

安列庫帕凍晶靜脈注射劑 60 毫克 (ALIQOPA 60 mg, Powder for solution for infusion)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	ALIQOPA	成分	Copanlisib
建議者	台灣拜耳股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣拜耳股份有限公司		
含量規格劑型	60 mg / vial；凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人 ^a		
建議健保給付之適應症內容	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>需經事前審查核准後使用</u> (1) <u>患者需曾經接受含抗 CD20 嵌合單株抗體(如 rituximab 或 obinutuzumab)治療，並於治療期間無效或治療後復發之濾泡型淋巴瘤患者</u> (2) <u>須提供兩次全身性治療無效或治療後復發的紀錄</u> (3) <u>每次申請最多 6 個療程(每一療程為四週)，並進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用</u>		
建議療程	建議劑量為 60 mg，在 28 天的治療週期內，以間歇性療程(三週用藥，一週停藥)，於第 1、8 和 15 天，以 1 小時靜脈輸注之方式給藥。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

^a 此適應症依據整體反應率加速核准，仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、相對療效比較證據、我國藥品許可證適應症、健保收載情形、國際治療指引建議及臨床專家諮詢意見後，本報告認為合併 bendamustine, rituximab、合併 CHOP^b, rituximab 及合併 CVP^c, rituximab 等三種化學免疫治療方案皆可能為本案的療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二（尚無相關資料可供參考）。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本報告共納入 1 項第二期、單臂、開放式作業臨床試驗（CHRONOS-1 part B），其分別針對初步分析結果及長期追蹤至少 2 年結果發表文獻。^d

CHRONOS-1 part B 試驗旨在曾接受至少 2 線治療後復發或治療無效(refractory)的和緩性 B 細胞淋巴瘤成年病人中評估 copanlisib 治療^e之療效及安全性；受試者須曾接受 rituximab 及烷基化製劑治療。主要療效指標為接受至少 4 個治療週期後，由盲性中央獨立委員會評估的 ORR；試驗設計與結果詳如內文表七及表八，以下主要呈現初步分析結果：

- (一) 共納入 142 名受試者，11% 為亞洲人，大部分為濾泡性淋巴瘤(佔 73%)。
- (二) 在整體試驗族群中，ORR 為 59% (95% CI= 51 to 67, p<0.001)^f，達到反應的時間中位數為 53 天，反應持續時間中位數為 22.6 個月。
- (三) 在 104 名濾泡性淋巴瘤次族群中，ORR 為 59%，反應持續時間為 12.2 個月。
- (四) 99% 受試者在接受治療後出現不良事件（treatment-emergent adverse events），以短暫性高血糖及短暫性高血壓最為常見。而發生嚴重不良事件之受試者比例為 50%。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 並未有相關評估報告。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者推估未來五年接受本品治療的病人數約第一年的 120 人至第五年的 160 人，年度藥費約第一年的 1.32 億元至第五年的 2.17 億元，扣除取代藥費後的整體財務影響約第一年的 4,600 萬元至第五年的 7,500 萬元。此外，建議者本次另提供給付協議方案，但顧及商業機密，本報告不予呈現。

^b 由 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone 組成。

^c 由 cyclophosphamide、vincristine、prednisone 組成。

^d 建議者另有提供 1 篇 CHRONOS-1 part A 試驗之發表文獻(旨在評估 copanlisib 用於治療曾接受至少 2 線治療後復發或治療無效的和緩性或侵襲性惡性淋巴瘤的療效及安全性)及 1 篇 CHRONOS-1 part B 試驗探索性分析之研討會摘要(旨在探討 copanlisib 用於在第一線治療後快速發生疾病惡化次族群的療效及安全性)，詳如內文(五)建議者提供之資料段落摘述內容。

^e 分別於第 1、8 及 15 天以靜脈注射給予 copanlisib 60mg；28 天為一個治療週期；持續接受治療至疾病惡化或無法接受的副作用發生。

^f ORR 超過預先設定的閾值(40%)。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如下：

1. 病人數推估：建議者未對其推估邏輯及過程提出清楚及合理之說明，導致病人數推估結果有待商榷。
2. 取代藥品之設定：建議者認為本品會取代化學治療組合（cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone）、rituximab 搭配化學治療組合、rituximab 搭配 bendamustine、obinutuzumab 搭配 bendamustine 之市場；然而，本報告認為在 bendamustine、obinutuzumab 於第二線給付的情境下，被取代的第三線治療主要會是 rituximab 搭配化學治療組合（R-CHOP、R-CVP、R-B）。
3. 本品用藥時間推估：建議者以臨床試驗之治療期間中位數 26 週進行藥費估算，但本報告考量「每次申請最多 6 個療程（每一療程為四週），並進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用」之建議給付規定，認為無惡化存活期中位數為可能為藥品停用時機，因此本報告另進一步對此參數進行敏感度分析。

(三) 本報告依據臨床專家意見、健保資料庫分析第二線治療藥品於 FL 治療的現況，重新推未來五年接受本品治療的病人數約第一年的 70 人至第五年的 110 人，而以臨床試驗之治療期間中位數推估之本品年度藥費約第一年的 7,800 萬元至第五年的 1.25 億元，扣除取代藥費後的整體財務影響約第一年的 4,300 萬元至第五年的 6,900 萬元。另外，針對本品用藥時間調整為無惡化存活期中位數所進行的敏感度分析顯示，整體財務影響將上升至第一年的 1.10 億元至第五年的 1.75 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	ALIQOPA	無合適參考品
主成分/含量	Copanlisib	-
劑型/包裝	60 mg / vial；凍晶注射劑	-
WHO/ATC 碼	L01XX61	-
主管機關許可適應症	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人。	-
健保給付條件	擬訂中	-

健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 60 mg，在 28 天的治療週期內，以間歇性療程(三週用藥，一週停藥)，於第 1、8 和 15 天，以 1 小時靜脈輸注之方式給藥。	-
療程	持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由 (請打勾"✓")		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	截至民國 109 年 3 月 5 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	截至民國 109 年 3 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	截至民國 109 年 3 月 5 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

【安列庫帕凍晶靜脈注射劑 60 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 109 年 04 月 02 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

(一) 非何杰金氏淋巴瘤的分類

非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）是起源於淋巴組織的其中一種惡性腫瘤，另一類為何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin Lymphoma, HL）；在台灣非何杰金氏淋巴瘤的發生率高於何杰金氏淋巴瘤[1]。

世界衛生組織（World Health Organization, WHO）依病理特徵，將 NHL 分類為 B 細胞、T 細胞或自然殺手（natural killer, NK）細胞淋巴瘤，其中 B 細胞淋巴瘤佔多數，T 細胞/NK 細胞淋巴瘤則非常罕見，淋巴瘤類型如表三整理。NHL 會根據臨床病程，進一步區分為「和緩性或惰性(indolent)」及「侵襲性(aggressive)」兩大類淋巴瘤；其中和緩性淋巴瘤為低惡性度（例如濾泡性淋巴瘤）^a，其生長

^a 濾泡性淋巴瘤（Follicular lymphoma, FL）是和緩性 NHL 最常見的類型，好發於 50 歲以上的成年人；除了會影響淋巴結，也可能會侵犯至骨髓或脾臟。因為一些罹患濾泡性淋巴瘤病人的病程演變通常較為緩慢，且缺乏症狀，因此對於初期照護期間（initial encounter）及疾病進展緩慢之無症狀復發性濾泡性淋巴瘤病人，「監察式等待（watchful waiting）」為標準的治療方式。有些濾泡性淋巴瘤可能會轉化為更具侵襲性的淋巴瘤，例如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL) [2-4]。

及侵犯速度緩慢；侵襲性淋巴瘤為中惡性度及高惡性度（例如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤），生長及侵犯速度極為快速，通常需要立即治療[5-8]。

表三 非何杰金氏淋巴瘤之 B 細胞淋巴瘤及 T 細胞/NK 細胞淋巴瘤類型[9, 10]

B 細胞淋巴瘤	T 細胞淋巴瘤
<ul style="list-style-type: none"> • 瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL) • 濾泡性淋巴瘤 (FL) • 慢性淋巴球性白血病 (CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) • 被套細胞淋巴瘤 (MCL) • 邊緣細胞淋巴瘤 (MZL) • 勃氏淋巴瘤 (Burkitt lymphoma) • 淋巴漿細胞淋巴瘤 (LPL) • 毛細胞白血病 (HCL) • 原發性中樞神經系統淋巴瘤 (PCNSL) • 原發性眼球內淋巴瘤 (Primary intraocular lymphoma) 	<ul style="list-style-type: none"> • T 淋巴母細胞淋巴瘤/白血病 (T-lymphoblastic lymphoma / leukemia) • 周邊 T 細胞淋巴瘤 (Peripheral T-cell lymphomas)

DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma ; FL=follicular lymphoma ; CLL=chronic lymphocytic leukemia ; SLL=small lymphocytic lymphoma ; MCL=mantle cell lymphoma ; MZL=marginal zone lymphomas ; LPL=lymphoplasmacytic lymphoma ; HCL=hairy cell leukemia ; PCNSL=primary central nervous system lymphoma 。

(二) 臨床分期

NHL 主要是根據 Lugano 的分期系統，以橫膈膜為主要界線，可分為四期；第 I 及第 II 期屬於侷限期 (limited stage)，若淋巴瘤擴散至淋巴系統外部器官，將於分期附加「E (extranodal)」；第 III 及 IV 期稱為擴展期 (advanced stage)；Lugano 分期系統摘錄如表四[8, 11]。

表四 非何杰金氏淋巴瘤-Lugano 分期系統[6]

分期	侵犯情形	結外狀態 (E)
侷限期 (Limited stage)		
I	一個節點或一組鄰近的淋巴結受侵犯	單一結外侵犯，未伴隨淋巴結侵犯
II	橫膈膜同側有 2 個以上的淋巴結區域受侵犯	第 I 或 II 期的結內部位伴隨連續的結外部位侵犯
II 巨瘤症 ^a	第二期伴隨巨瘤症	不適用
擴展期 (Advanced stage)		
III	淋巴瘤侵犯橫膈膜兩側的淋巴結，或	不適用

