

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Imbruvica Capsules 140mg

學名：Ibrutinib

事由：

1. 本案為嬌生股份有限公司（以下簡稱建議者）依據民國 114 年 1 月專家諮詢會議結論，提供 Imbruvica（以下簡稱本品）非 17p 缺失之「先前曾接受至少 1 線治療仍惡化或復發且非 IGHV 突變之 CLL 病人」及「先前曾接受至少 2 線治療仍惡化或復發之 CLL 病人」之臨床實證、指引建議及還款後藥費方案。
2. 財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部中央健康保險署委託，執行醫療科技評估作業，以供後續會議研議參考。
3. 本案後經 114 年 6 月藥品專家諮詢會議討論，爰本報告依據會議相關結論更新財務影響推估。

完成時間：民國 115 年 2 月 2 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

1. 建議者此次於療效評估主要提供主要醫療科技評估組織之給付建議、3 項臨床試驗結果（包含 PCYC-1102、RESONATE 及 CR1202604），及 1 項來自研討會摘要的間接比較研究結果。
2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：（詳如報告內文表四）

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆建議給付單用 ibrutinib 於「不具有 17p 缺失」的難治或復發型慢性淋巴球性白血病（chronic Lymphocytic Leukemia, CLL）/小淋巴球性淋巴瘤（Small Lymphocytic Lymphoma, SLL）病人，但給付條件略有不同。

HTA 組織	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
給付條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 至少接受過一次治療。</li> <li>• 不適合使用以 fludarabine 為基礎的治療或是再次使用。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 至少接受過一次治療。</li> <li>• 不適合使用 purine analogue 治療。</li> <li>• WHO performance status 為 0 或 1。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 至少接受過一次治療。</li> <li>• 不適合使用化學免疫治療的 CLL 成年病人。</li> </ul>

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

#### 3. 相對療效及安全性

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者所提供之三項臨床試驗中，PCYC-1102 為第 Ib/II 期之非隨機分派開放式試驗，主要評估指標為安全性。RESONATE 及 CR1202604 皆為第三期隨機對照試驗，分別於全球及亞太地區執行；對照組分別為 ofatumumab 及 rituximab；主要評估指標皆為研究者評估的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）。

試驗名稱	RESONATE		CR102604		PCYC-1102	
試驗族群	過去曾接受過至少一種治療且對 purine analogue 不耐受之 CLL 或 SLL 病人。		過去曾接受至少一種治療，且不適合接受以 purine analogue 為基礎之治療的 CLL 或 SLL 病人。		過去接受至少兩種治療（包括 purine analogue）的 CLL 或 SLL 病人。	
基期特徵	針對整體族群，具有 17p 缺失者約占 33%，非 IGHV 突變者約佔 68%。		針對整體族群，具有 17p 缺失者約占 22.5%，非 IGHV 突變者約佔 61.3%。		420 毫克組具有 17p 缺失者占 33%，非 IGHV 突變者佔 80%。	
相對療效 (詳如報告內文表五、表六、表八、表九及表十一)	1. 針對不具 17 p 缺失的次族群分析結果，在 RESONATE 和 CR102604 試驗，皆與整體族群結果一致，ibrutinib 可延緩疾病惡化（下表粗體標示處）。此外，不具 IGHV 突變的次族群分析結果亦顯示，ibrutinib 可延緩疾病惡化。 2. 另參考 PCYC-1102 試驗結果指出，不論是不具 17 p 缺失或是不具 IGHV 突變，皆可達到和整體族群一致的 ORR。					
		RESONATE 試驗		CR102604 試驗		PCYC-1102
		IBRU 組 (N=195)	OFA 組 (N=196)	IBRU 組 (N=80)	RIX 組 (N=40)	(N=85)
	追蹤時間中位數	期中：9.4 個月 最終：65.3 個月		17.8 個月		20.9 個月
	整體族群分析結果					
	PFS HR (95% CI)	期中： <b>0.22</b> ( <b>0.15 至 0.32</b> ) 最終： <b>0.148</b> ( <b>0.113 至 0.196</b> )		<b>0.180 (0.105 至 0.308)</b>		-
	ORR	-		-	-	71%
	不具 17 p 缺失次族群分析結果					
	PFS HR (95% CI)	期中： <b>0.19</b> ( <b>0.12 至 0.32</b> ) 最終： <b>0.162</b> ( <b>0.117 至 0.223</b> )		<b>0.170 (0.092 至 0.314)</b>		-
	ORR	-		-		71%
不具 IGHV 突變次族群分析結果						
PFS HR (95% CI)	期中：未報告 最終： <b>0.103</b> ( <b>0.067 至 0.159</b> )		-		-	
ORR	-		-		77%	
縮寫：IBRU, ibrutinib；OFA, ofatumumab；RIX, rituximab；HR, hazard ratio；CI, confidence interval。						

### 二、經濟評估

#### (一). 主要醫療科技評估組織之建議

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1. 加拿大 CDA-AMC 於 104 年 3 月公告評估報告，基於 ibrutinib 具有淨臨床效益，且病人對有效療法有高度需求，建議在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受範圍的條件下，建議收載 ibrutinib 用於「先前曾接受至少一種治療且經認定不適用於含 fludarabine 療法的慢性淋巴球性白血病 (CLL) /小淋巴球性淋巴瘤病人 (SLL)」
2. 澳洲 PBAC 認為對部分病人來說，ibrutinib 相對於合併 rituximab, chlorambucil 具有顯著療效，且在廠商 106 年 1 月提議的新價格下 ibrutinib 的成本效益是可接受的，故建議在符合條件之下收載 ibrutinib。
3. 英國 NICE 於 106 年 1 月公告評估報告，委員會認為在廠商提出的病人用藥可近性方案之下，ibrutinib 符合臨終治療標準，其與合併 idelalisib, rituximab 相比之 ICER 值落在 NHS 認為具成本效益的範圍內，建議收載 ibrutinib 單獨使用於符合下列條件的 CLL 病人：(1)過去曾接受過至少一種治療，或(2)第 17 對染色體短臂缺失 (17p del) 或 TP53 基因突變 (TP53 mutation) 且不適用於化學免疫療法 (chemo-immunotherapy) 者；此外，廠商須依病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 約定的折扣提供 ibrutinib。
4. 蘇格蘭 SMC 依據現有證據及病人與臨床專業共同參與小組(PACE)的審議結果，並考量 PAS 可改善 ibrutinib 的成本效益，且基於廠商能提供病人用藥可近性方案 (PAS) 或是 PAS 價格與 ibrutinib 定價相當或更低的條件下建議收載 ibrutinib。

### (二).財務影響

1. 建議者預估若本品擴增給付用於治療惡化或復發之非 17p 缺失 CLL 成年病人(以下簡稱 RR w/o del 17p CLL) 時，將取代現有各種化療組合的部分市場，包含 chlorambucil、bendamustine、fludarabine、BR、R-COP、R-CHOP 與 FCR，臨床地位屬取代關係。建議者以癌登資料估算新診斷 CLL 病人數及其接受一線治療比例，參考文獻假設非 17p 缺失比例及非 IGHV 突變比例，參考市調資料假設復發後接受二線、三線治療比例及累積復發率，據此估算目標族群人數。本品市占率為建議者自行假設，本品用藥時間依建議給付條件假設為 24 個月，化療組合每人年藥費則依市調結果假設各化療組合市占率、仿單用法用量、健保支付價，並自行假設病人體重及體表面積後估算每人年藥費，並計算使用本品病人較接受化療病人所節省之藥事服務費與注射費。
2. 本報告對於建議者之財務影響估算方式主要疑慮如下：
  - (1) 在 CLL 病人數估算部分，建議者以癌登年報中新診斷 CLL 病人及接受首次治療比例病人數進行推估，忽略診斷後幾年才出現症狀且需要治療者，故本報告調整為使用健保資料庫中各年度診斷為 CLL 且首次使用 rituximab 治療之人數，並參考專家意見回推接受一線治療之 CLL 病人數。另考量案件審議時間調整推估年度為 115 年至 119 年。
  - (2) 須接受二線、三線治療人數部分，建議者參考包含預後較差病人進行之市調資料

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

假設一線、二線復發率並保守假設復發後治療比例皆為 100%，恐高估病人數；其次，建議者估算接受三線治療人數時未考慮二線已使用 BTKi 病人不得於三線使用本品；另外，建議者假設 2019 年前新診斷病人因年齡之故未來無法使用本品。本報告參考專家意見調整復發率及復發後治療比例、校正須接受三線治療人數估算方式並納入 2019 年前之病人。

- (3) 符合給付條件人數部分，本報告經檢視文獻認為建議於估算二線符合給付條件病人時所引用之文獻族群不恰當、設定市占率導致限縮為二線使用本品人數。建議者未考慮給付規定中使用本品前病人疾病狀態恐低估人數。本報告參考其他文獻及專家意見，調整非 IGHV 突變比例、移除二線人數估算時之市占率設定、考量治療前病人疾病狀態後重新估算符合給付條件人數。
- (4) 本品及被取代品藥費部分，本報告調整以 114 年 4 月 1 日後調降之健保支付價進行估算。其他醫療費用節省部分，本報告排除口服 chlorambucil 病人之其他醫療費用節省。
- (5) 建議者與本報告之未來五年財務影響推估結果如後表。

項目	建議者	查驗中心
推估年度	114 年至 118 年	115 年至 119 年
接受一線治療之非 17p 缺失 CLL 病人	141 人至 166 人	444 人至 543 人
本品累積使用人數	30 人至 99 人	68 人至 270 人
本品年度藥費	0.57 至 1.88 (億元)	1.28 至 5.07 (億元)
原情境年度藥費(A)	0.22 至 0.25 (億元)	0.49 至 0.67 (億元)
新情境年度藥費(B)	0.68 至 1.92 (億元)	1.52 至 5.20 (億元)
藥費財務影響(C=B-A)	0.46 至 1.68 (億元)	1.03 至 4.53 (億元)

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 114 年 6 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議本品擴增給付並提出價格調整建議，而後續廠商亦據此提出降價後之建議新支付價。本報告考量目前多項 CLL 藥品正處於審議階段或近期已納入健保給付，故於新情境中同時考量本品與前述藥品，參考專家意見調降本品市占率，並依據建議新支付價重新推估財務影響，預估未來五年（115 年至 119 年）本品累積使用人數為 4 人至 9 人，本品年度藥費為 0.07 億元至 0.15 億元，財務影響為第一年增加 0.05 億元至第五年增加 0.14 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

