

# 明諾凱凍晶乾燥注射劑 200 毫克 (Minjuvi)

## 醫療科技評估報告

### 「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Minjuvi <sup>a</sup>	成分	tafasitamab
建議者	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣東洋藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	200 mg/vial；凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	與 lenalidomide 併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	限與 lenalidomide 併用，適用於經至少一線全身治療含 rituximab 治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)，不適合接受造血幹細胞移植瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>限與 lenalidomide 併用，適用於經至少一線全身治療含 rituximab 治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)，不適合接受造血幹細胞移植瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人</u> 2. <u>每位病人終生限給付 24 個療程</u>		
建議療程	直到疾病惡化或無法接受的毒性出現，每位病人終生限給付 24 個療程		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

<sup>a</sup> 本案為平行送審案件，本報告所列之藥品商品名、適應症、仿單建議療程用法等皆取自建議書；其中，適應症為建議者申請查驗登記宣稱之適應症。實際藥品名稱、適應症、用法用量等以衛生主管機關核發之藥品許可證與仿單為準。

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：本品以突破創新新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本報告綜合參考 WHO ATC code、國內外臨床指引、相對療效實證、藥品許可證與健保藥品給付情形，認為本案藥品參考品可為 rituximab。

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，未獲得符合本案相對療效議題之實證。在搜尋過程中，本報告獲得 1 項第 II 期單臂試驗 (L-MIND)、兩項間接比較；建議者另提供兩項間接比較，一項尚未公開。由於三項間接比較納入之比較對象皆非我國健保目前已給付之治療<sup>b</sup>，且加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 皆認為間接比較具有高不確定性而未採納，故本報告於此僅摘錄 L-MIND 試驗結果，詳細說明參見內文。

(二) L-MIND 試驗為一項多中心、第 II 期單臂試驗，旨在評估 tafasitamab, lenalidomide 於曾接受 1 至 3 線治療後復發或難治性<sup>c</sup>DLBCL，且不適合接受自體幹細胞移植<sup>d</sup>成年病人的抗腫瘤效果及安全性。試驗納入 81 人，但其中有 1 位僅接受 tafasitamab 而未接受 lenalidomide，故療效分析為 80 人，安全性分析為 81 人。

(三) 81 位受試者平均年齡為 72 歲、54% 為男性、9 成為白人；5 成病人先前僅接受 1 線治療、43% 病人先前接受 2 線治療；8 成病人沒有巨大腫瘤；42% 病人對 rituximab 治療無反應；11% 病人接受自體造血幹細胞移植；未接受者主因為大於 70 歲 (46%)，其次為對化療無反應 (23%)。試驗結果如下表。

指標	N=80 數據擷取時間：11/11/14
客觀反應率(95% CI)	58 (46 to 69)
完全反應(95% CI)	41 (30 to 53)
部分反應(95% CI)	16 (9 to 26)

<sup>b</sup> 健保目前給付合併 polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustine 於第三線 R/R DLBCL 病人，故不符本案建議之臨床地位。

<sup>c</sup> 試驗排除「原發性難治 (primary refractory)」，即第一線治療後無反應或惡化，或 6 個月內復發。但因此條件經計劃書變更調整，故在變更前試驗仍有納入第一線治療後 3 至 6 個月復發者 15 人。

<sup>d</sup> 包括年齡超過 70 歲者、有器官功能障礙或併發症、曾接受過自體幹細胞移植但失敗、對救援性治療無反應、拒絕自體幹細胞移植，以及無法成功收集周邊造血幹細胞者。

疾病控制率(95% CI)	-
無惡化存活期中位數(月)(95% CI)	11.6 (5.7 to 45.7)
整體存活期中位數(月)(95% CI)	33.5 (18.3 to NR)
反應持續時間中位數(月)(95% CI)	NR (33.8 to NR)
至下一線治療時間(月)(95% CI)	-
至惡化時間(月)(95% CI)	-
CI：confidence interval，信賴區間；NR：not reached 未達到。	

(四) 試驗次族群分析顯示，接受過兩線以上（40 人）客觀反應率低於接受過一線治療者較高（48% vs. 68%）者。原發性難治的 15 名病人客觀反應率則為 53%，整體存活中位數為 13.8 個月。

(五) 安全性如下表所示。有 47 名受試者發生嚴重不良事件<sup>o</sup>。因不良事件死亡則有 6 人，研究者認為與試驗藥物治療無關。

n(%)	安全性分析病人數(n=81)	
治療後出現嚴重不良事件	47 (58.0)	
因不良事件中斷 tafasitamab	50 (76.9)；共 171 個中斷事件。	
因不良事件停止 tafasitamab	16 (19.8)	
因不良事件死亡	6 (7.4)	
	任何等級	3 級以上
治療後出現不良事件	74 (91.4)	52 (64.2)

四、醫療倫理：無系統性蒐集的相關資訊可供參考。為彌補醫療倫理議題不足之處，本報告摘錄主要醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見以供參考。

(一) 病友指出 DLBCL 進展快速，許多病人第一線治療失敗後未能進行自體幹細胞移植，預後相當差。疾病症狀包含疲勞、淋巴結腫大、夜間盜汗、無故體重下降、食欲不振、類流感症狀、持續咳嗽。

(二) 病友對新治療的期待中，最重要的是能比現有治療延長緩解期及存活期。

(三) 病友表示 tafasitamab 可在門診給藥，病人有更多時間與親友共度，可能提高生活品質與改善症狀負擔。

五、成本效益：

(一) 建議者未提供國內之藥物經濟學研究。

(二) 國際醫療科技評組織：針對加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 公告本案藥品用於 R/R DLBCL 之相關報告的成本效益內容，綜述如後。廠商以成本效用分析方法比較本案藥品合併 lenalidomide 相較於其他治療策略（如 R-

<sup>o</sup> 依序分別為肺炎（8.6%）、嗜中性球低下合併發燒（6.2%）、腫瘤（4.9%）、肺栓塞（3.7%）。

GemOx、Pola-BR、BR、R-GDP、GDP 及 CAR-T 等) f之成本效益。然各國報告中皆指出該成本效益分析有諸多限制，主要疑慮在於本案藥品的相對療效證據不足，故模型中的存活數據主要採用間接比較，但其研究方法有所缺失，如納入分析的文獻不齊全、統計方法有疑慮等，以致後續的存活外推模型具有高度不確定性，且本案藥品 ICER 超出可接受範圍。綜合考量本案藥品之臨床證據不足、成本效益過高且具不確定性等因素，加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆不建議給付本案藥品。

#### 六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本案藥品會取代第二線 rituximab 及第三線 Pola-BR。本報告認為建議者提出的計算架構大致合宜，主要調整內容包括：(1)參考 DLBCL 病人數的長期趨勢，以及暫不考慮尚未收載之品項對於本案藥品市佔率的影響，重新估算用藥人數；(2)校正建議者於本案藥品與 lenalidomide 人年藥費計算之缺失，如遺漏本藥案品於第三次療程之藥費、低估 lenalidomide 之單價；(3)針對建議者宣稱「於第二線使用本案藥品，可節省後續接受第三線其他藥品之相關費用」之論述，本報告基於本案藥品之相對療效證據不足，認為該費用節省具有不確定性而暫不計算。
- (二) 綜上，本報告重新推估未來五年（民國 114 年至民國 118 年）藥費財務影響約第一年 2.55 億元至第五年 6.60 億元。考量「第二線接受非化療人數比例」及「第三線市占率」有不確定性而進行敏感度分析，藥費財務影響低推估約第一年 2.07 億元至第五年 5.41 億元，而高推估約第一年 3.03 億元至第五年 7.78 億元。對照建議者與本報告重新估算之財務影響如後。

項目	民國 114 年至民國 118 年		
	建議者推估	本報告重新推估	
本品用藥人數	90 人至 140 人	120 人至 200 人	
本品年度藥費	1.55 億至 4.09 億元	2.56 億至 6.31 億元	
lenalidomide	0.47 億至 0.82 億元	0.82 億至 1.44 億元	
財務 影響	藥費	增加 1.56 億至增加 4.23 億元	增加 2.55 億至增加 6.60 億元
	總額	節省 0.04 億至增加 0.93 億元	增加 2.55 億至增加 6.60 億元

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

依民國 114 年 7 月藥品專家諮詢會議討論結果，與健保署提出的本品建議給付條件及初核價格，本報告重新推估本品給付用於「不適合接受自體幹細胞移植屬復發型之 DLBCL 病人的第二線治療」之財務影響。本品年度藥費約第一年 1.00 億元

<sup>f</sup> R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin)、R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)、GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) BR (polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab)、Pola-BR (polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab)、CAR-T (嵌合抗原受體 T 細胞)

至第五年 1.88 億元，合併藥品 Leavdo<sup>®</sup>約第一年 0.13 億元至第五年 0.24 億元，扣除被取代品 rituximab 化療組合之藥費，以及加計 Leavdo<sup>®</sup>降價後藥費節省，財務影響約為第一年 0.27 億元至第五年 1.17 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 <sup>a</sup>	參考品 1
商品名	Minjuvi	Mabthera <sup>g</sup>
主成分/含量	Tafasitamab 200 mg/vial	Rituximab 10 mg/mL
劑型/包裝	凍晶注射劑/小瓶裝	注射劑/每小瓶 10 mL、50 mL 裝
WHO/ATC 碼	L01FX12	L01FA01
主管機關許可適應症 <sup>h</sup>	與 lenalidomide 併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。	1. 併用 CHOP 或其他化學療法 <sup>i</sup> 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。 2. 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。
健保給付條件	擬訂中	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。
健保給付價	擬訂中	Rituximab 500mg：34,285 元/支 Rituximab 100mg：7,098 元/支
仿單建議劑量與用法	12 mg/kg，每四周一個 cycle，C1 施打 5 次，C2-C3 施打 4 次，C4 及之後施打 2 次。第一年需與 lenalidomide 25mg 併用，後續單用即可。	與 CHOP（cyclophosphamide、doxorubicin、prednisone 與 vincristine）化學療法合併使用，建議劑量為 375 毫克/平方公尺體表面積。

<sup>g</sup> 以原廠藥名為例。<sup>h</sup> Rituximab 適應症節錄與本案建議給付適應症相關者。<sup>i</sup> 目前指引建議，且健保有給付於治療組合為 CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab、DA-EPOCH (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) ± rituximab。

療程	直到疾病惡化或無法接受的毒性出現。	共需要進行 8 個週期。
每療程 花費	擬訂中	第二線治療為含 rituximab 之化療組合，其中以 R-GemOx 為主，每療程藥費約 4 萬元（不計未納入健保之化療藥費）。
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		
具間接比較（indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		✓
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

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)	111 年 10 月公告，不建議給付 <u>tafasitamab, lenalidomide</u> 用於治療未明示 (not otherwise specified) 復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且不適合接受自體幹細胞移植的病人。 【理由】基於現有證據的限制，委員會無法確定 <u>tafasitamab, lenalidomide</u> 是否能滿足病人需求。
PBAC(澳洲)	截至 113 年 10 月 28 日止，查無本案相關評估報告。
NICE (英國)	112 年 5 月公告，不建議給付 <u>tafasitamab, lenalidomide</u> 用於治療復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且無法接受自體幹細胞移植的成人病人。 【理由】 <u>Tafasitamab, lenalidomide</u> 符合 NICE 的延長生命末期治療標準，但成本效益估計值高於所能接受的範圍，故無法建議常規給付。由於成本效益估計值高且具不確定性，且後續證據難以解決不確定性，故也不建議以納入癌藥基金。

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。



## 【明諾凱凍晶乾燥注射劑 200 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 114 年 08 月 13 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、疾病治療現況

瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）為非何杰金氏淋巴瘤中最常見的次分類，約佔25%[1]。根據我國110年癌症登記報告，我國2021年的DLBCL新發生人數約佔非何杰金氏淋巴瘤的55%（1725/3165），高於其他國家，男性比例占約53%，整體的年齡標準化發生率為每十萬人有4.25人[2]。

DLBCL常見的臨床表徵為快速增大且具症狀的腫塊，最常見的部位在頸部或腹部淋巴結。約30%的病人會有非何杰金氏淋巴瘤特有的B症狀（B symptoms，即發燒、體重減輕、夜間盜汗）。此外，病人的血清乳酸去氫酶（lactate dehydrogenase, LDH）濃度也可能會升高[1]。

診斷上，以淋巴結組織切片為主，但若病人未出現明顯的淋巴結腫大，可透過其他組織（如胸腔積液、脾臟）來進行診斷，影像檢查僅為輔助。DLBCL的初步病理評估應將病人分類為生發中心B細胞型（Germinal center B cell type, GCB）

<sup>j</sup>與活化B細胞型 (Activated B cell type, ABC) <sup>k</sup>，並以細胞遺傳分析檢測鑑別出雙打擊型DLBCL<sup>l</sup>，以利評估預後[3]。

參考2024年美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 第3版的B細胞淋巴瘤指引[4]，DLBCL的第一線全身性治療以RCHOP<sup>m</sup> (stage I-II: category 2A; stage II-IV: category 1) 以及Pola-R-CHP<sup>n</sup> (category 1) 為偏好治療，可考量病人左心室功能、身體狀態或年齡等因素選擇其他含rituximab的化療組合。第二線復發型或難治型DLBCL (relapsed or refractory DLBCL, R/R DLBCL) 的治療選擇上，則視復發時間或是否進行造血幹細胞移植而有不同建議，如下表三所示。Rituximab只要非在第一線治療後直接無效 (primary refractory)，有適當反應者 (緩解超過6個月)，即應加入至第二線治療中。

表三 NCCN指引建議用於R/R DLBCL的第二線治療

考慮造血幹細胞移植
<p>偏好治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab</li> </ul> <p>其他建議組合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab</li> </ul>
不考慮造血幹細胞移植
<p>偏好治療</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T治療 (可行的話) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lisocabtagene maraleucel</li> </ul> </li> <li>• Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab</li> <li>• Tafasitamab<sup>o</sup> + lenalidomide</li> </ul> <p>其他建議組合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab</li> </ul>

<sup>j</sup> 基因表現與淋巴結生發中心的B細胞較相似，以標準治療 RCHOP 來說預後較好。

<sup>k</sup> 基因表現與活化的B細胞較相似，預後較差。

<sup>l</sup> Double hit lymphoma (DHL)：同時檢測到 *MYC* 基因與 *BCL2* 和/或 *BCL6* 基因的易位，又稱為 high-grade B-cell lymphoma。此類族群經 RCHOP 治療後，預後較一般 DLBCL 差。

