

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Brukina capsules 80mg

學名：zanubrutinib

事由：

1. 本案為臺灣百濟神州有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增 zanubrutinib 成分藥品（Brukina），單獨使用於「具有慢性淋巴球性白血病（CLL）成年患者」。
2. 查驗中心受健保署委託，就建議者提交之送件資料進行審查，並執行醫療科技評估作業，以供後續會議研議參考。

完成時間：民國 113 年 11 月 19 日

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織之給付建議

| 組織             | 給付建議  |
|----------------|---|
| 加拿大<br>CDA-AMC | <p>民國 112 年 9 月公告的評估報告，建議有條件給付 zanubrutinib 於 CLL 成人病人，但須符合以下條件如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 成人 CLL 病人，且符合下列任一條件： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未接受過治療，且不適合接受 fludarabine-based 治療的 CLL</li> <li>• 曾接受過至少一種全身性治療之復發/難治性的 CLL</li> </ul> </li> <li>2. 有良好 ECOG 體能狀態。</li> <li>3. 病人不得曾接受 BTK 抑制劑治療惡化、不得被診斷為幼淋巴細胞白血病，或 CLL 轉變成為惡性淋巴瘤(Richter's transformation)。</li> <li>4. 若發生疾病惡化，或無法耐受之毒性，應終止使用 zanubrutinib 治療。</li> </ol>   |
| 澳洲 PBAC        | <p>民國 112 年 3 月的會議摘要，建議給付 zanubrutinib 用於先前未接受過治療及復發/難治型的 CLL/SLL 病人，給付條件如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 未接受過治療的 CLL/SLL <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病（active disease）。</li> <li>(2) 須為單獨給付。</li> <li>(3) 持續接受治療至疾病發生惡化。</li> </ol> </li> <li>2. 復發/難治型的 CLL/SLL <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 曾接受至少一種治療後發生疾病復發或為難治型。</li> <li>(2) 符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病。</li> <li>(3) 單獨給付。</li> <li>(4) 持續接受治療至疾病發生惡化。</li> </ol> </li> </ol> |
| 英國 NICE        | <p>民國 112 年 11 月公告的評估報告，建議給付 zanubrutinib 用於治療成人 CLL，但僅在以下情況下建議使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 未曾接受過治療的 CLL，且具有 17p 缺失或 TP53 突變。</li> </ol>   |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

| 組織  | 給付建議   |
|---|--|
|   | 2. 未曾接受過治療的 CLL，且不具有 17p 缺失或 TP53 突變之不適用 FCR 和 BR。<br>3. 復發/難治型 CLL。<br>4. 廠商須依商業協議（simple discount）提供 zanubrutinib。 |
| CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；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；CLL 為 chronic lymphocytic leukaemia 慢性淋巴性白血病的縮寫；SLL 為 Small Lymphocytic Lymphoma 小淋巴球性淋巴瘤的縮寫；iwCLL 為 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 國際慢性淋巴球白血球病研討會的縮寫；FCR, <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> ；BR, <u>bendamustine, rituximab</u> 。 |  |

### 二、相對療效及安全性

針對未曾接受治療及曾接受化學免疫療法發生復發之 CLL，本報告主要是參考 SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) 及 ALPINE 試驗，及 1 項統合分析和 1 項網絡統合分析。其中 SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) 主要是針對未曾接受治療之具 17p 缺失的 CLL 病人；而 ALPINE 試驗則為針對曾接受過至少 1 種全身性治療後復發或難治型的 CLL 病人，分別重點呈現如後。

#### 1. 直接比較試驗

##### (1) 未曾接受治療之具 17p 缺失的 CLL 病人 - SEQUOIA 試驗 (Cohort 2)

|                   |   |                 |                  |
|-------------------|---|-----------------|------------------|
| 試驗設計              | 多國多中心、開放式、第 3 期、單組試驗  |                 |                  |
| 試驗族群              | 具 17p 缺失且不適合接受 FCR 治療之 65 歲以上，或 65 歲以下且 CIRS 大於 6 分、ClCr<70 ml/min 或 2 年內曾有嚴重感染或多重感染病史者。  |                 |                  |
| 基期特性              | 約有 70% 的男性病人，年齡中位數為 70 歲，亞裔僅佔 1%。   |                 |                  |
| 療效指標<br>(詳如本報告表九) | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 共 110 位病人納入分析。</li> <li>● 在期中分析，追蹤時間中位數為 30.5 個月時，IRC 及研究者評估的整體反應率 (ORR) 分別為 90% 及 96.4%，而不論是研究者或是 IRC 評估的無惡化存活期 (PFS) 中位數及反應持續時間 (DOR) 中位數皆尚未到達。</li> </ul> |                 |                  |
|                   | 追蹤時間中位數   | 18.2 個月 (n=109) | 30.5 個月時 (n=110) |
|                   | 研究者評估 ORR   | 94.5%           | 96.4%            |
|                   | IRC 評估 ORR  | -               | 90%              |
|                   | 研究者評估的 PFS 中位數  | -               | 尚未到達             |
|                   | IRC 評估的 PFS 中位數   | -               | 尚未到達             |
| 安全性               | 最常見的 3 級以上不良事件為嗜中性白血球減少；而最常見之感興趣的不良事件大致可包含感染、輕微出血及瘀傷等。  |                 |                  |
| 限制                | 目前缺乏 zanubrutinib 與 ibrutinib、acalabrutinib 等 BTK 抑制劑作為一  |                 |                  |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|  |             |
|--|-------------|
|  | 線治療之直接比較證據。 |
| CIRS 為 cumulative illness rating scale 老年累積疾病評估量表的縮寫；ClCr 為 creatinine clearance 肌酸酐清除率的縮寫；IRC 為 independent review committee 獨立審查委員會的縮寫；FCR 為 <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> ；ORR 為 overall response rate 整體反應率的縮寫；PFS 為 progression-free survival 無惡化存活期的縮寫；DOR 為 duration of response 反應持續時間的縮寫。 |             |

### (2) 復發或難治型的 CLL 病人 - ALPINE 試驗

| 試驗設計  | 多國多中心、開放式、第 3 期隨機對照試驗  |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|---|--|---|-------------|--|-------------|------------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|---|-------|---------------|------------------------------|---|----------------------------|------------------------|--|--|-------|-------|-------|----------------|----|---------|--|------------------------------------|--|--------|----|----|--|-------------------------------------|--|
| 試驗族群  | 曾接受至少 1 種全身性治療發生疾病復發或難治性 CLL 者。  |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 基期特性  | 約有 68% 的男性病人，年齡中位數約為 68 歲，亞裔僅約佔 14%。約有 73% 的病人非 IGHV 突變，曾接受全身性治療中位數為 1 種。  |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 療效指標<br>(詳如本報告表十一至表十三)                          | 1. 整體族群之分析結果指出，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著達到較高的 ORR，且統計上可顯著延長 PFS；OS 中位數，2 組皆尚未到達。                             |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   |  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">Zanubrutinib 組</th> <th style="width: 25%;">Ibrutinib 組</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">期中分析 (追蹤時間中位數 15.3 個月)</td> </tr> <tr> <td>可評估人數</td> <td style="text-align: center;">n=207</td> <td style="text-align: center;">n=208</td> </tr> <tr> <td>研究者評估的 ORR (主要指標)</td> <td style="text-align: center;">78.3%</td> <td style="text-align: center;">62.5%</td> </tr> <tr> <td>P 值</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>不劣性 <math>P &lt; 0.0001</math></b><br/><b>較優性 <math>P = 0.0006</math></b></td> </tr> <tr> <td colspan="3">最終分析 (追蹤時間中位數 29.6 個月)</td> </tr> <tr> <td>可評估人數</td> <td style="text-align: center;">n=327</td> <td style="text-align: center;">n=325</td> </tr> <tr> <td>研究者評估的 PFS 中位數</td> <td style="text-align: center;">NE</td> <td style="text-align: center;">34.2 個月</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>HR 0.65 (95%CI 0.49 至 0.86)</b></td> </tr> <tr> <td>OS 中位數</td> <td style="text-align: center;">NE</td> <td style="text-align: center;">NE</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>HR 0.76 (95% CI 0.51 至 1.11)</b></td> </tr> </tbody> </table> |             | Zanubrutinib 組                               | Ibrutinib 組 | 期中分析 (追蹤時間中位數 15.3 個月) |                            |               | 可評估人數                      | n=207                | n=208                      | 研究者評估的 ORR (主要指標)                               | 78.3% | 62.5%         | P 值                          | <b>不劣性 <math>P &lt; 0.0001</math></b><br><b>較優性 <math>P = 0.0006</math></b> |                            | 最終分析 (追蹤時間中位數 29.6 個月) |  |  | 可評估人數 | n=327 | n=325 | 研究者評估的 PFS 中位數 | NE | 34.2 個月 |  | <b>HR 0.65 (95%CI 0.49 至 0.86)</b> |  | OS 中位數 | NE | NE |  | <b>HR 0.76 (95% CI 0.51 至 1.11)</b> |  |
|   |  | Zanubrutinib 組  | Ibrutinib 組 |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 期中分析 (追蹤時間中位數 15.3 個月)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 可評估人數  | n=207   | n=208       |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 研究者評估的 ORR (主要指標)  | 78.3%   | 62.5%       |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | P 值  | <b>不劣性 <math>P &lt; 0.0001</math></b><br><b>較優性 <math>P = 0.0006</math></b>   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 最終分析 (追蹤時間中位數 29.6 個月)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 可評估人數  | n=327   | n=325       |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 研究者評估的 PFS 中位數   | NE  | 34.2 個月     |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   |  | <b>HR 0.65 (95%CI 0.49 至 0.86)</b>  |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | OS 中位數   | NE  | NE          |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   |  | <b>HR 0.76 (95% CI 0.51 至 1.11)</b>   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   | 2. 所有預先設定的次族群，於 ORR 及 PFS 分析結果，幾乎皆偏向於 zanubrutinib，包含具 17p 缺失和 TP53 突變狀態、非 IGHV 突變之高風險族群，及曾接受大量全身性治療者。               |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
|   |  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">研究者評估的 ORR (期中分析；zanubrutinib vs. ibrutinib)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>整體族群</td> <td style="text-align: center;">RD 15.8 (95%CI=7.1 至 24.4)</td> </tr> <tr> <td>基期時無 IGHV 突變者</td> <td style="text-align: center;">RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7)</td> </tr> <tr> <td>曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線</td> <td style="text-align: center;">RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">研究者評估的 PFS 結果 (最終分析；zanubrutinib vs. ibrutinib)</th> </tr> <tr> <td>基期時無 IGHV 突變者</td> <td style="text-align: center;">HR 0.64 (95% CI=0.47 至 0.87)</td> </tr> <tr> <td>曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線</td> <td style="text-align: center;">HR 0.67 (95% CI=0.5 至 0.9)</td> </tr> </tbody> </table>   |             | 研究者評估的 ORR (期中分析；zanubrutinib vs. ibrutinib) |             | 整體族群                   | RD 15.8 (95%CI=7.1 至 24.4) | 基期時無 IGHV 突變者 | RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7) | 曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線 | RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7) | 研究者評估的 PFS 結果 (最終分析；zanubrutinib vs. ibrutinib) |       | 基期時無 IGHV 突變者 | HR 0.64 (95% CI=0.47 至 0.87) | 曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線  | HR 0.67 (95% CI=0.5 至 0.9) |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 研究者評估的 ORR (期中分析；zanubrutinib vs. ibrutinib)    |  |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 整體族群  | RD 15.8 (95%CI=7.1 至 24.4)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 基期時無 IGHV 突變者                                   | RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線                            | RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 研究者評估的 PFS 結果 (最終分析；zanubrutinib vs. ibrutinib) |  |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 基期時無 IGHV 突變者                                   | HR 0.64 (95% CI=0.47 至 0.87)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 曾接受過的全身性治療線數 1 至 3 線                            | HR 0.67 (95% CI=0.5 至 0.9)   |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |
| 安全性   | Zanubrutinib 相較於 ibrutinib，有較少 3 級以上不良事件發生率及 3 級以上心房顫動/撲動發生率；最常見的不良事件同樣為嗜中性白血球減少。於長期追蹤，並無新的安全性訊號發生，與 BTK 抑制劑已知安全性一致。 |   |             |  |             |                        |                            |               |                            |                      |                            |   |       |               |                              |   |                            |                        |  |  |       |       |       |                |    |         |  |                                    |  |        |    |    |  |                                     |  |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|  |  |
|--|--|
| 限制   | 對於曾接受治療之 CLL，目前缺乏 zanubrutinib 與 venetoclax 或 acalabrutinib 之直接比較證據。 |
| IRC 為 independent review committee 獨立審查委員會的縮寫；ORR 為 overall response rate 整體反應率的縮寫；PFS 為 progression-free survival 無惡化存活期的縮寫；OS 為 overall survival 整體存活期的縮寫；NE 為無法評估 not estimable 的縮寫；BTK, Bruton tyrosine kinase；RD 為 Rate Difference 的縮寫。 |  |

### 3. 間接比較研究

- (1) Yin 等人於民國 112 年發表的統合分析研究結果指出，單獨給予 acalabrutinib 及單獨給予 zanubrutinib，ORR (87%及 93%)、24 個月的 OS (92%及 95%) 及 PFS (83%及 86%) 相似。值得注意的是，該研究同時涵蓋未曾接受過治療及復發/難治型的 CLL 病人。
- (2) Stożek-Tutro 等人於民國 113 年發表的網絡統合分析研究結果指出，對於具有共病症及年長 CLL 者，zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 和 ibrutinib，有較低 3 至 5 級不良事件發生率。Zanubrutinib 整體安全性最高。

### 三、醫療倫理

本報告無系統性蒐集的相關資料可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 評估報告中蒐集的病人意見及對於臨床需求的描述作為參考：(一)CLL 最常見的症狀為疲勞、夜間盜汗和身體疼痛等；其他還可包含焦慮及睡眠困難等對心理的影響；(二)病友希望有可延長存活、副作用最小及可改善生活品質等的治療選擇。

### 四、成本效益

- (一) 加拿大 CDA-AMC：112 年 9 月公告之評估報告建議有條件給付 zanubrutinib 用於未曾接受治療且不適用含 fludarabine 相關治療，或先前曾接受至少一次全身治療後復發或難治型 CLL 成人病人。最低成本分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib 可節省加幣約 1 萬元；相較於 acalabrutinib 可節省加幣 6 元。
- (二) 澳洲 PBAC：112 年 3 月的審議會議建議給付 zanubrutinib 用於未曾接受過治療，或復發/難治型的 CLL 病人。未曾接受治療族群部分，是以成本最小化為基礎，當 zanubrutinib 的成本降至併用 venetoclax, obinutuzumab 的最低成本，其成本效益可被接受。復發或難治型族群部分，則是基於 zanubrutinib 價格降低至與 ibrutinib、acalabrutinib 相當，其成本效益可被接受。
- (三) 英國 NICE：112 年 11 月公告之評估報告指出在未曾接受治療且 CLL 高風險或不適合接受 FCR 或 BR 治療的病人、復發或難治型的病人中，zanubrutinib 相較於常規治療具成本效益或費用節省。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 五、財務影響

(一) 建議者本次申請本品擴增給付至三個病人族群：「具 17p 缺失」、「不具 17p 缺失且 IGHV 未突變」之二線（含）以上治療、「所有 CLL」之三線（含）以上治療。

1. 具 17p 缺失之 CLL：建議者設定取代藥品為 BTK/BCL-2 抑制劑( acalabrutinib、ibrutinib、venetoclax )，並參考過往 HTA 評估報告、臨床試驗、國內外文獻、專家意見等參數進行財務影響分析，並以本次調降之健保支付價計算本品年度藥費。由於本品與取代藥品均為口服劑型，故無其他醫療費用的節省，藥費財務影響即為總額財務影響。
2. 不具 17p 缺失之 CLL：此族群包含「IGHV 未突變」之二線（含）以上治療及「所有 CLL (IGHV 突變)」之三線（含）以上治療。建議者設定取代藥品為 R-base( 包含 R-CHOP、R-CVP、FCR、BR、CR )與 non R-base( bendamustine、chlorambucil、cyclophosphamide )治療組合。建議者參考過往 HTA 評估報告、臨床試驗、國內外文獻、專家意見等參數進行財務影響分析，並以本次調降之健保支付價計算本品年度藥費。建議者另考量本品為口服劑型，可節省部分化學輸注費用，故分別呈現藥費財務影響及總額財務影響。

(二) 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，並對部分參數進行校正，如 CLL 新發人數推估方式、本品市占率、取代藥費及其他醫療費用節省之推估。本報告與建議者之財務影響推估差異主要在「不具 17p 缺失之 CLL」族群，其主要差異為取代藥費之推估，建議者設定每位病人使用 R-base 或 non R-base 藥品共計 24 個月，本報告參考各藥品之仿單用法用量，除了 chlorambucil，其他取代藥品設定使用 6 個週期（28 天為一週期），故財務影響結果高於建議者之估計。

| 114 年至 118 年 | 具 17p 缺失                |                         | 不具 17p 缺失                 |                           |
|--------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
|              | 建議者推估                   | 本報告推估                   | 建議者推估                     | 本報告推估                     |
| 本品使用人數       | 6 人至 13 人               | 7 人至 16 人               | 86 人至 71 人                | 88 人至 67 人                |
| 本品年度藥費       | 0.11 億元<br>至 0.25 億元    | 0.13 億元<br>至 0.30 億元    | 1.63 億元<br>至 1.34 億元      | 1.67 億元<br>至 1.26 億元      |
| 藥費財務影響       | 節省 3.7 萬元<br>至節省 3.2 萬元 | 節省 2.0 萬元<br>至節省 3.9 萬元 | 新增 1.06 億元至<br>新增 0.88 億元 | 新增 1.40 億元至<br>新增 1.06 億元 |
| 總額財務影響       |                         |                         | 新增 1.05 億元至<br>新增 0.86 億元 | 新增 1.39 億元至<br>新增 1.05 億元 |

## 一、背景

本案申請藥品百悅澤膠囊 80 毫克 (Brukinsa<sup>®</sup> Capsule 80 mg)，主成分為 zanubrutinib，目前經我國衛生福利部核准適用之癌別包含：(一)被套細胞淋巴瘤，(二)華氏巨球蛋白血症，(三)復發或頑固型邊緣區淋巴瘤，(四)慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤，及(五)濾泡性淋巴瘤。現健保已給付 zanubrutinib 用於治療被套細胞淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症。

今建議者臺灣百濟神州有限公司建議擴增 zanubrutinib 單獨用於慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) 成年病人，彙整與本案相關之許可適應症及建議給付規範如表一。

表一、Zanubrutinib 之藥品資訊彙整 (僅摘錄與本案相關之許可適應症)

|        |  |
|--------|--|
| 許可適應症  | 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。   |
| 建議給付規範 | <p>單獨使用於慢性淋巴球性白血病(CLL)成年患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 進行性的血液相惡化至 Hb&lt;10.0 gm/dL 或 PLT&lt;100 K/uL，且無其他原因可以解釋。</li> <li>(2) 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。</li> <li>(3) 淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。</li> <li>(4) 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。</li> <li>(5) 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</li> <li>(6) 出現具症狀的淋巴結外病灶。</li> </ol> </li> <li>2. 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL(International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</li> <li>3. 每日至多處方 4 粒。</li> <li>4. 需符合下列任一情況： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 具有 17p 缺失。Zanubrutinib、acalabrutinib、ibrutinib 與 venetoclax 四者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。四者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</li> <li>(2) 非 IGHV 突變(unmutated IGHV)且曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20(如 R-CVP、RCHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</li> </ol> </li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>總療程以 24 個月為上限。</p> <p>(3) CLL 病患需先前曾接受至少 2 線包括 alkylating agent 與 anti-CD20(如 R-CVP、RCHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 4 個療程以上仍惡化或復發者。總療程以 24 個月為上限。</p> |
|--|---|

基於查驗中心曾接受健保署委託，針對被套細胞淋巴瘤及華氏巨球蛋白血症進行醫療科技評估，並於 2022 年 11 月完成乙份完整評估報告，此次將以補充資料格式，提供相關評估資料，作為研議會議參考之用。

## 二、療效評估

### (一) 疾病治療現況

慢性淋巴球性白血病（chronic lymphocytic leukaemia, CLL）是一種慢性淋巴球增生的疾病，CLL 的疾病特徵是功能不全的 B 淋巴細胞聚積在骨髓、血液、脾臟和淋巴結中，為西方國家最常見的白血病，男性罹患風險大約為女性的兩倍，診斷年齡中位數約為 72 歲[1]。根據 2021 年癌症登記年報，台灣初次診斷為 CLL 者共計 254 人，佔白血病發生個案數的 9.25%[2, 3]。

大約 70 至 90% 的 CLL 病人在診斷時沒有症狀，但有約三分之二的病人最終需要治療，例如對於出現淋巴結腫大或肝脾腫大，以及伴隨嗜中性白血球低下、貧血或血小板減少症及/或發燒、盜汗及體重減輕之有症狀的 CLL 病人應接受治療[4]。CLL 常以 Rai 和 Binet 臨床分期系統，依照病人的理學檢查和全血球計數，將病人分為高度、中度和低度預後風險，治療方式依據不同預後風險而異[5, 6]，分期系統請見附錄表一。

CLL 預後因子能協助評估治療選擇與預測病人對治療的反應，相關因子包括：IGHV<sup>a</sup>基因突變、TP53 基因突變及/或缺失（deletion）、染色體異常、貧血或血小板低下、年齡、疾病期別、淋巴球倍增時間（lymphocyte doubling time）、血中 beta-2 微球蛋白（microglobulin）、是否有第 17 對染色體短臂缺失（17p 缺失）等[7, 8]。其中具 17p 缺失或基因 TP53 突變的病人預後較差[9]；本土研究顯示，台灣具 17p 缺失或 IGHV 突變的 CLL 病人分別佔 10.4% 及 71.2%[10]。現階段 CLL 仍無法治癒，因此治療的目標是改善病人生活品質並延長存活期[5]。

根據 2024 年美國國家癌症資訊網絡（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）關於 CLL 公告的第三版臨床指引建議[6]，病人未出現症狀的標準處置以觀察及等待（watch and wait）為主，直到出現以下症狀才需開始接受治療，如

