

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Gazyva®

學名：obinutuzumab

事由：

1. 有關羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將健保已收載用於濾泡性淋巴瘤治療之 Gazyva®（成分為 obinutuzumab，以下簡稱本品），擴增給付與 chlorambucil 併用於治療「先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者」一案，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 2 月函請財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估，以供後續研議參考。
2. 本報告依據民國 112 年 7 月本品最新健保支付價更新財務影響推估。

完成時間：民國 112 年 12 月 12 日

評估結論

一、療效評估

（一）療效參考品

經考量我國具適應症、健保已給付藥品，及其相關給付規定後，本報告認為針對本案藥品治療組合（合併 obinutuzumab, chlorambucil）於建議者目標給付族群「Rai Stage III/IV（或 Binet C 級）或 Rai stage I/II（或 Binet A/B 級）併有疾病相關免疫性症候，且不適合接受含 fludarabine 治療之慢性淋巴球性白血病患者」的第一線治療，主要療效參考品有 3 項：（1）單用 chlorambucil；（2）合併 rituximab, chlorambucil；（3）合併 rituximab, bendamustine。

（二）主要醫療科技評估組織評論與建議

主要醫療科技評估組織認為合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於比較對象 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil 有其臨床效益，惟英國 NICE 認為合併 obinutuzumab, chlorambucil 用於可接受合併 rituximab, bendamustine 的病人族群時不具成本效益。在安全性方面，各國亦皆認為合併 obinutuzumab, chlorambucil 較差，但仍在可控制範圍內。

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	於民國 104 年 1 月公告建議給付於不適用 fludarabine 治療之先前未曾接受治療的慢性淋巴性白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）病人。 【建議理由】

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>評估主要依據為 CLL 11 試驗，委員會認為相比單獨使用 chlorambucil 或合併 <u>rituximab, chlorambucil</u>，合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 具有臨床淨效益（PFS 顯著改善且具統計顯著性；與合併 <u>rituximab, chlorambucil</u> 相比之 OS 雖無統計上顯著差異，但均未到達）。安全性部分，雖合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 有較多輸注相關反應，但委員會認為可預期並可處理。</p>											
PBAC（澳洲）	<p>於民國 104 年 3 月根據廠商重新提交之經濟評估資料，並簽訂風險分攤協議下，建議給付用於先前未接受過治療的 CD20 陽性 CLL 患者。</p> <p>【給付條件】</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">給付條件</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">治療標準</td> </tr> <tr> <td>須符合下列所有條件：</td> </tr> <tr> <td>A. 限用於 CD 20 陽性的 CLL 患者。</td> </tr> <tr> <td>B. 必須是先前未曾接受治療者。</td> </tr> <tr> <td>C. 不適用含 fludarabine 為療法的患者。</td> </tr> <tr> <td>D. Obinutuzumab 必須與 chlorambucil 合併使用。</td> </tr> <tr> <td>E. 肌肝酸清除率 CrCl \geq 30 ml/min。</td> </tr> <tr> <td>F. 累積疾病評估量表（cumulative illness rating scale, CIRIS） > 6 分（排除 CLL 誘發的疾病或器官損傷）或 CrCl < 70 ml/min。</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;">停藥標準</td> </tr> <tr> <td>若治療期間疾病出現惡化必須中斷治療</td> </tr> </table>	給付條件	治療標準	須符合下列所有條件：	A. 限用於 CD 20 陽性的 CLL 患者。	B. 必須是先前未曾接受治療者。	C. 不適用含 fludarabine 為療法的患者。	D. Obinutuzumab 必須與 chlorambucil 合併使用。	E. 肌肝酸清除率 CrCl \geq 30 ml/min。	F. 累積疾病評估量表（cumulative illness rating scale, CIRIS） > 6 分（排除 CLL 誘發的疾病或器官損傷）或 CrCl < 70 ml/min。	停藥標準	若治療期間疾病出現惡化必須中斷治療
給付條件												
治療標準												
須符合下列所有條件：												
A. 限用於 CD 20 陽性的 CLL 患者。												
B. 必須是先前未曾接受治療者。												
C. 不適用含 fludarabine 為療法的患者。												
D. Obinutuzumab 必須與 chlorambucil 合併使用。												
E. 肌肝酸清除率 CrCl \geq 30 ml/min。												
F. 累積疾病評估量表（cumulative illness rating scale, CIRIS） > 6 分（排除 CLL 誘發的疾病或器官損傷）或 CrCl < 70 ml/min。												
停藥標準												
若治療期間疾病出現惡化必須中斷治療												
NICE（英國）	<p>於民國 104 年 6 月公告，建議給付合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 用於「先前未接受過治療的 CLL 成年病人，且具有共病症、不適用含全劑量（full-dose）fludarabine 療法者」。</p> <p>【給付條件】</p> <p>A. 不適合以 bendamustine 為基礎治療者。</p> <p>B. 廠商願意提供患者可近性方案（patient access scheme）給予折扣。</p>											
<p>註：CrCl, creatinine clearance，肌酸酐清除率 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。</p>												

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三) 相對療效與安全性

經電子資料庫搜尋後，本報告獲得一項多國多中心、三臂、開放性第三期之 CLL 11 臨床試驗。此試驗目的為分析以合併 obinutuzumab, chlorambucil (G-Clb)、單用 chlorambucil (Clb) 或合併 rituximab, chlorambucil (R-Clb) 作為須接受治療 (Binet stage C 或具有症狀者) 之 CLL 病人的第一線治療其臨床療效與安全性。此試驗分為兩個階段 (stage 1 and stage 2)，先比較 G-Clb 與 Clb，R-Clb 與 Clb 之無惡化存活期差異，再比較 G-Clb 與 R-Clb 間差異。相關資訊簡要摘錄如下表。

病人特性	共納入 781 名病人，三組間之基期臨床特徵並無顯著差異；年齡中位數為 73 歲，CrCl 中位數為 62 ml/min，CIRS 中位分數為 8 分，82% 的人有超過 3 種共病症。				
相對療效		G-Clb 組 (n=238)	Clb 組 (n=118)	G-Clb 組 (n=333)	R-Clb 組 (n=330)
		Stage 1a		Stage 2	
		主要療效指標：無惡化存活 [數據時間截點：106 年 10 月]			
	中位數	31.1 個月	11.1 個月	28.9 個月	15.7 個月
	HR (95% CI); p-value	0.21 (0.16 至 0.28) ; p<0.0001		0.49 (0.41 至 0.58) ; p<0.0001	
		次要療效指標：整體存活 [數據時間截點：106 年 10 月]			
	中位數	NR	66.7 個月	NR	73.1 個月
	HR (95% CI); p-value	0.68 (0.49 至 0.94) ; p=0.0196		0.76 (0.60 至 0.97) ; p=0.0245	
	中位數	NR		66.7 個月	
		次要療效指標：反應率 (response rate) [數據時間截點：102 年 5 月]			
整體反應率	77.3%	31.4%	78.4%	65.1%	
p-value	<0.001		<0.001		
相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> 不良事件常見於含單株抗體之組別 (G-Clb 組與 R-Clb 組)，其中三級以上不良事件又以 G-Clb 組更常見。 任何嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE) 的病人比例在三組間相似。 G-Clb 組相較於 R-Clb 組與 Clb 組較常發生輸注相關反應 (10% vs. 2% 與 0%)、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。 G-Clb 組有 20% 的人於第一次輸注 obinutuzumab 後發生第三、四級輸注相關反應，但 G-Clb 組相較於 R-Clb 組有較高的比例因輸注相關反應而停止治療 (停止治療比例分別為 7% 及 <1%)。 				
CI: confidence interval ; HR: hazard ratio ; NR: not reach					

