



# 祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah<sup>®</sup> suspension for intravenous 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	Kymriah	成分	Tisagenlecleucel
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	<p>1. 活性成分： Tisagenlecleucel: 使用帶有抗 CD19 嵌合抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 基因編碼的慢病毒(Lentivirus)載體，以基因修飾方式體外改造的自體 T 細胞。<sup>a</sup></p> <p>2. 劑型： 裝於一袋以上的輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用。</p>		
主管機關許可適應症	<p>經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：</p> <p>1. 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。</p> <p>2. 經兩線或兩線以上全身治療後之復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的成人病人。</p>		
建議健保給付之適應症內容 <sup>b</sup>	患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
建議療程	<p>1. 劑量療程：以單次一次性治療提供 Kymriah。</p> <p>2. 兒童和年輕成人 B 細胞急性淋巴性白血病病人的劑量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 50 公斤以下的病人： 0.2 至 <math>5.0 \times 10^6</math> CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。</li> <li>■ 大於 50 公斤的病人： 0.1 至 <math>2.5 \times 10^8</math> CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)。</li> </ul> <p>3. 治療前處理(淋巴細胞清除性化療 lymphodepleting chemotherapy)</p> <p>(1) 建議在 Kymriah 輸注前給予淋巴細胞清除性化療，除非輸注前一週內白血球(WBC)計數每微升<math>\leq 1,000</math> 個細胞(1,000 cells/<math>\mu</math>L)。</p>		

<sup>a</sup> 有關 CAR-T 療法相關簡介，詳如本報告附錄一。

<sup>b</sup> 建議者同時申請本案藥品之兩項許可適應症納入健保給付。本報告呈現 B 細胞 ALL 相關內容，有關 tisagenlecleucel 用於治療 DLBCL，將於另外一份醫療科技評估報告呈現。

	<p>(2) 建議在完成淋巴細胞清除性化療後 2 至 14 天內輸注 Kymriah。必須在開始淋巴細胞清除性療法之前先確認 Kymriah 是否已可用<sup>c</sup>。如果在完成淋巴細胞清除性化療和 Kymriah 輸注之間的時間延遲超過 4 週且 WBC 計數每微升 &gt;1,000 個細胞，則病人在接受 Kymriah 之前應再次接受淋巴細胞清除性化療。</p> <p>(3) 用於 B 細胞 ALL 的淋巴細胞清除性化療療法：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 建議療法為 fludarabine (每日靜脈輸注 30 mg/m<sup>2</sup>，持續 4 天) 和 cyclophosphamide (在接受第一劑 fludarabine 時開始，每日靜脈輸注 500 mg/m<sup>2</sup>，持續 2 天)。</li> <li>■ 如果病人在接受淋巴細胞清除性化療前不久使用 cyclophosphamide 曾出現先前第 4 級出血性膀胱炎，或證實對含 cyclophosphamide 療程為化療難治狀態，則應使用以下療法： Cytarabine (每日靜脈輸注 500 mg/m<sup>2</sup>，持續 2 天)和 etoposide (在接受第一劑 cytarabine 時開始，每日靜脈輸注 150 mg/m<sup>2</sup>，持續 3 天)</li> </ul>
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，在綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類、相對療效實證資料後，本報告認為與本案藥品具相近治療地位的藥品為 blinatumomab 或救援性化療(包括單方化療[如 clofarabine]、化療藥品組合)，而在進一步考量核價參考品的選取原則後，本報告認為無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：於民國 107 年底至 108 年間已陸續建議給付 tisagenlecleucel，基於實證資料的不確定性，以及製備和輸注的相關議題，各 HTA 組織採取之措施如要求登錄資料、列入再評估品項、簽訂給付協議(如僅給付輸注成功個案)等；詳如表二。

<sup>c</sup> 依據我國仿單，Kymriah 的製造和放行通常需要約 3 至 4 週。

### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

#### （一）樞紐試驗 ELIANA

此為多國多中心、第二期、開放式作業、單臂試驗，旨在評估 tisagenlecleucel 用於年齡介於 3 至 25 歲、屬於復發或治療無效之兒童或年輕成年急性淋巴性白血病病人的安全性與療效表現；主要療效指標為整體緩解率(CR+CRi)。

基本特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>共納入 92 位受試者；其中，有 75 人實際接受 tisagenlecleucel 輸注。</li> <li>於實際接受輸注者中，年齡中位數為 11 歲，近六成為男性，亞裔佔 8%；61% 進入試驗前曾接受過幹細胞移植，8% 受試者屬於誘導治療無效者，病人先前曾經接受過的治療中位數為 3 線。</li> </ul>
療效	<ul style="list-style-type: none"> <li>於 92 位納入試驗的病人，CR+CRi 為 66.3%，OS 中位數為 19.1 個月。</li> <li>於 75 位實際接受 tisagenlecleucel 輸注的病人，CR+CRi 為 81%，OS 中位數為 19.1 個月。</li> </ul>
病人通報結果	使用兒童版生活品質問卷(Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL)及 EQ-5D VAS 視覺類比量表(European Quality of Life – 5 Dimensions visual analogue scale)進行測量，大抵而言，自輸注後 28 天至 12 個月，病人皆有具臨床意義的生活品質改善。
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>可能與試驗藥物相關的第 3 級與第 4 級不良事件發生率超過七成；其中，最常見者為細胞激素釋放症候群(CRS)，其次為嗜中性白血球低下合併發燒(febrile neutropenia)。</li> <li>所有達到整體緩解(CR+CRi)標準的受試者，都經歷了 B 細胞再生障礙，也幾乎全都接受免疫球蛋白(immunoglobulin)處置。</li> <li>有 3 位受試者因不良事件死亡被認為可能與試驗藥物有關。</li> </ul>

#### （二）間接比較研究

基於本案藥品之樞紐試驗為一項單臂臨床試驗，與比較品之相對效益評估結果皆來自間接比較，有偏差的可能，解讀時宜謹慎。總結來說，本案藥品的療效表現較 blinatumomab 或單方/多項化療藥品組合為佳；而在安全性部分，使用本案藥品，有較高比例(77%)受試者經歷與試驗藥品相關之嚴重不良事件。

### 四、醫療倫理：

（一）本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述加拿大 CADTH 蒐集到 10 位實際接受 tisagenlecleucel 治療的病友意見供作參考：

- 對於已經歷過兩次或以上疾病復發的病友來說，他們可以選擇的療法並不多，本案藥品提供他們最後一線希望，並認為接受 tisagenlecleucel 處置的風險較移植小。
- 對於 tisagenlecleucel 的治療成效，所有問卷回覆者皆表達正面的意見，表示雖

然並不知道病況未來是否還會有所變化，但是，目前多位病友已恢復健康或生活型態回歸正常；對於藥物相關不良事件，僅有 1 位病友將其經歷的 CRS 歸類為非常嚴重的不良事件，其餘病友皆屬於沒有出現 CRS 或情況不嚴重可處理的程度。關於生活品質評估部分，比較 tisagenlecleucel 與先前的處置對於病友生活的影響，有一半的病友非常同意 tisagenlecleucel 改善他們的生活品質，另一半病友則持中立態度。

(二) 此外，本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 7 月 17 日止，共蒐集到 4 筆病友意見，分別由 1 位病友，與 1 個病友團體以訪談方式收集到 1 位病友提供之意見。兩位病友疾病分別為 B 細胞 ALL 與 DLBCL，且皆接受過 tisagenlecleucel 治療。因本報告主要針對本品用於「患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL) 的 25 歲以下兒童和年輕成人病人」進行評估，此處摘錄 ALL 病友之意見。

1. 在 tisagenlecleucel 治療經驗方面，病友於 6 歲時確診 ALL，中間曾接受多次化療、標靶治療及雞尾酒療法，但仍在 4 年後復發，並等待進行幹細胞移植；為爭取時間，故以自費方式使用本品。病友提到從收集 T 細胞至回輸的等待時間內，需要接受雞尾酒療法（包含化學及標靶治療），而在接受本品治療後病友曾出現約一個月的細胞激素風暴（包括發燒、心跳變快、低血壓、全身無力癱軟及呼吸喘等症狀），在出院後於周邊及骨髓皆已驗不到癌細胞，後續僅需追蹤評估是否有需要輸注免疫球蛋白。病友目前身體狀況良好；照顧者表示自確診後 4 年多的時間，因持續接受治療而不斷往返醫院，接受本品治療後，首次得以好好休息，目前僅需一個月回診一次。
2. ALL 病友過去曾接受化療、標靶治療及雞尾酒療法，於復發時原訂執行異體幹細胞移植，但因 COVID-19 疫情而延遲。

## 五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份成本效用分析研究，評估本品用於 25 歲以下難治性或經二線治療後復發之 ALL 病人的成本效益。推估本品相較於救援性化療、clofarabine 治療組合、blinatumomab 及 inotuzumab ozogamicin 的 ICER 值，分別為 867,138 元/QALY gained、1,274,512 元/QALY gained、1,043,976 元/QALY gained、1,321,960 元/QALY gained。

本報告認為建議者提出之比較策略選擇未能完全符合可能情境，且相關參數是否能反應我國國情也多未說明，但不致影響整體結果，且此份研究之設計及架構合宜且完整，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊尚稱充份。

## 六、主要醫療科技評估組織報告

(一) 加拿大 CADTH 於 108 年 1 月公告評估報告，經重新估計後 tisagenlecleucel 相較於救援性化療的 ICER 值為加幣 53,269 元/QALY gained，當成本效益閾值為加幣 50,000

元/QALY gained 時，tisagenlecleucel 有 44.2% 的機率符合成本效益。

- (二) 澳洲 MSAC 於 108 年 4 月進行最近一次審議，評估報告中廠商推估 tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 可增加 5.20 生命年、3.70 QALYs；相較於救援性化療可增加 6.83 生命年、4.75 QALYs，但未揭露成本相關結果。
- (三) 英國 NICE 於 107 年 12 月公告評估報告，認為 tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 及救援性化療之 ICER 值皆會高於英鎊 30,000 元/QALY gained。考量可透過收集資料來減少臨床效益之不確定性，建議在簽署藥品收載管理合約（managed access agreement）的前提下，以癌症藥品基金（Cancer Drugs Fund, CDF）給付 tisagenlecleucel。

#### 七、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品可取代化學治療，預估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數為第一年 25 人至第五年為 22 人，年度藥費於第一年約為 2.62 億元至第五年約為 2.30 億元，對健保的總額財務影響約第一年 2.33 億元至第五年 2.03 億元。
- (二) 本報告認為病人接受本品後仍可能發生惡化而須使用救援性化療，故本品的臨床地位應為合併新增與取代關係。本報告主要校正病人數推估方式以及被取代藥費之計算後，預估未來五年本品使用人數約第一年 23 人至第五年 19 人，本品年度藥費約第一年 2.41 億元至第五年 1.99 億元，對健保的總額財務影響約第一年 2.11 億元至第五年 1.66 億元。

#### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 111 年 6 月及 10 月藥品專家諮詢會議提案討論後，建議者於民國 112 年 7 月重新提出調整本品給付條件、建議支付價及給付協議方案並經民國 112 年 8 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付於 ALL 及 DLBCL 兩適應症並同意建議者所提出之建議支付價（初核支付價）；建議者推估未來五年（113 年至 117 年）於 ALL 部分使用人數為第一年 25 人至第五年 19 人，年度藥費為第一年 2.05 億元至第五年 1.56 億元，於 DLBCL 部分使用人數為第一年 64 人至第五年 92 人，年度藥費為第一年 5.25 億元至第五年 7.54 億元，兩適應症合計之本品年度藥費為第一年 7.30 億元至第五年 9.10 億元，對健保的總額財務影響為第一年 6.89 億元至第五年 8.69 億元。

本報告依據建議者建議之支付價及給付條件，重新推估本品未來五年（113 年至 117 年）於 ALL 部分使用人數為第一年 26 人至第五年 23 人，年度藥費為第一年 2.13 億元至第五年 1.89 億元，於 DLBCL 部分使用人數為第一年 79 人至第五年 88 人，年度藥費為第一年 6.48 億元至第五年 7.21 億元，兩適應症合計之本品年度藥費為第一年 8.61 億元至第五年 9.10 億元，對健保的總額財務影響為第一年 8.26 億元至第五年 8.71 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	Kymriah	無合適參考品
主成分/含量	Tisagenlecleucel	—
劑型/包裝	裝於一袋以上的輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用	—
WHO/ATC 碼	L01XX71	—
主管機關許可適應症 (擷取 B 細胞 ALL 相關內容)	經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療： 患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)的 25 歲以下兒童和年輕成人病人	—
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 50 公斤以下的 B 細胞 ALL 病人： 0.2 至 <math>5.0 \times 10^6</math> CAR 陽性之活 T 細胞/公斤體重。</li> <li>■ 大於 50 公斤的 B 細胞 ALL 病人： 0.1 至 <math>2.5 \times 10^8</math> CAR 陽性之活 T 細胞 (非依據體重)。</li> </ul>	—
療程	單次一次性治療	—
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：		—
<p>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。</p>		

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)	<p>於民國 108 年 1 月公告建議給付。</p> <p>委員會基於廠商提供明顯的價格折讓，HTERP 小組建議給付 tisagenlecleucel，用於患有難治型、移植後復發或不適合接受異體移植、已經歷第二次或兩次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病，年齡在 3 至 25 歲的孩童和年輕成人病人。另外，針對臨床實務的應用，提出以下建議：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 建議根據欲給付的適應症，提出符合病人和醫師需求、明確且透明之給付規範(eligibility criteria)，並且應在各省之間達成共識，以避免出現病人接受處置的不公平性發生。</li> <li>(2) 建立標準化之評估指標，以登錄系統蒐集全加拿大接受處置病人的數據，並將之做為未來再次評估 tisagenlecleucel 之長期療效、安全性與成本效益之依據。</li> </ol> <p><b>【審議考量點】</b></p> <p>在綜合考量可以獲得的實證資料以及瞭解本案目標族群缺乏治療選擇的背景，HTERP 小組對於 tisagenlecleucel 的臨床治療效益是肯定的(confident)。整體而言，樞紐試驗單臂的試驗設計、人數少、缺乏長期追蹤結果等情況，皆造成臨床與經濟評估的不確定性。所以，未來根據登錄系統蒐集到的長期數據進行再次評估是必要的。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 108 年 4 月公告建議給付。</p> <p>在歷經三次會議討論，廠商調整送審資料<sup>d</sup>並同意執行風險分攤方案情況下，委員會同意給付兩年(給付範圍同適應症)，對象為成功接受 tisagenlecleucel 輸注者，且只給付輸注一次。委員會同時要求，開始執行風險分攤方案後兩年內，廠商必須提出臨床療效、成本效益與預算衝擊分析報告，委員會將再次開會審議本案。</p>

<sup>d</sup> 廠商調整送審資料，內容包括依據委員會提出的建議調整目標給付族群為年齡 25 歲以下之病人、調整 tisagenlecleucel 價格、將經濟模型中適切反映病人須長期施打 IVIG 的費用等。此外，委員會也提出另外一項問題建議廠商修改，即接受 tisagenlecleucel 治療前，檢測病人是否屬於復發的條件，應為疾病的形態學資料(morphological evidence)而非微量殘存疾病(minimal residual disease)的檢測結果。

## NICE (英國)

於民國 107 年 12 月公告建議給付。

委員會建議在廠商滿足藥品收載管理合約(managed access agreement)的情況下<sup>o</sup>，以癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 tisagenlecleucel，給付範圍同適應症，用於患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)的 25 歲以下兒童和年輕成人病人。

委員會在進行本案之給付審議之時已瞭解，出現復發或治療無效的急性淋巴性白血病病人，通常選擇的處置為 blinatumomab 或救援性化療。臨床試驗的實證資料顯示，與既有療法相比，病人接受 tisagenlecleucel 治療，可能可以有較長的存活時間，或者，經過比較久的時間之後，疾病才會再次復發。但是，這些實證資料具有不確定性，因為，尚無法確定 tisagenlecleucel 是否有治癒這群病人的可能。另外，根據可以獲得的實證資料，除了無法確定處理藥物相關不良事件的費用之外，也不確定病人後續是否還需要接受幹細胞移植。

成本效益評估的估算結果，是高於 NHS (National Health Service) 一般收載可以接受的範圍。以「針對臨終病人可以延長其生命之藥物」的成本效益閾值，作為是否同意收載的評斷基準，又因為目標族群的預期存活時間無法確定而無法進行。所以，無法直接將 tisagenlecleucel 列於常規給付藥品清單之中，僅得以癌症藥物基金模式暫時收載，以收集更多相關真實世界數據，包含病人的整體存活時間、後續接受幹細胞移植的比例，以及使用免疫球蛋白(immunoglobulin)的情況等。

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。

<sup>o</sup> 合約中詳細的病人給付條件，呈現在附錄二，內容包括要求執行醫師資格、復發性或難治型 ALL 定義、病人須具有 CD19 陽性表現、依據微量殘存疾病不足支持 tisagenlecleucel 的使用、病人須有良好的體能狀態及器官功能以耐受 tisagenlecleucel 的治療等。

## 【**祈萊亞靜脈輸注用懸浮液**】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 112 年 08 月 15 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<sup>a</sup>[1-16]

白血病(leukemia)是一種涉及人體造血組織(包括骨髓與淋巴系統)的癌症。某些原因造成血球細胞快速地生長、分裂，並在細胞應正常凋亡之時仍繼續存活，如此經過一段時間，這些不正常的細胞大量擴展，使得骨髓中正常白血球、紅血球、血小板等細胞數量減少，進而導致人體出現臉色蒼白、頭暈、貧血、容易感染<sup>b</sup>、出血<sup>c</sup>等症狀。

臨床醫師依據白血病進展的速度與涉及的細胞種類，可以將之分成不同類型，

<sup>a</sup> 本案藥品 tisagenlecleucel 獲得我國上市許可適應症共有兩項，分別用於 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)以及瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)治療。本報告主要研究者為 tisagenlecleucel 在白血病的應用。針對此一研究主題，我們使用「acute lymphoblastic leukemia」、「ALL」、「白血病」、「急性淋巴性白血病」等關鍵字，進行 Google 網頁搜尋。主要獲得美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2022 年版指引兩份[1, 2]，以及歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO) 2016 年版指引(成人)一份[3]。在國內部分，多為各醫院自行公告之處置指引，查無由學會發表或全國性之指引可以參考。值得注意之處是，在 1988 年成立之「台灣兒童癌症研究群(Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG)」，設有疾病專案組，針對 15 種兒童癌症建立統一的治療方案並進行追蹤研究，參與醫院涵蓋全台灣 28 家醫療院所[4]。目前，雖然無法在 Google 搜尋引擎查找到該單位正式公告與白血病相關的治療指引，但是，我們有搜尋到同為參與 TPOG 研究群的高雄榮民總醫院，在 2021 年 2 月間公告之《急性淋巴性白血病》診療原則[5]，其內容即參考 TPOG-ALL-2013 21 (2021-01-17)制訂而成。本章節將以 NCCN 指引與高榮指為基礎，綜合彙整所有搜尋到的資訊以供參考。

<sup>b</sup> 即容易感冒或細菌感染、發燒不退等。

<sup>c</sup> 如容易牙齦出血、皮膚出現紫斑、流鼻血等。

如急性白血病、慢性白血病，或者，淋巴性白血病與骨髓性白血病。白血病主要的類型有急性淋巴性白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、其他罕見類型<sup>d</sup>。其中，急性淋巴性白血病又可依據淋巴細胞表面的免疫分型(immunophenotype)，區分為 B 細胞急性淋巴性白血病和 T 細胞急性淋巴性白血病。

本案藥品 tisagenlecleucel 所針對的急性淋巴性白血病，是淋巴細胞的惡性增生，發展非常快速(幾天至數周)。一開始，是單一、不正常的淋巴先驅細胞(lymphoid progenitor cell)增生，之後逐漸形成突變，進而發展出未受身體機制調節的增生現象，並且在病人的骨髓、周邊血液或其他器官發現不成熟的淋巴細胞增生。

造成此類疾病的真正原因目前尚不清楚，但是可能的風險因子涵蓋基因與環境兩個面向，包括年齡較長(大於 70 歲)、暴露於放射線或某些化學物質(如汽油中的苯、化學治療)、基因疾病(唐氏症、神經纖維瘤、柯林菲特氏症[Klinefelter syndrome])等。

急性淋巴性白血病可能發生在各個年齡層，但以 2 至 5 歲的幼童和年長者為發生率高峰期。在孩童，急性淋巴性白血病約占白血病病人群的 80%，是孩童最常見的白血病；然而，在成年人，急性淋巴性白血病僅占白血病病人群的 20%。相關流行病學資料如下：

1. 根據 Globocan 公告之最新數據[6]，在 2020 年度，全球新確診之白血病個案數將近 47 萬 5 千人、死亡個案數 31 萬 1 千餘人，分別占當年度各癌別之新確診與死亡第 13 與第 10 位。白血病發生率以亞洲地區最高(佔 48.6%)、其次為歐洲(佔 21.1%)。
2. 在我國，根據國民健康署公告之最新癌症登記報告[7]，2019 年當年度，新確診之白血病發生率排名為當年度惡性腫瘤男性第 9 位、女性第 12 位，死亡率排名則皆為第 10 位。如果我們聚焦在本案研究主題之「急性淋巴性白血病」，則當年度初次確診者共有 302 人，發生率佔白血病總個案數之 12%，且以男性居多(174 人)。
3. 如果我們參考中華民國兒童癌症基金會 2020 年之年度報告[8]，當年度有在基金會登錄之 0 至 18 歲新發生白血病個案數為 171 人(男性 100 人)，占所有腫瘤類別之 36.7%、位列第一。這 171 位白血病病童中，包含急性淋巴性

<sup>d</sup> 如毛細胞白血病(hairy cell leukaemia)、骨髓增生病(myeloproliferative disorder)、骨髓異常增生綜合症(myelodysplastic syndrome)等。

白血病 138 人(81%)<sup>e</sup>、急性骨髓性白血病 26 人、慢性骨髓性白血病 5 人、其他 2 人。如果從發病年齡來看，以[0 至 4 歲]這個年齡段佔比最高(47%)，之後，依次為[5 歲至 9 歲](25%)、[10 歲至 14 歲](18%)、[15 歲至 18 歲](10%)。另外，根據兒童癌症基金會成立的「台灣兒童癌症研究群(Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG)」，在 2010 年[14]與 2016 年[15]發表的研究結果顯示，在 0 至 18 歲的新診斷兒童急性淋巴性白血病病人中，以男性居多(60%)，淋巴細胞表面的免疫分型(immunophenotype)以 B 細胞占大宗(86~89%)。

病人常出現的症狀有感覺疲倦、臉色蒼白、發燒、容易出血、淋巴腺腫大、骨頭疼痛等。針對疑似個案，可以給予血液檢查、骨髓檢查、染色體與腫瘤基因檢查。對於確診之孩童病人，應轉介至兒童癌症專科接受治療。以下針對本案的兩個目標族群「25 歲以下年輕成人之 B 細胞急性淋巴性白血病」以及「兒童之 B 細胞急性淋巴性白血病」，簡要介紹可能的治療流程，詳細資料呈現在附錄表一<sup>f</sup>。

#### 1. 25 歲以下年輕成人之 B 細胞急性淋巴性白血病

簡略地說，無論病人是否具有費城染色體(Philadelphia chromosome, Ph)<sup>h</sup>，皆可將治療分為誘導治療(induction therapy)與鞏固治療(consolidation therapy)，以及後續之復發或難治性處置<sup>i</sup>。

在誘導治療階段，細部治療方案會根據病人的預後風險分類高低而有所不同，大致有[加入新藥臨床試驗]、[TKI+化療]、[TKI+類固醇]、[多項化療合併使用]等選擇。

在誘導治療之後，則根據腫瘤的反應情況，給予[blinatumomab±TKI]、[多項(化療或類固醇)+TKI]、[移植]等鞏固治療並持續監控，或者進入難治性病況的處置。

如果病人屬於病況復發或屬於誘導治療無效，則可能選擇的處置方案有[加入臨床試驗]、[blinatumomab]、[blinatumomab±TKI]、[TKI±化療]、[TKI±類

<sup>e</sup> 根據兒童癌症基金會分析 1995 年至 2020 年的數據，急性淋巴性白血病病人數佔白血病病人數的 80%，與外國情況相近。

<sup>f</sup> 值得注意之處是，NCCN 發表的兩份臨床指引在目標族群上有重疊之處。成人(包含青少年)急性淋巴性白血病指引(2022 年第 1 版[1])，撰寫指引的專家小組定義青少年與年輕成人(adolescent and young adult, AYA)，為年齡介於 15 歲至 39 歲的病人。而孩童版急性淋巴性白血病指引(2022 年第 1 版)，撰寫指引的專家小組則定義孩童(pediatric)指年齡 18 歲(含)以下者，以及部份年齡 18 歲以上的 AYA 病人。基於不同醫院對於 AYA 病人的處置方式不盡相同，有的根據成人版指引建議進行治療，有的則根據孩童版的建議治療。所以，孩童版指引將以兒童癌症的模式給予 AYA 病人處置建議。

<sup>h</sup> BCR 基因位於人體第 22 號染色體、ABL 基因位於第 9 號染色體。當這兩個基因出現片段的斷裂，並且斷裂的第 9 號染色體部分與第 22 號染色體斷裂處融合，這個同時具有 BCR 基因與 ABL 基因的 22 號基因(BCR-ABL 融合基因)，便被稱為費城染色體，以紀念發現這個情況的研究者們他們所居住的城市。BCR-ABL 融合基因出現在特定白血病病人[16]。

<sup>i</sup> [誘導治療]的目的是在清除癌細胞以達到完全緩解。如果病況達到完全緩解，則給予[鞏固治療]，目的是為了加強清除殘餘的癌細胞。如果病況維持穩定，會進一步給予維持療法，如果病況屬於治療無效或出現復發，則進入[復發或難治性處置]階段。

固醇]、[inotuzumab ozogamicin]、[inotuzumab ozogamicin ± bosutinib]、[brexucabtagene autoleucel]、[化療]以及本案藥品等。

## 2. 兒童之 B 細胞急性淋巴性白血病<sup>j</sup>

NCCN 指引在這個部分的處置建議，分為[B 細胞急性淋巴性白血病且費城染色體陰性或類費城染色體(Ph-like)]、[B 細胞急性淋巴性白血病且費城染色體陽性]、[T 細胞急性淋巴性白血病]、[年齡在 12 個月以下之嬰兒急性淋巴性白血病]等四個區塊。

首先，針對「B 細胞」急性淋巴性白血病：

### (1) 如果病人具有費城染色體

在誘導治療部份，推薦首選[加入新藥臨床試驗+TKI]，其次為給予[化療+TKI]。之後，評估腫瘤的反應，如果只有少量的癌細胞殘存(minimal residual disease, MRD)，則可以持續[化療+TKI]作為鞏固治療，並後續考慮移植<sup>k</sup>。如果鞏固治療腫瘤未達完全緩解，則進入難治性病況處置階段。另一方面，如果誘導治療後的腫瘤評估，未達到腫瘤完全緩解或屬 MRD 陽性，則建議考慮[加入新藥臨床試驗]、[持續化療+TKI]、[blinatumomab]或接受本案藥品<sup>l</sup>作為鞏固治療。之後，可以考慮移植並持續監控。如果前述治療未達完全緩解，則進入難治性病況處置階段。

針對復發或難治性病況的處置，分為[首次復發]與[多次復發或治療無效]兩個部份。前者又依復發時間在治療後的早期(36 個月之內)或晚期(36 個月之外)，或者是在移植後復發，而有不同的建議。本案藥品可以用在[早期或晚期復發]再次接受治療後，如果腫瘤屬於[完全緩解+MRD 陽性]時，或者[移植後首次復發]時，或者[多次復發或治療無效]時。

<sup>j</sup> 在我國，對於兒童的急性淋巴性白血病處置，中華民國兒童癌症基金會成立的「台灣兒童癌症研究群(Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG)」，針對 14 項癌症擬定適用於孩童的治療方案並執行追蹤研究。在 1982 年，雖然當時 TPOG 尚未正式成立，但是，結合半數當時國內有實際治療此類病童的醫院，首次發表關於兒童急性淋巴性白血病的治療結果。至 1988 年，TPOG 已正式成立，此時國內所有實際治療 ALL 病童的醫院皆有參與計畫。由於兒童癌症基金會官網，TPOG 專區限相關人員使用，我們無法搜尋到與治療方案相關的資料。在文獻搜尋過程中，我們經由 Li 等人[15]的文獻，在附件中找到 TPOG-ALL-2002 的治療方案。經過閱讀我們瞭解到，方案內容並未涉及 clofarabine、inotuzumab ozogamicin、blinatumomab 等較新穎藥品的處置建議。所以，在「兒童之 B 細胞急性淋巴性白血病」處置建議這個段落，我們仍以 NCCN 指引建議的內容為主要參考模板，僅重點陳述 TPOG 治療方案於下以供參考。

TPOG 的治療方案是將病童依其年齡、白血球數量、有無中樞神經侵犯、有無基因變異等指標，分類為風險高低不同的族群(標準危險群、高危險群、極高危險群)，藉以決定化學治療的強度高低。治療計畫可概略分為「誘導期」、「鞏固期」、「中樞神經系統的預防」、「維持期」等四個階段。整個治療流程需要 2 至 3 年。在「誘導期」可能使用的藥品有 prednisolone、vincristine、L-asparaginase、epirubicin；針對非常高風險的病人，可能還需要額外加上 cytarabine、cyclophosphamide 等多項藥品。在「鞏固期」可能使用的藥品有高劑量 methotrexate、6-MP(mercaptopyrine)。在鞏固期之後即進入「維持期」，可能使用的藥品有 6-MT、methotrexate、vincristine、dexamethasone 等；針對非常高風險的病人，則還需要加上 etoposide、cyclophosphamide、vincristine 等藥品。

<sup>k</sup> 指幹細胞(骨髓、周邊血、臍帶血)移植。

<sup>l</sup> 本案藥品於此處作為鞏固療法的實證等級僅有 2B 級，其餘建議為 2A 級。

## (2) 如果病人不具有費城染色體

應先給予預後之風險評估。在誘導治療部份，無論預後風險為何，推薦治療的首選皆為[加入新藥臨床試驗]，其次為[化療]。之後，評估腫瘤的反應，如果屬於 MRD 陽性，推薦治療首選為加入新藥臨床試驗，其次為強化性的鞏固治療。本案藥品主要用於強化性鞏固治療之後，如果腫瘤仍屬 MRD 陽性，則可以考慮給予 tisagenlecleucel<sup>m</sup>。

其次，針對「年齡在 12 個月以下之嬰兒急性淋巴性白血病」：

基於罹患急性淋巴性白血病的嬰兒對於相關治療的不良事件或藥品毒性反應明顯，因此，建議採用以安全性為主要考量的治療方案。本案藥品雖然獲得「難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病的 25 歲以下兒童和年輕成人病人」的上市許可適應症，但是，針對 12 個月以下嬰兒病人的使用經驗，已於期刊發表的實證資料仍有限<sup>n</sup> [2]。