分期	侵犯情形	結外狀態 (E)
	侵犯橫膈膜以上的淋巴結，伴隨脾臟侵犯	
IV	伴隨額外的非連續性淋巴結外部侵犯	不適用

E=extranodal

^a 巨瘤症 (bulky disease) 指腫瘤大於 10 公分

(三) 治療方式

NHL 的臨床治療策略會考量腫瘤分期、腫瘤表現型態 (phenotype)^b、組織學^c、疾病症狀、日常體能狀態 (performance status)、年齡及共病症；主要的治療方法包含放射治療、化學治療、免疫治療、標靶治療、血漿分離術 (plasmapheresis)、監察式等待 (watchful waiting)、抗體治療、外科手術及幹細胞移植等；其中化學治療為多數 NHL 病人主要的治療方式，可以是單用化學治療或合併其他治療方式，如合併免疫治療藥品 (例如 rituximab、obinutuzumab 等) 或合併放射治療。CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin [hydroxydaunorubicin], vincristine [oncovin], prednisone) 為 NHL 最常見的化學合併治療方案；另 1 個常見的化學合併治療方案為 CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) [12-14]。

多種化學治療合併 rituximab 為 FL 最常見的第一線治療策略；而合併化學治療方案大致可包括以下幾種[15]：

1. Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone (R-CVP)
2. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP)
3. CHOP 後接續碘 131 放射免疫治療 (CHOP tositumomab/iodine-131, CHOP-RIT)
4. Bendamustine 合併 rituximab
5. Rituximab 合併 lenalidomide (非化學治療方案)^d

對於無伴隨臨床症狀的復發性FL病人並不一定要立即接受治療，但應密集追蹤以確認出現臨床症狀；而具有臨床症狀之晚期復發性FL病人，主要的治療選擇包含以下幾種[16]：

1. 單一免疫治療藥品：Rituximab
2. 化學免疫治療藥品：抗CD-20抗體 (例如obinutuzumab或rituximab) 合併化學治療

^b 腫瘤表現型態包含 T 細胞、B 細胞或自然殺手細胞 (natural killer, NK) / 裸細胞 (null-cell)。

^c 組織學型態，包含低、中、高惡性度淋巴瘤。

^d Lenalidomide 於我國未獲准 FL 相關的許可適應症。

3. 新穎治療藥品：例如lenalidomide、idelalisib或copanlisib
4. 具有放射性標記抗體的放射免疫治療（radioimmunotherapy, RIT）

針對經歷多次復發的大多數FL病人，目前並無明確的治療順序，將會接受現有的治療藥品；而新穎的治療藥品（如lenalidomide、idelalisib、copanlisib及duvelisib）及放射免疫治療可能可用於治療多次復發的FL病人。臨床醫師主要會根據病人先前的治療方案、治療方案的副作用、給藥途徑及臨床醫師用藥經驗來選擇治療藥品[16]。

美國國家癌症資訊網（The National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於2020年1月公布的《B-Cell Lymphomas》臨床診療指引中[6]，針對濾泡性淋巴瘤（FL）的治療指引建議如下，建議治療方案如表五整理。對於接受一線治療後發生疾病惡化的二線及後續的首選治療方案包含bendamustine合併obinutuzumab或rituximab、CHOP合併obinutuzumab或rituximab、CVP合併obinutuzumab或rituximab，及lenalidomide合併rituximab；而磷脂醯肌醇-3激酶（Phosphoinositide 3-kinases, PI3K）抑制劑則被建議用於治療曾接受2次治療後復發或治療無效（refractory）的FL病人，藥品包含copanlisib（本案藥品）^e、duvelisib及idelalisib。

表五 NCCN（2020）針對濾泡性淋巴瘤（FL；grade 1至2*）的建議治療方案[‡][6]

第一線治療
首選治療方案
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bendamustine + obinutuzumab或rituximab ▶ CHOP +obinutuzumab或rituximab ▶ CVP +obinutuzumab或rituximab ▶ Lenalidomide + rituximab
其他建議治療方案
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lenalidomide + obinutuzumab（category 2B） ▶ Rituximab（考慮用於低腫瘤負荷的病人）
年長或體弱者的第一線治療（如果臨床醫師認為對於上述治療皆無法耐受者）
首選治療方案
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Rituximab
其他建議治療方案
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Chlorambucil ± rituximab ▶ Cyclophosphamide ± rituximab ▶ Ibritumomab tiuxetan（category 2B）
第一線鞏固治療或延長給藥（選擇性）

^e 建議等級為 category 2A。

接受化學免疫治療後的首選治療方案

- ▶ Rituximab (category 1)
- ▶ Obinutuzumab

其他建議治療方案

- ▶ 如果單一rituximab作為初始治療藥品，將可持續做為鞏固治療藥品
 - ▶ Ibritumomab tiuxetan (category 2B)
-

二線及後續治療首選治療方案

- ▶ Bendamustine + obinutuzumab 或 rituximab
- ▶ CHOP + obinutuzumab 或 rituximab
- ▶ CVP + obinutuzumab 或 rituximab
- ▶ Lenalidomide + rituximab

其他建議治療方案

- ▶ Ibritumomab tiuxetan
 - ▶ Lenalidomide (如果抗CD20單株抗體不是候選的治療藥品)
 - ▶ Lenalidomide + obinutuzumab
 - ▶ Obinutuzumab
 - ▶ PI3K inhibitors (用於曾接受2次治療後復發或治療無效的FL病人)
 - Copanlisib (本案藥品)
 - Duvelisib
 - Idelalisib
 - ▶ Rituximab
-

年長或體弱者的第二線及後續治療 (若臨床醫師認為對於任何治療皆無法耐受者)

首選治療方案

- ▶ Rituximab

其他建議治療方案

- ▶ Chlorambucil ± rituximab
 - ▶ Cyclophosphamide ± rituximab
 - ▶ Ibritumomab tiuxetan (category 2B)
-

二線鞏固治療或延長給藥 (選擇性)首選治療方案

- ▶ Rituximab (category 1)
- ▶ Obinutuzumab 可做為對於rituximab治療無效 (rituximab-refractory disease) 的維持治療藥品

其他建議治療方案

- ▶ 高劑量化學治療合併自體幹細胞移植的救援治療 (autologous stem cell rescue)
- ▶ 對於高度治療選擇性的病人 (highly selected patients)，可以接受異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic cell transplant)

組織學轉化 (histologic transformation) 為DLBCL

抗CD-19 CAR-T細胞治療 (僅用於先前曾接受過≥2次化學免疫治療方案者)

- ▶ Axicabtagene ciloleucel
- ▶ Tisagenlecleucel

CHOP=cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ; CVP=cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; FL=follicular lymphoma ; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma ; CAR-T=chimeric antigen receptor T cell 。

* FL會根據每個高倍視野 (high-power field) 下的中心母細胞數 (centroblasts) 進一步分為以下幾個等級：(1) Grade 1=每個高倍視野下有0至5個中心母細胞；(2) Grade 2=每個高倍視野下有6至15個中心母細胞；(3) Grade 3=每個高倍視野下有大于15個中心母細胞；其中Grade 3分為grade 3A和grade 3B；而grade 3A的治療方式具爭議，應採個別化治療策略；grade 3B通常是採用瀰漫性大型B細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的治療策略[6, 15]。

‡ 除非有特別註記建議等級，其餘皆為category 2A。

歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 於2016年針對新診斷及復發性FL的治療指引提及，晚期復發的病人，單一治療 (monotherapy) 之姑息療法 (palliative intent) 為既定的治療選擇 (證據強度II/建議等級B)；而治療選擇則會取決於先前的治療方案及疾病緩解時間。PI3K抑制劑idelalisib則建議用於曾接受2次治療無效的FL病人 (double refractory case)，不論其為低腫瘤負荷 (low tumour burden) 或是高腫瘤負荷 (high tumour burden) 的第三期或IV期病人，詳細建議治療方案請如附錄一[17]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品安列庫帕凍晶靜脈注射劑 (Aliqopa) 的主成分為 copanlisib，為 PI3K 抑制劑。本品於 2019 年 10 月 3 日經主管機關許可之適應症為「治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤 (FL) 成人病人」。

本案藥品的 ATC 分類碼為 L01XX61，屬 antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agent / other antineoplastic agents 類別[18]。ATC 分類同屬 L01XX 者，尚有其他 54 種成分，其中 35 種成分尚未於我國上市^f，剩餘 19 種成分已於我國上市但尚未取得與本案相關許可適應症^g。

^f 包括 amsacrine (L01XX01)、altretamine (L01XX03)、hydroxycarbamide (L01XX05)、lonidamine (L01XX07)、pentostatin (L01XX08)、masoprocol (L01XX10)、mitoguazone (L01XX16)、tiazofurine (L01XX18)、alitretinoin (L01XX22)、mitotane (L01XX23)、bexarotene (L01XX25)、denileukin diftitox (L01XX29)、oblimersen (L01XX36)、sitimagene ceradenovec (L01XX37)、vorinostat (L01XX38)、romidepsin (L01XX39)、omacetaxine mepesuccinate (L01XX40)、idelalisib (L01XX47)、sonidegib (L01XX48)、belinostat (L01XX49)、talimogene laherparepvec (L01XX51)、vosaroxin (L01XX53)、niraparib (L01XX54)、rucaparib (L01XX55)、etirinotecan pegol (L01XX56)、plitidepsin (L01XX57)、epacadostat (L01XX58)、enasidenib (L01XX59)、ivosidenib (L01XX62)、glasdegib (L01XX63)、entinostat (L01XX64)、alpelisib (L01XX65)、selinexor (L01XX66)、tagraxofusp (L01XX67) 及 belotecan (L01XX68)。

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下[19]，於適應症（藥品）部分以關鍵字「淋巴瘤」或「淋巴癌」查詢，且條件設定為「未註銷」進行查詢，排除幹細胞移植之相關用藥^h、診斷用藥ⁱ，及症狀性貧血用藥^j等；除本案藥品成分，另尋獲 10 種成分藥品可用於治療「非何杰金氏淋巴瘤」或「濾泡性淋巴瘤」，包括 7 項細胞毒性化學治療藥品（doxorubicin、epirubicin、chlorambucil、daunorubicin、fludarabine、bendamustine 及 ifosfamide），1 項干擾素（interferon alpha- 2a），以及 2 項抗 CD20 的單株抗體藥品（rituximab 及 obinutuzumab^k）。

於健保署「健保用藥品項查詢」頁面[21]進行查詢，上述 10 項藥品皆已收載為健保給付品項；另查詢健保署藥品給付規定[22]，除 doxorubicin、epirubicin、chlorambucil、daunorubicin 及 ifosfamide 無針對「非何杰金氏淋巴瘤」或「濾泡性淋巴瘤」另訂定健保給付條件，其餘 5 項藥品之相關給付條件整理如表六。