<sup>a</sup> 原文為 immunoglobulin heavy chain variable。非 IGHV 突變相較於具有 IGHV 突變之 CLL 病人，首次接受治療的時間（time to first treatment, TTFT）顯著較短，可作為評估 CLL 的預後因子。

嚴重疲勞、體重減輕、盜汗和非感染引起之發燒、末端器官 (end-organ) 功能受到影響、進展為巨大腫瘤 (progressive bulky disease, 如脾臟或淋巴結腫大)、進展至發生貧血或血小板減少, 或對類固醇屬難治性 (refractory) 的自體免疫性全血細胞減少 (autoimmune cytopenia)。對於 CLL/小淋巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 一線治療選擇會依據病人的疾病分期、17p 缺失與否或 TP53 是否突變、IGHV 突變狀態 (可考慮免疫化學療法)、病人年齡、日常體能狀態、是否有其他共病症, 及製劑毒性資料等; 對於復發或難治性 (refractory) 病人的治療選擇, 則會考量過去的一線治療、緩解持續時間及對於治療的後天抗藥性 (acquired resistance) 等, 選擇合適的治療。

對於具有 17p 缺失或 TP53 突變, 和非 IGHV 突變的高風險 CLL 病人, acalabrutinib ± obinutuzumab、本案藥品 zanubrutinib, 和 venetoclax, obinutuzumab 皆列為第一線治療; 而二線及後線的偏好治療選擇則可包含 acalabrutinib、zanubrutinib 及 venetoclax ± rituximab。NCCN 指引中關於 CLL/SLL<sup>b</sup>病人之用藥建議彙整於表二

根據歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2024 年針對 CLL 所公告的治療指引[9], 建議對於已產生症狀或晚期的 CLL 病人, 且具 17p 缺失及/或 TP53 突變應接受 BTK 抑制劑 (Bruton tyrosine kinase inhibitor) 作為一線治療, 相關治療建議如後:

- 持續使用 BTK 抑制劑, 直到發生惡化: acalabrutinib [證據等級<sup>c</sup> I, 建議等級<sup>d</sup> A]、zanubrutinib [III, A]、ibrutinib [I, A]
- 持續使用 venetoclax [III, A]
- Ibrutinib, venetoclax (尤其是年輕病人) [III, A]
- Venetoclax, obinutuzumab [III, A]
- Idelalisin, rituximab [II, B]

對於復發的 CLL 病人, 建議標靶治療優於化學免疫治療; 但對於接受化學免疫治療或接受以 venetoclax 為基礎之限時 (time-limited) 合併治療後復發者,

<sup>b</sup> 小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 物理上被認為與 CLL 為同一種疾病的不同表現, CLL 癌細胞主要存在血液及骨髓中, SLL 癌細胞則主要位在淋巴結, 治療方式相似。

<sup>c</sup> 證據等級 (levels of evidence): 由高至低為 I 至 V, I 表示至少須有一個方法學品質良好 (偏誤可能性低) 的大型隨機對照試驗, 或統合分析中納入之隨機分派試驗無異質性; II 表示有幾個小型隨機分派試驗, 或幾個有少量偏誤 (方法學品質較低) 的大型隨機分派試驗, 或統合分析中納入前述試驗或具有異質性的試驗; III 表示為前瞻性世代研究; IV 表示為回溯性世代研究或病例對照研究; V 表示為無對照組的研究、案例報告、專家意見。

<sup>d</sup> 建議等級 (grades of recommendation): 有 A 至 E 共 5 類, A 表示具有強烈證據顯示其有顯著臨床效益, 強烈建議; B 表示具有強烈或中等的療效證據, 但臨床效益有限, 一般推薦; C 表示療效或效益的證據不足, 沒有大於風險或缺點 (不良事件、成本等), 可選擇; D 表示中等證據反對其療效或顯示有不良事件, 一般不推薦; E 表示強烈證據反對其療效或顯示有不良事件, 永不推薦。

有以下兩種主要的治療選擇：(一) venetoclax, rituximab 限時治療，(二)持續接受 acalabrutinib、zanubrutinib 或 ibrutinib 治療<sup>°</sup>。對於已產生症狀之發生復發的 CLL 之治療建議，ESMO 分為以下 4 種情境：

1. 對於具 17p 缺失或 TP53 突變的復發治療應採用以下選項之一：
  - Acalabrutinib、zanubrutinib 或 ibrutinib [I, A]
  - Venetoclax, rituximab [I, A]
  - Venetoclax [III, B]
  - Idelalisib, rituximab [III, B]
  
2. 接受化學免疫治療後或接受以 venetoclax 為基礎之限時治療後晚期復發 (≥ 36 個月)，且無 17p 缺失或 TP53 突變之病人：
  - Venetoclax, rituximab [I, A]
  - Acalabrutinib 或 zanubrutinib [I, A]
  - Ibrutinib [I, B]
  - Ibrutinib, venetoclax [III, B]
  
3. 接受 venetoclax-based 限制時間治療後早期復發 (< 36 個月)：
  - Acalabrutinib、zanubrutinib 或 ibrutinib [II, B]
  - Venetoclax, rituximab [II, B]
  - Ibrutinib, venetoclax [III, B]
  
4. 接受 BTK 抑制劑後發生疾病惡化：
  - Venetoclax, rituximab [III, A]
  - Idelalisin, rituximab [III, B]
  - 臨床試驗
  - 非共價 BTK 抑制劑 [III, A]

---

<sup>°</sup> 對於因副作用而停止 BTK 抑制劑者，有數據支持更換其他 BTK 抑制劑(如自 ibrutinib 更換至 acalabrutinib 或 zanubrutinib)；或再次接受先前的治療用藥(rechallenge)。對於接受 BTK 抑制劑期間發生惡化者，venetoclax 為基礎的治療為偏好選擇。

表二、NCCN 指引中關於具有及不具有 17p 缺失或 TP53 突變之 CLL/SLL 病人之治療建議彙整†

| CLL 具有 17p 缺失或 TP53 突變               |  |   |  |
|--------------------------------------|--|---|--|
|                                      | 偏好治療   | 其他治療建議  | 其他特殊情況   |
| 第一線                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acalabrutinib ± obinutuzumab</li> <li><u>Venetoclax, obinutuzumab</u></li> <li>Zanubrutinib</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib</li> <li><u>Ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>當 BTK 抑制劑和 venetoclax 無法使用或具禁忌，或需要快速降低疾病負荷(debulking)時，應考量其他治療選擇 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>HDMP, anti-CD20 單株抗體</u></li> <li>➢ Obinutuzumab</li> </ul> </li> </ul>  |
| 第二或三線                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acalabrutinib (category 1)</li> <li><u>Venetoclax, rituximab</u> (category 1)</li> <li>Venetoclax</li> <li>Zanubrutinib (category 1)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib (category 1)</li> <li><u>Ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>對於經過一段緩解期後復發的病人(若先前使用過) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Venetoclax ± anti-CD20 單株抗體 (偏好使用 <u>venetoclax, obinutuzumab</u>)</li> </ul> </li> <li>針對先前使用共價型 BTK 抑制劑出現抗藥性或不耐受的病人 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Pirtobrutinib</li> </ul> </li> </ul>  |
| CLL 不具有 17p 缺失或 TP53 突變              |  |   |  |
|                                      | 偏好治療   | 其他治療建議  | 其他特殊情況   |
| 第一線                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1)</li> <li><u>Venetoclax, obinutuzumab</u> (category 1)</li> <li>Zanubrutinib (category 1)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib (category 1)</li> <li><u>Ibrutinib, obinutuzumab</u> (category 2B)</li> <li><u>Ibrutinib, rituximab</u> (category 2B)</li> <li><u>Ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>IGHV 突變之無嚴重共病症的&lt;65 歲 CLL 病人： <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FCR (<u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u>)</li> </ul> </li> <li>當 BTK 抑制劑和 venetoclax 無法使用或具禁忌，或需要快速降低疾病負荷時，應考量其他治療選擇 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>Bendamustine, anti-CD20 單株抗體</u></li> <li>➢ Obinutuzumab ± chlorambucil</li> <li>➢ <u>HDMP, anti-CD20 單株抗體</u> (category 2B；&lt;65 歲無嚴重共病之病人則為 category 3)</li> </ul> </li> </ul> |
| 第二或三線                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acalabrutinib (category 1)</li> <li><u>Venetoclax, rituximab</u> (category 1)</li> <li>Zanubrutinib (category 1)</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib (category 1)</li> <li>Venetoclax</li> <li><u>Ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>疾病緩解後復發病人(若先前使用過) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 可再次使用 venetoclax ± anti-CD20 單株抗體 (偏好 <u>venetoclax, obinutuzumab</u> 治療為佳)</li> </ul> </li> <li>對於先前共價型 BTK 抑制劑療法出現抗藥性或不耐受的情況 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Pirtobrutinib</li> </ul> </li> </ul>   |
| 縮寫 HDMP：high-dose methylprednisolone |  |   |  |

†NCCN 用藥建議依共識分為 Category 1、2A、2B 及 3。Category 1：基於高等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的；Category 2A：基於低等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的；Category 2B：基於低等級證據，NCCN 有共識介入是適當的；Category 3：證據等級不拘，NCCN 主要不同意介入是適當的。(若未特別標示的建議皆為 category 2A)[11]。

## (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案申請藥品百悅澤膠囊 80 毫克 (BRUKINSA Capsules 80 mg) 自 2021 年 9 月取得我國衛生主管機關核准用於被套細胞淋巴瘤、Waldenström 氏巨球蛋白血症、邊緣區淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴性淋巴瘤，及濾泡性淋巴瘤。

本案藥品主成分為 zanubrutinib，屬於 BTK 抑制劑，作用機轉為透過結合 BTK 活性部位抑制其酵素活性，阻斷 B 細胞訊息傳遞途徑，影響 B 細胞增生、運輸、趨化和沾黏的作用，進而抑制惡性 B 細胞增殖以及腫瘤生長[12]。Zanubrutinib 建議劑量為每天口服一次 320 mg，或每天兩次 160 mg，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性。建議者申請本案藥品之相關許可適應症為「適用於治療 CLL/ SLL 成人病人」，此次建議者建議給付用於以下 3 個目標族群：(一)具有 17p 缺失、(二)非 IGHV 突變且曾接受至少 1 化學免疫治療仍惡化或復發者，及(三)先前曾接受至少 2 線化學免疫治療仍惡化或復發者，較許可適應症限縮。

首先，經於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站之 ATC/DDD Index 頁面查詢[13]，zanubrutinib 的 WHO/ATC 分類碼為 L01EL03，屬於「抗腫瘤和免疫調節劑 (Antineoplastic and Immunomodulating Agents)/抗腫瘤劑 (Antineoplastic Agents) /蛋白激酶抑制劑 (Protein Kinase Inhibitors) /BTK 抑制劑 (BTK inhibitors)」類別，前 5 碼同屬「L01EL」者尚有其他 4 種成分藥品。經逐一查核，其中 1 種成分於我國尚未取得許可證 (orelabrutinib)，1 種成分的許可適應症為被套細胞淋巴瘤 (pirtobrutinib) 與本案無關；其餘 2 種成分的許可適應症包含 CLL (ibrutinib 及 acalabrutinib)。

其次，以「CLL」或「慢性淋巴球性白血病」作為關鍵字於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁查詢[14]，並限制註銷狀態為「未註銷」，分別搜尋到 26 筆和 17 筆資料，經逐項篩選，除本案藥品外，尚有 7 種藥品成分許可用於「CLL」及「慢性淋巴球性白血病」，包含 fludarabine、rituximab、bendamustine、ibrutinib、venetoclax、acalabrutinib 及 obinutuzumab。

最後，於健保用藥品項網路查詢服務查詢[15]上述 7 種藥品成分，於我國皆獲得健保給付；另進一步於「藥品給付規定」第 9 節抗腫瘤藥物規定 (2024 年 8 月 28 日更新) 查詢前述藥品之健保給付規定，簡要摘述如後 (詳細給付規定請參考附錄表二) [16]：

### 1. 具有 17p 缺失的 CLL：

(1) Ibrutinib、acalabrutinib：單獨使用於具有 17p 缺失的 CLL。

(2) Venetoclax：僅適用於有 17p 缺失且經過至少 1 種包括 alkylating agent 和 anti-CD20 治療後仍復發或惡化的 CLL。

2. 不限是否具有 17p 缺失的 CLL：

(1) Obinutuzumab：限與 chlorambucil 併用於治療先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性 CLL。

(2) Fludarabine：用於 B-細胞 CLL 的起始治療及 CLL 與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。

(3) Bendamustine：適用於 CLL 第一線治療，或經歷至少一種 alkylating agent 治療後復發的二線治療。

(4) Rituximab：適用於 Rai III/IV 或 Binet C 期之 CLL 病人。若用於 Rai I/II 或 Binet A/B 期合併免疫症狀，需經過至少一次標準的 alkylating agent 治療後復發。

另外同步對照前段落所摘述之 NCCN 及 ESMO 治療指引，對於具有 17p 缺失的 CLL 病人，第一線治療除本案藥品外，尚有 acalabrutinib、ibrutinib 及 venetoclax, obinutuzumab 等；二線以後治療除了本案藥品外，亦可單用 acalabrutinib、ibrutinib 等，及 venetoclax ± rituximab 等；對於接受化學免疫治療復發且無 17p 缺失者之治療，則可接受 venetoclax, rituximab、acalabrutinib、ibrutinib 等。

本報告綜合考量臨床最新治療指引、許可適應症及健保給付狀態，與本案藥品 zanubrutinib 具相近臨床治療地位之藥品包含 acalabrutinib、ibrutinib、fludarabine、bendamustine、rituximab、venetoclax 及 obinutuzumab；彙整相關藥品資料如表三。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品(擷取 CLL 相關資訊)

| ATC 分類碼<br>成分名                    | 我國許可適應症  | 劑型    | 單位含量       | 健保現行給付條件(詳見附錄表二)  |
|-----------------------------------|--|-------|------------|---|
| L01EL03<br>Zanubrutinib<br>(本案藥品) | 慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤成人病人   | 膠囊劑   | 80 mg      | 建議收載中   |
| 慢性淋巴球性白血病第一線及後線治療                 |  |       |            |   |
| L01EL02<br>Acalabrutinib          | CLL 成人病人   | 膠囊劑   | 100 mg     | 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 成年患者。  |
| L01EL01<br>Ibrutinib              | CLL 成人病人   | 膠囊劑   | 140 mg     | 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 成年患者。  |
| L01BB05<br>Fludarabine            | 用於B細胞CLL病患的起始治療及CLL與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑的治療方法都無效，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 | 50 mg/vial | <ol style="list-style-type: none"> <li>用於B-細胞慢性淋巴性白血病病患的起始治療及CLL與低惡性度B細胞非何杰金氏淋巴瘤病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。</li> <li>以本品作為第一線治療，限用於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。</li> </ol> |
| L01AA09                           | Binet B 及 C 級之 CLL   | 凍晶注   | 25         | <ol style="list-style-type: none"> <li>作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴</li> </ol>  |

| ATC 分類碼<br>成分名        | 我國許可適應症   | 劑型        | 單位含量                        | 健保現行給付條件(詳見附錄表二)  |
|-----------------------|---|-----------|-----------------------------|---|
| Bendamustine          |   | 射劑        | mg/vial 、<br>100<br>mg/vial | <p>性白血病病人或 Binet B 級併有免疫性症候相關疾病之 CLL 病人。</p> <p>2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病病患 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治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。</p>   |
| L01FA01<br>Rituximab  | 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性 CLL 病人的第一線用藥。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人的治療用藥。 | 注射劑；皮下注射劑 | 10mg/ml<br>；<br>120mg/ml    | <p>1. Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。</p> <p>2. 與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。</p> |
| L01XX52<br>Venetoclax | 與 obinutuzumab 併用，適用於先前未曾接受過治療的慢性淋巴球性白血病病人。適用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人。                      | 膜衣錠       | 10 mg、50<br>mg、100<br>mg    | 單獨使用於具有 17p 缺失的 CLL 病人，限先前接受過至少一種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 治療疾病仍惡化或復發者  |
| 僅慢性淋巴球性白血病第一線治療       |   |           |                             |   |

| ATC 分類碼<br>成分名          | 我國許可適應症   | 劑型   | 單位含量    | 健保現行給付條件(詳見附錄表二)   |
|-------------------------|---|------|---------|--|
| L01FA03<br>Obinutuzumab | 與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性 CLL 病人 | 注射液劑 | 25mg/ml | 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。 |

## (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<br>(加拿大) | 於 2023 年 9 月公告。                    |
| PBAC (澳洲)        | 於 2023 年 3 月公告兩份 PBAC 會議摘要。        |
| NICE (英國)        | 於 2023 年 11 月公告。                   |
| 其他實證資料           | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2023 年 10 月公告。 |
|                  | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。      |
| 建議者提供之資料         | 於 2024 年 9 月收到建議者完整資料光碟一份。         |

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 2024 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；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

## (一) CDA-AMC (加拿大) [17]

截至 2024 年 9 月 25 日止，於 CDA-AMC 之公開網頁，輸入關鍵字「zanubrutinib」，查獲一份與本案相關之評估報告。

## 1. 建議內容

CDA-AMC 於 2023 年 9 月公告的評估報告，委員會建議有條件給付 zanubrutinib 於 CLL 成人病人，給付條件須符合表四所列：

表四、CDA-AMC 對於 zanubrutinib 之給付條件

| 起始治療   |
|--|
| 1. CLL 成人病人，且符合下列任一條件： <ul style="list-style-type: none"> <li>未接受過治療，且不適合接受 fludarabine-based 治療的 CLL</li> </ul> |

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>曾接受過至少一種全身性治療之復發/難治性的 CLL</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 有良好 ECOG<sup>f</sup>體能狀態</li> <li>3. 病人不得曾接受 BTK 抑制劑治療惡化、不得被診斷為幼淋巴細胞白血病 (prolymphocyte leukemia, PLL)<sup>g</sup>，或 CLL 不得轉變成為惡性淋巴瘤 (Richter's transformation)</li> </ol> |
| 續用治療條件  |
| 續用 zanubrutinib 應基於以下評估：剛開始治療時應每 1 至 3 個月進行血液學檢測和理學檢查；後續可以根據醫師判斷，減少執行檢查次數（如間隔 3 至 6 個月執行）   |
| 終止治療條件  |
| 若發生以下情況，應終止使用 zanubrutinib 治療：  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 根據國際慢性淋巴球白血病研討會 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) 定義的疾病惡化</li> <li>2. 發生無法耐受之毒性</li> </ol>  |
| 處方條件  |
| 必須由 CLL 臨床專家開立處方及執行後續監控。  |
| 核價  |
| Zanubrutinib 用於治療成人 CLL，相較於 ibrutinib 或 acalabrutinib 應可節省治療成本。   |

## 2. 建議理由

pERC<sup>h</sup>參酌的證據資料為 2 項開放式的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) – SEQUOIA 試驗 (cohort 1, 不具 17p 缺失) 與 ALPINE 試驗。對於未曾接受過治療的 CLL 病人，SEQUOIA 試驗 cohort 1 發現，zanubrutinib 相較於 bendamustine, rituximab (以下簡稱 BR)，統計上可顯著延長無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)。對於復發/難治性的 CLL 病人，ALPINE 試驗則是顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著達到較高的整體反應率 (overall response rate, ORR)，zanubrutinib 不僅不劣於 ibrutinib，還優於 ibrutinib。整體而言，2 項試驗中的不良事件 (adverse event, AE) 發生率相似，除了 ALPINE 試驗中有出現心房顫動 (atrial fibrillation) 和心房撲動 (flutter)。此外，2 試驗中的生活品質 (quality of life, QoL) 結果在治療組之間也呈現相似。

<sup>f</sup> 縮寫為 Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG 為美國東部腫瘤臨床研究合作組織制定的簡化活動狀態評分表。

<sup>g</sup> PLL 為一種罕見的慢性淋巴球增生性疾病，包括 B 細胞和 T 細胞兩種亞型[18]。

<sup>h</sup> 縮寫為 pCODR Expert Review Committee，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會。

pERC 承認 CLL 病人需要更多的治療選擇，特別是與目前化學免疫療法相比，具有更好耐受性和毒性較少的 BTK 抑制劑。由於病友和臨床專家認為可經由口服投藥的標靶治療，在耐受性方面具有額外的臨床價值，因此 BTK 抑制劑已成為加拿大 CLL 病人的標準治療。病友團體則指出，根據目前的治療現況，需要有可延長疾病緩解和改善病人的整體存活期（overall survival, OS），及降低副作用以改善病人 QoL 的額外治療方案。pERC 結論指出，zanubrutinib 為經由口服投藥，且潛在的副作用較少，病人的生活品質不會明顯惡化，符合病友提出的部分需求。依照廠商提交的 zanubrutinib 價格以及 ibrutinib 和 acalabrutinib 的公開價格，zanubrutinib 的成本低於 ibrutinib 和 acalabrutinib。由於 zanubrutinib 和 ibrutinib 和 acalabrutinib 療效相當，因此 zanubrutinib 的總治療成本應低於 ibrutinib 或 acalabrutinib。

### 3. 臨床證據

#### (1) 參考品

對於未接受過治療的 CLL，參考品包括 acalabrutinib、ibrutinib、obinutuzumab、venetoclax、obinutuzumab、chlormabucil 和其他 rituximab-based 的化學免疫治療組合（如 BR 和 cholrambucil、rituximab）。

對於復發/難治性的 CLL，比較品則會根據先前的治療；但主要的參考品則是其他的 BTK 抑制劑（如 ibrutinib、acalabrutinib），或 venetoclax 合併或不合併 rituximab。

#### (2) 臨床試驗議題之探討

- A. 兩項試驗均採用開放式標籤設計，審查團隊認為 zanubrutinib 和 BR 的給藥方案和給藥途徑不同，採用開放式標籤的設計應為合理。其中 SEQUOIA 試驗 cohort 2 為單臂試驗設計，主要是基於具 17p 缺失的高風險病人給予 BR 治療有不良的臨床結果且治療反應不佳，因此存有倫理考量。
- B. 開放式的試驗設計，在評估病人自我報告的主觀指標存有報告偏差（reporting bias），如 HRQoL 和 AE，但研究者和獨立審查委員會（independent review committee, IRC）對疾病反應指標（如 PFS、ORR 和反應持續時間 [duration of response, DOR]）進行評估，將可減少偏差風險的發生。
- C. 由於 2 項試驗皆仍在進行中，因此 SEQUOIA 試驗中的主要療效指標 PFS 尚未成熟；而 ALPINE 試驗，2 組間的 OS 中位數均尚未到達。
- D. 在隨機分派病人後，試驗計畫書進行了多次重要的修正，可能導致結果產生偏差，且因為增加病人族群的異質性，使得結果具不確定性。
- E. 次族群分析雖為預先設定的，但並無證據指出，這些試驗結果有足夠的統計檢定力檢定組間的差異。

