

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：修訂含 lenalidomide 成分藥品給付規定案

學名：lenalidomide

事由：

1. 本案申請藥品 lenalidomide (以下簡稱本案藥品) 於我國主管機關核准之適應症包含多發性骨髓瘤、骨髓增生不良症候群與濾泡性淋巴瘤等疾病。依據目前全民健康保險最新版藥品給付規定內容，lenalidomide 已給付用於先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤病人，以及用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。
2. 中華民國血液病學會於民國 113 年 8 月建議擴增本案藥品之給付規定，用於「先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 病人」。後續，本案藥品研發廠商台灣必治妥施貴寶股份有限公司於民國 114 年 3 月提供建議修訂給付規定之相關資料，除建議擴增給付本案藥品用於「復發性或難治性濾泡性淋巴瘤」外，另建議修訂多發性骨髓瘤之給付療程上限。
3. 衛生福利部中央健康保險署於民國 114 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心就更新的給付建議進行醫療科技評估。基於本案藥品屬擴增給付規定，本報告在療效評估部分，主針對「復發性或難治性濾泡性淋巴瘤」內容進行評估，以供研議後續事宜。
4. 本報告依民國 114 年 9 月藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及建議者新建議支付價格更新財務影響。

完成時間：民國 114 年 12 月 11 日

評估結論

1. 療效評估

(1) 療效參考品

針對本案目標病人族群「復發性或難治性濾泡性淋巴瘤」，綜合考量國際臨床治療指引、我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定，以及我國臨床使用情形，目前臨床可用的療法包含 bendamustine, obinutuzumab 合併治療、bendamustine, rituximab 合併治療、R-CHOP 及 R-CVP 治療組合與單用 bendamustine；上述治療藥品均為合適的療效參考品。

(2) 國際醫療科技評估組織之給付建議

英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 均在有藥品給付協議的條件下，建議給付本案藥品 lenalidomide 合併 rituximab 用於先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤(第 1 級至第 3A 級) 成人病人。

NICE 根據英國廠商提出 lenalidomide, rituximab 與 R-CHOP、R-CVP 的配對調整

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 結果，認為本案藥品治療組合相較於 R-CHOP、R-CVP 可改善無惡化存活期與整體存活期；其中，NICE 認為 MAIC 未將所有變項納入配對，但考量到已經將最重要的變項納入，而同意因資料受限而無法再進一步改進 MAIC。

(3) 相對療效與安全性

關於 lenalidomide 用於復發性或難治性濾泡性淋巴瘤病人之相對療效與安全性，主要的療效證據來自一項第三期、雙盲的隨機對照試驗 AUGMENT，評估 lenalidomide 合併 rituximab 相比單獨使用 rituximab 的相對療效與安全性。值得注意的是，該試驗除了納入 FL 病人之外，也包括邊緣區淋巴瘤病人，且試驗僅納入不屬於對 rituximab 難治性的病人。另外，在本報告未能取得 lenalidomide, rituximab 與本案合適療效參考品（如 R-CHOP、R-CVP 等）直接或間接比較之完整研究結果。

AUGMENT 試驗的主要療效指標結果顯示，相較於單用 rituximab，合併使用 lenalidomide, rituximab 可以顯著改善復發或難治性 FL 病人經獨立審查委員會評估之無惡化存活期；整體族群與 FL 次族群於主要與次要療效指標之療效結果彙整如後表：

	整體族群		FL 次族群	
	<u>lenalidomide, rituximab</u> (N=178)	rituximab (N=180)	<u>lenalidomide, rituximab</u> (N=147)	rituximab (N=148)
無惡化存活期(progression free survival, PFS)				
中位數, 月	39.4	14.1	39.4	13.9
HR (95%CI)	0.46 (0.34 to 0.62)		0.40 (0.29 to 0.55)	
整體存活期(overall survival, OS)				
中位數, 月	NR	NR	NR	NR
HR (95%CI)	0.61 (0.33 to 1.13)		0.45 (0.22 to 0.92)	
最佳反應(best response)				
ORR, n (%)	138 (78)	96 (53)	118 (80)	82 (55)
DOR 中位數, 月	36.6	21.7	36.6	15.5
CR, n (%)	60 (34)	33 (18)	51 (35)	29 (20)
PR, n (%)	78 (44)	63 (35)	67 (46)	53 (36)
SD, n (%)	20 (11)	55 (31)	14 (10)	44 (30)
備註： 粗體 表示具統計顯著。				
縮寫：CR：完全反應(complete response)；DOR：反應持續時間(duration of response)；FL：濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)；HR：風險比(hazard ratio)；NR：未到達中位數(not reach)；ORR：整體反應率(overall response rate)；PR：部分反應(partial response)；SD：穩定疾病(stable disease)。				

在安全性方面，lenalidomide, rituximab 組與 rituximab 組分別有 71%與 61%完成

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

完整 12 個週期的療程；然而，前者有較高比例的病人因不良事件導致劑量中斷、降低或停藥。lenalidomide, rituximab 組相較於單獨使用 rituximab 組，發生較多的不良事件包含嗜中性白血球減少症、便秘、白血球減少症、貧血、血小板減少症和腫瘤惡化 (tumor flare)。

(4) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考，故本報告摘述 NICE 與 SMC 醫療科技評估報告中之病人觀點意見。病人認為復發性 FL 病人的治療選擇有限，且化療副作用令人不適，因此非化療治療備受期待。病人亦提及 FL 雖可控制但無法治癒，多數病人需與疾病長期共處，每次復發後常面臨高副作用的治療，並可能出現影響工作與社交的長期症狀。部分病人於復發時需接受更密集治療，如高劑量化療或幹細胞移植，對曾接受過化療者更是一項心理負擔。lenalidomide, rituximab 有望延長緩解期、改善生活品質，且 lenalidomide 為口服藥，較靜脈注射方便，可減少就醫時間與成本，有些病人因此認為這項「無需化療」的選擇具重要心理價值。

2. 財務影響

建議者建議擴增給付範圍，包含 (1) 復發性或難治性濾泡型淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 治療；及 (2) 多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)，每人終生至多給付 24 個療程為限，調整為每人終生至多給付 36 個療程數為限，相關財務影響說明如下：

(1) 復發性或難治性濾泡型淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 治療：

A、建議者預估本品治療組合 (lenalidomide, rituximab) 擴增給付於第二線治療，未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 42 人至第五年 52 人；本品治療組年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 0.67 億元；原情境年度藥費約為第一年 1.13 億元至第五年 1.39 億元；新情境年度藥費約為第一年 1.39 億元至第五年 1.52 億元；對健保之財務影響約為第一年 0.26 億元至第五年 0.12 億元。

B、本報告認為建議者推估主要疑慮為臨床地位設定未完全納入各取代藥品治療組合，及目標族群推估未考慮藥品各線別使用人數。故本報告校正以健保資料庫分析 FL 二線各藥品治療組合用藥人數，並據以調整單用 B、RB 治療組合相關使用人數。推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 226 人至第五年 331 人；本品治療組年度藥費約為第一年 3.55 億元至第五年 5.20 億元；原情境年度藥費約為第一年 2.38 億元至第五年 4.81 億元；新情境年度藥費約為第一年 4.74 億元至第五年 7.60 億元；對健保之財務影響約為第一年 2.35 億元至第五年 2.79 億元。

(2) 多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)，每人終生至多給付 24 個療程為限，調整為每人終生至多給付 36 個療程數上限：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

A、建議者財務影響分析架構採使用量回推，預估擴增本品治療組合（lenalidomide, dexamethasone，Rd）用於 MM 病人每人終生至多給付 36 個療程數上限後，未來五年本品治療組合使用量約為第一年 139,725 錠至第五年 139,725 錠；本品治療組合同年度藥費約為第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元；新增之本品治療組合同年度藥費即為對健保之財務影響約為第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元。

B、本報告考量近年健保署陸續納入不同治療組合於 MM 治療，因此本品治療組合可能於第二線使用比例增加，建議者財務影響分析架構以使用量回推，在引用臨床試驗資料及本品使用量所反應的病人群不完全相符下，恐無法以此方式進行外推。故本報告校正以病人數推估，根據癌症登記報告及國內外文獻，推估新診斷 MM 病人數作為目標族群，接續參考臨床試驗 PFS 結果、查驗中心相關醫療科技評估報告等分析各線別 MM 病人之療程數使用。經校正相關參數後，推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 1,072 人至第五年 1,332 人；本品治療組合之年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 4.92 億元；擴增療程數於臨床地位屬新增關係，故新增本品治療組合之年度藥費即為財務影響。

(3) 本品於目前已給付適應症之降價節省

本報告考量建議者分別於本品之不同規格量提供新建議給付價，因此本報告依健保署民國 108 年至民國 112 年公佈之 lenalidomide 5 MG 及 10MG - 25MG 規格之藥品申報量再依 2023 年本品於不同規格之市佔率，預估未來五年本品降價節省為第一年 0.07 億元至第五年 0.12 億元。

(4) 建議者與查驗中心推估結果，綜整如下表。

項目	建議者	查驗中心
復發性或難治性濾泡型淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）之財務影響（A）	第一年 0.26 億元至第五年 0.12 億元	第一年 2.35 億元至第五年 2.79 億元
多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM），每人終生至多給付 24 個療程為限，調整為每人終生至多給付 36 個療程數上限之財務影響（B）	第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元	第一年 3.96 億元至第五年 4.92 億元
本品於目前已給付適應症之降價節省（C）	NA	第一年 0.07 億元至第五年 0.12 億元
總財務影響（D）=(A)+(B)-(C)	第一年 0.39 億元至第五年 0.25 億元	第一年 6.24 億元至第五年 7.59 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本報告依民國 114 年 9 月藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及建議者新建議支付價格更新財務影響，預估未來五年本品於「濾泡性淋巴瘤」使用人數為第一年 230 人至第五年 330 人，本品年度藥費為第一年 1.36 億至第五年 1.99 億元，藥費財務影響約為第一年 0.99 億元至第五年 0.79 億元。

延長「多發性骨髓瘤(MM)」給付療程上限部分，同樣依藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及建議者新建議支付價格更新財務影響，另外以申報使用量為基礎，推估延長療程後之財務影響，本報告預估未來五年於 MM 適應症中需延長療程者為第一年 1,170 人至第五年 1,300 人；推估延長療程用量提升比例約增加 39%。再依不同劑量佔比，推估 25mg、15mg、10mg 規格增加約 4.2 萬錠、5mg 規格約 1,700 錠，以新建議支付價格計算，本品年度藥費為第一年 3.85 億至第五年 3.46 億元，扣除現行健保支付價預估之藥費，藥費財務影響為第一年節省 0.35 億元至第五年節省 0.32 億元，綜合上述，本案兩適應症合計財務影響為第一年 0.64 億元至第五年 0.47 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品 lenalidomide 為 thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生之特性。我國許可適應症包含用於多發性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）、骨髓增生不良症候群（myelodysplastic syndromes, MDS），與濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）；依據最新公告之健保藥品給付規定，本案藥品已給付用於多發性骨髓瘤患者，作為第一線或第二線以後之治療（詳如附錄一）。

本案由中華民國血液病學會（以下簡稱建議者）向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出本案藥品給付規定修訂申請，建議擴增 lenalidomide 給付用於「先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）病人」，建議新增條文為：「與 Rituximab 合併使用，治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）病人」。後續，健保署函請本案藥品研發廠商台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下簡稱本案廠商）提供修訂藥品給付規定資料，委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行醫療科技評估，供藥品給付規定修訂參酌。

本案廠商提交的資料除依建議者建議將本案藥品擴增至先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤，另建議修訂多發性骨髓瘤之每人終生給付治療療程上限由原訂 24 個療程延長至 36 個療程，詳細建議修訂之藥品給付規定如下：

建議修訂之藥品給付規定	原藥品給付規定
<p>9.43. Lenalidomide（如 Revlimid）： （101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1）</p> <p>1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列（1）與（2）的條件：（109/2/1、109/8/1、112/4/1）（以下略）</p> <p>2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列（1）與（2）的條件：（101/12/1、112/4/1）（以下略）</p>	<p>9.43. Lenalidomide（如 Revlimid）： （101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1）</p> <p>1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列（1）與（2）的條件：（109/2/1、109/8/1、112/4/1）（以下略）</p> <p>2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列（1）與（2）的條件：（101/12/1、112/4/1）（以下略）</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>3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。(以下略)</p> <p>4. 每人終生至多給付 <u>36</u> 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1、<u>115/O/1</u>)</p> <p>5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 <u>36</u> 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1、<u>115/O/1</u>)</p> <p>6. <u>與 Rituximab 合併用於復發性或難治性濾泡性淋巴瘤治療：(115/O/1)</u> <u>(1) 需經事前審查核准後使用，再次申請時需檢附影像資料 (CT 或 MRI) 進行疾病評估，證實無惡化，方可繼續使用，每位病人至多給付 12 個療程，若病情惡化應即停止使用。</u></p>	<p>3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。(以下略)</p> <p>4. 每人終生至多給付 24 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)</p> <p>5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 24 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)</p>
---	--

註：底線部分為建議者建議之修正條文內容

基於本案為擴增給付範圍案，本報告將以補充報告格式，重點呈現相關實證資料與經濟分析結果，以供後續研議相關事宜。

二、療效評估

本案廠商建議修訂本案藥品 lenalidomide 給付規定，包括「擴增用於復發性或難治性濾泡性淋巴瘤」與「延長多發性骨髓瘤總療程上線至 36 個療程」，其中，因多發性骨髓瘤係延長療程數，故在療效評估部分針對濾泡性淋巴瘤，說明疾病簡介、疾病治療藥品於我國之收載情況、主要醫療科技評估組織之給付建議、治療指引與文獻回顧等結果，呈現與本案藥品療效評估相關資訊。

(一) 疾病簡介

1. 濾泡性淋巴瘤簡介與流行病學

濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 為一種在歐美地區常見的淋巴瘤

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(lymphomas)，屬於非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphomas, NHLs) 中的惰性淋巴瘤，且佔所有惰性淋巴瘤 (indolent lymphomas) 約 70%[1]^a。FL 自生發中心 (germinal center) B 細胞衍生而來，約有 85% 的濾泡性淋巴瘤病人帶有 *t*(14;18) 染色體轉位，導致抑制細胞凋亡之 *BCL2* 蛋白過度表現，而延長本應淘汰的異常細胞存活時間[1, 3, 4]。染色質 (chromatin) 修飾基因 *KMT2D*、*CREBBP*、*EZH2* 之突變是 FL 的常見特徵[5]^b。

FL 之診斷年齡中位數約為 65 歲[1]，其發生率會隨著年齡的增長而增加[6]。根據美國監測、流行病學與最終結果計畫 (Surveillance, Epidemiology and End Results Program, SEER)^c 之資料，2000 年至 2016 年 FL 的經年齡標準化發生率為每十萬人 3.5 例，男性較女性略多，其中以非拉丁裔白人為最高 (4.1 例)，其次依序為拉丁裔 (2.9 例)、非拉丁裔黑人 (2.4 例)，與亞太族群 (1.7 例)；而在亞洲國家，FL 的年齡標準化發生率較美國低，新加坡 2008 年至 2012 年為每十萬人 1 例，日本在 2008 年之發生率為每十萬人 1.1 例[6]。在臺灣，根據我國癌症登記報告統計，除了瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤之外，FL 發生率居 B 細胞淋巴瘤之第二位，約佔所有 B 細胞淋巴瘤之 15%，發生率排名第三者為邊緣區淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL)，其中，FL 病人 55 歲至 74 歲族群佔所有 FL 病人之 61.4%，標準化發生率為每十萬人 1.04 例[7]。美國 SEER 指出 2000 年至 2016 年 FL 之 5 年相對存活率 (relative survival rate) 約為 80% 至 90%，新加坡年齡標準化之 5 年相對存活率在 2008 年至 2012 年為 82.3%[6]。根據納入美國與法國 FL 病人的研究指出，以 rituximab 治療可使相對存活率持續提高，10 年的累積死亡風險為 10.3%[8]；且診斷後 12 個月內出現惡化、復發或再治療的病人，其整體存活率 (overall survival, OS) 會低於診斷後超過 12 個月後出現復發的病人，兩者之 OS 分別為 88.7% 和 97.6%，後者之標準化死亡率 (standardized mortality ratio, SMR) 為 3.72[1, 6, 9]。

2. 臨床特徵與診斷

FL 的病人出現無症狀頸部或腹部的淋巴結腫大為常見的表現，淋巴結腫大通常在影像診察時被意外發現，病人可能出現疲勞或反覆感染等症狀，但大多數病人在診斷時沒有明顯的疾病症狀[1, 10]，僅有少於 20% 的病人會出現發燒、夜間盜汗、體重減輕等淋巴瘤特有之 B 症狀 (B symptoms)，及血清乳酸去氫酶

^a 非何杰金氏淋巴瘤可分為惰性 (indolent) 與侵略性 (aggressive)，整體最常見的亞型為屬侵略性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphomas, DLBCL)，其次則為屬惰性之濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) [2]。

^b *KMT2D*、*CREBBP* 和 *EZH2* 突變在共同參與生發中心 B 細胞的分化與存活，可能透過阻止生發中心內 B 細胞正常分化而促使淋巴瘤之形成，此過程能因 *BCL2* 過度表現而持續存在，延長腫瘤細胞存活時間。

^c SEER 為美國之癌症登記系統。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(lactate dehydrogenase, LDH) 升高，而至少 70% 的病人會侵犯至骨髓[1]。很少在淋巴結外發現 FL，但在淋巴結外的 FL 會根據位置的不同產生不同的症狀，以有骨髓疾病的病人為例即可能出現貧血或血小板減少症等血液症狀[10]。

根據外科手術切除檢體或淋巴結的完整組織切片檢查 (excisional/excisional biopsy) 可作為 FL 的初步診斷。以粗針組織切片檢查 (core biopsies) 進行組織學分級不易，需要留意 FL 的異質性，且若樣本不足可能需要重新採檢，而使用細針穿刺抽吸 (fine-needle aspiration) 對於初步診斷的可信度不足[11]。採用粗針組織切片檢查在特定情況下，可做為切除性 (excisional) 或切開性 (incisional) 組織切片檢查在淋巴結位置不易取得檢體時，或外科手術檢體可能導致顯著併發症或延誤治療時等情況的合適替代方案^d[11, 12]。

FL 的組織學分級可根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 對淋巴結組織切片之分類，以中心母細胞 (centroblast) 平均數目進行分級，第 1 級為 0 至 5 個中心母細胞/高倍率視野 (high power field, HPF)，第 2 級為 6 至 15 個中心母細胞/HPF，超過 15 個中心母細胞/HPF 為第 3 級，其中 3A 級為中心母細胞混合分化程度較高的中心細胞 (centrocyte)，仍保留部分惰性，3B 級則為單純中心母細胞[11]。另根據 Ann Arbor 分類，FL 的臨床分期可分為第 I 期至第 IV 期，各分期如表一所示：

表一 淋巴瘤之 Ann Arbor 臨床分期系統

分期	侵犯區域
I (I _E)	限於單一淋巴結區域或節外部位 (I _E)
II (II _E)	包含兩個或以上的淋巴結區域，或至少一個淋巴結區域加上相同橫膈膜側的局部節外部位 (II _E)
III (III _E 、III _S)	包含橫膈膜兩側的淋巴結區域或淋巴結構 (如胸腺、Waldeyer's 環)，可合併侵犯於局部節外部位 (III _E) 或脾臟 (III _S)
IV	瀰漫性或侵犯廣泛性節外器官
註 1：可進一步將淋巴瘤病人分類為 A 類和 B 類： A 類：無症狀 B 類：合併有不明原因發燒、夜間盜汗、或體重減少者 註 2：E：節外部位 (extranodal)；S：脾臟	

根據 2022 年 WHO 的分類 (WHO5)，將第 1 級、第 2 級、第 3A 級的 FL 訂

^d 在這些情況下，可考慮多次粗針組織切片合併細針組織切片，再搭配適當的輔助診斷技術 (如免疫組織化學染色 [immunohistochemistry]、流式細胞分析技術 [flow cytometry]、檢測免疫球蛋白基因重排的分子分析、核型分析 [karyotype]、或螢光原位雜交檢測 [fluorescence in situ hybridization] 主要染色體轉位) 以進行鑑別診斷，可能足以進行診斷。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為典型 FL (classic FL, cFL)，而在國際共識分類 (International Consensus classification, ICC) 中則將 FL 分類為第 1 級、第 2 級、第 3A 級、第 3B 級，其中 ICC 的第 3B 級與 WHO 的濾泡性大 B 細胞淋巴瘤 (follicular large B-cell lymphoma, FLBCL) 皆以瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 治療，而 ICC 的第 3A 級的治療仍有爭議應採取個別化治療[12]。^e

診斷診察包含理學檢查、體能狀態、B 症狀、實驗室檢查 (包含血球數量、LDH 等)、血清學 (serology) 檢驗 (包含 B 型肝炎病毒、C 型肝炎病毒等)、影像檢查 (包含頸部、胸部、腹部、骨盆電腦斷層掃描等)、骨髓檢查、毒理學等檢查，正子斷層造影術 (positron emission tomography, PET) - 電腦斷層掃描 (computed tomography, CT) 因可提高分期之準確度亦被建議使用[11, 12]。此外，應進行足夠的免疫分型 (immunophenotyping) 以進行診斷，其中免疫組織化學套組 (immunohistochemistry panel) 包含 CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、CD21、CD23，可合併使用流式細胞分析技術 (flow cytometry) 與周邊血液和/或組織之切片檢體檢查腫瘤細胞表面之 kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10 分型[11, 12]^f。濾泡性淋巴瘤國際預後指數 (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) -1 準則可做為預後風險的分級，風險因子包含年齡 ≥ 60 歲、Ann Arbor 分類為第 III 期或第 IV 期、血紅素 < 12 g/dL、血清 LDH 超過正常上限值、侵犯淋巴結部位 ≥ 5 個，以上若有 1 個以下風險因子分類為低風險 (2 年 OS 為 98%)，具 2 個風險因子為中風險 (2 年 OS 為 94%)，而有 3 個以上風險因子則為高風險 (2 年 OS 為 87%) [1, 11, 12]^g。

3. 臨床治療

FL 屬於惰性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，其臨床治療係根據臨床分期之結果選用適當的治療方案，以下將簡述美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 對於濾泡性淋巴瘤之治療指引^h。

(1) NCCN 指引

^e 在 WHO5 中的典型 FL 分級中，相較於先前的版本不再有分級的強制性，而 FLBCL 是 WHO5 中心的分類名稱，是根據 WHO4 版本的 3B 級，此級別則維持在 ICC 分類中。ICC 則是保留 WHO4 的 FL 型態學分級，而維持傳統的分級系統[13, 14]。

^f 典型 (typical) 的免疫分型為 CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、BCL6+，罕見的 FL 表現型則可能為 CD10-或 BCL2-。

^g 另有 FLIPI-2 準則，其風險因子與 FLIPI-1 準則不同之處在於不論淋巴結侵犯淋巴結部位數量，而以最大淋巴結直徑 > 6 公分為原則；以 $\beta 2$ -微球蛋白 (macroglobulin) 過高取代 LDH 過高；另不論 Ann Arbor 分類，而採用骨髓侵犯與否做為標準[11]。

^h 經搜尋與濾泡性淋巴瘤相關之臨床治療指引，未尋獲臺灣相關醫學會之治療指引或共識。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