本報告綜合考量臨床指引建議、我國核發之藥品許可證、以及健保署給付規定，彙整與本案藥品具相近治療地位，可用於治療「曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤（FL）成人病患」的藥品相關資訊如表六，包括 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保藥品給付規定等搜尋結果（僅摘錄與本案藥品相關之許可適應症及健保現行給付條件）。

表六 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給付條件
L01XX61 Copanlisib (本案藥品)	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病患。	凍晶 注射劑	60 mg / vial	建議收載中
細胞毒性化學治療藥品				
L01DB01	淋巴瘤。	凍晶	1 mg /	無另行規範給付範圍與

其中 idelalisib 曾於 2016 年 8 月於我國上市，且獲准適應症包含與本案相關內容（適用於治療先前曾接受至少兩種全身性療法治療的復發性濾泡型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(follicular lymphoma)患者），惟已於 2016 年 11 月註銷許可證。

^g 包括 asparaginase (L01XX02)、estramustine (L01XX11)、tretinoin (L01XX14)、topotecan (L01XX17)、irinotecan (L01XX19)、pegaspargase (L01XX24)、arsenic trioxide (L01XX27)、bortezomib (L01XX32)、celecoxib (L01XX33)、anagrelide (L01XX35)、eribulin (L01XX41)、panobinostat (L01XX42)、vismodegib (L01XX43)、afibercept (L01XX44)、carfilzomib (L01XX45)、olaparib (L01XX46)、ixazomib (L01XX50)、venetoclax (L01XX52) 及 talazoparib (L01XX60)。

^h 包含 busulfan 及 plerixafor。

ⁱ 包含 gallium citrate (GA-67)、2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose 及 gallium chloride ga-67。

^j 包含 epoetin beta。

^k Gazyva solution for infusion (obinutuzumab) 1000 mg/40mL 已於 2019 年 10 月共同擬訂會議決議納入健保給付藥品[20]，相關健保給付條件請參閱本報告表六。

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
Doxorubicin		注射劑、注射劑	vial、 10 mg / vial、 20 mg / vial、 50 mg / vial、 100 mg / vial	條件。
L01DB03 Epirubicin	惡性淋巴瘤。	凍晶注射劑、注射劑	1 mg / vial、 10 mg / vial、 20 mg / vial、 50 mg / vial、	同上
L01AA02 Chlorambucil	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤。	膜衣錠	2mg	同上
L01DB02 Daunorubicin	淋巴瘤。	凍晶注射劑	20mg / vial	同上
L01BB05 Fludarabine	低惡性度非何杰金氏淋巴瘤 (LG-NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (ALKYLATING AGENT) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。	凍晶注射劑	50 mg / vial	用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (Indolent B-Cell NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。
L01AA09 Bendamustine	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	凍晶注射劑	25 mg / vial、 100 mg	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

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
	以 rituximab 治療失敗之單一治療。		/ vial	以 rituximab 治療失敗之單一治療。 2. 不得與 fludarabine 合併使用。 3. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個（月）療程。
L01AA06 Ifosfamide	惡性淋巴瘤之緩解。	乾粉 注射劑	2000mg / vial	無另行規範給付範圍與條件。
干擾素				
L03AB04 Interferon alpha- 2a	非何杰金氏淋巴瘤。	注射劑	3 miu / ml、 4.5 miu / ml、 6 miu / ml	小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤 (low grade non-Hodgkin's lymphoma)，且具有高腫瘤負荷 (high tumor burden) 之病患。 (「高腫瘤負荷」定義：第三或第四期病患；或血清 LDH > 350 IU/L；或腫塊大於十公分以上。)
抗 CD20 的單株抗體				
L01XC02 Rituximab	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。	注射劑	100 mg / vial、 500 mg / vial、 1400 mg / vial	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。 2. 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，

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
				<p>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)</p> <p>(1) 有單一腫瘤直徑超過 7 公分者；</p> <p>(2) 有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者；</p> <p>(3) 脾臟腫大，其長度超過 16 公分者；</p> <p>(4) 對 vital organs 造成擠壓者；</p> <p>(5) 周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³者；</p> <p>(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)。</p>
L01XC15 Obinutuzumab	<p>濾泡性淋巴瘤與化療藥物併用作為誘導治療，並續以 Gazyva 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) 患者。</p> <p>與 bendamustine 併用並續以 Gazyva 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) 患者。</p>	注射劑	1000mg / 40ml	<p>1. 限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 患者。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用：</p> <p>(1) 首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。</p> <p>(2) 經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可續</p>

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
				申請 obinotuzumab 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。 (3) 每位病人最多給付 24 個月(12 個療程) 維持治療。 3. 病患曾使用本藥物後 再復發或惡化時，不 得再申請使用。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、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
CADTH/pCODR (加拿大)	截至 2020 年 3 月 5 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	截至 2020 年 3 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	截至 2020 年 3 月 5 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2020 年 3 月 5 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2020 年 2 月 19 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [23]

截至 2020 年 3 月 5 日，以”copanlisib”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

(二) PBAC (澳洲) [24]

截至 2020 年 3 月 5 日，以”copanlisib”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

(三) NICE (英國) [25]

截至 2020 年 3 月 5 日，以”copanlisib”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [26]

截至 2020 年 3 月 5 日，以”copanlisib”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案藥品相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人
Intervention	copanlisib
Comparator	健保已收載給付之品項

Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review) 暨統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，截至 2020 年 3 月 5 日，以 “copanlisib” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、藥物動力學試驗、和主題無相關、研討會摘要之文獻後，並未尋獲符合 PICOS 相關的第三期隨機分派試驗，最終僅納入 2 篇第二期、單臂 (single arm)、開放式作業 (open label) 臨床試驗文獻供參考[27, 28]；納入評估的 2 篇文獻皆是來自 CHRONOS-1 part B (NCT01660451)¹試驗。

【CHRONOS-1 part B】 [27, 28]

A. 研究設計

CHRONOS-1 part B 試驗之主要目的為評估曾接受至少 2 線治療後復發或治療無效 (refractory) 的和緩性 B 細胞淋巴瘤病人^m，接受 copanlisib 治療之療效及安全性；主要評估指標為客觀腫瘤反應率 (objective response rate, ORR)ⁿ；其他關鍵評估指標包含反應持續時間 (duration of response)、無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)、整體存活期 (overall survival, OS) 及疾病控制率等；研究設計如表七。

表七 CHRONOS-1 part B 之研究設計及受試者基本特徵[27, 28]

研究設計	第二期、單臂 (single arm)、開放式作業 (open label) 臨床試驗
受試者納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 曾接受過至少 2 線治療後復發或治療無效 (refractory) 的和緩性 B 細胞淋巴瘤病人 2. 必須接受過 rituximab 及烷化基製劑 (alkylating agents) 治療 3. 先前未曾接受過 PI3K 抑制劑或異體骨髓移植 (allogeneic bone

¹ CHRONOS-1 臨床試驗由 Bayer AG 贊助。

^m 經由病理組織學 (histologically) 確診為和緩性 B 細胞淋巴瘤。

ⁿ 接受至少 4 個治療週期後，由盲性中央獨立評估委員會 (independent blinded central review) 進行客觀腫瘤反應率評估，定義為達到完全反應 (complete response) 或部分反應 (partial response) 的病人比例。

	marrow transplant) 4. 年齡≥18 歲 5. 至少一個雙方位可測量 (bidimensionally measurable) 的病灶	
試驗治療方案	分別於第 1、8 及 15 天以靜脈注射給予 copanlisib 60mg；28 天為一個治療週期；持續接受治療至疾病惡化或無法接受的副作用發生。	
病人數目	142 人	
受試者基本特徵	受試者基本特徵	
	年齡中位數 (範圍)	63 歲 (25 至 82)
	種族	
	白人	120 名 (85%)
	亞洲人	15 名 (11%)
	腫瘤組織學類別	
	濾泡性淋巴瘤 (FL)	104 名 (73%)
	Grade 1	22 名 (21%)
	Grade 2	52 名 (50%)
Grade 3a	27 名 (26%)	
邊緣細胞淋巴瘤 (MZL)	23 名 (16%)	
小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)	8 名 (6%)	
淋巴漿細胞淋巴瘤 (LPL) /	6 名 (4%)	
華氏巨球蛋白血症 (WM)	6 名 (4%)	
瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) *	1 名 (1%)	
距最近發生疾病惡化的時間點中位數 (範圍)	8.3 個月 (1 至 73)	
之前接受抗腫瘤治療次數中位數 (範圍)	3 次 (2 至 9)	
最後一次治療無效 (refractory)	86 名 (61%)	
Rituximab	80 名 (56%)	
烷化基製劑 (alkylating agents)	60 名 (42%)	
Rituximab 及烷化基製劑	61 名 (43%)	

FL=follicular lymphoma；LPL=lymphoplasmacytic lymphoma；WM=Waldenstrom macroglobulinemia；MZL=marginal zone lymphomas；SLL=small lymphocytic lymphoma；DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma。

* 研究人員初始評估為和緩性非何杰金氏淋巴瘤，之後經由研究人員及中央病理審查確診為 DCLBC；此病人後續仍接受治療，並納入全分析群體 (full analysis set)。

B. 研究結果

CHRONOS-1 part B 試驗共納入 142 位^o和緩性 B 細胞淋巴瘤病人，其中包括

^o 142 位中有 19 位病人 (13.4%) 曾接受高劑量化學治療或自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplant)。

104 位濾泡性淋巴瘤 (FL) 的病人；病人年齡中位數為 63 歲；之前接受抗腫瘤治療次數中位數為 3 次。

【療效分析結果】(如表八)

a. 初步分析結果

- 在接受 copanlisib 治療持續時間中位數為 22 週時的初步分析結果指出，142 位和緩性淋巴瘤的病人，客觀腫瘤反應率可達到 59% (95%CI=51 至 67%， $p<0.001$)^p，包括 12% 的病人可達到完全反應，47% 的病人可達到部分反應；反應持續時間中位數為 22.6 個月^q；無惡化存活期中位數為 11.2 個月，整體存活期則尚未達到。
- 在 104 位濾泡性淋巴瘤次族群分析結果指出，客觀腫瘤反應率亦可達到 59% (95%CI=49% 至 68%)，其中有 14% 的病人可達到完全反應，44% 的病人可達到部分反應；反應持續時間中位數為 12.2 個月 (範圍=0 至 22.6 個月；95%CI=6.9 至 22.6 個月)。

b. 長期追蹤至少 2 年之分析結果

- 在接受 copanlisib 治療持續時間中位數為 26 週的長期分析結果指出，142 位和緩性淋巴瘤的病人，客觀腫瘤反應率為 60.6%，包括 16.9% 的病人可達到完全反應，43.7% 的病人可達到部分反應；追蹤時間中位數為 16.1 個月時的反應持續時間中位數為 14.1 個月，而完全反應持續時間中位數則為 26.0 個月。在其他各次族群的分析結果指出，不論是病人年齡、腫瘤大小、曾經接受的治療次數，以及病人是否對於最後一次治療無效，皆具一致性的反應率。在追蹤期中位數為 14.0 個月時，無惡化存活期中位數為 12.5 個月^r。追蹤期中位數為 31.5 個月時，整體存活期中位數為 42.6 個月^s。
- 在 104 位濾泡性淋巴瘤次族群的長期追蹤分析結果指出，客觀腫瘤反應率可達到 58.7%，其中達到完全反應及部分反應的病人比例則分別為 20.2% 及 38.5%。