<sup>m</sup> 為 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone 的縮寫。

<sup>n</sup> 為 polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone 的縮寫。

<sup>o</sup> 目前未知 tafasitamab 是否為對後續 anti-CD19 CAR-T 治療的療效有負面影響。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• DA-EPOCH (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) ± rituximab</li> <li>• GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx ± rituximab</li> <li>• Rituximab</li> </ul> <p>特定情況下使用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin for CD30+ disease</li> <li>• Ibrutinib (non-GCB DLBCL)</li> <li>• Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)</li> </ul>
第一線治療無反應(primary refractory disease)，或復發時間小於12個月
CAR-T治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axicabtagene ciloleucel (category 1)</li> <li>• Lisocabtagene maraleucel (category 1)</li> </ul>
<p>註：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%）。</p>

根據 2024 年中華民國血液病學會的台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤-難治性與復發性病人處置指引[5]，該指引考量目前台灣現有治療，所做出的建議如下表四所示。

表四 中華民國血液病學會建議用於 R/R DLBCL 的第二線治療

第一線治療無反應
<p>第一線治療後惡化</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T 治療</li> <li>• 異體造血幹細胞移植</li> </ul> <p>第一線治療後部分反應（且檢出符合 DHL 或 MYC translocation 時）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T 治療</li> <li>• 異體造血幹細胞移植</li> </ul> <p>第一線治療後部分反應（其他者）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 化學治療，如GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) + rituximab、ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) + rituximab</li> </ul>
復發後考慮造血幹細胞移植
<p>早期復發</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T治療，如axicabtagene ciloleucel、lisocabtagene maraleucel</li> <li>• 異體或自體造血幹細胞移植</li> </ul>

晚期復發
<ul style="list-style-type: none"> <li>先接受含鉑類的 re-induction therapy 後進行自體造血幹細胞移植</li> </ul>
復發後不考慮造血幹細胞移植
<ul style="list-style-type: none"> <li>化學免疫療法(chemoimmunotherapy)，如GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab</li> <li>抗體藥物複合體，如polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab</li> <li>無化療藥物組合，如tafasitamab + lenalidomide</li> </ul>

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品Minjuvi，主成分為tafasitamab，是一種以CD19抗原為標靶的單株抗體，與CD19結合後，tafasitamab通過細胞凋亡和免疫效應機制導致癌化的B細胞溶解。與lenalidomide併用時，可增加抗體依賴性之細胞毒性活性。此案為平行送審案件，目前建議者申請查驗登記宣稱之適應症為「與lenalidomide併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人」。建議者此次建議本案藥品的健保給付適應症為「限與lenalidomide併用，適用於經至少一線全身治療含rituximab治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)，不適合接受造血幹細胞移植瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人」，且每位病人終生限給付24個療程。

Tafasitamab建議劑量為12 mg/kg，依以下天數於各用藥週期(1週期28天)以靜脈注射方式給藥：

- 週期1：第1、4、8、15、22日。
- 週期2及3：第1、8、15、22日。
- 週期4直到疾病惡化：第1、15日。

另lenalidomide於各用藥週期的第1至21日給予，建議的起始劑量為25 mg/天，最多併用12個用藥週期。

Tafasitamab 的 WHO/ATC 分類碼 L01FX12，歸類於 antineoplastic and immunomodulating agents (L) / antineoplastic agents (L01) / monoclonal antibodies and antibody drug conjugates (L01F) / other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates (L01FX)中[6]。此分類項中，除本案藥品外，我國尚有 polatuzumab vedotin、glofitamab、epcoritamab 已核准上市，用於治療 DLBCL 病人。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》網頁[7]，以「DLBCL」、「瀰漫性大B細胞淋巴瘤」、「瀰漫性大型B細胞淋巴瘤」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，搜尋到 rituximab、selinexor、

polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab、epcoritamab、loncastuximab tesirine；以「非何杰金氏淋巴瘤」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，搜尋到 fludarabine、busulfan、bendamustine、rituximab。經查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定，第九節抗癌藥物[8]，目前給付於 DLBCL 且另訂給付規定的藥品包含 rituximab、bendamustine、tisagenlecleucel；另有給付 busulfan 但未訂定給付規定，而未給付 fludarabine 用於治療 DLBCL。

參考我國臨床治療指引、衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》、以及健保署藥品給付規定，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品，即為我國或NCCN指引中，建議用於第二線R/R DLBCL治療，且不考慮造血幹細胞移植的藥品，如表五所示。

表五 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (僅擷取 R/R DLBCL 相關者)	劑 型	單位含量	健保現行給付條件 (僅擷取 R/R DLBCL 相關者)
L01FX12 Tafasitamab	與 lenalidomide 併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。	凍 晶 注 射 劑	200mg/vial	建議收載中
L01FX14 Polatuzumab vedotin	1. 與 rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 和 prednisone (R-CHP)併用，適用於治療先前未接受過治療之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。 2. 與 bendamustine 和 rituximab 併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且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)病人。	凍 晶 注 射 劑	30、140 mg/ vial	限與 bendamustine 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，詳見附錄一。
L01FA01	1. 併用 CHOP 或其他化學	注	10 mg/mL	併用 polatuzumab

Rituximab	<p>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。</p> <p>2. 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。</p>	射劑		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。
L01AA09 Bendamustine	<p>未核准用於 R/R DLBCL。</p> <p>1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。</p> <p>2. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。</p> <p>3. Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III / IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL)。</p> <p>Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III / IV 期被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)。</p>	凍晶注射劑	25、100 mg/vial	<p>1. 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。</p> <p>2. 須經事前審核核准後使用，若與 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。</p>

\*根據指引，目前用於二線R/R DLBCL的化療藥包含cyclophosphamide、etoposide、vincristine、doxorubicin、gemcitabine、oxaliplatin、carboplatin，其中gemcitabine、oxaliplatin、carboplatin有訂立給付規定，未給付於R/R DLBCL；其餘化療藥品未訂給付規定。因此，目前指引建議，且健保有給付之治療組合為CEOP ± rituximab、DA-EPOCH ± rituximab。

### 三、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/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
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 28 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月 3 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2023 年 5 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 10 月收訖。

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

#### (一) CDA-AMC (加拿大) [9]

CDA-AMC 不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療未明示 (not otherwise specified) 復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，包括低惡性度淋巴瘤引起的，且不適合接受自體幹細胞移植的病人。

##### 1. 建議理由

L-MIND 試驗中，儘管客觀反應率達 57.5% (95% CI<sup>p</sup> 45.9 to 68.5)，但受限於非隨機、非比較性、開放性設計，且樣本數小，結果具高度不確定性。因為缺乏對照組，tafasitamab, lenalidomide 對比其他治療的臨床效益仍未知，且試驗並未評估健康相關生活品質。加拿大廠商提供三項間接比較，但由於方法學上的限

<sup>p</sup> Confidence interval, 信賴區間。

制（如異質性、配對過程僅使用少數變項、樣本數小），加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pERC）無法得知 tafasitamab, lenalidomide 的相對療效及安全性。

病人表示需要能夠延長存活、改善症狀、提高生活品質、較少副作用的新治療選擇。儘管如此，基於現有證據的限制，pERC 無法確定 tafasitamab, lenalidomide 是否能滿足病人需求。

## 2. 討論要點

- (1) pERC 了解，對於無法接受自體幹細胞移植或是 CAR-T 治療的 R/R DLBCL 病人，目前具有高度未滿足治療需求。
- (2) pERC 注意到，L-MIND 試驗的結果僅為描述性分析，並非正式統計檢定，因此 tafasitamab, lenalidomide 沒有穩健的療效結論。pERC 也擔憂，非比較性的研究設計可能提供無法信賴的療效結果，因 L-MIND 試驗納入預後較佳的病人。此外，pERC 也無法確定客觀反應率結果能否改善生活品質。
- (3) 由於試驗族群的預後較一般族群佳，pERC 無法確定試驗的整體存活期（overall survival, OS）及無惡化存活期（progression free survival, PFS）是否歸因於 tafasitamab, lenalidomide，尤其當中約有 10% 的病人經中央病理檢查（central pathology review），為非 DLBCL 的淋巴瘤，就自然病史來說存活是較佳的。故 pERC 認為，試驗結果難以外推至加拿大族群。
- (4) 針對加拿大廠商提交的間接比較，pERC 認為在 L-MIND 試驗跟外部對照的觀察性研究（RE-MIND 與 RE-MIND2）中，其病人的納入條件上具有差異。外部對照組中，部分病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數（ECOG PS）可能大於 2，或具有其他共病症，在 L-MIND 試驗中會被排除。此外，配對過程中未考慮部分變項（如體能狀態、淋巴瘤細胞的起源類型），可能使結果偏好 tafasitamab, lenalidomide。總上，pERC 無法得知 tafasitamab, lenalidomide 的相對療效。

## 3. 間接比較

加拿大廠商提供了三篇間接比較，兩篇以觀察性研究做為外部對照組，與 L-MIND 試驗族群進行 1 比 1 的傾向分數配對（RE-MIND 與 RE-MIND2）；一篇為非錨定配對調整間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparisons, unanchored MAIC）。

RE-MIND 研究以單用 lenalidomide 作為外部對照對象<sup>9</sup>，使用的 L-MIND 試驗資料截斷日期為 2018/11/30。結果顯示，tafasitamab, lenalidomide 相較於

<sup>9</sup> 外部對照對象來自 2005/7 至 2019/7，42 家歐洲及美國的醫院病歷資料。



lenalidomide，能顯著改善客觀反應率（67.1% vs. 34.2%，OR<sup>r</sup> 3.89，95%CI<sup>s</sup> 1.90 to 8.14）、整體存活期中位數（未達到 vs. 9.4 月，HR<sup>t</sup> 0.50，95%CI 0.32 to 0.79）、無惡化存活期中位數（12.1 月 vs. 4.0 月，HR 0.46，95% CI 0.31 to 0.70）。

RE-MIND2 研究以混合多種全身性治療組（systemic therapies pooled）、bendamustine, rituximab（BR）、gemcitabine, oxaliplatin, rituximab（R-GemOx）、CAR-T 治療、polatutumab vedotin, bendamustine, rituximab（Pola-BR）作為外部對照對象，未說明使用的 L-MIND 試驗資料截斷日期。結果顯示，tafasitamab, lenalidomide 相較於混合多種全身性治療組、R-GemOx、BR，能顯著改善整體存活期中位數（HR 分別為 0.55、0.47、0.42）及無惡化存活期中位數（HR 分別為 0.42、0.43、0.53）；相較於全身性治療合併、R-GemOx，能顯著改善客觀反應率（P 值分別為 0.032、0.008）。

MAIC 中，比較對象為報告 lenalidomide、Pola-BR、BR、R-GemOx 結果的 5 項前瞻性研究，使用的 L-MIND 試驗資料截斷日期為 2020/10/30。在與 Pola-BR 以及 R-GemOx 的比較中，客觀反應率、整體存活期、無惡化存活期均沒有差異；在與 BR 的比較中，僅部分結果偏好 tafasitamab, lenalidomide。

儘管 RE-MIND 與 RE-MIND2 採取多種措施以減少偏差，許多異質性來源仍無法透過所使用的方法來校正。比較多國前瞻性臨床試驗與回溯性觀察性研究的數據時，由於在資料收集、結果及評估上存在許多差異，可能難以比較。雖然配對過程中考量許多變項，仍有其他干擾因子（體能狀態、國際預後指數、細胞來源、共病症）未被考慮。此外，比較對象如 BR、R-GemOx、CAR-T 治療、混合全身性治療組，也難以反映加拿大目前的臨床情境。

儘管 MAIC 所使用的方法符合指引，分析仍有所限制。受限於可取得的資料，無法校正所有修飾因子以及預後因子，且其他研究的品質較低。此外，多種異質性來源（研究設計、病人納入條件、結果指標定義、腫瘤評估時間點）也可能使結果具重大偏差。

#### 4. 病人意見

病友倡議團體（patient advocacy group）提供了 150 位病人的線上調查結果，其中有 2 位曾接受 tafasitamab 治療。病人表示最影響生活品質的症狀包含疲勞、淋巴結腫大、夜間盜汗、無故體重下降、食欲不振、類流感症狀、持續咳嗽。病人認為，新治療需提供最重要的益處為，能比現有治療延長緩解期及存活期，其

<sup>r</sup> 為 odds ratio，勝算比縮寫。

<sup>s</sup> 為 confidence interval，信賴區間縮寫。

<sup>t</sup> 為 hazard ratio，風險比縮寫。

他重要益處則為改善生活品質以及減少副作用。

## (二) PBAC (澳洲)

截至 2024 年 10 月 28 日止，查無本案相關評估報告。

## (三) NICE (英國) [10]

NICE 不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且無法接受自體幹細胞移植的成人病人。

### 1. 建議理由

當時 NHS 給付無法接受自體幹細胞移植的 R/R DLBCL 病人，通常會接受 Pola-BR 治療。委員會認為，試驗結果顯示部分病人對 tafasitamab, lenalidomide 治療有反應，而在間接比較的部分，儘管結果顯示 tafasitamab, lenalidomide 相較於 Pola-BR 能延緩惡化及延長存活期，但考量 Pola-BR 在模型中的存活期未反應真實情境，間接比較的方法也不明確，結果具不確定性。

Tafasitamab, lenalidomide 符合 NICE 的延長生命末期治療標準，但成本效益估計值高於英國國民健康服務 (National Health Service, NHS) 所能接受的範圍，故無法建議常規給付。由於成本效益估計值高且具不確定性，且後續證據難以解決不確定性<sup>u</sup>，故也不建議以癌藥基金 (Cancer Drugs Fund) 給付。

### 2. 比較品

原先 NICE 在界定範圍時，選擇的比較品為(1)化療，合併或不合併 rituximab；(2)pixantrone；(3) Pola-BR；(4)最佳支持性療法。英國廠商選擇的比較品為(1) R-GemOx；(2) Pola-BR；(3)BR。臨床專家指出，目前臨床上少用低強度的化療組合，且 Pola-BR 為現今的標準治療。委員會認為，英國廠商選擇的比較品合理，其中 Pola-BR 為主要的比較對象。

### 3. 臨床證據

證據主要來自 L-MIND 試驗，委員會注意到試驗僅納入 81 位病人，其中 5 位來自英國。實證資料審查小組 (evidence review group, ERG) 指出，試驗病人

<sup>u</sup> 英國廠商說明後續會再提供 L-MIND 試驗的長期結果，但委員會認為相對療效還是透過間接比較而來，無法提供額外的相對療效證據，成本效益模型仍只能依賴間接證據，因此無法解決解決證據不確定性。

與過去英國的觀察性研究族群相比，在男性、國際預後指數、治療線別數、難治型的比例上具有重要差異。委員會認為，儘管試驗結果顯示 tafasitamab, lenalidomide 具有潛力，但缺乏直接比較，使得結果難以解釋。