本案藥品為億珂®膠囊 140 毫克 (Imbruvica® Capsules 140 mg)，主成分為 ibrutinib。本案藥品取得之我國主管機關核准適應症包含被套細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)、17p 缺失性 (以下稱 17p 缺失) 之 CLL/SLL、waldenström 氏巨球蛋白血症以及慢性移植體抗宿主疾病等五項許可適應症。目前健保已給付本案藥品單獨使用於「先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤成年病人」及「具有 17p 缺失的 CLL 成年病人」。

嬌生股份有限公司 (以下簡稱建議者) 依據 2025 年 1 月健保藥品專家諮詢會議結論，針對非 17p 缺失之 CLL/SLL 族群，給付於「先前曾接受至少 1 線治療仍惡化或復發非 IGHV 突變之 CLL 病人」及「先前曾接受至少 2 線治療仍惡化或復發之 CLL 病人」適應症提出療效證據、指引建議及還款後藥費方案，並限制 ibrutinib、acalabrutinib 與 zanubrutinib 三者僅能擇一使用，三者療程合併計算上限為 24 個月。彙整 ibrutinib 許可適應症及建議給付規範修訂對照表於表一。

表一、Ibrutinib 之許可適應症及建議給付規範修訂對照表

許可適應症	
1. 被套細胞淋巴瘤：適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 成年病人。	
2. 慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) 成年病人。	
3. 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤：適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 的成年病人。	
4. Waldenström 氏巨球蛋白血症：適用於治療 Waldenström 氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia (WM)) 的成年病人。	
5. 慢性移植體抗宿主疾病：適用於治療使用一線或多線全身性療法治療失敗後的慢性移植體抗宿主疾病 chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) 成年病人。	
建議健保給付規範修訂對照表	
建議給付規定	原給付規定
1. 單獨使用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤成年病人	1. 單獨使用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<p>(1)~(5)略</p> <p>2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL) 成年患者</p> <p>(1)~(4)略</p> <p>3. <u>單獨使用於非 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 成年患者。(OOO/O/1)</u></p> <p>(1) <u>先前曾接受至少 1 線治療仍惡化或復發且非 IGHV 突變之 CLL 病人。</u></p> <p>(2) <u>先前曾接受至少 2 線治療仍惡化或復發之 CLL 病人。</u></p> <p>(3) <u>開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：</u></p> <p>I. <u>進行性的血液相惡化至 Hb &lt; 10.0 gm/dL 或 PLT &lt; 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。</u></p> <p>II. <u>脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。</u></p> <p>III. <u>淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。</u></p> <p>IV. <u>周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間 (doubling time) 小於 6 個月。</u></p> <p>V. <u>出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</u></p> <p>VI. <u>出現具症狀的淋巴結外病灶。</u></p> <p>(4) <u>需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL) 最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。</u></p> <p>(5) <u>Ibrutinib、acalabrutinib 與 zanubrutinib 三者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</u></p> <p>(6) <u>每日至多處方 3 粒。</u></p>	<p>套細胞淋巴瘤成年病人</p> <p>(1)~(5)略</p> <p>2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL) 成年患者</p> <p>(1)~(4)略</p>
<p>註：<u>粗體底線</u>為對照現行健保藥品給付內容之新增項目。</p>	

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

財團法人醫藥品查驗中心於 2025 年 03 月收訖本案相關申請文件，本報告將以補充報告格式就建議者提出之相對療效實證及財務影響評估方案提供意見，以供後續審議會議參考。

### 二、療效評估

#### (一) 疾病治療現況

根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2025 年第二版的臨床治療指引[1]，對於惡化或復發的 CLL 病人治療建議主要是以是否存在 *TP53* 突變或 17p 缺失作為區別，歐洲腫瘤學學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於 2024 年更新之治療指引[2]亦然，以下分段說明與本案族群相關的治療建議。

針對惡化或復發性不具有 *TP53* 突變或 17p 缺失的 CLL 病人，NCCN 指引的治療建議彙整於表二<sup>a</sup>。對於一線治療後失敗或不耐受之病人，NCCN 指引建議的首選治療為 BCL-2 抑制劑 (BCL-2 inhibitor, BCL-2i) 及 Bruton 酪氨酸激酶抑制劑 (Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi)，在其他建議治療則是包含 venetoclax 的治療組合或單一使用 ibrutinib。在使用包含 BTKi 的治療組合和包含 BCL2i 的治療組合治療後惡化或復發的病人，NCCN 指引建議的首選治療為嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) T 細胞療法及非共價 BTKi，其他建議治療包括 PI3K 抑制劑 (PI3K inhibitor, PI3Ki) 及化學免疫治療。

根據 ESMO 於 2024 年 7 月更新的治療建議[2]，針對復發型 CLL 依不同條件進行分類建議，包括不同復發時間、先前使用的治療藥品及 *TP53* 突變或 17p 缺失與否，大致的治療選項都是以共價 BTKi 及含有 venetoclax 的治療組合 (併用的藥物為 rituximab 或 ibrutinib) 為主，詳細內容如表三<sup>b</sup>。

表二、NCCN 指引針對不具有 *TP53* 突變或 17p 缺失 CLL 之治療建議

<sup>a</sup> NCCN 治療指引若未特別註明，各治療方式實證等級皆為 2A 級。Category 1 為根據高等級實證 (至少一個第三期隨機對照試驗或高品質、具穩健性的統合分析)，且 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 2A 為根據較低等級實證，且 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%)。

<sup>b</sup> ESMO 證據等級說明如下：證據等級 I 表示來自至少一項執行良好之大型隨機對照試驗，或結合執行良好之隨機對照試驗行程之統合分析，且無異質性；證據等級 II 表示來自小型隨機對照試驗或存在偏誤風險的大型隨機對照試驗、統合分析或具有異質性之臨床試驗；證據等級 III 表示來自前瞻性世代研究；建議等級 A 表示具有強有力的證據證明療效，且臨床效益顯著，故強烈建議；建議等級 B 表示具有強或中等程度的證據支持療效，但臨床效益有限，大多數的情況下推薦使用；建議等級 C 表示不具足夠證據顯示臨床效益利大於弊，斟酌使用。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

不具 17p 突變	
二線或接續治療 (subsequent therapy)	
首選治療	其他建議治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 包含 BCL2i 的治療組合：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 合併 <u>venetoclax, obinutuzumab</u></li> </ul> </li> <li>• 共價 BTKi：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acalabrutinib (category 1)</li> <li>- Zanubrutinib (category 1)</li> </ul> </li> <li>• 非共價 BTKi：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pirtobrutinib (對於先前使用的共價 BTKi 具抗藥性或不耐受)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 包含 BCL2i 的治療組合：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 合併 <u>venetoclax, rituximab</u> (category 1)</li> <li>- Venetoclax</li> <li>- 合併 <u>venetoclax, ibrutinib</u></li> </ul> </li> <li>• 共價 BTKi：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ibrutinib (category 1)</li> </ul> </li> </ul>
先前使用包含 BTKi 的治療組合和包含 BCL2i 的治療組合治療後惡化或復發	
首選治療	其他建議治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T 細胞治療：               <ul style="list-style-type: none"> <li>Lisocabtagene maraleucel (CD19 導向)</li> </ul> </li> <li>• 非共價 BTKi：               <ul style="list-style-type: none"> <li>Pirtobrutinib (若之前療程未使用)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 包含 PI3Ki 的治療組合：               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duvelisib</li> <li>- Idelalisib ± rituximab</li> </ul> </li> <li>• FCR (<u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u>)</li> <li>• Lenalidomide ± rituximab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• 合併 <u>bendamustine, rituximab</u> (針對 ≥65 歲或 &lt;65 歲具有嚴重共病症<sup>c</sup> 的族群為 category 2B)</li> <li>• 合併高劑量 <u>methylprednisolone</u>, 抗 CD20 單株抗體藥物<sup>d</sup> (category 2B)</li> </ul>

表三、ESMO 指引針對有症狀的復發型 CLL 之治療建議

病人條件	治療組合	證據等級
免疫化療後復發或接受限時 venetoclax 複方後延遲復發 (≥36 個月)，且不具有 TP53 突變或 17p 缺失	合併 <u>venetoclax, rituximab</u>	I, A
	Acalabrutinib 或 zanubrutinib	I, A
	Ibrutinib	I, B
	合併 <u>ibrutinib, venetoclax</u>	III, B
接受限時 venetoclax 復發後早期復發 (<36 個月)	Acalabrutinib 或 zanubrutinib 或 ibrutinib	II, B
	合併 <u>venetoclax, rituximab</u>	II, B
	合併 <u>ibrutinib, venetoclax</u>	III, B
使用 BTKi 後	合併 <u>venetoclax, rituximab</u>	III, A

<sup>c</sup> NCCN 指引中未註明嚴重共病症之定義，大部分 BTKi 臨床試驗中定義的共病症標準為累積疾病量表 (cumulative illness rating scale, CIRIS) ≥6 或肌酐清除率 <70 mL/min)。

<sup>d</sup> 抗 CD20 單株抗體藥物包括：obinutuzumab 或 rituximab。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人條件	治療組合	證據等級
	合併 <u>idelalisib, rituximab</u> 或參與臨床試驗	III, B
	非共價 BTKi	III, A

### (二) 建議者提供之資料

建議者此次提供之資料，大致可包含藥品許可證、中英文仿單、療效評估文獻、NCCN 及 ESMO 臨床指引、各國醫療科技評估報告、經濟效益評估相關文獻及財務影響報告等。

於療效評估相關的內容，包含 4 篇主要醫療科技評估組織報告[3-6]，5 篇臨床試驗文獻：2 篇 PCYC-1102 報告[7, 8]（試驗初步結果、八年追蹤報告）、2 篇 RESONATE 試驗文獻 [9, 10]（試驗主要報告、六年追蹤報告）、1 篇 CR1202604 試驗文獻[11]，及 1 篇間接比較研究的研討會摘要[12]。其中加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 和蘇格蘭 SMC 之醫療科技評估報告，及 RESONATE 和 CR1202604 試驗文獻皆已於查驗中心 2025 年完成之億珂膠囊 140 毫克（Imbruvica Capsules 140mg）醫療科技評估報告中重點呈現[13]，以下僅重點摘述各國醫療科技評估組織之給付建議及與本案評估族群相關之試驗結果。

#### 1. 主要醫療科技評估組織報告[3-6]

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 和蘇格蘭 SMC<sup>f</sup>等醫療科技評估組織均建議給付 ibrutinib 於不具有 17p 缺失的難治或復發型 CLL 或 SLL 病人；然而各組織建議的條件略有不同，且與我國情境存在差異。於表四僅簡要摘述各國給付條件及建議理由。