【安全性分析結果】

a. 初步分析結果

在接受 copanlisib 治療持續時間中位數為 22 週，安全性追蹤期中位數為 24

^p 客觀腫瘤反應率超過預先設定的 40% 閾值。

^q 接受 copanlisib 治療，達到反應的時間 (time to response) 中位數為 53 天 (範圍=41 至 296；95%CI=51 至 56)；接受 copanlisib 治療期間，可快速達到治療反應，且抗腫瘤反應持久。

^r 共有 72 位病人發生疾病惡化事件，2 年無惡化存活率為 34%。

^s 2 年整體存活率為 69%。

週（範圍 1 至 104）時的初步分析結果指出，有 140 位病人（99%）在接受治療後出現不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)，其中有 53% 的病人發生第 3 級不良事件，27% 的病人發生第 4 級不良事件；而發生頻率最高的 TEAE 為短暫性高血糖^t及短暫性高血壓^u；而其他常見的第 3 級或第 4 級不良事件還包含嗜中性白血球減少（24%）及肺部感染（15%）；3 級以上嚴重不良事件則包含肺部感染（13%）、高血糖（5%）、嗜中性球減少（4%）、發燒（3%）及腹瀉（2%）等^v。

b. 長期追蹤至少 2 年之分析結果

在治療持續時間中位數為 26 週，安全性追蹤期中位數為 6.7 個月（範圍 0.2 至 44.1）時，在接受治療後出現不良事件(TEAE)的病人仍為 140 位(98.6%)，與初步分析結果維持一致，其中最常發生的第 3 級 TEAE 為高血糖(33.1%) 及高血壓(23.9%)，而最常發生的第 4 級 TEAE 則為嗜中性球減少(14.8%) 及高血糖(7.0%)。長期追蹤(55.6%) 的嚴重不良事件發生率和初步分析(50.0%) 時並無太大差異^w；接受 copanlisib 治療超過 1 年的病人，並未指出有致命性的不良事件發生。

^t 有 50% 的病人發生任何等級的短暫性高血糖，41% 的病人發生第 3 級或第 4 級的短暫性高血糖。

^u 有 30% 的病人發生任何等級的短暫性高血壓，24% 的病人發生第 3 級的短暫性高血壓。

^v 其中有一位病人在接受治療期間或永久中斷治療後 35 天內，發生被認為與治療相關的第 5 級不良事件，包含肺部感染、呼吸衰竭及腦血栓栓塞（cerebral thromboembolic）。

^w 長期追蹤時，並未有任何等級之新發生的肺炎（pneumonia；11.3%）、發燒（6.3%）、高血糖（4.9%）、非感染性肺炎（pneumonitis；4.2%）、嗜中性球低下（2.8%）、腹瀉（2.8%）、嗜中性球低下發燒（febrile neutropenia；2.1%）或第 5 級的嚴重不良事件發生。

表八、CHRONOS-1 part B 之療效評估指標結果彙整（全分析群體；full analysis set）*

	Data cut-off date = June 2016		Data cut-off date = February 2018	
	緩和性淋巴瘤 (n=142)	濾泡性淋巴瘤 (n=104)	緩和性淋巴瘤 (n=142)	濾泡性淋巴瘤 (n=104)
治療持續時間中位數（範圍）	22 週（1 to 105）		26 週（1 to 192）	
達到反應的時間中位數（範圍）	53 天（41 to 296）； 95% CI=51 to 56	-	1.8 個月（1.3 to 17.3）	-
客觀腫瘤反應率（ORR）	84 名（59%）； 95% CI=51 to 67	61 名（59%）； 95% CI=49 to 68	86 名（60.6%）； 95% CI=52.0 to 68.7	61 名（58.7%）； 95% CI=48.6 to 68.2
完全反應（CR）	17 名（12%）	15 名（14%）	24 名（16.9%）	21 名（20.2%）
部分反應（PR）	67 名（47%）	46 名（44%）	62 名（43.7%）	40 名（38.5%）
疾病控制率	122 名（86%）； 95% CI=79 to 91	91 名（88%）； 95% CI=80 to 93	122 名（85.9%）； 95% CI=79.1 to 91.2	91 名（87.5%）； 95% CI=79.6 to 93.2
追蹤時間中位數	-		16.1 個月	
反應持續時間（DoR）中位數（範圍）	22.6 個月（0 to 22.6）； 95% CI=7.4 to 22.6	12.2 個月（0 to 22.6）； 95% CI=6.9 to 22.6	14.1 個月； 95% CI=8.3 to 22.3	12.2 個月； 95% CI=7.6 to 22.3
追蹤時間中位數	-		14.0 個月	-
無惡化存活期中位數（範圍）	11.2 個月（0.2 to 24.0）； 95% CI=8.1 to 24.0	-	12.5 個月（0.03 to 44.2）； 95% CI=5.5 to 27.6	-

	Data cut-off date = June 2016		Data cut-off date = February 2018	
	緩和性淋巴瘤 (n=142)	濾泡性淋巴瘤 (n=104)	緩和性淋巴瘤 (n=142)	濾泡性淋巴瘤 (n=104)
追蹤時間中位數	-		31.5 個月	-
整體存活期中位數 (範圍)	尚未到達 (0 to 30.4)	-	42.6 個月 (0.2 to 49.9) ; 95% CI=17.8 to censored	-

*包含所有接受治療的病人。

ORR=objective response rate ; CR = complete response ; PR= partial response ; DoR=duration of response

(五) 建議者提供之資料

台灣拜耳股份有限公司於送審資料中，建議 ALIQOPA[®] (copanlisib) 健保給付之適應症同主管機關許可適應症，為「用於治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人」。

關於本案藥品之臨床療效實證資料，建議者共檢附 3 篇文獻及 1 篇研討會摘要進行說明，其中 1 篇 CHRONOS-1 臨床試驗相關文獻已於本報告「(四) 其他實證資料」摘錄段落整理[28]，另 1 篇文獻[29]之目的為藉由文獻回顧方式探討 copanlisib 的治療機轉、臨床療效、安全性、給藥劑量、方法，及 copanlisib 用於治療復發性濾泡性淋巴瘤的臨床地位，其中針對濾泡性淋巴瘤的主要臨床療效及安全性結果是摘錄自 CHRONOS-1 臨床試驗，於此不再贅述；其餘 1 篇文獻[30]及 1 篇研討會摘要[31]，重點摘要說明如下：

1. CHRONOS-1 part A 試驗^x[30]，為一項開放式作業、單臂、第二期臨床試驗，主要目的為評估 copanlisib 用於治療曾接受過至少 2 線治療後復發或治療無效 (refractory) 的和緩性或侵襲性惡性淋巴瘤的療效及安全性。此試驗共納入 84 位病人，其中包含 33 位和緩性淋巴瘤^y，51 位侵襲性淋巴瘤。針對 15 位濾泡性淋巴瘤病人^z，在治療持續時間中位數為 22.7 週時^{aa}，有 40% 的病人達到客觀腫瘤反應率^{bb}，包含 20% 的病人達到完全反應/不確定性的完全反應 (complete response/unconfirmed complete response, CRs/uCRs)，20% 的病人達到部分反應。
2. CHRONOS-1 臨床試驗^{cc}[31]，共有 140 位和緩性 B 細胞淋巴瘤病人，可根據第一線治療發生疾病惡化 (progress of disease, POD) 的時間進行分組，並接受後續治療及評估；其中包含 102 位濾泡性淋巴瘤，及 23 位邊緣細胞淋巴瘤的病人。有 93 位病人 (66.4%) 在接受第一線治療 24 個月內發生疾病惡化，屬於 POD<24 組，其餘 47 位病人 (33.6%) 在接受第一線治療 24 個月後發生疾病惡化，則屬於 POD>24 組。截至 2018 年 2 月時，POD<24 組及 POD>24 組的治療持續時間中位數分別為 6.0 個月及 5.0 個月；儘管兩組達到完全反應的病人比例相同 (皆為 17%)，但客觀腫瘤反應率，POD<24 組及 POD>24 組則分別 58.1% 及 68.1%；而針對濾泡性淋巴瘤的病人族群，

^x 僅摘錄濾泡性淋巴瘤之相關臨床療效之試驗結果。

^y 33 位和緩性淋巴瘤病人中，包含 16 位濾泡性淋巴瘤病人，其中一位病人在基期時並未根據 Cheson 標準測量病灶大小，因此並未進行腫瘤反應評估分析。

^z 截至 2013 年 11 月的分析數據。

^{aa} 和緩性淋巴瘤的治療療程 (cycle) 中位數為 5.7 個療程。

^{bb} 主要療效分析是根據計畫書分析族群 (per-protocol set) 進行評估。

^{cc} 為 CHRONOS-1 part B 試驗的進一步分析；目的為探討 CHRONOS-1 part B 試驗中，在第一線治療後快速發生疾病惡化 (POD) 次族群，接受 copanlisib 治療的臨床療效及安全性。

POD< 24 組及 POD> 24 組亦可達到相似的客觀腫瘤反應率(60.3%及 58.8%)，但 POD< 24 組相較於 POD > 24 組，有更高的病人比例可達到完全反應(22.1%及 17.7%)。在整體病人族群，兩組的反應持續時間中位數分別為 14.9 個月及 14.1 個月。POD< 24 組及 POD >24 組的無惡化存活期中位數則分別為 11.3 個月及 17.6 個月，兩組皆有約 50%的設限事件(censored event) 發生。整體存活期中位數，POD < 24 組為 42.6 個月，POD >24 組則尚未達到。POD < 24 組及 POD > 24 組的安全性追蹤期中位數，分別為 6.7 個月及 6.1 個月時的分析結果指出，任何等級的 TEAE 發生率，2 組為相當；而第 3 級及第 4 級的不良事件發生比例，POD < 24 組分別為 48.4%及 33.3%，POD > 24 組則分別為 66.0%及 21.3%。2 組共有 29.3%的病人發生與治療相關的嚴重不良事件(第 3 級佔 15.0%，第 4 級佔 7.1%)；有 3 位病人發生與治療相關的第 5 級不良事件，其中 2 位(2.2%)在 POD < 24 組，1 位(2.1%)在 POD > 24 組。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

