

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：Velexbru® Tablets 80 mg

學名：tirabrutinib

事由：

1. 本案為台灣小野藥品工業股份有限公司(以下簡稱建議者)針對「衛徠膜衣錠 80 毫克 (Velexbru® Tablets 80 mg, 以下簡稱本案藥品) 用於治療成人復發或難治型原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)」, 依衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 藥品給付協議, 於協議屆期前提供療效效益資料, 作為重新檢討本案藥品協議方案、支付價與給付條件之參考依據。
2. 本案藥品經全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 66 次會議 (民國 113 年 2 月 17 日, 以下簡稱共擬會議) 決議屬暫時性列項支付, 須提交療效評估計畫, 並於其他協議屆期前, 提出台灣或其他國家病人使用資料, 倘建議者未依限提交資料或無實證療效, 則停止給付。
3. 今建議者提供療效評估計畫予健保署。健保署於 114 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 就建議者提交之療效再評估資料提供評估報告, 供後續審議會參考。

完成時間：民國 115 年 01 月 05 日

二、

一、暫時性支付認定之不確定性

本案藥品於民國 113 年納健保給付時, 建議者提出之實證為樞紐試驗——第 I/II 期單臂臨床試驗。共擬會議決議屬暫時性支付, 建議者須於協議屆期前提交台灣或其他國家病人使用資料。

二、建議者提出實證研究

建議者於民國 113 年之計畫書中規劃提供之實證與本次繳交情形如下表。

研究	研究性質	是否繳交	發表狀態
Tirabrutinib for the treatment of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma: Efficacy and safety from the phase II PROSPECT study	臨床試驗； 確認性試驗	是	期中分析；研討會摘要
Interim Analysis Data from Multi-Center Retrospective Observational Study of Effectiveness, Safety, and Treatment Status of Tirabrutinib in 161 Japanese Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma:	觀察性研究	是	已於期刊發表

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究	研究性質	是否繳交	發表狀態
Rosetta Study			
Real World Evidence of Tirabrutinib As a Salvage Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma in Taiwan: A Multicenter Study	觀察性研究；台灣回溯性研究	是	研討會海報摘要
台灣本土前瞻性觀察性研究 REVEAL	觀察性研究；台灣前瞻性研究	是	未公開發表分析簡報資料

建議者另提供前述第 I/II 期單臂臨床試驗 (ONO-4059-02)，已發表於期刊之 3 年追蹤結果。

三、本報告評論：

(一) 建議者提供研究符合計畫書與要求情形

建議者計畫書中預計提供之實證資料本次均有繳交。

(二) 建議者提供實證與評論

1. 療效方面

建議者提供之各研究結果如內文表六整理。各研究整體反應率 (overall survival rate, ORR) 落於 53% (ONO-4059-02 480 mg 空腹組；n=17) 至 77% (ROSETTA 研究；n=161) 之間；反應持續時間 (duration of response, DOR) 中位數則介於 4 至 8.5 個月間。

公開發表於研討會摘要之台灣本土研究納入病人對象為接受恩慈療法者 (n=18)，因此病人符合健保給付規定之比例尚未可知。該研究療效分析結果顯示 ORR 為 64%，DOR 中位數則未報告；無惡化存活期為中位數為 4.9 個月、整體存活期中位數為 13.4 個月。

建議者新進行之 REVEAL 研究在 6 間台灣醫院進行，納入健保給付 VELEXBRU® (tirabrutinib) 的病人，預計招募 20 名，目前已納入 16 名病人。基於該數據尚未發表，本報告不摘錄相關內容。

2. 安全性方面

安全性方面，各研究報告多為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症及皮膚相關不良事件為主。值得注意的是，本報告經電子資料庫搜尋後日本上市後追蹤研究發現 2 名病人發生史蒂芬強森症候群

(Steven-Johnson syndrome, SJS) 不良事件，於停藥及介入治療後緩解或正在緩解中。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 研究限制

- (1) 所有研究均為單組設計，未設計對照組提供比較性結果；若能提供比較性實證，將更可呈現本案藥品之臨床價值。
- (2) 前述各研究涵蓋試驗與觀察性研究，指標評估方式、時間與研究設計均不同，加上已發表之台灣本土研究與 ONO-4059-02 480 mg 空腹組納入人數較少，均可能造成結果差異且具不確定性。
- (3) 台灣進行之 REVEAL 研究納入健保給付之病人群，對於了解健保給付 tirabrutinib 治療成效有一定幫助。然而，健保限制給付 9 個月，因此 DOR 或無惡化存活期等指標將不易與其他研究比較。
- (4) PROSPECT 試驗、ROSETTA 研究均僅於研討會摘要發表，未經同儕審查，其方法均未能詳細說明。

4. 財務評估

- (1) 建議者提交一份財務影響分析，該分析係以其 2024 年進行審議時之預算衝擊模型為基礎，進行後續年度之外推，再調整本品市占率作為原情境；另以後續發布之癌症登記報告結果更新預算衝擊模型後作為新情境。在本品年度藥費推算上，則是以本品健保支付價 950 元/錠，假設每人每年皆用至上限 9 個月進行推估。最後將上述兩情境分析結果進行相減作為財務影響代表。
- (2) 本報告認為財務影響模型之新舊情境，原則上應以「給付前後」或「修訂前後」作為區分基準；惟本次再評估之品項屬既有給付項目，且其給付規定未變更，爰不存在新舊情境之差異，建議者所採用之推估架構，與一般財務影響評估常見作法略有不同。
- (3) 本報告另以本品給付迄今之實際申報情形結合當時共擬推估結果，進行未來五年之本品使用人數推估更新，並以 115 年 1 月本品最新健保支付價格（904 元/錠）以及健保資料庫分析之每人年平均使用時長（3.37 個月），進行本品年度藥費計算。
- (4) 關於建議者與本報告對於未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數及本品年度藥費推估結果，綜整如下表。

	建議者推估 ^a	查驗中心推估
本品使用人數	49 人至 56 人	122 人至 137 人
本品年度藥費	7,541 萬元至 8,618 萬元	6,681 萬元至 7,503 萬元

a. 以建議者按新公布之公開資料更新相關目標族群後之推估結果作為代表。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、案由

本案為台灣小野藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）針對「衛徠膜衣錠 80 毫克（Velexbru® Tablets 80 mg，以下簡稱本案藥品）用於治療成人復發或難治型原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤（primary central nervous system lymphoma, PCNSL）」，依中央健康保險署（以下簡稱健保署）藥品給付協議，於協議屆期前提供療效的相關效益資料，作為重新檢討本案藥品協議方案、支付價與給付條件之參考依據。

本案藥品經全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 66 次會議（2024 年 2 月 17 日）決議屬暫時性列項支付，須提交療效評估計畫，並於其他協議屆期前，提出台灣或其他國家病人使用資料，倘廠商未依限提交資料或無實證療效，則停止給付[1]。