根據 NCCN 於 2025 年 2 月公告之 2025 年第 2 版 B 細胞淋巴瘤之臨床指引 [12]，NCCN 指引建議依據診斷的臨床分期給予初始的治療。第 I 期、第 II 期的 FL，建議可用的治療選項包含腫瘤侵犯位置放射治療（involved-site radiation therapy, ISRT）、抗 CD20 單株抗體（包含 rituximab 與 obinutuzumab，其中 obinutuzumab 不會單獨使用）與化學治療，依照期別與個別病情選用合適的治療組合；當病人對治療達到完全反應（complete response, CR）或部分反應（partial response, PR）時，建議可持續每 3 至 6 個月追蹤並維持 5 年，若未達反應或惡化者則建議以第 III 期/第 IV 期之方案治療。而第 III 期/第 IV 期須評估治療的適應症ⁱ，包含評估是否適合參加臨床試驗、出現的症狀、終端器官（end-organ）功能、出現由淋巴瘤引起的臨床顯著性或惡化性的血球減少（progressive cytopenia）、出現具臨床意義的明顯大型（bulky）腫瘤、呈現穩定惡化或快速惡化，若有符合治療適應症則可經 PET-CT 掃描選用藥品治療方案或加入臨床試驗和/或使用緩和性（palliative）ISRT，亦可採用 PET-CT 評估治療反應，以選擇適當的追蹤與治療方式。

NCCN 指引建議^j第 III 期/第 IV 期典型 FL 的第一線治療方案，首選用於高度腫瘤負擔的治療方案包含 bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab（category 2A）、CHOP^k, obinutuzumab 或 rituximab（category 2A）、CVP^l, obinutuzumab 或 rituximab（category 2A）、lenalidomide, rituximab（category 2A）等治療，於低腫瘤負擔者則首選單一使用 rituximab，其餘治療包含 lenalidomide, obinutuzumab（category 2B）、chlorambucil ± rituximab（category 2A）、cyclophosphamide ± rituximab（category 2A）等治療方案；第一線可選用的延伸治療包括單獨使用 rituximab 或 obinutuzumab。有關本案目標病人為先前已接受過治療之濾泡性淋

ⁱ NCCN 指引建議可採用 GELF 準則評估病人腫瘤負擔是否符合治療適應症，準則包含：

- 侵犯 3 個以上的淋巴結部位，每個≥3 公分
- 任一個淋巴結或節外腫瘤直徑≥7 公分
- B 症狀
- 脾腫大
- 胸膜積液（pleural effusions）或腹膜積液（peritoneal ascites）
- 血球減少：白血球 $<1.0 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $<100 \times 10^9/L$
- 白血病：惡性細胞 $>5.0 \times 10^9/L$

^j NCCN Category 定義：Category 1 為根據高等級實證（實證至少有一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識；Category 2A 為根據較低等級實證（實證並未包含一項第三期隨機對照試驗，或一項高品質穩健之統合分析），NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有一致共識（專家小組 85%以上）；Category 2B 為根據較低等級實證，NCCN 專家小組認為該治療選項合適且具有共識（專家小組 50%以上但未達 85%）。

^k CHOP 治療方案包含 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone 藥品組合。

^l CVP 治療方案包含 cyclophosphamide, vincristine, prednisone 藥品組合。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

巴瘤族群，NCCN 指引建議復發或惡化的典型 FL 可使用之第二線治療彙整如表二：

表二 NCCN 指引建議復發或惡化的典型 FL 可使用之第二線治療

類別	治療方案 [†]	建議等級
第二線治療 (首選治療)	<u>Bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab</u> (不建議用於先前已使用過 bendamustine 的病人)	Category 2A
	<u>CHOP, obinutuzumab 或 rituximab</u>	Category 2A
	<u>CVP, obinutuzumab 或 rituximab</u>	Category 2A
	<u>Lenalidomide, rituximab</u>	Category 2A
	<u>Tafasitamab-cxix, lenalidomide, rituximab</u> (先前接受≥1 線含抗 CD20 mAb 之全身性療法)	Category 2A
第二線治療 (其它建議方案)	Lenalidomide	Category 2A
	<u>Lenalidomide, obinutuzumab</u>	Category 2A
	Obinutuzumab	Category 2A
	Rituximab	Category 2A
第二線治療，用於老年或虛弱者 (首選治療)	Rituximab (每週 375 mg/m ² 共四劑)	Category 2A
	Tazemetostat (不論 EZH2 突變狀態)	Category 2A
第二線治療，用於老年或虛弱者 (其它建議方案)	Cyclophosphamide ± rituximab	Category 2A
第二線延伸治療 (可選用)	Rituximab 375 mg/m ² 維持治療每 12 週一劑，共 2 年	Category 1
	Obinutuzumab 維持治療，用於 rituximab 難治性疾病 (每 8 週給予 1g，共 12 劑)	Category 2A
第二線治療鞏固療法 (可選用)	高劑量自體造血幹細胞救援治療 (HDT/ASCR)	Category 2A
[†] 治療方案的選擇需考量多項因素，包含年齡、共病症以及未來治療的可能性 (如接受 HDT/ASCR)，因此治療的選擇具高度個別化。一般而言，第二線之治療方案與第一線不會重複。		

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

註：HDT/ASCR：高劑量自體造血幹細胞救援治療（high-dose therapy with autologous stem cell rescue）

當第二線治療後仍惡化者，後續之全身性治療選項可包含其他尚未使用的第二線療法，而 NCCN 指引建議第三線與後續治療首選為 T 細胞接合療法（T-cell engager therapy），包含雙特異性抗體（bispecific antibody）治療（如：epcoritamab-bysp、mosunetuzumab-axgb，category 2A）和嵌合抗原受體（chimeric antigen receptor, CAR）T 細胞治療（如：axicabtagene ciloleucel、lisocabtagene maraleucel、tisagenlecleucel，category 2A）；其他建議方案則包含 EZH2 抑制劑（tazemetostat，category 2A）、BTK 抑制劑（zanubrutinib, obinutuzumab，category 2A）、和 loncastuximab tesirine-lpyl, rituximab（category 2B）；特定病人則可考慮使用異體造血幹細胞移植做為第三線鞏固治療。

(2) ESMO 指引

根據 ESMO 於 2020 年 11 月公告之新診斷與復發濾泡性淋巴瘤之臨床實務指引[11]，建議對於少數腫瘤負擔較低^m的第 I 期至第 II 期的病人，以放射治療為基礎的治療（ISRT，24-30 Gyⁿ）是達到治癒的首選方法；相較於單純放療，以放療合併 rituximab 化療可改善無惡化存活期（progression-free survival, PFS），而對於預期壽命有限、腹部腫瘤較大等特定病例，可考慮觀察或單用 rituximab 治療。腫瘤負擔較高、臨床預後特徵不佳或無法進行 ISRT 的第 I 期和第 II 期病人（如：肺癌、肝癌者），應採用相當於晚期病人的全身性治療。

而晚期第 III 期和第 IV 期 FL 的治療，目前尚無治癒療法，大約 10%-20% 的病例會自然緩解（spontaneous regression），而每個病例之間差異大，因此應僅在出現 B 症狀、造血功能異常、有巨大腫瘤等症狀時即開始治療。建議於治療前先評估預後（根據分期、預後分級）、症狀嚴重性和病人觀點（期望長期緩解或較佳生活品質），再選用適當的治療方案。當懷疑疾病復發或惡化時，建議進行新的組織切片檢查，以確認是否發生轉化為侵襲性淋巴瘤。若為腫瘤負擔較低且在復發或惡化時已確認濾泡組織學的無症狀者，可先持續觀察。有關 ESMO 指引對於晚期第 III 期和第 IV 期的第一線治療與鞏固、維持治療之建議如附錄二。

對於疾病復發或惡化者，在誘導治療階段，救援性治療（salvage treatment）方案的選擇取決於先前治療方案的療效、反應持續時間與復發的階段。局部症狀

^m 高度腫瘤負擔的基準包含淋巴結腫大>7 公分或 3 個淋巴結在不同區域>3 公分、有症狀的脾腫大、器官因腫瘤或腹膜滲液壓縮、LDH 或 β 2-微球蛋白過高、白血球 $>1.0 \times 10^9/L$ 或嗜中性白血球 $<1 \times 10^9/L$ 或血小板 $<100 \times 10^9/L$ 、B 症狀。

ⁿ Gy，為輻射吸收劑量單位 Gray（格雷）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

性疾病可採用低劑量 ISRT (2×2 Gy)，早期全身性復發者 (<12-24 個月)，首選非交叉抗藥性 (noncross-resistant) 治療方案 (如 CHOP 後使用 bendamustine，反之亦然)，亦可使用其他選項包含以 fludarabine、platinum 或烷化劑為基礎的治療方案。如果先前含抗體的治療方案可達 >6 至 12 個月的緩解持續時間，則應加入 rituximab (IV, B)^o。對於具 rituximab 難治性的病例或緩解持續時間 <6 個月者，obinutuzumab, bendamustine (搭配 obinutuzumab 維持治療) 相較於單用 bendamustine 可改善 PFS 和 OS (I, B)。

有關復發性 FL，rituximab, lenalidomide 在反應率、PFS 和 OS 方面優於 rituximab 單用治療，可考慮用於化療後緩解期較短的病人 (II, B)。有症狀且腫瘤負擔較低的病例，可以使用 rituximab 單一治療。有共病症且不適合接受化療的老年病人，放射免疫療法可做為有效的治療。

在鞏固/維持治療方面，建議每 3 個月進行一次 rituximab 的維持治療，至多 2 年，有較少的副作用。高劑量化療合併 ASCT 可延長 PFS，並可能改善 OS，應考慮採用，尤其是對於在接受含 rituximab 治療後達短暫緩解 (<2 至 3 年) 的病人 (II, B)。在一些具高風險或後續復發的較年輕病人或在接受 ASCT 後復發者，可能可考慮進行具有治癒性的異體造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation) (IV, B)。有關 ESMO 建議復發或惡化的 FL 之治療，係根據腫瘤負擔，再分別以疾病分期、年齡是否大於 65 歲選用治療方案，如表三所示。

表三 ESMO 指引對 FL 初次復發或惡化之治療建議

腫瘤負擔	類別	治療方案	證據等級, 建議等級 [†]
低	第 I/II 期	觀察與等待	III, B
		特定病例： Rituximab INRT (2×2 Gy)	IV, B
	第 III/IV 期	觀察與等待	I, A

^o 表示為 ESMO 之證據等級與建議等級，說明如下：

ESMO 證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好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。

ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		特定病例： Rituximab INRT (2 × 2 Gy) 免疫化療 [†] 放射免疫治療 [‡]	IV, B
高	第 III/IV 期 小於 65 歲	免疫化療 [†]	II, B
		達 CR/PR 者：討論抗體維持治療	II, B
		特定病例： Rituximab ASCT (早期復發、轉化) <u>Rituximab, lenalidomide</u> (早期復發)	III, C II, B II, B
	第 III/IV 期 大於 65 歲	免疫化療 [†]	II, B
		達 CR/PR 者：討論抗體維持治療	II, B
		特定病例： Rituximab 放射免疫治療 [‡] <u>Rituximab, lenalidomide</u> (早期復發)	III, C - II, B
[¶] 包含 R-CHOP、R-CVP、 <u>bendamustine, rituximab</u> 、 <u>bendamustine, obinutuzumab</u> 等。 [†] 如 yttrium-90 (⁹⁰ Y) ibritumomab-tiuxetan。 [‡] ESMO 證據等級由高至低為 I 至 V，I 表示至少須有一個方法學品質良好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。ESMO 建議等級有 A 至 E 共 5 類，A 表示強烈建議，具有強烈療效證據顯示其有顯著臨床效益；B 表示一般推薦，具有強烈或中等的療效證據但臨床效益有限；C 表示可選擇，療效證據或效益不足，沒有大於風險或缺點。D 表示通常不推薦，具有中等證據反對其療效或顯示有不良事件；E 表示永不推薦，具有強烈證據反對其療效或顯示有不良事件。 註：INRT：腫瘤侵犯淋巴結放射治療 (involved-node radiotherapy)；CR：完全反應 (complete response)；PR：部分反應 (partial response)			

若初次復發或惡化治療後仍出現第二次或後續復發 (later relapse) 或惡化者，建議採用非化療療法 (III, C)，包含可用免疫化療、rituximab 或 rituximab, lenalidomide (II, B)，而單一療法為具有緩和治療用途的選擇，可對於第二次或後續復發病人達到長期存活的結果 (III, C)；idelalisib 為磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 抑制劑，可用於雙重治療頑固性 (double refractory) 的 FL 病人。對於特定病例而言，65 歲以下者可以用 ASCT、放射免疫治療、idelalisib、異體幹細胞移植，而 65 歲以上者則僅建議考慮使用放射免疫治療或 idelalisib。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(二) 疾病治療藥品於我國之收載情況

Lenalidomide 為 thalidomide 的類似物，具免疫調節、抗血管新生及抗腫瘤新生之特性。其可抑制特定造血腫瘤細胞（包括多發性骨髓瘤漿細胞、濾泡性淋巴瘤等）的增生並誘發細胞凋亡（apoptosis）。合併使用 lenalidomide 與 rituximab 在體外試驗顯示可增加濾泡性淋巴瘤細胞中的抗體依賴性的細胞媒介之細胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）作用與直接腫瘤凋亡，且增加邊緣區淋巴瘤細胞中的抗體依賴性的細胞媒介之細胞毒性作用[15]。

濾泡性淋巴瘤的病人，以 lenalidomide, rituximab 合併治療，lenalidomide 起始劑量為每日 20 毫克，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天每日服用，到最多使用 12 個用藥週期。若絕對嗜中性白血球低下及/或血小板低下時，不得開始 lenalidomide 治療[15]。

1. WHO ATC 分類碼

根據世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之藥品解剖治療化學（anatomical therapeutic chemical, ATC）分類系統[16]得知，本案藥品 lenalidomide 之 ATC 分類碼為 L04AX04。而 ATC 分類碼前 5 碼 L04AX 同屬「其他免疫抑制劑」（other immunosuppressants）之藥品共有 10 項，除本案藥品外另包含 azathioprine、thalidomide、methotrexate、pirfenidone、pomalidomide、dimethyl fumarate、darvadstrocel、diroximel fumarate、tegomil fumarate^P。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[17]，以本案相關適應症「濾泡性淋巴瘤」搜尋^q，共有 30 項結果，包含 8 個成分^r，包含 chlorambucil、rituximab、obinutuzumab、tisagenlecleucel、mosunetuzumab、epcoritamab、zanubrutinib 與 lenalidomide（本案藥品）。由於濾泡性淋巴瘤屬於非何杰金氏淋巴瘤（或稱非何杰金氏淋巴瘤），許可適應症可能因個別藥品而有不同，為避免遺漏故以「非何杰金氏淋巴瘤」或「非何杰金氏淋巴瘤」為關鍵字擴大搜尋，共有 19 項結果，包含 6 個成分，包含 fludarabine、

^P ATC 分類前 5 碼同屬「其他免疫抑制劑」者，其中 azathioprine、thalidomide、methotrexate、pirfenidone、pomalidomide、dimethyl fumarate 已有我國藥品許可證，但均無「濾泡性淋巴瘤」之許可適應症。

^q 以「濾泡性淋巴瘤」、「follicular lymphoma」為關鍵字搜尋。

^r 部分品項為相同成分，但劑量、劑型或藥商不同，此處僅以成分擇一敘述。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

busulfan、plerixafor、bendamustine、epoetin beta、rituximab 等成分。

3. 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2025 年 2 月 24 日公告之最新藥品給付規定內容[18]，與本案適應症「濾泡性淋巴瘤」相關的藥品^s，除本案藥品外，目前已納入健保且訂有給付規定者有 3 項藥品，分別為 rituximab、bendamustine 與 obinutuzumab，詳細健保給付規定參閱附錄一，其他已納入健保但未訂有給付規定之化療藥品則包含 CVP 或 CHOP 等化學治療組合及 fludarabin、busulfan。

4. 具有相近治療地位之藥品

根據國際臨床治療指引，輔以我國藥品許可證查詢、現行健保藥品給付規定、臨床專家諮詢等資訊，彙整我國先前已接受過治療之 FL 病人，目前臨床治療可使用的療法包含：

- Bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab
- CHOP, rituximab
- CVP, rituximab
- Bendamustine

因此，與本案藥品組合 lenalidomide, rituximab 具有相近治療地位之藥品治療，包含 rituximab、bendamustine 與 obinutuzumab 等藥品，及 CVP、CHOP 等化學治療組合藥品（如表四）。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（詳見附錄一）^t

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條 件
L04AX04 lenalidomide (本案藥品)	濾泡性淋巴瘤：與 rituximab 合併使用， 治療先前已接受過治療之濾泡性淋 巴瘤成年病人。	膠 囊 劑	5、10、 15、 20、25 毫克	1. 先前尚未接受 過任何治療且 不適用造血幹 細胞移植的多 發性骨髓瘤患

^s 以「濾泡性淋巴瘤」、「follicular lymphoma」為關鍵字搜尋後，再輔以「非何杰金氏淋巴瘤」搜尋與本案適應症相關之藥品。

^t 本表格僅摘錄與本案相關適應症與給付條件，其中同一成分名可能包含不同劑型、單位含量，許可適應症可能不盡相同，本表係根據本案相關適應症舉例敘述。各藥品詳細許可證與給付條件請參見附錄一。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

				<p>者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。</p> <p>2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。</p>
L01FA01 rituximab	<p>1. 用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。</p> <p>2. 併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。</p> <p>3. 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。</p> <p>4. 用於做為濾泡性淋巴瘤成人病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。</p>	注射劑	10 毫克/毫升	<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 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。</p> <p>3. 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之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有有單一腫瘤直徑超過 7 公分者等情形者，得接受 rituximab 維持治療。</p>
	<p>非何杰金氏淋巴瘤</p> <p>(1)用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤，且對誘導療法產生療效反應後之維持治療。</p> <p>(2)併用 CVP 或 CHOP 化學療法用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者。</p> <p>(3)併用 CHOP 或其他化學療法用於</p>	皮下注射劑	1400 毫克 /11.7 毫升	<p>4. 合併 bendamustine 適用</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。</p> <p>(4)用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。</p>			<p>於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。</p>
<p>L01AA09 bendamustine</p>	<p>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>Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III / IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。</p>	<p>凍 晶 注 射 劑</p>	<p>2.5 毫 克/毫 升</p>	<p>1. 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>2. 合 併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。</p>
<p>L01FA03 obinutuzumab</p>	<p>與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤 (FL) 病人。與 bendamustine 併用並續以本品單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤 (FL) 病人。</p>	<p>注 射 液 劑</p>	<p>25 毫 克/毫 升</p>	<p>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患者。首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。</p>
<p>L01AA01 cyclophosphamide</p>	<p>淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴瘤、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。</p>	<p>注 射 劑</p>	<p>20 毫 克/毫 升</p>	<p>慢性淋巴球性白血病、嗜中性白血球細胞質抗體 (ANCA) 陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎、全身性退行</p>
	<p>防治癌症。</p>	<p>糖 衣 錠</p>	<p>53.5 毫克</p>	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

				分化型大細胞淋巴瘤等。
L01DB01 doxorubicin	急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。	注射劑	2 毫克/毫升	已給付但無藥品給付規定條件之專項
L01CA02 vincristine	急性白血病。	注射液	1 毫克/毫升	已給付但無藥品給付規定條件之專項
H02AB06 prednisolone ^u	風濕性關節炎、皮膚炎、支氣管炎、氣喘、過敏性疾患	錠劑	5 毫克/錠	已給付但無藥品給付規定條件之專項

(三) 療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	截至 2025 年 4 月 18 日，CDA-AMC 未公告相關評估報告。
PBAC (澳洲)	截至 2025 年 4 月 18 日，PBAC 未公告相關評估報告。
NICE (英國)	於 2020 年 4 月 7 日，NICE 建議獲上市許可且英國廠商提供商業協議下，將 <u>lenalidomide, rituximab</u> 做為先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤 (第 1 級至第 3A 級) 成人病人之治療選擇。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，於 2020 年 9 月 4 日公告評估報告，同意 lenalidomide 合併 rituximab (抗 CD20 抗體) 治療，用於先前已接受治療的 FL 成人病人。
建議者提供之資料	於 2025 年 3 月收訖。

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

^u 根據臨床指引，應使用 prednisone 口服劑型，然而我國無核准上市之 prednisone 口服藥品，且經諮詢臨床醫師指出臨床上皆以口服 prednisolone 或 methylprednisolone 代替，因主要使用 prednisolone，此處以 prednisolone 5 毫克錠劑為例。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1. CDA-AMC (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 網站[19]中，以關鍵字「lenalidomide」搜尋有關本案適應症之給付建議評估報告，截至 2025 年 4 月 18 日止，未查獲評估報告可供參考。^v

2. PBAC (澳洲)

經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公開網站[20]，以關鍵字「lenalidomide」搜尋有關本案適應症之給付建議評估報告，截至 2025 年 4 月 18 日止，未尋獲 PBAC 對於本案藥品之評估報告。^w

3. NICE (英國)

透過英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 公開網站[21]查詢相關評估報告，以關鍵字「lenalidomide」搜尋有關本案適應症之給付建議評估報告，於 2025 年 4 月 18 日尋獲一份公告於 2020 年 4 月 7 日的評估報告[22]，結果顯示 NICE 建議將本案藥品與 rituximab 併用於先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤之治療，評估結果如下：

1. 建議給付條件

NICE 建議 lenalidomide, rituximab 做為先前已接受過治療的濾泡性淋巴瘤 (第 1 級至第 3A 級) 成人病人之治療選擇；惟英國廠商須根據商業協議 (commercial arrangement) 提供 lenalidomide。

2. 建議給付理由

- (1) 濾泡性淋巴瘤經常以抗 CD20 抗體 (如 rituximab) 併用化療做為治療，治療選擇有限，尤其是若在以含 rituximab 的治療後疾病過早發生復發者。Lenalidomide 是第一個核可上市的非抗 CD20 抗體針對於濾泡性淋巴瘤的標

^v 經擴大搜尋 CDA-AMC 網站，查詢本案併用藥品 rituximab，有關 lenalidomide, rituximab 合併用於先前已接受過治療 FL 之評估報告，截至 2025 年 4 月 18 日止亦未查獲評估報告可供參考。

^w 經擴大搜尋 PBAC 網站，查詢本案之併用藥品 rituximab，有關 lenalidomide, rituximab 合併用於先前已接受過治療 FL 之評估報告，截至 2025 年 4 月 18 日止亦未查獲評估報告可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

靶治療藥品，與 rituximab 合併使用時屬於非併用化療之療法。

- (2) 臨床療效證據顯示，當病人使用 lenalidomide, rituximab 時，濾泡性淋巴瘤不會如同 rituximab 合併化療的惡化速度一樣快。還有證據指出，lenalidomide, rituximab 的合併治療相較於 rituximab 合併化療之治療可以延長存活期，但延長程度的資料尚未成熟。
- (3) Lenalidomide, rituximab 併用治療相比 rituximab 併用化療的花費較高，然而，NICE 認為其成本效益估計值落在 NICE 一般考量為使用 NHS 資源可接受的範圍內，因此，建議給付 lenalidomide, rituximab。

