<sup>y</sup> 因敗血性休克 (septic shock)、未伴隨嗜中性白血球低下之敗血症 (sepsis without neutropenia) 與猝死 (sudden death)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

- 與 2 篇發表研究：RESONATE-17、Jones 等人的整合分析

本報告評估建議者提供資料，在臨床治療指引 NCCN 於 2023 年公告之最新建議與 2022 年已有不同；主要醫療科技評估組織之評估報告，檢附之澳洲 PBAC 之評估報告之給付族群為曾經接受過治療的 CLL 病人，與本次建議未曾接受過治療的病人族群不相符。

建議者提供之 2 篇發表研究，RESONATE-17 試驗納入病人皆曾接受過至少 1 線治療（曾接受過的治療中位數為 2 線），與本案建議治療目標族群不同；而在 Jones 等人的整合分析研究[研討會摘要]，雖然研究設計的納入病人條件符合本次建議者提出之範圍，但試驗最終僅有 2 位病人符合本次建議提出之「未曾接受過治療」目標族群，難以由研究分析結果評估未曾接受過治療的 17p 缺失 CLL 病人之療效與安全性。

### （六）療效評估結論

本案藥品 ibrutinib 為布魯頓酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑，與包括慢性淋巴白血病、瀰漫性大型 B 淋巴瘤及濾泡淋巴瘤等惡性腫瘤致病機制有關。Ibrutinib 許可適應症範圍包含被套細胞淋巴瘤、CLL/SLL（具或不具 17p 缺失）、Waldenström 氏巨球蛋白血症、邊緣區淋巴瘤、慢性移植體抗宿主疾病；目前獲健保給付之適應症包含被套細胞淋巴瘤與具 17p 缺失之 CLL。

本次建議者提出申覆，建議 ibrutinib 之給付範圍擴增至「未曾接受治療具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病成年病人」。

#### 1. 療效參考品

綜整 WHO ATC 碼、我國藥品許可證與健保給付規定的查詢結果，並參考 ESMO 與 NCCN 臨床治療指引建議，與本案藥品具有相近治療地位之藥品的藥品有 acalabrutinib、venetoclax、zanubrutinib、合併 venetoclax, obinutuzumab、acalabrutinib±obinutuzumab、alemtuzumab±rituximab、合併 高劑量 methylprednisolone, rituximab 或單獨使用 obinutuzumab。

考量上述藥品於目前健保的給付規定<sup>z</sup>，目前我國已給付於 CLL/SLL 第一線治療藥品，無論有無 17p 缺失，同樣給付化學免疫療法（如 fludarabine、

<sup>z</sup> Venetoclax 限先前曾接受至少 1 種治療，obinutuzumab 限制給付於濾泡性淋巴瘤病人的治療，而 zanubrutinib 與 alemtuzumab 則尚未取得慢性淋巴球性白血病之藥品許可適應症，acalabrutinib 經 2023 年 4 月第 61 次共同擬訂會議同意納入給付，惟給付規定尚未生效。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bendamustine、rituximab)，故本報告認為 acalabrutinib<sup>aa</sup>與化學免疫療法皆可為本案藥品合適的療效參考品。

### 2. 主要醫療科技評估組織建議

#### (1) 加拿大 CADTH

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 專家審查會議(pCODR Expert Review Committee, pERC)於2016年11月公告最終決議有條件收載 ibrutinib，以成本效益改善至可接受程度為條件，給付 ibrutinib 於「未曾接受過治療且不適合以 fludarabine 為基礎治療的慢性淋巴球性白血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)病患病人」，其中包含具有 17p 缺失的 CLL 病人，治療時病人應具有良好體能狀態，並持續治療至疾病惡化或發生無法接受的毒性。

#### (2) 澳洲 PBAC

PBAC 分別於 2017 年 11 月、2018 年 3 月與 2019 年 11 月會議討論，並於前兩次會議不建議給付 ibrutinib 於「未曾接受過治療，且不適用以 fludarabine 為基礎治療的 CLL/SLL 病人」；最終於 2019 年 11 月會議審議同意建議給付 ibrutinib 於「第一線治療具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人」，並且需符合以下所有條件：

- A. 未曾接受過治療
- B. WHO 體能狀態分數 0 至 2 分
- C. Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目
- D. 病人需具有一個以上 FISH 檢測之染色體 17p 缺失的證據
- E. 病人一生僅能以下列其中一項條件給付一次 ibrutinib：
  - (a) 首次治療未曾接受過治療的 CLL/SLL，或
  - (b) 首次治療復發或難治型的 CLL/SLL。
- F. Ibrutinib 續用條件：
  - (a) 病人先前已經接受 ibrutinib 治療，並由 PBS 給付
  - (b) Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目
  - (c) 接受 ibrutinib 治療期間未發生疾病惡化

PBAC 同意合併 obinutumumab, chlorambucil 為合適的參考品，並認為具有 17p 缺失的 CLL/SLL 病人對有效的治療有高度的臨床需求；另參考 ILLUMINATE

<sup>aa</sup> acalabrutinib 經 2023 年 2 月第 60 次共同擬訂會議藥物部分同意納入給付用於 17p 缺失 CLL 第一線治療，惟至今給付規定尚未生效。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗，與 ALLIANCE 試驗和 RESONATE-2 試驗之單純間接比較結果，認為 ibrutinib 單獨治療與合併 ibrutinib, chlorambucil 療效相似；進而認為 ibrutinib 相較於合併 obinutuzumab, chlorambucil 能改善部分病人的無疾病惡化存活期(PFS)。此外，PBAC 也同意在建議的 17p 缺失族群，ibrutinib 的建議價格具有成本效益，簽訂的風險分擔協議 (risk sharing agreement, RSA) 包含第一線與復發/難治型病人的治療，同時依據更新的財務估計，說明在復發/難治型病人減少使用 ibrutinib 及/或 venetoclax 作為成本補償 (cost-offsets)。

### (3) 英國 NICE

於 2017 年 1 月公告評估結果，建議 ibrutinib 在許可適應症範圍內，單獨使用治療 CLL 成年病人，須符合以下條件：

- A. 曾接受過至少 1 線治療，或
- B. 具有 17p 缺失或 TP53 突變，且不適用化學免疫療法的病人；
- C. 僅在英國廠商同意依商業協議內容提供藥品時給付。