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在試驗之外，另納入一項網絡統合分析；其目的為比較 CLL 健康狀態較差 (unfit) 病人第一線治療之 PFS 與 OS，研究納入須滿足五項標準中之一項：CIRS 中位分數 > 6 分、CrCl 中位數 ≤ 70 ml/min、存在共病症、年齡中位數 ≥ 70 歲、沒有全劑量 (full-dose) 的 fludarabine 在對照組。主要比較分析結果如下表。部分結果不具統計顯著差異且可信區間 (credible interval, CrI) 寬廣，且合併 obinutuzumab, chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine 兩組之共同對照組合併 rituximab, chlorambucil 在兩項試驗間效果亦有明顯差異，因此宜作謹慎解讀。

合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> vs. 其他治療	PFS (HR [CrI])	OS (HR [CrI])
單用 chlorambucil	0.19 [0.14 至 0.25]	0.48 [0.30 至 0.78]
單用 fludarabine	0.20 [0.13 至 0.31]	0.35 [0.07 至 1.86]
合併 <u>ofatumumab, chlorambucil</u>	0.33 [0.23 至 0.49]	0.53 [0.28 至 1.04]
合併 <u>rituximab, chlorambucil</u>	0.43 [0.34 至 0.54]	0.81 [0.52 至 1.26]
合併 <u>rituximab, bendamustine</u>	0.81 [0.49 至 1.33]	0.81 [0.37 至 1.78]

(四) 醫療倫理

查無系統性收集之相關資訊可供參考。本報告參考主要醫療科技評估組織所收集之病友意見摘要如下。

病友團體強調 CLL 之症狀顯著影響生活品質。此外，由於 CLL 尚無法治癒，故目前治療目標應為控制病情，更應著重在無惡化存活期的改善。整體而言，病友期待在有可接受之安全性下，有更新的治療選擇。

二、財務影響

1. 建議者預期本品併用 chlorambucil (以下簡稱 obinutuzumab, chlorambucil) 擴增給付於不適合接受 fludarabine 的 CLL 病人之第一線治療後，將取代單用 chlorambucil、rituximab, chlorambucil、rituximab, bendamustine 等現有第一線治療組合；建議者主要以癌症登記年報中接受治療之 CLL 病人數為基礎，並以文獻中符合 CCI 共病指數 > 1 之比例 (53%) 計算具合併症之病人數，取代現有治療之比例則以市調資料進行推估。
2. 本報告經檢視建議者引用之資料來源並以健保資料庫進行驗證後，認為建議者之財務影響估算大致合理，惟給付條件中「具有合併症」一詞未有明確定義，該比例較具不確定性。本報告主要更新癌症登記年報至最新數據，並調整評估年度，另亦針對「具有合併症」之比例進行敏感度分析。
3. 值得注意的是，Calquence (acalabrutinib) 已於 112 年 2 月藥品共同擬訂會議中同意以簽訂藥品給付協議方式納入健保給付，用於具 17p 缺失的 CLL 病人之第

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一線治療。惟本報告評估期間該藥品之給付尚未生效，且與本品適用範圍不完全相同，故未將其納入評估，但本品之使用是否會受 Calquence (acalabrutinib) 影響仍待後續追蹤。

項目	建議者 (112 年至 116 年)	查驗中心 (113 年至 117 年)
基礎分析		
本品使用人數	10 人至 26 人	12 人至 31 人
本品年度藥費	759 萬元至 1,974 萬元	911 萬元至 2,354 萬元
<u>obinutuzumab,</u> <u>chlorambucil</u> 年度藥費	775 萬元至 2,015 萬元	930 萬元至 2,403 萬元
財務影響	339 萬元至 939 萬元	393 萬元至 1,100 萬元
敏感度分析		
參數調整	目標人數採複合成長率	合併症比例調整為 76%
本品使用人數	13 人至 41 人	17 人至 44 人
本品年度藥費	987 萬元至 3,113 萬元	1,291 萬元至 3,341 萬元
<u>obinutuzumab,</u> <u>chlorambucil</u> 年度藥費	1,008 萬元至 3,178 萬元	1,318 萬元至 3,410 萬元
財務影響	445 萬元至 1,463 萬元	631 萬元至 1,553 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品擴增給付於 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人。本報告根據本品 112 年 7 月生效的最新健保支付價，推估未來五年本品新增使用人數為第一年 12 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年 866 萬元至第五年 2,236 萬元，本品合併 chlorambucil 的年度藥費約為第一年 884 萬元至第五年 2,285 萬元，考量本品取代現有治療藥費推估之財務影響約為第一年 356 萬元至第五年 1,002 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案申請藥品癌即瓦® (Gazyva®)，主成分為 obinutuzumab (以下簡稱本案藥品)，目前我國衛生福利部許可之適應症包含：慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)；濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 兩項。其中，針對慢性淋巴球性白血病，本案藥品須與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者。

現健保已給付本案藥品用於治療濾泡性淋巴瘤，給付條件：限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤患者；需經事前審查核准後使用 (詳細給付條件詳如表一)。

羅氏大藥廠股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議擴增給付 Gazyva® (obinutuzumab) 併用 chlorambucil 治療「先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者」。詳細 Gazyva® 許可適應症與本次建議擴增給付之內容請見表一。

表一、Gazyva® 許可適應症與建議擴增給付適應症與其給付條件

商品名稱	Gazyva® 癌即瓦®	藥品成分	obinutuzumab
含量規格劑型	注射液劑；1000 mg/ 40 mL/ vial		
許可適應症	<ul style="list-style-type: none"> 慢性淋巴球性白血病與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。 濾泡性淋巴瘤與化療藥物併用作為誘導治療，並續以 Gazyva 單藥維持治療，適用於先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤 (FL) 患者。與 bendamustine 併用並續以 Gazyva 單藥維持治療，適用於先前曾接受含 rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤 (FL) 患者。 		
建議修訂 健保給付條件	<p>濾泡性淋巴瘤 (FL)</p> <ol style="list-style-type: none"> 限用於第一次接受含 rituximab 治療後治療無效或治療結束後 6 個月內復發的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma) 患者。 需經事前審查核准後使用： <ol style="list-style-type: none"> 首次申請限 6 個療程 (共 8 次治療)，且需與 bendamustine 併用。 經治療後達 partial remission 或 complete remission 病患可 		

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>續申請 obinutuzumab 單一藥物維持治療，每次申請最多 12 個月(6 個療程)，每 12 個月須進行疾病評估，若病情惡化應即停止使用。</p> <p>(3) 每位病人最多給付 24 個月(12 個療程) 維持治療。</p> <p>3. 病患曾使用本藥物後再復發或惡化時，不得再申請使用。</p> <p><u>慢性淋巴球性白血病(CLL)</u></p> <p><u>1. Rai Stage III/IV (或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)的病人時，須符合具有 CD20 陽性。</u></p> <p><u>2. 與 Chlorambucil 併用，治療先前未曾接受過治療，且具有合併症(comorbidities)而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。</u></p>
--	--

註：畫底線為建議者建議修訂之內容

衛生福利部中央健康保險署於 2023 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行本案之醫療科技評估。本次報告將以補充資料格式呈現評估結果，作為後續會議研議參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

1. 疾病介紹[1-3]

