



百悅澤膠囊 80 毫克 (BRUKINSA Capsules 80mg)

醫療科技評估報告

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	百悅澤膠囊 80 毫克	成分	zanubrutinib
建議者	臺灣百濟神州有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	1. 含量：每顆硬膠囊包含 80mg 的 zanubrutinib。 2. 劑型：膠囊劑		
主管機關許可適應症	1. 適用於先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 成人病人。 2. 適用於治療華氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM) 成人病人。 3. 適用於先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的復發或頑固型邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 成人病人。 4. 適用於治療慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成人病人。 5. 併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL) 成人病人。 ^a		
目前健保已給付之適應症內容	1. 單獨使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成年病人。 2. 單獨使用於曾接受含一種單株抗體及一種靜脈注射之 alkylating agent 之 chemoimmunotherapy 至少 4 個療程以上後復發者的華氏巨球蛋白血症成年病人。		
此次建議健保給付之適應症內容	併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤成人病人 ^b 。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有 1. 使用於治療曾接受至少兩次全身性治療無效或復發之濾泡性淋巴瘤。		

^a 此適應症係依據腫瘤整體反應率加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。根據美國 FDA 之許可函，廠商需完成並提供一項比較合併 zanubrutinib, obinutuzumab vs. 合併 rituximab, lenalidomide，用於治療復發或難治性 FL 之隨機對照試驗。本報告查詢建議者網站，其新聞稿說明 MAHOGANY 試驗為美國 FDA 所要求之確認性試驗，第一次期中分析時間預計為 117 年 7 月。然而，此試驗之 PICO 情境與本案並非完全吻合，詳情請見摘要與內文說明。

^b 建議者此次送審擬建議擴增給付之適應症共有兩項。本報告所呈現者，為 zanubrutinib 用於濾泡性淋巴瘤處置的評估結果。用於慢性淋巴球白血病處置的評估結果，將於另一份報告呈現。



	2. 患者需曾接受過至少一種 anti-CD20 monoclonal antibody 及一種靜脈注射型之 alkylating agent 治療。 3. 患者需符合 WHO 淋巴瘤分類為 I、II 或 IIIa 期的診斷。 4. 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形： (1) 有單一腫瘤直徑超過（含）7 公分者； (2) 有超過（含）三顆腫瘤直徑超過（含）3 公分者； (3) 脾臟腫大，其長度超過（含）16 公分者； (4) 對 vitalorgans 造成擠壓者； (5) 周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者； (6) 出現任一系列血球低下者（platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³）。 (7) B symptoms。 5. 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 partial remission 或 complete remission，則不予給付。 6. 建議應參照藥物仿單之用法，與 obinutuzumab 併用 7. 總療程以全部 24 個月為上限。 8. 每日至多處方 4 粒。
建議療程	建議劑量： Zanubrutinib 的建議劑量為每天共口服 320 mg。可每天口服一次 320 mg（四顆 80 mg 膠囊）；或每天兩次，每次口服 160mg（兩顆 80 mg 膠囊），直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、案由：本案藥品 zanubrutinib 現已獲健保給付用於治療被套細胞淋巴瘤與華氏巨球蛋白血症成年病人。今建議者台灣百濟神州有限公司建議擴增給付至已經 2 種治療之濾泡性淋巴瘤成年病人，以及慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤成年病人。本報告呈現範圍為濾泡性淋巴瘤部分。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）本報告經快速電子資料庫搜尋步驟後，並未獲得符合本案 PICOS 之實證。在搜尋過程中，本報告獲得兩項相關隨機對照試驗 ROSEWOOD 試驗和 MAHOGANY 試驗；其中，MAHOGANY 試驗尚未完成。然而，兩項試驗之 PICOS 皆未能符合本案情境：ROSEWOOD 試驗之對照組為 obinutuzumab 單獨治療，



但此用法並非我國藥品許可證核准用法，故並非適當之比較對象；MAHOGANY 試驗之對照組為合併 rituximab, lenalidomide，雖然此合併用法是我國藥品許可證準用法，惟尚未獲健保給付，因此亦非適當之比較對象。因此本報告未能獲得符合本案情境之相對療效實證。惟考量健保署審議需求，仍簡要摘錄兩項試驗資訊供參。

- (二) ROSEWOOD 試驗為一項第二期隨機對照、開放式試驗。試驗納入 18 歲以上 WHO 2008 分類為 FL 1 至 3a 級之濾泡性淋巴瘤病人；病人先前須以接受過兩線以上治療，且須包含一項 anti-CD20 mAb 藥品以及一項烷基化劑，且先前一次治療後呈現難治性（未達完全或部分反應）或是治療後疾病惡化。病人先前不可接受過 BTK 抑制劑、進入試驗 12 個月內不可接受過異體造血幹細胞移植、疾病不可侵犯中樞神經系統。符合條件之 217 位受試者接受 2:1 隨機分派至合併 zanubrutinib, obinutuzumab 治療或 obinutuzumab 單方組。Obinutuzumab 組受試者若在追蹤過程中發生惡化，或是在 12 個月後未達到完全反應或部分反應，則可轉接受合併 zanubrutinib, obinutuzumab 治療。

受試族群	經篩選後， <u>zanubrutinib, obinutuzumab</u> 組（以下簡稱 ZO 組）與 obinutuzumab 組（以下簡稱 O 組）受試者分別有 145 人與 72 人。兩組受試者特徵大致相似。 男性占一半（108 人）、年齡（中位數）64 歲（範圍 31 to 88 歲）、57%屬於高腫瘤負擔、先前接受過的治療線別（中位數）為 3 線（範圍 2 to 11 線）；21%受試者先前曾經接受過幹細胞移植處置、97% ECOG ^c 為 0 至 1 分。受試者對 rituximab 治療無效者占 53%、對前一次治療無效者占 35%。	
療效指標		
分組	ZO 組（n=145）	O 組（n=72）
主要指標－整體反應率（人數）	69（100）	46（33）
	組間差異 23（95%信賴區間 9 to 37）；p=0.001	
完全反應率（人數）	39（57）	19（14）
部分反應率（人數）	30（43）	26（19）
疾病惡化率（人數）	13（9）	15（21）
次要指標		
反應持續時間中位數（95% CI）	NE（25 to NE）	14（9 to 25）
其他指標		

^c 美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)設定標準，以瞭解病人是否適合接受化學治療。0 分指病人不因疾病被限制活動；1 分指病人體力活動受限，但可以走動或進行輕度工作；2 分指病人可以生活自理，但是已經無法工作。



無惡化存活中位數，月 (95% CI)	28 (16 to NE)	10 (7 to 14)
	風險比 0.50 (95% CI 0.33 to 0.75)	
12 個月無惡化存活率 (95% CI)	63 (54 to 71)	41 (28 to 54)
24 個月無惡化存活率 (95% CI)	55 (45 to 64)	25 (14 to 38)
36 個月無惡化存活率 (95% CI)	44 (31 to 57)	14 (5 to 28)
整體存活中位數，月 (95% CI)	NE (NE to NE)	35 (29 to NE)
	風險比 0.62 (0.35 to 1.07)	
安全性分析		
分組 (人數)	ZO 組 (n=143)	O 組 (n=71)
治療開始後發生任何不良事件 (TEAE)	94%	90%
因任何不良事件中斷試驗	16%	11%
血小板減少	36%	24%
便秘	13%	8%
發熱	13%	20%
3 級以上 TEAE	63%	48%
血小板減少症	15%	7%
肺炎	10%	4%
因 TEAE 死亡	8% (12 人)	10% (7 人) [†]
CI, confidence interval; NE, not estimable; TEAE, treatment-emergent adverse events. [†] 僅有一例被認定與介入有關 註：臨床反應指標皆由獨立審查委員會判定。		

(三) MAHOGANY 試驗本案建議者預計遞交給美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 做為本案藥品適應症之確認性試驗。此試驗為一項第 III 期、隨機對照、開放式試驗。此試驗納入復發或難治性濾泡性淋巴瘤或邊緣區淋巴瘤 (MZL)，並分為兩個群組 (cohorts)。復發或難治性濾泡性淋巴瘤群組中，納入先前曾接受過至少一線抗 CD20 療法且對最近一次治療反應為無效或復發之 FL 1 至 3a 受試者，以 1:1 比例被隨機分派至「zanubrutinib, obinutuzumab」組或「rituximab, lenalidomide」組，兩組預計皆納入 300 人。此試驗主要指標為由獨立審查委員會 (independent review committee, IRC) 判定之無惡化存活；次要指標為由 IRC 判定之整體反應率與整體存活。此試驗預計於 2028 年 7 月完成第一



次期中分析，並預估 119 年 6 月完成試驗。

四、醫療倫理：查無系統性收集資訊可供參考。

五、成本效益：本案無成本效益相關資訊可供參考。

六、財務衝擊：

- 建議者根據過往 ALIQOPA 評估報告、本品臨床試驗、國內已發表文獻以及專家意見推估未來五年符合本次建議擴增之目標族群病人數，再根據國外文獻以及本品臨床試驗計算各年度新使用與續用本品之病人數，並參考本品仿單用法用量、本次調降之健保支付價進行本品年度藥費的計算。而在取代藥品年度藥費的部分，則假設新情境使用本品的病人，原情境以 R-CHOP、R-CVP、BR 及單用 rituximab 等化療方案為主，相關化療均分市場，按仿單用法用量以及現行健保支付價計算取代藥品年度藥費。此外，建議者另考量本品為口服劑型，可節省其他醫療費用，以現行健保支付之靜脈血管內化學藥物注射費用與 rituximab 使用劑數計算其他醫療費用的節省。
- 本報告認為建議者在目標族群推估邏輯與參數應屬合理，故僅針對健保資料庫分析年度進行數據更新，其餘參數沿用建議者設定，此外在市占率設定部分，考量本品為口服藥物具方便性，因建議者設定之市占率有低估之疑慮，故參考過往評估經驗提升本品市占率。至於在本品年度藥費部分，本報告考量給付規定述及續用需再次申請，故調整估算方式以臨床試驗中 PFS 數據分段推估本品藥費，另因本品會合併 obinutuzumab 使用，而建議者未計算該部分的藥費，因此本報告亦一併估算。建議者於被取代藥品年度藥費的估算，經檢視多處的推估說明與計算檔不一致，且在病人數的推估有誤，故本報告將其進行調整，另因健保未給付三線 BR 治療，故將其排除，再按仿單用法用量與現行支付價進行推估。最後在其他醫療費用節省的部分，以使用次數替換使用劑數進行推估。
- 建議者與本報告未來五年（自 114 年至 118 年）財務影響推估結果彙整如下表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品市占率	11%至 31%	31%至 48%
本品使用人數	9 人至 46 人	31 人至 114 人
本品年度藥費	0.17 億元至 0.87 億元	0.49 億元至 1.84 億元
本品治療組合年度藥費	未計算	0.76 億元至 2.70 億元
藥費財務影響	0.14 億元至 0.72 億元	0.69 億元至 2.52 億元
整體財務影響	0.14 億元至 0.71 億元	0.69 億元至 2.52 億元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	BRUKINSA [®]	以 Mabthera [®] 為例	以 Bendamustine Mylan [®] 為例
主成分/含量	zanubrutinib 80mg/cap	Rituximab 10 mg/ml 或 1400 mg/vial	Bendamustine 25 mg/ml 或 100 mg/ml
劑型/包裝	膠囊劑	注射劑/皮下注射劑	注射劑
WHO/ATC 碼	L01EL03	L01FA01	L01AA09
主管機關許可適應症	- 適用於先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 成人病人。 - 適用於治療華氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM) 成人病人。 - 適用於先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的復發或頑固型邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 成人病人。 - 適用於治療慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成人病人。 - 併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受	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的成人病人。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成人病人。併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。用於做為濾泡性淋巴瘤成人病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。與化學療法併用，用於先前未經治療之晚期 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、Burkitt 氏淋巴瘤(BL) / Burkitt 氏白血病(成熟 B 細胞急性白血病)(BAL) 或類 Burkitt 氏淋巴瘤 (BLL) 的 6 個月以上	- Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。 - 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療 - Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL)。Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)。

	至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL) 成人病人。	至未滿 18 歲兒童病人。(後略)	
此次建議健保給付之適應症	併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL) 成人病人。		
健保給付條件	擬訂中	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。(2 至 7 略) 7.使用於 1、4、5 及 6 病人時，需經事前審查核准後使用。	9.42.Bendamustine (如 Innomustine)：(1 至 2 略) 3.曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。(103/2/1) 4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。(108/10/1) (5 至 7 略) 8.須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程；若為依前述第 6 項與 polatuzumab vedotin 和 rituximab 併用時，每次申請最多 3 個療程，且最多給付 6 個療程。(101/10/1、113/2/1)。
健保給付價	擬訂中	注射劑： 7098 元/10ml/vial 34,285 元/ 50ml/vial 皮下注射劑 (SC)：	注射劑： 1,899 元/25ml/vial 7,272 元/ 100ml/vial

		42,646 元/vial	
仿單建議劑量與用法	每天共口服 320 mg。可每天口服一次 320 mg;或每天兩次，每次口服 160 mg，直至疾病惡化或出現無法耐受的毒性。	用於成人低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤，莫須瘤靜脈注射劑單一療法時的建議成人劑量為 375 毫克/平方公尺體表面積，靜脈輸注給予，每週一劑共四週。	在 21 天週期中，第 1 和 2 天以 60 分鐘靜脈輸注給予 120 mg/m ² ，達 8 個週期。
療程	持續使用至疾病惡化或無法耐受為止。	4 週	8 週期
每療程花費	擬訂中	以 BSA 為 1.69m ² 進行計算，共約需 634mg，在開瓶不共用的設定下，每療程 48,481 元	以 BSA 為 1.69m ² 進行計算，共約需 406mg，在開瓶不共用的設定下，每療程 32,886 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		V	V
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC （加拿大）	至民國 113 年 10 月 11 日止查無給付評估審議資料。 有查找到一份公告於 113 年 7 月底的資訊，內容陳述基於廠商 BeiGene Canada ULC 未向 CDA-AMC（Canada's Drug Agency）提出健保給付申請，所以，CDA-AMC 未對本案藥品用於濾泡性淋巴瘤進行醫療科技評估作業。
PBAC（澳洲）	至民國 113 年 10 月 11 日止查無給付評估審議資料。 我們進一步在 Google 搜尋引擎，探詢本案藥品在澳洲的上市許可適應症。截至 113 年 9 月 16 日止，尚未有用於濾泡性淋巴瘤的適應症

	獲得核准上市。
NICE (英國)	至民國 113 年 10 月 11 日止，查無相關給付評估審議資料。 有查找到一份公告於 113 年 5 月底的資訊，內容陳述基於廠商 BeiGene UK Ltd.向 NICE 提出延遲送審資料呈交的請求，所以，NICE 無法針對本案藥品用於濾泡性淋巴瘤進行醫療科技評估作業。目前本案屬於「終止評估 (terminated appraisal)」狀態。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

【百悅澤膠囊 80 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 10 月 28 日

前言：

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

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

一、背景說明

本案藥品 Brukina (zanubrutinib) 最初於 2021 年 9 月間，獲得我國食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 的上市許可適應症。目前，共有五項上市許可適應症，分別核准用於被套細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、邊緣區淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤等疾病處置。在健保給付部分，目前本案藥品已給付用於被套細胞淋巴瘤以及華氏巨球蛋白血症。

本案建議者台灣百濟神州有限公司再次提案，建議擴增健保給付範圍至慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤等疾病。本報告所呈現者，係 zanubrutinib 用於濾泡性淋巴瘤治療的醫療科技評估內容。

二、疾病治療現況[1-13]

淋巴瘤 (lymphoma) 是一種起源於身體免疫系統的癌症，可以在身體任何有淋巴組織的地方出現；此種疾病的發生率在工業國家高於發展中國家、成年人高

於孩童、男性高於女性[1]。根據世界衛生組織最新版的血液與淋巴瘤分類教科書（WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues, WHO-HAEM5, 2022 年第五版[2]），淋巴瘤可以分為前驅細胞腫瘤（precursor cell neoplasms）以及成熟細胞腫瘤（mature cell neoplasms）兩大類。在成熟細胞腫瘤此一分類之下，又可進一步區分為 B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤與何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin lymphoma）等三類。其中，B 細胞淋巴瘤的命名，是基於受到影響的細胞在淋巴濾泡中的位置而定，包含濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）、邊緣區淋巴瘤（marginal zone lymphoma, MZL）、大型 B 細胞淋巴瘤（large B-cell lymphomas, LBCL）等多種。

非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）有諸多類型（subtype），濾泡性淋巴瘤是最常見者，大約佔所有非何杰金氏淋巴瘤新診斷個案的 22%[3]。根據 GLOBOCAN 蒐集的數據，在 2022 年，全球非何杰金氏淋巴瘤的發生率以北美洲最高（每十萬人有 14 人）、亞洲地區最低（每十萬人有 4 人）[4]。在台灣，根據國民健康署最新（2023 年 12 月）公告的 2021 年癌症登記報告[5]，當年度非何杰金氏淋巴瘤發生個案數，佔全部惡性腫瘤發生個案數的 2.60%，位列發生率排名男性第十位、女性第九位；當年度非何杰金氏淋巴瘤的死亡人數，佔全部惡性腫瘤死亡人數的 2.61%，位列男性/女性死亡率排名的第九位^d。Su 等人於 2022 年發表的研究，分析台灣癌症登記資料後發現，在 2008 年至 2017 年間，我國每年的濾泡性淋巴瘤發生率（aged-adjusted incidence rate），由 2008 年的每十萬人 0.59 人上升至 2017 年的每十萬人 0.82 人，與美國白人病人發生率下降的趨勢相反[6]。

濾泡性淋巴瘤的病理分級（pathologic grading）是以每高倍率視野（per high power field）可以觀察到濾泡區的中心母細胞（centroblasts）數量決定^e。在 2017 年時，WHO 根據前述方法將濾泡性淋巴瘤分為 FL 1 級、FL 2 級、FL 3 級等三個病理分級^f。國際共識分類（The International Consensus Classification, ICC）目前仍沿用 WHO 在 2017 年的分類方法。但是，WHO-HAEM5 的最新淋巴瘤分類方法，已不再使用病理分類作為主要判斷依據，並且，將濾泡性淋巴瘤分為經典型（classic FL, cFL）、濾泡性大 B 細胞淋巴瘤（follicular large B-cell lymphoma, FLBL）、具有少見特徵的濾泡性淋巴瘤（FL with uncommon features, uFL）三類。其中，原來的 FL 1 級、FL 2 級、FL 3A 級濾泡性淋巴瘤被歸類至經典型濾泡性