健保署於 2024 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就廠商提供之療效評估計畫提供相關審查意見。並於 2024 年 5 月 15 日公告暫予支付本案藥品[2]，現行健保給付規定如下：

9.110. Tirabrutinib (如 Velexbru)：(113/6/1)

1. 適用於治療成人復發或難治型原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤，且符合下列各項條件：
 - (1) 復發頑固型，曾接受過至少兩個療程 HD-MTX 治療。
 - (2) 細胞型態須為 Large B cell。
 - (3) 須排除 HIV(+)及 Burkitt lymphoma 患者。
2. 須經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以 3 個月為限，之後每 3 個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。
3. 每日至多處方 6 粒。
4. 限給付 9 個月。
5. 限單獨使用，不得同時使用單株抗體及化療。

健保署於 2025 年 11 月函請查驗中心，就建議者提交之療效資料，協助辦理療效評估。爰此，本報告以補充報告格式，呈現本案療效證據並提出評估建議，以供後續審議會議參考。

二、建議者提供之暫時性給付期間療效評估資料

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

根據建議者 2023 年 2 月提交的「暫時性支付藥品再評估計畫書」，屆期前將提供以下 4 項療效評估資料，如表一。

表一、暫時性支付藥品再評估屆期需繳交之療效資料

研究分類	研究標題/資料來源	是否繳交	發表狀態
臨床試驗	Tirabrutinib for the treatment of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma: Efficacy and safety from the phase II PROSPECT study[3, 4] (確認性試驗 PROSPECT 試驗期中報告摘要)	是	已發表於研討會摘要
觀察性研究	Interim Analysis Data from Multi-Center Retrospective Observational Study of Effectiveness, Safety, and Treatment Status of Tirabrutinib in 161 Japanese Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma: Rosetta Study[5] (日本上市後長期追蹤觀察性研究 ROSETTA 期中報告摘要)	是	已發表於研討會摘要
	Real World Evidence of Tirabrutinib As a Salvage Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma in Taiwan: A Multicenter Study[6] (台灣回溯性觀察性研究摘要)	是	已發表於同儕審查期刊
觀察性研究	台灣本土前瞻性觀察性研究 REVEAL(目前於數據蒐集階段，預計於 2026 年 12 月 31 日完成數據蒐集)	是	未發表

建議者另於屆期評估時，提供以下療效資料以供評估，如表二所述。

表二、暫時性支付藥品再評估屆期建議者繳交之其他實證資料

研究分類	研究標題	發表狀態
臨床試驗	Three-year follow-up analysis of phase 1/2 study on tirabrutinib in patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma[7] (ONO-4059-02 I / II 期試驗三年長期追蹤結果)	已發表於同儕審查期刊。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以下摘錄建議者所提供之實證內容：

(一) 確認性試驗 PROSPECT 試驗 (NCT04947319; ONO-4059-02; JapicCTI-173646;)

PROSPECT 試驗為美國進行的一項開放式作業、非隨機之第二期介入性臨床試驗，試驗包含兩部分，其中 A 部分為評估 tirabrutinib 單獨使用治療復發或難治型 (relapsed/refractory) 原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 病人的療效、安全性與藥物動力學特性，B 部分則討論合併不同藥物的療效，本報告僅摘錄 A 部分[4]。

試驗納入 18 歲以上 PCNSL 病人，先前需至少接受過一線高劑量 methotrexate 為基礎的治療 (HD-MTX-based therapy)，於 tirabrutinib 給藥前 14 天內進行核磁共振檢查顯示腦部病灶 (cerebral lesion) 超過 1.0 公分，Eastern cooperative oncology group performance score (ECOG PS) 為 0 至 2 分^b之 PCNSL 病人；主要排除無腦部病變的眼內 PCNSL、非原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤、全身性淋巴瘤病人或其他需要全身性治療惡性腫瘤、過去 21 天內接受過化療、過去 42 天內接受過 nitrosourea 治療、過去 28 天內接受過抗癌性質的抗體藥物 (如 rituximab)、14 天內接受過放射性治療、28 天內接受過重大侵入性手術、試驗治療開始前 6 個月內接受過異體幹細胞移植手術、接受過 BTK 抑制劑 (Bruton tyrosine kinase inhibitors) 治療等[4]。

試驗受試者接受每日一次 tirabrutinib 480 mg，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性反應為止，主要療效指標為整體反應率 (overall response rate, ORR，觀察時間為 1 年)^c。次要療效指標包括反應持續時間 (duration of response, DOR，觀察時間為 2 年)，自開始治療至出現反應時間 (time to response, TTR，觀察時間為 1 年)，最佳總體反應率^d (best overall response, BOR，觀察時間為 1 年)、皮質類固醇劑量變化 (觀察時間為 2 年)、不良事件及嚴重不良事件的發生率及嚴重度 (觀察時間 2 年) 等。

根據臨床試驗登錄網站 Clinicaltrials.gov，PROSPECT 試驗預計於 2027 年 3

^b 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數的縮寫。其評估癌症病人的體能狀態，分為 0 至 4 分，分數愈高體能狀態愈差，5 分為死亡。

^c ORR 定義：由獨立審查委員會根據國際 PCNSL 協作組織 (International PCNSL Collaborative Group, IPCG) 標準判定之完全反應 (complete response, CR)、未確認完全反應 (complete response unconfirmed, CRu) 或部分反應 (partial response, PR)。

^d 最佳總體反應率 (best overall response, BOR) 為獨立審查委員會評估確定的最佳反應率。會依據藥物開始治療至疾病惡化或開始其他治療的時間 (以較早發生為準)，再由獨立審查委員會以程式化方式計算最佳治療反應率。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月完成。一項研討會摘要提及試驗相關數據[3]，試驗數據截至 2024 年 11 月 1 日止，共納入 48 位受試者，年齡中位數為 65.5 歲（範圍 34 至 87 歲），追蹤時間中位數為 11.2 個月，整體反應率（ORR）為 66.7%（共 32 位），完全反應率（包含 CR 與 CRu）為 43.8%（21 位），部分緩解率為 22.9%（11 位）。反應持續時間中位數為 9.3 個月（範圍 0.0 至 23.5 個月），自開始治療至出現反應時間中位數為 0.95 個月（範圍 0.9 至 3.7 個月），整體存活期中位數尚未到達（範圍 1.0 至 33.0 個月），無惡化存活期中位數為 6.0 個月（範圍 0.0 至 26.0 個月）。

任何等級的治療期間不良事件（treatment emergent adverse events, TEAEs）發生率為 97.9%（47 位），其中 3 級以上佔 56.3%（27 位）。任何等級的治療相關不良事件（treatment-related adverse events, TRAEs）發生率為 75.0%（36 位），最常見的不良事件為貧血（18.8%）、疲憊（14.6%）、嗜中性球減少症（14.6%）、搔癢症（14.6%）、皮疹（14.6%）、斑丘疹（14.6%）。3 級以上 TRAEs 發生率為 27.1%（13 位），最常見的為嗜中性球減少症（8.3%）及斑丘疹（4.2%）。有 2 位受試者因 TEAEs 死亡，其中 1 名為癲癇及肺炎，另 1 名為跌倒致死，研究人員評估試驗治療無關。

