

# 祈萊亞靜脈輸注用懸浮液 (Kymriah®)

## 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	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> 2. 劑型： 裝於一袋以上的輸注用細胞懸浮液，供靜脈輸注用。		
主管機關許可適應症	經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療： <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>		
建議健保給付之適應症內容 <sup>b</sup>	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)的成人患者。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
建議療程	<ol style="list-style-type: none"> <li>劑量療程：以單次一次性治療提供 Kymriah。</li> <li>DLBCL 病人的劑量： 0.6 至 <math>6.0 \times 10^8</math> CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)。</li> <li>治療前處理(淋巴細胞清除性化療 lymphodepleting chemotherapy)               <ol style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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;</li> </ol> </li> </ol>		

<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 DLBCL 相關內容，有關 tisagenlecleucel 用於治療 B 細胞 ALL，將於另外一份醫療科技評估報告呈現。

<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。

	<p>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 DLBCL 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 25 mg/m<sup>2</sup>，持續 3 天) 和 cyclophosphamide (在接受第一劑 fludarabine 時開始，每日靜脈輸注 250 mg/m<sup>2</sup>，持續 3 天)。</li> <li>■ 如果病人在接受淋巴細胞清除性化療前不久投予 cyclophosphamide 曾出現先前第 4 級出血性膀胱炎，或證實對含 cyclophosphamide 療法為化療難治狀態，則應使用以下療法：</li> </ul> <p>Bendamustine (每日靜脈輸注 90 mg/m<sup>2</sup>，持續 2 天)</p>
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

## 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[救援性化療±移植]，而在進一步考量核價參考品之選取原則後，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 108 年間已陸續給付 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、簽訂藥品給付協議(如僅給付輸注成功個案)等；詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

#### (一) Juliet 試驗

此為多國多中心、第二期、開放式作業、單臂試驗，旨在評估 tisagenlecleucel 用於曾經接受過至少兩線治療的復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)<sup>d</sup>成年病人的

<sup>d</sup> 試驗亦納入具有 MYC 基因重排及 BCL2 及/或 BCL6 基因重排的高惡性度淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma, HGBCL)，以及由濾泡型淋巴瘤變化為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL arising from transformed follicular lymphoma, tFL)的病人。

如果病人先前曾經接受過異體移植或 CD-19 介導的治療(CD-19 directed therapy)，將無法參與

安全性與療效表現，病人可為自體移植後復發，或不適合接受自體移植者；主要療效指標為整體反應率(overall response rate, ORR)，以下摘述截至 109 年 2 月 20 日的分析數據。

<p>基本特性 (詳如內文表 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 共納入 165 位受試者，其中，有 115 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 56 歲，六成為男性，亞裔佔 5%；76% 腫瘤期別屬第 3 至 4 期，79% 組織學診斷屬 DLBCL。近半數曾經接受過自體移植處置，亦約半數病人已接受過三線以上治療。</li> </ul>
<p>療效 (詳如內文表 4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 於 165 位納入試驗的病人，ORR 為 34%，OS 中位數為 8.2 個月。</li> <li>• 於 115 位實際接受輸注的病人，ORR 為 53%，OS 中位數為 11.1 個月。</li> </ul>
<p>病人通報結果</p>	<p>使用 FACT-Lym (Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma)與 SF-36 (Short Form 36 Health Survey Version 2)進行測量，針對達到腫瘤完全或部分緩解者，分析結果大致皆呈現 tisagenlecleucel 治療提供受試者，具有臨床意義的健康相關生活品質改善。</p>
<p>安全性 (詳如內文表 4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能與試驗藥物相關的嚴重不良事件(SAE)發生率將近五成、可能與試驗藥物相關的第 3 至第 4 級不良事件發生率超過六成，未報告與治療相關的死亡事件。</li> <li>• 數項為人所關注的不良事件中，細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)的發生率將近六成，感染的發生率為三成四。</li> </ul>

## (二) 間接比較研究

Tisagenlecleucel 與[救援性化療±移植]之間接比較結果綜述如後(詳如內文表 5 及表 6)，惟基於間接比較分析可能產生的各種偏差，不同研究分析病人群的異質性，解讀以下結果時仍須謹慎：

1. 若以 Juliet 試驗中，實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者的數據與對照組研究的單組數據，逕行交互比較(naïve indirect comparison)，在主次要療效指標 ORR 與 OS 的分析結果，tisagenlecleucel 表現較佳，惟嚴重不良事件比例亦較高。配對校正間接比較(matched-adjusted indirect comparison, MAIC)的 ORR 與 OS 分析結果與前述結果方向一致。
2. 若以 Juliet 試驗中，所有受試者的數據與對照組研究的單組數據逕行交互比較，ORR 與 OS 的分析結果落在對照組的結果範圍內；惟對治療有反應的受試者其反應持續時間較長。MAIC 的分析結果亦大致相似，ORR 指標於兩組差異未達統計顯著，OS 指標傾向以 tisagenlecleucel 為佳。

## 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 9 位曾經接受過 CAR-T 療法的病友意見供作參考：

試驗，另排除原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma)病人，或具有活動性中樞神經系統侵犯的 DLBCL 病人。

1. 9 位病友中，2 位接受本案藥品治療、1 位接受 Yescarta、2 位接受 Breyanzi、4 位未表明接受之 CAR-T 療法為何。
2. 這些接受過 CAR-T 療法的病友意見指出，與治療相關的不良事件部分，最常見者為嗜中性白血球低下，其次為食慾低下、細胞激素釋放症候群和嗜中性球低下合併發燒；(三)生活品質評估部分，病友也多不認為會造成生活的負面影響；有 1 位病友認為接受 CAR-T 療法較接受自體移植容易許多。

(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。本報告主針對建議者建議健保給付之適應症 DLBCL，摘錄 DLBCL 病友之意見。

1. 在 tisagenlecleucel 治療經驗方面，病友接受本案藥品治療時機為 DLBCL 第二次復發之時；填寫意見時距接受本品治療時間已有 9 個月，DLBCL 呈現完全緩解狀態。病友表示接受治療前之淋巴細胞清除性化療有慢性胃炎及頻尿之副作用，而在接受本品治療後短期內有疼痛和輕微腹瀉之情形，但相較於過去接受的標靶治療、化療及周邊幹細胞移植治療，使用本品受苦較少，包含掉髮情形有減輕，回復原本生活狀態所需時間也較短。
2. DLBCL 病友曾接受化療、標靶治療及周邊造血幹細胞移植，並表示副作用為掉髮。病友提及因害怕復發，而有壓力及失眠的問題

#### 五、成本效益：

##### (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，評估本品用於經二線治療失敗之復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤成年病人的成本效益。推估本品相較於救援性化療（R-GemOx 或 R-BOMES）的 ICER 值約為新台幣 2,133,853 元/QALY gained。

本報告認為此份研究之設計及架構合宜且完整，但建議者提出之比較策略選擇未完全符合可能的情境，且相關參數是否能反應我國國情也多未說明，也未提供可供驗證之模型，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊有限，執行品質為尚可。

##### (二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 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 211,870 元/QALY gained，當成本效益閾值為加幣 50,000 元/QALY gained 時，tisagenlecleucel 需降價 65% 才能符合成本效益。
2. 澳洲 MSAC 於 108 年 11 月進行最終審議，評估報告中廠商推估 tisagenlecleucel 相較於救援性化療可增加 1.43 生命年、1.23 QALYs，但未揭露成本相關結果。
3. 英國 NICE 於 108 年 3 月公告評估報告，認為 tisagenlecleucel 的 ICER 值應介於英

鎊 42,991 至 55,403 元/QALY gained 之間，但此估計仍有不確定性，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。

#### 六、財務衝擊：

- (一) 建議者預期本品可取代救援性化療，預估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數為第一年 73 人至第五年為 89 人，年度藥費於第一年約為 7.64 億元至第五年約為 9.31 億元，對健保的總額財務影響約第一年 7.50 億元至第五年 9.14 億元。
- (二) 本報告對建議者推估之主要疑慮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 109 人至第五年 102 人，本品年度藥費約第一年 11.41 億元至第五年 10.67 億元，對健保整體財務影響約第一年 11.40 億元至第五年 10.67 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。

本報告依據建議者調整之建議支付價及給付條件，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 <b>(擷取 DLBCL 相關內容)</b>	經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療： 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	—
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	DLBCL 病人的劑量： 0.6 至 6.0 x 10 <sup>8</sup> CAR 陽性之活 T 細胞(非依據體重)	—
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，同意給付 tisagenlecleucel 用於已經接受過兩線以上之全身系統性療法，但治療無效或復發之大 B 細胞淋巴瘤病人，包含瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma)，以及由濾泡性淋巴瘤轉成瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL arising from follicular lymphoma) 的病人。針對臨床實務的應用，建議：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 各省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，以登錄系統蒐集加拿大全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。</li> </ol> <p>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>
MSAC(澳洲)	<p>於民國 108 年 11 月公告建議給付。</p> <p>在 107 年 11 月份的給付審議會議，委員會根據廠商提出的實證資料，做出「不支持以公費給付 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人」的決定，主要原因有：(1) 欲給付之目標族群仍待清楚定義，(2) 經濟分析內容需要調整，(3) 需要降價以符合成本效益閾值。</p> <p>至 108 年 11 月份，MSAC 委員會再次討論廠商重新提供的送審資料。基於高但是可以接受之成本效益分析結果，委員會同意在滿足以下條件情況下，給付 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人處置：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tisagenlecleucel 處置需在有能力執行此類療法的三級醫院進行，而且，須由血液科醫師會同多專科團隊共同執行。</li> <li>2. 執行此項療法的三級醫院須具有認證資格。</li> <li>3. 制定相關給付條件，讓最有可能從 tisagenlecleucel 療法獲</li> </ol>

	<p>利者接受處置<sup>o</sup>。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 如果病人的 tisagenlecleucel 輸注沒有成功，則不予給付。</li> <li>5. 如果病人接受血球分離術(apheresis)，但是沒有接受 tisagenlecleucel 輸注，則不予給付。</li> <li>6. 每位病人一生只給付一次成功的 CAR-T 療法。</li> <li>7. 所有病人接受 tisagenlecleucel 處置的臨床相關資料須進行登錄，包含相關費用數據。</li> </ol> <p>在 tisagenlecleucel 正式給付 2 年內，須再次進行分析，包含探討適用族群範圍、臨床治療效益、成本效益、預算衝擊分析等。</p>
NICE(英國)	<p>於民國 108 年 3 月公告建議給付。</p> <p>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，以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 tisagenlecleucel，給付範圍等同適應症，用於經兩線或兩線以上全身性治療後之復發性或難治性 DLBCL 的成年病人。</p> <p>Tisagenlecleucel 符合 NICE 定義之生命末期醫療之延長生命處方(life-extending treatment)。與本案相關的成本效益分析估算，因為實證資料的侷限性，導致具有一定程度的不確定性。基於預估的成本效益高於 NHS 收載的可接受範圍且不確定性高，所以，NHS 僅得以癌症藥品基金暫時收載 tisagenlecleucel，以收集更多相關數據，包含病人的無疾病惡化存活時間、整體存活時間，以及使用免疫球蛋白(immunoglobulin)的情況等，做為未來確認是否將之正式列入給付清單評估時的依據。</p>

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> 適用族群包括具有 CD19 陽性表現，且經自體幹細胞移植後復發或經至少兩線全身性治療後之復發性或難治性的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、第 3B 級濾泡性淋巴瘤(grade 3B follicular lymphoma)、原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma)以及變化型濾泡性淋巴瘤(transformed follicular lymphoma)病人；詳細給付條件表列於附錄表三。

## 【**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 14 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>[1-13]

癌症起於細胞不正常增長。大抵而言，體內細胞都有可能形成癌症，並散布至身體其他部位。淋巴瘤(Lymphomas)是源自免疫系統細胞的一種癌症，根據細胞學型態，可以分為兩種類型<sup>b</sup>：何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)與非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)。前者病人的組織切片有立德-史登堡氏細胞(Reed-Sternberg cell)，後者則無。

這兩類淋巴瘤皆有多種亞型 何杰金氏淋巴瘤的亞型有二，即典型(classic Hodgkin lymphoma)與集結性淋巴球為主型(nodular lymphocyte predominant

<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 DLBCL 的應用。針對此一研究主題，我們使用「diffuse large B-cell lymphoma」、「DLBCL」、「瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤」、「非何杰金氏淋巴瘤」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 3 月份公告的第 1 版指引[1]以及歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO) 2015 年版指引[2]。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。另外，在電子資料庫文獻搜尋過程中，我們亦發現由美國移植與細胞療法學會(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)在 2020 年間發表[3]，針對造血細胞移植(hematopoietic cell transplantation)與細胞免疫療法臨床使用適應症，提出的指引建議。

<sup>b</sup> 在過去，會根據是否有實體腫瘤區分淋巴瘤與白血病。但是，後續研究發現，有些淋巴瘤會有類似白血病的表現，反之亦然。目前，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的分類法，是根據形態學、免疫分型(immunophenotyping)以及基因型等資料，歸納腫瘤來源細胞用以診斷淋巴瘤[4]。

Hodgkin lymphoma);非何杰金氏淋巴瘤則主要有 B 細胞淋巴瘤(B-cell lymphoma)、T 細胞淋巴瘤(T-cell lymphoma)與 NK 細胞淋巴瘤(NK-cell lymphoma)等亞型。其中，又以 B 細胞淋巴瘤最常出現(85%)。B 細胞淋巴瘤可以進一步分為被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、濾泡型淋巴瘤(follicular lymphoma)與瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)等四種亞型。不同分型的疾病發生率、疾病惡性程度與病人五年存活比例皆不相同[4]。

非何杰金氏淋巴瘤較何杰金氏淋巴瘤為常見，男性病人在這兩類癌症的人數較女性為多。雖然，確診病人的年齡散布於各個年齡層，但是，一般而言，何杰金氏淋巴瘤較常見於 15 至 40 歲的年輕病人，或者年過 55 歲的年長病人；而非何杰金氏淋巴瘤則較常出現在年過六旬的長者。

根據 GLOBOCAN 2020 [6]的數據顯示，當年度所有癌症新發個案中，非何杰金氏淋巴瘤的發生率位列第 11，全球新發個案數 54 萬餘人；當年度所有因癌症死亡個案中，亦位列第 11，將近有 26 萬人因非何杰金氏淋巴瘤死亡。如果進行不同洲際之間的比較，發生率與死亡率皆以亞洲地區獨占鰲頭，佔比分別為 44.3%與 51.4%。如果進一步聚焦在亞洲的數據，則東亞地區的發生率佔所有亞洲地區發生率的 56%、死亡率 55%。在台灣，根據國民健康署公告之 2018 年癌症登記報告[7]，當年度非何杰金氏淋巴瘤新發個案 2725 人、死亡個案 1175 人，不屬於惡性腫瘤發生與死亡個案排名前 10 位；其中，86%的病人為 B 細胞淋巴瘤；在 2340 位 B 細胞淋巴瘤病人中，60%為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤患者<sup>d</sup>。

基於何杰金氏淋巴瘤與非何杰金氏淋巴瘤皆起源於淋巴系統而且可能影響白血球，所以，病人通常會出現白血球數量升高的症狀。其他可能的症狀有無痛的淋巴結腫大、發熱、不明原因體重減輕、夜晚盜汗等。臨床醫師常給予的檢查，包括電腦斷層、淋巴結組織切片、血液檢查、骨髓檢查、耳鼻喉科檢查等。確診方式則是根據手術淋巴結切片的細胞計數、型態與免疫染色結果而定。

淋巴瘤的分期，根據 Lugano classification 分期法，是以病人的 FDG PET/CT 正子電腦斷層掃描結果為分期的黃金標準。如果淋巴瘤分型無法吸收正子電腦斷層掃描的顯影劑，則改以症狀來確認分期。何杰金氏淋巴瘤還會額外加註病人是否出現特有的症狀(B symptom<sup>e</sup>)[4]。

針對本案目標病人群「瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人」，根據美國國家癌症資訊網(NCCN)最新指引建議[1]，第一線建議給予 R-CHOP (rituximab 合併 CHOP 化療)或類似 CHOP 的化療組合。之後，如果在治療後 12 個月內出現復發或治療

<sup>d</sup> 在 1403 位瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人中，男女比例相近(775 人 vs. 628 人)；各年齡層分布，以 55 歲以上的病人占大多數(80%)[7]。

<sup>e</sup> B symptom 係指持續數日且無法治療的高燒、夜間盜汗、無預期體重下降(6 個月內下降 10%)等 3 種症狀。第 1 期至第 3 期淋巴瘤病人中，約 15%至 20%會出現此種症狀[4]。

無效(primary refractory)，建議給予 CAR-T 療法<sup>f</sup>；如果病人在治療 12 月以後才出現復發，則建議給予移植處置<sup>g</sup>。當二線療法僅達部分反應(partial response)，或者疾病進展或者疾病復發時，第三線療法包括 CAR-T 療法(如果先前沒有使用過)；而對於不適用 CAR-T 療法者，可選擇針對復發或難治性病況之其他全身性療法(alternative systemic therapy)<sup>j</sup>、加入臨床試驗、姑息性放射療法等。前述各階段療法較詳細的內容如附錄表 1 所示<sup>k</sup>。治療後的反應評估，目前建議依照正子電腦斷層再次掃描的結果，以 Deauville criteria 評分法判斷病灶的新舊變化，再決定後續治療方向[4]

在 CAR-T 療法進入淋巴瘤或白血病的處置流程之後，有兩個問題值得探究。其一是(自體或異體)造血幹細胞移植的角色將如何轉變，其二是自體移植或異體移植如何選擇的問題。關於前項問題，有些研究[8, 9]顯示，在 CAR-T 療法之後給予移植，將改善病人的無事件存活時間(event free survival, EFS)與整體存活時間(overall survival, OS)，但是，另外的研究[10, 11]卻得出相反的結果；一篇[12]在 2020 年發表的系統性文獻回顧結果則顯示，在 CAR-T 療法後給予移植處置，將降低病人復發比例並改善長期存活時間。針對第二項問題，一篇[13]在 2020 年發表的統合分析結果雖然顯示，接受自體移植病人有較好的整體存活表現，特別針對瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人尤為如此，但是，基於納入的研究皆非隨機分派試驗且病人異質性高，解讀此項結果時宜謹慎。

淋巴瘤病人在接受治療後的復發率，何杰金氏淋巴瘤如果早期發現並治療，終生復發率約 10% 至 15%，如果晚期才發現並治療，則終生復發率將達 40%。非何杰金氏淋巴瘤病人的復發率則因分型不同而異。本案研究目標族群瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人，其終生復發率約 40% [4]。

如果瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤病人治療後，可以達到兩年內無疾病惡化的情況，則其整體存活可望與一般大眾無二，這也強調了早期監控的重要性。亦即，在治療後第 1 年內，應每 3 個月回診給予詳盡的病史與理學檢查；治療後第 2 年至第 3 年，每 6 個月回診 1 次，之後每年回診 1 次，以瞭解是否有續發腫瘤

<sup>f</sup> 適合接受 CAR-T 療法者，建議給予 Yescarta 與過渡性療法(bridging therapy)；不適宜接受 CAR-T 療法者，則可以考慮加入臨床試驗或者給予第二線治療藥物(如附錄表 1 所示)。

<sup>g</sup> 適合接受移植者，可以給予二線治療藥物(如附錄表 1 所示)；不適宜接受移植者，則可以考慮加入臨床試驗或者給予二線藥物(如附錄表 1 所示)。

<sup>j</sup> 如果先前沒有使用過。相關藥品之建議如附錄表 1 所示。

<sup>k</sup> 整體而言，歐洲腫瘤醫學會(ESMO)在 2015 年發表的建議內容與 NCCN 在 2021 年 9 月份公告的第 9 版建議的內容較相近。當時建議的內容與目前 NCCN 最新的建議差異在於，NCCN 指引現在建議在第一線治療後 12 個月內復發或第一線治療無效者，即考慮給予 CAR-T 療法，如果病人在 12 個月之後才復發者，始考慮給予移植處置。而這樣的建議，也與美國移植與細胞療法學會(ASTCT)在 2020 年間發表的指引[3]建議相近，如下表所示。

細胞免疫療法	適應症與疾病狀況	孩童病人	成年病人
CAR-T 療法	瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤	不適用	標準治療
	primary refractory, resistant (after 2 lines of therapy)		
	first relapse, resistant		
	beyond second relapse		
	relapse after autologous transplant		

(secondary tumor)和其他化療相關的長期不良事件發生[2]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況[14-19]

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[14]，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 33 項藥品，惟其中並無已在我國上市且可用於瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤處置者。

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[15]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：B 細胞淋巴瘤」，共獲得 5 筆資料，包含本案藥品、rituximab、pembrolizumab、polatuzumab vedotin 等成分。如果修改關鍵字為「註銷狀態：未註銷；適應症：淋巴瘤」，則可以獲得 74 筆資料，包含 chlorambucil、doxorubicine、epirubicin 等成分。

綜整上述搜尋結果以及治療指引的建議，將與本案藥品具有相近治療地位的藥品置於表 1。

表 1、與本案藥品具有相近治療地位之藥品<sup>1</sup>[14-16]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件[16]
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症	注射劑、糖衣錠	未設限
L01AA02 chlorambucil	惡性淋巴瘤	膜衣錠	未設限
L01AA06 ifosfamide	惡性淋巴瘤之緩解	注射劑	未設限
L01AX03 oxaliplatin	用於胃癌、胰臟癌、結腸癌治療。		
L01BC01 cytarabine	抗腫瘤劑	注射劑	未設限
L01BC05 gemcitabine	用於非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌、乳癌、卵巢癌、膽道癌。		
L01CA02	淋巴肉瘤	注射	未設限

<sup>1</sup> 表格內僅呈現與本案相關之適應症或給付條件內容。灰體字者為外國治療指引建議使用之藥品，但在我國沒有與本案相關適應症者。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件[16]
vincristine		劑	
L01CB01 etoposide	抗癌症	注射劑、膠囊	未設限
L01XA01 cisplatin	抗惡性腫瘍劑	注射劑	未設限
L01DB01 doxorubicine	淋巴瘤	注射劑	未設限
L01DB02 daunorubicin	淋巴瘤	注射劑	未設限
L01DB03 epirubicin	惡性淋巴瘤	注射劑	未設限
L01DB07 mitoxantrone	用於乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。		
L01XC02 rituximab	(1)復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。 (2)併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的成人病人。	注射劑	(1)復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。 (2)併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。  *用於第(1)項適應症時須事前審查。
L01XC37 polatuzumab vedotin	Polivy 與 bendamustine 和 MabThera (rituximab) 併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)病人。	注射劑	健保尚未收載
L01XX70	我國尚未上市。	---	---

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件[16]
axicabtagene ciloleucel			
L01XX71 tisagenlecleucel	經過基因修飾的自體免疫細胞療法，適用於治療：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。	注射劑	本案療法

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<sup>m</sup>。目前，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，如附錄表二所示。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<sup>n</sup>，解讀這些研究結果時宜謹慎。截至 2022 年 3 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(target therapy)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[17, 18]。

<sup>m</sup> 按照商品名之英文字母先後順序排列。

<sup>n</sup> 包含納入病人群的病況輕重、執行 CAR-T 療法的方式(門診或住院)、是否給予病人過渡性療法(bridging therapy)等。

在臨床試驗註冊平台 ClinicalTrials.gov [19]，我們搜尋到目前正在進行與 CAR-T 療法相關的臨床試驗中，其目標族群屬於淋巴瘤病人的第 1 至 3 期試驗共有 127 項。如果我們限縮目標族群至復發或難治型的病人，則共有 83 項臨床試驗正在進行；如果我們再進一步限縮目標族群至本案之目標族群，則有 20 項臨床試驗，包含探討在接受 CAR-T 療法前後所使用的藥品，對於病人治療成效的影響的研究，以及針對 CD19/22、CD19/20、CD20 等抗原的 CAR-T 療法研究。

### 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 11 月公告
NICE (英國)	於 2019 年 3 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 月接獲廠商送審資料一份

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [20-22]

在 CADTH 官網鍵入關鍵字“tisagenlecleucel”，查詢到一份 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<sup>o</sup>。此處將重點摘要與本案研究主題相同之建議內容與理由。

#### 復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成年病人

##### 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，用於已經接受過兩線或多線之全身系統性療法，但治療無效或復發之大 B

<sup>o</sup> HTERP 小組是 CADTH 的一個諮詢機構。它專門負責向加國境內之醫療照護機構提供非藥品類之醫療科技的使用指引或建議。

細胞淋巴瘤患者，包含瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma)，以及由濾泡性淋巴瘤轉成瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL arising from follicular lymphoma)的病人。