3. 臨床實證評估

- (1) 根據多中心、隨機對照、第三期臨床試驗 AUGMENT^x，以單用 rituximab 做為對照組，做為 lenalidomide, rituximab 的療效證據。然而缺乏 rituximab 併用化療 CHOP（即 R-CHOP）或 CVP（即 R-CVP）的直接比較實證結果，英國廠商提供配對調整的間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）以用於與 R-CHOP 和 R-CVP 之比較；其 R-CHOP 與 R-CVP 之資料來自 Van Oers 等人於 2006 年之研究，和血液惡性腫瘤研究網（Haematological Malignancy Research Network, HMRN）登記資料。委員會認為，Van Oers 等人之研究資料中的病人並非來自英國，且未曾接受過 rituximab 的治療而認為並不合適；而 HMRN 登記資料因為來自英國，且包含曾接受過 rituximab 治療的病人，因此較適合做為 R-CHOP 與 R-CVP 之資料來源。
- (2) NICE 認為 R-CHOP 和 R-CVP 療效上沒有顯著差異是適當的^y，英國廠商將使用 R-CHOP 和 R-CVP 的族群合併進行配對調整的間接比較，以增加參考品的樣本數；配對調整的間接比較結果顯示，相較於 R-CHOP 和 R-CVP，lenalidomide, rituximab 可改善 PFS 與 OS，但其追蹤資料尚未成熟，而無法估算 PFS 和 OS 的中位數，然而受限於資料機密，未公告療效結果數據^z。

4. 病友意見

臨床與病人專家表示，對於先前接受過治療的濾泡性淋巴瘤的病人，治療選

^x 試驗資料如「4. 其他實證資料」段落詳細說明。

^y 雖然臨床專家認為在未曾接受治療之 FL 病人中，R-CHOP 與 R-CVP 在臨床上的療效並不完全相同，R-CHOP 至治療失敗時間、PFS 均較 R-CVP 長，且 R-CHOP 較常用於年輕且體能狀況佳的病人，R-CVP 則用於年長或體能狀況較差者，然而在先前已接受過治療的 FL 病人沒有 R-CHOP 和 R-CVP 的直接比較資料，接受 R-CHOP 與 R-CVP 臨床療效相等的假設可能是合理的。

^z NICE 的實證資料審查小組（evidence review group）指出配對調整間接比較未納入包含最大淋巴結直徑、血紅素濃度、距離上一次治療的時間、乳酸去氫酶濃度、FLIPI 等所有潛在變項，但考量到已經將最重要的變項納入，且 HMRN 並未蒐集到其他變項資料，故同意因資料受限而無法再進一步改進 MAIC。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

擇有限，且化療有令人不悅的副作用，任何化療以外的治療都令人期待。

5. 其他臨床議題

臨床專家指出，AUGMENT 試驗中的對照組是單用 rituximab 治療，此治療在臨床上很少用於治療疾病復發的病人。雖然英國廠商有提供 obinutuzumab, bendamustine 做為參考品，但委員會認為 obinutuzumab, bendamustine 僅建議透過癌症藥品基金給付，考量其非常規健保給付，故不被視為相關的參考品，因此，認為 lenalidomide, rituximab 的最適合參考品是 rituximab 併用化療（CHOP 或 CVP）。

NICE 委員會表示，rituximab 合併 CHOP 或 CVP 常用於治療已接受至少一次治療的 FL 病人。臨床專家指出英國廠商最初提出的治療路徑，是根據 FL 病人在先前的治療後是否對 rituximab 具難治性來區分後續治療選擇。然而，臨床專家認為，是否對 rituximab 具難治性並非臨床上進行治療選擇的適當方式，在實際臨床實務中，在首次接受化學免疫治療後至出現復發的時間，可能與決定後續治療的選擇更為相關。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

- SMC（蘇格蘭）

透過蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）公開網站 [23][23][23][23][23][23] 查詢相關評估報告，以關鍵字「lenalidomide」搜尋有關本案適應症之給付建議評估報告，於 2025 年 4 月 18 日尋獲一份於 2020 年 9 月 4 日完成的評估報告[24]。SMC 建議給付 lenalidomide 合併 rituximab（抗 CD20 抗體）用於治療先前已接受治療的 FL 成人病人（第 1 級至第 3A 級）。

A. 建議給付理由

SMC 根據一項雙盲第三期臨床試驗，指出 lenalidomide, rituximab 相較於安慰劑合併 rituximab 之治療，可增加發生復發或難治性 FL（第 1 級至第 3A 級）病人的 PFS。此建議僅適用於經許可的 NHS 蘇格蘭之病人用藥可近性方案（patient access scheme, PAS）之協議，其須提供決策所根據的成本效益結果，或適用於藥品價格相當或低於 PAS 或定價的情況。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

B. 相對療效與安全性

SMC 認為針對復發或難治性 FL，根據先前治療與反應持續時間 (duration of response) 有不同治療選擇；lenalidomide, rituximab 對於未對 rituximab 有難治性者，與 R-CHOP 或 R-CVP (另有一位專家提到 rituximab 合併 bendamustine) 具有相同治療地位，而對於 rituximab 有難治性者，其可做為 obinutuzumab, bendamustine 之替代品。

在相對安全性方面，根據歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 的評估結論表示 lenalidomide, rituximab 相較於單用 rituximab 有較高的不良事件發生率，尤其是血液方面疾病和腫瘤惡化^{aa}。在 AUGMENT 試驗中 lenalidomide, rituximab 和單用 rituximab 的治療中發生不良事件的發生率相近 (99% 和 96%)，與治療相關的不良事件發生率分別為 93% 和 76%，其中發生第三級以上與治療相關不良事件發生率分別為 59% 和 23%，嚴重 (serious) 與治療相關不良事件發生率分別為 15% 和 4.4%，導致劑量降低者分別為 26% 和 3.3%，導致劑量中斷者分別為 69% 和 38%，終止任何研究藥品治療者分別為 10% 和 5.6%。lenalidomide, rituximab 常見的不良事件為血液淋巴系統方面之反應，包含嗜中性白血球減少症、白血球減少症 (leucopenia)、貧血、血小板減少症；另外也包含胃腸道不良事件，包含腹瀉、便秘、腹痛、嘔吐、噁心等。

在相對療效方面，根據 AUGMENT 試驗，研究對象為對 rituximab 沒有難治性的病人，截至 2018 年 6 月 22 日之結果顯示相較於單獨使用 rituximab，lenalidomide, rituximab 在全體研究族群 (包含 FL 和邊緣區淋巴瘤 [marginal zone lymphoma, MZL] 病人，共 358 人) 及 FL 次族群 (共 295 人) 中，均顯示一致的療效；在全體族群和 FL 次族群，PFS 皆顯著延長約 25 個月 (兩族群之風險比 [hazard ratio, HR] 分別為 0.45 和 0.4)；lenalidomide, rituximab 相較於單用 rituximab，在全體族群之 2 年 PFS 率分別為 59% 和 37%，2 年 OS 率為 93% 和 87%，在 FL 族群 2 年 PFS 率分別為 60% 和 32%，2 年 OS 率分別為 95% 和 86%。整體反應率方面，兩族群使用 lenalidomide, rituximab 治療均可相較於單用 rituximab 治療增加約 25%，雖 OS 資料仍不成熟，但這些結果可顯示 lenalidomide, rituximab 可能具有存活效益，其生存曲線在治療一年後會出現分離。

現尚無與除單除使用 rituximab 外其他對照治療的直接比較證據，為補足此點，蘇格蘭廠商提供兩項配對調整的間接比較分析：其一為 lenalidomide, rituximab (來自於 AUGMENT 試驗) 與經彙總的 R-CHOP、R-CVP 和 rituximab。

^{aa} 腫瘤惡化 (tumor flare)：根據 Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0，是指腫瘤出現一系列與初始治療 (例如抗雌激素/雄激素或其他賀爾蒙) 直接相關的徵兆和症狀，包含腫瘤疼痛、可見的腫瘤發炎、高血鈣、瀰漫性骨痛和其他電解質失衡。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bendamustine (即 R-benda) (資料來自 HMRN) 之比較, 針對未對 rituximab 有難治性者, 曾接受至少一次治療之病人; 其二為 lenalidomide, rituximab (來自於 MAGNIFY 試驗) 與 obinutuzumab, bendamustine (來自 GADOLIN 試驗) 之比較, 針對具有 rituximab 難治性者的病人進行比較。蘇格蘭廠商指出, 根據配對調整的間接比較分析結果顯示, 相較於 R-CHOP、R-CVP、R-benda, 在未對 rituximab 有難治性的病人中, lenalidomide, rituximab 在 OS 和下一次抗淋巴瘤治療所需時間 (time to next anti-lymphoma treatment) 方面具有益處, 並在 PFS 上有適度改善; 而對 rituximab 有難治性者, 相較於 obinutuzumab, bendamustine, 兩者 OS 相似, 且疾病惡化的機率稍微較低。然而, SMC 認為這兩項間接比較分析皆有其限制, 包含部分潛在的治療效果修飾因子 (effect modifiers) 及預後指標未能納入配對中, 且兩組研究族群之間可能存在未知或未能配對的差異, 此外也缺少對安全性或生活品質的結果之評估比較。在未對 rituximab 有難治性病人的比較中, lenalidomide, rituximab 與 R-CHOP、R-CVP、R-benda 相比, PFS 之風險比 (hazard ratio, HR) 跨過 1, 顯示兩者可能沒有顯著差異, 其中該分析假設 R-CHOP、R-CVP、R-benda 的療效相當, 雖然 SMC 認同療效假設的合理性, 但這些治療的毒性可能仍有差異。而在對 rituximab 有難治性病人的比較中, SMC 發現 lenalidomide, rituximab 相比 obinutuzumab, bendamustine 的 PFS 稍為改善並未於 Kaplan-Meier 曲線中顯示, 且 MAGNIFY 試驗相比 GADOLIN 試驗有較短的追蹤期。

整體而言, SMC 認為 lenalidomide 合併 rituximab 是針對曾接受治療之 FL 成人病人的一項治療進展, 該療法尤其適合用於對化療無法耐受的年長病人, 並且預期此治療方案對醫療服務的提供不會造成額外負擔。

C. 病友意見 (來自 Lymphoma Action 病友團體, 該團體有 8.55% 的經費來自藥廠資助, 其中包含提交建議本案的蘇格蘭廠商)

蘇格蘭病友團體意見認為 FL 是可治療但不可治癒的疾病, 多數病人會與此病共處多年, 並在每次復發時均需接受副作用很大的治療。有些病人會有像是疲倦的長期症狀, 而影響其工作能力與參與休閒活動的意願與能力; 因此對於這種長期的疾病, 來自親友的支持非常重要, 且因疾病無法治癒而對照顧者與病人在心理上造成影響。當 FL 需要治療時, 多數病人會接受化學治療合併抗體治療 (antibody therapy), 再以抗體做為維持治療, 而出現復發者, 可能需要更密集的治療, 如救援性免疫化療 (salvage immuno-chemotherapy), 再以高劑量化療或幹細胞移植治療, 其中, 對於已接受過化療的病人而言, 在復發時因為仍需依賴化療, 而使部分病人感到憂慮。lenalidomide, rituximab 可能相較於現有治療有更長的緩解期, 進而改善病人的生活品質, 使其更有能力恢復正常生活。此外, lenalidomide 為口服藥品, 比靜脈注射藥品更為方便, 有助於減少因就診所耗費

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的時間與金錢，有些病人認為 lenalidomide, rituximab 提供「無需化療」的選項對心理上是重要的優勢。病友認為 lenalidomide, rituximab 可延長 FL 病人的 PFS，且為具良好耐受性的治療選項，可以提供病人更長的緩解期很重要。

(2) 電子資料庫相關文獻

• 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：先前已接受過治療或復發、難治性的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 成年病人
Intervention	<u>Lenalidomide, rituximab</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧研究 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 4 月 14 日止，以復發、難治性的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 與 Lenalidomide, rituximab 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

• 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 5 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 119 筆，在 Embase 共尋獲 141 筆資料。經逐筆標題與摘要篩選，並排除重複文獻，初步共納入 17 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS；後續經排除評論類型文獻，以及不符合本案評估主題者，共計 11 篇文獻，本報告最終納入 5 篇臨床實證文獻(來自一項臨床試驗 AUGMENT)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bb，及 1 篇文獻回顧研究^{cc}；另因未尋獲本案藥品與我國現行針對先前已接受過治療 FL 病人臨床治療相比之研究，因此，額外納入一項採用配對調整間接比較研究以補充相對療效與安全性結果不足之處。

A. AUGMENT 試驗 (NCT01938001，研究由 Celgene 公司贊助) [31]

• 試驗簡介

AUGMENT 試驗為多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照之第三期臨床試驗，納入先前至少接受過一線化療、免疫治療或免疫化療，且先前接受過兩次以上劑量的 rituximab 治療之復發或難治性的邊緣區淋巴瘤 (MZL) 或 FL (第 1 級至第 3A 級) 病人，但排除對 rituximab 具難治性者。試驗比較 lenalidomide, rituximab 與安慰劑, rituximab 之療效，以獨立放射學審查之 PFS 為主要療效指標。有關 AUGMENT 試驗之說明如表五。

表五 AUGMENT 試驗之研究簡介

bb 本報告經搜尋，部分試驗雖符合 PICOS，但因缺乏資訊、治療情境或對照組不適當等原因未納入報告討論，詳細說明如下：

1. inMIND：為多中心、隨機、雙盲、以安慰劑對照之第三期臨床試驗，納入至少接受過一種全身性治療的復發或難治性之 FL 病人，試驗比較 tafasitamab 或安慰劑，併用 lenalidomide, rituximab 之療效。此試驗包含之治療方案均為 NCCN 建議之第二線用藥，然而 tafasitamab 無我國 FL 適應症，不適用於與現行臨床治療之比較[25]。
2. MAGNIFY：為隨機、開放式作業之第三 B 期臨床試驗，納入復發或難治性 NHL 之病人，試驗以 lenalidomide, rituximab 作為誘導治療後，比較以 lenalidomide, rituximab 或單用 rituximab 之維持治療效果，與本案治療情境不符[26]。
3. CELESTIMO (GO42909)：為多中心、開放式作業、隨機對照之第三期臨床試驗，納入至少接受過一種全身性治療的復發或難治性之 CD20 陽性 FL 病人，試驗以 mosunetuzumab, lenalidomide 與 lenalidomide, rituximab 治療比較療效。其中 mosunetuzumab 於我國之許可適應症為用於先前已接受至少兩線全身性療法的復發型或難治型 FL 病人，且此試驗尚未完成，尚無法取得研究結果[27, 28]。
4. OLYMPIA-5：為隨機、開放式作業之第三期臨床試驗，納入復發或難治性的 FL 和 MZL 病人，比較 odronextamab, lenalidomide 與 lenalidomide, rituximab 之療效。其中 odronextamab 無我國許可證，不適用於與我國臨床治療之比較[29]。
5. SYMPHONY：為隨機、雙盲、活性藥品對照之第一 B/三期臨床試驗，納入至少接受過一種全身性治療之 FL 病人，試驗比較 tazemetostat 或安慰劑，併用 lenalidomide, rituximab 之療效。其中 tazemetostat 無我國許可證，不適用於與我國臨床治療之比較[30]。

^{cc}由於未尋獲與本案相關之系統性文獻回顧與統合分析研究，因此本報告敘述一篇有關 lenalidomide 併用 rituximab 應用於 FL 療效之文獻回顧研究做為說明。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗設計	多中心、隨機、雙盲、以安慰劑為對照之第三期臨床試驗。納入已至少接受過一線治療之病人，其中先前的誘導和維持治療視為一項治療線別。
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 組織學確診為邊緣區淋巴瘤 (MZL) 或第 1 級至第 3A 級濾泡性淋巴瘤 (FL) (為 CD20 陽性)。 • 先前至少接受過一線化療、免疫治療或免疫化療 • 先前接受過兩次以上劑量的 rituximab 治療。 • 病歷記載為經先前全身性治療後復發、難治性或惡化性疾病 • 非屬 rituximab 難治性 (定義為最終 rituximab 劑量治療後無反應或小於 6 個月復發)。 • ECOG 體能狀態 ≤ 2。^{dd} • 經二維可測量疾病，至少有一個結內病灶直徑大於 1.5 公分，或至少一個結外病灶長徑和短徑均大於 1.0 公分。
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 組織學非屬 FL 或 MZL 者或已有淋巴瘤轉化^{cc}的臨床證據。 • 為第 3B 級之 FL。 • 在試驗第 1 個週期第 1 天給藥前 28 天內已接受過全身治療 • 先前使用過 lenalidomide。 • 神經病變之大於第 1 級。 • 現有或過去之淋巴瘤涉及中樞神經系統或血栓。 • 若考量發生血栓栓塞事件風險時不願意採取靜脈血栓栓塞預防之措施。
分層	根據先前是否接受 rituximab 治療、自上次治療是否超過 2 年、組織學為 FL 或 MZL，將病人以 1:1 分層隨機分派至 <u>lenalidomide, rituximab</u> 組 (R ² 組) 或 <u>安慰劑, rituximab</u> 組 (對照組)。
試驗藥品與給藥方式	<ul style="list-style-type: none"> • 治療持續 12 個週期，除非出現復發、病情惡化、撤回同意或出現不可接受的毒性。 • 治療方案為每 28 天一個週期 <ul style="list-style-type: none"> - R² 組在第 1 至 21 天每天口服 lenalidomide 20mg^{ll}，加上 rituximab 375 mg/m² 於第一週期的第 1、8、15、22 天，和第二至第五週期的第 1 天靜脈注射給予[†]；

^{dd} ECOG 體能狀態得分 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score) [32]: 得分為 0-5 分, 0 分為最佳, 表示可完全活動, 不受限制地進行所有動作; 1 分表示在激烈活動受到限制, 但可以走動, 能夠進行輕度或久坐的工作; 5 分表示死亡。

^{cc} 惰性淋巴瘤有部分病人會出現組織學轉化 (histologic transformation) 而轉為瀰漫大 B 細胞淋巴瘤或其他形態學更高級別的疾病[33]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<ul style="list-style-type: none"> - 對照組在第 1 至 21 天每天口服安慰劑，加上 rituximab 375 mg/m² 於第一週期的第 1、8、15、22 天，和第二至第五週期的第 1 天靜脈注射給予。 • 當完成治療或停藥後，試驗會在最後分派病人後 5 年持續觀察病人的惡化、後續治療、對後續治療的反應、第二惡性腫瘤等情形。 • 依據 ASCO 和 ESMO 的指引，允許生長因子的使用[‡]。
療效與安全性指標	<ul style="list-style-type: none"> • 療效指標：根據治療意向族群 (intention-to-treat, ITT) 分析。 1. 主要療效指標：根據獨立審查委員會 (independent review committee, IRC) 評估之 PFS，無正子斷層造影術 (positron emission tomography) 之影像。 2. 次要療效指標：包含整體反應率 (overall response rate, ORR)、完全反應 (complete response, CR)、反應持續時間、整體存活、無事件存活 (event-free survival, EFS)、至下次抗淋巴瘤治療的時間 (time to next antilymphoma treatment, TTNLT)。 3. 探索性療效指標：至下次化療與組織學轉化的時間 (time to next chemotherapy treatment and histologic transformation)。 • 安全性指標：包含所有接受至少一劑研究藥品的病人。
統計分析	<p>主要研究目的是以單尾 $\alpha=0.025$ 之水準，比較兩組之主要療效指標 PFS。根據過去研究，假設 R² 組的 PFS 為 17.6 個月，對照組 PFS 為 11 個月。採用 Kaplan-Meier 分析用於估計 PFS 與其他事件發生時間 (time-to-event) 的資料，使用分層 Cox 比例風險迴歸模型 (Cox proportional hazard regression model) 估計雙尾 95% 信賴區間的風險比 (hazard ratio, HR)。對於次要療效指標，按治療組列出病人的數量和百分比，進行分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢驗，調整分層因素可能產生的干擾效應，並提供結果之 p 值，其中 p 值針對二元指標使用 Fisher 正確 t 檢定 (Fisher's exact t test)，針對事件發生時間則以對數秩檢定 (log-rank test) 分析。</p>
<p>[¶]當病人肌酸酐清除率達到 30 至 59 mL/min 時，lenalidomide 治療劑量調整為每次 10 mg，且會因處理毒性而進行 lenalidomide 的劑量調整，對於有血栓風險的病人會建議進行預防性治療。</p> <p>[†]Rituximab 的劑量不會調整，但若因毒性會停止使用。</p> <p>[‡]造血生長因子用於預防嗜中性白血球低下合併發燒 (febrile neutropenia) 的發生風險。</p> <p>註：ASCO：美國臨床腫瘤醫學會 (American Society of Clinical Oncology)；CTCAE：不良事件通用術語標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)；ESMO：歐洲腫瘤學會 (European Society for Medical Oncology)；PFS：無惡化存活期 (progression-free survival)。</p>	

- 試驗結果

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在 2014 年 2 月 13 日至 2017 年 1 月 26 日間，此研究共納入 15 個國家、97 個中心的 358 名病人，以 1:1 隨機分派至兩組，在 R² 組和對照組分別有 178 人和 180 人，年齡中位數為 63 歲(範圍自 26 至 88 歲)，其中 FL 有 295 名(82%)，MZL 有 63 名(18%)。有 51% 的病人腫瘤負擔(tumor burden)較高^{ff}，有 24% 的病人先前接受過三次全身性治療，2 年內復發或惡化者占 33%，另有 16% 為對最後之治療具難治性，另有 4 名病人失去追蹤。到最終分析時，追蹤時間中位數為 28.3 個月(如表六)。

表六 AUGMENT 試驗病人基期特性

特性	R ² 組 [¶] (n = 178)	對照組 [†] (n = 180)	總計 (N = 358)
年齡中位數(歲)(範圍)	64 (26-86)	62 (35-88)	63 (26-88)
年齡 ≥ 65 歲	82 (46%)	73 (41%)	155 (43%)
男性	75 (42%)	97 (54%)	172 (48%)
ECOG 體能狀態			
0	116 (65%)	128 (71%)	244 (68%)
1	60 (34%)	50 (28%)	110 (31%)
2	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)
骨髓侵犯為陽性			
是	33 (19%)	31 (17%)	64 (18%)
未進行骨髓切片檢查	72 (40%)	69 (38%)	141 (39%)
Ann Arbor 分期			
I 或 II 期	41 (23%)	56 (31%)	97 (27%)
III 或 IV 期	137 (77%)	124 (69%)	261 (73%)
巨大腫瘤 (Bulky disease)	45 (25%)	49 (27%)	94 (26%)
根據 GELF 準則為高度腫瘤負擔	97 (54%)	86 (48%)	183 (51%)
組織學			
濾泡性淋巴瘤 (FL)	147 (83%)	148 (82%)	295 (82%)
第 1 級或第 2 級	125 (70%)	123 (68%)	248 (69%)
第 3A 級	22 (12%)	25 (14%)	47 (13%)
邊緣區淋巴瘤 (MZL)	31 (17%)	32 (18%)	63 (18%)
節外邊緣區淋巴瘤之 黏膜相關淋巴組織	14 (8%)	16 (9%)	30 (8%)

^{ff} 根據 Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) 準則。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

淋巴結型	8 (4%)	10 (6%)	18 (5%)
脾臟型	9 (5%)	6 (3%)	15 (4%)
乳酸去氫酶 > ULN	43 (24%)	39 (22%)	82 (23%)
B 症狀	16 (9%)	12 (7%)	28 (8%)
FLIPI 評分			
0 或 1 分	52 (29%)	67 (37%)	119 (33%)
2 分	55 (31%)	58 (32%)	113 (32%)
3 至 5 分	69 (39%)	54 (30%)	123 (34%)
資料遺漏	2 (1%)	1 (1%)	3 (1%)
先前接受全身性抗淋巴瘤治療的線數			
1 線	102 (57%)	97 (54%)	199 (56%)
2 線	31 (17%)	42 (23%)	73 (20%)
3 線	25 (14%)	19 (11%)	44 (12%)
≥ 4 線	20 (11%)	22 (12%)	42 (12%)
曾接受過 rituximab 治療	152 (85%)	150 (83%)	302 (84%)
曾接受含 rituximab 的化療方案	130 (73%)	129 (72%)	259 (72%)
自上次抗淋巴瘤治療的時間			
≤ 2 年	89 (50%)	92 (51%)	181 (51%)
> 2 年	89 (50%)	88 (49%)	177 (49%)
初次診斷後 2 年內復發或惡化	56(31)	61(34)	117(33)
對上次治療方案有難治性	30(17)	26(14)	56(16)
[¶] R ² 組： <u>lenalidomide, rituximab</u> 治療組。 [†] 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。 註：ECOG：ECOG 體能狀態得分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status score)； GELF 準則：Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 準則；ULN：正常上限值(upper limit of normal)。			