英國廠商提交了兩項間接比較，為 RE-MIND2 以及 MAIC。廠商採用了 RE-MIND2 中與 R-GemOx 比較的結果，以及 MAIC 中與 Pola-BR 以及 BR 得比較結果，這些比較結果偏好 tafasitamab, lenalidomide，但都未達顯著。ERG 指出，由於 RE-MIND2 有使用個別病人數據，相較於 MAIC，原則上應優先考量 RE-MIND2 的比較結果。ERG 也指出，RE-MIND2 中 tafasitamab, lenalidomide 的基期特徵因對照組而異，因此不清楚研究估計的治療效果為何。委員會認為，由於間接比較中使用的方法複雜且可能存在偏差，使得結果非常不確定。

#### 4. 病人意見

根據 2022 年 6 月委員會公開會議簡報所呈現的病人意見，R/R DLBCL 嚴重影病人及照護者的生活品質，對心理、社會、經濟的影響是相當可觀的。現有的治療強度非常高，需要長時間住院導致遠離親友，即使治療結束後仍有嚴重副作用。對於能在門診執行的新治療選擇，病人保持正面的態度，能讓病人維持更正常的生活，並進行戶外活動保持身心健康。許多病人無法耐受現有的高強度治療，治療選擇受限，tafasitamab, lenalidomide 有可能改善此類病人的治療效果。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [11]

SMC 不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且無法接受自體幹細胞移植的成人病人。

英國廠商提出的治療成本不符合其臨床效益，廠商也未能提交足夠穩健的臨床和經濟分析，故未獲 SMC 接受。

#### A. 比較品

雖然 CAR-T 治療也可能是比較對象，但因實際上給藥複雜且製作過程耗時，又須考慮病人耐受程度和不良事件風險，Pola-BR 為較適當的比較品。

#### B. 臨床療效考量

L-MIND 試驗為非隨機單臂試驗，因此沒有與 Pola-BR 或其他化療的比較結

果；另根據英國的上市許可，英國廠商將執行另一項單臂開放性試驗，也不會有 tafasitamab, lenalidomide 的相對療效結果。試驗大部分病人多經一到兩線治療、沒有巨大腫瘤、ECOG PS 0 到 1 分，因此不確定結果能否外推至其他嚴重的群體；也由於 tafasitamab 可用於 R/R DLBCL 任何線別，不確定試驗群體能否反映蘇格蘭的情境。試驗為開放性設計，因此部分主觀的療效及安全性指標具潛在偏差，但主要療效指標，客觀反應率，是由獨立委員會評斷，應不會有太大影響。由於未進行正式的統計假設檢定，該研究的結果為探索性的。試驗也未評估生活品質，故 tafasitamab, lenalidomide 對生活品質的影響未知。

英國廠商提交的 MAIC 受限於非錨定以及樣本數小，無法配對所有變項，且各研究的設計也有所差異，進而影響療效估計值。外部對照研究 RE-MIND2 則因研究設計差異，可能干擾療效估計值，且外部對照組的治療選擇可能會有偏差。因此 SMC 認為，間接比較的結果具高度不確定性。

### C. 病人及醫師意見

DLBCL 是罕見的侵襲性疾病，許多病人第一線治療失敗後未能進行自體幹細胞移植，預後相當差。疾病與第一線化療引起的症狀，對病人的生心理影響相當大。不適合自體幹細胞移植的 R/R DLBCL 病人具未滿足醫療需求，而 tafasitamab, lenalidomide 提供新治療選擇，可能改善部分病人的反應率及存活結果。

儘管施打 tafasitamab 需要前往醫院，但可在門診進行，病人有更多時間與親友共度，可能提高生活品質與改善症狀負擔。雖然 tafasitamab, lenalidomide 的耐受性良好，仍有可能發生需住院的不良事件，病人可能須承擔這些副作用以得到治療效果。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。
-------------------	--

Intervention	<u>Tafasitamab, lenalidomide</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	臨床試驗 (clinical trial)、系統性文獻回顧 (systemic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 11 月 7 日止，以 (diffuse large b cell lymphoma、tafasitamab) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

於 PubMed 搜尋到 9 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 6 筆文獻；於 Embase 搜尋到 87 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 24 筆文獻；於 Cochrane 搜尋到 47 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻。經全文閱讀後，排除重複文獻、不符合 PICOS 的文獻及研討會摘要後，納入 3 篇試驗相關文獻[12-14]、2 篇外部對照研究文獻[15, 16]、1 篇配對調整間接比較[17]、1 篇統合分析[18]。

由於本案屬於平行送審，本報告進行評估時，本案藥品尚未取得藥品許可證，無從得知我國法規審查單位對於上述研究看法及審查結果。惟基於健保署審議需求，本報告仍摘錄相關結果如後。

### A. 樞紐試驗 L-MIND[12-14]

L-MIND 為多中心、開放式、單臂第二期試驗，旨在評估 tafasitamab, lenalidomide 於 R/R DLBCL 且不適合接受自體幹細胞移植病人的抗腫瘤效果及安全性。此試驗由 MorphoSys 出資進行。

病人主要納入條件為 18 歲以上；組織學確認為 DLBCL<sup>v</sup>；經至少一線且未超過三線全身性治療<sup>w</sup>後復發<sup>x</sup>或難治<sup>y</sup>；無法接受高劑量化療及後續自體幹細胞移植 (Autologous stem cell transplantation, ASCT)<sup>z</sup>；ECOG PS 0 至 2 分；基期具可測量的疾病。主要排除條件為雙打擊 (double-hit) 或三打擊 (triple-hit) DLBCL<sup>aa</sup>；曾接受 anti-CD19 或其他免疫調節藥物(如 thalidomide 或 lenalidomide)；

<sup>v</sup> 包含轉化和緩性淋巴瘤隨後發生之 DLBCL。

<sup>w</sup> 至少一線治療為 anti-CD20 therapy。

<sup>x</sup> 復發 (relapsed) 定義為，最近一次全身性治療後，出現新病灶，或是病灶大小增加至少 50%。

<sup>y</sup> 除原發性難治 (primary refractory) 外，難治定義為：最近一次全身性治療後未達部分反應。

<sup>z</sup> 包括年齡超過 70 歲者、有器官功能障礙或併發症、曾接受過自體幹細胞移植但失敗、對救援性治療無反應、拒絕自體幹細胞移植，以及無法成功收集周邊造血幹細胞者。

<sup>aa</sup> 同時檢測到 MYC 基因，與 BCL2 或 BCL6 (或兩者) 基因的易位。

原發難治型 DLBCL<sup>bb</sup>；淋巴瘤影響中樞神經系統；5 年內有其他癌症病史。

病人接受 tafasitamab, lenalidomide 治療 12 個週期（每周期 28 天），之後接受 tafasitamab 單獨治療直至疾病惡化。Tafasitamab 的劑量為每次 12 mg/kg，第一週期中，於第 1、4、8、15、22 天施打；第二、三週期中，於第 1、8、15、22 天施打；第四周期以後，於第 1、15 天施打。Lenalidomide 的劑量為每天 25 mg，服用日為每周期的第 1 至第 21 天。

主要療效指標為經獨立審查委員會評估的客觀反應率 (objective response rate, ORR)；並分析僅接受過一線治療、接受過兩線以上治療、最近一次治療無反應、原發難治型的次族群結果。次要療效指標為疾病控制率、反應持續時間、至下一線治療時間、無惡化存活期 (progression free survival, PFS)<sup>cc</sup>、整體存活期 (overall survival, OS)、至惡化時間<sup>dd</sup>、安全性。

主要療效指標的分析時間點為所有病人追蹤至少 12 個月。所有接受至少一次 tafasitamab, lenalidomide 的病人納入療效分析，接受至少一次 tafasitamab 或 lenalidomide 的病人納入安全性分析。客觀反應率、疾病控制率、安全性指標採用描述性統計，無惡化存活期、整體存活期、反應持續時間、至下一線治療時間、至惡化時間採用 Kaplan-Meier 分析。

#### a. 基本特性

受試者基本特性如表六，共 81 人納入安全性分析，然而其中 1 人僅接受 tafasitamab，故僅 80 人納入療效分析。試驗群體有 2% 的亞洲人，50% 接受過 1 線全身性治療，51% 為中高與高風險病人。

表六 L-MIND 試驗受試者基本特性

	安全性分析病人數(n=81)
年齡	72 (62 to 76)
男性	44 (54)
種族	
亞洲	2 (2)
白人	72 (89)
其他	1 (1)
遺漏	6 (7)

<sup>bb</sup> 原定義為先前曾接受一次含 anti-CD20 治療後 3 個月內復發，爾後於 2016/1/27 日計畫書修正，定義改為第一線全身性治療後 6 個月內沒有反應或惡化。因此，試驗仍有納入部分病人是於第一線治療後 3 到 6 個月內復發，視為原發難治型病人。

<sup>cc</sup> 定義為自第一次給任何試驗治療起，至淋巴瘤惡化或任何原因死亡先發生者為止。

<sup>dd</sup> 定義為自納入起至惡化或因淋巴瘤死亡。

初診斷 DLBCL 至納入研究時間 (月)	26.9 (17 to 51)
先前接受全身性治療	
1 線	40 (50)
2 線	35 (43)
3 線	5 (6)
4 線	1 (1)
ECOG PS	
0	29 (36)
1	45 (56)
2	7 (9)
巨大腫瘤(bulky disease) <sup>‡</sup>	
有	15 (19)
無	65 (80)
遺漏	1 (1)
免疫組織染色法辨識之細胞起源	
生發中心 B 細胞型	38 (47)
非生發中心 B 細胞型	21 (26)
未知	22 (27)
國際預後指數*	
0 到 2 分 (低與中低危險)	40 (49)
3 到 5 分 (中高與高危險)	41 (51)
接受過 anti-CD20 治療	81 (100)
原發難治型	15 (19)
Rituximab 治療無反應	34 (42)
最近一次治療無反應	36 (44)
接受過 ASCT	9 (11)
無法接受 ASCT 理由	
年齡大於 70 歲	37 (46)
對化療無反應	19 (23)
拒絕 ASCT	13 (16)
共病症	11 (14)
其他 (無法成功收集到造血幹細胞)	1 (1)
註：連續性變項以中位數(四分位距)呈現，類別性變項以人數(百分比)呈現。	
<sup>‡</sup> 由中央影像學判定，病灶最長直徑大於 7.5 公分者。	
*國際預後指數(international prognostic index)考量年齡、癌症分期、血清乳酸脫氫酶、身體功能狀態、病灶數量，將病人分為不同危險組別。	
DLBCL：diffuse large B cell lymphoma；ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status；ASCT：Autologous stem cell transplantation。	

## b. 療效結果

資料截點為 2018/11/30、2020/10/30、2022/11/14 的結果如表七所示。最新的療效結果顯示，tafasitamab, lenalidomide 的客觀反應率達 58% (95% CI 46 to 69)，至反應發生時間中位數為 2 個月 (範圍為 1.7 至 16.8)；無惡化存活期中位數為 11.6 月 (95% CI 5.7 to 45.7)，整體存活期中位數為 33.5 月 (95% CI 18.3 to 未達到)，有 45 人死亡。

表七 L-MIND 試驗療效結果[14]

	2018/11/30	2020/10/30	2022/11/14
客觀反應率(95% CI)	60 (48 to 71)	58 (46 to 69)	58 (46 to 69)
完全反應(95% CI)	43 (32 to 54)	40 (29 to 52)	41 (30 to 53)
部分反應(95% CI)	18 (10 to 28)	18 (10 to 28)	16 (9 to 26)
疾病控制率(95% CI)	74 (63 to 83)	74 (未報告)	未報告
無惡化存活期中位數(95% CI)	12.1 (5.7 to NR)	11.6 (6.3 to 45.7)	11.6 (5.7 to 45.7)
整體存活期中位數(95% CI)	NR (18.3 to NR)	33.5 (18.3 to NR)	33.5 (18.3 to NR)
反應持續時間中位數(95% CI)	21.7 (21.7 to NR)	43.9 (26.1 to NR)	NR (33.8 to NR)
至下一線治療時間(95% CI)	15.4 (7.6 to NR)	未報告	未報告
至惡化時間(95% CI)	16.2 (7.4 to NR)	未報告	未報告

CI：confidence interval，信賴區間；NR：not reached 未達到。

試驗的次族群分析結果如表八，接受過一線及兩線以上治療的次族群分析結果資料截點為 2022/11/14；原發難治型及最近一次治療無反應的次族群分析結果資料截點為 2020/10/30。與整體族群相比，僅接受過一線治療的次族群有較佳客觀反應率 (58% vs. 68%)、無惡化存活期 (11.6 月 vs. 23.5 月)、整體存活期 (33.5 月 vs. NR) 趨勢。但接受過兩線以上治療的次族群有較差的客觀反應率 (58% vs. 48%)、無惡化存活期 (11.6 月 vs. 7.6 月)、整體存活期 (33.5 月 vs. 15.5) 趨勢。

表八 L-MIND 試驗次族群分析結果

	接受過一線治療 (n=40)	接受過兩線以上治療 (n=40)	原發難治型 (n=15)	最近一次治療無反應 (n=35)
資料截取時間點	2022/11/14		2020/10/30	
客觀反應率	68 (51 to 81)	48 (32 to 64)	53 (27 to 79)	60 (42 to 76)



	接受過一線治療 (n=40)	接受過兩線以上治療 (n=40)	原發難治型 (n=15)	最近一次治療無反應 (n=35)
(%)(95% CI)				
完全反應(%)(95% CI)	53 (36 to 69)	30 (17 to 47)	33 (未報告)	40 (未報告)
部分反應(%)(95% CI)	15 (6 to 30)	18 (7 to 33)	20 (未報告)	20 (未報告)
無惡化存活期中位數(月)(95% CI)	23.5 (7.4 to NR)	7.6 (2.7 to 45.5)	5.3 (0.9 to NR)	7.6 (2.7 to NR)
整體存活期中位數(月)(95% CI)	NR (24.6 to NR)	15.5 (8.6 to 45.5)	13.8 (1.3 to NR)	15.5 (8.6 to NR)
反應持續時間中位數(月)(95% CI)	NR (9.1 to NR)	NR (26.1 to NR)	NR (1.8 to NR)	NR (5.8 to NR)