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。

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。

## 2. 建議理由

根據可以獲得的實證資料，HTERP 小組認為，對於缺乏有效治療藥物的這群 DLBCL 病人，tisagenlecleucel 的確帶給病人臨床效益。單臂之樞紐試驗顯示，病人在接受 tisagenlecleucel 後三個月，整體反應率(overall response rate)為 51.6% (95% CI 41.0 to 62.1)；預估至試驗第 12 個月時，病人的存活率為 49.0%。常見的嚴重不良事件如細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)、神經毒性等需要額外的處置。

## 3. 病人代表意見

針對 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 淋巴瘤治療，CADTH 在進行給付評估時，也有蒐集到源自 Lymphoma Canada 病人代表團體提供的意見，內容主要為兩份線上匿名問卷結果。問卷執行時間為 2018 年 4 月 18 日至 6 月 15 日，問卷題目藉由多項渠道<sup>p</sup>轉知病友。

最終，共收到 107 位病友的問卷資料。其中，九成為加拿大病友、六成為女性、超過五成為年齡大於等於 60 歲的長者<sup>q</sup>，有九位病友曾經接受過 CAR-T 療法處置。

針對 9 位曾經接受過 CAR-T 療法的病友，兩位接受本案藥品治療、一

<sup>p</sup> 包括 Lymphoma Canada 之病友註冊資料、推特、臉書，以及加拿大與美國的癌症協會訊息欄、由病人自行組織的團體的臉書、國際淋巴瘤組織等。

<sup>q</sup> 33% 為 40 至 59 歲之間的病友、14% 為小於 40 歲的病友。

位接受 Yescarta、兩位接受 Breyanzi、四位未表明接受之 CAR-T 療法為何。他們皆經由臨床試驗獲得 CAR-T 藥品。這些病友除一位在 2011 年確診、2012 年接受 CAR-T 處置之外，其餘皆在 2014 年至 2016 年間確診、2015 年至 2018 年間接受處置。在提出問卷資料當時，仍有四位病友處於疾病緩解階段、一位正在接受治療、四位病友沒有說明當時的疾病狀態。總結來說，我們可以瞭解到以下四點意見：

#### (1) 不良事件

病友提出最常見的不良事件為嗜中性白血球低下(neutropenia)，其次為食慾低下、細胞激素釋放症候群(CRS)和嗜中性球低下合併發燒(febrile neutropenia)。一位病友曾經因為困難梭狀芽孢桿菌感染(Clostridium difficile infection)而需住院治療，一位病友陳述長於兩個月的不良事件(皮膚問題)。

#### (2) 生活品質

針對生活品質影響的評估，在 1 分(對於生活沒有負面影響)至 5 分(對生活有顯著負面影響)的評量範圍內，提供答案的五位病友中，只有一位病友給予大於 3 分的評價。

#### (3) 會給予 CAR-T 療法正面或負面的評價

兩項回覆皆給予正面評價。其中一位病友認為比接受自體移植要容易很多。

#### (4) 是否會根據自身經驗推薦其他病友接受 CAR-T 療法

兩項回覆皆表達會推薦。

## (二) PBAC (澳洲) [23, 24]

在 MSAC 官網鍵入關鍵字"tisagenlecleucel"，查詢到四份資料與本案研究主題相關，分別是兩份評估報告、兩份給付條件修改資料。以下將重點摘要與本案研究主題相關的兩份評估報告內容以供參考<sup>†</sup>。

MSAC 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>§</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：

<sup>†</sup> 兩份給付條件修改資料，一份涉及將原本給付條件中列出，病人需要為"CD-19 positive"等字樣刪除，一份則為修改給付範圍，同意修訂 transformed follicular lymphoma 病人適用條件以及將 grade 3B follicular lymphoma 病人納入給付(主要原因係人數極少，且實證資料支持)。

<sup>§</sup> 包含年齡 3 至 25 歲的孩童和年輕成人病人。

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「復發性或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)」病人的處置，廠商提出的比較品為救援性化療<sup>l</sup>，涵蓋的實證資料有樞紐試驗的兩篇文獻<sup>u</sup>，以及三項比較品的相關文獻<sup>v</sup>。廠商認為 tisagenlecleucel 如果獲得給付，將取代救援性化療<sup>w</sup>，並宣稱在相對療效部分<sup>x</sup>，tisagenlecleucel 的表現優於[救援性化療±異體移植]<sup>y</sup>。

針對廠商準備的首次送審資料，MSAC 所屬的評估次委員會(Evaluation Sub-committee, 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<sup>z</sup>等不同面向進行討論。其中，與療效評估相關者，主要有以下兩項觀點：

1. 樞紐試驗未以意圖治療族群(intention-to-treat, ITT)的方法進行分析。而且，病人數少、追蹤時間短。這項試驗為一多國多中心試驗，但是其結果是否可以合理外推至澳洲病人仍不明確。
2. 基於樞紐試驗為單臂試驗缺乏對照組，廠商提供一項單純間接比較(naïve indirect comparison)分析結果，做為相對療效的實證資料。ESC 委員會認為單純間接比較分析容易受到干擾(confounding)，並且有明顯的選擇性偏差(selection bias)問題。廠商沒有提供相對安全性的資料。

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「不支持以公費給付 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人」的決定，主要原因有：(1)欲給付之目標族群仍待清楚定義，(2)經濟分析需要調整，(3)需要降價以符合成本效益閾值。

2019 年 11 月份，MSAC 委員會討論廠商重新提供的送審資料 aa。在療效評估部分，主要提供樞紐試驗的更新數據、使用 ITT 分析方法的估算結果，以及與

<sup>l</sup> 報告中指出，在澳洲最常使用的救援性化療組合有(R)-DHAP、(R)-GemOx、(R)-IVE 與(R)-ESHA。其中，(R)-DHAP 被選擇作為成本估算時的比較品。

<sup>u</sup> 即 Juliet study (Schuster 2019)與 UPEN study (Schuster 2017)兩篇文獻。

<sup>v</sup> 包含 CORAL study、Scholar study 以及 NCIC-CTG Ly.12 study。

<sup>w</sup> 希望這群病人對 tisagenlecleucel 療法有反應，並後續接受異體移植。相對的，如果病人對 tisagenlecleucel 療法沒有反應或後續病情復發，則可以考慮加入另外的新藥臨床試驗、再次嘗試救援性化療或異體移植等處置。

<sup>x</sup> 包括整體反應率(overall response rate)、反應時間長短(duration of response)、無疾病惡化存活時間(progression-free survival, PFS)以及整體存活時間(overall survival, OS)等指標。

<sup>y</sup> 報告中並未明確提及在相對安全性部分廠商的宣稱。僅說明 tisagenlecleucel 的安全性是可以被預測，屬於可接受的範圍。

<sup>z</sup> 包含探討(1)近期其他可能上市的類似產品(autologous products of gene editing)，(2)如果病人準備接受 tisagenlecleucel 療法，但是最終無法接受處置時，相關費用應該如何歸屬，(3)整個治療過程是否會有涉及門診處置的部分，抑或是全部屬於住院治療等問題。

<sup>aa</sup> 主要根據前次會議委員會提出的問題點進行修改。關於目標族群的定義，包含 DLBCL、PMBCL (primary mediastinal large B-cell lymphoma)與 TFL (transformed follicular lymphoma)。

比較品的相對安全性分析結果。最終，委員會基於高但是可以接受之成本效益分析結果，同意在滿足以下條件情況下，給付 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人處置：

1. Tisagenlecleucel 處置需在有能力執行此類療法的三級醫院進行，而且，須由血液科醫師會同多專科團隊共同執行。
2. 執行此項療法的三級醫院須具有認證資格。
3. 制定相關給付條件，讓最有可能從 tisagenlecleucel 療法獲利者接受處置<sup>cc</sup>。
4. 如果病人的 tisagenleucel 輸注沒有成功，則不予給付。
5. 如果病人接受血球分離術(apheresis)，但是沒有接受 tisagenlecleucel 輸注，則不予給付。
6. 每位病人一生只給付一次成功的 CAR-T 療法。
7. 所有病人接受 tisagenlecleucel 處置的臨床相關資料<sup>dd</sup>須進行登錄，包含相關費用數據。
8. 在 tisagenlecleucel 正式給付兩年內，須進行再次分析，包含探討適用族群範圍、臨床治療效益、成本效益、預算衝擊分析等。

### (三) NICE (英國) [25]

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 2019 年 3 月間公告之 TA567 醫療科技評估報告。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「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」。

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，以癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)暫時給付 tisagenlecleucel，給付範圍等同適應症。

委員會瞭解目標族群病人除了救援性化療之外，沒有其他的治療可以選擇。Tisagenlecleucel 的實證料主要源自一項單臂且追蹤時間短的樞紐實驗，以及一項小型觀察性研究。雖然，研究結果顯示，接受 tisagenlecleucel 療法的病人可能可

<sup>cc</sup> 適用族群包括具有 CD19 陽性表現，且經自體幹細胞移植後復發或經至少兩線全身性治療後之復發性或難治性 DLBCL、grade 3B follicular lymphoma)、primary mediastinal large B-cell lymphoma 以及 transformed follicular lymphoma 病人；詳細給付條件請參閱附錄表三。

<sup>dd</sup> 登錄系統內至少須包含病人自評指標、無病存活時間(leukaemia-free survival)、併發症(涵蓋使用高價藥物、觀察晚發的不良事件、需要住院或 ICU 的不良事件)、使用免疫球蛋白(immunoglobulin)的時間長短、需要再次接受任何 CAR-T 療法的比例(政府並未給付再次 CAR-T 療法)、使用 CAR-T 療法的適應症(例如，過渡至幹細胞移植、移植後療法)、病人未成功輸注 tisagenlecleucel 的原因等資訊。

以有較長的存活時間，或者，時間較久之後疾病才復發。但是，仍需要長期追蹤結果以確認其治療成效。另外，也缺乏與比較品(救援性化療)直接比較的研究結果，以明確顯現其相對療效價值。委員會認為以 CORAL extension study 研究結果進行間接比較，較廠商選擇之 Scholar-1 study 更為合宜<sup>cc</sup>。由於可以獲得的實證資料皆有其侷限性，所以，tisagenlecleucel 可以提供的具體臨床效益大小無法建立。

Tisagenlecleucel 符合 NICE 定義之生命末期醫療之延長生命處方 (life-extending treatment)。與本案相關的成本效益分析估算，因為實證資料的侷限性，導致具有一定程度的不確定性。基於預估的成本效益高於 NHS 收載的可接受範圍且不確定性高，所以，NHS 僅得以癌症藥品基金暫時收載 tisagenlecleucel，以收集更多相關數據，包含病人的無疾病惡化存活時間、整體存活時間，以及使用免疫球蛋白的情況等。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 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>	納入條件：B 細胞淋巴瘤成年病人 排除條件：無
<b>Intervention</b>	tisagenlecleucel
<b>Comparator</b>	未設定
<b>Outcome</b>	未設定
<b>Study design</b>	未設定

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 22 日止，以 (tisagenlecleucel) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表四。

<sup>cc</sup> 係指病人群與 Juliet study 病人群更為接近。

## (2) 搜尋結果

### A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入主要關鍵字“tisagenlecleucel”後，共得到 27 筆資料。其中，僅有 2 筆資料與淋巴瘤相關。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀後，共納入 1 篇 Cochrane Review。所排除者，為一項臨床試驗的註冊資訊。

### B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入主要關鍵字“tisagenlecleucel”，共得到 173 筆資料。其中，有 109 筆資料與淋巴瘤有關。如果我們限定研究屬於隨機分派臨床試驗(randomized controlled trial, RCT)或臨床試驗(clinical trial)類型，則獲得 11 筆資料。如果我們設定研究屬於統合分析或系統性文獻回顧類型，可以獲得 7 筆資料。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 5 篇臨床試驗類文獻，包含樞紐試驗前在美國賓州大學進行 tisagenlecleucel 治療的 28 項病例系列報告(case-series)、樞紐試驗(Juliet study)、樞紐試驗長期追蹤數據、樞紐試驗日本受試者的分析、樞紐試驗之受試者生活品質評估等文獻，以及 2 篇系統性文獻回顧類文獻。所排除者，包含探討 tisagenlecleucel 的免疫原性(immunogenicity)、藥物動力學、劑量表現的研究，以及針對 CAR-T 療法進行的經濟分析研究。

### 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 44 筆臨床試驗與隨機分派臨床試驗類資料，以及 11 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 1 篇系統性文獻回顧類文獻。所排除者，包含與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複者、與經濟分析相關的研究、單一中心的使用結果、使用 tisagenlecleucel 後嚴重之中樞神經系統不良事件之個案報告、探討病人在接受 CAR-T 療法後之第四線(或後線)治療模式等研究主題的文獻。

### D. 台灣發表的研究

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 細胞淋巴瘤處置相關的研究進行快速文獻搜尋步驟。惟查無任何與本案研究主題相符的資料可以參考<sup>ff</sup>。

### (3) 電子資料庫搜尋總結

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“lymphoma”做為主要關鍵字，共搜尋到 166 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 1 篇[30]Cochrane Review、3 篇[31-33]系統性文獻回顧/統合分析，以及 5 篇[34-38]臨床試驗類文獻進一步彙整。本章節共分三個段落，即「系統性文獻回顧與統合分析類文獻資料彙整」、「臨床試驗類文獻資料彙整」以及「相對效益評估」。

#### A. 系統性文獻回顧與統合分析類文獻資料彙整[30-33]

本次快速文獻搜尋步驟，共有 1 篇發表於 2021 年的 Cochrane Review 以及 3 篇發表於 2020 年至 2021 年間的系統性文獻回顧或統合分析類文獻，符合本案之 PICOS 設定。它們的研究主題皆探討已上市之不同 CAR-T 療法的相對效益表現。基於這 3 篇系統性文獻回顧與統合分析類文獻的研究主題與研究方法相近，此處僅呈現「搜尋研究發表時間最廣者<sup>gg</sup>」之數據以為代表。

納入彙整之 Cochrane Review 與 Meng 等人的系統性文獻回顧(含統合分析)，皆非廠商支持完成的研究。兩項研究之重點內容摘要於表 2。總結來說，兩篇研究皆認為，不同 CAR-T 療法之間以及其相關研究之間存在明顯異質性，相對療效與相對安全性比較應以直接比較研究結果為準。Cochrane Review 並未進行統合分析，Meng 等人的統合分析結果，作者認為僅屬呈現各項產品之療效與安全性特性，非為相對效益之比較結果。解讀後表時宜謹慎。

表 2、Cochrane Review 與 Meng 等人之系統性文獻回顧資料彙整表[30, 31]

	Cochrane Review (未進行統合分析)	Meng 等人的系統性文獻回顧 (含統合分析)
基礎資料		
發表年代	2021 年 9 月	2021 年 7 月
使用之電子資料庫	PubMed、EMBASE、Cochrane Library、臨床試驗登錄系統、各	PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science

<sup>ff</sup> 在文獻搜尋過程中，我們共查找到 4 篇[26-29]在 2012 年至 2019 年間由台灣醫師發表的文獻，其內容涉及 DLBCL 病人的處置。包含兩篇探討年長病人接受第一線含 rituximab 療法後的效益表現、一篇探討第一線 R-CHOP 治療後，屬於部分反應(partial response)或穩定狀態(stable disease)的病人，其二線治療的可能組合與成效以及對病人後續接受移植的影響；另一篇則探討 DLBCL 病人，在第一線接受含 rituximab 療法時，男性與女性的療效差異。這些文獻的研究方向與本案研究主題並不相同，故而予以排除。

<sup>gg</sup> Meng et al 等人[31]於 2021 年 7 月間在 Frontiers in Oncology 期刊發表之研究。其電子資料庫搜尋時間設限為，2020 年 10 月 5 日前發表之文獻，較另外兩篇文獻發表的搜尋設限時間 2018 年 12 月或 2019 年 6 月為長。

	<b>Cochrane Review</b> (未進行統合分析)	<b>Meng 等人的系統性文獻回顧</b> (含統合分析)
	篇文獻之參考文獻	
搜尋之文獻發表時間	2020年9月11日之前發表者	2020年10月5日之前發表者
納入之文獻類型	RCT、非 RCT、單臂試驗 (包含具全文者、研討會摘要、登錄系統分析結果。但須為研究人數大於 10 人以上者。)	RCT、非 RCT、單臂試驗 (排除研討會摘要)
分析之病人群	復發或難治性 DLBCL 病人	罹患血液系統惡性腫瘤之病人
評估之 CAR-T 產品	未設限 (包含針對 CD 19、CD 20、CD 30 等不同特異抗原之產品)	Axicabtagene ciloleucel (axi)、 Tisagenlecleucel (tisa)、 Lisocabtagene maraleucel (liso)
主要評估指標	整體存活時間(OS)、 生活品質評估 與治療相關的死亡率 發生 AE 或 SAE 的病人數 (針對無對照組之研究，因為缺乏個別病人資料且異質性高，所以不會進行間接比較分析。)	完全緩解比例(CRR)、 總緩解率(ORR)
納入彙整之研究數與病人數	13 項無對照組研究 (包含 11 項 anti-CD19 CAR-T 研究、2 項探討 [anti-CD19 & CD20] 以及 [anti-CD19 & CD22] CAR-T 的研究) 38 項正在進行的臨床試驗 (包含 3 項 RCT)	33 項研究、2172 人
納入研究品質	各項指標的實證等級皆非常低 (主要原因是這些研究都不具對照組)	中等品質至高品質
與 DLBCL 相關之研究數與病人數	---	26 項研究、1352 人 (包含 Axi 21 項、Tisa 9 項、Liso 1 項研究，部分研究同時討論 Axi 與 Tisa 兩種 CAR-T 產品，沒有同時討論三種 CAR-T 者。而且，分析的病人皆為實際接受治療者，非以 ITT 分析法進行。)
<b>DLBCL 病人的數據分析結果</b>		
整體存活	共有八項研究(567 人)呈現這項指標的研究結果。其中，四項研究呈現 12 個月時的結果，受試者存活比例在 48~59%之間(係指 Axi, Tisa & Liso 三項產品的試驗)；一項試驗呈現 24 個月時的受試者存活比例 50.5% (Axi)。惟這些分析結果對於不同產品在	未評估

	<b>Cochrane Review</b> (未進行統合分析)	<b>Meng 等人的系統性文獻回顧</b> (含統合分析)
	這項指標表現的判定，具有一定程度的不確定性。	
生活品質評估	共有兩項研究呈現 294 位受試者在進入試驗時的生活品質評估結果，以及 59 位受試者在第 12 或 18 個月有改善的評估結果(係指 Tisa 與 Liso 的試驗)。這些分析結果對於不同產品在這項指標表現的判定，具有一定程度的不確定性。	未評估
與治療相關的死亡率	沒有任何試驗評估這項指標	未評估
完全緩解比例	未評估	1. 三項產品統合 50% (95% CI 0.45 to 0.56, I <sup>2</sup> =57.1%, P<0.01) 2. Axi 52% (95% CI 0.44 to 0.60, I <sup>2</sup> =62.3%, P<0.01) 3. Tisa 40% (95% CI 0.32 to 0.49, I <sup>2</sup> =0.00%, P=0.79) 4. Liso 52% (95% CI 0.45 to 0.59)
總緩解率	未評估	1. 三項產品統合 70% (95% CI 0.63 to 0.76, I <sup>2</sup> = 71.7%, P< 0.01) 2. Axi 75% (95% CI 0.67 to 0.83, I <sup>2</sup> =66.0%, P<0.01) 3. Tisa 53% (95% CI 0.44 to 0.61, I <sup>2</sup> =0.0%, P=0.88) 4. Liso 72% (95% CI 0.65 to 0.78)
不良事件(AE)	共有五項研究(550 人)呈現不良事件的數據，發生比例在 99~100%之間，嚴重等級≥3 的發生比例在 68~98%之間。惟上述分析結果對於反映真實的處置風險，仍有高度不確定性。	未評估

	<b>Cochrane Review</b> (未進行統合分析)	<b>Meng 等人的系統性文獻回顧</b> (含統合分析)
嚴重不良事件(SAE)	有三項研究(253 人)出現嚴重不良事件，一項研究(28 人)完全沒有嚴重不良事件發生。惟上述分析結果對於反映真實的處置風險，仍有高度不確定性。	未評估

## B. 臨床試驗類文獻資料彙整[34-38]

快速文獻搜尋納入之 5 篇臨床試驗類文獻，分別為發表於 2017 年的 28 例病例系列報告[34]、發表於 2019 年至 2021 年間之樞紐試驗(Juliet study)[35]、樞紐試驗之長期追蹤結果[36]、樞紐試驗之受試者生活品質評估結果[37]，以及樞紐試驗之日本受試者數據[38]。這些研究皆由廠商支持完成。各篇研究的重點彙整於下：

治療表達 CD19 抗原的 CAR-T 療法 tisagenlecleucel (CTL019)，最初發表的試驗結果始於 2014 年，用於治療復發或難治性急性淋巴性白血病之孩童或年輕成人病人。研究結果雖然顯示治療效果佳，但是藥物毒性亦高(絕大部分可以控制並逆轉)。Schuster 等人在 2017 年間發表的病例報告，則首次呈現 tisagenlecleucel 用於 28 位復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)及濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)病人的試驗結果<sup>hh</sup>。這項第 2a 期、單臂臨床試驗在美國賓州大學(University of Pennsylvania, UPENN)進行，43% 的受試者於試驗第 6 個月時達到腫瘤完全緩解，而且，這群受試者至追蹤期(中位數) 28.6 個月時，仍無任何人出現疾病復發的情況。基於這樣的試驗結果，廠商遂正式展開一項第二期臨床試驗，進一步確認 tisagenlecleucel 用於這類病人的治療成效。

Juliet study 試驗是一項單臂(single-arm)、公開標籤(open-label)、多國多中心<sup>ii</sup>之第二期臨床試驗，研究目的係探討，tisagenlecleucel 用於復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)成年病人的安全性與療效表現。試驗自 2015 年 7 月 29 日開始，預估在 2023 年 2 月 20 日結束。目前，已在期刊發表的樞紐試驗數據，分別為 2017 年 12 月 8 日與 2020 年 2 月 20 日兩個試驗數據蒐集截止點的分析結果。

本試驗主要納入年齡 18 歲以上、曾經接受過至少兩線治療(包含 rituximab 和 anthracycline) 的 DLBCL 病人，病人可為自體移植後復發、或者不適合

<sup>hh</sup> 試驗共納入 38 位受試者，其中，28 位實際接受 tisagenlecleucel 輸注。

<sup>ii</sup> 包含來自北美洲(美國、加拿大)、歐洲(法國、德國、義大利、挪威、荷蘭、奧地利)、澳洲以及亞洲(日本)的 10 個國家的 27 個臨床試驗中心。

接受自體移植者。其中，有部分受試者為具有 MYC 基因重排及 BCL2 及/或 BCL6 基因重排的高惡性度淋巴瘤(high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) 或者為由濾泡型淋巴瘤變化為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL arising from transformed follicular lymphoma, tFL)的病人。如果病人先前曾經接受過異體移植或 CD-19 介導的治療(CD-19 directed therapy)，將無法參與試驗；另排除原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma)病人，或具有活動性中樞神經系統侵犯的 DLBCL 病人。

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度性療法(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)<sup>jj</sup>。試驗流程如圖 1 所示。

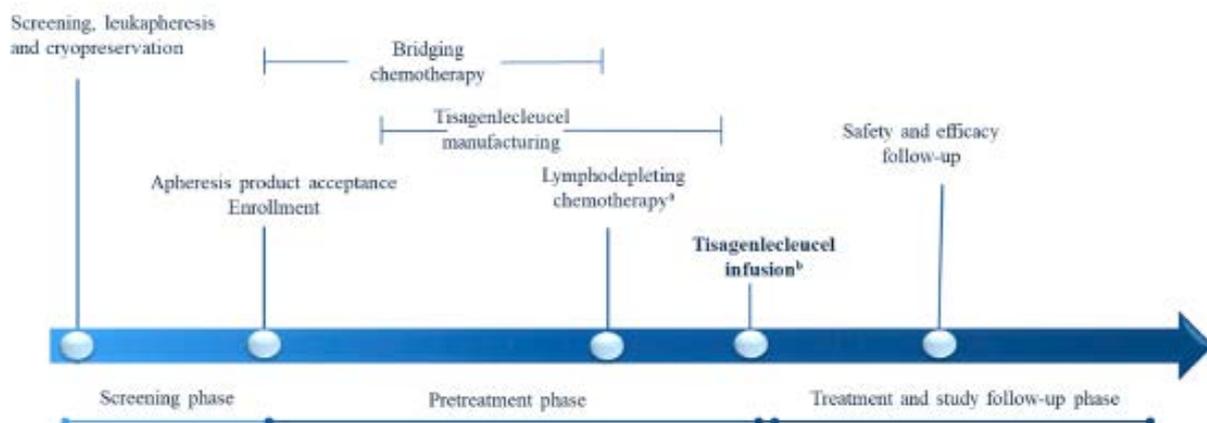


圖 1、Juliet 試驗流程圖[38]