慢性淋巴球性白血病 (CLL)，為一種血液惡性腫瘤，因型態成熟但功能不成熟的 B 細胞淋巴球在周邊血液、骨髓與淋巴結中聚集累積，使 B 細胞絕對數值 (absolute monoclonal B cells count) $\geq 5000 \text{ cells/mm}^3$ ；其中約 95% 以上的 CLL 為 B 細胞型態、 $< 5\%$ 為 T 細胞型態[4]。CLL 常見於西方國家，發生率約為 4.2 人/100,000 人/每年，美國每年新發個案約 18,740 例，好發於老年人，患病年齡中位數約為 70 歲。CLL 於診斷時通常為無症狀，而約 10% 會出現典型 B 症狀 (typical B symptoms)：體重不正常下降、不明原因高燒、夜間盜汗、疲勞等。而最常見的病徵為淋巴結腫大 (lymphadenopathy)。CLL 變異型態多樣且具不同的預後風險，然 CLL 臨床治療決策目前是受到疾病是否有活動 (出現徵兆或症狀與否)、del17p、TP53 變異、IgVH (immunoglobulin heavy chain) 變異與否，以及病人身體情形與年齡影響。

2. 治療指引[5, 6]

(1) 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [5]

參考 NCCN 於 2023 年 1 月發布的慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 的治療指引。針對 CLL，Rai 氏風險分級^a 中低風險 (0 至 II 期) 具有活性症狀才會接受治療，活性症狀包含典型 B 症狀、嚴重疲勞、體重下降、無感染的發燒、末端功能器官受損 (threatened end-organ function)、進行性的脾臟或淋巴結腫大、進行性貧血或血小板減少症以及對類固醇無反應的自體免疫血球減少；Rai 氏風險分級高風險 (III 至 IV 期) 的 CLL 伴隨進行性血球減少症，則依據 del17p/TP53 變異與否給予不同的治療方式。

其中 acalabrutinib 為 del17p/TP53 變異 (category 1) 與無變異 (category 2A)

^a Rai 氏風險分級：0 級表示淋巴細胞大量增加 ($>15,000/\text{mm}^3$)，但並沒有淋巴結、肝臟、脾臟的腫大，貧血或血小板減少症等等症狀，屬於低風險；I 級表示淋巴細胞大量增加 ($>15,000/\text{mm}^3$) 併有淋巴結腫大，屬於中度風險；II 級表示淋巴細胞大量增加 ($>15,000/\text{mm}^3$) 併有脾腫大、肝腫大等，數於中度風險；III 級表示具 0 至 II 級之情形併有貧血，屬於高風險；IV 級表示具有 0 至 III 級之情形併有血小板低下 ($< 100,000/\text{mm}^3$)，屬於高風險。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

^b之第一線偏好治療建議、合併 acalabrutinib, obinutuzumab (category 1) 或合併 venetoclax, obinutuzumab (category 1)、zanabrutinib。對無 del17p/TP53 變異，且年齡 ≥ 65 歲或 < 65 歲但有顯著共病症 (CrCl^c < 70 ml/min) 者，第一線建議治療則還有合併 chlorambucil, obinutuzumab (category 2A) 或單獨使用 obinutuzumab (category 2A); del17p/TP53 變異之其他第一線治療建議為 alemtuzumab (category 2A)、合併 alemtuzumab, rituximab (category 2A) 或單獨使用 ibrutinib (category 2A)。若有治療反應，則可繼續接受治療至疾病惡化或出現不耐受性；若無治療反應或復發則建議使用第二線治療或參與臨床試驗。詳細建議治療藥品如表二。另於指引內文中提及，合併 fludarabine, rituximab 建議用於 65 歲以下無共病症者；而合併 chlorambucil, rituximab 則因臨床試驗 CLL 11 顯示合併 chlorambucil, obinutuzumab 臨床效益優於合併 chlorambucil, rituximab，而不再建議為首選治療選擇。而單用 chlorambucil 雖不列為首選治療選擇，但 NCCN 於文內亦說明考量特殊情況如高齡患者有共併症或體能狀態較差者，則仍可能選擇耐受性較佳之 chlorambucil 進行治療。

(2) 歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) [6]

參考 ESMO 於 2020 年 10 月發布的 CLL 治療指引，將病人依據 Rai 氏風險分級或 Binet 氏風險分級^d，Rai 0 至 II 級、Binet A 和 B 級併有活性症狀或 Rai III 至 IV 級與 Binet C 級者須接受治療，並根據 del17p/TP53 變異與否給予不同的治療流程。針對 del17p/TP53 變異，第一線治療建議 [III, A]^e 為 ibrutinib、acalabrutinib、合併 venetoclax, obinutuzumab、venetoclax 或合併 idelalisib, rituximab。del17p/TP53 未變異且高齡、共病情形較嚴重者，第一線治療建議 [I, A] 為合併 venetoclax, obinutuzumab、合併 chlorambucil, obinutuzumab、ibrutinib 或 acalabrutinib。然而，合併化學治療與免疫相關治療，是當無法接受標靶治療或不可得時作為其替代。

^b 證據等級 I：證據來自至少一項低偏差風險之大型隨機對照試驗或無異質性的隨機對照試驗統合分析；證據等級 II：證據來自小型或大型但具有偏差風險的隨機對照試驗或具異質性的統合分析；證據等級 III：前瞻性世代研究；證據等級 IV：回溯性世代研究或病例對照研究；證據等級 V：未設定對照組之研究、病例報告或專家意見。

^c Creatinine clearance, 肌酸酐清除率。

^d Binet 風險分級：A 級表示沒有貧血或血小板減少且 < 3 個區域腫大（等於 RAI 第 0 至 II 期）；B 級表示沒有貧血或血小板減少，且有 ≥ 3 區域腫大（等於 RAI 第 I 至 II 期）；C 級表示有貧血或血小板減少症且有任區域腫大之情形（等於 RAI 第 III 至 IV 期）。

^e 建議等級 A：強力的證據支持且具有臨床效益，強烈推薦；建議等級 B：強力或中等證據支持，但臨床效益有限，一般推薦；建議等級 C：支持療效的證據不足或益處未超過風險或劣處（不良事件、費用等），選擇性推薦；建議等級 D：中等強度的證據證明無臨床效益或具有不良預後，一般不推薦；建議等級 E：強力的證據證明無臨床效益或具有不良預後，強烈不推薦。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二、NCCN 之慢性淋巴球性白血病治療建議

偏好療程	其他建議療程
無 del17p/ TP53 變異者 (第一線治療)	
<ul style="list-style-type: none"> ● acalabrutinib (category 1) [*] ● 合併 <u>acalabrutinib, obinutuzumab</u> (category 1) ● 合併 <u>venetoclax, obinutuzumab</u> (category 1) ● zanubrutinib (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● ibrutinib (category 1) ● 合併 <u>bendamustine, anti-CD20 單株抗體</u>[Ⓞ] ● 合併 <u>chlorambucil, obinutuzumab</u>[¶] ● obinutuzumab[¶] ● 合併高劑量 <u>methylprednisolone (HDMP)</u>, rituximab 或 <u>obinutuzumab</u> (category 2B; 病人 < 65 歲且無顯著共病症則為 category 3) ● 合併 <u>ibrutinib, obinutuzumab</u> (category 2B) ● 合併 <u>ibrutinib, rituximab</u> (category 2B) ● 合併 <u>ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B) ● 合併 <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> (IGHV^f變異但病人 < 65 歲無顯著共病症者)
無 del17p/ TP53 變異者 (第二線治療)	
<ul style="list-style-type: none"> ● acalabrutinib (category 1) ● zanubrutinib (category 1) ● 合併 <u>venetoclax, rituximab</u> (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● ibrutinib (category 1) ● venetoclax
del17p/ TP53 變異者 (第一線治療)	