相對療效的結果方面，在最終分析時，追蹤時間中位數為 28.3 個月，在 IRC 的評估中共有 185 個事件（惡化或死亡）發生。於主要療效指標中，R² 組相比對照組在 PFS 具有顯著的優越性（風險比[hazard ratio, HR]: 0.46；95%信賴區間 [CI]: 0.34 to 0.62；P < 0.001），R² 組在 IRC 評估的 PFS 中位數為 39.4 個月（95% CI: 22.9 個月 to 尚未到達），對照組為 14.1 個月（95% CI: 11.4 to 16.7 個月），由研究者評估之結果亦顯示 R² 組相較於對照組具有顯著優越的 PFS，而在 2 年的 PFS 機率亦傾向 R² 組較優。經由對主要療效指標 PFS 的事後分析結果顯示，即使先前使用的治療方案不同，其結果與全體族群一致；包含先前使用 rituximab,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bendamustine(HR:0.23[95%CI: 0.06 to 0.85]), 或 rituximab 併用 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP) (HR: 0.5[95%CI: 0.3 to 0.82]) 之族群, 均有相似的結果。在所有預定的次族群⁸⁸分析中, 其 PFS 的改善亦均與全體結果一致, R² 組均顯著優越於對照組, 但 Ann Arbor 為第 I 或 II 期者、MZL 族群之結果除外, 其中 MZL 族群因樣本數較小且基期預後因子不平衡, 而使結果難以解釋。次要療效指標中, 整體反應率在 R² 組和對照組分別為 78% 和 53%, 兩組 CR 分別為 34% 和 18%, 由研究者評估亦有相似的結果。其他次要療效指標包含反應持續時間、EFS、TTNLT、至下次化療的時間等指標, 在 IRC 的評估均顯示 R² 組具有顯著優越性。

R² 組在 OS 之結果顯示 HR 為 0.61 (95% CI: 0.33 to 1.13), 有較少的死亡人數 (R² 組和對照組分別為 15 人和 26 人), 兩年存活率在 R² 組和對照組分別為 93% (95% CI: 87% to 96%) 和 87% (95% CI: 81% to 92%)。試驗中 FL 的病人, OS 的結果較傾向 R² 組較佳 (HR: 0.45; 95% CI: 0.22 to 0.92; P=0.02), FL 病人死亡人數在 R² 組和對照組分別為 11 人和 24 人; 估計 FL 病人兩年存活率在 R² 組和對照組分別為 95% (95% CI: 90% to 98%) 和 86% (95% CI: 79% to 91%), 在 MZL 族群則未顯示兩組間有差異 (HR: 2.89; 95% CI: 0.56 to 14.92), 估計 MZL 病人兩年存活率在 R² 組和對照組分別為 82% 和 94%。出現組織學轉化的病人在 R² 組和對照組分別有 2 人和 10 人, 其中分別有 1 人和 6 人死亡。AUGMENT 試驗治療意向族群的療效指標結果如表七。

安全性族群方面, 在 R² 組和對照組分別包含 176 名和 180 名病人, 其中 71% 和 61% 完成完整治療, 在最後一次用藥後 28 天內出現任何程度的不良事件的比例在 R² 組和對照組分別為 99% 和 96%。在劑量中斷方面在 R² 組和對照組分別有 64% 和 26%, 劑量降低分別有 26% 和 3%, 停藥者分別為 9% 和 5%, 嗜中性白血球減少症是導致 lenalidomide 劑量減少 (18%) 和中斷 (39%) 最常見的不良事件。劑量調整可成功解決嗜中性白血球減少症, 但有 5 名病人 (3%) 仍因此停用 lenalidomide。另外, R² 組和對照組分別有 12% 和 30% 的病人因病情惡化而停止治療。

R² 組和對照組之間, 發生較高的不良事件包含嗜中性白血球減少症 (58% vs. 22%)、便秘 (26% vs. 14%)、白血球減少症 (20% vs. 9%)、貧血 (16% vs. 4%)、血小板減少症 (15% vs. 4%) 和腫瘤惡化 (11% vs. 1%)。相較於對照組, R² 組發

⁸⁸ 次族群包含: 是否曾接受 rituximab、是否大於 65 歲、自最後抗淋巴瘤治療的時間是否大於 2 年、性別、種族是否為白人、地區、先前使用全身性抗淋巴瘤治療是否大於一線、Ann Arbor 分期為 1 至 2 或 3 至 4 期、是否接受先前 rituximab 包含化療的方案、是否對最後一次治療方案具難治性、是否為高度腫瘤負擔 (根據 GELF)、是否具化療抗藥性 (chemoresistant)、是否適用化療 (unfit for chemotherapy, 定義為年齡 ≥ 70 歲, 或 60 至 69 歲且肌酸酐清除率 < 60 mL/min, 或 ECOG 體能狀態得分 ≥ 2)、疾病組織學為 FL 或 MZL。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

生第三級或第四級不良事件的比例較高（69% vs. 32%），發生嗜中性白血球低下合併發燒的比例分別為 3%和 1%，使用生長因子者分別有 36%和 12%。事後分析結果指出，不論 R² 組是否發生第三級或第四級嗜中性白血球減少症，療效結果皆相似。R² 組和對照組發生至少一次嚴重（serious）不良事件者分別有 26%和 14%，常見嚴重不良事件為肺炎，在兩組各有 5 名病人發生；兩組中分別有 2 人、1 人發生的深層靜脈栓塞中，其中來自 R² 組的病人為嚴重不良事件，全體族群中使用過抗血小板和/或抗凝血劑者在兩組分別有 70%、67%的病人。R² 組和對照組分別有 15 人和 26 人死亡，其中分別有 5 人和 18 人死亡歸因於淋巴瘤，且兩組發生致命性不良事件者各有 2 人。詳細 AUGMENT 試驗之安全性指標結果如表八。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表七 AUGMENT 試驗治療意向族群的療效指標結果

變數	治療意向族群				濾泡性淋巴瘤(FL)次族群			
	R ² 組 [¶] (n = 178)	對照組 [†] (n = 180)	HR (95% CI)	P 值	R ² 組 [¶] (n = 147)	對照組 [†] (n = 148)	HR (95% CI)	P 值
PFS 中位數, 月(95% CI)								
IRC 評估	39.4 (22.9 to NR)	14.1 (11.4 to 16.7)	0.46 (0.34 to 0.62)	< 0.0001	39.4 (23.1 to NR)	13.9 (11.2 to 16.0)	0.40 (0.29 to 0.56)	< .0001
研究者評估	25.3 (21.2 to NR)	14.3 (12.4 to 17.7)	0.51 (0.38 to 0.69)	< 0.0001	27.8 (22.1 to NR)	13.9 (11.4 to 16.8)	0.46 (0.34 to 0.63)	< .0001
2 年 PFS 機率, % (95% CI)								
IRC 評估	58 (49 to 65)	36 (29 to 44)	-	-	-	-	-	-
研究者評估	53 (45 to 61)	34 (27 to 41)	-	-	-	-	-	-
最佳反應(IRC 評估), 人								
ORR	138 (78%, 95% CI: 71 to 83)	96 (53%, 95% CI: 46 to 61)	-	< 0.0001	118 (80%, 95% CI: 73 to 86)	82 (55%, 95% CI: 47 to 64)	-	< 0.0001
CR	60 (34%, 95% CI: 27 to 41)	33 (18%) (13 to 25)	-	0.001	51 (35%, 95% CI: 27 to 43)	29 (20%, 95% CI: 14 to 27)	-	0.004
PR	78 (44%)	63 (35%)	-	-	67 (46%)	53 (36%)	-	-
SD	20 (11%)	55 (31%)	-	-	14 (10%)	44 (30%)	-	-
PD 或死亡	7 (4%)	23 (13%)	-	-	7 (5%)	19 (13%)	-	-
未完成/遺漏/基期無疾病證據	13 (7%)	6 (3%)	-	-	8 (5%)	3 (2%)	-	-

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

最佳反應(研究者評估) , 人								
ORR	141 (79% , 95% CI: 73 to 85)	107 (59% , 95% CI: 52 to 67)	-	< 0.0001	-	-	-	-
CR	57 (32% , 95% CI: 25 to 39)	37 (21% , 95% CI: 15 to 27)	-	0.0119	-	-	-	-
PR	84 (47%)	70 (39%)	-	-	-	-	-	-
SD	22 (12%)	56 (31%)	-	-	-	-	-	-
PD 或死亡	6 (3%)	15 (8%)	-	-	-	-	-	-
未完成/遺漏	9 (5%)	2 (1%)	-	-	-	-	-	-
DOR 中位數(IRC 評估), 月 (95% CI)	36.6 (22.9 to NR)	21.7 (12.8 to 27.6)	0.53 (0.36 to 0.79)	0.0015	36.6 (24.9 to NR)	15.5 (11.2 to 25.0)	0.44 (0.29 to 0.68)	0.0001
EFS 中位數 (IRC 評估), 月 (95% CI)	27.6 (22.1 to NR)	123.9 (11.4 to 16.7)	0.51 (0.38 to 0.67)	< 0.0001	39.4 (22.3 to NR)	13.8 (11.0 to 16.0)	0.42 (0.31 to 0.58)	< 0.0001
TTNLT 中位數, 月 (95% CI)	NR (NR to NR)	32.2 (23.2 to NR)	0.54 (0.38 to 0.78)	0.0007	NR (NR to NR)	28.2 (20.8 to NR)	0.43 (0.29 to 0.65)	< 0.0001
TTNCT 中位數, 月 (95% CI)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	0.50 (0.32 to 0.78)	0.0017	-	-	-	-
以下一次抗淋巴 治療之 PFS 中位 數, 月 (95% CI)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	0.52 (0.32 to 0.82)	0.0046	-	-	-	-

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

OS 中位數, 月 (95% CI)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	0.61 (0.33 to 1.13)	-	-	-	-	-
2 年 OS 機率, % (95% CI)	93 (87 to 96)	87 (81 to 92)	-	-	95 (90 to 98)	86 (79 to 91)	0.45 (0.22 to 0.92)	0.02
發生組織學轉化, 人 (%)	2 (1%)	10 (6%)	-	-	-	-	-	-
死亡, 人(%)	-	-	-	-	11(7%)	24(16%)	-	-

¶ R² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。

† 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。

註：95%CI：95%信賴區間(95% confidence interval)；CR：完全反應(complete response)；DOR：反應持續時間(duration of response)；EFS：無事件存活期(event-free survival)；HR：風險比(hazard ratio)；IRC：獨立審查委員會(independent review committee)；NR：未到達中位數(not reach)；ORR：整體反應率(overall response rate)；OS：整體存活(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；PR：部分反應(partial response)；SD：穩定疾病(stable disease)；TTNCT：至下次抗淋巴化療的時間(time to next antilymphoma chemotherapy treatment)；TTNLT：到下次抗淋巴治療的時間(time to next antilymphoma treatment)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表八 AUGMENT 試驗發生因治療中出現不良事件 (treatment-emergent adverse events) 之安全性指標結果 (≥10%病人發生者)

不良事件	R ² 組 [¶] (n = 178)		對照組 [†] (n = 180)	
	所有等級	第 3 或 4 級	所有等級	第 3 或 4 級
嗜中性白血球減少症	102 (58%)	88 (50%)	40 (22%)	23 (13%)
腹瀉	55 (31%)	5 (3%)	41 (23%)	0
便秘	46 (26%)	0	25 (14%)	0
咳嗽	40 (23%)	1 (1%)	31 (17%)	0
疲倦	38 (22%)	2 (1%)	33 (18%)	1 (1%)
發燒	37 (21%)	1 (1%)	27 (15%)	3 (2%)
白血球減少症	36 (20%)	12 (7%)	17 (9%)	3 (2%)
上呼吸道感染	32 (18%)	2 (1%)	23 (13%)	4 (2%)
貧血	28 (16%)	8 (5%)	8 (4%)	1 (1%)
頭痛	26 (15%)	1 (1%)	17 (9%)	0
輸注相關反應	26 (15%)	4 (2%)	24 (13%)	0
血小板減少症	26 (15%)	4 (2%)	8 (4%)	2 (1%)
虛弱無力	24 (14%)	2 (1%)	19 (11%)	1 (1%)
食慾下降	23 (13%)	2 (1%)	11 (6%)	0
肌肉痙攣	23 (13%)	1	9 (5%)	1 (1%)
周邊水腫	23 (13%)	0	16 (9%)	0
腹痛	22 (13%)	2 (1%)	16 (9%)	0
搔癢	21 (12%)	2 (1%)	7 (4%)	0
噁心	20 (11%)	0	23 (13%)	1 (1%)
呼吸困難	19 (11%)	2 (1%)	8 (4%)	1 (1%)
皮疹	19 (11%)	2 (1%)	7 (4%)	1 (1%)
腫瘤惡化	19 (11%)	1 (1%)	1 (1%)	0
ALT 上升	18 (10%)	3 (2%)	15 (8%)	1 (1%)
流感	17 (10%)	1 (1%)	8 (4%)	0
嘔吐	17 (10%)	0	13 (7%)	0
背痛	14 (8%)	0	18 (10%)	0
鼻咽炎	13 (7%)	0	18 (10%)	0

¶ R² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。
† 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。
註：ALT：丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- FL 病人中 POD24 次族群之相對療效[34]

一篇研討會摘要發表有關在初始免疫化療 2 年內復發或惡化 (POD24)^{hh} 的 FL 病人，在 AUGMENT 試驗中接受 R² 組和對照組之相對療效。分析結果指出，AUGMENT 試驗中 295 個 FL 的病人，在 R² 組和對照組分別有 56 人 (38%)、57 人 (39%) 為 POD24；在主要療效指標 PFS 方面，R² 組和對照組相比，POD24 病人的 HR 為 0.41 (95% CI: 0.24 to 0.68)，而非 POD24 者的 HR 為 0.43 (95% CI: 0.28 to 0.65)，兩組皆傾向 R² 組較佳。不論是否為 POD24，在兩組中所有 FL 病人的最佳整體反應率 (ORR) 和完全反應率 (CR) 均有相似的結果。相較於對照組，使用 R² 治療可使 POD24 者之復發或惡化風險降低 59%，且能改善 ORR 和 CR。有關 POD24 狀態對於 R² 治療之相對療效結果如表九。

表九 AUGMENT 試驗中 POD24 狀態對於 R² 治療之相對療效結果

指標	R ² 組 [†]			對照組 [†]		
	所有 FL 病人 (n = 147)	POD24 (n = 56)	非 POD24 (n = 89)	所有 FL 病人 (n = 148)	POD24 (n = 57)	非 POD24 (n = 89)
PFS 中位數，月 (95% CI)	39.4 (23.1 to NR)	30.4 (16.8 to NR)	39.4 (22.9 to NR)	13.9 (11.2 to 16.0)	13.8 (6.7 to 16.9)	13.9 (11.2 to 16.6)
ORR, %	80	80	80	55	51	58
CR, %	35	30	37	20	18	21

[†] R² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。
[†] 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。
 註：95%CI：95%信賴區間(95% confidence interval)；CR：完全反應(complete response)；FL：濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)；ORR：整體反應率(overall response rate)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；POD24：於 24 個月內出現疾病惡化者(progression of disease within 24 months)；NR：未到達中位數(not reach)。

- 70 歲以上次族群之相對療效[35]

一項有關 AUGMENT 試驗中 70 歲以上次族群之研究摘要分析指出，高齡是惰性非何杰金氏淋巴瘤病人的風險因子，因此進行此次族群之事後分析。分析將病人分為 <70 歲和 ≥ 70 歲之次族群，結果指出在 358 名隨機分派的病人中，267 名為年齡 < 70 歲者 (在 R² 組和對照組分別有 131 人和 136 人)，91 名病人年齡 ≥

^{hh} 即病人於 24 個月內出現疾病惡化 (progression of disease within 24 months, POD24)，與較差的預後和存活有關。此處指在起始治療的 2 年內出現復發或惡化者。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

70 歲（在 R² 組和對照組分別有 47 人和 44 人），在 ≥ 70 歲之次族群中在兩治療組的病人基期特性相似。在 < 70 歲和 ≥ 70 歲之次族群中，R² 組的 PFS 均優於對照組，其 HR 分別為 0.41（95% CI: 0.29 to 0.59）和 0.66（95% CI: 0.37 to 1.18）；在 ≥ 70 歲之次族群中 PFS 中位數分別為 24.9 個月與 14.3 個月，而相較於 ≥ 70 歲之次族群，< 70 歲的次族群 PFS 中位數更高，達 39.4 個月。

在 ≥ 70 歲之次族群中，相較於對照組，發生所有等級不良事件差異 10% 以上的不良事件包含嗜中性白血球減少症、便秘、咳嗽、白血球低下、貧血、發燒、搔癢、肌肉痙攣等，腫瘤惡化的發生在 R² 組和對照組則分別為 9% 和 0%。較少年長的病人完成 lenalidomide 治療的 12 個週期（在 < 70 歲和 ≥ 70 歲之次族群分別為 76% vs 57%），且較年長者因為較低的肌酸酐（creatinine）清除率而有較多以低劑量 lenalidomide 10 mg 起始治療（兩次族群分別為 6%、35%）。整體而言，對 ≥ 70 歲的病人 R² 組與對照組之相對療效和安全性與全體族群中報告的療效和安全性相似，有關在年齡次族群之相對療效結果，如表十。

表十 AUGMENT 試驗中年齡次族群之特性與相對療效分析結果

次族群	≥70 歲		<70 歲	
	R ² 組 [¶] (n=47)	對照組 [†] (n=44)	R ² 組 [¶] (n=131)	對照組 [†] (n=136)
病人特性				
FL	34 (72%)	32 (73%)	113 (86%)	116 (85%)
MZL	13 (28%)	12 (27%)	18 (14%)	20 (15%)
療效指標				
PFS 中位數，月 (95% CI)	24.9 (16.4 to NE)	14.3 (11.3 to 27.7)	39.4 (22.9 to NE)	13.9 (9.6 to 16.7)
ORR, 人 (%)	38 (81%)	26 (59%)	100 (76%)	70 (51%)
CR, 人 (%)	12 (26%)	7 (16%)	48 (37%)	26 (19%)
TTNLT 中位數，月 (95% CI)	NE (22.9 to NE)	NE (20.8 to NE)	NE (NE to NE)	28.2 (21.5 to NE)
[¶] R ² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。 [†] 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。 註：95%CI：95%信賴區間(95% confidence interval)；CR：完全反應(complete response)；FL：濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)；ORR：整體反應率(overall response rate)；PFS：無惡化存				

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

活期(progression-free survival)；MZL：邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)；NE：無法估計(not evaluable)；TTNLT：到下次抗淋巴治療的時間(time to next antilymphoma treatment)。

• AUGMENT 試驗 5 年追蹤結果更新[36]

一項發表於 2022 年針對 AUGMENT 試驗的 5 年長期追蹤結果之更新報告摘要顯示，截至 2022 年 1 月 26 日ⁱⁱ，研究追蹤時間中位數為 65.9 個月，根據研究者評估之 PFS 在 R² 組和對照組分別為 27.6 個月、14.3 個月，HR 為 0.50 (95% CI: 0.38 to 0.66)。兩組均未到達 OS 中位數，但 R² 組顯示 OS 有改善，HR 為 0.59 (95% CI: 0.37 to 0.95, P = 0.0285)，5 年的 OS 在 R² 組和對照組分別為 83.2% (95% CI: 76.3 to 88.3) 和 77.3% (95% CI: 70.1 to 83.1)。兩組在長期追蹤的更新資料中，安全性結果與初次分析一致。有關 AUGMENT 試驗 5 年追蹤結果更新之相對療效與安全性之結果如表十一。

表十一 AUGMENT 試驗 5 年追蹤結果更新之相對療效與安全性之結果

指標	R ² 組 [¶] (n = 178)	對照組 [†] (n = 180)	HR (95% CI)	P 值
PFS 中位數, 月	27.6	14.3	0.50 (0.38 to 0.66)	
OS 中位數	NR	NR	0.59 (0.37 to 0.95)	0.0285
5 年 OS 率	83.2% (95% CI: 76.3 to 88.3)	77.3% (95% CI: 70.1 to 83.1)		
TTNLT 中位數, 月	73.1	31.8	0.53 (0.39 to 0.71)	< 0.0001
接受至少一次後續抗淋巴治療	41%	61%		
發生第二原發腫瘤	7%	12%		
因第二原發腫瘤死亡	3 人	6 人		
組織學轉化	10 人	15 人		
[¶] R ² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。 [†] 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。				

ⁱⁱ 原先 AUGMENT 試驗之研究分析截止日為 2017 年 1 月 26 日。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

註：95%CI：95%信賴區間(95% confidence interval)；HR：風險比(hazard ratio)；NR：未到達中位數(not reach)；OS：整體存活(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；TTNLT：到下次抗淋巴治療的時間(time to next antilymphoma treatment)。

• AUGMENT 試驗之日本病人族群分析[37]

一項研究針對在 AUGMENT 試驗中的日本病人進行次族群分析，包含 36 名日本病人，在 R² 組和對照組各 18 人，平均年齡為 61 歲（範圍自 44 至 83 歲），其中 35 名（97%）為 FL 病人，1 名（3%）為 MZL 病人。有 13 名（36%）病人在初次診斷後 2 年內出現復發或惡化，整體而言基期特性與 AUGMENT 試驗全體族群相似，但部分特性在日本和全體族群有差異，包含 ECOG 體能狀態為 0（在日本和全體族群分別為 92% vs 68%）、高度腫瘤負擔（39% vs 51%）、組織學為 MZL（3% vs 18%）、有 B 症狀（0% vs 8%）、先前接受過 rituximab 治療（100% vs 84%）以及對最後一次治療方案具難治性（3% vs 16%）。在 R² 組和對照組，分別有 39%和 17%的病人停藥，常見的原因是因為發生不良事件或疾病惡化。進行第一次減少 lenalidomide 或安慰劑劑量的時間中位數，在 R² 組和對照組分別為 106 天和 186 天，第一次中斷治療的時間中位數為 58 天和 113 天，導致 lenalidomide 劑量降低、中斷或停藥最常見的原因是嗜中性白血球減少症。

相對療效的結果顯示，在主要療效指標 PFS，根據 IRC 評估之結果，R² 組相較於安慰劑組之 HR 為 0.32（95% CI: 0.11 to 0.96），最佳 ORR 在 R² 組和對照組分別為 94%和 56%，CR 率則分別為 17%和 11%。詳細 AUGMENT 試驗中日本病人之相對療效結果如表十二。