- F. 關於 SEQUOIA 和 ALPINE 試驗結果的外推性，臨床專家認為 SEQUOIA 試驗排除無共病症的 65 歲以下病人；因此，試驗結果無法外推到此族群。
- G. 在 SEQUOIA 和 ALPINE 試驗中，使用 EORTC QLQ-C30<sup>i</sup>和 EQ-5D-5L<sup>j</sup>量表評估的健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）在 zanubrutinib、ibrutinib 和 BR 之間沒有差異。整體而言，pERC 認同 zanubrutinib 不會導致病人 QoL 的惡化。然而 pERC 提出統計分析的限制和缺乏明確的最小重要差異估計值，導致 HRQoL 無法得出明確的結論。因此對現有的 QoL 數據只能做出有限的解讀。

### (3) 其他臨床議題

- A. pERC 討論了不同的 CLL 病人群體：一類是不適合接受 FCR 治療之沒有高風險基因特徵（如具 17p 缺失、TP53 突變或非 IGHV 突變）的病人；另一類是具有高風險基因特徵且對 FCR 沒有治療反應的病人。這 2 類病人可接受 BTK 抑制劑及/或化療免疫治療組合（如 BR、venetoclax, obinutuzumab 或 chlorambucil, obinutuzumab）。
- B. 廠商提了一份網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）和一份 zanubrutinib 與加拿大治療藥品的匹配調整間接比較（matching-adjusted indirect comparisons, MAICs）。但是 pERC 認為 MAIC 存有限制，zanubrutinib 與現有 BTK 抑制劑（如 ibrutinib 和 acalabrutinib）或 venetoclax, obinutuzumab 在新發或復發/難治性 CLL 病人中的相對效益，能得出的結論非常有限。
- C. pERC 討論了 zanubrutinib 的安全性，認為其與 BTK 抑制劑的已知安全性一致。整體來看，2 個試驗治療組之間的 AE 和嚴重不良事件（serious adverse event, SAE）發生率相當，僅有少數例外。例如在 SEQUOIA 試驗中，zanubrutinib 與 BR 相比，出血和上呼吸道感染的發生率較高；而在 ALPINE 試驗中，接受 ibrutinib 出現心房顫動和撲動的發生率較高，而接受 zanubrutinib 治療的病人發生率較低。pERC 指出廠商提交的 NMA 並沒有評估不良事件，且 MAIC 中各試驗報告的 AE 也存在差異。根據現有證據，pERC 認為 zanubrutinib 相較於其他治療，副作用的發生率可能較少。
- D. pERC 認為目前缺乏 zanubrutinib 與 ibrutinib、acalabrutinib 或 venetoclax, obinutuzumab 作為一線治療之直接比較證據；對於復發/難治性病人，也缺乏 zanubrutinib 與 venetoclax 和 rituximab 的直接比較證據。因此，尚無法解決病人最佳治療方案的問題。

<sup>i</sup> 縮寫為 European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire，歐洲癌症研究與治療組織癌症病人特定生活品質量表；用來測量病人的健康相關生活品質，指標變項（indicator variable）為 5 個功能量表，原因變項（casual variable）包括 3 個症狀量表及 6 個單獨問題，分數越高代表病人對其生活品質越滿意。

<sup>j</sup> 縮寫為 European Quality of Life 5 Dimension 5 Level Scale Questionnaire，歐洲五面向五程度生活品質量表問卷；用來測量病人的健康現狀，將健康狀態分為 5 種程度，此項設計對於健康狀態的變化，測量上較 3L 版本敏感度為高。

#### 4. 其他議題

- A. 目前缺乏證據證明 zanubrutinib 用於先前接受過治療且無法耐受既有 BTK 抑制劑的 CLL 病人之安全性和有效性，因此被認為是證據缺口。
- B. 一項正在進行的多中心、單臂、第二期臨床試驗，目的為評估 zanubrutinib 用於先前已接受治療且對 ibrutinib 和/或 acalabrutinib 不耐受的 B 細胞惡性腫瘤病人（包括 CLL 病人）的安全性和有效性，以填補此族群現有證據的缺口<sup>k</sup>。

### (二) PBAC（澳洲）

截至 2024 年 9 月 25 日，於 PBAC 之公開網頁，輸入關鍵字「zanubrutinib」，查獲兩份與本案相關之 PBAC 會議摘要，分別各是未接受過治療的 CLL 及復發/難治型 CLL。重點摘要前述 2 份會議摘要如後。

#### 1. 未接受過治療的 CLL[19]

##### (1) 建議內容

澳洲 PBAC 公告 2023 年 3 月會議摘要，建議給付 zanubrutinib 用於先前未接受過治療的 CLL/SLL 病人，詳細給付條件如表五呈現。

表五、PBAC 建議於 PBS<sup>1</sup>之 zanubrutinib 給付條件（未接受過治療的 CLL）

給付條件：

- 在此疾病情境下，未曾接受過藥物治療
- 符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病（active disease）
- 單獨給付
- 持續接受治療至疾病發生惡化
- 對於接受其他 CLL/SLL 一線治療發生嚴重無法耐受須終止治療者，方可接受另一種治療

##### (2) 建議理由

PBAC 提出之建議是基於採用成本最小化的基礎，即如果將 zanubrutinib 的成本降至 venetoclax, obinutuzumab 的最低成本，其成本效益可被接受。PBAC 指出，需要採用風險分攤協議（risk sharing arrangement）以控制 zanubrutinib 治

<sup>k</sup> 截至 2021 年 9 月 8 日為止，已有 67 名病人納入試驗。Cohort 1（57 名病人）曾接受過 ibrutinib 治療，cohort 2（10 名病人）曾接受過 acalabrutinib 治療，或同時接受過 ibrutinib 和 acalabrutinib 治療。在已納入試驗的 67 名病人中，有 43 名被診斷為 CLL。

<sup>1</sup> 縮寫為 pharmaceutical benefits scheme，藥品給付清單。

療持續時間超出廠商提交模型預測的風險，以及不符合 iwCLL 起始治療標準<sup>m</sup>，而提前使用 zanubrutinib 的風險。

### (3) 參考品

- A. PBAC 認為 venetoclax, obinutuzumab 為合適參考品。
- B. PBAC 認為 acalabrutinib 和 acalabrutinib, obinutuzumab 亦為適當的參考品，但 PBS 尚未建議收載。

### (4) 主要療效證據

- A. PBAC 指出，zanubrutinib 的臨床證據「SEQUOIA 試驗」是 1 項採用開放式進行，並採用遮盲方式進行評估。Zanubrutinib 的 SEQUOIA 試驗中和 venetoclax, obinutuzumab 的 CLL-14 試驗之病人族群大致相似，但追蹤時間不同。此外，治療方式亦不同，venetoclax, obinutuzumab 是固定療程，最多 12 個月；而 zanubrutinib 則是持續給藥至疾病惡化。
- B. PBAC 參考 zanubrutinib 與 venetoclax, obinutuzumab 的相對療效及安全性是基於 SEQUOIA 試驗和 CLL-14 試驗的間接比較。Zanubrutinib 與 venetoclax, obinutuzumab 的 PFS 和 OS 大致相似。根據 SEQUOIA 試驗的中位追蹤時間超過 2 年，且鑒於未接受過治療的 CLL 之良好預後，PBAC 預計 OS 將不會出現差異。
- C. PBAC 審查了三種無定錨 (unanchored) MAIC，將 zanubrutinib<sup>n</sup> 與 venetoclax, obinutuzumab 進行比較的結果顯示，2 者在 PFS 或 OS 皆不具統計上顯著差異。此外，安全性結果指出，接受 venetoclax, obinutuzumab 治療的病人，有較高嗜中性白血球低下、貧血、血小板減少和腹瀉發生率。Zanubrutinib 治療終止率約是 venetoclax, obinutuzumab 的一半，然而隨著 zanubrutinib 治療持續時間的延長，差距可能縮小。
- D. PBAC 認為數據能夠合理支持 zanubrutinib 和 venetoclax, obinutuzumab 在療效和安全具不劣性；但基於結果是來自於 MAIC，且整體存活數據尚未成熟，結果仍存在不確定性。
- E. PBAC 指出廠商提交資料中並不包含 PFS 或 OS 的不劣性臨界值 (non-inferiority margins)。儘管缺乏統計上顯著性的差異，但並不足以確立藥品間具不劣性，且因為 95% 信賴區間較寬，可能同時包括臨床上重要的差

<sup>m</sup> 應符合以下至少 1 項：(1) 進行性骨髓衰竭，表現為貧血的惡化和/或血小板減少症，(2) 大型或進行性或症狀性的脾腫大，(3) 大型淋巴結 (即最長直徑 ≥ 10 公分) 或進行性或症狀性的淋巴腺病變，(4) 進行性淋巴球增多症，(5) 對皮質類固醇反應不佳的自體免疫併發症，包括貧血或血小板減少症，(6) 症狀性或功能性結節外侵犯，(7) 疾病相關症狀為下列任一項定義：過去 6 個月內無意的體重減輕 ≥ 10%、發燒持續 2 週以上且無感染證據、夜間盜汗持續 1 個月以上且無感染證據[20]。

<sup>n</sup> 根據 SEQUOIA 試驗中具 17p 缺失及不具 17p 缺失使用 zanubrutinib 之病人數據。

異，使得結果具不確定性。

## (5) 其他臨床實務考量

- A. PBAC 注意到，病友、醫療人員及組織對於 zanubrutinib 的回饋指出，其口服方便性、療效、耐受性高、減少病人就診次數，且可改善病人 QoL 之可能性。PBAC 認為，替病人提供多一線治療選擇的重要性，這將可根據病人共病症、淋巴結受侵犯程度、治療目標、固定療程或持續治療的偏好，以及疾病初始階段接受靜脈治療接受度等狀況，提供合適的治療。
- B. PBAC 認為口服治療的可近性，可能導致不適當的使用。因此，為減少不適當使用可能性，PBAC 認為 zanubrutinib 的治療限制應包含 iwCLL 的起始治療條件。
- C. PBAC 建議不宜將 CIRS<sup>o</sup>>6（不包含 CLL 引起的疾病或器官損傷）或肌酸酐清除率 < 70 mL/min 和「不適合接受 fludarabine-based 的化學免疫療法」相關限制納入 zanubrutinib 的給付條件中。
- D. PBAC 表示此建議是基於成本最小化所提出，zanubrutinib 與 venetoclax、obinutuzumab 相比，zanubrutinib 預期不會在療效或毒性降低方面提供顯著且具有臨床意義相關的改善幅度，由於存在替代療法，zanubrutinib 並無法解決高度且緊急的臨床未滿足需求（unmet clinical need）。

## 2. 復發/難治型 CLL[21]

### (1) 建議內容

澳洲 PBAC 公告 2023 年 3 月會議摘要，建議擴增 zanubrutinib 於治療復發/難治型 CLL/SLL 病人。詳細給付條件如表六呈現。

表六、PBAC 建議於 PBS 之 zanubrutinib 給付條件（復發/難治型 CLL）

給付條件：

- 曾接受至少一種治療後發生疾病復發或為難治性
- 符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病
- 單獨給付
- 持續接受治療至疾病發生惡化

### (2) 建議理由

此決議主要是基於 zanubrutinib 價格能降低至和 ibrutinib 和 acalabrutinib 相當，其成本效益可被接受。

<sup>o</sup> 縮寫為 cumulative illness rating scale，累積疾病評估量表。

## (3) 參考品

PBAC 認為 ibrutinib 為合適的主要參考品；而 acalabrutinib 亦可作為額外的參考品。

## (4) 主要療效證據

- A. PBAC 指出，與 ibrutinib 相比，zanubrutinib 的 ORR 在統計上顯著較高；zanubrutinib 相較於 ibrutinib，僅於數值上有較高的 PFS、OS 沒有差異，HRQoL 兩者結果相似。
- B. PBAC 指出，與 ibrutinib 相比，zanubrutinib 有較少 3 級以上治療期間發生的不良事件（treatment emergent adverse events, TEAE）、嚴重 TEAE 和治療相關的 AE。
- C. PBAC 指出，接受 zanubrutinib 和 acalabrutinib 治療的病人，出現心房顫動、腹瀉和抽搐等 AE 皆低於接受 ibrutinib 治療的病人。PBAC 同意 zanubrutinib 相對於 ibrutinib，在效益/安全性之不劣性的臨床主張應為合理。然而，zanubrutinib 相對於 acalabrutinib，在療效和安全性的不劣性宣稱儘管有數據上支持，但具有不確定性。

## (5) 其他臨床實務考量

- A. 委員會認為應比照未接受過治療的 CLL 給付條件，將 iwCLL 的起始治療條件納入 zanubrutinib 用於復發/難治型 CLL 的給付條件中。
- B. PBAC 提出建議給付 zanubrutinib 於先前未接受過治療的 CLL/SLL 病人，將會減少 BTK 抑制劑用於復發/難治型疾病中，包含 zanubrutinib。
- C. 因為 zanubrutinib 預計不會比 ibrutinib 或 acalabrutinib 在臨床相關療效改善或毒性降低方面帶來優勢，且目前已有替代療法，因此無法滿足高度且急迫的未滿足臨床需求，PBAC 建議基於成本最小化原則納入給付。
- D. PBAC 認為，若病人在疾病的任何階段使用 BTK 抑制劑後出現疾病惡化，不建議後續再次使用 BTK 抑制劑。此外，PBAC 也建議，對於 zanubrutinib 有嚴重不耐受的病人，允許使用其他替代的 BTK 抑制劑。
- E. PBAC 納入來自病友、醫療人員和組織對於接受 zanubrutinib 的治療益處所提出的建議指出，使用 zanubrutinib 治療帶來的益處，包括減少副作用、病人住院和日間住院率，並能夠為病人帶來良好的生活品質和長期的疾病緩解。

## (三) NICE (英國) [22]

截至 2024 年 9 月 25 日止，於 NICE 之公開網頁，輸入關鍵字「zanubrutinib」，

查獲一份於 2023 年 11 月公告之評估報告。

### 1. 委員會建議

建議給付 zanubrutinib 用於治療成人 CLL，但僅在以下情況下建議使用：(1) 未曾接受過治療的 CLL，且具有 17p 缺失或 TP53 突變；(2) 未曾接受過治療的 CLL，且不具有 17p 缺失或 TP53 突變之不適用 FCR<sup>p</sup>和 BR；(3) 復發/難治型 CLL；(4) 廠商須依商業協議（simple discount）提供 zanubrutinib。

### 2. 建議理由

對於具有 17p 或 TP53 突變（高風險 CLL）之未曾接受過治療的 CLL 病人，可接受 acalabrutinib、ibrutinib 和 venetoclax-based 等作為治療方案。對於不具有 17p 缺失或 TP53 突變（非高風險 CLL）之未曾接受過治療的 CLL 病人，且在 FCR 和 BR 不適用的情況下，則可接受 acalabrutinib 和 venetoclax-based 等作為治療方案。對於復發/難治型 CLL 病人，治療方法可包含 acalabrutinib、ibrutinib 和 venetoclax, rituximab。

臨床試驗證據顯示，對於未曾接受過治療或復發/難治型 CLL，zanubrutinib 相較於 BR 和 ibrutinib，能夠延長疾病惡化的時間。但目前缺乏其他 CLL 治療方法和 zanubrutinib 的直接比較臨床試驗，且間接比較結果亦具有不確定性。

對於未曾接受過治療的 CLL 病人，zanubrutinib 僅在高風險病人族群，或非高風險病人族群且 FCR 或 BR 不適用的情況下，相較於常規治療具成本效益或可達到節省成本，因此僅建議用於這 2 種族群。對於復發/難治型 CLL 病人，zanubrutinib 相較於常規治療亦具成本效益或可達到節省成本，故建議用於該病人族群。值得注意的是，前述儘管皆具有不確定性。

### 3. 臨床處置

未曾接受治療及復發或難治型 CLL 病人治療選擇不同，且會依據病人突變狀態不同及共病症，影響治療選擇。臨床專家指出，目前 CLL 治療選項，如 FCR 和 BR 高強度化學治療會為病人帶來短期和長期的副作用。此外，病友專家強調，對於復發/難治型 CLL 的治療選擇有限，因此會引發病人的焦慮，尤其是對於目前治療方案因副作用而無法耐受時，病人可能會擔心是否還有其他治療選擇可使用。臨床專家和病友一致認為，對於 CLL 病人來說，耐受性良好且副作用少之標靶治療有迫切需求。因此，委員會結論指出，歡迎 zanubrutinib 作為新的治療選項。

---

<sup>p</sup> 3 種成分包括 fludarabine、cyclophosphamide 和 rituximab。

#### 4. 委員會評估資料

##### 【未接受過治療的 CLL】

委員會評估未接受過治療的 CLL 之主要證據來自一項第三期隨機對照試驗 SEQUOIA 及廠商提供的 MAIC。

- 委員會表示，建議者並未針對適合接受 FCR 或 BR 治療的群體提出比較證據，且並未提出該族群使用 zanubrutinib 之建議。委員會認為排除適合接受 BR 或 FCR 的病人會涉及公平性問題。對於年輕且整體健康狀況較佳、適合接受 FCR 或 BR 治療之未曾接受過治療的 CLL 病人，若 zanubrutinib 僅推薦給不適合接受這些治療的病人，適合接受 FCR 或 BR 治療的病人將無法獲得 zanubrutinib 治療。因此委員會考量到這點，認為此病人族群為一個重要的次族群，且 SEQUOIA 試驗證據適用於此一病人族群。

##### 【復發/難治型 CLL】

委員會評估復發/難治型 CLL 之主要證據，是來自一項第三期隨機對照試驗 ALPINE，此試驗對 zanubrutinib 和 ibrutinib 進行了比較，NICE 針對此試驗之主要評述如後。其他評估證據包括一篇已發布的 NMA，以及廠商提供的 MAICs。

- ALPINE 試驗結果顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著改善 ORR、PFS 和至治療失敗時間 (time to treatment failure, TTF)；然而在 OS 上沒有達到統計上顯著差異，對此，委員會認為 ALPINE 試驗數據仍不成熟。
- EAG 表示，關於 zanubrutinib 與 acalabrutinib 之間的不劣性，MAIC 中的方法學和結果應為適當，並認為非錨定分析的不確定性不可避免。但 EAG 指出，英國廠商對於 MAIC 結果的解讀為缺乏統計顯著性差異的不劣性，但這主要是因為 PFS 和 OS 的 95%信賴區間很寬，並且包括具有臨床意義的生存差異。EAG 認為 MAIC 的結果不足以得出 zanubrutinib 與 acalabrutinib 相比為不劣性之結論。
- 委員會結論指出，基於 MAIC 結果具有不確定性，不論是未曾接受治療或復發/難治性 CLL，目前並無法得出 zanubrutinib 在臨床療效上優於或和 acalabrutinib 相同的明確結論。

#### 5. 安全性

Zanubrutinib 和 BR，不良事件發生率大致相似，但有較少 3 級以上治療期間發生不良事件或嚴重不良事件的發生率，且沒有病人發生死亡事件。在復發/難治性 CLL，zanubrutinib 與 ibrutinib，不良事件發生率亦呈現相當，且 zanubrutinib

有較低心房顫動及嚴重不良事件的發生率。臨床專家指出，zanubrutinib 的毒性資料優於 ibrutinib，且和 acalabrutinib 相似。此外，英國廠商提出 SEQUOIA 及 ALPINE 試驗的更新數據，確認長期安全性資料和早期呈現一致。因此，委員會結論指出，不論是未曾接受過治療或是復發/難治型的 CLL，zanubrutinib 耐受性良好且是安全的治療選擇。

## 6. 委員會結論

委員會認為，儘管 SEQUOIA 和 ALPINE 試驗於關鍵臨床指標皆尚未成熟，但依據最新的數據分析結果已適用於評估 zanubrutinib 在所有 CLL 病人的長期療效。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [23]

於 2024 年 9 月 23 日查詢 SMC 之公開網頁，查獲一份與本案藥品相關之評估報告，建議給付 zanubrutinib 單獨使用於不適合化學免疫治療之 CLL 病人。此治療類別中的另一種藥物已透過臨終治療(end-of-life)和孤兒藥審查流程(orphan medicine process) 納入給付；zanubrutinib 為 BTK 抑制劑治療類別提供了額外的治療選擇。此建議僅適用於廠商以經核准的病人用藥可近性方案 (patient access scheme, PAS) 以達成本效果，或直接提供相當或更低的牌價 (list price)，方能生效。

#### 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> | <p>經類固醇治療無效且出現自體免疫併發症，且符合以下任一情況之 CLL 病人：</p> <p>1. 具有 17p 缺失</p> |
|-------------------|--|

|              |   |
|--------------|---|
|              | 2. 非 IGHV 突變且曾接受至少一種治療（包括 alkylating agent 與 anti-CD20）仍惡化或復發<br>3. 曾接受至少兩線治療（包括 alkylating agent 與 anti-CD20）仍惡化或復發者 |
| Intervention | zanubrutinib  |
| Comparator   | 未設限   |
| Outcome      | 臨床療效及安全性指標  |
| Study design | 隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻（systematic review）回顧暨統合分析（meta-analysis）                                    |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 19 日止，以“zanubrutinib”、“chronic lymphocytic leukemia”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

## (2) 搜尋結果

搜尋 Cochrane、Pubmed 及 Embase 文獻資料庫，經逐筆標題及摘要篩選後，排除和 PICOS 不符、研討會摘要、重複的文獻後，初步納入 6 筆資料，包含 2 項 RCTs(共 4 筆資料)，分別為 SEQUOIA 試驗(NCT03336333)[24, 25]及 ALPINE 試驗（NCT03734016）[26, 27]，以及 2 筆 SR 暨 MA 文獻[28, 29]。