^f immunoglobulin heavy-chain variable-region, 免疫球蛋白重鏈

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

偏好療程	其他建議療程
<ul style="list-style-type: none"> ● acalabrutinib ● 合併 <u>acalabrutinib, obinutuzumab</u> ● 合併 <u>venetoclax, obinutuzumab</u> ● zanubrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> ● alemtuzumab ● 合併 <u>alemtuzumab, rituximab</u> ● 合併 <u>HDMP, rituximab</u> ● ibrutinib ● obinutuzumab ● 合併 <u>ibrutinib, venetoclax</u> (category 2B)
del17p/ TP53 變異者 (第二線治療)	
<ul style="list-style-type: none"> ● acalabrutinib (category 1) ● 合併 <u>venetoclax, rituximab</u> (category 1) ● venetoclax ● zanubrutinib (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● ibrutinib ● alemtuzumab ● 合併 <u>alemtuzumab, rituximab</u> ● duvelisib ● 合併 <u>HDMP, rituximab</u> ● idelalisib ● 合併 <u>idelalisib, rituximab</u> ● lenalidomide ● 合併 <u>lenalidomide, rituximab</u>
<p>※ 無特別標示之建議均為 category 2A。</p> <p>◎ Anti-CD20 單株抗體包含：rituximab 或 obinutuzumab。</p> <p>¶ 建議用於 ≥ 65 歲或 < 65 歲具共病症 (CrCl < 70 ml/min) 之病人。</p>	

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品癌即瓦® (Gazyva® 1000 mg/ 40 mL/ vial) 主成分為 obinutuzumab，為第二型糖基化修飾抗體 (type 2 glyco-engineered antibody)，與 B 細胞表面之 CD20 蛋白分子結合並造成細胞凋亡[7]。本次建議者建議本案藥品 obinutuzumab 擴增給付併用 chlorambucil 治療「先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者」。

本報告依序查詢 WHO ATC 分類碼、藥品許可證系統與健保藥品給付規定，搜尋與本案藥品具有相近治療地位之藥品，說明如後。

1. WHO ATC 分類碼

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 頁面[8]，本案藥品 obinutuzumab 之 ATC 分類碼為「L01FA03」，而 ATC 分類前 5 碼同屬「L01FA」(CD20 抑制劑)之藥品尚有 rituximab、ofatumumab。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[9]，逐一查詢與本案藥品 ATC 前 5 碼同屬「L01FA」的 2 項藥品成分，其中 rituximab 之相關許可適應症為「慢性淋巴球性白血病：適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人的第一線用藥。適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病人的治療用藥」。其次以「慢性淋巴球性白血病」、「慢性淋巴性白血病」或「慢性淋巴球白血病」作為適應症關鍵字搜尋，除本案藥品 obinutuzumab 與前述 rituximab 外，尚有 chlorambucil、acalabrutinib、ibrutinib、bendamustine、venetoclax、fludarabine、cyclophosphamide 以及 methylprednisolone 核可用於慢性淋巴球性白血病；其中 acalabrutinib 尚在收載中。

3. 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢及藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁以及衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第九節 抗腫瘤藥物》[10]之內容，於我國核可用於慢性淋巴球性白血病的藥品成分中，已收載為健保給付品項之藥品包括 rituximab、fludarabine、bendamustine、ibrutinib、venetoclax。

4. 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據 NCCN 及 ESMO 之 CLL 治療指引的建議，不論 del17p/ TP53 變異與否，其第一線治療藥品與本案具有相近治療地位之藥品有 acalabrutinib、合併 acalabrutinib, obinutuzumab、合併 venetoclax, obinutuzumab、zanubrutinib、ibrutinib、合併 bendamustine, anti-CD20 單株抗體等(詳如表二)。然考量健保藥品給付規定，acalabrutinib 尚未給付於 CLL，而 ibrutinib 與 venetoclax 限先前曾接受至少一種治療者；且目前健保給付未針對有無 del17p/ TP53 變異給予不同治療流程。

綜整治療指引與前述查詢結果，本報告認為與本案藥品具相近治療地位且取得許可適應症之藥品如表三所列，相近治療地位之藥品相關資訊彙整於表三，完整給付條件詳列於附錄一。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品
(擷取慢性淋巴球性白血病相關資訊)

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
L01FA03 obinutuzumab (本案藥品)	慢性淋巴球性白血病與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。	注射 液劑	1000 mg/ 40ml	申請健保收載中
L01XC02 rituximab	慢性淋巴球性白血病：適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人的第一線用藥。	注射 劑	100 mg/1 0mL 、 500 mg/5 0mL	第一線治療限用於 Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。
L01BB05 fludarabine	用於 B 細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤 (LG-NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (ALKYLATING AGENT) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。以本品作為第一線治療，只適用於重度病患即評估為 RAI III/IV 階段 (BINET C 級) 或 RAI I/II (BINET A/B	凍 晶 注射 劑	50 mg/ vial	Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
	級)但併有疾病相關症 候或病情持續惡化的病 人。			
L01AA09 bendamustine	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)	凍 晶 注 射 劑	25/50 mg/ vial	(一) 以本品作為第一線治 療,限用於 Binet C 級之 慢性淋巴性白血病病人 (CLL)或 Binet B 級併有 免疫性症候(如自體免 疫性溶血、免疫性血小 板低下紫癥症等)相關 疾病之 CLL 病人。 (二) 用於 B-細胞慢性淋巴 性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線 治療,在經歷至少一種 標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療 方法無效,或治療後雖 有效但隨後疾病又繼續 惡化進展的病人。
L01EL02 acalabrutinib	慢性淋巴球性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) 或小淋 巴球性淋巴瘤 (Small Lymphocytic Lymphoma, SLL) 成年病人。	膠 囊 劑	100 mg	健保收載中
L01EL01 ibrutinib	17p 缺失性之慢性淋巴 球性白血病/小淋巴球性 淋巴瘤:適用於治療患 有 17p 缺失性之慢性淋 巴球性白血病 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/小淋巴球性淋巴 瘤 (SLL)的成年病人。	膠 囊 劑 / 膜 衣 錠	140/ 280 mg/ta b;140 mg/ cap	單獨使用於具有 17p 缺失 的慢性淋巴球性白血病 (CLL)患者,限 <u>先前曾接受 至少 1 種治療。</u>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位 含量	健保現行給付條件 (詳如附錄一)
L01XX52 venetoclax	慢性淋巴球性白血病 (CLL)：與 obinutuzumab 併用，適用於先前未曾接受過治療的慢性淋巴球性白血病病人。適用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人。	膜 衣 錠	10/50 /100 mg/ tab	單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、rituximab 加 bendamustine 等) 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(三) 療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	經 2014 年 7 月及 2015 年 3 月兩次會議審議。
NICE (英國)	於 2015 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2014 年 12 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 3 月收訖。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大 CADTH/pCODR 於 2015 年 1 月公告與本案相關之評估報告一份，重點內容摘述於後。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(1) 給付建議

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）建議給付 obinutuzumab 合併 chlorambucil 用於先前未接受過治療的 CLL 患者，且具適當腎臟功能、不適用以 fludarabine 為基礎的治療。

(2) 建議給付理由及討論要點(於此摘述臨床相關考量包括相對療效及安全性)