安列庫帕凍晶靜脈注射劑 (Aliqopa) 的主成分為 copanlisib，為 PI3K 抑制劑。本案藥品此次建議納入健保給付之適應症同主管機關許可適應症，為「治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤 (FL) 成人病人」。

綜合考量本案藥品此次申請收載之健保給付適應症內容、我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、國際治療指引及臨床專家諮詢意見後，本報告認為 bendamustine, rituximab、CHOP, rituximab及CVP, rituximab等三種化學免疫治療方案皆可能為本案的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2020 年 3 月 5 日止，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE，及蘇格蘭 SMC 網站進行查詢，皆未獲得 copanlisib 用於治療「曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤 (FL) 成人病人」之相關醫療科技評估報告。

(三) 相對療效與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，針對曾接受至少

兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤（FL）成人病人，接受 copanlisib 作為後線治療之療效及安全性評估，最終僅納入 1 項第二期、單臂、開放性臨床試驗（CHRONOS-1 part B）供參考。

【療效分析結果】

142 位和緩性淋巴瘤病人族群於初步分析的結果指出，客觀腫瘤反應率為 59%，其中有 12% 的病人可達到完全反應，47% 的病人達到部分反應。長期分析結果則指出，客觀腫瘤反應率可達到 60.6%，包括 16.9% 的病人可達到完全反應，43.7% 的病人可達到部分反應。追蹤時間中位數為 16.1 個月時的反應持續時間中位數為 14.1 個月，而完全反應持續時間中位數則為 26.0 個月。追蹤期中位數為 14.0 個月時，無惡化存活期中位數為 12.5 個月。追蹤期中位數為 31.5 個月時，整體存活期中位數為 42.6 個月。

在 104 位濾泡性淋巴瘤次族群於初步分析的結果指出，客觀腫瘤反應率亦可達到 59%，其中有 14% 的病人可達到完全反應，44% 的病人可達到部分反應；而長期分析結果則指出，客觀腫瘤反應率可達到 58.7%，其中達到完全反應及部分反應的病人比例則分別為 20.2% 及 38.5%。

【安全性分析結果】

142 位和緩性淋巴瘤的病人不論是接受 copanlisib 治療持續時間中位數為 22 週或 26 週，發生 TEAE 的病人比例皆為 99% (140/142)；發生頻率最高的 TEAE，為短暫性高血糖（第 3 級或第 4 級的發生比例為 41%）及短暫性高血壓（第 3 級的發生比例為 24%）；而初步分析及長期追蹤時，嚴重不良事件之病人比例則分別為 50.0% 及 55.6%。

（四） 醫學倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2020 年 2 月 24 日止，於 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估查無資料。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 2 月 24 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、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	follicular lymphoma
Intervention	copanlisib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis、cost-utility analysis、 cost-utility analysis、cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 2 月 27 日，以 follicular lymphoma、copanlisib 及 cost-effectiveness analysis 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，查獲 1 篇財務影響的研究，並無本案藥品成本效益方面的相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國內最新的癌症登記報告，2016年初次診斷為濾泡型淋巴瘤（Follicular lymphoma, FL）個案共319人，男性169人、女性150人。2016年FL新診斷個案約佔非何杰金氏淋巴瘤病人（Non-Hodgkin lymphoma, NHL、2,474人）新診斷個案的12.9%。國內非何杰金氏淋巴瘤發生率排名於男性為第11位、女性為第12位；死亡率排名於男性為第9位、女性為第10位[31]。

依據國內最新醫療統計年報顯示，2018年因非何杰金氏淋巴瘤（C82-C85）就診之門、住診（包括急診）人數為18,724人；其中男性98,98人、女性8,826人。在醫療費用方面，2018年非何杰金氏淋巴瘤的醫療費用約19億點，占整體腫瘤費用支出約2.4%[32]。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為L01XX61[18]，屬「L01XX：Other antineoplastic agents」類。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，目前同屬L01XX類且未註銷的藥品共計49品項，皆無核准用於治療「濾泡性淋巴瘤」成人病患。另以適應症「濾泡性淋巴瘤」或「濾泡淋巴瘤」查詢，則獲得8筆資料4種成分，包括chlorambucil、rituximab、obinutuzumab及本品（參見附錄四）[19]。

接續，查詢目前健保給付規定中，用於治療NHL或FL的藥品有rituximab、fludarabine及bendamustine[22]；另外，2019年10月藥品共同擬定會議中，建議將obinutuzumab納入健保，但至2020年2月尚未公告相關給付規定[20]。上述藥品中，rituximab、bendamustine可做為治療FL之第一線或第二線藥品、fludarabine、obinutuzumab可做為治療FL之第二線藥品。

建議者申請本品健保給付適用症為「治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤（FL）成人病人」，臨床地位為第三線或後線治療藥品。目前國內並沒有與本品同等臨床地位之治療FL藥品，因此，本報告認為本案藥品無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，建議者估計本品納入收載後，每年接受本品治療的病人數約第一年的120人至第五年的160人，依據建議者提出的本品建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費約第一年的1.32億元至第五年的

2.17億元。建議者考慮取代其他現有其他藥品之藥費，對健保的財務影響約第一年的4,600萬元至第五年的7,500萬元，建議者本次另提供價量協議方案。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者本次申請之健保給付適應症為治療「曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤成人病患」。建議者認為本品會取代化學治療組合（cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone）、rituximab 搭配化學治療組合、rituximab 搭配 bendamustine、obinutuzumab 搭配 bendamustine 之市場，臨床地位為取代關係。
2. 目標族群：建議者依據歷年癌症登記年報中 FL 個案數以及全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱藥品共擬會議）中 [20]obinutuzumab（Gazyva[®]）一案之醫藥科技評估（Health technology assessment, HTA）報告，估算 FL 可能的新診斷個案及復發個案，推估 2021 年至 2025 年本品整體目標族群，約第一年的 240 人至第五年的 300 人，建議者於新發個案及復發個案之目標人數推估分述如下：
 - (1) 新診斷個案：建議者依據歷年癌症登記報告中 FL 新診斷個案數，以線性成長率推估後未來五年使用本品人數。接續，參考 2019 年 10 月藥品共擬會議 obinutuzumab 一案中之 HTA 報告參數，以第一線治療中含 rituximab 比例約 80%、第一線治療失敗需第二線治療比例約 58%、第二線治療失敗需第三線治療比例約 80%，推估新診斷個案第三線治療之目標人數約第一年的 130 人至第五年的 150 人。
 - (2) 復發個案：建議者根據 2019 年 10 月藥品共擬會議 obinutuzumab 一案中，於復發治療無效之 FL 人數部分，以 HTA 報告推估之 obinutuzumab 使用人數扣除該案建議者推估之 obinutuzumab 使用人數，作為先前復發之第二線治療人數，並以第二線治療失敗需第三線治療比例約 80%，推估復發個案目標人數約第一年的 110 人至第五年的 150 人。
3. 使用本品人數：建議者假設本品之市場滲透率，約從第一年的 50% 成長至第五年的 65%，推估未來五年使用本品人數約第一年的 120 人至第五年的 160 人。
4. 原情境年度藥費：建議者認為本品會取代化學治療組合 CHOP（cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone）、CVP（cyclophosphamide, vincristine, prednisone）、bendamustine；或 rituximab 搭配化學治療組合（R-CHOP、R-CVP、R-B）、以及尚未公告之 obinutuzumab 搭配 bendamustine（O-B）之市場，並將上述組合以不同比例加權平均後（10% 至 35% 間），推估上述治療組合之年度平均費用約 72 萬元。接續，依據建議者之目標人數及治療組合之藥費，推估原情境年度藥費約第一年的 1.72 億元

至第五年的 2.18 億元。

5. 新情境年度藥費：建議者根據本品臨床試驗之療程與劑量，於 4 週（28 天）治療週期內，在第 1、第 8 和第 15 天分別給藥 60mg，並以治療期間中位數 26 週（Median duration of treatment）及本品之建議價進行藥費估算，預估本品年度藥費約第一年的 1.32 億元至第五年的 2.17 億元。依據建議者之藥品市佔率與藥費估算，新情境所有治療選擇合計之年度藥費約第一年的 2.17 億元至第五年的 2.92 億元。
6. 財務影響：建議者預估本品若納入健保給付，財務影響約第一年的 4,600 萬元至第五年的 7,500 萬元。

查驗中心針對建議者財務影響的評論如下：

1. 建議者提供財務影響之Excel試算表有助於驗證工作進行，本報告對於建議者之分析架構有以下幾點評論：
 - (1) 於建議者新診斷個案推估方面，建議者引用HTA報告中之片段參數，並非原報告之層層參數推估，故推估結果有待商榷。
 - (2) 於建議者復發個案推估方面，其採用HTA報告之目標人數資料，實際為經由市占率所估算過之obinutuzumab使用人數，非FL第二線治療目標人數，且建議者將不同Stakeholder所估算之obinutuzumab同一線治療人數互相扣除的方法（HTA估算扣除廠商估算）也有邏輯疑慮。
 - (3) 本報告認為建議者將當年度新診斷個案推估為當年度第三線人數以及加總復發個案之第三線盛行個案人數，整體作為目標治療人數的估算方法具有不確定性。
 - (4) 於建議者本品年度總藥費估算方面，其以臨床試驗之治療期間中位數26週（Median duration of treatment）進行藥費估算，由於建議者建議健保給付之適應症內容包括「每次申請最多6個療程（每一療程為四週），並進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用」，故本報告認為本品之無惡化存活期中位數（Median progression-free survival, mPFS）為可能的藥品停用時機，並進行此參數之敏感度分析。
2. 臨床地位：本報告認為建議者對於本品臨床定位清楚，本中心經諮詢臨床專家意見，認為FL為低惡度、容易復發的疾病，復發後還是可能以先前治療組合進行治療，建議者臨床地位設定為取代關係應屬合理。對於建議者設定本品於第三線將取代化學治療、rituximab、bendamustine、obinutuzumab等組合的部分，本報告參考臨床專家意見及目前健保給付規定，在bendamustine、obinutuzumab於第二線給付的情境下，第三線則可會重新使用rituximab搭配化學治療組合（R-CHOP、R-CVP、R-B）。