委員會參考納入曾接受過治療受試者之 RESONATE 試驗，但留意到此試驗未納入 17p 缺失病人。委員會認同廠商宣稱 RESONATE 試驗中曾接受治療的病人 (33%) 的療效分析結果可以外推至未曾接受過治療的病人，但尚不清楚結果可外推的程度，同時也注意到臨床專家表示以合併 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab 治療具有 17p 缺失的 CLL 病人可能使疾病惡化且預後不佳。

委員會另外留意到 Farooqui 等人在 2014 年的 ibrutinib 單組臨床試驗中納入未曾接受治療 17p 缺失的 CLL 病人，而英國廠商未以此結果預估 ibrutinib 療效。最後，委員會同意，在缺乏療效證據的情況下，可以考量曾接受過治療的病人治療結果，但這個結果具有不確定性。

### 3. 相對療效與安全性

本報告經查詢 Cochrane Library/ Pubmed/ Embase 等電子資料庫，獲得 2 項研究可做為療效評估之參考，但此兩項研究皆無對照組可供比較。此外，ibrutinib 與同為 BTK 之潛在療效比較品 acalabrutinib 尚無於第一線治療 17p 缺失 CLL 病人的直接比較證據。

#### (1) 第二期臨床試驗

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此第二期、單組、單中心臨床試驗 NCT01500733 評估未曾接受過治療或復發/難治型，且具有 TP53 異常的高風險 CLL 成年病人的療效與安全性。符合條件之受試者會給予口服 ibrutinib 420 mg 每天一次，主要療效指標為整體反應。

試驗共納入 51 位病人，有 35 位未曾接受過治療，16 位為復發或難治型病人；51 位病人中有 47 位具有 17p 缺失，4 位 TP53 突變。截至資料切點（2014 年 8 月），共有 9 位（18%）病人終止治療，5 位發生疾病惡化，3 位死亡以及 1 位在納入試驗前即有何杰金氏淋巴瘤。

試驗追蹤時間 24 週時，共有 48 位病人可評估整體反應，其中有 33 位未曾接受過治療的病人。33 位未曾接受過治療的病人 32 位（97%；95%CI [86 to 100]）達到客觀反應，包含 18 位（55%）部分反應與 14 位（42%）合併淋巴球增多的部分反應；而另一位病人在 0.4 個月時出現疾病惡化。所有病人在 24 個月時的存活與無惡化存活百分比分別為 80%與 82%；未曾接受治療病人則分別為 84%與 9%（累積發生率）。

安全性方面，常見不良事件包括關節痛、腹瀉、皮疹、指甲皺褶、瘀血和肌肉痙攣或痙攣等，多為第 1 或 2 級。最常見第 3 級非血液不良事件為肺炎，沒有第 3 級以上出血事件。血液方面第 3 或 4 級不良事件包括：嗜中性白血球減少症 12 位（24%），貧血 7 位（14%），血小板減少症 5 位（10%）。

### (2) 整合分析

此研究透過整合第二及第三期臨床試驗（PCYC-1122e [NCT01500733] 與 RESONATE-2 [PCYC-1115/16]）（PCYC-1130[NCT02264574]與 ECOG-ACRIN E1912[NCT02048813]）的試驗結果，透過個別病人資料，評估 ibrutinib 在 TP53 突變病人的長期治療療效與安全性。

由前述 4 項臨床試驗中共納入 89 位具有 TP53 異常的 CLL 病人，其中接受單獨使用 ibrutinib 有 45 位。所有病人皆具有 17p 缺失(n=47)或 TP53 突變(n=53)，11 位病人同時具有 17p 缺失與 TP53 突變。所有病人追蹤時間中位數為 49.8 個月（範圍 0.1 to 95.9），分析時仍有 41 位病人持續接受 ibrutinib 治療，其中 31 位治療超過 5 年，20 位治療超過 6 年。

療效分析結果顯示，在追蹤時間中位數為 49.8 個月時，所有病人、47 位具有 17p 缺失或 TP53 突變病人、11 位同時具有 17p 缺失與 TP53 突變病人、31 位具有 17p 缺失但未知 TP53 狀態的病人，PFS 中位數皆未達到；89 位納入病人有 83 位達到客觀反應。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (3) 總結

目前已知具有 17p 缺失 CLL 病人接受化學免疫療法的存活中位數約為 2 至 3 年。本報告經系統性文獻搜尋後，目前對於具有 17p 缺失的 CLL 病人，目前並未獲得 ibrutinib 與療效參考品的直接比較證據。本報告參考前述第二期單組臨床試驗及整合分析研究結果，認為 ibrutinib 於未曾接受過治療 17p 缺失 CLL 病人在客觀反應率上應有其效果，但與參考品相比是否可延長病人 PFS 或 OS 尚無法得知。

### 4. 醫療倫理

無系統性蒐集文獻可供參考。本報告以下摘述加拿大 CADTH 與蘇格蘭 SMC 於分別於評估報告中參考的病人意見。

#### (1) 加拿大病友意見

病友意見指出 CLL 的疾病症隨著疾病進展逐漸影響生活品質，病人會有焦慮、睡眠障礙、憂鬱及壓力，對日常生活影響最大的症狀為疲倦或缺乏活動力，以及淋巴球增加、淋巴結腫大和頻繁的感染，病人也反應呼吸短促和容易瘀血等，上述皆為 CLL/SLL 病人認為需要控制的疾病症狀。病人認為當前可得藥品<sup>bb</sup>和較多藥品毒性、較低抗腫瘤活性、令人不愉快的副作用與疾病復發相關。另一方面，病人認為有能力依據藥品副作用和療效指標結果選擇治療是非常重要的。此外，照顧者也反應處理治療副作用時情緒與心理負擔，大部分與情緒和安全性相關；也表達治療經濟負擔和需要到較遠的地點才能取得治療。