表十二 AUGMENT 試驗中日本病人之相對療效結果

指標	R ² 組 [†] (n = 18)	對照組 [†] (n = 18)	HR (95% CI) ^a
IRC 評估結果			
PFS 中位數, 月 (95% CI)	NR (19.7 to NE)	16.5 (11.3 to 30.6)	0.32 (0.11 to 0.96)
2 年 PFS 機率, % (95% CI)	69 (40 to 86)	33 (14 to 55)	
研究者評估結果			
PFS 中位數, 月 (95% CI)	NR (16.7 to NE)	19.3 (13.9 to NE)	0.62 (0.23 to 1.67)
2 年 PFS 機率, % (95% CI)	64 (37 to 82)	44 (22 to 65)	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

最佳反應(IRC 評估)			
ORR, 人(% [95% CI])	17 (94 [73 to 100])	10 (56 [31 to 79])	
CR, 人(% [95% CI])	3 (17 [4 to 41])	2 (11 [1 to 35])	
PR, 人(%)	14 (78)	8 (44)	
SD, 人 (%)	0	6 (33)	
PD/死亡, 人 (%)	0	1 (6)	
無法估計, 人(%) ^b	1 (6)	1 (6)	
最佳反應(研究者評估)			
ORR, 人(% [95% CI])	18 (100 [82 to 100])	12 (67 [41 to 87])	
CR, 人(% [95% CI])	12 (67 [41 to 87])	4 (22 [6 to 48])	
PR, 人(%)	6 (33)	8 (44)	
SD, 人 (%)	0	6 (33)	
DOR 中位數, 月 (95% CI)	NR (13.7 to NE)	19.0 (2.8 to NE)	0.40 (0.13 to 1.25)
EFS 中位數, 月 (95% CI)	NR (17.2 to NE)	16.5 (11.3 to 30.6)	0.36 (0.13 to 0.97)
TTNLT 中位數, 月 (95% CI)	NR (28.5 to NE)	37.1 (26.1 to NE)	0.49 (0.12 to 2.00)
OS 中位數,月(95% CI)	NR (NE to NE)	NR (NE to NE)	NE
[¶] R ² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。 [†] 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。 註：95%CI：95%信賴區間(95% confidence interval)；CR：完全反應(complete response)；DOR：反應持續時間(duration of response)；EFS：無事件存活期(event-free survival)；HR：風險比(hazard ratio)；IRC：獨立審查委員會(independent review committee)；NE：無法估計(not evaluable)；NR：未到達中位數(not reach)；ORR：整體反應率(overall response rate)；OS：整體存活(overall survival)；PFS：無惡化存活期(progression-free survival)；PR：部分反應(partial response)；SD：穩定疾病(stable disease)；TTNLT：到下次抗淋巴治療的時間(time to next antilymphoma treatment)。			

在安全性結果中，在最後一次服藥的 28 天內發生不良事件比例，在 R² 組和對照組分別為 100%和 94%；相較於對照組，R² 組發生頻率較高且差異達 20%以上的不良事件包含輸注相關反應、嗜中性白血球減少症、便秘、腹瀉、咽喉炎、皮疹等。在 R² 組發生第三級或第四級不良反應的比例較高(分別為 67%和 22%)，2 名在 R² 組的病人死亡，分別因為與 lenalidomide 相關的心律不整，和發生第二原發性腫瘤（胃腸道侵襲性類癌[invasive carcinoid tumor of the gastrointestinal

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

tract])。詳細日本安全性族群之相對安全性結果如表十三。

表十三 AUGMENT 試驗日本族群發生所有等級 (≥ 20%病人發生者) 與因治療中出現不良事件之安全性指標結果

不良事件, 人 (%)	R ² 組 [¶] (n = 18)		對照組 [†] (n = 18)	
	所有等級	第 3 或 4 級	所有等級	第 3 或 4 級
輸注相關反應	13 (72)	1 (6)	8 (44)	0
嗜中性白血球減少症	11 (61)	9 (50)	6 (33)	3 (17)
便秘	10 (56)	0	2 (11)	0
咽喉炎	7 (39)	0	5 (28)	0
皮疹	7 (39)	1 (6)	3 (17)	0
腹瀉	7 (39)	0	0	0
淋巴球減少	5 (28)	3 (17)	4 (22)	2 (11)
白血球減少	5 (28)	1 (6)	5 (28)	2 (11)
白血球減少症	5 (28)	1 (6)	2 (11)	0
血小板減少症	5 (28)	0	2 (11)	0
ALT 上升	5 (28)	1 (6)	0	0
斑丘疹	5 (28)	1 (6)	0	0
周邊感覺神經病變	4 (22)	0	3 (17)	0
血液 IgM 降低	4 (22)	0	1 (6)	0

¶ R² 組：lenalidomide, rituximab 治療組。
† 對照組：安慰劑併用 rituximab 治療組。
註：ALT：丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase)；IgM：免疫球蛋白 M (immunoglobulin M)。

B. Lenalidomide 併用 rituximab 應用於 FL 療效之文獻回顧[38]

根據一篇納入 13 篇文獻，包含 9 項試驗的文獻回顧研究結果，其中有 5 項試驗針對先前已接受過治療的 FL 病人，其納入族群之年齡中位數介於 57 至 66 歲。研究中探討相關試驗中 lenalidomide 併用 rituximab 之相對療效與安全性，輔以摘錄試驗結果說明，呈現試驗結果之比較，但未進行臨床指標之統合分析。有關文獻回顧研究中包含先前已接受過治療的 FL 病人試驗之比較如表十四。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表十四 Lenalidomide 併用 rituximab 用於先前已接受過治療的 FL 病人試驗相關臨床試驗之文獻回顧研究比較

試驗(年代)	研究設計	Rituximab 治療	Lenalidomide 治療	ORR/CR (ITT)	第三級以上不良事件	非計畫的停藥	PFS/OS	說明
Tuscano et al. (2014) [39]	開放式作業第二期試驗，納入 NHL 病人，單臂治療組(包含 22 名 FL 病人)。主要指標為反應率。	第 15、22、29、36 天 375mg/m ² ，若未達完全反應者則允許額外使用四劑。	每療程 28 天，在第 1 至 21 天每天 20 mg，直到惡化	77%/41%	55% 嗜中性白血球減少症	20%	PFS 中位數：12.4 個月 TTNT 中位數：37.4 個月	FL 病人中，17 名達整體反應，其中 9 名達完全反應且追蹤 43 個月後尚未達 PFS 中位數。
Chong et al. (2015) [40]	單中心、開放式作業第二期試驗，納入對 rituximab 有難治性之惰性 B 細胞或套細胞淋巴瘤病人，比較 LR 併用 dexamethasone 與否之療效。包含 30 名 FL 病人。主要指標為整體反應率。	在第 9、10、11、12 週 375mg/m ² (共 4 劑，兩組給藥方案相同)	連續至少 20 週，每天 10 mg	65%/35%	34% 嗜中性白血球減少症	14%	PFS 中位數：16.5 個月	26 名 FL 病人中僅有 5 名在最初 8 週的 lenalidomide 治療後達反應；在接受四劑 rituximab 治療後，達反應者增加至 17 人。
AUGMENT (2019) [31]	雙盲、隨機、多中心第三期試驗，納入惰性淋巴瘤	第一週期第 1、8、15、22 天，和第 2-	第 1 至 21 天每天 20 mg，共 12	LR : 80%/35%	LR : 69%	LR : 29%	PFS 中位數：LR :	LR 組的治療完成率及 ≥3 級不良事

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	病人，包含 295 名 FL 病人，比較 LR (n=178)和 R(n=180)的療效。主要療效指標為 PFS。	5 週期的第 1 天 375 mg/m ²	週期	R : 55%/20%	R : 32%	R : 39%	39.4 vs. 14.1 個月 存活 : 93% vs. /84%	件發生率較高。LR 組的 ORR、CR 率和 PFS 中位數、2 年 OS 顯著優於 R 組。生活品質無臨床意義之差異。
CALGB 50401 (2015) [41]	隨機、第二期試驗。納入復發或難治性 FL 病人。比較 LR (n=46) 和 L (n=45)兩組的療效。主要指標為整體反應率。	第一週期第 8、15、22、29 天 375 mg/m ² 第一週期第 1、8、15、22 天 375 mg/m ²	每 28 天的第 1 至 21 天 15 mg/天，第 3 個週期後劑量增加至 25 mg/天，共 12 個週期	LR : 76% /39% L : 53%/20%	LR : 52% L : 58%	LR : 37% L : 64%	PFS 中位數 : 2 years L:1.1 year	LR 組的 ORR 高於 L 組 (76.1% vs 53.3%，P = 0.029)，LR 組的 PFS 中位數較長(2 年 vs 1.1 年)。
MAGNIFY (2019) [42]	多中心、隨機、第三期試驗，納入復發或難治性的惰性淋巴瘤病人，包含 370 名患者(其中 80%為 FL 第 1 至 3A 級病人)，確認 LR 的療效與 LR 或 R 維持治療效果。	第一週期第 1、8、15、22 天，其餘週期的第一天 375 mg/m ²	第 1 至 21 天每天 20 mg，共 12 週期。 LR+LR 組，第 13 至 29 週期，第 1 至 21 天，每次 10 mg	73%/45%	34% 嗜中性白血球減少症	NA	PFS 中位數 : 30.2 個月	35%的病人提早停止 LR 治療(13% 因不良事件，11%因疾病惡化)。

註 1 : LR : lenalidomide, rituximab ; L : lenalidomide ; R : rituximab ; LR+LR : lenalidomide, rituximab 治療後以 lenalidomide, rituximab 維持治療。

註 2 : CR : 完全反應 ; FL : 濾泡性淋巴瘤 ; ITT : 治療意向族群 ; NA : 無法取得 ; NHL : 非何杰金氏淋巴瘤 ; ORR : 整體反應率 ; OS : 整體存活率 ; PFS : 無惡化存活期 ; TTNT : 至下一次治療的時間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本文獻回顧納入之研究，皆為 lenalidomide 併用 rituximab 用於先前已接受過治療的 FL 病人之臨床試驗，從各試驗結果可知 lenalidomide, rituximab 在治療復發或難治性的 FL 病人，相較於單一藥品療法有更高的治療反應率與 PFS 率；然而，其中僅 AUGMENT 試驗與本案藥品之治療方案、劑量、給藥方式相符，已於「A. AUGMENT 試驗」段落敘明。後續仍需要 lenalidomide, rituximab 與 R-benda 或 R-CHOP 等治療方案之直接比較試驗，和 lenalidomide, rituximab 的長期療效結果，以釐清各治療方案在復發性或難治性 FL 病人的治療地位。

C. 間接比較實證研究[43]

根據一項會議論文摘要，以配對調整的間接比較 (match-adjusted indirect comparison, MAIC) 的方式，針對復發或難治性 FL 病人，將 lenalidomide, rituximab (本案治療組合 R²) 與 R-benda 或 R-CHOP 等治療方案比較療效與安全性之差異。研究主要療效指標為 PFS 和 OS，分析的不良事件包含所有等級的噁心或嘔吐、皮疹與肺炎、第 3 至 4 級的嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少合併發燒、腹瀉或結腸炎。若文獻中提供 Kaplan-Meier 曲線，即以數位化方式產生擬似個別病人資料 (pseudo-individual patient data, pseudo-IPD)，並與 AUGMENT 及 MAGNIFY 試驗中的真實個人資料進行比較，以非錨定 (unanchored) 的 MAIC 方法進行調整，以校正不同試驗間可能的效果修飾因子 (effect modifiers) 與預後變項 (prognostic variables)。使用 Cox 比例風險模型與參數存活模型 (parametric survival models) 套用於配對調整後的 IPD 和 pseudo-IPD，配對調整的不良事件資料則以勝算比 (odds ratio) 比較。

在分析比較 3 項 R-benda 研究與 1 項 R-CHOP 研究的彙整資料，並與 AUGMENT 和 MAGNIFY 試驗的資料進行比對。結果顯示在 PFS 方面，R² 和 R-CHOP (HR: 0.94 [95% CI: 0.52 to 1.70], p=0.837)，與 R-benda (HR: 1.26 [95% CI: 0.70 to 2.27], p=0.441) 未達統計上顯著差異；在 OS 方面 R² 和 R-CHOP 無顯著差異 (HR: 0.77 [95% CI: 0.25 to 2.43], p=0.660)，而與 R-benda 的比較則無法取得。不良事件方面，R² 與 R-benda 之間無顯著差異，除了 R² 組有顯著較低的噁心或嘔吐發生率 (17% vs. 50%; OR=0.21 [95% CI: 0.09 to 0.47], p=0.0001)。第 3 級嗜中性白血球減少症方面，R² 組和 R-CHOP 組分別為 48% 和 55% (OR=0.77 [95% CI: 0.42 to 1.40], p=0.386)。本項間接比較分析顯示，R² 與 rituximab 與化療併用治療在復發或難治性 FL 的療效相當。然而，因存在多項限制，結果需審慎解讀。點估計值會隨變數配對能力的不同而有變化，包含先前的 rituximab 治療情況，因為可用的 PFS 資料有限，且因為所有在 R-CHOP 研究中的病人均未接受過 rituximab 而無法在該研究中取得，導致部分效果修飾因子未能成功作為變數納入配對。研究限制包含病人樣本數少、無法同時調整所有潛在的效果修飾因子與預後變項，以及與先前 rituximab 使用相關的異質性問題。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(四) 建議者提供之資料

本案建議者未提供療效相關資料，而本案廠商提供與本案藥品擴增給付於復發或難治性 FL 治療適應症之療效資料，包含 NCCN 公告之 2025 年第 2 版 B 細胞淋巴瘤臨床指引典型 FL (Classic Follicular Lymphoma) 第二線與後續治療指引[12]、NICE 評估報告[22]、AUGMENT 試驗文獻[31]與 PRIMA 試驗長期追蹤結果之文獻[44]。其中 NCCN 典型 FL 第二線與後續治療指引、NICE 評估報告和 AUGMENT 試驗文獻已分別於前段說明；另 PRIMA 試驗長期追蹤結果之文獻[44]係針對以 rituximab 併用化療之長期追蹤 PFS 與 OS 之結果，其中該試驗未包含使用本案藥品 lenalidomide，而無法提供本案藥品應用於先前已接受過治療之 FL 的相對療效。

本案建議者與本案廠商所提供之資料，包括英國 NICE 對於 lenalidomide 應用於 FL 的醫療科技組織的評估建議，與 AUGMENT 試驗文獻，顯示相較於 rituximab 併用安慰劑，lenalidomide, rituximab 有較佳 PFS、OS 等臨床療效指標結果，可支持使用 lenalidomide 併用 rituximab 於先前已接受過治療之 FL 的治療建議。然而臨床上單用 rituximab 於 FL 非主要先前已接受過治療 FL 病人之治療方案，具有相近治療地位之治療方案包含 bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab、rituximab, CHOP、rituximab, CVP、bendamustine，本案建議者或本案廠商未提供本案藥品與其他臨床治療方案相關的直接或間接比較研究結果，而無法評估 lenalidomide, rituximab 與現行先前已接受過治療 FL 病人臨床治療情境之相對療效與安全性比較。

(五) 療效評估結論

1. 療效參考品

本報告根據 WHO ATC code、國際臨床治療指引，輔以我國藥品許可證查詢、現行健保藥品給付規定、臨床專家諮詢等相關資訊，與本案藥品組合 lenalidomide, rituximab 具有相近治療地位，可應用於復發性或難治性 FL 的藥品治療組合，包含：bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab、CHOP, rituximab、CVP, rituximab、bendamustine；上述治療藥品均為合適的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

英國 NICE 於 2020 年 4 月 7 日的評估報告，建議將本案藥品與 rituximab 併用於先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤之治療。在 lenalidomide 上市許可 (marketing authorization) 的範圍內，NICE 建議將 lenalidomide, rituximab 做為先前已接受治療的第 1 級至第 3A 級濾泡性淋巴瘤成人病人之治療選擇；惟英國廠商須根據商

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

業協議提供 lenalidomide。

NICE 認為 lenalidomide, rituximab 為非合併化療之療法，可延長無惡化存活期與整體存活期，且根據英國廠商提供以配對調整 (matching-adjusted) 的間接比較進行與 R-CHOP 和 R-CVP 之比較，亦顯示 lenalidomide, rituximab 相較於 R-CHOP 和 R-CVP 有較佳的 PFS 與 OS，在評估其成本效益之後認為此治療方案在可接受的 NHS 資源範圍內而建議 lenalidomide, rituximab 納入給付。

3. 相對臨床療效與安全性

根據 AUGMENT 試驗結果，相較於單用 rituximab，合併使用 lenalidomide, rituximab 可以顯著改善復發或難治性 FL 病人的 PFS，在各次族群亦均有相似的 PFS 結果，且不良事件的發生率在 lenalidomide, rituximab 和單用 rituximab 之治療相近。整體而言，AUGMENT 試驗包含 FL 和 MZL 的病人，並不限於 FL 的病人族群，雖在分析中提供 FL 之次族群分析，但在各分析指標中仍可能包含 MZL 的病人，解讀時需要留意。此外，AUGMENT 試驗納入的族群為非對 rituximab 有難治性的病人，因此，無法評估在前線治療顯示對 rituximab 之反應不佳或具難治性者，使用 lenalidomide, rituximab 和安慰劑併用 rituximab 之相對療效與安全性。另在尋獲資料與廠商提供資料中，未能取得 lenalidomide, rituximab 和其他先前已接受過治療 FL 病人之第二線以後的治療間直接或間接比較研究完整發表之結果，僅尋獲一篇配對調整間接比較 (MAIC) 研究的研討會摘要；因此，無法評估 lenalidomide, rituximab 與我國現行先前已接受過治療 FL 病人之臨床治療 (如單獨使用 bendamustine、bendamustine, obinutuzumab 或 rituximab、R-CHOP, R-CVP) 間的相對療效與安全性。

本報告主要根據一項多中心、隨機、雙盲第三期臨床試驗 AUGMENT 試驗評估 lenalidomide, rituximab 之相對療效與安全性。AUGMENT 試驗納入惰性非何杰金氏淋巴瘤 (包含 FL 和 MZL 病人)，比較 lenalidomide, rituximab (R² 組) 和安慰劑併用 rituximab (對照組) 之治療效果，共納入 358 名病人，分別有 178 人和 180 人進入 R² 組或對照組。

- 相對療效：

在 AUGMENT 試驗中，主要療效指標無惡化存活期 (PFS) 中，R² 組和對照組之 PFS 中位數分別為 39.4 個月和 14.1 個月 (HR: 0.46; 95% CI: 0.34 to 0.62; P < 0.001)，且在所有預定的次族群分析中的 PFS 改善結果均與全體族群一致，R² 組均顯著優越於對照組，但 Ann Arbor 為第 I 或 II 期者、MZL 族群之結果除外；整體反應率在 R² 組和對照組分別為 78% 和 53%，CR 分別為 34% 和 18%；

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

截至 2017 年 1 月之資料分析時，兩組 OS 均尚未到達中位數，HR 為 0.61 (95% CI: 0.33 to 1.13)，兩年存活率在 R² 組和對照組分別為 93% 和 87%。試驗中 FL 的病人，OS 的結果 R² 組顯著較佳 (HR: 0.45)，FL 病人死亡人數在 R² 組和對照組分別為 11 人和 24 人；估計 FL 病人兩年存活率在 R² 組和對照組分別為 95% 和 86%。

後續相關研究指出，針對在初始免疫化療 2 年內復發或惡化 (POD24) 的 FL 病人，PFS 方面，POD24 的病人 HR 為 0.41；在 70 歲之次族群中，PFS 中位數在 R² 組和對照組分別為 24.9 個月與 14.3 個月，HR 為 0.66，而 < 70 歲之次族群的 PFS 中位數更長，且 HR 為 0.41；日本族群中，PFS 在 R² 組相較於安慰劑組之 HR 為 0.32。而不論是否為 POD24 者、< 70 歲和 ≥ 70 歲或日本族群的病人，其分析結果皆傾向 R² 組相較於對照組有較佳的 ORR、CR 等療效結果。經過 5 年的長期追蹤，分析結果亦顯示在全體試驗 ITT 族群中，PFS 在 R² 組和對照組分別為 27.6 個月、14.3 個月，HR 為 0.50；兩組均未到達 OS 中位數，而在 R² 組 OS 顯著較佳 (HR: 0.59)，5 年的 OS 率在 R² 組和對照組分別為 83.2% 和 77.3%。

- 相對安全性：

在 AUGMENT 試驗之主要分析中，最後一次用藥後 28 天內發生任何程度的不良事件的比例在 R² 組和對照組分別為 99% 和 96%，劑量中斷者分別有 64% 和 26%，停藥者分別為 9% 和 5%，其中導致 lenalidomide 劑量減少和中斷最常見的不良事件為嗜中性白血球減少症。R² 組相較於對照組，發生較多的不良事件包含嗜中性白血球減少症、便秘、白血球減少症、貧血、血小板減少症和腫瘤惡化。R² 組發生第三級或第四級不良事件的比例較高 (69% vs. 32%)，發生至少一次嚴重 (serious) 不良事件者亦較高 (26% vs. 14%)，常見嚴重不良事件為肺炎。死亡人數分別為 15 人和 26 人，其中分別有 5 人和 18 人死亡歸因於淋巴瘤，且兩組發生致命性不良事件者各有 2 人。

另外，較年長的病人完成 lenalidomide 治療的 12 個週期者，相較於 < 70 歲的病人較少 (分別為 76% vs 57%)，且較年長者因為較低的肌酸酐清除率而有較多以低劑量 lenalidomide 10mg 起始治療，然而安全性指標在不同年齡次族群的結果相似。在日本次族群中，R² 組在最後一次服藥的 28 天內發生不良事件比例 (分別為 100% 和 94%) 和發生第三級或第四級不良反應的比例 (分別為 67% 和 22%) 均較高。在 5 年長期追蹤的更新資料中，安全性結果與初次分析結果一致。

4. 醫療倫理

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題之不足，以下摘錄 NICE 與 SMC 評估報告中對於病友意見蒐集之結果。

NICE 評估報告中提及，臨床與病人專家表示對於先前接受過治療的濾泡性淋巴瘤的病人，治療選擇有限，且化療有令人不悅的副作用，任何化療以外的治療都可期待。SMC 的評估報告中指出，蘇格蘭病友團體意見認為 FL 是可治療但不可治癒的疾病，多數病人會與此病共處多年，並在每次復發時均需接受副作用很大的治療。有些病人會有像是疲倦的長期症狀，而影響其工作能力與參與休閒活動的意願與能力；因此對於這種長期的疾病，來自親友的支持非常重要，疾病也會造成照顧者與病人在心理上造成影響。FL 病人出現復發時，可能需要更密集的治療，再以高劑量化療或幹細胞移植治療，其中對於已接受過化療的病人而言，在復發時因為仍需依賴化療，而使部分病人感到憂慮。lenalidomide, rituximab 可能相較於現有治療有更長的緩解期，進而改善病人的生活品質，使其更有能力恢復正常生活，其中 lenalidomide 為口服藥品，比靜脈注射藥品更為方便，有助於減少因就診所耗費的時間與金錢，有些病人認為 lenalidomide, rituximab 提供「無需化療」的選項對心理上是重要的優勢。

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). 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二). 主要醫療科技評估組織之給付建議

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 ^{jj}
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 4 月 26 日止，查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 4 月 26 日止，查無相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2020 年 4 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)：於 2020 年 9 月公告。
電子資料庫	PubMed/Embase/Cochrane/CRD/INAHTA 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一篇經濟評估文獻。

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

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

1. CDA-AMC (加拿大)

至 2025 年 4 月 26 日止，查無 lenalidomide, rituximab 合併用於濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 第二線治療之相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2025 年 4 月 26 日止，查無 lenalidomide, rituximab 合併用於濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 第二線治療之相關醫療科技評估報告。