表四、針對 Imbruvica 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC（加拿大）	於 2015 年 3 月公告，建議給付 ibrutinib 於至少接受一次治療，且被認為不適合使用含 fludarabine 的治療組合進行治療或是再次進行治療之不具有 17p 缺失的惡化或復發型 CLL/SLL 病人，且須將價格調降至可接受範圍。

<sup>f</sup> CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review)自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	<p><b>【建議理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 根據隨機對照試驗 RESONATE 結果顯示使用 ibrutinib 治療相較於 ofatumumab 治療，在無惡化存活期（progression-free survival, PFS）及整體存活期（overall survival, OS）療效指標上具有臨床及統計意義的改善。</li> <li>• 對於難治或復發型 CLL 病人存在對有效治療之未滿足需求。</li> </ul>
PBAC（澳洲）	<p>於 2016 年 11 月公告，建議給付 ibrutinib 於復發或難治型 CLL/SLL 病人，惟須同時符合以下所有條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. WHO 日常體能狀態（performance status）為 0 或 1。</li> <li>2. 過去至少進行一種療法復發或無效。</li> <li>3. 不適合使用嘌呤類似物（purine analogue）治療或再次治療，條件如下，須至少符合一項：             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 使用含 purine analogue 或抗 CD20 單株抗體藥物的治療組合，沒有治療反應（含疾病穩定或治療中疾病進展）或接受至少 2 個療程後於 3 年內疾病復發。</li> <li>(2) 年齡≥70 歲。</li> <li>(3) 年齡≥60 歲且具有共病症（CIRS ≥6 或肌酐清除率&lt;70 mL/min）而致使病人在進行 purine analogue 治療後可能出現治療相關毒性，且先前已接受至少 1 個或以上含有 alkylating 或 purine analogue 之抗 CD20 單株抗體的藥物治療組合。</li> <li>(4) 過去具有 purine analogue 引起的自體免疫性貧血或自身免疫性血小板減少症病史。</li> <li>(5) 具 17p 缺失。</li> </ol> </li> </ol> <p><b>【建議理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 根據隨機對照試驗 RESONATE 結果顯示使用 ibrutinib 治療相較於 ofatumumab 治療，顯著改善 PFS、OS、整體反應率（overall response rate, ORR）等治療指標。</li> <li>• 難治或復發型 CLL 病人存在未滿足之醫療需求，且 ibrutinib 作為口服藥品提供病人新的治療途徑。</li> </ul>
NICE（英國）	<p>於 2017 年 1 月公告，建議給付 ibrutinib 於 CLL/SLL 成年病人，惟須符合以下條件其中一項且須提供病人用藥可近性方案的折現協議：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 至少進行一次治療</li> <li>2. 具有 17p 缺失或 TP53 突變且不適合使用化學免疫治療</li> </ol> <p><b>【建議理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 根據隨機對照試驗 RESONATE，相較於 ofatumumab，ibrutinib</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議
	<p>具有較佳延長 PFS 的效果。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>根據英國廠商提供的 ibrutinib 與 <u>idelalisib, rituximab</u> 的間接比較結果，相對於 <u>idelalisib, rituximab</u>，ibrutinib 具有較佳的 PFS 及 OS 益處，儘管在轉換組別治療的計算中未進行 HR 校正，使得治療益處上存在不確定性。</li> <li>根據臨床專家的意見，ibrutinib 在大部分的族群中都具有耐受性，且具有嚴重性之不良事件仍在可控範圍內。</li> </ul>
SMC (蘇格蘭)	<p>於 2017 年 4 月公告，建議給付 ibrutinib 於復發或難治型 CLL/SLL 病人，惟須同時符合以下所有條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>至少接受一次治療</li> <li>不適合使用 fludarabine 為基礎的療法進行治療</li> </ol> <p><b>【建議理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>根據隨機對照試驗 RESONATE 結果顯示使用 ibrutinib 治療相較於 ofatumumab 治療，在主要及次要療效指標 PFS 和 OS 都具有較佳的改善效果。</li> <li>針對至少進行過一次治療的 CLL 病人並不存在標準治療，僅能重複治療反應率低且毒性高的化學治療組合，並且不適用於 CLL 好發的老年族群。</li> </ul>

### 2. 臨床試驗文獻

#### (1) PCYC-1102 試驗 (NCT01105247) [7, 8]

PCYC-1102 為一項開放式、多中心、非隨機分派的第 Ib/II 期臨床試驗，旨在評估一線、復發或難治型 CLL 或 SLL 病人在使用 ibrutinib 固定劑量的安全性、耐受性、藥物動力學及療效。試驗分為復發或難治型族群及未接受過治療的年長者族群，在復發或難治型族群中總共分為三組：(1) 第一組為過去接受至少兩種治療（其中包括 purine analogue 治療）的 CLL 病人，ibrutinib 治療劑量為每日 420 毫克；(2) 第二組為過去接受至少兩種治療（其中包括 purine analogue<sup>§</sup>治療）的 CLL 病人，ibrutinib 治療劑量為每日 840 毫克；(3) 第三組為對於化學免疫治療不具反應的高風險族群或在完成療程後 24 個月復發的 CLL 病人，ibrutinib 治療劑量為每日 420 毫克。主要評估指標為安全性。

針對復發或難治型 CLL 或 SLL 族群，在初步分析總共有 85 位病人進入試驗。在追蹤時間中位數為 20.9 個月時，54 位病人仍繼續接受治療，31 位病人終

<sup>§</sup> 嘌呤類似物 (purine analogue) 的藥物包含 fludarabine 及 pentostatin 等。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

止治療<sup>h</sup>。基期特徵在 420 毫克組及 840 毫克組中具有 17p 缺失者分別占 33% 及 32%，非 IGHV 突變者則分別各占 80% 及 82%。

在復發或難治型 CLL 族群中整體反應率(overall response rate, ORR)為 71%，仿單建議使用劑量每日 420 毫克組之 ORR 為 71%。與本案相關之次族群結果也與整體試驗族群一致，如表五所示，在不具 17p13.1 缺失的族群 ORR 為 71%，不具 IGHV 突變的族群 ORR 為 77%，在先前接受過三線（含）以上治療的族群為 69%。整體族群的存活分析結果中，26 個月預估 PFS 為 75%，26 個月預估 OS 為 83%。

表五、PCYC-1102 試驗之復發或難治型 CLL 整體族群及次族群之初步分析結果

病人族群	人數	ORR (95% CI)
整體族群	85	71 (60 至 80)
次族群		
每日 420 毫克組	51	71 (56 至 82)
不具 17p 缺失	52	71 (57 至 83)
不具 IGHV 突變	69	77 (65 至 86)
先前接受過三線（含）以上治療	58	69 (56 至 81)
*PCYC-1102 試驗中療效分析族群為所有已接受治療的族群 (all treated population)。 縮寫：ORR, overall response rate；CI, confidence interval。		

在追蹤時間中位數 82 個月時，有 101 名復發或難治型 CLL 病人接受治療，在試驗結束時仍有 16 人參與試驗<sup>i</sup>。基期特徵中具有 17p 缺失者占 34%，非 IGHV 突變者占 78%。接受 420 毫克及 840 毫克之合併分析結果指出，ORR 為 89%，PFS 中位數為 52 個月（95% CI 38 至 70 個月），預估 7 年無惡化或死亡的比例為 34%，OS 中位數為 92 個月（95% CI 66 至無法估計），預估 7 年 OS 為 55%。針對先前接受多線別治療之次族群存活分析結果，整體而言隨接受過線別增加而下降，如表六所示。

表六、PCYC-1102 試驗之復發或難治型 CLL 接受不同治療線別次族群分析結果

先前接受過的治療線別	人數	PFS 中位數，月 (95% CI)	7 年預估 PFS (%)
1 至 2	27	66 (37 至無法估計)	41
3	14	59 (22 至無法估計)	49
≥4	60	39 (25 至 51)	28
先前接受過的治療線別	人數	OS 中位數，月 (95% CI)	7 年預估 OS (%)

<sup>h</sup> 其中 11 位發生疾病惡化，7 位對不良反應不耐受，5 位接受異體幹細胞移植，5 位為受試者決定退出，3 位經研究者評估後不適合繼續參與臨床試驗。

<sup>i</sup> 最常見退出試驗原因為：38 人為疾病惡化，23 位對不良反應不耐受

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1 至 2	27	未達到 (63 至無法估計)	67
3	14	未達到 (無法估計)	85
≥4	60	70 (41 至無法估計)	41

### (2) RESONATE 試驗[9, 10]

RESONATE 試驗為一項多國多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗，其目的為評估過去曾接受過至少一種治療且對 purine analogue 不耐受之 CLL 或 SLL 病人使用 ibrutinib 相較於 ofatumumab 的療效與安全性，該試驗設計與方法摘錄於表七。

表七、RESONATE 試驗簡介[9, 14]