### 隨機對照試驗

納入的 2 項樞紐試驗，其中 SEQUOIA 試驗目的為比較 zanubrutinib 與 BR 用於非 17p 缺失以及具 17p 缺失之未接受過治療 CLL 病人的相對療效及安全性，包含本案目標族群具 17p 缺失之初步結果[25]，及其期中分析結果[24]；ALPINE 試驗則為比較 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 用於復發/難治型 CLL 病人的相對療效及安全性，納入的文獻包含期中分析[27]，及最終分析結果[26]。此外，一篇 SR 暨 MA 文獻目的旨在探討新一代 BTK 抑制劑 zanubrutinib、acalabrutinib 和 ibrutinib 用於未曾接受過治療及復發/難治型病人的療效及安全性[28]；另一篇 SR 暨 MA 文獻目的則為比較 CLL 第一線標靶治療用於年長及/或具有共病症者之藥品安全性[29]。以下重點摘錄樞紐試驗（SEQUOIA 及 ALPINE）設計比較於表七：

表七、ALPINE、SEQUOIA 之臨床試驗設計比較

| 臨床試驗   | SEQUOIA (NCT03336333) [24]<br>(未曾接受治療之 CLL)  | ALPINE (NCT03734016) [26, 27]<br>(復發或難治型之 CLL)  |
|--------|--|---|
| 試驗設計   | 多國多中心、開放式、第 3 期隨機對照試驗  | 多國多中心、開放式、第 3 期隨機對照試驗   |
| 納入條件   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齡 65 歲以上，或 18 歲以上且有共病症</li> <li>2. 不適合接受 FCR 化學免疫治療的病人<sup>1</sup></li> <li>3. 未曾接受治療的 CLL，且依據 2008 年 iwCLL 條件，確診為 CD20 陽性之 CLL/SLL</li> <li>4. ECOG 0 至 2 分</li> <li>5. 預期壽命大於 6 個月</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18 歲以上之依據 2008 年 iwCLL 條件<sup>2</sup>CLL/SLL</li> <li>2. 先前至少接受過 1 種全身性治療後復發或難治型的 CLL/SLL，且須具有可測量病灶</li> <li>3. ECOG 0 至 2 分</li> <li>4. 預期壽命大於 6 個月</li> </ol> |
| 排除條件   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 罹患幼淋巴細胞白血病或有病史，或疑似 Richter's transformation</li> <li>2. 曾因 CLL/SLL 接受過全身性治療</li> </ol>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 罹患幼淋巴細胞白血病或有病史，或疑似 Richter's transformation</li> <li>2. 曾接受過 BTK 抑制劑治療</li> </ol>   |
| 治療方案   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohort 1：不具 17p 缺失的病人以 1：1 比例隨機分配至 zanubrutinib 組或 BR 組。</li> <li>• Cohort 2：具 17p 缺失的病人則因不適合接受化學免疫療法，因此分派至接受 zanubrutinib。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanubrutinib 組：每天兩次口服 zanubrutinib 160 mg。每 28 天為一個治療週期，持續治療直到疾病惡化或病人無法耐受毒性為止。</li> <li>• BR 組：靜脈注射 bendamustine 六個週期和 rituximab；病人若經確認疾病惡化，可改為接受 zanubrutinib 治療。</li> </ul> <p>【兩組劑量皆可根據不良事件進行調整】</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanubrutinib 組：每天兩次口服 zanubrutinib 160 mg</li> <li>• Ibrutinib 組：每天一次口服 ibrutinib 420 mg</li> </ul> <p>【兩組皆持續治療至疾病惡化或發生無法耐受毒性】</p>                               |
| 隨機分層條件 | Cohort 1 是根據年齡 (< 65 歲或 ≥65 歲)、Binet 分期(C 或 A/B 期)、IGHV 突變狀態 (突變或未突變) 和地理區域 (北美、歐洲或亞太地區) 進行隨機分層  | 根據年齡 (< 65 歲或 ≥65 歲)、地理區域 (中國或非中國)、難治型狀態，及是否有 17p 缺失和 TP53 突變進行分層   |
| 主要指標   | 為 Cohort 1 經由獨立審查委員會 (IRC) 評估的 PFS   | 由研究者評估的 ORR <sup>4</sup> 、由 IRC 評估的 ORR (法規單位的主要指標)   |

| 臨床試驗   | SEQUOIA (NCT03336333) [24]<br>(未曾接受治療之 CLL)   | ALPINE (NCT03734016) [26, 27]<br>(復發或難治型之 CLL)   |
|--|---|--|
| 次要指標   | Cohort 1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>由 IRC/研究員評估的 ORR</li> <li>OS</li> <li>由 IRC/研究員評估的 DOR</li> <li>研究員評估的 PFS</li> <li>病人通報指標，包含 EORTC-QLQ-C30 及 EQ-5D-5L</li> </ul> Cohort 1/1a (中國次族群): <ul style="list-style-type: none"> <li>由 IRC/研究員評估的 PFS</li> <li>由 IRC/研究員評估的 ORR</li> <li>由 IRC/研究員評估的 DOR</li> </ul> Cohort 2 (本案族群): <ul style="list-style-type: none"> <li>由 IRC/研究員評估的 ORR<sup>3</sup></li> <li>由 IRC/研究員評估的 PFS</li> <li>由 IRC/研究員評估的 DOR</li> </ul> | 關鍵次要指標 <ul style="list-style-type: none"> <li>研究者評估的 PFS、IRC 評估的 PFS (法規單位用)</li> <li>心房顫動或撲動發生率</li> </ul> 其他次要指標 <ul style="list-style-type: none"> <li>由 IRC/研究員評估的 DOR</li> <li>TTF</li> <li>OS</li> <li>IRC 評估的淋巴細胞增多症達到部分緩解率 (PR-L)</li> <li>由病人回報的 EORTC-QLQ-C30 結果</li> <li>由病人回報的 EQ-5D-5L 結果</li> <li>安全性</li> </ul> |
| 縮寫：CLL/SLL=chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma；ECOG=eastern cooperative oncology group；BSA=body surface area；IRC=independent review committee；OS=overall survival；DOR=duration of response；PFS=progression-free survival；EORTC-QLQ-C30=European organization for research and treatment of cancer-quality of life questionnaire-core 30；EQ-5D-5L=EuroQoL-5 dimension-5 level；ORR=overall response rate；iwCLL=international workshop on CLL；BTK=Bruton's tyrosine kinase；TTF=time-to-treatment failure；PR-L=partial response with lymphocytosis；AE=adverse event；BCL-2=B-cell lymphoma/leukemia-2；TEAE/TESAE=treatment-emergent adverse event/treatment-emergent serious adverse event；ECG=electrocardiogram；BR= <u>bendamustine, rituximab</u> ；FCR= <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> 。 |   |  |
| 註 1：定義為 65 歲以上，或 18 至 64 歲但符合下列條件其中一項：(1)老年累積疾病評估量表 (cumulative illness rating scale, CIRS) 分數大於 6、(2)肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 小於 70 ml/min，(3)兩年內曾有嚴重感染或多重感染病史者。   |   |  |
| 註 2：國際慢性淋巴細胞白血病研討會條件；用以評估病人是否罹患 CLL 以及評估 CLL 病人的疾病緩解。  |   |  |
| 註 3：ORR 定義為達到完全反應、完全反應但骨髓恢復不完全、結節性部分反應 (nodular partial response)、部分反應或部分反應合併淋巴球增多症。   |   |  |
| 註 4：ORR 是根據具有可進行療效評估的病人中，達到完全反應、完全反應但骨髓恢復不完全、結節性部分反應或部分反應。   |   |  |

#### A. SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) – 未曾接受治療之具 17p 缺失的 CLL

本案藥品適用於具 17p 缺失之未接受過任何治療的病人，故後續將僅重點摘錄具 17p 缺失族群之試驗結果。2017 年 10 月 31 日至 2019 年 7 月 22 日，針對具 17p 缺失，SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) 於期中分析階段共納入 111 名病人 (初步分析則有 109 名病人)，亞裔佔 1%。詳細 SEQUOIA (Cohort 2) 的受試者基期資料如表八。

##### (a) 受試者基期資料

表八、SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) 受試者基期資料 (具 17p 缺失)

|   |                          |
|---|--------------------------|
| 年齡中位數 (四分位距)                              | 70 歲 (66 至 74)           |
| 性別  |                          |
| 女性  | 32 人 (29%)               |
| 男性  | 79 人 (71%)               |
| 種族  |                          |
| 亞裔  | 1 人 (1%)                 |
| ECOG 日常體能狀態                               |                          |
| 0   | 44 人 (40%)               |
| 1   | 53 人 (48%)               |
| 2   | 14 人 (13%)               |
| 17p 缺失狀態                                  |                          |
| 17p 缺失                                    | 110 人 (99%) <sup>¶</sup> |
| IGHV 突變狀態                                 |                          |
| 未突變                                       | 67 人/103 人 (60%)         |
| <sup>¶</sup> 1 名非 17p 缺失病人被分派至具 17p 缺失組中。 |                          |

## (b) 療效分析結果 (如表九)

針對具 17p 缺失病人，於初步分析階段，在追蹤時間中位數為 18.2 個月時，接受 zanubrutinib 治療後，研究者評估的 ORR 為 94.5%，其中有約 2.8% 的病人達完全反應，87.2% 病人可達部分反應。研究者評估的 PFS 和 OS 中位數皆尚未到達。18 個月，估計有 88.6% 的病人可達到 PFS，95.1% 的病人可達到 OS。DOR 中位數尚未到達，有 92.8% 的病人 DOR 可達到 ≥12 個月。所有預先設定的次族群可達到一致的 ORR。

於期中分析結果，在追蹤時間中位數為 30.5 個月時，IRC 及研究者評估的 ORR 分別為 90% 及 96.4%；不論是研究者或是 IRC 評估的 PFS 中位數及 DOR 中位數皆尚未到達。

表九、SEQUOIA 試驗 (Cohort 2) 之主要和次要療效指標結果 (具 17p 缺失)

|   |                 |
|---|-----------------|
| 追蹤時間中位數<br>(初步分析；數據擷取時間為 2020 年 4 月 15 日) | 18.2 個月 (n=109) |
| 研究者評估 ORR, n (%)                          | 103 人 (94.5)    |
| 完全反應 (CR)                                 | 3 人 (2.8)       |
| 部份反應 (PR)                                 | 95 人 (87.2)     |
| 完全反應但骨髓恢復不完全 (CRi)                        | 1 人 (0.9)       |
| 淋巴細胞增多合併部分緩解率 (PR-L)                      | 4 人 (3.7)       |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| <b>追蹤時間中位數</b><br>(初步分析；數據擷取時間為 2020 年 4 月 15 日)  | <b>18.2 個月 (n=109)</b>  |
| 疾病穩定 (SD)   | 5 人 (4.6)               |
| 疾病惡化 (PD)   | 1 人 (0.9)               |
| 研究者評估的 PFS 中位數  | 尚未到達                    |
| 12 個月研究者評估的 PFS 估計比率  | 94.5%                   |
| 18 個月研究者評估的 PFS 估計比率  | 88.6%                   |
| 研究者評估 DOR 反應率≥12 個月，%   | 92.8%                   |
| 研究者評估 DOR 中位數   | 尚未到達                    |
| OS 中位數  | 尚未到達                    |
| <b>追蹤時間中位數</b><br>(期中分析；數據擷取時間為 2021 年 5 月 7 日)   | <b>30.5 個月時 (n=110)</b> |
| 研究者評估 ORR，n (%)   | 106 人 (96.4)            |
| IRC 評估 ORR，n (%)  | 99 人 (90)               |
| 研究者評估的 PFS 中位數  | 尚未到達                    |
| 24 個月研究者評估的 PFS 估計比率  | 87.0%                   |
| IRC 評估的 PFS 中位數   | 尚未到達                    |
| 24 個月 IRC 評估的 PFS 估計比率  | 88.9%                   |
| 研究者評估的 DOR 中位數  | 尚未到達                    |
| IRC 評估 DOR 中位數  | 尚未到達                    |
| 24 個月 OS 估計比率   | 93.6%                   |
| 縮寫：ORR=overall response rate；CR=complete response；PR=partial response；CRi= CR with incomplete bone marrow recovery；PR-L= partial response with lymphocytosis；SD=stable disease；PD=progression disease；IRC= independent review committee；DOR=duration of response；PFS=progression-free survival。 |                         |

### (c) 安全性結果

在初步分析結果指出，最常見之任何等級的不良事件為挫傷 (contusion, 20.2%)、上呼吸道感染 (19.3%)、嗜中性白血球減少 (17.4%) 和腹瀉 (16.5%)。3 級以上不良事件的發生率為 48.6%，其中最常見的是嗜中性白血球減少 (12.9%) 和肺炎 (3.7%)。共有 36.7% 的病人發生嚴重不良事件，肺炎為最常見的 (3.7%)。BTK 抑制劑已知的感興趣不良事件，將相似的進行分組後，≥10% 事件包含 (感染 (64.2%)、輕微出血 (26.6%)、瘀傷 (24.8%)、嗜中性白血球減少 (18.3%)、腹瀉 (15.6%)、噁心 (13.8%)、關節痛 (11.0%) 及疲勞 (10.1%) 等。2.8% 的病人發生心房顫動。期中分析結果同樣指出，最常見之 3 級以上不良事件為嗜中性白血球減少 (15%)，其中有 13% 病人需要接受生長因子支持療法，以提高嗜中性白血球數。

### B. ALPINE 試驗 - 復發或難治型 CLL (Zanubrutinib vs. ibrutinib)

## (a) 病人基期特徵

於 2018 年 11 月 1 日至 2020 年 12 月 14 日，共有 652 名病人被隨機分派至 zanubrutinib 組 (327 名病人) 或 ibrutinib 組 (325 名病人)。在納入的病人中，白種人與亞裔分別各佔 81% 與 14%。在 IGHV 突變狀態方面，有 73% 的病人為非 IGHV 突變，23% 的病人為 17p 缺失、TP53 突變或同時為 17p 缺失且 TP53 缺失；病人過去接受的治療中位數為 1 次，8% 的病人接受了 3 種以上的治療。Zanubrutinib 組中共 80% 的病人，ibrutinib 組中共 76% 的病人先前曾接受化學免疫治療。詳細 ALPINE 的受試者基期資料如表十。

表十、ALPINE 試驗受試者基期資料 (治療意向族群[intention to treat, ITT])

|                                     | Zanubrutinib<br>(n=327) | Ibrutinib 組<br>(n=325) |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 年齡中位數 (範圍)                          | 67 (35 至 90)            | 68 (35 至 89)           |
| 性別                                  |                         |                        |
| 女性                                  | 114 人 (34.9%)           | 93 人 (28.6%)           |
| 男性                                  | 213 人 (65.1%)           | 232 人 (71.4%)          |
| 種族                                  |                         |                        |
| 亞裔                                  | 47 人 (14.4%)            | 44 人 (13.5%)           |
| ECOG 日常體能狀態                         |                         |                        |
| ≥1                                  | 198 人 (60.6%)           | 203 人 (62.5%)          |
| 17p 缺失和 TP53 突變狀態                   |                         |                        |
| 17p 缺失合併/不合併 TP53 突變                | 45 人 (13.8%)            | 50 人 (15.4%)           |
| TP53 突變且不具 17p 缺失                   | 30 人 (9.2%)             | 25 人 (7.7%)            |
| IGHV 突變狀態                           |                         |                        |
| 突變                                  | 79 人 (24.2%)            | 70 人 (21.5%)           |
| 未突變                                 | 239 人 (73.1%)           | 239 人 (73.5%)          |
| 伴隨巨大腫瘤疾病 <sup>¶</sup>               | 145 人 (44.3%)           | 149 人 (45.8%)          |
| 曾接受過的全身性治療線別                        |                         |                        |
| 中位數 (範圍)                            | 1 (1 至 6)               | 1 (1 至 12)             |
| 1 線                                 | 192 人 (58.7%)           | 186 人 (57.2%)          |
| 2 線                                 | 86 人 (26.3%)            | 71 人 (21.8%)           |
| 3 線                                 | 25 人 (7.6%)             | 38 人 (11.7%)           |
| >3 線                                | 24 人 (7.3%)             | 30 人 (9.2%)            |
| 先前接受過的治療                            |                         |                        |
| 抗 CD20 單株抗體                         | 274 人 (83.8%)           | 269 人 (82.8%)          |
| Alkylating agent, 除 bendamustine 以外 | 274 人 (83.8%)           | 258 人 (79.4%)          |
| 化學免疫治療                              | 260 人 (79.5%)           | 247 人 (76.0%)          |

|                                   | Zanubrutinib<br>(n=327) | Ibrutinib 組<br>(n=325) |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 嘌呤類似物                             | 178 人 (54.4%)           | 169 人 (52.0%)          |
| Bendamustine                      | 84 人 (25.7%)            | 94 人 (28.9%)           |
| PI3K 抑制劑                          | 11 人 (3.4%)             | 19 人 (5.8%)            |
| BCL2 抑制劑                          | 7 人 (2.1%)              | 8 人 (2.5%)             |
| 免疫調節劑                             | 6 人 (1.8%)              | 1 人 (0.3%)             |
| 疾病分期                              |                         |                        |
| Binet A 或 B 或 Ann Arbor 分期 I 或 II | 182 人 (55.7%)           | 189 人 (58.2%)          |
| Binet C 或 Ann Arbor 分期 III 或 IV   | 145 人 (44.3%)           | 135 人 (41.5%)          |
| † 巨大腫瘤疾病指腫瘤大於 5cm 以上。             |                         |                        |

## (b) 相對療效結果

於期中分析，追蹤時間中位數為 15.3 個月時，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著達到較高的主要評估指標「研究者評估的 ORR」(78.3% vs. 62.5%)；而 IRC 評估的 ORR，zanubrutinib 不劣於 ibrutinib (76.3% vs. 64.4%)，但並未達較優性。於最終分析，不論是研究者或 IRC 評估的 ORR 亦呈現和期中分析一致的結果，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，皆可達到較高的 ORR。

於最終分析，追蹤時間中位數為 29.6 個月時，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著降低研究者評估的 PFS (HR 0.65, 95% CI 0.49 至 0.86)；且 IRC 評估的 PFS，zanubrutinib 統計上亦達顯著優於 ibrutinib，和研究者評估的結果具一致性。

所有預先指定的次族群，不論是研究者或是 IRC 評估的 ORR，zanubrutinib 皆優於 ibrutinib (包含高風險族群，如 17p 缺失、TP53 突變或同時具有 17p 缺失和 TP53 突變，及非 IGHV 突變者)。此外，不論是研究者或是 IRC 評估的 PFS，zanubrutinib 亦可達到優於 ibrutinib，包含曾接受過的治療線別 (1 至 3 線及 >3 線)、疾病分期及 IGHV 突變狀態等。

整體族群的療效結果彙整於表十一，次族群療效結果彙整於表十二及十三。

表十一、ALPINE 試驗之 ITT 族群的療效結果彙整

|                           | Zanubrutinib 組<br>(n=207)                              | Ibrutinib 組<br>(n=208)        | Zanubrutinib 組<br>(n=327)                              | Ibrutinib 組<br>(n=325)        | Zanubrutinib 組<br>(n=327)                              | Ibrutinib 組<br>(n=325)        |
|---------------------------|--|-------------------------------|--|-------------------------------|--|-------------------------------|
|                           | 期中分析   |                               | ORR 最終分析 <sup>†</sup>                                  |                               | PFS 最終分析   |                               |
| 追蹤時間中位數                   | 15.3 個月 (期中分析)<br>數據擷取時間為 2020 年 12 月 31 日             |                               | -  |                               | 29.6 個月 (最終分析) <sup>†</sup><br>數據擷取時間為 2022 年 8 月 8 日  |                               |
| 研究者評估的 ORR                | 78.3%  | 62.5%                         | 79.5%  | 71.1%                         | 83.5%  | 74.2%                         |
| Response ratio            | 1.25 (95% CI 1.10 至 1.41) <sup>†</sup>                 |                               | 1.12 (1.02 至 1.22)                                     |                               | 1.12 (95% CI 1.04 至 1.22) <sup>†</sup>                 |                               |
| P 值                       | 不劣性 P<0.0001 <sup>†</sup><br>較優性 P=0.0006 <sup>†</sup> |                               | 不劣性 P<0.0001 <sup>‡</sup><br>較優性 P=0.0133 <sup>‡</sup> |                               | 不劣性 P<0.0001 <sup>‡</sup><br>較優性 P=0.0035 <sup>‡</sup> |                               |
| CR                        | 3 人 <sup>†</sup><br>(1.4%)                             | 3 人 <sup>†</sup><br>(1.4%)    | 12 人 <sup>†</sup><br>(3.7%)                            | 8 人 <sup>†</sup><br>(2.5%)    | 20 人 <sup>†</sup><br>(6.1%)                            | 13 人 <sup>†</sup><br>(4.0%)   |
| CRi                       | 1 人 <sup>†</sup><br>(0.5%)                             | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    | 4 人 <sup>†</sup><br>(1.2%)                             | 1 人 <sup>†</sup><br>(0.3%)    | 3 人 <sup>†</sup><br>(0.9%)                             | 3 人 <sup>†</sup><br>(0.9%)    |
| PR                        | 157 人<br>(75.8%)                                       | 127 人 <sup>†</sup><br>(61.1%) | 241 人 <sup>†</sup><br>(73.7%)                          | 222 人 <sup>†</sup><br>(68.3%) | 244 人 <sup>†</sup><br>(74.6%)                          | 225 人 <sup>†</sup><br>(69.2%) |
| nPR                       | 1 人 <sup>†</sup><br>(0.5%)                             | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    | 3 人 <sup>†</sup><br>(0.9%)                             | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    | 6 人 <sup>†</sup><br>(1.8%)                             | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    |
| IRC 評估的 ORR <sup>  </sup> | 76.3%  | 64.6%                         | 80.4%  | 72.9%                         | 86.2 %   | 75.7 %                        |
| Response ratio            | 1.17 (95% CI 1.04 至 1.33) <sup>†</sup>                 |                               | 1.10 (95% CI 1.01 至 1.20)                              |                               | 1.14 (95% CI 1.05 至 1.22) <sup>†</sup>                 |                               |
| P 值                       | 不劣性 P<0.0001<br>較優性 P=0.0121                           |                               | 不劣性 P<0.0001<br>較優性 P=0.0264                           |                               | 不劣性 P<0.0001 <sup>†</sup><br>較優性 P=0.0007 <sup>†</sup> |                               |
| CR                        | 3 人 <sup>†</sup><br>(1.4%)                             | 2 人 <sup>†</sup><br>(1.0%)    | 13 人 <sup>†</sup><br>(4.0%)                            | 8 人 <sup>†</sup><br>(2.5%)    | 22 人 <sup>†</sup><br>(6.7%)                            | 18 人 <sup>†</sup><br>(5.5%)   |
| CRi                       | -  | -                             | 未報告 <sup>†</sup>                                       | 未報告 <sup>†</sup>              | 0 人 <sup>†</sup>                                       | 1 人 <sup>†</sup>              |