^d 當年度，初次診斷為非何杰金氏淋巴瘤者，共有 3,165 人（男性 1,727 人、女性 1,438 人），佔所有惡性淋巴瘤個案數的 74.28%。這些病人中，有 3,153 人經細胞學或組織病理學確診。其中，屬於 B 細胞淋巴瘤者共有 2,791 人（88.52%），屬於 T/NK 細胞淋巴瘤者共有 374 人（11.86%）。另一方面，當年度何杰金氏淋巴瘤的發生個案數，佔全部惡性腫瘤發生個案數的 0.18%，位列發生率排名男性第 25 位、女性第 29 位[5]。

^e 這樣的做法被認為是臨床處置結果的預測因子。

^f 因為 FL 1 與 FL 2 這兩個分級，腫瘤進展較慢、病人臨床治療結果相近，所以常被歸類在一起。另外，將 FL 3 級進一步細分為 FL 3A 和 FL 3B 兩種；前者病人的中心母細胞仍有一定數量，而後者病人的中心母細胞罕見（sheets of centroblasts）。

淋巴瘤；而 FL 3B 濾泡性淋巴瘤則更名為濾泡性大 B 細胞淋巴瘤^g。

大部分濾泡性淋巴瘤病人會出現頸部、腋窩、腹股溝和/或股骨周圍的無痛淋巴結腫大。有些病人會出現無症狀的腹部大腫塊，併有/未併有胃腸道和/或泌尿道阻塞。腫瘤的分期研究結果顯示，病灶常散布於多個器官，但是，多數病人沒有相關臨床症狀、也沒有相關的實驗室檢測異常；會出現較明顯的症狀是淋巴結腫大，另外，約有 25% 的病人出現血清乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高或者周邊血細胞減少。病人在病程中可能會出現多次疾病復發，並因為接續治療導致疾病可被控制的間隔縮短，直到出現致命的抗藥性疾病。以 NHL 而言，由於病程可能達數年，濾泡性淋巴瘤屬於和緩性(indolent) NHL。一項美國前瞻性觀察性研究結果使用濾泡性淋巴瘤國際預後指數(Follicular Lymphoma International Prognostic Index)分析時，高風險者無惡化存活中位數為 42 個月，而低風險者則有 84 個月[14]。

病人的檢測始於完整的理學檢查^h(physical examination)與實驗室檢測。疾病診斷應以手術標本或切片檢查結果而定；在條件許可的情況下，依照細胞抗原免疫分型(immunophenotyping)結果給予診斷，是目前較新版指引的建議。影像學檢測部分，多項研究結果顯示，正子斷層掃描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)對於偵測臨床進展較為緩慢的低惡性度淋巴瘤(indolent lymphomas)，其敏感度(94~98%)與特異性(88~100%)皆高。所以，初始診斷之際，多半建議給予病人此類檢測。治療完成後的預後判定，多項研究結果顯示，正子掃描(PET)結果為陰性的病人，其無疾病惡化存活時間(progression free survival, PFS)較結果為陽性者為長ⁱ[3]。

在治療部分，針對本案目標族群(WHO 分類屬於經典型 FL，或 ICC 分類屬於 FL 1~3A 級)，經檢測屬於第 I~II 期者的治療建議相同、屬於第 III~IV 期者的治療建議也相同^j，簡要說明美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN [2024 年第 3 版][3])最新的治療指引建議如下^k：

^g 根據 Campo 等人[12]在 2022 年發表的文獻，病理分類屬於 FL 3A 分級的病人，因為具有 *BCL 2* 基因重排(rearrangement)且 CD 10 陽性，所以病況較 FL 3B 者為佳。另外，根據 Katzenberger 等人[13]在 2004 年發表的文獻，FL 3B 病人如果具有 *BCL 2* 基因重排，其臨床病程與 FL 1-3A 分級者相近，但是，FL 3B 病人如果具有 *BCL 6* 基因重排，則其病程進展較快，與瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的表現較相近。

^h 包含瞭解病人的身體健康狀況(performance status)、是否有出現 B 症狀(如不明原因發燒、夜間盜汗、體重減輕等)。

ⁱ 目前較常被使用的病人預後評估系統，有濾泡性淋巴瘤國際預後指數 1(Follicular Lymphoma International Prognosis Index, FLIPI 1)與 2(FLIPI 1 之改良版)兩種。另外，尚有納入臨床遺傳學風險模型評估的 m7-FLIPI、POD24-PI 等方法[3]。

^j 根據本案適應症之樞紐試驗(ROSEWOOD study, NCT03332017; BGB-3111-212)資料，在納入的 217 位受試者中，依據 Ann Arbor 分期系統，有 15%受試者屬於第 I~II 期、83%受試者屬於第 III~IV 期、2%受試者的資料缺失(missing)。

^k 針對本案研究主題「zanubrutinib 合併 obinutuzumab 治療用於先前曾接受至少 2 種療法的濾泡

1. 第I至第II期經典型濾泡性淋巴瘤

(1) 第I期或連續性¹第II期 (contiguous stage II)

此一期別病人的病況，可以在積極治療後得到長期的控制。初始治療建議首選 (preferred) 「腫瘤侵犯位置放射線療法 (involved site radiation therapy, ISRT)」；其次，可以選擇「ISRT + 抗 CD20 單株抗體藥物^m (anti-CD20 monoclonal antibody, mAb) ± 化療藥物」，或者，在某些情況下ⁿ，選擇「抗 CD20 單株抗體藥物 (mAb) ± 化療藥物」治療。

接受治療後，如果病況屬於完全反應 (complete response, CR) 或部分反應 (partial response, PR)，則每 3 至 6 個月追蹤一次至診斷後五年。

如果病人接受 ISRT 後，病灶沒有反應，則應給予第 III~IV 期的處置方案，或者，檢驗是否病灶出現組織學轉化 (histologic transformation)，轉變為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphomas, DLBCL)^o。如果病人的初始治療是接受「ISRT + (mAb) ± 化療藥物」，當治療後病灶沒有反應，應再次進行切片檢查，或者，檢驗是否病灶有組織學轉化的情況，再決定後續的治療方案。

(2) 非連續性第II期 (non-contiguous stage II)

此一期別的病人，指引建議選擇「抗 CD20 單株抗體藥物 (mAb) ± 化療藥物 ± ISRT」或者「觀察病況 (observe)」的處置。

如果病人接受「mAb ± 化療藥物 ± ISRT」後，病況屬於完全反應 (CR)，則每 3 至 6 個月追蹤一次至診斷後五年。接受「觀察病況」的處置者，也應

性淋巴瘤成年病人」，我們在 2024 年 9 月 18 日於 Google 搜尋引擎，以「follicular lymphoma」或「淋巴瘤」等關鍵字，查找國內外發表的治療指引。主要尋獲美國國家癌症資訊網 (NCCN) 於 2024 年 8 月底發表的第三版指引[3]，以及歐洲腫瘤學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2020 年 11 月底發表的指引[7]。國內部分，沒有查獲由醫學會發表的治療指引，只有各家醫院在不同年份發表的該院處置建議 (如台北醫學大學之台北癌症中心於 2023 年 11 月底發表的淋巴瘤診療指引[8])。基於國內沒有由醫學會發表的治療指引/共識，此一段落將引用有涉及本案藥品使用建議的 NCCN 最新版指引內容，以供參考。值得留意之處是，台北醫學大學指引將非連續性第 II 期病人的處置建議，併至第 III~IV 期，與 NCCN 指引建議不同。此外，本段內容中，如未特別標註，所有建議療法的實證等級皆為 2A 級。Category 2A 為根據較低等級實證 (實證資料不包含至少一項第三期臨床試驗或高品質統合分析)，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識。

¹ 連續性淋巴瘤係指腫瘤內的淋巴結彼此相鄰。而非連續性淋巴瘤則是指，腫瘤內的淋巴結都出現在橫膈膜的同一側[10]。

^m 抗 CD20 單株抗體藥物指 rituximab 或 obinutuzumab。值得注意的是，obinutuzumab 皆未以單方形式給予病人。經查證，在歐美地區，obinutuzumab 的上市許可適應症皆為併用形式[15, 16]。

ⁿ 例如，病人在腹腔內或腸系膜有體積較大的病灶時。

^o 如果病人的病灶由濾泡性淋巴瘤轉為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，則後續的治療方案 NCCN 指引另有建議。基於此類病人並非本案目標族群，所以此處略過不表。

每 3 至 6 個月追蹤一次至診斷後五年。

如果病人接受「(mAb) ± 化療藥物 ± ISRT」後，病況屬於部分反應 (PR) 或沒有反應，則應考慮接受 ISRT 治療 (先前沒有接受此項療法者)，或者，給予後線之全身性療法 (systemic therapy)。

2. 第Ⅲ至第Ⅳ期經典型濾泡性淋巴瘤

目前認為，此一期別病人無法依靠現階段療法治癒疾病。所以，如果病人病況不屬於幾項治療指徵^P (indications)，則建議給予「觀察病況」的處置，並且每 3 至 6 個月追蹤一次至診斷後五年。

如果病人病況出現治療指徵，經正子斷層掃描 (PET/CT) 檢測後，可以考慮給予不同線別的藥物治療，或者，推薦病人加入臨床試驗，或者，給予和緩性的 ISRT 治療 (palliative ISRT)。

經上述各種可能的治療後，應以正子斷層掃描 (PET/CT) 確認治療成效，再決定下一步的處置選擇。

上述內容中，對於第 I ~IV 期經典型濾泡性淋巴瘤病人的治療建議，提及不同線別可能的藥物治療，綜整於附錄表一。這些藥品在我國的收載情況，請參閱下一章節《疾病治療藥品於我國之收載現況》。

總結來說，濾泡性淋巴瘤在早期多半沒有明顯症狀，多數 (70~80%) 病人確診時已屬晚期階段[1]。Batlevi 等人[9]於 2020 年在 *Blood Cancer Journal – Nature* 期刊發表的研究，呈現 1998 年至 2009 年美國 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 醫院 1,088 位 FL1~3A 病人的治療結果。表三所呈現者，為不同線別的治療成果。追蹤時間中位數 8.3 年 (範圍 0.2~17.5 年) 時，所有病人的五年整體存活 (overall survival) 比例達 92%。這樣的結果說明了，雖然濾泡性淋巴瘤尚無法被治癒且許多病人確診時已屬晚期，但是治療結果仍佳。Howlader 等人[11]的大型資料庫分析，也顯示新型藥品讓此類病人死亡率呈現下降的趨勢。

表三、MSKCC 1,088 位 FL1~3A 病人的治療結果^Q[9]

線別/指標	第一線 治療後	第二線 治療後	第三線 治療後	第四線 治療後	第五線 治療後	第六線 治療後
整體存活	無法估算	11.7 年	8.8 年	5.3 年	3.1 年	1.9 年

^P 可能的指徵包括(1)是否可以加入新藥臨床試驗，(2)是否出現臨床症狀，(3)重要器官功能是否有受損，(4)是否因為淋巴瘤出現明顯或進展性血球低下症 (cytopenia)，(5)是否出現臨床顯著之巨大腫塊 (≥7 公分)，(6)疾病穩定或快速的進展。

^Q 此表每個欄位中的數值皆為中位數。所有病人年齡中位數為 57 歲 (範圍 20~94 歲)，女性病人較多 (51% vs. 49%)，確診人數以第Ⅲ、Ⅳ期者較多 (29%、39% vs. 第Ⅰ期 18%、Ⅱ期 13%)。

線別/指標	第一線 治療後	第二線 治療後	第三線 治療後	第四線 治療後	第五線 治療後	第六線 治療後
無惡化存活	4.73 年	1.5 年	1.1 年	0.9 年	0.6 年	0.5 年

三、疾病治療藥品於我國之收載現況[5, 16, 17]

本案藥品 zanbrutinib 為 Bruton 酪氨酸蛋白激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑。在 B 細胞中，BTK 的訊息傳遞可活化必要的途徑，以供 B 細胞進行增生、運輸、趨化和沾黏等作用。在非臨床試驗中，zanubrutinib 會抑制惡性 B 細胞增殖並抑制腫瘤生長。建議者建議本案藥品擴增給付之適應症為「併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma) 成人病人。」對於濾泡性淋巴瘤，仿單建議用法為每日口服 320 mg，持續至發生毒性或疾病惡化。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[17]，查詢到本案申請藥品之 ATC 碼為 L02EL03，屬蛋白質激酶抑制劑類(L01E，protein kinase inhibitors) 之 BTK 抑制劑藥物(L01EL，Bruton's tyrosine kinase [BTK] inhibitors)。此一分類共有 5 項成分，僅本案藥品可用於濾泡性淋巴瘤治療。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[18]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：濾泡性淋巴瘤」，共獲得一筆資料，即 Kymriah (tisagenlecleucel)。如果修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：淋巴瘤」，可獲得 35 筆資料，包含成分有 methylprednisolone、doxorubicin、epirubicin、daunorubicin、fludarabine、bendamustine、tirabrutinib hydrochloride、acalabrutinib maleate、brentuximab vedotin、polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel 等 11 種[†]。此外，根據臨床指引建議，尚有幾項適應症中不具有「濾泡性淋巴瘤」或「淋巴瘤」等關鍵字之藥品將一併彙整於表 四。

與本案藥品用於濾泡性淋巴瘤處置具有相近治療地位之藥品資訊，綜整於下頁表 2。總結來說，目前，健保給付用於濾泡性淋巴瘤的處置方案選擇有限，除「腫瘤侵犯位置放射線療法 (ISRT)」之外，藥物組合大致包含：

[†] 這些藥品中，tirabrutinib hydrochloride 適應症為用於原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤、acalabrutinib maleate 適應症為用於慢性淋巴球性白血病、brentuximab vedotin 適應症為用於周邊 T 細胞淋巴瘤、polatuzumab vedotin 適應症為用於瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤處置，與本案所評估者無關。Tisagenlecleucel 雖然適應症可用於濾泡性淋巴瘤，但是，目前健保尚未給付此一適應症。

1. 第一線

[R-CHOP^s]、[R-CVP^t]、[bendamustine + rituximab]、[rituximab]、[cyclophosphamide]等。

2. 第二線

[bendamustine + (obinutuzumab or rituximab)]、[R-CHOP]、[R-CVP]、[rituximab]、[fludarabine]、[bendamustine]等。

3. 第三線或後線

第二線療法中，先前未曾使用過者。

根據 2021 年我國癌症登記報告[5]，當年度 3,165 位非何杰金氏淋巴瘤病人「首次」接受的治療，以化學治療最高（73.90%）、標靶治療居次（63.19%）、類固醇治療第三（61.67%）。第一線處置接受放射線治療（13.21%）與骨髓幹細胞移植（2.05%）的病人比例都不高^u。

^s CHOP: (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)；R: rituximab。

^t CVP: (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)；R: rituximab。

^u 值得注意的是，未有首次治療申報紀錄的病人比例不低，占 13.14%。

表 四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品^v [17-19]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
H02AB04 methylprednisone	腎上腺皮質機能不全、劇烈休克、支氣管性氣喘、 膠原疾病、過敏反應、泛發性感染	注射劑	未設限
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症	錠劑 注射劑	未設限
L01AA09 bendamustine	1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。 2. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 Rituximab 治療失敗之單一治療。 3. Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)。 4. Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)。	凍晶注射劑	1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病患者(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癜症等)相關疾病之 CLL 病人。 2. 用於B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。 3. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。 4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。 5. 合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。 6. 可與 polatuzumab vedotin 和 rituximab 併用，適用於第三線治療

^v 表格內所呈現之藥品許可適應症和健保給付條件，僅摘要與淋巴瘤或白血病有關之內容。其中，與本案直接相關者，以粗體字表示。完整內容詳見附錄表三。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
			復發型(relapsed)或難治型(refractory)且未曾接受及不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 成年病人，患者需符合 polatuzumab vedotin 之藥品給付規定。 7. 不得與 fludarabine 合併使用。 8. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程；若為依前述第 6 項與 polatuzumab vedotin 和 rituximab 併用時，每次申請最多 3 個療程，且最多給付 6 個療程。
L01BB05 fludarabine	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	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) 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，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癜症等)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。
L01CA02 vincristine	急性白血病	注射劑	未設限

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
L01DB01 doxorubicin	急慢性白血球過多症、淋巴瘤	注射劑	未設限
L01EL03 zanubrutinib	- 適用於先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma, MCL)成人病人。 - 適用於先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的復發或頑固型邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL)成人病人^w。 - 適用於治療慢性淋巴球性白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(Small Lymphocytic Lymphoma, SLL)成人病人。 - 併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL)成人病人。	膠囊	- 單獨使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成年病人。 - 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 4 個月為限，之後每 3 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。 - 若疾病進展，則必須停止使用。 - 每位病人限給付 20 個月。 - 每日至多處方 4 粒。 - zanubrutinib、ibrutinib 及 acalabrutinib 僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程合併計算，以全部 20 個月為上限。 - 單獨使用於曾接受含一種單株抗體及一種靜脈注射之 alkylating agent 之 chemoimmunotherapy 至少 4 個療程以上後復發者的華氏巨球蛋白血症成年病人。 - 病患須具下列至少 3 種條件： - 年齡>65 歲。 - 血紅素計數$\leq$11g/dL。

^w 根據仿單說明，此適應症係依據整體治療反應率加速核准(參見臨床試驗資料 12.3)，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
			C. 血小板計數$\leq 100 \times 10^9/L$。 D. $\beta 2$-microglobulin$>3mg/L$。 E. 免疫球蛋白 IgM$>7g/dL$。 (2) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 4 個月為限，之後每 3 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。 (3) 若疾病進展，則必須停止使用。 (4) 每位病人限給付 20 個月。 (5) 每日至多處方 4 粒。 3. 本案藥品，申請擴增給付用於濾泡性淋巴瘤治療。
L01FA01 rituximab ^x	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的成人病人。 2. 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成人病人。 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的成人病	注射劑	用於抗癌瘤部分：(需經事前審查核准後使用) 1. 復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。 2. 併用 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。 3. 併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。 4. 作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若