至數據截止日時，共 13 位受試者（27.1%）仍在接受 tirabrutinib 治療，停止 tirabrutinib 藥物治療的主因為疾病惡化（26 位，54.2%）及死亡（4 位，8.3%），1 名受試者因為不良事件而停止 tirabrutinib 治療。

(二) 日本上市後回溯性觀察性研究 ROSETTA (jRCT1021230006)

ROSETTA 為一項在日本進行的多中心回溯性觀察性研究，評估在真實世界中 tirabrutinib 單獨使用的療效以及安全性，蒐集醫療紀錄涵蓋 2020 年 11 月 1 日至 2023 年 4 月 30 日之間，20 歲以上被診斷為復發或難治型 PCNSL 病人接受 tirabrutinib 治療並且加入上市後監測。蒐集的數據排除條件為：未接受過藥物治療的病人、首次接受 tirabrutinib 治療時已經有中樞神經系統以外的轉移（眼球內轉移除外）、被診斷為繼發性中樞神經系統淋巴瘤（secondary central nervous system lymphoma, SCNSL）病人、排除初次診斷為 PCNSL 接受其他臨床試驗的病人再接續使用 tirabrutinib 治療病人（但若接受臨床試驗藥物其核可適應症為 PCNSL，則可納入此觀察性研究）、排除並非每日一次空腹使用 480 mg 病人（接受不同劑量或不同服用方式的病人）[8]。

ROSETTA 研究的主要療效指標為整體存活期（overall survival），次要療效指標為最佳總體反應率（best overall response, BOR）、自開始治療至出現反應時間（time to response, TTR）、治療至惡化發生時間（time to progression, TTP）、次族群的整體存活期、次族群的無惡化存活期及次族群的 BOR[8]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一項研討會摘要公布 ROSETTA 研究期中分析結果[5]。研究中納入 161 名日本 51 個治療中心的復發或難治型 PCNSL 病人，追蹤時間中位數為 17.2 個月（範圍 0.9 至 29.8 個月），病人年齡中位數為 71.0 歲（範圍 38 至 89 歲），93 名為男性（57.8%），克氏身體功能量表^e（Karnofsky performance scale, KPS）分數中位數為 70 分（範圍 20 至 100 分）。組織學類型部分，共有 112 名（69.9%）病人為瀰漫性大型 B 細胞惡性淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL），20 名（12.4%）為其他 B 細胞淋巴瘤，29 名（18.0%）為不明類型。病人先前接受治療數中位數為 1（範圍 1 至 6），154 名（95.7%）病人接受過高劑量 methotrexate 為基礎的治療，55 名（34.2%）病人接受過全腦放射治療（whole brain radiotherapy, WBRT），7 名（4.3%）病人接受過自體幹細胞移植（autologous stem cell transplantation, ASCT）。

療效分析顯示，tirabrutinib 治療持續時間中位數為 256 天（範圍 4 至 893 天），病人停止 tirabrutinib 治療的原因主要為疾病惡化（56 名，34.8%）和不良事件（32 名，19.9%）。研究人員評估的整體反應率（ORR）為 77.4%，完全反應（CR）及未確認完全反應率（CRu）為 55.5%，反應持續時間（DOR）中位數為 12.5 個月（95% CI: 7.9 to 18.2 個月）^f，無惡化存活期為 11.8 個月（95% CI: 8.4 to 18.2 個月），一年無惡化存活率為 49.5%，一年整體存活率為 76.9%，整體存活期的中位數尚未到達（95% CI：27.6 個月 to 未到達）。

治療相關不良事件（TRAEs）數據部分，92 名（57.1%）病人發生任何等級 TRAEs，40 名（24.8%）病人發生 3 級以上 TRAEs。最常見的 TRAEs 為皮疹（16 名，9.9%）、嗜中性白血球減少症（14 名，8.7%）與淋巴球減少症（13 名，8.1%），沒有病人因不良事件死亡。

(三) 台灣本土研究

建議者提供 2 項台灣本土研究分別為台灣 2021 年至 2023 年恩慈療法病人數據分析[6]，以及 1 項尚於數據資料蒐集階段之觀察性研究。

台灣恩慈療法病人回溯性研究是以研討會海報摘要形式發表[6]，針對 2021 年 7 月至 2023 年 12 月期間施行恩慈治療的 PCNSL 病人臨床資料，收集的數據包含了病人基期特徵、檢驗數據及不良事件、B 型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染情況、病人存活比率以及依照 International PCNSL Collaborative Group (IPCG)

^e 克氏身體功能量表（Karnofsky performance scale, KPS）為 0 至 100 分量表，0 分為死亡，100 分為正常，克氏身體功能量表 70 分是指能自理生活但無法從事正常活動或勞動[9]。

^f 95%CI：95% confidence interval，95%信賴區間。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

標準評估的整體反應率。

研究數據截至 2023 年 12 月，共納入 18 名病人，來自台灣 9 家醫院；其中 1 名因不符合適應症條件僅納入安全性分析。17 名病人中 9 名（59%）為男性，年齡中位數為 63 歲（範圍 26 至 88 歲）。ECOG PS 評分中，7 名（41%）為 0 至 1 分，5 名（29%）為 2 分，5 名（29%）為 3 分或 3 分以上。台灣病人大多使用 tirabrutinib 為第三線或三線以上治療（14 名，82%），接受 tirabrutinib 治療前所接受的治療線別中位數為 3 線（範圍 1 至 4 線）。使用 tirabrutinib 持續治療時間中位數為 4 個月（範圍 0.6 至 28 個月），4 名（24%）病人使用 tirabrutinib 治療超過 1 年且持續至觀察期結束。

研究中停止 tirabrutinib 治療的 12 名病人中，3 名（25%）是因為疾病惡化，5 名（41%）是因為不良事件而停止 tirabrutinib 治療，2 名（17%）是因為共病症死亡，另外 2 名（17%）為其他原因。

不良事件數據部分，最常見的不良事件為嗜中性球減少症（7 名，39%），其中 4 名為 3 級不良事件。7 名（39%）病人出現血小板減少症，3 名（17%）為 3 級不良事件。6 名（33%）病人出現感染，皆為 3 級以上不良事件，其中 1 名因敗血性休克死亡。2 名（11%）病人出現 1 級或 2 級的出血不良事件。肝功能受損及心房顫動（atrial fibrillation）各有一名病人，另有一名病人未接受抗病毒預防治療而出現 HBV 再活化（reactivation）。

此項研究中，追蹤時間中位數為 15.9 個月（範圍 10.0 至 21.7 個月），整體反應率為 64%，完全反應率及未確認完全反應率分別為 29%及 12%，無惡化存活期為 4.9 個月（範圍 0 至 15.4 個月）。整體存活期中位數為 13.4 個月（範圍 3.1 至 23.7 個月）。