3. 目標族群：目前健保給付規定中FL第二線治療的藥品包括rituximab、bendamustine、fludarabine；另外，本報告參考2016年4月藥品專家諮詢會議結論，FL「有很高比率會因病情的進展而進入第二線治療，治療方式可以rituximab再加上傳統化療藥物，或改用健保已給付的bendamustine，或再加上化學治療或rituximab」。基於fludarabine近年來使用於治療FL的人數不多，故本報告主要根據健保資料庫，分析2015年至2019年rituximab、bendamustine，於治療FL（ICD-9碼：202.0、ICD-10碼：C82）之人數，進行可能的第二線治療人數推估。接續，參考本品臨床試驗至少二線治療無效比例約60%、假設治療無效後可能進行下一線治療比例約80%，作為第三線人數之推估。本報告預估2021年至2025年第三線目標人數約第一年的140人至第五年的170人，相關藥品第二線族群推估邏輯分述如下：

(1) bendamustine 單用人數：以bendamustine之健保給付條件來看，其由2014年2月開始的第二線治療（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）；擴增至2019年10月1日公告的第一線治療（可用於合併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）。故本報告主要依據健保資料分析bendamustine單用於治療FL之歷年人數，2019年部分則暫依月份比例估算第二線治療人數，並以平均成長率估算未來五年使用人數，作為第二線治療的可能族群推估。

(2) bendamustine 與rituximab 合併人數：考量bendamustine 與rituximab兩者合併申報的可能，故分析健保資料中2藥品併用於治療FL的人數。接續，同上述2019年10月公告之bendamustine健保給付條件修訂後推估邏輯，並以平均成長率估算未來五年人數，作為第二線治療的可能族群推估。

(3) rituximab單用人數：在估計rituximab治療無效而可能使用本品人數方面，依據rituximab健保資料分析結果，並以平均成長率估算未來五年可能的使用人數。由於FL 病程長、反覆復發比例高，且rituximab維持治療可達2年，健保給付規定及分析結果無法完全反應於臨床操作上，故本報告參考國內研究，rituximab於第一線使用比例約60%、其他後線比例約40%，假設rituximab單用於第二線比例約20%、作為第二線治療的可能族群推估。

4. 使用本品人數：本報告認為建議者假設本品之市場滲透率應屬合理，推估後使用本品人數約第一年的70人至第五年的110人。

5. 原情境年度藥費：本報告參考臨床專家意見，若於第二線已使用過obinutuzumab(尚未公告)，則第三線可能會使用rituximab搭配化學治療組合，如R-CHOP、R-CVP或R-B，本報告以平均比例估算上述組合之年度藥費約50萬元。接續，依據本報告推估之第三線目標人數，推估原情境年度藥費約第一年的7,000萬元至第五年的8,600萬元。

6. 新情境年度藥費：本報告參考本品臨床試驗之療程及劑量，進行本品年度藥費之估算，推估本品之年度藥費約第一年的7,800萬元至第五年的1.25億元；新情境之年度藥費約第一年的1.14億元至第五年的1.55億元。
7. 財務影響：本報告預估本品若納入健保給付，財務影響約第一年的4,300萬元至第五年的6,900萬元。
8. 敏感度分析：本報告參考本案藥品之臨床試驗mPFS為12.5個月[27]，以1年療程進行本品年度藥費之估算。本報告預估本品若納入健保給付，年度藥費約第一年的1.45億元至第五年的2.31億元；財務影響約第一年的1.10億元至第五年的1.75億元。

七、經濟評估結論

1. 截至2020年2月，各國醫療科技評估組織，包括加拿大CADTH、澳洲PBAC及英國NICE等，並未針對本品進行給付建議評估報告。
2. 建議者本次申請之健保給付適應症為治療「曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤成人病患」，建議者推估接受本品治療的病人數約第一年的120人至第五年的160人，對健保的財務影響約第一年的4,600萬元至第五年的7,500萬元，建議者本次另提供價量協議方案。
3. 查驗中心認為建議者於新診斷個案與復發個案的估算過程具有不確定性。本報告參考臨床專家意見、健保資料庫分析第二線治療藥品於FL治療的現況，以此推估本品於第三線可能的使用情形。本報告預估本品若納入健保給付，使用本品人數約第一年的70人至第五年的110人，財務影響約第一年的4,300元至第五年的6,900萬元。
4. 於敏感度分析部分，以本品臨床試驗之 mPFS 進行總療程之藥費估算，預估本品之年度藥費約第一年的1.45億元至第五年的2.31億元；財務影響約第一年的1.10億元至第五年的1.75億元。

參考資料

1. 宋詠娟. 國泰醫療財團法人國泰綜合醫院. 非何杰金氏淋巴瘤. <https://www.cgh.org.tw/tw/content/depart/cancer/intropage20.html>. Published 2019. Accessed Feb 25, 2020.
2. National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#_1. Accessed Feb 26, 2022.
3. National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#_552_toc. Accessed Feb 26, 2020.
4. National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Patient Version. https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq#_190. Accessed Feb 26, 2020.
5. American Cancer Society. What Is Non-Hodgkin Lymphoma? <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/what-is-non-hodgkin-lymphoma.html>. Accessed Mar 05, 2020.
6. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed.
7. 王緯書. 認識惡性淋巴瘤. https://wd.vghtpe.gov.tw/hemaonco/files/Guide_Lymphoma.pdf. Accessed Mar 03, 2020.
8. 財團法人癌症希望基金會. 面對淋巴瘤. <https://www.ecancer.org.tw/uploadfile/HandBook/2019/20191021/20191021024155497.pdf>. Published 2019. Accessed Feb 25, 2020.
9. American Cancer Society. Types of B-cell Lymphoma. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/b-cell-lymphoma.html>. Accessed Mar 05, 2020.
10. American Cancer Society. Types of T-cell Lymphoma. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/t-cell-lymphoma.html>. Accessed Mar 03, 2020.
11. American Cancer Society. Non-Hodgkin Lymphoma Stages. <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>. Published 2020. Accessed Feb 24, 2020.
12. TREATING NON-HODGKIN LYMPHOMA. Chemotherapy for Non-Hodgkin

Lymphoma.

<https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/chemotherapy.html>. Accessed Mar 02, 2020.

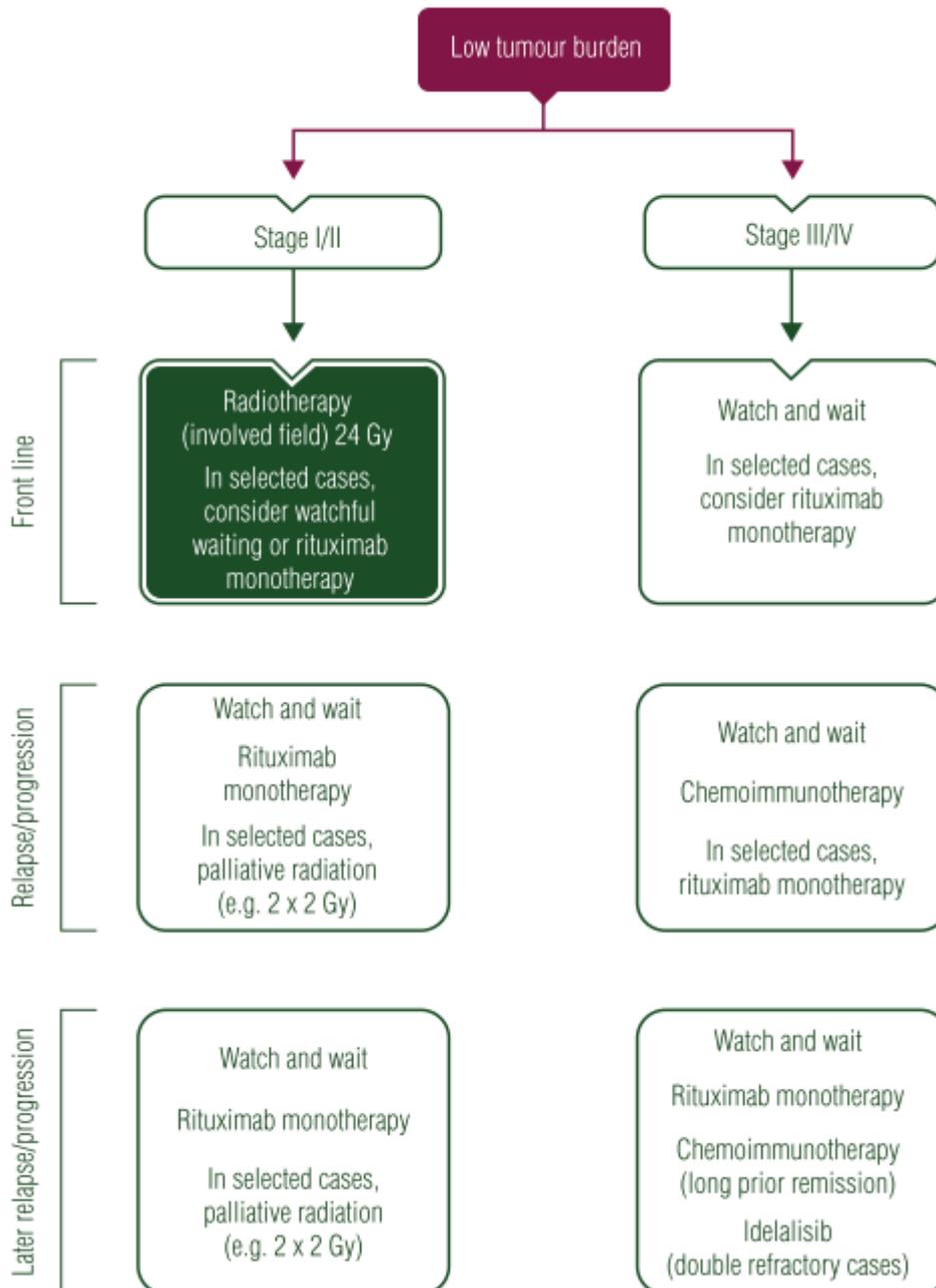
13. Medscape. Non-Hodgkin Lymphoma Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/203399-treatment>. Accessed Mar 02, 2020.
14. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Patient Version. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65899/>. Published 2019. Accessed Mar 16, 2020.
15. Medscape. Follicular Lymphoma Management Overview. <https://emedicine.medscape.com/article/203268-overview>. Accessed Mar 02, 2020.
16. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma?search=follicular-lymphoma&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H38490558. Published 2020. Accessed Mar 05, 2020.
17. European Society for Medical Oncology annual meeting. NEWLY DIAGNOSED AND RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/follicular-lymphoma>. Published 2016. Accessed Feb 27, 2020.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Mar 02, 2020.
19. 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Mar 01, 2020.
20. 衛生福利部中央健康保險署. 共同擬訂會議紀錄(藥品部分)-108年_全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第40次(108年10月)會議紀錄. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=33AFE41AD952DD32&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed Mar 03, 2020.
21. 衛生福利部食品藥物管理署. 健保用藥品項查詢. <https://www1.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9&upn=80567D1327F69CB9>. Accessed Mar 03, 2020.
22. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3F