CI：confidence interval，信賴區間；NR：not reached 未達到。

### c. 安全性結果

截至 2022/11/14 的安全性結果如表九[14]；所有病人治療期間都有發生不良事件[12]，其中 3 級以上不良事件有 52 位 (64.2%) [14]。常見的不良事件包括嗜中性球低下、貧血、血小板低下、無力、周邊水腫等。47 位 (58%) 發生嚴重 (serious) 不良事件，發生率前五名依序為肺炎 (8.6%)、嗜中性球低下合併發燒 (6.2%)、腫瘤 (4.9%)、肺栓塞 (3.7%)、COVID-19 感染 (3.7%)。因不良事件死亡者共有 6 位，這 6 位的死亡被認為與治療藥物無關<sup>cc</sup>。

表九 L-MIND 試驗安全性結果[14]

n(%)	安全性分析病人數(n=81)	
治療後出現嚴重不良事件	47 (58.0)	
因不良事件中斷 tafasitamab	50 (76.9)；共 171 個中斷事件。	
因不良事件停止 tafasitamab	16 (19.8)	
因不良事件死亡	6 (7.4)	
	任何等級	3 級以上
血液相關		
嗜中性球低下	40 (49.4)	39 (48.1)
貧血	30 (37.0)	6 (7.4)
血小板低下	23 (28.4)	13 (16.0)

<sup>cc</sup> 根據截至 2018/11/30 的報告，其中有 4 位的死因為猝死、呼吸衰竭、腦血管事件、進行性多發性腦白質病變惡化[12]，另外 2 位的死因未呈現在後續報告。

嗜中性球低下合併發燒	10 (12.3)	10 (12.3)
淋巴球低下	10 (12.3)	8 (9.9)
非血液相關		
無力	21 (25.8)	2 (2.5)
周邊水腫	20 (24.7)	0
發熱	19 (23.5)	1 (1.2)
疲勞	14 (17.3)	2 (2.5)
腹瀉	30 (37.0)	1 (1.2)
便秘	15 (18.5)	0
噁心	12 (14.8)	0
嘔吐	12 (14.8)	0
支氣管炎	13 (16.0)	1 (1.2)
泌尿道感染	11 (13.6)	2 (2.5)

## B. 外部對照研究 RE-MIND2[15, 16]

### a. 研究方法

RE-MIND2 為 L-MIND 試驗（資料截斷時間為 2019/11）的外部對照研究，由 MorphoSys AG 出資進行。對照組的資料來自於 2010 年至 2020 年歐洲、北美、亞太區域 200 間中心的電子病歷紀錄；外部對照病人群（cohort）的納入條件為 18 歲以上、組織學確認為 DLBCL、接受過至少兩線全身性治療<sup>ff</sup>。排除條件為接受過異體幹細胞移植；接受 anti-CD19 或其他免疫調節藥物（如 thalidomide 或 lenalidomide）；5 年內有其他癌症病史，病人篩選條件與 L-MIND 試驗相似。

研究使用傾向分數配對，配對使用的變項有年齡、癌症分期、前一線治療無反應、治療線別、第一線治療無反應、接受過 ASCT、血清乳酸脫氫酶上升、嗜中性球低下、貧血。外部對照組的選擇除了須符合納入/排除條件外（eligibility criteria），尚須符合配對條件（matching criteria），包含無法接受 ASCT、非雙打擊或三打擊的 DLBCL、沒有中樞神經侵犯、追蹤時間大於六個月。

外部對照組使用的藥品包含全身性治療合併全身性治療<sup>gg</sup>（systemic therapies pooled）、BR、R-GemOx、CAR-T 治療<sup>hh</sup>、Pola-BR<sup>hh</sup>、rituximab、lenalidomide。考量 rituximab、lenalidomide 並非指引建議的治療組合，於此不呈

<sup>ff</sup> 至少一線治療為 anti-CD20 therapy。

<sup>gg</sup> 其中 BR 佔 31.6%、R-GemOx 佔 15.8%。

<sup>hh</sup> 為了使樣本數最大化，在 tafasitamab、lenalidomide 與 CAR-T 治療的比較，以及 tafasitamab、lenalidomide 與 Pola-BR 比較中，僅配對了年齡、前一線治療無反應、治療線別、第一線治療無反應、接受過 ASCT、ECOG PS。

現 tafasitamab, lenalidomide 與 rituximab, lenalidomide 的比較結果。

主要療效指標為整體存活期，次要療效指標包含客觀反應率、完全反應率、無惡化存活期。整體存活期與無惡化存活期以 Kaplan-Meier 方法以及 log-rank test 分析，並以 Cox 比例風險模型估計風險比；客觀反應率及完全反應率以 Fisher exact tests 進行比較。

#### b. 研究結果

研究一開始納入 3,454 人，經傾向分數配對後，與 tafasitamab, lenalidomide 配對的組數 (pairs) 為合併全身性治療 76 pairs、BR 75 pairs、R-GemOx 74 pairs、CAR-T 治療 37 pairs、Pola-BR 24 pairs，整體而言，各配對中病人基本特性相似。

結果如表十所示，考量 tafasitamab, lenalidomide 在不同配對中絕對療效結果不同，與此僅呈現相對療效結果。整體而言，tafasitamab, lenalidomide 的療效結果大致優於 rituximab 為主的化療，且整體存活期表現優於 Pola-BR，但與 CAR-T 治療相比則未有明顯差異。敏感性分析中，作者改變了部分配對變項，結果在整體存活期上，除了 Pola-BR (HR 0.50, 95% CI 0.20 to 1.25) 以及 BR (HR 0.65, 95% CI 0.40 to 1.05) 變得不顯著外，其餘比較結果仍與主分析方向維持一致。

本報告認為，儘管研究採用了傾向分數配對以減少偏差，但仍有潛在的干擾因子未被校正，如 ECOG PS、國際預後指數、其他共病症等。此外，試驗與外部對照組在資料收集以及結果評估上仍有無法忽視的差異；因此結果應保守解讀。

表十 RE-MIND2 研究結果

Tafasitamab, lenalidomide vs.	合併全身性治療 (N=76 pairs)	BR (N=75 pairs)	R-GemOx (N=74 pairs)	CAR-T (N=37 pairs)	Pola-BR (N=24 pairs)
整體存活期風險比 (95% CI)	<b>0.55 (0.36 to 0.86)</b>	<b>0.42 (0.27 to 0.64)</b>	<b>0.47 (0.31 to 0.71)</b>	0.95 (0.48 to 1.91)	<b>0.44 (0.20 to 0.96)</b>
用於第二線治療時，整體存 活期風險比 (95% CI)	<b>0.50 (0.25 to 0.99)</b>	<b>0.29 (0.15 to 0.56)</b>	<b>0.40 (0.21 to 0.78)</b>	-	-
無惡化存活期風險比 (95% CI)	<b>0.42 (0.28 to 0.65)</b>	<b>0.53 (0.34 to 0.81)</b>	<b>0.43 (0.29 to 0.65)</b>	0.61 (0.30 to 1.24)	0.48 (0.22 to 1.07)
用於第二線治療時，無惡化 存活期風險比 (95% CI)	<b>0.45 (0.25 to 0.81)</b>	<b>0.48 (0.26 to 0.87)</b>	<b>0.47 (0.26 to 0.83)</b>	-	-
客觀反應率差異 (95% CI)	<b>18.4 (1.91 to 34.2)</b>	12.0 (-4.65 to 28.2)	<b>22.9 (6.29 to 38.7)</b>	-16.2 (-39.0 to 7.88)	4.17 (-25.6 to 33.4)
完全反應率差異 (95% CI)	<b>17.1 (0.58 to 33.0)</b>	10.7 (-5.99 to 16.9)	16.2 (-0.55 to 32.3)	-5.41 (-28.9 to 18.5)	8.33 (-21.6 to 37.3)
註：粗體字為具統計顯著差異的結果。					

### C. 配對調整間接比較[17]

本研究於2022年由Raul Cordoba等人發表，旨在以MAIC評估的tafasitamab, lenalidomide相對療效，由Incyte Biosciences International Sa`rl, Morges, Switzerland贊助。L-MIND試驗（資料截斷時間為2020/10）的比較對象則是透過系統性文獻回顧，搜得的Pola-BR、BR、R-GemOx文獻，並將L-MIND試驗中病人數據以加權、非錨定的方式，配對可得的預後因子（prognostic factors）及修飾因子（effect modifiers），至比較試驗中的族群。

Pola-BR的數據來自1項二期臨床試驗（GO29365），由於與tafasitamab, lenalidomide與Pola-BR的比較違反比例風險假設（proportional hazard assumption），研究者以4個月為切點，呈現4個月前後的比較結果。第4個月以前，tafasitamab, lenalidomide在整體存活期（HR 1.82, 95% CI 0.58 to 5.65）及無惡化存活期（HR 1.42, 95% CI 0.65 to 3.09）未統計上顯著優於Pola-BR；第4個月以後，tafasitamab, lenalidomide在整體存活期上統計上顯著優於Pola-BR（HR 0.41, 95% CI 0.19 to 0.90），但無惡化存活期則未統計上顯著差異（HR 0.39, 95% CI 0.14 to 1.06）。

BR的數據來自3項二期臨床試驗（GO29365之BR組、Ohmachi et al. 2013與Vacirca et al. 2014），因此結果以統合分析的方式，合併tafasitamab, lenalidomide與3篇BR文獻族群比較的結果。結果顯示，tafasitamab, lenalidomide顯著改善整體存活期<sup>ii</sup>（HR 0.39, 95% CI 0.18 to 0.82）及無惡化存活期（HR 0.39, 95% CI 0.29 to 0.53）。

R-GemOx的數據來自1項二期臨床試驗（Mounier et al. 2013），惟該文獻納入未經rituximab治療的病人，與L-MIND試驗有重大差異。結果顯示tafasitamab, lenalidomide未有顯著較佳的整體存活期（HR 0.55, 95% CI 0.28 to 1.06）及無惡化存活期（HR 0.59, 95% CI 0.30 to 1.17）。

作者結論認為，tafasitamab, lenalidomide與其他標準治療相比，與較佳的療效結果有其關聯性，惟須更大型的三期臨床試驗驗證。本報告認為，儘管作者已根據NICE的建議文件執行[19]，但受限於L-MIND為單臂試驗，與其他試驗未有共同比較對象，僅能以非錨定的方式進行配對，可能受其他未知預後因子及修飾因子影響，結果具高度不確定性。

### D. 統合分析[18]

本研究於2023年由Jinchul Kim等人發表，旨在評估R/R DLBCL挽救治療（salvage treatments）的療效，由Inha University Research Grant出資進行。作者搜

<sup>ii</sup> 1 篇文獻未評估整體存活期，另 1 篇文獻整體存活期未達到，故整體存活期結果為與 1 篇文獻的比較結果。

尋了Medline、Embase、Cochrane library，文獻納入條件為第二期或第三期評估R/R DLBCL全身性治療的臨床試驗；排除條件為沒有前線治療資訊的文獻。

研究將文獻依病人能否接受自體幹細胞移植分類，在無法接受自體幹細胞移植的病人群中，共收入53項試驗，病人數共3,167人。結果顯示，tafasitamab的1年無惡化比例（1-year progression-free survival rate）為0.47（95% CI 0.37 to 0.57）、CAR-T治療為0.40（95% CI 0.35 to 0.46）、化療為0.23（95% CI 0.17 to 0.30）、Pola-BR為0.35（95% CI 0.27 to 0.42）。統合回歸模型中，校正了先前治療線別數後，結果顯示tafasitamab、Pola-BR與CAR-T治療相比，在1年無惡化比例上都沒有統計上顯著差異。

作者結論認為，對於無法接受自體幹細胞移植的病人，CAR-T治療並未優於部分新治療藥物。本報告認為，統合分析中納入2篇tafasitamab的文獻，其中1篇為單用tafasitamab而非tafasitamab, lenalidomide，結果難以代表tafasitamab, lenalidomide的療效，此外，作者並未評估文獻的偏差風險，也未評估發表偏差，結果應保守解讀。

#### E. 進行中試驗

經查詢美國食品藥物管理局（U.S. FDA）的tafasitamab核准函（approval letter）[20]，內容說明廠商應提交三期隨機試驗以佐證tafasitamab的臨床效益，未提及確認性試驗編號。英國藥物及保健產品管理局（MHRA）的tafasitamab公開評估報告[21]，內容提及後續證據來自（1）一項開放式單臂二期試驗，評估tafasitamab, lenalidomide於R/R DLBCL病人的結果；（2）一項雙盲隨機對照三期試驗，比較合併tafasitamab, lenalidomide, R-CHOP與R-CHOP於未經治療的中—高風險與高風險DLBCL病人的結果；（3）一項隨機第二/三期試驗，比較tafasitamab, bendamustine與BR於不適合ASCT的R/R DLBCL病人的結果。

經查詢ClinicalTrials.gov網頁，查獲以下可能的確認性試驗資訊。（1）一進行中的三期、開放式、單臂、多中心臨床試驗（NCT05429268；firmMIND；MOR00208），旨在評估tafasitamab, lenalidomide於接受過一至三線治療且不適合ASCT的R/R DLBCL病人的療效及安全性。試驗預計招募81位病人，並於2026/12完成[22]。（2）一雙盲、隨機、多中心、三期臨床試驗（NCT04824092；frontMIND；MOR208C310），比較合併tafasitamab, lenalidomide, R-CHOP與R-CHOP於未經治療的高風險DLBCL病人的療效及安全性。試驗已招募899位病人，預計於2026/05完成[23]。（3）一開放式、隨機、多中心、二/三期臨床試驗（NCT02763319；B-MIND；MOR208C204），比較tafasitamab, bendamustine與BR於不適合ASCT的R/R DLBCL病人的療效及安全性。試驗已招募450位病人，已於2024/06完成[24]。

綜上所述，儘管後續的試驗能證實tafasitamab於DLBCL病人上的療效，但仍

無法提供可證實tafasitamab, lenalidomide與其他現行治療相比，於R/R DLBCL病人上的相對療效。

#### (五) 建議者提供之資料

本次建議者自評為突破創新新藥，惟建議者並未針對本案藥品進行系統性文獻回顧，沒有搜尋策略、篩選流程、搜尋結果等資訊，僅檢附部分療效文獻作為參考依據。

建議者所提供之文獻，大部分內容已於前面章節呈現，於此不再贅述。建議者另提供兩份文獻，一份未發表的 MAIC，比較對象有 lisocabtagene maraleucel、axicabtagene ciloleucel、tisagenlecleucel、glofitamab、epcoritamab、R-GemOx、loncastuximab tesirine。考量資料機敏性，本報告不予公開研究結果及結論。