研究中對於 tirabrutinib 治療達反應病人的無惡化存活期較長（中位數分別為 11.4 與 1.0 個月），治療達反應組與無反應組整體存活期中位數分別為未到達及 6.5 個月。

(四) 第 I/II 期試驗三年追蹤結果[7]

此為日本進行的多中心、開放式非對照第 I/II 期試驗（ONO-4059-02）三年追蹤結果，研究對象為復發或難治型（relapsed/refractory）PCNSL 病人，第 I 期確認 tirabrutinib 的耐受性劑量及藥物動力學，第 II 期為確認 tirabrutinib 療效及安全性，主要療效指標為整體反應率（overall response rate, ORR），包含完全反應率（complete response, CR）、未確認的完全反應率（unconfirmed complete response, CRu）及部分反應率（partial response, PR）；次要療效指標為反應持續時間（duration

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

of response, DOR)、無疾病存活期 (disease-free survival, DFS)、治療至反應出現時間 (time-to-treatment response, TTR)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS)。

受試者納入條件為 20 歲以上，復發或難治型 PCNSL 且無全身性淋巴瘤 (已接受過至少一線治療)，第一次給藥前 14 天內進行核磁共振檢查顯示腦部病灶 (cerebral lesion) 超過 1.0 公分，克氏身體功能量表 (Karnofsky performance scale, KPS) 70 分以上，預期壽命 3 個月以上；排除條件包括非 B 細胞腫瘤的 PCNSL，僅有眼部侵犯而無腦部病灶的 PCNSL，近期接受化療、放療，有嚴重合併症、併發症、感染性疾病如人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 和巨細胞病毒，給藥前 14 天內持續使用全身性皮質類固醇等。

試驗共納入 44 位病人，其中 33 名為復發型病人，9 名為難治型病人，分為三組，包括每日劑量 320 毫克組 20 人 (第 I 期及 II 期分別納入 3 及 17 人)、每日劑量 480 毫克組 7 人 (第 I 及 II 期分別納入 3 及 4 人，提前終止)，每日劑量 480 毫克空腹服用組 17 人 (皆於第 II 期納入)。

三年追蹤分析病人特徵部分，44 名病人整體追蹤時間中位數為 37.1 個月 (範圍 4.8 至 52.2 個月)，每日劑量 480 毫克空腹服用組追蹤時間中位數為 36.8 個月。整體族群年齡中位數為 60 歲 (範圍 29 至 86 歲)、KPS 分數中位數為 80 分 (範圍 70 至 100 分)、過去曾接受治療線別數中位數為 2 線，詳細病人基期特徵數據如表三。

表三、ONO-4059-02 試驗病人基期特徵數據

基期特性	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
男性, n (%)	6 (35)	24 (55)
年齡中位數(範圍)	65.0 (29 to 85)	60.0 (29 to 86)
KPS 中位數(範圍)	70 (70 to 100)	80 (70 to 100)
疾病狀態, n (%)		
復發型	14 (82.4)	33 (75.0)
難治型	3 (17.6)	9 (20.5)
不明	0	2 (4.5)
先前治療線別數, n (%)		
1	7 (41.2)	18 (40.9)
2 至 3	8 (47.1)	16 (36.4)
4 線以上	2 (11.8)	10 (22.7)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

基期特性	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
中位數(範圍)	2.0 (1 to 5)	2.0 (1 to 14)
縮寫: KPS: Karnofsky performance status		

療效結果部分，治療持續時間中位數於整體族群為 2.7 個月(範圍 0.8 至 46.9 個月)，320 毫克組 2.3 個月(範圍 0.9 至 46.9 個月)，480 毫克組 11.1 個月(範圍 0.8 至 29.6 個月)，空腹 480 毫克組 7.4 個月(範圍 0.9 至 39.6 個月)。整體治療反應率(ORR)為 63.6%(95% CI: 47.8 to 77.6)，每日劑量 480 mg 空腹組 17 名病人 ORR 為 52.9%(95% CI: 27.8 to 77.0)，詳如表四彙整。

表四、ONO-4059-02 試驗三年追蹤病人療效結果

療效結果	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
治療持續時間中位數，月 (範圍)	7.4 (0.9 to 39.6)	2.7 (0.8 to 46.9)
研究完成時仍接受治療人數(%)	4 (23.5)	5 (11.4)
tirabrutinib 治療停止人數(%)	13 (76.5)	39 (88.6)
tirabrutinib 治療停止原因，人數(%)		
疾病惡化	12 (70.6)	31 (70.5)
不良事件	0	4 (9.1)
其他原因*	1 (5.9)	4 (9.1)
療效數據		
整體反應率†，人數(%)	9 (52.9)	28 (63.6)
95% CI	27.8 to 77.0	47.8 to 77.6
完全反應率‡，人數(%)	7 (41.2)	16 (36.4)
95% CI	18.4 to 67.1	22.4 to 52.2
自開始治療至出現反應時間，月(範圍)	0.9 (0.8 to 1.0)	0.9 (0.3 to 1.2)
反應持續時間，中位數月 (95% CI)	12.1 (0.9 to 未到達)	9.2 (1.7 to 17.2)
無惡化存活期，中位數月 (95% CI)	5.8 (1.0 to 13.0)	2.9 (1.8 to 11.1)
整體存活期，中位數月 (95% CI)	未到達 (5.5 to 未到達)	未到達 (21.0 to 未到達)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療效結果	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
12 個月時整體存活率% (95% CI)	64.7 (37.7 to 82.3)	72.7 (57.0 to 83.5)
24 個月時整體存活率% (95% CI)	52.9 (27.6 to 73.0)	61.4 (45.4 to 74.0)
36 個月時整體存活率% (95% CI)	52.9 (27.6 to 73.0)	56.7 (40.9 to 69.8)
縮寫: CI: confidence interval		
*研究人員評估病人不適合繼續接受 tirabrutinib 治療		
†完全反應、未確認完全反應與部分反應人數與比率		
‡完全反應與未確認完全反應人數與比率		

在接續治療部分，44 名參與試驗病人中有 42 名停止 tirabrutinib 治療，2 名持續 tirabrutinib 治療；停止治療病人中有 28 人是因疾病惡化。在停止 tirabrutinib 治療的病人中有 32 名 (72.7%) 改用其他治療方式，18 名 (40.9%) 接受高劑量 methotrexate 為基礎的治療，10 名 (22.7%) 接受全腦放射治療，接受這兩項後續治療的病人，三年整體存活率為 61.1% 與 40.0%。

試驗次族群療效結果部分，從試驗中可觀察出前一線為難治性病人、先前接受 4 線以上治療病人、曾接受合併高劑量化學治療後進行自體幹細胞移植病人、高腫瘤負荷 (high tumor burden)、同時具有 *CD79B* 和 *MYD88* 基因突變病人的整體反應率數據低於整體族群。