|  | Zanubrutinib 組<br>(n=207)     | Ibrutinib 組<br>(n=208)        | Zanubrutinib 組<br>(n=327)     | Ibrutinib 組<br>(n=325)        | Zanubrutinib 組<br>(n=327)     | Ibrutinib 組<br>(n=325)        |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|  | 期中分析                          |                               | ORR 最終分析 <sup>†</sup>         |                               | PFS 最終分析                      |                               |
|  |                               |                               |                               |                               | (0.0%)                        | (0.3%)                        |
| PR   | 154 人 <sup>†</sup><br>(74.4%) | 132 人 <sup>†</sup><br>(63.5%) | 249 人 <sup>†</sup><br>(76.1%) | 229 人 <sup>†</sup><br>(70.5%) | 257 人 <sup>†</sup><br>(78.6%) | 227 人 <sup>†</sup><br>(69.8%) |
| nPR  | 1 人 <sup>†</sup><br>(0.5%)    | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    | 1 人 <sup>†</sup><br>(0.3%)    | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    | 3 人 <sup>†</sup><br>(0.9%)    | 0 人 <sup>†</sup><br>(0.0%)    |
| 研究者評估的 PFS   |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| 惡化/死亡事件數   | 27                            | 50                            | 58                            | 91                            | 87                            | 118                           |
| PFS 中位數  | NE                            | 22.3                          | NE                            | NE                            | NE                            | 34.2 個月                       |
| HR (95% CI)  | 0.47 (0.29 至 0.76)            |                               | 0.55 (0.39 至 0.76)            |                               | 0.65 (0.49 至 0.86)            |                               |
| IRC 評估的 PFS <sup>  </sup>  |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| 惡化/死亡事件數   | 36                            | 52                            | 60                            | 87                            | 88                            | 120                           |
| PFS 中位數  | 22.1                          | NE                            | NE                            | NE                            | NE <sup>†</sup>               | 35.0 個月 <sup>†</sup>          |
| HR (95% CI)  | 0.61 (0.39 至 0.95)            |                               | 0.61 (0.44 to 0.86)           |                               | 0.65 (0.49 至 0.86)            |                               |
| OS <sup>  </sup>   |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| 死亡事件數  | 15                            | 23                            | 33                            | 44                            | 48                            | 60                            |
| OS 中位數   | NE                            | NE                            | NE                            | NE                            | NE <sup>†</sup>               | NE <sup>†</sup>               |
| HR (95% CI)  | 0.62 (0.32 至 1.22)            |                               | 0.80 (0.50 至 1.28)            |                               | 0.76 (0.51 至 1.11)            |                               |
| 縮寫：CR=complete response; CRi=CR with incomplete bone marrow recovery; nPR=nodular partial response; ORR=overall response rate; PR=partial response; OS=Overall Survival; PFS= progression-free survival; IRC=independent review committee; NE=not estimable. |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| †摘錄自 CDA-AMC 評估報告。   |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| ‡因為主要評估指標在預先訂定期中分析已達到，因此最終分析僅採用描述性質。   |                               |                               |                               |                               |                               |                               |
| 根據 CDA-AMC 指出，在 ALPINE 試驗中，IRC 評估的 ORR 及 PFS 和 OS 皆屬於次要評估指標，但值得注意的是，此分析並非統計層級中的一部分，未進行多重比較調整。  |                               |                               |                               |                               |                               |                               |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表十二、ALPINE 試驗之次族群的研究者評估之 ORR 結果

|                       | 期中分析                         |             | 最終分析                         |             |
|-----------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
|                       | Zanubrutinib 組               | Ibrutinib 組 | Zanubrutinib 組               | Ibrutinib 組 |
| 整體族群                  | 162/207 人                    | 130/208 人   | -                            | -           |
|                       | RD 15.8 (95%CI=7.1 至 24.4)   |             | -                            |             |
| 基期時 17p 缺失和 TP53 突變狀態 |                              |             |                              |             |
| 突變                    | 33/41 人                      | 19/38 人     | 61/75 人                      | 48/75 人     |
|                       | RD 30.5 (95%CI=10.5 至 50.5)  |             | RD 17.3 (95%CI=3.3 至 31.3)   |             |
| 無突變                   | 127/164 人                    | 111/170 人   | 211/251 人                    | 193/250 人   |
|                       | RD 12.1 (95%CI=2.5 至 21.7)   |             | RD 6.9 (95%CI=0.0 至 13.8)    |             |
| 基期時 IGHV 突變狀態         |                              |             |                              |             |
| 突變                    | 26/43 人                      | 22/46 人     | 60/79 人                      | 48/70 人     |
|                       | RD 12.6 (95%CI= -7.9 至 33.2) |             | RD 7.4 (95%CI=7.0 至 21.8)    |             |
| 無突變                   | 122/147 人                    | 96/148 人    | 205/239 人                    | 180/239 人   |
|                       | RD 18.1 (95%CI=8.3 至 27.9)   |             | RD 10.5 (95%CI=3.4 至 17.5)   |             |
| 曾接受過的全身性治療線數          |                              |             |                              |             |
| 1 至 3 線               | 151/192 人                    | 116/187 人   | 252/303 人                    | 291/295 人   |
|                       | RD 16.6 (95%CI=7.6 至 25.7)   |             | RD 8.9 (95% CI=2.4 至 15.5)   |             |
| >3 線                  | 11/15 人                      | 14/21 人     | 21/24 人                      | 22/30 人     |
|                       | RD 6.7 (95%CI= -23.5 至 36.8) |             | RD 14.2 (95%CI= -6.5 至 34.8) |             |
| 縮寫：RD=Rate Difference |                              |             |                              |             |

表十三、ALPINE 試驗之次族群的最終分析 PFS 結果

|                       | IRC 評估                       |             | 研究者評估                        |             |
|-----------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
|                       | Zanubrutinib 組               | Ibrutinib 組 | Zanubrutinib 組               | Ibrutinib 組 |
| 基期時 17p 缺失和 TP53 突變狀態 |                              |             |                              |             |
| 突變                    | 23 人/75 人                    | 34 人/75 人   | 24 人/75 人                    | 36 人/75 人   |
|                       | HR 0.52 (95% CI=0.3 至 0.88)  |             | HR 0.53 (95% CI=0.31 至 0.88) |             |
| 無突變                   | 65 人/251 人                   | 86 人/250 人  | 63 人/251 人                   | 82 人/250 人  |
|                       | HR 0.67 (95% CI=0.49 至 0.93) |             | HR 0.69 (95% CI=0.49 至 0.95) |             |
| 基期時 IGHV 突變狀態         |                              |             |                              |             |
| 突變                    | 15 人/79 人                    | 18 人/70 人   | 19 人/79 人                    | 18 人/70 人   |
|                       | HR 0.63 (95% CI=0.32 至 1.26) |             | HR 0.86 (95% CI=0.45 至 1.65) |             |
| 無突變                   | 72 人/239 人                   | 98 人/239 人  | 66 人/239 人                   | 96 人/239 人  |
|                       | HR 0.64 (95% CI=0.47 至 0.87) |             | HR 0.60 (95% CI=0.44 至 0.82) |             |
| 曾接受過的全身性治療線數          |                              |             |                              |             |
| 1 至 3 線               | 80 人/303 人                   | 102 人/295 人 | 82 人/303 人                   | 98 人/295 人  |
|                       | HR 0.67 (95% CI=0.5 至 0.9)   |             | HR 0.72 (95% CI=0.54 至 0.97) |             |
| >3 線                  | 8 人/24 人                     | 18 人/30 人   | 5 人/24 人                     | 20 人/30 人   |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|                    |                              |                              |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
|                    | HR 0.45 (95% CI=0.19 至 1.04) | HR 0.24 (95% CI=0.09 至 0.65) |
| 縮寫：HR=Hazard Ratio |                              |                              |

### (c) 相對安全性結果

於期中分析時，zanubrutinib 組及 ibrutinib 組持續治療時間中位數分相似，分別為 15.3 個月及 14.6 個月；分別各有 8 位及 12 位病人發生致命不良事件。感染為最常見導致治療終止的不良事件，2 組各有 2.9% 的病人發生。任何等級之心房顫動或撲動發生率，zanubrutinib 組顯著低於 ibrutinib 組 (2.5% 及 10.1%， $P=0.01$ )；3 級以上心房顫動/撲動發生率，zanubrutinib 組及 ibrutinib 組分別各佔 1.0% 及 1.9%，且分別各有 2.1% 及 9.3% 的心房顫動/撲動發生在沒有心房顫動/撲動病史者。Zanubrutinib 組相較於 ibrutinib 組，有較高嗜中性白血球減少的發生率 (28.4% 及 21.7%)，且分別有 18.6% 及 15.0% 的病人發生 3 級以上嗜中性白血球減少的情形。於最終分析時，並無新的安全性訊號發生。ALPINE 試驗之相關不良事件彙整於表十四。

表十四、ALPINE 試驗之相關不良事件 (最終分析)

|                       | Zanubrutinib 組 (n=324) | Ibrutinib 組 (n=324) |
|-----------------------|------------------------|---------------------|
| 發生至少 1 次不良事件          | 318 人 (98.1%)          | 321 人 (99.1%)       |
| 3 級以上不良事件             | 218 人 (67.3%)          | 228 人 (70.4%)       |
| 發生率至少為 2% 的 3 級以上不良事件 |                        |                     |
| 嗜中性白血球減少              | 52 人 (16%)             | 45 人 (13.9%)        |
| 高血壓                   | 48 人 (14.8%)           | 36 人 (11.1%)        |
| 肺炎                    | 19 人 (5.9%)            | 26 人 (8%)           |
| 嗜中性白血球計數減少            | 17 人 (5.2%)            | 14 人 (4.3%)         |
| 昏厥                    | 9 人 (2.8%)             | 4 人 (1.2%)          |
| 血小板減少症                | 9 人 (2.8%)             | 12 人 (3.7%)         |
| 貧血                    | 7 人 (2.2%)             | 8 人 (2.5%)          |
| 心房顫動                  | 6 人 (1.9%)             | 12 人 (3.7%)         |
| 嚴重不良事件                |                        |                     |
| 所有嚴重不良事件              | 136 人 (42%)            | 162 人 (50%)         |
| 導致劑量減少之事件             | 40 人 (12.3%)           | 55 人 (17%)          |
| 導致劑量中斷之事件             | 162 人 (50%)            | 184 人 (56.8%)       |
| 導致終止治療之事件             | 50 人 (15.4%)           | 72 人 (22.2%)        |
| 導致死亡                  | 33 人 (10.2%)           | 36 人 (11.1%)        |

### 系統性文獻回顧暨統合分析

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### A. Yin 等人 (2023 年; 贊助者: 中國重點研發計畫) [28]

Yin 等人發表的 SR/MA, 旨在探討 CLL/SLL 病人接受新一代 BTK 抑制劑(包含 acalabrutinib 及 zanubrutinib) 的療效及安全性。該研究共納入 15 篇前瞻性的隨機對照試驗及單組試驗, 病人族群包括未曾接受過治療及復發/難治型的 CLL 病人。

該研究針對單一 BTK 抑制劑進行的次族群分析結果指出, acalabrutinib (n=8 項研究), ORR 可達到 87% (95% CI =81 至 93%), zanubrutinib (n=7 項研究) ORR 則可達到 93% (95% CI =89 至 97%)。Acalabrutinib 及 zanubrutinib, 24 個月的 OS 分別為 92% (95% CI =89 至 96%) 及 95% (95% CI =92 至 96%); 24 個月的 PFS 則分別為 83%(95% CI =75 至 90%;  $I^2=57.74%$ ) 及 86%(95% CI =80 至 91%;  $I^2=77.84%$ )。在安全性方面, 3 級以上嗜中性白血球減少、貧血及血小板減少的發生率, acalabrutinib 分別為 14%、7% 及 5%, zanubrutinib 則分別為 19%、2% 及 4%; 但 3 級以上呼吸道感染、心房顫動及高血壓發生率相當。

### B. Stożek-Tutro 等人 (2024 年; 贊助者: Jagiellonian University in Krakow) [29]

Stożek-Tutro 等人發表的網絡統合分析研究, 旨在探討有共病症或老年 CLL 病人, 第一線標靶治療的安全性資料。最終共納入 10 篇 RCT 進行分析。本報告後續將僅重點呈現, zanubrutinib 與健保已給付之相關品項 acalabrutinib 和 ibrutinib 的結果進行摘述。網絡統合分析結果顯示, zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 和 ibrutinib, 有較低 3 至 5 級不良事件發生率, 及 1 至 5 級嚴重不良事件發生率 (OR=0.38 [95%CI=0.17 至 0.85], 及 OR=0.35 [95%CI=0.20 至 0.59])。整體來說, zanubrutinib 整體安全性最高。

## (五) 建議者提供之資料

本案為建議者建議將 zanubrutinib 擴增納入健保給付, 單獨使用於 CLL 成年病人, 包括: (1) 具有 17p 缺失; (2) 非 IGHV 突變且曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者; (3) 需先前曾接受至少 2 線包括 alkylating agent 與 anti-CD20 的治療 4 個療程以上仍惡化或復發者。總療程以 24 個月為上限。

關於本案藥品之臨床療效實證資料, 建議者檢附之文獻包括 SEQUOIA 臨床試驗[24]、ALPINE 臨床試驗文獻[26]、SEQUOIA 試驗之長期研討會海報、BGB-3111-215 第二期臨床性試驗研討會海報, 和 1 項探討 zanubrutinib 相較於其他 BTK 抑制劑用於復發/難治性 CLL 的多層次網絡統合回歸 (Multilevel Network

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Meta-Regression)。其中 SEQUOIA 及 ALPINE 發表之試驗文獻，皆已重點整理於本報告電子資料庫相關文獻段落，而 BGB-3111-215 第二期臨床性試驗，本報告考量該試驗旨在探討 zanubrutinib 用於對 ibrutinib 及/或 acalabrutinib 無法耐受之復發/難治性 B 細胞惡性腫瘤病人的安全性，於此不多再說明。補充說明 SEQUOIA 試驗之長期結果及多層次網絡統合回歸研究結果於後：

1. 關於建議者提供之較為長期的 SEQUOIA 試驗（追蹤時間中位數為 47.9 個月）之研討會摘要，於未曾接受過治療之具 17p 缺失病人接受 zanubrutinib 所進行的分析結果指出，42 個月的 PFS 及 OS 分別為 79.4% 及 89.5%，PFS 及 OS 中位數皆尚未到達[30]。
2. 多層次網絡統合回歸研究（研討會摘要），旨在探討 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 及 acalabrutinib，用於難治/復發型 CLL 病人之相對療效。該研究結果顯示，zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 和 ibrutinib 之 PFS 結果較佳（zanubrutinib vs. acalabrutinib 之 HR=0.57, 95% CI=0.34 至 0.94; zanubrutinib vs. ibrutinib 之 HR=0.73, 95% CI=0.55 至 0.96）[31]。

值得注意的是，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準也未給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

### (四)療效評估結論

#### (一) 療效參考品

本案藥品 Brukina<sup>®</sup>的主成分為 zanubrutinib，與本案評估主題相關之許可適應症為「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」。此次建議者建議擴增 zanubrutinib 單獨使用於 CLL 成年病人，包含以下三個目標族群：(一)具有 17p 缺失、(二)非 IGHV 突變且接受至少 1 種治療免疫化學療法惡化或復發者，及(三)病人先前曾接受至少 2 線包括 alkylating agent 與 anti-CD20 單株仍惡化或復發者，且訂有詳盡的給付規定。

本報告綜合考量臨床最新治療指引、許可適應症及健保給付狀態，與本案藥品 zanubrutinib 具相近治療地位之藥品，可包含 acalabrutinib、ibrutinib、fludarabine、bendamustine、rituximab、venetoclax 及 obinutuzumab，其中 acalabrutinib 及 ibrutinib 與本案藥品 ATC 前 5 碼相同。值得注意的是，健保給付限 ibrutinib、acalabrutinib 與 venetoclax 三者僅能擇一使用。針對本案三個目標族群可能會有不同的療效參考品，簡要說明如後：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

針對目標族群(一)具有 17p 缺失，上述 7 種藥品成分中，僅有 ibrutinib、venetoclax 及 acalabrutinib 健保給付限用於具有 17p 缺失，其中 venetoclax 健保給付限用於曾接受至少 1 種化學免疫治療者，acalabrutinib 及 ibrutinib 並未限制。另參考國際最新臨床指引建議，acalabrutinib、ibrutinib 及 venetoclax 皆建議用於具 17p 缺失之 CLL。綜合上述資訊，本報告認為 acalabrutinib、ibrutinib 為本案合適的療效參考品（1 線以上），而 venetoclax 則可做為曾接受治療仍惡化或復發之合適的療效參考品（2 線以上）。

針對目標族群(二)非 IGHV 突變且接受至少 1 種免疫化學療法惡化或復發者，本報告認為若同時具有 17p 缺失，合適的療效參考品為 venetoclax，但 acalabrutinib 或 ibrutinib 亦為可能的參考品（若未曾接受 acalabrutinib、ibrutinib 者）；但若為非具有 17p 缺失者，化學治療則為可能的療效參考品（包含 rituximab-based 及非 rituximab-based）；其中本案藥品與 ibrutinib 具直接比較試驗。經諮詢臨床專家建議指出，化學治療選擇會取決於先前使用過的化學治療方案，而有所不同。

針對目標族群(三)先前曾接受至少 2 線化學免疫治療惡化或復發者，本報告認為若具有 17p 缺失，合適的療效參考品為 venetoclax、acalabrutinib 及 ibrutinib（若未曾接受 venetoclax、acalabrutinib 及 ibrutinib 者）及化學治療；但若為非具有 17p 缺失者，化學治療則為可能的療效參考品（包含 rituximab-based 及非 rituximab-based）；化學治療選擇同樣會取決於先前使用過的化學治療方案，而有所不同。

綜合上述，彙整與本案目標族群之療效參考品比較如後表。

|  | 具 17P 缺失   | 非 17P 缺失+<br>非 IGHV 突變 | 非 17P 缺失+<br>IGHV 突變 |
|--|--|------------------------|----------------------|
| 1 線  | Acalabrutinib 及 ibrutinib  | 化學治療†                  | 化學治療†                |
| 2 線  | Venetoclax（主要）、<br>acalabrutinib 及 ibrutinib *                             | 化學治療†                  | 化學治療†                |
| 3 線  | 化學治療 <sup>†</sup><br>Venetoclax、acalabrutinib 及<br>ibrutinib <sup>  </sup> | 化學治療†                  | 化學治療†                |
| *未曾接受過 acalabrutinib 及 ibrutinib 者。<br>†包含 rituximab-based 及非 rituximab-based 化學治療。<br>  未曾接受過 venetoclax、acalabrutinib 及 ibrutinib。<br>灰底為本案目標族群。 |  |                        |                      |

### (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

不論是加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 或是英國 NICE，皆建議給付 zanubrutinib 於未曾接受治療及復發/難治型 CLL 病人，彙整如表十五。

表十五、主要醫療科技評估組織之給付建議彙整

| 來源               | 給付建議  |
|------------------|---|
| CDA-AMC<br>(加拿大) | 於 2023 年 9 月公告建議有條件給付 zanubrutinib 於 CLL 成人病人，包含：(1)未接受過治療，且不適合接受 fludarabine-based 治療者，(2)曾接受過至少一種全身性治療之復發/難治型；給付條件詳如表四。   |
| PBAC<br>(澳洲)     | <p><b>【未接受過治療的 CLL】</b><br/>於 2023 年 3 月會議，建議給付 zanubrutinib 用於先前未接受過治療者，給付條件如表五。</p> <p><b>【復發/難治型 CLL】</b><br/>於 2023 年 3 月會議，建議給付 zanubrutinib 用於曾接受至少一種治療後發生疾病復發或為難治性者，給付條件如表六。</p> |
| NICE<br>(英國)     | 於 2023 年 11 月公告建議給付 zanubrutinib 用於治療 CLL 成人病人，包含：(1)未曾接受過治療的 CLL，且具有 17p 缺失或 TP53 突變；(2)未曾接受過治療的 CLL，且不具有 17p 缺失或 TP53 突變，同時 FCR 和 BR 不適用之病人；(3)復發/難治型 CLL；(4)廠商須依商業協議提供 zanubrutinib。 |

### (三) 相對療效及安全性

針對未曾接受治療之具 17p 缺失的 CLL，SEQUOIA (Cohort 2) 試驗結果指出，在追蹤時間中位數為 30.5 個月時，IRC 及研究者評估的 ORR 分別為 90% 及 96.4%；而不論是研究者或是 IRC 評估的 PFS 中位數及 DOR 中位數皆尚未到達。

針對曾接受至少 1 種全身性治療發生疾病復發或難治性 CLL，ALPINE 試驗在整體族群之分析結果指出，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，統計上可顯著達到較高的主要評估指標「研究者評估的 ORR (78.3% vs. 62.5%)」，且 zanubrutinib 統計上可顯著延長研究者及 IRC 評估的 PFS (HR 0.65, 95%CI 0.49 至 0.86)；而 OS 中位數，2 組皆尚未到達 (HR 0.76, 95% CI 0.51 至 1.11)。針對所有預先設定的次族群，於 ORR 及 PFS 分析結果，幾乎皆偏向於 zanubrutinib，包含具 17p 缺失和 TP53 突變狀態、非 IGHV 突變之高風險族群，及曾接受大量全身性治療者。

不論是 SEQUOIA (Cohort 2) 試驗或是 ALPINE 試驗結果皆指出，zanubrutinib 最常發生的不良事件為嗜中性白血球減少；此外，zanubrutinib 相較於 ibrutinib，有較少 3 級以上不良事件發生率及 3 級以上心房顫動/撲動發生率。網絡統合分

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

析結果亦指出，zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 和 ibrutinib，有較低 3 至 5 級不良事件發生率；zanubrutinib 整體安全性最高。

### (四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資料可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，於此摘述加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 評估報告提及病友及專家意見作為補充。