此試驗各項指標的數據分析，僅包含實際接受 tisagenlecleucel 輸注者<sup>kk</sup>，分為全分析群體(full analysis set)以及安全性分析群體(safety set)。在療效部分的分析，將包含主要群體受試者(main cohort)<sup>mmm</sup>之中，在試驗數據蒐集截止前，已有 3 個月或以上之追蹤時間者的數據。

試驗的主要評估指標為最佳整體反應率<sup>nn</sup>(best overall response rate)，次要評估指標有反應時間長短(response duration)、整體存活(overall survival)、藥物安全性評估、受試者生活品質評估等。

本試驗自 2015 年 7 月 29 日開始，目前的實證資料主要源自兩個數據截止點(2017 年 12 月 8 日以及 2020 年 2 月 20 日)的分析結果，以下將綜合彙整相關數據以供參考。

<sup>jj</sup> 除非受試者在接受 tisagenlecleucel 前 1 週，其白血球數量已  $\leq 1000\text{mm}^3$ 。受試者可以接受的淋巴細胞清除性化療有，(1) 每天給予 fludarabine 與 cyclophosphamide 連續 3 天，或(2)每天給予 bendamustine 連續 2 天。

<sup>kk</sup> 亦即，非以納入之所有受試者數據以意圖治療族群(intention-to-treat, ITT)分析法進行分析。

<sup>mmm</sup> 指接受由美國廠製造的 tisagenlecleucel 的病人數據。其餘接受德國廠製造的 tisagenlecleucel 的病人數據(cohort A)，則另外分析結果。

<sup>nn</sup> 定義為受試者接受治療後，達完全緩解(complete response)或部分緩解(partial response)的比例總和。

被納入之受試者在進入試驗之時的病況特性如表 3 所示。總結來說，本試驗最初有 217 位病人接受篩選，在 2017 年 12 月 8 日時，共有 165 位受試者進入試驗<sup>oo</sup>。其中，有 111 位<sup>pp</sup>受試者實際接受 tisagenlecleucel 處置；截至 2020 年 2 月 20 日止，則有 115 位受試者實際接受 tisagenlecleucel 處置。

這些實際接受處置的受試者，年齡(中位數)為 56 歲(範圍 22 至 76 歲)，男性居多(61%)，亞裔受試者共有六人(5%)，腫瘤期別屬第 3 至 4 期者超過七成，組織學診斷屬 DLBCL 者將近八成。癌細胞具有基因重組(double-hit/triple-hit lymphoma)的比例將近兩成，癌細胞起源於生殖中心 B 細胞(germinal center B cell)的比例將近六成<sup>qq</sup>。受試者曾經接受過移植處置者將近五成。先前曾經接受過的抗腫瘤治療情況，44% 已接受過兩線治療、31% 已接受過三線治療，接受過四線(含)以上治療者也超過兩成。受試者接受 tisagenlecleucel 處置的方式有住院接受治療者(inpatient)，也有以門診方式(outpatient)接受治療者，但具體佔比數字不詳。

表 3、Juliet 試驗受試者病況的基本資料(擷取更新至 2017 年 12 月 8 日的資料)\*[35, 39]

受試者特性	有接受 Tisa 處置者 N=111 n (%)	未接受 Tisa 處置者 N=54 n (%)	所有受試者 N=165 n (%)
年齡(歲)(中位數, 範圍)	56 (22 to 76)	63 (32 to 76)	59 (22 to 76)
年齡 ≥ 65 歲	25 (23)	22 (41)	47 (29)
身體健康狀況(ECOG)			
0	61 (55)	16 (30)	77 (47)
1	50 (45)	38 (70)	88 (53)
亞裔族群	6 (5)	10 (19)	16 (10)
男性	68 (61)	35 (65)	103 (62)
腫瘤分期			
第 1 期	8 (7)	1 (2)	9 (6)
第 2 期	19 (17)	8 (15)	27 (16)
第 3 期	22 (20)	14 (26)	36 (22)
第 4 期	62 (56)	31 (57)	93 (56)
腫瘤已涉及骨髓	8 (7)	6 (11)	14 (9)
組織學診斷結果			

<sup>oo</sup> 根據歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)的審查報告所述(p123/197)，基於試驗計畫書詳載，受試者進入試驗後至接受 tisagenlecleucel 處置前，病人的疾病臨床情況不得發生顯著變化(與納入條件相比)。又因為試驗藥品的製程有一段等待時間，因此，可能造成一部分(~30%)預後較差的受試者退出試驗，使得被分析群體有可能為預後較好的一群病人。故而，EMA 在療效評估部分，仍以意圖治療族群分析法進行。

<sup>pp</sup> 111 位受試者中，95 位接受的 tisagenlecleucel 產品源自美國廠製造，所以數據將置於主要分析群體(main cohort)中。

<sup>qq</sup> 在過往，DLBCL 病人的預後係以國際預後指標(International Prognostic Index, IPI)做為評估基準，惟此預測結果與臨床實際結果有一定程度的差距。近年來發現，可以 DLBCL 的三種不同基因表現(gene expression profiling, GEP)作為預後評估依據。即(1)生殖中心 B 細胞(源自於此的 DLBCL 用 R-CHOP 的治療效果最好)；(2)激活 B 細胞(activated B cell, ABC (用 R-CHOP 的治療效果差))；(3)癌細胞有基因重組(即 DLBCL 細胞出現[MYC+BLC2]、[MYC+BLC6]或[MYC+BLC2+BLC6]等基因重組現象(rearrangement))，這類 DLBCL 可能需要接受較密集或較強的化學治療。

受試者特性	有接受 Tisa 處置者 N=111 n (%)	未接受 Tisa 處置者 N=54 n (%)	所有受試者 N=165 n (%)
DLBCL	88 (79)	39 (72)	127 (77)
tFL	21 (19)	13 (24)	34 (21)
其他	2 (2)	2 (4)	4 (2)
癌細胞是否有基因重組 (MYC, BCL2, BCL6) (double/triple hit rearrangement)			
有	19 (17)	10 (19)	29 (18)
沒有	51 (46)	20 (37)	71 (43)
沒有進行檢測	38 (34)	18 (33)	56 (34)
資料缺失	3 (3)	6 (11)	9 (5)
癌細胞起源			
生殖中心 B 細胞	63 (57)	31 (57)	94 (57)
激活 B 細胞	45 (41)	19 (35)	64 (39)
資料缺失	3 (2)	2 (4)	5 (3)
無法確定	0	2 (4)	2 (1)
疾病狀態			
前一線治療無效	61 (55)	35 (65)	96 (58)
前一線治療後復發	50 (45)	19 (35)	69 (42)
先前曾經接受過自體造血 幹細胞移植			
是	54 (49)	18 (33)	72 (44)
否	57 (51)	36 (67)	93 (56)
先前曾經接受過若干線 (line)的抗腫瘤治療			
1	5 (5)	1 (2)	6 (4)
2	49 (44)	23 (43)	72 (44)
3	34 (31)	17 (32)	51 (31)
4	15 (14)	6 (11)	21 (13)
5	7 (6)	3 (6)	10 (6)
6	1 (1)	1 (2)	2 (1)
7	0	2 (4)	2 (1)
8	0	1 (2)	1 (1)

\*Tisa: tisagenlecleucel

本試驗之主要療效指標分析結果以及部分次要療效指標和藥物安全性指標的分析結果，如表 4 所示。表格中的數據主要呈現廠商在期刊發表的兩篇文章所提供的數據，它們皆分析進入試驗後，實際有接受 tisagenlecleucel 處置的受試者數據；另外，因為在歐洲藥品管理局(EMA)的審查報告[39]中，有

意圖治療族群分析(ITT)的分析結果，故而，此處併呈相關數據以供參考。

表 4、Juliet 試驗之主次要療效指標分析結果彙整表[35, 36, 39]

	截至 2017 年 12 月 8 日 為止的數據		截至 2020 年 2 月 20 日為 止的數據
	有接受 tis 治療者	所有納入受試者	有接受 tis 治療者
試驗人數，人	111	165	115
追蹤時間，月 (中位數)	13.9		40.3 (IQR 37.8, 43.8)
接受過度性療法的比例，%	92%	---	90%
全分析群體人數，人	111	165	115
療效分析群體人數，人	93 <small>(main cohort 中追蹤時間達 3 個月(含)或以上，或在 3 個月內即退出試驗者)</small>	---	115
<b>主要指標</b>			
整體反應率(ORR)，n (%) (95% CI)	48 (52) (41.0, 62.1)	56 (33.9) (26.8, 41.7)	61 (53.0) (43.5, 62.4)
--完全緩解(CR)，n (%)	37 (39.8)	40 (24.2)	45 (39.0)
--部分緩解(PR)，n (%)	11 (11.8)	16 (9.7)	16 (14.0)
<b>次要指標(部分)</b>			
分析人數	111	56(反應持續時間)/165	115
反應持續時間，月 (中位數)(95% CI)	尚無法估算 (10, 尚無法估算)	尚無法估算 (10, 尚無法估算)	尚無法估算 (10, 尚無法估算)
在試驗第 36 個月時，對治療仍有反應者的比例，% (95% CI)	---	---	60.4 (46.1, 72.0)
無疾病惡化存活時間(PFS)，月 (中位數)(95% CI)	---	---	2.9 (2.3, 5.2)
整體存活時間(OS)，月 (中位數)(95% CI)	11.7 (6.6, 尚無法估算)	8.2 (5.8, 11.7)	11.1 (6.6, 23.9)
3 年之無事件存活(EFS)，% 於試驗第 3 個月達 CR 者 於試驗第 6 個月達 CR 者	---	---	78.8% 86.5%
<b>藥物安全性指標(部分)</b>			
分析人數	111	---	115
可能與試驗藥物相關 SAE，n (%)	52 (47)	---	---
可能與試驗藥物相關第 3-4 級 AE，n (%)	70 (63)	---	---

	截至 2017 年 12 月 8 日 為止的數據		截至 2020 年 2 月 20 日為 止的數據
	有接受 tis 治療者	所有納入受試者	有接受 tis 治療者
細胞激素釋放症候群(CRS)	(注射後八週(含)內出現)	---	(注射後八週(含)內出現)
任何嚴重程度	64 (58)		66 (57)
嚴重程度第 3 級	15 (14)		17 (15)
嚴重程度第 4 級	9 (8)		9 (8)
感染	(注射後八週(含)內出現)	---	(注射後八週(含)內出現)
任何嚴重程度	38 (34)		43 (37)
嚴重程度第 3 級	20 (18)		第 3 級+第 4 級
嚴重程度第 4 級	2 (2)		22 (19)

總結來說，根據 2020 年 2 月 20 日數據截止點的資料，在追蹤時間(中位數) 40.3 個月時，115 位有實際接受 tisagenlecleucel 處置的受試者，他們對治療的整體反應率(ORR)為 53.0% (95% CI 43.5, 62.4)，包含 39% 完全緩解、14% 部分緩解；次要指標的評估結果則顯示，反應持續時間(duration of response)(中位數)尚無法估計(95% CI 10.0, 無法估算)，在試驗第 36 個月時，估計仍有 60.4% (95% CI 46.1, 72.0)的受試者對治療有反應，無疾病惡化存活時間(PFS，中位數)為 2.9 個月(95% CI 2.3, 5.2)、整體存活時間(OS，中位數)為 11.1 個月(95% CI 6.6, 23.9)<sup>††</sup>。在藥物安全性部分，長期追蹤結果大致與初步的分析結果一致，未偵測到新出現或未預期到的不良事件；可能與試驗藥物相關的嚴重不良事件(SAE)發生率將近五成、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六成，數項為人所關注的不良事件中，細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)的發生率將近六成，且大都出現在治療後的八週(含)內，感染的發生率在八週(含)內約有三成五、在八週之後將近有四成。沒有與治療相關的死亡報導。

在受試者生活品質評估部分，根據 2018 年 5 月 21 日數據截止點的資料[37]，此試驗使用 FACT-Lym (Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma) 與 SF-36 (Short Form 36 Health Survey Version 2)兩種病人自評之健康相關生活品質評估量表。受試者在進入試驗之時、試驗第 3、6、12、18 週進行評估。共有 94% (108/115)受試者在進入試驗之時，完成生活品質評估量表，其中，包含 57/60 位受試者後來達到腫瘤完全或部分緩解者的資料。針對達到腫瘤完全或部分緩解者，不同時間點進行的分析結果，大致皆呈現

<sup>††</sup> 針對受試者中，其腫瘤之組織學診斷屬於由濾泡型淋巴瘤變化為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(tFL)的患者，EMA 的審查報告[39]中，有將之個別分析的數據可以參考，如下表所示。而這個 tFL 病人表現較 DLBCL 病人為佳的情況，也在 UPENN (28 人)的研究[34]結果中，看到一樣的趨勢。

評估指標	DLBCL (N=74)	tFL (N=18)
ORR (CR+PR), n (%) (95% CI)	33 (44.6) (33.0, 56.6)	15 (83.3) (58.6, 96.4)
OS (全分析群體, N=88/21) (中位數)(月)(95% CI)	10.1 (5.6, 17.9)	尚無法估算(6.0, 無法估算)

tisagenlecleucel 治療提供受試者，具有臨床意義的健康相關生活品質改善<sup>ss</sup>。

針對本試驗中之日本受試者進行的分析[38]結果顯示，共有 17 位病人被納入試驗，其中，有 9 位實際接受 tisagenlecleucel 處置<sup>tt</sup>。在追蹤階段，有 3 位受試者無法持續追蹤<sup>uu</sup>。根據 2018 年 5 月 21 日數據截止點的資料，這 9 位受試者在進入試驗之時，有 7 位是因為病況復發而參與試驗，年齡中位數為 61 歲，4 位曾經接受過移植，先前曾經接受過的抗腫瘤治療在兩線至五線之間。組織學診斷有 7 位為 DLBCL、1 位為黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)。其中，有 6 位受試者接受了過渡性療法<sup>vv</sup>，包括 R-EPOCH、R-ESHAP、R-GDP 等包含 rituximab 的複方組合，以及 C-MOPP、ICE 等複方組合<sup>ww</sup>。在正式接受 tisagenlecleucel 處置前，受試者的病況有 3 位屬穩定狀態(stable disease)、1 位屬完全緩解、1 位屬部分緩解、1 位屬疾病進展狀態。受試者接受 tisagenlecleucel 單次輸注的劑量(中位數)較樞紐試驗群體為低<sup>xx</sup>。各類指標的評估結果摘要如下：

- (a) 針對 9 位實際接受 tisagenlecleucel 處置者，他們對治療的整體反應率(ORR)為 77.8% (95%CI 40.0, 97.2)，包含 55.6% (5 人)完全緩解、22.2% (2 人)部分緩解、22.2% 疾病進展(2 人)。無疾病惡化存活時間(PFS)與無事件存活時間(event-free survival, EFS)範圍在 29 至 550+天，整體存活時間(OS)範圍在 45 至 710+天。沒有因為試驗藥物死亡的通報，兩位受試者在 tisagenlecleucel 輸注 30 天後，因為疾病進展死亡。細胞激素釋放症候群(CRS)的發生率將近七成，感染的發生率將近有四成五，且前者之嚴重程度達 3 至 4 級者僅 1 人(11.1%)，後者皆無。
- (b) 針對 7 位達到完全或部分緩解者，治療持續反應的時間為 1+ ~ 523+天。

### C. 相對效益評估

基於本案藥品之樞紐試驗為一單臂臨床試驗，上市審查單位(如歐洲藥品管理局)以及各國公費醫療給付評估單位(如醫療科技評估組織)，皆援引具有相近治療地位之[救援性化療]或[救援性化療+移植]的臨床試驗或回溯性研究

<sup>ss</sup> Maziarz 等人[37]在 2020 年發表的文獻，內容主要呈現達到腫瘤完全或部分緩解者的數據分析結果。

<sup>tt</sup> 8 位沒有接受 tisagenlecleucel 處置的病人中，有 4 位是因為疾病進展醫師做出的決定、2 位是因為與 tisagenlecleucel 產品相關的問題而無法接受處置、1 位是因為不良事件而無法接受處置、1 位是病人決定退出試驗。

<sup>uu</sup> 2 位因為死亡、1 位是受試者主動退出試驗，故而無法持續追蹤下去。

<sup>vv</sup> 樞紐試驗中，有九成的受試者接受過渡性療法。可能使用的藥物有，包含 rituximab 的複方療法(54%)、gemcitabine (40%)、etoposide (26%)、dexamethasone (25%)、cisplatin (19%)、cytarabine (19%)等較為傳統的處方，以及 ibrutinib (9%)與 lenalidomide (7%)等較新的處方。

<sup>ww</sup> 各項複方組合療法的具體成分說明，可參閱本報告附錄表一。

<sup>xx</sup> 日本受試者接受的劑量(中位數)為  $2.0 \times 10^8$  CAR-positive viable T cell (範圍 1.0 到  $4.9 \times 10^8$  cell)。樞紐試驗受試者接受的劑量(中位數)為  $3.0 \times 10^8$  CAR-positive viable T cell (範圍 0.1 到  $6.0 \times 10^8$  cell)。

結果，與之進行間接比較分析，以期概略瞭解本案藥品之相對效益表現。

Gye 等人[40]於 2022 年元月份在期刊發表的研究，彙整不同醫療科技評估組織進行 tisagenlecleucel 與 axicabtagene ciloleucel (Yescarta) 之成本效益評估時，引用的實證資料差異。根據其研究結果我們瞭解到，加拿大 CADTH、澳洲 MSAC、英國 NICE 與挪威 NoMA (Norwegian Medicines Agency) 等機構，考量做為本案藥品之間接比較的對照研究相當一致，主要包含 CORAL extension 研究與 SCHOLAR-1 研究。這些機構參考的間接比較分析結果，包含以本案藥品之 Juliet 試驗結果，直接與對照試驗(研究)之參考品的單組數據相互比較(naïve indirect comparison)結果，以及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。

歐洲藥品管理局在進行相對療效評估時，則將 SCHOLAR-1、CORAL extension 與 PIX301<sup>yy</sup>等 3 項試驗的病人基礎值數據，與 Juliet 試驗實際接受 tisagenlecleucel 輸注病人的基礎值數據進行匹配調整(MAIC)，之後，才針對主要療效指標進行間接比較分析。

基於本報告進行之快速系統性文獻搜尋，並未查找到源自台灣發表、與 B 細胞淋巴瘤處置相關的研究，可以做為 tisagenlecleucel 相對效益評估時之本土數據代表，故而，根據上述不同單位共同引用的實證資料，將 SCHOLAR-1 試驗、CORAL 試驗、CORAL extension 試驗資料綜整於附錄表五<sup>zz</sup>，並且在下頁表 5 及表 6，呈現單臂樞紐試驗(Juliet study)與對照組試驗(或研究)的背景資料，以及不同間接比較分析方法的結果，以供參考。

總結來說，雖然經由不同的間接比較方法，可以獲得以下兩點資訊，但是，基於間接比較分析可能產生的各種偏差，不同研究分析病人群的異質性，解讀以下結果時仍須謹慎。

- (a) 若以 Juliet 試驗中，實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者的數據與對照組研究的單組數據，逕行交互比較(naïve indirect comparison)，在主要療效指標 ORR 與 OS 的分析結果，本案藥品表現較佳，惟嚴重不良事件比例亦較高。MAIC 的 ORR 與 OS 分析結果與前述結果方向一致。
- (b) 若以 Juliet 試驗中，所有受試者的數據[35]與對照組研究的單組數據逕行交互比較，ORR 與 OS 的分析結果落在對照組的結果範圍內。惟對治療有反應的受試者其反應持續時間較長，估計至試驗第 36 個月時，仍有 60.4% (95%CI 46.1, 72.0)對治療有反應[36]。EMA 的 MAIC 的分析[39]則呈現出，ORR 指標兩組差異未達統計顯著、OS 指標僅在對照組為

<sup>yy</sup> PIX301 為一公開標籤、隨機分派之全球多國多中心(n=66)臨床試驗。試驗主要探究 pixantrone 用於治療復發或難治性非何杰金氏淋巴瘤病人的效益，對照組接受臨床醫師選擇的合宜處方。

<sup>zz</sup> 因為 pixantrone 並未在我國上市，所以，彙整的資料沒有包括 PIX301 的試驗數據。

CORAL-Extension 時，Juliet 試驗受試者表現具統計顯著較佳(Hazard ratio 0.53 (95% CI 0.42, 0.68))。

表 5、Tisagenlecleucel 之單臂樞紐試驗(Juliet study)與做為對照組的研究的背景資料

試驗名稱與文獻發表年代	試驗設計	分析病人群之納入條件與治療地位	分析人數
<b>樞紐試驗</b>			
<b>Juliet study</b> (2019)(2021) [35, 36]	公開標籤、10 國多中心、第二期、單臂臨床試驗	治療地位: 第 3 線或以上	111/115
		復發或難治性之成年 DLBCL 病人: 年齡 18 歲以上、ECOG 0-1、先前曾經接受過兩線(含)以上治療(包含 rituximab 以及一項 anthracycline), 病人係於自體移植後復發, 或無法接受自體移植。同時也納入 follicular lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with MYC rearrangement plus rearrangement of BCL2, BCL6 or both genes.	
<b>做為對照組的研究</b>			
<b>CORAL study</b> (2010)(2012) [41, 42]	12 國多中心、第三期之隨機分派臨床試驗	治療地位: 第 2 線	396
		18-65 歲、CD20+、ECOG 0-1、B 細胞 NHL (含 DLBCL)、適合接受移植, 在接受第一線(CHOP like)療法後復發或未達 CR 者。	
<b>CORAL study Extention 1</b> (2016) [43]	回溯性分析 CORAL 試驗中, 接受試驗藥物後, 未能進一步接受移植者的數據。	治療地位: 第 3 線	203
		第二線治療後屬 PD 或 SD 無法接受移植者。	
<b>CORAL study Extention 2</b> (2017) [44]	回溯性分析 CORAL 試驗中, 接受二線治療後進一步接受移植, 之後病況再度復發者的數據。	治療地位: 第 3 線	75
		第二線治療後屬 CR 或 PR 並進一步接受移植。移植後, 被隨機分派至接受[維持療法]或[觀察處置], 並出現疾病復發者。	
<b>Scholar-1 study</b> (2017) [45]	回溯性分析源自多個國家的四項研究(包含兩項隨機分派試驗、一項前瞻性觀察性研究、一項回溯性觀察性研究)	治療地位: 第 2 線或以上	523
		治療無效之 DLBCL 病人(含 tFL、primary mediastinal B-cell lymphoma)。治療無效定義為(1)第一線治療≥4 個療程後疾病進展, 或(2)接受前線治療兩個療程後疾病狀態穩定, 或(3)自體移植後 12 個月內復發。病人必須曾經接受過一項 anti-CD20 antibody 藥物以及一項蒽環類藥物(anthracyclines)為處方。	

表 6、Juliet 試驗與對照組研究之相對效益比較彙整表[24, 34-36, 43-45]