安全性結果部分，38 名 (86.4%) 病人發生任何等級的不良事件，其中 23 名 (52.3%) 病人出現 3 級以上不良事件，最常見任何等級的不良事件為皮疹 (36.4%)、嗜中性白血球減少症 (27.3%)、白血球減少症 (25.0%) 及淋巴球減少症 (18.2%)。最常見的 3 級以上不良事件為嗜中性白血球減少症 (9.1%)、白血球減少症 (9.1%)、淋巴球減少症 (6.8%) 及多形性紅斑 (6.8%)。480 毫克組 1 位病人發生第 5 級不良事件死亡 (肺囊蟲肺炎及間質性肺病)。沒有病人發生任何等級的心房顫動 (atrial fibrillation)，大部分與 tirabrutinib 治療相關不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs) 已經緩解或是緩解中，大部分皮膚相關症狀及感染症病人會接受其他藥物治療，詳細安全性結果數據於表五。

表五、ONO-4059-02 三年追蹤安全性結果 (僅摘錄發生率 10% 以上不良事件)

不良事件，人數(%)	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
任何等級不良事件	15 (88.2)	38 (86.4)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

不良事件，人數(%)	每日劑量 480 mg 空腹組 (17 人)	整體族群 (44 人)
3 級以上不良事件	11 (64.7)	23 (52.3)
紅疹	7 (41.2)	16 (36.4)
多形性紅斑	0	5 (11.4)
嗜中性白血球減少症	5 (29.4)	12 (27.3)
白血球減少症	5 (29.4)	11 (25.0)
淋巴球減少症	2 (11.8)	8 (18.2)
血小板減少症	1 (5.9)	5 (11.4)
貧血	2 (11.8)	4 (9.1)
便秘	4 (23.5)	6 (13.6)
口腔炎	1 (5.9)	5 (11.4)
噁心	2 (11.8)	5 (11.4)
嘔吐	3 (17.6)	4 (9.1)
咽喉炎	2 (11.8)	5 (11.4)
頭痛	1 (5.9)	5 (11.4)

三年追蹤研究分析 KPS 分數與生活品質分數，在 KPS 分數與 PCNSL 病人生活品質分數（包含健康狀況、生活品質、情緒、身體功能、認知功能、社交功能、便秘及疲勞）可以觀察出持續接受 tirabrutinib 治療病人其分數維持穩定。在持續接受 tirabrutinib 治療的 32 名病人中，22 名（68.8%）病人在停止 tirabrutinib 治療後維持 KPS 分數 70 分以上。

(五) 台灣真實世界 REVEAL 研究

建議者提供 REVEAL 研究自 2024 年 6 月 1 日起，截至 2025 年 8 月 8 日之數據分析結果。此研究在 6 間台灣醫院進行，納入健保給付 VELEXBRU® (tirabrutinib) 的病人，預計招募 20 名。基於該數據尚未發表，本報告不摘錄相關內容。

三、 針對本案暫時性支付屆期再評估資料之意見

(一) 建議者提供實證之整體性評估

建議者依據暫時性支付計畫書提交 4 項 tirabrutinib (Velexbru®) 試驗或研究分析結果，分別為衛生福利部食品藥物管理署要求本品上市須執行之確認性試驗期中分析結果 (PROSPECT 試驗)、日本上市後長期追蹤觀察性研究期中分析結

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果 (ROSETTA 研究)、2 項台灣回溯性觀察性研究摘要，並另外提供 ONO-4059-02 試驗三年追蹤研究結果。本報告彙整建議者依據暫時性支付計畫書所提交資料與建議者補充之臨床試驗三年追蹤分析數據如表六。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表六、建議者提供實證資料比較表

相關指標	ONO-4059-02 三年追蹤 480 mg 空腹組	PROSPECT 試驗	ROSETTA 研究	台灣本土研究
研究設計	介入性試驗	介入性試驗	觀察性研究	觀察性研究
研究區域	日本	美國	日本	台灣
病人人數	480 mg 空腹組 17 名	48	161	18 (17 名進行療效分析)
研究納入族群	20 歲以上 r/r PCNSL 病人	18 歲以上 r/r PCNSL 病人	20 歲以上 r/r PCNSL 病人	接受恩慈治療的 PCNSL 病人
研究介入	3 種劑量 tirabrutinib 單獨使用	tirabrutinib 480 mg 使用*	tirabrutinib 480 mg 空腹使用	tirabrutinib 單獨使用
年齡中位數(範圍)	65.0 (29 to 85)	65.5 (34 to 87)	71.0 (38 to 89)	63 (26 to 88)
體能狀態分數中位數(範圍)	KPS: 70 (70 to 100)	N/A	KPS: 70 (20 to 100)	ECOG PS: 2 (N/A)
追蹤時間中位數, 月(範圍)	36.8 (2.9 to 40.1)	11.2 (N/A)	17.2 (0.9 to 29.8)	15.9 (10.0 to 21.7)
先前治療線別數中位數(範圍)	2 (1 to 5)	N/A	1 (1 to 6)	3 (1 to 4)
治療持續時間, 中位數月(範圍)	7.4 (0.9 to 39.6)	N/A	8.5 (0.1 to 29.8)	4 (0.6 to 28)
整體反應率(ORR), % (95% CI)	52.9 (27.8 to 77.0)	66.7 (N/A)	77.4 (N/A)	64 (N/A)
完全反應率(CR, CRu), % (95% CI)	41.2 (18.4 to 67.1)	43.8 (N/A)	55.5 (N/A)	41 (N/A)
無惡化存活期, 中位數月(95% CI)	5.8 (1.0 to 13.0)	6.0 (範圍 0 to 26)	11.8 (8.4 to 18.2)	4.9 (範圍 0 to 15.4)
整體存活期, 中位數月(95% CI)	未到達(5.5 to 未到達)	未到達 (範圍 1 to 33)	未到達(27.6 to 未到達)	13.4 (範圍 3.1 to 23.7)
反應持續時間(DOR), 中位數月(95% CI)	12.1 (0.9 to 未到達)	9.3 (範圍 0.0 to 23.5)	12.5 (7.9 to 18.2)	N/A
停止 tirabrutinib 治療人數(%)	13 (76.5)	35 (72.9)	56 (34.8)	12 (66.7)
常見 3 級以上不良事件	嗜中性白血球減少症、	嗜中性球減少症、斑丘	所有等級不良事件: 皮	嗜中性球減少症、血小

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	白血球減少症、淋巴球 減少症及多形性紅斑	疹	疹、嗜中性白血球減少 症、淋巴球減少症	板減少症、感染
縮寫: CI: confidence interval; KPS: Karnofsky performance status; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ORR: overall response rate; CR: complete response; CRu: unconfirmed complete response; DOR: duration of response; N/A: not applicable; r/r PCNSL: relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma				
*僅摘述試驗 A 部分單獨使用族群				

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者所提供之文獻試驗與研究對象皆與核可適應症對象相同為「成人復發或難治型 PCNSL」，治療介入的用法部分，第 I / II 期試驗 (ONO-4059-02) 研究三種不同用法劑量，其中 17 名受試者屬於仿單核可的每日 480 mg 空腹使用族群，其他試驗與研究對象皆屬於仿單核可的每日 480 mg 空腹使用族群。