在誘導治療部份，推薦治療首選為[加入新藥臨床試驗]，其次為[嬰兒適用的化療方案]。之後，給予病童 KMT2A 狀態(11q23)檢測，並根據此基因是否重排而提供不同的治療。本案藥品主要建議用於復發或難治性病況之時。

得力於過往數十年的醫療科技發展，讓醫師能夠從分子的層面去檢視癌症的遺傳學與疾病發生原因，並配合 MRD 檢測、以預後風險規劃病人治療流程、新穎的標靶藥品及異體移植，急性淋巴性白血病病人的存活時間和治癒比例都有顯著的改善。根據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)進行的美國癌症登記資料庫(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)分析結果，孩童與青少年病人的五年存活比例分別為 89%與 61%，成年人的五年存活比例在 20%至 40%之間，年長者的存活比例則低至 20%。唯一在過往 30 餘年間，病人存活時間沒有任何改善的族群即是年齡小於一歲的嬰兒，五年存活比例約 56%。病人治癒的比例亦以孩童最佳、青少年其次<sup>o</sup>[1,2]。在台灣，根據兒童癌症基金會的「台灣兒童癌症研究群(TPOG)」的研究結果，在 2002 年至 2012 年間，1366 位 0 至 18 歲的新診斷兒童急性淋巴性白血病病人中，1209 位(89%) B 細胞急性淋巴性白血病者的五年整體存活(overall survival)比例為 83.3%、無事件存活(event-free survival)比例為 76.1%<sup>p</sup> [15]。

<sup>m</sup> 實證等級 2B 級。

<sup>n</sup> 依據我國仿單，Kymriah 目前尚未對 3 歲以下的 B 細胞 ALL 兒童病人進行正式研究。

<sup>o</sup> 出處之 NCCN 指引中，沒有給出具體數字。

<sup>p</sup> 157 位 T 細胞急性淋巴性白血病童的五年整體存活比例為 67.9%、無事件存活比例為 60.3% [15]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況[17-21]

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[17]，查詢到本案申請藥品 tisagenlecleucel 之 ATC 碼為 L01XX71，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)之其他抗腫瘤藥物(L01XX, other antineoplastic agents)。在此一分類項下，共有 36 項藥品，除本案藥品外，已在我國上市且可用於急性淋巴性白血病處置者，尚有 asparaginase 與 pegaspargase。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[18]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：急性淋巴性白血病」，共獲得 26 筆資料，包含本案藥品、prednisolone、imatinib mesylate、idarubicin、busulfan、dasatinib、ponatinib 等成分。如果修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：淋巴性白血病」，則可以獲得 41 筆資料，包含 methylprednisolone、cyclophosphamide 等成分。如果進一步修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：白血病」，則可以獲得 143 筆資料，包含 blinatumomab、clofarabine、inotuzumab、ozogamicin、vincristine、asparaginase 等多項成分。綜整上述搜尋結果以及治療指引建議的可能藥品相關資料於後頁表 1。

本案療法 Kymriah(tisagenlecleucel)是一種自體免疫細胞癌症療法，使用不具致病性的病毒作為基因的載體，以基因工程方式重新編輯(reprogramming)病人的 T 細胞，使其表面產生「嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)」，用以加強辨識和消除表現 CD19 抗原的腫瘤細胞。癌症免疫療法種類繁多，CAR-T 療法為其中一種，相關簡介置於附錄一。目前，美國食品藥物管理局(U.S. Food & Drug Administration, USFDA)已核准上市之 CAR-T 療法，除本案探討的 Kymriah 之外，尚有 Abecma (idecabtagene vicleucel)、Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)、Tecartus (brexucabtagene autoleucel)、Yescarta (axicabtagene ciloleucel)等數種。其中，可以用於急性淋巴性白血病治療者，包含本案藥品與 Tecartus 兩項。但是，後者僅得使用於成人。

已有多篇研究表列出幾項 CAR-T 療法在臨床試驗的表現以及真實世界的使用情況。惟值得注意之處是，不同 CAR-T 療法的設計組成與使用的基因載體不盡相同，樞紐試驗之間異質性明顯，解讀這些研究結果時宜謹慎。截至 2022 年 4 月底為止，我國僅 Kymriah 一項 CAR-T 療法獲得上市許可。

雖然，CAR-T 療法是繼標靶療法與癌症免疫藥品(immune-oncology drugs)之後，人類對抗癌症侵襲的一大進展，但是，如同過往所有療法一般，CAR-T 療法也有其侷限性，有需要更長期追蹤、觀察與再完善之處。舉例來說，部分病人在

接受 CAR-T 療法之後出現復發的情況。研究結果發現與腫瘤細胞部分或完全不再表達目標抗原(如 CD19)有關，稱為抗原逃逸(antigen escape)，是影響一項 CAR-T 療法長期治療結果的重要因素。而與之相應的做法，便是研發可以同時針對多個抗原的新形態 CAR-T 療法。另外，擴展 CAR-T 療法在實體腫瘤的應用、嵌合抗原受體自然殺手細胞(CAR-NK cell)療法，也都是目前研究的方向[20, 21]。

表 1、與本案藥品具有相近治療地位之藥品[17-19]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
<b>孩童與青少年</b>			
<b>TKI 類藥品</b>			
L01EA02 dasatinib	適用於治療下列 1 歲以上兒童病人：併用化療適用於新診斷費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)。	膜衣錠	第一線使用： 併用化療適用於新診斷費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之 1 歲以上兒童病人，無疾病惡化時的維持治療限使用 2 年。
L01EA01 imatinib	治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)且併用化療之成年及兒童患者。	膜衣錠	尚未給付用於孩童或青少年族群。
<b>免疫療法</b>			
L01FX07 blinatumomab	1. 微量殘留病灶(MRD)陽性 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病(ALL): Blinicyto 適用於治療第一次或第二次完全緩解後仍有大於或等於 0.1% 微量殘留病灶(MRD)之 B 細胞前驅細胞急性淋巴芽細胞白血病(ALL)。 2. 復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病(ALL): Blinicyto 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)。	注射劑	用於復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病之未滿 18 歲兒童病患，且計畫進行造血幹細胞移植的病人，每位病人限給付 2 療程，不得與 clofarabine 併用。 須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。
<b>化療藥品</b>			
L01BB06 clofarabine	至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發(Relapsed)或難治(Refractory)的 1~21 歲急性淋巴母細胞白血病(Acute Lymphoblastic	輸注射液	使用於先前接受至少兩種化療療程(如 TPOG 之療程表)治療無效或已復發第二次或以上之急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)，且計畫進行造血幹細胞移植的病人(限 21 歲以下)，每位病人限給付一療程。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	Leukemia)病人。		須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。
其餘常用之化療藥品、類固醇類藥品、葉酸拮抗劑等多種藥品，因未設置給付規定，所以，統一呈現於後以供參考。prednisolone、vincristine、L-asparaginase、epirubicin、methotrexate、cytarabine、hydrocortisone、6-mercaptoprine、dexamethasone、etoposide、cyclophosphamide、idarubicin			
年輕成人			
TKI 類藥品			
L01EA02 dasatinib	適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。		<u>第二線使用：</u> 治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg (含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的證明。
L01EA01 imatinib	1. 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)且併用化療之成年及兒童患者。 2. 做為治療成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。	膜衣錠	1. 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL)且併用化療之成年人。 2. 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)之單一療法。
L01EA05 ponatinib	1. 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ALL)成人患者。 2. 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL)成人患者。	膜衣錠	用於費城染色體陽性或 BCR-ABL 融合基因陽性之慢性骨髓性白血病(CML)或急性淋巴性白血病(ALL)成人患者，且符合下列條件之一：(1)具有 T315I 突變者；(2)略；(3)急性淋巴性白血病(ALL)患者，先前曾使用 imatinib 與 dasatinib 兩種藥物治療均失敗或無法耐受。 需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，包含 BCR-ABL 定量 RT-PCR 報告。若使用後未出現治療反應、無法耐受藥物副作用或疾病進展，則必須停止使用。
免疫療法			
L01FX07	1. 微量殘留病灶(MRD)陽性 B 細胞前驅細胞之急性淋巴	注射劑	適用於治療 <u>先前接受至少兩種化療療程(如 TPOG 之療程表)治療無效或已復發</u>

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
blinatumomab	<p>芽細胞白血病(ALL):</p> <p>Blinicyto 適用於治療<u>第一次或第二次完全緩解後仍有大於或等於 0.1%微量殘留病灶(MRD)</u>之 B 細胞前驅細胞急性淋巴芽細胞白血病(ALL)。</p> <p>2. <u>復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞</u>之急性淋巴芽細胞白血病(ALL):</p> <p>Blinicyto 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL)。</p>		<p><u>第二次或以上</u>費城染色體陰性復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之(Ph-) Relapse/Refractory B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukemia ; Ph(-) B-cell precursor R/R ALL)成人病患，且計畫進行造血幹細胞移植的病人，每位病人限給付 2 療程。</p> <p>須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。</p>
L01FB01 Inotuzumab ozogamicin	<p>1. 單獨使用，適用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患。</p> <p>2. 具費城染色體陽性(Ph+)的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療無效。</p>	注射劑	<p>適用於治療患有復發型或頑固型且 <u>CD22 為陽性</u>之 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(B-ALL)，且計畫進行造血幹細胞移植之成人病患。</p> <p>上述成人病患如具費城染色體陽性(Ph+)，應至少使用過兩種 TKI 藥物治療無效。每位病人限給付 2 療程，需事前審查核准後使用。申請時需檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。不得與 blinatumomab(如 Blinicyto)或酪胺酸激酶抑制劑(TKI)(如 imatinib、dasatinib、ponatinib)等併用。</p>
<b>化療藥品</b>			
L01BB06 clofarabine	<p>至少使用過兩種常用投藥法治療無效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發(Relapsed)或難治(Refractory)的 1~21 歲急性淋巴母細胞白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia)病人。</p>	輸注液	<p>使用於先前接受至少兩種化療療程(如 TPOG 之療程表)治療無效或已復發第二次或以上之急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)，且<u>計畫進行造血幹細胞移植</u>的病人(限 21 歲以下)，每位病人限給付一療程。</p> <p>須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。</p>
其餘常用之化療藥品、類固醇類藥品、葉酸拮抗劑等多種類型藥品，因未設置給付規定，所以，統一呈現於後以供參考。prednisone、vincristine、daunorubicin、pegaspargase、methotrexate、cytarabine、dexamethasone、etoposide、cyclophosphamide、idarubicin、6-mercaptoprine、cyclophosphamide 等			

### 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 Library/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)	於 2019 年 1 月公告
PBAC (澳洲)	於 2019 年 4 月公告
NICE (英國)	於 2018 年 12 月公告
其他實證資料	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	2022 年 2 月 16 日接獲廠商送審資料一份

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [22, 23]

在 CADTH 官網鍵入關鍵字”tisagenlecleucel”，查詢到一份[22]於 2019 年元月份公告，係醫藥衛生科技專家評估小組(Health Technology Expert Review Panel, HTERP)針對 tisagenlecleucel 的兩項適應症進行的評估報告，以及一份[23]病人代表意見的報告。此處將重點摘要與本案研究主題相關之內容以供參考。

年齡 25 歲以下之難治型、移植後復發、第二次或兩次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)

##### 1. 建議內容

基於廠商提供明顯的價格折讓，HTERP 小組建議給付 tisagenlecleucel，用於患有難治型、移植後復發或不適合接受異體移植、已經歷第二次或兩次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)，年齡在 3 至 25 歲的孩童和年輕成人病人。

隨同這項建議，HTERP 小組也針對臨床實務的應用，提出以下建議：

- (1) 建議根據欲給付的適應症，提出符合病人和醫師需求、明確且透明之給付規範(eligibility criteria)，並且應在各省之間達成共識，以避免出現病人接受處置的不公平性發生。
- (2) 建立標準化之評估指標，以登錄系統蒐集全加國接受處置病人的數據，並將

之做為未來再次評估 tisagenlecleucel 之長期療效、安全性與成本效益之依據。

## 2. 建議理由

在綜合考量可以獲得的實證資料以及本案目標族群缺乏治療選擇的背景情況，HTERP 小組對於 tisagenlecleucel 的臨床治療效益是肯定的(confident)；包括了這些病童或年輕成年病人在治療 3 個月時，整體緩解率(overall remission rate) 達 82%<sup>9</sup>，在治療 6 個月時為 69% (95% CI 43.6 to 88.1)；藥物安全性評估部分，雖然每位病人都經歷不良事件，但是，大致皆可以支持性療法(supportive care)處置，嚴重不良事件如細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)、神經毒性不良事件等，則需要額外的處置。

整體而言，樞紐試驗單臂的試驗設計、人數少、缺乏長期追蹤結果等情況，皆造成臨床評估與經濟評估的不確定性。所以，未來根據登錄系統蒐集到的長期數據進行再次評估是必要的。

## 3. 病人代表意見

針對 tisagenlecleucel 用於急性淋巴性白血病治療，CADTH 在進行給付評估時，有蒐集到源自”Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network (Ac2orn)、Leukemia AND Lymphoma Society OF Canada (LLSC)、Ontario Parents Advocating for Children with Cancer (OPACC)”等三個病人代表團體提供的意見，內容主要為一份線上問卷結果。問卷執行時間為 2018 年 3 月至 6 月，問卷題目藉由不同的社交媒體平台或 email 郵件轉知病友。除此之外，也進行了四次的一對一諮詢洽談。

最終，共收到 118 位病友的回覆，有 59 份問卷填寫完整。其中，有 10 位病友曾經接受過 CAR-T 療法處置。所有回覆的問卷中，包含 1 位美國病友以及 1 位國際病友，其餘源自加拿大境內者，以來自安大略省者最多(96 人)。實際填寫問卷者主要為病友家屬(104 人)，5 位為病友本人。病友的年齡分布，佔比最高之前三者為 2 歲、3 歲與 10 至 14 歲<sup>1</sup>。初次診斷後至復發前的前線治療(frontline therapy)，最常使用的療法前三項為化療、維持療法(maintenance therapy)以及高劑量化療；復發後最常使用者依序為化療、放射線療法、移植、免疫療法。

10 位接受 tisagenlecleucel 治療的病友，都是經由臨床試驗獲得此項處置。對於已經歷過兩次或以上疾病復發的病友來說，他們可以選擇的治療方案並不多，本案藥品提供他們最後一線希望。他們認為接受 tisagenlecleucel 的風險較移植小。

<sup>9</sup> 報告中，此一數值的 95%信賴區間數值被反黑，無法獲得。

<sup>1</sup> 報告中並未提供各年齡層的具體占比數字，僅按照人數多寡依序排列。位列第 4 至 12 者，分別是[4 歲]、[5 歲]、[8 歲]、[15 歲及以上]、[6 歲]、[1 歲以下]、[9 歲]、[1 歲]、[7 歲]。

對於 tisagenlecleucel 的治療成效，所有問卷回覆者皆表達正面的意見，表示雖然並不知道病況未來是否還會有所變化，但是，目前多位病友已恢復健康或生活型態回歸正常；對於藥物相關不良事件，在 CRS 部分，僅有 1 位病友將其經歷的 CRS 歸類為非常嚴重的不良事件，其餘病友皆屬於沒有出現 CRS 或者情況不嚴重可處理的程度。關於生活品質評估部分，比較 tisagenlecleucel 與先前的處置對於病友生活的影響，有一半的病友非常同意 tisagenlecleucel 改善他們的生活品質，另一半病友則持中立態度。

## (二) PBAC (澳洲) [24]

在澳洲 MSAC 官網鍵入關鍵字“tisagenlecleucel”，查詢到一份資料與本案研究主題相關；以下將重點摘要與本案研究主題相關的內容以供參考。

澳洲 vMSAC 委員會最初於 2018 年 11 月開會討論 tisagenlecleucel 給付案。廠商提出的給付範圍涵蓋瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)與 B 細胞急性淋巴性白血病(ALL)<sup>1</sup>兩項適應症。又基於 tisagenlecleucel 的製備過程複雜，廠商提出兩種新的給付計畫：

1. 如果 tisagenlecleucel 獲得給付，將在澳洲製備和使用。
2. 如果 tisagenlecleucel 獲得給付，將在國外製備並進行嚴格品管，之後再送回澳洲提供病人使用。

針對 tisagenlecleucel 用於「年齡 25 歲以下之孩童或年輕成人急性淋巴性白血病」的處置，廠商提出的主要比較品為 blinatumomab，次要比較品為救援性化療<sup>2</sup>，涵蓋的實證資料有 tisagenlecleucel 的樞紐試驗(ELIANA)與兩項支持性試驗(ENSIGN 和 B2101)，以及比較品 blinatumomab 的相關文獻(Von Stackelberg et al 2016)。廠商宣稱在相對療效部分<sup>3</sup>，tisagenlecleucel 的表現優於[blinatumomab±異體移植]，而在藥物安全性部分，廠商指出 tisagenlecleucel 的表現屬於可預期且在可接受範圍內，沒有與比較品的相對安全性評估宣稱。

針對廠商準備的首次送審資料，MSAC 所屬的評估次委員會(Evaluation Subcommittee, ESC)，針對給付條件、比較品、公平性(equity)、藥物安全性、相對療效、經濟評估等不同面向進行討論。其中，與療效及藥物安全性評估較相關者，主要有以下兩項觀點：

1. 針對廠商提出的目標族群(3 至 25 歲病人)，主要實證資料包含 tisagenlecleucel

<sup>1</sup> 最初建議之給付年齡為 3 至 25 歲的孩童和年輕成人病人，後修改為年齡 25 歲以下之孩童和年輕成人病人。

<sup>2</sup> 治療目標皆為讓病人得以後續接受異體移植。

<sup>3</sup> 包括整體緩解率(overall remission rate)、緩解時間長短(duration of remission)、無事件存活時間(event-free survival)以及整體存活時間(overall survival, OS)等指標。

的三項單臂臨床試驗(single-arm studies)、這三項試驗中的兩項試驗的數據統合分析，以及比較品 blinatumomab 的一項單臂試驗。

Tisagenlecleucel 試驗皆未以意圖治療族群(intention-to-treat, ITT)的方法進行分析，而且，只分析其中實際接受 tisagenlecleucel 處置的病人數據。但是，相對地，比較品 blinatumomab 的試驗結果，卻是以 ITT 方式進行分析。委員會認為，將這些分析結果逕行比較(naïve indirect comparison)，可能錯使 tisagenlecleucel 表現較好。幸好，廠商又另外提供了以 ITT 方式分析的整體存活時間曲線，和將不同研究之病人群相互匹配調整後再進行數據比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)的結果<sup>w</sup>。以 ITT 方式分析的結果顯示，接受 tisagenlecleucel 治療的病人，其整體緩解率為 66% (ELIANA 試驗)<sup>x</sup>。

2. 委員會認為，廠商宣稱在相對療效部分，tisagenlecleucel 的表現優於 [blinatumomab±異體移植]的證據力薄弱。因為，將 tisagenlecleucel 的試驗數據與比較品 blinatumomab 的數據直接比較(naïve indirect comparison)，有選擇性偏差(selection bias)的可能。此外，這些被納入的試驗皆存在病人數少、追蹤時間短、病人納入與排除條件不同等問題，而且，這些試驗皆為多國多中心試驗，但是其結果是否可以合理外推至澳洲病人仍不明確。

在瞭解所有廠商提出的實證資料後，MSAC 委員會在 2018 年 11 月份的會議，做出「暫緩決定是否以公費給付 tisagenlecleucel 用於年齡 25 歲以下之急性淋巴性白血病人」的建議。主要理由是因為：(1)廠商建議之給付病人群，應該納入年齡 3 歲以下之病童；(2)先前曾經接受過 CD19 療法的病人，應該也可以接受 tisagenlecleucel 治療；(3)在接受 tisagenlecleucel 治療前，檢測病人是否屬於復發的條件，應為疾病的形態學資料(morphological evidence)而非微量殘存疾病(minimal residual disease)的檢測結果。此外，委員會也認為，廠商的經濟模型分析需要有更多的資訊置入，特別針對所有病人可能長期需要施打 IVIG 費用的部分，應該多予著墨。

2019 年 3 月份，MSAC 委員會討論廠商重新提供的送審資料。在療效評估部分，並沒有提供任何新事證，主要為修改經濟模型相關內容，包括調整目標給付族群為年齡 25 歲以下之病人、調整 tisagenlecleucel 價格、延長病人使用 IVIG 的時間等。綜合考量新事證以及瞭解到這一群病人有廣大的醫療迫切需求(unmet clinical need)，委員會認為，在與廠商洽談執行風險分攤計畫(risk sharing

<sup>w</sup> 委員會瞭解，基於 tisagenlecleucel 的試驗與對照品 blinatumomab 的試驗沒有共同對照組(common control group)，所以，無法執行正式的間接比較。

<sup>x</sup> 報告中，ENSGN 試驗的整體緩解率結果被反黑，無法參考。

arrangement)後，將使得成本效益評估中的各種不確定性<sup>y</sup>，得到妥善地處理。

2019年4月份會議，委員會與廠商協議風險分攤方案，並建議給付兩年(給付範圍同適應症)，對象為成功接受<sup>z</sup>tisagenlecleucel治療者，且只給付輸注一次。開始執行風險分攤方案後兩年內，廠商必須提出臨床療效、成本效益與預算衝擊分析報告，委員會將再次開會審議本案<sup>aa</sup>。

### (三) NICE (英國) [25, 26]

在NICE官網鍵入關鍵字“tisagenlecleucel”，共獲得八筆資料。其中，與本案研究主題相符者，係2018年12月間公告之TA554醫療科技評估報告“Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years”。以下將重點摘要相關內容以供參考。

Tisagenlecleucel在英國獲得的上市許可適應症為「患有難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之B細胞急性淋巴性白血病(ALL)的25歲以下兒童和年輕成人病人」。

委員會建議在廠商滿足藥品收載管理合約[26]<sup>bb</sup>(managed access agreement)的情況下，以癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付tisagenlecleucel，給付範圍同適應症。

委員會在進行本案之給付審議之時已瞭解，出現復發或治療無效的急性淋巴性白血病病人，通常選擇的處置為blinatumomab或救援性化療。臨床試驗的實證資料顯示，與既有療法相比，病人接受tisagenlecleucel治療，可能可以有較長的存活時間，或者，經過比較久的時間之後，疾病才會再次復發。但是，這些實證資料具有不確定性，因為，尚無法確定tisagenlecleucel是否有治癒這群病人的可能<sup>cc</sup>。

另外，根據可以獲得的實證資料，除了無法確定處理藥物相關不良事件的費用之外，也不確定病人後續是否還需要接受幹細胞移植。

<sup>y</sup> 包括不確定有多少病人後續要接受移植、不確定需要持續接受IVIG處置的時間長短、不確定被篩選接受tisagenlecleucel治療的病人數多寡、最終實際接受tisagenlecleucel處置的人數多寡等。

<sup>z</sup> 成功接受tisagenlecleucel輸注的定義為，病人接受輸注的劑量為臨床可接受的細胞數量(clinically acceptable cell dose)，而且，與病人在接受血球分離術(apheresis)前預期的細胞數量相近(consistent)。

<sup>aa</sup> MSAC報告中，風險分攤方案的內容，有一半被反黑處理，無法參考，此處僅摘要有呈現出來的內容。

<sup>bb</sup> 合約中，詳細的病人給付條件，呈現在附錄二，內容包括要求執行醫師資格、復發性或難治型ALL定義、病人須具有CD19陽性表現、依據微量殘存疾病不足支持tisagenlecleucel的使用、病人須有良好的體能狀態及器官功能以耐受tisagenlecleucel的治療等。

<sup>cc</sup> 委員會獲得的實證資料源自於廠商送審資料以及實證資料審閱小組(Evidence Review Group, ERG)的評議結果。在相對療效與相對安全性評估部分，主要實證資料包含tisagenlecleucel的樞紐試驗(ELIANA)、支持性試驗(ENSIGN、B2101J)，以及與比較品相關的研究(blinatumomab – Stackelberg et al 2016 以及救援性化療 – Jeha et al 2006 & Kuhlen et al 2017)。

而成本效益評估的估算結果，是高於 NHS (National Health Service) 一般收載可以接受的範圍。想要以「針對臨終病人可以延長其生命之藥物」的成本效益閾值，作為是否同意收載的評斷基準，又因為目標族群的預期存活時間而無法確定，所以無法進行。因此，無法直接將 tisagenlecleucel 列於常規給付藥品清單之內，僅得以癌症藥物基金模式暫時收載，以收集更多相關數據，包含病人的整體存活時間、後續接受幹細胞移植的比例，以及使用免疫球蛋白(immunoglobulin)的情況等。

#### (四) 其他實證資料

##### (一) 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	<u>納入條件：</u> 年齡 25 歲以下之難治型、移植後復發、第二次或兩次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病兒童和年輕成人病人。 <u>排除條件：</u> 符合上述條件之成年病人
<b>Intervention</b>	tisagenlecleucel
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 4 月 26 至 29 日止，以(tisagenlecleucel)與(acute lymphoblastic leukemia)做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

##### (2) 搜尋結果

## A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入主要關鍵字“tisagenlecleucel”與“acute lymphoblastic leukemia”後，共得到 27 筆資料。其中，僅有 1 筆資料與急性淋巴性白血病相關。

經過閱讀這筆資料的標題與摘要後，我們瞭解到，這筆資料係一項臨床試驗 (OBERON study) 的註冊資訊。該試驗為一多國多中心、公開標籤之隨機分派第三期臨床試驗，用來驗證 tisagenlecleucel 與對照組 (blinatumomab 或 inotuzumab)，在治療復發與難治型急性淋巴性白血病成年病人的表現差異。試驗預計 2020 年 6 月間開始、2026 年元月間結束。但是，根據最近一次登錄的資料，目前尚未有任何病人進入試驗[27]。

在 Cochrane Library 的文獻搜尋步驟，沒有任何研究被納入進一步彙整。

## B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入主要關鍵字“tisagenlecleucel”與“acute lymphoblastic leukemia”後，共得到 177 筆資料。其中，研究主題與急性淋巴性白血病之孩童或年輕成人有關者，包含 2 篇系統性文獻回顧或統合分析類文獻，以及 8 篇臨床試驗類文獻。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 5 篇文獻，包含 1 篇系統性文獻回顧、1 篇文獻回顧 (review)、1 篇樞紐試驗 (ELIANA study)、1 篇樞紐試驗之日本病人的研究、1 項間接比較文獻。所排除者，有研究對象為成年病人者之研究、探討病毒載體的基因修飾 (genomic modification by vector integration) 與 CD19 CAR-T 療法效益的關聯性的研究、探討 CAR-T 療法用於年輕病人群與年長病人群的表現差異的研究、綜合分析 JULIET、ELIANA 與 ENSIGN 試驗數據以探討 tisagenlecleucel 的免疫原性 (immunogenicity) 的研究等。

## C. Embase

在 Embase 網頁，運用其 PICOS 工具，鍵入相應關鍵字，並設定研究對象為人類且具全文者，分別得到 72 筆臨床試驗 (clinical trial) 與隨機分派臨床試驗類資料，以及 16 筆統合分析與系統性文獻回顧類資料。

經過逐筆標題與摘要閱讀後，共納入 4 篇 tisagenlecleucel 之臨床試驗類文獻以及 1 篇間接比較文獻。所排除者，包含與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複者、與本案研究主題相符但不具全文者、探討先前接受 inotuzumab 治療對後續 CAR-T 療法成效的影響、監控 tisagenlecleucel 治療後之凝血

(coagulopathy)情況與處置建議、探究病人出現 B 細胞再生障礙後再次給予 tisagenlecleucel 輸注的療效與安全性表現的第二期臨床試驗(HESTER)、用於孩童及年輕成人之非何杰金氏淋巴瘤處置的臨床試驗(BIANCA)、USFDA 核准本案藥品上市之過程總結、用於第一線具高風險病人群的研究、與經濟分析相關的研究、非本案藥品之其他 CD19 CAR-T 療法的研究等文獻<sup>dd</sup>。

#### D. 與比較品相關的研究

基於上述之文獻搜尋結果我們瞭解到，tisagenlecleucel 的樞紐試驗為一單臂(single-arm)臨床試驗，為利本案之相對效益評估時有本土資料可以參考，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，另外針對台灣發表、與 B 細胞急性淋巴性白血病處置相關的研究進行快速文獻搜尋步驟。共尋獲 4 篇文獻，包含 2 篇文獻分析涵蓋全國之 TPOG 研究的數據、2 篇文獻分析個別醫院執行 TPOG 研究所建議的治療方案的結果。

基於我們沒有發現由台灣發表、針對本案可能的比較品(如 blinatumomab 或化療)相關的文獻，所以，我們另外在 PubMed 電子資料庫，進行快速的文獻搜尋步驟。共獲得 4 筆系統性文獻回顧/統合分析類文獻，以及 83 筆臨床試驗或隨機分派臨床試驗類文獻。此外，我們也自這些文獻的參考資料中，探詢可能與本案研究主題相符的研究。

總結這個段落的文獻搜尋結果，共有 2 篇與 blinatumomab 相關之單臂臨床試驗類文獻之研究主題與研究對象，與本案之設定相匹配被納入<sup>ee</sup>；有 5 篇與化療相關的文獻被納入，包含 1 篇研究藥品為 clofarabine、4 篇研究藥品為化療組合<sup>ff</sup>。

#### E. 與移植相關的研究

關於接受 tisagenlecleucel 治療後，是否會再接受移植的問題，我們在 PubMed 電子資料庫進行快速文獻搜尋步驟。共有 1 篇比較性試驗、3 篇系統性文獻回顧與 1 篇回顧(review)類文獻，探討 CAR-T 療法與異體移植的關係。惟其中僅 1 篇系統性文獻回顧有本案藥品之研究被納入。另外，閱讀參考文獻時，有 3 篇研究分析兒童與成年急性淋巴性白血病人接受移植後的表現亦被納入做為對照之用。

<sup>dd</sup> 此處所指的病人群皆為本案藥品之目標族群。

<sup>ee</sup> 在文獻搜尋過程中，我們找到 blinatumomab 與本案研究主題相關文獻共 9 篇，包含 3 篇系統性文獻回顧、3 篇隨機分派試驗類文獻以及 3 篇單臂臨床試驗。經過閱讀 3 篇隨機分派試驗與單臂臨床試驗類文獻，並交叉比對系統性文獻回顧納入之試驗，最終共納入 2 篇文獻。

<sup>ff</sup> 在 4 篇研究化療藥物的文獻中，有 1 篇之研究對象為成年病人。

## F. Tisagenlecleucel 真實世界使用概況

在文獻搜尋過程，我們查找到 10 筆與 tisagenlecleucel 在真實世界使用相關的資料，呈現國際血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)、世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的全球個人病例藥物安全報告數據庫(VigiBase<sup>®</sup>)、美國食品藥物管理局之不良事件通報系統(USFDA Adverse Events Reporting System, FAERS)、真實世界兒童使用 CAR-T 療法聯盟(Pediatric Real World CAR Consortium, PRWCC)、英國、法國、加拿大等不同單位或國家，分析真實世界使用 CAR-T 療法的結果。惟其中 8 筆資料為研討會摘要。