#### 1. 加拿大 CDA-AMC

Lymphoma Canada<sup>9</sup>蒐集 173 名來自不同加拿大地區的病人數據，其中多數為 CLL/SLL 病人<sup>10</sup>。根據調查，許多病人在例行血液檢查時被診斷出來，且當時症狀較輕微。CLL 最常見的症狀為疲勞、夜間盜汗和身體疼痛；而焦慮、擔憂及睡眠困難等對心理的影響也普遍存在。病友表示，在選擇新療法時，延長存活期、疾病和症狀控制、更長的緩解期和更好的生活品質為最重要的因素。

根據臨床專家意見，對 CLL 病人來說，治療最重要的目標是緩解症狀並盡可能控制疾病，且具有最小的毒性，對生活質量的負面影響應盡量減少。臨床專家指出，當前治療的最大阻礙在於經常發生腫瘤細胞的抗藥性，病人會對療法無反應或出現病情復發。其他治療侷限性包括藥物毒性、交互作用、需要持續性治療，以及目前對 CLL 病人尚無治癒性療法。臨床專家認為 zanubrutinib 的價值是漸進性的，因為目前臨床實踐中已經有兩種 BTK 抑制劑（ibrutinib 和 acalabrutinib），故專家推測 zanubrutinib 會成為 CLL 病人一線治療較優勢的選擇，但對於其他 BTK 抑制劑治療惡化的病人，zanubrutinib 可能無效。

臨床專家表示，zanubrutinib 適用的病人族群包括 65 歲以上且日常體能狀態良好、具有或不具有高風險突變（如 TP53 突變、17p 缺失或 IGHV 未突變）之未曾接受治療者，或年齡低於 65 歲但不適合使用 FCR 治療的病人，以及無發生轉型或中樞神經系統未受侵犯之復發/難治型 CLL 病人。

#### 2. 澳洲 PBAC

PBAC 統整了病人、醫療專業人士及組織對 zanubrutinib 治療益處的反饋，包括 zanubrutinib 服用方便性、療效佳、高耐受性、減少醫院就診次數的潛力，以及透過恢復病人工作參與社區活動來改善 QoL。PBAC 認為在理想情況下，應

<sup>9</sup> Lymphoma Canada 是一個國家級慈善機構，旨在倡導並改善加拿大 CLL/SLL 病人的醫療服務獲取途徑。

<sup>10</sup> 149 位受訪者已確診 CLL，23 名受訪者診斷為 SLL，1 名受訪者被診斷為不明淋巴瘤。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為病人提供不同的第一線給付治療的選擇，並根據病人的個別需求量身制定治療方案。治療選擇的考量因素可能包括共病症、淋巴結受侵犯程度、治療目標、是否偏好固定療程或持續性治療，以及是否能接受靜脈注射治療。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 主要醫療科技評估組織報告

本報告主要參考 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，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 2023 年 9 月公告。                          |
| PBAC (澳洲)     | 於 2023 年 3 月公告兩份評估報告。                    |
| NICE (英國)     | 於 2023 年 11 月公告。                         |
| 其他醫療科技評估組織    | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2023 年 10 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      | 於 2024 年 9 月收到建議者完整資料光碟一份。               |

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) [17]

加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 9 月公告評估報告，建議有條件給付 zanubrutinib 用於未曾接受治療且不適用含 fludarabine 相關治療，或曾接受至少一次全身治療後復發或難治型 CLL 成人病人，且經醫師評估身體功能狀態 (ECOG PS) 良好者。若曾於使用 BTK 抑制劑仍病情惡化，或病人具有前淋巴細胞白血病 (prolymphocytic leukemia) 或惡性淋巴瘤 (Richter's transformation)，則不在給付範圍內。病人若出現疾病惡化及無法耐受的藥物毒性應停止使用。藥物需經具 CLL 治療經驗的專科醫師處方及監測，並且在藥品計畫 (drug program) 中相對 ibrutinib、acalabrutinib 為成本節省下納入給付。建議給付之理由主要為兩項臨床試驗結果顯示，zanubrutinib 相較於 bendamustine 併用 rituximab (BR) 能夠延緩未曾接受治療病人的疾病進展，另 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 則能夠改善復發或難治型 CLL 病人的 ORR。

經濟評估方面，廠商採用加拿大公共醫療照護付費者觀點，透過最低成本分析 (cost-minimization analysis) 探討 zanubrutinib 相對於 ibrutinib、acalabrutinib 用於不適用含 fludarabine 相關治療之 CLL 病人的成本效益。模型設定評估期間

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為一年，對於未曾接受治療的病人，zanubrutinib 相對於 ibrutinib、acalabrutinib 的療效分別採用網絡統合分析 (NMA)、配對調整間接比較 (MAIC) 結果進行推估；對於復發或難治型病人，zanubrutinib 與 ibrutinib 的相對療效採用 ALPINE 試驗進行推估，zanubrutinib 與 acalabrutinib 的相對療效則採用 NMA 及 MAIC 結果進行推估。成本計算僅包含藥費成本，廠商推估 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 可節省加幣約 1 萬元，相較於 acalabrutinib 可節省加幣 6 元。

CDA-AMC 認為廠商的模型設定存在部分限制，如未曾接受治療的病人也會併用 venetoclax, obinutuzumab 進行治療，應納入比較策略進行分析；另由於缺少 zanubrutinib 與對照品之直接比較試驗，其相對療效由 NMA 及 MAIC 結果進行估計，導致合併樣本數減少、受試者基準特徵 (baseline characteristics) 具有異質性 (heterogeneity)，以及結果信賴區間過大，且 NMA 及 MAIC 的結果並不一致，故 zanubrutinib 的療效數據存在不確定性。CDA-AMC 參考臨床評估結果與專家意見，認為不須再針對廠商的最低成本分析結果進行重新評估。

### 2. PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC 於 2023 年 3 月公告兩份評估報告，分別建議給付 zanubrutinib 用於「未曾接受過治療」、「復發或難治型」的 CLL 病人，以下呈現報告摘要：

#### (1) 未曾接受治療之 CLL[19]

PBAC 建議 zanubrutinib 用於未曾接受治療之 CLL，須符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病，且不得同時接受其他 CLL 藥物治療。此建議主要基於以成本最小化的基礎，當 zanubrutinib 的成本降至併用 venetoclax, obinutuzumab 的最低成本，其成本效益可被接受。

經濟評估方面，廠商執行最低成本分析比較 zanubrutinib 與併用 venetoclax, obinutuzumab，用於未曾接受治療且不適用含 fludarabine 相關治療之 CLL 病人。模型設定評估期間為十年，廠商根據 SEQUOIA、CLL-14 及 ELEVATE-TN 試驗之 MAIC 分析結果，假設 zanubrutinib 的療效不劣於併用 venetoclax, obinutuzumab。成本計算包含藥費成本、注輸費用、診察費用、給藥前相關費用等，並根據試驗中藥品的用法用量，估算 zanubrutinib 與併用 venetoclax, obinutuzumab 的等效劑量，據此估算 zanubrutinib 的價格。

#### (2) 復發或難治型 CLL[21]

PBAC 建議 zanubrutinib 用於曾接受至少一種治療後復發或難治性 CLL，須符合最新 iwCLL 指引所定義的活動性疾病，且不得同時接受其他 CLL 藥物治療。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此建議主要基於 zanubrutinib 價格降低至與 ibrutinib、acalabrutinib 相當，其成本效益可被接受。

經濟評估方面，廠商基於 zanubrutinib 在療效及安全性不劣於 ibrutinib 之主張執行最低成本分析。模型設定中，成本計算僅包含藥費成本，並根據 ALPINE 試驗估算 zanubrutinib 與 ibrutinib 的等效劑量，據此計算 zanubrutinib 在最低成本情境之價格。

### 3. NICE (英國) [22]

英國 NICE 於 2023 年 11 月公告評估報告，建議有條件給付 zanubrutinib 用於「先前未接受過治療且具有 17p 缺失或 TP53 突變」，或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變但不適合接受併用 fludarabine、cyclophosphamide 與 rituximab (FCR) 或 BR 治療」，以及「復發或難治型」的 CLL 成人病人。NICE 建議給付之理由主要為試驗指出 zanubrutinib 相較於 BR 治療，能夠延長未曾接受治療病人的疾病惡化時間，且相較於 ibrutinib 亦能夠延長復發或難治型病人的疾病惡化時間。雖然 zanubrutinib 與其他 CLL 治療的間接比較結果具有不確定性，但在未曾接受治療且 CLL 高風險或不適合接受 FCR 或 BR 治療的病人、復發或難治型的病人中，zanubrutinib 相較於常規治療具成本效益或費用節省。

經濟評估方面，廠商採用半馬可夫模型 (semi-Markov model) 執行最低成本分析，探討 zanubrutinib 相對 acalabrutinib、ibrutinib 用於未曾接受治療之 CLL 病人的成本效益。模型設定之評估時間為 30 年，並根據 SEQUOIA、ELEVATE-TN、ALPINE 試驗及 MAIC 分析結果設定相對療效。此外，廠商採用分割存活模型 (partitioned survival model) 針對復發或難治型病人執行最低成本分析，並根據 ALPINE、ELEVATE-RR、ASCEND 試驗結果設定相對療效。廠商根據 SEQUOIA 及 MURANO 試驗的疾病惡化時間 (time to progression) 及疾病惡化前存活資料 (preprogression survival data)，推估未曾接受治療族群之長期存活數據；復發或難治型族群則透過 ALPINE 試驗數據進行外推。廠商根據一般英國民眾健康狀態設定疾病無進展之效用值，並以 Holzner 等人 (2004 年) 研究設定疾病進展狀態之效用值。

EAG 認為廠商提交的 MAIC 分析結果未能提供充足證據顯示 zanubrutinib 相較於比較品在療效方面具不劣性，故改用成本效用分析重新評估，委員會同意 EAG 的意見採用成本效用分析，但表示廠商與 EAG 的分析結果皆存在不確定性。此外，EAG 認為 SEQUOIA 及 ALPINE 試驗的追蹤時間較短，缺乏長期存活率數據，廠商後續提供最新的 SEQUOIA、ASCEND 及 ALPINE 試驗存活數據進行分析，而委員會同意這些數據為當前最合適的參考證據。效用值設定部分，EAG

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表示廠商設定之效用值存在不確定性，廠商據此採用不同情境之效用值進行分析後，委員會認為該設定尚可接受。

廠商根據 EAG 建議更新成本效用分析，分析 zanubrutinib 相對 acalabrutinib、ibrutinib 用於未曾接受治療及復發或難治型 CLL 病人的成本效益。此外，廠商額外比較 zanubrutinib 與併用 venetoclax, obinutuzumab 及併用 ibrutinib, venetoclax 用於未曾接受治療者，以及 zanubrutinib 與併用 venetoclax, rituximab 用於復發或難治型者的成本效益。分析結果顯示無論是未曾接受治療(高風險或不適用 BR、FCR) 或復發/難治型族群，zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 及 ibrutinib 皆能節省成本並增加經健康生活品質校正生命年 (quality adjusted life years, QALY)，具有成本效益絕對優勢 (dominance)。另在復發或難治型族群，zanubrutinib 相較於併用 venetoclax, rituximab 之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 介於一般 NHS 可接受範圍內，故亦符合成本效益。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [23]

蘇格蘭 SMC 於 2023 年 10 月公告報告，建議有條件給付 zanubrutinib 單用於不適合接受化學免疫治療之 CLL 成人病人，該建議僅適用於藥品價格符合 PAS 所計算符合成本效益價格，或低於該價格之情境。

##### (二) 其他經濟評估報告

##### 1. 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   | 納入條件：chronic lymphocytic leukemia<br>排除條件：未設限 |
| Intervention | zanubrutinib                                  |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|              |   |
|--------------|---|
| Comparator   | 未設限   |
| Outcome      | 未設限   |
| Study design | cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、<br>cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、<br>cost-consequence analysis、cost study |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 9 月 16 日止進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。

### (2) 搜尋結果

本報告依據搜尋策略共尋獲 5 篇文獻，各研究摘述如下：

#### A. N. Alrawashdh et al., 2022 [32] (美國觀點)

本篇為研究摘要，其透過 5 項試驗(Woyach 2018, Burger 2015, Sharman 2020, Tam 2021, Goede 2014) 數據執行 NMA，使用馬可夫模型比較 zanubrutinib、acalabrutinib 及 ibrutinib 用於 CLL 治療的成本效益。模型健康狀態包括一線治療後疾病無惡化、疾病惡化開始二線治療、二線治療後疾病無惡化、二線治療後疾病惡化、死亡五個階段，評估期間為 10 年，轉移機率根據各藥品樞紐試驗、相關文獻及 NMA 結果進行設定。分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為-389 萬美元/QALY gained，acalabrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為-22.7 萬美元/QALY gained，而 acalabrutinib 相較於 zanubrutinib 的 ICER 為 66.5 萬美元/QALY gained。情境分析僅評估一線治療後疾病無惡化階段，結果顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為-7.6 萬美元/QALY gained，zanubrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為-587 萬美元/QALY gained。

#### B. A. Chanan-Khan et al., 2023 [33] (英國觀點)

本篇為研究摘要，根據 ALPINE 試驗數據，使用三階段存活分析模型與最低成本分析，比較 zanubrutinib、acalabrutinib 及 ibrutinib 用於復發或難治型 CLL 病人的成本效益。模型健康狀態包括疾病無惡化、疾病惡化、死亡三個階段，評估期間為終生，不良事件發生率源自 ALPINE 及 ASCEND 試驗資料，藥費計算包括藥物成本及不良事件處置費用。分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 及 ibrutinib，每位病人分別能夠節省 7,802 英鎊及增加 19,677 英鎊，成本的主要差異為藥品價格，另因 zanubrutinib 安全性較佳故不良事件處置費用較低。Zanubrutinib 相較於 acalabrutinib 具更低的治療成本，但相較於 ibrutinib

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成本則較高，惟第二代 BTK 抑制劑在療效及安全性上較具優勢，未來應以成本效益分析進行探討。

### C. D. W. Kang et al., 2024 [34] (美國觀點)

本篇研究根據 ALPINE 試驗數據，使用分段存活模型比較 zanubrutinib 及 ibrutinib 用於復發或難治型 CLL 病人的成本效益。該研究透過病人層級資料 (patient-level data) 推估長期臨床數據及治療成本，醫療費用及效用值參數源自於公開數據及文獻，評估期間為 10 年。分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為 120,634 美元/QALY gained，當願付價格 (willingness to pay, WTP) 閾值為 15 萬美元/QALY gained，zanubrutinib 用於治療復發或難治型 CLL 病人具有成本效益。敏感度分析結果顯示藥物成本與 PFS 外推分布對結果最具影響，而 zanubrutinib 具有成本效益的機率約為 52.8%，屬於絕對優勢的機率為 30%。

### D. R. Li et al., 2023 [35] (中國、美國觀點)

本篇研究根據 ALPINE 試驗數據，使用馬可夫模型比較 zanubrutinib 及 ibrutinib 用於復發或難治型 CLL 病人的成本效益。模型中的流行病學特徵及臨床數據皆來自 ALPINE 試驗。分析結果顯示，在中國情境下 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為 -8.8 萬美元/QALY gained；而在美國情境中 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 的 ICER 為 -28.4 萬美元/QALY gained，皆具成本效益絕對優勢。

### E. J. Nie et al., 2023 [36] (中國觀點)

本篇研究透過分段存活模型比較 BTK 抑制劑與 BR 於治療復發或難治型 CLL 病人的成本效益。該研究使用有母數生存參數模型 (parametric survival modeling) 分析試驗的存活數據，推估健康狀態轉移機率。分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 BR 治療的 ICER 為 1.8 萬美元/QALY gained，因介於中國 WTP 範圍內而符合成本效益。

## 2. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供三篇成本效益分析研究，皆已於前述提及，因此不重複敘述。

### (三) 疾病負擔

根據 2021 年癌登報告，新診斷為慢性淋巴性白血病 (CLL) 之病人數為 254 人，占整體白血病患者個案的 9.25%。CLL 病人中男性約占 66.5%，年齡中位數為 67 歲；女性約占 33.5%，年齡中位數為 65 歲。2021 年 CLL 之粗發生率為每

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

十萬人 1.09 人，男性為每十萬人 1.46 人，女性為每十萬人 0.72 人；經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率為每十萬人 0.60 人，男性為每十萬人 0.85 人，女性為每十萬人 0.39 人。目前 CLL 治療以化療為主，占了所有治療的 44.09%，但未有首次治療申報紀錄族群也占了 50.39%，其次分別為標靶治療及類固醇治療，分別為 22.83%及 18.11%[2]。

另根據中央健康保險署公告之 2022 年門、住診統計資料，整體白血病（ICD-10-CM：C91-C95）之就醫人數為 15,179 人，就醫人次為 275,350 次，醫療費用為 4,735,629 千點，顯示白血病族群每人每年就醫次數約為 18.14 次，每次就醫之醫療費用約為 17.20 千點[37]。

### (四) 財務影響

本報告將以「是否具 17p 缺失」分為兩大部分呈現財務影響評估，並參考建議給付條件，針對不具 17p 缺失者，進一步以「是否有 IGHV 突變」進行說明。

#### 1. 具 17p 缺失

##### • 建議者推估

依據建議者提供的財務影響分析，若本品擴增給付至「具有 17p 缺失的 CLL 成年患者」之治療，未來五年（2025 至 2029 年）本品使用人數約為第一年 6 人至第五年 13 人，本品年度藥費第一年約 1,136 萬元至第五年約 2,462 萬元，對健保之財務影響約為第一年節省 3.7 萬元至第五年節省 3.2 萬元。建議者財務影響分析相關假設及估算過程說明如下：

##### (1) 臨床地位設定

建議者預期本品用於「未曾接受治療之 17p 缺失 CLL 病人」第一線治療會取代 acalabrutinib 及 ibrutinib，而用於「接受治療後復發或惡化之 17p 缺失 CLL 病人」則會取代 acalabrutinib、ibrutinib 與 venetoclax。

##### (2) 目標族群人數推估

建議者參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報，以複合成長率（2.29%）推估未來五年 CLL 新發人數為 278 人至 305 人。接著，建議者參考本土研究[10]設定 10.4%病人屬於 17p 缺失，並根據國外文獻與 ibrutinib 評估報告設定 75%病人會接受治療[38]，推估未來五年接受一線治療人數約為 22 人至 24 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- A. 未曾接受治療之 17p 缺失 CLL 病人：建議者經諮詢臨床專家表示接受一線治療者約有 50% 符合 BTK 抑制劑的健保給付規定，並根據 ibrutinib 評估報告推估未來五年 BTK 抑制劑市占率為 63.8% 至 78.8%，估計 BTK 抑制劑第一線治療人數約為第一年 8 人至第五年 10 人。
- B. 治療後復發或惡化之 17p 缺失 CLL 病人：針對第一線未使用 BTK 抑制劑者，建議者參考臨床試驗設定所有具 17p 缺失病人在接受 alkylating agent 與/或 anti-CD20 治療後於次年復發，接著使用 BTK/BCL-2 抑制劑治療，並參考臨床專家意見設定 70% 病人符合 BTK/BCL-2 抑制劑使用條件，估計接受 BTK 抑制劑為第二線治療者約為第一年 10 人至第五年 10 人。

綜上，建議者推估未來五年目標族群人數約為第一年 18 人至第五年 20 人。

### (3) 本品使用人數推估

- A. 未曾接受治療之 17p 缺失 CLL 病人：建議者考量本品與 acalabrutinib 同屬第二代 BTK 抑制劑，且有臨床文獻指出本品的安全性及耐受性更佳[40]，故假設本品與 acalabrutinib 及 ibrutinib 占比為 3:3:2。接著，依據 SEQUOIA 試驗設定次年續用比例為 94.5%[24]，推估未來五年本品一線使用人數約為第一年 3 人至第五年 7 人。
- B. 治療後復發或惡化之 17p 缺失 CLL 病人：建議者同樣基於藥物機轉，假設本品、acalabrutinib、ibrutinib、venetoclax 占比分別為 29%:29%:26%:17%；再根據 ALPINE 試驗設定次年續用率為 88.8%[26]，推估未來五年本品二線使用人數約為第一年 3 人至第五年 6 人。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 6 人至第五年 13 人。

### (4) 原情境年度藥費推估

建議者根據 acalabrutinib 與 ibrutinib 之市占率、健保給付價格，並依照仿單建議用法用量，以 24 個月療程計算每人年度藥費皆約為 189 萬元，推估原情境年度藥費約為第一年 7,016 萬元至第五年 7,014 萬元。

### (5) 新情境年度藥費推估

建議者以本品降價後之健保支付價及仿單建議用法用量，以 24 個月療程計算每人年度藥費約為 189 萬元，推算未來五年本品年度藥費約為 1,136 萬至 2,462 萬元；再合計未被取代之其他 BTK/BCL-2 抑制劑藥費，推估新情境年度藥費約為第一年 7,012 萬元至第五年 7,010 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (6) 財務影響推估

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，若本品擴增給付於具 17p 缺失 CLL 成年病人，建議者推估未來五年財務影響約為第一年節省 3.7 萬元至第五年節省 3.2 萬元。

### (7) 敏感度分析

建議者以線性回歸推估未來五年 CLL 新發人數，估計本品使用人數約為 6 人至 14 人，財務影響約為第一年節省 3.7 萬元至第五年節省 4.3 萬元。建議者另以算術平均數推估未來五年 CLL 新發人數，估計本品使用人數約為 6 人至 13 人，財務影響約為第一年節省 3.7 萬元至第五年節省 3.2 萬元。

- 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，僅針對部分藥品市占率進行調整，說明如下：

#### (1) 臨床地位設定

根據現行給付規定[16]，用於治療具有 17p 缺失之 CLL 病人的 BTK/BCL-2 抑制劑包括 acalabrutinib、ibrutinib 與 venetoclax，故建議者設定之取代藥品應屬合理。

#### (2) 目標族群人數推估

A. 未曾接受治療之 17p 缺失 CLL 病人：建議者透過癌登年報與複合成長率推估 CLL 新發人數，並根據臨床試驗與國內外研究、HTA 評估報告及專家意見，推估 BTK 抑制劑一線治療人數。本報告認為建議者參數設定大致合理，僅根據歷年趨勢採用線性成長率推估未來五年 CLL 新發人數，估計 BTK 抑制劑第一線治療人數約為第一年 7 人至第五年 10 人。