研究族群年齡中位數部分，除了 ROSETTA 日本上市後觀察性研究的年齡中位數為 71 歲之外，其他試驗或研究之受試者年齡相近。安全性結果部分各試驗與研究接近，多為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症及皮膚相關不良事件為主。BTK 抑制劑 (Bruton tyrosine kinase inhibitors) 所特別關注的心血管相關不良事件僅在台灣本土研究中發現 1 例心房顫動 (atrial fibrillation) 事件。

各試驗或研究數據結果差異部分，ROSETTA 日本上市後觀察性研究，可以觀察出有較高的整體反應率 (ORR: 77.4%) 及完全反應率 (CR, Cru: 55.5%)，可能造成的差異與 ONO-4059-02 三年追蹤研究、PROSPECT 試驗皆採取中央獨立審查委員會評估而 ROSETTA 日本上市後觀察性研究採用病歷數據有關。台灣本土研究病人在治療線別部分相較於其他試驗作為更後線使用 (82% 的病人在 3 線或 3 線以上使用 tirabrutinib 治療)，因疾病進程的原因造成台灣病人在療效數據部分有較差的數據結果。因部分試驗與研究尚在進行中，建議者提供之研究摘要僅能取得部分研究數據，部分試驗與研究結果尚未定論，且須注意到受試者樣本數較少以及試驗缺乏直接比較對象對研究結果的影響。

暫時性支付計劃書所提供之台灣真實世界數據 REVEAL 研究目前於數據蒐集階段，預計納入 20 名接受健保給付 tirabrutinib 治療的復發或難治型 PCNSL 病人，將於 2026 年 12 月 31 日完成數據蒐集。目前建議者所提供的數據為初步分析結果，受限於追蹤時間及健保給付限制，數據成熟度尚未足以評估長期療效結果，且由於研究設計的限制，將不會納入對照組病人。

(二) 建議者提供資料是否符合需求

建議者所提供資料符合計畫書所提及的資料項目，惟相關試驗與研究仍處於試驗進行階段，目前均為期中分析與發表於研討會摘要。目前所得之數據可以觀察出 tirabrutinib 的臨床效果，但因部分試驗與研究尚未完成僅提供研究摘要，療效部分仍存在不確定性。

四、其他實證資料

(一) 主要醫療科技評估組織建議

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

截至 2025 年 12 月 19 日止，於 CDA-AMC (加拿大)、PBAC (澳洲)、NICE (英國) 等主要醫療科技評估組織之公開網站，皆查無相關評估報告。其他醫療科技評估組織如 SMC (蘇格蘭) 亦無公告相關評估報告。

(二) 電子資料庫搜尋

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	primary central nervous system lymphoma
Intervention	tirabrutinib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 12 月 10 日止，以 tirabrutinib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

2. 搜尋結果

本報告於 2025 年 12 月 10 日止，使用前述關鍵字及附錄一之檢索策略進行檢索，於 PubMed 查獲 8 筆資料；於 Embase 查獲 86 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 21 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，並排除建議者已經提供之相關資料，另外於檢索篩選過程中獲得 1 筆上市後追蹤報告資料[10]。

(1) tirabrutinib 上市後追蹤報告[10]

此研究為一項前瞻性、非介入型、觀察性研究，評估日本復發或難治型 PCNSL 病人自初始治療起 52 週之間 tirabrutinib 的安全性與療性。上市後監測 (post-marketing surveillance, PMS) 資料蒐集 2020 年 5 月 20 日至 10 月 31 日之間，所有日本醫院接受 tirabrutinib 治療的 244 名病人數據；病人資料表有收集到 242 人，其後，有 43 人未同意提供資料進行此研究分析，而有 10 人是有轉院，故最終此研究安全性分析部分納入 189 名病人，療效部分經篩選後納入 121 名病

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

人數據^g。

本研究並沒有對於病人有任何介入治療行為，僅收集常規醫療的臨床數據，並符合日本上市後研究規範，日本臨床試驗登錄中心註冊編號為 jRCT2011210002。

此項上市後追蹤研究的主要指標為不良事件發生率，療效評估部分包含整體反應率 overall response rate (ORR)、整體存活期，使用描述性統計方法來彙整病人基期特徵、治療情況、療效及安全性，利用 Clopper-Pearson 法計算 95%信賴區間，不同次族群的不良事件發生率與整體反應率利用費雪精確性檢定(Fisher's exact test)或 Wilcoxon 排序檢定。在雙尾假設檢定中將顯著性水準 (α) 設定為 $p < 0.05$ 。

研究結果部分，在安全性分析的 189 名病人中，年齡中位數為 70.0 歲，47 名 (24.9%) 病人年齡 75 歲以上，男性病人 99 名 (52.4%)，93 名 (49.2%) 病人 KPS 量表 60 分以下。所有病人均有中樞神經病灶，27 名 (14.3%) 有眼部病灶，14 名 (7.4%) 有中樞神經與眼部以外的病灶。組織學分類中 180 名 (95.2%) 病人診斷為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤。過去病史部分，包括化療在內的治先前治療線別為 2.0；101 名 (53.4%) 病人接受過放射治療，16 名 (8.5%) 病人接受過自體幹細胞移植。上市後追蹤病人基期特徵如表七。

表七、病人基期特徵 (安全性分析所納入 189 名病人數據)

病人基期特徵*	病人人數(%)
性別	
男性	99 (52.4)
女性	90 (47.6)
年齡中位數(範圍)	
64 歲及 64 歲以下	59 (31.2)
65 至 74 歲	83 (43.9)
75 歲及 75 歲以上	47 (24.9)
KPS 分數	
70 至 100 分	96 (50.8)
10 至 60 分	93 (49.2)
疾病組織學類型	
瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤	180 (95.2)

^g 排除同時有接受其他治療 34 人、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病人基期特徵*	病人人數(%)
其他	9 (4.8)
過去接受化學治療線別數中位數(範圍)	
0	5 (2.6)
1	88 (46.6)
2	59 (31.2)
3 線及 3 線以上	36 (19.0)
未知	1 (0.5)
過去接受過自體幹細胞移植	
無	172 (91.0)
有	16 (8.5)
未知	1 (0.5)
診斷後至開始接受 tirabrutinib 治療時間，月(範圍)	17.3 (0.0 to 174.9)
縮寫: KPS: Karnofsky performance status;	
*當一個病人同時具備多項特徵時，每項均會被列入計算	

在納入安全性分析的 189 名病人中，tirabrutinib 的初始劑量為每日 480 mg 者有 160 名 (84.7%)，低於每日 480 mg 者有 29 名 (15.3%)。在治療期間，49 名 (25.9%) 病人調降 tirabrutinib 劑量，不良事件是最常見的調降劑量原因，共有 45 名 (91.8%) 病人調降劑量。

tirabrutinib 治療持續時間中位數為 148.0 天(範圍 3 至 365 天)，39 名 (20.6%) 病人能夠持續治療達 365 天。131 名 (69.3%) 病人在治療過程停止 tirabrutinib 治療，最常見原因是疾病惡化或死亡，共有 86 名 (65.6%) 病人，因不良事件停止 tirabrutinib 治療共 26 名 (19.8%) 病人。