^x 目前 TFDA 核准成分為 rituximab 之藥品，除羅氏大藥廠之 Mabthera (莫須瘤) 外，尚有三個生物相似藥品 (皆為注射劑)，分別是 Rixathon (洛希隆)、Ruxience (瘤恩斯) 與 Riabni (銳靶安)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	人。 4.用於做為濾泡性淋巴瘤成人病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。 5.與化學療法併用，用於先前未經治療之晚期 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、Burkitt 氏淋巴瘤(BL)/Burkitt 氏白血病(成熟 B 細胞急性白血病)(BAL)或類 Burkitt 氏淋巴瘤(BLL)的 6 個月以上至未滿 18 歲兒童病人。		在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。 (1)有單一腫瘤直徑超過 7 公分者； (2)有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者； (3)脾臟腫大，其長度超過 16 公分者； (4)對 vitalorgans 造成擠壓者； (5)周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者； (6)出現任一系系列血球低下者 (platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。
L01FA03 obinutuzumab	1. 慢性淋巴球性白血病： 與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL)病人。 2. 濾泡性淋巴瘤： (1) 與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。 (2) 與 bendamustine 併用並續以本品單藥維持治	注射劑	限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)患者。 1. 需經事前審查核准後使用： (1)首次申請限 6 個療程(共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。 (2)經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多 12 個月(6 個療程)，每 12 個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。 (3)每位病人最多給付 24 個月(12 個療程)維持治療。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。		2. 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。
L01FX25 mosunetuzumab	單獨使用，適用於治療先前已接受至少兩線全身性療法的復發型或難治型濾泡性淋巴瘤(FL)成人病人 ^y 。	注射劑	2022 年 12 月 12 日取得藥證。目前健保尚未收載。
L01FX27 epcoritamab	適用於治療先前曾接受至少兩線全身性治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的成人病人。 本適應症係依據整體腫瘤反應率(overall response rate)及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。	注射劑	NCCN 指引建議用於本案適應症。目前我國尚無用於濾泡性淋巴瘤之上市許可適應症。
L01XL04 tisagenlecleucel	經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤（FL）成人病人 ^z 。	注射劑	目前健保僅給付用於經兩線或兩線以上治療後復發之難治型 B 細胞急性淋巴性白血病以及瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。
L01XX72 tazemetostat	尚未獲得我國藥品許可證。	---	NCCN 指引（2024 年第 3 版）建議用於具有 EZH2 基因變異之經典型濾泡性淋巴瘤。
L03AB04 interferon α -2a	食藥署許可證查詢網頁，目前查無 interferon α -2a 藥品。在食藥署西藥供應資訊平台，獲得以下兩點	---	70 歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之

^y 根據仿單說明，本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

^z 根據仿單說明，本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	資訊： 1. 2023 年 4 月底公告的最新資訊，Roferon-A（羅飛龍-A）注射劑因廠商停產導致藥品短缺，短期內建議以專案輸入藥品 Feronsure 替代。所以，查無此一品項之國內藥證。 2. 2024 年 9 月初的最新公告，基於藥品短缺，署方公開徵求有意願供應 interferon α-2a 廠商。		病患。 （「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。）
L03AB05 interferon α -2b	食藥署許可證查詢網頁，目前僅有一個品項百斯瑞明（Besremi）為基因工程製成之 ropeginterferon α -2b 藥品。適應症為治療不具症狀性脾腫大之成人真性紅血球增多症病人。	注射劑	同上
L04AX04 lenalidomide	濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL)：與 rituximab 合併使用，治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 成年病人。	膠囊劑	目前健保僅給付用於多發性骨髓瘤治療。

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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。

來源	報告日期 ^{aa}
CDA-AMC (加拿大)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
NICE (英國)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	2024 年 9 月 10 日接獲送審資料一份

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [20]

2024 年 9 月 16 日止，本報告在 CDA-AMC 官網，鍵入關鍵字 “zanubrutinib”，共尋獲四份公告於 2022 年至 2024 年間的資訊。經過逐筆資料閱讀，一份[20]公告於 2024 年 7 月底的資訊，內容陳述基於廠商 BeiGene Canada ULC 未向 CDA-AMC (Canada’s Drug Agency) 提出健保給付評估申請，所以，CDA-AMC 未對本案藥品用於濾泡性淋巴瘤進行醫療科技評估作業 ^{bb}。

(二) PBAC (澳洲) [21]

2024 年 9 月 16 日止，本報告在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑[21]，鍵入關鍵字“zanubrutinib”後，查無任何與本案相

^{aa} 在執行本案評估期間，我們首先於 2024 年 9 月 16 日探詢三國的評估概況。基於未查詢到任何資訊，所以，在報告撰寫截止日前，我們再次探詢三國網頁，以期能呈現最新的資訊。

^{bb} 根據這份資料，本案藥品在加拿大獲得用於濾泡性淋巴瘤處置的適應症為：“Zanubrutinib in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory grade 1, 2 or 3a follicular lymphoma (FL) who have received at least 2 prior systemic therapies.”[20]。

關的資料可以參考^{cc}。

(三) NICE（英國）[23]

2024 年 9 月 16 日止，本報告在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“zanubrutinib”，共尋獲七份公告於 2022 年至 2024 年間的資訊。經過逐筆資料閱讀，一份[23]公告於 2024 年 5 月底的資訊，內容陳述基於廠商 BeiGene UK Ltd.向 NICE 提出延遲送審資料呈交的請求，所以，NICE 無法針對本案藥品用於濾泡性淋巴瘤進行醫療科技評估作業^{dd}。目前本案屬於「終止評估（terminated appraisal）」狀態。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[25]

2024 年 9 月 16 日止，本報告在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“zanubrutinib”，共尋獲七份公告於 2022 年至 2024 年間的資訊。經過逐筆資料閱讀，一份[25]公告於 2024 年 5 月中的資訊，內容陳述基於廠商 BeiGene UK Ltd. 未向 SMC 提出健保給付申請，所以，SMC 未對本案藥品用於濾泡性淋巴瘤進行醫療科技評估作業。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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 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：濾泡性淋巴瘤成年病人 排除條件：無
------------	---------------------------

^{cc} 我們進一步在 Google 搜尋引擎，探詢本案藥品在澳洲的上市許可適應症。截至 2024 年 9 月 16 日止，尚未有用於濾泡性淋巴瘤的適應症獲得核准上市[22]。

^{dd} 我們進一步在 Google 搜尋引擎探詢，本案藥品在英國的上市許可適應症與我國相同，共有四項[24]。

Intervention	zanubrutinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS 條件，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻電子資料庫，於 2024 年 9 月 24 日止，以「zanubrutinib」、「follicular lymphoma」為關鍵字並使用 MeSH 醫學主題詞（Medical Subject Headings）進行快速之系統性文獻搜尋步驟，搜尋策略請見附錄表三。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2024 年 9 月 24 日止，在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字”zanubrutinib”及”follicular lymphoma”，共獲得兩筆資料。

這兩筆資料為臨床試驗類研究。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，納入一篇 [26]發表於 2023 年的研究，該研究呈現法規單位以加速性核准方式，給予本案藥品用於濾泡性淋巴瘤適應症的第二期試驗 ROSEWEED 試驗資訊。另一筆資料係 ROSEWOOD 試驗在 ClinicalTrial.gov 的臨床試驗註冊資訊，與本案相對效益評估無關，故而，此處予以排除。

B. PubMed

2024 年 9 月 24 日，在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字”zanubrutinib”及”follicular lymphoma”，並設定近十年發表的研究，共獲得 12 筆資料。

這 12 筆資料包括六筆資料為臨床試驗類研究（clinical trial）、一筆資料為回顧類研究（Review），沒有任何系統性文獻回顧或統合性分析類文獻。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，沒有納入任何文獻。所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複者，以及研究主題不符合本案設定者^{cc}。

^{cc} 例如，探討本案藥品用於被套細胞淋巴瘤（MCL）的長期效益評估、本案藥品以單方形式用於非何杰金氏淋巴瘤治療的成效、本案藥品併用 obinutuzumab 用於慢性淋巴性白血病治療的效益、本案藥品併用 zandelisib 用於先前未曾接受過治療的被套細胞淋巴瘤或濾泡性淋巴瘤病人的治療效益等。其中，包含一篇 [27] 統合分析，揀選六項第 1~3 期臨床試驗數據，探討本案藥品在單方使用的情況下，用於 B 細胞腫瘤治療的安全性表現。

C. Embase

2024 年 9 月 24 日止，在 Embase 網頁，鍵入關鍵字”zanubrutinib”及”follicular lymphoma”，共獲得 121 筆資料。其中，包含六篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻、八篇對照試驗/隨機對照試驗類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入三筆資料，包括 ROSEWOOD 試驗的病人生活品質自評數據[28]，以及目前正在進行中的第三期試驗 MAHOGANY 試驗資訊[29, 30]。雖然，這三筆資料皆為研討會摘要，實證等級低，但是，基於目前符合本案研究主題之實證資料非常少，所以仍舊納入以為參考。所排除者，除與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複的文獻外，也排除研究主題與本案不符者^{ff}。

(3) 電子資料庫搜尋結果彙整

針對本案研究主題「zanubrutinib 合併 obinutuzumab 治療用於先前曾接受至少 2 種療法的濾泡性淋巴瘤成年病人」，我們在 2024 年 9 月 24 日止，在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫，以”zanubrutinib”、”follicular lymphoma”等關鍵字，查找相對效益評估資料。除預先設定之 PICOS 等條件外，我們限定搜尋近十年發表的研究，文獻語言則沒有限制。

在三個電子資料庫的搜尋，我們僅查找到一篇[26]已發表文獻，呈現 ROSEWOOD 第二期臨床試驗相關資訊。此外，有三篇研討會摘要，分別呈現 ROSEWOOD 試驗的病人生活品質自評結果[28]以及 MAHOGANY 第三期臨床試驗資訊[29, 30]。值得注意的是，在初步閱讀上述資料後我們發現，ROSEWOOD 試驗之對照組「obinutuzumab」單方使用模式，並未獲得歐美地區與我國之上市許可適應症用於濾泡性淋巴瘤治療。相對地，MAHOGANY 試驗之對照組合併 rituximab, lenalidomide 略較符合我國臨床現況^{gg}。然而，基於本案目前可以獲得的實證資料少，我們將同時呈現上述兩項試驗內容，並另外參考美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, USFDA) [31]以及歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA) [32]等法規單位的審查資料^{hh}，以期更全面瞭解本案藥

^{ff} 其中，包括兩篇系統性文獻回顧/統合分析類文獻，一篇探討 zanubrutinib 與 ibrutinib 用於 B 細胞腫瘤治療的安全性和耐受性表現差異，一篇探討 Bruton 酪氨酸蛋白激酶(BTK)藥物用於 B 細胞淋巴瘤治療的安全性表現。基於這些研究對於說明本案藥品與同治療地位對照品之相對效益表現沒有助益，故予以排除。

^{gg} 對照組此一併用組合未完全符合我們進行本案相對效益評估標準的原因在於，目前健保尚未給付 lenalidomide 用於濾泡性淋巴瘤處置。

^{hh} 值得留意之處是，雖然，我國法規單位與美國、歐盟地區法規單位審核本案之臨床試驗皆為 ROSEWOOD 試驗，但是，歐美國法規單位核准本案藥品用於濾泡性淋巴瘤的適應症，皆為「zanubrutinib 併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的『復發或難治性』濾泡性淋巴瘤成人病人」，與我國法規單位所核准之適應症所使用的文字內容不盡相同。

品用於濾泡性淋巴瘤治療的表現。以下重點摘要這些資料以供參考ⁱⁱ：

雖然，一般而言，濾泡性淋巴瘤病人的病程進展緩慢（indolent disease），但是，病人每一次疾病復發時，病況持續緩解的時間都會縮短。對於病況屬於復發或難治性（relapse/refractory, R/R）的濾泡性淋巴瘤病人，不但臨床可以選擇的治療方案有限，而且這些療法也可能因為病人年紀較大，或者，因為先前療法（如放射免疫療法）使得骨髓存儲量不多，或者因為其它共病，導致治療成效不如預期。因此，對於這群高風險病人，特別是出現第二次（含）以上復發的病人，治療方案仍存在一個需求，希望能夠有新的藥品，讓治療反應表現更佳、緩解持續時間更長、藥物安全性與耐受性更好。

Bruton 酪氨酸蛋白激酶（BTK）是數種淋巴增生性惡性腫瘤的主要致病傳導信號（pathogenic signaling）。BTK 的活性也被發現與多種 B 細胞惡性腫瘤的發展和傳播有關。因此，阻斷 BTK 功能已經成為一種治療 B 細胞惡性腫瘤的選擇[33]。臨床試驗結果顯示，單方使用 BTK 抑制劑處置 B 細胞惡性腫瘤（如慢性淋巴性白血病）的治療效益明顯。但是，用於濾泡性淋巴瘤的處置，第一代 BTK 抑制劑 ibrutinib 的治療成效（response rate）卻不佳[34, 35]。第二代 BTK 抑制劑 zanubrutinib 的幾項早期臨床試驗結果顯示，單方用於處置多種 B 細胞惡性淋巴瘤病人（包括復發或難治性濾泡性淋巴瘤[R/R FL]病人）的治療成效佳^{jj}。這些早期試驗的基礎資料如附錄表四所示。

簡言之，根據 zanubrutinib 「單方」用於 R/R FL 病人的治療效益^{kk}，一項用來驗證併用 zanubrutinib 與 obinutuzumab 此一假設性概念（proof-of-concept study）的單臂、1b 期臨床試驗 BGB-3111-GA101（NCT02569476），於焉展開。基於這項試驗中 36 位 R/R FL 病人的試驗結果^{ll}，一項多國多中心^{mmm}、開放式作業（open-label）、隨機分派、活性對照之第二期臨床試驗 ROSEWOOD 試驗（BGB-3111-212；NCT03332017）在全球進行，希望能夠進一步評估併用 zanubrutinib,

ⁱⁱ 雖然，MAHOGANY 試驗較符合本案相對效益評估之 PICO 條件，但是，為了顧及篇幅撰寫邏輯，我們將先簡介 ROSEWOOD 試驗。

^{jj} 本案藥品建議者百濟神州公司（BeiGene）最初開展 BTK 相關研發計畫始於 2012 年。結合百濟神州在中國的醫學、生物化學、藥理學、生物學等多個部門的合作，經過篩選 3000 餘種化合物，在 2013 年找到了最具治療潛力的分子 BGB-3111（第 3111 個被篩選的化合物），後來它被命名為 zanubrutinib。Zanubrutinib 最早在全球上市始於 2019 年 11 月，USFDA 核准其用於復發或難治性被套細胞淋巴瘤（MCL）治療（基於第 1/2 期 BGB-3111-AU-003 試驗 [NCT02343120] 以及第 2 期 BGB-3111-206 試驗 [NCT03206970]）。

^{kk} 相關臨床試驗有 BGB-3111-AU-003（在澳洲、美國、韓國等 6 國進行）與 BGB-3111-1002（在中國進行）。

^{ll} 包含治療的整體反應率（overall response rate, ORR）為 72%（26 人），其中，有 14 人腫瘤達到完全緩解（complete response, CR）、有 12 人達到部分緩解（partial response, PR）；在藥物安全性部分，合併使用 zanubrutinib, obinutuzumab 似乎被病人良好地耐受。

^{mmm} 本試驗在美國、加拿大、澳洲、中國、蘇俄、法國、德國、韓國、英國、台灣等 17 個國家的 120 個臨床試驗中心進行。其中，在台灣，共有六個臨床試驗中心參與[36]。

obinutuzumab（以下簡稱 ZO 組）與 obinutuzumab 單方（以下簡稱 O 組），在治療 R/R FL 病人的療效、安全性與耐受性的表現差異。

ROSEWOOD 試驗

A. 試驗設計

符合納入條件的病人以 2:1 比例被隨機分派至 ZO 組或 O 組ⁿⁿ。每個週期是 28 天。在 ZO 組，受試者每天兩次口服 zanubrutinib（每次 160 mg；日劑量 320 mg），一直持續至疾病進展或者病人無法耐受藥物毒性。同時，兩組受試者都需要接受靜脈注射 obinutuzumab 治療，方法是在試驗第 1 個療程的第 1、8、15 天注射一劑（每次 1000 mg），之後，在第 2 至第 6 個療程時，只有在第 1 天注射一劑（1000 mg），後續兩年的維持療法階段，則每 8 周注射一劑（每次 1000 mg）；整個試驗階段至多注射 20 劑 obinutuzumab。

值得注意的是，O 組受試者在試驗 12 個月之後，如果對於試驗藥物無法達到完全反應或部分反應，或者，在任何時間點經獨立審查委員會（Independent Review Committee, IRC）確認疾病已經進展，則允許受試者轉至 ZO 組改為接受合併 zanubrutinib, obinutuzumab 治療（crossover），如圖 1 所示：

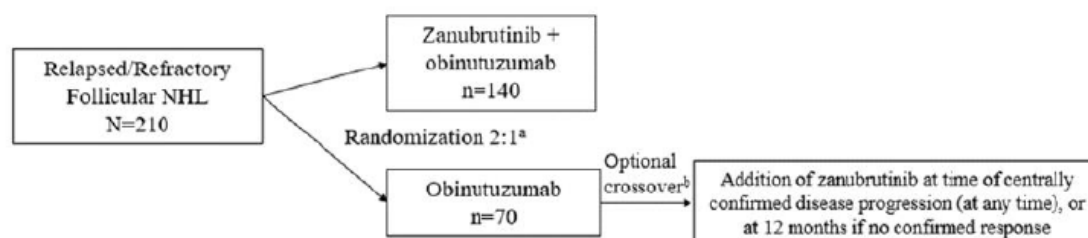


圖 1、ROSEWOOD 試驗設計[32]

B. 病人納入/排除條件

(a) 主要納入條件

- 年齡 ≥ 18 歲；
- 根據 WHO 2008 年版的血液與淋巴組織腫瘤分類標準，經組織學確診為 B 細胞濾泡性淋巴瘤（WHO 2008 分類第 1、2 或 3a 級）。
- 先前曾接受過兩線（含）以上之全身性療法
- 先前曾經接受過一項 anti-CD20 mAb 藥品以及一項烷基化劑，如：