評估指標	JULIET		UPENN	SCHOLAR-1	CORAL-E1	CORAL-E2
數據擷取時間點/文獻發表時間/ (追蹤時間(中位數)(月))	201805 (19.3)	202002 (40.3)	201705 (28.6)	2017	2016 (30.1)	2017 (32.8)
療效相關指標	N=165 (所有納入試驗者)	N=115 (實際接受 Tis 輸注者)	N=14/28 (DLBCL 且實際輸注者)	N=523/636 (DLBCL 病人)	N=203 (DLBCL 病人)	N=75 (DLBCL 病人)
ORR n/N (%) (95%CI)	53/147 (36.1) (28.3, 44.4)	61/115 (53.0) (43.5, 62.4)	7/14 (50.0) (23.0, 77.0)	134/523 (25.6) (21.9, 29.6)	79/203 (38.9) (32.2, 46.0)	33/75 (44.0) (32.5, 55.9)
PFS (中位數)(月)(95%CI)	4.6 (3.7, 5.2)	2.9 (2.3, 5.2)	3.2 (0.9, 尚無法估算)	未分析此一指標	未分析此一指標	未分析此一指標
OS (中位數)(月)(95%CI)	8.3 (5.8, 11.7)	11.1 (6.6, 23.9)	22.2 (未提供)	6.3 (5.9, 7.0)	4.4 (未提供)	10.0 (未提供)
安全性相關指標	N=115	N=115	N=28	未分析此一指標	CORAL study (N=396)	
第 3/4 級不良事件 n/N (%)	104/115 (90.4)	未提供	未提供	---	CORAL 試驗中，第二線無論接受 R-ICE 或 R-DHAP 治療，兩組受試者最常見的嚴重不良事件皆為感染且比例相近(約 16%)。	
嚴重不良事件 n/N (%)	79/115 (68.7)	未提供	未提供			
死亡 n/N (%)	3/115 (2.6)	70/115 (60.9)	未提供			
CRS n/N (%)	66/115 (57.4)	66/115 (57.4)	16/28 (57.1)			
感染 n/N (%)	38/111 (34.2) <sup>‡</sup>	6/115 (5.2)	未提供			
EMA 進行之(MAIC)間接比較分析 (JULIET 試驗 vs. 對照組研究) <sup>£</sup>						
ORR difference(95%CI)-有輸注者	----	---	---	20.5%(8.9,32.0),P<0.01	12.2% (0.6, 23.7), P<0.05	
OS HR (95%CI)-有輸注者				0.68(0.48,0.96),P<0.05	0.41(0.31, 0.54), P<0.01	
ORR difference(95%CI)-所有受試者	----	---	---	6.1% (-3.6,15.8)	-5.0% (-14.7, 4.8)	
OS HR (95%CI)-所有受試者				0.78 (0.59,1.04)	0.53 (0.42, 0.68), P<0.01	

\*Tis:tisagenlecleucel ; HR: Hazard ration ; ‡:此處擷取的結果為 2017 年 12 月 8 日為止的數據 ; £: EMA 分析的 JULIET 試驗數據為截至 2017 年 12 月的數據(ORR 47.6%)。

## (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，提供一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。其中有多項優點值得讚賞，但是也有數項問題值得進一步討論。

### 1. 優點

基於 CAR-T 療法的性質與傳統藥品顯著不同，tisagenlecleucel 又為我國第一個上市的产品，建議者在送審資料中另闢章節，闡述我國再生醫療法規相關內容，以及諾華公司的產品製備步驟與生產管理方法。以簡約的篇幅讓讀者有一個概括性的瞭解，是優點之一。

在呈現 tisagenlecleucel 的相對療效與相對安全性部分，除提供一份系統性文獻回顧資料外，在建議書內，亦將樞紐試驗中「實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者」的分析結果，與「所有納入試驗的收案病人」的分析結果併呈，以供讀者參考，並未僅節錄已發表文獻中「實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者」的數據，是優點之二。

自 2018 年 tisagenlecleucel 首次獲得上市許可適應症以來，已三年有餘。無論因應上市審查單位的要求，抑或是各國公費保險單位為蒐集長期使用結果，全球已有多項登錄系統在執行數據蒐集的動作。建議者於送審資料內所呈現者，為諾華公司與國際血液暨骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR)合作的結果，讓我們得以一窺 tisagenlecleucel 在真實世界使用的概況，是優點之三。

### 2. 值得進一步討論的問題

#### (1) 關於送審資料的內容

A. 在《Kymriah 中文簡介》章節，關於特管辦法對於細胞治療技術是否「具臨床試驗驗證療效/安全性」的做法，根據《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法第 13 條》，在「細胞治療技術申請計畫書」中，醫療機構仍須提供該項細胞治療之「已發表國內外相關文獻報告」。其主要目的，係確認計畫施行的劑量(或細胞數)、施用途徑、治療週期、治療效果與安全性等面向，皆有實證資料做為依據[46]。與建議者在本案送審資料中，認為特管辦法管理之細胞治療，毋須提供臨床試驗證實其療效與安全性，或有一段認知上的落差。

- B. 近期報載[47]，臺大醫院成為亞太地區繼日本、南韓、新加坡與香港之後，第五個可以提供 CAR-T 療法(Kymriah)的醫學中心。而送審資料中，在《Kymriah 中文簡介》章節，建議者提及「當諾華引進 Kymriah 時，國內的醫療單位(包含血庫及其細胞治療中心)，也必須要通過國際及國內認證，具備一定的技術能力與品質保證，才能和諾華一起執行治療...」。惟其內容並未述及諾華公司接受的國際與國內認證為何，甚為可惜。

尤其，無論在 EMA 的審查報告或主要醫療科技評估組織的給付審議報告，我們都可以看到不同單位對於 tisagenlecleucel 製程、產品運送以及執行的臨床醫院篩選、臨床醫師教育訓練等議題提出的關切與建議。如果未來健保考慮給付 tisagenlecleucel，則上述各項問題亦值得建議者在送審資料中闡述可能的規劃與國內現況<sup>aaa</sup>。

- C. 在《送件中文摘要》章節之「摘要」段落，內容陳述義大利、加拿大、德國與英國等醫療科評估機構皆推薦給付 tisagenlecleucel，用於經兩線或以上之復發或難治性 DLBCL 病人。除加拿大與英國外，建議者並未提供義大利與德國等機構之建議給付相關連結或說明摘要以供參考。

如果我們參考日本的醫療科技評估報告(2020 年 11 月版[49])，德國的 IQWiG 的評估結果為”Unquantifiable additional benefit”，在”Major / Considerable / Minor / Unquantifiable / No additional benefit”等五種評估標準中，屬於不確定 tisagenlecleucel 可提供額外效益幅度的類別。如果建議者能夠具體呈現 IQWiG 建議給付的資料，將使送審資料中的論述更為穩健。

- D. 在《送件中文摘要》章節中，4.4 真實世界數據(RWD)段落，建議者以兩張研討會投影片，重點呈現國際血液暨骨髓移植研究中心(CIBMTR)的分析結果。內容主要比較 Juliet 試驗與 CIBMTR 的數據差異<sup>bbb</sup>。在這一頁資訊中，對於 CIBMTR 研究的背景等基礎資料(如人數)、是否已於期刊發表等資訊皆付之闕如，讓建議者的宣稱，例如「真實世界納入的病人年紀更大、且使用 CAR-T 前歷經更多線的治療失敗，但整體反應率與完全緩解率與臨床試驗相當」的論述基礎無法穩健。

<sup>aaa</sup> 根據諾華公司官網 2020 年 10 月 30 日刊登的資訊[48]，公司已在日本神戶設置亞洲首個 Kymriah 製造廠。未來如果健保考慮給付 tisagenlecleucel，則產品運送耗費的時程應可大幅縮減。這個部分未於送審資料中提及，甚為可惜。

<sup>bbb</sup> 在實證資料搜尋過程中，我們發現一份[50]由 iPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer)機構在 2021 年發表的研究報告，主題與本案相關為《Real-life monitoring of innovative immunotherapies – Focus on patients treated with CAR-T cells》。這份報告內容述及歐洲已有 14 項具體觀測接受 CAR-T 療法病人的計畫，而這些監控計畫多半起因於各國在暫時給付 CAR-T 療法後，與廠商合作蒐集本土病人數據，以決定日後給付政策的走向。其中，值得注意者，為建議者執行的一項 PASS study 研究。這項計畫源自於歐洲藥品管理局(EMA)的新藥上市風險管理計畫(Risk Management Plan, RMP)。該計畫要求建議者執行一項登錄系統的研究，評估 tisagenlecleucel 用於 B 淋巴細胞惡性腫瘤的安全性表現。建議者諾華公司遂與歐洲血液與骨髓移植學會(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)及國際血液暨骨髓移植研究中心(CIBMTR)合作，運用這兩個單位既有的登錄系統，蒐集歐洲地區病人使用 tisagenlecleucel 後的療效與安全性資料。

再者，雖然基於執行案件時間有限，本報告並未特別針對 tisagenlecleucel 的真實世界數據這項主題進行系統性的文獻搜尋步驟。但是，在針對本案研究主題的系統性文獻搜尋過程中，我們發現若干已發表研究，探討 tisagenlecleucel 的臨床實際使用情況。其中，某些文獻彙整了已發表與 tisagenlecleucel 真實世界數據相關的研究<sup>ccc</sup>，並不僅有建議者提出之 CIBMTR 的分析結果。尤其，在建議者提供給我們的系統性文獻回顧與成本效益分析資料中，援引的資訊尚有 Riedell 等人在 2019 年發表的真實世界數據。基於不同的分析結果背景資料不盡相同、分析結果也各有高低差異，於此情況下，如果建議者在引用特定資訊前，能夠先給予一個這類資訊的全貌描述，並陳述最終選擇特定文獻的理由，或將使分析結果更為穩健，也使讀者更容易貼近建議者的思路邏輯。

## (2) 關於系統性文獻回顧的內容

建議者於送審資料中，提供 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人的系統性文獻回顧一份，研究主題與本案研究主題相同。該份報告原為建議者於澳洲申請給付時所用，此番為因應台灣給付送審，更新文獻搜尋日期至 2021 年 7 月 7 日。在概略閱讀相關內容之後，有以下三項問題提出來討論：

- A. 針對 tisagenlecleucel 的相對效益評估，建議者除援引兩項觀察性研究 (SCHOLR 與 CORAL-extention) 之外，亦嘗試以單組數據相互比較 (naïve indirect comparison) 的方法，比較真實世界使用 tisagenlecleucel 的結果和樞紐試驗結果的異同。

惟在資料第 16 至 17 頁的資訊並不一致，不易讓讀者瞭解整個分析實際納入的研究概況。舉例來說，第 16 頁 PRISMA diagram 流程圖說明此次系統性文獻回顧共納入 12 筆資料，包含 10 篇文獻與兩份臨床試驗登錄系統資料。但是，在第 17 頁表 3 的“publications”處，我們可以很清楚看到列出的資料不只 12 筆。再者，表 3 中未載明與真實世界數據相關的資料，但是在第 39 頁“Real world evidence for TIS”處卻列出 8 筆資料，意圖呈現美國、法國、英國、西班牙等國的真實世界使用概況，並將之與 Juliet 試驗結果交互比較。雖然建議者提供了豐富的資料，但是，我們無法從送審資料中清楚瞭解這些資訊是否完整，是否有選擇性偏差存在，甚為可惜。

- B. 針對 tisagenlecleucel 的相對效益評估，建議者採單組數據相互比較 (naïve indirect comparison) 的方法，比較 Juliet 試驗與 SCHOLAR-1 研究與 CORAL-extention 研究的表現差異。其中，有兩點值得注意，第一，

<sup>ccc</sup> 包含若干研討會摘要。

建議者援引的對照組研究，所分析的目標族群皆有涵蓋接受[救援性化療+移植]的病人群，並非單純討論[救援性化療]的處置效益。這樣的情況，與建議者在比較品的選擇上，並不完全一致。第二，在第 8 頁的專有名詞縮寫處，我們可以看到有”MAIC (Matching adjusted indirect comparison)”此一字詞，或者，建議者援引的原始資料中，尚有將不同研究之病人群相互匹配調整後再進行數據比較(MAIC)的結果。這個部分被排除在我國的送審資料之外，甚為可惜。

### C. 成本效益分析中所引用的文獻

Tisagenlecleucel 用於本案研究主題的成本效益分析，主要引用的實證資料與系統性文獻回顧所呈現者相同。惟在幾項參數上援引的資料，值得進一步討論。

舉例來說，建議者在第 11 頁陳述比較品為 GemOx 與 BOMES<sup>ddd</sup>，並在第 28 頁提出實證資料連結(文獻 28 與 29)。如果我們參考 NCCN 指引[1]，針對 DLBCL 病人的第三線(含)或以上的治療，「先前沒有接受過的化療組合」為建議的選項之一。目前，Google 搜尋引擎可以查詢到，我國不同臨床醫院提出的淋巴瘤處置指引，內容皆未具體建議第三線及更後線的治療方案。如果根據建議者提供的連結，文獻第 28 為台北癌症中心在 2018 年提出的《淋巴瘤診療指引》，文獻第 29 的連結則已無法查到任何資訊。雖然文獻第 28 並非該院目前最新版指引[51]，但是，建議內容係參考 NCCN 指引(2019 年版)，GemOX 亦為其建議使用的藥品組合之一。比較需要討論之處是，建議者提出的 BOMES 組合，在目前我們的國內外查詢範圍內，沒有看到這個組合的相關資訊，建議者提供的實證資料連結又不存在，於此情況下，建議者認為此一組合為我國最常用並選擇作為比較品的立論基礎薄弱。

除此之外，第 35 頁表 18 引用 Riedell 等人於 2019 年在研討會發表的數據摘要，認為因為接受治療後出現嚴重不良事件如細胞激素釋放症候群(CRS)而需要 ICU 處置的平均天數為 4 天。但是，如果我們參考 Wakase 等人於 2021 年發表、由諾華日本分公司支持完成的 tisagenlecleucel 成本效益評估[52]，則因第 3/4 級 CRS 而住 ICU 的平均天數為 8.5 天；如果參考 Cher 等人於 2020 年發表的 tisagenlecleucel 成本效用評估(新加坡醫療系統觀點)[53]，則因 CRS 而住 ICU 的天數為 5.5 天。建議者在眾多真實世界數據中，選擇 Redell 等人在研討會報告的美國多中心分析數據，代表我國未來臨床實務的可能情況的理由，值得進一步闡述。

<sup>ddd</sup> 原文為”Because there is no consensus on a standard regimen for salvage chemotherapy in R/R DLBCL, two different chemotherapy regimens GemOx and BOMES, suggested by key opinion leaders in Taiwan was considered.”

## 四、療效評估結論

### (一) 參考品

針對本案研究主題「tisagenlecleucel 用於復發或難治性之瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)治療」，屬同治療地位之藥品，包括同屬 CAR-T 療法之 Yescarta (axicabtagene ciloleucel)與 Breynzi (lisocabtagene maraleucel)，以及 polatuzumab vedotin、各種救援性化療組合、移植等。

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、不同 CAR-T 療法之間的系統性文獻回顧及統合分析，以及不同救援性化療組合(和/或移植)之間的隨機分派臨床試驗或回溯性研究，查無本案藥品與上述各種可能比較品的直接比較研究<sup>ccc</sup>。

基於目前已在我國上市之 CAR-T 療法僅本案藥品一項，polatuzumab vedotin 之適應症僅涵蓋本案研究主題之一部份<sup>fff</sup>，且該藥品現在仍在健保署審議中尚未收載，故而，本案較為合宜之參考品應為[救援性化療]或[救援性化療+移植]。

### (二) 相對療效與相對安全性評估結果

針對本案研究主題「tisagenlecleucel 用於復發或難治性之瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)治療」，本報告在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫進行之快速系統性文獻搜尋結果，共納入 1 篇 Cochrane Review、3 篇系統性文獻回顧/統合分析，以及 5 篇臨床試驗類文獻進一步彙整。

總結來說，我們可以瞭解到以下四項要點：

#### (1) 系統性文獻回顧或統合分析類文獻

四篇系統性文獻回顧或統合分析皆比較目前已上市之不同 CAR-T 療法。根據 2021 年 9 月間發表的 Cochrane Review，作者在瞭解可以獲得的實證資料後，基於不同 CAR-T 療法彼此之間的差異以及其相關研究之間存在的明顯異質性，認為不宜進行間接比較分析，僅以質性方式陳述各項數據以供參考，並建議未來進行不同 CAR-T 療法間的直接比較研究，以瞭解其相對療效與相對安全性表現差異。研究內容重點摘要於表 2。

<sup>ccc</sup> 關於 CAR-T 療法之真實世界使用概況，本報告在進行電子資料庫文獻搜尋過程中，查找到兩篇文獻內容述及 CAR-T 療法之真實世界使用概況。基於這兩篇文獻援引的研究涵蓋多份摘要(supplement)數據，而在有限的時間內，我們的電子資料庫文獻搜尋步驟無法涉及本案藥品(或其他已上市之 CAR-T 療法)的真實世界數據相關文獻搜尋，並將文獻搜尋結果與這兩篇文獻納入之研究交互對照，以決定是否納入本報告做為彙整資料。僅將這兩篇文獻的內容呈現於附錄表二，做為參考之用。

<sup>fff</sup> 該藥品之適應症為「與 bendamustine 和 MabThera (rituximab)併用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受造血幹細胞移植的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)病人」。

## (2) 臨床試驗類文獻

五篇臨床試驗類文獻呈現 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人治療的表現，內容涵蓋首次進行試驗的 28 人研究(UPENN)以及 115 人的單臂樞紐試驗(Juliet study)相關結果。Juliet 試驗共納入 165 位受試者，其中，有 115 人實際接受 tisagenlecleucel 輸注。這些接受輸注的受試者年齡(中位數)為 56 歲(範圍 22 至 76 歲)、男性占 61%、亞裔族群占 5%、腫瘤分期屬第 3 期與第 4 期者占 76%、組織學診斷屬 DLBCL 者占 79%、先前曾經接受過移植者占 49%、先前曾經接受過一線或兩線抗腫瘤治療者占 49%。

至 2020 年 2 月追蹤時間(中位數)為 40.3 個月時，115 位實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者的主要療效指標整體反應率(ORR)為 53% (95% CI 43.5, 62.4)，包含 39% 完全緩解以及 14% 部分緩解；次要療效指標反應持續時間尚無法估算(10.0 月，尚無法估算)，在治療第 36 個月時，對治療仍有反應者的比例為 60.4% (95% CI 46.1, 72.0)，無疾病惡化存活時間(中位數)為 2.9 個月(95% CI 2.3, 5.2)，整體存活時間(中位數)為 11.1 個月(95% CI 6.6, 23.9)。在藥物安全性部分，至 2017 年 12 月追蹤時間(中位數)為 13.9 個月時，111 位受試者出現可能與試驗藥物有關的嚴重不良事件(SAE)比例為 47%，出現可能與試驗藥物有關的第 3 至 4 級不良事件比例為 63%，出現任何嚴重程度的細胞激素釋放症候群(CRS)比例為 58%，出現任何嚴重程度感染的比例為 34%<sup>§§§</sup>。

受試者生活品質評估部分，共有 94% (108//15)受試者完成 SF-36 與 FACT-Lym 兩種評估量表。針對 57/60 位腫瘤達到完全或部分緩解者的分析結果顯示，不同時間點進行的分析結果，大致皆呈現 tisagenlecleucel 治療提供受試者，具有臨床意義的健康相關生活品質改善。

試驗中包含 17 位日本受試者，其中有 9 位實際接受 tisagenlecleucel 輸注。根據 2018 年 5 月 21 日數據截止點的資料，這 9 位受試者在進入試驗之時，年齡(中位數)為 61 歲，4 位曾經接受過移植，先前曾經接受過的抗腫瘤治療在兩線至五線之間。組織學診斷有 7 位為 DLBCL。受試者接受 tisagenlecleucel 單次輸注的劑量(中位數)較樞紐試驗群體為低。他們對治療的整體反應率(ORR)為 77.8% (95% CI 40.0, 97.2)，包含 55.6% (5 人)完全緩解、22.2% (2 人)部分緩解、22.2% (2 人)疾病進展。無疾病惡化存活時間(PFS)與無事件存活時間(EFS)範圍在 29 至 550+天，整體存活時間(OS)範圍在 45 至 710+天。沒有因為試驗藥物死亡的通報，細胞激素釋放症候群(CRS)的發生率將近七成，感染的發生率將近有四成五，且前者之嚴重程度達 3 至 4 級者僅 1 人(11.1%)，後者皆無。針對 7 位達到完全或部分緩解的受試者，治療持續反應的時間為

<sup>§§§</sup> 追蹤至 2020 年 2 月間的數據，沒有呈現可能與試驗藥物有關的 SAE 或第 3 至 4 級不良事件比例。任何嚴重程度的細胞激素釋放症候群比例以及任何嚴重程度感染的比例，皆與 2017 年 12 月時的數據相近。

1+ ~ 523+天。

### (3) Tisagenlecleucel 的相對效益評估

基於本案藥品之樞紐試驗為一單臂臨床試驗，上市審查單位(如歐洲藥品管理局)以及各國公費醫療給付評估單位(如醫療科技評估組織)，皆援引具有相近治療地位之[救援性化療]或[救援性化療+移植]的臨床試驗(CORAL trial)或回溯性研究(SCHOLAR-1 study)結果，與之進行間接比較分析<sup>hhh</sup>，以期概略瞭解本案藥品之相對療效與相對安全性表現。查無源自台灣發表、與本案研究主題相符之研究，可以做為 tisagenlecleucel 相對效益評估時之本土數據代表。詳細數據如表 6 所示，總結來說，我們瞭解到：

- A. 若以 Juliet 試驗中，實際接受 tisagenlecleucel 輸注受試者的數據與對照組研究的單組數據，逕行交互比較( naïve indirect comparison)，在主次要療效指標 ORR 與 OS 的分析結果，本案藥品表現較佳，惟嚴重不良事件比例亦較高。MAIC 針對 ORR 的分析結果與前述結果方向一致。
- B. 若以 Juliet 試驗中，所有受試者的數據與對照組研究的單組數據逕行交互比較，ORR 與 OS 的分析結果亦落在對照組的結果範圍內。惟受試者的治療持續反應時間較長，截至 2020 年 2 月 20 日止(追蹤時間中位數 40.3 個月)，尚無法估算結果(95% CI 10.0, 無法估算)，估計至試驗第 36 個月時，仍有 60.4% (95% CI 46.1, 72.0)的受試者對治療有反應。

### (4) Tisagenlecleucel 與 CAR-T 療法的新進展

#### A. 擴增適應症

今年 3 月 25 日，歐洲藥品管理局核准 tisagenlecleucel 新增適應症，用於復發或難治性濾泡性淋巴瘤病人<sup>iii</sup>[54]。

#### B. 用於第二線治療的臨床試驗

BLINDA 試驗為一項公開標籤、隨機分派、平行分組(parallel-group)、多國多中心之第三期臨床試驗，探究 tisagenlecleucel 用於第一線接受含 rituximab 或蒽環類藥物(anthracyclines)治療後，治療失敗或復發之 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(NHL)成年病人，其療效與藥物安全性表現<sup>iii</sup>。

<sup>hhh</sup> 分析方法包含以本案藥品之 Juliet 試驗結果，直接與對照試驗(研究)之參考品的單組數據相互比較( naïve indirect comparison)的結果，以及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>iii</sup> 適應症原文“Kymriah is indicated for the treatment of : Adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after two or more lines of systemic therapy.”。

<sup>iii</sup> 根據 ClinicalTrials.gov 資料，本試驗自 2019 年 5 月間開始，預計 2026 年 10 月間完成。試驗在全球 17 個國家 76 個臨床試驗中心進行；在亞洲，包括中國(含香港)、日本、新加坡與台灣等國家參與。

根據今年 2 月間發表的文獻[55]，322 位受試者被隨機分派至 tisagenlecleucel (±過渡性療法)組以及標準治療組(救援性化療+自體移植)。主要療效指標為無事件存活時間(event-free survival)。標準治療組受試者如果在試驗第 12 週評估之時或之後，出現疾病進展或屬穩定狀態(stable disease)，則可以轉至試驗組。

分析結果顯示，tisagenlecleucel 組受試者有較高比例屬高惡性度淋巴瘤病人(24.1% vs. 16.9%)，而且預後評估較差(IPI 分數<sup>kkk</sup>2 分或以上者 65.4% vs. 57.5%)。95.7% tisagenlecleucel 組受試者實際接受處置，32.5% 標準治療組受試者後續接受移植。在試驗第 6 週時，25.9% tisagenlecleucel 組受試者疾病進展，標準治療組則有 13.8%的受試者疾病進展。兩組的無事件存活時間皆為 3.0 個月(hazard ratio 1.07, 95% CI 0.82 to 1.40, P=0.61)。Tisagenlecleucel 組受試者對治療有反應的比例為 46.3%，標準治療組為 42.5%。有 10 位 tisagenlecleucel 組受試者以及 13 位標準治療組受試者，因為不良事件死亡。

- C. Agarwalla 等人[56]於 2022 年 3 月間在 *Nature Biotechnology* 期刊，發表他們研發的體內植入物 MASTER (Multifunctional Alginate Scaffold for T cell Engineering and Release)的動物試驗結果，期望能夠將目前各種 CAR-T 療法的體外製備都轉至體內進行，並將製程時間大幅縮短至一天，同時能夠明顯降低市場售價。

### (三) 主要醫療科技評估組織之給付建議

詳見本報告摘要之表二。

### (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 DLBCL 淋巴瘤治療時，蒐集到源自 Lymphoma Canada 病人代表團體提供的意見，內容主要為兩份線上匿名問卷結果。