試驗資訊	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號：NCT01578707。</li> <li>• 試驗已於 2018 年 10 月 25 日完成。</li> <li>• 贊助者為 Pharmacyclics 和 Janssen。</li> </ul>	
試驗設計	全球性、多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗	
試驗族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歲以上的男性或女性。</li> <li>• 接受第一劑試驗用藥時的預期壽命超過 4 個月。</li> <li>• 依 2008 年 iwCLL 標準診斷為 CLL 或 SLL。</li> <li>• 針對 CLL 或 SLL，過去曾接受過至少一種治療且不適合接受*以 purine analogue 為基礎的治療。</li> <li>• ECOG PS<sup>†</sup> &lt; 2 分。</li> <li>• 絕對嗜中性白血球數量 <math>\geq 0.75 \times 10^9/L</math>。</li> <li>• 血小板數量 <math>\geq 30 \times 10^9/L</math>。</li> <li>• 足夠的肝腎功能。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 具有已知的中樞神經系統淋巴瘤或白血病。</li> <li>• 無法控制的自體免疫溶血性貧血 (AIHA)，或特發性血小板低下性紫斑症 (ITP)。</li> <li>• 接受第一劑試驗用藥的前 6 個月內曾接受 (1) 自體移植或 (2) 異體幹細胞移植。</li> <li>• 必須使用 warfarin 或其他強效 CYP3A4/5 抑制劑和/或 CYP2D6 抑制劑。</li> </ul>
隨機分派	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 兩組受試者的隨機分派比例為 1 : 1。</li> <li>• 兩階段的隨機分派，第一階段先以地理區域劃分 (美國 vs. 非美國)；第二階段則是兩地理區域各自以下列分層因子進行隨機分派：(1) 對於以 purine analogue 為基礎的化學免疫治療是否有抗性<sup>‡</sup>；(2) 染色體 17p13.1 缺失與否。</li> </ul>	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗用藥	<ul style="list-style-type: none"> <li>介入組：每日口服一次 ibrutinib 420 毫克，直至疾病惡化或無法耐受毒性。</li> <li>對照組：靜脈注射 ofatumumab，第 1 週 300 毫克，接續 7 週為每週一次 2000 毫克，最後 16 週則是每 4 週一次 2000 毫克。</li> <li>Ofatumumab 組的受試者若經 IRC 確認發生疾病惡化，後續可轉為接受 ibrutinib (crossover)。</li> </ul>	
停止試驗用藥標準	疾病惡化、發生特定不良反應 <sup>§</sup> 、死亡、受試者退出治療、研究者決定停止試驗用藥、ofatumumab 組完成療程者、失去追蹤或贊助者終止研究。	
試驗指標	主要指標	由 IRC 依 2008 年 iwCLL 標準評估的 PFS。
	關鍵次要指標	OS 和 ORR。
	其他次要指標	病人通報結果 <sup>  </sup> 中的疲勞指標、血液學數值改善和安全性。
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>所有進入隨機分派的受試者（即 ITT 族群）皆會納入療效分析。</li> <li>至少接受過一次試驗用藥者才會納入安全性分析。</li> <li>事先計畫的期中分析療效邊界值（efficacy boundary）為雙尾檢定的 P 值小於 0.028。</li> <li>針對主要指標分析，依「對以 purine analogue 為基礎的化學免疫治療是否有抗性」、「染色體 17p13.1 缺失與否」兩項因子進行雙尾的分層對數秩檢定（log-rank test）。</li> <li>針對主要和次要指標採取階層檢定**。</li> <li>預計執行 PFS 期中分析的時間點為 ITT 族群發生約 117 個經 IRC 確認的 PFS 事件。</li> <li>預計執行 PFS 最終分析的時間點為 ITT 族群發生約 176 個經 IRC 確認的 PFS 事件。</li> </ul>	
<p>*若病人符合以下任一條件即被認為不適合接受以 purine analogue 為基礎之治療的條件：(1) 使用含 purine analogue 或抗 CD20 單株抗體藥物的治療組合，沒有治療反應（含疾病穩定或治療中疾病進展）或接受至少 2 個療程後於 3 年內疾病復發，(2) 年齡≥70 歲，(3) 年齡≥60 歲且具有共病症（CIRS≥6 或肌酐清除率&lt;70 mL/min）而致使病人在進行 purine analogue 治療後可能出現治療相關毒性，且先前已接受至少 1 個或以上含有 alkylating 或 purine analogue 之抗 CD20 單株抗體的藥物治療組合 (4) 過去具有 purine analogue 引起的自體免疫性貧血或或自身免疫性血小板減少症病史，(5) 具 17p 缺失。</p> <p><sup>†</sup> ECOG PS 分數區間為 0 至 5 分，分數越高表示體能狀態越差。</p> <p><sup>‡</sup> 抗性的定義為在接受最後一劑 purine analogue 治療後，無治療反應（即治療期間的最佳整體反應為疾病穩定或疾病進展）或 12 個月內疾病惡化。</p> <p><sup>§</sup> 特定不良事件包括四級的嗜中性白血球低下、三級以上的血小板減少症、三級以上的噁心、嘔吐、腹瀉及其他四級不良事件或無法控制之三級不良事件。</p> <p><sup>  </sup> RESONATE 試驗使用的評估量表包括 FACIT-F 量表<sup>j</sup>、EQ-5D-5L 量表<sup>k</sup>和 EORTC QLQ-C30 問卷<sup>l</sup>。</p>		

<sup>j</sup> FACIT-F 量表的英文全名為 Functional Assessment of Chronic Illness Treatment-Fatigue，中文稱作慢性疾病治療的功能評估量表-疲勞。FACIT-F 量表由 13 個問題組成，用於評估病人自評疲勞狀況及對於其日常生活及功能的影響程度。每個問題會請病人根據過去 7 天發生的情形在 5 個分數中圈出答案（Not at all 得 4 分，A little bit 得 3 分，Somewhat 得 2 分，Quite a bit 得 1

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

\*\*階層檢定 (hierarchical closed-testing procedure) 的流程為當第一個指標達事先計畫的統計顯著差異時，才會接續檢定下一個指標，直到出現某個指標的檢定未達統計顯著差異為止。RESONATE 試驗階層檢定的順序為 PFS、OS、ORR、疲勞指標和血紅素濃度的改善。

縮寫：iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 國際慢性淋巴球白血病工作小組；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；AIHA, autoimmune hemolytic anemia；ITP, idiopathic thrombocytopenia purpura；IRC, Independent Review Committee；PFS, progression-free survival；OS, overall survival；ORR, overall response rate；ITT, intension-to-treat；HR, hazard ratio。

整體而言，ibrutinib 組與 ofatumumab 組受試者基期特徵大致平均，詳細基其特徵如附錄一[15]，具染色體 17p13.1 缺失者在兩組比例分別為 32%及 33%，非 IGHV 突變者在兩組分別占 73%及 63%。整體試驗族群在追蹤時間中位數為 9.4 個月<sup>m</sup>及 65.3 個月時，ibrutinib 相較於 ofatumumab，在 PFS 及 OS 的療效指標都具有較佳的效果，詳細結果如表八。

表八、RESONATE 整體試驗族群療效指標\*

追蹤時間中位數	9.4 個月		65.3 個月	
	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab
人數 <sup>†</sup>	195	196	195	196
PFS 中位數，月	未達到	8.1	44.1	8.1
HR (95% CI)	0.22 (0.15 至 0.32) P<0.001		0.148 (0.113 至 0.196) P<0.001	
OS 中位數，月	未達到	未達到	67.7	65.1
HR (95% CI)	0.39 (0.22 至 0.70) <sup>‡</sup> P=0.001		0.81 (0.602 至 1.091) <sup>§</sup>	

\*RESONATE 試驗中若經 IRC 確認發生疾病惡化，後續可轉為接受 ibrutinib (crossover)，因此研究者在進行 OS 計算時有使用 RPSFT<sup>n</sup>方法調整試驗中發生的治療轉換問題。

分，Very much 得 0 分；第 7 題和第 8 題為反向計分)，總分範圍從 0 至 52，分數越高代表生活品質越好。總分改變 3 分以上被認為具有臨床意義 (clinically meaningful)。

<sup>k</sup> EQ-5D-5L 量表的全名為 EuroQol 5-Dimensions 5-Level，旨在評估各個疾病領域病人的健康狀態。量表由兩個部分組成：(1) 評估以下五項目：行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛或不舒服、焦慮或沮喪，並依填答者符合程度分為五個等級 (no problems、slight problems、moderate problems、severe problems 和 extreme problems)；(2) 視覺類比量表 (Visual Analogue Scale, VAS)，用以了解填答者對自己整體健康感知狀況，分數範圍從 0 至 100，分數越高代表健康狀況越好。EQ-5D-5L VAS 分數改變 7 分以上被認為具有臨床意義。

<sup>l</sup> EORTC QLQ-C30 問卷的全名是 European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire，為核心生活品質問卷，共有 30 個問題，包含症狀、功能和整體健康等面向。每個面向的分數範圍為 0 至 100 分。在功能和整體健康得分越高，分別表示功能越佳和健康狀態越好；而症狀面向的得分越高則表示症狀越嚴重。

<sup>m</sup>

<sup>n</sup> 等級結構保留失效時間模型 (rank preserving structural failure time, RPSFT) 是一種半參數模型，用於調整臨床試驗中發生的治療轉換問題。這個模型透過估計一個加速因子，將觀察到的事件發生時間轉換為未經治療的事件發生時間。藉由比較治療組和控制組的未經治療的事件發生時

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

†此處的人數為治療意向族群 (Intention to treat, ITT)。Ofatumumab 組轉為使用 ibrutinib 的人數，在追蹤時間中位數為 9.4 個月時為 57 位，追蹤時間中位數 65.3 個月時為 133 位。

‡此數值為 ITT 族群數據未設限治療轉換的分析結果。將治療轉換的族群數據進行設限 (censored)，則 HR 為 0.43，95% CI 為 0.24 至 0.79，P=0.005。

§此數值為 ITT 族群數據未設限治療轉換的分析結果。將治療轉換的族群數據進行設限，則 HR 為 0.639，95% CI 為 0.418 至 0.975；使用 RPSFT 方法校正，則 HR 為 0.24，95% CI 為 0.105 至 0.550。

針對本案目標族群 (包含不具 17p 缺失者、不具 IGHV 缺失者、接受多線治療者) 的 PFS 結果如表九。根據六年追蹤分析結果，與 ofatumumab 組相比，ibrutinib 組中不具 17p 缺失者、不具 IGHV 缺失者、接受 2 線治療者的 PFS HR 為 0.162 (95% CI 0.117 至 0.223)、0.103 (95% CI 0.067 至 0.159) 及 0.158 (95% CI 0.093 至 0.268)，均顯示 ibrutinib 具有較佳的 PFS 改善效果，與整體試驗族群的結果一致。

表九、RESONATE 試驗與本案相關次族群之 PFS 結果(ibrutinib vs. ofatumumab)

		不具 17p 缺失者	
追蹤時間中位數	人數	HR (95% CI)	
9.4 個月	264	0.19 (0.12 至 0.32)	
65.3 個月	264	0.162 (0.117 至 0.223)	
		不具 IGHV 突變者	
追蹤時間中位數	人數	HR (95% CI)	
9.4 個月	-	未提供	
65.3 個月	181	0.103 (0.067 至 0.159)	
		接受過多線治療者	
追蹤時間中位數	人數	先前接受過的治療數量	HR (95% CI)
9.4 個月	193	≥3	0.21 (0.13 至 0.34)
65.3 個月	110	2	0.158 (0.093 至 0.268)
	70	3	0.113 (0.056 至 0.226)
	48	4	0.176 (0.082 至 0.375)
	75	5	0.109 (0.054 至 0.220)