ⁿⁿ 隨機分派依據以下幾項條件分層（stratification）：（1）先前接受過治療的線別（2~3 線 vs. 3 線以上），（2）是否屬於 rituximab 治療無效狀況，（3）所在地域（中國 vs. 世界其他國家）。

- R-CHOP
- R-CVP
- rituximab+bendamustine

- 病況屬於難治性，或者，近期治療後疾病進展^{oo}；
- 病人體能狀態屬於 ECOG 0~2 分^{pp}；預期壽命 ≥ 6 個月。

(b) 主要排除條件

- 病灶已涉及中樞神經系統；
- 已有證據顯示，病灶由濾泡性淋巴瘤轉為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，或者，轉為其他侵襲性組織；
- 在進入試驗前 12 個月，曾進行過異體幹細胞移植；
- 過往兩年內，曾經罹患惡性腫瘤，除了已治癒之基底或鱗狀皮膚癌、表淺性膀胱癌、子宮頸原位癌、乳房原位癌、局部前列腺癌（格里森評分 6 分）之外；
- 先前曾經使用過 BTK 抑制劑。

C. 試驗指標

療效評估皆以目標治療族群（intention-to-treat, ITT）為對象，藥物安全性分析則包含所有被隨機分派且接受過 ≥ 1 劑試驗藥物之受試者。整個試驗的追蹤期間（follow-up duration）定義為，針對中斷試驗的受試者或數據蒐集截止日仍繼續參與試驗的受試者，自隨機分派開始至這些受試者死亡或試驗結束之時的期間（取先到的日期）。

(a) 主要指標為由獨立審查委員會（IRC）根據 Lugano classification 治療評估準則（2014 年版），確認受試者的治療整體反應率^{qq}（overall response rate, ORR）。

(b) 次要指標包含由 IRC 及試驗主持人確認之治療反應時間長短^{rr}（duration

^{oo} 定義為近期接受之療法未能到達完全緩解或部分緩解。”近期療法”指二線或後線之全身性療法。

^{pp} 美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)設定標準，以瞭解病人是否適合接受化學治療。0 分指病人不因疾病被限制活動；1 分指病人體力活動受限，但可以走動或進行輕度工作；2 分指病人可以生活自理，但是已經無法工作。

^{qq} ORR 的定義為受試者在以下各期間，經 PET-CT (positron emission tomography-computed tomography) 檢測達到完全緩解或部分緩解的比例：(1) 整個追蹤期間，或 (2) 直到數據蒐集截止日（data cut-off date）為止，或 (3) 受試者開始新的抗癌治療時，或 (4) 受試者由 O 組轉為 ZO 組之時。

^{rr} DoR 的定義為受試者在治療後，首次出現符合病灶有反應條件的日期一直到疾病進展或死亡的時間（取先到的日期）。

of response, DoR)，以及無疾病惡化存活時間(PFS)、整體存活時間(OS)、治療開始至病灶出現反應的時間(time to response)、受試者自評指標、藥物安全性評估、藥物動力學評估等。

- (c) 探索性指標為「至接受下一項新治療的時間(time to next treatment, TTNT)」，定義為自隨機分派至開始接受新的抗癌藥品處置或受試者轉組之時的時間。

D. 試驗結果

自 2017 年 11 月至 2021 年 6 月，來自全球 17 個國家 127 個臨床試驗中心的 217 位病人，被隨機分派至 ZO 組 (145 人) 或 O 組 (72 人)^{ss}。共有 35 位 O 組受試者轉至 ZO 組，包括 34 位受試者的疾病進展 (progressive disease, PD)、1 位受試者是在疾病穩定 (stable disease, SD) 情況下追蹤超過 12 個月後加入。本試驗之數據蒐集截止日為 2022 年 6 月 25 日^{tt}。追蹤時間 (中位數) 為 20.2 個月。

納入分析的 217 位受試者中，男性占一半 (108 人)、年齡 (中位數) 64 歲 (範圍 31 to 88 歲)、82% 屬於 Ann Arbor 分期第 III~IV 期、57% 屬於高腫瘤負擔^{uu}；其中，有 15% (33 人) 的受試者來自中國^{vv}。這些受試者先前接受過的治療線別 (中位數) 為 3 線 (範圍 2 to 11 線)；其中，接受過 2 至 3 線治療者占 73%，接受過大於 3 線治療者占 27%^{ww}。21% 受試者先前曾經接受過幹細胞移植處置。雖然，有超過一半 (53%) 的受試者經 FLIPI 評估預後情況不好 (屬於 high FLIPI score)，但是，絕大部分受試者的體能狀態佳 (97% 屬於 ECOG 0 to 1)。受試者中屬於 rituximab 治療無效者占 53%^{xx}，對前一次治療無效 (refractory) 者占 35%^{yy}；

^{ss} 兩組皆有將近一半的受試者 (ZO 組 68 人、O 組 33 人) 是在 2020 年 3 月之後才加入本試驗。

^{tt} 按照原始試驗計畫書，本試驗首次分析的數據蒐集截止日為最後一位受試者被隨機分派 3 個月後，即 2021 年 10 月 8 日。但是，因為 USFDA 希望廠商能夠提供 DoR 的額外數據，即最後一位受試者被隨機分派後 12 個月時的資訊，所以，調整計畫書之首次分析數據蒐集截止日期至 2022 年 6 月 25 日[32]。

^{uu} 按照 GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) 標準進行分類，以瞭解病人是否需要立即接受治療。

^{vv} 根據 EMA 審查報告，整個試驗的亞裔受試者有 47 人、來自歐洲的受試者有 132 人 (61%)、來自北美洲的受試者有 11 人 (5%) [32]。

^{ww} 受試者先前曾經接受過的治療藥品 (組合)，在兩組比例皆超過 50% 者有：anti-CD20 mAb (如 rituximab 或 obinutuzumab) 100%、rituximab 100%、免疫化學療法 (immunochemotherapy) 99%、cyclophosphamide 94%、anthracyclines (如 doxorubicin) 81%、bendamustine 55%[32]。所有受試者中，僅有 1 人曾經接受過 CART 療法，有 3 人曾經接受過雙特异性抗體 (bispecific antibody therapy) 療法，有 3 人曾經接受過 EZH2 抑制劑療法。值得注意的是，有 78% 受試者先前未曾接受過抗腫瘤之放射療法。

^{xx} 包括單方使用或者併用其他藥物。

^{yy} 根據 EMA 審查報告，這些受試者在最近期治療的結果，有 35% 屬於完全緩解、28% 屬於部分緩解、19% 屬於疾病穩定狀態、16% 屬於疾病進展、2% 情況不明。

在第一線治療兩年內即出現疾病進展者占 37%^{zz}。

本試驗在療效部分之主、次要指標的分析結果如表 五所示。簡要來說，zanubrutinib 併用 obinutuzumab (ZO 組) 治療先前至少曾經接受過兩線全身性療法的復發或難治性濾泡性淋巴瘤成年病人，追蹤 20.2 個月的數據顯示，與 obinutuzumab 單方組 (O 組) 相比，併用組受試者在主要指標整體反應率的表現具統計顯著較佳 (69% vs. 46%，risk difference 23%；p=0.001)，兩組差異也具臨床意義。雖然，在數據分析截止的時間點，治療反應時間 (DoR) 以及無疾病惡化存活時間 (PFS) 的數據尚未完全成熟^{aaa}，但是大致足以支持主要指標的表現。另一方面，雖然整體存活時間 (OS) 此一指標的分析結果，同樣也是併用組受試者的表現較佳，但是受到部分受試者係由 O 組轉至 ZO 組，以及受試者疾病進展後的治療方案選擇在兩組很有可能並未平衡等因素影響，存活時間的結果已遭到干擾 (confounds)，解讀時宜謹慎。

表 五、ROSEWOOD 試驗在療效部分之主、次要指標分析結果[32]^{bbb}

指標/分組	zanubrutinib+ obinutuzumab (N=145)	obinutuzumab (N=72)
Overall response rate, n (%)	100 (69)	33 (46)
95% CI	(61 to 76)	(34 to 58)
Risk difference, % (95% CI)	23 (9 to 37)	
2-sided p-value	0.001	
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	57 (39)	14 (19)
Partial response	43 (30)	19 (26)
Stable response	24 (17)	14 (19)
Non-progressive disease	3 (2)	4 (6)
Progressive disease	13 (9)	15 (21)
Discontinued prior to first tumor assessment/ not evaluable	5 (3)	6 (8)
Duration of Response, months		

^{zz}受試者自疾病確診至進入本臨床試驗的時間 (中位數) 為 ZO 組 90 個月 (範圍 5~359 個月)、O 組 77 個月 (7~312 個月)。病人自前次治療完成至進入試驗的時間 (中位數)，試驗組 9 個月 (範圍 0.2 to 116.5)、對照組 6 個月 (範圍 0.7 to 197.9)；時間 ≤ 2 年者，試驗組有 76% 受試者屬之、對照組有 78% 受試者屬之，資料缺失比例分別為試驗組 0.7%、對照組 0%[32]。

^{aaa}根據 EMA 審查報告的說明我們瞭解到，基於病人的疾病進展可能緩慢，需要長時間追蹤才能顯現“絕對的”OS 或 PFS 結果。在數據蒐集截止點時的追蹤時間仍有限情況下，EMA 認為包含 DoR 與 PFS 等指標的分析仍具有不確定性。再者，判定受試者疾病是否有進展的人，包含 IRC 與試驗主持人，因此評估標準可能不盡相同。據此，廠商同意於藥品上市後，在預先設定的期限內，提供更新的療效數據 (包含 ORR、DoR、PFS 等指標)。

^{bbb}此處所呈現的數據，除了整體存活時間 (OS) 以及至接受下一項新治療的時間 (TTNT) 之外，皆為經獨立審查委員會 (IRC) 評估後的結果。

指標/分組	zanubrutinib+ obinutuzumab (N=145)	obinutuzumab (N=72)
Median (95% CI)	NE (25 to NE)	14 (9 to 25)
at 12 months, % (95% CI)	73 (62 to 81)	55 (34 to 72)
at 24 months	69 (58 to 78)	36 (17 to 55)
at 36 months	55 (38 to 70)	NE (NE to NE)
Progression-free survival, months		
Median (95% CI)	28 (16 to NE)	10 (7 to 14)
Hazard ratio, months (95% CI)	0.50 (0.33 to 0.75)	
2-sided p-value	<0.001	
at 12 months, % (95% CI)	63 (54 to 71)	41 (28 to 54)
at 24 months	55 (45 to 64)	25 (14 to 38)
at 36 months	44 (31 to 57)	14 (5 to 28)
Overall survival, months		
Median (95% CI)	NE (NE to NE)	35 (29 to NE)
Hazard ratio, months (95% CI)	0.62 (0.35 to 1.07)	
2-sided p-value	0.085	
at 12 months, % (95% CI)	89 (82 to 93)	79 (67 to 87)
at 24 months	77 (68 to 84)	71 (58 to 81)
Time to new anticancer therapy/crossover, months		
Median (95% CI)	NE (33 to NE)	12 (9 to 17)
Hazard ratio, months (95% CI)	0.34 (0.22 to 0.52)	
2-sided p-value	<0.001	
CI, confidence interval; NE, not estimable.		

雖然，本試驗亦有進行病人自評相關指標的分析，但是，基於開放式作業的試驗設計，分析結果的解讀受到限制。而且，目前僅有研討會摘要[28]呈現相關數據，資訊不完整實證等級不高，此處予以略過不表。

本試驗在藥物安全性評估部分，主要根據 ROSEWOOD 試驗數據[26]^{ccc}。兩組安全性分析受試者人數分別為 143 人與 71 人。在試驗期間，受試者暴露在 zanubrutinib 的時間（中位數）為 12.2 個月（範圍 0.5 to 44.1 月），治療超過 12 個療程；受試者暴露在 obinutuzumab 的時間（中位數）為 6.5 個月（範圍 0.1 to 28.7 月）。在試驗期間，ZO 組共有 16 位（11%）受試者降低 zanubrutinib 劑量，包含

^{ccc} 雖然 GA101 第 1b 期臨床試驗[37]也有觀察 36 位 FL 受試者接受 ZO 治療的情況，但是，基於 obinutuzumab 僅在前 6 個療程給予受試者，和 ROSEWOOD 試驗的情況並不相同（8 劑 vs. 20 劑），所以在藥物安全性評估時，並未將之納入參考。

13 人 (9%) 是因為藥物不良事件降低藥物劑量。

整體而言，兩組受試者在治療開始後出現任何等級不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAE) 比例相近 (ZO 組 94% vs. O 組 90%)，因此而中斷試驗者，ZO 組有 23 人 (16%)、O 組有 8 人 (11%)；兩組 TEAE 出現比例差異大於 5% 者有血小板減少症 (ZO 組 36% vs. O 組 24%)、便秘 (13% vs. 8%)、發熱 (13% vs. 20%) 等。ZO 組受試者出現第 3 級以上之 TEAE 的比例較高 (63% vs. 48%)，兩組差異大於 5% 者有血小板減少症 (ZO 組 15% vs. O 組 7%) 與肺炎 (10% vs. 4%) 兩種。因為一次以上 TEAE 並導致受試者死亡的情況，ZO 組有 12 人 (8%)、O 組有 7 人 (10%)；經過分析，僅有一例死亡被認為與試驗藥物有關 (O 組受試者在注射後之過敏反應)，另外，ZO 組有 3 人、O 組有 2 人因為 COVID-19 感染死亡。

基於本試驗有 22% 為亞裔受試者，表 六與表 七重點呈現「中國地區受試者與其他地區受試者」以及「亞裔與非亞裔」等次族群的 TEAE 分析結果。雖然各次族群人數不多，但是我們大致可以看到，中國地區受試者出現 TEAE 的比例較其他地區受試者為低，亞裔族群出現 TEAE 的比例較白種人為低的結果。

總結 ROSEWOOD 試驗之藥物安全性分析結果，併用 zanubrutinib、obinutuzumab 的藥物安全性表現，與兩項藥物單方使用時的情況相近，沒有未預期之不良事件發生。

表 六、TEAE 依不同種族進行分析 – 比較中國地區受試者與其他地區受試者[32]

	zanubrutinib+obinutuzumab		obinutuzumab	
	中國地區	除中國外之 其他地區	中國地區	除中國外之 其他地區
	N=21 人	N=122 人	N=12 人	N=59 人
至少出現一次 TEAE 者	19 人 (90.5%)	116 人 (95.1%)	11 人 (91.7%)	53 人 (89.8%)
第 3 級或更嚴重等級之 TEAE	10 人 (47.6%)	84 人 (68.9%)	3 人 (25.0%)	31 人 (52.5%)
重度 TEAE	5 人 (23.8%)	59 人 (48.4%)	2 人 (16.7%)	20 人 (33.9%)
TEAE 致死	1 人 (4.8%)	13 人 (10.7%)	1 人 (8.3%)	6 人 (10.2%)
TEAE 導致中止治療	3 人 (14.3%)	23 人 (18.9%)	0 人 (0.0%)	8 人 (13.6%)
TEAE 導致降低劑量	0 人 (0.0%)	15 人 (12.3%)	---	---

TEAE 導致中斷治療	6 人 (28.6%)	64 人 (52.5%)	5 人 (41.7%)	13 人 (22.0%)
-------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------

表 七、TEAE 依不同種族進行分析 – 比較亞裔受試者與非亞裔受試者[32]

	zanubrutinib+obinutuzumab			obinutuzumab		
	白種人	亞裔	其他族群	白種人	亞裔	其他族群
	N=90 人	N=30 人	N=23 人	N=47 人	N=16 人	N=8 人
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
至少出現一次 TEAE 者	85 (94.4)	27 (90.0)	23 (100.0)	42 (89.4)	15 (93.8)	7 (87.5)
第 3 級或更嚴重等級之 TEAE	59 (65.6)	15 (50.0)	16 (69.6)	26 (55.3)	4 (25.0)	4 (50.0)
重度 TEAE	41 (45.6)	8 (26.7)	9 (39.1)	17 (36.2)	2 (12.5)	3 (37.5)
TEAE 致死	6 (6.7)	3 (10.0)	3 (13.0)	6 (12.8)	1 (6.3)	0 (0.0)

MAHOGANY 試驗

MAHOGANY 試驗 (BGB-3111-308 ; NCT05100862) 為一開放式作業、隨機對照之第三期臨床試驗，意欲比較「zanubrutinib, obinutuzumab」與「rituximab, lenalidomide」，在治療復發或難治性濾泡性淋巴瘤或邊緣區淋巴瘤 (MZL) 的表現差異。試驗包含兩個獨立的群組 (cohorts)，一個群組為濾泡性淋巴瘤病人，另一個群組為邊緣區淋巴瘤病人。

在濾泡性淋巴瘤這個群組，先前曾接受過至少一線抗 CD20 療法且對最近一次治療反應為無效或復發之 FL 1 至 3a 受試者，以 1:1 比例被隨機分派至「zanubrutinib, obinutuzumab」組或「rituximab, lenalidomide」組。兩組預計各收 300 位受試者。主要評估指標為由獨立審查委員會 (IRC) 判定之無疾病惡化存活時間 (PFS)；主要之次要評估指標包括由 IRC 判定之治療整體反應率 (ORR) 以及整體存活時間 (OS)。

根據 ClinicalTrials.gov 資訊[36]，本試驗自 2022 年 3 月 10 日開始進行，預計在 2028 年 7 月之後進行第一次期中分析，並預估 2030 年 6 月間結束試驗^{ddd}。

[歐美地區法規單位的審核狀態]

Brukina (zanubrutinib) 廠商在歐美地區申請本案適應症之上市許可時，提

^{ddd} 本組之快速系統性文獻搜尋步驟，僅查獲兩篇[29, 30]研討會摘要簡述 MAHOGANY 試驗基本資訊，已於本節陳述。

供的實證資料^{ccc}皆為第二期臨床試驗（ROSEWOOD trial）數據。其中，美國食品藥物管理局在 2024 年 3 月間，根據 ROSEWOOD 試驗的病人反應率（response rate）以及持續反應性（durability of response），以加速核准（accelerated approval）方式有條件准予本案適應症上市。亦即，廠商後續需提出確認性試驗（confirmatory trial）結果，以驗證臨床效益表現[31]。在歐盟地區，EMA 於 2023 年 10 月間公告本案適應症的審查報告，並同意廠商的上市申請。但是，新藥上市後的風險管理計劃中，廠商需在 2025 年第一季之前，提出 ROSEWOOD 試驗的更新資料，包含療效（整體反應率[ORR]、持續反應時間[DoR]、無疾病惡化存活時間[PFS]）與安全性數據[32, 38]。