另一份為義大利醫療科技評估單位執行的間接比較[25]，比較對象為 tafasitamab, bendamustine、polatuzumab vedotin、loncastuximab tesirine、selinexor。研究以 Shiny method 重建病人層級數據 (patient level data) 以及存活分析曲線，再比較治療間的存活差異。結果顯示在整體存活期上，loncastuximab tesirine (HR 2.35, 95%CI 1.55 to 3.56) 以及 selinexor (HR 2.28, 95%CI 1.54 to 3.38) 的風險比顯著高於 tafasitamab, bendamustine，而 polatuzumab vedotin (HR 1.60, 95%CI 0.94 to 2.74) 則未達顯著。值得注意的是，該篇研究的比較對象均非我國健保第二線用藥，因此結果難以適用於我國情境。

### 四、療效評估結論

#### (一) 療效參考品

本案藥品Minjuvi的主成分為tafasitamab，建議者建議健保給付適應症與範圍是「限與lenalidomide併用，適用於經至少一線全身治療含rituximab治療復發型 (relapsed) 或難治型 (refractory)，不適合接受造血幹細胞移植瀰漫性大型B細胞淋巴瘤 (DLBCL) 成人病人。」

針對本案目標族群，參考臨床治療指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，tafasitamab, lenalidomide之合適的療效參考品為含rituximab的化療，其中CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab，以及DA-EPOCH (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) ± rituximab為健保有給付的治療組合，故可為適當的療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織給付建議

加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 10 月公告，不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療未明示 (not otherwise specified) 復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，包括低惡性度淋巴瘤引起的，且不適合接受自體幹細胞移植的病人。L-MIND 試驗受限於非隨機、非比較性、開放性設計，結果具高度不確定性。加拿大廠商提供的間接比較亦有方法學上的限制，故委員會無法得知 tafasitamab, lenalidomide 的相對療效及安全性。儘管病人表示需要能夠延長存活、改善症狀、提高生活品質、較少副作用的新治療選擇，基於現有證據的限制，委員會無法確定 tafasitamab, lenalidomide 是否能滿足病人需求。

英國 NICE 於 2023 年 5 月公告，不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且無法接受自體幹細胞移植的成人病人。委員會認為，儘管間接比較結果顯示 tafasitamab, lenalidomide 相較於 Pola-BR 能延緩惡化及延長存活期，但考量 Pola-BR 在模型中的存活期未反應真實情境，間接比較的方法也不明確，結果具不確定性。Tafasitamab, lenalidomide 符合 NICE 的延長生命末期治療標準，但成本效益估計值高於 NHS 所能接受的範圍，且具不確定性，故無法建議常規給付，由於後續證據難以解決不確定性，也不建議以納入癌藥基金。

CDA-AMC 及 NICE 都不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 用於治療復發型或難治型瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤，且無法接受自體幹細胞移植的成人病人，而他們討論的目標族群與本次建議者所建議的給付族群一致。兩者均提及目前的療效證據以及由間接比較提供之相對療效具高度不確定性，其中 NICE 更提及後續證據也難以解決不確定性，也不建議納入癌藥基金。

## (三) 相對療效及安全性

本報告進行評估時，本案藥品尚未取得藥品許可證，無從得知我國法規審查單位對於下述研究看法及審查結果。惟基於健保署審議需求，本報告仍摘錄相關結果。本案相對療效實證來自兩項間接比較，並未有直接比較試驗提供本案藥品組合與既有已給付治療相比之實證。

證據主要來自多中心、開放式、單臂第二期試驗 L-MIND。試驗納入 81 位 18 歲以上、經至少一線且未超過三線全身性治療後復發或難治、無法接受 ASCT 的 DLBCL 病人。最新的結果顯示，tafasitamab, lenalidomide 的客觀反應率達 58%，無惡化存活期中位數為 11.6 月，整體存活期中位數為 33.5 月，但接受過兩線以上治療的次族群有較差的療效結果。安全性上，tafasitamab, lenalidomide 常見的不良事件包括嗜中性球低下、貧血、血小板低下、無力、周邊水腫等。58% 的病人發生嚴重不良事件，發生率前五名依序為肺炎、嗜中性球低下合併發燒、腫瘤、



肺栓塞、COVID-19 感染。

RE-MIND2 以傾向分數配對方法，將 L-MIND 試驗族群與外部觀察性研究族群配對。結果顯示，tafasitamab, lenalidomide 的療效結果大致優於 BR 及 R-GemOx，且整體存活期表現優於 Pola-BR，但與 CAR-T 治療相比則未有明顯差異。一配對調整間接比較研究顯示，tafasitamab, lenalidomide 在第 4 個月後，整體存活期上顯著優於 Pola-BR，此外，tafasitamab, lenalidomide 整體存活期上顯著優於 BR，惟未顯著優於 R-GemOx。

不論是外部對照研究或是配對調整間接比較，都受限於部分干擾因子無法校正，以及各研究間資料收集或是結果評估上仍有無法忽視的差異，因此難以確認 tafasitamab, lenalidomide 的相對療效。此外，這些研究的比較對象為 CAR-T 治療、Pola-BR、BR、R-GemOx，均非我國目前健保給付用於第二線 R/R DLBCL 的藥品組合，因此結果也難以適用我國情境。

根據英國 MHRA 的 tafasitamab 公開評估報告以及 ClinicalTrials.gov 搜尋結果，儘管後續的試驗能證實 tafasitamab 於 DLBCL 病人上的療效，但應無法證實 tafasitamab, lenalidomide 與其他現行治療相比，於 R/R DLBCL 病人上的相對療效。

#### (四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故於此摘錄 CDA-AMC、NICE 及 SMC 評估報告所收集的病友觀點提供參考。DLBCL 是罕見的侵襲性疾病，許多病人第一線治療失敗後未能進行自體幹細胞移植，預後相當差。疾病與第一線化療引起的症狀，對病人的生心理影響相當大，包含疲勞、淋巴結腫大、夜間盜汗、無故體重下降、食欲不振、類流感症狀、持續咳嗽。病人認為，新治療最重要的益處為，能比現有治療延長緩解期及存活期，其他重要益處則為改善生活品質以及減少副作用。Tafasitamab 可在門診給藥，病人有更多時間與親友共度，可能提高生活品質與改善症狀負擔。

## 五、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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2022 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 10 月 28 日止查無相關評估報告。
NICE (英國)	於 2023 年 5 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2023 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提交 1 篇評估報告。

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) [9]

加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 10 月公告相關評估報告，不建議併用 tafasitamab 及 lenalidomide (以下簡稱 tafasitamab, lenalidomide) 給付用於治療未明示 (not otherwise specified) 的復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (relapse or refractory diffuse large B-cell lymphoma, R/R DLBCL) 之成人病人，包含由低惡性度淋巴瘤引起的，且不適合接受自體幹細胞移植。

檢視 L-MIND 臨床試驗，儘管其客觀反應率達 57.5%，然受限於該研究為非隨機性、非比較性、開放性設計、且樣本數小，而導致併用 tafasitamab, lenalidomide

的臨床效益具有高度不確定。此外，由於缺乏對照組，無法確認併用 tafasitamab, lenalidomide 與其他相關治療潛在的臨床效益，且 L-MIND 研究中亦未評估病人的健康相關生活品質。

以下簡述經濟評估相關內容：

廠商提交了一份成本效用分析，以加拿大健康照護付費者觀點進行研究，研究對象為不適合接受自體幹細胞移植之 R/R DLBCL 病人。介入組為併用 tafasitamab, lenalidomide，基礎分析的比較組則有 R-GemOx<sup>v</sup>、R-GDP<sup>w</sup>、GDP<sup>x</sup>，情境分析則包含 Pola-BR<sup>y</sup>、CAR-T<sup>z</sup>，或加權 合併所有比較品。模型採分段存活模型 (partitioned-survival model, PSM)，評估期間為 20 年。療效參數源自於 L-MIND 臨床試驗及 RE-MIND2，與廠商提交的非錨定配對調整間接比較 (unanchored matching-adjusted indirect comparisons, unanchored MAIC)；效用值則取自英國 NICE 先前審查 tisagenlecleucel 之資料。於基礎分析，tafasitamab, lenalidomide 相較 GDP 的 ICER 為加幣 199,353 元/QALY gained；在情境分析中，tafasitamab, lenalidomide 相較 Pola-BR 之 ICER 為加幣 162,718 元/QALY gained。

CDA-AMC 認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

1. 基於 L-MIND 係第二期單臂、開放式臨床試驗以評估 tafasitamab, lenalidomide 之臨床效益，考量受試者樣本數不多，且其中有 10% 病人並未審查其 DLBCL 之基礎病況，且研究係以描述性方式進行分析，未進行假設檢定，導致併用 tafasitamab 及 lenalidomide 的臨床數據存有不確定性。
2. 相對療效證據（包含將 L-MIND 試驗數據與觀察性世代研究 RE-MIND2 進行配對，以及多項配對調整之間接比較）具有重大限制，因此無法確認 tafasitamab, lenalidomide 相對於其他治療的臨床效益。
3. 關鍵比較組（Pola-BR）未納入廠商之基礎分析中。另外，合併其他比較品（包含 Pola-BR 及 CAR-T）的分析中，針對配對病人數之差異及其對療效之影響並未被適當地解決。
4. Tafasitamab, lenalidomide 上市許可通知 (Notice of Compliance with Conditions, NOC/c) 之係基於其臨床試驗反應率，而非無惡化存活期及整體存活期；因此，廠商提交之分段模型結構不適用於評估 tafasitamab, lenalidomide 之現有臨床數據。
5. 關於資源耗用之設定，可能低估 tafasitamab, lenalidomide 之相對成本，尤其

<sup>v</sup> R-GemOx：併用 rituximab, gemcitabine, oxaliplatin

<sup>w</sup> R-GDP：併用 rituximab, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin

<sup>x</sup> GDP：併用 gemcitabine, dexamethasone, cisplatin

<sup>y</sup> Pola-BR：合併 polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab

<sup>z</sup> CAR-T：嵌合抗原受體 T 細胞

在後續治療成本上，並未考慮到以不同療效指標進行設定。

CDA-AMC 對於廠商分析上的錯誤進行修正，tafasitamab, lenalidomide 的 ICER 上升至加幣 228,224 元/QALY gained。另外，CDA-AMC 對於比較組之假設進行了探索性分析，導致 tafasitamab, lenalidomide 的 ICER 介於加幣 225,000 元至 490,000 元/QALY gained 之間；若該假設不成立，tafasitamab, lenalidomide 將呈現劣勢（在治療成本更高的情況下，其 QALY 顯示為相同或更低）。

## 2. PBAC（澳洲）

截至 2024 年 10 月 28 日止，查無本案相關評估報告。

## 3. NICE（英國）[10]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2023 年 5 月公告一項科技評議指引(Technology appraisal guidance)，不建議給付併用 tafasitamab, lenalidomide 於其上市許可範圍內，用於治療無法接受自體幹細胞移植之 R/R DLBCL 成人病人。

雖然 tafasitamab, lenalidomide 符合 NICE 臨終生命延長治療的標準，因接受標準治療 Pola-BR 的 R/R DLBCL 病人平均生命通常少於兩年，但 tafasitamab, lenalidomide 的成本效益估計值均高於 NICE 普遍認為適用於末期治療的 NHS 資源範圍，故不建議此治療方式於 NHS 中常規使用。另考量進一步的證據也無法解決 tafasitamab, lenalidomide 其成本效益估計值過高且具有不確定性之疑慮，故亦不建議納入癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund）。

以下簡述經濟評估相關內容：

廠商提交一份 tafasitamab, lenalidomide 的成本效益分析，模型採用三階段之分段存活模型，比較組包含 ①R-GemOx、②Pola-BR、③BR（bendamustine, rituximab）。委員會認同廠商的模型結構是適用於進行決策的。

委員會提出下列幾點疑慮，認為 Pola-BR 整體存活期及無惡化存活期推估具有高度不確定性：

1. 存活外推模型具有不確定性：廠商以分配調整間接比較方法（matching-adjusted indirect comparison）分別計算 Pola-BR 前 4 個月及後 4 個月之風險比（hazard ratio, HR），實證資料審查小組（Evidence Review Group, ERG）認為此方式可能低估 Pola-BR 整體存活期，且低於 NICE 對於 Pola-BR 的科技

評議結果<sup>bb</sup>。ERG 傾向使用配對調整間接比較分析的一致風險比 (constant hazard ratio)，以此估算 Pola-BR 平均存活期為 3.4 年，QALYs 為 2.2 年，較接近前述 Pola-BR 的科技評議結果。

2. 間接比較模型之缺失：委員會認為間接比較分析應採納入 Sehn et al. (2022) 文獻，如將其 Pola-BR 風險比應用於傾向分數配對(propensity score-matched) 的 BR 存活結果，或以 Sehn et al. (2022) 文獻的 Kaplan-Meier 曲線另外建置獨立的存活模型，增加 tafasitamab, lenalidomide 與 BR 之配對調整的間接比較，以此形成部分錨定的間接比較 (partially anchored indirect comparison)。
3. 未充分反映 Pola-BR 之效益：依據 Sehn et al. (2022) 文獻，Pola-BR 相較於 BR 的整體存活期 HR 為 0.42，然廠商建模方式並未充分反映此相對優勢，僅計算兩者有微小的存活差異。

---

Tafasitamab, lenalidomide 之臨床證據僅源自於一項小型的單臂研究，雖然間接比較證據顯示，tafasitamab, lenalidomide 相較於標準治療 Pola-BR 可能有較長的整體存活期及無惡化存活期，但因間接比較的研究方法及 Pola-BR 的外推存活時間具有上述疑慮，委員會認為即便是廠商更新後的基本分析中最合理的 ICER 值，仍具有高度不確定性。廠商及 ERG 估算 tafasitamab, lenalidomide 相較於 Pola-BR 的 ICER 值 (包含所有保密協定)<sup>dd</sup> 均高於 NICE 通常認為適用於末期治療的 NHS 資源範圍，即便在視為臨終治療的情形亦同。因此，tafasitamab, lenalidomide 未被建議於 NHS 中常規使用。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [11]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2023 年 5 月公告，不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 合併治療用於治療 R/R DLBCL 成人病人。由於，英國廠商提出的治療成本不符合其臨床效益，且未能提交足夠穩健的臨床和經濟分析，故未獲 SMC 接受。

以下簡述經濟評估相關內容：

廠商提交一份以蘇格蘭 NHS 及社會照護觀點進行之成本效用分析，評估期間為 45 年，研究對象為不適合接受自體幹細胞移植之 R/R DLBCL 病人。介入

<sup>bb</sup> NICE 於先前 Pola-BR 的科技評議指引中估計 Pola-BR 之平均存活期為 3.1 年，校正後 QALYs 為 2.1 年；廠商本次評估 Pola-BR 的平均存活期僅為 2.2 年，QALYs 為 1.5 年。