縮寫：PFS, progression-free survival；HR, hazard ratio；CI, confidence interval。

在六年追蹤分析報告中提供病人通報結果，基期時 ibrutinib 組及 ofatumumab 組的平均 FACIT-F 數值分別為 36.2 及 35.6，在追蹤時間中位數為 65.3 個月時的最終分析，ibrutinib 組具臨床意義變化的比例較佳 (65% vs. 49%)。基期時 ibrutinib 組及 ofatumumab 組的平均 EQ-5D-5L VAS 數值分別為 66.5 及 67.6，在追蹤時間

間，可以估計調整治療轉換後的治療效果。RPSFT 的優點是不需要假設治療轉換與預後無關，但需要進行重新設限 (re-censoring) 來處理因治療轉換可能導致的設限時間與預後相關的問題

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中位數 65.3 個月時，兩組具臨床意義變化的比例分別為 66%和 45%。

### (3) CR102604 試驗[11]

CR102604 試驗為一項於亞太地區（中國、澳洲、台灣和馬來西亞）進行的多中心、開放式、隨機分派之第三期臨床試驗，其目的為評估難治或復發型 CLL 或 SLL 病人使用 ibrutinib 相較於 rituximab 的相對療效與安全性，該試驗設計與方法摘錄於表十。

表十、CR102604 試驗簡介[11, 16]

試驗資訊	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinicalTrials.gov 的編號：NCT01973387。</li> <li>• 試驗已於 2017 年 8 月 11 日完成。</li> <li>• CR102604 試驗的贊助者為 Janssen。</li> </ul>	
試驗設計	<p>亞太地區、開放式、多中心、隨機分派之第三期試驗，由 3 個試驗階段組成，依序如下：</p> <p>I. 篩選期（screening phase）：在隨機分派前 28 天評估受試者是否符合試驗資格。</p> <p>II. 治療期（treatment phase）：從隨機分派開始至終止試驗用藥。Ibrutinib 組為服用 ibrutinib 至疾病惡化或是無法耐受毒性；rituximab 組為至多接受 6 個療程的 rituximab，或至疾病惡化或無法耐受毒性，以先發生者為準。</p> <p>III. 追蹤期（follow-up phase）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 治療後觀察期（post-treatment phase）：從「因疾病惡化以外的原因」停止試驗用藥，觀察至疾病惡化。</li> <li>- 疾病惡化後觀察期（post-disease progression phase）：從疾病惡化開始，觀察至受試者死亡、失去追蹤、退出試驗或試驗結束，在此期間的後續抗癌治療及生存狀態皆會被記錄。</li> </ul>	
試驗族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歲以上且依 2008 年 iwCLL 標準診斷為 CLL 或 SLL。</li> <li>• 過去曾接受至少一種針對 CLL 或 SLL 的治療，且不適合接受以 purine analogue 為基礎之治療。</li> <li>• ECOG PS 為 0 或 1 分。</li> <li>• 絕對嗜中性白血球數量 <math>\geq 750</math> cells/<math>\mu</math>L。</li> <li>• 血小板數量 <math>\geq 30,000</math> cells/<math>\mu</math>L。</li> <li>• 足夠的肝腎功能。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 過去曾接受 rituximab 治療但復發。</li> <li>• 接受第一劑試驗用藥的前 6 個月內曾接受自體移植。</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		<ul style="list-style-type: none"> <li>曾接受幹細胞移植。</li> <li>具有已知的中樞神經系統淋巴瘤或白血病。</li> <li>必須使用維他命 K 拮抗劑類的抗凝血劑或其他強 CYP3A4/5 抑制劑。</li> </ul>
隨機分派		<ul style="list-style-type: none"> <li>兩組受試者的隨機分派比例為 2：1。</li> <li>分層因子為：(1) 對於 purine analogue 是否有抗性；(2) 染色體 17p 缺失與否。</li> </ul>
試驗用藥		<ul style="list-style-type: none"> <li>介入組：每日口服一次 ibrutinib 420 毫克，直至疾病惡化或無法耐受毒性。</li> <li>對照組：每 4 週靜脈注射一次 rituximab，最多 6 個療程。 第 1 個療程：第 1 天 375 mg/m<sup>2</sup>，第 15 天 500 mg/m<sup>2</sup>； 第 2 個療程：第 1 天 500 mg/m<sup>2</sup>，第 15 天 500 mg/m<sup>2</sup>； 第 3 至第 6 個療程：第 1 天 500 mg/m<sup>2</sup>。</li> <li>Rituximab 組的受試者若經研究人員評估為疾病惡化，在中央獨立醫師確認後，可轉為使用 ibrutinib。</li> </ul>
試驗指標	主要指標	由研究人員依 2008 年 iwCLL 標準評估之 PFS。
	關鍵次要指標	ORR、OS 和安全性等。
統計分析		<ul style="list-style-type: none"> <li>療效指標是針對 ITT 族群進行評估，安全性則是針對至少接受一劑試驗用藥的受試者進行評估。</li> <li>預計進行 PFS 期中分析的時間點為 ITT 族群發生約 45 個 PFS 事件。</li> </ul>
<p>*不適合接受以 purine analogue 為基礎之治療的條件同 RESONATE 試驗。 縮寫：iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；PFS, progression-free survival；ORR, overall response rate；OS, overall survival；HR, hazard ratio。</p>		

兩組受試者基期特徵詳見附錄二，具有 17p 缺失者在 ibrutinib 與 rituximab 兩組中皆約佔 22.5%，不具有 IGHV 突變在兩組的比例約為 61.3%，過去接受過兩線治療的受試者約佔 22%，過去曾接受 3 線以上治療的受試者在兩組的比例分別為 24.8%及 37.0%。

Ibrutinib 組的暴露治療時間中位數為 16.4 個月，rituximab 組為 4.6 個月。Rituximab 組有 37.0% (20 人) 的受試者在確定疾病惡化後轉為接受 ibrutinib。以整體受試者而言，相較於 rituximab 組，ibrutinib 組統計上可顯著改善 PFS (HR 為 0.180, 95% CI 0.105 至 0.308; P < 0.0001) 及 ORR (53.8% vs 7.4%; P < 0.0001)；且經過中位數為 17.8 個月的追蹤時間，ibrutinib 組亦能顯著改善 OS (HR 0.446；95% CI 0.221 至 0.900；P = 0.0206)。針對不具有 17 p 缺失次族群的 PFS 分析，其 HR 為 0.170 (95% CI 0.092 至 0.314)；在先前接受過大於 1 種治療次族群的

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PFS 分析則為 0.105 (95% CI 0.049 至 0.226)，與整體試驗族群有一致的結果，詳細內容如表十一。

表十一、CR102604 試驗中整體試驗族群及與本案相關次族群之 PFS 結果

	整體試驗族群	
組別	Ibrutinib	Rituximab
人數	106	54
發生死亡或疾病惡化人數	26	38
PFS HR (95% CI)	0.180 (0.105 至 0.308)	
	不具 17p 缺失族群	
組別	Ibrutinib	Rituximab
人數	80	40
發生死亡或疾病惡化人數	18	27
PFS HR (95% CI)	0.170 (0.092 至 0.314)	
	接受過 1 線以上治療族群	
組別	Ibrutinib	Rituximab
人數	50	31
發生死亡或疾病惡化人數	13	23
PFS HR (95% CI)	0.105 (0.049 至 0.226)	

#### (4) Peter 等人的間接比較研究 (資料來源為研討會摘要) [12]

Peter 等人的研究以 RESONATE 及 HELIOS<sup>P</sup> 兩篇試驗之結果進行分析，透過多變量風險成比例模型 (multivariate Cox proportional hazards models) 預測 PFS 及 OS 結果，以比較在難治或復發型 CLL 或 SLL 病人中，ibrutinib 單一治療與合併 bendamustine, rituximab (以下簡稱 BR) 兩種治療間的相對療效；並以非 17p 缺失族群進行分析。此項間接比較研究的數據為 RESONATE 及 HELIOS 試驗追蹤時間中位數分別為 19 個月及 17 個月時。研究者將過去已知會影響預後的因子，包括：年齡、性別、Rai 分期、美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, ECOG)、11q 缺失狀態、復發狀態、過去接受過的治療線別數量、淋巴結腫大情況、IGHV 突變狀態等 9

<sup>P</sup> HELIOS 為第三期、雙盲的隨機對照試驗，比較合併 ibrutinib, bendamustine, rituximab 與合併 安慰劑, bendamustine, rituximab 之相對療效與安全性[17]。以下簡要摘述試驗設計及結果：納入病人為 18 歲以上，難治或復發型且曾接受至少一線治療的 CLL 或 SLL 病人，並排除具有 17p 缺失的病人。試驗結果顯示，追蹤時間中位數為 63.7 個月時，ibrutinib 相較於安慰劑組，PFS 之 HR 為 0.229 (95% CI: 0.183 至 0.286, P<0.0001)；OS 之 HR 為 0.6119 (95% CI: 0.455 至 0.822, P=0.0010)。Ibrutinib 組的常見不良事件為嗜中性白血球低下與腹瀉。由於 HELIOS 試驗之介入組非單用 ibrutinib，不符合本案 PICOS 設定中之治療方法，故不摘錄相關內容於本報告。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

項因子，納入作為共變數 (covariate) 進行模型分析以降低偏誤。

使用 purine analogue 後仍復發、11q 缺失及 Rai 分期為 4 等基期特徵在 HELIOS 試驗中受試者比例較低，而上述因子已在模型分析時納入作為共變數，其餘影響 CLL 預後的因子基期特徵分布比例則相似。

針對 CLL 病人族群之間接比較結果顯示，BR 相較於 ibrutinib 單一治療，PFS HR 為 7.52 (95% CI 4.72 至 11.99,  $p < 0.0001$ )，ibrutinib 單一治療相較於 BR 可以降低 87% 的疾病惡化或死亡風險；OS 分析結果也顯示，BR 相較於 ibrutinib 單一治療，OS HR 為 2.24 (95% CI 1.14 至 4.40,  $p = 0.0197$ )，ibrutinib 單一治療相較於 BR 可以降低 55% 的死亡風險。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 主要醫療科技評估組織報告[3-6]

本報告參考 CDA-AMC、PBAC、NICE 及 SMC 之醫療科技評估報告，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及其目前成本效益研究結果，考量查驗中心先前已於 2018 年 3 月完成的評估報告中詳細說明，且迄今未有更新報告，故本報告僅重點摘述經濟評估相關內容如表十二。