- [C7D09599D25979](#). Accessed Mar 03, 2020.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?keywords=copanlisib>. Accessed Mar 05, 2020.
 24. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=copanlisib&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed Mar 05, 2020.
 25. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=copanlisib>. Accessed Mar 05, 2020.
 26. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=copanlisib>. Accessed Mar 05, 2020.
 27. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. 2019.
 28. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(35): 3898-3905.
 29. Eltantawy A, Vallejos X, Sebea E, Evans K. Copanlisib: An Intravenous Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor for the Treatment of Relapsed Follicular Lymphoma. *The Annals of pharmacotherapy* 2019; 53(9): 954-958.
 30. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(9): 2169-2178.
 31. Santoro A, Mollica L, Leppä S, et al. Outcomes for Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma Treated with Copanlisib in the CHRONOS-1 Study. *Blood* 2018; 132: 395-395.
 32. 衛生福利部國民健康署. 105年癌症登記報告 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Published 2018. Accessed Feb 26, 2020.
 33. 衛生福利部統計處. 107年度全民健康保險醫療統計年報. <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-4647-113.html>. Published 2018. Accessed Dec 30, 2019.

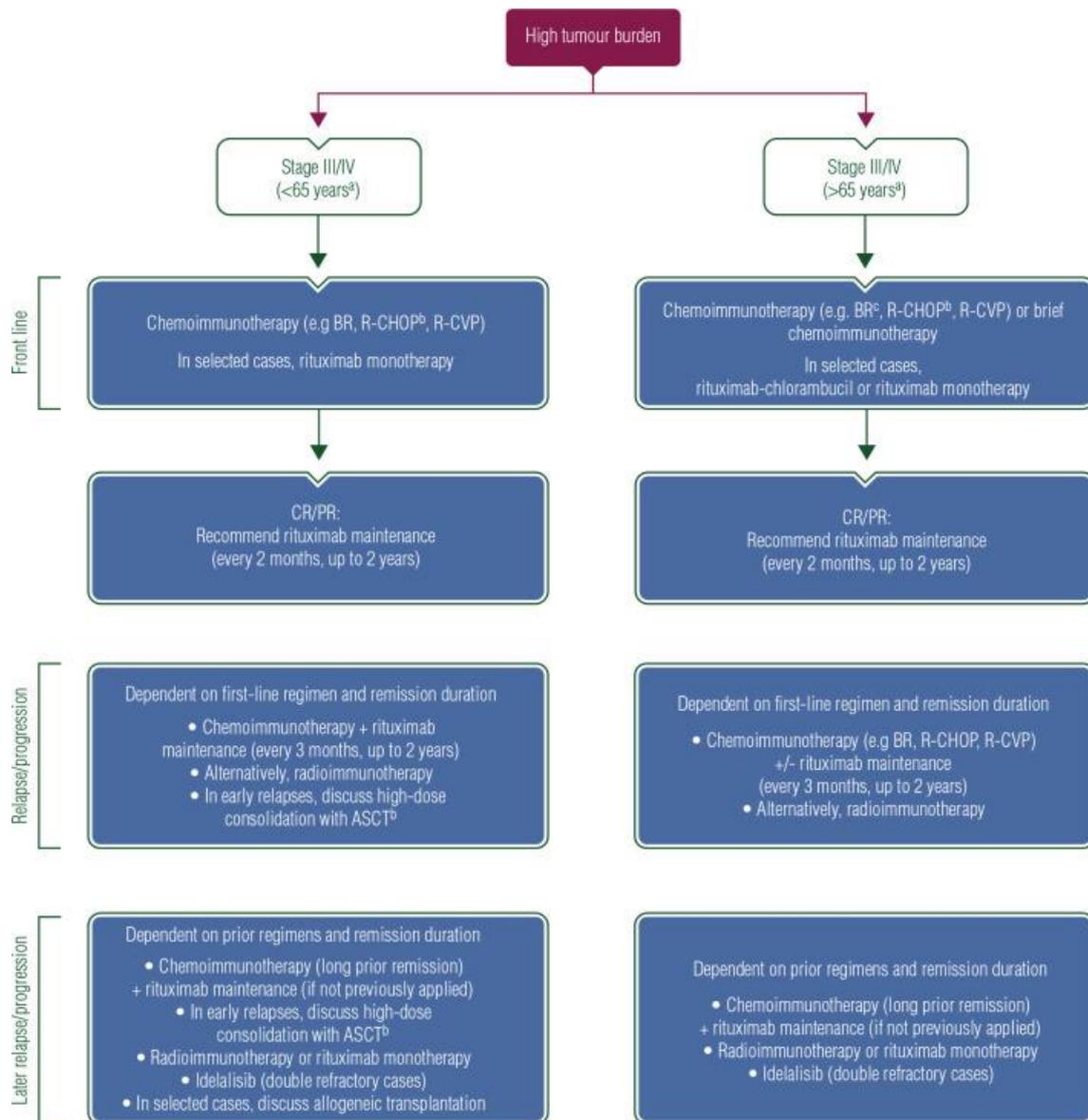
附錄

附錄一、ESMO (2016) 針對濾泡性淋巴瘤 (FL) 的建議治療指引 [17]

(一) 低腫瘤負擔(low tumour burden)



(二) 高腫瘤負擔(high tumour burden) [17]



R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; R-CVP, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone; BR, bendamustine–rituximab; CR, complete response; PR, partial response; ASCT, autologous stem cell transplantation.

- According to biological age;
- especially if transformation is suspected;
- 70–90 mg/m², 4–6 cycles

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

#	Search Details	Results	Date
PubMed			
1	"copanlisib"[Supplementary Concept] OR "copanlisib"[All Fields]	64	2020/2/27
Embase			
1	copanlisib'/exp OR copanlisib	392	2020/2/27
2	('copanlisib'/exp OR copanlisib) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	97	2020/2/27
3	#2 AND 'human'/de	87	2020/2/27
Cochrane			
1	copanlisib	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Cochrane Reviews : 1 ◆ Trials : 27 	2020/3/5

附錄三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2020/2/27	1	follicular lymphoma	11,708
		2	copanlisib	64
		3	cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-benefit analysis or economic analysis	293,681
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane	2020/2/27	1	follicular lymphoma	1,431
		2	copanlisib	31
		3	cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-benefit analysis or economic analysis	29,542
		4	#1 and #2 and #3	0
Embase	2020/2/27	1	follicular lymphoma	17,497
		2	copanlisib	392
		3	cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-benefit analysis or economic analysis	22,386
		4	#1 and #2 and #3	1

附錄四、西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
藥理治療分類 (ATC 碼): L01XX				
1	衛部藥陸輸字第 000651 號	鹽酸愛萊諾 迪肯	Irinotecan Hydrochloride	抗癌藥。
2	衛部藥陸輸字第 000661 號	鹽酸愛萊諾 迪肯	Irinotecan Hydrochloride	抗癌藥。
3	衛部藥陸輸字第 000833 號	塞利克西	Celecoxib	非類固醇類抗發炎劑。
4	衛部藥製字第 058304 號	"信東" 99.5% 酒精注射劑	99.5% Alcohol Injection	適用經皮酒精注射療法的肝細胞癌。
5	衛部藥製字第 058584 號	硼替佐米"臺 灣永光"	Bortezomib "Everlight"	治療多發性骨髓瘤。
6	衛部藥製字第 058616 號	"生達"喜樂 寶	Celecoxib "Standard"	緩解骨關節炎之症狀與徵兆，緩解成人類風濕性關節炎之症狀與徵兆，緩解成人急性疼痛及治療原發性經痛，緩解僵直性脊椎炎之症狀與徵兆。
7	衛部藥輸字第 026140 號	賀樂維 0.5 毫克/毫升注 射液	Halaven 0.5mg/ml Solution for injection	(一) 轉移性乳癌 HALAVEN 用於治療轉移性乳癌患者且曾接受過至少兩種針對轉移性乳癌之化學治療。先前之治療應包括 anthracycline 和 taxane 用於輔助性或轉移性治療。(二) 脂肪肉瘤 HALAVEN 用於治療無法手術切除或轉移性脂肪肉瘤，患者先前應至少接受一次含 anthracycline 之全身化療。
8	衛部藥輸字第 026291 號	"卡比"癌通 定凍晶注射 劑	TOPOTEL Injection 4mg/Vial (Lyophilized)	卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化療應包括白金化合物) topotecan 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及 (或) 放射療法進行治療的患者。
9	衛部藥輸字第 026307 號	百博拓普康 注射劑	Topotecan BioPro Powder for concentrate for solution for infusion	卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化學治療應包括白金化合物)。Topotecan 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期，復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及 (或) 放射療法進行治療的患者。
10	衛部藥輸字第	希樂可舒貝	Celecoxib	非類固醇類抗發炎劑。

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
	026324 號			
11	衛部藥輸字第 026325 號	塞利克西	Celecoxib	非類固醇類抗發炎劑。
12	衛部藥輸字第 026444 號	愛維德膠囊 150 毫克	Erivedge Capsules 150mg	治療轉移性基底細胞癌，或不適合接受手術或放射線治療之局部晚期（Locally Advanced）基底細胞癌成人病患。
13	衛部藥輸字第 026655 號	安能得微脂 體注射劑 5 毫克/毫升	Onivyde TM (irinotecan liposome injection) 5mg/mL	ONIVYDE（irinotecan 微脂體注射劑）適用於轉移性胰腺癌，合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。
14	衛部藥輸字第 026764 號	塞利克西	Celecoxib	非類固醇類抗發炎藥。
15	衛部藥輸字第 027068 號	凱博斯凍晶 注射劑	Kyprolis for injection	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。
16	衛部藥輸字第 027107 號	怡諾肯注射 劑	Irinotecan Mylan	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：-與 5-FU 及 Folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。-單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。-與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體（EGFR）表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。-與 5-FU、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。-與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
17	衛部藥輸字第 027126 號	拓定康凍晶 注射劑	Topotecan Mylan	卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療（第一線化療應包括白金化合物）。與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及（或）放射療法進行治療的患者。
18	衛部藥輸字第 027178 號	瘤濾滅凍晶 注射劑	Oritezomib	1.Bortezomib 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤（Multiple myeloma）病人及曾接受過至少