B. 治療後復發或惡化之 17p 缺失 CLL 病人：建議者參考臨床試驗及 HTA 評估報告推估 BTK 抑制劑二線治療病人數。本報告認為建議者參數設定大致合理，惟經諮詢專家意見表示一線治療失敗病人符合 BTK/BCL-2 抑制劑使用條件的比例近 100%，據此推估未來五年 BTK 抑制劑二線治療病人數約為 15 人至 15 人。

綜上，本報告推估未來五年目標族群人數約為第一年 22 人至第五年 24 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (3) 本品使用人數推估

- A. 未曾接受治療之 17p 缺失 CLL 病人：建議者假設本品市占率為 37.5%，本報告參考 acalabrutinib 評估報告，並透過健保資料分析顯示 CLL 病人的 acalabrutinib 使用比例漸增（相較於 ibrutinib），故參考建議者假設之第一年市占率，並將第五年本品市占率設定為 44.4%（本品、acalabrutinib、ibrutinib 占比為 4：4：1），並平均調整第二年至第四年市占率，再參考建議者設定之續用率，推估未來五年本品一線使用人數約為第一年 3 人至第五年 8 人。
- B. 治療後復發或惡化之 17p 缺失 CLL 病人：本報告參考 2024 年健保資料分析與 acalabrutinib 評估報告，以及專家意見表示 venetoclax 二線使用比例應會高於 ibrutinib，調整本品、acalabrutinib、ibrutinib、venetoclax 的使用比例為 29%、29%、18%、25%，再參考建議者設定之續用率，推估未來五年本品二線使用人數約為 4 人至 8 人。

綜上，本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年 7 人至第五年 16 人。

### (4) 原情境年度藥費推估

本報告參考建議者之藥費計算方式，並以本報告調整之 BTK/ BCL-2 抑制劑市占率，推估原情境年度藥費約為第一年 7,925 萬元至第五年 8,757 萬元。

### (5) 新情境年度藥費推估

本報告參考建議者之藥費計算方式，推算未來五年本品年度藥費約為 1,305 萬至 3,041 萬元；再合計未被取代之其他 BTK/ BCL-2 抑制劑藥費，推估新情境年度藥費約為第一年 7,923 萬元至第五年 8,753 萬元。

### (6) 財務影響推估

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，若本品擴增給付於具 17p 缺失 CLL 成年病人，本報告推估未來五年財務影響約為第一年節省 2.0 萬元至第五年節省 3.9 萬元。

## 2. 不具 17p 缺失

### 2.1 IGHV 未突變族群

- 建議者推估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依據建議者提供的財務影響分析，若本品擴增給付至「非 17p 缺失且 IGHV 未突變 CLL 成年患者」之二線（含）以上治療，未來五年本品使用人數約為第一年 42 人至第五年 25 人，本品年度藥費第一年約 7,953 萬元至第五年約 4,734 萬元，扣除取代藥費後，藥費財務影響約為第一年 5,206 萬元至第五年 3,071 萬元；再扣除其他醫療費用節省，總額財務影響約為第一年 5,127 萬元至第五年 3,024 萬元。建議者財務影響分析相關假設及估算過程說明如下：

### (1) 臨床地位設定

建議者預期本品用於「非 17p 缺失且 IGHV 未突變的 CLL 成年患者」二線（含）以上治療會取代 R-base 與 non R-base 治療組合，其中 R-base 藥品包含 R-CHOP、R-CVP、FCR、BR、CR 及其他 R-based 組合；non R-base 藥品則包含 bendamustine、chlorambucil 及 cyclophosphamide。

### (2) 目標族群人數推估

A. 接受一線治療後復發或惡化之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者同樣參考癌登並以複合成長率推估未來五年 CLL 新發人數，並透過健保資料庫分析設定接受一線治療的比例為 67.6%，其中約有 74.4% 接受 R-base 治療（本次建議給付條件：使用過 alkylating agent 與 anti-CD20），並根據本土研究設定 IGHV 未突變且非 17p 缺失之比例為 26.1%[10]，推估未來五年接受一線治療的 IGHV 未突變人數約為 54 人至 59 人。接著，建議者採用 SEQUOIA 試驗中 BR 組的 PFS 及 OS，推算第一年至第四年疾病惡化的比例依序為 5.9%、15.4%、22.7% 及 14.9%，並根據 ibrutinib 與 acalabrutinib 評估報告及專家意見，設定符合 BTK 抑制劑使用條件的比例為 50%，推估未來五年目標族群人數約為第一年 15 人至第五年 17 人。

B. 已在接受二線（含）以上治療之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者根據本土研究指出非 17p 缺失且 IGHV 未突變 CLL 病人之 OS 中位數約 5 年[10]，部分符合本次建議給付條件者將至第一年使用本品。建議者參考健保醫療統計年報推估非何杰金氏淋巴瘤人數[37]並以複合成長率進行推估，再透過 2021 年癌登年報之 B 細胞淋巴瘤占比（88.2%）及 CLL 新發比例（9.1%），推估 2025 年 CLL 成年病人盛行人數約為 1,895 人。接著，建議者根據國外橫斷研究[41]及健保資料庫分析，設定 CLL 成年病人接受二線（含）以上治療比例為 32.9%，並假設其中有 26.1% 病人屬於 IGHV 未突變且非 17p 缺失[10]，再參考健保資料庫分析假設 74.4% 病人接受過至少 1 次 alkylating agent 合併 anti-CD20 治療，並參考 ibrutinib 與 acalabrutinib 評估報告及專家意見設定符合 BTK 抑制劑使用條件的比例為 50%，據此推估第一年目標族群人數約為 61 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜上，建議者推估未來五年目標族群人數約為第一年 76 人至第五年 17 人。

### (3) 本品使用人數推估

- A. 接受一線治療後復發或惡化之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者參考 ibrutinib 評估報告及專家意見，假設未來五年 BTK 抑制劑可取代 55%至 80% R-base 與 non R-base 治療，再根據 ASCEND 試驗設定續用比率為 91.3% [42]，推估本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 25 人。
- B. 已在接受二線（含）以上治療之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者假設 BTK 抑制劑第一年取代 55% R-base 與 non R-base 治療，並同樣根據 ASCEND 試驗結果推估 91.3%病人次年會續用 BTK 抑制劑[42]，推估本品使用人數約為第一年 34 人至第二年 31 人。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 42 人至第五年 25 人。

### (4) 本品年度藥費

建議者根據本品降價後之健保支付價，並依照仿單建議用法用量，以 24 個月療程計算每人年度藥費約為 189 萬元，推估本品年度藥費約為第一年 7,953 萬元至第五年 4,734 萬元。

### (5) 被取代品年度藥費

建議者根據健保資料庫分析結果，假設接受非 BTK 抑制劑的病人有 74.4% 使用 R-base 藥品、25.6%使用 non R-base 藥品，並根據各項藥品的年度藥費與使用比例加權計算取代年度藥費。

R-base 藥品部分，建議者根據 R-CHOP、R-CVP、FCR、BR、CR 及 rituximab 的健保支付價與仿單建議用法用量，計算各項治療組合之每人每年藥費，並參考健保資料庫分析設定各項治療組合的使用比例，據此推算 R-base 藥品的平均年度藥費約為 78.7 萬元。Non R-base 藥品部分，建議者根據 bendamustine、chlorambucil 及 cyclophosphamide 的健保支付價與仿單建議用法用量，計算各項藥品每人每年藥費依序約為 29.8 萬元、2.2 萬元及 0.6 萬元；並參考健保資料庫分析設定各項藥品的使用比例依序為 1.8%、93%及 5.3%，據此推算 non R-base 藥品的平均年度藥費約為 27.8 萬元。

綜上，建議者推估未來五年被取代年度藥費約為第一年 2,747 萬元至第五年 1,663 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (6) 其他醫療費用節省

建議者考量部分化學免疫治療需透過針劑施打，故本品納入給付後將節省部分化學輸注費用，根據各項藥品給藥方式、療程數及醫療服務給付項目及支付標準（靜脈血管內化學藥物注射）[43]，推算 R-base 藥品的年度施打費用約為 1.6 萬元。需要注射給藥的 non R-base 藥品包括 bendamustine 及 cyclophosphamide，其年度施打費用分別約為 2.8 萬元及 2.2 萬元，加權平均費用約為 2.7 萬元。以此推估其他醫療費用節省約為第一年 79.5 萬元至第五年 46.7 萬元。

### (7) 財務影響推估

將本品年度藥費扣除取代藥費後，若本品擴增給付於「非 17p 缺失且 IGHV 未突變 CLL 成年患者」之二線（含）以上治療，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年 5,206 萬元至第五年 3,071 萬元，扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 5,127 萬元至第五年 3,024 萬元。

- 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，並針對目標族群人數、本品市占率、被取代藥費及其他醫療費用設定進行調整，說明如下：

#### (1) 臨床地位設定

根據現行給付規定與諮詢專家意見[16]，由於目前沒有其他 BTK 抑制劑可用於治療非 17p 缺失且 IGHV 未突變之 CLL 病人，本報告認為建議者設定本品將取代 R-base 與 non R-base 治療應屬合理。

#### (2) 目標族群人數推估

A. 接受一線治療後復發或惡化之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者透過癌登年報與複合成長率推估 CLL 新發人數，並根據健保資料庫分析、HTA 評估報告、國內外研究與臨床試驗數據，推估未來五年接受二線治療人數。本報告認為建議者之設定大致合理，惟採用線性成長率推估 CLL 新發人數，並參考 SEQUOIA 試驗校正第四年疾病惡化比例為 7.7%[24]，另根據專家意見設定需要接受二線治療比例為 85%，據此推估未來五年接受二線治療人數約為 8 人至 9 人。本報告考量上述族群有部分未使用本品者，可能在接受 R-base 或 non R-base 二線治療後復發或惡化並符合 BTK 抑制劑使用條件，因此根據 ASCEND 試驗之疾病惡化比例估算累積人數，並根據專家意見設定其中

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

90%會接受下一線治療，且符合 BTK 抑制劑使用條件比例為 100%，推估未來五年接受三線治療人數約為 2 人至 5 人。

- B. 已在接受二線（含）以上治療之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者根據醫療統計年報及癌登年報推估 CLL 盛行人數，並透過國內外文獻資料、健保資料分析與專家意見，推估過去已接受二線（含）以上治療者，部分符合本次建議給付條件將至第一年使用本品。本報告參考本土研究之存活中位數[10]、多項國外研究[38, 41, 44, 45]及 HTA 評估報告，認為建議者之參數設定與分析結果尚在可接受範圍，故同建議者推估第一年目標族群人數約為 61 人。

綜上，本報告推估未來五年目標族群人數約為第一年 71 人至第五年 13 人。

### (3) 本品使用人數推估

- A. 接受一線治療後復發或惡化之 IGHV 未突變 CLL 病人：建議者設定未來五年本品市占率為 55%至 80%，本報告參考 HTA 評估報告與專家意見，將其調整為 85%至 100%，次年續用比例同建議者設定，推估本品二線使用人數約為第一年 7 人至第五年 16 人。此外，本品三線市占率及續用比例設定與二線治療相同，據此推估本品三線使用人數約為第一年 2 人至第五年 9 人。
- B. 已在接受二線（含）以上治療之 IGHV 未突變 CLL 病人：參考建議者之設定，推估本品使用人數約為第一年 34 人至第二年 31 人。

綜上，本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年 42 人至第五年 25 人

### (4) 本品年度藥費

本報告同建議者藥費計算方式，推估本品用於 IGHV 未突變 CLL 的年度藥費約為第一年 7,925 萬元至第五年 4,692 萬元。

### (5) 被取代品年度藥費

建議者推算 non R-base 藥品的加權平均藥費時，誤將 bendamustine (1.8%) 與 chlorambucil (93.0%) 的市占率誤植，導致推估之取代藥費有高估之虞。此外，根據仿單用法用量顯示，除了 chlorambucil，R-base 藥品與其他 non R-base 藥品使用 6 個週期（28 天為一週期），因此本報告根據藥品仿單、健保支付價，以及建議者設定之各項藥品使用比例，調整 R-base 藥品每人加權平均年度藥費約為 40.6 萬元，non R-base 藥品每人加權平均年度藥費約為 1.1 萬元，據此推估被取代年度藥費約為第一年 1,275 萬元至第五年 755 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (6) 其他醫療費用節省

建議者推算 non R-base 藥品的加權平均注射費用時，同樣有誤植市占率的情況，經本報告校正後，根據各項藥品療程數（半年）與治療組合注輸時長，調整「靜脈血管內化學藥物注射」費用計算方式，並將每次配藥所需的「化學腫瘤藥品處方之藥事服務費」納入成本考量，據此重新估算 R-base 藥品的年度其他醫療費用約為 1.4 萬元，non R-base 藥品的年度其他醫療費用約為 0.2 萬元，推估未來五年其他醫療費用節省約為第一年 45.0 萬元至第五年 26.6 萬元。

### (7) 財務影響推估

將本品年度藥費扣除取代藥費後，若本品擴增給付於「非 17p 缺失且 IGHV 未突變 CLL 成年患者」之二線（含）以上治療，本報告推估未來五年藥費財務影響約為第一年 6,650 萬元至第五年 3,937 萬元，扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 6,605 萬元至第五年 3,910 萬元。

## 2.2 IGHV 突變族群

### • 建議者推估

依據建議者提供的財務影響分析，若本品擴增給付至「CLL 成年患者（非 17p 缺失且 IGHV 突變）」之三線（含）以上治療，未來五年本品使用人數約為第一年 44 人至第五年 46 人，本品年度藥費第一年約 8,332 萬元至第五年約 8,711 萬元，扣除可取代藥費後，藥費財務影響約為第一年 5,428 萬元至第五年 5,700 萬元，再扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 5,345 萬元至第五年 5,613 萬元。建議者財務影響分析相關假設及估算過程說明如下：

#### (1) 臨床地位設定

建議者預期本品用於 CLL 成年病人三線（含）以上治療會取代 R-base 與 non R-base 治療，R-base 藥品包含 R-CHOP、R-CVP、FCR、BR、CR 及其他 R-based 組合；non R-base 藥品包含 bendamustine、chlorambucil 及 cyclophosphamide。

#### (2) 目標族群人數推估

A. 接受二線治療後復發或惡化之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者同樣參考癌登報告並以複合成長率推估未來五年 CLL 新發人數，並依據健保資料庫分析結果與本土文獻，設定接受一線治療比例約為 67.6%，接受二線治療比例約為 64.5%，並假設一線及二線接受 R-base 治療比例皆為 74.4%（本次建議給付

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

條件：使用過至少二線 alkylating agent 與 anti-CD20)，另根據本土研究設定具有 IGHV 突變且非 17p 缺失比例約為 63.5% [10]，據此推估未來五年接受二線治療的 IGHV 突變人數約為 43 人至 47 人。接著，建議者根據 ASCEND 試驗中 BR 組之 PFS 及 OS[42]，推算第一年至第四年疾病惡化的比例依序為 25.1%、23.2%、8.8%及 2.0%，並根據專家意見設定符合 BTK 抑制劑使用條件的比例為 90%，據此推估目標族群人數約為第一年 29 人至第五年 32 人。

- B. 已在接受三線（含）以上治療之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者根據本土研究指出非 17p 缺失且 IGHV 突變的 CLL 病人之 OS 中位數為 154.6 個月[10]，部分符合本次建議給付條件者將至第一年使用本品。建議者參考前項 IGHV 未突變目標族群之推估方式，估計 CLL 成年病人盛行人數約為 1,895 人。接著，建議者同樣根據國外橫斷研究[41]與健保資料庫分析結果，加權計算 CLL 成年病人接受二線（含）以上治療比例約為 32.9%，並假設接受三線治療的比例為二線治療的一半，設定 CLL 成年病人接受三線（含）以上治療比例約為 16.5%，其中約有 63.5%病人屬於 IGHV 突變且非 17p 缺失[10]，並參考健保資料庫分析設定約 55.3%病人接受過至少 2 次 alkylating agent 合併 anti-CD20 治療，且需接受三線以後治療比例為 50%，最後根據專家意見假設符合 BTK 抑制劑使用條件的比例為 90%，據此推估第一年目標族群人數約為 50 人。

綜上，建議者推估未來五年目標族群人數約為第一年 79 人至第五年 32 人。

### (3) 本品使用人數推估

- A. 接受二線治療後復發或惡化之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者假設本品未來五年將取代 55%至 80% R-base 與 non R-base 治療，再根據 ASCEND 試驗設定續用率為 89.3% [42]，推估本品使用人數約為第一年 16 人至第五年 46 人。
- B. 已在接受三線（含）以上治療之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者假設本品第一年取代 55% R-base 與 non R-base 治療，推估本品第一年使用人數約為 28 人，並同樣根據 ASCEND 試驗結果推估 89.3%病人次年會續用本品[42]，推估本品第二年使用人數約為 25 人。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 44 人至第五年 46 人。

### (4) 本品年度藥費

建議者根據本品降價後之健保支付價，並依照仿單建議用法用量，以 24 個月療程計算每人年度藥費約為 189 萬元，推估本品年度藥費約為第一年 8,332 萬元至第五年 8,711 萬元。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (5) 被取代品年度藥費

建議者採用相同的取代藥費估計方式，推估 R-base 與 non R-base 藥品的平均年度藥費分別為 78.7 萬元及 27.8 萬元，估計被取代年度藥費約為第一年 2,904 萬元至第五年 3,011 萬元。

### (6) 其他醫療費用節省

建議者同樣根據各項藥品給藥方式、療程數及醫療服務給付項目及支付標準 [43]，推算 R-base 藥品的年度施打費用約為 1.6 萬元、non R-base 藥品的年度施打費用約為 2.7 萬元，推估未來五年其他醫療費用節省約為第一年 82.7 萬元至第五年 87.0 萬元。

### (7) 財務影響推估

將本品年度藥費扣除取代藥費後，若本品擴增給付於「非 17p 缺失且 IGHV 突變 CLL 成年患者」之三線（含）以上治療，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年 5,428 萬元至第五年 5,700 萬元，扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 5,345 萬元至第五年 5,613 萬元。

- 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，並針對目標族群人數、本品市占率、被取代藥費及其他醫療費用設定進行調整，說明如下：

#### (1) 臨床地位設定

根據現行給付規定與諮詢專家意見[16]，由於目前沒有其他 BTK 抑制劑可用於治療不具 17p 缺失且 IGHV 突變之 CLL 病人，本報告認為建議者設定本品將取代 R-base 與 non R-base 治療應屬合理。

#### (2) 目標族群人數推估

A. 接受二線治療後復發或惡化之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者透過癌登年報與複合成長率推估 CLL 新發人數，並根據健保資料庫分析、國內外研究與臨床試驗數據，推估未來五年接受三線治療人數。本報告認為建議者參數設定大致合理，惟採用線性成長率推估 CLL 新發人數，再根據專家意見設定接受三線治療比例為 90%，推估未來五年接受三線治療人數約為 20 人至 22 人。本

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

報告考量上述族群有部分未使用本品者，可能在接受 R-base 或 non R-base 三線治療後復發或惡化並符合 BTK 抑制劑給付條件。因此根據 ASCEND 試驗之疾病惡化比例估算累積人數，並根據專家意見設定其中 90% 會接受下一線治療，且符合 BTK 抑制劑使用條件比例為 100%，推估未來五年接受四線治療人數約為 1 人至 3 人。

- B. 已在接受三線（含）以上治療之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者根據醫療統計年報及癌症登記年報數據，以複合成長率推估 CLL 盛行病人數，並透過國內外文獻資料、健保資料庫分析與專家意見，推估第一年接受三線治療非新發人數。本報告同樣參考國外研究[38]認為建議者之參數設定尚在可接受範圍，故同建議者假設第一年目標族群人數約為 50 人。

綜上，本報告推估未來五年目標族群人數約為第一年 71 人至第五年 25 人。

### (3) 本品使用人數推估

- A. 接受二線治療後復發或惡化之 IGHV 突變 CLL 病人：建議者設定未來五年本品市占率為 55% 至 80%，本報告參考專家意見將市占率調整為 90%，次年續用比例同建議者設定，推估本品使用人數約為第一年 18 人至第五年 38 人。此外，本品四線市占率及續用比例設定與三線治療相同，據此推估本品三線使用人數約為第一年 1 人至第五年 4 人。
- B. 已在接受三線（含）以上治療之 IGHV 突變 CLL 病人：本報告同建議者設定之四線治療使用 BTK 抑制劑比例及次年續用比例，據此推估本品四線非新發使用人數約為第一年 28 人至第二年 25 人。

綜上，本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年 46 人至第五年 42 人。

### (4) 本品年度藥費

本報告同建議者藥費計算方式，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 8,803 萬元至第五年 7,957 萬元。

### (5) 被取代品年度藥費

本報告採同樣之校正方式，R-base 藥品每人加權平均年度藥費約為 40.6 萬元，non R-base 藥品每人加權平均年度藥費約為 1.1 萬元，推估被取代年度藥費約為第一年 1,416 萬元至第五年 1,280 萬元。

### (6) 其他醫療費用節省

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告採同樣之校正方式，重新估算 R-base 藥品的年度其他醫療費用約為 1.4 萬元，non R-base 藥品的年度其他醫療費用約為 0.2 萬元，推估其他醫療費用節省約為第一年 49.9 萬元至第五年 45.1 萬元。

### (7) 財務影響推估

將本品年度藥費扣除取代藥費後，若本品擴增給付於「非 17p 缺失且 IGHV 突變 CLL 成年患者」之三線（含）以上治療，本報告推估未來五年藥費財務影響約為第一年 7,387 萬元至第五年 6,677 萬元，扣除其他醫療費用節省後，總額財務影響約為第一年 7,337 萬元至第五年 6,632 萬元。

### 2.3 不具 17p 缺失：敏感度分析

#### • 建議者推估

基礎分析中，建議者推估非 17p 缺失（合計 IGHV 突變及未突變）未來五年本品使用人數約為第一年 86 人至第五年 71 人，藥費財務影響約為第一年 1.06 億元至第五年 0.88 億元，總額財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 0.86 億元。建議者另針對部分參數執行敏感度分析：

#### (1) CLL 新發人數推估方式

建議者根據癌症登記年報 2017 年至 2021 年 CLL 新發人數，若以線性回歸進行推估，未來五年本品使用人數約為 86 人至 73 人，總額財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 0.89 億元。建議者另以算術平均數推估未來五年 CLL 新發人數，推算本品使用人數約為 86 人至 69 人，總額財務影響約為第一年 1.05 億元至第五年 0.84 億元。