問卷執行時間為 2018 年 4 月 18 日至 6 月 15 日，問卷題目藉由多項渠道轉知病友。最終，共收到 107 位病友的問卷資料。其中，九成為加拿大病友、六成為女性、超過五成為年齡≥60 歲的長者，有九位病友曾經接受過 CAR-T 療法處置。

針對九位曾經接受過 CAR-T 療法的病友，兩位接受本案藥品治療、一位接

<sup>kkk</sup> 國際預後指數(International Prognostic Index, IPI)被用來預測非何杰金氏淋巴瘤病人的預後情況。分數範圍在 0 至 5 分之間，分數越高代表預後越差。

受 Yescarta、兩位接受 Breyanzi、四位未表明接受之 CAR-T 療法為何。他們皆經由臨床試驗獲得 CAR-T 藥品。這些病友除一位在 2011 年確診、2012 年接受 CAR-T 處置之外，其餘皆在 2014 年至 2016 年間確診、2015 年至 2018 年間接受處置。在提出問卷資料當時，仍有四位病友處於疾病緩解階段、一位正在接受治療、四位病友沒有說明當時的疾病狀態。總結來說，這些接受過 CAR-T 療法的病友意見，與治療相關的不良事件部分，最常見者為嗜中性白血球低下，其次為食慾低下、細胞激素釋放症候群和嗜中性球低下合併發燒；生活品質評估部分，病友也多不認為會造成生活的負面影響；有一位病友認為接受 CAR-T 療法較接受自體移植容易許多。

## 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），相較於救援性化療用於經二線治療失敗之復發或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）成年病人之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	經二線治療失敗之復發或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）成年病人
介入策略	tisagenlecleucel
比較策略	<ul style="list-style-type: none"> <li>合併gemcitabine, oxaliplatin ± rituximab ((R)-GemOx)</li> <li>合併 BCNU, vincristine, etoposide, methylprednisolone, methotrexate, leucovorin, G-CSF ± rituximab ((R)-BOMES)</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，建議者依據JULIET試驗假設68.9%的病人最終會接受本品治療，並進入後續分割存活模型進行估計；其餘病人因調劑等原因無法接受本品治療之病人，則採用救援性化療組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JULIET試驗及UPenn試驗資料進行設定，救援性化療組之OS是依據CORAL延伸研究之Kaplan-Meier存活曲線及參考相關文獻方法計算而得，並皆假設治療超過三年之病人會達到疾病痊癒狀態，故OS皆計算至第三年，隨後假設存活超過三年之病人為長期存活者且具相同的死亡率，並參考相關文獻以我國生命表將DLBCL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；而無惡化存活期（progression-free survival, PFS）同樣以合併之試驗資料進行估計，且三年後同樣假設無病人惡化直至觸及OS曲線，救援性化療組之PFS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PFS相較於OS之HR，並帶入計算救援性化療之PFS計算，且同

樣假設三年後無病人惡化直至觸及OS曲線。

健康狀態效用值係依據JULIET試驗以Short Form-36 (SF-36) 所收集之生活品質資料，參考試驗對於無惡化存活及惡化之定義，以韓國族群之公式計算效用值，預估在無惡化存活狀態之效用值為0.9 (SD=0.1) 及惡化狀態為0.82 (SD=0.16)，另假設死亡狀態為0；此外，建議者納入不良事件所產生的效用值減少 (disutility)，並參考已發表之文獻設定於引導治療階段 (induction) 之disutility為0.15，主要針對救援性化療組 (日數：46日) 及本品於開始住院接受先導治療 (pre-treatment) 之情況 (日數：2日) 進行計算，而本品所產生的細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 及加護病房 (ICU) 住院之效用值減少，則依據是否因CRS而進入ICU進行分類，並假設進入ICU之效用值皆為0，再依據真實世界研究設定因CRS導致之ICU停留天數為4日，且有1.4%的病人會發生此狀態，而非CRS導致之ICU停留天數為0.24日；最後，建議者考量後續移植所產生的disutility，並依據已發表文獻進行設定為0.3，並於本品治療組依據合併JULIET與UPenn之資料設定後續接受自體移植比例為0.78%或異體移植比例為5.43%，於救援性化療組則依據已發表文獻設定自體移植比例為21.22%或異體移植比例為7.55%。

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、藥事服務費、住院費用、不良事件處理費用、後續移植費用、放射治療費用、追蹤費用及臨終費用等，分述如下：

- (1) 治療費用：建議者依其建議價格，並依據健保支付價格設定相關處置費用，而於住院及ICU部分，建議者依據已發表文獻設定發生比例於時間，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(R)-GemOx或(R)-BOMES，並假設有95%病人會合併rituximab治療，(R)-GemOx之治療療程係參考台北癌症中心臨床指引，(R)-BOMES則是參考台大醫院雲林分院之處方指引，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。
- (2) 本品之先導治療費用：建議者考量病人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9,200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，設定為101,525元及19,418元，並參考JULIET試驗假設有89.6%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JULIET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68.9%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：建議者分別計算自體移植與異體移植費用，並依據前述接受比例，並納入移植之處置費用及後續一年之追蹤費用，該費用是參考健保署委託之成果報告。
- (4) 不良事件處置費用：建議者僅納入第三或四級且發生率超過5%之不良事件，而於本品治療組，除CRS及B細胞再生障礙 (B-cell aplasia) 導致的靜脈注射人類免疫球

蛋白 (IVIG) 治療二項不良事件是依據一篇真實世界研究外，其餘不良事件皆參考 JULIET 試驗；於救援性化療組則是參考一篇已發表文獻進行設定，相關費用則是依據健保醫療服務利用資料計算。

- (5) 其他費用：建議者依據 JULIET 試驗及專家意見分別納入本品治療與救援性化療組別於不同狀態之疾病追蹤費用、依據專家意見設定 20% 救援性化療病人會接受放射治療、以及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有較佳的健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 及較高的醫療費用，其遞增 QALYs、遞增成本分別為 2.56 QALYs、5,459,026 元，遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為 2,133,853 元/QALY gained。

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)。單因子敏感度分析顯示，當本品價格調整為 10,840,946 元或調整折現率為 5% 時，本品相較於救援性化療之 ICER 會超過三倍人均 GDP，分別為 2,717,747 元/QALY gained 及 2,357,705 元/QALY gained；而機率性敏感度分析顯示，本品相較於救援性化療約有 62.3% 之機率於三倍人均 GDP 下會符合成本效益。

## 2. 查驗中心評論

- (1) **比較策略**：本報告於相關指引中並未尋獲有關 R-BOMES 治療組合之使用，另 R-GemOx 雖為後線可使用之治療組合，但 gemcitabine 及 oxaliplatin 皆未納入健保給付用於 DLBCL，僅有 rituximab 有被健保收載用於 DLBCL。本報告另參考相關指引及諮詢臨床專家，考量後線之救援性化療選擇，仍會依據前線建議之化療組合進行選擇，如 ICE 等，然建議者並未納入計算。雖目前可用化療組合之部分成分同樣未被健保給付用於 DLBCL，但仍有價格上之差異，故本報告認為建議者所納入之比較策略並未含蓋所有可能的治療選項。
- (2) **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 JULIET、UPenn、CORAL、真實世界研究及相關研究等，然並未說明其引用之參數來源是否可符合我國情境。
- (3) **成本設定**：建議者係以藥品給付協議後之價格作為基礎分析之計算，與比較策略基礎不一致；另外，建議者係依據專家意見及台北癌症中心指引與台大雲林分院指引設定救援性化療 (R-GemOx 及 R-BOMES) 之品項與用法用量，然如前述，於相關指引中並無尋獲有關 R-BOMES 之使用，而於 R-GemOx 成本計算中，建議者將未給付用於 DLBCL 之 oxaliplatin 藥費納入後續分析，故本報告認為於藥品成本部分計算有疑慮。而於其他醫療費用部分，建議者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。

(4) **結果驗證**：未提供可供驗證之模型。

綜合上述，此份研究之設計及架構大致合宜，但建議者提出之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國情也多未說明，也未提供可供驗證之模型，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊有限，執行品質為尚可。

(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。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2019 年 1 月公告
MSAC (澳洲)	於 2019 年 11 月公告
NICE (英國)	於 2019 年 3 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) [20]

加拿大 CADTH 之醫藥衛生專家評估小組 (health technology expert review panel, HTERP) 基於廠商提供明顯的降價方案，建議給付 tisagenlecleucel 用於已接受過二線或以上全身系統性療法，治療無效或復發之 DLBCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma)，及由濾泡性淋巴瘤轉成 DLBCL (DLBCL arising from follicular lymphoma) 的病人。

**經濟評估**

廠商提供一份 tisagenlecleucel 用於復發或難治型之 DLBCL 成人病人之經濟評估。經 CADTH 重新估計後估計 tisagenlecleucel 相較於救援性化療之遞增 QALYs 為 1.97，遞增成本為加幣 416,750 元，ICER 為加幣 211,870 元/QALY gained。當設定 WTP 為加幣 50,000 元/QALY gained 時，則 tisagenlecleucel 符合成本效益之機率為 0%，且需降價 65% 才能符合成本效益；若調整 WTP 至加幣 100,000 元/QALY gained 時，其符合成本效益之機率提升為 1.8%，且需降價 45% 才能符合成本效益。

## 2. MSAC (澳洲) [23, 24]

MSAC 最初於 2018 年 11 月開會討論有關 tisagenlecleucel 之納入給付案件，期間經過多次討論，並發布二份有關 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 之公開摘要文件 (public summary document, PSD)。最終在 2019 年 11 月的會議中，MSAC 考量 tisagenlecleucel 的成本效益結果雖高但可以接受，同意在有條件情況下，收載 tisagenlecleucel 用於 DLBCL 病人處置。

### 經濟評估

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 R-DHAP(rituximab, cisplatin, cytarabine, dexamethasone) 之救援性化療組合 (salvage chemotherapy regimen, SCR)，並可能接受自體/異體移植，研究觀點採社會健康照顧觀點，療效參數來自單臂試驗之簡單間接比較結果，評估期間以 50 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 SCR 之遞增生命年為 3.08，遞增 QALYs 為 2.76。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、將外推模型從二個節點的樣條函數 (2-knots spline extrapolation) 依據 PFS 及 OS 分別改為一個節點的樣條函數及三個節點的樣條函數進行外推。結果顯示 tisagenlecleucel 相較於 SCR 之遞增生命年為 1.43，遞增 QALYs 為 1.23，惟報告中未揭露成本相關結果。

## 3. NICE (英國) [25]

NICE 於 2019 年 3 月公告一份單一科技評議報告 (TA567)，並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，給付範圍等同適應症。

### 經濟評估

廠商提出一份結合決策樹與分割存活模型之成本效用分析，目標族群設定為經兩線治療以上失敗之復發或難治性 DLBCL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療，並以 JULIET 和 Schuster 研究作為 tisagenlecleucel 之療效指標設定依據，採一個節點的樣條函數 (1-knot spline extrapolation) 的混合模型外推整體存活期，以三個節點的樣條函數外推無惡化存活期，並依據臨床意見、相關文獻及臨床指引假設存療二年後之病人為痊癒，其死亡率與一般族群相當；救援性化療之 OS 及 PFS 外推則參考 CORAL 延伸試驗及 HMRN 研究，並採母數曲線進行外推，對於後續未接受移植的族群則採二個節點的樣條函數外推，並假設有 12.5% 病人於後續會接受移植。模型中所使用到的相關費用則是依據 JULIET 試驗進行設定；於效用值部分假設治療二年後仍無惡化之病人，其效用值無論於哪一種治療下皆相同，且考量年齡校正之效用值減少。最終，廠商估計 tisagenlecleucel 相較於化療 (gemcitabine + cisplatin + dexamethasone, GDP) 之

ICER 為英鎊 46,325 元/QALY gained。

委員會針對廠商提出之經濟評估評論如下：

廠商提出之模型、對 tisagenlecleucel 與化療於 OS 與 PFS 之外推方式皆為合適，惟對於化療後未接受移植病人之外推方式，委員會認為應使用 Gompertz 曲線；此外，委員會認為效用值應在痊癒後狀態假設為相當；而在成本考量部分，雖於不良事件費用，如 CRS、B 細胞發育不良症，tisagenlecleucel 之住院病人費用及後續移植費用等計算具有不確定性，但對於 ICER 結果未有大幅度影響；但對於二年後痊癒之假設，委員會認為仍具有不確定性，較可能會落於二年至五年之間，故仍有收集長期資料之必要。

最終，委員會認為 tisagenlecleucel 的 ICER 值應落於英鎊 42,991 至 55,403 元/QALY gained 之間，但此估計仍具有不確定性，因不符合成本效益故不建議在 NHS 被常規使用，但可於癌症藥物基金暫時給付 tisagenlecleucel，藉此收集更長期的存活數據以得到更可靠的成本效益結果。

#### 4. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 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：瀰漫性 B 細胞淋巴瘤 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	tisagenlecleucel
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	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，以瀰漫性 B 細胞淋巴瘤、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。

##### (2) 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋共尋得 80 篇研究，扣除與 tisagenlecleucel 無關、非經濟評估相關研究及研討會摘要，並移除重複之研究及比較 axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 成本效益之研究後，共納入 6 篇經濟評估研究。

根據 Cher 等人於 2022 年發表以混合決策樹與分割存活模型之成本效果分析及成本效用分析研究，目標族群為經二線治療後失敗之復發或難治性 DLBCL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療，評估觀點採新加坡健康照護付費者觀點，評估期間設定為 15 年，存活曲線來自 JULIET 試驗及 CORAL-1 延伸試驗，健康狀態效用值取自己發表文獻，直接醫療費用則來自新加坡的公眾醫療照護機構（public healthcare institutions）。研究結果顯示 ICER 分別為美金 508,530 元/QALY gained 及美金 320,200 元/LY，單因子敏感度分析結果顯示評估期間、無惡化狀態效用值和 tisagenlecleucel 藥費為最敏感之因子，如此顯示 tisagenlecleucel 相較於救援性化療有高度的 ICER，對於醫療照護資源來說未必為較佳的使用選擇[53]。

Lin 等人於 2019 年發表一篇以決策分析馬可夫模型進行之成本效用分析研究，目標族群為多次復發或難治性之 DLBCL 成人病人，介入策略為 tisagenlecleucel，價格為美金 373,000 元，比較策略為救援性化療及移植，評估觀點為美國醫療付費者觀點，評估期間為終生，並對成本與效果進行 3% 的折現。研究結果顯示，當假設 tisagenlecleucel 於五年的 PFS 為 35% 時，則 tisagenlecleucel 所增加之預期壽命為 4.6 年，ICER 為美金 168,000 元/QALY gained；當假設五年 PFS 為 25% 時，則增加之預期壽命為 3.4 年，ICER 為美金 223,000 元/QALY gained。若要使 tisagenlecleucel 符合美金 150,000 元/QALY gained 之閾值，則價格須降至美金 200,000，或僅支付在開始治療時達到完全反應之族群，如此甚至可以在假設五年 PFS 為 25% 之情境下符合成本效益[57]。

Moradi-Lakeh 等人於 2021 年發表一篇成本效用分析研究，目標族群為復發或難治性的 DLBCL 成人病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為標準治療，研究觀點為瑞士強制健康保險系統觀點，臨床 tisagenlecleucel 的療效參數來自 JULIET 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 相較於標準治療之 ICER 為 113,179 法郎/QALY gained。在假設願付額為 100,000 法郎/QALY gained 至 150,000 法郎/QALY gained 之情況下，tisagenlecleucel 相較於標準治療為具成本效益之治療選擇[58]。

Qi 等人於 2021 年發表一篇以三個狀態的反應者基礎分割存活模型進行的成本效用分析研究，目標族群為復發或難治性的 DLBCL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療，評估觀點採美國第三方付費者觀點，評估期間為終生，對成本及效果進行 3% 的折現，並設定願付額為美金 150,000 元/QALY gained。Tisagenlecleucel 的療效指標係依據 JULIET 設定，並納入混合治癒模型（mixture cure model）；救援性化療則依則依據 SCHOLAR-1 設定。成本及效用值參數則是來自己發表文獻。研究結果顯

示，當 tisagenlecleucel 之價格設定為美金 373,000 元時，相較於救援性化療之遞增 QALYs 為 3.35，ICER 為美金 78,652 元/QALY gained，符合成本效益之機率為 91.9%[59]。

Wakase 等人於 2021 年發表一篇以決策樹及分割存活模型進行的成本效果分析及成本效用分析研究，目標族群為復發或難治性的 DLBCL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療，評估觀點為日本公眾健康照護付費者觀點，評估期間以 44 年作為終生且每個月為一週期，對成本及效果進行 2% 的折現，並設定願付額為 750 萬日元/QALY gained。在 tisagenlecleucel 與救援性化療之療效參數則分別依據 JULIET 試驗與 SCHOLAR-1 統合分析進行設定，直接成本納入治療前費用、治療費用、不良事件處置費用、追蹤費用、後續移植費用、惡化後費用及臨終費用。研究結果顯示，tisagenlecleucel 與救援性化療之生命年分別為 7.24 年與 2.85 年，QALYs 則分別為 5.42 年與 2.57 年，經折現後之遞增生命年與 QALYs 分別為 2.89 年與 2.85 年，遞增成本為 1,559 萬日元，ICER 為 548 萬日元/QALY gained，顯示對於日本公眾健康照護付費者而言，tisagenlecleucel 為符合成本效益之選擇[52]。

Wang 等人於 2021 年發表一篇以三個狀態的分割存活模型進行的成本效用分析研究，目標族群為經二線治療後失敗之復發或難治性 DLBCL 病人，介入策略為 tisagenlecleucel，比較策略為救援性化療±移植，評估觀點採新加坡私人保險付費者觀點，評估期間為終身。介入策略與比較策略之療效參數分別來自合併 JULIET 及 UPenn 之研究及 CORAL 延伸試驗，直接成本納入治療前費用、治療費用、不良事件處置費用、追蹤費用、後續移植費用、復發費用及臨終費用。結果顯示 tisagenlecleucel 相較於救援性化療，於從私人醫院轉去公立醫院的病人而言，為具絕對優勢之治療選擇，有較低的成本及增加 2.78 個 QALYs，表示 tisagenlecleucel 相較於救援性化療而言為具成本效益之治療選擇[60]。

## 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 2020 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）之非何杰金氏淋巴瘤（C82~C85）病人數為 20,136 人，就醫人次為 316,296 人次，醫療費用為 2,278,314 千點[61]。

另根據國民健康署公告之 2019 年癌症登記報告顯示，非何杰金氏淋巴瘤之心發病人數為 2,967 人，其中為 B 細胞淋巴瘤之人數為 2,596 人，歸類為瀰漫性大 B 細胞淋巴

瘤之病人數則為 1,570 人[62]。

## (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[14]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[15]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤」並於 2022 年 4 月 15 日進行搜尋，除本品外，並未尋獲其他同適應症之藥品；若設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：瀰漫性」並於 2022 年 4 月 15 日止進行搜尋，共尋獲 rituximab 及 polatuzumab vedotin 二種與本品臨床地位近似之成分，其中 rituximab 於健保給付規定中，未限定其治療線別，僅限定須與 CHOP 或其他化學治療併用；而 polatuzumab vedotin 目前尚未納入健保給付。故以臨床地位而言，同樣未有合適核價參考品。

另外，本品之臨床試驗為公開標籤、十國多中心、第二期之單臂臨床試驗[63]，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，本報告認為無論本品是否屬突破創新新藥，皆無合適的核價參考品。

## (三) 財務影響

建議者預期本品納入健保給付後會用於經二線或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（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）的成人治療，未來五年使用人數於第一年約為 73 人至第五年約為 89 人，年度藥費於第一年約為 7.64 億元至第五年約為 9.31 億元，藥品觀點下之財務影響於第一年約為 7.49 億元至第五年約為 9.13 億元，總額觀點下之財務影響於第一年約為 7.50 億元至第五年約為 9.14 億元。

### 1. 臨床地位

建議者預期本品收載用於成人經二線或以上全身治療後之復發性或難治性 DLBCL 病人後，對健保而言會為「取代關係」，並會取代 Gem-Ox±R 或 BOMES±R 等救援性化療。

## 2. 目標族群推估

建議者參考癌登年報推估未來 2023 年至 2027 年之非何杰金氏淋巴瘤發生人數，並參考相關文獻假設約有 44.18% 病人屬於 DLBCL 病人，再依據市調公司分析 2002 年至 2018 年健保資料庫資料，預估約有 90.3% 病人會接受第一線治療，以及經第一線治療後屬難治性<sup>1</sup>之比例約為 16.3%，而經第一線治療後復發<sup>2</sup>之病人比例約為 20.7%；隨後，建議者參考專家意見假設有 85% 病人會接受第二線治療，並再依據市調公司分析健保資料庫之結果，假設有 43.2% 病人屬於難治性或復發，且依據臨床專家意見假設 70% 病人會進入第三線治療。以此估計未來五年目標族群人數於第一年約為 122 人至第五年約為 138 人。

## 3. 本品使用人數估計

建議者考量本品能夠執行 CAR-T 細胞治療之醫學中心數量較少，故假設本品市占率為 65% 至 70%，另考量並非所有病人在本品製造完成後皆可以接受治療，故參考相關研究假設約有 91% 病人最後可實際接受本品治療，以此估計未來五年使用本品人數於第一年約為 73 人至第五年約為 89 人。

## 4. 本品年度藥費

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 7.64 億元至第五年約為 9.31 億元。

## 5. 被取代藥費

建議者假設本品納入健保給付後會取代 Gem-Ox±R 或 BOMES±R 等救援性化療，治療組合藥費如下表。

治療組合	治療組合內容	單價	每次用量	總療程數	年度藥費
Gem-Ox±R	gemcitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> *		2	2	17.0 萬
	oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup>	5,520 元	2		
	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	38,887 元	2		
BOMES±R	BCNU 65mg/m <sup>2</sup>	1,800 元	2	2	28.1 萬
	vincristine 2 mg	306 元	4		
	etoposide 50 mg/m <sup>2</sup>	219 元	1		
	methylprednisolone 200 mg/m <sup>2</sup>	205 元	1		
	methotrexate 1,500 mg/m <sup>2</sup>	869 元	3		

<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。

	leucovorin 15 mg	104 元	1		
	G-CSF 400 g	1,835 元	1		
	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	38,887 元	2		

而在使用比例上，建議者假設有 70% 病人會接受 Gem-Ox±R 之治療，剩餘病人皆會接受 BOMES±R 治療，以此計算加權平均藥費約為 20.3 萬元，並以此估計未來五年被取代藥費於第一年約為 0.15 億元至第五年約為 0.18 億元。

## 6. 其他醫療費用

建議者除計算藥費外，另外考量如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 費用約 25,256 元、注射費 1,234 元、平均住院 2 天及 0.24 天 ICU 之住院費 2,896 元、CRS 及神經系統事件之不良事件處理費用 6,391 元等，以此估計未來五年本品所衍生的其他醫療費用於第一年約為 472 萬元至第五年約為 576 萬元。

而在施打救援性化療部分，則包含注射費、住院費及放療費用。注射費於 Gem-Ox±R 及 BOMES±R 分別為 2 天注射費 4,124 元及 28 天注射費 55,105 元；住院費於 Gem-Ox±R 及 BOMES±R 皆為平均住院 1.12 次，每次住院 9.1 天，費用約 10,595 元；放療費用約 4,535 元。以此估計未來五年救援性化療之其他醫療費用於第一年約為 394 萬元至第五年約為 480 萬元。

以此估計未來五年本品納入健保給付後之其他醫療費用於第一年增加約 78 萬元至第五年增加約 96 萬元。

## 7. 財務影響

建議者於藥費觀點下估計本品納入健保給付後五年之財務影響於第一年約為 7.49 億元至第五年約為 9.13 億元；而在總額觀點下之財務影響於第一年約為 7.50 億元至第五年約為 9.14 億元。

## 8. 敏感度分析

建議者另外針對接受第三線治療之病人比例增減 20% 進行敏感度分析，預估未來五年在藥費觀點下之財務影響於第一年約介於 6.05 億元至 9.03 億元之間，而至第五年約介於 7.29 億元至 10.88 億元之間；總額觀點下之財務影響於第一年約介於 6.06 億元至 9.04 億元之間，而至第五年約介於 7.29 億元至 10.89 億元之間。

建議者另針對本品市占率進行增減 10% 之敏感度分析，預估未來五年在藥費觀點下之財務影響於第一年約介於 6.26 億元至 8.62 億元之間，而至第五年約介於 7.80 億元