表十二、主要醫療科技評估組織對 ibrutinib 之經濟評估摘要

來源	最新給付建議及經濟評估結果
CDA-AMC (加拿大)	<p>於 2015 年 3 月公告，建議收載 ibrutinib 用於「先前曾接受至少一種治療且經認定不適用於含 fludarabine 療法的慢性淋巴球性白血病 (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤病人 (SLL)」。</p> <p><b>【經濟評估相關內容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 廠商提交的經濟評估係比較 ibrutinib 與現行治療組合 (standard of care treatment mix) 的成本效益結果，目標族群為先前曾接受至少一種治療且經認定不適合以嘌呤類似物 (purine analogue) 治療的 CLL/SLL，無論病人是否具有第 17 對染色體短臂缺失 (del 17p)，估計 ICER 值為 124,954 加幣/QALY gained。</li> <li>• 經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 校正廠商的模型假設後，估計之 ICER 值介於 80,941 加幣/QALY gained 至 382,134 加幣/QALY gained，顯示 ibrutinib 不具成本效益，但仍具有相當大的不確定性。因此，委員會係基於 ibrutinib 具有淨臨床效益，且病人對有效療法有高度需求，建議在改善 ibrutinib 的成本效益至可接受範圍的條件下，收載 ibrutinib 用於 CLL/SLL 病人。</li> </ul>
PBAC (澳洲)	<p>於 2016 年 11 月公告，建議給付 ibrutinib 單獨用於治療「慢性淋巴性白血病 (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)」，病人須符合以下條件：WHO 日常體能狀態 (performance status) 為 0 或 1、先前曾接受至少一種治療後復發或頑固性病人，且不適合以嘌呤類似物 (purine analogue) 治療或再次治療者。</p> <p><b>【經濟評估相關內容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 廠商的經濟評估結果顯示 ICER 值約為 45,000 澳幣/QALY gained 至 75,000 澳幣/QALY gained。</li> <li>• PBAC 認為對部分病人來說，ibrutinib 相對於合併 rituximab, chlorambucil 具有顯著療效，且在廠商 2017 年</li> </ul>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議及經濟評估結果
	<p style="text-align: center;">1 月提議的新價格下 ibrutinib 的成本效益是可接受的。故 PBAC 建議在符合條件之下收載 ibrutinib。</p>
NICE (英國)	<p>於 2017 年 1 月公告，建議收載 ibrutinib 單獨使用於符合下列條件的 CLL 病人：(1)過去曾接受過至少一種治療，或(2)第 17 對染色體短臂缺失 (17p del) 或 TP53 基因突變 (TP53 mutation) 且不適用於化學免疫療法 (chemo-immunotherapy) 者；此外，廠商須依病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 約定的折扣提供 ibrutinib。</p> <p><b>【經濟評估相關內容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 廠商提交一份比較 ibrutinib 與合併 idelalisib, rituximab 的經濟分析。委員會認為 ICER 值的不確定性與療效估計值、效用值與長期療效相關，根據證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 的情境分析結果，若未校正 RESONATE 試驗中的交叉設計 (crossover)，ICER 值約為 50,000 英鎊/QALY gained，若經校正，ICER 值則低於 50,000 英鎊/QALY gained。在臨終治療標準的部分，符合適應症的 CLL 病人平均餘命少於 24 個月，而病人若患有第 17 對染色體短臂缺失或 TP53 基因突變則預後更差，且 ibrutinib 相較於合併 idelalisib, rituximab，可延長病人壽命 3 個月以上，故委員會同意 ibrutinib 符合預期壽命短、可延長 3 個月以上壽命兩項臨終治療標準。</li> <li>• NICE 委員會認為在廠商提出的病人用藥可近性方案之下，ibrutinib 符合臨終治療標準，其與合併 idelalisib, rituximab 相比之 ICER 值落在 NHS 認為具成本效益的範圍內，故建議收載 ibrutinib。</li> </ul>
SMC (蘇格蘭)	<p>於 2017 年 4 月公告，建議收載 ibrutinib 用於治療「不適合以含 fludarabine 療法治療的復發或頑固性 CLL 病人」。</p> <p><b>【經濟評估相關內容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 廠商提交的經濟評估分別比較 ibrutinib 單一治療與醫師選擇藥物 (physician's choice, PC)、IR (合併 idelalisib, rituximab) 用於過去曾接受過至少一種治療之成人 CLL 的成本效用結果，結果顯示在考量 PAS 的情況下，ibrutinib 相較於 PC 的 ICER 值為 33,943 英鎊/QALY gained。另外，基於商業機密，ibrutinib 與 IR 的比較僅公開未考量 PAS 的分析結果，ICER 值為 51,494 英鎊/QALY gained。</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來源	最新給付建議及經濟評估結果
	<ul style="list-style-type: none"> <li>委員會認為雖然廠商的分析有部分限制，但仍同意 ibrutinib 屬於孤兒藥品，在經濟評估中有較大的不確定性為可接受。SMC 係依據現有證據及病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 的審議結果，並考量 PAS 可改善 ibrutinib 的成本效益，且基於廠商能提供病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 或是 PAS 價格與 ibrutinib 定價相當或更低的條件下建議收載 ibrutinib。</li> </ul>

### (二) 財務影響

建議者本次依據 2025 年 1 月藥品專家諮詢會議結論，針對非 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 成年病人，建議擴增給付本品單獨使用於「先前曾接受至少 1 線治療仍惡化或復發且非 IGHV 突變之 CLL 病人」及「先前曾接受至少 2 線治療仍惡化或復發之 CLL 病人」，並擬定建議給付條件如表一。

#### 1. 建議者推估

建議者預估若本品擴增給付於惡化或復發之非 17p 缺失 CLL 成年病人 (以下簡稱 RR w/o del 17p CLL)，臨床地位屬取代關係，未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數約為第一年 30 人至第五年 99 人，本品年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 1.88 億元，藥費財務影響約為第一年增加 0.46 億元至第五年增加 1.68 億元。建議者分析之相關假設與推估過程如後：

##### (1) 臨床地位

建議者預計本品擴增給付用於 RR w/o del 17p CLL 病人後，將取代現有各種化療組合的部分市場，包含 chlorambucil、bendamustine、fludarabine、BR (併用 bendamustine, rituximab)、R-COP (併用 rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)、R-CHOP (併用 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 與 FCR (併用 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)，臨床地位屬取代關係。

##### (2) 目標族群推估

建議者以癌症登記報告中慢性淋巴球性白血病 (CLL) 每年新發個案數為基礎外推未來五年新診斷 CLL 病人數；接續，根據本土研究設定非 17p 缺失比例、非 IGHV 突變比例，並參考癌症登記報告設定接受一線治療病人比例；最後，依

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

據市調資料設定接受二線、三線治療比例與復發率。各年度目標族群人數詳細推估過程如下：

### A. 新診斷且接受一線治療之非 17p 缺失 CLL 病人數

建議者以 2012 年至 2021 年癌症登記報告中 CLL 每年新發個案數為基礎[18]，採線性迴歸方式外推未來五年新診斷 CLL 病人數；接續，根據本土研究設定非 17p 缺失比例約為 89.2%[19]，並參考癌症登記報告 2021 年新診斷 CLL 病人中未有首次治療紀錄占比設定約有 50% 新診斷病人接受一線治療[18]。綜上，推估新診斷且接受一線治療之非 17p 缺失 CLL 病人數為 141 人至 166 人。

### B. 須接受二線、三線治療人數

二線治療部分，建議者根據市調資料設定一線治療後三年累積復發率為 61%，復發後須接受二線治療比例部分，雖市調資料顯示為 80% 但保守假設為 100%；三線治療部分，以須接受二線治療人數為基礎，並參考市調資料假設二線治療後兩年累積復發率 78%、復發後須接受三線治療比例保守假設為 100%。另外，建議者根據一篇本土文獻[20]及專家意見，認為 2019 年以前新診斷 CLL 個案平均初診斷年齡將近 70 歲，可能因年齡緣故不適合再接受治療，故未將 2019 年以前之新診斷 CLL 病人納入須接受治療人數推估。估計須接受二線治療人數在第一年為 74 人至第五年為 90 人；須接受三線治療人數在第一年為 51 人至第五年為 64 人。

### C. 符合本品給付條件病人數

二線治療部分，考量建議給付規定限制二線給付用於非 IGHV 突變病人，故建議者根據本土研究設定接受二線治療者經檢測為非 IGHV 突變的比例為 22.2%[21]，並假設二線 BTKi 市占率為 50% 至 80%，依此推估二線符合給付條件人數為 8 人至 16 人（即二線使用本品人數）。三線治療部分，建議者認為應扣除先前曾於二線使用 BTKi 之非 IGHV 突變病人，故以「當年度須接受三線治療人數」扣除「兩年前二線符合給付條件人數」估計，為 51 人至 51 人。

綜上，建議者加總二線與三線符合本品給付條件人數，推估未來五年目標族群人數為第一年 59 人至第五年 67 人。

### (3) 本品使用人數推估

建議者考量本品用於建議擴增給付範圍的治療效果相對於現有治療均有顯著改善，故假設未來五年市占率為 50% 至 80%。建議者分別以二線符合給付條件人數（二線使用本品人數）、三線符合給付條件人數及本品市占率計算擴增給

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

付後二線及三線使用本品人數，合計每年開始使用本品人數為第一年 30 人至第五年 54 人。接續，建議者根據本次建議擴增給付規定，設定本品可治療 24 個月，並參考 PCYC-1102 臨床試驗[7]設定 12 個月無惡化存活率為 92.1%，依此推估各年度本品累計使用人數為第一年 30 人至第五年 99 人。

#### (4) 原情境年度藥費

建議者預計本品擴增給付後，將取代現行用於 CLL 之各種化療組合。自行假設病人體重 60 公斤且體表面積為 1.68m<sup>2</sup>，並根據各藥品仿單用法用量、健保支付價估計各個化療組合之療程藥費，再依市調資料設定各化療組合市佔率，加權估計每人年藥費約為 37 萬元，推估原情境之年度藥費約為第一年 0.22 億元至第五年 0.25 億元。

表十三、建議者化療藥費推估

化療組合	療程藥費	市佔率	加權年度藥費
Chlorambucil	6,720 元	17.9%	370,092 元
Bendamustine	181,680 元	3.3%	
Fludarabine	171,180 元	11.3%	
BR	543,546 元	53.8%	
R-COP	296,802 元	3.3%	
R-CHOP	320,670 元	6.7%	
FCR	537,258 元	3.8%	