無法由化學治療獲得益處的病人希望有額外的治療選擇（特別是非使用 fludarabine 的病人）。病人指出 ibrutinib 是一個口服藥品，並且在耐受性、完成療程、感染頻率、從事日常活動的能力、注射時間和注射相關反應等方面有較少的影響，也指出他們願意為了獲得更長的壽命、忍受達到疾病緩解（remission）、讓疾病得到控制，去忍受藥品的副作用。

回饋意見的 18 位病人中有 6 位具有 17p 缺失，大部分病人表示 ibrutinib 的副作用屬於輕微，很快緩解也容易忍受，病人多數有一種以上副作用。最需要被處理的副作用包括淋巴球數量增加和淋巴結腫大，伴隨需控制的夜間盜汗及脾臟腫大。部分病人指出 ibrutinib 控制所有疾病症狀，能迅速並大幅改善生活品質。

---

<sup>bb</sup> 病人表示曾接受過的治療常見的副作用包括疲倦、貧血、噁心、血小板低下、口瘡、紅疹或嚴重搔癢以及感染。病人認為最不願意忍受的副作用有腫瘤溶解症後群（tumor lysis syndrome）、呼吸困難和肺炎。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

pERC 注意到診斷為 CLL/SLL 病人大部分年紀較大、較虛弱或屬於疾病晚期，因此對病人而言生活品質改善是重要的臨床指標。

# 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/INAHTA/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)	於 2016 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 3 月、2018 年 6 月以及 2020 年 3 月公告 3 份相關評估報告。
NICE (英國)	於 2017 年 1 月公告。
SMC (蘇格蘭)	於 2016 年 8 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [6]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2016 年 11 月公告最終建議 (final recommendation)，在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受範圍的條件下，建議給付 ibrutinib 用於「先前未曾接受過治療且不適合以含 fludarabine 療法治療的 CLL/SLL 病人」。

委員會建議的理由為，依據 RESONATE-2 試驗中 ibrutinib 相較於 chlorambucil 能顯著延長無惡化存活期，並改善整體存活期及生活品質，顯示 ibrutinib 相較於 chlorambucil 具有淨臨床效益，且 ibrutinib 有中等但可處理的毒性反應。然而，根據廠商建議的價格，ibrutinib 相較於 chlorambucil 並不符合成本效益；此外，委員會亦了解到 chlorambucil 並非加拿大現行臨床上的標準治療，且目前缺乏 ibrutinib 與標準治療（合併 obinutuzumab, chlorambucil）的直接比較或間接比較，故無法得知 ibrutinib 相較於標準治療的臨床效益；因此委員會表示在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受範圍的條件下方建議給付 ibrutinib。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

另外，針對是否具有 17p 缺失部分，委員會表示，雖然 RESONATE-2 試驗並未包含具有 17p 缺失之病人，然依據一項針對未接受過治療且其中包含 92% 具 17p 缺失病人的試驗結果顯示，ibrutinib 的效益及安全性結果與 RESONATE-2 試驗一致，且其作用情形與先前在已接受過治療族群所觀察到的結果一致；此外，委員會考量具 17p 缺失族群屬於較難治之族群，具有用藥選擇上的需求，且 pCODR 的臨床指導小組（Clinical Guidance Panel, CGP）表示執行一針對 17p 缺失族群之第三期臨床試驗的可能性較低；因此，綜合上述考量，委員會認為可將 RESONATE-2 試驗的結果外推至具 17p 缺失之族群，故在最終建議中並未針對是否具有 17p 缺失之條件進行限制。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商使用分段存活模型（partitioned survival model），以加拿大醫療付費者觀點評估 ibrutinib 相較於 chlorambucil 用於「先前未曾接受過治療且不適合以含 fludarabine 療法治療的 CLL 病人」的成本效益，模型包含無惡化期、惡化期以及死亡三種健康狀態，評估期間設定為 15 年。療效資料主要來自 RESONATE-2 試驗；成本部分納入藥品及管理成本、不良事件成本及臨終治療成本；各健康狀態效用值參考 RESONATE-2 試驗中 EQ-5D-5L 的結果。廠商的分析結果顯示，ibrutinib 相較於 chlorambucil 的 ICER 值為 101,405 加幣/QALY gained。

委員會就廠商的經濟分析主要提出以下限制：（1）由於 RESONATE-2 試驗的追蹤時間較短（PFS 追蹤時間中位數 18.4 個月），ibrutinib 的長期效益具不確定性，故廠商假設 ibrutinib 相較於 chlorambucil 在試驗追蹤時間結束後的 OS 風險比（hazard ratio）與試驗追蹤期間皆相同之方式具不確定性，並可能高估 ibrutinib 之效益；（2）廠商的分析結果顯示 ibrutinib 組在惡化健康狀態的 QALY 高於 chlorambucil 組，CGP 表示使用 ibrutinib 的病人在惡化後可繼續有較高的 QALY 並不合理。

pCODR 的經濟指導小組（Economic Guidance Panel, EGP）首先針對上述限制進行兩項調整：（1）考量 CLL 病人的診斷年齡及先前相關 CLL 藥品之評估結果，將模型評估期間縮短為 10 年；（2）依據一包含延長追蹤 RESONATE-2 試驗病人的蒐集資料集，EGP 將試驗追蹤時間結束後的 OS 風險比調整為資料集於 28 個月時之分析結果（0.44）。在此兩項調整後，EGP 重新分析的結果顯示，ibrutinib 相較於 chlorambucil 的 ICER 值為 141,616 加幣/QALY gained。

此外，EGP 另進行三項調整以保守推估 ICER 的上限值：（1）由於試驗追蹤時間結束後的長期效益具不確定性，故保守假設試驗後之 PFS 及 OS 風險比皆等於 1；（2）由於 CGP 表示病人以此些藥品治療的生活品質應相似，故保守假設

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ibrutinib 與 chlorambucil 的效用值無差異；(3) 雖然加拿大目前於後線治療並無標準治療，但先保守假設 ibrutinib 組在後線治療中有 50% 會使用 idelalisib。而在以上調整後，EGP 保守推估 ibrutinib 相較於 chlorambucil 的 ICER 值上限可能為 233,945 加幣/QALY gained。