- A. 委員會參酌的證據資料為第三期、多中心、隨機分派試驗（CLL 11）。
- B. 委員會認為在加拿大，CLL 病人年紀較大，很可能無法接受幹細胞移植，亦無法接受含 fludarabine 之療法；因此，該目標族群當時適當之治療選擇包含單獨接受 chlorambucil、單獨接受 bendamustine，以及合併 rituximab, chlorambucil。委員會認為在此群病人上，仍需要耐受性較佳，又有療效之治療選擇。
- C. CLL 11 試驗以累積疾病評估量表（cumulative illness rating scale, CIRS）[§]分數 > 6 分或 $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$ 作為主要納入條件。委員會認為 CIRS 在加拿大並不普及，但認為臨床醫師應將腎臟功能（ $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$ ）做為接受合併 obinutuzumab, chlorambucil 治療時的一項關鍵的標準。
- D. CLL 11 試驗顯示，相比單獨使用 chlorambucil，合併 obinutuzumab, chlorambucil 具有淨臨床效益，顯著改善整體存活期（overall survival, OS），且有較佳的疾病無惡化存活期（progression free survival, PFS）結果。相比合併 rituximab, chlorambucil，合併 obinutuzumab, chlorambucil 之 PFS 改善具有統計上顯著性與臨床意義，然而 OS 則無統計上顯著差異，但兩組之 OS 都尚未達到。
- E. 安全性的部分，合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於單獨使用 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil 有較多的輸注反應（infusion reactions），但無人因此死亡。委員會同意輸注反應為可預期並處理的。
- F. 雖然試驗有收集生活品質指標數據，但有公開報告者有限；然而，委員會根據可得之生活品質數據，依然認為合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於單獨使用 chlorambucil，健康生活品質並未惡化更多。
- G. 基於 PFS 與 OS 的改善以及可處理的毒性，委員會同意合併 obinutuzumab, chlorambucil 具有整體臨床淨效益，建議使用於不適用 fludarabine 治療之先前未曾接受治療的 CLL 病人。

(3) 其他考量

[§] CIRS 量表，針對 14 個器官系統進行評估（根據狀況給予分數 0 至 4 分），總分數範圍 0 至 56，分數愈高表示健康程度愈差。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- A. 委員會認為由於各試驗間病人特性與其他系統性差異，無法進行間接比較以了解合併 obinutuzumab, chlorambucil 與其他治療之間相對療效差異。
- B. 由於缺乏相關證據，委員會無法建議機受合併 obinutuzumab, chlorambucil 後，後續最佳治療選擇與順序。

2. PBAC（澳洲）[12, 13]

澳洲 PBAC 於 2014 年 7 月及 2015 年 3 月公告與本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 使用之相關評估報告共兩份，重點內容摘述於後。

(1) 給付建議

於 2015 年 3 月再次審議後，在簽訂風險分攤協議^h之下，PBAC 建議給付合併 obinutuzumab, chlorambucil 用於先前未接受過治療的 CD20 陽性 CLL 患者。建議給付條件如表四。

表四、PBAC 建議給付條件

給付條件
治療標準
須符合下列所有條件： <ul style="list-style-type: none"> A. 限用於 CD 20 陽性的 CLL 患者。 B. 必須是先前未曾接受治療者。 C. 不適用含 fludarabine 為療法的患者。 D. Obinutuzumab 必須與 chlorambucil 合併使用。 E. 肌肝酸清除率 CrCl \geq 30 ml/min。 F. 累積疾病評估量表（CIRS）$>$ 6 分（排除 CLL 誘發的疾病或器官損傷）或 CrCl $<$ 70 ml/min。
停藥標準
若治療期間疾病出現惡化必須中斷治療

(2) 建議給付理由

2014 年 7 月首次審議時，PBAC 基於 CLL 11 試驗的結果，同意合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於單獨使用 chlorambucil 有顯著較佳的臨床療效，但安全性較差；而合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於合併 rituximab, chlorambucil 臨床療效有較好的 PFS 改善，但安全性結果較差，雖然 OS 沒有統計上顯著的差異，但仍偏好於合併 obinutuzumab, chlorambucil。然而 PBAC 認為

^h risk sharing arrangement，主要為設定上限（capping），超過即還款一定比例。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

廠商所提交的經濟模型具部分不確定性，無法證明合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於 chlorambucil、合併 rituximab, chlorambucil 有成本效益 (cost-effectiveness)。此外，給付規定的限制有其不確定性，導致預估使用量亦有不確定性。基於以上兩點，PBAC 在 2014 年 7 月會議結論為不建議給付。

於 2015 年 3 月再次審議時，廠商依據 PBAC 於 2014 年 7 月會議之建議，重新提交經濟模型的結果，委員會在與廠商簽訂風險分攤協議下，同意給付。

(3) 參考品

PBAC 同意單獨使用 chlorambucil 以及合併 rituximab, chlorambucil 為合適參考品。且 PBAC 認為廠商所設定合併 obinutuzumab, chlorambucil 之臨床地位合理，且 obinutuzumab 應限制使用於未曾接受過治療的 CLL 病人。

(4) 相對療效及安全性

- A. 根據 CLL 11 試驗作為證據資料，其將所收錄的病人隨機分派至合併 obinutuzumab, chlorambucil 組、單獨使用 chlorambucil 組與合併 rituximab, chlorambucil 組，進行 2 階段分析試驗。
- B. PBAC 對於試驗中 chlorambucil 之使用劑量有疑慮，但同意廠商的觀點（試驗中之使用劑量適用於澳洲臨床上伴隨共病症之患者），因澳洲的相關治療指引建議高齡具共病症患者以低劑量 chlorambucil 治療。
- C. 雖然建議給付理由認為合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於單獨使用 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil 有顯著較佳的臨床療效，但與合併 rituximab, chlorambucil 相比時，OS 之結果不具有統計顯著性，儘管 OS 點估計值偏好合併 obinutuzumab, chlorambucil，且接近統計顯著（hazard ratio [HR] 0.70, 95% confidence interval [CI] 0.47 至 1.02）。

3. NICE（英國）[14]

英國 NICE 於 2015 年 6 月公告與本案相關之評估報告一份，重點內容摘述於後。

(1) 給付建議

NICE 建議給付 obinutuzumab 合併 chlorambucil 用於「先前未接受過治療的 CLL 成年病人，且具有共病症、不適用含全劑量 (full-dose) fludarabine 療法者」