#### (5) 新情境年度藥費

新情境年度藥費涵蓋本品與現有治療組合之年度藥費，建議者設定新情境本品市占率為 50%至 80%、現有治療組合市占率為 50%至 20%。本品年度藥費部分，建議者根據本品仿單用法用量（每日一次口服 420 mg）與健保支付價（1,730 元/140 mg/粒），估算本品年度藥費約為第一年 0.57 億元至第五年 1.88 億元。

現有治療組合藥費部分，建議者以原情境之推估方式與加權藥費，估計本品擴增給付後，部分病人仍採用現有化療組合治療，年度藥費約為第一年 0.11 億元至第五年 0.05 億元。綜上，建議者推估新情境年度藥費約為第一年 0.68 億元至第五年 1.92 億元。

#### (6) 其他醫療費用節省

建議者將接受化療產生之藥事服務費與注射費納入估計，認為 RR w/o del 17p CLL 病人與接受本品一線治療之 del 17p CLL 病人的化療用藥情形相似，每

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

位病人平均可接受 6 個療程，每療程平均注射次數 3 次，並依藥事服務費與化療藥物注射費之健保支付點數推估每人年費用約為 2.5 萬元，推估本品擴增給付後第一年約節省 75 萬元至第五年約節省 136 萬元。

### (7) 財務影響

建議者以新情境醫療費用扣除原情境醫療費用後，推估若本品擴增給付用於 RR w/o del 17p CLL 病人，藥費財務影響約為第一年 0.46 億元至第五年 1.68 億元，若將可節省之化療藥品藥事服務費與注射技術費納入考量，則總額財務影響約為第一年 0.45 億元至第五年 1.66 億元。

## 2. 查驗中心評論與推估

本報告針對建議者財務影響評論如下：

### (1) 臨床地位

依據我國健保給付現況，針對 RR w/o del 17p CLL 病人，可使用的治療藥物包含 chlorambucil、cyclophosphamide、bendamustine、fludarabine 與 rituximab，常見的治療組合有 BR、CR、FCR、R-COP 及 R-CHOP 等，故本報告認為建議者設定臨床地位屬取代關係應屬合理。

### (2) 目標族群推估

#### A. 接受一線治療之非 17p 缺失 CLL 病人數

建議者參考癌症登記報告之新發診斷 CLL 病人與其接受首次治療比例，以及本土研究[19]之非 17p 缺失比例進行推估。本報告檢視癌症登記報告相關數據，認為建議者引用之接受治療比例係新病人於診斷當年接受各種治療之占比，且根據臨床治療指引[22]，CLL 若為早期診斷且無症狀者追蹤觀察即可，有症狀者才建議接受治療，故認為建議者以新診斷 CLL 病人為推估基礎將忽略於診斷後幾年才出現症狀且需要治療者，無法代表各年度實際接受治療的 CLL 人數。針對非 17p 缺失比例，本報告參考 3 篇本土研究[21, 23, 24]，我國 CLL 病人之非 17p 缺失比例約為 87.3% 至 91.4%，故認為建議者假設為合理。

本報告為了使目標族群更貼近實際可能用藥人數，調整為使用健保資料庫 2018 年至 2022 年各年度診斷為 CLL 且於此期間首次使用 rituximab 之人數為基礎，採用複合成長率外推未來五年人數，並根據專家意見設定使用 rituximab-based 治療比例為 30%，據此回推接受一線治療之 CLL 病人數；接續，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

沿用建議者設定之非 17p 缺失比例；另外，考量案件審議時間本報告調整推估年度為 2026 年至 2030 年。經本報告調整後接受一線治療之非 17p 缺失 CLL 人數在第一年為 444 人至第五年為 543 人。

### B. 須接受二線、三線治療人數

建議者參考市調資料設定復發率（一線復發率：3 年累積復發率 61%；二線復發率：2 年累積復發率 78%），並保守假設須接受後線治療比例為 100%。經檢視建議者提供資料，此市場調查包含預後較差之具 17p 缺失病人，且本報告諮詢專家表示非 17p 缺失病人接受一線治療後的復發率約為 4 年累積 60% 且至第 10 年將有 100% 病人復發、二線治療後復發率為 4 年累積 55%。須接受後線治療比例部分，建議者之市調資料顯示須接受後線治療比例約為 80%，且本報告諮詢專家表示一線復發須接受二線治療比例約 90%、二線復發須接受三線治療比例約 100%。綜上，本報告認為建議者之參數設定有高估之虞，故根據專家意見調整復發率與接受後線治療比例。

須接受三線治療人數估計部分，建議者係將所有須接受二線治療病人納入，再以復發率及須接受後線治療比例推估。然而，當本品擴增給付後，將有部分病人於二線接受本品治療，此族群於三線不可再使用 BTKi 治療，故本報告調整為先以「須接受二線治療人數」扣除「二線使用本品人數」後，再以二線治療復發率及須接受三線治療比例推估須接受三線治療人數。

另外，建議者設定 2019 年以前新診斷 CLL 病人至 2025 年後將因年齡緣故無法接受二、三線治療，本報告諮詢專家表示每年 CLL 盛行病人中的確有部分病人因年齡等因素無法接受後線治療，故認為建議者將年齡納入考量為合理，但是根據建議者引用文獻[20]新診斷病人平均年齡約為 67 歲，且有近 3 成病人初診斷年齡小於 60 歲，可能於 2025 年後再接受後線治療，故本報告認為建議者未將 2019 年以前新診斷病人納入可能低估須接受二線、三線治療人數，並調整為將 2019 年以前病人納入估計。

綜上，本報告根據專家意見調整復發率以及須接受二線、三線治療比例，並校正須接受三線治療人數估計方式，再將 2019 年以前病人納入以推估須接受二線、三線治療人數。經本報告調整後，須接受二線治療人數在第一年為 282 人至第五年為 392 人；需接受三線治療人數在第一年為 113 人至第五年為 153 人。

### C. 符合給付條件病人數

二線符合給付條件病人數部分，建議者根據本土研究[21]設定非 IGHV 突變比例為 22.2%，並以市占率（50%至 80%）估計符合給付條件人數。非 IGHV 突

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

變比例部分，經查建議者引用文獻[21]，所引用數據係為整體 CLL 病人之非 IGHV 突變比例，本報告參考 3 篇本土研究，非 17p 缺失病人之非 IGHV 突變比例約介於 18% 至 29.2% [21, 23, 24]，且本報告諮詢之專家表示，非 17p 缺失病人之非 IGHV 突變比例約為 30%，故本報告參考專家意見以 30% 進行保守估計，並進行敏感度分析；接續，本報告認為在此設定市占率係直接將病人限縮為使用本品人數，且建議者後續估算本品使用人數時再次乘上市占率（重複計算 2 次市占率）將低估二線使用本品人數，故本報告於此移除市占率設定。

三線符合給付條件人數部分，建議者係以「當年度須接受三線治療人數」扣除「兩年前之二線符合給付條件人數」估計。經驗證，建議者設定二線符合給付條件者實際應為二線使用本品病人，本報告考量本品擴增給付後有部分病人將於二線使用本品，故認為建議者扣除先前於二線使用本品病人為合理。然而，如同「須接受三線治療人數」段落所述，估算須接受三線治療人數時，應以「須接受二線治療人數」扣除「二線使用本品人數」後，再推估可能接受本品三線治療之目標族群。

最後，建議者本次建議給付條件包含病人須滿足開始使用前之疾病狀態<sup>9</sup>（詳如表一），然建議者未將此條件納入考量，本報告根據專家意見設定二線、三線符合開始使用前之疾病狀態病人比例為 80% 與 60%，推估二線符合給付條件人數為 68 人至 94 人、三線符合給付條件人數為 68 人至 92 人。

綜上，本報告調整目標族群人數推估方式、參數設定（非 IGHV 突變比例、復發率、須接受後線治療比例）、移除二線符合給付條件人數之市占率設定，並將開始使用前之疾病狀態參數納入考量後，推估未來五年目標族群人數約為第一年 136 人至第五年 186 人。

### (3) 本品使用人數推估

建議者假設本品市占率為 50% 至 80%，並依本次建議擴增給付規定設定本品可治療 24 個月，再參考臨床試驗設定有 92.1% 病人可接續第二年治療。本報告認為建議者在其他 BTK 抑制劑未納入給付的情境下，基於本品治療效果優於現有治療組合所設定之市占率、及參考臨床試驗設定接受第二年治療之病人比例

<sup>9</sup> 開始使用前之疾病狀態須出現下任一情形：

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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為合理。故本報告基礎分析沿用建議者設定，估計未來五年本品開始用藥人數為 68 人至 149 人、本品累積使用人數為第一年 68 人至第五年 270 人。另外，本報告考量未來其他幾項 BTK 抑制劑（ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib）同時擴增給付的可能性進行情境分析。

### (4) 原情境年度藥費

建議者預計本品將取代現行用於 CLL 之各種化療組合，假設病人體重 60 公斤且體表面積為  $1.68\text{m}^2$ ，並根據各藥品仿單用法用量、健保支付價估計各個化療組合之療程藥費，再依市調資料設定各化療組合市占率。本報告經驗證後，認為建議者各項藥費之計算與市占率設定為合理，僅調整藥品價格至最新健保支付價，推估未來五年原情境年度藥費約為第一年 0.49 億元至第五年 0.67 億元。

### (5) 新情境年度藥費

本品年度藥費的部分，建議者依據仿單建議用法用量與 PCYC-1102 試驗[7]之無惡化存活期中位數進行計算。本報告認為建議者假設為合理，但考量本品健保支付價於 2025 年 4 月 1 日起調降，故調整本品價格至最新健保支付價，並沿用其估計方式，推估本品年度藥費約為第一年 1.28 億元至第五年 5.07 億元；現有治療年度藥費，同原情境估計方式，約為第一年 0.24 億元至第五年 0.13 億元。加總本品藥費與現有治療藥費後，估計未來五年新情境年度藥費約為第一年 1.52 億元至第五年 5.20 億元。

### (6) 其他醫療費用節省

建議者預期使用本品可減少因注射化療所產生的醫療費用約每人年 2.5 萬元；本報告認為建議者之假設合理，惟於人數部分，本報告考量 chlorambucil 為口服藥品，原使用 chlorambucil 者本不需注射費用，因此排除此部分病人，推估本品擴增後可節省之注射費用約為第一年 141 萬元至第五年 310 萬元。

### (7) 財務影響

綜上，本報告以新情境藥費扣除原情境藥費後，推估未來五年本品擴增用於「RR w/o del 17p CLL」的藥費財務影響約為第一年 1.03 億元至第五年 4.53 億元；若考量可節省之化療注射費用，總額財務影響約為第一年 1.02 億元至第五年 4.50 億元。