^{jj} 考量本品用於多發性骨髓瘤治療已於先前完成多份查驗中心醫療科技評估報告，故本報告於此不再深入討論多發性骨髓瘤擴增療程數內容，僅就本品用於濾泡性淋巴瘤第二線治療詳加說明。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2020 年 4 月公告一份關於 lenalidomide, rituximab 合併使用於先前已接受治療濾泡性淋巴瘤之相關醫療科技評估報告，報告最終建議，若在廠商願意根據藥品商業協議 (commercial arrangement) 提供 lenalidomide 之情境下，NICE 建議給付 lenalidomide, rituximab 作為先前已接受治療之濾泡性淋巴瘤 (第 1 級至第 3A 級) 成人病人一種治療選擇。以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交一份分段存活模型 (partitioned survival model)，介入策略為 lenalidomide, rituximab 合併治療，比較策略為 R-CHOP、R-CVP 兩組，療效及健康效用參數如整體存活期 (overall survival, 以下簡稱 OS) 及無惡化存活期 (progression-free survival, 以下簡稱 PFS) 主要來自 AUGMENT 臨床試驗。根據模型結果顯示，lenalidomide, rituximab 與 R-CVP 相比之 ICER 值為 20,156 英鎊/QALY gained。

委員會針對經濟評估內容提出以下幾點評論：(1) 委員會認為，雖然證據審查小組 (Evidence Review Group, 以下簡稱 ERG) 表示狀態轉移模型可能有助於 OS 及 PFS 外推的合理性，而廠商提供 lenalidomide, rituximab 併用相較 rituximab 單用治療 (而不是 R-CHOP 和 R-CVP) 的狀態轉移模型，委員會認為這種做法並不合適，因為 rituximab 單用治療並不是病人在英國國家醫療服務系統 (National Health Service, NHS) 中接受的相關治療；委員會還指出，若採用 lenalidomide, rituximab 併用與 R-CHOP 和 R-CVP 相比之狀態轉移模型本身也具有不確定性。AUGMENT 試驗的資料尚不成熟 (追蹤時間最長為 3.9 年)，且 R-CHOP 和 R-CVP 的有效樣本數較少，委員會同意要準確地估計模型中各健康狀態之間的轉移是困難的，且狀態轉移模型並不能助於驗證分段存活模型。最終，委員會認為分段存活模型是合適的，並不需要加入狀態轉移模型；(2) 在 AUGMENT 試驗中，lenalidomide, rituximab 合併治療的病人在所有健康狀態下的健康相關生活品質值均高於同年齡的一般人口。臨床專家指出，濾泡性淋巴瘤病人在任何健康狀態下的生活品質都不會高於同年齡的一般人口，即使在最好的情況也最多與同年齡的一般人相當。因此，廠商建議將經濟模型中病人健康狀態最好 (即無惡化存活) 的健康相關生活品質值，限制最高不超過已公佈與英國年齡相符的一般人口。廠商透過將 AUGMENT 試驗中觀察到的生活品質相對下降值，加到 PFS 狀態的生活品質值上，來計算疾病惡化後 (無論是否正在治療) 的生活品質值。委員會一致認為此做法是合適的。(3) 委員會根據臨床專家意見，針對廠商假設 lenalidomide, rituximab 的治療效果持續時間為 5 年，其認為是合理的；(4) 針對整體存活 (OS)，廠商在經濟模型中為兩組治療方案 (R-CHOP 與 R-CVP) 選擇了指數分布 (exponential distribution)，以最能反映濾泡型淋巴瘤病人接受這兩種

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療後的平均 20 年預後情形。委員會認為指數分布與觀察到的 Kaplan-Meier 數據具有良好的統計擬合度，並作出結論表示，指數分佈適合推斷整體存活期。(5) 針對 lenalidomide, rituximab 合併治療所進行的標準參數外推結果顯示 lenalidomide, rituximab 合併治療的 PFS 結果反而比 R-CHOP 和 R-CVP 的結果來得差，臨床專家認為此一結果缺乏可信度，委員會認為該 PFS 預估結果可能是由於 AUGMENT 試驗的追蹤時間較短（3.9 年），而 R-CHOP 和 R-CVP 的追蹤時間較長（11.6 年）。廠商為避免 PFS 曲線出現不合理的交叉情形，使用了 AUGMENT 試驗資料，並基於缺乏進一步的試驗數據的情況下，將資料尾端擬合 Weibull 分佈進行外推。ERG 擔心，在可用於外推的病人數較少的情況，透過觀察到的 AUGMENT 數據尾端進行外推，可能高估 lenalidomide, rituximab 的平均 PFS 效益。委員會一致認為，使用觀察到的 AUGMENT 試驗資料並結合 Weibull 分佈外推，是估計 lenalidomide, rituximab 合併治療 PFS 最合適的方法。委員會的結論是，AUGMENT 數據應該從中點外推，而不是從尾端外推，因為這樣可以透過使用相對較大的樣本數來減少外推的不確定性。

ERG 提出的六種不同參數分布方法進行 OS 的外推，還包括 obinutuzumab 與 rituximab 生物相似藥的藥品商業協議（confidential commercial arrangement）；及委員會認為當 lenalidomide, rituximab 及 R-CHOP 和 R-CVP 的 OS，以指數分佈外推，而 R-CHOP 和 R-CVP 的 PFS 以 Weibull 分佈外推，和 lenalidomide, rituximab 先以 AUGMENT 試驗數據之實際值，再於數據中點 Weibull 分佈外推結果所產生的 ICER 值均低於 NICE 一般認為使用 NHS 資源可接受的範圍。因此，委員會建議使用 lenalidomide, rituximab 合併治療作為先前接受過治療的濾泡性淋巴瘤（第 1 級至第 3A 級）的治療選擇。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2020 年 9 月公告一份關於 lenalidomide (Revlimid®) 之相關醫療科技評估報告[46]，報告最終建議，在 NHSScotland 核准之病人藥品可近性方案（Patient Access Schemes, PAS），或在相同或更低的藥品公告價（list price）下，SMC 建議給付 lenalidomide, rituximab 於先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma）（第 1 級至第 3A 級）成人病人。以下針對經濟評估內容進行摘述：

廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis），以分段存活模型（partitioned survival model）為基礎，設定 3 種健康狀態：疾病無惡化期（progression-free）、疾病惡化期（progressed）和死亡，並進一步將疾病惡化期

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(progressed) 分作兩個子健康狀態：仍在治療中 (on-treatment) 與已停止治療 (off-treatment)。採用蘇格蘭國家醫療服務體系 (NHS Scotland) 評估觀點，評估期間為 40 年，以 28 天為一次循環週期 (cycle length)。納入目標族群為先前接受過治療之非 rituximab 難治型 (non rituximab-refractory) 濾泡性淋巴瘤成人病人，介入策略為 lenalidomide, rituximab，比較策略為 R-CHOP、R-CVP 和 R-Benda (rituximab, bendamustine)。此外，廠商還提交一份成本效用分析，比較 lenalidomide, rituximab 相較於 O-Benda (obinituzumab, bendamustine) 用於先前接受過治療且為 rituximab 難治型 (rituximab-refractory) 的濾泡性淋巴瘤成人病人。

對於非 rituximab 難治型病人的基礎分析模型，lenalidomide, rituximab 及 R-chemo 的 PFS、接受下一次抗淋巴瘤治療所需時間 (time to next anti-lymphoma treatment, TTNLT) 及整體存活期 (OS) 來自 AUGMENT 臨床試驗及血液惡性腫瘤研究網絡 (Haematological Malignancy Research Network, HMRN) 登錄資料之非錨定配對校正間接比較 (unanchored MAIC) 的病人；並假設三種 rituximab 加上化療的治療方案具有相等療效；另外，假設 lenalidomide, rituximab 的治療效果為 5 年，之後立即轉換到對照組的惡化、再治療或死亡風險。對於包含 rituximab 難治型 (rituximab-refractory) 的病人群，部分資料來自 MAGNIFY 與 GADOLIN 研究進行的非錨定配對校正間接比較，報告分析中，三組 R-based 化療治療皆假設治療效果相當。

在基礎分析，效用相關參數主要來自 AUGMENT 臨床試驗中收集之 EQ-5D-3L 數據，並以英國一般人口，透過時間交換法 (Time Trade-off Method, TTO) 進行效用值轉換。效用值的範圍為 0.81 (惡化前)、0.78 (惡化-停止治療) 和 0.75 (惡化-正在治療)，並以英國一般人口值作為上限，並根據病人年齡及不良事件之效用值損失進行調整；成本相關參數除了誘導期 (所有治療) 和維持期 (僅對照組) 的藥物成本外，尚包含診斷檢查、病人至血液腫瘤專科醫師 (或護理) 的就診費用、電腦斷層檢查和造血幹細胞移植的費用，還包括不良事件、後續治療及臨終照護的費用。廠商提交一份病人可近性方案 (PAS)，並經由病人可近性評估小組 (patient access scheme assessment group, PASAG) 評估為可在蘇格蘭 NHS 實施。根據 PAS，lenalidomide 依公告價格提供簡單折扣，obinituzumab 設有 PAS 折扣，並已包含在決策結果。基礎分析結果顯示，lenalidomide, rituximab 相較於 R-CHOP 的 ICER 值為 13,561 英鎊/QALYs gained、lenalidomide, rituximab 相較於 R-CVP 的 ICER 值為 19,694 英鎊/QALYs gained、lenalidomide, rituximab 相較於 R-Benda 的 ICER 值為 20,826 英鎊/QALYs gained；另外，由於商業機密 (commercial confidentiality) 和競爭法 (competition law)，SMC 無法公開廠商所提供 obinituzumab 之 PAS 價格所估算之結果，因此在未將 obinituzumab 或 lenalidomide 之 PAS 價格納入推估，即所有的藥品均以公告價格計算下，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

lenalidomide, rituximab 相較於 O-Benda 的 ICER 值為 5,369,405 英鎊/ QALY gained。該結果位於增量成本效益平面圖的西南象限 (SW)，表示 lenalidomide, rituximab 合併治療相較比較組具有較低的 QALYs 和較低的成本。

蘇格蘭 SMC 表示廠商分析的主要限制有：(1) 在非 rituximab 難治型 (non-rituximab-refractory) 病人的整體存活期、無惡化存活期和接受下一線抗淋巴瘤治療所需時間 (TTNLT) 的資料來源為非錨定的配對校正間接比較 (MAIC) 存在一些不足，其中包括使用 HMRN 登錄資料可能導致存活和治療偏差、三種治療方案的樣本數非常小，並排除具影響性的效果修飾因子和預後變數；另，PFS 與 OS 間的增益不一致，並且在 TTNLT 結果似乎存在非比例風險 (non-proportional hazards)；(2) 在 rituximab 難治型 (rituximab-refractory) 病人群中，非錨定的 MAIC 分析方法亦存在一些不足，包含喪失隨機對照比較的優勢，排除相關的預後變數與效應修飾因子。因此 SMC 認為，報告使用 GADOLIN 研究中 obinutuzumab, bendamustine 的療效資料作為對照組具有不確定性；另針對接受 lenalidomide, rituximab 治療的 rituximab 難治型 (rituximab-refractory) 病人缺乏關於 TTNLT 數據資料，SMC 諮詢專家表示，等效性假設具有不確定性；(3) lenalidomide, rituximab 的治療效果持續時間基於臨床專家意見假設為 5 年，改變治療效果的假設，會對 ICER 值產生影響；(4) SMC 認為 lenalidomide, rituximab 治療之臨床情境存在不確定性，rituximab 維持治療和自體幹細胞移植作為後續治療的成本僅在非 rituximab 難治型 (non-rituximab-refractory) 病人之對照組中納入；另部分 rituximab 難治型 (rituximab-refractory) 病人在疾病惡化後仍會接受 rituximab 治療。此外，疾病監測之檢查頻率主要參考 NICE 對於未經治療的濾泡性淋巴瘤之報告資料，儘管如此，這些假設 SMC 認為似乎對 ICER 值影響很小。

綜上，SMC 表示儘管存在上述限制，該經濟評估結果已充分證實 lenalidomide, rituximab 之成本效益。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合本次建議本品擴增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：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Population	納入條件：previously treated follicular lymphoma 排除條件：未設限
Intervention	<u>lenalidomide, rituximab</u>
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、cost-minimization analysis、cost-benefit analysis、cost consequence analysis、cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD、INAHTA、Cochrane、PubMed、Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 4 月 26 日止，以”previously treated follicular lymphoma”、”lenalidomide, rituximab”作為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、INAHTA、Cochrane、PubMed、Embase 進行搜索，經逐一閱讀標題及摘要，並排除與設定之 PICOS 不一致之文獻後，僅有 1 篇為成本效果分析研究[47]，以下簡要說明經濟評估文獻內容摘要：

Thielen 等人[47]於 2021 年發表一篇以分段存活模型 (partitioned survival model) 針對先前已接受治療的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 病人中合併使用 lenalidomide, rituximab (R-LEN) 治療 (介入策略) 與 rituximab (R-mono) 單一治療 (比較策略) 進行經濟效益評估。研究採用荷蘭社會角度觀點之成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)，評估期間為終生，成本結果以 2019 年歐元表示，並進行 4% 折現；健康結果則以折現率 1.5% 計算。研究者將模型設定 3 種健康狀態：疾病無惡化 (progression free, PF)、疾病惡化 (progressive disease, PD) 及死亡，並引用 AUGMENT 臨床試驗 PFS 及 OS 的結果轉換為機率設定模型中 3 種健康狀態的比例，並以一般人口死亡率及 R-LEN 5 年有限治療效果期校正。療效參數及健康狀態效用值 (LYs、QALYs) 主要來自 AUGMENT 臨床試驗；成本包含醫療照護成本、管理和不良事件成本及治療藥品成本相關參數則來自於荷蘭藥品資料庫 (2020 年 4 月)、荷蘭臨床治療指引、rituximab 注射管理成本、藥品核價手冊等。研究結果顯示，R-LEN 相較 R-mono 有較佳的 LYs 及 QALYs。R-LEN 共 1.7 個 QALY，總遞增折現成本 (total incremental discounted cost) 為 67,161 歐元，以社會角度評估觀點而言，R-LEN ICER 值為 40,493 歐元/QALY gained；研究者另以荷蘭醫療付費者觀點分析，R-LEN ICER 值為 37,951 歐元/QALY gained，研究結果顯示，無論何種評估觀點，當 R-LEN 願支付閾值 (willingness-to-pay, WTP) 為 50,000 歐元/QALY gained 時即具有成本效益。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提交一份有關 lenalidomide, rituximab 用於治療濾泡性淋巴瘤之成本效益研究資料[47]，本報告已於前述段落說明，於此不再贅述。

(二) 財務影響

建議者建議擴增給付範圍，包含(1)復發性或難治性濾泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)治療；及(2)多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)，每人終生至多給付24個療程為限，調整為每人終生至多給付36個療程數為限，故本報告就上述擴增範圍分別陳述：

● 復發性或難治性濾泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)治療

1. 建議者推估

建議者推估 lenalidomide, rituximab 合併治療(以下簡稱本品治療組合)擴增給付於復發性或難治性FL病人之治療，未來五年(2026年至2030年)原情境年度藥費約為第一年1.13億元至第五年1.39億元，新情境年度藥費約為第一年1.39億元至第五年1.52億元，新情境下本品治療組合使用人數約為第一年42人至第五年52人，另依據建議者提出之本品新建議給付價格及服藥遵醫囑率，推估本品治療組合年度藥費約為第一年0.54億元至第五年0.67億元(本品年度藥費為第一年0.40億元至第五年0.50億元，併用之rituximab年度藥費為第一年0.14億元至第五年0.17億元)。綜上，於新情境年度藥費，扣除原情境年度藥費後，對健保的藥費財務影響約為第一年0.26億元至第五年0.12億元。建議者採用假設及數據說明如後：

(1) 臨床使用地位

建議者申請本品治療組合健保給付擴增用於「復發性或難治性濾泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)治療」。建議者根據2025年NCCN指引，及根據目前給付規定，認為本品治療組合將取代rituximab合併化學治療組合(R-CHOP/R-CVP^{kk})、obinutuzumab, bendamustine 合併治療(以下簡稱GB)之市場，故設定本品治療組合臨床地位為取代關係。

^{kk} R-CHOP為rituximab合併化學治療(cyclophosphamide, anthracycline, vincristine, prednisone)；R-CVP為rituximab合併化學治療(cyclophosphamide, vinblastine, prednisone)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 目標族群推估

建議者依據 2015 年至 2022 年癌症登記報告[48]中 FL 新發人數採複合成長率 5.61%推估 2026 年至 2030 年 FL 新診斷病人數約為第一年 529 人至第五年 658 人。接續，建議者根據 FL 病程演變緩慢且缺乏症狀，此疾病以觀察性等待 (watchful waiting) 為標準治療方式，其參考 PRIMA 臨床試驗[49]中整體受試族群 (即 R-Base 化療後不管有無進一步接受 Rituximab 維持治療) 之 10 年整體存活率為 80.1%和試驗存活曲線 5 年以上已趨於平緩，再根據自行分析之癌症及死因檔之結果和國外文獻[49]中 FL 病人於未來五年之每年存活率推估，即以 FL 新診斷人數之未來五年累積存活人數，作為 FL 盛行人數約為第一年 2,068 人至第五年 2,573 人。

另外，建議者參考自行分析 2014 年至 2019 年健保資料庫之結果，表示 FL 盛行病人平均 15%至 18%接受 rituximab 治療，故假設盛行病人約 20%接受 rituximab 治療，並參考臨床專家意見考量當年度換藥的 FL 病人中有部分比例可能為不良反應換藥，據此假設該群病人約 20%為疾病惡化進入下一線治療的比例，預估未來五年目標族群人數約為第一年 83 人至第五年 103 人。

(3) 本品治療組合之使用人數推估

建議者假設本品治療組合納入健保給付後市占率未來五年均為 50%，預估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 42 人至第五年 52 人。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者假設原有健保給付之 FL 第二線治療藥品組合，包含 R-CHOP/R-CVP 或 GB，各藥品組合市占比例 GB 為 60%、R-CHOP/R-CVP 為 40%，另考量給付規定，接受 GB 及 R-CHOP/R-CVP 治療的病人均會完成誘導治療和維持治療，因此接受 GB 治療的病人將會接受 3 年治療，而 R-CHOP/R-CVP 的病人會接受 2 年治療，因此接受 GB 治療之病人數為第一年 142 年至第五年 175 人 (接受第一年治療之人數為第一年為 50 人至第五年 62 人，續用人數為第一年 92 人至第五年 113 人)，而接受 R-CHOP/R-CVP 治療人數為第一年 64 年至第五年 80 人 (接受第一年治療的病人數為第一年為 33 人至第五年 41 人，續用人數為第一年 31 人至第五年 39 人)，綜上，接受 GB 和 R-CHOP/R-CVP 治療人數為第一年 206 人至第五年 255 人 (接受第一年治療的病人數為第一年為 83 人至第五年 103 人，續用人數為第一年 123 人至第五年 152 人)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

接續，依仿單建議用法用量與健保給付規定之療程數¹¹，再假設病人平均身高為 170 公分，體重為 55 公斤，體表面積為 1.6 m²，但於 R-CHOP/R-CVP 藥費，建議者考量 CHOP/CVP 化療金額較便宜省略不計，再以 rituximab、Obinutuzumab 及 bendamustine 單一廠牌之健保價推估，GB 及 R-CHOP/R-CVP 各年度療程藥費如下表，綜上推估未來五年原情境年度藥費約為第一年 1.13 億元至第五年 1.39 億元（GB 年度藥費約為第一年 0.96 億元至第五年 1.19 億元；R-CHOP/R-CVP 年度藥費約為第一年 0.16 億元至第五年 0.20 億元）。

藥品治療組合	治療階段	藥品	第一年		第二年		第三年		總計
			療程數	藥費	療程數	藥費	療程數	藥費	
GB	誘導治療	Obinutuzumab	6	117	NA	54	NA	27	199 萬元
		bendamustine	6	萬元	NA	萬元	NA	萬元	
	維持治療	Obinutuzumab	3		6		3		
R-CHOP/R-CVP	起始治療	Rximabitu	1	33.6 萬元	NA	17.1 萬元	NA	NA	50.7 萬元
	維持治療	Rituximab	4		4		NA		

(5) 新情境年度藥費推估

A. 本品治療組合年度藥費：

建議者根據本品仿單建議用法用量，並參考仿單每人最多 12 個用藥週期，再依建議者提出之本品新建議給付價格及 rituximab 單一廠牌之健保支付價，另外參考臨床專家意見考量本品為長期口服藥品，則以服藥遵醫囑率 80% 計算本品年度藥費，綜合上述參數，推估本品治療組合年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 0.67 億元（本品年度藥費為第一年 0.40 億元至第五年 0.50 億元，併用之 rituximab 年度藥費為第一年 0.14 億元至第五年 0.17 億元）。

B. 其他治療組合年度藥費：

建議者假設本品治療組合，主要取代 R-CHOP/R-CVP，R-CHOP/R-CVP 市占率由原情境設定的 40% 下降至新情境的 10%，而 GB 市占率由原情境設定的 60% 下降至新情境的 40%，則 R-CHOP/R-CVP，R-CHOP/R-CVP 及 GB 藥費計算基礎同原情境之設定，預估其他治療組合之年度藥費為第一年 0.84 億元至第五

¹¹ Obinutuzumab, bendamustine (GB) 健保給付規定每位病人首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)；且每位病人最多給付 24 個月 (12 個療程) 維持治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年 0.84 億元 (GB 年度藥費為第一年 0.76 億元至第五年 0.79 億元；R-CHOP/R-CVP 年度藥費為第一年 0.08 億元至第五年 0.05 億元)。

綜上，推估未來五年新情境年度藥費約為第一年 1.39 億元至第五年 1.52 億元。

(6) 財務影響

建議者將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估若本品治療組合納入健保給付，預估未來五年對健保財務影響約為第一年 0.26 億元至第五年 0.12 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者於財務影響分析架構於臨床地位設定未完全納入各取代藥品治療組合，且於新情境及原情境於各藥品設定不同市佔率，則使相關之藥費節省，可能受到市佔率參數之影響；以及目標族群推估未考慮藥品各線別使用人數及參數層層推估，使推估結果具較高的不確定。本報告綜上就建議者之財務影響分析評論，說明如下：

(1) 臨床使用地位

建議者申請本品須與現行健保已給付之 rituximab 合併使用，臨床地位將取代 obinutuzumab, bendamustine 合併治療 (GB) 及 R-CHOP/R-CVP 等 FL 二線治療藥品組合。本報告經檢視健保給付規定，單用 bendamustine 亦可用於 FL 二線治療，因此，本報告認為本品治療組合將取代 R-CHOP/R-CVP、GB 及單用 bendamustine 之部分藥品市場，臨床地位為「取代關係」。另外，本報告經參考國際治療指引[50]及諮詢專家意見，臨床上亦會使用 rituximab, bendamustine 合併治療 (RB)，雖經查相關給付規定及仿單適應症範圍未明列 RB 相關規定，惟考量健保給付規定 rituximab 未限定使用線別，且根據國際治療指引及專家意見，本報告另將 RB 納入情境分析，以評估可能的財務影響。

(2) 目標族群推估

建議者根據癌登 5 年累積存活之新發人數推估之 FL 盛行人數，再以自行分析 FL 盛行病人平均每年約 15-18% 接受 rituximab，最後以每年 20% 推估；接續，再以上述健保資料庫分析結果，假設每年約有 22% 進行換藥，並經諮詢臨床專家後，最後以 20% 推估疾病惡化進入下一線治療比例。本報告認為建議者以此推估將無法判斷病人接受治療之線別，則無反應建議者欲推估之目標族群。除此以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