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ⁱ；且需符合以下條件：

- A. 不適合以 bendamustine 為基礎治療者。
 - B. 廠商願意提供患者可近性方案 (patient access scheme) 給予折扣。
- (2) 建議給付理由及討論要點 (於此摘述臨床相關考量包括相對療效及安全性)
- A. 在英國，無法接受含 fludarabine 療法之病人，可接受 bendamustine 單獨治療，或合併 bendamustine, rituximab；若無法接受 bendamustine，則可能接受 chlorambucil，或合併 chlorambucil, rituximab。
 - B. 英國廠商 Roche Products 原始建議給付對象為所有符合適應症之病人。然而，委員會建議草案說明因其參數具有不確定性，經校正後估算結果為成本效益過高，並不建議給付。隨後，英國廠商強調應將目標族群區分成「可接受 bendamustine 病人族群」，以及「無法接受 bendamustine，但可接受 chlorambucil 之病人族群」。最終，委員會指出雖然未有此兩次族群之療效證據，但認為在前者族群與含 bendamustine 單獨治療相比，不符成本效益，故不建議給付在此族群；在後者族群中，與含 chlorambucil 療法相比，符合成本效益，故建議給付在此族群。
 - C. 英國廠商所提交之主要證據資料為 CLL 11 試驗，結果顯示合併 obinutuzumab, chlorambucil 組之 PFS 與單獨使用 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil 組相比，顯著改善 PFS 的結果。
 - D. 實證資料審查小組 (evidence review group, ERG) 提出開放式作業 (open-label) 試驗設計，可能使由研究員評估之主要療效指標 PFS 出現偏差，但仍為可接受的試驗設計。
 - E. ERG 指出試驗中所使用的 chlorambucil 劑量低於英國臨床建議劑量，可能會高估合併 obinutuzumab, chlorambucil 組之臨床效益。
 - F. 基於缺乏合併 obinutuzumab, chlorambucil 與 bendamustine 單獨治療的直接比較，廠商提交以隨機分派試驗為基礎的網絡統合分析 (network meta-analyses)。該大型網絡統合分析固定效應模式 (fixed-effects model) 下之結果顯示，相較於 bendamustine，平均 PFS 風險比值顯著偏好合併 obinutuzumab, chlorambucil (未校正年齡 HR 0.546, 95% CI 0.367 至 0.783；校正年齡 HR 0.399, 95% CI 0.218 至 0.672)。
 - G. ERG 指出間接比較，因收錄的試驗所設定之劑量具些許差異，且所收錄的試驗包含可使用 fludarabine 治療的族群，並不符合 obinutuzumab 之許可適應症範圍，當進行間接比較時可能影響結果。ERG 亦進行一項合併

ⁱ 此為 obinutuzumab 於英國所獲得之許可適應症。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

obinutuzumab, chlorambucil 與 bendamustine 之間接比較，HR 結果與前述之 0.546 相似，因此 ERG 認為間接比較固定效應模式下未校正年齡的結果更為精確。

綜合以上，委員會認為低劑量 chlorambucil 並不影響療效之比較；就 PFS 的結果而言，與單獨使用 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil 相比，合併 obinutuzumab, chlorambucil 對於 CLL 是一項有效的治療方法。針對間接比較的結果，基於可接受 fludarabine 治療的患者，多為年輕且較少共病症，因此這樣的結果可能無法反應於使用合併 obinutuzumab, chlorambucil 治療的目標族群。安全性的部分，雖然合併 obinutuzumab, chlorambucil 組有較高的比例發生輸注相關反應 (infusion-related reactions)，但經諮詢臨床專家，指出 obinutuzumab 所造成的輸注相關反應，可藉由將第一劑分成兩次給藥而改善，且 obinutuzumab 被認為是可耐受的，因此委員會綜合仿單資訊以及臨床專家意見，認為 obinutuzumab 的不良事件是可接受的。

4. 其他實證資料

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭 SMC 於 2014 年 12 月公告與本案相關之評估報告一份，建議給付合併 obinutuzumab, chlorambucil 用於先前未接受過治療的 CLL 成年病人，且具有共病症、不適用以全劑量 (full-dose) fludarabine 治療者。

SMC 認為適當之比較品包含合併 rituximab, chlorambucil、bendamustine 單獨治療、合併 rituximab, bendamustine。根據前述主要參考 CADTH/pCODR、PBAC、NICE 及 SMC 之醫療科技評估報告，均提及合併 obinutuzumab, chlorambucil 應使用於不適合以全劑量 (full-dose) fludarabine 治療之 CLL 患者。針對以 fludarabine 為基礎的 CLL 治療，SMC 說明高齡且具有共病症的患者可能無法耐受此治療方式。基於 fludarabine 有骨髓抑制的副作用，高齡且具有共病症的患者之骨髓抑制發生率較高，因此通常因無法耐受而中斷治療，且治療效果較差[16]。

(2) 電子資料庫關文獻

A. 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件： 先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病患者。
Intervention	obinutuzumab 併用 chlorambucil
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、健康相關生活品質以及相對安全性
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗 (randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 17 日止，以「obinutuzumab」、「chlorambucil」、「chronic lymphocytic leukemia」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

2023 年 3 月 17 日止，透過前述之搜尋策略分別於 Embase 獲取 182 筆資料；PubMed 獲取 34 筆資料；Cochrane Library 獲取 28 筆資料，經排除重複，逐筆審閱標題及摘要排除與 PICO 不符之文獻後，本報告初步納入 42 篇文獻。經詳閱內文，於初步納入的 42 篇文獻中，本報告進一步排除 PICO 不符之文獻、與我國臨床情境不符之文獻以及臨床試驗登錄資料後，最終納入 1 項 CLL 11 試驗，共 8 篇相關資料（文獻類型包含研討會摘要）[17-24]、9 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析[25-33]。

【CLL 11 試驗及其相關資料】

(a) CLL 11 試驗簡介[23]

此試驗目的為比較合併 obinutuzumab, chlorambucil (G-Clb)、單用 chlorambucil (Clb) 或合併 rituximab, chlorambucil (R-Clb) 用於符合 iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) 標準診斷為 CD-20 陽性 CLL 患者，須接受治療 (Binet stage C 或具有症狀者) 但未曾接受治療者之療效與安全性。此試驗由 F. Hoffmann-La Roche 出資進行；試驗方法詳述於表五。