綜合上述，EGP 推估 ibrutinib 相較於 chlorambucil 的 ICER 值介於 141,616 加幣/QALY gained 至 233,945 加幣/QALY gained 之間；委員會依據上述結果表示，在廠商建議的 ibrutinib 價格下，ibrutinib 相較於 chlorambucil 不符合成本效益，在改善 ibrutinib 成本效益至可接受範圍的前提下，方建議給付 ibrutinib。

### 2. PBAC (澳洲) [7-9]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2018 年 3 月、2018 年 6 月以及 2020 年 3 月發布共三份公開摘要文件 (Public Summary Document)，最終建議收載 ibrutinib 用於「具 17p 缺失 CLL/SLL 病人的第一線治療<sup>cc</sup>」，惟須透過風險分攤協議 (risk sharing arrangement, RSA) 改善 ibrutinib 的成本效益。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商最初提交一份比較 ibrutinib 與「包含三種現行治療組合(合併 rituximab, chlorambucil、合併 obinutuzumab, chlorambucil、合併 ofatumumab, chlorambucil) 之混合對照組 (blended comparator)<sup>dd</sup>」用於「先前未曾接受過治療且不適合以含 fludarabine 化學免疫療法 (chemoimmunotherapy) 治療的 CLL/SLL 病人」的成本效用分析，使用馬可夫模型，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。療效參數取自三個試驗 (RESONATE-2、CLL11 及 COMPLEMENT-1) 的間接比較；效用值部分參考 RESONATE-2 試驗中 EQ-5D

<sup>cc</sup> 另須符合以下所有條件：

1. 未曾接受過治療；
2. WHO 體能狀態分數 0 至 2 分；
3. Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目；
4. 病人需具有一個以上螢光原位雜交檢測 (fluorescence in situ hybridisation, FISH) 染色體 17p 缺失的證據；
5. 病人一生僅能以下列其中一項條件給付一次 ibrutinib：
  - (1) 首次治療未曾接受過治療的 CLL/SLL，或
  - (2) 首次治療復發或難治型的 CLL/SLL。
6. Ibrutinib 續用條件：
  - (1) 病人先前已經接受 ibrutinib 治療，並由 PBS 給付
  - (2) Ibrutinib 為治療 CLL/SLL 唯一給付之項目
  - (3) 接受 ibrutinib 治療期間未發生疾病惡化

<sup>dd</sup> 三種治療組合占比分別為合併 rituximab, chlorambucil (61.3%)、合併 obinutuzumab, chlorambucil (29.4%)、合併 ofatumumab, chlorambucil (9.3%)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之結果及相關文獻。廠商所估計之 ICER 值為 75,000 至 105,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會表示廠商所估計之 ICER 值高於可接受程度且有許多不確定性，主要包含以下限制：(1) 由於 RESONATE-2 試驗的追蹤時間較短(約 18 個月)，ibrutinib 的長期效益具不確定性；(2) 考量族群多為年齡高於 70 歲且可能有共病之病人，以及療效參數所參考試驗的追蹤時間較短，廠商將評估期間設定為 20 年如此長期不甚合適；(3) 依據廠商提供之療效間接比較，委員會認同 ibrutinib 相較於合併 rituximab, chlorambucil 及合併 ofatumumab, chlorambucil 有臨床效益，然 ibrutinib 相較於合併 obinutuzumab, chlorambucil 的部分則具有不確定性，故不建議以混合治療組合作為對照組。

因此，委員會建議廠商進行以下調整後再次提交結果以進行評估：(1) 說明不適合以含 fludarabine 療法治療之定義；(2) 更新 RESONATE-2 試驗之 PFS 及 OS 數據；(3) 將評估期間縮短為 10 年，並以合併 rituximab, chlorambucil 作為對照組進行成本效用分析，且 ICER 值結果須低於 15,000 至 45,000 澳幣/QALY gained(與先前建議給付合併 obinutuzumab, chlorambucil 於一線 CLL 之結果一致，並低於建議給付 ibrutinib 於 R/R CLL 時之結果)。

接續，在 2018 年 6 月的報告中，廠商進行調整後再次提交資料 (minor submission)，包含改以合併 rituximab, chlorambucil 作為對照組、將評估期間調整為 10 年、提出風險分攤協議 (risk sharing arrangement, RSA) 透過還款 (rebate) 降低 ibrutinib 價格等；調整後之 ICER 值為 45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間。委員會表示由於此次為 minor submission 故難以清楚了解分析中的細節；然依據廠商提交之分析結果，在考量 RSA 的還款後 ICER 值 (45,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間) 仍高於前次委員會所要求之「低於 15,000 至 45,000 澳幣/QALY gained」，因此仍不建議收載 ibrutinib 於 CLL/SLL 第一線治療。

後續，在 2020 年 3 月的報告中，廠商申請 ibrutinib 給付用於「具 17p 缺失 CLL/SLL 病人的第一線治療」，並重新提交一份比較 ibrutinib 及合併 obinutuzumab, chlorambucil 作為第一線治療<sup>ee</sup> 的成本效用分析，模型採用以 partitioned survival analysis 方法建立 Markov cohort 的混合模型 (Hybrid model)，共包含六個健康狀態 (第一線無惡化、第一線惡化、第二線無惡化、第二線惡化、第三線以上治療及死亡)，評估期間為 10 年。療效參數主要取自 ILLUMINATE 試驗；效用值部分參考 ILLUMINATE 試驗中 EQ-5D 之結果及相關文獻。廠商所

<sup>ee</sup> 模型中共模擬三線治療，介入組為第一線 ibrutinib→第二線合併 venetoclax, rituximab→第三線合併 idelalisib, rituximab；對照組為第一線合併 obinutuzumab, chlorambucil→第二線 ibrutinib→第三線合併 venetoclax, rituximab。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估計之 ICER 值在 ibrutinib 最大量之調劑價格 (Dispensed Price for Maximum Quantity, DPMQ) 下為 75,000 至 105,000 澳幣/QALY gained 之間。