### (3) 電子資料庫文獻搜尋總結

根據預先設定的 PICOS，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“tisagenlecleucel”與“acute lymphoblastic leukemia”做為主要關鍵字，共搜尋到 398 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 6 篇[28-35]與 tisagenlecleucel 相關的臨床試驗類文獻<sup>88</sup>、2 篇[37, 38]間接比較研究、4 篇[14, 15, 39, 40]台灣發表的文獻、2 篇[41, 42]與 blinatumomab 相關的文獻、5 篇[43-47]與化療相關的文獻、4 篇[48-51]與移植相關的文獻，以及 10 筆[52-61]與 tisagenlecleucel 真實世界使用概況相關的資料，與本案研究主題相關被納入<sup>ii</sup>。本章節將以「臨床試驗類文獻彙整」、「相對效益評估」以及「真實世界數據」等三個段落，呈現獲得的實證資料。

#### A. 臨床試驗類文獻彙整

Tisagenlecleucel 首次用於急性淋巴性白血病人處置，始於兩位 7 歲和 10 歲在美國賓州兒童醫院治療的病童。他們的病況皆屬於第二次復發，其中一位病童先前曾經接受過異體移植。相關病例報告[28]於 2013 年在 *NEJM* 期刊發表。

最初的兩項臨床試驗(NCT01626495 & NCT01029366)，用於測試 tisagenlecleucel 在 B 細胞急性淋巴性白血病人處置的安全性與療效表現，為在美國賓州大學(University of Pennsylvania, U Penn)與賓州兒童醫院執行的單臂(single-arm)、單一中心、公開標籤(open label)之第 1/2a 期臨床試驗(B2101J)。隨後，在 2014 年，這兩項試驗的結果在期刊發表[29]。共有 25 位兒童與 5 位成年罹患復發或難治性 CD19<sup>+</sup> B 細胞急性淋巴性白血病人，在接受 tisagenlecleucel 輸注後一個月，整體反應率(overall response rate, ORR)<sup>ii</sup>為 90%，其中 3 位病人後

<sup>88</sup> 另外，我們亦參考歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)審查報告[36]中的數據。

<sup>ii</sup> 在文獻篩選階段，另有 1 篇系統性文獻回顧以及 1 篇回顧類文獻[62, 63]與本案研究主題相近。但是，經過全文閱讀後我們瞭解到，1 篇系統性文獻回顧探討 CAR-T 療法所納入之文獻，包含多種不同結構之 CAR-T 細胞，本案藥品之研究僅佔少數一部分(4/15)，而且沒有相對效益數據。另外 1 篇回顧類文獻，僅重點介紹 tisagenlecleucel 的若干研究，沒有相對效益數據。故而，此處皆予以排除。

<sup>ii</sup> 定義為病人在接受治療後，腫瘤的所有症狀(signs)完全消失達到完全緩解(complete remission)，或者達到完全緩解但血球數尚未完全恢復(complete remission with incomplete hematologic recovery, CRi)的情況[64]。

續接受造血幹細胞移植<sup>kk</sup>。追蹤時間(中位數)7個月(範圍1至24個月)時,有15位病人毋須接受任何其他治療。到了2016年,在美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年會上報告的更新數據[30],呈現59位20個月至24歲的病人試驗結果,追蹤時間(中位數)為12個月(範圍1至43月);93%(55人)的病人在tisagenlecleucel輸注後1個月達到完全緩解,其中,88%(52人)屬於只有少量的癌細胞殘存(minimal residual disease, MRD)的情況。於第6個月時,無復發存活(relapse-free survival, RFS)比例為76%;於第12個月時,RFS為55%(95% CI 42 to 73),整體存活(overall survival, OS)為79%(95% CI 69 to 91)<sup>ll</sup>。

立基於上述試驗結果,tisagenlecleucel的第一個多中心臨床試驗(ENSIGN, NCT02228096, B2205J)在美國展開。藉由這個單臂、公開標籤之第二期臨床試驗,除了開始發展tisagenlecleucel製造的相關基礎設施(包含如何運送成品),其結果也用以呈現或支持tisagenlecleucel的療效與安全性表現[31]。後來,tisagenlecleucel的第一個全球多中心臨床試驗(ELIANA, NCT02435849, B2202, 自2015年4月開始,預計2022年11月結束)結果獲得USFDA審議通過,獲准用於年齡25歲以下、屬於復發或治療無效之兒童或年輕成人急性淋巴性白血病[32]。以下主要呈現ELIANA試驗內容,並輔以其他相關分析結果以供參考。

表 2、ELIANA 試驗與 ENSIGN 試驗概要介紹[31, 32]

	ELIANA 試驗	ENSIGN 試驗
參與試驗中心數/國家數	25/11 國	9/1 國(美國)
試驗設計	單臂、多國多中心、公開標籤之第二期臨床試驗	單臂、多中心、公開標籤之第二期臨床試驗
藥物劑量	輸注1次,輸注目標劑量為:每公斤體重給予0.2至5.0 x 10 <sup>6</sup> CAR 陽性之活 T 細胞(體重≤50kg),和/或0.1至2.5 x 10 <sup>8</sup> CAR 陽性之活 T 細胞(體重>50kg)。	輸注1次,輸注目標總劑量為:每公斤體重給予0.2至5.0 x 10 <sup>6</sup> CAR 陽性之活 T 細胞(體重≤50kg),和0.1至2.5 x 10 <sup>8</sup> CAR 陽性之活 T 細胞(體重>50kg)。
納入病人數/實際接受輸注人數	92 人/75 人	75 人/64 人
性別(男/女)、平均年齡(範圍)	45 人/34 人; 12.0 (3 to 24)歲	30 人/34 人; 12.4 (3 to 25)歲
診斷(納入條件)	r/r B-cell ALL 之兒童或年輕成人病人	r/r B-cell ALL 之兒童或年輕成人病人,以及 B 細胞之淋巴芽細胞淋巴瘤病人 (lymphoblastic lymphoma)

<sup>kk</sup> 30 位病人中,有 18 位病人先前曾經接受過異體移植。

<sup>ll</sup> 20 位後續出現復發的孩童,主要(13/20)皆出現抗原逃逸與 CD19 陰性的表現型。有 24 位體內持續維持(1 至 39 個月)有 tisagenlecleucel 存在且合併出現 B 細胞再生障礙的孩童,其病況一直維持在完全緩解的狀態。而第 1 位進入試驗的病人,已經持續 8 年維持疾病完全緩解毋須額外治療的狀態。

	ELIANA 試驗	ENSIGN 試驗
主要評估指標	由中央獨立評估委員會判斷，在輸注後 3 個月時，病人的整體反應率(CR+CRi)，包含所有不同產地生產的產品。	由中央獨立評估委員會判斷，在輸注後 6 個月時，病人的整體反應率(CR+CRi)。
試驗期間	2015/04/08~進行中	2014/08/14~2019/05/24
本報告實證資料來源	Maude et al; 2018 [32]	EMA 審查報告(2020)[31]

ELIANA 試驗納入的病人群為年齡 3 至 25 歲，病況屬於初次治療無效(primary refractory)、第 1 次復發接受化療後治療無效(chemo-refractory)、兩次或以上骨髓復發、異體移植後復發(relapsed after allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT)，或者，不適合接受異體移植的病人。主要之納入與排除條件摘要如下：

#### 主要納入條件(摘要)

1. 復發或治療無效之 B 細胞急性淋巴性白血病人
  - A. 第 2 次或 2 次以上之骨髓復發(bone marrow relapse)；或
  - B. 在 tisagenlecleucel 輸注前 6 個月時，病人接受移植已經大於等於 6 個月，但出現骨髓復發的情況；或
  - C. 病人屬於首次治療無效者<sup>mm</sup>，或第 1 次復發接受化療後治療無效<sup>nn</sup>；或
  - D. 病人具有費城染色體，而且，對於 TKI (tyrosine kinase inhibitor)類藥物無法耐受，或接受兩線 TKI 類藥物治療失敗者；或
  - E. 不適合接受移植者。
2. 屬於病況復發的病人，在進入試驗前 3 個月時，骨髓或周邊血檢測須為腫瘤 CD19 陽性。生命存活預估大於 12 週。身體狀態尚可<sup>oo</sup>。

#### 主要排除條件(摘要)

1. 僅有白血骨髓外復發<sup>pp</sup>(isolated extra-medullary disease relapse)；或
2. 病人屬於成熟 B 細胞型白血病(Burkitt's leukemia)，非早期 B 細胞(precursor B cell)急性淋巴性白血病；或
3. 先前曾經接受過任何種類之基因療法、抗 CD19/CD3 療法，或任何其他類型的抗 CD19 療法；或
4. 病人出現急性移植物抗宿主疾病(Graft-Versus-Host Disease, GVHD)且侵犯

<sup>mm</sup> 定義為接受 2 個療程之標準化療組合處置後，病況未達完全緩解的病人。

<sup>nn</sup> 定義為針對白血病的復發病況，在接受 1 個療程的標準化療處置後，無法達到完全緩解的病人。

<sup>oo</sup> 定義為：在進入試驗前之篩選期間，年齡大於等於 16 歲的病人，其 Karnofsky 分數 $\geq 50$ 分，年齡小於 16 歲的病人，其 Lansky 分數 $\geq 50$ 分。(兩項評估量表之滿分皆為 100 分)

<sup>pp</sup> 意指病人的骨髓檢查仍處於完全緩解狀態，但是，在骨髓以外的其他組織有發現白血細胞浸潤的證據。

組織器官之程度屬於第 2 級至第 4 級者。

試驗流程如圖 1 所示<sup>99</sup>。進入試驗的受試者，如果病況較為嚴重，此試驗允許其接受過渡性療法(bridging therapy)。所有受試者在正式接受 tisagenlecleucel 治療前，皆須接受 1 個療程的淋巴細胞清除性化療(lymphodepleting chemotherapy, LD)<sup>100</sup>。

試驗的主要療效指標為在接受 tisagenlecleucel 輸注 3 個月內，由獨立評估委員會(independent review committee, IRC)判定之整體緩解率(overall remission rate, ORR)大於 20%，包含完全緩解(complete response, CR)以及達到完全緩解但血球數尚未完全恢復(complete response with incomplete hematologic recovery, CRi)者。次要療效指標有(1)達到 CR 或 CRi 的病人中，只有少量癌細胞殘存(MRD, <0.01%)者的比例，(2)達到緩解的時間長短(duration of remission)，(3)無事件存活(event-free survival, EFS)，(4)整體存活(overall survival, OS)，(5)藥物安全性評估，(6)病人生活品質評估等。

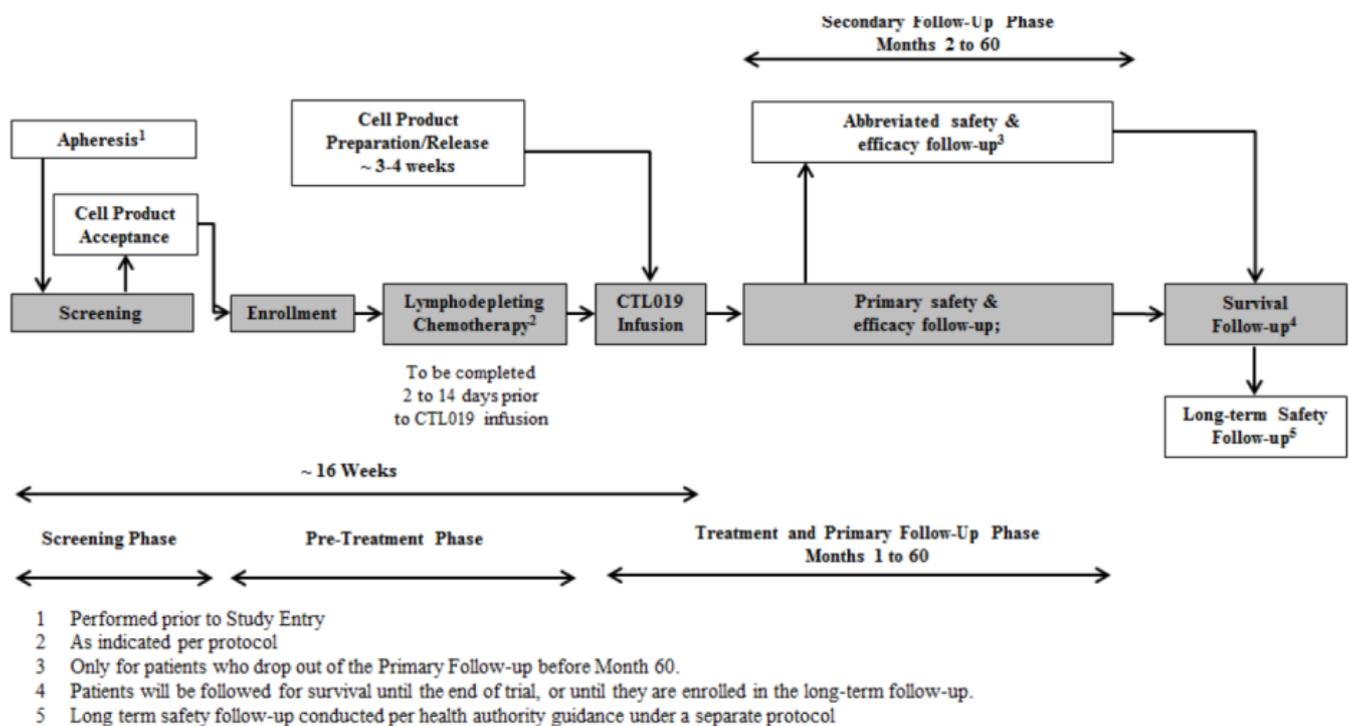


圖 1、ELIANA 試驗流程圖[36]

主要療效指標係以全分析群體<sup>98</sup>(full analysis set)進行。當有 50 位病人接受 tisagenlecleucel 輸注且完成 3 個月的追蹤或退出試驗時進行期中分析。期中分析的主要指標結果如果 P 值(one-sided)小於 0.0057，則其被視為具統計顯著；而其

<sup>99</sup> ENSIGN 試驗與 ELIANA 試驗的過程相同。

<sup>100</sup> 除非受試者在接受 tisagenlecleucel 前 1 週，其白血球數量已 ≤ 1000 mm<sup>3</sup>。淋巴細胞清除性化療為：每天給予 fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> 共 4 劑，以及 cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> 共 2 劑。如果病人無法耐受 cyclophosphamide，或 LD 前曾接受含 cyclophosphamide 治療無效，則可以更換為[cytarabine+etoposide]替代。

<sup>98</sup> 定義為所有接受 tisagenlecleucel 輸注的病人。藥物安全性數據集(safety set)亦包含所有接受 tisagenlecleucel 輸注的人。

次要療效指標，僅在主要療效指標結果具統計顯著之時，始進一步進行分析。

根據 2017 年 4 月的數據蒐集截止點分析結果，共有 107 人進入篩選，92 人進入 ELIANA 試驗，其中，75 人實際接受輸注。這 75 位受試者的年齡(中位數)為 11 歲(範圍 3 至 23 歲)<sup>ii</sup>，男性占比將近六成、亞裔共有 6 人(8%)，61% 受試者進入試驗前曾接受過幹細胞移植<sup>iii</sup>、先前曾經接受過的治療(中位數)為 3 線(範圍 1 至 8 線治療)、8% 受試者屬於誘導治療無效者、絕大部分受試者的身體健康狀態佳<sup>iv</sup>。受試者自初次確診至初次復發的時間(中位數)為 32.9 個月(範圍 1.0 至 70.0 月)<sup>vv</sup>。受試者自最近 1 次復發至接受 tisagenlecleucel 輸注的時間(中位數)為 3.5 個月(範圍 1.5 至 13.8 月)。84% 受試者腦脊液中未發現淋巴母細胞、37% 受試者具有高風險之基因變異<sup>xx</sup>(high-risk genomic lesions)、8% 的受試者併有唐氏症(Down syndrome)。

與 tisagenlecleucel 相關的樞紐 ELIANA 試驗、支持性 ENSIGN 試驗與 B2101J 試驗，以及參與 ELIANA 試驗的日本受試者數據，重點摘錄於表 3。總結來說，我們可以獲得以下 5 點資訊：

#### 1. 樞紐試驗 – 療效分析結果

在追蹤時間(中位數)為 13.1 個月時，樞紐 ELIANA 試驗有實際接受 tisagenlecleucel 輸注且追蹤時間至少有 3 個月者，主要療效指標整體緩解率為 81% (95% CI 71 to 89)， $P < 0.001$ ；至試驗第 12 個月時，病人處於無事件存活的比例為 50% (95% CI 35 to 64)，整體存活比例為 76% (95% CI 63 to 86)。

#### 2. 支持性試驗 – 療效分析結果

支持性 ENSIGN 試驗納入的受試族群與樞紐 ELIANA 試驗受試族群相仿。兩項試驗主要差異在於主要療效指標的定義<sup>yy</sup>。整體而言，ENSIGN 試驗的最終分析結果，與 ELIANA 試驗的期中分析結果方向一致。

#### 3. 樞紐試驗與支持性試驗 – 合併分析藥物安全性之結果

合併 ELIANA 試驗與 ENSIGN 試驗 137 位<sup>zz</sup>受試者、追蹤時間(中位數) 12 個月<sup>aaa</sup>的藥物安全性數據[33]則顯示，77% 受試者曾經歷與試驗藥物有關、嚴重程度 3 至 4 級的不良事件。

<sup>ii</sup> 其中，年齡小於 10 歲者有 31 人(41.3%)、10 至 18 歲者有 31 人(41.3%)、年齡大於等於 18 歲者有 13 人(17.3%)。

<sup>iii</sup> 8% (6 人)曾經接受過 2 次移植。

<sup>iv</sup> 根據 Karnofsky/Lansky performance status 活動狀態量表的評估結果，93.4% 的受試者得分在 70 分以上(相當於 ECOG 評估量表得分 0 至 1 分)，屬於無疾病症狀，或者有症狀但可正常步行對日常生活無影響的狀態。

<sup>vv</sup> 其中，時間少於 18 個月者占 22%、時間在 18 至 36 個月者占 35%、時間長於 36 個月者占 44%。

<sup>xx</sup> 包含 BCR-ABL1、MLL 之基因重排，非整倍體(高二倍體或低二倍體)等。

<sup>yy</sup> ENSIGN 試驗評估試驗第 6 個月時的受試者表現，而 ELIANA 試驗則評估試驗第 3 個月時的受試者表現。

<sup>zz</sup> 包含 ELIANA 試驗 79 位受試者、ENSIGN 試驗 58 位受試者的數據。

<sup>aaa</sup> ELIANA 試驗為 2018 年 4 月 13 日數據蒐集截止點之前的資料，ENSIGN 試驗為 2017 年 10 月 6 日之前的資料。

表 3、與 tisagenlecleucel 相關的試驗數據[30-32, 34, 35](僅呈現有實際接受 tisagenlecleucel 輸注者的分析結果)

評估指標	評估指標說明	ELIANA (B2202)(75 人)	ENSIGN (B2205J)(64 人)	UPENN (B2101J)(59 人)	ELIANA 日本病人 (6 人)
主要指標					
ORR	CR+CRi (%) (95%CI) (P 值)	81.3 (70.7 to 89.4), P<0.001	70.3 (52.9 to 82.4), P<0.0001	---	66.7 (22.3 to 95.7)
	CR (%)	60.0	59.4	93	50
次要指標					
ORR 且骨髓 MRD 陰性	(%) (95%CI)	81.3 (70.7 to 89.4)	67.2 (54.3 to 78.4)	88	100
DOR	在試驗第 12 個月時，仍處於緩解的% (95%CI)	50.5 (41.1 to 72.5)	70.5 (52.8 to 82.6)	---	---
	在試驗第 24 個月時，仍處於緩解的% (95%CI)	---	62.8 (43.9 to 76.9)	---	---
	緩解時間(月)(95%CI)	尚無法估計(8.6, 無法估計)	尚無法估計(13.6, 無法估計)	---	個別病人 2.5 to 19.5+月
EFS	追蹤時間(中位數)(月)	5.9	---	12.0 (1.0 to 43.0)	---
	試驗第 12 個月，估計無事件存活的% (95%CI)	50.5 (41.1 to 72.5)	53.6 (39.3 to 66.0)	55.0(42.0 to 73.0)	---
	試驗第 24 個月，估計無事件存活的% (95%CI)	---	47.8 (33.0 to 61.1)	---	---
	無事件存活時間(中位數)(月)	尚無法估計(8.9, 無法估計)	15.6 (6.4, 無法估計)	---	個別病人 0.03 to 20.5+月
OS	試驗第 12 個月，估計仍存活的% (95%CI)	76.4 (62.7 to 85.5)	65.4 (52.4 to 75.7)	79.0 (69.0 to 91.0)	---
	試驗第 24 個月，估計仍存活的% (95%CI)	---	54.7 (39.8 to 67.4)	---	---
	存活時間(中位數)(月)	19.1 (15.2, 無法估計)	29.9 (15.1 to 42.4)	---	個別病人 2.3 to 20.8+月
不良事件 (CRS/神經事件/ 感染的數據皆為 輸注後 8 週內者)	可能與試驗藥物有關的嚴重不良事件(SAE)%	66.7 (50/75)	71.9 (46/64)	---	---
	可能與試驗藥物有關第 3-4 級不良事件%	73.3 (55/75)	81.3 (52/64)	---	100 (所有 grade 3 to 4)
	CRS (第 3 to 4 級)(%)(人數)	46.7 (35/75)	29.7 (19/64)	88 (未分嚴重等級)	83 (5/6)
	神經相關不良事件(ENSIGN 為嚴重者數據)	13.3 (10/75)	29.7 (19/64)	---	17 (1/6)
	感染	24.0 (18/75)	40.6 (26/64)	---	33 (2/6)
生活品質評估	PedsQL 兒童問卷、EQ-5D VAS 視覺類比量表	僅 ELIANA 試驗進行受試者生活品質評估。進入試驗時，有超過 8 成的病人完成問卷，至輸注後 12 個月時，僅 2 成病人完成問卷。大抵而言，自輸注後 28 天開始至第 12 個月，病人皆有具臨床意義的生活品質改善。			

其中，最常見者為細胞激素釋放症候群(CRS)(42%)，其次為嗜中性白血球低下合併發燒(febrile neutropenia)(33%)，感染的發生率為 19%，神經相關不良事件發生率為 10%。這些不良事件多發生在輸注後 8 週內；輸注 1 年後，3 至 4 級的嚴重不良事件少見。所有達到整體反應(CR+CRi)標準的受試者，都經歷了 B 細胞再生障礙，也幾乎全都接受免疫球蛋白(immunoglobulin)處置。有 3 位受試者因不良事件死亡被認為可能與試驗藥物有關<sup>bbb</sup>。期間，35 位(26%)受試者因為疾病進展死亡，有 5 位(4%)是在接受其他的抗腫瘤處置後死亡的。

#### 4. 樞紐試驗 – 日本受試者數據

6 位參與 ELIANA 試驗的日本受試者數據，分析結果大致而言，與樞紐 ELIANA 試驗結果相仿。雖然，在主要療效指標整體緩解率的表現較差(67% vs. 81%)，但是，這可能是由於樣本數少導致的結果。而在數據蒐集截止點時仍處於病況緩解者，皆未接受任何化療或移植處置。88%受試者出現細胞激素釋放症候群(CRS)此項不良事件，但都屬於可處理範圍，沒有因此死亡的案例。沒有嚴重等級 3 至 4 級之神經系統不良事件被觀察到。試驗期間 2 位受試者因為疾病進展死亡。

#### 5. 樞紐試驗 – 病人生活品質評估

ELIANA 樞紐試驗中，共有 75 位受試者實際接受 tisagenlecleucel 輸注。其中，58 位年齡 8 至 23 歲的受試者被納入生活品質評估群體之中。評估的時間點包括進入試驗之時、輸注後第 28 天、第 3/6/9/12 個月。

進入試驗時，共有 50 位(86%)受試者完成兒童版的生活品質問卷(Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL)，48 位(83%)受試者完成 EQ-5D VAS 視覺類比量表(European Quality of Life – 5 Dimensions visual analogue scale)。至輸注後 12 個月時，僅 2 成病人完成問卷。大抵而言，自輸注後 28 天至第 12 個月，病人皆有具臨床意義的生活品質改善。

#### B. 相對效益評估

這個章節分為「間接比較研究」以及「相對效益評估總結」兩個段落。

##### (a) 間接比較研究

兩篇由廠商支持在 2020 年至 2021 年間完成的間接比較，皆使用將不同研

<sup>bbb</sup> 一位受試者在試驗第 15 天，因為凝血障礙出現腦出血(cerebral hemorrhage)死亡；一位受試者在試驗第 62 天，因為長期全血球低下(pancytopenia)導致全身性念珠菌感染(systemic candidiasis)死亡；一位在試驗第 53 天，因為長期嗜中性白血球低下和淋巴球減少(lymphopenia)病史，出現人類疱疹病毒第六型(human herpesvirus-6)而死亡。

究之病人群相互匹配調整後再進行數據比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)的方法進行分析。主要不同之處有二：(1)比較品：Ma 等人所分析者，為 tisagenlecleucel 與比較品[blinatumomab]、[clofarabine]、[含 clofarabine 的化療組合]或[其他救援性化療]，在處置疾病復發或治療無效之兒童急性淋巴性白血病人的表現差異，而 Verneris 等人所分析者，僅比較 tisagenlecleucel 與[blinatumomab]在相同病人群的表現差異；(2)實證資料來源：Ma 等人係根據系統性文獻回顧的文獻搜尋結果，再進一步篩選研究並納入分析，但是，Verneris 等人則直接列出引用的文獻及相關數據。

這兩項研究在 tisagenlecleucel 部分，所引用的數據，皆源自 Eliana 樞紐試驗的 2 篇文獻。在比較品部分，與 blinatumomab 相關的數據，Ma 等人所引用者，為 von Stackelberg 的文獻，但是，Verneris 等人所引用者，則為 von Stackelberg 與 Gore 在 2016 年與 2018 年分別發表的文獻；在與 [clofarabine]相關的數據，Ma 等人引用 Jeha 等人的文獻，與[含 clofarabine 化療組合]相關的數據，Ma 等人共引用 3 篇文獻，與[其他救援性化療]相關的數據，Ma 等人另外引用 2 篇文獻。

基於 Ma 等人的研究所納入之文獻，係以系統性方式進行文獻搜尋步驟獲得，執行研究之品質較為穩健，故而，此處將呈現該研究之結果。作者總結分析結果，在病人存活指標部分，tisagenlecleucel 的表現較其他所有比較品為佳，詳細數據如表 4 所示。

#### (b) 相對效益評估總結

根據臨床指引我們瞭解到，針對本案目標族群年齡 25 歲以下之 B 細胞急性淋巴性白血病人，在誘導治療無效、第二次復發或兩次以上復發，或者移植後復發等不同階段，可以選擇的治療方案除本案藥品外，大致有救援性化療(單方化療、不同化療藥品組合)、TKI 類藥物(如 dasatinib、imatinib、ponatinib)、免疫療法(如 blinatumomab、inotuzumab ozogamicin)、移植等數種。

本案藥品用於 B 細胞急性淋巴性白血病治療的主要目標族群為孩童。根據目前孩童與成年病人的治療結果，成年病人的處置方案已有漸趨嘗試孩童方案的情況。再者，ELIANA 試驗與 ENSIGN 試驗受試者，僅 17% 與 15% 為年齡 18 歲以上之病人。所以，在相對效益評估部分，我們主要選擇研究對象為年齡 21 歲以下病人的研究，並摘要 1 篇研究對象為 15 歲以上病人接受化療處置的研究以及 1 篇成年病人接受移植的研究做為參考。綜整各項研究的研究設計於表 5、相對效益評估的數據彙整於表 6。

表 4、Ma 等人(2020)分析 tisagenlecleucel 與[blinatumomab]、[clofarabine 單方]、[含 clofarabine 化療組合]、[其他救援性化療組合]的相對療效結果\*[37]

Overall survival before and after matching.					
Adjustment scenario	Observed median OS, months	Before matching		After matching	
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Tisagenlecleucel vs blinatumomab	NR (in 35 mo) vs 7.5 mo	0.28 (0.17–0.46)	<0.0001	0.32 (0.16–0.64)	0.0015
Tisagenlecleucel vs clofarabine monotherapy	NR (in 35 mo) vs 3.3 mo	0.17 (0.10–0.28)	<0.0001	0.24 (0.13–0.42)	<0.0001
Tisagenlecleucel vs CEC (pooled)	NR (in 35 mo) vs 4.6 mo	0.22 (0.13–0.36)	<0.0001	0.26 (0.15–0.45)	<0.0001
Tisagenlecleucel vs salvage-1 <sup>†</sup>	NR (in 35 mo) vs 4.0 mo	0.14 (0.08–0.23)	<0.0001	0.15 (0.09–0.25)	<0.0001
Tisagenlecleucel vs salvage-2 <sup>‡</sup>	NR (in 35 mo) vs 6.0 mo	0.28 (0.19–0.43)	<0.0001	0.27 (0.15–0.49)	<0.0001

<sup>†</sup> Polychemotherapy/high-dose single-agent regimens/stem-cell transplantation.  
<sup>‡</sup> Palliative therapy/salvage therapy ± second stem-cell transplantation.  
 CEC: Clofarabine plus etoposide plus cyclophosphamide combination therapy; HR: Hazard ratio; NR: Not reached; OS: Overall survival.

Comparison of CR rates before and after matching.					
Adjustment scenario	Observed CR rate, %	Before matching		After matching	
		Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
Tisagenlecleucel vs blinatumomab	82 vs 39	7.39 (3.49–15.68)	<0.0001	7.77 (2.62–23.01)	0.0002
Tisagenlecleucel vs clofarabine monotherapy	82 vs 20	18.96 (8.06–44.60)	<0.0001	12.88 (5.02–33.04)	<0.0001
Tisagenlecleucel vs CEC (pooled)	82 vs 49	4.90 (2.35–10.23)	<0.0001	4.11 (1.84–9.21)	0.0006
Tisagenlecleucel vs salvage-1 <sup>†</sup>	82 vs 31	10.16 (4.44–23.21)	<0.0001	9.53 (4.16–21.84)	<0.0001
Tisagenlecleucel vs salvage-2 <sup>‡,§</sup>	82 vs NA	NA	NA	NA	NA

<sup>†</sup> Polychemotherapy/high-dose single-agent regimens/stem cell transplantation.  
<sup>‡</sup> Palliative therapy/salvage therapy ± second stem cell transplantation.  
<sup>§</sup> The salvage treatment study did not report CR rates.  
 CEC: Clofarabine plus etoposide plus cyclophosphamide combination therapy; CR: Complete remission; NA: Not available.