<sup>dd</sup> 因涉及與廠商的保密協定，NICE 指引中並未說明確切的估算結果。

組為 tafasitamab, lenalidomide，比較組則包含 Pola-BR、R-GemOx 及 BR。SMC 諮詢臨床專家認為，Pola-BR 為此適應症之首選治療方案，可能為取代或新增關係。分析模型採用分段存活模型，將健康狀態分為無惡化期、惡化期或死亡，以 4 週為一個周期，病人進入模型的年齡中位數為 69.3 歲。在病人可進行方案（patient access scheme）的情境下，廠商之基礎分析及情境分析結果如表十一及表十二。

表十一、PAS 下廠商之基礎分析（以牌價估算）

治療方式	總成本	總生命年	總 QALYs	併用 <u>TAFa, LEN</u> 與比較組			ICER 英鎊 (£)/QALY
				遞增成本	遞增生命年	遞增 QALYs	
<u>TAFa, LEN</u>	£421,021	5.04	3.23	-	-	-	-
Pola-BR	£145,875	2.20	1.42	£275,146	2.84	1.80	£152,442
R-GemOx	£68,331	1.59	1.02	£352,690	3.45	2.20	£160,144
BR	£63,375	1.82	1.16	£357,646	3.22	2.06	£173,486

\*tafasitamab及lenalidomide簡稱TAFa, LEN

表十二、情境分析結果（以牌價估算）

情境		ICER vs Pola-BR (£/QALY)	ICER vs BR (£/QALY)	ICER vs R-GemOx (£/QALY)
基礎分析		£152,442	£160,144	£173,486
1	評估期間 25 年	£151,792	£159,722	£173,157
2	OS 及 PFS 採用 MAIC 之一致風險比	£256,513	£160,144	£184,821
3	<u>TAFa, LEN</u> 及 R-GemOx 之 OS 參數模型採用 Generalized gamma	£148,354	£154,501	£166,060
4	<u>TAFa, LEN</u> 及 R-GemOx 之 PFS 參數模型採用 Generalized gamma	£142,753	£148,962	£156,487
5	Pola-BR 及 BR 採用 RE-MIND2 之存活資料(lognormal 之 OS 及 PFS、TTD KM 資料)	£119,729	£163,412	£173,486

情境		ICER vs Pola-BR (£/QALY)	ICER vs BR (£/QALY)	ICER vs R-GemOx (£/QALY)
6	排除 CAR-T 作為後續治療	£160,163	£165,334	£179,172
7	<u>TAFa, LEN</u> 病人有 6.5%須同時使用聯合藥物	£153,217	£160,779	£174,164
8	PFS 效用值採 0.83、PD 採 0.71(基於 NICE TA567)	£133,474	£140,138	£151,419
2,7	OS 及 PFS 採用 MAIC 之一致風險比，以及 6.5%的病人需要維持使用 <u>TAFa, LEN</u> 及其他共用藥品	£257,871	£160,779	£174,164
* <u>tafasitamab及lenalidomide</u> 簡稱TAFa, LEN				

委員會對於廠商成本效用分析之評論：

1. 委員會認為廠商提交的成本效用模型設計良好，可支持多種敏感度分析及情境分析。模型參數之資料來源選擇適當，並採用合理的方法進行間接比較。
2. 缺乏 tafasitamab, lenalidomide 與對照組的直接比較證據，雖然採用了配對分數（propensity score）及 MAIC（matching-adjusted indirect comparisons）兩種合理統計方法所計算的相對療效之數據，然此方法並不適用於所有治療組合。
3. 對於 Pola-BR 採用隨時間變化的風險比，可能高估與 Pola-BR 比較之分析的遞增生命年，進而導致較樂觀的成本效用估算，後續於情境 2 以一致風險比（constant hazard ratio）進行情境分析。
4. 對於各組間接受 CAR-T 作為後續治療之病人比例的估算方式不同（Pola-BR 為 5.1%、BR 為 4.0%、R-GemOx 為 4.1%，但 tafasitamab, lenalidomide 則為 0%），此設定與 RE-MIND2 研究不一致。由於 CAR-T 的高成本，此作法大幅降低 tafasitamab, lenalidomide 相較於其他治療組合的遞增成本，後續於情境 6 分析不包含 CAR-T 的情境。
5. 模型中假設 tafasitamab, lenalidomide 治療第 4 週後，0%病人會同時接受聯合藥物（co-medications），可能低估 tafasitamab, lenalidomide 之總成本，後續於情境 7 分析 tafasitamab, lenalidomide 及其他共用藥品的情境。

委員會在評估 tafasitamab 的效益時，參考了 SMC 的決策調整因子，這些因子在面臨高成本效果比率時可以適用。委員會認為，鑑於 tafasitamab 屬於孤兒藥

物 (orphan medicine)，SMC 可以接受其經濟評估中較大的不確定性。然而，在綜合考量所有可取得的證據及病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 討論之結果，委員會仍無法接受 tafasitamab 用於蘇格蘭 NHS。

## 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：

<b>Population</b>	納入條件：Diffuse large cell B cell lymphoma 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	Minjuvi OR tafasitamab
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence 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 11 月 13 日止，以 “tafasitamab”、“diffuse large cell B cell lymphoma”、“cost-effectiveness” 等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

### (2) 搜尋結果

於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，經去除重複，並逐筆標題與摘要篩選過後，以近五年該國家最新發表之不同主題文獻為條件，找尋到 2 篇文獻符合本次所探討之主題，內容摘要如後。

Calamia M 等人於 2021 年發表一篇研究[26]，比較 tafasitamab, lenalidomide



與 Pola-BR 之成本效益。研究對象為不適合自體幹細胞移植的 R/R DLBCL 病人。評估觀點為美國付費者，建立三階段馬可夫模型（包含無惡化存活期、惡化後存活期及死亡），評估期間為 5 年。分析結果顯示，相較於 Pola-BR，tafasitamab, lenalidomide 增加成本為美金 220,902 元，並增加 0.71 生命年（life year, LY）及 0.32 個 QALY，ICER 值為 310,041 美元/LY gained 和 694,241 美元/QALY gained，而 tafasitamab, lenalidomide 的 PFS 和 OS 優於 Pola-BR。於 2 年追蹤期間達到 PFS 或 OS 的機率分別增加 1%，tafasitamab, lenalidomide 增加的成本分別為 6,359 美元及 3,583 美元，若追蹤期間外推至 5 年，則分別為 28,321 美元、10,323 美元。

Kurte MS 等人於 2023 年發表一篇研究[27]，以效率邊界（efficacy frontier，EF）研究方法，評估用於治療不適合移植之 R/R DLBCL 之各項藥品的成本效益。EF 係在同一疾病範疇中同時比較三種以上策略之成本效益，透過成本效益圖（cost-effectiveness graph）呈現各項策略的成本與效果，探討各策略之間的絕對及衍伸優勢（absolute and extended dominance）。該研究透過系統性文獻回顧獲得第二線及第三線以上治療藥品的整體存活期，並計算各項治療的第一年的費用。研究結果顯示，治療成本最高的治療方法為 CAR-T（lisocabtagene maraleucel 為 371,516 歐元、axicabtagene ciloleucel 為 308,516 歐元和 tisagenlecleucel 為 291,516 歐元），而後依序 tafasitamab, lenalidomide 為 104,541 歐元、Pola-BR 為 96,200 歐元、R-GemOx 為 29,080 歐元、BR 為 23,958 歐元。在二線治療（包括 BR、R-GemOx、pola-BR、tafasitamab, lenalidomide）及三線以上治療（包括 CAR-T、BR、R-GemOx、pola-BR、tafasitamab, lenalidomide），tafasitamab, lenalidomide 皆具有最高的成本利益比值（cost-benefit ratio），顯示 tafasitamab, lenalidomide 為具成本效益的治療方法。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇經濟評估研究[27]，已於本報告之電子資料庫搜尋文獻章節進行摘要，故不再贅述。

## 六、疾病負擔與財務影響

### （一）疾病負擔

衛生福利部統計處公告之 2022 年度全民健保醫療統計年報指出，該年度於門、住診合計（包含急診）之非何杰金氏淋巴瘤（C82~C85）病人數為 21,803 人，就醫人次為 363,240 人次，醫療費用為 2,626,622 千點[28]。

另根據國民健康署公告之 2021 年癌症登記報告顯示，非何杰金氏淋巴瘤之新發病人數為 3,165 人，其中為 B 細胞淋巴瘤之人數為 2,791 人，歸類為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤之病人數則為 1,725 人[2]。

## (二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若本品尚不屬於突破創新新藥，則參照「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」規範之核價參考品選取原則，本報告建議之核價參考品考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2024[29]之編碼為 L01FX12，扣除本品後同屬「L01FX：Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」之成分共有 29 種，其中已納入健保給付之成分共 8 種，其中 polatuzumab vedotin 給付適應症與本品相同，然目前健保僅給付用於第三線以上治療。

透過西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[30]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤」並於 2024 年 11 月 20 日止進行搜尋，共尋獲 tisagenlecleucel 及 glofitamab 二種與本品臨床地位近似之成分；若設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：瀰漫性」並於 2024 年 11 月 20 日止進行搜尋，尋獲 rituximab、selinexor、polatuzumab vedotin、tisagenlecleucel、glofitamab、epcoritamab 及 loncastuximab tesirine 共 7 種與本品臨床地位近似之成分，其中 rituximab 於健保給付規定中，未限定其治療線別，僅限定須與 CHOP 或其他化學治療併用；而 polatuzumab vedotin 目前給付用於第三線以上治療。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為 rituximab 併用其他化學治療或 polatuzumab vedotin 皆為可能之核價參考品。

## (三) 財務影響

### 1. 建議者之財務影響推估

建議者建議給付 Minjuvi(成分 tafasitamab, 以下簡稱本品)合併 lenalidomide, 用於「至少一線全身治療含 Rituximab 治療且不適合接受造血幹細胞移植之復發型或難治型的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma, R/R DLBCL)成人病人」。建議者預估未來五年(2025 年至 2029 年)

本品年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 4.09 億元、lenalidomide 約為第一年 0.47 億元至第五年 0.82 億元，被取代品藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.68 億元，可節省其他醫療費用約為第一年 1.59 億元至第五年 3.30 億元，藥費財務影響約為第一年增加 1.56 億元至第五年增加 4.23 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.04 億元至第五年增加 0.93 億元。相關計算過程及邏輯說明如後。

### (1) 臨床地位

建議者預估本品給付於「至少一線全身治療含 Rituximab 治療且不適合接受造血幹細胞移植之 R/R DLBCL 成人病人」，將取代目前已給付用於治療 DLBCL 之第二線及第三線以上藥品。現行健保給付用於第二線治療以含 rituximab 之化療組合為主，故建議者假設本品於第二線治療將取代含 rituximab 之化療組合；而健保給付用於第三線則有嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T)<sup>cc</sup> 或 Pola-BR<sup>ff</sup>，然建議者表示疾病條件符合 CAR-T 給付規定者應會優先使用 CAR-T，故設定本品於第三線僅取代 Pola-BR。

### (2) 目標族群

建議者檢視我國 2017 年至 2021 年癌登年報新診斷為 DLBCL 之病人數，考量新診斷病人數於 2020 年至 2021 年成長率逐漸趨緩，故以 2019 年至 2021 年新診斷 DLBCL 病人數之複合成長率 (1.6%)，推估未來五年 DLBCL 成人病人數為第一年 1,840 人至第五年 1,970 人。建議者以參數堆疊方式，計算可能接受本品的目標族群人數 (如表十三)，推估未來五年接受第二線治療病人數約為第一年 130 人至第五年 140 人，第三線治療人數約為第一年 160 人至第五年 100 人。

表十三、建議者對於 DLBCL 接受治療病人推估之參數設定

參數	說明
第二線治療	
接受一線治療比例	參考 Polivy HTA 報告[31]設定為 90%。
第一線治療後復發或難治型比例	參考 Polivy HTA 報告[31]設定為 40%。
接受第二線治療比例	參考 Polivy HTA 報告[31]接受第二線治療比例為 97%，建議者設定為 95%。
不適合造血幹細胞移植比例	參考文獻[32]設定為 40%。
二線治療接受非化學治療組合 ( Chemo-free	參考臨床醫師建議，約 50% 病人會使用含 Rituximab 之化療組合，因此設定為 50%。

<sup>cc</sup> 目前健保已給付的 CART 藥品為 Kymriah® ( tisagenlecleucel )

<sup>ff</sup> Pola-BR：合併 polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab

regimen) 比例 <sup>ii</sup>	
<b>第三線治療</b>	
第一線治療惡化後接受第二線治療比例	參考 Polivy HTA 報告[31]接受第二線治療比例為 97%，建議者設定為 95%。
屬復發或難治型比例	參考 Polivy HTA 報告[31]接受第二線治療屬復發或難治型比例為 78%，建議者設定為 75%。
接受第三線治療比例	參考 Polivy HTA 報告[31] DLBCL 於二線治療後 3 個月內死亡病人比例 19.9%，推估約 80%會接受 3 線治療。
扣除第二線接受本品治療的病人數	建議者假設於第二線使用本品治療的病人，至其第二年為將不會進入第三線治療，因此扣除第二年 70 人至第五年 110 人。
不適合造血幹細胞移植比例	參考臨床醫師意見，接受三線治療治療病人不適合造血幹細胞移植的比例約為 70%。
非接受 CAR-T 的病人比例	參考 Kymriah HTA 報告[33]預估接受 Kymriah 之市占率為 40%至 50%，故建議者設定非接受 CAR-T 的病人比例為 60%至 50%。

### (3) 本品使用人數

建議者依據不同治療線別分別設定本品市占率，在第二線治療部分，建議者考量本品進藥速度及滲透率，設定為第一年 53%至第五年 90%。第三線治療部分，另考慮進藥速度及正在申請給付中的其他藥品，本品市占率則設定為第一年 10%至第五年 20%。推估未來五年於第二線及第三線治療的本品使用人數分別約為第一年 70 人至第五年 120 人、第一年 20 人至第五年 20 人。

### (4) 本品, lenalidomide 年度藥費

於本品藥費，建議者依據本品建議用法用量為每人至多使用 24 個療程（治療期間最長兩年）<sup>ii</sup>，並參考本品 L-MIND 臨床試驗之 5 年追蹤研究[14]，其中本品受試者於各療程階段之無惡化存活期的人數比例，推估本品第一年及第二年療程藥費。

<sup>ii</sup> 非化學治療組合（Chemo-free regimen）比例：參考台灣 rrDLBCL 治療指引，不適合接受移植病人的 chemo-free regimen 定義為非使用 R-GemOx、Pola-BR 等含化療之治療組合。