經本組進一步查證，根據本案建議者官網於 2024 年 5 月 7 日發布的新聞稿[39]指出，美國食品藥物管理局以加速核准方式准予本案藥品用於復發或難治性濾泡性淋巴瘤治療，此一適應症在確認性試驗 MAHOGANY trial(BGB-3111-308; NCT05100862)結果釐清治療效益等不確定性之前，仍屬有條件核准（contingent approval）。

（五）建議者提供之資料（療效評估部分）

針對本案研究主題，建議者向本組提供送審資料一份，內容除《公文》與《擴增給付申請資料摘要》外，尚包含六個附件。這六個附件分別是藥品許可證、藥品中英文仿單、國外給付本案適應症資料、建議擴增藥品相關文獻、財務影響估算資料與病人意見分享資訊摘要表。經過快速瀏覽上述資料後，與本案相對效益評估相關內容，有以下問題值得進一步討論或說明：

1. 送審資料內容待說明之處

在《擴增給付申請資料摘要》第 3/7 頁的「三國及蘇格蘭之醫藥科技評估報告結果」欄位中，建議者提及「德國建議收載 zanubrutinib (Brukinsa[®]) 作為濾泡性淋巴瘤 (FL) 成年患者合併 obinutuzumab 治療（先前需接受 ≥ 2 次治療）」^{ccc}。同時，在附件 3 中，提供一份德國公共衛生機構聯邦聯合委員會(Federal Joint Committee)在 2024 年 6 月初完成的給付決議理由說明報告《Underlying reasons》，做為佐證依據。

基於建議者提出非本組常規查找的醫療科技評估組織的給付資訊，所以，我們特別至德國醫療科技評估組織 IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) 官網，查找符合本案研究主題的評估審議資料，並獲得以下兩點

^{ccc} 經搜尋 EMA 與 USFDA 網頁，我們只有查找到 EMA 於 2023 年 10 月間公告本案適應症的審查報告[32]，在 USFDA 網頁，我們只有查詢到仿單[31]。

結果：

- (1) 根據 IQWiG 於 2024 年 3 月 13 日公告之評估報告[40]，基於德國廠商提供的實證資料無法說明本案藥品用於濾泡性淋巴瘤的相對效益表現^{fff}，IQWiG 遂自行進行系統性文獻搜尋步驟，查找符合研究主題之相對效益實證資料。雖然，搜尋結果有查找到第三期臨床試驗 MAHOGANY 試驗相關資訊，且該試驗中有一個群組符合本案相對效益評估條件，但是，因為該試驗仍在進行中，沒有具體數據可以參考，所以，IQWiG 完成評估之際，本案藥品用於濾泡性淋巴瘤處置的表現，與相近治療地位對照品^{ggg}相比，仍屬「無法證實具額外效益（an added benefit is not proven）」。
- (2) 本案經德國公共衛生機構聯邦聯合委員會（Federal Joint Committee）審議，在參考 IQWiG 的評估報告後，委員會也認為「ROSEWOOD 試驗的對照組藥品不屬於案件討論之同治療地位對照品」，又基於 MAHOGANY 試驗的第一次期中分析結果大概要到 2028 年 7 月之後才可以獲得，所以，在審議當時，本案藥品用於濾泡性淋巴瘤處置並無相關實證資料可以參考，審議結果屬於「與相近治療地位對照品相比『無額外效益』」[41]。

除上述本組找到的資料，建議者提供的《Underlying reasons》文件，在第 10/33 頁 2.1.3 段落前四行^{hhh}，也已明確說明本案適應症經相對效益評估後，屬於「無額外效益」。

基於建議者未說明德國的新藥給付審議原則，當一項新藥與同治療地位藥品的相對效益比較結果屬於「無額外效益」時，是「不予以給付」、「有條件給付（如降價）」抑或是「其他處理方法」，所以，逕行於送審資料中陳述「德國『建議收載』zanubrutinib」的穩健性，仍待建議者進一步說明以確認。

2. 相對效益評估資料的問題

如同我們在本報告《電子資料庫相關文獻》章節中所言，針對本案研究主題，符合我國臨床情境之比較品，並未包含 ROSEWOOD 試驗對照組之 obinutuzumab 單方使用，據此，此一試驗結果無法做為本案相對效益評估之主要依據ⁱⁱⁱ。再者，較為符合本案評估條件之 MAHOGANY 試驗，雖然，目

^{fff} 德國廠商提出的實證資料有兩點問題。其一，ROSEWOOD 試驗的對照組藥品[obinutuzumab]，評估當時在德國的上市適應症中，並未包含以單方形式用於濾泡性淋巴瘤治療者。其二，obinutuzumab（單方使用）並未包含在案件討論的同治療地位藥品清單中。

^{ggg} 由 G-BA 設定之對照品包含合併 obinutuzumab, bendamustine 後以 obinutuzumab 維持治療、rituximab, lenalidomide、rituximab、mosunetuzumab、tisagenlecleucel。

^{hhh} 原文為”In summary, the added benefit of zanubrutinib is assessed as follows: adults with refractory or relapsed grade 1 to 3a follicular lymphoma, who have received at least two previous systemic therapies. An additional benefit has not been proven.”

ⁱⁱⁱ 也因為這樣的原因，我們並未討論 ROSEWOOD 試驗之主要指標的相關問題。例如，受試

前僅有研討會摘要呈現部分試驗內容，但是，建議者並未於送審資料中提及任何此一方面內容，仍以 ROSEWOOD 試驗做為本案相對效益評估的主要實證資料。

雖然本案藥品目前已獲得健保給付，但是，擴增健保給付適應症時，建議者仍應提供符合擬擴增範圍之相對效益評估資訊，以供健保署給付審議會議參考。送審資料中，與本案相對效益評估較為有關者，為附件 4《建議擴增藥品相關文獻》。在這個附件中，建議者僅以四頁篇幅翻譯 ROSEWOOD 試驗文獻之摘要內容，除了沒有說明實證資料的搜尋、納入、排除等情況，也沒有說明在不符合本案研究主題之 PICO 條件情況下，建議者未提供其他實證資料ⁱⁱⁱ，仍舊選擇 ROSEWOOD 試驗做為本案相對效益評估「主要」實證資料的思路邏輯。於此情況下，我們僅得以目前可以獲得的資訊，認定現階段本案相對效益評估之實證資料闕如。

五、療效評估結論

1. 療效參考品

針對本案研究主題 Brukina (zanubrutinib) 用於濾泡性淋巴瘤第三線與後線治療，經綜合考量 ATC 碼、國際最新治療指引建議、我國健保給付規定，以及病人治療個人化等因素，本案可能的療效參考品包含「合併 bendamustine, (obinutuzumab or rituximab)」、R-CHOP、R-CVP、rituximab、fludarabine、bendamustine 等。

2. 相對療效與相對安全性評估

根據我們在 Cochrane Library、PubMed、Embase 等電子資料庫進行的快速系統性文獻搜尋步驟，目前並沒有任何已發表文獻，呈現本案研究主題之相對效益評估結果。

本案適應症之上市許可評估試驗，為第二期、多國多中心之隨機對照試驗 (ROSEWOOD trial)，比較合併 zanubrutinib, obinutuzumab 與 obinutuzumab 在治療先前至少曾經接受過兩線全身性療法的復發或難治性濾泡性淋巴瘤成年病人的表現差異。基於該試驗對照組「單方使用」obinutuzumab，沒有用於濾泡性淋巴瘤治療的我國上市許可適應症，所以，試驗結果無法做為本

者並未排除先前曾經接受過 obinutuzumab 者，此一情況是否會影響評估結果；受試者可以換組 (crossover) 治療，是否會影響 OS 結果等。

ⁱⁱⁱ 例如符合我國情境（適當療效參考品）之間接比較（包含 naïve comparison），或提供 MAHOGANY 試驗資訊做為補充資料。

案相對效益評估之主要依據。

再者，基於法規單位要求，一項隨機對照、多國多中心之第三期臨床試驗（MAHOGANY trial）目前正在進行中，以確認合併 zanubrutinib、obinutuzumab 用於濾泡性淋巴瘤的治療效益。該試驗對照組合併 rituximab、lenalidomide，雖有我國核准適應症，但健保尚未給付，仍未能完全符合本案相對效益評估之 PICO 設定。MAHOGANY 試驗的第一次期中分析結果，預計要在 2028 年 7 月之後才會出爐，目前沒有任何數據可以參考。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

經查詢加拿大（CDA-AMC）、澳洲（PBAC）、英國（NICE）與蘇格蘭 SMC 等國家的醫療科技評估組織網頁，我們並未尋獲任何與本案研究主題相關的給付審議評估資訊。

值得注意的是，這些國家中，澳洲尚未核准本案適應症上市；Brukinsa（zanubrutinib）廠商沒有在加拿大或蘇格蘭提出健保給付申請，僅在英國有提出健保給付申請，惟後續請求延遲呈交送審資料，目前案件屬於「終止評估（terminated appraisal）」狀態。

4. 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、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相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
NICE (英國)	至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料
其他醫療科技評估 組織	至 2024 年 10 月 11 日止，查無 SMC (蘇格蘭) 公開與 本次擴增相關之醫療科技評估報告
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

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. CDA-AMC (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2024 年 7 月公佈關於 Brukina[®] (zanubrutinib) 的公告，表示廠商未向 CDA-AMC 提出給付申請，所以，CDA-AMC 無法針對本案藥品提出是否給付之建議。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 10 月 11 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2024 年 5 月公佈關於 Brukinsa[®]（zanubrutinib）的公告，表示廠商未向 NICE 提出給付申請，所以，NICE 無法針對本案藥品提出是否給付之建議。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2024 年 5 月公佈關於 Brukinsa[®]（zanubrutinib）的公告，表示廠商未向 SMC 提出給付申請，所以，SMC 無法針對本案藥品提出是否納入給付之建議。

5. 電子資料庫相關文獻

(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	follicular lymphoma
Intervention	zanubrutinib
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 2024 年 10 月 11 日止，以（zanubrutinib）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行蒐尋，並經標題及摘要閱讀後，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，未能查獲相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益文獻。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國內最新癌症登記報告，2021 年初次診斷為濾泡型淋巴瘤（Follicular lymphoma, FL）個案共 404 人，其中男性 207 人、女性 197 人，約佔非何杰金氏淋巴瘤病人（Non-Hodgkin lymphoma, NHL）新診斷個案的 12.8%。國內 NHL 發生率排名於男性為第 10 位、女性為第 10 位；死亡率排名於男性為第 9 位、女性為第 9 位[42]。

依據國內最新醫療統計年報顯示，2022 年因 NHL（C82-C85）就診之門、住診（包括急診）人數為 21,803 人；其中男性 11,515 人、女性 10,288 人。在醫療費用方面，2022 年 NHL 的醫療費用約為 26.3 億點，占整體腫瘤費用支出的 2.5%[43]。

(二) 財務影響

● 建議者推估

建議者預估在本次給付規定擴增通過後，未來五年（2025 至 2029 年）Brukinsa[®]（zanubrutinib，以下簡稱本品）使用人數為第一年 9 人至第五年 46 人，本品年度藥費為第一年 0.17 億元至第五年 0.87 億元；在扣除取代藥品年度藥費後，對健保藥費的財務影響為第一年 0.14 億元至第五年 0.72 億元；若再進一步考量其他醫療費用的節省，對健保整體的財務影響為第一年 0.14 億元至第五年 0.71 億元。

1. 臨床地位設定

建議者申請本品用於「曾接受至少 2 次全身性治療無效或復發之濾泡性淋巴

瘤 (Follicular lymphoma, FL) 成人病人^a」，並在綜合考量下列兩個因素後，預期本品會取代 rituximab 併用化學治療 (R-based) 之部分市場，對健保財務而言屬於取代關係。

- (1) 根據健保資料庫分析 copanlisib 和 obinutuzumab 在剛納入給付的一年間 (2020 至 2021 年) 使用人數分別為 21 人和 36 人，推斷目前台灣 FL 的二線治療及三線治療上仍以 R-based 為主要的治療選擇，並表示該結論經諮詢的血腫科臨床醫師驗證。
- (2) 經食品藥物管理署網頁及健保給付規定適應症搜尋「濾泡性淋巴瘤」或「濾泡淋巴瘤」查獲 4 種成分，分別為 chlorambucil、rituximab、obinutuzumab 及 copanlisib。建議者表示 copanlisib 已退出健保市場，而根據 NCCN 指引表示 obinutuzumab 與本品臨床地位不同[3]，因此，認為本品的主要會取代化學治療。

2. 目標族群人數推估

首先，建議者根據 ALIQOPA 評估報告中，以健保資料庫數據推估之 2021 至 2025 年接受 FL 二線治療人數約為 292 人至 355 人[44]，推算其複合成長率約為 5%，並結合上述 2025 年接受二線 FL 治療人數 (355 人)，繼續推估未來五年接受二線 FL 治療人數為第一年 355 人至第五年 431 人。

建議者再依據 ALIQOPA 評估報告假設二線治療有 60%無效，治療無效者中有 80%會接受下一線治療[44]，推估未來五年接受三線 FL 治療人數為第一年 170 人至第五年 207 人。

最後，建議者依據本品臨床試驗僅納入 histology grade 為 I-IIIa 級的 FL 病人之條件[26]，根據國內文獻中約有 96.3%的 FL 病人被診斷為 I-IIIa 級進行假設[45]，並根據專家意見假設 FL 三線治療者中約有 50%符合本品本次建議給付適應症範圍之條件，推估未來五年目標族群人數為第一年 82 人至第五年 100 人。

3. 本品使用人數推估

首先，建議者參考美國真實數據研究表示美國的 FL 三線主要的治療方案也是 R-based [46]，並認為 obinutuzumab 在台灣健保市場中多用於 FL 發生惡化/復發後的二線治療，故參考美國真實數據研究中 obinutuzumab 併用 bendamustine 於三線治療的市占率 11%作為本品第一年的市占率，並自行假設本品每年增加 5%市占率，推算 2025 至 2029 年本品市占率為第一年 11%至第五年 31%，據此

^a先前治療方案需包括至少一種 anti-CD20 monoclonal antibody 及一種靜脈注射型之 alkylating agent 治療。

推估未來五年本品的新使用人數為第一年 9 人至第五年 31 人。

建議者再依據本品臨床試驗中 61.79% 的病人接受本品後可以使用超過兩年且不惡化[26]，故假設本品新使用者有 61.79% 於隔年續用本品，據此推估未來五年本品的續使用人數為第一年 0 人至第五年 15 人。

綜上，建議者推估未來五年本品的合計使用人數為第一年 9 人至第五年 46 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者根據本品仿單用法，每天使用本品 320 mg（共 4 顆），並根據建議給付條件之使用時長上限 24 個月，假設本品每年使用時長為 1 年，進一步以本品本次調降之建議支付價推算本品每人每年藥費約為 189 萬元，結合本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費為第一年 0.17 億元至第五年 0.87 億元。

5. 被取代品藥費推估

建議者根據臨床地位設定之說明，認為原情境中 R-based 治療的市占率為 100%，並表示常見的組合為 R-CHOP、R-CVP、BR 及單用 rituximab，會各占 25% 的市占率，並根據本品臨床試驗中 anti CD-20（obinutuzumab）的 mPFS（10.4 個月），假設 R-based 治療者會全數於隔年惡化，推估未來五年被取代品使用人數為第一年 9 人至第五年 46 人。

rituximab 藥費部分，建議者考量健保已給付 rituximab 的生物相似劑，故假設 rituximab 使用者有 50% 會使用研發廠藥（Mabthera[®]），剩餘 50% 會使用生物相似劑（Rixathon[®]）。接著，建議者參考健保給付規定，假設每年至多使用 4 次 rituximab（每 3 個月一次），並以體表面積為 1.69 m² 及仿單建議使用劑量推算每人每年使用 8 支 500 mg 的 rituximab，結合健保支付價推估 rituximab 每人每年藥費約為 24.3 萬元。

與 rituximab 併用的其他藥品部分，建議者自行假設 bendamustine 每年使用 6 療程（每療程 2 次輸注），其他化療藥品每 21 天進行一次療程，並自行假設各藥品使用劑量，結合健保支付價推估 bendamustine 每人每年藥費約為 29.8 萬元；CHOP 每人每年藥費約為 2.7 萬元；CVP 每人每年藥費約為 3.1 萬元。

建議者綜合上述藥費、取代品使用人數、被取代品組合市占率，推估未來五年被取代品藥費為第一年 0.03 億元至第五年 0.15 億元。

6. 其他醫療費用

建議者表示本品為口服劑型，無需考慮注射費等醫療支出，故認為使用本品可以節省化療注射相關的費用。

建議者依據醫療服務給付項目及支付標準網路查詢服務中靜脈血管內化學藥物注射一至四小時費用（37039B），結合 rituximab 每年使用 8 劑，推算被取代品使用者的每人每年化療注射費用為 9,872 元，推估未來五年的其他醫療費用約為第一年節省 8.9 萬元至第五年節省 45.4 萬元。

7. 財務影響推估

建議者將本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，預估本品納入給付後未來五年對健保藥費的財務影響約為第一年 0.14 億元至第五年 0.72 億元，若考慮其他醫療費用節省後，對健保整體的財務影響約為第一年 0.14 億元至第五年 0.71 億元。

8. 敏感度分析

(1) 敏感度分析 1：調降 2 線治療的失敗比例

建議者參考國內文獻另假設 46.7% 的二線病患治療失敗[47]，推估未來五年本品的使用人數為第一年 7 人至第五年 35 人，本品年度藥費為第一年 0.13 億元至第五年 0.66 億元；在扣除取代藥品年度藥費後，對健保藥品的財務影響為第一年 0.11 億元至第五年 0.55 億元；若再進一步考量其他醫療費用的節省，對健保整體的財務影響為第一年 0.11 億元至第五年 0.54 億元。