\* CEC:含 clofarabine 化療組合；salvage-1 與 salvage-2 係源自 ALL-SCT-BFM 2003 研究與 ALL-SCT-BFM international 2007 研究。

表 5、Tisagenlecleucel 與不同比較品之相關文獻彙整表(按照文獻發表年代先後排序)

試驗/研究	試驗/研究設計	納入病人群	評估指標	分析人數
<b>Tisagenlecleucel</b>				
Maude et al. (ELIANA) 2018 [32]	樞紐試驗 多國多中心、單臂、公開標籤、 第二期臨床試驗	年齡 3 至 21 歲之 B-ALL，病況 屬於初次治療無效 (primary refractory)、第 1 次復發接受化療 後治療無效(chemo-refractory)、 異體移植後復發、兩次或以上骨 髓復發、或者，不適合接受異體 移植的病人。	整體緩解率(輸注後 3 個月內之 CR+CRi) OS、EFS (event-free survival)、 RFS (risk-free survival)	實際接受輸注的 75 人(納入 92 人)
EMA 審查報告 (ENSIGN) 2020 [31]	支持性試驗 單一國家多中心、單臂、公開標 籤、第二期臨床試驗	同上	同上	實際接受輸注的 64 人(納入 75 人)
<b>Blinatumomab</b>				
von Stackelberg et al (MT103-205) 2016 [41]	樞紐試驗 多國多中心、單臂、公開標籤、 第 1/2 期臨床試驗	年齡 18 歲以下，其餘同上	完全緩解率(2 個療程後之 CR)、 可以後續接受移植的比例(第 1 期試驗主要觀察病人最大耐受 劑量)	70 人(接受建議劑 量治療者) (第 1 期 49 人) (第 2 期 44 人)
Gore et al (MT103-205) 2018 [42]	上述試驗的追蹤分析	同上	OS (接受 blinatumomab 前有接 受異體移植者；接受 blinatumomab 後又接受異體移 植者；接受 blinatumomab 2 個 療程即達 CR 後又接受異體移 植者)	70 人

試驗/研究	試驗/研究設計	納入病人群	評估指標	分析人數
Clofarabine 單方				
Jeha et al 2006 [43]	多中心、單臂、公開標籤第二期 臨床試驗	年齡 21 歲以下，已經 2 次或以上復發和/或治療無效之急性淋巴性白血病兒童。(B-cell 76%)	整體緩解率(CR+CRi)	61 人
救援性化療組合				
Ko et al 2010 [44]	回溯性分析 在 2004 年間，由美國、加拿大、澳洲、歐洲共 36 個臨床試驗中心共同成立，一個進行兒童白血病或淋巴瘤的早期(第 1 期或第 2 期)臨床試驗的聯盟(TACL)。	在 1995 年至 2004 年間，年齡 0 至 21 歲、確診為急性淋巴性白血病，因為誘導治療無效或已經歷 1 次復發之病人，在 8 間 TACL 醫院接受治療者。(Pre-B cell 87%、T cell 13%)	此研究分析之完全緩解(CR)比例以及無疾病存活(DFS)結果，將做為未來 TACL 試驗之比較基準。	225 人
von Stackelberg et al 2011 [45]	回溯性分析 在 1990 年 3 月至 1999 年 6 月間，1104 位年齡 19 歲以下、首次復發之 B 前驅細胞或 T 細胞急性淋巴性白血病人，在德國、奧地利、瑞典、荷蘭、丹麥、蘇俄，接受 ALL-REZ BFM 90、95/96、P91/92/94 化療方案者。	針對 93 位對 ALL-REZ BFM 90 或 95/96 方案治療無效者的數據，進行分析。病人根據後續接受的化療強度被分為三組： (1) 治癒組(C): 為了達到持續 CR，接受[化療組合]、[高劑量單方化療]或[移植]。 (2) 緩和組(P): 延緩疾病進展但沒有治癒的目的。使用中低劑量之 1 項最多 2 項抗白血病藥物。 (3) 支持療法組(S): 僅給予減少疾病相關症狀之藥物，未使	評估不同療法對於先前治療無效病人之處置效益，以及生活品質的影響。	93 人

試驗/研究	試驗/研究設計	納入病人群	評估指標	分析人數
		用抗腫瘤藥物。		
Gökbuget et al 2016 [46]	回溯性分析 合併 11 個國家及治療成年急性淋巴性白血病人的研究(團隊)的數據。包含源自歐洲的 6 個研究團隊、2 間醫院，以及 3 間美國的醫院。	在 1990 年至 2013 年間，年齡 15(含)歲以上、復發或治療無效之 B 細胞急性淋巴性白血病人。	完全緩解率(CR)、整體存活(OS)、救援性化療後接受移植的比例。	1706 人 (不同指標分析人數不同)
Sun et al 2018 [47]	回溯性分析 TACL 之 T2014-004 試驗，收納 2005-2013 年間、在美國、加拿大、澳洲的 24 個中心病人數據。	年齡 21 歲(含)以下之復發或治療無效、B 細胞急性淋巴性白血病人；包含初次誘導治療失敗、 $\geq 2$ 次復發、初次或多次救援性治療無法達到完全緩解者。	完全緩解率(CR) EFS	325 人
<b>造血幹細胞移植</b>				
Crotta et al 2017 [50]	回溯性分析	國際血液暨骨髓移植研究中心(CIBMTR)登錄系統中，在 2009-2013 年間，年齡 3-21 歲、確診為 B 細胞急性淋巴性白血病(本研究刻意選擇與 ELIANA 試驗受試者納入標準相匹配之病人群)，且已接受第 1 次異體移植者。	自移植後復發至(因任何原因)死亡的時間	1349 人

表 6、Tisagenlecleucel 與不同比較品用於 B 細胞急性淋巴性白血病人的處置成效彙整表[31, 32, 41-47, 50, 65]

治療方案	目標族群	分析人數	%CR (95%CI)	OS (中位數)	藥物安全性評估
<b>CAR-T 療法</b>					
Tisagenlecleucel (ELIANA 試驗尚在進行中，此處分析自輸注至數據蒐集截止日的時間(中位數)為 13.1 個月(範圍 2.1 to 23.5))	3 至 21 歲 r/r B-ALL	75/92 (17% ≥18 歲)	CR 60%/(CR+CRi) 81% 所有受試者的(CR+CRi): 66.3% (95% CI 55.7 to 75.8)	有輸注者(75 人): 19.1 月 (95% CI 15.2, 無法估算) 所有受試者(92 人): 19.4 月 (95% CI 14.8, 無法估算)	與試驗藥物相關第 3 至 4 級不良事件發生率 73% CRS 發生率 77% (48%接受 tocilizumab 處置) 神經相關事件發生率 40%
Tisagenlecleucel (ENSIGN 試驗自 201408 至 201905 追蹤時間(中位數)為 31.7 個月(範圍 17.6-56.0))	同上	64/75 (15% ≥18 歲)	CR 59%/(CR+CRi) 70% 所有受試者的(CR+CRi) 60.0% (95% CI 48.0 to 71.1)	有輸注者(75 人): 29.9 月 (95% CI 15.1 to 42.4) 所有受試者(64 人): 25.9 月 (95% CI 10.2 to 37.7)	與試驗藥物相關第 3 至 4 級不良事件發生率 89% CRS 發生率 78% 神經相關事件發生率 30%(輸注 8 週內)
<b>單方藥品</b>					
Blinatumomab (追蹤時間 2 年)	<18 歲 r/r B-ALL	70	接受 2 個療程即達 CR 39% (95% CI 27 to 51)	7.5 月 (95%CI 4.0 to 11.8)	第 3 至 4 級不良事件發生率 87% CRS 發生率 6% 神經/心理相關不良事件發生率 24%
Clofarabine	r/r ALL 兒童 (8% T-ALL、13% 未知)	61	12% (95% CI 5 to 22)	3.3 月 13 週(95%CI 1 to 89 週)	第 3 級以上之不良事件發生率 10% 最常見 3 級以上者為低鉀血症(46%)、 ALT 升高(43%)、AST 升高(38%)
<b>複方藥品</b>					
救援性化療組合 (多篇研究結果彙整)	≤21 歲 r/r B-ALL	93-325	1 <sup>st</sup> salvage attempt 69% 2 <sup>nd</sup> salvage attempt 51% 3 <sup>rd</sup> salvage attempt 37% >4 <sup>th</sup> salvage attempt 31%	4.0 月 (95% CI 1 to 61.9) (原始數據 121 天[33 to 1856]) (2 年 DFS: CR2 40±4% ; CR3 31±7%) (成人數據為 3.4 月[2.8 to 4.5])	---
<b>移植</b>					
異體幹細胞移植	3-21 歲 B-ALL 已接受 1 次異體移植者	1349	--- (USFDA 引用做為比較之成人數據為 79% (95% CI 68 to 87))	7.4 月 (95% CI 6.0 to 9.6) (3 年存活比例 63% (95% CI 60 to 66)) (29%移植後復發)	---

基於本案藥品之樞紐試驗為一項單臂臨床試驗，與比較品之相對效益評估結果皆來自間接比較，有偏差的可能，解讀時宜謹慎。總結來說，在追蹤時間(中位數)為 13.1 個月時，樞紐 ELIANA 試驗有實際接受 tisagenlecleucel 輸注且追蹤時間至少有 3 個月者，主要療效指標整體緩解率為 81% (95% CI 71 to 89)， $P < 0.001$ ；若以病人達到完全緩解(CR)的比例來看<sup>ccc</sup>，本案藥品的表現亦較 blinatumomab 或單方/多項化療藥品組合為佳。在次要療效指標，根據 ELIANA 試驗的期中分析結果，即使選擇所有受試者而非實際輸注者的整體存活時間(中位數)19.4 月，亦遠高於其他所有比較品在類似病人群的表現(3.3 to 7.5 月)。已發表之間接比較分析亦有方向一致的結果。惟藥物安全性部分，使用本案藥品有較高比例(77%)受試者經歷與試驗藥物相關之嚴重不良事件。基於日本受試者人數少(6 人)，試驗結果無法外推，我國病人接受 tisagenlecleucel 治療後，可能出現的嚴重不良事件，以及需要持續使用免疫球蛋白的時間長短等情況，仍有待觀察。

### C. 真實世界數據

在文獻搜尋過程中，我們查找到 10 篇與 CAR-T 療法在真實世界使用概況的資料。其中，Pasquini 等人於 2020 年發表[52]，對比國際血液和骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR)蒐集到的數據<sup>ddd</sup>以及 tisagenlecleucel 樞紐試驗的數據<sup>ccc</sup>，內容涵蓋藥物安全性與治療成效等面向極具參考價值，故將此篇文獻提供的數據彙整於表 7，另外綜整這 10 篇資料的數據於表 8 以供參考。總結來說，我們瞭解到以下兩點資訊：

#### (a) 療效部分

根據國際血液暨骨髓移植研究中心(CIBMTR)以及真實世界兒童使用 CAR-T 療法聯盟(PRWCC)之登錄系統數據，tisagenlecleucel 用於急性淋巴性白血病處置的表現，包含整體反應率(CR+CRi)、整體存活(OS)等指標，皆與 ELIANA 樞紐試驗結果相近。其餘英、法、加拿大等國較小樣本的數據，亦獲得方向一致的結果。

#### (b) 藥物安全性部分

根據美國食品藥物管理局(FDA)的不良事件通報資料庫(FAERS)數據，急性淋巴性白血病人中，通報細胞激素釋放症候群(CRS)的比例(56.5%)，與 CIBMTR 登錄系統(54.9%)及 PRWCC 聯盟(60.0%)蒐集到的數據相近，皆遠低於樞紐試驗的結果(77.2%)。神經毒性相關事件此一指標的表現亦與 CRS 的表現類似，即 CIBMTR、PRWCC 或其餘各國的分析結果，皆較樞紐試驗表現為佳。

<sup>ccc</sup> USFDA 在審核本案時，基於 CRi 是一項尚未確認之替代性指標(surrogate endpoint)，所以，本案藥品之療效係以完全緩解率、緩解時間，以及達到完全緩解的病人中屬於 MRD 陰性者的比例，做為評判標準[65]。

<sup>ddd</sup> 蒐集自 2017 年 8 月 30 日 tisagenlecleucel 正式上市至 2020 年 1 月間，源自美國和加拿大的 73 個臨床醫學中心，511 位急性淋巴性白血病與非何杰金氏淋巴瘤病人的數據進行分析。

<sup>eee</sup> 包含 tisagenlecleucel 用於 ALL 病人的 ELIANA 樞紐試驗數據，以及用於 DLBCL 病人的 JULIET 樞紐試驗數據。

表 7、真實世界數據 – CIBMTR vs. tisagenlecleucel 樞紐試驗(ELIANA 試驗與 JULIET 試驗)[52]

相對安全性評估									
疾病類別	評估指標/分析單位/人數	細胞激素釋放症候群(CRS)				神經毒性相關不良事件			
		任何嚴重程度, n(%)	嚴重程度≥3 n(%)	症狀開始出現時間(中位數)(天)(範圍)	症狀持續時間(中位數)(天)(範圍)	任何嚴重程度, n(%)	嚴重程度≥3 n(%)	症狀開始出現時間(中位數)(天)(範圍)	症狀持續時間(中位數)(天)(範圍)
ALL	CIBMTR (n=255)	140 (54.9)	41 (16.1)	6 (1 to 27)	7 (1 to 76)	69 (27.1)	23 (9.0)	7 (1 to 80)	7 (1-94)
	ELIANA (n=79)	61 (77.2)	38 (48.1)	3 (1 to 22)	8 (1 to 36)	31 (39.2)	10 (12.7)	8 (2 to 489)	7(未提供範圍)
NHL	CIBMTR (n=155)	70 (45.2)	7 (4.5)	4 (1 to 14)	5 (1 to 33)	28 (18.1)	8 (5.1)	8 (2 to 33)	6.5 (1-50)
	JULIET (n=115)	66 (57.4)	26 (22.6)	3 (1 to 51)	7 (2 to 30)	23 (20.0)	13 (11.3)	6 (1 to 323)	13(未提供範圍)
相對療效評估									
疾病類別	評估指標/分析單位/人數	腫瘤反應指標				病人存活指標			
		ORR(CR+CRi) ORR(CR+PR) % (95%CI)	MRD 陰性 % (95%CI)	DOR at 6m % (95%CI)	DOR at 12m % (95%CI)	EFS at 6m % (95%CI)	EFS at 12m % (95%CI)	OS at 6m % (95%CI)	OS at 12m % (95%CI)
ALL	CIBMTR (n=249)	85.5 (80.6 to 89.7)	99.1 (95.3 to 100.0)	78.1 (70.5 to 84.0)	60.9 (49.4-70.5)	68.6 (62.0 to 74.4)	52.4 (43.4 to 60.7)	88.5 (83.6 to 92.0)	77.2 (69.8 to 83.1)
	ELIANA (n=79)	82.3 (72.1 to 90.0)	98.5 (94.4 to 100.0)	80.8 (68.0 to 88.9)	67.4 (53.2-78.1)	71.7 (59.8 to 80.6)	57.2 (44.5 to 68.0)	88.6 (79.3 to 93.9)	77.1 (66.1 to 84.9)
NHL	CIBMTR (n=152)	61.8 (53.6 to 69.6)	39.5 (31.6 to 47.7)	55.3 (42.2 to 66.6)	48.4 (33.9-61.5)	38.7 (30.5 to 46.9)	26.4 (17.2 to 36.6)	70.7 (62.2 to 77.6)	56.3 (44.2 to 66.8)
	JULIET (n=115)	52.2 (42.7 to 61.6)	38.3 (29.4 to 47.8)	66.6 (52.8 to 77.3)	62.7 (48.7-73.9)	39.0 (29.7 to 48.2)	34.7 (25.7 to 43.9)	61.2 (51.6 to 69.5)	48.2 (38.6 to 57.1)

表 8、Tisagenlecleucel 真實世界使用概況

使用資料來源/ 文獻類型/文獻數	背景資料	整體反應率	OS	DFS/EFS	CRS	其他不良事件
CIBMTR 1 篇文獻 2 篇摘要 [52-54]	蒐集 201708 至 202001 期間，源自美加地區 73 間醫院 511 位 ALL & NHL 病人的數據。追蹤時間(中位數)ALL 13.4 月、NHL 11.9 月。	ORR (CR+CRi) 85.5% (95% CI 80.6 to 89.7)	OS at 12m 77.2% (95% CI 69.8 to 83.1)	EFS at 12m 52.4% (95% CI 43.4 to 60.7)	任何嚴重程度 54.9% 嚴重程度 ≥3 級 16%	神經毒性相關事件: 任何嚴重程度 27.1% 嚴重程度 ≥3 級 9%
VigiBse® (WHO) 1 篇文獻 [55]	蒐集 201501 至 202003 期間，Axi 與 Tisa 兩種 CAR-T 療法的數據。並將結果與系統性文獻回顧找到文獻的統合結果相互比較。	共蒐集到 2075 例通報事件，其中，本案藥品(Tisa)佔 40.9%。這 2075 例通報當中，99.3% (2061 例)可能與試驗藥物有關。依據各別不同的不良事件進行彙整，CRS 數量最高(1378 例)，其次為神經毒性相關不良事件(963 例)，第三為血液疾病(532 例)、第四為感染(287 例)。總結來說，針對任何嚴重程度之不良事件發生率，由電子資料庫蒐集到的數據分析結果與 VigiBase 統報系統資料庫的數據結果方向一致。				
FAERS (USFDA) 1 篇摘要 [56]	蒐集 201708 至 202003 期間，FAERS 資料庫中，不良事件的登陸結果，包含 428 為孩童與年輕成人 ALL 以及 259 位成年 DLBCL 病人的數據。	---	---	---	56.5%(ALL) 53.7%(DLBCL)	B 細胞再生障礙 2% (ALL) 0% (DLBCL) 各類感染 11% (ALL)
PRWCC 1 篇摘要 [57]	蒐集 PRWCC 15 間醫院 200 位 B-ALL 病人數據。其中 7.5% 未輸注。追蹤時間(中位數) 11.2 月 (範圍 0.2 to 28.8)。	CR at 1m 85% (ITT 79%)	OS at 12m 72%	EFS at 12m 51%	任何嚴重程度 60% 嚴重程度 ≥3 級 19%	神經毒性相關事件: 任何嚴重程度 22% 嚴重程度 ≥3 級 7%

使用資料來源/ 文獻類型/文獻數	背景資料	整體反應率	OS	DFS/EFS	CRS	其他不良事件
NCCP ALL (NHSE) 2 篇摘要 [58, 59]	蒐集 201811 至 202007 期間，英國政府核准公費 Tisa 治療的 60 位晚期 ALL 病人數據(ITT)。其中 49 人實際接受輸注。追蹤時間(中位數)(自輸注開始)9.9 月。	(CR+CRi) at 3m 95% (ITT 84.8%) 49 位輸注者中，28.5%後續接受其他治療，包含 8.2%接受異體移植。	OS at 12m 86.1% (ITT 78.3%)	EFS at 12m 68.2% (ITT 60.9%)	任何嚴重程度 87.8% 嚴重程度 ≥3 級 20%	神經毒性相關事件： 任何嚴重程度 30.6% 嚴重程度 ≥3 級 10%
法國 25 間醫院數據 1 篇摘要 [60]	蒐集 201603 至 201906 期間，法國 25 間醫院 55 位 B-ALL 病人的數據。其中，41 位病人實際接受 Tisa 治療。追蹤時間(中位數)7.2 月(範圍 0.2-36.3)。	(CR+CRi) with MRD- at 3m 81%	OS at 18m 80% (95% CI 58 to 92)	---	任何嚴重程度 53.7% 嚴重程度 ≥3 級 32%	神經毒性相關事件： 任何嚴重程度 22%
加拿大 2 間醫院數據 1 篇摘要 [61]	蒐集 2015 至 2020 年間，26 位參與兩項 Tisa 臨床試驗(含 ELIANA)與 7 位接受標準治療(standard of care)病人的數據。追蹤時間(中位數)7.4 月(221 天)。	(CR+CRi) at 3m 86%	OS at 12m 66% (95% CI 48 to 89)	EFS at 12m 44% (95% CI 25 to 75)	任何嚴重程度 76% 嚴重程度 ≥3 級 10%	神經毒性相關事件： 任何嚴重程度 28% 嚴重程度 ≥3 級 10%

## (五) 建議者提供之資料

廠商自評 Kymriah(tisagenlecleucel)為突破創新新藥，並於送審資料第十一節《證明突破創新新藥之療效顯著性》段落，提供兩份系統性文獻回顧資料以供參考。整體而言，送審資料內容說明大致清楚。惟有以下兩點可以做得更好。

1. 廠商提供的兩份系統性文獻回顧，一份研究主題為「Kymriah 與 blinatumomab 做為孩童或年輕成人之復發或治療無效的 B 細胞急性淋巴性白血病病人第三線療法的相對療效與相對安全性評估」，另一份研究主題為「救援性化療用於孩童或年輕成人之復發或治療無效的 B 細胞急性淋巴性白血病病人的相對療效與相對安全性評估」，皆援引自廠商在新加坡的送審資料。

基於本案藥品用於 B-ALL 治療，可用於疾病的不同階段。針對不同階段的不同參考品，需要進行多次系統性文獻搜尋與資料彙整步驟。如果可以在送審資料中某個段落，例如「給付建議書」第十一節或「送件中文摘要」，先給予一個概略性的說明<sup>fff</sup>，相信對讀者而言，不但會有提綱挈領之用，更可以節省許多摸索的時間。

2. 在「送件中文摘要」的 4.3「真實世界證據」段落，廠商援引 5 項資料，說明 tisagenlecleucel 樞紐試驗結果與真實世界使用概況的異同。並以 Myers 等人在 2019 年發表的研討會摘要，說明以門診接受 tisagenlecleucel 輸注的情況。

前述 5 項資料包含若干研討會摘要。雖然，在參考文獻有提供資料來源，但是，未提供網址連結或摘要全文。我們不確定自行查找的資料是否與廠商所欲提供者相同。舉例來說，Bader A. 2019 這份資料源自 1st European CAR T Cell Meeting 研討會。我們在研討會官網無法找到該篇摘要全文。官網中，同一作者有一篇摘要，但僅有一段話說明 24 位接受[CAR-T 療法+幹細胞移植]之 r/r B-ALL 病人，其存活時間較接受[救援性化療+第二次異體移植]為佳，且病人對於藥物的耐受度亦較佳[66]。據此，我們無法驗證廠商在送審資料中所摘要的數據，係病人單純接受[tisagenlecleucel]後的結果抑或是[CAR-T 療法+幹細胞移植]的結果，容易造成讀者誤解。

再者，Myers 等人(2019)的研討會摘要我們亦無法查找到摘要全文。在 Google 網頁鍵入廠商提供的作者與研究主題，僅查找到 1 篇[67] 2020 年研討會摘要和廠商所提之作者相符。該研究呈現 2012 至 2019 年間，213 位病人在美國費城兒童醫院接受 tisagenlecleucel 處置的結果。雖然，如送審資料所言，有 93% 病人以門診方式接受輸注，但是，自輸注日至輸注後 30 天，需要  $\geq 1$  次住院

<sup>fff</sup> 舉例來說，可以說明「本案藥品用於 B-ALL 治療，在疾病的 XX 與 YY 階段，我們選擇的參考品為 II 與 JJ，相對效益評估分別呈現於所附之 A 與 B 系統性文獻回顧報告中」。

的比例達 70%，累積住院天數(中位數)為 7 天(IQR 4 to 13)，23%病人需 ICU 治療，ICU 住院天數(中位數)為 7 天(IQR 3 to 12)。病人接受 tisagenlecleucel 處置時，雖可以門診輸注方式進行，但是，後續照護情況明顯與其他一般可以門診輸注之藥品情況不同。

## 四、療效評估結論

### (一)參考品

根據臨床指引我們瞭解到，針對本案目標族群年齡 25 歲以下之 B 細胞急性淋巴性白血病病人，在誘導治療無效、第二次復發或兩次以上復發，或者移植後復發等不同疾病階段，可以選擇的治療方案除本案藥品外，大致有救援性化療(單方化療、不同化療藥品組合)、TKI 類藥物(如 dasatinib、imatinib、ponatinib)、免疫療法(如 blinatumomab、inotuzumab ozogamicin)、移植等數種。

根據本報告之快速系統性文獻搜尋結果，我們瞭解到，目前與本案相關的實證資料，包含本案藥品之單臂第二期樞紐試驗、2 項間接比較研究，以及不同救援性化療、blinatumomab<sup>ess</sup>、移植相關研究，查無本案藥品與上述各種可能比較品的直接比較研究。

基於目前全球已上市之 CAR-T 療法中，可用於孩童之 B 細胞急性淋巴性白血病處置者，僅本案藥品一項；而我國目前已上市之 CAR-T 療法亦僅 Kymriah (tisagenlecleucel)一項<sup>hhh</sup>。本報告可以做為本案參考品者，包含 blinatumomab、單方化療(如 clofarabine)、化療藥品組合等。

### (二)相對療效與相對安全性評估結果

#### 1. 樞紐試驗

ELIANA 試驗為一單臂、公開標籤、全球 11 國之多中心第二期臨床試驗。試驗自 2015 年 4 月開始，預計 2022 年 11 月結束。主要納入年齡 25 歲以下、屬於復發或治療無效之兒童或年輕成年急性淋巴性白血病病人。支持性 ENSIGN 試驗之試驗設計亦相仿。總結試驗結果於下：

#### (1) 療效分析結果

在追蹤時間(中位數)為 13.1 個月時，樞紐 ELIANA 試驗有實際接受

<sup>ess</sup> 基於 inotuzumab ozogamicin 的適應症為 CD22 陽性之 B-ALL 成年病人，所以，此處未選擇將之做為比較品，也未進行相關實證資料搜尋步驟。

<sup>hhh</sup> 國內已有多家生技公司與台灣或中國的臨床醫院合作，啟動 CAR-T 療法相關臨床試驗[68, 69]。

tisagenlecleucel 輸注且追蹤時間至少有 3 個月者，主要療效指標整體緩解率為 81% (95% CI 71 to 89)， $P < 0.001$ ；至試驗第 12 個月時，病人處於無事件存活的比例為 50% (95% CI 35 to 64)，整體存活比例為 76% (95% CI 63 to 86)。支持性 ENSIGN 試驗的最終分析結果，與 ELIANA 試驗的期中分析結果方向一致。

## (2) 藥物安全性之分析結果

合併 ELIANA 試驗與 ENSIGN 試驗 137 位受試者、追蹤時間(中位數)12 個月的藥物安全性數據則顯示，77% 受試者曾經歷與試驗藥物有關、嚴重程度 3 至 4 級的不良事件。其中，最常見者為細胞激素釋放症候群(CRS)(42%)，其次為嗜中性白血球低下合併發燒(febrile neutropenia)(33%)，感染的發生率為 19%，神經相關不良事件發生率為 10%。這些不良事件多發生在輸注後 8 週內；輸注 1 年後，3 至 4 級的嚴重不良事件少見。所有達到整體反應(CR+CRi)標準的受試者，都經歷了 B 細胞再生障礙，也幾乎全都接受免疫球蛋白(immunoglobulin)處置。有 3 位受試者因不良事件死亡被認為可能與試驗藥物有關。期間，35 位(26%)受試者因為疾病進展死亡，有 5 位(4%)是在接受其他的抗腫瘤處置後死亡的。

## (3) 日本受試者數據

6 位參與 ELIANA 試驗的日本受試者數據，分析結果大致而言，與樞紐 ELIANA 試驗結果相仿。雖然，在主要療效指標整體緩解率的表現較差(67% vs. 81%)，但是，這可能是由於樣本數少導致的結果。而在數據蒐集截止點時仍處於病況緩解者，皆未接受任何化療或移植處置。88% 受試者出現細胞激素釋放症候群(CRS)此項不良事件，但都屬於可處理範圍，沒有因此死亡的案例。沒有嚴重等級 3 至 4 級之神經系統不良事件被觀察到。試驗期間 2 位受試者因為疾病進展死亡。

## (4) 病人生活品質評估

大抵而言，自輸注後 28 天至 12 個月，病人皆有具臨床意義的生活品質改善。

## 2. 相對效益評估

基於本案藥品之樞紐試驗為一項單臂臨床試驗，與比較品之相對效益評估結果皆來自間接比較，有偏差的可能，解讀時宜謹慎。總結來說，在追蹤時間(中位數)為 13.1 個月時，樞紐 ELIANA 試驗有實際接受 tisagenlecleucel 輸注且追蹤時間至少有 3 個月者，主要療效指標整體緩解率為 81% (95% CI 71 to 89)， $P < 0.001$ ；若以病人達到完全緩解(CR)的比例來看，本案藥品的表現亦較 blinatumomab 或單方/多項化療藥品組合為佳。在次要療效指標部分，根據 ELIANA 試驗的期中分析結

果，即使選擇所有受試者而非實際輸注者的整體存活時間(中位數)19.4月，亦遠高於其他所有比較品在類似病人群的表現。已發表之間接比較分析亦有方向一致的結果。惟藥物安全性部分，使用本案藥品，有較高比例(77%)受試者經歷與試驗藥物相關之嚴重不良事件。基於日本受試者人數少(6人)，試驗結果無法外推，我國病人接受 tisagenlecleucel 治療後，可能出現的嚴重不良事件以及需要持續使用免疫球蛋白的時間長短等情況，仍有待觀察。

另一方面，真實世界使用 tisagenlecleucel 的分析，包括國際血液暨骨髓移植研究中心(CIBMTR)、真實世界兒童使用 CAR-T 療法聯盟(PRWCC)、美國食品藥物管理局(FDA)的不良事件通報資料庫(FAERS)之登錄系統數據，以及英、法、加拿大等國較小樣本的分析結果，亦大致獲得療效表現與樞紐試驗相仿、藥物安全性表現較樞紐試驗為佳的結果。

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

詳如「醫療科技評估報告摘要」表二。

### (四) 醫療倫理

無系統性收集之相關資訊可供參考。惟加拿大醫療科技評估組織 CADTH 在評估 tisagenlecleucel 用於急性淋巴性白血病治療時，蒐集到三個病人代表團體提供的意見，內容主要為一份線上問卷以及四次一對一諮詢洽談的結果。

最終，共收到 118 位病友的回覆，其中 59 份完整填寫問卷。其中，有 10 位病友曾經接受過 CAR-T 療法處置。所有回覆的問卷中，包含 1 位美國病友以及 1 位國際病友，其餘源自加拿大境內者，以來自安大略省者最多(96人)。實際填寫問卷者主要為病友家屬(104人)，5 位為病友本人。病友的年齡分布，最多之前三者為 2 歲、3 歲與 10 至 14 歲。

10 位實際接受 tisagenlecleucel 治療的病友，都是經由臨床試驗獲得此項處置。對於已經歷過兩次或以上疾病復發的病友來說，他們可以選擇的療法並不多，本案藥品提供他們最後一線希望，並認為接受 tisagenlecleucel 處置的風險較移植小。