療效分析納入 121 名病人，研究人員評估的 ORR 為 61.2% (74 名)，完全反應率為 30.6% (37 名)，根據基線期特徵分類的次族群結果，KPS 分數 10 至 60 分的病人 ORR 為 50.0%，顯著低於 KPS 分數 70 至 100 分的病人 ORR 56.0% (p = 0.012)，整體存活中位數尚未到達，一年 (365 天) 的存活率 69.8%，詳細反應率數據於表八。

表八、上市後追蹤最佳整體療效反應 (121 名病人納入療效分析)

研究人員評估的最佳整體療效反應(best overall response, BOR)	
最佳整體療效反應*	病人人數(%)
完全反應(complete response, CR)	37 (30.6)
未確認完全反應(unconfirmed CR, CRu)	8 (6.6)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

研究人員評估的最佳整體療效反應(best overall response, BOR)	
部分反應(partial response, PR)	29 (24.0)
疾病穩定(stable disease)	17 (14.0)
疾病惡化	17 (14.0)
無法評估	13 (10.7)
整體反應率	
完全反應、未確認完全反應與部分反應	74 (61.2)
*最佳整體療效反應是由國際 PCNSL 協作組織(International PCNSL Collaborative Group, IPCG) 標準判定	

安全性分析數據中，105 名（55.6%）病人發生任何等級的不良事件，46 名（24.3%）病人發生 3 級以上的不良事件。最常見的不良事件為皮疹（11.6%）、嗜中性白血球減少症（10.1%）、血小板減少症（5.3%）、紅斑（4.8%）、搔癢症（4.2%）以及多形性紅斑（3.7%）。最常見 3 級以上不良事件為嗜中性白血球減少症（7.9%）。1 名病人發生腫瘤出血，被視為 5 級不良事件。2 名病人發生 3 級以上史蒂芬強森症候群（Steven-Johnson Syndrome SJS），病人停止 tirabrutinib 治療並開始類固醇治療後症狀緩解或正在緩解。

根據病人基線特徵對不良事件發生率的分析，腎臟疾病病人的不良事件發生率顯著高於無腎臟疾病者（90.0% vs. 53.6%； $p=0.044$ ）。KPS 分數的高低與不良事件發生率無顯著差異。

相較於 ONO4059-02 試驗受試者年齡中位數為 60 歲，上市後追蹤數據的病人年齡中位數為 70.0 歲，KPS 分數 60 分及 60 分以下病人與臨床試驗比例不同。在不良事件部分，發生率大於 1% 的 3 級以上不良事件與先前臨床試驗的結果相近為皮膚相關症狀與骨髓抑制相關不良事件，不同的部分為先前試驗中並未記載史蒂芬強森症候群（Steven-Johnson syndrome, SJS）不良事件，而於上市後追蹤數據中有 2 位病人發生。於 tirabrutinib 治療華氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）的 ONO-4059-05 試驗記錄到心血管相關不良事件但在此上市後追蹤數據並未觀察到此心血管相關不良事件。

關於此項上市後追蹤研究的限制部分，此項上市後追蹤納入 244 名病人但有 43 名病人因未獲得相關知情同意書及 2 名病人病歷報告未取得皆被排除於此追蹤研究中。所有蒐集的病人臨床資料是由醫師撰寫的病歷報告彙整而成，所蒐集的資訊有其限制性。另外，研究中所呈現不良事件為監測蒐集之目的，並未採取中央獨立審查委員會評估，因此針對合併治療所發生的不良事件還需要更進一步研究。此項研究並未蒐集到每位病人的最佳療效反應率（BOR）評估日期，因此無法辨別出病人是否曾經調整 tirabrutinib 劑量，進而無法評估不同治療劑量病人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

的療效差異。除了未蒐集療效反應時間之外，療效反應也未由中央獨立審查委員會評估，試驗計畫書中也未規範評估時間，因此無法由蒐集的療效數據進行多變量分析（multivariate analysis）來確定預後因子。

五、 評估結論

建議者依據暫時性支付計畫書提交 4 項 tirabrutinib (Velexbru®) 試驗或研究分析結果，分別為 PROSPECT 試驗期中分析摘要、日本上市後長期追蹤觀察性研究 ROSETTA 研究期中分析摘要、2 項台灣回溯性觀察性研究摘要（1 項屬於尚未發表數據），並另外提供 ONO-4059-02 試驗三年追蹤研究結果。

本報告以文獻回顧方式另尋獲一篇日本上市後追蹤報告，各試驗與研究所呈現的整體反應率介於 52.9% 至 77.4% 之間，各研究數據差異可能與受試者納入條件差異、治療結果採用中央獨立審查委員會評估結果或採用病歷登載數據有關。

安全性部分各研究結果相似，多為嗜中性白血球減少症、白血球減少症、淋巴球減少症及皮膚相關不良事件為主。日本上市後追蹤研究發現 2 名病人發生史蒂芬強森症候群（Steven-Johnson syndrome, SJS）不良事件，於停藥及介入治療後緩解或正在緩解中。

PROSPECT 試驗與 ROSETTA 研究分別為美國及日本地區研究，並未納入台灣受試者；現已公開發表之台灣回溯性觀察性研究主要納入恩慈療法病人數據，提供 17 名台灣病人相關療效及 18 名病人安全性結果。在 6 間台灣醫院收集健保給付 tirabrutinib 病人治療結果之 REVEAL 研究尚未公開，本報告不予揭露。以上試驗或研究部分仍在進行中或僅提供研究摘要，研究結果尚未全數揭露，療效證據仍存在不確定性。

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

建議者推估

建議者本次提交之再評估資料，對於 Velexbru® (tirabrutinib) (以下簡稱本品) 用於治療成人復發或難治型原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)，未來五年 (2026 至 2030 年) 之財務影響推估結果，如表九所示。

表九、建議者針對本品用於成人復發或難治型 PCNSL 之財務影響推估

年度	2026	2027	2028	2029	2030
原情境年度藥費推估(以 2024 年財務衝擊模型為基礎往後續年度推估) ^a					
本品使用人數	47	48	49	51	52
化療使用人數	10	10	11	11	11
本品年度藥費(萬元) ^b (A)	7,233	7,387	7,541	7,849	8,003
化療年度藥費(萬元) ^c (B)	198	198	218	218	218
年度總藥費(萬元) (C=A+B)	7,432	7,586	7,759	8,067	8,221
新情境年度藥費推估(更新目標族群公開資料後進行後續推估) ^d					
本品使用人數	49	52	53	54	56
化療使用人數	11	11	11	11	12
本品年度藥費(萬元) ^b (D)	7,541	8,003	8,157	8,311	8,618
化療年度藥費(萬元) ^c (E)	218	218	218	218	238
年度總藥費(萬元) (F=D+E)	7,759	8,221	8,375	8,529	8,856
藥費財務影響(萬元) (G=F-C)	328	635	616	462	635