委員會表示雖然廠商以 ILLUMINATE 試驗之合併 ibrutinib, obinutuzumab 療效結果作為模型中單用 ibrutinib 之療效數據導致 ibrutinib 相較於合併 obinutuzumab, chlorambucil 之 PFS 效益具不確定性，然考量具 17p 缺失族群有高度的臨床需求，故認為廠商之假設屬可接受範圍；另外，當 ibrutinib 價格調降至與 R/R CLL/SLL 中相同並考量 ibrutinib 之 RSA (同時包含第一線及 R/R CLL/SLL) 時，則 ICER 值可下降為 15,000 至 45,000 澳幣/QALY gained，相較於合併 ibrutinib, obinutuzumab 具有成本效益。因此，委員會最終建議在符合條件下收載 ibrutinib 於具 17p 缺失 CLL/SLL 第一線治療。

### 3. NICE (英國) [12]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2017 年 1 月發布一份科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)，建議收載 ibrutinib 以單一療法用於「(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 del)或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法 (chemo-immunotherapy) 之 CLL 成人病人」，惟廠商須依病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 提供 ibrutinib。

針對未接受過治療且具 17p del 或 TP53 基因突變的病人族群，廠商提交的經濟模型中的數據大多來自於整體病人族群的結果，委員會考量由於缺乏此族群的實證資料，故認同廠商的做法。在廠商提供的價格折扣下，由於 ibrutinib 符合臨終治療準則，其與合併 idelalisib, rituximab 相比之 ICER 值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內 (50,000 英鎊/QALY gained)，因此 NICE 建議收載；相關內容查驗中心已於 2018 年 3 月完成的評估報告中說明，本報告於此不再詳述。

### 4. SMC (蘇格蘭) [13]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 8 月公告一份相關評估報告，建議收載 ibrutinib 用於治療「第 17 對染色體短臂缺失(17p del)或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法之 CLL 病人」。此項建議是基於廠商能提供病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，或是在 PAS 價格與牌價為相同或更低的條件下所建議。相關內容查驗中心已於 2018 年 3 月完成的評估報告中說明，本報告於此不再重述。

### 5. 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

### (1) 搜尋方法

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：

Population	納入條件：previously untreated CLL with 17p deletion 排除條件：未設限
Intervention	ibrutinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis; cost-benefit analysis; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 5 月 12 日，以“chronic lymphocytic leukaemia”、“ibrutinib”及“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致之文獻及無法調閱全文之文獻後，無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

## 四、財務影響

本案含 ibrutinib 成分藥品 Imbruvica<sup>®</sup>（以下簡稱本品）目前已被健保給付用於「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 (MCL)病人」及單獨使用於「具有 17p 缺失且先前曾接受至少 1 種包括 alkylating

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

agent 與 anti-CD20 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發的慢性淋巴球性白血病 (CLL)病人」；建議者本次申請修訂包含：

1. 擴增本品單獨使用於未接受過任何治療之具 17p 缺失 CLL 病人(以下簡稱一線 del 17p CLL)
2. 若擴增於一線 del 17p CLL 則降低本品健保支付價

### (一) 建議者之推估

建議者預估本次修訂後，於擴增部分可取代 acalabrutinib，未來五年藥費財務影響為第一年節省 47 萬元至第五年節省 188 萬元；若考量本品降價後對於已給付適應症所帶來之藥費節省，則整體藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.12 億元。有關建議者之推估方式摘要如後：

#### 1. 臨床地位

建議者表示若本品擴增於未接受過治療之具 17p 缺失 CLL 病人，將會取代現行治療中各種化療處方組合；然在財務影響推估中，建議者以取代 acalabrutinib 市場進行計算。因此，本報告於此以取代 acalabrutinib 表示。

#### 2. 目標族群人數

建議者依據 Calquence® (acalabrutinib)醫療科技評估報告[20]中查驗中心所推估未來五年新診斷 del 17p CLL 病人數第一年 40 人至第五年 61 人，接著參考同份報告假設符合給付規定<sup>ff</sup>比例 50%，據此推估目標族群人數為第一年 20 人至第五年 31 人。

#### 3. 本品使用人數

建議者考量 acalabrutinib 已於第 60 次共同擬訂會議決議給付，且在「一線 del 17p CLL」的治療效果相對化學免疫治療有顯著的改善，故假設在原情境中，acalabrutinib 市占率為第一年 60%至第五年 75%，傳統化學免疫治療市占率為第一年 40%至第五年 25%；而在新情境中，建議者認為本品的治療效果亦同

<sup>ff</sup> 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

- I. 進行性的血液相惡化至 Hb <10.0 gm/dL 或 PLT <100 K/uL，且無其他原因可以解釋。
- II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。
- III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。
- IV. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。
- V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。
- VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

acalabrutinib 相對化學免疫治療有顯著的改善，故假設本品會瓜分 acalabrutinib 原有的部分市場；接續，建議者考量 acalabrutinib 給付於一線 del 17p CLL 的時間早於本品，故認為本品市佔率於前期會略低於 acalabrutinib。

綜上，建議者以新情境中本品市佔率，推估未來五年開始使用本品之一線 del 17p CLL 人數為第一年 5 人至第五年 11 人。由於每位病人上限可接受 24 個月治療，若跨年度計算用藥人數，則本品累計用藥人數為第一年 5 人至第五年 20 人。

#### 4. 本品年度藥費

本品年度藥費部分，由於每位病人上限可接受 24 個月治療，故藥費需跨年度計算。建議者將同一年內的本品使用人數分為「治療第一年」及「治療第二年」，並依據一篇本品之統合分析文獻[18]及 Calquence® (acalabrutinib) 醫療科技評估報告中估計使用一線 acalabrutinib 之第 12 個月無疾病惡化存活率 90%，假設在第一年開始治療的病人中有 90% 可在第二年繼續接受治療，據此推估各年度治療第一年及第二年之人數；接著依據本次建議調整之健保支付價，及用法用量每日三顆，估算未來五年本品年度藥費為第一年 0.1 億元至第五年 0.4 億元。

#### 5. 被取代品年度藥費

如前所述，建議者預估本品擴增於一線 del 17p CLL 將會取代 acalabrutinib 部分市場。由於 acalabrutinib 的治療上限同為 24 個月，故建議者採用與本品相同方式推估各年度治療第一年及第二年之人數；並依據其共同擬訂會議記錄中所核予價格 2,844 元/顆，及用法用量每日二顆，估算未來五年 acalabrutinib 被取代藥費為第一年 0.10 億元至第五年 0.42 億元。