### (8) 敏感度分析

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告考量非 IGHV 突變比例具不確定性，參考本土文獻非 17p 缺失病人之非 IGHV 突變比例約介於 18% 至 29.2% [21, 23, 24]，故本報告以 18% 進行低推估，結果如表十三。

### (9) 情境分析

本報告考量未來 BTK 抑制劑同時納入給付之情境，根據專家建議設定未來五年 BTK 抑制劑市占率 90% (ibrutinib 約 15%、acalabrutinib 約 30%、zanubrutinib 約 45%)，並以現行健保支付價進行情境分析，結果如表十四。

表十四、本報告基礎分析與敏感度分析結果

推估項目	基礎分析	敏感度分析
非 IGHV 突變比例	30%	18%
情境一、僅擴增本品 (ibrutinib)		
本品累積使用人數	68 人至 270 人	55 人至 224 人
本品年度藥費	1.28 至 5.07 (億元)	1.03 至 4.21 (億元)
新情境年度藥費	1.52 至 5.20 (億元)	1.23 至 4.32 (億元)
藥費財務影響	1.03 至 4.53 (億元)	0.83 至 3.76 (億元)
情境二、BTK 抑制劑 (ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib) 同時擴增給付		
BTK 抑制劑累積使用人數	122 人至 299 人	97 人至 253 人
BTK 抑制劑年度藥費	2.36 至 5.77 (億元)	1.87 至 4.89 (億元)
新情境年度藥費	2.41 至 5.84 (億元)	1.92 至 4.94 (億元)
藥費財務影響	1.92 至 5.19 (億元)	1.52 至 4.39 (億元)

整體而言，本報告對建議者之目標族群推估存有疑慮，並調整相關參數設定。目標族群推估部分，本報告認為建議者以新診斷病人數及確診當年初次用藥比例進行推估可能無法反應各年度實際接受治療人數，故調整以健保資料庫中各年度申報 CLL 診斷碼且首次使用 rituximab 之人數及首次診斷接受 rituximab-based 治療比例為推估基礎；接續，考量建議者設定之復發率與須接受後線治療比例皆參考自含 17p 缺失病人之市調資料恐有高估之虞，因此本報告根據專家意見調整復發率與須接受後線治療比例；且調整須接受三線治療人數估計方式，以使推估結果符合本品擴增給付後情境。在符合給付條件人數推估部分，建議者之非 IGHV 突變比例參數引用有誤，本報告根據專家意見調整為 30% 保守推估，並進行敏感度分析；此外，本報告認為建議者於二線治療部分重複估算 2 次市占率將低估二線使用本品人數，故本報告於計算符合給付條件人數時暫不考慮本品市占率。最後，本報告調整各項健保給付藥品至最新支付價，並考量案件審議時間將推估年度調整為 2026 年至 2030 年。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 6 月藥品專家諮詢會議討論，結論為建議本品擴增給付並提出價格調整建議，而建議者亦據此提出降價後之建議新支付價。本報告考量目前多項 CLL 藥品正在審議中（本品、acalabrutinib、venetoclax）或近期已納入健保給付（zanubrutinib），故於新情境中同時考量本品與前述藥品，參考專家意見下修本品市占率為 9%，並依據建議新支付價重新推估財務影響，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品累積使用人數為 4 人至 9 人，本品年度藥費為 0.07 億元至 0.15 億元，財務影響為第一年增加 0.05 億元至第五年增加 0.14 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. NCCN Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf). Published 2025. Accessed March 13, 2025.
2. B. Eichhorst PG, C. U. Niemann, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology* 2024; 35: 762-768.
3. pan-Canadian Oncology Committee Recommendation - Ibrutinib (Imbruvica). pan-Canadian Oncology Drug Review. <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-ll-sll-fn-rec.pdf>. Published 2015. Accessed March 21, 2025.
4. Public Summary Document - ibrutinib (Imbruvica) - November 2016 PBAC Meeting Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-mcl-psd-november-2016.pdf>. Published 2016. Accessed March 21, 2025.
5. Medicines advice - ibrutinib 140mg hard capsules (Imbruvica®) [SMC ID:1151/16]. Scottish Medicines Consortium. [https://scottishmedicines.org.uk/media/1804/ibrutinib\\_imbruvica\\_resub\\_final\\_march\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://scottishmedicines.org.uk/media/1804/ibrutinib_imbruvica_resub_final_march_2017_for_website.pdf). Published 2017. Accessed March 21, 2025.
6. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/resources/ibrutinib-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-and-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-with-17p-deletion-or-tp53-mutation-pdf-82604672090053>. Published 2017. Accessed March 21, 2025.
7. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15): 3918-3927.
8. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 32-42.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

9. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(3): 213-223.
10. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American journal of hematology* 2019; 94(12): 1353-1363.
11. Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer medicine* 2018; 7(4): 1043-1055.
12. Hillmen P, Fraser G, Jones J, et al. Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Indian journal of hematology & blood transfusion* 2016; 32: S435.
13. 億珂膠囊 140 毫克 (Imbruvica Capsules 140mg) 醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. Published 2025. Accessed.
14. ClinicalTrial.gov | RESONATE.  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01578707?cond=CLL%2FSLL&intr=Ibrutinib&aggFilters=phase:3&rank=8#study-plan>. Published 2019. Accessed March 13, 2025.
15. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019; 133(19): 2031-2042.
16. ClinicalTrial.gov | CR102604.  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01973387?term=NCT01973387&rank=1>. Published 2018. Accessed March 13, 2025.
17. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2020; 61(13): 3188-3197.
18. 癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Accessed December 20, 2024.
19. Wu S-J, Lin C-T, Huang S-Y, et al. Chromosomal abnormalities by conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, an area with low incidence—clinical

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- implication and comparison between the West and the East. *Annals of hematology* 2013; 92: 799-806.
20. Ko B-S, Chen L-J, Huang H-H, Chen H-M, Hsiao F-Y. Epidemiology, treatment patterns and survival of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) in Taiwan, 2006-2015. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75(8): e14258.
21. Yao CY, Agathangelidis A, Chuang SS, et al. Distinct Immunogenetic Profiles of Chronic Lymphocytic Leukemia in Asia: A Taiwan Cooperative Oncology Group Registry Study. *Hemasphere* 2022; 6(12): e803.
22. 淋巴瘤診療指引 . 台北癌症中心 .  
<https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2024/05/09%E6%B7%8B%E5%B7%B4%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Accessed December 20, 2024.
23. Huang YJ, Kuo MC, Chang H, et al. Distinct immunoglobulin heavy chain variable region gene repertoire and lower frequency of del(11q) in Taiwanese patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019; 187(1): 82-92.
24. Wu SJ, Lin CT, Agathangelidis A, et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: clinical and pathogenetic implications. *Haematologica* 2017; 102(6): 1085-1090.

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、RESONATE 試驗的受試者基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	Ibrutinib 組 (N=195)	Ofatumumab 組 (N=196)
<b>基本資訊</b>		
SLL，人數 (%)	10 (5)	8 (4)
年齡中位數，歲 (範圍)	67 (30 至 86)	67 (37 至 88)
男性，人數 (%)	129 (66)	137 (70)
<b>疾病狀態，人數 (%)</b>		
ECOG performance status 為 0	79 (41)	80 (41)
淋巴結腫大 ≥ 5 公分	124 (64)	101 (52)
染色體 17p13.1 缺失	63 (32)	64 (33)
不具 IGHV 突變	98 (73)	84 (63)
<b>過去曾接受的治療</b>		
過去曾接受的治療中位數，數量 (範圍)	3 (1 至 12)	2 (1 至 13)
過去曾接受的治療 ≥ 3 線，人數 (%)	103 (53)	90 (46)
<b>過去曾接受的治療類別，人數 (%)</b>		
Alkylating 藥品	181 (93)	173 (88)
Bendamustine	84 (43)	73 (37)
Purine analogue	166 (85)	151 (77)
抗 CD20 單株抗體	183 (94)	176 (90)
Alemtuzumab	40 (21)	33 (17)
異體移植	3 (2)	1 (1)
距上次治療的時間中位數，月 (範圍)	8 (1 至 140)	12 (0 至 184)
對 purine analogues 是否有抗性，人數 (%)	87 (45)	88 (45)

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、CR102604 試驗的受試者基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	Ibrutinib 組 (N=106)	Rituximab 組 (N=54)	Total (N=160)
<b>基本資訊</b>			
CLL，人數 (%)	100 (94.3)	51 (94.4)	151 (94.4)
SLL，人數 (%)	6 (5.7)	3 (5.6)	9 (5.6)
年齡中位數，歲	65	67	66
<65 歲，人數 (%)	52 (49.1)	23 (42.6)	75 (46.9)
≥65 歲且<70 歲，人數 (%)	22 (20.8)	12 (22.2)	34 (21.3)
≥70 歲，人數 (%)	32 (30.2)	19 (35.2)	51 (31.9)
男性，人數 (%)	77 (72.6)	36 (66.7)	113 (70.6)
女性，人數 (%)	29 (27.4)	18 (33.3)	47 (29.4)
<b>疾病狀態，人數 (%)</b>			
ECOG performance status 為 0	54 (50.9)	23 (42.6)	77 (48.1)
淋巴結腫大 ≥5 公分	42 (39.6)	28 (51.9)	70 (43.8)
17p 缺失	23 (21.7)	13 (24.1)	36 (22.5)
不具 IGHV 突變	63 (59.4)	35 (64.8)	98 (61.3)
<b>過去曾接受 CLL 或 SLL 的治療，人數 (%)</b>			
1 種	55 (52.4)	23 (42.6)	78 (49.1)
2 種	24 (22.9)	11 (20.4)	35 (22.0)
≥3 種	26 (24.8)	20 (37.0)	46 (28.9)
<b>過去曾接受 purine analogue 治療，人數 (%)</b>			
接受過	69 (65.1)	42 (77.8)	111 (69.4)
沒有治療反應	28 (26.4)	12 (22.2)	40 (25.0)
復發時間<6 個月	9 (8.5)	7 (13.0)	16 (10.0)
≥6 個月且<12 個月復發	5 (4.7)	6 (11.1)	11 (6.9)
≥12 個月且<24 個月復發	13 (12.3)	6 (11.1)	19 (11.9)
復發時間 ≥24 個月	10 (9.4)	9 (16.7)	19 (11.9)
無法評估	4 (3.8)	2 (3.7)	6 (3.8)
未接受過	37 (34.9)	12 (22.2)	49 (30.6)