#### (2) 第一線接受 alkylating agent 與 anti-CD20 治療組合比例

建議者根據健保資料庫分析結果顯示，接受一線治療的 CLL 病人中，約有 19.72% 的病人使用 R-base 藥品，據此假設使用過 alkylating agent 與 anti-CD20 治療組合的比例（基礎分析設定為 74.4%），推估本品使用人數約為 23 人至 17 人，總額財務影響約為第一年 0.28 億元至第五年 0.20 億元。

#### (3) 正在接受第二線及第三線治療比例

建議者根據國外橫斷研究指出 CLL 病人正在接受二線（含）以上治療比例為 26.1%（基礎分析設定為 32.9%）[41]，並假設接受三線治療的比例為二線治

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療的一半約為 13.0% (基礎分析設定為 16.4%)，推估本品使用人數約為 72 人至 71 人，總額財務影響約為第一年 0.87 億元至第五年 0.86 億元。

- 查驗中心推估

基礎分析中，本報告推估非 17p 缺失 (合計 IGHV 突變及未突變) 未來五年本品使用人數約為第一年 88 人至第五年 67 人，藥費財務影響約為 1.40 億元至 1.06 億元，總額財務影響約為第一年 1.39 億元至第五年 1.05 億元。本報告另針對部分參數執行敏感度分析：

### (1) IGHV 突變與未突變人數比例

本報告根據 ALPINE 試驗受試者特徵[26]及專家意見，將 IGHV 未突變比例調整為 7 成，設定不具 17p 缺失且 IGHV 未突變比例為 62.7%、IGHV 突變比例為 26.9%，推估未來五年本品使用人數為第一年 120 人至第五年 77 人，本品年度藥費為第一年 2.27 億元至第五年 1.46 億元，藥費財務影響約為第一年 1.90 億元至第五年 1.23 億元，總額財務影響為第一年 1.89 億元至第五年 1.22 億元。

### (2) CLL 盛行人數與本品市占率

本報告透過健保資料庫分析 2017 年至 2023 年 CLL 成人病人數，並以線性成長率推估 2025 年盛行病人數為 2,322 人，再根據 HTA 報告設定與專家意見調整 IGHV 未突變族群於三線接受 BTK 抑制劑治療比例為 85%、IGHV 突變族群於四線接受 BTK 抑制劑治療比例為 90%，推估未來五年本品使用人數為第一年 145 人至第五年 67 人，本品年度藥費為第一年 2.74 億元至第五年 1.26 億元，藥費財務影響約為第一年 2.30 億元至第五年 1.06 億元，總額財務影響為第一年 2.28 億元至第五年 1.05 億元。

## (五) 經濟評估結論

### 1. 主要醫療科技評估組織報告

(1) 加拿大 CDA-AMC：建議有條件給付 zanubrutinib 用於未曾接受治療且不適合使用含 fludarabine 相關治療，或先前曾接受至少一次全身治療後復發或難治型 CLL 成人病人，且在藥品計畫 (drug program) 中相對 ibrutinib、acalabrutinib 為成本節省。最低成本分析結果顯示，zanubrutinib 相較於 ibrutinib 可節省加幣約 1 萬元；相較於 acalabrutinib 可節省加幣 6 元。

(2) 澳洲 PBAC：建議給付 zanubrutinib 用於未曾接受過治療，或復發/難治型的

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

CLL 病人。未曾接受治療族群部分，是以成本最小化為基礎，當 zanubrutinib 的成本降至併用 venetoclax, obinutuzumab 的最低成本，其成本效益可被接受。復發或難治型族群部分，則是基於 zanubrutinib 價格降低至與 ibrutinib、acalabrutinib 相當，其成本效益可被接受。

- (3) 英國 NICE：建議有條件給付 zanubrutinib 用於「先前未接受過治療且具有 17p 缺失或 TP53 突變」，或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變但不適合接受 FCR 或 BR 治療」，以及「復發或難治型」的 CLL 成人病人。經濟評估方面，雖然 zanubrutinib 與其他 CLL 治療的間接比較結果具有不確定性，但在未曾接受治療且 CLL 高風險或不適合接受 FCR 或 BR 治療的病人、復發或難治型的病人中，zanubrutinib 相較於常規治療具成本效益或費用節省。

### 2. 財務影響推估

- (1) 建議者本次申請本品擴增給付至三個病人族群：「具 17p 缺失」、「不具 17p 缺失且 IGHV 未突變」之二線（含）以上治療、「所有 CLL」之三線（含）以上治療，評估結果如表十六。

表十六、建議者推估：基礎分析

|        | 具 17p 缺失         | 不具 17p 缺失(合計 IGHV 突變及未突變) |
|--------|------------------|---------------------------|
| 本品使用人數 | 6 人至 13 人        | 86 人至 71 人                |
| 本品年度藥費 | 0.11 億元至 0.25 億元 | 1.63 億元至 1.34 億元          |
| 藥費財務影響 | 節省 3.7 萬元至       | 新增 1.06 億元至新增 0.88 億元     |
| 總額財務影響 | 節省 3.2 萬元        | 新增 1.05 億元至新增 0.86 億元     |

- (2) 本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，但在目標族群人數、本品市占率、被取代藥費及其他醫療費用的推估設定上存在部分疑慮，經調整重新推估後，評估結果如表十七。

表十七、本報告推估：基礎分析

|        | 具 17p 缺失         | 不具 17p 缺失(合計 IGHV 突變及未突變) |
|--------|------------------|---------------------------|
| 本品使用人數 | 7 人至 16 人        | 88 人至 67 人                |
| 本品年度藥費 | 0.13 億元至 0.30 億元 | 1.67 億元至 1.26 億元          |
| 藥費財務影響 | 節省 2.0 萬元至       | 新增 1.40 億元至新增 1.06 億元     |
| 總額財務影響 | 節省 3.9 萬元        | 新增 1.39 億元至新增 1.05 億元     |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) 針對不具 17p 缺失病人族群，本報告針對 IGHV 突變與未突變比例進行敏感度分析，另對於 CLL 盛行人數及 BTK 抑制劑使用比例後進行敏感度分析，財務影響評估結果如表十八。

表十八、本報告推估綜整：基礎分析及敏感度分析

| 本次建議擴增給付範圍（合計具 17p 缺失及不具 17p 缺失） | 查驗中心推估                |                       |                       |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                  | 基礎分析                  | 敏感度分析                 |                       |
|                                  |                       | IGHV 突變/未突變比例         | CLL 盛行人數及 BTK 抑制劑使用比例 |
| 本品使用人數                           | 95 人至 83 人            | 127 人至 93 人           | 151 人至 83 人           |
| 本品年度藥費                           | 1.80 億元至 1.57 億元      | 2.40 億元至 1.77 億元      | 2.87 億元至 1.57 億元      |
| 藥費財務影響                           | 新增 1.40 億元至新增 1.06 億元 | 新增 1.90 億元至新增 1.23 億元 | 新增 2.30 億元至新增 1.06 億元 |
| 總額財務影響                           | 新增 1.39 億元至新增 1.05 億元 | 新增 1.89 億元至新增 1.22 億元 | 新增 2.28 億元至新增 1.05 億元 |

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Wainman LM, Khan WA, Kaur P. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Knowledge and Future Advances in Cytogenomic Testing. In: Sergi CM, ed. *Advancements in Cancer Research*. Brisbane (AU); 2023.
2. 中華民國 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File\\_23506.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf). Published 2023. Accessed September 13, 2024.
3. Ko B-S, Chen L-J, Huang H-H, Chen H-M, Hsiao F-Y. Epidemiology, treatment patterns and survival of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) in Taiwan, 2006-2015. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75(8): e14258.
4. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. *JAMA* 2023; 329(11): 918-932.
5. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(1): 23-33.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2024— March 26, 2024. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf). Published 2024. Accessed September 13, 2024.
7. Moia R, Gaidano G. Prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Hematology* 2024; 61(2): 83-90.
8. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol* 2021; 96(12): 1679-1705.
9. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology* 2024; 35(9): 762-768.
10. Huang YJ, Kuo MC, Chang H, et al. Distinct immunoglobulin heavy chain variable region gene repertoire and lower frequency of del(11q) in Taiwanese patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019; 187(1): 82-92.
11. Development and Update of Guidelines. National Comprehensive Cancer Network.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>. Published 2024. Accessed September 16, 2024.
12. [仿單] 百悅澤膠囊 80 毫克 Brukinsa Capsules 80 mg. 臺灣百濟神州有限公司. 2024.
  13. ATC/DDD Index 2024. Norwegian Institute of Public Health (NIPH). [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Published 2024. Accessed September 18, 2024.
  14. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed September 18, 2024.
  15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed October 22, 2024.
  16. 藥品給付規定 第九節 抗癌瘤藥物. 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 September 18, 2024.
  17. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Brukinsa (zanubrutinib). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cda-amc.ca/zanubrutinib-1>. Published 2023. Accessed September 24, 2024.
  18. Absi A, Hsi E, Kalaycio M. Prolymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(3): 197-208.
  19. Public Summary Document - Zanubrutinib (naive CLL/SLL) Capsule 80 mg (Brukinsa®) - March 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/zanubrutinib-naive-cll-sll-brukinsa-PSD-March-2023>. Published 2023. Accessed September 24, 2024.
  20. 一項比較 Pirtobrutinib (LOXO-305) 與 Ibrutinib 用於慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤患者中的第 3 期、開放性標示、隨機分配試驗 (BRUIN-CLL-314). 中國民國血液病學會. <https://hematology.org.tw/web2/project/index.php?act=trialtable&id=58>. Published 2024. Accessed October 8, 2024.
  21. Public Summary Document - Zanubrutinib (relapsed/refractory CLL/SLL) Capsule 80 mg (Brukinsa®) - March 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- 03/zanubrutinib-relapsed-refractory-ctl-sll-Brukinsa-PSD-March-2023.  
Published 2023. Accessed September 24, 2024.
22. Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA931]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931>. Published 2023. Accessed September 24, 2024.
  23. Medicines advice - zanubrutinib 80 mg hard capsules (Brukinsa®) [SMC ID: SMC2600]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/zanubrutinib-brukinsa-abbreviated-smc2600/>. Published 2023. Accessed September 23, 2024.
  24. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(8): 1031-1043.
  25. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2021; 106(9): 2354-2363.
  26. Brown Jennifer R, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(4): 319-332.
  27. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(5): 1035-1045.
  28. Yin S, Zheng X, Zhang W, et al. Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2024; 103(7): 2231-2244.
  29. Stożek-Tutro A, Reczek M, Kawalec P. Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2024; 201: 104428.
  30. T M, M S, T R, et al. - P639: Zanubrutinib (Zanu) Vs Bendamustine + Rituximab (Br) in Patients (Pts) With. *Hemasphere* 2023; 7(Suppl).
  31. Shadman M, Bouwmeester W, Mohseninejad L, et al. Zanubrutinib Versus Other Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multilevel Network Meta-Regression.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

32. Alrawashdh N, McBride A, Abraham I. Cost-Effectiveness Analyses of First Line Ibrutinib Versus Acalabrutinib Versus Zanubrutinib Followed By Second Line Venetoclax Plus Rituximab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. *Blood* 2022; 140: 2155-2156.
33. Chanan-Khan A, Mohseninejad L, Walder L, et al. EE667 Cost-Minimization Analysis (CMA) of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKi) in Adults with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Value in Health* 2023; 26(12): S182.
34. Kang DW, Wang L, Short NJ, et al. Cost Effectiveness of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Pharmacoeconomics* 2024; 42(4): 409-418.
35. Li R, Wang C, Ye Z, et al. A Markov model-based cost-effectiveness analysis comparing zanubrutinib to ibrutinib for treating relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2023.
36. Nie J, Wu H, Wu Q, Liu Q, Liu L, Wu J. Cost-effectiveness of BTK inhibitors vs bendamustine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia patients. *Future oncology (London, England)* 2023; 19(38): 2525-2536.
37. 全民健康保險醫療統計。衛生福利部統計處。 <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113-xCat-y111.html>. Published 2022. Accessed 16th Sep, 2024.
38. Huang SJ, Lee LJ, Gerrie AS, et al. Characterization of treatment and outcomes in a population-based cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia referred for cytogenetic testing in British Columbia, Canada. *Leuk Res* 2017; 55: 79-90.
39. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10232): 1278-1291.
40. Shadman M, Levy M, Porter R, et al. P633: UPDATED SAFETY AND EFFICACY RESULTS OF ZANUBRUTINIB IN PATIENTS WITH B-CELL MALIGNANCIES WHO ARE INTOLERANT OF IBRUTINIB AND/OR ACALABRUTINIB. *HemaSphere* 2023; 7: e70152b70153.
41. Deering KL, Sundaram M, Harshaw Q, Trudeau J, Barrientos JC. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on ibrutinib compared to other CLL treatments in a real-world US cross sectional study. *PLoS One* 2022; 17(10):

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- e0270291.
42. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25): 2849-2861.
  43. 全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5943-flcce-2821-1.html>. Accessed 16th Sep, 2024.
  44. Treatment outcome and prognostic factors of Korean patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter retrospective study FAU - Choi, Yunsuk FAU - Lee, Jung-Hee FAU - Jung, Chul Won FAU - Jo, Jae-Cheol FAU - Kim, Jin Seok FAU - Kim, Inho FAU - Park, Silvia FAU - Cheong, June-won FAU - Park, Sang-Hyuk FAU - Kim, Sung-Yong FAU - Lee, Hong-Ghi. *Korean J Intern Med* 2021; 36(1): 194-204.
  45. Takizawa J, Izutsu K, Nagai H, et al. Real World Treatment Practices for Chronic Lymphocytic Leukemia in Japan: An Observational Database Research Study (CLIMBER-DBR). *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 2021; 61(3): 126-134.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄表一、Rai[32]和 Binet[33]臨床分期系統

| 期別    | 臨床症狀                              |
|-------|-----------------------------------|
| Rai   |                                   |
| 0     | 淋巴球增生                             |
| I     | 淋巴球增生+淋巴結腫大                       |
| II    | 淋巴球增生+脾腫大或肝腫大或同時有肝脾腫大             |
| III   | 淋巴球增生+貧血                          |
| IV    | 淋巴球增生+血小板低下                       |
| Binet |                                   |
| A     | 無貧血或血小板減少，具有 0 至 2 個淋巴結區域或器官腫大    |
| B     | 無或輕微貧血或血小板減少，具有 3 至 5 個淋巴結區域或器官腫大 |
| C     | 貧血或血小板低下，伴隨或不伴隨淋巴結或器官腫大           |

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、健保給付規定

| 成分名           | 健保現行給付條件   |
|---------------|--|
| Acalabrutinib | <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(2) 若疾病進展，則必須停止使用。</p> <p>(3) 每位病人限給付 20 個月。</p> <p>(4) 每日至多處方 2 粒。</p> <p>(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。</p> <p>2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)成年患者。</p> <p>(1) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形： I.進行性的血液相惡化至 Hb &lt; 10.0 gm/dL 或 PLT &lt; 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。 II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。 III.淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。 IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。 V.出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。 VI.出現具症狀的淋巴結外病灶。</p> <p>(2) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</p> <p>(3) acalabrutinib、ibrutinib 與 venetoclax 三者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</p> <p>(4) 每日至多處方 2 粒。</p> |
| Ibrutinib     | <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(2) 若疾病進展，則必須停止使用。</p> <p>(3) 每位病人限給付 20 個月。</p> <p>(4) 每日至多處方 4 粒。</p> <p>(5) zanubrutinib、ibrutinib 和 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。</p> <p>2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL) 成年患者。</p> <p>(1) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形： I. 進行性的血液相惡化至 Hb &lt; 10.0 gm/dL 或 PLT &lt; 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。II.脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。III.淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。IV.周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或</p>   |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

|              |   |
|--------------|---|
|              | <p>倍增時間(doubling time)小於 6 個月。V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。</p> <p>(2) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</p> <p>(3) Ibrutinib、acalabrutinib 與 venetoclax 三者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</p> <p>(4) 每日至多處方 3 粒。</p>  |
| Fludarabine  | <p>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。</p> <p>2. 以本品作為第一線治療，限用於：</p> <p>(1) Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。</p> <p>(2) 每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。</p>   |
| Bendamustine | <p>1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等)相關疾病之 CLL 病人。</p> <p>2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。</p> <p>3. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。</p> <p>4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和和緩性非何杰金氏淋巴瘤。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>7. 不得與 fludarabine 合併使用。</p> <p>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。</p> |
| Rituximab    | <p>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。</p> <p>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。</p>  |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

|            |   |
|------------|---|
|            | <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 有單一腫瘤直徑超過 7 公分者。</li> <li>(2) 有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者。</li> <li>(3) 脾臟腫大，其長度超過 16 公分者。</li> <li>(4) 對 vitalorgans 造成擠壓者。</li> <li>(5) 周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm<sup>3</sup> 者。</li> <li>(6) 出現任一系列血球低下者(platelet&lt;100,000/mm<sup>3</sup>, 或 Hb&lt;10 gm/dL, 或 absolute neutrophil count&lt;1500/mm<sup>3</sup>)。</li> </ol> </li> <li>5. 慢性淋巴球性白血病：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症 等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，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)。</li> <li>(2) 與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用)。</li> <li>(3) 初次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。</li> </ol> </li> </ol> |
| Venetoclax | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL) 成年患者。             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</li> <li>(2) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：                 <ol style="list-style-type: none"> <li>I. 進行性的血液相惡化至 Hb&lt; 10.0gm/dL 或 PLT&lt;100K/uL，且無其他原因可以解釋。</li> <li>II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6cm。</li> <li>III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10cm。</li> <li>IV. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time)小於 6 個月。</li> <li>V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</li> <li>VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。</li> </ol> </li> <li>(3) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL(International Workshop on CLL) 最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</li> <li>(4) Venetoclax、acalabrutinib 與 ibrutinib 三者僅能擇一使用，唯有在</li> </ol> </li> </ol>  |

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

|              |  |
|--------------|--|
|              | <p>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 24 個月為上限。</p> <p>(5) 每日至多處方 4 粒。</p> <p>2. 併用低劑量 cytarabine，使用於無法接受高強度化學治療之初診斷急性骨髓性白血病(AML)病人：</p> <p>(1) 需具有下列 I.或 II.的條件之一：</p> <p>I. 75 歲以上。</p> <p>II. 18 歲以上但未滿 75 歲時，需 ECOG performance status 為 2 或 3，且符合下列任一條件者：</p> <p>A.具有心臟衰竭治療病史，且 left ventricle ejection fraction (LVEF) &lt; 50%。</p> <p>B.具慢性肺部疾病史，且 DLCO &lt; 65%。</p> <p>C.具肝功能異常：Bilirubin level 在 1.5-3.0 倍正常值間。</p> <p>(2) 需未曾因骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)接受過 azacitidine 治療者。</p> <p>(3) 需經事前審查核准後使用，每 2 個療程需再次申請；再次申請時需檢附療效評估資料，若病情惡化應即停止使用。</p> <p>(4) 每日至多處方 6 粒，最多給付 4 個療程。</p>  |
| Obinutuzumab | <p>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。</p> <p>(1) 需經事前審查核准後使用：</p> <p>I. 首次申請限 6 個療程(共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。</p> <p>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。</p> <p>III. 每位病人最多給付 24 個月(12 個療程)維持治療。</p> <p>(2) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。</p> <p>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。</p> <p>(1) Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I / II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)的病人時，需符合具有 CD20 陽性。</p> <p>(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)。</p> <p>(3) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。</p> |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄表三、相對療效評估文獻搜尋策略

| PubMed (搜尋日期：2024 年 9 月 19 日止)   |   |         |
|----------------------------------|---|---------|
| #                                | Search Details  | Results |
| 1                                | zanubrutinib  | 392     |
| 2                                | (chronic lymphocytic leukemia [MeSH Terms]) OR (“chronic lymphocytic leukemia”) | 26999   |
| 3                                | #1 AND #2   | 153     |
| Embase (搜尋日期：2024 年 9 月 19 日止)   |   |         |
| 1                                | ‘zanubrutinib’ OR ‘zanubrutinib’/exp  | 1561    |
| 2                                | ('chronic lymphocytic leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukemia'/exp)          | 61562   |
| 3                                | #1 AND #2   | 696     |
| Cochrane (搜尋日期：2024 年 9 月 19 日止) |   |         |
| 1                                | zanubrutinib  | 0       |
| 2                                | (chronic lymphocytic leukemia)  | 7       |
| 3                                | #1 AND #2   | 0       |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄表四、經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫              | 查詢日期      |    | 關鍵字  | 篇數        |
|------------------|-----------|----|--|-----------|
| PubMed           | 2024/9/16 | #1 | chronic lymphocytic leukemia   | 29,936    |
|                  |           | #2 | zanubrutinib   | 391       |
|                  |           | #3 | cost   | 1,147,953 |
|                  |           |    | #1 AND #2 AND #3   | <b>5</b>  |
| Embase           | 2024/9/16 | #1 | 'chronic lymphocytic leukemia'/exp OR<br>'chronic lymphocytic leukemia' OR<br>(chronic AND lymphocytic AND<br>(leukemia'/exp OR leukemia)) | 64,617    |
|                  |           | #2 | zanubrutinib   | 1,561     |
|                  |           | #3 | cost   | 1,170,332 |
|                  |           |    | #1 AND #2 AND #3   | <b>35</b> |
| Cochrane Library | 2024/9/16 | #1 | chronic lymphocytic leukemia   | 2,466     |
|                  |           | #2 | zanubrutinib   | 148       |
|                  |           | #3 | cost   | 99,240    |
|                  |           |    | #1 AND #2 AND #3   | <b>4</b>  |
| CRD              | 2024/9/16 | #1 | chronic lymphocytic leukemia   | 29        |
|                  |           | #2 | zanubrutinib   | 0         |
|                  |           | #3 | cost   | 22,534    |
|                  |           |    | #1 AND #2 AND #3   | <b>0</b>  |
| INAHTA           | 2024/9/16 | #1 | chronic lymphocytic leukemia   | 45        |
|                  |           | #2 | zanubrutinib   | 8         |
|                  |           | #3 | cost   | 4,070     |
|                  |           |    | #1 AND #2 AND #3   | <b>0</b>  |