對於 tisagenlecleucel 的治療成效，所有問卷回覆者皆表達正面的意見，表示雖然並不知道病況未來是否還會有所變化，但是，目前多位病友已恢復健康或生活型態回歸正常；對於藥物相關不良事件，僅有 1 位病友將其經歷的 CRS 歸類為非常嚴重的不良事件，其餘病友皆屬於沒有出現 CRS 或者情況不嚴重可處理的程度。關於生活品質評估部分，比較 tisagenlecleucel 與先前的處置對於病友生活的影響，有一半的病友非常同意 tisagenlecleucel 改善他們的生活品質，另一半病友則持中立態度。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### (1) 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份國內情境的藥物經濟學研究，採健保署觀點，以成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)方法，評估含tisagenlecleucel成分藥品Kymriah®（以下簡稱本品），相較於blinatumomab、inotuzumab ozogamicin、clofarabine治療組合及救援性化療用於年齡為25歲以下之難治性（refractory）或經二線治療後復發（relapse）之急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukaemia, ALL）病人之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	年齡為25歲以下之難治性或經二線治療後復發之急性淋巴性白血病（ALL）
介入策略	tisagenlecleucel
比較策略	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blinatumomab</li> <li>• inotuzumab ozogamicin</li> <li>• clofarabine治療組合（<u>合併clofarabine, cyclophosphamide及etoposide</u>）</li> <li>• 救援性化療（<u>合併cytarabine, fludarabine及idarubicin, FLA-IDA</u>）</li> </ul>
模型架構	以決策樹與分割存活模型之混合模型進行評估，並設定每週期為一個月
評估期間	終身
折現	對成本及效果進行每年3%的折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、情境分析、機率性敏感度分析

建議者於本品治療組之模型設定採混合模型，於決策樹階段，建議者基於本品會有調劑失敗可能性，故假設83.7%的病人最終會接受本品治療，其餘無法接受本品治療之病人，則採用比較策略之假設進入後續分割存活模型估計。

建議者於本品之整體存活期（overall survival, OS）參數係合併ELIANA、ENSIGN及B2101J試驗資料進行設定，而比較策略則是參考相關研究，其中針對inotuzumab ozogamicin之OS則假設與blinatumomab相同，另考量不同比較策略之病人族群特性差異，以配對校正間接比較（MAIC）計算風險比值（hazard ratio, HR），並於過程中納入主要因子如復發次數、病人移植比例等進行配對。而介入策略與比較策略皆假設治療超過二年之病人會達到疾病痊癒狀態，故OS皆計算至第二年，隨後假設存活超過二年之病人

為長期存活者且具相同的死亡率，並參考相關文獻將ALL長期存活者之死亡率校正為標準化死亡率比值（standardized mortality ratio, SMR）計算其後續死亡率；而無事件存活期（event-free survival, EFS）同樣以合併之試驗資料進行估計，且二年後假設無病人惡化直至觸及OS曲線，救援性化療組之EFS因缺乏相關資料，故採用風險比值（hazard ratio, HR）方法，參考相關文獻計算EFS相較於OS之HR，並帶入計算救援性化療之EFS計算，且同樣假設二年後無病人惡化直至觸及OS曲線。

健康狀態效用值係依據ELIANA試驗以EQ-5D所收集之生活品質資料，雖然8歲至12歲族群有以EQ-5D-Y問卷收集之結果，但因該轉化為效用值之方法仍在發展中，故效用值皆採EQ-5D問卷收集結果，以韓國族群之公式計算效用值，預估在EFS狀態之效用值為0.85 (SD=0.13) 及PD狀態為0.76 (SD=0.23)；此外，建議者納入效用值減少 (disutility) 參數，包含移植、治療與不良事件及細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 之不良事件等效用值減少事件；針對移植後仍存活且無疾病復發病人之disutility係參考已發表文獻設定為0.57，並依據臨床試驗及相關文獻資料設定接受移植比例，於本品、救援性化療、clofarabine治療組合、blinatumomab及inotuzomab ozogamicin分別為17.5%、43.14%、37.84%、35.71%及35.71%，天數部分則假設為一年；而對於本品及比較品於治療階段之效用值減少，其中包含短期不良事件所造成的效用值減少，也參考相同文獻設定為0.42，天數部分依據住院天數及持續治療時間進行設定；對於細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 之不良事件，建議者依據已發表之真實世界資料設定其發生率，分別設定本品與blinatumomab分別為14%及5.71%，並假設在ICU住院階段之效用值為0，意即其disutility為0.85。

建議者於模型中所納入的成本除本品與救援性化療之藥品費用外，另外也考量如本品之先導治療 (pre-treatment) 費用、藥品處置相關費用、住院及ICU費用、不良事件處理費用、後續移植費用、追蹤監測費用及臨終費用等，分述如下：

1. 治療費用：本品藥費設定為10,465,496元，並依據健保支付價格設定藥品處置相關費用，而於住院及ICU部分，建議者依據ELIANA試驗設定發生比例與時間，費用則同樣來自健保支付價格；救援性化療藥費部分則設定為合併 cytarabine、fludarabine 及 idarubicin (FLA-IDA) 之化療組合，並依據英國 NHS Network Site Specific Group 資料設定其用法用量，住院天數係參考已發表文獻，相關藥費及藥事服務費則是來自健保支付價格，其中 fludarabine 並未台灣健保給付用於兒童 ALL；clofarabine 治療組合包含 clofarabine、cyclophosphamide 及 etoposide 等三品項，並分為前導 (induction) 階段與鞏固 (consolidation) 階段，用法用量參考相關文獻設定，住院天數則依據救援性化療之文獻假設為 28 日，相關費用依據健保支付價格進行設定，其中 clofarabine 於健保給付設有使用上限，故後續第二療程及第三療程藥費以 0 元計算；blinatumomab 之用法用量同樣參考相關文獻進行設定，並假設住院天數為 28 日，相關費用則參考健保支付價格；而 inotuzomab ozogamicin 之用法用量為參考仿單，並依據健保支付價格計算，其餘費用則假設與 blinatumomab 相同。
2. 本品之先導治療費用：建議者考量病人使用本品前會先接受白細胞分離術

(leukapheresis) 與造血幹細胞移植冷凍保存 (cryopreservation)，依據全民健保醫療服務支付標準分別設定為6,300元及19,732元，並假設所有本品治療組之病人皆會發生此費用；隨後接受橋接化療 (bridging chemotherapy)，但由於橋接化療於臨床試驗之治療情形變異較大，故假設與一個療程之救援性化療藥費及相關醫療處置費用相當，分別設定為40,941元及23,520元，並參考相關試驗假設有90.5%病人會接受橋接化療；最後，為使本品治療穩定，故會進行淋巴細胞清除化療 (lymphodepleting regimen)，並分為二種治療組合，相關參數係依據ELIANA試驗設定，化療藥費則是參考健保支付價格進行計算，並假設只有83.7%於最後可以接受本品治療之族群才會接受此淋巴細胞清除化療。

3. 移植費用：建議者計算異體移植費用，並依據前述接受比例，並納入移植處置費用、過程相關費用及後續一年之追蹤費用，該費用是參考健保署資料設定；針對沒有接受移植之病人族群，建議者納入維持治療之費用，包含藥品費用及相關處置費用，維持治療之用法用量來自相關文獻，費用則依據健保支付價格進行設定。
4. 不良事件處置費用：建議者分別依據不同研究設定本品、blinatumomab、inotuzumab ozogamicin、clofarabine治療組合及救援性化療之不良事件，並納入嚴重度為第三級或第四級，且發生率大於5%之不良事件，相關費用則是依據健保醫療利用資料進行設定；另外納入本品相關之其他不良事件如CRS、神經毒性 (neurotoxicity) 及低丙種球蛋白血症 (hypogammaglobulinemia)，並依據真實世界數據進行參數設定。有關CRS不良事件，建議者納入事件發生率、ICU天數及平均tocilizumab用量等項目，並考量有部分病人會因為免疫球蛋白低下而接受靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治療之可能性；而在神經毒性不良事件部分，由於發生型態眾多，故僅納入第三級或第四級腦部病變 (encephalopathy) 及幻覺 (hallucination) 不良事件之處置費用，包含ICU費用等。
5. 其他費用：建議者依據ELIANA試驗及專家意見分別納入本品治療與比較策略於不同狀態之疾病追蹤費用；另依據相關文獻設定臨終費用。

基礎分析結果顯示，本品相較於救援性化療、clofarabine治療組合、blinatumomab及inotuzumab ozogamicin之遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 分別為867,138元/生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY)、1,274,512元/QALY gained、1,043,976元/QALY gained、1,321,960元/QALY gained，相關結果如後表。

	總成本(元)	遞增成本 (元)	總QALYs	遞增 QALYs	ICER (元 /QALY)
本品	10,339,071		10.82		
救援性化療	1,979,249	8,320,767	1.23	9.596	867,138
Clofarabine 治療組合	2,274,234	8,025,782	4.52	6.297	1,274,512
Blinatumomab	3,888,492	6,411,524	4.68	6.141	1,043,976
Inotuzumab	2,201,133	8,098,884	4.69	6.126	1,321,960

ozogamicin					
------------	--	--	--	--	--

建議者另外進行敏感度分析，設定願付額（willingness-to-pay, WTP）為三倍人均GDP（2,318,172元/QALY gained）。在單因子敏感度分析中顯示折現率、評估期間及本品療效參數為最敏感之參數，但無論調整任一參數，其ICER仍小於建議者所設定之三倍GDP閾值；於機率性敏感度分析本品相較於所有比較品，符合成本效益之機率會超過99%。

## (2) 查驗中心評論

- 比較策略：**建議者於 clofarabine 治療組合與 blinatumomab 之用法用量與國內指引或仿單有所差異。
- 參數設定與反應國情：**建議者於療效、安全性及效用值減少（disutility）等參數設定為依據 ELIANA、ENSIGN、各比較策略之臨床試驗及相關研究等，然並未說明其引用之參數來源是否可符合我國情境。
- 成本設定：**建議者於其他醫療費用部分，雖已涵蓋絕大多數其他醫療費用，但 CRS 及 B 細胞再生不良等治療藥品並未納入健保給付用於相關適應症，如 tocilizumab 及 IVIG，然建議者仍納入計算相關費用。此外，建議者未提供其他醫療費用之項目代碼，且本報告並未尋獲與建議者相同價格之項目，故認為相關數據引用之正確性仍有疑慮。
- 結果驗證：**未提供可供驗證之模型

綜合上述，建議者提出於比較策略選擇未完全符合可能情境，且相關參數是否能反應我國情之也多未說明，但不致影響整體結果，且此份研究之設計及架構合宜且完整，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊尚稱充份。

## (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/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成本效益研究結果。

CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 1 月公告
MSAC (澳洲)	於 2019 年 4 月公告
NICE (英國)	於 2018 年 12 月公告
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料

建議者無提供其他成本效益資料

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) [22]

醫療科技專家審查小組 (health technology expert review panel, HTERP) 基於廠商提出藥價降低之條件下，建議收載 tisagenlecleucel 作為年齡介於 3 歲至 25 歲兒童或年輕成人之難治型、經異體移植後復發、無法接受異體移植、或經二線以上治療後復發之 ALL 病人。

#### 經濟評估證據

廠商依其申請價格，提供一份針對復發或難治型 B 細胞 ALL 兒童或年輕成人族群之經濟評估。經 CADTH 重新分析之結果顯示，tisagenlecleucel 相較於救援性化療之遞增 QALYs 為 10.6，遞增成本為加幣 565,624 元，ICER 為加幣 53,269 元/QALY gained。當設定 WTP 為加幣 50,000 元/QALY gained 時，則 tisagenlecleucel 有 44.2% 之機率符合成本效益，當設定 WTP 至加幣 100,000 元/QALY gained 時，則符合成本效益之機率會提升為 99.1%。

### (2) MSAC (澳洲) [24]

MSAC 分別於 2018 年 11 月、2019 年 3 月及 2019 年 4 月開會討論有關 tisagenlecleucel 之納入給付案件，並發布一份有關 tisagenlecleucel 用於 25 歲以下孩童或年輕成人之 ALL 之公開摘要文件 (public summary document, PSD)，最終委員會在考量風險分攤方案下，建議給付 tisagenlecleucel 二年的時間，期間廠商必須提出臨床療效、成本效益與預算衝擊分析報告，並於後續再次討論。

#### 經濟評估證據

廠商於 2018 年提出一份以三個狀態的分割存活模型進行之成本效用分析，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 blinatumomab±移植或傳統救援性化療±移植，研究觀點採社會健康照顧觀點，療效參數來自單臂試驗之間接比較研究，評估期間以 88 年做為終生，每週期為一個月，並針對成本及效果進行 5% 折現。結果顯示 tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 之遞增生命年為 5.47，遞增 QALYs 為 4.08；相較於 SCR 之遞增生命年為 7.25，遞增 QALYs 為 5.37。隨後廠商於 2019 年提出一份修正版本的成本效用分析，其中調整 tisagenlecleucel 之價格、更新為臨床試驗較近期結果，並以此結果重新外推 PFS 與 OS、將外推模型調整以 log-normal 之最適模型進行外推。結果顯示 tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 之遞增生命年為 5.20，遞增 QALYs 為 3.70；相較於 SCR 之遞增生命年為 6.83，遞增 QALYs 為 4.75。

### (3) NICE (英國) [25]

NICE 於 2019 年 12 月 21 日公告一份科技評議指引 (TA554)，考量現行 tisagenlecleucel 可延長病人壽命、延長無復發時間及治癒可能性之證據仍不明確；不良事件成本的計算及後續移植定位之相關證據也不夠充分；不夠穩健的成本效益估計也未達 NICE 之可接受範圍內，且未符合 NICE 於臨終條款所設定可延長壽命治療之標準。因此，NICE 不建議 tisagenlecleucel 作為 NHS 常規給付之治療，但建議可於癌症藥品基金 (cancer drugs fund, CDF) 下收載 tisagenlecleucel 用於復發或難治型 B 細胞 ALL 之 25 歲以下病人，且廠商需同意 Manage Access Agreement。

#### 經濟評估

廠商本次申請價格為英鎊 282,000 元，且有提供一份折扣方案之商業協議，基於商業機密之因素無法呈現。

廠商此次提供一份合併決策樹 (decision tree) 與分割存活經濟模型 (partitioned-survival economic model) 進行之成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，於分割存活模型中包含無事件發生、疾病惡化及死亡等三種狀態，而在進入模型前，先以決策樹模擬在接受 tisagenlecleucel 前就因廠商操作失敗或不良事件無法接受治療或發生死亡的病人，在接受治療後則假設五年後仍存活的病人其生活品質與成本皆與一般族群相當。比較策略廠商納入最多五個療程治療之 blinatumomab 及救援性化療，對成本及效果皆進行 1.5% 之折現。在整體存活期外推部分，廠商以混合痊癒方法 (mixture cure method)，假設約 35% 病人會痊癒，並採指數分數進行外推；而在 blinatumomab 之 OS 外推同樣採用混合痊癒模型，並以 log-normal 分布進行外推；針對救援性化療則採用標準參數模型中之 gamma 分布進行外推。廠商另有考量移植可能性，並依據合併不同臨床試驗之數值假設接受移植比例；此外，廠商對於 B 細胞再生障礙 (B-cell aplasia) 之不良事件處置假設病人皆會接受 IVIG 之治療，治療時間為一年。

委員會對廠商提供的經濟評估評論如下：

委員會認為廠商所使用之模型適切，且比較品之選擇會以 blinatumomab 為主要考量，然臨床上 blinatumomab 多數使為使用二個療程。而在外推 tisagenlecleucel 之 OS 部分，委員會認為治癒率會是主要影響成本效益之重要參數，且目前並無穩健證據說明 tisagenlecleucel 之治癒效果，因此 OS 之外推仍具有不確定性；而對於 blinatumomab 的 OS 外推部分，委員會認為以 log-logistic 分布之混合治癒方法為比較可以接受的外推方式，但仍具有不確定性；另於救援性化療之 OS 外推部分，經考量證據審查小組 (evidence review group, ERG) 以 log-normal 分布之混合治癒方法進行之外推結果，委員會認為救援性化療的 OS 外推具有高度不確定性，且可能介於廠商與 ERG 的推估之間。對於廠商使用之混合治癒方法，委員會認為廠商於治癒者之長期死亡率會低於一般族群及 ALL 長期存活者之死亡率假設並不合理，故採以 ERG 修正後的結果認為較為合適。而在移植比例部分，委員會依據過去經驗，認為移植比例具有高度不確定性，且依據 ERG

分別假設病人皆不會接受移植及都會接受移植的情境分析結果，認為移植比例對結果具有較大影響。另外對於 B 細胞再生障礙之處置費用計算部分，委員會認為並非所有病人皆會接受 IVIG 治療，故認為在 B 細胞再生障礙之處置費用計算上仍具有不確定性。

綜上考量，委員會最終認為 ERG 之推估方式較為適切，在考量病人可近性方案後，tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 之機率性 ICER 為英鎊 29,501 元/QALY，而廠商之估計值為英鎊 20,046 元/QALY，但由於用於治療 tisagenlecleucel 之細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 不良事件藥品 tocilizumab 及 blinatumomab 等藥品同樣也存在商業協議，當同時考量這些商業協議時，則所有的 ICER 皆會上升，故認為 tisagenlecleucel 相較於 blinatumomab 之 ICER 會高於英鎊 30,000 元/QALY gained；而對於救援性化療部分，委員會同樣認為 ERG 之推估方式較為適切，在考量病人可近性方案後，tisagenlecleucel 相較於救援性化療之機率性 ICER 為英鎊 48,265 元/QALY gained，而廠商之估計值為英鎊 27,066 元/QALY gained，但由於 tocilizumab 同樣也存在商業協議，當同時考量商業協議時，則 ICER 會有所降低，故認為 tisagenlecleucel 相較於救援性化療之 ICER 會高於英鎊 45,000 元/QALY gained。

最終，委員會認為 tisagenlecleucel 並未符合臨終條款 (end-of-life) 標準，且相較於 blinatumomab 或救援性化療之具臨床效益之程度仍具有不確定性，且 tisagenlecleucel 是否為可治癒病人之療法也仍具有不確定性，且相較於 blinatumomab 及救援性化療之 ICER 皆會高於英鎊 30,000 元/QALY gained，故不建議 tisagenlecleucel 常規收載用於復發或難治性 B 細胞 ALL 病人，但考量 tisagenlecleucel 為創新治療，且其臨床效益之不確定性可透過後續資料收集而被解決，故建議於 CDF 下收載 tisagenlecleucel 用於復發或難治型 B 細胞 ALL 之 25 歲以下病人，且廠商需同意 Manage Access Agreement。

#### (4) 電子資料庫相關文獻

##### A. 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：急性淋巴性白血病 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	tisagenlecleucel
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限

Study design	成本效果分析、成本效用分析、最低成本分析、成本效益分析、成本結果分析、經濟評估研究
--------------	---

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 10 日止，以急性淋巴性白血病、tisagenlecleucel 及經濟評估相關研究設計做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## B. 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋共尋得 112 篇研究，扣除與 tisagenlecleucel 無關、非經濟評估相關研究、相同研究及研討會摘要等研究後，共納入 8 篇經濟評估相關研究。

Furzer 等人於 2020 年發表一篇以多個狀態的個人層級模擬方式進行的成本效用分析，目標族群設定為 ALL 兒童病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為標準治療，評估觀點為加拿大公眾保險觀點，評估期間設定為終生，療效參數是來自合併 3 個 tisagenlecleucel 臨床試驗，並假設 tisagenlecleucel 長期來說可能會有 10% 至 40% 的痊癒率，而比較策略之療效參數來自加拿大全國 ALL 孩童登記檔，且病人族群也透過此登記檔挑選出與臨床試驗相當之族群，其成本納入治療費用、tisagenlecleucel 治療前費用、不良事件處置費用及後續移植費用，效用值來自已發表文獻。研究結果顯示，tisagenlecleucel 相較於標準治療而言其遞增生命年介於 2.14 至 9.85，遞增 QALYs 介於 1.68 至 6.61，遞增成本為加幣 470,013 元，ICER 介於加幣 71,000 元至加幣 281,000 元/QALY gained。當設定願付額為加幣 150,000/QALY gained 時，tisagenlecleucel 有 32% 之機率符合成本效益，若以願付額加幣 50,000 元/QALY gained，且治癒率為 40% 時，當降價 49% 則 tisagenlecleucel 符合成本效益[70]。

Moradi-Lakeh 等人於 2021 年發表一篇以分割存活模型進行之成本效用分析，目標族群設定為復發或難治性 ALL 兒童病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 clofarabine 治療組合、blinatumomab 及救援性化療，研究觀點為瑞士強制健康保險系統觀點，tisagenlecleucel 的療效參數來自 ELIANA、ENSIGN 及 B2101J 試驗，比較品之療效參數則取自己發表文獻，並以配對校正間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 研究估計治療效果，另依據四位淋巴瘤及白血病專家意見，針對模型中的比較品、診斷、治療流程、臨床證據及成本給予意見。研究結果顯示，tisagenlecleucel 相較於 clofarabine 治療組合、blinatumomab 及救援性化療之 ICER 分別為 34,530 法郎/QALY gained、36,419 法郎/QALY gained 及 31,961 法郎/QALY gained。在假設願付額為 100,000 法郎/QALY 至 150,000 法郎/QALY gained 之情況下，tisagenlecleucel 為具成本效益之治療選擇[71]。

Maria 等人於 2020 年發表一篇以分割存模型進行估計的成本效用分析，其目標族群設定為復發或難治性的 B 細胞 ALL 兒童或年輕成人病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療，評估觀點為西班牙國家健康系統 (Spanish National Health

System) 觀點，評估期間設定為終生，療效評估於前五年係依據臨床試驗資料設定，於五年後假設所有族群死亡率會以西班牙一般族群生命表進行標準化，其他成本及效用值則是參考已發表文獻設定。研究結果顯示，tisagenlecleucel 相較於救援性化療而言之遞增生命年與 QALYs 分別為 10.1 及 8.97，遞增成本為 258,378.4 歐元，ICER 為 25,576.8 歐元/LY 及 28,818.52 歐元/QALY gained，且敏感度分析結果顯示，再調整相關參數後之 ICER 仍會低於 50,000 歐元/QALY gained，顯示 tisagenlecleucel 為具有成本效益之選擇[72]。

Sarkar 等人於 2019 年發表一份以微模擬模型 (microsimulation model) 進行之成本效用分析，目標族群設定為復發或難治性兒童 B 細胞 ALL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為標準治療，研究觀點採付費者及社會觀點，納入成本、效用值、併發症及存活等參數假設進行評估，並設定願付額為美金 100,000 元/QALY。研究結果顯示，tisagenlecleucel 相較於標準治療之遞增成本為美金 528,000 元，遞增 QALYs 為 8.18，ICER 為美金 64,600 元/QALY gained，而單因子敏感度分析結果指出 tisagenlecleucel 的長期存活率、tisagenlecleucel 整體反應率及長期存活者的效用值為最具不確定性之參數，其中當 tisagenlecleucel 一年存活率為 57.8%、整體反應率為 56.2% 或長期存活者的效用值為 0.66 時，則 tisagenlecleucel 不符合成本效益；另在機率性敏感度分析結果顯示，tisagenlecleucel 有 94.8% 機率符合成本效益[73]。

Thielen 等人於 2020 年發表一篇以分割存活模型進行的成本效用分析，目標族群為復發或難治性 ALL 兒童病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 blinitumomab、clofarabine 單一藥物治療及 clofarabine 治療組合，研究觀點採健康照護付費者及社會觀點，評估期間設定為終生，對成本與效果皆進行 4% 之折現，tisagenlecleucel 療效參數來自合併 ELIANA、ENSIGN 及 B2101J 等三試驗之結果，而比較策略之療效參數則分別來自不同臨床試驗結果，成本部分除藥品治療費用外，並納入 tisagenlecleucel 治療前費用、藥品處置相關費用等，而在社會觀點下之勞動力損失成本則是依據荷蘭經濟評估指引進行設定，效用值及效用值減少參數係依據 ELIANA 試驗及已發表文獻進行設定。研究結果顯示，tisagenlecleucel 在社會觀點之成本為 552,679 歐元，在健康照護付費者觀點下之成本為 409,563 歐元，QALYs 為 11.26，而比較策略於社會觀點下之成本則介於 160,803 歐元 (clofarabine 單一藥物治療) 至 267,259 歐元 (blinitumomab) 之間，QALYs 則介於 0.74 (clofarabine 單一藥物治療) 至 2.25 之間 (blinitumomab)，社會觀點下之 ICER 則介於 31,682 歐元/QALY gained 至 37,531 歐元/QALY gained 之間，若以 80,000 歐元/QALY gained 作為願付額時，有超過 98% 之機率 tisagenlecleucel 相較於比較策略會符合成本效益[74]。

Wakase 等人於 2021 年發表一篇以決策樹合併分割存活模型進行之成本效用分析，目標族群設定為復發或難治性的 ALL 兒童或年輕成人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 blinitumomab 及 clofarabine 治療組合，研究觀點採日本健康照護付費者觀點，評估期間為終生，對成本與效果皆進行 2% 之折現，並設定願付額為 750 萬日元。Tisagenlecleucel 之療效參數來自合併 ELIANA、ENSIGN 及 B2101J 等三試驗之結果，

而比較策略之療效參數則分別來自不同臨床試驗結果，治療成本部分除藥品費用外，另納入 tisagenlecleucel 的治療前費用、藥品處置相關費用、不良事件處理費用、住院費用、追蹤費用及臨終費用等，效用值則是已發表文獻或臨床試驗資料。研究結果顯示 tisagenlecleucel 相較於 blinitumomab 及 clofarabine 治療組合之 ICER 分別為 2,081,740 日元/QALY 及 2,642,968 日元/QALY gained，顯示 tisagenlecleucel 相較於 blinitumomab 及 clofarabine 治療組合而言，皆為符合成本效益之治療策略[75]。

Lin 等人於 2018 年發表一篇以開始治療、緩解、移植後緩解、復發或難治性、移植後復發、痊癒及死亡等七個健康狀態的馬可夫模型進行之成本效用分析，目標族群為復發或難治性 ALL 兒童病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 blinitumomab、clofarabine 單一藥物治療及 clofarabine 治療組合，研究觀點採美國健康照護付費者，評估期間設定為終生，對成本與效果皆進行 3% 之折現，tisagenlecleucel 療效參數來自多中心的單臂臨床試驗之結果，成本多來自以發表文獻及 Medicare & Medicaid 費用，效用值來自已發表文獻。研究結果顯示，當假設五年無惡化存活機率为 40% 時，則 tisagenlecleucel 相較於 blinitumomab 之 ICER 為美金 61,000 元/QALY gained [76]。

Whittington 等人於 2018 年發表一篇合併決策樹與馬可夫模型之成本效用分析，目標族群設定為復發或難治性 ALL 之 25 歲以下兒童或年輕成人病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為 clofarabine 單一藥物治療，研究觀點採美國付費者觀點，評估期間為終生，對成本與效果皆進行 3% 之折現。tisagenlecleucel 療效參數來自 B2202、B2205J 及 B2101J 臨床試驗結果，clofarabine 則來自其第二期臨床試驗結果，成本部分除藥品治療費用外，另納入 tisagenlecleucel 治療前費用、住院及藥品處置相關費用、診察費及檢測費用等，效用值則來自已發表文獻。研究結果顯示，tisagenlecleucel 相較於 clofarabine 之 ICER 為美金 45,871 元/QALY gained [77]。

#### (5) 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供之資料其他成本效益資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

衛生福利部統計處公告之 109 年度全民健保醫療統計年報指出，該年度於門、住診合計（包含急診）之白血病（C91-C95）病人數為 14,073 人，就醫人次為 249,737 人次，醫療費用為 4,387,689 千點[78]。

另根據國民健康署公告之 2019 年癌症登記報告顯示，急性淋巴性白血病人數為 302 人，其中屬於 B 細胞之 ALL 人數為 250 人[79]。

## (二) 核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若本品尚不屬於突破創新新藥，則參照「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」規範之核價參考品選取原則，本報告建議之核價參考品考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2022[17]之編碼為 L01XX71，扣除本品後同屬「L01XX：Other antineoplastic agents」之成分共有 35 種，其中已納入健保給付之成分共 9 種，但其被給付範圍或使用之臨床地位皆與本品不同，故以 ATC 編碼而言，並無合適核價參考品。

透過西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[18]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：急性淋巴性白血病」並於 2022 年 4 月 25 日進行搜尋，除本品外，另尋獲 prednisolone、imatinib、idarubicin HCL、busulfan、dasatinib 及 ponatinib 等六種同樣具有急性淋巴性白血病適應症之藥品，進一步搜尋健保給付情形，其中 prednisolone 及 idarubicin HCL 並未有相關使用限制、busulfan 為移植前療法、imatinib 與 ponatinib 皆限用於成人 ALL 病人、dasatinib 雖可用於一歲以上兒童，但僅限第一線使用，對於第二線僅能用於成人；若設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：急性淋巴芽細胞白血病」並於 2022 年 4 月 25 日進行搜尋，共尋獲 blinatumomab 及 inotuzumab ozogamicin 二種與本品臨床地位近似之成分，其中 blinatumomab 於健保給付規定中限定須用於復發或頑固型 B 細胞 ALL 之未滿 18 歲病人，而 inotuzumab ozogamicin 則限用於 CD22 之 B 細胞 ALL 成人病人；本報告再以查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：急性淋巴」並於 2022 年 4 月 25 日進行搜尋，除本品及上述品項外，另尋獲 clofarabine 及 pegaspargase，其中 pegaspargase 尚未納入健保給付，而 clofarabine 之給付規定為經二種化療療程治療無效或復發之 21 歲以下 ALL 病人。綜上所述，本報告認為 blinatumomab 及 clofarabine 為可能合適之核價參考品。

另外，本品之臨床試驗皆為單臂臨床試驗，在未有對照組治療品項之情況下，無合適核價參考品。

綜上所述，本報告認為本品若屬突破創新新藥，則無需核價參考品；若本品不屬於突破創新新藥，則 blinatumomab 及 clofarabine 為可能之核價參考品，但須考量 clofarabine 於 2017 年納入健保給付，是否為合適之核價參考品仍有待商榷。

## (三) 財務影響

建議者預期本品納入健保給付後會用於難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukaemia, ALL）的 25 歲以下兒童和成人之治療，未來五年使用人數於第一年約為 25 人至第五年約為 22 人，年度藥費於

第一年約為 2.62 億元至第五年約為 2.30 億元，藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.35 億元至第五年約為 2.06 億元，總額觀點下之財務影響於第一年約為 2.33 億元至第五年約為 2.03 億元。

### 1. 臨床地位

建議者預期本品收載用於 25 歲以下屬於難治型(refractory)、移植後復發(relapse)、第二次或二次以上復發之 B 細胞 ALL 病人後，對健保而言會為「取代關係」，並會用於經第一線治療屬於難治型之病人及第二線治療後復發之病人，被取代品項於難治型病人為 blinatumomab + 異體移植及 clofarabine combination therapy 等治療，於第二線治療後復發病人之被取代品項為 clofarabine combination therapy。

### 2. 目標族群推估

建議者參考癌登年報推估未來 2023 年至 2027 年之白血病發生人數，並依據 2018 年癌登年報資料設定其中屬於 ALL 之病人比例約為 11.76%，再依據市調公司分析 2011 年至 2016 年健保資料庫資料，預估約有 55.65% 之 ALL 病人年齡小於 25 歲，隨後再參考 2018 年癌登年報，預估有 78.78% 之 24 歲以下 ALL 病人屬於 B 細胞 ALL。