財團法人醫藥品查驗中心

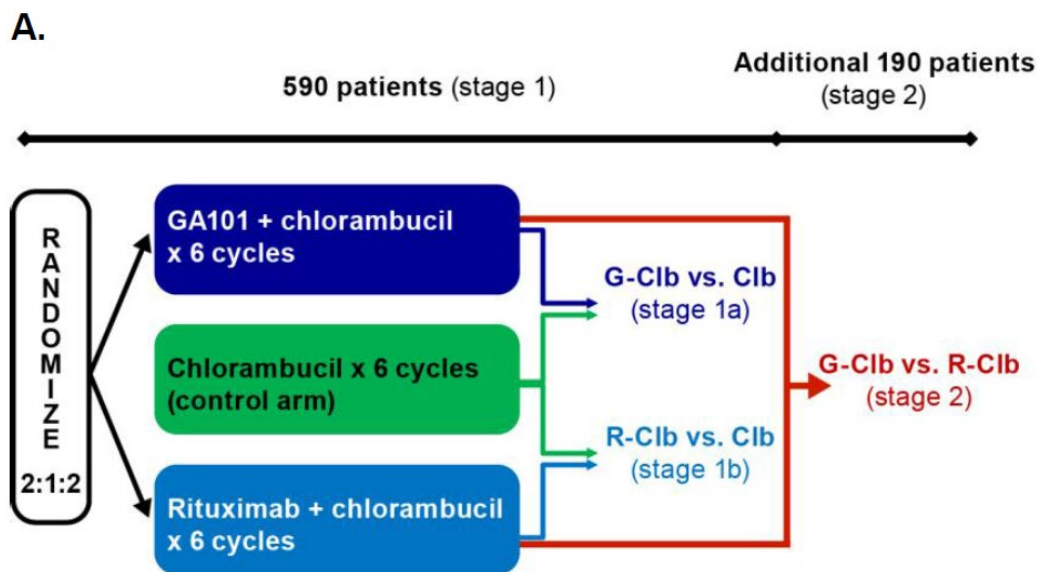
醫療科技評估報告補充資料

表五、CLL 11 試驗方法

試驗設計	<p>多國(26 國家)、多中心(189 中心)、開放性、隨機分派(2:1:2)、3 臂 (G-Clb 組、Clb 組、R-Clb 組) 對照之第 3 期臨床試驗。</p> <p>隨機分派方式：當 Clb 組收滿 118 人，則剩餘受試者隨機分派至 G-Clb 與 R-Clb 組。</p>	
試驗族群	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> ● 未曾接受過治療但須治療之 CLL 患者。 ● 累積疾病評估量表 (CIRS) 總分數 > 6 分或 CrCl 介於 30 至 69 ml/min。 ● 年齡 18 歲以上。 ● 預期生命 6 個月以上。
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> ● 經 CIRS 評估具有一個以上之器官/系統損傷，(不包含眼睛、耳朵、鼻子或喉嚨器官系統) 分數為 4。 ● CrCl < 30 ml/min。
G-Clb 組	<ul style="list-style-type: none"> ● 靜脈輸注 obinutuzumab 1,000 mg, 給藥時間：第一週期的第 1、8、15 天；於第二至六週期，每週期的第 1 天。在計劃書修正後，首次輸注改分為兩天 (第 1、2 天)。 	<p>28 天為一個治療週期，6 個週期為一個療程，Clb 組若於療程期間出現疾病惡化或於療程結束後六個月內，得以轉換至 G-Clb 組 (crossover)。</p>
Clb 組		
R-Clb 組		
主要療效指標	由各中心研究員評估之 PFS (定義為自隨機分派至發生疾病惡化、復發或任何原因死亡的時間)。	
次要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> ● 獨立委員會 (independent review committee) 評估之 PFS。 ● 整體反應率 (overall response rate)、完全反應率、部分反應率、治療結束後最小疾病殘留 (minimal residual disease) 檢測為陰性之比率、無事件存活率 (event-free survival)、進入至下一線抗白血病治療的時間 (the time to new treatment, TTNT)、OS、不良事件、病人通報結果。 	
其他資訊	<ul style="list-style-type: none"> ● 兩階段分析，第一階段納入 590 人，分成兩個比較配對 stage 1a (G-Clb 組[238 人]與 Clb 組[118 人])，stage 1b (R-Clb 組[233 	

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	人]與 Clb 組[118 人]) 分析；第二階段再納入 190 人隨機分派至 G-Clb 組與 R-Clb 組，並比較兩組 (stage 2)。(試驗設計如圖一)
統計分析方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 此試驗共檢定 G-Clb vs. Clb、R-Clb vs. Clb、G-Clb vs. R-Clb。首先，先透過 log-rank 檢定三組 PFS 分布是否相同 (型一誤差 [alpha] 為雙尾 5%)，通過檢定後再進行 G-Clb 與 Clb 之組間比較 (型一誤差為 5%)。PFS 分析對象為治療意向 (intention-to-treat) 族群。 ● 此試驗對於 G-Clb 與 R-Clb PFS 比較進行兩次期中分析。第一次為確認 G-Clb 與 R-Clb 是否無益 (futility)，無益邊界訂為單尾 0.25；第二次則是針對 G-Clb 與 R-Clb 之療效 (PFS)。型一誤差之控制分別為：第一次期中分析為 0.0001、第二次期中分析為 0.0182，最終分析為 0.0445。 ● 次要指標之檢定皆未控制多重檢定。



圖一、CLL 11 試驗設計 (來源：CLL 11 試驗補充資料) [23]

(b) 病人基期特徵資料

自 2010 年 4 月至 2012 年 7 月，共 781 人符合條件並接受隨機分派，其中第一階段 (stage 1) G-Clb 組有 238 位、Clb 組有 118 位、R-Clb 組有 233 位；第二階段 (stage 2) G-Clb 組共有 333 位 (額外納入 95 人)、R-Clb 組有 330 位 (額外納入 97 人)。G-Clb 組、Clb 組、R-Clb 組，三組間之基期臨床特徵並無顯著差異；年齡中位數為 73 歲，CrCl 中位數為 62 ml/min，CIRS 中位分數為 8 分，82%

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的人有超過 3 種共病症。(詳如表六)

(c) 療效分析結果

於試驗分析時間截點(data cut)2013 年 5 月,追蹤時間中位數 stage 1 為 22.8 個月, stage 2 為 18.7 個月(數據來源自 SMC 評估報告 [14])。主要療效指標, 研究人員評估之 PFS 中位數, stage 1a 之結果為, G-C1b 組 26.7 個月、C1b 為 11.1 個月, 兩組間達統計顯著性 (HR 0.18; 95% CI 0.13 至 0.24; $p<0.001$); stage 2 之結果為, G-C1b 組相較於 R-C1b 組有較好的 PFS 結果, 且具有統計顯著性 (中位數分別為 26.7 個月及 15.2 個月; HR 0.39; 95% CI 0.31 至 0.49; $p<0.001$)。停止治療後 3 個月之整體反應率(response rate), stage 1a 之結果為, G-C1b 組(77.3%) 與 C1b 組(31.4%)達統計顯著差異($p<0.001$); 且完全反應率(complete response), G-C1b 組為 22.3%, C1b 組為 0%; stage 2 之結果為 G-C1b 組 (78.4%)、R-C1b 組 (65.1%) 達統計顯著差異 ($p<0.001$); 且完全反應率, G-C1b 組為 20.7%、R-C1b 組為 7.0%。OS 的部分, G-C1b 組顯著優於 C1b 組 (死亡事件 9% vs. 20%; HR 0.41; 95% CI 0.23 至 0.74; $p=0.0022$); 然而 G-C1b 組與 R-C1b 組則未達統計顯著性 (死亡事件 8% vs. 20%; HR 0.66; 95% CI 0.41 至 1.06; $p=0.08$); 所有 OS 中位長度均未到達。在生活品質方面, 三組自基礎期起至疾病惡化時皆未有明顯變化。

另查 CLL 11 試驗於後持續追蹤之資料, 獲取資料擷取時間為 2014 年 4 月 [34]以及 2017 年 10 月之更新數據[17]。根據最新分析的數據[17], Stage 2 追蹤中位數時間為 59.4 個月, G-C1b 組與 R-C1b 組相比有顯著較長的 PFS (中位數分別為 28.9 個月、15.7 個月; HR 0.49; 95% CI 0.41 至 0.58; $p<0.0001$); OS 中位數之結果, G-C1b 組未到達, R-C1b 組為 73.1 個月, 兩組間達統計顯著差異 (HR 0.76; 95% CI 0.60 至 0.97; $p=0.0245$); 進入至下一線抗白血病治療的時間(TTNT) 分別為 56.4 個月與 34.9 個月 (HR 0.58; 95% CI 0.46 至 0.73; $p<0.0001$), 亦為 G-C1b 組顯著較長。G-C1b 組與 C1b 組相比亦有顯著較佳的 PFS、OS 結果。相對療效分析之詳細結果列於表七。但需留意此部分數據是來自研討會摘要。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表六、CLL 11 試驗病人基期特徵