至 10.47 億元之間；總額觀點下之財務影響於第一年約介於 6.27 億元至 8.63 億元之間，而至第五年約介於 7.81 億元至 10.48 億元之間。

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

本報告經參考相關指引[64]並諮詢臨床專家，認為建議者假設本品納入健保給付後為「取代關係」之假設仍有疑慮，主要基於接受本品仍有治療失敗可能性，且此族群仍會依循現行治療指引接受後續治療，故本品納入健保給付後於此族群應為「新增關係」。因此，本報告認為本品納入健保給付後，對健保而言應為「合併新增與取代關係」。

而在取代品項設定上，建議者認為本品會取代化療組合 Gem-Ox±R 及 BOMES±R。本報告經諮詢臨床專家，考量 DLBCL 後線治療仍多以化療為主，但選擇上仍較無共識，基本上會以列於指引中之化療組合為主。本報告經參考相關指引後，發現建議者所設定之化療組合 BOMES 並未列於相關指引中；而 GemOx 之設定雖與本報告所諮詢之臨床專家意見不相同，但仍列於指引中可被用來使用之化療組合，故本報告認為尚可接受，惟該組合中成分 gemcitabine 及 oxaliplatin 皆為被健保給付用於 DLBCL，僅有合併使用之 rituximab 有被健保給付用於 DLBCL。

綜上所述，本報告認為本品納入健保給付後對健保應為「新增關係」與「取代關係」；取代藥品部分由於在健保署觀點下，多數化療組合中之成分並未被健保給付用於 DLBCL，雖本品會取代部分化療藥品，但由於價格較低應不會對財務造成大幅度影響。

## 2. 目標族群推估

建議者依據癌登年報之非何杰金氏淋巴瘤病人數，並參考相關研究推估 DLBCL 病人數，然本報告認為癌登年報已有 DLBCL 每年新發病人數，應無需從非何杰金氏淋巴瘤病人數開始推估，可直接參考癌登年報 DLBCL 病人數[62]。

另建議者依據市調公司分析健保資料庫之結果，假設 DLBCL 接受第一線治療之比例約為 90.3%，本報告參考 2019 年癌登年報非何杰金氏淋巴瘤中之 B 細胞淋巴瘤人數，排除未有首次醫療申報紀錄族群後，估計接受緩和照護及其他治療之比例約為 13.3%[62]，近似於建議者之參數，故認為建議者估計之參數應屬合理。

而於第一線及第二線治療無效或復發之族群，建議者同樣依據市調公司分析健保資料庫之結果分別設定為 37.0% 及 43.2%，本報告經諮詢臨床專家，認為建議者於健保資料庫分析之操作型定義符合臨床情況，故認為應屬合理。

另有關第一線治療失敗後約有 85% 病人會進入第二線治療部分，本報告經諮詢臨床專家，預估約有 15% 至 20% 病人不會接受下一線積極化療；另參考一篇於 2012 年發

表之國內單一中心研究，估計約有 78.6% 之 DLBCL 病人在接受第一線化療後屬部分反應 (partial response, PR) 或疾病穩定 (stable disease, SD) 會於第二線接受積極化療，其餘病人會選擇接受緩和化療 (4.9%) 或最佳支持性治療 (16.5%) [26]，故認為建議者假設之 85% 尚可接受。

而在第二線治療後進入第三線治療之比例部分，建議者假設約有 70% 病人，本報告經諮詢臨床專家，估計約有 50% 病人會接受第三線治療，顯示參數仍具有不確定性，因此，本報告於基礎分析中以建議者參數進行分析，並將此參數增減 20% 進行敏感度分析。

另外，建議者於人數推估並未考量治療時間所導致之病人年度轉移因素，因此，本報告參考國內研究，考量 PR 或 SD 之病人於開始接受第一線至接受第二線治療之時間中位數約為 176 日，而第二線治療之無事件存活中位數約為 10.7 個月 [26]。故假設所有符合目標族群設定之病人，皆會於隔年接受第三線治療。

另外依據 JULIET 試驗，病人族群包含 31% 曾接受 3 線抗腫瘤治療的病人及 21% 曾接受過 4 線至 6 線抗腫瘤治療之病人，顯示建議者未考量過去病人接受本品治療可能導致病人數低估之情形 [63]。本報告參考 CORAL extension 1 試驗結果，考量第三線救援性化療之一年 OS 已為 23% [43]，越為後線治療之效果可能會越差，且並非所有病人皆會接受後續治療，故本報告假設在本品納入健保給付的首年，往前回溯三年，符合經二線治療失敗之病人整體約有 10% 可能會再接受下一線治療。

最終，本報告於部分參數依據建議者之設定，另調整病人數推估方式，以 2015 年至 2019 年癌登年報之 DLBCL 病人數，採解釋力較高之線性模型 ( $R^2=0.63$ ) 推估未來 2023 年至 2027 年病人數；納入治療時間所導致的病人年度轉移因素；並考量過去病人可能於本品納入健保給付後接受本品治療之假設後，預估未來五年經二線以上治療復發或頑固性之病人數於第一年約為 183 人，而後第二年約為 146 人至第五年約為 158 人。

### 3. 本品使用人數估計

建議者依據國外經驗假設未來本品之市占率約為 65% 至 70%，而本報告經諮詢臨床專家，由於 CAR-T 治療的使用規範嚴格，在考量醫院量能之情況下，本品用於 DLBCL 的市占率約在 40% 至 50% 之間。故本報告於基礎分析中依據建議者設定之 65% 至 70% 進行估計，並以增減 20% 方式進行敏感度分析。

另外，建議者考量並非所有病人在本品製造完成後皆可以接受治療，故參考一篇以真實世界資料評估本品療效、安全性及用藥模式之研討會摘要結果，假設有 91% 病人可以持續接受本品治療。然本報告參考建議者提出之本土藥物經濟學評估研究之假設，僅設定 68.9% 病人最終會接受本品治療，且依據不同成本效益研究預估約介於 67% 至 71% 之間 [52, 53, 57, 60]，故本報告認為此參數具不確定性，且對財務影響程度較大，故以建

議者參數進行基礎分析，並參考 JULIET 試驗之 68.9% 進行敏感度分析。

本報告依據建議者設定之參數預估未來五年使用本品人數於第一年約為 109 人，而後於第二年約為 87 人至第五年約為 102 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 11.41 億元，而後於第二年約為 9.10 億元至第五年約為 10.67 億元。

#### 5. 被取代藥費

建議者於取代品項選擇上仍具有不確定性，且多數化療組合中之成分並未被健保給付用於 DLBCL，以 R-GemOx 為例，僅有 rituximab 有被給付用於 DLBCL，在依據建議者假設平均療程數為二療程之情況下，每人藥費約為 15 萬元。本報告另依據本品臨床試驗結果[63]，考量約有 60% 病人會於半年內快速惡化，此類病人仍須接受救援性化療，故本報告假設會取代現行治療之族群僅有 40%，以此估計未來五年被取代藥費於第一年約為 0.07 億元，而後第二年約為 0.05 億元至第五年約為 0.06 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。

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，但因 bendamustine 及 fludarabine 未被給付用於 DLBCL，而剩餘藥品僅有 cyclophosphamide；而白血球分離術參考項目代碼 93017C 之支付點數為 9,200 點，幹細胞移植冰凍保存則參考項目代碼 94208B 之支付點數為 19,732 點，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，但建議者僅計算有接受本品治療病人之費用。綜上所述，本報告假設本品納入給付後，連帶 bendamustine、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後，重新估計本品治療前費用約每人 5.6 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 6 千元。本報告考量不良事件處置費用較低，應不會對整體財務造成大幅度影響，故不納入後續計算。

綜上所述，本報告最後納入本品治療前相關費用，並預估未來五年本品治療前的費用於第一年約為 0.06 億元，而後第二年約 0.05 億元至第五年約 0.06 億元。

## 7. 財務影響

本報告經考量本品藥費、被取代藥費及其他醫療費用後，預估未來五年本品納入健保給付後，於藥品觀點下之財務影響於第一年約為 11.37 億元，而後第二年約為 9.07 億元至第五年約為 10.64 億元；當納入本品治療前費用後之總額觀點下財務影響於第一年約為 11.40 億元，而後第二年約 9.10 億元至第五年約為 10.67 億元。

## 8. 敏感度分析

- (1) 接受第三線治療之比例：本報告考量 DLBCL 病人於第二線治療失敗後，會持續接受第三線治療之比例具有不確定性，故以增減 20% 之方式進行敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約介於 8.24 億元至 14.60 億元，而後第二年約為 6.57 億元至 11.68 億元至第五年約為 7.61 億元至 13.66 億元。
- (2) 過去病人於本品給付首年接受本品治療比例：本報告考量過去病人於本品納入給付首年會接受本品治療之人數比例同樣具不確定性，故以基礎分析為 10% 之基礎下，以增減 5% 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 10.12 億元至 12.62 億元，而後第二年約為 9.07 億元至第五年約為 10.64 億元。
- (3) 本品市占率：本報告經諮詢臨床專家，考量其意見與建議者假設之市占率有所差異，故以增減 20% 之方式進行敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約介於 7.93 億元至 14.81 億元，而後第二年約為 6.36 億元至 11.89 億元至第五年約為 7.51 億元至 13.66 億元。
- (4) 可成功接受本品治療比例：建議者以真實世界資料結果設定最終可成功接受本品治療之比例約為 91%，本報告考量臨床試驗結果約為 69%，故以此進行敏感度分析，預估未來五年藥品觀點下之財務影響於第一年約為 8.55 億元，而後第二年約為 6.88 億元至第五年約為 8.03 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，評估本品相較於救援性化療用於經二線治療失敗之 DLBCL 成年病人遞增 QALYs、遞增成本與遞增 ICER 分別為 2.56 QALYs、5,459,026 元及 2,133,853 元/QALY gained。當設定 WTP 為三倍人均 GDP 進行敏感度分析時，顯示本品相較於救援性化療約有 62.3% 之機率會符合成本效益。

本報告認為建議者於比較策略未含蓋所有可能，且於參數設定上並未說明其引用之參數來源是否可符合我國情境，對於成本參數之設定係以藥品給付協議後之價格作為基礎分析之計算，與比較策略基礎不一致，也將未被健保給付用於相關適應症之藥費納入後續分析，且未提供其他醫療費用之項目代碼，致使本報告認為建議者引用之數據正確性仍有疑慮。建議者也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，也未提供可供驗證之模型，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊有限，執行品質為尚可。

### (二) 財務影響

建議者預期本品納入健保給付後會用於經二線或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 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的成人治療，未來五年使用人數於第一年為 73 人至第五年為 89 人，年度藥費於第一年約為 7.64 億元至第五年約為 9.31 億元，藥品觀點下之財務影響於第一年約為 7.49 億元至第五年約為 9.13 億元，總額觀點下之財務影響於第一年約為 7.50 億元至第五年約為 9.14 億元。

本報告經參考相關指引及諮詢臨床專家，認為建議者於臨床地位上應為「合併新增與取代關係」，且對被取代品項之設定 (藥費計算、被取代人數等)、第二線治療後進入第三線治療之比例、未考量過去病人接受本品治療之可能及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，考量對財務影響程度較小，最終納入本品治療前費用進行後續計算。

本報告經調整人數推估方式、納入過去病人、調整被取代藥費之計算方式並將部分的其他醫療費用不予列計，預估未來五年本品納入健保給付後於藥品觀點下之財務影響於第一年約為 11.37 億元，而後第二年約為 9.07 億元至第五年約為

10.64 億元；當納入本品治療前費用後之總額觀點下財務影響於第一年約為 11.40 億元，而後第二年約 9.10 億元至第五年約為 10.67 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 - B-Cell Lymphomas (version 1. 2022). National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). Published 2022. Accessed March 07, 2022.
2. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26 Suppl 5: v116-125.
3. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2020; 26(7): 1247-1256.
4. 花大鈞, 徐慶珮. 淋巴瘤概論. *台北市醫師公會會刊* 2020; 65(4): 51-57.
5. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer journal (Sudbury, Mass)* 2020; 26(3): 176-185.
6. Cancer Fact Sheets - Non-Hodgkin lymphoma. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>. Published 2020. Accessed Nov. 08, 2021.
7. 107 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=13498>. Published 2021. Accessed Oct. 19, 2021.
8. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 2019; 133(15): 1652-1663.
9. Zhao H, Wei J, Wei G, et al. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13(1): 42.
10. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 2018; 378(5): 449-459.
11. Tu S, Huang R, Guo Z, et al. Shortening the ex vivo culture of CD19-specific CAR T-cells retains potent efficacy against acute lymphoblastic leukemia without CAR T-cell-related encephalopathy syndrome or severe cytokine release syndrome. *American journal of hematology* 2019; 94(12): E322-e325.

12. 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. *Annals of hematology* 2021; 100(4): 1003-1012.
13. Wang J, Duan X, Yang L, et al. Comparison of Survival Between Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis. *Cell transplantation* 2020; 29: 963689720975397.
14. 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 Oct. 12, 2021.
15. 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 Nov. 11, 2021.
16. 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.
17. Mehrabadi AZ, Ranjbar R, Farzanehpour M, et al. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022; 146: 112512.
18. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal* 2021; 11(4): 69.
19. ClinicalTrials.gov - Find a study. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/>. Published 2022. Accessed March 26, 2022.
20. CADTH Optimal Use Report - Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-cell Lymphoma: Recommendations. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/node/113049>. Published 2019. Accessed Oct. 12, 2021.
21. 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 Jan. 17, 2020.
22. 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.
23. 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/$File/1519-Final%20PSD-April%202019_redacted.pdf). Published 2019. Accessed March 28, 2022.
  24. Public Summary Document - Application No. 1519.1 - Tisagenlecleucel for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Medical Services Advisory Committee, Australian Government. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2B10F9A03293BC8CA2583CF001C7A4D/\\$File/1519.1%20Final%20updated%20PSD%20Nov%2019\\_redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2B10F9A03293BC8CA2583CF001C7A4D/$File/1519.1%20Final%20updated%20PSD%20Nov%2019_redacted.pdf). Published 2019. Accessed Jan. 17, 2022.
  25. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [TA567]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567>. Published 2019. Accessed Oct. 12, 2021.
  26. Hung MH, Yu YB, Huang YC, et al. Patients with diffuse large B cell lymphoma in partial response or stable disease after first-line R-CHOP: the prognostic value of the absolute lymphocyte count and impact of autologous stem cell transplantation. *Annals of hematology* 2012; 91(12): 1907-1915.
  27. Cho SF, Liu YC, Hsiao HH, et al. Investigation on treatment strategy, prognostic factors, and risk factors for early death in elderly Taiwanese patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Scientific reports* 2017; 7: 44282.
  28. Cheng CL, Liu JH, Chou SC, Yao M, Tang JL, Tien HF. Retrospective analysis of frontline treatment efficacy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of haematology* 2018; 101(1): 28-37.
  29. Huang HH, Hsiao FY, Chen LJ, Chen HM, Ko BS. Women with diffuse large B cell lymphoma benefit more from rituximab-containing chemotherapy. *Journal of Women's Health* 2019; 28(2): 203-211.
  30. Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; (9).
  31. Meng J, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 698607.
  32. Thuresson P-O, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of

- the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Advances in therapy* 2020; 37(12): 4877-4893.
33. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *Molecular and clinical oncology* 2020; 13(4): 33.
  34. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(26): 2545-2554.
  35. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2018; 380(1): 45-56.
  36. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2021; 22(10): 1403-1415.
  37. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood advances* 2020; 4(4): 629-637.
  38. Goto H, Makita S, Kato K, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *International journal of clinical oncology* 2020; 25(9): 1736-1743.
  39. 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 Nov. 08, 2021.
  40. Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. A Systematic Review of Health Technology Assessments of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies in Young Compared With Older Patients. *Value Health* 2022; 25(1): 47-58.
  41. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(27): 4184-4190.
  42. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(36): 4462-4469.
  43. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens

- in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation* 2016; 51(1): 51-57.
44. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(2): 216-221.
  45. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.
  46. 細胞治療技術施行計畫申請須知及相關注意事項. 衛生福利部醫事司. <https://dep.mohw.gov.tw/doma/cp-4127-53109-106.html>. Published 2022. Accessed April 12, 2022.
  47. 臺大醫院率先全臺即刻起提供 CAR-T 治療. Global Bio & Investment 環球生技. Published 2022. Accessed April 13, 2022.
  48. Novartis expands Kymriah® manufacturing footprint with first-ever approved site for commercial CAR-T cell therapy manufacturing in Asia. NOVARTIS. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-expands-kymriah-manufacturing-footprint-first-ever-approved-site-commercial-car-t-cell-therapy-manufacturing-asia>. Published 2020. Accessed March 03, 2022.
  49. [C2H1902] Tisagenlecleucel (Kymriah). Naitonal Institute of Public Health (NIPH). <https://c2h.niph.go.jp/en/results/C2H1902.html>. Published 2021. Accessed Feb. 26, 2022.
  50. Hélène Denis, Lucie Sagot, Sophie Negellen, Marianne Duperray. Real-life monitoring of innovative immunotherapies - Focus on patients treated with CAR-T cells. Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC). <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp9/innovative-immunotherapies-real-life-monitoring.pdf>. Published 2021. Accessed April 07, 2022.
  51. 癌症臨床診療指引 - 淋巴癌. 台北醫學大學. <https://www.cancertaipei.tw/wp-content/uploads/2022/03/09%E6%B7%8B%E5%B7%B4%E7%99%8C-%E4%B8%AD.pdf>. Published 2021. Accessed April 13, 2022.
  52. Wakase S, Teshima T, Zhang J, et al. Cost Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in Japan. *Transplantation and cellular therapy* 2021; 27(6): 506.e501-506.e510.
  53. Cher BP, Gan KY, Aziz MIA, et al. Cost utility analysis of tisagenlecleucel vs salvage chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's healthcare system perspective. *Journal of*

- Medical Economics* 2020; 23(11): 1321-1329.
54. Kymriah (tisagenlecleucel) - Summary of opinion. European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/kymriah>.  
Published 2022. Accessed April 12, 2022.
  55. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2021.
  56. Agarwalla P, Ogunnaike EA, Ahn S, et al. Bioinstructive implantable scaffolds for rapid in vivo manufacture and release of CAR-T cells. *Nature Biotechnology* 2022.
  57. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, Barnes JI, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(24): 2105-2119.
  58. 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.
  59. Qi CZ, Bollu V, Yang H, Dalal A, Zhang S, Zhang J. Cost-Effectiveness Analysis of Tisagenlecleucel for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Clin Ther* 2021; 43(8): 1300-1319.e1308.
  60. Wang XJ, Wang YH, Li SCT, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's private insurance payer's perspective. *J Med Econ* 2021; 24(1): 637-653.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2019; 380(1): 45-56.
  64. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-Cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). Published 2021. Accessed Oct. 12, 2021.

65. Zhang Z, Lu M, Qin Y, et al. Neoantigen: A New Breakthrough in Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2021; 12.
66. Immunotherapy. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6678.00.pdf>. Published 2021. Accessed Oct. 12, 2021.
67. Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, Duran R, Digkila A. Imaging of tumour response to immunotherapy. *Eur Radiol Exp* 2020; 4(1): 2-2.
68. 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 Dec. 20, 2021.
69. 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 Dec. 20, 2021.
70. 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.
71. Jia H, Han W. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CART-19) for hemotological malignancies therapy. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2016; 37(2): 164-168.
72. 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.
73. Akhoundi M, Mohammadi M, Sahraei SS, Sheykhasan M, Fayazi N. CAR T cell therapy as a promising approach in cancer immunotherapy: challenges and opportunities. *Cellular oncology (Dordrecht)* 2021; 44(3): 495-523.
74. 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.
75. 張裕享. CAR-T 免疫細胞療法. 2018; 53. Available from: <https://ntuhmc.ntuh.gov.tw/epaper-53th.htm>.
76. 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.
77. Hughes-Parry HE, Cross RS, Jenkins MR. The Evolving Protein Engineering in the Design of Chimeric Antigen Receptor T Cells. *International journal of molecular sciences* 2019; 21(1).

78. Abreu TR, Fonseca NA, Gonçalves N, Moreira JN. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 2020; 319: 246-261.
79. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *American journal of hematology* 2021; 96(10): 1295-1312.
80. Kersten MJ, Spanjaart AM, Thieblemont C. CD19-directed CAR T-cell therapy in B-cell NHL. *Current opinion in oncology* 2020; 32(5): 408-417.
81. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Current research in translational medicine* 2020; 68(4): 159-170.
82. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(31): 3490-3496.
83. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(31): 3506-3512.
84. Maurer MJ, Ghesquière H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1066-1073.
85. Ahmed MA, Chihara D, Vargas N, et al. Outcome of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Second Salvage Therapy: MD Anderson Experience. *Hematological Oncology* 2015; 33: 279-280.

## 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[65]。

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 1 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[66]。

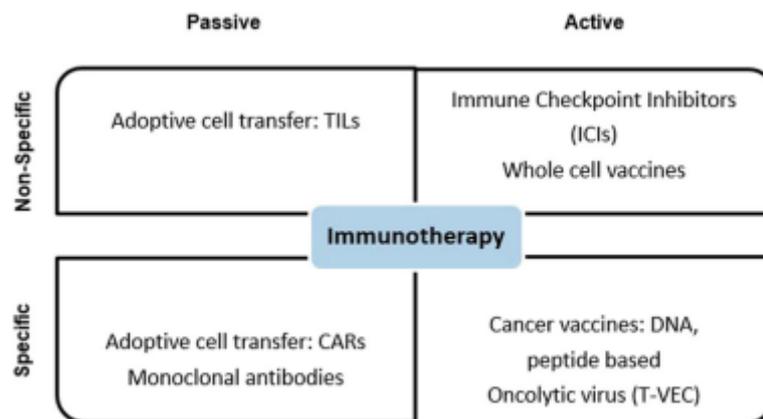


圖 1、癌症的免疫療法[67]

過去數十年，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，在接受這類療法期間或之後疾病進展。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[68]。

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 2 所示。

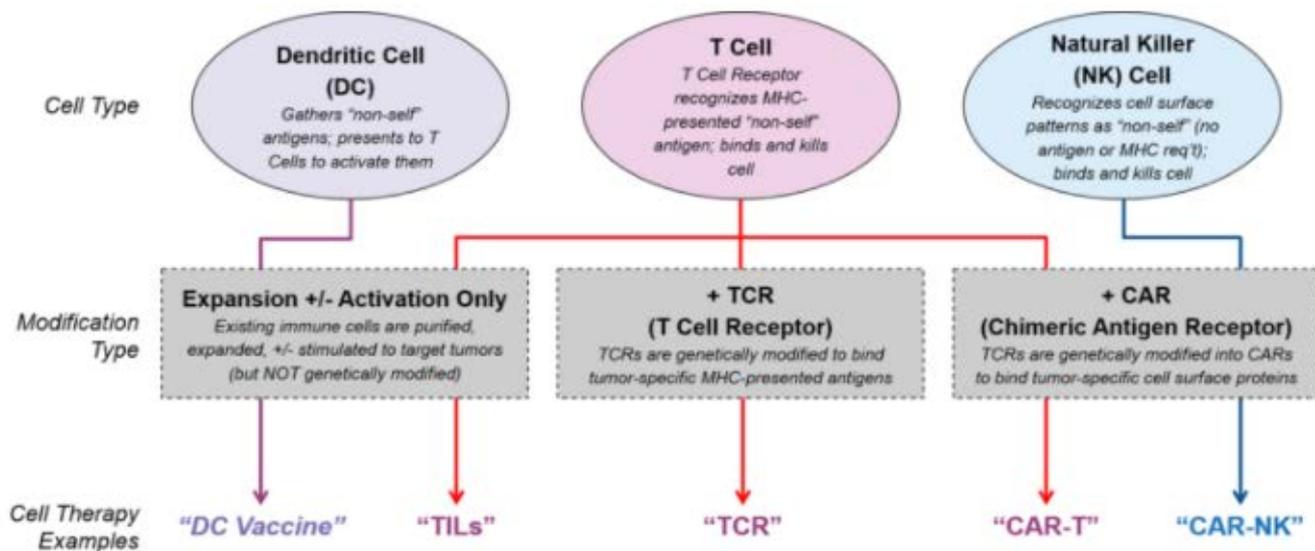


圖 2、細胞免疫療法所使用的免疫細胞與其療法[69]

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 3 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>[68, 72]。

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，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，