#### 6. 財務影響

綜合上述，以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費，建議者推估本品擴增於一線 del 17p CLL 之財務影響約為第一年節省 47 萬元至第五年節省 188 萬元。

另外，由於建議者本次提出降低本品健保支付價將會對於目前已給付適應症帶來藥費節省，故以 2017 年 11 月至 2021 年 12 月本品考量給付協議後之實際使用量為基礎，並以所推估之未來五年 MCL 線性回歸成長率 4.07%<sup>88</sup> 預估未來五年之使用量，再依據本品現行健保支付價及建議調降後之健保支付價，計算本品

<sup>88</sup> 建議者分別以 2012 年至 2019 年新診斷 MCL 及 CLL 人數為基礎，以線性回歸方式外推未來五年新診斷 MCL 及 CLL 人數，接著計算此五年人數成長率於 MCL 為 4.07%，於 CLL 為 4.88%，最後建議者表示取低者以保守估計未來五年之藥費成長。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

降價後對於目前已給付適應症範圍之藥費節省，約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.11 億元。因此，若同時考量本品擴增於一線 del 17p CLL 及本品降價後對於已給付適應症所帶來之藥費節省，則整體藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.12 億元。

### (二) 本報告之評論與修正

#### 1. 臨床地位

考量本品與 acalabrutinib 同為 BTK 抑制劑，本報告認為建議者預期本品擴增於一線 del 17p CLL 病人族群後，對健保為「取代關係」並會取代 acalabrutinib 之假設應屬合理。

#### 2. 目標族群人數

建議者依據 Calquence<sup>®</sup> (acalabrutinib) 醫療科技評估報告中查驗中心所推估未來五年新診斷 del 17p CLL 病人數及符合給付規定<sup>hh</sup>比例 50%，預估目標族群人數。經查閱該份評估報告，其為依據 2014 年至 2017 年癌症登記年報推估未來五年新診斷 CLL 人數，本報告認為當時評估的年份與本案有異，且目前癌症年報已更新至 2020 年，故本報告改以 2015 年至 2020 年新診斷 CLL 人數為基礎，以複合成長率外推未來五年之人數；接續，依據 Calquence<sup>®</sup> (acalabrutinib) 評估報告中新診斷 CLL 病人具 17p 缺失比例 10% 及符合給付規定比例 50%，據此推估目標族群人數為第一年 17 人至第五年 23 人。

#### 3. 本品使用人數

建議者假設原情境中，acalabrutinib 未來五年市佔率為第一年 60% 至第五年 75%；而若本品擴增後，本品將取代 acalabrutinib 之部分市場。參考 Calquence<sup>®</sup> (acalabrutinib) 評估報告及 NCCN 指引[2] 中建議，具 17p 缺失族群的第一線治療較傾向使用 BTK 抑制劑，且 acalabrutinib 為受偏好之治療選項，本品則為其他建議治療選項；另考量 acalabrutinib 給付於一線 del 17p CLL 的時間早於本品，故本報告認為建議者之市佔率假設屬可接受範圍。因此，本報告推估未來五年開始使用本品之一線 del 17p CLL 人數為第一年 4 人至第五年 9 人，若跨年度計算

<sup>hh</sup> 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

- VII. 進行性的血液相惡化至 Hb <10.0 gm/dL 或 PLT <100 K/uL，且無其他原因可以解釋。
- VIII. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。
- IX. 淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。
- X. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50% 以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。
- XI. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。
- XII. 出現具症狀的淋巴結外病灶。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

後之累計用藥人數為第一年 4 人至第五年 17 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者依據一篇本品之統合分析文獻[18]及 Calquence® (acalabrutinib) 醫療科技評估報告假設第一年開始治療的病人中可在第二年繼續接受治療之比例 90%，推估各年度使用本品治療第一年及第二年之人數並計算本品年度藥費。本報告認為建議者之推估方式合理，故沿用其方式，惟針對第二年繼續治療之比例，由於建議者所參考文獻之病人包含單用本品及合併使用本品與 anti-CD20 藥品，且其採用比例為 acalabrutinib 之相關試驗結果，故本報告另參考一篇相關試驗[17]中未接受過治療且具 TP53 突變<sup>ii</sup>之 CLL 病人單用本品之結果<sup>ii</sup>，將續用比例調整為 97% 進行推估。據此，以本次建議調整之健保支付價，估算未來五年本品年度藥費為第一年 0.08 億元至第五年 0.34 億元。

#### 5. 被取代品年度藥費

於 acalabrutinib 被取代藥費部分，本報告同建議者以 acalabrutinib 第 12 個月無疾病惡化存活率 90% 假設為第二年繼續治療之比例，並採用與建議者相同方式進行推估；惟針對 acalabrutinib 健保支付價部分，考量其於本報告評估期間尚未正式給付生效，本報告經詢健保署後，參考第 60 次共同擬訂會議之核價方式及其核價參考品 Imbruvica capsules 140mg 之最新支付價（1,906 元/粒），更新 acalabrutinib 之支付價，據此推估未來五年 acalabrutinib 被取代藥費為第一年 0.08 億元至第五年 0.33 億元。

#### 6. 財務影響

綜合上述，以本品年度藥費扣除被取代品年度藥費，本報告推估本品擴增於一線 del 17p CLL 之財務影響約為第一年節省 31 萬元至第五年增加 76 萬元（第一年至第三年為節省，第四年至第五年為增加，且以第四年為最高）。

另外，於目前已給付適應症之藥費節省部分，建議者以本品納入健保給付（2017 年 11 月）至 2021 年 12 月之使用量為基礎，並以所推估之 MCL 線性回歸成長率 4.07% 外推至未來五年使用量。本報告經驗證後，認為建議者之推估方式為合理，惟針對外推至未來五年之成長率部分，本報告認為具不確定性；然由於本品自納入給付至今已調整過多次給付範圍或療程限制，且最新之調整距今不久（2022 年），故難以從目前現有之使用量預估未來五年之使用量變化，此外，