隨後，建議者假設所有病人皆會接受第一線治療，並參考市調公司分析 2002 年至 2018 年之健保資料庫結果，假設約有 3.55% 病人經第一線治療後屬難治型<sup>1</sup>，而經第一線治療後復發<sup>2</sup>之病人比例約為 17.35%；接續，建議者假設所有復發病人皆會接受第二線治療，並且依據臨床專家意見假設 50% 病人因會於進入第三線治療前死亡，故剩餘病人皆會接受第三線治療；另外，建議者同時考量已接受第三線治療且復發之病人，可能於本品納入健保給付後於首年接受本品治療，故假設有 50% 病人會屬於此族群。

建議者依據上述假設及參數預估未來五年目標族群人數於第一年約為 27 人，而後第二年約為 20 人至第五年約為 23 人。

### 3. 本品使用人數估計

建議者考量小兒血液病的照護醫院較為集中，故假設所有符合給付規定可接受本品治療之病人，皆會接受本品治療，但並非所有病人都可以在本品製造完成後接受治療，故參考相關文獻假設約有 92.5% 病人會實際接受到本品治療，預估未來五年實際接受本品治療之病人數於第一年約為 25 人，而後於第二年約為 19 人至第五年約為 22 人。

### 4. 本品年度藥費

<sup>1</sup> 難治型之操作型定義為，接受第一線治療 6 個月內未接受高劑量 methotrexate(500 mg/m<sup>2</sup>)。

<sup>2</sup> 復發之操作型定義為，接受第一線治療 6 個月內接受高劑量 methotrexate(500 mg/m<sup>2</sup>)，且 8 個月內再接受 anthracyclines 治療。

由於本品僅須接受一劑治療，故建議者依其建議給付價格計算未來五年本品年度藥費於第一年約為 2.62 億元至第五年約為 2.30 億元。

## 5. 被取代藥費

建議者預期經第一線治療屬於難治型之病人，會取代 blinatumomab + 異體移植及 clofarabine combination therapy 等治療；對於第二線治療後復發之病人則為 clofarabine combination therapy。

建議者於 blinatumomab 之藥品單價設定為 60,942 元，並假設每人每日皆會接受一劑治療，預估二個療程費用約 341 萬元，在二個療程後，病人會接受異體移植，但由於異體移植非為藥品，故於後續其他醫療費用章節呈現；而 clofarabine combination therapy 包含 clofarabine 25 mg/m<sup>2</sup>/day、cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup>/day、etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/day，預估每次治療使用量分別為 2 瓶、1 瓶及 2 瓶，藥品單價分別為 38,515 元、156 元及 219 元，考量持續五天治療後，預估藥費約為 39 萬元。

而在難治型病人之使用比例部分，建議者依據市調公司分析健保資料庫資結果，考量難治型的病人中有 29.6% 會接受移植，故假設有 30% 病人會接受 blinatumomab 治療，70% 會接受 clofarabine combination therapy，並計算加權平均藥費約為 129.6 萬元；針對第二線治療後復發之病人，建議者假設全數皆會接受 clofarabine combination therapy。

建議者依據上述假設估計未來五年被取代藥費於第一年約為 0.27 億元，而後第二年約為 0.21 億元至第五年約為 0.24 億元。

## 6. 其他醫療費用

建議者除計算藥費外，另外考量如異體移植費用、注射費及住院費等其他醫療費用。於本品治療部分，考量本品有治療前費用，包含白血球分離術 9,200 元、幹細胞移植冰凍保存費 19,732 元、lymphodepleting regimen 費用及其 20 日之住院費用 55,526 元；治療期間費用，包含注射費 1,481 元、平均住院 31.81 天及 1.73 天 ICU 之住院費 72,034 元、CRS 及神經系統事件之不良事件處理費用 19,208 元。

而在取代品 blinatumomab 治療部分，則包含注射費 118,042 元、36 天住院費用 60,057 元及異體移植一年所需費用 1,958,000 元。Clofarabine combination therapy 治療部分則包含注射費 26,367 元、28 天住院費用 47,236 元及疾病維持期間之 block 2/3 藥費 527,028 元。

依據上述參數及假設估計本品未來五年其他醫療費用節省於第一年約為 0.02 億元至第五年約為 0.04 億元。

## 7. 財務影響

建議者預估本品納入健保給付用於 25 歲以下屬於難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之 B 細胞 ALL 病人後，未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.35 億元，而後於第二年約為 1.78 億元至第五年約為 2.06 億元；總額觀點下之財務影響於第一年約為 2.33 億元，而後於第二年約為 1.75 億元至第五年約為 2.03 億元。

## 8. 敏感度分析

建議者假設過去病人約 50% 可能於本品納入健保給付後首年接受本品治療，並調整為 25% 及 75% 進行敏感度分析，以此估計首年之財務影響於低推估與高推估分別為 2.14 億元及 2.66 億元。

另外，建議者於基礎分析中假設第二線病人治療失敗後約有 50% 會進入第三線治療，考量此參數具有不確定性，故以增減 10% 方式進行品感度分析，預估未來五年財務影響於第一年約為 2.04 億元至 2.77 億元，而後於第二年約介於 1.57 億元至 2.10 億元，並至第五年約介於 1.75 億元至 2.38 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

### 1. 臨床地位

建議者假設本品納入健保給付後對健保會為「取代關係」，且會取代 blinatumomab + 異體移植及 clofarabine combination therapy 之治療。然本報告參考本品臨床試驗並諮詢臨床專家，考量約 50% 病人會於本品治療後快速惡化[32]，此族群仍會接受現行治療方式，故本品用於此族群對健保而言為「新增關係」，剩餘病人則為「取代關係」；而在取代藥品部分，本報告經諮詢臨床專家，認為應屬合理，惟是否會取代移植仍有不確定性。

### 2. 目標族群推估

建議者依據癌登年報及市調公司分析健保資料庫之結果，自白血病開始逐步推估至 ALL 病人及其中小於 25 歲和屬於 B 細胞人數，然本報告認為癌登年報已有每年新發之小於 25 歲 B 細胞 ALL 病人數，應無需從白血病人數開始推估，可直接參考癌登年報病人數[79]。

建議者假設第一線治療後屬於復發之病人會接受第二線治療失敗後，才會接受本品治療，而難治性之病人，則可能會直接接受本品治療；本報告經諮詢臨床專家，認為儘管在本品納入健保給付後之情境，第一線難治性病人仍會先接受第二線治療後再決定是否以本品作為後續治療。因此，本報告考量建議者之假設與臨床專家之意見有所分歧，針對難治性病人之治療途徑仍具有不確定性，故於後續以臨床專家意見進行情境分析。

而在第一線治療復發或難治性之比例部分，建議者依據市調公司分析健保資料庫結果，假設約有 3.55% 病人經第一線治療後屬難治性以及 17.35% 病人會在第一線治療後復發；本報告經諮詢臨床專家，認為該分析中使用之操作型定義應屬合理，但整體第一線病人復發或難治性比例約為 25%；本報告另參考國內 ALL 兒童 TPOG 治療結果，顯示約有 3.4% 病人於前導（induction）治療後即失敗，且該研究之五年無事件存活率（event-free survival, EFS）約為 73.6%，十年 EFS 為 72.5%，其中包含前導治療失敗族群[14]。綜上所述，本報告基於國內 TPOG 研究結果認為建議者於難治性之比例應屬合理，然復發比例由於建議者之假設與該研究結果及臨床專家意見仍存有差異，且考量本品藥價高昂，病人數之些微增減對財務皆會有所影響，故依據參考專家意見及建議者難治性病人比例假設第一線治療後復發比例約為 21.45% 進行估計，但考量本品藥價高昂，病人數之些微增減對財務皆會有所影響，故後續針對第一線復發比例依建議者及相關研究設定為 17.35% 及 23.95% 進行敏感度分析。

在進入第三線治療比例部分，建議者依據臨床專家意見假設 50% 會進入第三線治療，其餘病人會死亡。本報告經諮詢臨床專家，認為經二線治療後約有 50% 病人則會達到疾病緩解進而接受移植，其中約有 20% 至 30% 病人會因為疾病復發而接受第三線治療；剩餘 50% 病人會治療無效，但後續治療目前並無共識，會因臨床醫師之不同判斷而選擇先移植或直接給予本品治療，且先移植病人中約有 70% 會因疾病復發而接受本品治療。綜上所述，本報告依據臨床專家建議調整後續治療途徑，並假設治療無效族群中約有 50% 病人會直接接受移植，剩餘病人會直接接受本品治療進行後續估算。

另外，建議者同時考量過去病人在治療失敗後，可能於本品納入健保給付後於首年接受本品治療，故假設前一年病人中有 50% 病人會屬於此族群。本報告經諮詢臨床專家，認為此假設尚可接受，且可能會更低。因此，本報告暫依建議者假設進行估計。

本報告經調整相關參數與假設後，預估未來五年目標族群人數於第一年約為 30 人，而後第二年約為 22 人至第五年約為 24 人。

### 3. 本品使用人數估計

建議者考量小兒血液病的照護醫院較為集中，故假設所有符合給付規定可接受本品治療之病人，皆會接受本品治療；然而，本報告經諮詢臨床專家，認為 ALL 為年輕族群，雖有較高機率會接受本品治療，但 100% 有高估可能，故本報告暫以 80% 設定為本品市占率進行後續估計。

另外，建議者考量並非所有病人都可以成功接受本品治療，故參考真實世界數據假設約有 92.5% 病人會實際接受到本品治療；然本報告綜整 ELINA 試驗及 ENSIGN 試驗之輸注率約 83.1%，故本報告認為此參數具有不確定性，並以建議者參數作為基礎分析，以臨床試驗參數進行敏感度分析。

本報告經調整本品市占率後預估未來五年實際接受本品治療之病人數於第一年約

為 23 人，而後於第二年約為 17 人至第五年約為 19 人。

#### 4. 本品年度藥費

由於本品每人僅需注射一劑，故依建議者之建議價格計算，預估未來五年本品年度藥費於第一年約為 2.41 億元，而後於第二年約為 1.78 億元至第五年約為 1.99 億元。

#### 5. 被取代藥費

本報告參考健保給付規定，其中對於 blinatumomab 及 clofarabine 皆限定僅能用於計劃接受移植之病人[80]，故本報告認為仍有可能取代如 FLAG 傳統化療組合之可能，但考量其藥費雖較 clofarabine 組合之藥費低，但此差異對財務影響程度較小，故認為未納入 FLAG 化療藥費之設定尚可接受。

本報告另依據本品臨床試驗結果，考量約有 50% 病人會於半年內快速惡化，故假設會取代現行治療之族群僅有 50%，以此估計未來五年被取代藥費於第一年約為 0.20 億元，而後第二年約為 0.19 億元至第五年約為 0.22 億元。

#### 6. 其他醫療費用

建議者於其他醫療費用納入注射費、住院費、本品之治療前（pre-treatment）費用如白血球分離術、幹細胞移植冰凍保存費及 lymphodepleting regimen 與、CRS 及神經系統事件之不良事件處理費用；對於原情境下可能接受之移植及維持治療費用也納入計算。

首先，建議者並未提供注射費與住院費之項目代碼，本報告經搜尋「醫療服務給付項目及支付標準網路查詢服務」，並未尋獲與建議者相同價格之項目，另本報告認為注射費與住院費之費用較低，且會有新情境與舊情境相互抵消之情形，考量且此部分費用對整體財務未有大幅度影響，故不納入計算。

建議者雖將本品治療前之相關費用納入計算，如 lymphodepleting 化療組合費用，然其中 fludarabine 未被給付用於 ALL；另外白血球分離術及幹細胞移植冰凍保存則參考項目代碼，但適用本品之病人應皆會有白血球分離術與冷凍保存相關費用，而建議者僅計算有接受本品治療病人之費用；此外，建議者並未提供相關處置之項目代碼。故本報告假設本品納入給付後，連帶 fludarabine 皆可於健保給付下用於本品治療前之相關處置，再考量所有適用本品之病人皆會產生白血球分離術與冷凍保存相關費用，並移除藥品處置及住院費用後，重新估計本品治療前之費用約每人 5.6 萬元，再依據建議者對於藥品處置費用及住院費用之假設計算，則每人費用可達每人約 8.9 萬元。

經接受本品治療而產生之 CRS 與神經系統等不良事件費用，建議者分別設定 tocilizumab 及 dexamethasone 作為 CRS 及神經系統事件之治療方式，本報告經諮詢臨

床專家，認為此設定應屬合理，然 tocilizumab 並未納入健保給付用於 CRS 之治療，而神經系統不良事件則會接受 dexamethasone 治療，其費用較低；另外，不良事件會產生後續 ICU 費用，而經以不良事件發生率計算納入後續 ICU 費用之處置費用後，預估期望值約為 1.5 萬元。

另外，建議者假設接受 blinatumomab 之病人後續會接受移植，並納入移植費用 1,958,000 計算，而於接受 clofarabine 組合治療之病人，後續則計算維持治療之化療費用。本報告經諮詢臨床專家，認為骨髓移植費用約在 150 萬；有關維持治療之費用，本報告經參考相關指引及研究，認為目前國內可能使用之維持治療品項包含每日 6-mercaptoprine、每週 methotrexate、每月 vincristine 及 dexamethasone[1, 2, 81]，其總療程藥費約 18.0 萬元，與建議者採用之維持治療總藥費約 52.7 萬元有所落差。

本報告最終納入本品治療前相關費用、本品不良事件處理費用及移植與維持治療費用後，預估未來其他醫療費用於第一年約節省 950 萬元，於第二年約節省 936 萬元至第五年約節省 1,118 萬元。

## 7. 財務影響

本報告經調整人數推估方式及其他醫療費用之相關假設後，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.21 億元，而後於第二年約為 1.59 億元至第五年約為 1.77 億元；而在總額觀點下之財務影響於第一年約為 2.11 億元，而後於第二年約為 1.50 億元至第五年約為 1.66 億元。

## 8. 敏感度分析

- (1) 第一線復發比例：本報告考量建議者依據市調公司分析健保資料庫結果、本報告諮詢之臨床專家意見及國內 ALL 兒童 TPOG 治療結果存有差異，且考量本品藥價高昂，病人數之些微增減對財務皆會有所影響，故針對第一線復發比例依建議者及相關研究設定為 17.35% 及 23.95% 進行敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約介於 1.83 億元至 2.41 億元，而後於第二年約介於 1.39 億元至 1.80 億元並於第五年約介於 1.49 億元至 1.97 億元。
- (2) 過去病人於首年接受本品治療比例：建議者假設過去病人約 50% 可能於本品納入健保給付後首年接受本品治療，並調整為 25% 及 75% 進行敏感度分析。本報告同樣認為此參數具不確定性，故以與建議者相同之參數進行敏感度分析，以此估計首年之財務影響於低推估與高推估分別為 1.90 億元及 2.52 億元。
- (3) 本品市占率：本報告針對本品市占率進行增減 20% 之敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約介於 1.62 億元至 2.69 億元，而後於第二年約介於 1.21 億元至 1.97 億元並於第五年約介於 1.32 億元至 2.15 億元。
- (4) 成功輸注本品比例：另本報告參考臨床試驗之輸注率約 83% 進行敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 1.90 億元，而後於第二年約為 1.38 億元至第五年約為 1.59 億元。

## 9. 情境分析

- (1) 假設第一線難治性病人仍維持現行第二線治療：本報告參考臨床專家意見，於第一線難治性病人仍假設會維持現行第二線治療之情境下預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.23 億元，而後於第二年約為 1.41 億元至第五年約為 1.52 億元。
- (2) 假設第二線治療失敗病人會全數接受本品治療：另經諮詢臨床專家，考量目前臨床上仍缺乏第二線治療失敗病人未來會接受移植或本品之共識，故本報告假設第二線治療失敗之病人未來會全數接受本品治療之情境下，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.32 億元，而後於第二年約為 1.71 億元至第五年約為 1.92 億元。
- (3) 假設未來第二線治療失敗病人會全數接受移植：當假設未來第二線治療失敗後全數接受移植之情境下，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.09 億元，而後於第二年約為 1.47 億元至第五年約為 1.65 億元。

## 七、經濟評估結論

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內情境的藥物經濟學研究，採健保署觀點，以CUA方法，評估本品相較於blinatumomab、inotuzumab ozogamicin、clofarabine治療組合及救援性化療用於年齡為25歲以下之難治性或經二線治療後復發ALL病人之成本效益，基礎分析結果如下表。當設定WTP為三倍人均GDP時，機率性敏感度分析結果顯示本品符合成本效益之機率會超過99%。

	總成本(元)	遞增成本 (元)	總QALYs	遞增 QALYs	ICER (元 /QALY gained)
本品	10,339,071		10.82		
救援性化療	1,979,249	8,320,767	1.23	9.596	867,138
Clofarabine 治療組合	2,274,234	8,025,782	4.52	6.297	1,274,512
Blinatumomab	3,888,492	6,411,524	4.68	6.141	1,043,976
Inotuzumab ozogamicin	2,201,133	8,098,884	4.69	6.126	1,321,960

本報告認為建議者之本土藥物經濟學研究中，部分比較策略之用法用量與國內指引或仿單有所差異；對於療效、安全性及效用值減少等參數設定雖依據ELIANA、ENSIGN、各比較策略之臨床試驗及相關研究等，然並未說明其引用之參數來源是否可符合我國情境；於成本設定上，CRS及B細胞再生不良等治療藥品並未納入健保給付用於相關適應症，然建議者仍納入計算相關費用；此外，建議者未提供其他醫療費用之項目代碼，本報告也未尋獲與建議者相同價格之項目，故認為相關數據引用之正確性仍有疑慮；且建議者未提供相關模型以供驗證。

綜合上述，建議者提出於比較策略雖有部分品項之用法用量不符合我國情境，且相關參數未說明反應我國之情形，但考量不致影響整體結果，且此份研究之設計及架構合宜且完整，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊尚稱充份。

### (二) 財務影響

建議者預期本品納入健保給付後會用於難治型、移植後復發、第二次或二次以上復發之B細胞ALL的25歲以下兒童和成人之治療，未來五年使用人數於

第一年為 25 人至第五年為 22 人，年度藥費於第一年約為 2.62 億元至第五年約為 2.30 億元，藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.35 億元至第五年約為 2.06 億元，總額觀點下之財務影響於第一年約為 2.33 億元至第五年約為 2.03 億元。

本報告經參考相關指引及諮詢臨床專家，認為本品對健保應為「合併新增與取代關係」，另於目標族群估計、進入第三線治療比例及本品市占率等參數仍有疑慮；另建議者未清楚提供其他醫療費用之相關代碼，本報告經重新計算後，納入本品治療前費用、本品不良事件費用、可能節省後續移植及維持治療之費用。

本報告經調整人數推估方式及其他醫療費用之相關假設後，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 2.21 億元，而後於第二年約為 1.59 億元至第五年約為 1.77 億元；而在總額觀點下之財務影響於第一年約為 2.11 億元，而後於第二年約為 1.50 億元至第五年約為 1.66 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品前經 2022 年 6 月及 10 月藥品專家諮詢會議討論，考量本品具明顯的財務衝擊，初步建議調整建議支付價或給付協議方案，並以臨床實證為基礎提出建議給付條件。因此，建議者於 2023 年 7 月重新提出財務影響資料並於 2023 年 8 月藥品專家諮詢會議中討論，會議結論為建議將本品納入給付於 ALL 及 DLBCL 兩適應症並同意建議者所提出之建議支付價（初核支付價），相關調整說明及推估結果如下：

建議者主要調整之處包含：(1) 調整本品建議支付價並更新給付協議方案、(2) 調整本品之給付條件，主要於 DLBCL 適應症部分的財務影響估算時新增「無任一嚴重器官系統損傷比例」、(3) 調整評估期間為 2024 年至 2028 年；據此，建議者推估本品未來五年（2024 年至 2028 年）於 ALL 部分使用人數為第一年 25 人至第五年 19 人，未考量給付協議下之年度藥費為第一年 2.05 億元至第五年 1.56 億元，於 DLBCL 部分使用人數為第一年 64 人至第五年 92 人，未考量給付協議下之年度藥費為第一年 5.25 億元至第五年 7.54 億元，兩適應症合計之本品年度藥費為第一年 7.30 億元至第五年 9.10 億元，對健保的總額財務影響為第一年 6.89 億元至第五年 8.69 億元。

本報告依據建議者調整之建議支付價及給付條件，重新推估本品未來五年（2024 年至 2028 年）於 ALL 部分使用人數為第一年 26 人至第五年 23 人，未考量給付協議下之年度藥費為第一年 2.13 億元至第五年 1.89 億元，於 DLBCL 部分使用人數為第一年 79 人至第五年 88 人，未考量給付協議下之年度藥費為第一年 6.48 億元至第五年 7.21 億元，兩適應症合計之本品年度藥費為第一年 8.61 億元至第五年 9.10 億元，對健保的總額財務影響為第一年 8.26 億元至第五年 8.71 億元。

## 參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Lymphoblastic Leukemia (version 1. April 04, 2022). National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf). Published 2022. Accessed April 20, 2022.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>. Published 2022. Accessed April 20, 2022.
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v69-v82.
4. 研究發展中心簡介. 中華民國兒童癌症基金會. <http://tpog.ccfroc.org.tw/page.php?level1ID=1&level2ID=0&level3ID=0>. Accessed April 22, 2022.
5. 急性淋巴性白血症診療原則. 高雄榮民總醫院兒童癌症醫療團隊. <https://wwwfs.vghks.gov.tw/Download.ashx?u=LzAwMS9WZ2hrc1VwbG9hZEZpbGVzLzI5MC9ja2ZpbGUvZmMzODdjZTktOTk0Ni00YzZkLTgxZGMtZTEwOGZkZWl5YTMxLnBkZg%3D%3D&n=5YWS56ul55mM55eHKOaApeaAp%2Ba3i%2BW3tOaAp%2BeZveihgOeXhSnmsrvnmYlMjflvJUyMDIx5bm0MuaciDE55pelLnBkZg%3D%3D>. Published 2021. Accessed April 22, 2022.
6. Cancer Fact Sheets - Leukaemia (Globocan 2020). World Health Organization <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>. Accessed April 22, 2022.
7. 108 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=14913>. Published 2022. Accessed April 22, 2022.
8. 中華民國兒童癌症基金會 2020 年度報告. 中華民國兒童癌症基金會. [http://tpog.ccfroc.org.tw/list2\\_page.php?id=715&level1ID=4&level2ID=2&level3ID=4](http://tpog.ccfroc.org.tw/list2_page.php?id=715&level1ID=4&level2ID=2&level3ID=4). Published 2021. Accessed April 22, 2022.
9. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. National Library of Medicine. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/#\\_article-17157\\_s1\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/#_article-17157_s1_). Published 2022. Accessed April 20, 2022.
10. Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, et al. Adolescents and young adults (AYA)

- with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE). *ESMO Open* 2021; 6(2).
11. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Published 2022. Accessed April 20, 2022.
  12. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>. Published 2022. Accessed April 20, 2022.
  13. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J* 2020; 26(3): 176-185.
  14. Liang DC, Yang CP, Lin DT, et al. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24(2): 397-405.
  15. Li MJ, Liu HC, Yen HJ, et al. Treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: Taiwan Pediatric Oncology Group ALL-2002 study emphasizing optimal reinduction therapy and central nervous system preventive therapy without cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(2): 234-241.
  16. BCR ABL genetic test. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/lab-tests/bcr-abl-genetic-test/>. Published 2021. Accessed April 23, 2022.
  17. ATC / DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2021. Accessed April 20, 2022.
  18. 西藥、醫療器材及化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed April 20, 2022.
  19. 藥品給付規定 (2022/04/01 生效). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2022. Accessed April 17, 2022.
  20. Mehrabadi AZ, Ranjbar R, Farzanehpour M, et al. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022; 146: 112512.
  21. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal* 2021; 11(4): 69.
  22. CADTH Optimal Use Report - Tisagenlecleucel (Kymriah) for pediatric acute

- lymphoblastic leukemia and diffuse large b-cell lymphoma. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>. Published 2019. Accessed April 20, 2022.
23. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma -Patient Input Submissions. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma>. Published 2018. Accessed Jan. 17, 2022.
  24. Public Summary Document - Application No. 1519 - Tisagenlecleucel (CTL019) for treatment of refractory CD19-positive leukaemia and lymphoma Australian Government Department of Health. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/\\$File/1519-Final%20PSD-April%202019\\_redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BE2E1EB50ED57442CA2581F4000C1723/$File/1519-Final%20PSD-April%202019_redacted.pdf). Published 2019. Accessed March 28, 2022.
  25. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years [TA554]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>. Published 2018. Accessed April 20, 2022.
  26. Cancer Drugs Fund - Managed Access Agreement (Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years [TA554]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources/managed-access-agreement-december-2018-pdf-6651288397>. Published 2018. Accessed April 20, 2022.
  27. Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053> 2018.
  28. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(16): 1509-1518.
  29. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507-1517.
  30. Maude S, Teachey D, Rheingold S, et al. Durable remissions after monotherapy with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory all. *Haematologica*

- 2016; 101: 183-184.
31. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-p46-011-epar-assessment-report_en.pdf). Published 2020. Accessed April 20, 2022.
  32. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(5): 439-448.
  33. Levine JE, Grupp SA, Pulsipher MA, et al. Pooled safety analysis of tisagenlecleucel in children and young adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer* 2021; 9(8).
  34. Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1710-1718.
  35. Hiramatsu H, Adachi S, Umeda K, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2020; 111(2): 303-310.
  36. Assessment report - tisagenlecleucel. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf). Published 2018. Accessed April 20, 2022.
  37. Ma Q, Zhang J, O'Brien E, Martin AL, Agostinho AC. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Comp Eff Res* 2020; 9(12): 849-860.
  38. Verneris MR, Ma Q, Zhang J, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5(23): 5387-5395.
  39. Halford Z, Anderson MK, Bennett LL, Moody J. Tisagenlecleucel in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review of the Literature and Practical Considerations. *Annals of Pharmacotherapy* 2020; 55(4): 466-479.
  40. Aamir S, Anwar MY, Khalid F, Khan SI, Ali MA, Khattak ZE. Systematic Review and Meta-analysis of CD19-Specific CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric and Young Adult Population: Safety and Efficacy Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(4): e334-e347.
  41. Lin Y-C, Teng C-L, Yang Y, Wang R, Chang KH, Hwang W-L. Treatment of

- Adolescent and Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with the Pediatric Protocol: Results from a Single Institution in Taiwan. *Journal of Cancer Research and Practice* 2014; 1: 28-38.
42. Li MJ, Chang HH, Yang YL, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the Taiwan Pediatric Oncology Group protocol: A 16-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(10).
  43. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36): 4381-4389.
  44. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood cancer journal* 2018; 8(9): 80-80.
  45. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. 2006; 24: 1917-1923.
  46. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 648-654.
  47. von Stackelberg A, Völzke E, Köhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM study group. 2011; 47: 90-97.
  48. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016; 101(12): 1524-1533.
  49. Sun W, Malvar J, Sposto R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018; 32(11): 2316-2325.
  50. Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2017; 123(11): 1965-1970.
  51. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 2018; 180(1): 82-89.
  52. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic

- leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(3): 435-440.
53. Hu L, Charwudzi A, Li Q, et al. Anti-CD19 CAR-T cell therapy bridge to HSCT decreases the relapse rate and improves the long-term survival of R/R B-ALL patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2021; 100(4): 1003-1012.
  54. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(21): 5414-5424.
  55. Grupp S, Hu ZH, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 2019; 134: 2619.
  56. John S, Pulsipher MA, Moskop A, et al. Real-World Outcomes for Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with Tisagenlecleucel: Update from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. *Blood* 2021; 138: 428.
  57. Dolladille C, Ederhy S, Ezine E, et al. Chimeric antigen receptor T-cells safety: A pharmacovigilance and meta-analysis study. *Am J Hematol* 2021; 96(9): 1101-1111.
  58. Zettler ME, Feinberg B, Balanean A, Gajra A. Real-World Adverse Events Associated with Tisagenlecleucel in Acute Lymphoblastic Leukemia and Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2020; 136: 12.
  59. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Impacts Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Commercial Tisagenlecleucel: Results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). *Blood* 2020; 136: 14-15.
  60. Furness CL, Hough R, Cummins M, et al. National implementation of the use of tisagenlecleucel in paediatric and young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in National Health Service England (NHSE). *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55: 228-229.
  61. Ghorashian S, Furness C, Cummins M, et al. Intention to Treat Analysis of Real-World Outcomes Following Tisagenlecleucel Therapy for Pediatric and Young Adult ALL through a National Access Programme. *Blood* 2020; 136: 18-19.
  62. Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, et al. Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel (CTL019) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in

- Children, Adolescents and Young Adults: The French Experience. *Blood* 2019; 134: 3876.
63. Krueger J, Teira P, Alexander S, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in children, adolescents, and young adults: The Canadian trial and real-world experience. *Current Oncology* 2020; 27(6): E684.
  64. Definition - Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery. National Library of Medicine, National Institute of Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/1658326>. Accessed May 01, 2022.
  65. O'Leary MC, Lu X, Huang Y, et al. FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2019; 25(4): 1142-1146.
  66. The clinical landscape for CAR-T, and current developments in Europe - Post-transplant relapse-Second SCT or CAR T-cells (Peter Bader, Germany). 1st European CAR T cell Meeting. <https://ehaweb.org/congress/reports/2nd-car-t-meeting-report/the-clinical-landscape-for-car-t-and-current-developments-in-europe/>. Published 2019. Accessed May 11, 2022.
  67. Myers RM. Inpatient and Intensive Care Unit Resource Utilization after CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy (CART19) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ATCT and CIBMTR. <https://tct.confex.com/tct/2020/meetingapp.cgi/Paper/15353>. Published 2020. Accessed May 11, 2022.
  68. CAR-T 引爆腫瘤治療戰火、台廠拚突圍。國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心。 <https://iknow.stpi.narl.org.tw/Post/Read.aspx?PostID=13905>. Published 2017. Accessed May 11, 2022.
  69. 細胞變身抗癌高手！從合作醫院到核准案件數都是業界最多，長聖生技怎麼做到？。數位時代 Business Next. <https://www.bnnext.com.tw/article/65922/ever-supreme-bio-technology?> Published 2021. Accessed May 11, 2022.
  70. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncol* 2020; 6(3): 393-401.
  71. Moradi-Lakeh M, Yaghoubi M, Seitz P, Javanbakht M, Brock E. Cost-Effectiveness of Tisagenlecleucel in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (pALL) and Adult Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Switzerland. *Adv Ther* 2021; 38(6): 3427-3443.
  72. Maria J, Santasusana R, De Andrés Saldaña A, et al. Cost-effectiveness

- analysis of tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic Leukaemia in children and young adults in Spain. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2020; 12: 253-264.
73. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of the National Cancer Institute* 2019; 111(7): 719-726.
  74. Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol* 2020; 105(2): 203-215.
  75. Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(3): 241.e241-241.e211.
  76. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(32): 3192-3202.
  77. Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr* 2018; 172(12): 1161-1168.
  78. 衛生福利部統計處。全民健康保險醫療統計年報。  
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5103-113.html>. Accessed May 10, 2022.
  79. 衛生福利部國民健康署。癌症登記報告。  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed May 10, 2022.
  80. 全民健康保險藥品給付規定。衛生福利部中央健康保險署。  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2022. Accessed Jan. 20, 2022.
  81. 張家堯。兒童急性淋巴性白血病治療準則。台北榮民總醫院兒童醫學部。  
[https://wd.vghtpe.gov.tw/hemaonco/files/Guide\\_YouthALL.pdf](https://wd.vghtpe.gov.tw/hemaonco/files/Guide_YouthALL.pdf). Accessed April 25, 2022.
  82. Zhang Z, Lu M, Qin Y, et al. Neoantigen: A New Breakthrough in Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2021; 12.
  83. Immunotherapy. American Cancer Society.  
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6678.00.pdf>. Published

2021. Accessed Oct. 12, 2021.
84. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, Duran R, Digkha A. Imaging of tumour response to immunotherapy. *European radiology experimental* 2020; 4(1): 2-2.
  85. Greenberg PD. How cellular immunotherapies are changing the outlook for cancer patients. Cancer Research Institute. <https://www.cancerresearch.org/en-us/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy>. Published 2021. Accessed April 20, 2022.
  86. Cell-Based Therapies: 2019 Year in Review and Upcoming Milestones. blue matter. <https://bluematterconsulting.com/cell-based-therapies-2019-review-upcoming-milestones/>. Published 2020. Accessed April 20, 2022.
  87. Tumor-infiltrating lymphocytes. Wikipedia - The Free Encyclopedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-infiltrating\\_lymphocytes#Clinical\\_Success](https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-infiltrating_lymphocytes#Clinical_Success). Published 2021. Accessed Feb. 10, 2022.
  88. Jia H, Han W. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T19) for hematological malignancies therapy. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi* 2016; 37(2): 164-168.
  89. Pang Y, Hou X, Yang C, Liu Y, Jiang G. Advances on chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for oncotherapy. *Molecular Cancer* 2018; 17.
  90. Akhoundi M, Mohammadi M, Sahraei SS, Sheykhasan M, Fayazi N. CAR T cell therapy as a promising approach in cancer immunotherapy: challenges and opportunities. *Cell Oncol (Dordr)* 2021; 44(3): 495-523.
  91. 免疫守門員 T 細胞受體和人工智慧攜手抗癌. GENE ONLINE. <https://geneonline.news/t-cell-receptor-artificial-intelligence-anticancer/>. Published 2018. Accessed Feb. 10, 2022.
  92. 張裕享. CAR-T 免疫細胞療法. 2018; 53. Available from: <https://ntuhmc.ntuh.gov.tw/epaper-53th.htm>.
  93. Funrock P. From the first to the fifth generation of CAR-T cells. ProteoBlog. [https://www.proteogenix.science/scientific-corner/car-t/car-t-generations/#:~:text=2017.-,First%2Dgeneration%20CAR%2DT%20cells,2%20\(interleukin%2D2\)](https://www.proteogenix.science/scientific-corner/car-t/car-t-generations/#:~:text=2017.-,First%2Dgeneration%20CAR%2DT%20cells,2%20(interleukin%2D2)). Published 2021. Accessed Feb. 10, 2022.
  94. Hughes-Parry HE, Cross RS, Jenkins MR. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 21(1).
  95. Abreu TR, Fonseca NA, Gonçalves N, Moreira JN. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies. *J Control Release* 2020; 319: 246-261.