<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[70]。

<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[71]。

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 4 所示[72, 73]。

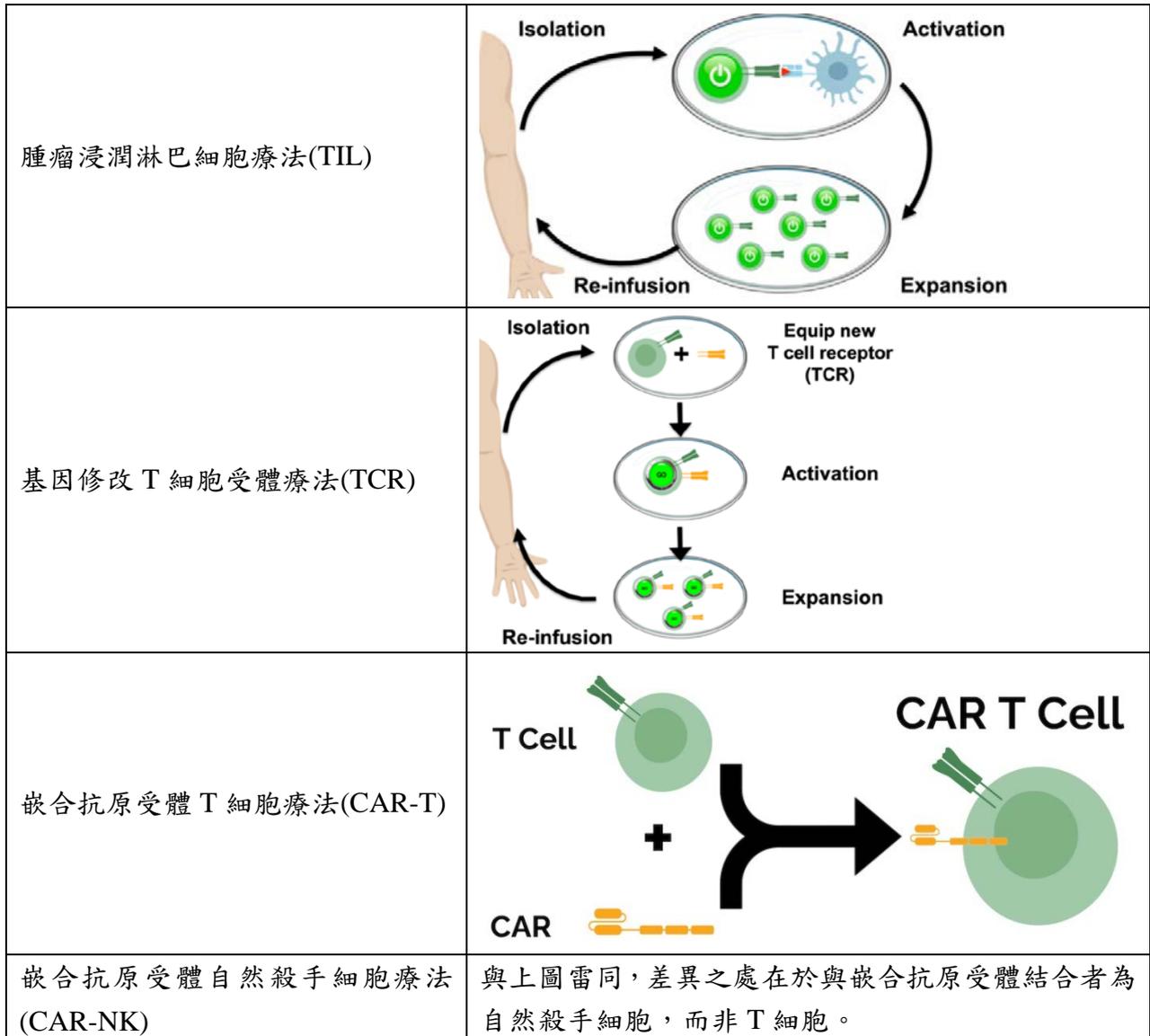


圖 3、四種細胞免疫療法的作用原理[68]

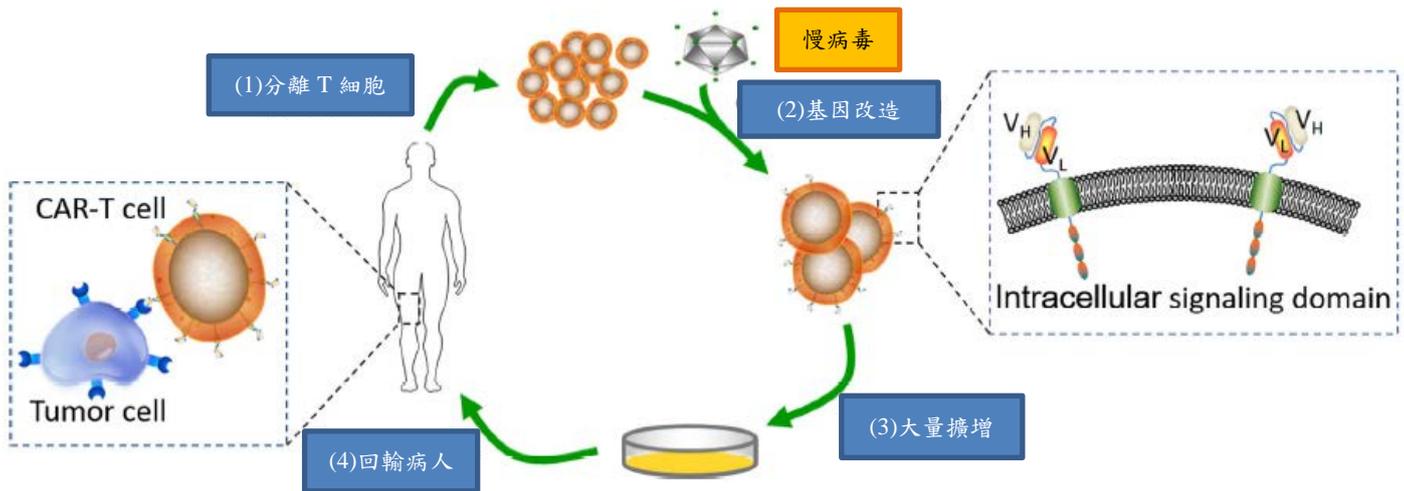


圖 4、CAR-T 細胞療法的執行步驟[72]

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 5 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 5、圖 6 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 5 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 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[74]。

<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[71, 75]。

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 5 所示[72, 73, 77]。

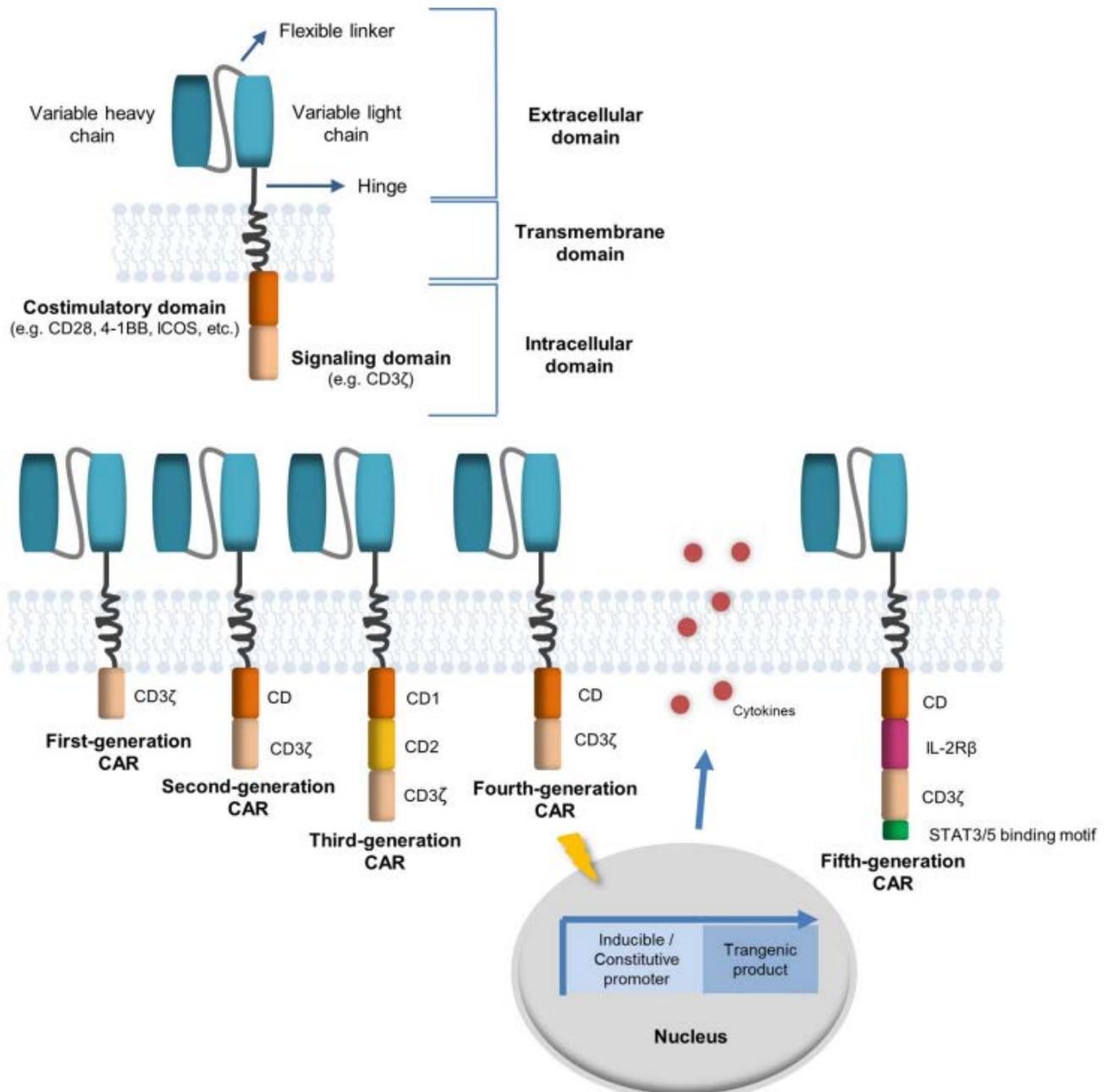


圖 5、第一代至第五代 CAR-T 細胞療法[78]

<sup>f</sup> 由圖 6 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[76]。

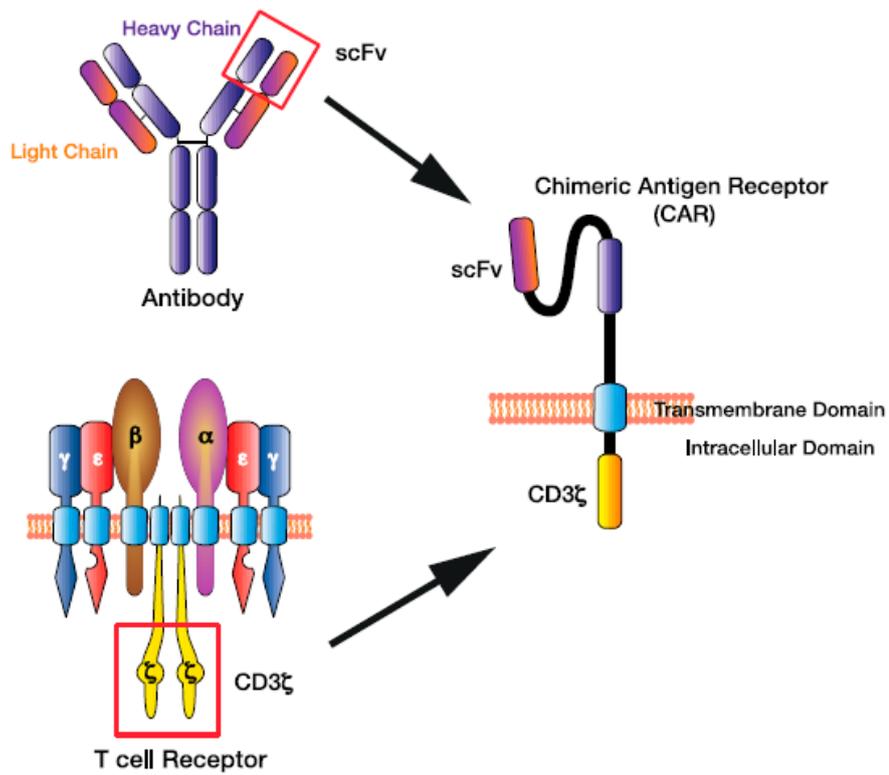


圖 6、CAR-T 細胞設計理念[77]

附錄表一、美國國家癌症資訊網治療指引(NCCN guideline) 2022 年第二版\*[1]

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的治療流程											
第一線	R-CHOP or CHOP like				R-CHOP or CHOP like						
復發(relapse)或難治(refractory)											
治療反應評估	第一線治療後 12 個月內出現復發 或初次治療無效(primary refractory)				第一線治療後 12 個月以上才出現復發						
第二線	欲接受 CAR-T 療法		不適合接受 CAR-T 療法		欲接受移植			不適合接受移植			
	Yescarta w bridging therapy (實證及共識等級第 1 級)		加入臨床試驗，或 接受第二線治療 <sup>§</sup> ，或 姑息性放射療法(ISRT)，或 最佳支持療法		接受第二線治療 <sup>§</sup>			加入臨床試驗，或 接受第二線治療 <sup>§</sup> ，或 姑息性放射療法(ISRT)，或 最佳支持療法			
治療反應評估	-		完全反應	部分反應	無反應或 疾病進展	完全反應	部分反應	無反應或 疾病進展	完全反應	部分反應	無反應或 疾病進展
鞏固治療/ 額外處置	持續追蹤 <sup>¶</sup>		持續追蹤 <sup>¶</sup>	進入第三線		au±ISRT or (category 1) 臨床試驗 or al±ISRT ↓ 持續追蹤 <sup>¶</sup>	CAR-T or au±ISRT or 臨床試驗 or al±ISRT ↓ 持續追蹤 <sup>¶</sup>	進入第三線	持續追蹤 <sup>¶</sup>	進入第三線	
第三線	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CAR-T 療法(如果之前沒有使用過)</li> <li>● 若不適合接受 CAR-T 療法，其他選擇包括針對復發或難治性病況之其他(alternative)全身性療法 (如果之前沒有使用過)，或加入臨床試驗，或姑息性放射療法(palliative ISRT)，或最佳支持療法</li> </ul>						→	如果治療達到完全反應或部分反應，考慮給予[異體移植±ISRT]			

縮寫：al, allogeneic hematopoietic cell transplant (異體移植)；au, autologous stem cell rescue (自體移植)；ISRT, involved site radiation therapy (病灶放射線療法)。

\* 各項建議的實證及共識等級如非特別指出皆為 2A 級(category 2A)。

§ 第二線治療選擇，詳如後頁表格整理。

¶ 持續追蹤後，若病人僅達部分反應，或出現疾病復發或進展，則進入第三線治療。

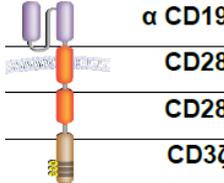
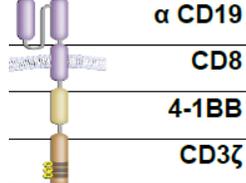
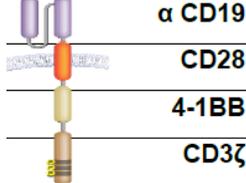
NCCN 指引建議治療選擇*[1]	
第一線	<p>推薦首選</p> <p>RCHOP (<u>rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone</u>) (實證及共識等級第 1 級)</p>
	<p>其他建議選擇</p> <p>調整劑量之 EPOCH (<u>etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin</u>) + rituximab</p>
	<p>鞏固療法(optional)</p> <p>年齡 60 至 80 歲之長者，可以給予 lenalidomide 維持治療(實證及共識等級第 2B 級)</p>
第二線	<p>欲接受移植者</p> <p>1. 推薦首選(按照字母先後順序排列)</p> <p>(1) DHA (<u>dexamethasone, cytarabine</u>) + 含鉑藥品 (carboplatin 或 cisplatin 或 oxaliplatin) ± rituximab</p> <p>(2) GDP (<u>gemcitabine, dexamethasone, cisplatin</u>) ± rituximab，或(<u>gemcitabine, dexamethasone, carboplatin</u>) ± rituximab</p> <p>(3) ICE (<u>ifosfamide, carboplatin, etoposide</u>) ± rituximab</p> <p>2. 其他建議選擇(按照字母先後順序排列)</p> <p>(1) ESHAP (<u>etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin</u>) ± rituximab</p> <p>(2) GemOx (<u>gemcitabine, oxaliplatin</u>) ± rituximab</p> <p>(3) MINE (<u>mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide</u>) ± rituximab</p>
	<p>不適合接受移植者</p> <p>1. 推薦首選(按照字母先後順序排列)</p> <p>(1) GemOx ± rituximab</p> <p>(2) Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab</p> <p>(3) Tafasitamab-cxix + lenalidomide</p> <p>2. 其他建議選擇</p>

	NCCN 指引建議治療選擇*[1]
	(1) CEOP ( <u>cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone</u> ) ± rituximab (2) DA-EPOCH ± rituximab (3) GDP ± rituximab 或 ( <u>gemcitabine, dexamethasone, carboplatin</u> ) ± rituximab (4) <u>Gemcitabine, vinorelbine</u> ± rituximab (實證及共識等級第 3 級) (5) Rituximab
第三線	1. CAR-T 療法 (1) Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) (2) Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) (3) Tisagenlecleucel (Kymriah) 2. Loncastuzimab tesirine-lpyl 3. Selinexor (僅用於病人已接受過兩線全身性療法；包含病人在移植或 CAR-T 療法後復發者)
接受 CAR-T 療法前之過渡性療法(bridging options) → 在 CAR-T 細胞製作完成可以使用前，一般接受一至多個療程。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DHA (<u>dexamethasone, cytarabine</u>) + 含鉑藥品 (carboplatine 或 cisplatin 或 oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>2. GDP ± rituximab，或(<u>gemcitabine, dexamethasone, carboplatin</u>) ± rituximab</li> <li>3. GemOx (<u>gemcitabine, oxaliplatin</u>) ± rituximab</li> <li>4. ICE (<u>ifosfamide, carboplatin, etoposide</u>) ± rituximab</li> <li>5. Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab (bendamustine 僅能在病人已完成白血球分離術[leukapheresis]後，始考慮給予或額外給予)。</li> </ol>	

\* 各線治療選擇如果沒有特別註明，則其實證及共識等級皆為 2A 級(category 2A)。

附錄表二、CAR-T 療法之臨床試驗結果與真實世界使用概況\* [79-81]

基於不同 CAR-T 療法之產品基本結構、製備方法/流程/所需時間、樞紐試驗設計等背景情況皆不盡相同，以下內容僅供參考之用。目的是希望藉此讓讀者一窺目前國際間已上市且較常使用之三項 CAR-T 療法的基礎資料。不同 CAR-T 療法之間的相對療效與相對安全性比較，仍應以直接比較研究(head-to-head study)結果為準。

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
結構			
CAR			
跨膜區			
共刺激訊號區			
T細胞活化區			
上市時間(USFDA)	2017	2018	2021
上市許可適應症 (USFDA)	Treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma. Axicabtagene ciloleucel is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.	For the treatment of pediatric and young adult patients (age 3-25 years) with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse. Adult patients with relapsed or refractory (r/r) large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, high grade B-cell lymphoma and DLBCL arising from follicular lymphoma.	For the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified (including DLBCL arising from indolent lymphoma), high-grade B-cell lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, and follicular lymphoma grade 3B.

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
DLBCL 樞紐試驗	ZUMA-1 第 1/2 期、單臂、公開標籤、多中心臨床試驗，在美國與以色列進行。	JULIET 第 2 期、單臂、公開標籤、多國(10 國)、多中心臨床試驗。	TRANSCEND 第 1 期、單臂、公開標籤、多中心臨床試驗，在美國進行。
受試者納入條件	年齡 18 歲以上，確診為 DLBCL、HGBCL、tFL、PMBCL，屬於第一線治療無效、第二線或後線治療無效、自體移植後一年內復發者。	年齡 18 歲以上，確診為復發或難治性 DLBCL、HGBCL、tFL，屬於接受二線或以上治療後復發或治療無效、不適合接受自體移植或自體移植後復發者。	年齡 18 歲以上，確診為 DLBCL、HGBCL、tFL、PMBCL、FL3B，以及其他變化型(transformed)慢性(indolent)組織型態分類之淋巴瘤，經過二線或以上治療無效或復發者。與淋巴瘤相關之中樞神經系統疾病、先前接受過異體移植不具移植對抗宿主疾病(或自移植到接受白血球分離術已 90 天且持續服用免疫抑制劑者)。
受試者排除條件	中樞神經系統疾病、ECOG $\geq 2$ 、先前接受過異體移植或過抗 CD-19 療法者、6 週內接受過自體移植者。	中樞神經系統疾病(active)、ECOG $\geq 2$ 、先前接受過異體移植或抗 CD-19 療法者、同意接受自體移植者。	略
CAR-T 細胞劑量	$2 \times 10^6$ /kg (最大劑量 $2 \times 10^8$ /kg)	$0.1 \times 10^8$ /kg ~ $6 \times 10^8$ (固定劑量)	$0.5 \times 10^8$ /kg ~ $1.5 \times 10^8$ (CD4+:CD8+=1:1)
白血球分離術	在美國境內，用新鮮樣本直接製作	冷凍保存樣本直到需要製作時	在美國境內，用新鮮樣本直接製作
過渡性療法	不允許使用	允許使用	允許使用

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
(bridging therapy)		(由醫師根據病人病況及過往治療始決定療法)	(由醫師根據病人病況及過往治療始決定療法)
以門診方式進行	不允許	允許	允許
納入受試者人數	119 人	165 人	344 人
接受 CAR-T 輸注者	第 1 期試驗階段 7 人 第 2 期試驗階段 101 人 108/119 (91%)	主要族群(main cohort) 95 人(美國廠製造) 次族群(cohort A) 16 人(歐洲廠[德國]製造) 111/165 (67%)	294 人 294/344 (85%)
受試者基礎資料	101 人	115 人	269 人
年齡(中位數)(範圍)	58 (23 to 76)歲	56 (22 to 76)歲	63 (18 to 86)歲
年齡≥65 歲比例	24%	23%	42%
腫瘤第 III/IV 期比例	85%	76%	---
身體健康狀況 ECOG	0 to 1 100%	0 to 1 100%	0 to 1 100% ; 2+ 1%
二線(含)以上治療無效比例	98% (其中 2% 為首次治療無效者) (其中亦包含自體移植後 12 個月內疾病復發者)	55%	67% (其中亦包含自體移植後 12 個月內疾病復發者)
曾接受過自體移植	21%	49%	33%
曾接受過幾線治療 (中位數)(範圍)	3 (IQR 2 to 4)	3 (1 to 6)	3 (1 to 8)
接受過第 1 線治療	3%	5%	---
接受過第 2 線治療	28%	44%	---
接受過≥3 線治療	69%	51%	---

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
接受過 $\geq 4$ 線治療	---	20%	26%
接受過渡性療法比例	0%	90%	59%
部分療效評估指標	101 人	115 人	256 人
反應持續時間 (中位數)(95%CI)	NR (10.9 to NE)	NR (10.0 to NE)	NR (8.6 to NE)
在試驗第 12 個月時， 持續有反應的比例	---	65 % (49 to 78%)	54.7% (46.7 to 62.0%)
在試驗第 24 個月時， 持續有反應的比例	---	---	52.1% (43.6 to 49.8%)
整體存活時間 (中位數)(95%CI) (計畫主持人的評估結果)	NR (12.8 to NE)	11.1 月 (6.6 to 23.9 月)	21.1 月 (13.3 to NR)
在試驗第 12 個月時， 整體存活的比例	59.0% (49.0 to 68.0%)	48.2% (38.6 to 57.1%)	57.9% (51.3 to 63.8%)
在試驗第 24 個月時， 整體存活的比例	50.5% (40.2 to 59.7%)	40.1% (30.7 to 49.1%)	44.9% (36.5 to 52.9%)
無疾病惡化存活時間 (中位數)(95%CI) (計畫主持人的評估結果)	5.9 月(3.3 to 15.0 月)	NR	6.8 月 (3.3 to 14.1 月)
在試驗第 12 個月時， 無疾病惡化存活比例	44% (34.0 to 53.0%)	在試驗第 3 個月時治療有反應者，在試驗第 24 個月的 無疾病惡化存活比例為 83% (74 to 96%)。	44.1% (37.3 to 50.7%)