<sup>ii</sup> 其中約 92% 具 17p 缺失。

<sup>ii</sup> 使用本品 12 個月時的惡化累積發生率約 3%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者已採用較為保守之假設，故本報告認為應屬可接受範圍。因此，本報告沿用建議者推估方式及結果，節省藥費約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.11 億元。因此，若同時考量本品擴增於一線 del 17p CLL 及本品降價後對於已給付適應症所帶來之藥費節省，本報告推估整體藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.10 億元。

### 五、經濟評估結論

#### (一) 主要醫療科技評估組織報告

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議在改善成本效益或提供藥品折扣下收載 ibrutinib 用於先前未曾接受過治療之 CLL 病人，惟各國之建議給付條件及是否具有 17p del 之限制不同，整理如下：

1. 加拿大 CADTH：在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受範圍的條件下，建議收載用於「先前未曾接受過治療且不適合以含 fludarabine 療法治療的 CLL/SLL 病人」，並未限制用於具有 17p 缺失之族群。
2. 澳洲 PBAC：透過風險分攤協議改善成本效益下，建議收載 ibrutinib 用於「具有 17p 缺失 CLL/SLL 病人的第一線治療」。
3. 英國 NICE：在病人用藥可近性方案下，建議收載 ibrutinib 以單一療法用於「具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法之 CLL 成人病人」。
4. 蘇格蘭 SMC：在病人用藥可近性方案下，建議收載 ibrutinib 於「具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且不適用於化學免疫療法之 CLL 病人」。

#### (二) 財務影響

1. 建議者預估本品擴增於一線 del 17p CLL 可取代 acalabrutinib，未來五年藥費財務影響為第一年節省 47 萬元至第五年節省 188 萬元；若考量本品降價對於已給付適應症所帶來之藥費節省，則整體藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.12 億元。
2. 本報告認為建議者之推估架構及假設合理，僅針對部分參數（新診斷 CLL 人數推估年分、本品第二年續用比例及被取代品 acalabrutinib 之健保支付價）進行微調。據此，預估在擴增於一線 del 17p CLL 部分之藥費財務影響為第一年節省 31 萬元至第五年增加 76 萬元；若考量本品降價對於已給付適應症所帶來之藥費節省，則整體藥費財務影響為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.10 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

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 8 月及 11 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品擴增給付範圍用於未曾接受治療之具有 17p 缺失 CLL 病人，並建議調降本品健保支付價；爰此，本報告依據會議結論更新財務影響推估，包含擴增範圍之財務影響及本品降價後於目前已給付適應症之藥費節省。

本報告以建議調整後之健保支付價，推估未來五年本品於擴增範圍之年度藥費約為第一年 0.08 億元至第五年 0.32 億元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年節省 66 萬元至第五年節省 73 萬元；而於目前已給付適應症之藥費節省部分，則約為第一年節省 0.18 億元至第五年節省 0.19 億元。因此，若同時考量本品擴增於未曾接受治療之具有 17p 缺失 CLL 及本品降價後對於已給付適應症所帶來之藥費節省，本報告預估整體藥費財務影響為第一年節省 0.18 億元至第五年節省 0.20 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

### 參考資料

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(1): 23-33.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2023. editor. National Comprehensive Cancer Network. Published 2023. Accessed Apr 28, 2023.
3. WHO ATC/DDD Index 2023. editor. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2023. Accessed Apr 28, 2023.
4. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed Apr 28, 2023.
5. 藥品給付規定(2023年4月版). editor. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2023. Accessed Apr 28, 2023.
6. CADTH Reimbursement Recommendation - Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia (previously untreated). editor. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>. Published 2016. Accessed May 2, 2023.
7. Public Summary Document - Ibrutinib( Imbruvica®) – November 2017 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2018. Accessed May 2, 2023.
8. Public Summary Document - Ibrutinib( Imbruvica®) – March 2018 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Ibrutinib-psd-march-2018>. Published 2018. Accessed May 2, 2023.
9. Public Summary Document - Ibrutinib( Imbruvica®) – November 2019 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/ibrutinib-capsule-140-mg-imbruvica>. Published 2020. Accessed May 2, 2023.
10. Public Summary Document - Ibrutinib( Imbruvica®) – December 2022 PBAC Meeting. editor. Australian Government Department of Health

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-12/files/ibrutinib-psd-12-2022.pdf>. Published 2020. Accessed May 2, 2023.
11. IBRUTINIB | Medicine Status. editor. Australian Government Department of Health <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/221.html>. Published 2023. Accessed May 2, 2023.
  12. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation [TA429]. editor. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>. Published 2017. Accessed May 2, 2023.
  13. Medicines advice - ibrutinib 140mg hard capsules (Imbruvica®)[SMC ID: SMC1151/16]. editor. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-cl-1-fullsubmission-115116/>. Published 2016. Accessed May 2, 2023.
  14. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2022; 139(2): 177-187.
  15. Jones J, Coutre S, Byrd JC, et al. Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutinib: a cross-study analysis of treatment outcomes. *Haematologica* 2016; 101: 150.
  16. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 48-58.
  17. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 169-176.
  18. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *British Journal of Haematology* 2022; 196(4): 947-953.
  19. 醫藥品查驗中心. Imbruvica®醫療科技評估報告. editor. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yODE3Ni%2foqI7oq5bmj5DmoYg0X2ltYnJldmljYS5wZGY%3d&n=6KiO6KuW5o%2bQ5qGINF9JbWJydXZpY2EucGRm&iico%20=.pdf>. Published 2019. Accessed May 25, 2023.
  20. 醫藥品查驗中心. Calquence®醫療科技評估報告. editor. 衛生福利部中央

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健康保險署.