<sup>ii</sup> 本品每個療程為 28 天，每位病人終生限給付 24 個療程。以靜脈輸注方式給藥，每日建議劑量為 12mg/kg（設定國人平均體重約為 65.6kg），依下列週期及天數進行給藥：

- 週期一：第 1、4、8、15、22 日
- 週期二及週期三：第 1、8、15、22 日
- 週期四直到疾病惡化：第 1、15 日

於 lenalidomide 藥費<sup>kk</sup>，建議者係依據 L-MIND 臨床試驗中 lenalidomide 用法用量為最多使用 12 個療程（治療期間最長一年）<sup>ll</sup>，同樣採用上述 L-MIND 臨床試驗中本品受試者之無疾病惡化存活期的人數比例，並以 Leavdo 健保支付價 90%（2,930 元）作為 lenalidomide 單價，進行推估 lenalidomide 療程費用。

綜合上述的本品使用人數及本品與 lenalidomide 每人藥費，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 4.09 億元、lenalidomide 約為第一年 0.47 億元至第五年 0.82 億元。本品與 lenalidomide 每人藥費及使用量詳如表十四。

表十四、建議者對於本品與 lenalidomide 藥費估算方式之設定

藥品	第一年 (第 1~12 個療程)		第二年 (第 13~24 個療程)	
	藥費	使用量	藥費	使用量
第二線治療：使用 3 個月病人比例為 14%、使用 6 個月為 16%、使用 12 個月為 14%、使用 18 個月為 50%、使用 24 個月為 50%				
本品 (tafasitamab) (最多使用 24 個療程)	約 200 萬元	約 90 支	約 110 萬元	約 50 支
lenalidomide (最多使用 12 個療程)	約 60 萬元	約 210 錠	-	-
第三線治療：使用 3 個月病人比例為 46%、使用 6 個月為 9%、使用 12 個月為 12%、使用 24 個月為 33%				
本品 (tafasitamab) (最多使用 24 個療程)	約 150 萬元	約 70 支	約 70 萬元	約 30 支
lenalidomide (最多使用 12 個療程)	約 45 萬元	約 150 錠	-	-

#### (5) 被取代品藥費

建議者表示第二線含 rituximab 之化療組合以 R-GemOx 為主，該治療組合中只有 rituximab 給付用於 DLBCL，故第二線被取代品藥費僅計算 rituximab 費用；rituximab 原廠藥品分為兩種劑量<sup>mmm</sup>，建議者以 rituximab 100mg 劑型之健保

<sup>kk</sup> lenalidomide 成分藥品健保支付價格：Lenli 為 3,170 元/錠、Leavdo 為 3,255 元/錠、Revlimid 為 3,794 元/錠。

<sup>ll</sup> 於本品臨床試驗中本品併用 lenalidomide，lenalidomide 用法為 25mg/日，每一療程於其第 1 至 21 天使用，最多使用 12 個療程，每個療程為 28 天。

<sup>mmm</sup> Rituximab 500mg 健保支付價為 34,285 元/支、rituximab 100mg 為 7,098 元/支

支付價 (7,098 元/支) 及仿單用法<sup>mm</sup>作計算，治療期間則參採 polatuzumab vedotin 臨床試驗之 PFS 中位數 5.1 個月，予以估算 rituximab 人年藥費約 20 萬元。

於第三線 Pola-BR 組合，建議者以健保支付價<sup>oo</sup>、仿單用法，並依據 Polivy 於藥品共同擬訂會議簡報之計算邏輯 (依其臨床試驗續用比例為 70%，設定 70% 的病人將完整使用 6 個療程、而 30% 的病人則使用 3 個療程)，予以估算 Pola-BR 人年藥費約 200 萬元。

綜上所述，建議者估算未來五年被取代品藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.68 億元。

#### (6) 其他醫療費用

建議者參考 L-MIND 臨床試驗之 5 年追蹤研究，於第二線使用本品的病人之完全反應率 (complete response, CR) 為 52.5%。因此，設定此部分病人可能會節省第三線治療費用，包含 CAR-T<sup>pp</sup>與 Pola-BR 之治療費用，以及接受 CAR-T 前之其他醫療費用<sup>qq</sup>。

綜合上述，於二線接受本品治療人數、完全反應率及三線治療費用，建議者預估未來五年可節省其他醫療費用約第一年 1.59 億元至第五年 3.30 億元。

#### (7) 財務影響

本品, lenalidomide 若給付於「至少一線全身治療含 Rituximab 且不適合接受造血幹細胞移植之 R/R DLBCL 成人病人」，本品年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 4.09 億元、lenalidomide 約第一年 0.47 億元至第五年 0.82 億元，被取代品藥費約第一年 0.47 億元至第五年 0.68 億元，藥費財務影響約第一年增加 1.56 億元至第五年增加 4.23 億元，額外考量其他醫療費用節省約第一年節省 1.59 億元至第五年節省 3.30 億元，總額財務影響約第一年節省 0.04 億元至第五年增加 0.93 億元。

#### (8) 敏感度分析

建議者針對第二線接受非化學治療組合之人數比例、第三線本品市占率等參數進行敏感度分析，分析結果如表十五所示。

<sup>mm</sup> 建議者設定病人平均體表面積 (BSA) 為 1.6m<sup>2</sup>、平均體重為 65.5 公斤。

<sup>oo</sup> Pola-BR 組合健保支付價：建議者以 bendamustine 100mg 7,570 元/支、polatuzumab 30mg 81,980 元/支進行估算。

<sup>pp</sup> CAR-T 治療費用依 Kymriah 健保支付費用約為 820 萬/人。

<sup>qq</sup> 每位病人接受 CAR-T 前之其他醫療費用係參考自 Kymriah 醫療科技評估報告[33]，包含白血球分離術 9,200 元、幹細胞移植冷凍保存費 19,732 元、lymphodepleting regimen 藥費 24,230 元。

表十五、建議者推估敏感度分析節省

項目	參數	藥費財務影響	總額財務影響
基礎分析		1.56 億至 4.23 億元	節省 0.04 億至增加 0.93 億元
第二線接受非化學治療組合比例 (基礎值：50%)			
低推估	40%	1.25 億至 3.41 億元	節省 0.03 億至增加 0.79 億元
高推估	60%	1.88 億至 5.03 億元	節省 0.04 億至增加 1.09 億元
第三線本品市占率 (基礎值：10%~20%)			
低推估	5%至 10%	1.56 億至 4.16 億元	節省 0.03 億至增加 0.87 億元
高推估	15%至 30%	1.55 億至 4.29 億元	節省 0.04 億至增加 1.00 億元

## 2. 查驗中心評論與財務影響推估

建議者所推估的財務影響大致合宜，但於目標族群人數、市佔率及人年藥費計算、其他醫療費用節省等具有不確定性，詳細內容及重新估算如後說明。

### (1) 臨床地位

本報告檢視可用於 R/R DLBCL 之已給付藥品，第二線藥品為含 rituximab 之化療組合，而第三線以上治療則有 CAR-T 或 Pola-BR。本報告認同建議者提出「疾病條件符合 CAR-T 給付規定者應會優先使用 CAR-T」之論述，故本品，lenalidomide 將於取代第二線 rituximab 之化療組合及第三線 Pola-BR，認為建議者其臨床地位設定尚屬合理。

### (2) 目標族群

本報告認為建議者的推估邏輯應屬合理，然本報告檢視，建議者有誤植癌症登記年報中 2019 年新診斷 DLBCL 病人數，另發現新診斷 DLBCL 病人數之每年增長趨勢不一，本報告考量病人數的長期成長趨勢，改以 2013 年至 2021 年癌症登記年報中新診斷 DLBCL 成人病人數，以線性迴歸推估未來五年 DLBCL 成人病人數為第一年 1,900 人至第五年 2,110 人。另部分參考改採用本土文獻數據，以及建議者微調 Polivy 醫療科技評估報告中原始數據之部分，(如第二線治療比例、第二線治療後屬復發或難治型之比例)，考量建議者並無說明調整之緣由，本報告改直接引用 Polivy 報告的原始數據，校正後參數如表十六。

本報告推估未來五年接受第二線治療病人數約為第一年 160 人至第五年 170 人，第三線治療人數約為第一年 160 人至第五年 100 人。

表十六、本報告對於 DLBCL 接受治療病人推估之參數設定

參數	說明	重新調整數據 (不同於建議者之參)

		數，將於括弧內標註建議者數據)
<b>第二線治療</b>		
於一線接受 rituximab 治療比例	由於本品建議給付用於「至少一線全身治療含 rituximab 治療之 DLBCL 成人病人」，本報告認為應設定為至少於一線使用 rituximab 之比例，改參考 2 篇本土文獻數據[35, 36]	85% (90%)
第一線治療後復發或難治型比例	同建議者參考 Polivy HTA 報告[31]	40%
接受第二線治療比例	Polivy HTA 報告之原始數據[31]	97% (95%)
不適合造血幹細胞移植	考量建議者係引用國外文獻且年代久遠[32]，改參考 Polivy HTA 報告[31]	50% (40%)
二線治療接受非化學治療組合比例	查無更合適數據，故沿用建議者之專家意見	50%
<b>第三線治療</b>		
第一線治療惡化後接受二線治療比例	Polivy HTA 報告之原始數據[31]	97% (95%)
屬復發或難治型比例	Polivy HTA 報告之原始數據[31]	78% (75%)
接受第三線治療比例	同建議者參考 Polivy HTA 報告[31]	80%
扣除第二線接受本品治療的病人數	應屬合理，故沿用建議者計算邏輯	扣除第二年 80 人至第五年 140 人 (第二年 70 人至第五年 110 人)
不適合造血幹細胞移植比例	查無更合適數據，故沿用建議者之專家意見	70%
非接受 CAR-T 的病人比例	同建議者參考 Kymriah HTA 報告[33]	60%至 50%

### (3) 本品使用人數

本品第二線治療之市占率參考建議者設定為第一年 53%至第五年 90%。而關於正在申請給付中的第三線治療其他藥品，因其尚在申請流程中，本報告暫不納入考量，故調整本品第三線治療之市占率為 20%至 40%(建議者原設定為第一年 10%至第五年 20%)。推估未來五年本品於第二線及第三線治療使用人數分別



約為第一年 80 人至第五年 160 人、第一年 30 人至第五年 40 人。考量本品於第三線治療的市占率有較高不確定，後續將進行敏感度分析。

#### (4) 本品, lenalidomide 年度藥費

本報告同於建議者參考臨床試驗 5 年追蹤研究[14]，以各療程階段之無惡化存活的人數比例，推估本品及 lenalidomide 於第一年及第二年之療程藥費。然而建議者少算本品於第三次療程的藥費，本報告將予以調整；另考量建議者以 90% 之 Leavdo 健保支付價 (2,930 元) 作為 lenalidomide 單價，恐有低估之虞，本報告改以健保署公布之 2023 年藥品使用量加權計算 lenalidomide 單價為 3,740 元。綜上，本報告重新估算本品與 lenalidomide 人年藥費詳如表十七。

重新推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.56 億元至第五年 6.31 億元、lenalidomide 約為第一年 0.82 億元至第五年 1.44 億元。

表十七、本報告對於本品與 lenalidomide 人年藥費估算方式之設定

藥品	第一年 (第 1~12 個療程)	第二年 (第 13~24 個療程)
第二線治療：使用 3 個月病人比例為 14%、使用 6 個月為 16%、使用 12 個月為 14%、使用 18 個月為 50%、使用 24 個月為 50%		
本品 (tafasitamab) (最多使用 24 個療程)	約 230 萬元	約 110 萬元
lenalidomide (最多使用 12 個療程)	約 77 萬元	-
第三線治療：使用 3 個月病人比例為 46%、使用 6 個月為 9%、使用 12 個月為 12%、使用 24 個月為 33%		
本品 (tafasitamab) (最多使用 24 個療程)	約 190 萬元	約 70 萬元
lenalidomide (最多使用 12 個療程)	約 57 萬元	-

#### (5) 被取代品藥費

本報告設定原情境中第二線治療含 rituximab 化療組合之市占率為 100%、第三線治療 Pola-BR 之市占率為 100%。新情境中第二線治療扣除本品市占率 (53% 至 90%)，含 rituximab 之化療組合市占率為 47% 至 10%；第二線治療扣除本品市占率 (20% 至 40%)，Pola-BR 之市占率為 80% 至 60%。據以估算未來五年被取代品使用人數，第二線接受含 rituximab 之化療組合人數約第一年減少 80 人至第五年減少 160 人、第三線接受 Pola-BR 人數約第一年減少 30 人至第五年減少

40 人。

本報告於被取代品藥費估算方式之設定詳如表十八，主要調整含 rituximab 之化療組合之算法，另考量建議者以 polatuzumab vedotin 臨床試驗的 PFS 中位數做為 rituximab 用藥期間並不適宜，本報告改採用 R-GemOx 相關文獻[38]設定各療程階段之使用人數比例。綜上，重新估算未來五年被取代品藥費約第一年 0.83 億元至第五年 1.15 億元。

表十八、本報告對於被取代品藥費估算方式之設定

藥品	用法	單價 (元)	每療程 用量	人年藥費
含 rituximab 之化療組合：使用 4 個療程病人比例為 69%，使用 8 個療程病人比例為 31%				
rituximab 500mg	375 mg/m <sup>2</sup>	34,285	1	約 22 萬元
rituximab 100mg		7,098	1	
Pola-BR 組合：使用 3 個療程病人比例為 30%，使用 6 個療程病人比例為 70%				
polivy 30mg	1.8 mg/kg	81,980	4	約 200 萬元
bendamustine 100mg	90 mg/m <sup>2</sup>	7,570	3	
rituximab 600mg	375 mg/m <sup>2</sup>	41,383	1	

#### (6) 其他醫療費用

建議者以本品單臂臨床試驗佐證本品對於第三線治療的費用節省，然此該試驗的受試者樣本數少，分析結果可能具高度不確定性，且缺乏對照組以致無法得知對比其他治療之臨床效益，故其證據力恐尚不足以支持建議者認為接受本品治療達完全反應可以節省第三線治療費用之假設。因此，本報告暫不將此項目納入財務影響估算。

#### (7) 財務影響

綜上所述，本品, lenalidomide 若給付於「至少一線全身治療含 rituximab 且不適合接受造血幹細胞移植治療之 R/R DLBCL 成人病人」，本品年度藥費約第一年 2.56 億元至第五年 6.31 億元、lenalidomide 約第一年 0.82 億元至第五年 1.44 億元，被取代品藥費約第一年 0.83 億元至第五年 1.15 億元，藥費財務影響約第一年增加 2.55 億元至第五年增加 6.60 億元，因本報告無計算其他醫療費用節省，本品藥費財務影響即為總額財務影響。