(2) 敏感度分析 2：調降接受 3 線治療的比例

建議者參考國內文獻假設 33.3% 的二線治療失敗者會接受 3 線治療[47]，推估未來五年本品的使用人數為第一年 4 人至第五年 19 人，本品年度藥費為第一年 0.08 億元至第五年 0.36 億元；在扣除取代藥品年度藥費後，對健保藥品的財務影響為第一年 0.06 億元至第五年 0.30 億元；若再進一步考量其他醫療費用的節省，對健保整體的財務影響為第一年 0.06 億元至第五年 0.29 億元。

● 查驗中心評論

本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位設定

除本品之外，NCCN 指引建議 FL 第三線治療使用 epcoritamab-bysp、mosunetuzumab-axgb、axicabtagene ciloleucel、lisocabtagene maraleucel、tisagenlecleucel 及 tazemetostat [3]，上述藥品皆未納入我國健保給付用於 FL 適應症。

另根據現行健保給付規定，已給付於 FL 的成分為 rituximab、bendamustine、obinutuzumab、plerixafor 及 fludarabine。其中 rituximab 未限定使用線別；bendamustine 可單用於二線以上的治療；obinutuzumab 和 plerixafor 與本品的臨床地位並不同，而根據 ALIQOPA 評估報告，fludarabine 近年來使用於治療 FL 的人數不多[44]，不將其納入作為被取代品，因此，本報告認為建議者假設本品為取代關係合理，並認為除 R-based 外，亦會取代單用 bendamustine。

2. 目標族群人數推估

本報告認為推估用藥人數時應考量治療時間所導致的年度人數遞延，故參考 FL 相關文獻中第二線治療病人復發至第三線治療時間的中位數為 14 個月[47]，假設二線治療病人會於隔年復發並接受第三線治療。

本報告認為建議者引用先前的評估報告數據之作法為合理，然考量引用資料為 2019 年之數據，而健保資料庫數據已更新至 2023 年，故本報告以 2019 至 2023 年健保資料庫分析中 obinutuzumab、bendamustine 及 rituximab 於 FL 治療之人數，推估 2024 至 2028 年 FL 第二線可能的治療人數為第一年 436 人至第五年 677 人。推估邏輯分述如下：

- (1) obinutuzumab：根據 obinutuzumab 的健保給付條件，obinutuzumab 合併 bendamustine 適用於 FL 第二線的治療，故本報告依據健保資料分析中有 FL 診斷碼（C82）且同時有使 obinutuzumab 合併 bendamustine 的人數進行推估。
- (2) 單用 bendamustine：根據 bendamustine 健保給付條件，bendamustine 併用 rituximab 可用於 FL 的一線治療，而單用 bendamustine 可用於 FL 二線以上的治療，故本報告依據健保資料分析中有 FL 診斷碼（C82）及單用 bendamustine 且曾使用 rituximab（併有 FL 診斷碼）的人數進行推估。
- (3) Rituximab：根據 rituximab 健保給付條件，rituximab 未限定使用線別，故本報告依據健保資料分析中過去五年內至少使用 2 線與 rituximab^c相關治療且有 FL 診斷碼（C82）的病人數進行推估。

接著，本報告經驗證建議者設定第三線治療人數之來源，認為其假設可接受，同建議者方法推估未來五年接受三線 FL 治療人數為第一年 209 人至第五年 325

^c 兩次 rituximab 治療間隔半年以上視為不同線別的療程

人。

最後，本報告經驗證建議者設定 histology grade 為 I-IIIa 比例及符合本品建議給付條件比例之來源，認為其假設可接受，然考量相關參數具有不確定性，基礎分析同建議者假設推估，後續再進行敏感度分析，推估未來五年目標族群人數為第一年 101 人至第五年 156 人。

3. 本品使用人數推估

首先，根據 NCCN 指引，obinutuzumab 主要建議用於一線治療及二線治療，本品則建議用三線治療[3]，故本報告認為 obinutuzumab 與本品主要使用族群的線別不同，且根據本品臨床試驗文獻，本品在三線治療的 mPFS 遠高於 obinutuzumab 在三線治療的 mPFS[26]，另外，本品為口服藥物，其方便性勝於須注射使用的 obinutuzumab、rituximab 和 bendamustine，故本報告認為建議者直接參考三線使用 obinutuzumab 合併 bendamustine 治療的人數進行本品市占率假設較不合適，有低估本品市占率之疑慮。

因此，本報告在考量上述因素，認為本品市占率具有不確定性，先以 ALIQOPA 評估報告中同為三線治療的 copanlisib 市占率設定[44]和建議者假設市占率之平均（31%至 48%）做為基礎分析推估之設定，後續再進行高低推估之敏感度分析，推估未來五年本品新使用人數為第一年 31 人至第五年 75 人。

接著，本報告經驗證本品臨床試驗文獻，未發現 2 年 PFS 為 61.79%之說明，然發現本品 12 個月的 PFS 比例為 63%[26]，故認為建議者假設部分本品新使用者會於隔年續使用本品合理。由於未發現建議者引用之數值，因此，本報告改以 63%續用比例推估未來五年本品續使用人數為第一年 0 人至第五年 39 人。

綜上，本報告推估未來五年本品的合計使用人數為第一年 31 人至第五年 114 人。

4. 本品年度藥費推估

首先，本報告參考本品仿單，認為建議者假設之使用方法合理，然根據建議給付條件，每 3 個月須申請續用並須檢附療效評估資料，故認為建議者直接計算一年的本品藥費可能影響 BIA 的準確性，因此，參考本品臨床試驗文獻 PFS 數據推算 3、6、9、12、15、18 及 21 個月的疾病未惡化比例[26]，結合本次本品調降之建議支付價分段計算藥費，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.49 億元至第五年 1.84 億元。

接著，根據本品建議給付條件及仿單，皆顯示本品會合併 obinutuzumab 進

行使用，故本報告認為應將 obinutuzumab 的費用納入計算，另參考 obinutuzumab 仿單用法（如下表），以及本品的使用情形分段計算藥費，結合 obinutuzumab 健保支付價推估未來五年 obinutuzumab 年度藥費約為第一年 0.28 億元至第五年 0.86 億元。

第一週期（28 天）	第二至六週期	六週期後
三天各 1000 mg	每週期 1000 mg	每兩個月 1000 mg

綜上，本報告推估未來五年本品合併 obinutuzumab 的年度藥費約為第一年 0.76 億元至第五年 2.70 億元。

5. 被取代品年度藥費推估

首先，考量 obinutuzumab 未給付於我國的 FL 三線治療，故本報告參考兩篇 FL 統計研究顯示三線治療的 PFS 約為 13 至 15 個月左右[9, 48]，認為建議者假設各年度被取代品新使用者會全數於隔年惡化之假設尚屬可接受，但本報告發現建議者 Excel 實際計算方式與其分析說明的陳述不同，於實際計算時有計算各年度被取代品新使用者於次年的被取代品費用，因此，對此進行調整，推估未來五年被取代品使用人數為第一年 31 人至第五年 75 人。

根據臨床地位之說明，本品主要的被取代方案為單用 bendamustine 和 R-based，並依據給付規定，因 bendamustine 於 FL 二線以上的治療僅給付單用，故本報告認為不會有 BR 之市占率，據此假設 R-CHOP、R-CVP 及單用 rituximab 各占 R-based 治療市占率的 1/3。

rituximab 藥費部分，本報告根據 2021 年癌症登記報告中各年齡層新診斷 FL 的男女病人數及衛生福利部統計處公布之各年齡層男女身高和體重，推算 BSA 會介於 1.53 m² 至 1.71 m² 之間，認為建議者假設 1.69 m² 的 BSA 合理。然本報告發現建議者是參考 FL 維持治療的給付規定，且 Excel 實際計算方式（4 個月施打一次）與其提供之估算說明不同（每 3 個月施打一次），且建議者未考量 rituximab 有不同劑量的藥品可進行搭配，認為其推估方式具有不確定性，因此本報告根據仿單建議使用方法（每週 1 次 375 mg/m²，連續 4 週）進行調整，由於使用時長低於復發時間，故假設會使用 4 次 rituximab，結合相關藥品現行支付價及設定 BSA 1.69 m² 推算 rituximab 的每人年平均藥費約為 22 萬元。

Bendamustine 藥費部分，本報告經確認 bendamustine 仿單，發現建議者計算時所採用的是 CLL 建議用法用量而非 FL，故認為其估算方式有誤，且其未考量 bendamustine 有不同劑量的藥品可進行搭配，因此，本報告根據仿單建議使用方法（每 21 天一週期，每週期 2 次 120 mg/m²，共 8 週期）進行調整，由於使用時長低於復發時間，故假設會使 16 次 bendamustine，結合相關藥品現行支付價及

設定 BSA 1.69 m² 推算 bendamustine 的每人年平均使用費用約為 26 萬元。

與 rituximab 併用的其他藥品部分，本報告發現其使用頻率及劑量與台北醫學大學癌症中心公布的淋巴瘤診療指引中的數值相近[8]，認為建議者假設之使用方法應屬可接受，然而經本報告檢視，建議者係以整年度所需劑量進行藥費計算，而非每次所需劑量進行推估，且未考量同成分藥品有不同劑量藥品可進行搭配，故在計算結果的準確性上本報告具有疑慮，此外於模型中假設 doxorubicin 單支 100 mg，但經查詢實際給付之規格為 10 mg，另有部分 Excel 計算與說明不符（如 vinblastine）等問題，故對此進行調整。另外，在使用次數的部分，考量各藥品是與 rituximab 合併使用，因此，參考 rituximab 的每人年平均使用次數 4 次，結合現行健保支付價推估 CHOP 每人每年藥費約為 1.9 萬元；CVP 每人每年藥費約為 0.8 萬元。

本報告綜合上述藥費、取代品使用人數、被取代品組合市占率，推估未來五年被取代品藥費為第一年 0.07 億元至第五年 0.18 億元。

6. 其他醫療費用

本報告認為建議者假設尚屬可接受範圍，然考量每週期 rituximab 基本會於一日注射完畢，故認為應以使用次數計算靜脈血管內化學藥物注射費用而不是使用劑數，故參考健保資料庫分析中，rituximab 作為 FL 三線治療的每人年使用次數 4 次，結合靜脈血管內化學藥物注射一至四小時費用（37039B），推算被 rituximab 使用者的每人每年化療注射費用為 4,900 元

另外，本報告考量單用 bendamustine 輸注時間與 rituximab 不一樣，故參考靜脈血管內化學藥物注射一小時內費用（37038B），結合健保資料庫分析中，bendamustine 作為 FL 三線治療的每人年使用次數 16 次，推算 bendamustine 使用者的每人每年化療注射費用為 1.6 萬元。

綜合上述，本報各推估未來五年的其他醫療費用約為第一年節省 21.1 萬元至第五年節省 51.6 萬元。

7. 財務影響推估

本報告將本品年度藥費扣除被取代品年度藥費後，預估本品納入給付後未來五年對健保藥費的財務影響約為第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元；若考慮其他醫療費用節省，對健保整體的財務影響則約為第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元。

8. 敏感度分析

(1) 敏感度分析 1：調整符合本品建議給付條件比例

本報告考量符合本品建議給付條件比例具有不確定性，故於敏感度分析假設可接受 3L 治療的 FL 病人中，有 75% 符合本品建議給付條件進行保守估計，推估未來五年本品的使用人數為第一年 46 人至第五年 170 人，本品年度藥費約為第一年 0.73 億元至第五年 2.75 億元，本品合併 obinutuzumab 的年度藥費約為第一年 1.15 億元至第五年 4.05 億元。對健保藥費的財務影響約為第一年 1.04 億元至第五年 3.78 億元；若考慮其他醫療費用節省，對健保整體的財務影響約為第一年 1.03 億元至第五年 3.78 億元。

(2) 敏感度分析 2：調整本品市占率

本報告考量本品市占率具有不確定性，故參考建議者假設及 ALIQOPA 評估報告中 copanlisib 市占率，進行敏感度分析的高、低推估，詳細如下表：

市占率	分析結果	
31%至 48% (基礎分析)	本品使用人數	第一年 31 人至第五年 114 人
	本品年度藥費	第一年 0.49 億元至第五年 1.84 億元
	本品治療組合費用	第一年 0.76 億元至第五年 2.70 億元
	藥品財務影響	第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元
	整體財務影響	第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元
11%至 31% (低推估)	本品使用人數	第一年 11 人至第五年 71 人
	本品年度藥費	第一年 0.18 億元至第五年 1.15 億元
	本品治療組合費用	第一年 0.28 億元至第五年 1.70 億元
	藥品財務影響	第一年 0.25 億元至第五年 1.59 億元
	整體財務影響	第一年 0.25 億元至第五年 1.58 億元
50%至 65% (高推估)	本品使用人數	第一年 50 人至第五年 156 人
	本品年度藥費	第一年 0.80 億元至第五年 2.52 億元
	本品治療組合費用	第一年 1.25 億元至第五年 3.70 億元
	藥品財務影響	第一年 1.13 億元至第五年 3.46 億元
	整體財務影響	第一年 1.13 萬元至第五年 3.45 億元

八、經濟評估結論

(一) 國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

至 2024 年 10 月 11 日止，加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 查無相關評估報告。

(三) 財務影響

建議者預估在本品納入健保給付後，2025 至 2029 年本品使用人數為第一年 9 人至第五年 46 人，本品年度藥費為第一年 0.17 億元至第五年 0.87 億元，對健保藥品的財務影響為第一年 0.14 億元至第五年 0.72 億元，對健保整體的財務影響為第一年 0.14 億元至第五年 0.71 億元。

對此，本報告認為建議者本品市占率假設有低估之疑慮，且未將 obinutuzumab 藥費納入計算及部分被取代品的藥費推估有誤，故參考 ALIQOPA 評估報告、健保資料庫數據調整後，推估未來五年本品使用人數為第一年 31 人至第五年 114 人，本品年度藥費第一年 0.49 億元至第五年 1.84 億元，本品合併 obinutuzumab 藥費第一年 0.76 億元至第五年 2.70 億元，對健保藥品的財務影響為第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元，對健保整體的財務影響為第一年 0.69 億元至第五年 2.52 億元。

與本案相關的醫療科技評估報告

醫藥品查驗中心於 2022 年 10 月底，已完成本案藥品 Brukinsa (zanubrutinib) 的首次醫療科技評估。該案後經 2023 年元月份《藥品專家諮詢會議》，以及 2023 年 10 月份《全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議》審議。評估報告已於健保署網頁公告，連結如下：

<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-9384-44700-2477-1.html>

參考資料

1. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 83.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-Cell Lymphomas [version 3. 2024 - Aug. 26, 2024]. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Published 2024. Accessed Sep. 12, 2024.
4. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/en>. Accessed Sep. 18, 2024.
5. 110 年癌症登記年報 . 衛生福利部國民健康署 . https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf. Published 2021. Accessed Sep. 18, 2024.
6. Su YC, Chiu BC, Li HJ, et al. Investigation of the incidence trend of follicular lymphoma from 2008 to 2017 in Taiwan and the United States using population-based data. *PLoS One* 2022; 17(3): e0265543.
7. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943163-1>. Published 2020. Accessed Sep. 12, 2024.
8. 淋巴瘤診療指引 . 台北醫學大學台北癌症中心 . <https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2024/05/09%E6%B7%8B%E5%B7%B4%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2023. Accessed Sep. 20, 2024.
9. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal* 2020; 10(7): 74.
10. NCI Dictionaries. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries>. Accessed Sep. 24, 2024.
11. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma to Mortality Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1): 174-179.
12. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory

- Committee. *Blood* 2022; 140(11): 1229-1253.
13. Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Müller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol* 2004; 165(2): 481-490.
 14. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013; 24(2): 441-448.
 15. Label - Gazyva (obinutuzumab). U.S. Food & Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2022. Accessed Sep. 13, 2024.
 16. Summary of Product Characteristics - Gazyvaro (obinutuzumab). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_en.pdf. Published 2023. Accessed Oct. 08, 2024.
 17. ATC / DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics - Norwegian Institute of Public Health. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed Sep. 11, 2024.
 18. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Sep. 23, 2024.
 19. 健保藥品給付規定. 中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed Sep. 11, 2024.
 20. Reimbursement Reviews - Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. CDA-AMC. <https://www.cda-amc.ca/zanubrutinib-2>. Accessed Sep. 16, 2024.
 21. Public Summary Documents by Product. The Pharmaceutical Benefits Schemes, Department of Health and Aged Care Australia. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#XYZ>. Accessed Sep. 16, 2024.
 22. Australian Product Information - Brukina (zanubrutinib). Therapeutic Goods Administration Australian. <https://rss.medsinfo.com.au/ba/pi.cfm?product=bapbruke>. Published 2024. Accessed Sep. 16, 2024.
 23. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed Sep. 16, 2024.