[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=8A0D86A04B3870F8&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=8A0D86A04B3870F8&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2023. Accessed May 25, 2023.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄一、本案藥品建議修訂給付條件與原給付條件對照表

建議修訂之給付條件	原給付條件
<p>9.61.Ibrutinib(如 Imbruvica)： (106/11/1、108/9/1、111/1/1)</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。(略)</p> <p>2.單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 (108/9/1)</p> <p>(1)限先前曾接受至少一種包括 <del>alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)</del> 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</p> <p>(2)開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：</p> <p>I. 進行性的血液相惡化至 Hb &lt; 10.0 gm/dL 或 PLT &lt; 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。</p> <p>II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。</p> <p>III.淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。</p> <p>IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。</p> <p>V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</p> <p>VI.出現具症狀的淋巴結外病灶。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用，每 3</p>	<p>9.61.Ibrutinib(如 Imbruvica)： (106/11/1、108/9/1、111/1/1)</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。(略)</p> <p>2.單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 (108/9/1)</p> <p>(1)限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等) 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</p> <p>(2)開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：</p> <p>I. 進行性的血液相惡化至 Hb &lt; 10.0 gm/dL 或 PLT &lt; 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。</p> <p>II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。</p> <p>III.淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。</p> <p>IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。</p> <p>V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</p> <p>VI.出現具症狀的淋巴結外病灶。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用，每 3</p>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

建議修訂之給付條件	原給付條件
<p>個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</p> <p>(4)<u>Acalabrutinib、Ibrutinib 與 venetoclax 三者僅能擇一使用</u>，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</p> <p>(5)每日至多處方 3 粒。</p>	<p>個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</p> <p>(4)Ibrutinib 與 venetoclax 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</p> <p>(5)每日至多處方 3 粒。</p>

## 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、本案相關健保給付規定(2023 年 4 月 24 日版)

9.20.Rituximab 注射劑(如 Mabthera, 不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於抗癌瘤部分(91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1、106/9/1、111/6/1)於

- 1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)
- 2.併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1)
- 3.併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(95/3/1)
- 4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(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)(略)
- 5.慢性淋巴球性白血病：(103/2/1、111/6/1)

(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癍症等)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%。(Rixathon 不受「需經過一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且 CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用，做為第一線用藥需與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用) (111/6/1)

(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%。(Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用) (111/6/1)

(3)初次申請最多六個（月）療程，再次申請以三個療程為限。

6.與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：(103/9/1)(略)

7.使用於 1、4、5 及 6 病人時，需經事前審查核准後使用。(102/1/1、103/2/1、103/9/1)

9.21.Fludarabine(如 Fludara Oral, Film-Coated Tablet 及 Fludara Lyophilized IV Injection)：(92/12/1、93/3/1、94/10/1、99/10/1、106/11/1)

- 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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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(94/10/1)。

(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癍症等)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。

(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。(106/11/1)

9.61.Ibrutinib(如 Imbruvica)：(106/11/1、108/9/1、111/1/1)

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。

(1)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。

(2)若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。

(3)每位病人限給付 20 個月。(111/1/1)

(4)每日至多處方 4 粒。(108/9/1)

2.單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。(108/9/1)

(1)限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(2)開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

I. 進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0 gm/dL 或 PLT < 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。

II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。

III.淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。

IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。

V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。

VI.出現具症狀的淋巴結外病灶。

(3)需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。

(4)Ibrutinib 與 venetoclax 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。

(5)每日至多處方 3 粒。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 9.71. Venetoclax (如 Venclexta) : (108/9/1、110/7/1)

1. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。
  - (1) 限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。
  - (2) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：
    - I. 進行性的血液相惡化至 Hb< 10.0gm/dL 或 PLT<100K/uL，且無其他原因可以解釋。
    - II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6cm。
    - III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10cm。
    - IV. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。
    - V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。
    - VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。
  - (3) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL(International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。
  - (4) Venetoclax 與 ibrutinib 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。
  - (5) 每日至多處方 4 粒。
2. 併用低劑量 cytarabine，使用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病(AML)病人：(110/7/1)
  - (1) 需具有下列 I.或II.的條件之一：
    - I. 75 歲以上。
    - II. 18 歲以上但未滿 75 歲時，需 ECOG performance status 為 2 或 3，且符合下列任一條件者：
      - A. 具有心臟衰竭治療病史，且 left ventricle ejection fraction (LVEF) <50%。
      - B. 具慢性肺部疾病史，且 DLCO<65%。
      - C. 具肝功能異常：Bilirubin level 在 1.5-3.0 倍正常值間。
  - (2) 需未曾因骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)接受過 azacitidine 治療者。
  - (3) 需經事前審查核准後使用，每 2 個療程需再次申請；再次申請時需檢附療效評估資料，若病情惡化應即停止使用。
  - (4) 每日至多處方 6 粒，最多給付 4 個療程。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效評估搜尋策略

電子資料庫	日期	關鍵字		篇數
PubMed	2023/5/10	#1	ibrutinib	3,516
		#2	“Chronic lymphocytic leukemia” OR “CLL”	31,430
		#3	“untreated” OR “naïve”	296,602
		#4	#1 AND #2 AND #3	231
		#5	#4, Study type: clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis	63
Embase	2023/5/10	#1	ibrutinib	11,758
		#2	Chronic lymphocytic leukemia	44,577
		#3	“untreated” OR “naïve”	440,574
		#4	#1 AND #2 AND #3	1,018
		#5	#4, Study type: clinical trial, randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis, network meta analysis	414
Cochrane library	2023/5/10	#1	ibrutinib	760
		#2	Chronic lymphocytic leukemia	2,202
		#3	“untreated” OR “naïve”	43,170
		#4	#1 AND #2 AND #3	170
		#5	#4, Study type: Cochrane review, Trials	169

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄四、經濟評估搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
<b>CRD</b>	2023/5/12	#1	chronic lymphocytic leukaemia		
		#2	ibrutinib		
		#3	cost		
		#1 AND #2 AND #3			0
<b>INAHTA</b>	2023/5/12	#1	chronic lymphocytic leukaemia		
		#2	ibrutinib		
		#3	cost		
		#1 AND #2 AND #3			0
<b>Cochrane</b>	2023/5/12	#1	chronic lymphocytic leukaemia		
		#2	ibrutinib		
		#3	cost		
		#1 AND #2 AND #3			19
<b>Pubmed</b>	2023/5/12	#1	chronic lymphocytic leukaemia		
		#2	ibrutinib		
		#3	cost		
		#1 AND #2 AND #3			55
<b>Embase</b>	2023/5/12	#1	chronic lymphocytic leukaemia		
		#2	ibrutinib		
		#3	cost		
		#1 AND #2 AND #3			24