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人。2.被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。
19	衛部藥輸字第 027653 號	玻壽凍晶注射劑 3.5 毫克	Bortezomib Powder for Solution for Injection 3.5mg	1.Bortezomib 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人。2.被套細胞淋巴瘤 Muantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。
20	衛部藥輸字第 027745 號	安列庫帕 凍晶靜脈注射劑	Aliqopa	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤 (FL) 成人病人。
21	衛署罕藥製字第 000005 號	伸定注射劑 1公絲/公撮	ASADIN INJECTION 1MG/ML	急性前骨髓細胞白血病。
22	衛署罕藥輸字第 000007 號	安閣靈 0.5 毫克膠囊	AGRYLIN 0.5MG CAPSULES	原發性血小板過多症。
23	衛署菌疫輸字第 000943 號	柔癌捕注射劑	ZALTRAP 25mg/ml concentrate for solution for infusion	與 5-fluorouracil、leucovorin、irinotecan-(FOLFIRI) 合併使用，治療已使用含有 oxaliplatin 化學療法無效或惡化之轉移性大腸直腸癌病患。
24	衛署藥製字第 047170 號	益立諾靜脈輸注液	IRINO SOLUTION FOR I.V. INFUSION	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				臟癌之第一線治療藥物。
25	衛署藥製字第 048217 號	"台灣神隆" 艾諾肯	Irinotecan hydrochloride "SPT"	抗癌藥 (Antineoplastic)。
26	衛署藥製字第 048587 號	"杏輝" 艾益 康靜脈輸注 液	Irican Solution for I.V. Infusion "Sinphar"	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。
27	衛署藥製字第 048840 號	"美時" 瑞諾 克靜脈輸注 液	Irinotecan Solution for I.V. Infusion "LOTUS"	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
28	衛署藥製字第 048941 號	喜康寧靜脈 輸注濃縮液 20 毫克/毫升	Herocan Conc. Solution for I.V. Infusion 20 mg/ml	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				(EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
29	衛署藥製字第 049890 號	癌可癒 靜脈輸注濃縮液 20 毫克/毫升	Innocan Conc. Solution for I.V. Infusion 20mg/ml	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR)表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
30	衛署藥製字第 055006 號	“台灣神隆” 鹽酸拓普替康	Topotecan Hydrochloride“SPT”	卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化療應包括白金化合物) Hycamtin 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以外科手術及 (或) 放射療法進行治療的患者。
31	衛署藥製字第 057796 號	賜樂斯“信東”	CELECOXIB “TBC”	緩解骨關節炎之症狀與徵兆，緩解成人類風濕性關節炎之症狀與徵兆，緩解成人急性疼痛及治療原發性經痛，緩解僵直性脊椎炎之症狀與徵兆。
32	衛署藥輸字第 019316 號	克速鎮粉劑	KRESTIN	消化器癌 (胃癌、食道癌、結腸、直腸癌)。
33	衛署藥輸字第 019892 號	“貝斯弗” 維生素甲酸	TRETINOIN M	牛皮癬及皮膚角化症。
34	衛署藥輸字第 019924 號	必醫你舒 5 KE 注射劑	PICIBANIL 5KE	消化器癌 (胃癌、肝臟癌、膽道癌、大腸癌) 頭頸部癌 (上顎癌、喉、咽頭癌、舌癌) 甲狀腺癌、肺癌。
35	衛署藥輸字第	樂拿舒注射	LEUNASE	急性白血病 (包括由慢性白血病轉變成急

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
	021032 號	劑 10,000 K.U.	INJECTION (10,000 K.U.)	性者) 惡性淋巴腫。
36	衛署藥輸字第 021036 號	樂拿舒注射 劑 5 0 0 0 K U	LEUNASE INJECTION (5,000 K.U.)	急性白血病 (包括由慢性白血病轉變成急性者) 惡性淋巴腫。
37	衛署藥輸字第 022357 號	凡善能軟膠 囊 10 毫克	VESANOID SOFT GELATIN CAPSULES 10MG	急性前髓性白血病。
38	衛署藥輸字第 022449 號	癌康定注射 劑	HYCAMTIN 4MG INJECTION	卵巢癌及小細胞肺癌之第二線化學治療 (第一線化療應包括白金化合物) Hycamtin 與 cisplatin 併用適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌, 且不適合以外科手術及 (或) 放射療法進行治療的患者。
39	衛署藥輸字第 022473 號	抗癌妥靜脈 輸注濃縮液	CAMPTO CONC. SOLUTION FOR I.V. INFUSION	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物: 與 5-FU 及 folinic acid 合併, 使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用, 治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療, 做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療, 做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
40	衛署藥輸字第 022995 號	抑癌 膠囊 1 4 0 毫克	ESTRACYT CAPSULES 140MG	攝護腺癌
41	衛署藥輸字第 023135 號	愛治膠囊 5 0 0 公絲	HYDREA CAPSULES 500MG	黑色素瘤、抵抗性慢性髓性白血病、復發、轉移或不可開刀之卵巢癌、與放射線治療併用於除唇外之原發性頭及頸鱗狀細胞癌之局部控制。
42	衛署藥輸字第 024617 號	依瑞諾丁濃 縮注射液	Irinotecan Injection Concentrate	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物: 與 5-FU 及 folinic acid 合併, 使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用, 治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。
43	衛署藥輸字第 024625 號	癌治佳靜脈輸注濃縮液	Irinotel Injection	晚期性大腸直腸癌之第一線治療藥物：與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。與 cetuximab 併用，治療曾接受含 irinotecan 之細胞毒性療法治療失敗且具有上皮生長因子接受體 (EGFR) 表現型 KRAS 野生型轉移性大腸直腸癌患者。與 5-fluorouracil、folinic acid 及 bevacizumab 合併治療，做為轉移性大腸癌或直腸癌患者的第一線治療藥物。與 capecitabine 合併治療，做為轉移性大腸直腸癌患者的第一線治療藥物。與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 合併治療 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療藥物。
44	衛署藥輸字第 025244 號	癌康定膠囊 0.25 毫克	HYCAMTIN CAPSULES 0.25MG	復發性小細胞肺癌。
45	衛署藥輸字第 025245 號	癌康定膠囊 1 毫克	HYCAMTIN CAPSULES 1MG	復發性小細胞肺癌。
46	衛署藥輸字第 025559 號	"法國"萬科靜脈凍晶注射劑	Velcade Powder for Solution for Injection	1. Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人 2. 被套細胞淋巴瘤 Muantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。
47	衛署藥輸字第 025670 號	鹽酸愛萊諾迪肯	Irinotecan Hydrochloride	抗癌藥。

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
48	衛署藥輸字第 025728 號	"百博"愛諾 康靜脈輸注 濃縮液 20 毫 克/毫升	Irinotecan BioPro 20mg/ml, concentrate for solution for infusion	晚期性大腸癌之第一線治療藥物、與 5-FU 及 FOLINIC ACID 合併，使用於未曾接受 過化學治療之化療之患者、單獨使用於曾 接受 5-FU 療程治療無效之患者。
49	衛署藥輸字第 025791 號	托普迪肯 " 山德士" 1 毫 克/毫升注射 劑	Topotecan Sandoz 1mg/ml Concentrate for Solution for Infusion	Topotecan 用於治療卵巢癌及小細胞肺癌 之第二線化學治療（第一線化療應包括白 金化合物）。Topotecan 與 cisplatin 併用 適用於治療經組織學檢查確定患有第 IV-B 期復發性或持續性子宮頸癌，且不適合以 外科手術及（或）放射療法進行治療的患 者。
適應症（藥品）：濾泡性淋巴瘤				
1	衛部菌疫輸字 第 000948 號	瑞樂靶注射 劑	Ristova Solution for IV infusion	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。 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。 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。 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。 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患者。 瑞樂靶 （Ristova）與 methotrexate 併用，經 X 光 檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。 慢性淋巴球性白血病 瑞樂靶（Ristova）適 用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併 用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 （CLL）患者的第一線用藥。 瑞樂靶 （Ristova）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 血病病患的治療用藥。 肉芽腫性血管炎 （ Granulomatosis with Polyangiitis, Granulomatosis with Polyangiitis, GPA ） （ Wegener's 肉芽腫症）及顯微多發性血管

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				炎 (Microscopic Polyangiitis, MPA)： 瑞樂靶 (Ristova) 與葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 併用，適用於治療成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)。
2	衛部菌疫輸字第 001022 號	莫須瘤皮下注射劑	MabThera solution for subcutaneous injection	1.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。2.慢性淋巴球性白血病 (1)莫須瘤 (MabThera) 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者的第一線用藥。(2)莫須瘤 (MabThera) 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患者的治療用藥。
3	衛署菌疫輸字第 000928 號	莫須瘤注射劑	Mabthera solution for IV Infusion	同上。
4	衛署菌疫輸字第 000928 號	莫須瘤注射劑	Mabthera solution for IV Infusion	同上。
5	衛署藥輸字第 009146 號	瘤克寧錠	LEUKERAN CHLORAMBUCIL TABLETS 2MG	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤
6	衛部菌疫輸字第 001094 號	妥利希瑪注射劑	Truxima	1、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。(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。(3)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。2、慢性淋巴球

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
				性白血病 (1) TRUXIMA 適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用, 做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者的第一線用藥。(2) TRUXIMA 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患者治療用藥。3、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): TRUXIMA 與葡萄糖皮質素 (glucocorticoids) 併用, 適用於治療成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)。
7	衛部菌疫輸字第 000973 號	癌即瓦注射劑	Gazyva solution for infusion	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) 患者。2. 濾泡性淋巴瘤與化療藥物併用作為誘導治療, 並續以 Gazyva 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) 患者。與 bendamustine 併用並續以 Gazyva 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) 患者。
8	衛部藥輸字第 027745 號	安列庫帕凍晶靜脈注射劑	Aliqopa	治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤 (FL) 成人病人。