24. Package Leaflet: Information for the patient (Brukinsa). electronic medicines compendium. <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.14001.pdf>. Accessed Sep. 16, 2024.
25. SMC Advice - zanubrutinib (Brukinsa). Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukina-nonsub-smc2671/>. Published 2024. Accessed Sep. 16, 2024.
26. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2023; 41(33): 5107-5117.
27. Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Adv* 2022; 6(4): 1296-1308.
28. Trotman J, Zinzani PL, Song Y, et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (R/R FL) Treated with Zanubrutinib+ Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy: The Rosewood Trial. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 1674-1674.
29. Nastoupil LJ, Song Y, Sehn LH, et al. MAHOGANY: A phase 3 trial of zanubrutinib plus anti-CD20 antibodies vs lenalidomide plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal zone lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(16_suppl): TPS7590-TPS7590.
30. Laurie H. Sehn, Cl  mentine Sarkozy, Yuqin Song, et al. MAHOGANY: A Phase 3 Trial of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Antibodies vs Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma. 17th International Conference on Malignant Lymphoma. https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Sehn_BGB-3111-308_ICML_Presentation_2023.pdf. Published 2023. Accessed Sep. 13, 2024.
31. Label - Brukinsa (zanubrutinib). U.S. Food & Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Accessed Sep. 11, 2024.
32. Assessment Report - zanubrutinib for follicular lymphoma. European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukina-h-c-004978-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2023. Accessed Sep. 11, 2024.
33. Wolska-Washer A, Robak T. Zanubrutinib for the treatment of lymphoid malignancies: Current status and future directions. *Front Oncol* 2023; 13: 1130595.
34. Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed

- or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018; 131(2): 182-190.
35. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2405-2412.
 36. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed Sep. 26, 2024.
 37. Tam CS, Quach H, Nicol A, et al. Zanubrutinib (BGB-3111) plus obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(19): 4802-4811.
 38. Summary of Product Characteristics - Brukinsa. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf. Published 2024. Accessed Sep. 26, 2024.
 39. BeiGene Announces FDA Accelerated Approval of BRUKINSA for the Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. BeiGene. <https://ir.beigene.com/news/beigene-announces-fda-accelerated-approval-of-brukinsa-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular/0ae1ffae-3b3c-4df4-99f8-3507c95a352f/>. Published 2024. Accessed Oct. 1st, 2024.
 40. [A23-130] Zanubrutinib (follicular lymphoma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG (Institute for Quality and Efficacy in Health Care). <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-130.html>. Published 2024. Accessed Sep. 13, 2024.
 41. Pharmaceutical Directive/Annex XII and XIIIa: Zanubrutinib (New therapeutic indication: follicular lymphoma, after ≥ 2 prior therapies, combination with obinutuzumab). Gemeinsamer Bundesausschuss (Federal Joint Committee). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#english>. Published 2024. Accessed Sep. 13, 2024.
 42. 癌症登記報告。衛生福利部國民健康署。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed October 18, 2024.
 43. 全民健康保險醫療統計年報。衛生福利部統計處。 <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed October 18, 2024.
 44. ALIQOPA 醫療科技評估報告。衛生福利部中央健康保險署。 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3668-848a4-2480-1.html>. Accessed October 18, 2024.
 45. Ko B-S, Wang M-C, Lai K-M, Chen T-Y, Teng C-L, Tan T-D. PB2274: REAL-WORLD OUTCOME OF FOLLICULAR LYMPHOMA IN TAIWAN: A MULTICENTER REGISTRY STUDY. *HemaSphere* 2023; 7(S3): e4650981.

46. Shah BD, Xue M, Seymour EK, Furnback W, Chuang P-Y, Yang K. Real-World Patterns of Care and Financial Burden of Patients with Follicular Lymphoma in the United States. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 5137-5137.
47. Pei S-N, Wang M-C, Ma M-C, et al. A comprehensive retrospective cohort study of the journey of B-cell lymphoma in Taiwan. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 10069.
48. Dai D, Heo JH, Rava A, Jousseume E, Ramos R, Bollu V. Treatment Regimens and Clinical Outcomes Among Follicular Lymphoma Patients Treated with Third-Line Therapy in the United States: A Real-World EHR Study. *Blood* 2021; 138: 1360.

附錄

附錄表一、NCCN 指引建議之各線藥物治療方案^a [3]

線別	較推薦之治療方案 ^b (preferred)	其他建議治療方案 ^b
第一線	1. 腫瘤負擔高的病人 (1)bendamustine + (obinutuzumab or rituximab) (2)CHOP ^c + (obinutuzumab or rituximab) (3)CVP ^d + (obinutuzumab ^e or rituximab) (4)lenalidomide ^e + rituximab 2. 腫瘤負擔低的病人 (1)rituximab (375mg/m ² weekly for 4 doses)	1. lenalidomide + obinutuzumab [實證等級 2B]
第一線的延伸治療 (非必須)	化學免疫療法後的推薦療法： 1. 針對治療初始病灶屬於腫瘤負擔高的病人，建議以 rituximab 做為維持療法持續兩年，用法為每 8 至 12 週一劑 (375mg/m ²)。[實證等級第 1 級]	

^a 各線別治療方案如無特別註明，其實證等級皆為 2A 級。Category 1 為根據高等級實證（實證至少有，一項第三期隨機對照試驗或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證（實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識（專家小組 85%以上）；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識（專家小組 50%以上但未達 85%）。

^b 此欄位之藥品（組合）皆按照字母順序排列，非按照推薦順序排列。選擇療法時應考慮年齡、共病、未來治療（例如造血幹細胞移植）可能性。

^c CHOP: (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)

^d CVP: (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

^e 臨床試驗中包含 obinutuzumab 之維持治療，未以 obinutuzumab 為維持治療用法為外推其療效數據。

線別	較推薦之治療方案 ^b (preferred)	其他建議治療方案 ^b
	2. obinutuzumab，用法為每 8 週給予 1g (共 12 劑)	
第二線	1. bendamustine + (obinutuzumab or rituximab) [如果先前已經接受過 bendamustine，則不建議給予此項組合] 2. CHOP + (obinutuzumab or rituximab) 3. CVP + (obinutuzumab or rituximab) 4. lenalidomide + rituximab	1. lenalidomide (用於病人不適合接受 anti-CD20 mAb) 2. lenalidomide + obinutuzumab 3. obinutuzumab 4. rituximab
第二線的延伸治療 (非必須)	1. 以 rituximab 做為維持療法持續兩年，用法為每 12 週一劑 (375mg/m ²)。[實證等級第 1 級] 2. 以 obinutuzumab 維持療法用於 rituximab 治療無效時，用法為每 8 週給予 1g (共 12 劑)	
第二線的鞏固治療 (非必須)	高劑量化療合併自體幹細胞移植 (high dose therapy with autologous stem cell rescue)	
第三線與後線	後線之全身性療法選項，包含第二線建議療法中先前未曾使用過者。	
	1. T 細胞銜接抗體療法 (T-cell engager therapy) (1) 雙特异性抗體 (bispecific antibody therapy) A. epcoritamab-bysp B. mosunetuzumab-axgb (2) CAR-T 療法 A. axicabtagene ciloleucel (CD-19 directed) B. lisocabtagene maraleucel (CD-19 directed) C. tisagenlecleucel (CD-19 directed)	1. EZH2 抑制劑 (1) tazemetostat (無論 EZH2 突變狀態) 2. BTK 抑制劑 (1) zanubrutinib + obinutuzumab
第三線的鞏固治療	在某些情況下有效之療法：	

線別	較推薦之治療方案 ^b (preferred)	其他建議治療方案 ^b
	針對某些病人給予異體造血幹細胞移植，例如無法有效動員骨髓內之幹細胞進入血液（以便後續蒐集、儲存至移植時使用[mobilization failures]），或者，持續侵犯骨髓（persistent bone marrow involvement）的病人。	
對於更年長或身體較虛弱病人	1. 第一線治療選擇 (1) 推薦方案：每周給予 rituximab 375 mg/m²，共 4 劑 (2) 其他治療選擇： A. chlorambucil ± rituximab B. cyclophosphamide ± rituximab 2. 第二線治療選擇 (1) 推薦方案： A. 每周給予 rituximab 375 mg/m²，共 4 劑； B. Tazemetostat (無論 <i>EZH2</i> 突變狀態) (2) 其他治療選擇：cyclophosphamide ± rituximab	

附錄表二 相近治療地位藥品完整資料表[17, 18]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
H02AB04 methylprednisone	腎上腺皮質機能不全、劇烈休克、支氣管性氣喘、膠原疾病、過敏反應、泛發性感染	未設限
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症	未設限
L01AA09 bendamustine	- Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) Bendamustine 用於治療患有 Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病病人，除 chlorambucil 外的其他第一線治療的療效比較尚未確立。 - 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤(indolent Non-Hodgkin Lymphoma)，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。 - Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III / IV 期和緩性非何杰金氏淋	9.42.Bendamustine (如 Innomustine)：(101/10/1、103/2/1、108/10/1、113/2/1) - 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)相關疾病之 CLL 病人。 - 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。 - 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。(103/2/1) - 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。(108/10/1) - 合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	巴癌(non-hodgkin lymphoma, NHL)。Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III / IV 期被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)。	第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。(108/10/1) 6. 可與 polatuzumab vedotin 和 rituximab 併用，適用於第三線治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且未曾接受及不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 成年病人，患者需符合 polatuzumab vedotin 之藥品給付規定。(113/2/1) 7. 不得與 fludarabine 合併使用。(103/2/1) 8. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程；若為依前述第 6 項與 polatuzumab vedotin 和 rituximab 併用時，每次申請最多 3 個療程，且最多給付 6 個療程。(101/10/1、113/2/1)。
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。 以本品做為第一線治療，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。	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癥等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基藥劑治療無效或病情惡化者。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		(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)
L01CA02 vincristine	急性白血病	未設限
L01DB01 doxorubicin	急慢性白血球過多症、淋巴瘤	未設限
L01EL03 zanubrutinib	1. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 適用於先前曾接受至少一種治療的 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 成人病人。 2. 華氏巨球蛋白血症 (Waldenström's Macroglobulinemia, WM) 適用於治療華氏巨球蛋白血症 (Waldenström's Macroglobulinemia, WM) 成人病人。 3. 邊緣區淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 適用於先前曾接受至少一種抗 CD20 療法的復發或頑固型邊緣區	9.104.Zanubrutinib(如 Brukina)：(112/12/1) 1. 單獨使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 被套細胞淋巴瘤成人病人。(112/12/1) (1) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 4 個月為 限，之後每 3 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，則必須停止使用。 (3) 每位病人限給付 20 個月。 (4) 每日至多處方 4 粒。 (5) zanubrutinib、ibrutinib 及 acalabrutinib 僅能擇一使用，唯有在出現 無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程合併計算，以全部 20 個月為上限。 2. 單獨使用於曾接受含一種單株抗體及一種靜脈注射之 alkylating agent 之 chemoimmunotherapy 至少 4 個療程以上後復發者的華氏

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	淋巴瘤 (Marginal Zone Lymphoma, MZL) 成人病人。 此適應症係依據整體治療反應率加速核准(參見臨床試驗資料 12.3)，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。 4. 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL/Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 適用於治療慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)/ 小淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成人病人。 5. 濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma, FL) 併用 obinutuzumab 適用於先前曾接受至少 2 種治療的濾泡性淋巴瘤 (Follicular Lymphoma) 成人病人。	巨球蛋白血症成年病人。(112/12/1) (1) 病患須具下列至少 3 種條件： I. 年齡>65 歲。 II.血紅素計數$\leq$11g/dL。 III.血小板計數$\leq$100$\times$10⁹/L。 IV.β2-microglobulin>3mg/L。 V.免疫球蛋白 IgM>7g/dL。 (2) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 4 個月為限，之後每 3 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。 (3) 若疾病進展，則必須停止使用。 (4) 每位病人限給付 20 個月。 (5) 每日至多處方 4 粒。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	此適應症係依據腫瘤整體反應率加速核准(參見臨床試驗資料 12.5)，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。	
L01FA01 rituximabf	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的成人病人。 • 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成人病人。 • 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。 • 用於做為濾泡性淋巴瘤成人病人對誘導療法產生反應之後的維持	8. 2. 7. 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)：用於類風濕性關節炎之成人治療部分 (97/11/1、99/2/1、101/7/1、102/1/1、102/4/1、106/9/1、109/11/1) 1. 用於類風濕性關節炎之成人治療部分：(109/11/1) (1) 給付條件： I. 限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。(101/7/1) i. Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於($\geq$)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。(101/7/1) ii.無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。(101/7/1) II. 需與 methotrexate 併用 (但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate

^f 目前 TFDA 核准成分為 rituximab 之藥品，除羅氏大藥廠之 Mabthera (莫須瘤) 外，尚有三個生物相似藥品 (皆為注射劑)，分別是 Rixathon (洛希隆)、Ruxience (瘤恩斯) 與 Riabni (銳靶安)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	治療用藥。 與化學療法併用，用於先前未經治療之晚期 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、Burkitt 氏淋巴瘤(BL)/Burkitt 氏白血病(成熟 B 細胞急性白血病)(BAL)或類 Burkitt 氏淋巴瘤(BLL)的 6 個月以上至未滿 18 歲兒童病人。 類風濕性關節炎 與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人病人。 與 methotrexate 併用，經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。 慢性淋巴球性白血病 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	引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外)。 III. 給予重複療程之時機： - i.與前次治療相隔 24 週或以上，且 - ii.符合下列給藥時機規定： DAS28 總積分 ≥ 3.2，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升 ≥ 0.6。 IV.每次療程為靜脈注射 500 毫克~1,000 毫克，兩週後相同劑量再注射一次，共注射兩次。 (2) 限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。 (3) 需經事前審查核准後使用： I.申請初次治療：應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 DAS28 積分及副作用報告等資料。並宜記錄患者 HBsAg 及 Anti-HCV 資料(若 HBsAg 檢驗為陽性，宜加作 HBV DNA)。 II.申請給予重複療程：符合下列條件者，得再提出申請。 - i.接受 rituximab 初次治療後第 21 週評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者，方可給予重複療程。 - ii.重複療程之申請可於治療後第 21 週提出。申請第 1 次重複療程者，應先填寫初次療效;申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前兩次療效。並宜記錄患者發生之重大感染等副作用。 III.每次申請時應檢附治療前後之相關照片。(99/2/1)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	線用藥。 適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病人的治療用藥。 成人和兒童病人之肉芽腫性血管炎 (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎 (Microscopic Polyangiitis, MPA) 與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，適用於治療 2 歲以上兒童及成人病人之肉芽腫性血管炎(GPA，亦稱為韋格納肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)。 尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV) 與葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 併用，適用於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人。	(4) 需排除或停止使用 rituximab 治療之情形如下： - 對 rituximab 過敏 - 重度活動性感染症 - 未經完整治療之結核病的病患(包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1) - 心衰竭病患 (New York Heart Association class IV) - 懷孕或授乳婦女 - 未達療效 - 藥物引起嚴重毒性 ◎附表二十三：全民健康保險使用 rituximab 用於類風濕性關節炎申請表 2. Rituximab 注射劑與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，用於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人部分(限符合藥品許可證登載適應症之藥品)：(109/11/1) (1)限皮膚科、或內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。 (2)限成人申請，且需經事前審查核准後使用。又申報時應檢附相關病例資料。 (3)給付條件： 併用葡萄糖皮質素(glucocorticoids)給付於中度至重度尋常性天疱瘡

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		成人患者，且符合下列條件： I. 中度至重度尋常性天庖瘡：PDAI 評估指數為 15 分以上病人，且以 1.0 mg/kg/day(含)以上劑量的口服 prednisolone (或等劑量之類固醇) 連續治療達 6 週仍未能控制疾病者，並檢具病理切片報告，及直接免疫螢光染色(DIF)報告，得給予起始劑量。 II. 類固醇依賴型尋常性天庖瘡：指非新診斷尋常性天庖瘡病人，且以 10mg/day 口服 prednisolone(或等劑量之類固醇)治療仍未能控制疾病者。此類病人須提供照相證明、病理切片報告，及直接免疫螢光染色(DIF)報告，證實曾符合上述「I 中度至重度尋常性天庖瘡」所述之條件，得給予起始劑量。 III. 經 rituximab 自費治療後非類固醇依賴型天庖瘡，此類病人須提供照相證明、病理切片報告及直接免疫螢光染色(DIF)報告，證實曾符合上述I及II中度至重度尋常性天庖瘡」所述之條件，得給予維持性治療。 IV. 前開I及II所稱「未能控制疾病」者，指使用 I 或II所列藥物治療後，1 個月內仍有新的水庖≥ 3 個產生且大於一週仍無法癒合或是舊有水庖病灶仍持續擴大。(需附照片佐證)。 V. 若無前開I、II及III所稱之直接免疫螢光染色(DIF)報告，得改以出具採用本國核准之 DSG1/DSG3 體外診斷用試劑檢測陽性，醫院或符合 CAP 或 ISO15189 認證實驗室之正式報告。在目前尚無本國核准

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		試劑前，可以採用歐盟、日本、美國核准之試劑。 (4)起始治療:1000mg rituximab 以靜脈輸注投予，兩週後投予第二劑 1000 mg rituximab 靜脈輸注，同時依據病人嚴重度併用逐漸減量之葡萄糖皮質素(glucocorticoids)療程。 (5)維持治療應於第 12 個月時靜脈輸注投予 500mg 的維持治療，之後每 6 個月根據臨床評估投予。 (6)若於 rituximab 療程中復發，病人可接受一劑 1000mg rituximab 靜脈輸注。醫療專業人員也應根據臨床評估，考慮重新開始或增加病人的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)劑量。 9.20.Rituximab 注射劑(如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症)：用於抗腫瘤部分(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、113/2/1)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 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1、113/2/1) 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

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		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) (1) 有單一腫瘤直徑超過 7 公分者； (2) 有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者； (3) 脾臟腫大，其長度超過 16 公分者； (4) 對 vitalorgans 造成擠壓者； (5) 周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者； (6) 出現任一系列血球低下者(platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。 5. 慢性淋巴球性白血病：(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癜症等)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)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		(2) 與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者之治療用藥，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) (1) 需經事前審查核准後使用，診斷需有病理報告確定及血清學檢驗結果。 (2) 初次發作之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者。 (3) 復發之肉芽腫性血管炎(GPA，或稱為韋格納肉芽腫症 Wegener's granulomatosis)及顯微多發性血管炎(MPA)，先前曾接受過 cyclophosphamide 治療者。 (4) 對 cyclophosphamide 治療無法耐受且有具體事證，或具使用禁忌之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。 (5) 每次申請，以治療 4 週之療程為限。復發時可再次申請。 註：原發(初次發作)之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者之定義為：經 cyclophosphamide 治療 4 週以上，但至少有一項受侵犯的主要器官症狀

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		未能改善，包括:A 肺部；B 腎臟；C 神經系統；D 腸胃道系統。申請時需檢附病歷及病理及影像資料等，經專科醫師事前審查同意後使用。 7. 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)
L01FA03 obinutuzumab	1. 慢性淋巴球性白血病 與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)病人。 2. 濾泡性淋巴瘤 - 與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。 - 與 bendamustine 併用並續以本品單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤(FL)病人。 3. 前置治療以降低 glofitamab 誘導的	9.79.Obinutuzumab(如 Gazyva)：(109/4/1、113/2/1) 1. 限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後6個月內復發的濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)患者。 (1) 需經事前審查核准後使用： I.首次申請限6個療程(共8次治療)，且需與 bendamustine 併用。 II.經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多12個月(6個療程)，每12個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。 III.每位病人最多給付24個月(12個療程)維持治療。 (2) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。 2. 限與 chlorambucil 併用於治療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。(113/2/1) (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癥等)的病人時，需符合具有 CD20陽性。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	細胞激素釋放症候群(CRS)的風險	(2) 需經事前審查核准後使用，首次申請限6個療程(共8次治療)。 (3) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。
L01FX25 mosunetuzumab	單獨使用，適用於治療先前已接受至少兩線全身性療法的復發型或難治型濾泡性淋巴瘤(FL)成人病人。 本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。	2022 年 12 月 12 日取得藥證。目前健保尚未收載。
L01FX27 epcoritamab	適用於治療先前曾接受至少兩線全身性治療之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的成人病人。 本適應症係依據整體腫瘤反應率(overall response rate)及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。	NCCN 指引建議用於本案適應症。目前我國尚無用於濾泡性淋巴瘤之上市許可適應症。
L01XL04 tisagenlecleucel	一種經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療： 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL) 的 25 歲以下兒童和	9.103.Tisagenlecleucel(如 Kymriah)：(112/11/1、113/2/1) 1. 治療患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病 (ALL)，且需符合以下條件： (1) 年齡 25 歲以下。 (2) 為經過兩線標準治療(包括 TPOG protocol、GRAALL、Hyper-CVAD