## 附錄

### 附錄一、癌症免疫療法與 CAR-T 療法簡介

雖然，人體的免疫系統會保護身體受到外來感染(例如細菌、病毒等)或某些疾病的傷害，但是，針對癌細胞的防範，免疫系統卻可能力有未逮。產生這種情況的主要原因是，癌細胞起源於人體正常細胞的異常分化，所以，免疫系統在某些情況下，有可能不會將其視為外來物而予以消滅。另一方面，免疫系統辨識和消滅癌細胞的能力也有侷限性。舉例來說，某些情況下，免疫系統已識別出癌細胞，但是，免疫細胞可能未被活化或者擴增至足夠的數量，以抵禦癌組織。據此，科學家研究出一些方法，試圖幫助人體免疫系統識別並摧毀癌細胞[82]。

癌症的免疫療法(immunotherapy)可以概括分為主動性免疫療法(active immunotherapy)與被動性免疫療法(passive immunotherapy)兩大類，如圖 2 所示；包括單株抗體(monoclonal antibodies, mAbs)、免疫檢查點抑制劑(immune-checkpoint inhibitors)、細胞激素(cytokines)、癌症疫苗(tumor vaccines)、免疫調節劑(immunomodulators)、嵌合抗原受體 T 細胞療法(chimeric antigen receptor [CAR] T cell therapy)、溶瘤病毒(oncolytic viruses)等多種治療。不同的癌症免疫療法各有其適用條件與優缺點[83]。

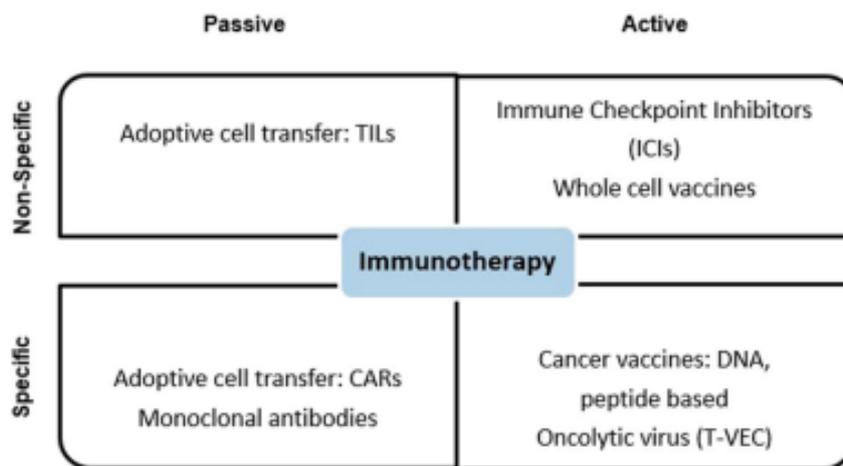


圖 2、癌症的免疫療法[84]

過去數十載，雖然標靶療法(targeted therapy)與免疫療法(如免疫檢查點抑制劑)，已經明顯改善某些癌症病人的存活時間，但是，部分癌別仍有很大比例的病人，在接受這類療法(時)後疾病進展。於是，新型的處置方式應運而生。

過繼性免疫療法(adoptive cell therapy, ACT)又稱為細胞免疫療法(cellular immunotherapy)，是一種運用病人本身免疫細胞去消滅癌症的治療方法。某些細

胞免疫療法僅單純地分選病人的自體免疫細胞(isolating immune cells)，並擴增其數量以增強其抗癌能力，但是，另外一些細胞免疫療法則以基因工程的方法，加工病人的免疫細胞，以擴展其抗癌能力。很明顯地，細胞免疫療法的作用機轉與其他癌症免疫療法(例如免疫檢查點抑制劑)的作用機轉並不相同。因為，其他癌症免疫療法多為小分子藥品或抗體藥品，目標係調整細胞訊息傳導路徑[85]。

目前，被選擇做為細胞免疫療法的免疫細胞，有 T 細胞、自然殺手細胞與樹突細胞(dendritic cell, DC)等多種，如圖 3 所示。

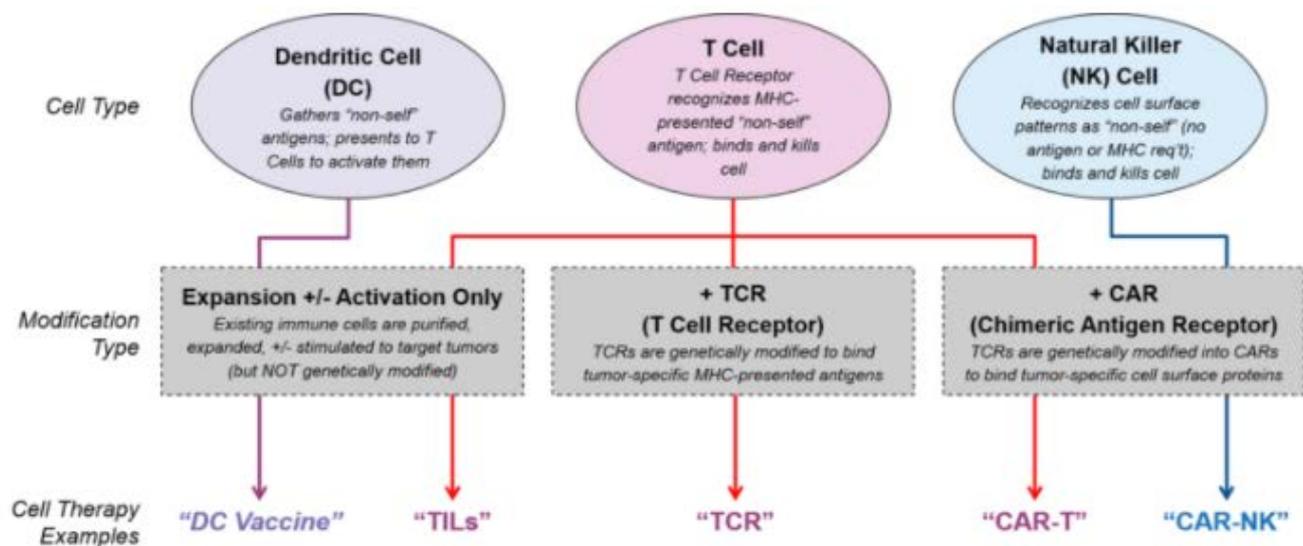


圖 3、細胞免疫療法所使用的免疫細胞與其療法[86]

現在，已經研發出來與正在研發中的細胞免疫療法，有腫瘤浸潤淋巴細胞療法<sup>a</sup> (tumor-infiltrating lymphocyte [TIL] therapy)、基因修改 T 細胞受體療法 (engineered T cell receptor [TCR] therapy)、嵌合抗原受體 T 細胞療法 (CAR-T cell therapy)、嵌合抗原受體自然殺手細胞療法 (CAR-NK cell therapy) 等數種，如圖 4 所示。然而，目前只有嵌合抗原受體 T 細胞療法已有產品獲得上市許可，其餘療法僅得以臨床試驗方式個別進行<sup>b</sup>[85, 89]。

CAR-T 細胞療法的研發，最初始於 1989 年對 T 細胞進行基因工程改造的研究。CAR-T 細胞療法的主角是 T 細胞，因為它們在協調免疫應答以及殺死被病原體感染的細胞中，扮演關鍵作用。CAR-T 細胞療法名為嵌合抗原受體 T 細胞療法，顧名思義，進行這個療法時，首先需要自病人的血液中分離出 T 細胞，

<sup>a</sup> 腫瘤浸潤淋巴細胞係指已經離開血液並移入腫瘤組織的免疫細胞，可能包含有 T 細胞、B 細胞、自然殺手細胞、樹突細胞等多種，常在腫瘤基質(stroma)或組織中被找到。而腫瘤浸潤淋巴細胞療法係指自病人切除的腫瘤組織中，分離出淋巴細胞後在體外大量培養，並重新輸回病人體內以對抗腫瘤。臨床較成功的案例為在黑色素瘤的應用[87]。

<sup>b</sup> 基因修改 T 細胞受體療法 (TCR) 與嵌合抗原受體 T 細胞療法 (CAR-T) 的主要差異在於，前者可以識別的腫瘤相關抗原 (tumor-associated antigen) 光譜較窄、親和力較低，後者可識別包含胜肽類腫瘤抗原、糖類腫瘤抗原、糖脂類腫瘤抗原 [88]。

之後，以不具致病性的病毒作為載體(如慢病毒)，對 T 細胞進行基因改造工程，使其細胞表面產生「嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)」，並在大量擴增後再輸回病人體內，以對抗癌細胞，如圖 5 所示[89, 90]。

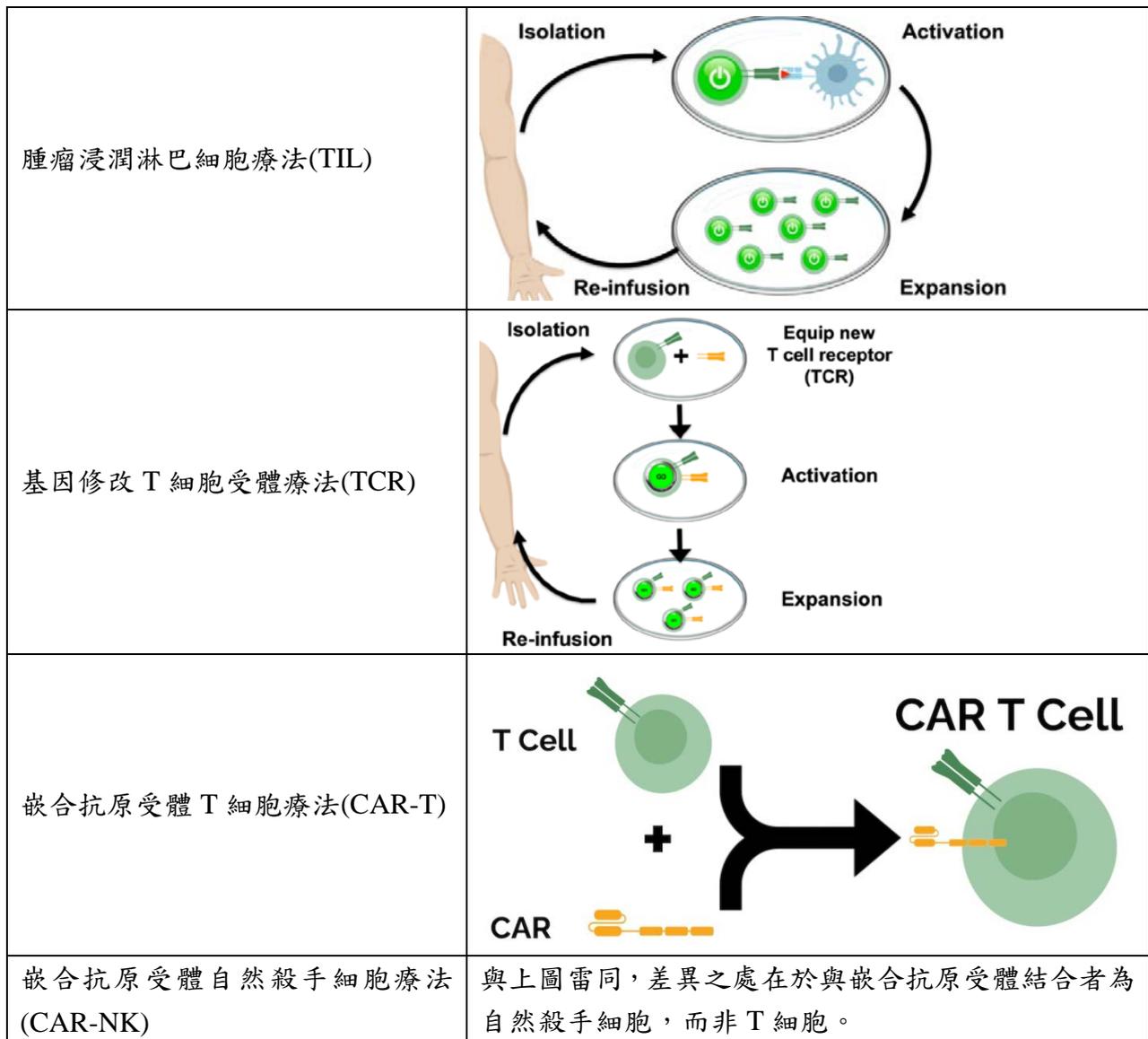


圖 4、四種細胞免疫療法的作用原理[85]

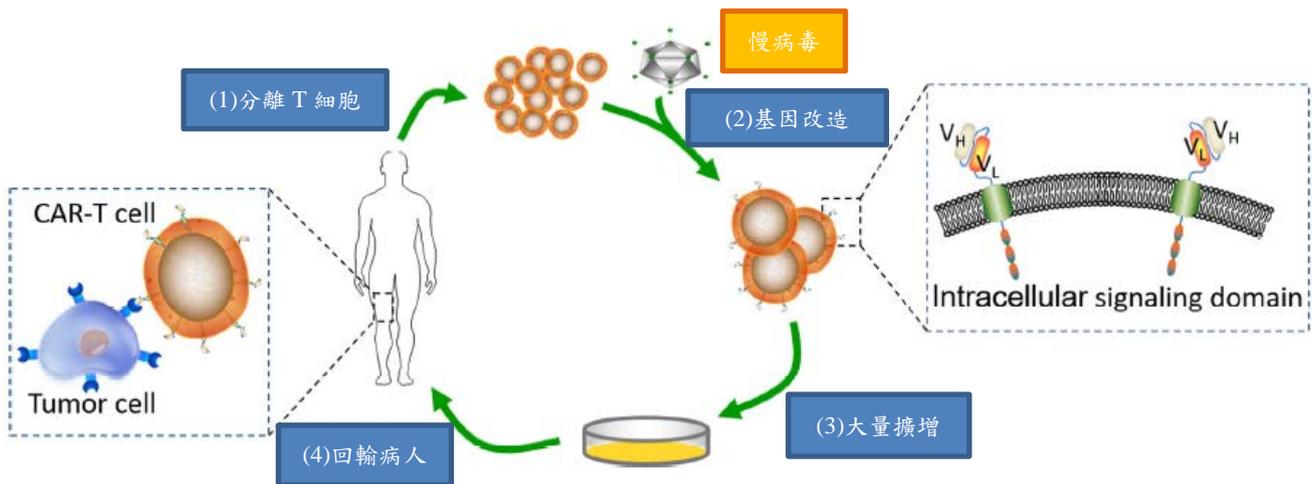


圖 5、CAR-T 細胞療法的執行步驟[89]

如果進一步瞭解嵌合抗原受體，它是指可以在細胞毒性免疫細胞(如 T 細胞)表面表現，由基因工程方法合成的蛋白質，用以加強免疫細胞識別與清除惡性細胞的能力。它的結構包含胞外區、跨膜區與胞內區三個部分，如圖 6 所示。

「胞外區」是指能識別腫瘤相關抗原(tumor associated antigen, TAA)的 T 細胞抗體與抗原結合的位置，亦即，對特定表面抗原具有特異性的細胞外區域。以本案療法 Kymriah 為例，胞外區即對應於 B 細胞的生物標記 CD19 的抗體片段。而「胞內區」則是指能夠在細胞內傳送訊號的結構，作用為觸發 T 細胞的分化、細胞毒性反應、生成細胞激素(cytokine)等功能。不同代 CAR-T 細胞療法的命名，即依據 CAR-T 細胞的胞內區不同的訊號傳導結構進行區分。跨膜區是一段連接胞外區與胞內區(同源或異源)的 CD3、CD8 或 CD28 二聚體膜蛋白<sup>c</sup>；通過嵌合抗原受體的二聚化與 T 細胞受體相互作用，所產生的信號有助於活化 T 細胞。

在 1993 年，嵌合抗原受體 T 細胞的概念第一次被研發出來，尚不具任何臨床功效。到了 2002 年，第一個有效對抗腫瘤抗原<sup>d</sup>的 CAR-T 細胞，在實驗室被成功設計出來。從結構上看，第一代 CAR-T 細胞的胞外區為一個由單株抗體合成的單鏈抗體，而胞內區為一以 CD3 $\zeta$  鏈做為細胞內訊號傳導的結構，不包含共刺激訊號結構，如圖 6、圖 7 所示。而第二代 CAR-T 細胞的胞內區，除了 CD3 $\zeta$  鏈之外，還結合了一個共刺激訊號(CD28 或 4-1BB)<sup>e</sup>，如圖 6 所示，用於對抗 CD19 陽性白血病，2003 年成功用於小老鼠身上，並於 2007 年向法規單位提出新藥臨床試驗(Investigational new drug, IND)。之後，在 2009 年及 2011 年，第二

<sup>c</sup> T 細胞受體的雙體結構在細胞內合成後，需要 CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3 $\zeta$  等 4 四種分子組成的複合體(包含 CD3 $\delta\epsilon$  和 CD3 $\gamma\epsilon$  等二個異源二聚體以及同源二聚體 CD3 $\zeta\zeta$ )的協助，才能來到 T 細胞表面[91]。

<sup>d</sup> 針對攝護腺癌。

<sup>e</sup> 第一代 CAR-T 細胞療法的實驗結果顯示，CAR-T 細胞在病人體內持續時間少於一周，抗腫瘤效益差。研究結果顯示，因為第一代 CAR-T 細胞只有一個胞內訊號傳導結構，缺乏共刺激分子傳導的第二訊號，所以抗腫瘤作用較弱。第二代 CAR-T 細胞療法額外加入一個胞內訊號傳導結構，當 CAR-T 細胞與抗原結合後，就會引發兩個活化 T 細胞的訊號，T 細胞可以在體內持續較長時間[88, 92]。

代 CAR-T 細胞療法初次使用在復發/難治性白血病以及慢性淋巴性白血病病人，在 2013 年，則首次用於罹患急性淋巴性白血病的孩童病人。直到 2017 年始獲得美國食品藥物管理局的上市核准。時至今日，CAR-T 細胞療法的研發已經進入第五代<sup>f</sup>，如圖 6 所示[89, 90, 94]。

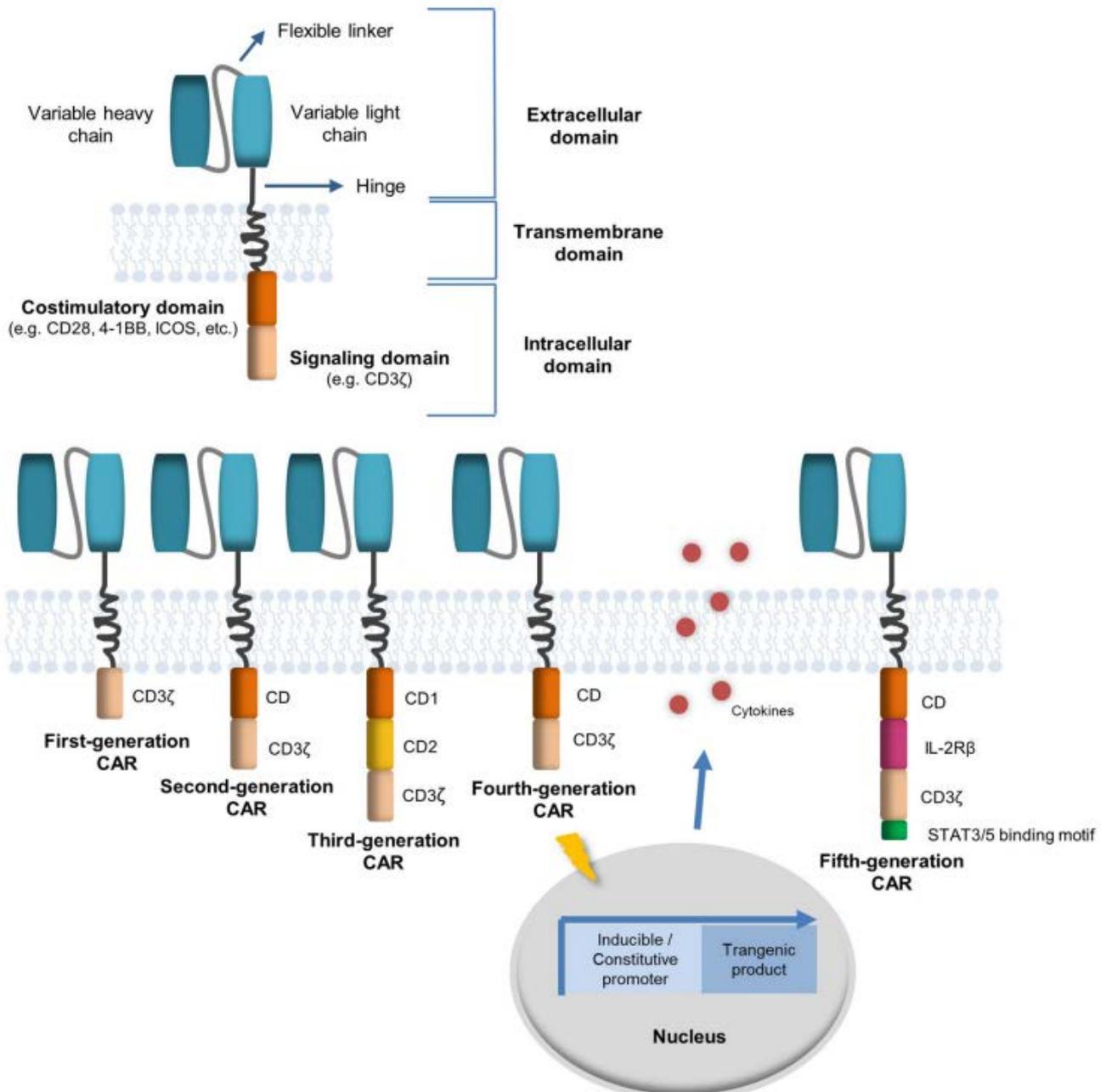


圖 6、第一代至第五代 CAR-T 細胞療法[95]

<sup>f</sup> 由圖六我們可以瞭解到，CAR-T 細胞療法由第一代至第五代，主要的結構變化都集中在胞內區。造成這種情況的主要原因，是由於最初 CAR-T 細胞的設計理念立基於 T 細胞受體和共刺激訊號的原理上[93]。

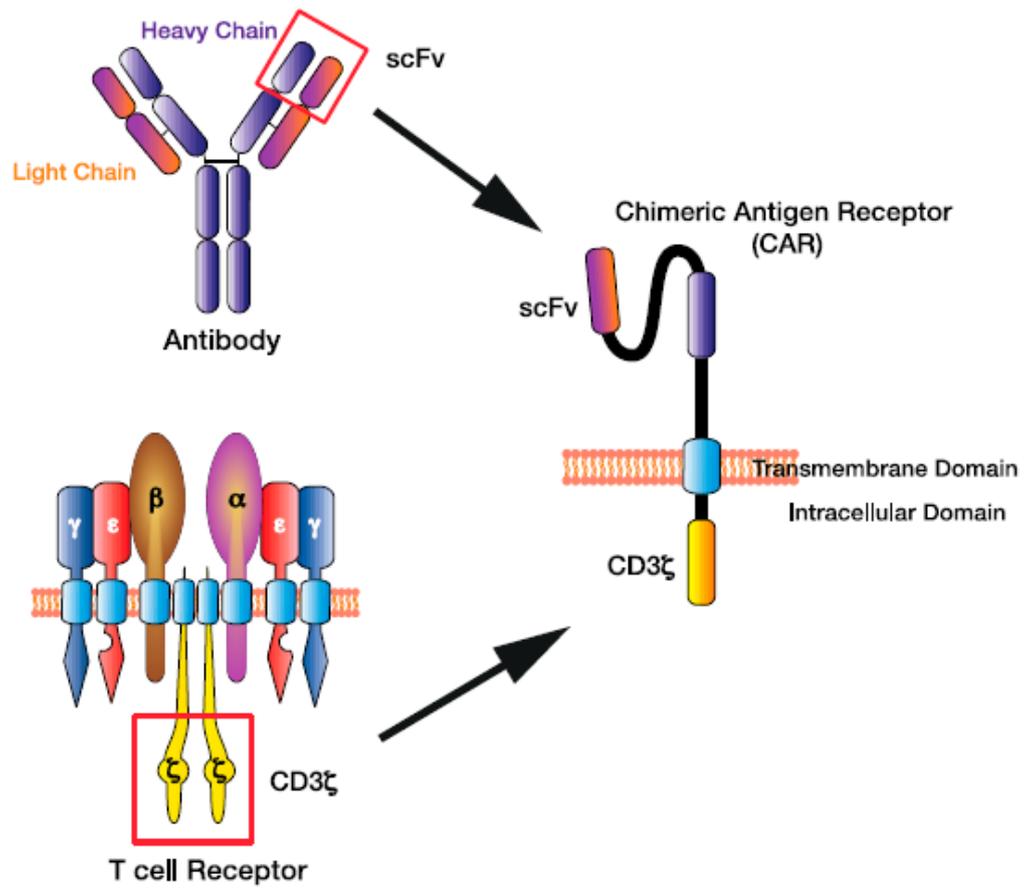


圖 7、CAR-T 細胞設計理念[94]

## 附錄二、英國癌症藥物基金(CDR)執行的 tisagenlecleucel 藥品收載管理合約[26]

英國 NICE 委員會建議在廠商滿足藥品收載管理合約 (managed access agreement) 的情況下，以癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 tisagenlecleucel。與廠商簽訂這項合約的用意之一，即為蒐集英國本土數據。合約執行開始時間為廠商簽訂此項合約之時，預計截止時間為 2023 年 6 月間。可以使用 tisagenlecleucel 的病人條件如下：

**Key patient eligibility criteria for the use of tisagenlecleucel in the Cancer Drugs Fund for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years include:**

- Application is made by leukapheresis and initiated by a consultant haematologist specifically trained and accredited in the use of systemic anti-cancer therapy and working in an accredited CAR T cell treatment centre and who is a member of the National CAR T Clinical Panel for acute lymphoblastic leukaemia and a member of the treating Trust's acute lymphoblastic leukaemia and CAR T cell multidisciplinary teams
  - Once the date of CAR T cell infusion is known, the patient must be reassessed to ensure they continue to meet key patient eligibility criteria
- Has relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia, defined by one of the following criteria:
  - 2<sup>nd</sup> or more bone marrow relapse following conventional doses of chemotherapy/monoclonal antibody therapy, or
  - Any bone marrow relapse after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and if so, a period of 4 months must have passed since time of transplant to planned time of tisagenlecleucel infusion, or

- primary refractory disease i.e. not achieving a complete remission after 2 cycles of 1<sup>st</sup> line standard chemotherapy, or
  - secondary refractory disease i.e. not achieving a complete remission after 1 cycle of standard chemotherapy for relapsed disease, or
  - if Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia, has disease that has failed standard therapy including 2 TKIs or patient is intolerant of TKIs or if TKIs are contraindicated, or
  - Relapsed disease and ineligible for allogeneic SCT due to comorbid disease (but still fit enough for CAR T cell therapy with tisagenlecleucel) or contraindicated to allogeneic SCT conditioning or lack of a suitable donor or prior SCT.
- Bone marrow with **both** flow cytometry detectable ALL and CD19 ALL positivity in the bone marrow.
    - Molecularly detectable minimal residual disease is not sufficient to comply with access to tisagenlecleucel
  - Karnofsky (age ≥16 years) or a Lansky (<16 years) performance status of 50% or more
  - sufficient end organ function to tolerate treatment with tisagenlecleucel
  - does **not** have an isolated extramedullary acute lymphoblastic leukaemia relapse, i.e. if the patient has extramedullary disease, then the patient must also have bone marrow disease
  - Does not have active central nervous system involvement by acute lymphoblastic leukaemia
  - No previous therapy with any genetically modified autologous T cell immunotherapy
  - Prior to infusion a minimum of 4 doses of tocilizumab are available for use for this patient in the event of cytokine release syndrome

附錄表一、美國國家癌症資訊網治療指引(NCCN guideline) – 急性淋巴性白血病[2022 年第一版]\* [1, 2]