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
在試驗第 24 個月時， 無疾病惡化存活比例	在試驗第 3 個月時治療有反應者，在試驗第 24 個月的 無疾病惡化存活比例為 72% (56 to 83%)。	---	42.1% (35.0 to 48.9%)
追蹤時間	27.1 月	32.6 月	12.0 to 17.5 月 (病人反應持續時間此一指標追蹤時間為 12 個月，無 疾病惡化存活時間追蹤 12.3 月，整體存活時間追蹤 17.5 個月。)
部分安全性評估指標	108 人	111 人	269 人
治療細胞激素釋放症候群(CRS)和/或神經系統事件(neurological events, NE)比例			
Tocilizumab	43%	14%	20%
Corticosteroids	27%	10% (corticosteroid+tocilizumab)	21%
加護病房	---	24%	4%
血球減少(cytopenias)情況持續的比例 (定義:ZUMA-1 症狀至試驗第 30 天尚未解決；JULIET 症狀至試驗第 30 天尚未解決；TRANSCEND 症狀至試驗第 29 天尚未解決)			
任何血球減少 等級 $\geq$ 3 級， $\geq$ 28 天	38%	32%	37%
嗜中性白血球低下 等級 $\geq$ 3 級， $\geq$ 28 天	26%	24%	60%
嗜中性白血球低下 等級 $\geq$ 3 級， $\geq$ 3 個月	11%	0%	---
貧血 等級 $\geq$ 3 級， $\geq$ 28 天	10%	---	37%
貧血	3%	---	---

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
等級 $\geq$ 3級， $\geq$ 3個月			
血小板減少症 等級 $\geq$ 3級， $\geq$ 28天	24%	41%	27%
血小板減少症 等級 $\geq$ 3級， $\geq$ 3個月	7%	38%	---
感染比例 等級 $\geq$ 3級	28%	20%	12%
腫瘤溶解症後群 等級 $\geq$ 3級	1%	1%	1%
$\gamma$ 免疫球蛋白低下 等級 $\geq$ 3級	0%	---	0%
與治療相關死亡	2% (一位病人因為噬血球性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis)死亡，一位病人在 CRS 期間因為心臟驟停死亡。)	0%	1% (一位病人因為瀰漫性肺泡損傷死亡)
<b>真實世界數據</b>			
<b>援引文獻</b> (作者、文獻發表年代，接受 CAR-T 治療人數)  CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research 國際血液和骨髓移植研究 中心	1. Nastoupil et al. 2018 (165 人) 2. Pasquini et al. 2019 (453 人) (CIBMTR study) 3. Jacobson et al. 2018 (65 人) 4. Main et al. 2019 (27 人) 5. Schaefer et al. 2019 (28 人) 6. Riedell et al. 2019 (149 人) 7. Lin et al. 2020 (36 人) 8. Bennani et al. 2019 (15 人)	1. Schaefer et al. 2019 (4 人) 2. Riedell et al. 2019 (75 人) 3. Jaglowski et al. 2019 (70 人) 4. Chong et al. 2019 (13 人) 5. Lin et al. 2020 (13 人) 6. Frigault et al. 2019 (8 人)	未查獲相關資訊

商品名 (成分)	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah (tisagenlecleucel)	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)																														
樞紐試驗與真實世界數據表現差異 – 療效	<table border="1"> <caption>Yescarta Efficacy Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>CR (%)</th> <th>PR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZUMA-1</td> <td>~60</td> <td>~25</td> </tr> <tr> <td>Nastoupil et al</td> <td>~50</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR</td> <td>~50</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>Riedell et al</td> <td>~40</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>Bannani et al</td> <td>~30</td> <td>~15</td> </tr> </tbody> </table>	Study	CR (%)	PR (%)	ZUMA-1	~60	~25	Nastoupil et al	~50	~30	CIBMTR	~50	~20	Riedell et al	~40	~15	Bannani et al	~30	~15	<table border="1"> <caption>Kymriah Efficacy Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>CR (%)</th> <th>PR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JULIET</td> <td>~40</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR</td> <td>~40</td> <td>~25</td> </tr> <tr> <td>Riedell</td> <td>~40</td> <td>~10</td> </tr> </tbody> </table>	Study	CR (%)	PR (%)	JULIET	~40	~15	CIBMTR	~40	~25	Riedell	~40	~10	---
Study	CR (%)	PR (%)																															
ZUMA-1	~60	~25																															
Nastoupil et al	~50	~30																															
CIBMTR	~50	~20																															
Riedell et al	~40	~15																															
Bannani et al	~30	~15																															
Study	CR (%)	PR (%)																															
JULIET	~40	~15																															
CIBMTR	~40	~25																															
Riedell	~40	~10																															
樞紐試驗與真實世界數據表現差異 – 安全性: CRS 部分	<table border="1"> <caption>Yescarta CRS Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>CRS (any grade) (%)</th> <th>gr 3-5 CRS (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZUMA-1</td> <td>~90</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>Nastoupil et al</td> <td>~90</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>Jacobson et al</td> <td>~95</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR</td> <td>~85</td> <td>~15</td> </tr> </tbody> </table>	Study	CRS (any grade) (%)	gr 3-5 CRS (%)	ZUMA-1	~90	~15	Nastoupil et al	~90	~10	Jacobson et al	~95	~15	CIBMTR	~85	~15	<table border="1"> <caption>Kymriah CRS Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>CRS (%)</th> <th>gr 3-5 CRS (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIANA</td> <td>~75</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR (ALL)</td> <td>~60</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>JULIET</td> <td>~60</td> <td>~20</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR (NHL)</td> <td>~50</td> <td>~10</td> </tr> </tbody> </table>	Study	CRS (%)	gr 3-5 CRS (%)	ELIANA	~75	~45	CIBMTR (ALL)	~60	~15	JULIET	~60	~20	CIBMTR (NHL)	~50	~10	---
Study	CRS (any grade) (%)	gr 3-5 CRS (%)																															
ZUMA-1	~90	~15																															
Nastoupil et al	~90	~10																															
Jacobson et al	~95	~15																															
CIBMTR	~85	~15																															
Study	CRS (%)	gr 3-5 CRS (%)																															
ELIANA	~75	~45																															
CIBMTR (ALL)	~60	~15																															
JULIET	~60	~20																															
CIBMTR (NHL)	~50	~10																															
樞紐試驗與真實世界數據表現差異 – 安全性: 神經毒性部分	<table border="1"> <caption>Yescarta Neurotoxicity Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Neurotoxicity (%)</th> <th>gr 3-5 neurotoxicity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZUMA-1</td> <td>~65</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>Nastoupil et al</td> <td>~70</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>Jacobson et al</td> <td>~75</td> <td>~40</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Neurotoxicity (%)	gr 3-5 neurotoxicity (%)	ZUMA-1	~65	~30	Nastoupil et al	~70	~35	Jacobson et al	~75	~40	<table border="1"> <caption>Kymriah Neurotoxicity Data</caption> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Neurotoxicity (%)</th> <th>gr 3-5 neurotoxicity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELIANA</td> <td>~40</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR (ALL)</td> <td>~30</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>JULIET</td> <td>~20</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>CIBMTR (NHL)</td> <td>~15</td> <td>~5</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Neurotoxicity (%)	gr 3-5 neurotoxicity (%)	ELIANA	~40	~15	CIBMTR (ALL)	~30	~10	JULIET	~20	~10	CIBMTR (NHL)	~15	~5	---			
Study	Neurotoxicity (%)	gr 3-5 neurotoxicity (%)																															
ZUMA-1	~65	~30																															
Nastoupil et al	~70	~35																															
Jacobson et al	~75	~40																															
Study	Neurotoxicity (%)	gr 3-5 neurotoxicity (%)																															
ELIANA	~40	~15																															
CIBMTR (ALL)	~30	~10																															
JULIET	~20	~10																															
CIBMTR (NHL)	~15	~5																															

\*表格內“---”代表未報導該項指標; DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma): 瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤; HGBCL (high-grade B-cell lymphoma): 高惡性度淋巴瘤; tFL (DLBCL arising from transformed follicular lymphoma): 由濾泡型淋巴瘤變化為瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤; PMBCL (primary mediastinal B-cell lymphoma): 原發性縱膈腔大 B 細胞淋巴瘤; FL3B: 濾泡型淋巴瘤第 3 級 (grade 3); IQR (inter quartile range): 四分位距; NE (not estimate): 無法估算; NR (not reached): 95% CI (confidence interval): 95% 信賴區間; cytokine release syndrome (CRS): 細胞激素釋放症候群; neurological events (NE): 神經系統

附錄表三、澳洲給付 tisagenlecleucel 條件<sup>§</sup>

<b>Indication:</b>	<b>Relapsed or refractory CD19-positive:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)</li> <li>• <i>Grade 3B follicular lymphoma (3BFL)</i></li> <li>• primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL);</li> <li>• transformed follicular lymphoma (TFL)</li> </ul>
<b>Treatment criteria:</b>	Patient must be treated in a tertiary public hospital with appropriate credentials AND Patient must be treated by a haematologist working in a multi-disciplinary team specialising in the provision of CAR-T cell therapy AND Patient must not have uncontrolled infection, including uncontrolled HIV or active hepatitis B or C infection AND Patient must not have primary CNS lymphoma AND Patient must not have uncontrolled secondary CNS disease, or secondary CNS disease anticipated to be uncontrolled at the time of lymphocyte infusion.
<b>Clinical criteria:</b>	<b>FOR DLBCL, 3BFL and PMBCL:</b> The condition must have <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) relapsed after autologous stem cell transplantation; or</li> <li>(ii) have relapsed after, or be refractory to, at least two prior systemic therapies</li> </ul> <b>FOR TFL:</b> <i>After disease transformation</i> , the condition must have <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) relapsed after <i>autologous stem cell transplantation</i>, or</li> <li>(ii) <i>have relapsed after, or be refractory to, at least two prior systemic therapies administered after disease transformation</i></li> </ul> <b>FOR ALL INDICATIONS:</b> Patient must have a WHO performance status of 0 or 1 AND Patient must have sufficient organ function, including: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Renal function: Creatinine clearance &gt;40mL/min, serum ALT/AST &lt;5 x ULN and total bilirubin &lt;2 x ULN</li> <li>ii. Cardiac function: absence of symptomatic heart failure (i.e. NYHA grade &lt;2), cardiac left ventricular ejection fraction &gt;= 40%, or supplementary functional tests and cardiology assessment demonstrating adequate cardiopulmonary reserve.</li> <li>iii. Pulmonary function: Baseline peripheral oxygen saturation &gt;91% on room air, in the absence of anaemia</li> </ul> AND The treatment team must consider the patient's condition can be effectively managed during lymphocyte collection and manufacturing, to allow for the absence of rapidly progressive disease at the time of lymphocyte infusion.

<sup>§</sup> 參考資料：Public Summary Document - Application No. 1676 – Amendments to eligibility criteria for tisagenlecleucel for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma – amend clinical criteria for patients with Transformed Follicular Lymphoma (TFL) and propose inclusion of patients with grade 3B follicular lymphoma (3B FL). Medical Services Advisory Committee, Australian Government. Available from: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/AEF1231F2AF46C4ACA2586E9000770DE/\\$File/1676%20Final%20PSD%20-%20July%202021\\_redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/AEF1231F2AF46C4ACA2586E9000770DE/$File/1676%20Final%20PSD%20-%20July%202021_redacted.pdf). Published September 2021. Accessed Jan. 17, 2022.

附錄表四、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2022	20220322	#1 'tisagenlecleucel'	27
		#2 'kymriah'	2
		#3 #1 or #2	27
		#4 MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	3430
		#5 #3 and #4	2
		#6 MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees	741
		#7 chemotherapy	88854
		#8 taiwan	9218
		#9 #6 and #7 and #8	0
		<b>Search: tisagenlecleucel Filters: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review</b>	173
		("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields]) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (ft[Filter]))	
PubMed 1950-2022	20220322	<b>Search: ((tisagenlecleucel) OR (kymriah)) AND (lymphoma)</b>	109
		<b>Filters: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review</b>	
		(("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields] OR "kymriah"[All Fields])) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (ft[Filter]))	
		<b>Search: ((Kymriah) OR (tisagenlecleucel)) AND (lymphoma)</b>	11
		<b>Filters: Full text, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial</b>	
		(("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields] OR "kymriah"[All Fields] OR "tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields])) AND ("lymphoma"[MeSH Terms]	

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	
		<b>Search: ((Kymriah) OR (tisagenlecleucel)) AND (lymphoma)</b>	7
		<b>Filters: Full text, Meta-Analysis, Systematic Review</b>	
		(("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields] OR "kymriah"[All Fields] OR ("tisagenlecleucel"[Supplementary Concept] OR "tisagenlecleucel"[All Fields])) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphoma s"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
		<b>Search: (("B cell lymphoma") AND (chemotherapy)) AND (taiwan) Filters: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review</b>	26
		("B cell lymphoma"[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 ("taiwan"[MeSH Terms] OR "taiwan"[All Fields] OR "taiwan s"[All Fields] OR "taiwans"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	
Embase	20220322	#1 ('relapse'/exp OR refractory) AND 'diffuse large b cell lymphoma'/exp AND 'tisagenlecleucel t'/exp AND ('clinical study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp)	288
1950-2022		#2 #2 AND 'human'/de AND 'article'/it	44
		#3 ('relapse'/exp OR refractory) AND 'diffuse large b cell lymphoma'/exp AND 'tisagenlecleucel t'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	11
		#4 #3 AND 'human'/de AND 'article'/it	1

附錄表五、Juliet 試驗與 SCHOLAR-1 試驗、CORAL 試驗的基礎資料重點摘要表 - 用於 DLBCL 病人\*

試驗名稱 作者/發表年代	試驗設計	試驗 人數	受試者納入條件	試驗藥物	評估指標	試驗結果
樞紐試驗						
Juliet study (2019)(2021) [35, 36]	公開標籤、10 國 多中心、第二 期、單臂臨床試 驗	115/ 165	復發或難治性之成年 DLBCL 病人: 年齡 18 歲以上、ECOG 0-1、先前曾經接 受過兩線(含)以上治療(包含 rituximab 以 及一項 anthracycline), 病人係於自體移植 後復發, 或無法接受自體移植。同時也納 入 follicular lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with MYC rearrangement plus rearrangement of BCL2, BCL6 or both genes.	Tisagenlecleucel single IV infusion	主要: overall response rate (ORR) 次要: duration of response (DOR), OS, AE	自 2015 年 7 至 12 月, 共納入 165 位受試者, 其中, 111(67%)位接受 Tis; 至 2020 年 2 月, 則有 115 位 受試者接受 Tis (全分析群體), 追 蹤時間(中位數) 40.3 個月 (IQR 37.8 to 43.8)。ORR 53.0% (95% CI 43.5 to 62.4; 61/115), 其中, 39% 達到 CR。OS (中位數) 11.1 個月 (95% CI 6.6 to 23.9), 其中, 在試 驗第 3 或 6 個月達到 CR 者, 其 DOR 或 OS 尚無法估算。最常見不 良事件為 CRS (57%), 無治療相關 死亡。
與對照組相關的研究						
CORAL study (2010)(2012) [41, 42]	12 國多中心、第 三期之隨機分派 臨床試驗 (含前後兩次隨機 分派)	396	18-65 歲、CD20+、ECOG 0 to 1、B 細胞 NHL (含 DLBCL)、適合接受移植, 在接受 第一線(CHOP like)療法後復發或未達 CR 者(即第一線治療無效或治療後復發)。	R1→ R-ICE 或 R-DHAP; 治療三 個療程後有反應 者, 接受 [ASCT+BEAM], 無反應者試驗停 止。 R2→ 針對接受	R1: ORR (CR & PR) R2: ASCT 兩年 後之 EFS	試驗始於 2003 年, 德法為主要參 與試驗的國家。R-ICE 組 202 人, 受試者年齡(中位數)為 55 歲。在 治療三個療程之後, 兩組 ORR 比 例相近(R-ICE 63.5% [95% CI 56 to 70] vs. R-DHAP 62.8% [95% CI 55 to 69])。在追蹤時間(中位數)27 個月時, 兩組之 3 年 EFS (26% vs 35%)與 OS (47% vs 51%)相近。最 常見的 SAE 為感染, 兩組比例皆 約 16%。追蹤時間(中位數)達 44 個月時, ASCT 後之 EFS,

試驗名稱 作者/發表年代	試驗設計	試驗 人數	受試者納入條件	試驗藥物	評估指標	試驗結果
				ASCT 受試者，隨機分派至 [rituximab 組] 或 [觀察組]。		ristuximab 組 52%、觀察組 53%。
CORAL study – extension 1 (2016) [43]	回溯性分析	203	回溯性分析 CORAL 試驗中，接受試驗藥品後，未能進一步接受移植者的數據。	---	---	203 位無法接受移植者，追蹤時間(中位數)為 30.1 個月，年齡(中位數) 55.0 歲，接受第三線治療的 ORR 為 39% (ITT 分析)。其中，CR 27%、PR 12%。這些病人中，有 31.5% 後續仍嘗試移植(ASCT 56, allogeneic SCT 8)。整個分析族群的 OS (中位數)為 4.4 個月，有移植者的 OS 為 11.1 個月、沒有移植者的 OS 為 3.3 個月。
CORAL study – extension 2 (2017) [44]	回溯性分析	75	回溯性分析 CORAL 試驗中，接受二線治療後進一步接受移植，之後病況再度復發者的數據。	---	---	分析族群之年齡(中位數)為 56.1 歲，追蹤時間(中位數) 32.8 個月。針對第三線治療(ICE、DHAP、CHOP-like、含 gemcitabine、其他)，ORR 為 44%，其中，32% 為 CR；OS (中位數)為 10.0 個月，第一年的存活比例為 39.1%。
Scholar-1 study (2017) [45]	回溯性分析源自多個國家的四項研究(包含六篇文獻， <u>個別研究資</u>	523/ 636	refractory DLBCL 病人(含 transformed follicular lymphoma [TFL]、primary mediastinal B-cell lymphoma)。治療無效定義為(1)第一線治療 $\geq$ 四個療程後疾病進	略	反應率、OS (自治療無效後開始給予救援療法開始估算)	所有納入分析的病人中，先前接受過 1 線化療與移植者占 28%、接受過 2 至 3 線化療與移植者占 49%、接受過 4 線(含)以上化療與移植者 <1%。 四項研究納入的 refractory DLBCL

試驗名稱 作者/發表年代	試驗設計	試驗 人數	受試者納入條件	試驗藥物	評估指標	試驗結果
	訊如下之灰體字 內容)		展，或(2)接受前線治療兩個療程後疾病狀態穩定，或(3)自體移植後 12 個月內復發。病人必須曾經接受過一項 anti-CD20 antibody 藥品以及一項蒽環類藥品 (anthracyclines) 為處方。			病人之治療反應率相近，(分析 523 人)範圍在 20~31%之間，統合的反應率為 26%。其中，CR 範圍在 2~15% 之間。針對 refractory DLBCL 病人的 OS (中位數)為 6.3 個月(95% CI 5.9 to 7.0；分析 603 人)；一年存活比例為 28%，兩年的存活比例為 20%。次族群分析顯示，二線或後線治療無效者的 OS(中位數) 6.1 個月，一年存活比例為 26%，兩年的存活比例為 17%；ASCT 後 12 個月內復發者的 OS(中位數) 6.2 個月，一年存活比例為 32%、兩年為 19%。
CORAL study (2010)(2012) [41, 42]	第三期之隨機分 派臨床試驗	170/ 396	同前，略	略	治療反應率	Scholar-1 study 分析治療反應率的病人數為 170 人，病人年齡(中位數)為 54 歲、15% ECOG 2 to 4。病人曾接受過的化療或 ASCT 線數(1 線: 28%；2 至 3 線: 46%；≥4 線: 0%)。病人屬於初次治療無效者 28%；≥ 2 線治療無效者 46%；12 個月內 ASCT 後復發者 26%)。治療反應率為 31%，其中 CR 15%。
NCIC-CTG LY.12 (2014) [82]	多國多中心之隨 機分派臨床試驗 (共有加拿大(26)、美 國(10)、澳洲(1)、義	219/ 619	年齡 18 歲以上、以 WHO 分類法屬高惡性 度淋巴瘤病人。先前曾接受過 ≤3 線療 法，且其中一項療法必須為蒽環類藥物。 Scholar-1 study 攫取其中 219 位 DLBCL 病	比較 GDP 與 DHAP，做為在 ASCT 前之二線 治療藥物表現。	共同主要評估 (1)兩個療程後 的反應率，以及 (2)接受移植的	Scholar-1 study 分析治療反應率的病人數為 106 人，病人年齡(中位數)為 55 歲、11% ECOG 2 to 4。追蹤時間(中位數)為 53 個月。病人曾接受過的化療或 ASCT 線數(1

試驗名稱 作者/發表年代	試驗設計	試驗 人數	受試者納入條件	試驗藥物	評估指標	試驗結果
	大利(18)多個中心參與)		人的數據。		比例。	線: 51%; 2至3線: 21%; ≥4線: 0%)。病人屬於初次治療無效者 51%; ≥2線治療無效者 21%; 12個月內 ASCT 後復發者 28%)。治療反應率為 26%, 其中 CR 2%。(LY.12 研究以 ITT 分析法比較 GDP vs DHAP)四年之 EFS (HR 0.99, 95% CI 0.82 to 1.21, P=0.95), OS (HR 1.03, 95% CI 0.83 to 1.28, P=0.78)
IA/MC (2014)(2014) [83, 84]	前瞻性觀察性研究	82/ 941	資料源自兩個 database: (1) <u>Molecular Epidemiology Resource cohort</u> 美國 University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence 之 Molecular Epidemiology Resource (MER) 資料庫, 主要收納在 9 個月內被確診為淋巴瘤的病人資料。文獻所分析者, 為資料庫內 2002-2009 年間, 680 位新診斷為 DLBCL 的病人數據。 (2) <u>Lyon cohort</u> 法國 Lyon 之 Leon Berard Cancer Center 的資料庫, 主要收納淋巴系惡性腫瘤病人資料。文獻所分析者, 為資料庫內 1998-2009 年間, 261 位新診斷為 DLBCL 的病人數據。	(1) 病人皆已接受過蒽環類藥物處置。 (2) 同上	治療反應率、OS	Scholar-1 study 分析治療反應率的病人數為 82 人, 病人年齡(中位數)為 60 歲、24% ECOG 2 to 4。追蹤時間(中位數)為 53 個月。病人曾接受過的化療或 ASCT 線數(1線: 24%; 2至3線: 50%; ≥4線: 1%)。病人屬於初次治療無效者 24%; ≥2線治療無效者 51%; 12個月內 ASCT 後復發者 24%)。治療反應率為 26%, 其中 CR 7%。(ITT 分析法 GDP vs DHAP)四年之 EFS (HR 0.99, 95% CI 0.82 to 1.21, P=0.95), OS (HR 1.03, 95% CI 0.83 to 1.28, P=0.78)
MDACC (2015)	觀察性研究	165	納入經第一線含 rituximab 化療處置後, 治療無效或復發, 在給予含鉑類之化療救援	不明	治療反應率	Scholar-1 study 分析治療反應率的病人數為 82 人, 病人年齡(中位數)56 歲, 76%屬 DLBCL、10%屬

試驗名稱 作者/發表年代	試驗設計	試驗 人數	受試者納入條件	試驗藥物	評估指標	試驗結果
[85]			藥物後仍治療無效，已接受第二項救援處 置的 DLBCL 或 TFL 病人。			ECOG 2 to 4。病人曾接受過的化 療或 ASCT 線數(1 線: 0% ; 2 至 3 線: 90% ; ≥4 線: 0%)。病人屬於 初次治療無效者 0% ; ≥2 線治療 無效者 90% ; 12 個月內 ASCT 後 復發者 0%)。治療反應率為 20% , 其中 CR 7%。 對二線或後線治療無效者對化療 處置的反應率為 20% , 其中 , 7% 為 CR。
源自美國 MD Anderson Cancer Center 的觀察性研究。資料本身為研討會摘要，查無任何詳細數據。此處內容源自 Scholar-1 study 文獻中的數據。						

\*ASCT: autologous stem cell transplantation ; AE: adverse events ; BEAM: (BCNU, etoposide, ara-C, melphalan) ; CRS: cytokine release syndrome ; CR/PR: (complete/partial) response ; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma ; EFS: event-free survival ; NHL: non-Hodgkin lymphoma ; OS: overall survival

附錄表六、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 "lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "diffuse large b cell lymphoma"[All Fields]	29,891
		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 "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit	980,745

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
		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	18
Embase	2022.03.10	1 'diffuse large b cell lymphoma'/exp	20,280
		2 'tisagenlecleucel t'/exp	1,014
		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)	248,603
		4 #1 and #2 and #3	53
Cochrane Library	2022.03.10	1 (diffuse large b cell lymphoma) 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 Title Abstract Keyword	6

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
CRD	2022.03.10	1	Results for: (diffuse large b cell lymphoma) 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	(diffuse large b cell lymphoma) 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