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	年輕成人病人。 • 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人。 • 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性濾泡性淋巴瘤 (FL) 成人病人。本適應症係依據腫瘤反應率及反應持續時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。	或是造血幹細胞移植後)之復發型 B 細胞急性淋巴性白血病，或是經需經過具有骨髓移植訓練的骨髓移植專科醫師確認無法進行造血幹細胞移植之難治型 B 細胞急性淋巴性白血病。 (3) 病人預期壽命至少 3 個月以上，且完全符合以下條件: I. ECOG < 2 (需有 3 次以上之醫療紀錄)。 II. 腎功能: 腎絲球過濾速率 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐 creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN。 III. 肝功能: ALT $\leq 5 \times$ ULN 且 bilirubin < 2.5mg; Gilbert-Meulengracht syndrome 患者須符合 total bilirubin is $\leq 3.0 \times$ ULN 且 direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN。 IV. 心臟功能: 左心室射出率 $> 50\%$，沒有心包膜積液，且過去一年無任何重大心臟疾病。 V. 肺功能: 血氧 $> 92\%$ on room air (需有兩次以上的醫療紀錄)。 2. 治療經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的成人病人，且需符合以下條件: (1) 經自體移植治療失敗，或需經過具有骨髓移植訓練的骨髓移植專科醫師確認無法接受造血幹細胞移植者。 (2) 病人預期壽命至少 3 個月以上，且符合以下條件: I. ECOG < 2 (需有 3 次以上之醫療紀錄)。 II. Extranodal site ≤ 3 (需有 PET 或 CT 的影像報告)。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		III. 腎功能:腎絲球過濾速率 Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 或肌酸酐 creatinine ≤ 1.5 x ULN。 IV. 肝功能:ALT ≤ 5 x ULN 且 bilirubin < 2.5mg ; Gilbert-Meulengracht syndrome 患者須符合 total bilirubin is ≤ 3.0 x ULN 且 direct bilirubin ≤ 1.5 x ULN。 V. 心臟功能: 左心室射出率 $> 50\%$且過去一年無任何重大心臟疾病(包含但不限於不穩定心絞痛、心肌梗塞、冠狀動脈繞道手術、中風)。 VI. 肺功能:血氧 $> 92\%$ on room air (需有兩次以上的醫療紀錄)。 VII. 淋巴球收集時, 患者須符合全血細胞計數標準:ANC ≥ 1000/uL、ALC ≥ 100/uL、Hb ≥ 8.0 g/dL; Plt ≥ 50000/uL。 VIII. 於治療前兩年任何無自體免疫疾病。 IX. 無 DLBCL 之外的併發惡性腫瘤, 但充分治療的基底細胞癌或鱗狀細胞癌不在此限 (申請時需要充分的傷口癒合); 若為子宮頸或乳腺癌原位癌, 在申請前至少 3 年經過治愈性治療且無復發證據; 原發惡性腫瘤已完全切除且申請時須處於完全緩解 5 年以上。 3. 前述 1、2 項均須符合下列條件: (1) 需證實癌細胞仍帶有 CD19。 (2) 終身限給付 1 次療程, 須於特殊專案審查通過後 6 個月內完成輸

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		注。 (3) 病人不得有 HIV 感染，曾經感染但已控制之病人亦不得接受。 (4) 病人不得有 active hepatitis B virus or hepatitis C virus 感染(評估和輸注 CAR-T 時需為 viral load undetectable)。 (5) 病人不得有原發性中樞神經系統淋巴瘤(Primary CNS lymphoma)。 (6) 病人不得有活躍的次發性中樞神經系統淋巴瘤侵犯。 (7) 追蹤方式：依保險人公布要求之檢驗項目與頻率執行。 (8) 併用藥品規範：不得併用化療藥、免疫抑制劑或標靶藥物。 4. 執行醫師須完全符合下列資格： (1) 醫師必須為血液病和造血幹細胞移植專科醫師且須完成血液病和造血幹細胞移植的相關照護訓練。 (2) 每年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之 CAR-T 教育訓練。 (3) 由保險人每年委託相關學會定期稽核醫師資格。 5. 執行醫院須完全符合下列條件： (1) 須為血液病和造血幹細胞移植專科醫師的訓練醫院。 (2) 每年平均須進行 20 例以上造血幹細胞移植，以過去 3 年平均為準，並每年進行確認。 (3) 須建立 CAR-T 多專科團隊，包含醫師、護理師、藥師、醫檢師、細胞蒐集專門技術人員，經團隊討論後同意治療，並須於事前審查

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		時，檢附會議紀錄。 (4) CAR-T 多專科團隊成員，包括醫師、護理師、藥師、醫檢師、細胞蒐集專門技術人員各至少一人，須每年接受至少 6 小時中華民國血液及骨髓移植學會或中華民國血液病學會舉辦之 CAR-T 教育訓練。 (5) 醫院藥局至少需庫存 3 支靜脈注射 tocilizumab。 (6) 細胞蒐集和處理實驗室須於 2029 年 1 月 1 日前取得相關國際認證 (AABB 或 FACT-JACIE)。 (7)由保險人每年委託相關學會定期稽核醫院符合前述條件。 6. 須經專家小組特殊專案審查核准後使用，並須檢附下列文件： (1)CAR-T 多科團隊會議紀錄。 (2)符合前述第 4、5 項之醫院條件及醫師資格之相關文件。 (3)經臨床醫師確認無法接受造血幹細胞移植者，須檢附相關文件。 7. 本藥品用於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 與 polatuzumab vedotin 僅得擇一使用。(113/2/1)
L01XX72 tazemetostat	尚未獲得我國藥品許可證。	NCCN 指引 (2024 年第 3 版) 建議用於具有 EZH2 基因變異之經典型濾泡性淋巴瘤。
L03AB04 interferon α -2a	食藥署許可證查詢網頁，目前查無 interferon α -2a 藥品。在食藥署西藥供應資訊平台，獲得以下兩點資訊：	8.2.6.短效干擾素、長效干擾素： 8.2.6.1.Interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)(92/10/1、109/7/1); peginterferon alfa-2a (如 Pegasys)(92/11/1-

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	1. 2023 年 4 月底公告的最新資訊，Roferon-A（羅飛龍-A）注射劑因廠商停產導致藥品短缺，短期內建議以專案輸入藥品 Feronsure 替代。所以，查無此一品項之國內藥證。 2. 2024 年 9 月初的最新公告，基於藥品短缺，署方公開徵求有意願供應 interferon α-2a 廠商。	C 肝、94/11/1-B 肝、96/10/1、98/11/1、99/5/1-B 肝、100/6/1-B 肝、102/2/1、105/10/1、106/1/1、106/4/1、109/7/1、110/3/1、111/2/1、111/3/1)： 1. 用於慢性病毒性 B 型或慢性病毒性 C 型肝炎患者之條件如下： (1) 用於慢性病毒性 B 型肝炎患者 I. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，且 ALT 值大於 (或等於) 正常值上限五倍以上 ($ALT \geq 5X$)，且無肝功能代償不全者。療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1) 註：肝代償不全條件為 prothrombin time 延長 ≥ 3 秒或 bilirubin (total) $\geq 2.0\text{mg/dL}$，prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。 II. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (+) 超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 ($2X \leq ALT < 5X$)，且血清 HBV DNA $\geq 20,000\text{ IU/mL}$ 或經由肝組織切片（血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片）證實 HBcAg 陽性並有慢性肝炎變化，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且無肝功能代償不全者，可接受藥物治療，療程為 12 個月。(98/11/1、105/10/1) III. HBsAg (+) 超過六個月及 HBeAg (-) 超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上（每次間隔三個月）大於或等於正常值上限二倍以上 ($ALT \geq 2X$)，且血清 HBV DNA $\geq 2,000\text{ IU/mL}$ 或經由肝組織切片（血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片）證實 HBcAg 陽性，無 D 型或 C 型肝炎合併感染，且

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		無肝功能代償不全之患者。療程為 12 個月。(98/11/1) IV. 符合上述I、II、III條件納入治療計畫且經完成治療後停藥者：經 6 個月觀察期，復發且符合上述I、II、III條件者，無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b、peginterferon alfa-2a 再治療（一個療程）；或以 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg、tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 再治療。惟若有肝代償不全者則應儘速使用 lamivudine 100mg、entecavir 1.0mg(每日限使用 1 粒)、telbivudine 600mg、tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 再治療。 (98/11/1、99/5/1、100/6/1、102/2/1、106/1/1、110/3/1、111/3/1) IV. 符合 10.7.3 之 1 及 3 至 4 項條件納入治療計畫經完成治療後停藥者：經觀察 3 至 6 個月，復發且符合上述I、II、III條件且無肝代償不全者，可使用 interferon alpha-2a、interferon alpha-2b 或 peginterferon alfa-2a 再治療（一個療程），或以 lamivudine 100mg、entecavir 0.5mg、telbivudine 600mg、tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 再治療。惟若有肝代償不全者，則應儘速使用 lamivudine 100mg、entecavir 1.0mg(每日限使用 1 粒)、telbivudine 600mg、tenofovir disoproxil 或 tenofovir alafenamide 再治療。 (98/11/1、100/6/1、102/2/1、106/1/1、110/3/1、111/3/1) VI. 上述IV及V停藥復發者再以口服抗病毒藥物治療之給付療程依

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		HBeAg(+)或 HBeAg(-)而定：HBeAg(+)病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月；HBeAg(-)病患治療至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。再次復發時得再接受治療，不限治療次數。(106/1/1、106/4/1) (2) 用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時： I. 應與 Ribavirin 併用 II. 限 ALT 值異常者，且 Anti-HCV 與 HCV RNA 均為陽性，或經由肝組織切片（血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片）以 METAVIR system 證實輕度纖維化大於或等於 F1 及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。(98/11/1) III. 療程依 Viral Kinetics 區分如下：（98/11/1） a、有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。 b、無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。 c、到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。 d、第一次藥物治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，不超過 48 週。 ※復發的定義：治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後血中病毒又再次偵測到。(98/11/1)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		(3) 醫事服務機構及醫師資格：(109/7/1) I. 醫院： i. 有消化系內科或消化系兒科專科醫師之醫院。 ii. 醫師資格為前開醫院之消化系內科專科醫師、消化系兒科專科醫師、血液病專科醫師、腫瘤內科專科醫師、癌症相關科醫師及符合器官移植手術資格之專任或兼任專科醫師。 iii. 前開非消化系專科醫師，需先照會消化系專科醫師，惟愛滋病毒感染患者併有 B 型或 C 型肝炎感染者，得由其照護之感染症內科專科醫師開立處方。 II. 基層院所： i. 須具有消化系內科或消化系兒科專任專科醫師之基層院所。 ii. 肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區，具有消化系內科或消化系兒科兼任專科醫師之基層院所，亦得開立處方，惟離島地區(如金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣蘭嶼鄉、台東縣綠島鄉)內科醫師之基層院所，亦得開立處方。 ◎附表三十四：肝炎治療醫療資源不足地區及山地離島地區一覽表 2. 限用於下列癌瘤病患「限 interferon alpha-2a (如 Roferon-A) 及 interferon alpha-2b (如 Intron A)」(93/4/1、97/8/1、111/2/1)： (1) Chronic myelogenous leukemia (2) Multiple myeloma

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		(3) Hairy cell leukemia (4) T 細胞淋巴瘤病例(限 a-2A、2B type) (87/4/1)。 (5) 卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 病例使用 (87/4/1)。 (6) 70 歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患。(89/1/1、111/2/1)(「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。) (7) 限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 a-2A type) (89/1/1) (8) kasabach-Merritt 症候群。(93/4/1) (9) 用於一般療法無法治療的 Lymphangioma。(93/4/1、97/8/1)
L04AX04 lenalidomide	1. 多發性骨髓瘤 • 與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)成年病人。 • 單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。	9.43 Lenalidomide(如 Revlimid)：(101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1) 1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列(1)與(2)的條件：(109/2/1、109/8/1、112/4/1) (1) 骨髓漿細胞(plasma cells)比例≥10%，或是經切片確認且有≥1 顆的 plasmacytoma。(112/4/1) (2) 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
	- 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。 2. 骨髓增生不良症候群 在其他治療方式不佳的情況下，Lenalidomide 可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度(Intermediate-1)風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群(MDS)所導致的輸血依賴型貧血之成人病人。 3. 濾泡性淋巴瘤 與 rituximab 合併使用，治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 成年病人。 4. 使用限制 REVLIMID®(Lenalidomide)不適用亦不建議用於治療臨床試驗以外的慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。	I.腎功能不全：serum creatinine > 2.0mg/dL 或 estimated GFR (eGFR) < 40 ml/min，且無其他原因可以解釋。 II.高血鈣(corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。 III.貧血(Hemoglobin < 10 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。 VI.影像檢查確認之 osteolytic bone lesion(s)。 V.骨髓漿細胞(plasma cells)比例 ≥ 60% VI.Serum free light-chain ratio ≥ 100。 (3) 每 4 個療程重新申請時，須重新評估是否適合接受造血幹細胞移植。若經重新評估為已適合接受造血幹細胞移植者，即須停止 Rd 之治療。(112/4/1) 2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列(1)與(2)的條件：(101/12/1、112/4/1) (1) 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估):(112/4/1) I.若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5g/dL。 II.Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		低值增加$\geq 25\%$。 III.在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加$\geq 10\%$，且需較前一線治療中的最低值增加$\geq 25\%$。 IV.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。 V.Plasmacytoma 體積增加$\geq 50\%$。 VI.周邊血液中漿細胞比例$\geq 20\%$或漿細胞絕對值≥ 2000 cells/μL。 (2) 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1) I.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。 II.Plasmacytoma 體積增加$\geq 50\%$。 III.高血鈣(corrected serum calcium> 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。 IV.貧血(Hemoglobin 下降幅度≥ 2gm/dL 且無其他原因可以解釋)。 V.腎功能惡化(eGFR 需下降幅度$\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。 VI.出現其他 end-organ dysfunctions。 3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。 (1) 每天限使用 1 粒。 (2) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 4. 每人終生至多給付 24 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
		109/2/1、109/8/1、112/4/1) 5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 24 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。（112/4/1）

附錄表三 療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2024	20240924	#1 MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	456
		#2 zanubrutinib	148
		#3 #1 and #2	2
Medline PubMed 1946-2024	via 20240924	Search: (zanubrutinib) AND ("follicular lymphoma") Filters: Full text, in the last 10 years (("zanubrutinib"[Supplementary Concept] OR "zanubrutinib"[All Fields]) AND "follicular lymphoma"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	12
EMBASE 1947~2024	20240924	('zanubrutinib'/exp OR 'zanubrutinib') AND ('follicular lymphoma'/exp OR 'follicular lymphoma')	121

附錄表四 Zanubrutinib 用於濾泡性淋巴瘤治療的相關臨床試驗[§][32]

Study Location	Study Design	Population	Zanubrutinib Starting Dose	Number of Treated Patients			First Patient First Dose/ Data Cutoff Date/ Study Status
				Zanubrutinib		Comparator	
				FL	All		
Pivotal study							
BGB-3111-212 (AU, BG, BY, CA, CN, CZ, DE, ES, FR, GB, IT, KR, NZ, PO, RU, TW, US)	Phase 2, randomized, open-label, multicenter study	Patients with R/R FL	160 mg BID	143 (in combination with obinutuzumab)	143	Obinutuzumab 71	14 November 2017/ 25 June 2022/ Ongoing
Supportive studies							
BGB-3111_GA101 (AU, KR, US)	Phase 1b, open-label, multicenter study	Patients with B-cell malignancies	160 mg BID or 320 mg QD	36 (in combination with obinutuzumab)	119	N/A	13 January 2016/ 02 September 2020/ Closed
BGB-3111-AU-003 (AU, IT, KR, NZ, UK, US)	Phase 1/2, single-arm, dose escalation and cohort expansion	Patients with R/R or TN CLL/SLL, DLBCL, FL, HCL, MALT, MCL, MZL, NHL, RT, or WM	40 mg QD starting dose up to 160 mg BID or 320 mg QD	33	373 (patients who received 160 mg BID or 320 mg QD)	N/A	16 September 2014/ 31 March 2021/ Closed
BGB-3111-1002 (China)	Phase 1, single-arm	Patients with R/R CLL/SLL, MCL, WM/LPL, FL, MZL, HCL or nGCB DLBCL	160 mg BID or 320 mg QD	26	44	N/A	05 July 2016/ 30 August 2020/ Closed

[§] 此處僅呈現第 1 期或第 2 期臨床試驗的資訊，未呈現第 3 期臨床試驗的內容。資料來源係廠商提交 EMA 審查的資料。

附錄表五 經濟文獻搜尋策略

電子資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
CRD	2024/10/11		(follicular lymphoma) AND (zanubrutinib) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
INAHTA	2024/10/11		(follicular lymphoma) AND (zanubrutinib) AND ((cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies))	0
Cochrane	2024/10/11		follicular lymphoma in All Text AND zanubrutinib in All Text AND (cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) in All Text - (Word variations have been searched)	0
PubMed	2024/10/11	1	follicular lymphoma	14,381
		2	zanubrutinib	394
		3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	599,601
		4	((#1) AND (#2)) AND (#3)	0
Embase	2024/10/11		'follicular lymphoma'/exp AND 'zanubrutinib'/exp AND ('cost consequence analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost study')	3