#### (8) 敏感度分析

本報告認為「第二線非化學治療組合之人數比例」及「第三線本品市占率」具有不確定性，因此進行敏感度分析，建議者與本報告之敏感度分析結果詳如表十九。

表十九、建議者與本報告之敏感度分析結果

項目	參數	藥費財務影響
建議者推估		
基礎分析		1.56 億元至 4.23 億元
第二線非化學治療組合比例 (基礎值：50%)		
低推估	40%	1.25 億元至 3.41 億元
高推估	60%	1.88 億元至 5.03 億元
第三線本品市占率 (基礎值：10%至 20%)		
低推估	5%至 10%	1.56 億元至 4.16 億元
高推估	15%至 30%	1.55 億元至 4.29 億元
本報告推估		
基礎分析		2.55 億元至 6.60 億元
第二線非化學治療組合比例 (基礎值：50%)		
低推估	40%	2.07 億元至 5.41 億元
高推估	60%	3.03 億元至 7.78 億元
第三線本品市占率 (基礎值：20%至 40%)		
低推估	10%至 20%	2.14 億元至 5.98 億元
高推估	30%至 50%	2.96 億元至 6.92 億元

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2022 年 10 月公告相關評估報告，不建議給付併用 tafasitamab, lenalidomide 於治療未明示的 R/R DLBCL 成人病人，包含由低惡性度淋巴瘤引起的，且不適合接受自體幹細胞移植。受限於本品臨床試驗為非隨機性、非比較性、開放性設計，且樣本數小，因此可歸因於 tafasitamab, lenalidomide 的臨床效益，具有高度不確定。另由於缺乏對照組，無法確認 tafasitamab, lenalidomide 與其他相關治療潛在的臨床效益。
2. 英國 NICE 於 2023 年 5 月公告一項科技評議指引，不建議 tafasitamab, lenalidomide 於其上市許可範圍內，用於治療無法接受自體幹細胞移植的 R/R DLBCL 成人病人。不建議的原因為 tafasitamab, lenalidomide 之成本效益估計值偏高，且存在不確定性；而進一步的證據也無法解決其不確定性，因此亦不建議納入癌症藥物基金（Cancer Drugs Fund）中使用。
3. 蘇格蘭 SMC 於 2023 年 5 月公告，不建議給付 tafasitamab, lenalidomide 於治療無法接受自體幹細胞移植的 R/R DLBCL 成人病人。由於，英國廠商提出的治療成本不符合其臨床效益，且未能提交足夠穩健的臨床和經濟分析，故未獲 SMC 接受。

### (二) 財務影響

1. 建議者參考癌症登記報告、文獻研究、臨床試驗及專家意見，進行財務影響評估相關參數之設定。預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 4.09 億元、lenalidomide 約為第一年 0.47 億元至第五年 0.82 億元，被取代品藥費約為第一年 0.47 億元至第五年 0.68 億元，藥費財務影響約為第一年增加 1.56 億元至第五年 4.23 億元。建議者假設於二線使用本品達完全反應者，可節省第三線之相關治療費用，估計可節省之其他醫療費用約為第一年 1.59 億元至第五年 3.30 億元，總額財務影響約為第一年節省 0.04 億元至第五年增加 0.93 億元。
2. 本報告就其不確定性之參數進行調整，在目標族群估算部分，以 2013 年至 2021 年癌症登記年報新診斷 DLBCL 成人病人進行推估。本品用藥人數部分，尚不考慮為收載的第三線治療其他藥品，提高第三線治療本品市占率；另校正本品與 lenalidomide 人年藥費計算方式。被取代藥費部分，含 rituximab 之化療組合改引用 R-GemOx 相關文獻設定各療程階段的用藥人

數比例。綜合以上，本報告重新預估未來五年（2025年至2029年）本品年度藥費約為第一年2.56億元至第五年6.31億元、lenalidomide約第一年0.82億元至第五年1.44億元、被取代品藥費約第一年0.83億元至第五年1.15億元，藥費財務影響約第一年2.55億元至第五年6.60億元。另建議者假設於第二線使用本品達完全反應者，可節省第三線治療之相關費用，然建議者所引用之試驗樣本數少，結果具高度不確定性，且缺乏對照組，對比其他治療之臨床效益未知，考量其證據力恐尚不足以支持建議者之假設，本報告暫不估算第三線治療之費用節省。建議者與本報告財務影響推估結果詳如表二十。

表二十、建議者與本報告之敏感度分析結果

項目	2025年至2029年		
	建議者推估	本報告重新推估	
1. 本品用藥人數			
第二線	70人至120人	80人至160人	
第三線	20人至20人	30人至40人	
2. 本品與 lenalidomide 年度藥費			
本品	第二線	1.31億至3.63億元	1.94億至5.28億元
	第三線	0.24億至0.45億元	0.62億至1.03億元
	合計	1.55億至4.09億元	2.56億至6.31億元
lenalidomide	第二線	0.40億至0.73億元	0.64億至1.20億元
	第三線	0.07億至0.09億元	0.19億至0.23億元
	合計	0.47億至0.82億元	0.82億至1.44億元
3. 被取代品年度藥費			
第二線 (rituximab)	0.15億至0.27億元	0.18億至0.34億元	
第三線 (Pola-BR)*	0.32億至0.41億元	0.65億至0.81億元	
4. 財務影響			
藥費	增加1.56億至 增加4.23億元	增加2.55億至 增加6.60億元	
總額	節省0.04億至 增加0.93億元	增加2.55億至 增加6.60億元	
*Pola-BR=合併 polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab			

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於不適合接受自體幹細胞移植屬復發型之 DLBCL 病人的第二線治療。本報告據以推估本品年度藥費約第一年 1.00 億元至第五年 1.88 億元，合併藥品 Leavdo 約第一年 0.13 億元至第五年 0.24 億元，扣除被取代品 R-chemo 化療組合之藥費，以及加計 Leavdo 降價後藥費節省，財務影響約為第一年 0.27 億元至第五年 1.17 億元。

## 參考資料

1. Freedman AS, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. editor. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=diffuse%20large%20b%20cell%20lymphoma&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E122&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=diffuse%20large%20b%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1%7E122&usage_type=default&display_rank=1). Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
2. 中華民國 110 年癌症登記報告. editor. 衛生福利部國民健康署. [https://xn--hpa-hb2h8v.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_25138.pdf](https://xn--hpa-hb2h8v.gov.tw/File/Attach/17639/File_25138.pdf). Published 2023. Accessed Nov. 19, 2024.
3. Freedman AS, Aster JC. Prognosis of diffuse large B cell lymphoma. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?sectionName=MOLECULAR%20GENETICS&search=diffuse%20large%20b%20cell%20lymphoma&topicRef=4703&anchor=H14049196&source=see\\_link#H14049196](https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?sectionName=MOLECULAR%20GENETICS&search=diffuse%20large%20b%20cell%20lymphoma&topicRef=4703&anchor=H14049196&source=see_link#H14049196). Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 3.2024 — August 26, 2024. editor. National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
5. 台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 難治性與復發性病人處置指引. editor. 中華民國血液病學會. <https://www.crossroad.com.tw/works-download/24>. Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
6. ATC/DDD Index 2024. editor. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
7. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. editor. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
8. 最新版藥品給付規定內容-第 9 節抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2024. Accessed Nov. 19, 2024.
9. CADTH Reimbursement Recommendation - Tafasitamab (Minjuvi). Canada's Drug Agency.

- <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0266%20Minjuvi%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-Final.pdf>. Published 2022. Accessed Nov. 19, 2024.
10. Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. editor. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta883/resources/tafasitamab-with-lenalidomide-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82613731938757>. Published 2023. Accessed Nov. 19, 2024.
  11. Medicine advice - tafasitamab powder for concentrate for solution for infusion (Minjuvi®) [SMC2522]. editor. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7566/tafasitamab-minjuvi-final-april-2023-for-website.pdf>. Published 2023. Accessed Nov. 19, 2024.
  12. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 978-988.
  13. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106(9): 2417-2426.
  14. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024; 109(2): 553-566.
  15. Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clin Cancer Res* 2022; 28(18): 4003-4017.
  16. Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, et al. RE-MIND2: comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Hematology* 2023; 102(7): 1773-1787.
  17. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther* 2022; 39(6): 2668-2687.
  18. Kim J, Cho J, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. Efficacy of Salvage Treatments in



- Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Including Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat* 2023; 55(3): 1031-1047.
19. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE. editor. University of Sheffield. <https://www.sheffield.ac.uk/media/34216/download?attachment>. Published 2016. Accessed Nov. 11, 2024.
  20. Monjuvi for injection, for intravenous use(tafasitamab-cxix) - Approval letter. editor. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/761163Orig1s000/Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761163Orig1s000/Approv.pdf). Published 2020. Accessed Nov. 19, 2024.
  21. Public Assessment Report - Minjuvi 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. editor. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/404563a9932987de10c0a84b19bdcf600d19fa61>. Published 2021. Accessed Nov. 19, 2024.
  22. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (firmMIND) (firmMIND). editor. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05429268?cond=Diffuse%20Large%20B-Cell%20Lymphoma&intr=Tafasitamab&aggFilters=studyType:int&page=1&rank=1>. Published 2024. Accessed Nov. 16, 2024.
  23. Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP Versus R-CHOP in Newly Diagnosed High-intermediate and High Risk DLBCL Patients (frontMIND). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824092?cond=Diffuse%20Large%20B-Cell%20Lymphoma&intr=Tafasitamab&aggFilters=studyType:int&page=1&rank=7>. Published 2024. Accessed Nov. 16, 2024.
  24. A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (B-MIND). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763319?cond=Diffuse%20Large%20B-Cell%20Lymphoma&intr=Tafasitamab&aggFilters=studyType:int&page=1&rank=8>. Published 2024. Accessed Nov. 16, 2024.
  25. Messori A, Caccese E. Treatments for relapsed-refractory diffuse large B-cell lymphoma: comparison of overall survival outcomes observed with four novel

- agents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(13): 4666-4670.
26. Calamia M, McBride A, Abraham I. Economic evaluation of polatuzumab-bendamustine-rituximab vs. tafasitamab-lenalidomide in transplant-ineligible R/R DLBCL. *J Med Econ* 2021; 24(sup1): 14-24.
  27. Kurte MS, Siefen AC, Jakobs F, von Tresckow B, Reinhardt HC, Kron F. Cost-effectiveness analysis of transplant-ineligible relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treatment options-Experience of the efficiency frontier approach. *Eur J Haematol* 2023; 111(6): 895-908.
  28. 衛生福利部統計處. 111 年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed Nov 20, 2024.
  29. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2024. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Published 2024. Accessed Nov 20, 2024.
  30. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥許可證查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Nov 20, 2024.
  31. 財團法人醫藥品查驗中心. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第65次會議討論案24\_Polivy 醫療科技評估報告補充資料. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13690-9911b-2477-1.html>. Published 2023. Accessed Nov 20, 2024.
  32. Vellenga E, van Putten WLJ, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 111(2): 537-543.
  33. 財團法人醫藥品查驗中心. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議醫療科技評估報告\_討論案\_第 1 案\_Kymriah ( tisagenlecleucel ). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-9383-bffc7-2477-1.html>. Published 2023. Accessed Nov 20, 2024.
  34. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024; 109(2): 553-566.
  35. Pei SN, Wang MC, Ma MC, et al. A comprehensive retrospective cohort study of the journey of B-cell lymphoma in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10069.
  36. Ma W-L, Hong R-l, Lou P-J, et al. Improved outcomes of localized diffuse large B-cell lymphoma at the Waldeyer ring in comparison to the sinonasal area in the rituximab era. *Cancer Medicine* 2024; 13(1): e6851.
  37. Sarkozy C, Sehn LH. New drugs for the management of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Lymphoma* 2019; 3.

38. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(9): 2161-2168.

## 附錄

### 附錄一 Polatuzumab vedotin 之健保給付條件

1. 限與 bendamustine 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，並須完全符合下列條件：

(1) ECOG 分數  $\leq 2$ 。

(2) 未曾接受幹細胞移植且需先經兩位曾接受血液及骨髓移植訓練並合格之醫師評估為不適合接受移植之病人並滿足下列條件之一：

I. 年齡在 65 歲(含)以上，且使用過的第二線治療含鉑類藥物(cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

II. 年齡在 65 歲以下，符合 HCT-CI  $\geq 3$  分，且使用過的第二線治療含鉑類藥物 (cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，以影像學檢查證實疾病惡化中。

III. 使用過第二線治療含鉑類藥物 (cisplatin、oxaliplatin、carboplatin) 後，在收集造血幹細胞時，即使使用 plerixafor 後收集的 CD34 陽性原始細胞仍未達每公斤體重 200 萬顆細胞，且以影像學檢查證實疾病惡化中。

(3) 病人須經兩次 (含) 以上 rituximab 合併化學治療無效或復發者。

2. 需經事前審查核准後使用：

(1) 每次申請事前審查以 3 個療程為限，再次申請必須提出客觀證據 (如：影像學) 證實無惡化，若病情惡化即不得再次申請。

(2) 每位病人終生限給付 6 個療程。

3. 病人接受本藥物治療後，不給付造血幹細胞移植與 tisagenlecleucel。

## 附錄二 療效文獻搜尋策略

	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2024/11/7	#1 (diffuse large b cell lymphoma) AND (tafasitamab) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review	9
Embase	2024/11/7	#1 'diffuse large b cell lymphoma'/exp OR 'diffuse large b cell lymphoma' OR (diffuse AND large AND b AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lymphoma'/exp OR lymphoma))	55076
		#2 tafasitamab	512
		#3 #1 AND #2	376
		#4 #3 AND ('clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	87
Cochrane library	2024/11/7	#1 tafasitamab	51
		#2 diffuse large b cell lymphoma	2159
		#3 #1 AND #2	47

## 附錄三 經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期：2024/11/13 止)	篇數
PubMed	1	Diffuse large cell B cell lymphoma	34,673
	3	Minjuvi OR tafasitamab	96
	4	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	600,765
	5	#1 AND #2 AND #3	3
Embase	1	Diffuse large cell B cell lymphoma	48,382
	2	Minjuvi OR tafasitamab	512
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	371,152
	4	#1 AND #2 AND #3	14
Cochrane Library	1	Diffuse large cell B cell lymphoma	2
	2	Minjuvi OR tafasitamab	51
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	1,556
	4	#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	1	Diffuse large cell B cell lymphoma	67
	2	Minjuvi OR tafasitamab	3
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	2,182
	4	#1 AND #2 AND #3	0
CRD	1	Diffuse large cell B cell lymphoma	0
	2	Minjuvi OR tafasitamab	0
	3	(Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	10,554
	4	#1 AND #2 AND #3	0