- 以 2024 年本品審議時之預算衝擊模型為基礎，推估 2026 至 2030 年復發或難治型 PCNSL 病人數，並依內部資料設定本品市占率，推算本品及化療使用人數。
- 以本品 (Velexbru® 80 mg/tab) 健保支付價每錠 950 元，按給付規定設定本品使用時長為 9 個月，並依仿單設定每人日劑量 480 mg，推估每人療程藥費約 154 萬元。
- 設定本品可取代高劑量化療 (MTX、rituximab、cytarabine)，並依專家意見假設高劑量化療會使用 4 個 21 天療程 (惟於計算時以實際使用 3 個月，約 4.3 個療程估算)。每次療程使用 MTX 5 g (1 g 健保支付價 869 元)，rituximab 600 mg (100 mg 健保支付價 6,773 元；500 mg 健保支付價 32,943 元) 及 cytarabine 2,500 mg (500 mg 健保支付價 442 元)，推估每人療程藥費約 20 萬元。
- 以 2016 至 2022 年癌症登記報告之新發腦部惡性淋巴瘤人數，排除診斷人數偏高之 2020 年及 2021 年資料後，線性推估 2026 至 2030 年 PCNSL 新診斷病人數，並根據文獻及專家意見，推估其中屬復發或難治型 PCNSL 病人數，再依內部資料設定本品市占率，推算本品及化療使用人數。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

查驗中心推估

建議者本次提交之財務影響模型，係以 Velexbru® (tirabrutinib) (以下簡稱本品) 於 2024 年進行審議時之預算衝擊模型，另調整本品市占作為原情境；再以後續發布之癌症登記報告結果更新預算衝擊模型後作為新情境，以此進行財務影響推估。惟本報告認為，財務影響模型之新舊情境設定，原則上係區分為「給付前後」或「修訂前後」；就本次本品之再評估而言，因其屬既有給付項目，且相關給付規定並未調整，從現行角度觀之，實無新舊情境之狀態。

因此，本報告以本品於 2024 年納入暫時性支付時，共擬會議所審議之推估結果為基礎[1]，另依本品實際申報情形，更新本品用於治療成人復發或難治型原發性中樞神經系統 B 細胞淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)，未來五年 (2026 至 2030 年) 之財務影響推估結果，如表十所示。

表十、本報告針對本品用於成人復發或難治型 PCNSL 之財務影響推估

年度	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
共擬推估本品使用人數	30	35	41	43	44	-	-
實際申報人數 ^a	54	87	-	-	-	-	-
實際申報量(錠) ^a	24,130	52,504	-	-	-	-	-
本品推估使用人數 ^b	-	-	122	128	131	134	137
本品年度藥費(萬元) ^c	-	-	6,681	7,010	7,174	7,339	7,503
被取代年度藥費(萬元) ^d	-	-	668	701	717	734	750
藥費財務影響(萬元) ^e	-	-	6,013	6,309	6,457	6,605	6,753

- 本品自 2024 年 6 月起納入暫時性支付，此處呈現截至 2025 年 10 月之健保申報結果。
- 考量本品給付初期市占率可能尚未穩定，本報告依 2025 年 1 月至 10 月本品申報人數回推該年全年本品使用人數為 104 人，並依 2024 年共擬會議所推估之本品使用人數分別計算年度成長率，推算後續年度之本品使用人數。
- 本品給付上限雖為 9 個月，然現行健保資料分析結果顯示每人平均治療期間約 3.37 個月，故本報告暫設定本品使用時長為 3.37 個月，每月 30 日，並依本品自 2026 年 1 月 1 日生效之健保支付價 904 元，按仿單用法用量設定每人日使用本品 6 錠，推估每人年藥費約 55 萬元。惟因本品納入給付時間尚短，其實際用藥時程仍需後續真實世界資料累積加以驗證。
- 本品可取代高劑量化療 (MTX、rituximab、cytarabine)，本報告參考 2024 年共擬會議資料，計算被取代藥品年度藥費相對於本品年度藥費之比例，結合本次推估之本品年度藥費進行計算。
- 藥費財務影響=本品年度藥費-被取代年度藥費。

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. 全民健康保險藥物共同擬訂會議藥品部分第 66 次會議紀錄(113.3.8 新增). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-14411-15a65-3623-1.html>. Published 2024. Accessed December 11, 2025.
2. 公告暫予支付含 tirabrutinib 成分藥品 Velexbru Tablets 80mg 品項暨其藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-15088-a374d-3258-1.html>. Published 2024. Accessed December 11, 2025.
3. Nayak L, Grommes C, Kallam A, et al. Tirabrutinib for the treatment of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma: Efficacy and safety from the phase II PROSPECT study. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43(16_suppl): 2019–2019.
4. Study of Tirabrutinib (ONO-4059) in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma (PROSPECT Study). U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04947319>. Published 2025. Accessed December 11, 2025.
5. Nagane M, Natsumeda M, Ohka F, et al. Interim Analysis Data from Multi-Center Retrospective Observational Study of Effectiveness, Safety, and Treatment Status of Tirabrutinib in 161 Japanese Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma: Rosetta Study. *Blood* 2024; 144: 572.
6. Liao C-K, Liu C-J, Tan T-D, et al. Real World Evidence of Tirabrutinib As a Salvage Treatment in Patients with Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma in Taiwan: A Multicenter Study. *Blood* 2024; 144(Supplement 1): 5137–5137.
7. Yonezawa H, Narita Y, Nagane M, et al. Three-year follow-up analysis of phase 1/2 study on tirabrutinib in patients with relapsed or refractory primary central

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- nervous system lymphoma. *Neurooncol Adv* 2024; 6(1): vdae037.
8. 臨床研究等提出・公開システム. Japan Registry for Clinical Trials. <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT1021230006>. Published 2023. Accessed December 11, 2025.
 9. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2(3): 187–193.
 10. Kawasaki A, Matsumoto I, Izutsu K, Nishikawa R. Post-marketing surveillance of tirabrutinib in 189 patients with r/r primary central nervous system lymphoma. *Future Oncol* 2025; 21(15): 1837–1847.

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、療效評估文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed(搜尋日期：2025 年 12 月 10 日止)		
#1	"lymphoma, b cell"[MeSH Terms]	59,066
#2	"tirabrutinib"[Supplementary Concept]	56
#3	#1 AND #2	8
Embase(搜尋日期：2025 年 12 月 10 日止)		
#1	'primary central nervous system lymphoma'/exp	6,842
#2	'tirabrutinib'	447
#3	#1 AND #2	86
Cochrane Library(搜尋日期：2025 年 12 月 10 日止)		
#1	primary central nervous system lymphoma	4
#2	tirabrutinib	21