外，本報告參考國內文獻[51]，約 72%病人第一線接受含 rituximab 治療，其中在開始治療後的 24 個月內，有約 32.8% 的病人出現疾病進展，因此與建議者假設之參數具有一段落差，並且建議者未提供自行分析之數據內容，本報告難以檢視分析結果之正確性及合理性。本報告考量建議者透過層層推估可能增加推估結果之不確定性，因此本報告嘗試以 2019 年至 2023 年健保資料庫分析 rituximab、obinutuzumab、bendamustine 藥品治療組合於 FL 二線治療之用藥人數，並參考 Gazyva 醫療科技評估報告中 2018 年健保資料庫 bendamustine 單用及 rituximab, bendamustine 合併治療之佔比，排除 rituximab, bendamustine 合併治療之病人數後，預估未來五年（2026 年至 2030 年）目標族群人數約為第一年 452 人至第五年 661 人。

(3) 本品治療組合使用人數推估

建議者假設本品治療組合納入健保給付後未來五年市占率均為 50%，本報告暫沿用建議者假設，據以推估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 226 人至第五年 331 人。另考量建議者並未說明市佔率假設依據參考來源，本報告經諮詢專家意見表示，本品治療組合未來五年市占率約為 20%，故另於敏感度分析呈現可能的財務影響。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者在各治療組合之療程費用中，若涉及病人體表面積之用法用量，建議者設定病人平均身高 170 公分，體重 55 公斤，體表面積為 1.6 m² 估算，本報告經參考 GADOLIN 臨床試驗[53]檢視病人特性，病人年齡中位數約 63 歲、性別比男性約 56%-57%、女性約 43%-45%，本報告接續參考 2017 年至 2020 年國民營養健康狀況變遷調查[54]，以性別比加權校正病人平均身高約 163 公分，體重 66 公斤，體表面積 1.7m² 於後續推估。

此外，建議者於計算 R-CHOP/R-CVP 藥費時，在「起始治療」之療程數有低估之虞，因根據仿單，若 rituximab 和 CVP (cyclophosphamide, vincristine 和 prednisolone)化學療法併用時的建議劑量為每個週期 375 毫克/平方公尺體表面積，共需要進行 8 個週期(21 天/週期)，故本報告據此進行校正。另考量 rituximab、bendamustine 有多個廠牌，建議者僅以單一廠牌估算恐無法正確推估藥費，故本報告經參考 2023 年健保藥品使用量[55]，據以計算平均加權藥價，並接續根據仿單建議用法用量與健保給付規定估算各藥品治療組合年度藥費。相關推估論述如下：

A. 各藥品治療組合使用人數：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告假設接受 OB 的病人均會完成誘導治療和維持治療，接受 R-CHOP/R-CVP 的病人均會完成起始治療和維持治療，單用 B 治療的病人均會完成 8 個週期（21 天/週期）治療，因此接受 OB 及 R-CHOP/R-CVP 治療的病人將會接受 3 年治療，單用 B 治療的病人將會接受 1 年治療，據以推估接受 OB 治療人數約第一年 27 人至第五年 108 人（第一年治療的病人數為 27 人至第五年 39 人，後續年度之續用人數為第二年約 27 人至第五年 69 人）；接受 R-CHOP/R-CVP 治療人數為第一年 387 人至第五年 1,547 人（接受第一年治療的病人數為第一年為 387 人至第五年 566 人，後續年度之續用人數為第一年約 387 人至第五年 981 人）；接受單用 B 治療人數約第一年 38 人至第五年 56 人。

B. 各藥品治療組合年度藥費：

本報告接續估算 OB、R-CHOP/R-CVP 及單用 B 各年度療程藥費如下表，據以推估未來五年各藥品治療組合年度藥費約為第一年 2.38 億元至第五年 4.81 億元（OB 年度藥費為第一年 0.34 億元至第五年 0.74 億元；R-CHOP/R-CVP 年度藥費為第一年 1.91 億元至第五年 3.87 億元；單用 B 年度藥費為第一年 0.14 億元至第五年 0.20 億元）。

綜上，本報告預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 2.38 億元至第五年 4.81 億元。

藥品治療組合	治療階段	藥品	第一年		第二年		第三年		總計
			療程數	藥費	療程數	藥費	療程數	藥費	
OB	誘導治療	Obinutuzumab	6	125.1	NA	53.6	NA		
			6	萬元	NA	萬元	NA		
	維持治療	bendamustine					17.9		196.7
			4		6		2	萬元	萬元
R-CHOP/R-CVP	起始治療	Rximabitu	8	49.4	NA	17.1	NA		
				萬元		萬元		4.3	70.7
	維持	Rituximab	3		4		1		

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

持 治 療								
單用 B	Bendamustine	8	35.7 萬元	NA	NA	NA	NA	35.7 萬元

(5) 新情境年度藥費推估

本報告考量建議者於臨床地位設定未完全納入各二線取代藥品治療組合，且只考慮本品之服藥遵醫囑率，則有低估本品藥費之虞，另外因新舊情境之各治療組合之市佔率變化，將使財務影響不只是本品治療藥品之取代藥費節省，可能包括因市佔率改變而導致之其他治療組合之藥費節省，因此在整體財務影響估算上具有不確定性。本報告針對建議者相關推估評論如下：

A. 本品治療組年度藥費：

建議者根據本品仿單建議用法用量及給付規定上限(每人最多 12 個用藥週期)，並參考專家意見假設本品服藥遵醫囑率 80% 進行推估，本報告考量本品治療組合之治療時間，與已給付藥品相比，並無較長用藥期間，且此參數假設僅考慮於本品，在併用藥品及其他已給付藥品均未同時考量此參數，有明顯低估本品藥費之虞，故本報告未將此參數納入考量。接續，本報告依建議者提出之新建議給付價計算，據以估算接受本品治療組合人數約為第一年 226 人至第五年 331 人，本品治療組年度藥費約為第一年 3.55 億元至第五年 5.20 億元(本品年度藥費為第一年 2.72 億元至第五年 3.99 億元，併用之 rituximab 年度藥費為第一年 0.83 億元至第五年 1.21 億元)。

B. 其他治療組年度藥費：

建議者假設本品治療組合市佔率為 50%，本報告根據健保資料庫分析結果各藥品治療組合市佔比例進行校正。OB、R-CHOP/R-CVP 及單用 B 藥費計算基礎皆同原情境之設定，預估未來五年其他治療組年度藥費約為第一年 1.19 億元至第五年 2.40 億元(OB 年度藥費為第一年 0.16 億元至第五年 0.36 億元；R-CHOP/R-CVP 年度藥費為第一年 0.96 億元至第五年 1.93 億元；單用 B 年度藥費為第一年 0.07 億元至第五年 0.10 億元)。

綜上，本報告預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 4.74 億元至第五年 7.60 億元。

(6) 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估若本品治療組合納入健保給付，預估未來五年對健保財務影響約為第一年 2.35 億元至第五年 2.79 億元。

(7) 情境分析

本報告經參考國際治療指引[50]及諮詢專家意見，另納入 RB 進行情境分析以評估可能的財務影響，設定本品治療組合將取代 R-CHOP/R-CVP、OB、單用 bendamustine 及 RB 部分藥品市場，預估未來五年本品治療組合使用人數約為第一年 272 人至第五年 422 人；本品治療組合年度藥費約為第一年 4.27 億元至第五年 6.63 億元（本品年度藥費約為第一年 3.28 億元至第五年 5.08 億元；併用之 rituximab 年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 1.55 億元）；新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，推估未來五年對健保財務影響約為第一年 2.81 億元至第五年 3.53 億元。

- **多發性骨髓瘤（multiple myeloma，MM），每人終生至多給付 24 個療程為限，調整為每人終生至多給付 36 個療程數為限**

1. 建議者推估

建議者建議修訂給付規定 9.43.lenalidomide（如 Revlimid）用於多發性骨髓瘤治療，每人終生至多給付 24 個療程延長至終生至多給付 36 個療程上限，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用量約為第一年 139,725 錠至第五年 139,725 錠，本品年度藥費約為第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元，因此新增之本品年度藥費即為對健保的財務影響，約為第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元。建議者採用假設及數據說明如後：

(1) 臨床使用地位

建議者認為擴增多發性骨髓瘤治療每人終生療程給付上限，為於現行原 24 個療程上限使用下，新增療程使用至 36 個療程給付上限規定，故設定本品臨床地位為新增關係。

(2) 新增本品治療組合之使用量推估

建議者採使用量推估法，參考 SWOG-S0777 臨床試驗[56, 57]無惡化存活期（PFS）曲線估計療程數增加的平均使用量。建議者首先假設 Rd 曲線下面積（Area

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Under Curve, AUC) 可計算得出擴增療程數本品使用量增加的比例，並以無惡化存活期平均數 (mean PFS) 作為病人平均療程數 (mean cycle) 參數，接續利用 AUC 估算無惡化存活期平均數 (mean PFS)，並以每 3 個月切割計算梯形面積^{mmm}進一步依序累加，粗略估計第二年及第三年之平均療程數，據以計算擴增至 36 個療程平均用量增加比例約為 32.7%。並考量臨床實際情境病人長期用藥遵從性不如臨床試驗結果，故假設病人用藥遵從比例 65%，據以推估未來五年平均使用量增加比例約為 21.3%。

接續，建議者依自行分析 2023 年至 2024 年資料庫本品申報量結果估算成長率，假設本品整體成長使用量持平下，預估未來五年本品使用量約為第一年 139,725 錠至第五年 139,725 錠。

(3) 新增本品治療組合年度藥費推估

建議者依上述推估，擴增給付療程上限後，新增本品治療組合之使用量，再依本品新建議支付價推估，但建議者考量本品治療組合中併用之 dexamethasone 藥品之藥費較低，故未納入估算，只估算本品新增之年度藥費，故預估未來五年本品治療組合年度藥費約為第一年 0.13 億元至第五年 0.13 億元。

(4) 財務影響

建議者認為此次擴增本品治療組合之療程數於臨床地位屬新增關係，故本品治療組合新增年度藥費即為財務影響。

2. 查驗中心評論與推估

建議者財務影響分析架構採使用量回推，本報告認為，建議者引用之試驗資料病人族群及本品使用量所反應之病人群並不完全相符，恐無法以此方式外推擴增本品治療組合每人終生給付療程上限規定後，預期受影響之各線別病人群，使財務影響評估具有不確定性。本報告針對建議者所做之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床使用地位

依據現行健保給付規定，原有每人 24 個療程終生給付上限，擴增至 36 個療程終生給付上限，為增加病人療程數之使用，建議者設定本品臨床地位為新增關係，本報告認為此假設應屬合理。

^{mmm} 建議者推估無惡化存活期 (PFS) 曲線下之梯形面積 12 個月約 10.13、24 個月約 7.58、36 個月約 5.79。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(2) 目標族群人數推估

建議者財務影響分析架構以使用量回推，並參考 SWOG-S0777 臨床試驗[56, 57]之 PFS 結果及自行分析資料庫申報量，設定本品治療組合平均劑量強度為 80%及服藥遵醫囑率為 65%，據以推估本品治療組合預期增加之使用量比例。本報告考量近年健保署陸續納入不同治療組合於 MM 治療，因此本品治療組合可能於各線別使用比例增加，而建議者使用之 SWOG-S0777 之臨床試驗[56, 57]為 MM 初始治療之試驗結果，且健保署公佈之本品使用量，其為含括本品治療組合於 MM 不同線別之總申報量，因此建議者引用之臨床試驗及本品申報量所反應的病人數不完全相符，恐無法以此方式進行外推。故本報告改以癌症登記報告之多發性骨髓瘤新發人數，再依各線別可能治療情形推估未來擴增本品治療組合療程數之病人數。本報告依據 2017 年至 2022 年癌症登記報告，以複合成長率預估多發性骨髓瘤新發人數，並以 2022 年癌症登記報告「未有首次治療申報紀錄」比例 7.6%[48]，計算一線可接受治療的病人數約為第一年 944 人至第五年 1,160 人。接續，參考查驗中心相關醫療科技評估報告[58-60]，假設不適合移植比例 77%、適合移植比例 23%，據以推估未來五年不適合移植者約為第一年 727 人至第五年 893 人；適合移植者約為第一年 217 人至第五年 267 人。

本報告參考專家意見及國內相關文獻[61]，考量本品治療組合臨床上作為多發性骨髓瘤各線別治療方案中之 backbone 藥物，常作為主力藥物或核心藥物輔以其他藥品治療使用，故於後續進行各線別療程數之病人數推估。本報告首先參考仿單相關臨床試驗[57, 62-67]之 PFS 結果，計算病人可用療程數，接續扣除已使用現行 24 個療程數給付上限數量，估算尚有療程數需額外使用之含本品各線別治療組合，同時納入各線別存活病人疾病惡化復發進下一線比例接續推估。接續，參考專家意見及查驗中心相關醫療科技評估報告[58]，設定各線別藥品治療組合市占率，據以推估各線別含本品治療組合^m已使用達現行 24 個療程給付規定上限且可能用至 36 個療程的目標族群病人數。推估方式論述如後：

- 不適合移植者：第一線、第二線、第三線已達目前給付上限 24 個療程，因擴增療程數至 36 個療程，可能增加使用療程數之目標族群病人數約為第一年 859 人至第五年 1,062 人。

A. 第一線治療人數：第一線藥品治療組合包含 VTd、VRd 及 Rd，含本品之第一線藥品治療組合包含 VRd 及 Rd。

^m 多發性骨髓瘤各線別治療組合 Rd=lenalidomide, dexamethasone (本品治療組合)；VRd=bortezomib, lenalidomide, dexamethasone；DRd=daratumumab, lenalidomide, dexamethasone；DVTd=daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone、VTd=bortezomib, thalidomide, dexamethasone、NRd=ixazomib, lenalidomide, dexamethasone

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- ✓ 第一線接受 VRd 治療：本報告參考專家意見將 VRd 治療市占率假設 25%，再根據 SWOG-S0777 臨床試驗[57]，VRd 之 PFS 為 40.77 個月，依仿單用法用量推估約使用 47 個療程，其中使用 Rd 治療之病人將於第 2 年其治療的療程數會達目前給付規定 24 個療程上限，Rd 擴增至 36 個療程，則病人將於第 2 年增加使用 5 個療程，於第 3 年增加使用 7 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估第一線 VRd 病人數約為第一年 336 人至第五年 413 人。
 - ✓ 第一線接受 Rd 治療：本報告參考專家意見假設市占率 15%，再根據 SWOG-S0777 臨床試驗[57]，Rd 之 PFS 為 28.98 個月，依仿單用法用量之療程數約 32 個療程，此病人群將於第 2 年其治療的療程數會達目前給付規定 24 個療程上限，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則病人將於第 2 年增加使用 2 個療程，於第 3 年增加使用 6 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估一線 Rd 病人數約為第一年 202 人至第五年 248 人。
- B. 第二線治療人數：本報告進一步參考國內相關文獻[68]，設定第一線 VTd 治療後逐年復發進入第二線比例病人數接續推估；一線 Rd 參考 SWOG-S0777 臨床試驗[57]，Rd 的 PFS 為 28.98 個月，推估病人於第 3 年進入第二線治療，接續再依含本品之第二線藥品治療組合包含 DRd、Rd 及 NRd 推估可能接受 Rd 擴增療程數治療之病人數。
- ✓ 第一線接受 VTd 治療：
 - 第二線接受 DRd 治療：本報告參考醫療科技評估報告[58]，假設第一線 VTd 治療後接受第二線 DRd 市占比為 66%，再依 POLLUX 試驗延長分析結果[67]，雖此試驗為 DRd 之 2 線上以上之結果，此參數可能存在不確定性，但本報告考量此結果為長期追蹤結果，並以較保守之參數進行估算，故依 DRd 之 PFS 中位數 44.5 個月進行保守推估，再依仿單用法用量推估約使用 49 個療程數，因此接受 DRd 治療之病人群將於第 2 年其 Rd 的療程數會達目前給付上限 24 個療程，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則病人將於第 2 年增加使用 2 個療程，於第 3 年增加使用 10 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估第一線 VTd 治療後第二線 DRd 之病人數為第一年 292 人至第五年 362 人。
 - ✓ 第一線接受 Rd 治療：
 - 第二線接受 DRd 治療：本報告參考相關醫療科技評估報告[58]，假設第一線 Rd 治療後接受第二線 DRd 市占比為 17%，依 POLLUX 試驗延長分析結果[67]，DRd 的 PFS 中位數為 44.5 個月，再依仿單用

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

法用量推估療程數約 49 個療程數，但考量此病人群於第一線已接受 Rd 的 32 個療程，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則病人將於當年度增加使用 4 個療程，推估第一線 Rd 後接受第二線 DRd 之病人數約為第一年 17 人至第五年 21 人。

第二線接受 NRd 治療：本報告參考相關醫療科技評估報告，假設第二線接受 NRd 治療之市占率為 6%[58]，再依仿單[69]之 TOURMALINE-MM1 試驗，NRd 組的 PFS 中位數為 20.6 個月，以仿單用法用量推估約使用 23 個療程數合計含本品第二線藥品治療組合已達給付上限 24 個療程，因擴增至 36 個療程，可能新增使用療程數之病人數約為第一年 315 人至第五年 391 人。

C. 第三線治療人數：

- ✓ 第一線接受 VTd 治療且第二線接受 Rd 治療後，第三線接受 NRd 治療：

參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]假設市占率為 20%，並參考文獻[63]，過去曾接受第一線治療之 MM 病人，第二線接受 Rd 治療的 PFS 中位數約 18.4 個月，再參考仿單用法用量推估約使用 20 個療程，接續，依仿單[69]之 TOURMALINE-MM1 試驗，NRd 組的 PFS 中位數為 20.6 個月，再依仿單用法用量推估約使用 23 個療程，綜合上述，第三線接受 NRd 治療時，Rd 使用療程數將達給付上限 24 個療程，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則三線接受 NRd 病人將於當年度增加使用 2 個療程，於下一年度增加使用 10 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估一線接受 VTd 治療且第二線接受 Rd 治療後，第三線接受 NRd 治療之病人數為第一年 6 人至第五年 8 人。

- 適合移植者：第二線、第三線超過目前給付上限 24 個療程之目標族群病人數約為第一年 212 人至第五年 271 人。

A. 第二線治療人數：含本品第二線藥品治療組合包含 VRd、Rd、DRd 及 NRd。接續參考 CASSIOPEIA 試驗或 UPFRONT 試驗[72, 73]，設定第一線 DVTd、VTd 治療後逐年復發進入第二線比例推估第二線治療人數。

- ✓ 第一線接受 VTd 治療：

- 第二線接受 DRd 治療：本報告參考醫療科技評估報告[58]假設第一線 VTd 治療後接受第二線 DRd 市占比為 66%，再依 POLLUX 試驗延長分析結果[67]，雖此試驗為 DRd 於 2 線以上治療結果，此參數可能存在不確定性，但本報告考量此結果為長期追蹤結果，並以較

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

保守之參數進行推估，故依 DRd 之 PFS 中位數 44.5 個月估算，再依仿單法用量推估約使用 49 個療程數，因此接受 DRd 治療之病人群將於第 2 年其 Rd 的療程數會達目前給付上限 24 個療程，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則病人將於第 2 年增加使用 2 個療程，於第 3 年增加使用 10 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估推估第一線 VTd 治療後第二線 DRd 之病人數為第一年 173 人至第五年 221 人。

B. 第三線治療人數：含本品第三線藥品組合為 NRd，本報告進一步參考相關文獻[63-65, 69]PFS 結果，設定一線治療且接受第二線 VRd、Rd、DRd 及 NRd 治療後，根據 PFS 及 Xpovio 及相關醫療科技評估報告假設之市佔率推估進入三線治療之病人數。

✓ 第一線接受 DVTd 治療且第二線接受 VRd 治療：

- 第三線接受 NRd 治療：根據文獻[64]第二線 VRd 之 PFS 為 20 個月，依其仿單用法用量推估約使用 24 個療程，市佔率參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]及相關醫療科技評估報告[58]調整為 57%，接續參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]假設接受第三線 NRd 治療之市佔率為 20%，並依仿單[69]PFS 為 20.6 個月和仿單用法用量推估約使用 23 個療程，綜上，第三線接受 NRd 治療時，Rd 使用療程數已超過給付上限，因此當 Rd 擴增至 36 個療程，則第三線接受 NRd 病人將於當年度增加使用 4 個療程，於下一年度增加使用 8 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估第一線接受 DVTd 治療且第二線接受 VRd 治療後，第三線接受 NRd 治療之病人數為第一年 21 人至第五年 27 人。

✓ 第一線接受 DVTd 治療且第二線接受 Rd 治療：

- 第三線接受 NRd 治療：根據美國 FDA 核准摘要提及 MMY3003 臨床試驗[63]，第二線 Rd 之 PFS 為 18.4 個月，並依仿單用法用量推估約使用 20 個療程數，市佔率參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]及查驗中心相關醫療科技評估報告[58]調整為 37%，接續參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]假設第三線接受 NRd 治療之市佔率為 20%，並依仿單[69]PFS 為 20.6 個月和用法用量推估約使用 23 個療程，同時考慮第二線及第三線 Rd 使用之療程數及 Rd 療程數上限後，第三線接受 NRd 治療時，將於當年度使用原給付上限之 4 個療程外，將增加使用 2 個療程，並於下一年度增加使用 10 個療程，故

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

同時考量隔年續用之病人數，推估第一線接受 DVTd 治療且第二線接受 VRd 治療後，第三線接受 NRd 治療之病人數為第一年 14 人至第五年 18 人。

- ✓ 第一線接受 VTd 治療且第二線接受 Rd 治療：
 - 第三線接受 NRd 治療：第二線 Rd 根據美國 FDA 核准摘要提及 MMY3003 臨床試驗[63]，其 PFS 為 18.4 個月，再依仿單用法用量推估約使用 20 個療程，市占率參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]及相關醫療科技評估報告[58]調整為 6%，接續參考 Xpovio 醫療科技評估報告[71]假設接受第三線 NRd 治療之市占率為 20%，並依仿單[69]PFS 為 20.6 個月和用法用量推估約使用 23 個療程，同時考慮第二線及第三線 Rd 使用之療程數及 Rd 療程數上限後，第三線接受 NRd 治療時，將於當年度使用原給付上限之 4 個療程外，將增加使用 2 個療程，並於下一年度增加使用 10 個療程，故同時考量隔年續用之病人數，推估第一線接受 VTd 治療且第二線接受 Rd 治療後，第三線接受 NRd 治療之病人數為第一年 4 人至第五年 5 人。

合計含本品第三線藥品治療組合可能用至 36 個療程的病人數約為第一年 39 人至第五年 50 人。

綜上，本報告預估未來五年合計不適合移植及適合移植可能用至 36 個療程之目標族群病人數約為第一年 1,072 人至第五年 1,332 人。

(3) 本品治療組合使用人數推估

本報告考量擴增本品療程給付上限僅限本品單一廠牌使用，故假設擴增給付所增加之療程數之本品市占率為 100%，故目標族群人數即為擴增給付規定後，新增本品治療組合之使用人數第一年 1,072 人至第五年 1,332 人。