風險分類	誘導治療	鞏固治療 <sup>¥</sup>	監控病況	復發或難治性病況的處置 <sup>¥</sup>
Ph+ ALL (AYA & adult) 依據病人年齡 及是否患有其 他重大共病區 分為兩類風險	AYA 與年齡小於 65 歲且 未患有其他重大共病: →加入新藥臨床試驗；或 →TKI+化療；或 →TKI+類固醇類藥品	1. 腫瘤完全緩解→監控 MRD (1)持續偵測到 MRD/MRD 數量增加 →blinatumomab±TKI，或 →多項[化療或類固醇藥物]+TKI；或 →異體移植 (上述治療後，可考慮異體移植；異體移植後，可考慮 TKI；接受異體移植的病人，之後可考慮 TKI 療法) (2)未偵測到 MRD →多項[化療或類固醇藥物]+TKI；或 →TKI；或 →blinatumomab+TKI；或 →異體移植(合適病人) (上述治療(除移植外)後，可給予 TKI+維持治療，或接受異體移植；上述接受異體移植的病人，之後可考慮給予 TKI 療法) 2. 腫瘤對治療的反應未及完全緩解 →進入復發或難治性病況的處置	第 1 年: 每 1-2 個月 回診 1 次 第 2 年: 每 3-6 個月 回診 1 次 第 3 年: 每 6-12 個 月回診 1 次	1. Ph+ B-ALL (AYA & adult) 給予 ABL1 激酶變異檢測→ →加入臨床試驗；或 →[TKI±化療]或[TKI±類固醇藥物]；或 →Blinatumomab±TKI；或 →Inotuzumab ozogamicin±bosutinib； 或 (無法耐受 TKI/難治性 B-ALL) →Tisagenlecleucel；或 ([年齡小於 26 歲且屬難治性 B-ALL]或[≥2 次復發且經 2 項 TKI 治療失敗]) →Brexucabtagene autoleucel (接受上述任一療法後，可考慮移植) 2. Ph- B-ALL (AYA & adult) →加入臨床試驗；或 →blinatumomab(實證等級 1) →Inotuzumab ozogamicin(實證等級 1) →Tisagenlecleucel；或 ([年齡小於 26 歲且屬難治性 B-ALL]或[≥2 次復發]) →Brexucabtagene autoleucel；或 →化療 (接受上述任一療法後，可考慮移植)

風險分類	誘導治療	鞏固治療 <sup>¥</sup>	監控病況	復發或難治性病況的處置 <sup>¥</sup>
				3. T-ALL (略)
Ph- ALL (AYA) 分為青少年與成人 Ph- ALL 兩類。其中，在成人部分，有進一步區分為[年齡 65 歲以下且未患有其他重大共病]與[年齡 65 歲(含)以上且患有其他重大共病]兩類。	<ul style="list-style-type: none"> <li>→加入臨床試驗；或</li> <li>→孩童適用療法(較推薦)；</li> <li>或</li> <li>→多項化療藥物合併使用</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腫瘤完全緩解→監控 MRD               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)持續偵測到 MRD/MRD 數量增加                   <ul style="list-style-type: none"> <li>→blinatumomab 之後異體移植</li> </ul> </li> <li>(2)MRD-                   <ul style="list-style-type: none"> <li>→持續多項化療；或</li> <li>→blinatumomab；或</li> <li>→異體移植(特別是高風險者)</li> </ul>                   (上述前兩項治療後，可考慮給予維持療法)                 </li> <li>(3)無法評估 MRD                   <ul style="list-style-type: none"> <li>→異體移植(特別是高風險者)；或</li> <li>→持續多項化療；或</li> <li>→blinatumomab</li> </ul>                   (上述後兩項治療後，可考慮給予維持療法)                 </li> </ol> </li> <li>2. 腫瘤對治療的反應未及完全緩解               <ul style="list-style-type: none"> <li>→進入復發或難治性病況的處置</li> </ul> </li> </ol>	同上	同上
Ph- ALL (adult)	年齡小於 65 歲且未患有其他嚴重共病： <ul style="list-style-type: none"> <li>→加入臨床試驗；或</li> <li>→多項化療藥物合併使用</li> </ul>	同上	同上	同上
<b>Pediatric ALL</b>				
Ph+ ALL	<ul style="list-style-type: none"> <li>→加入臨床試驗+TKI(推薦首選)；或</li> </ul>	誘導治療後評估： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 低 MRD (屬一般風險)</li> </ol>	第 1 年： 每 1-2 個月	在鞏固(或維持)治療後持續監控。如果出現首次復發，則給予以下之[首次復發]處

風險分類	誘導治療	鞏固治療 <sup>Y</sup>	監控病況	復發或難治性病況的處置 <sup>Y</sup>
	<p>→化療+TKI</p>	<p>→持續化療+TKI</p> <p>→之後，[維持療法+TKI]或[考慮移植]</p> <p>→之後[持續監控]或[未達完全緩解進入下一階]</p> <p>2. 未達到完全緩解或 MRD+ (屬高風險)</p> <p>→加入臨床試驗；或</p> <p>→持續[化療+TKI]；或</p> <p>→blinatumomab；或</p> <p>→tisagenlecleucel (實證等級 2B)</p> <p>→接受上述任一療法後，考慮移植</p> <p>→移植後給予 TKI 治療</p> <p>→之後[持續監控]或[未達完全緩解進入下一階]</p>	<p>回診 1 次</p> <p>第 2 年: 每 2-6 個月 回診 1 次</p> <p>第 3 年: 每 6-12 個 月回診 1 次</p>	<p>置；如果鞏固治療未達完全緩解，則給予以下[多次復發或治療無效]的處置。</p> <p>1. 首次復發</p> <p>給予 ABL 1 激酶檢測，之後，</p> <p>(1) 早期或晚期(36 個月外)的首次復發</p> <p>→加入臨床試驗(推薦首選)；或</p> <p>→化療</p> <p>上述任一治療後，達到</p> <p>→完全緩解+MRD-</p> <p>→加入臨床試驗(推薦首選)；或化療；或 blinatumomab</p> <p>→上述療法後，早期復發可以考慮移植，晚期復發可以考慮維持性化療或移植。</p> <p>→完全緩解+MRD+</p> <p>→加入臨床試驗(推薦首選)；或化療；或 blinatumomab；或 Kymriah；或 Inotuzumab</p> <p>→上述治療後，可以考慮移植。</p> <p>→未達完全緩解</p> <p>→給予”多次復發或治療無效”處之建議療法。</p> <p>(2) 移植後首次復發</p> <p>→加入臨床試驗(推薦首選)；或化</p>

風險分類	誘導治療	鞏固治療 <sup>Y</sup>	監控病況	復發或難治性病況的處置 <sup>Y</sup>
				<p>療；或 blinatumomab；或  <b>Kymriah；或 Inotuzumab</b>            →上述療法後，如果達到完全緩解，可以考慮移植；如果未達到完全緩解，則給予”多次復發或治療無效處之療法”。</p> <p>2. <b>多次復發或治療無效</b>            →加入臨床試驗(推薦首選)；或化療；或 Blinatumomab；或 Kymriah；或 Inotuzumab            →如果上述治療達到完全緩解，則給予移植；如果上述治療未達到完全緩解，則可以考慮給予其他替代療法和/或最佳支持療法和姑息療法。</p>
Ph- ALL 進行風險分類	<p>風險分類結果:</p> <p>1. 一般風險            →加入臨床試驗(推薦首選)；或            →化療</p> <p>2. 高風險            →同上</p>	<p>1. 一般風險            →誘導治療後評估:</p> <p>(1) MRD+            →加入臨床試驗(推薦首選)；或  <b>→強化性之鞏固化療，治療後評估:</b>  <b>→MRD+ :加入臨床試驗(推薦首選)、化療、Kymriah(實證等級 2B)、Blinatumomab</b>            →上述療法後，考慮移植            →之後[持續監控]或[未達</p>	同上	同上

風險分類	誘導治療	鞏固治療 <sup>¥</sup>	監控病況	復發或難治性病況的處置 <sup>¥</sup>
		<p>完全緩解進入下一階]</p> <p>→MRD- :持續化療</p> <p>→之後，可維持化療或移植</p> <p>→之後[持續監控]或[未達完全緩解進入下一階]</p> <p>(2) MRD-</p> <p>→依風險高低給予相應的治療</p> <p>→之後，給予維持療法</p> <p>→之後，持續監控</p> <p>2. 高風險</p> <p>→誘導治療後評估:</p> <p>(1) MRD+</p> <p>同一般風險處之 MRD+建議</p> <p>(2) MRD-</p> <p>同一般風險處之 MRD-建議</p>		
Infant ALL	加入臨床試驗(推薦首選)； 或 嬰兒用化療	<p>誘導化療後，給予 KMT2A 狀態(11q23)檢測。如果:</p> <p>1. KMT2A 基因重排</p> <p>→嬰兒用之加重化療；之後評估，如果</p> <p>→高風險→考慮移植或維持性化療→監控</p> <p>→中風險→維持性化療→監控</p> <p>2. KMT2A 基因未重排(一般風險)</p> <p>→嬰兒用鞏固化療</p>	同上	同上

\*此處僅摘要年齡 65 歲以下之成人病人治療建議；Ph+ ALL:Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia 費城染色體陽性之急性淋巴性白血病；AYA: adolescent and young adult 青少年和

年輕成人；TKI: bosutinib、dasatinib、imatinib、nilotinib、ponatinib；MRD: minimal/measurable residual disease 微量殘存疾病；¥:各項療法如無特別提示，皆為 2A 等級；藍色方框為顯示本案藥品所在之處。

NCCN 指引建議藥物 – 全身性化療藥物	
成人 (包含青少年與年輕成人(adolescent and young adult, AYA))	
誘導期或鞏固期	
Ph+ B-ALL	<p>AYA 病人</p> <p>1. 其他建議組合</p> <p><b>(1) EsPhALL regimen</b> TKI+backbone of the Berlin-Frankfurt-Munster regimen (cyclophosphamide, vincristine, daunorubicin, dexamethasone, cytarabine, methotrexate, pegaspargase, prednisone)</p> <p><b>(2) TKI + hyper-CVAD</b> (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone), alternating with high-dose methotrexate and cytarabine</p> <p><b>(3) TKI + multiagent chemotherapy</b> (daunorubicin, vincristine, prednisone and cyclophosphamide)</p> <p><b>(4) TKI + corticosteroid</b></p> <p><b>(5) TKI</b></p> <p><b>(6) TKI + vincristine + dexamethasone</b></p> <p><b>(7) CALGB 10701 regimen</b> TKI+multiagent chemotherapy (dexamethasone, vincristine, daunorubicin, methotrexate, etoposide and cytarabine)</p> <p><b>(8) Blinatumomab ± TKI</b></p>
	<p>年齡 65 歲以下且無嚴重共病者</p> <p>同上(AYA 病人)之第 2-8 項</p>
Ph- B-ALL	<p>AYA 病人</p> <p>1. 首選藥物組合</p>

	<p>(1) <b>CALGB 10403 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone and pegaspargase</p> <p>(2) <b>COG AALL0232 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, and pegaspargase (年齡<math>\leq</math>21)</p> <p>(3) <b>DFCI ALL regimen based on DFCI protocol 00-01</b> doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate and pegaspargase</p> <p>2. 其他建議組合</p> <p>(1) <b>GRAALL-2005 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, pegaspargase and cyclophosphamide (年齡<math>&lt;</math>60) , with rituximab for CD20 positive disease</p> <p>(2) <b>PETHEMA ALL-96 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, pegaspargase and cyclophosphamide (年齡<math>&lt;</math>30)</p> <p>(3) <b>Hyper-CVAD</b> hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone, alternating with high-dose methotrexate and cytarabine ; with rituximab for CD20 positive disease</p> <p>(4) <b>USC/MSKCC ALL regimen based on CCG-1882 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone and methotrexate with augmented pegaspargase (年齡 18-60)</p> <p>(5) <b>Linker 4-drug regimen</b> daunorubicin, vincristine, pegaspargase, prednisone ; with rituximab for CD20 positive disease</p>
	<p>年齡 65 歲以下且無嚴重共病者</p> <p>1. 其他建議組合</p> <p>(1) <b>CALGB 8811 Larson regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone, pegaspargase and cyclophosphamide ; for patients aged <math>\geq</math> 60 years, reduced doses for cyclophosphamide, daunorubicin and prednisone.</p> <p>(2) <b>GRAALL-2005 regimen</b></p>

	<p>daunorubicin, vincristine, prednisone, pegaspargase and cyclophosphamide (年齡&lt;60) with rituximab for CD20 positive disease.</p> <p><b>(3) Hyper-CVAD</b></p> <p><b>(4) USC/MSKCC ALL regimen based on CCG-1882 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone and methotrexate with augmented pegaspargase (年齡&lt;60)</p> <p><b>(5) Linker 4-drug regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone and pegaspargase ; with rituximab for CD20 positive disease (年齡&lt;60)</p> <p><b>(6) MRC UKALL XII / ECOG 2993 regimen</b> daunorubicin, vincristine, prednisone and pegaspargase (induction phase 1) ; and cyclophosphamide, cytarabine and 6-MP (induction phase 2)</p> <p><b>(7) Blinatumomab</b></p>								
<b>復發或難治性病況時</b>									
Ph+ B-ALL	<p>1. 其他建議組合</p> <p>(1) TKI (dasatinib, imatinib, ponatinib, nilotinib or bosutinib)</p> <p>(2) Blinatumomab ± TKI (for B-ALL)</p> <p>(3) Inotuzumab ozogamicin ± TKI</p> <p>(4) Tisagenlecleucel (patients &lt;26y and with refractory disease or ≥2 relapses and failure of 2 TKIs)</p> <p>(5) Brexucabtagene autoleucel (following therapy that has included TKIs)</p> <p>(6) The regimens for Ph- B-ALL may be considered for Ph+ B-ALL refractory to TKIs.</p> <p>Treatment options based on BCR-ABL 1 mutation profile</p> <table border="1" data-bbox="461 1158 1478 1353"> <thead> <tr> <th>Therapy</th> <th>Contraindicated mutations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bosutinib</td> <td>T315I, V299L, G250E, F317L</td> </tr> <tr> <td>Dasatinib</td> <td>T315 I/A, F317L/V/I/C, V299L</td> </tr> <tr> <td>Nilotinib</td> <td>T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E</td> </tr> </tbody> </table>	Therapy	Contraindicated mutations	Bosutinib	T315I, V299L, G250E, F317L	Dasatinib	T315 I/A, F317L/V/I/C, V299L	Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E
Therapy	Contraindicated mutations								
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, F317L								
Dasatinib	T315 I/A, F317L/V/I/C, V299L								
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I, G250E								

	Ponatinib	none	
Ph- B-ALL	<p>1. 建議首選組合</p> <p>(1) <b>Blinatumomab</b> (for B-ALL only) (category 1)</p> <p>(2) <b>Inotuzumab ozogamicin</b> (for B-ALL only) (category 1)</p> <p>(3) <b>Tisagenlecleucel</b> (for B-ALL) (patients &lt;26y and with refractory disease or <math>\geq 2</math> relapses and failure of 2 TKIs)</p> <p>(4) <b>Brexucabtagene autoleucel</b> (for B-ALL only)</p> <p>2. 其他建議組合</p> <p>(1) <b>Inotuzumab ozogamicin + mini-hyper CVD for B-ALL</b> (cyclophosphamide, dexamethasone, vincristine, methotrexate, cytarabine)</p> <p>(2) <b>Augmented hyper-CVAD</b> hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone and pegaspargase ; alternating with high-dose methotrexate and cytarabine</p> <p>(3) <b>Vincristine sulfate liposome injection (VSLI)</b></p> <p>(4) <b>Clofarabine alone or in combination</b> (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide)</p> <p>(5) <b>MOpAD regimen</b> (for R/R Ph- ALL only) methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone ; with rituximab for CD20 positive disease</p> <p>(6) <b>Fludarabine-based regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, <math>\pm</math> idarubicin</li> <li>■ FLAM: fludarabine, cytarabine and mitoxantrone</li> </ul> <p>(7) <b>Cytarabine-containing regimens</b> high-dose cytarabine, idarubicin, IT methotrexate</p> <p>(8) <b>Alkylator combination regimens</b> Etoposide, ifosfamide, mitoxantrone</p>		
孩童			
誘導期或鞏固期			

Ph- B-ALL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</li> <li>2. 其他建議組合 (各項組合的內涵藥品置於表格最後) <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) COG AALL 1731 組合</li> <li>(2) COG AALL 1732 組合</li> <li>(3) DFCI ALL Protocol 16-001</li> <li>(4) Total therapy XVII 組合</li> </ol> </li> </ol>
Ph-like B-ALL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</li> <li>2. 其他建議組合 (各項組合的內涵藥品置於表格最後) <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) COG AALL 1131 組合+dasatinib</li> <li>(2) COG AALL 1521 組合±ruxolitinib</li> <li>(3) DFCI-ALL Protocol 16-001 + dasatinib</li> <li>(4) Total therapy XVII 組合+dasatinib</li> <li>(5) Total therapy XVII 組合±ruxolitinib</li> </ol> </li> </ol>
Ph+ B-ALL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</li> <li>2. 其他建議組合 (各項組合的內涵藥品置於表格最後) <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) COG AALL 1122/EsPhALL 組合 (imatinib 或 dasatinib)+(high risk backbone of the Berlin-Frankfurt-Münster regimen)</li> <li>(2) COG AALL 0622 組合 Dasatinib + (post induction intensified chemotherapy based on POG/CCG regimen)</li> <li>(3) Total therapy XVII 組合+dasatinib(在第 15 天)</li> </ol> </li> </ol>
infant ALL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</li> </ol>

	2. 其他建議組合 (各項組合的內涵藥品置於表格最後) 嬰兒適用之化療組合
<b>復發或難治性</b>	
Ph- ALL	<p>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</p> <p>2. 其他建議組合</p> <p>(1) UKALL R3 組合</p> <p>(2) COG AALL01P2 組合</p> <p>(3) ALL-REZ BFM 90 組合</p> <p>(4) COG AALL07P1 組合</p> <p>(5) Blinatumomab</p> <p>(6) Tisagenlecleucel (前線治療無效或<math>\geq 2</math>次復發)</p> <p>(7) Inotuzumab ozogamicin</p> <p>(8) 含 clofarabine 組合(如 clofarabine+cyclophosphamide+etoposide)</p> <p>(9) 含 fludarabine 組合(如 FLAG-IDA : fludarabine+cytarabine+G-CSF<math>\pm</math>idarubicin)</p> <p>(10) 高劑量之含 cytarabine 組合(如高劑量 cytarabine+pegaspargase)</p>
Ph+ ALL	<p>1. 建議首選 加入新藥臨床試驗</p> <p>2. 其他建議組合</p> <p>(1) 上述用於 Ph- ALL 病人的治療組合，可以考慮合併下列 TKI 類藥品併用 TKIs : dasatinib, imatinib</p> <p>(2) Blinatumomab(無法耐受 TKI 或 TKI 治療無效時)</p> <p>(3) Tisagenlecleucel(無法耐受 TKI 或 TKI 治療無效時，或者移植後復發時)</p> <p>(4) Inotuzumab ozogamicin(無法耐受 TKI 或 TKI 治療無效時)</p>
上述各類藥物組合的細部藥品明細	

Ph-Negative ALL	Induction	Consolidation
COG AALL0932 regimen <sup>1,17</sup> (SR)	SR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase; IT therapy: cytarabine then methotrexate	SR-Low/Avg arm: mercaptopurine, <sup>b</sup> vincristine; IT therapy: methotrexate
		SR-Avg/High arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, <sup>b</sup> vincristine, pegaspargase; IT therapy: methotrexate
COG AALL1131 regimen <sup>2,3,4,18</sup> (HR)	HR arm: prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase, daunorubicin; IT therapy: cytarabine then methotrexate	HR arm: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, <sup>b</sup> vincristine, pegaspargase; IT therapy: methotrexate
DFCI ALL Protocol 11-001 regimen <sup>5,6</sup>	Prednisone, vincristine, pegaspargase, doxorubicin, IT cytarabine, then triple IT therapy (ITT) <sup>a</sup>	SR arm: high-dose methotrexate, vincristine, pegasparagase, mercaptopurine, <sup>b</sup> dexamethasone; IT therapy: methotrexate or ITT <sup>a</sup>
		HR/VHR <sup>1</sup> arms: high-dose methotrexate, vincristine, pegasparagase, mercaptopurine, <sup>b</sup> dexamethasone, doxorubicin, dexrazoxane; IT therapy: methotrexate or ITT <sup>a</sup>
Total Therapy XVI regimen <sup>19</sup>	Prednisone, vincristine, daunorubicin, pegaspargase, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine (6-MP), <sup>b</sup> age-adjusted ITT <sup>a</sup>	LR arm: high-dose methotrexate, mercaptopurine, <sup>b</sup> ITT <sup>a</sup>
		SR/HR arm: high-dose methotrexate, mercaptopurine, <sup>b</sup> ITT <sup>a</sup>

Risk groups: low risk (LR), standard risk (SR), high risk (HR), very high risk (VHR).

Ph-like B-ALL	Induction	Consolidation
<b>COG AALL1131 regimen + dasatinib<sup>c,2,4,7</sup></b>	Vincristine, dexamethasone, or prednisone, daunorubicin, pegaspargase; IT therapy: cytarabine then methotrexate	For <i>CRLF2</i> - with <i>ABL</i> class kinase fusion: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, <sup>b</sup> vincristine, pegaspargase, + dasatinib; IT therapy: methotrexate
<b>COG AALL1521 regimen ± ruxolitinib<sup>c,20</sup></b>		For <i>CRLF2</i> + or <i>CRLF2</i> - with <i>JAK2</i> fusions, <i>EPOR</i> rearrangements, <i>SH2B3</i> alterations, <i>IL7R</i> insertions/deletions: cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, <sup>b</sup> vincristine, pegaspargase, + ruxolitinib; IT therapy: methotrexate
<b>DFCI-ALL Protocol 16-001 regimen + dasatinib<sup>c,5,6</sup></b>	For <i>ABL</i> class kinase fusion: DFCI-ALL Protocol 16-001 VHR arm: dexamethasone, vincristine, pegaspargase, doxorubicin, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine <sup>b</sup> + dasatinib; IT therapy: cytarabine then ITT <sup>a</sup> or methotrexate	For <i>ABL</i> class kinase fusion: high-dose methotrexate, mercaptopurine, <sup>b</sup> dexamethasone, vincristine, cyclophosphamide, etoposide, high-dose cytarabine, pegaspargase, doxorubicin + dasatinib; IT therapy: methotrexate
<b>Total Therapy XVII regimen + dasatinib<sup>8</sup></b> or <b>Total Therapy XVII regimen ± ruxolitinib<sup>c,8</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>For <i>ABL</i> class kinase fusion: Total Therapy XVII regimen + dasatinib<sup>19</sup></li> <li>For mutations associated with JAK-STAT pathway activation: Total Therapy XVII regimen + ruxolitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>For <i>ABL</i> class kinase fusion: Total Therapy XVII regimen (either LR or SR/HR arm) + dasatinib<sup>7</sup></li> <li>For mutations that are associated with JAK-STAT pathway activation: Total Therapy XVII regimen (SR/HR arm) + ruxolitinib</li> </ul>
Ph-positive ALL	Induction	Consolidation
<b>Standard arm of COG AALL1631<sup>c</sup> (based on COG AALL1122/EsPhALL regimen)</b>	EsPhALL backbone (cyclophosphamide, mercaptopurine, cytarabine, methotrexate) + imatinib <sup>9</sup> /dasatinib <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexamethasone, vincristine, methotrexate, ifosfamide, cytarabine, pegaspargase, cyclophosphamide, prednisone, daunorubicin, 6-thioguanine (6-TG),<sup>b</sup> imatinib/dasatinib</li> <li>HR patients (defined by high MRD after IB phase and/or after HR Consolidation blocks): allogeneic HCT in CR1</li> </ul>
<b>COG AALL0622 regimen + dasatinib<sup>10</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednisone or dexamethasone, vincristine, pegaspargase, daunorubicin or doxorubicin; IT therapy: methotrexate, hydrocortisone, cytarabine</li> <li>Include TKI (imatinib or dasatinib) once <i>BCR-ABL</i> fusion identified or by Day 15 of induction<sup>13,15</sup></li> </ul>	<p>High-dose methotrexate, vincristine, daunorubicin, cyclophosphamide, pegaspargase, dexamethasone, cytarabine, dasatinib; IT therapy: ITT<sup>a</sup></p> <p>HR patients (defined by high MRD at end-induction [<math>\geq 1\%</math>] or after consolidation 2 [<math>\geq 0.01\%</math>]): allogeneic HCT in CR1</p>
<b>Total Therapy XVII regimen<sup>c</sup> + dasatinib</b>	Total XVII regimen: prednisone, vincristine, daunorubicin, pegaspargase, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, <sup>b</sup> ITT <sup>a</sup> ; dasatinib on day 15	<p>LR arm: high-dose methotrexate, mercaptopurine,<sup>b</sup> dasatinib; ITT<sup>a</sup></p> <p>SR/HR arm: high-dose methotrexate, pegaspargase, mercaptopurine,<sup>b</sup> dasatinib; ITT<sup>a</sup></p>

附錄表三、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20220426-20220429	#1 'tisagenlecleucel'	27
1800-2022		#2 'kymriah'	2
		#3 #1 or #2	27
		#4 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia- Lymphoma] explode all trees	1214
		#5 #3 and #4	1
		#6 children	180949
		#7 young adult	103884
		#8 #6 or #7	273352
		#9 taiwan	9101
		#10 #4 and #8 and #9	6
PubMed	20220426-20220429	<b>Search: (((relapse) OR (refractory)) AND ("acute lymphoblastic leukemia")) AND (tisagenlecleucel) Filters: Full text, Meta-Analysis, Systematic Review</b>	1
1950-2022		(("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR ("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields])) AND "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields] AND ("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
		<b>Search: (((relapse) OR (refractory)) AND ("acute lymphoblastic leukemia")) AND (tisagenlecleucel) Filters: Abstract, Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial</b>	8
		(("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR ("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields])) AND "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields] AND ("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields])) AND ((fha[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))	

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		<p>AND (fft[Filter]))</p> <p><b>Search: (((adolescent) OR (young adult)) AND (acute lymphoblastic leukemia)) AND (taiwan) Filters: Abstract, Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial</b></p> <p>(("adolescences"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields] OR "adolescence"[All Fields] OR "adolescents"[All Fields] OR "adolescent s"[All Fields] OR ("young adult"[MeSH Terms] OR ("young"[All Fields] AND "adult"[All Fields]) OR "young adult"[All Fields])) AND ("acute lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("precursor"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields]) AND ("taiwan"[MeSH Terms] OR "taiwan"[All Fields] OR "taiwan s"[All Fields] OR "taiwans"[All Fields])) AND ((fha[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))</p> <p>AND (fft[Filter]))</p>	11
		<p><b>Search: (((relapse) OR (refractory)) AND ("acute lymphoblastic leukemia")) AND (salvage chemotherapy) Filters: Abstract, Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial</b></p> <p>(("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR ("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields])) AND "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields] AND (("salvage therapy"[MeSH Terms] OR ("salvage"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "salvage therapy"[All Fields] OR "salvage"[All Fields] OR "salvageability"[All Fields] OR "salvageable"[All Fields] OR "salvaged"[All Fields] OR "salvages"[All Fields] OR "salvaging"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields]</p>	83

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		<p>AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields]  OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH  Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND  ((fha[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR  randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))</p> <p><b>Search: (((relapse) OR (refractory)) AND ("acute  lymphoblastic leukemia")) AND (salvage chemotherapy)  Filters: Abstract, Full text, Meta-Analysis, Systematic  Review</b></p> <p>(("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR  "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR  "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR  "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR  ("refractories"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR  "refractory"[All Fields])) AND "acute lymphoblastic  leukemia"[All Fields] AND (("salvage therapy"[MeSH  Terms] OR ("salvage"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])  OR "salvage therapy"[All Fields] OR "salvage"[All Fields]  OR "salvageability"[All Fields] OR "salvageable"[All Fields]  OR "salvaged"[All Fields] OR "salvages"[All Fields] OR  "salvaging"[All Fields]) AND ("chemotherapy s"[All Fields]  OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields]  AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields]  OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH  Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND  ((fha[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR  systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))</p> <p><b>Search: (((H SCT) OR ("hematopoietic stem cell  transplant")) AND (allogeneic)) AND ("acute  lymphoblastic leukemia")) AND ("CAR T cells") Filters:  Abstract, Full text, Meta-Analysis, Review, Systematic  Review</b></p> <p>(("hematopoietic stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR  ("hematopoietic"[All Fields] AND "stem"[All Fields] AND  "cell"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR  "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR  "hsct"[All Fields] OR "hematopoietic stem cell  transplant"[All Fields]) AND ("allogen"[All Fields] OR  "allogene"[All Fields] OR "allogenic"[All Fields] OR  "allogeneically"[All Fields] OR "allogeneous"[All Fields] OR</p>	4
			25

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		"allogenic"[All Fields] OR "allogenically"[All Fields] OR "allogenicity"[All Fields] OR "allogenuous"[All Fields]) AND "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields] AND "CAR T cells"[All Fields]) AND ((fha[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
Embase 1950-2022	20220426-20220429	#1 ('pediatrics'/exp OR 'young adult'/exp) AND 'tisagenlecleucel t'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	16
		#2 ('pediatrics'/exp OR 'young adult'/exp) AND 'tisagenlecleucel t'/exp AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp)	72
		#3 ('pediatrics'/exp OR 'young adult'/exp) AND 'taiwan'/exp AND ('salvage therapy'/exp OR 'cancer chemotherapy'/exp) AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	0
		#4 ('pediatrics'/exp OR 'young adult'/exp) AND 'taiwan'/exp AND ('salvage therapy'/exp OR 'cancer chemotherapy'/exp) AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical study'/exp)	27

附錄表四、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.03.10	1	"acute lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR ("precursor"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields]	46,463
		2	"tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields]	373
		3	"cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND	980,745

		"analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields]) OR ((("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("consequence"[All Fields] OR "consequences"[All Fields] OR "consequent"[All Fields] OR "consequently"[All Fields] OR "consequents"[All Fields]) AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields])) OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])		
		4	#1 and #2 and #3	26
Embase	2022.03.10	1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp	73,054
		2	'tisagenlecleucel t'/exp	1,628
		3	('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost consequence analysis'/exp OR 'cost'/exp)	564,011
		4	#1 and #2 and #3	82
Cochrane Library	2022.03.10	1	(acute lymphoblastic leukemia) AND (tisagenlecleucel) AND (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost	1

			benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost study) in Title Abstract Keyword	
CRD	2022.03.10	1	Results for: (acute lymphoblastic leukemia) AND (tisagenlecleucel) AND ((cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)) IN DARE, NHSEED, HTA	0
INAHTA	2022.03.10	1	(acute lymphoblastic leukemia) AND (tisagenlecleucel) AND (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost study)	3