(4) 本品治療組合年度藥費推估

本報告考慮各線別各年度本品治療組合之新增療程數，另同建議者考量本品治療組合中併用之 dexamethasone 藥品之藥費較低，故未納入估算，只估算本品新增之年度藥費，再依建議者提出之新建議支付價格及仿單用法用量，推估未來五年本品治療組合新增年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 4.92 億元（不適合移植之本品治療組合年度藥費約為第一年 3.15 億元至第五年 3.89 億元；適合移植之本品治療組合年度藥費約為第一年 0.81 億元至第五年 1.02 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

(5) 財務影響推估

本報告預估若擴增現行本品治療組合多發性骨髓瘤治療每人終生療程給付上限，自原 24 個療程延長至 36 個療程，新增之本品治療組年度藥費即為對健保之財務影響。

● 本品於目前已給付適應症之降價節省

本報告考量建議者分別於本品不同規格量提供新建議給付價，因此本報告依健保署 2019 年至 2023 年公佈之 lenalidomide 5 MG 及 10MG - 25MG 之藥品申報量推估未來五年 lenalidomide 5 MG 及 10MG - 25MG 規格之使用量，再依 2023 年本品於不同規格之市佔率，估算本品於不同規格之使用量後，再依本次建議之新給付價格扣除目前健保支付價，預估未來五年本品降價之節省為第一年 0.07 億元至第五年 0.12 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本報告依 2025 年 9 月藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及建議者新建議支付價格更新財務影響，預估未來五年本品於「濾泡性淋巴瘤」使用人數為第一年 230 人至第五年 330 人，本品年度藥費為第一年 1.36 億至第五年 1.99 億元，藥費財務影響約為第一年 0.99 億元至第五年 0.79 億元。

延長「多發性骨髓瘤(MM)」給付療程上限部分，另外以申報使用量為基礎，本報告預估未來五年於 MM 適應症中需延長療程者為第一年 1,170 人至第五年 1,300 人，推估延長療程用量提升比例約增加 39%，再依不同劑量佔比，推估 25mg、15mg、10mg 規格增加約 4.2 萬錠、5mg 規格約 1,700 錠，以新建議支付價格計算，本品年度藥費為第一年 3.85 億至第五年 3.46 億元，扣除現行健保支付價預估之藥費，推估藥費財務影響為第一年節省 0.35 億元至第五年節省 0.32 億元。綜合上述，本案兩適應症合計財務影響為第一年 0.64 億元至第五年 0.47 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. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology* 2022; 97(12): 1638-1651.
2. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 2014; 135(9): 2146-2156.
3. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2016; 127(17): 2055-2063.
4. Smyth E, Cheah CY, Seymour JF. Management of indolent B-cell Lymphomas: A review of approved and emerging targeted therapies. *Cancer Treatment Reviews* 2023; 113: 102510.
5. Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2018; 131(6): 595-604.
6. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020; 34(4): 631-646.
7. 國民健康署. 中華民國 111 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=18683>. Published 2024. Accessed April 8, 2025.
8. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol* 2019; 37(2): 144-152.
9. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquière H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016; 91(11): 1096-1101.
10. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, et al. Follicular lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2019; 5(1): 83.
11. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 298-308.
12. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Published 2025. Accessed April 9, 2025.
13. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2023; 37(1): 18-34.
14. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, Staiger AM, Ott G, Horn H. Follicular

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)* 2023; 15(3):785.
15. 食品藥物管理署. 瑞復美膠囊仿單.
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQ1000Result?licBaseId=58CE749E-BAE2-40F8-97BB-8124B1A59E32>. Accessed April 18, 2025.
 16. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Apr 18, 2025.
 17. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材許可證相關查詢.
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed April 18, 2025.
 18. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2025. Accessed April 18, 2025.
 19. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cda-amc.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed April 18, 2025.
 20. PBAC. Public Summary Documents by Product.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed April 18, 2025.
 21. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards.
<https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed April 18, 2025.
 22. NICE. Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627>. Published 2020. Accessed April 18, 2025.
 23. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed April 18, 2025.
 24. SMC. lenalidomide (Revlimid). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-full-smc2281/>. Published 2020. Accessed April 18, 2025.
 25. Sehn LH, Luminari S, Scholz CW, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: results from a Phase 3 Study (inMIND). *Blood* 2024; 144: LBA-1.
 26. Lansigan F, Andorsky DJ, Coleman M, et al. IBCL-081 MAGNIFY Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed by Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Complete Induction Phase Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; 22: S384.
 27. Scholz CW, Bartlett NL, Nastoupil L, et al. A phase III trial (go42909)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- evaluating mosunetuzumab in combination with lenalidomide (m-len) versus rituximab-lenalidomide (r-len) in patients with relapsed/refractory (r/r) follicular lymphoma (fl). *Hemasphere* 2021; 5(SUPPL 2): 741-742.
28. Nastoupil LJ, Morschhauser F, Scholz CW, et al. CELESTIMO: A phase III trial evaluating the efficacy and safety of mosunetuzumab plus lenalidomide versus rituximab plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma who have received ≥ 1 line of systemic therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16): 1015-1016.
 29. Vitolo U, Merli M, Norasetthada L, et al. Phase 3 trial of odronextamab plus lenalidomide versus rituximab plus lenalidomide in relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) and marginal zone lymphoma (MZL; OLYMPIA-5). *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42(16): TPS7094-TPS7094.
 30. Salles G, Shah H, Leonard JP, et al. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Study of Tazemetostat or Placebo Plus Lenalidomide and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; 23: S454-S455.
 31. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(14): 1188-1199.
 32. Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol* 2019; 12(3): 728-736.
 33. Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? *Hematology* 2020; 2020(1): 306-311.
 34. Leonard J, Trneny M, Izutsu K, et al. Augment phase III study: lenalidomide/rituximab (R2) improved efficacy over rituximab/placebo in relapsed/refractory follicular patients irrespective of POD24 status. *Hematological oncology* 2019; 37: 114-115.
 35. Trneny M, Leonard JP, Zhang H, et al. Subgroup Analyses of Elderly Patients Aged ≥ 70 Years in AUGMENT: a Phase III Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) vs Rituximab Plus Placebo (R-Placebo) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2019; 134: 347.
 36. Leonard JP, Trneny M, Offner F, et al. Five-Year Results and Overall Survival Update from the Phase 3 Randomized Study Augment: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Vs Rituximab Plus Placebo in Patients with

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2022; 140: 561-563.
37. Izutsu K, Minami Y, Fukuhara N, et al. Analysis of Japanese patients from the AUGMENT phase III study of lenalidomide + rituximab (R2) vs. rituximab + placebo in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *International journal of hematology* 2020; 111(3): 409-416.
 38. Yilmaz U, Salihoglu A, Soysal T. An overview of lenalidomide in combination with rituximab for the treatment of adult patients with follicular lymphoma: The evidence to date. *Drug Design, Development and Therapy* 2021; 15: 3809-3820.
 39. Tuscano JM, Dutia M, Chee K, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 165(3): 375-381.
 40. Chong EA, Ahmadi T, Aqui NA, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2015; 21(8): 1835-1842.
 41. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3635-3640.
 42. Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, et al. MAGNIFY: Phase IIIb interim analysis of induction R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*; 37(15_suppl): 7513-7513.
 43. Fox CP, Arcaini L, Hernandez-Ilizaliturri G, et al. A match-adjusted indirect treatment comparison of lenalidomide plus rituximab versus rituximab plus chemotherapy for relapsed and/or refractory follicular lymphoma. *American Journal of Hematology* 2019; 94: S29-S30.
 44. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2815-2824.
 45. Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627>. Published 2020. Accessed Apr 18, 2025.
 46. lenalidomide (Revlimid). Scottish Medicines Consortium.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-full-smc2281/>. Published 2020. Accessed April 18, 2025.
47. Thielen FW, Kersten MJ, Kuizenga P, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21(12): 1411-1422.
 48. 癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Published 2022. Accessed April 18, 2025.
 49. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2815-2824.
 50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas, Follicular Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. Published 2025. Accessed April 14, 2025.
 51. Sung-Nan Pei, Kuan-Chih Huang, Ming-Chung Wang, et al. Risk Factors Associated with Earlier Relapse and Death and Treatment Response in Patients with Follicular Lymphoma in Taiwan. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1) 5338.
 52. 藥品醫療科技評估報告_Gazyva. 財團法人醫藥品查驗中心.
https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/?q_fullText=gazyva&Search=%E6%9F%A5%E8%A9%A2. Published 2023. Accessed April 18, 2025.
 53. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(22): 2259-2266.
 54. 國民營養健康狀況變遷調查. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Published 2020. Accessed June 12, 2025.
 55. 健保藥品使用量. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://data.gov.tw/dataset/22131>. Published 2023. Accessed June 25, 2025.
 56. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 2017; 389(10068): 519-527.
57. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 2020; 10(5): 53.
58. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議. 討論案 11_Darzalex. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-18617-c403b-3913-1.html>. Accessed July 7, 2025.
59. 藥品 HTA 評估報告_Darzalex. 財團法人醫藥品查驗中心. https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/?q_fullText=darzalex&Search=%E6%9F%A5%E8%A9%A2. Published 2023. Accessed June 25, 2025.
60. 藥品 HTA 評估報告_Ninlaro. 財團法人醫藥品查驗中心. https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/?q_fullText=ixazomib&Search=%E6%9F%A5%E8%A9%A2. Published 2023. Accessed June 25, 2025.
61. Lu J, Lee JH, Huang SY, et al. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. *Br J Haematol* 2017; 176(5): 743-749.
62. Takamatsu H, Iida S, Shibayama H, Shibayama K, Yamazaki H, Suzuki K. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in Japanese patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a phase 1b study. *Int J Hematol* 2020; 111(5): 692-701.
63. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, et al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist* 2017; 22(11): 1347-1353.
64. McCurdy A, Gul E, Reece D, et al. Second Line Treatment and Outcomes of Patients with Multiple Myeloma: A Real World Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 3364.
65. Goldman-Mazur S, Visram A, Rajkumar SV, et al. Second- and third-line treatment strategies in multiple myeloma: a referral-center experience. *Blood Cancer J* 2022; 12(12): 164.
66. Iida S, Izumi T, Komeno T, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of ixazomib plus lenalidomide and dexamethasone in adult Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2022;

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 27(1): 224-233.
67. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34(7): 1875-1884.
68. Cheng CN, Huang SY, Lien PW, Huang ST, Lin FJ. Survival, health care resource utilization and expenditures of first-line treatments for multiple myeloma patients ineligible for transplant in Taiwan. *PLoS One* 2021; 16(5): e0252124.
69. NINLARO Capsules. 免瘤諾藥品仿單查詢平臺. 衛生福利部食品藥物管理署.
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC027328%E8%99%9F.
Accessed July 9, 2025.
70. 最新版藥品給付規定內容. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2025.
Accessed April 14, 2025.
71. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議.報告案第4案_Xpovio. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-17559-70e73-3614-1.html>. Accessed July 9, 2025.
72. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(8): 1003-1014.
73. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol* 2015; 33(33): 3921-3929.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 本案藥品與相近治療地位藥品之許可適應症與現行健保給付規定

1. Lenalidomide
<p>許可適應症：</p> <p>1.多發性骨髓瘤（Multiple Myeloma，MM）：</p> <p>（1）與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）成年病人。</p> <p>（2）單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。</p> <p>（3）與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。</p> <p>2.骨髓增生不良症候群（Myelodysplastic syndromes，MDS）：在其他治療方式不佳的情況下，Lenalidomide 可單獨用於治療 IPSS 分級為低或中度（Intermediate-1）風險且單獨伴隨染色體 5q 缺失之骨髓增生不良症候群（Myelodysplastic syndromes，MDS）所導致的輸血依賴型貧血之成人病人。</p> <p>3.濾泡性淋巴瘤（Follicular Lymphoma，FL）：與 rituximab 合併使用，治療先前已接受過治療之濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）成年病人。</p>
<p>健保給付規定：</p> <p>9.43. Lenalidomide(如 Revlimid):(101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)</p> <p>1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列（1）與（2）的條件：(109/2/1、109/8/1、112/4/1)</p> <p>（1）骨髓漿細胞（plasma cells）比例$\geq 10\%$，或是經切片確認且有≥ 1顆的 plasmacytoma。(112/4/1)</p> <p>（2）出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)</p> <p>I.腎功能不全：serum creatinine$> 2.0\text{mg/dL}$ 或 estimated GFR（eGFR）$< 40\text{ml/min}$，且無其他原因可以解釋。</p> <p>II.高血鈣（corrected serum calcium$> 11.0\text{mg/dL}$ 或 2.75mmol/L）。</p> <p>III.貧血（Hemoglobin$< 10\text{gm/dL}$ 且無其他原因可以解釋）。</p> <p>VI.影像檢查確認之 osteolytic bone lesion（s）。</p> <p>V.骨髓漿細胞（plasma cells）比例$\geq 60\%$</p> <p>VI.Serum free light-chain ratio≥ 100。</p> <p>（3）每4個療程重新申請時，須重新評估是否適合接受造血幹細胞移植。若</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

經重新評估為已適合接受造血幹細胞移植者，即須停止 Rd 之治療。(112/4/1)

2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列 (1) 與 (2) 的條件：(101/12/1、112/4/1)

(1) 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標（但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估）：(112/4/1)

I. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。

II. Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

III. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

IV. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

V. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

VI. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。

(2) 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)

I. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

II. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

III. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。

IV. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。

V. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。

VI. 出現其他 end-organ dysfunctions。

3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。

(1) 每天限使用 1 粒。

(2) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態) 或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。

4. 每人終生至多給付 24 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 24 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

2. Obinutuzumab

許可適應症：

1. 慢性淋巴球性白血病：與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人。

2. 濾泡性淋巴瘤：與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤 (FL) 病人。與 bendamustine 併用並續以本品單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤 (FL) 病人。

3. 前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群 (CRS) 的風險。

健保給付規定：

9.79.Obinutuzumab (如 Gazyva) : (109/4/1、113/2/1)

1. 限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 患者。

(1) 需經事前審查核准後使用：

I. 首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。

II. 經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多 12 個月 (6 個療程)，每 12 個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。

III. 每位病人最多給付 24 個月 (12 個療程) 維持治療。

(2) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。

2. 限與 chlorambucil 併用於治療先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。(113/2/1)

(1) Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等) 的病人時，需符合具有 CD20 陽性。

(2) 需經事前審查核准後使用，首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)。

(3) 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。

3. Rituximab

許可適應症：

• 靜脈注射劑：

1. 非何杰金氏淋巴瘤：用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性 (組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。用於做為濾泡性淋巴瘤成人病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。與化學療法併用，用於先前未經治療之晚期 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、Burkitt 氏淋巴瘤 (BL) / Burkitt 氏白血病 (成熟 B 細胞急

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

性白血病)(BAL)或類 Burkitt 氏淋巴瘤(BLL)的6個月以上至未滿18歲兒童病人。2. 類風濕性關節炎:與 methotrexate 併用,適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰,或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人病人。與 methotrexate 併用,經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。3. 慢性淋巴球性白血病:適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用,做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)病人的第一線用藥。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。4. 成人和兒童病人之肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA):與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用,適用於治療2歲以上兒童及成人病人之肉芽腫性血管炎(GPA,亦稱為韋格納肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)。5. 尋常性天庖瘡(Pemphigus Vulgaris, PV):與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用,適用於治療中度至重度尋常性天庖瘡(PV)的成人病人。

• 皮下注射劑:

非何杰金氏淋巴瘤(1)用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤,且對誘導療法產生療效反應後之維持治療。(2)併用 CVP 或 CHOP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者。(3)併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(4)用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。

健保給付規定:

9.20.Rituximab 注射劑(如 Mabthera,不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症):用於抗腫瘤部分(91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1、106/9/1、111/6/1、113/2/1、113/12/1)

1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)

2.併用 polatuzumab vedotin 或 CHOP 或其他化學療法,用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1、113/2/1)

3.併用 CVP 化學療法,用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(95/3/1)

4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患,若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者,得接受 rituximab 維持治療,限用八劑,每三個月使用一劑,最多不超過二年。(97/2/1、104/6/1)

(1)有單一腫瘤直徑超過7公分者;

(2)有超過三顆腫瘤直徑超過3公分者;

(3)脾臟腫大,其長度超過16公分者;

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (4) 對 vitalorgans 造成擠壓者；
- (5) 周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者；
- (6) 出現任一系列血球低下者 (platelet<100,000/mm³，或 Hb<10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。
- 5.慢性淋巴球性白血病：(103/2/1、111/6/1)
- (1) Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等) 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) (111/6/1)
- (2) 與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用) (111/6/1)
- (3) 初次申請最多六個 (月) 療程，再次申請以三個療程為限。
- 6.與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體 (ANCA) 陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：(103/9/1)
- (1) 需經事前審查核准後使用，診斷需有病理報告確定及血清學檢驗結果。
- (2) 初次發作之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者。
- (3) 復發之肉芽腫性血管炎 (GPA，或稱為韋格納肉芽腫症 Wegener's granulomatosis) 及顯微多發性血管炎 (MPA)，先前曾接受過 cyclophosphamide 治療者。
- (4) 對 cyclophosphamide 治療無法耐受且有具體事證，或具使用禁忌之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。
- (5) 每次申請，以治療 4 週之療程為限。復發時可再次申請。
- 註：原發 (初次發作) 之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者之定義為：
經 cyclophosphamide 治療 4 週以上，但至少有一項受侵犯的主要器官症狀未能改善，包括：
- A 肺部
 - B 腎臟
 - C 神經系統
 - D 腸胃道系統
- 申請時需檢附病歷及病理及影像資料等，經專科醫師事前審查同意後使用。
- 7.合併 bendamustine 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

<p>性非何杰金氏淋巴瘤。(113/12/1)</p> <p>8.合併 bendamustine 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。(113/12/1)</p> <p>9.使用於 1、4、5、6、7 及 8 病人時，需經事前審查核准後使用。(102/1/1、103/2/1、103/9/1、113/12/1)</p>
4. Bendamustine
<p>許可適應症：</p> <p>1.Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia,CLL)。2.曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。3.Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III / IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL)。Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III / IV 期被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)。</p>
<p>健保給付規定：</p> <p>9.42.Bendamustine (如 Innomustine)：(101/10/1、103/2/1、108/10/1、113/2/1)</p> <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癥症等) 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。(103/2/1)</p> <p>4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。(108/10/1)</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。(108/10/1)</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。(113/2/1)</p> <p>7.不得與 fludarabine 合併使用。(103/2/1)</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。(101/10/1、113/2/1)。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

5. Obinutuzumab

許可適應症：

1. 慢性淋巴球性白血病：與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症（comorbidities）而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病（CLL）病人。
2. 濾泡性淋巴瘤：與化療藥物併用作為誘導治療，並續以本品單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤（FL）病人。與 bendamustine 併用並續以本品單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤（FL）病人。
3. 前置治療以降低 glofitamab 誘導的細胞激素釋放症候群（CRS）的風險。

健保給付規定：

9.79.Obinutuzumab（如 Gazyva）：（109/4/1、113/2/1）

1.限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤（follicular lymphoma）患者。

（1）需經事前審查核准後使用：

I.首次申請限 6 個療程（共 8 次治療），且需與 bendamustine 併用。

II.經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多 12 個月（6 個療程），每 12 個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。

III.每位病人最多給付 24 個月（12 個療程）維持治療。

（2）病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。

2.限與 chlorambucil 併用於治療先前未曾接受過治療，且具有合併症（comorbidities）而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病（CLL）患者。（113/2/1）

（1）Rai Stage III/IV（或 Binet C 級）之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I / II（或 Binet A/B 級）併有疾病相關免疫性症候（如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等）的病人時，需符合具有 CD20 陽性。

（2）需經事前審查核准後使用，首次申請限 6 個療程（共 8 次治療）。

（3）病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。

註 1：本附表彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品，其健保給付規定僅呈現第 9 節抗腫瘤藥物之條件，部分藥品可能另用於其他類別疾病之治療。

註 2：CHOP 或 CVP 化療組合包含之 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone 或 prednisolone 等藥品之許可適應症已完整呈現於表四，且無專項之藥品給付規定條件，故本附表未另外敘述。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄二 ESMO 指引對於晚期第 III 期和第 IV 期的第一線治療與鞏固、維持治療之建議

治療情境	治療建議	證據等級， 建議等級 [‡]
無症狀者	建議先觀察與等待	I, A
輕度症狀者	建議採用非化療之療法	III, C
	建議採用 rituximab 治療	III, B
高度腫瘤負擔者	建議用免疫化療 [¶]	I, A
	考慮使用抗體維持治療（或放射免疫治療）	I, B
	特定病例可使用 <u>rituximab, lenalidomide</u>	I, C
治療目標是達完全緩解和長期的 PFS	使用 rituximab 或 obinutuzumab，合併 CHOP 或 bendamustine 治療	I, B
淋巴瘤較具侵襲性	應使用 <u>CHOP, rituximab</u>	-
對於低風險或對傳統化療有禁忌者	單用 rituximab 或放射免疫療法，或 <u>chlorambucil, rituximab</u> 可作為替代治療方案	III, C
維持治療	建議在誘導治療後每 2 個月進行一次 rituximab 維持治療，共 2 年	I, B
對治療有反應的病人	不建議在化療後的清髓性鞏固治療（myeloablative consolidation）後再進行自體造血幹細胞移植做為第一線治療	I, D
[¶] 包含 R-CHOP、R-CVP、obinutuzumab-CHOP、obinutuzumab-CVP、 <u>bendamustine, rituximab</u> 、 <u>bendamustine, obinutuzumab</u> 等。 [†] 如 yttrium-90 (⁹⁰ Y) ibritumomab-tiuxetan。 [‡] 根據 ESMO 之定義，指引之建議可根據證據等級與建議等級分類如下： 證據等級：分為 I 至 V 級共 5 級，I 級為最高，乃基於至少一項良好品質的大型隨機對照試驗或未具異質性有良好隨機試驗的統合分析。建議等級：分為 A 至 E 級共 5 級，A 級為最強，乃基於強烈的臨床效益而強力建議。		

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄三 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 4 月 14 日止)		
#1	follicular lymphoma	14,691
#2	relapse or refractory	949,149
#3	Lenalidomide AND rituximab	608
#4	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,320,692
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5
Cochrane (搜尋日期：2025 年 4 月 14 日止)		
#1	follicular lymphoma	1,765
#2	relapse or refractory	60,214
#3	Lenalidomide AND rituximab	424
#4	#1 AND #2 AND #3	119
Embase (搜尋日期：2025 年 4 月 14 日止)		
#1	follicular lymphoma	31,459
#2	relapse OR refractory	649,150
#3	Lenalidomide AND rituximab	5,156
#4	(randomized controlled trial) OR (systematic review) OR (meta-analysis)	1,980,723
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	141

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄四 經濟評估文獻回顧搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：2025 年 4 月 26 日止)		
#1	(previously treated follicular lymphoma)	48
#2	((lenalidomide) AND (rituximab))	0
INAHTA (搜尋日期：2025 年 4 月 26 日止)		
#1	(previously treated follicular lymphoma)	60
#2	((lenalidomide) AND (rituximab))	1
#3	#1 AND #2	1
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
Cochrane (搜尋日期：2025 年 4 月 26 日止)		
#1	(previously treated follicular lymphoma)	22
#2	((lenalidomide) AND (rituximab))	5
#3	#1 AND #2	2
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	2
PubMed (搜尋日期：2025 年 4 月 26 日止)		
#1	(previously treated follicular lymphoma)	14,734
#2	((lenalidomide) AND (rituximab))	610
#3	#1 AND #2	128
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	5
Embase (搜尋日期：2025 年 4 月 26 日止)		
#1	(previously treated follicular lymphoma)	25,107
#2	((lenalidomide) AND (rituximab))	5,169
#3	#1 AND #2	1,141
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	54