特徵	G-Clb 組 (n=238)	Clb 組 (n=118)	R-Clb 組 (n=233)	G-Clb 組 (n=333)	R-Clb 組 (n=330)
	Stage 1			Stage 2	
年齡中位數，歲（範圍）	74 (39 至 88)	72 (43 至 87)	73 (40 至 90)	74 (39 至 89)	73 (40 至 90)
< 65 歲，n (%)	42 (18)	26 (22)	47 (20)	64 (19)	73 (22)
≥ 65 歲，n (%)	196 (82)	92 (78)	186 (80)	269 (81)	257 (78)
< 75 歲，n (%)	131 (55)	74 (63)	129 (55)	180 (54)	191 (58)
≥ 75 歲，n (%)	107 (45)	44 (37)	104 (45)	153 (46)	139 (42)
性別，n (%)					
男性	140 (59)	75 (64)	149 (64)	203 (61)	204 (62)
種族，n (%)[®]					
白人	229 (96)	108 (92)	-	-	-
亞洲人	4 (2)	6 (5)	-	-	-
CIRS[¶]					
中位分數（範圍）	8 (1 至 20)	8 (0 至 18)	8 (0 至 18)	8 (0 至 22)	8 (0 至 18)
≤ 6 分，n (%)	59 (25)	26 (22)	66 (28)	74 (22)	84 (25)
> 6 分，n (%)	179 (75)	92 (78)	167 (72)	259 (78)	246 (75)
共病症數量， 中位數（範圍）	5 (1 至 12)	5 (0 至 11)	5 (0 至 10)	5 (0 至 12)	5 (0 至 10)
CIRS 器官系統，n (%)					
高血壓	168 (71)	88 (75)	155 (67)	228 (68)	225 (68)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

特徵	G-Clb 組 (n=238)	Clb 組 (n=118)	R-Clb 組 (n=233)	G-Clb 組 (n=333)	R-Clb 組 (n=330)
內分泌/代謝	127 (53)	64 (54)	117 (50)	183 (55)	161 (49)
心臟	120 (50)	62 (53)	111 (48)	171 (51)	165 (50)
骨骼肌	106 (45)	45 (38)	96 (41)	148 (44)	135 (41)
腎臟	104 (44)	45 (38)	111 (48)	137 (41)	135 (44)
CrCl					
中位數 ml/min	61.4	63.8	61.8	62.5	62.6
Binet stage, n (%)					
A	55 (23)	24 (20)	49 (21)	74 (22)	74 (22)
B	98 (41)	50 (42)	100 (43)	142 (43)	135 (41)
C	85 (36)	44 (37)	84 (36)	117 (35)	121 (37)
變異類型, n/ total (%)					
Unmutated <i>IGHV</i>	129/210 (61)	58/99 (59)	126/204 (62)	188/305 (62)	182/298 (61)
del17 on FISH	16/203 (8)	10/96 (10)	9/196 (5)	22/295 (7)	20/287 (7)
縮寫：G-Clb, 合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> ；Clb, chlorambucil；R-Clb, 合併 <u>rituximab, chlorambucil</u> ；CIRS, cumulative illness rating scale；CrCl, creatinine clearance；FISH, fluorescent in situ hybridization，螢光原位雜交；IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable-region gene。					
¶ CIRS 量表，分數範圍 0 至 56，分數愈高表示健康狀態愈差。					
◎資料來源為 EMA assessment report [35]					

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表七、相對療效分析結果彙整

特徵	G-C1b 組 (n=238)	C1b 組 (n=118)	G-C1b 組 (n=333)	R-C1b 組 (n=330)
	Stage 1a		Stage 2	
數據時間截點：2013 年 5 月				
追蹤時間中位數	22.8 個月		18.7 個月	
主要療效指標：PFS (研究員評估)				
中位數	26.7 個月	11.0 個月	26.7 個月	15.2 個月
HR (95%CI) ; p-value	0.18 (0.13 至 0.24) ; $p < 0.001$		0.39 (0.31 至 0.49) ; $p < 0.001$	
PFS (獨立委員會評估)				
中位數	27.2 個月	11.2 個月	26.7 個月	14.9 個月
HR (95%CI) ; p-value	0.19 (0.14 至 0.27) ; $p < 0.0001$		0.42 (0.33 至 0.54) ; $p < 0.0001$	
次要療效指標：OS				
中位數	NR	NR	NR	NR
死亡事件 (%)	9	20	8	20
HR (95%CI) ; p-value	0.41 (0.23 至 0.74) ; $p = 0.0022$		0.66 (0.41 至 1.06) ; $p = 0.08$	
次要療效指標：反應率 (response rate)				
整體反應率	77.3%	31.4%	78.4%	65.1%
p-value	<0.001		<0.001	
完全反應率	22.3%	0%	20.7%	7.0%
部分反應率	55.0%	31.4%	57.7%	58.1%

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

特徵	G-Clb 組 (n=238)	Clb 組 (n=118)	G-Clb 組 (n=333)	R-Clb 組 (n=330)
更新分析數據，時間截點：2017 年 10 月				
追蹤時間中位數	62.5 個月		59.4 個月	
主要療效指標：PFS (研究員評估)				
中位數	31.1 個月	11.1 個月	28.9 個月	15.7 個月
HR (95%CI) ; p-value	HR 0.21 (0.16 至 0.28) ; $p < 0.0001$		HR 0.49 (0.41 至 0.58) ; $p < 0.0001$	
次要療效指標：OS				
中位數	NR	66.7 個月	NR	73.1 個月
HR (95%CI) ; p-value	0.68 (0.49 至 0.94) ; $p = 0.0196$		0.76 (0.60 至 0.97) ; $p = 0.0245$	
進入至下一線抗白血病治療的時間 (TTNT)				
中位數	55.7 個月	15.1 個月	56.4 個月	34.9 個月
HR (95%CI) ; p-value	0.25 (0.19 至 0.35) ; $p < 0.0001$		0.58 (0.46 至 0.73) ; $p < 0.0001$	
縮寫：G-Clb, 合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> ; Clb, chlorambucil ; R-Clb, 合併 <u>rituximab, chlorambucil</u> ; PFS, progression-free survival ; 無惡化存活期 HR, hazard ratio 風險比 CI, confidence interval ; 信賴區間 NR, not reached ; 尚未到達。				

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(d) 安全性分析結果

資料分析時間點 2013 年 5 月，所有接受過至少一次治療劑量的患者均納入安全性分析，不良事件常見於含單株抗體之組別（G-Clb 組與 R-Clb 組），其中三級以上不良事件又以 G-Clb 組更常見。任何嚴重不良事件（serious adverse event, SAE）的病人比例為 G-Clb 組（39%）、Clb 組（38%）、R-Clb 組（32%），其中又以感染、輸注相關反應占比較高。G-Clb 組相較於 R-Clb 組與 Clb 組較常發生輸注相關反應（10% vs. 2%與 0%）、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。G-Clb 組有 20%的人於第一次輸注 obinutuzumab 後發生第三、四級輸注相關反應，治療期間無人因輸注相關反應而死亡，但 G-Clb 組相較於 R-Clb 組有較高的比例因輸注相關反應而停止治療（停止治療比例分別為 7%及<1%）。因不良事件造成死亡的比例則以 G-Clb 組（4%）低於 R-Clb 組（6%）與 Clb 組（9%）。2017 年最新數據無安全性相關新資訊。

【系統性文獻回顧暨網絡統合分析】

綜合疾病治療現況與疾病治療藥品於我國之收載現況，目前我國 CLL 臨床治療現況，第一線治療藥品以 chlorambucil、合併 rituximab, chlorambucil 或合併 rituximab, bendamustine 為主，其中 chlorambucil 與合併 rituximab, chlorambucil 於 CLL 11 試驗中與本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 具直接比較之結果；然無合併 obinutuzumab, chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine 之相關直接比較研究。

納入之 9 篇系統性文獻回顧與網絡統合分析文獻，其中 3 篇系統性文獻回顧 [30-32]，僅於內文中描述樞紐試驗 CLL 11 之結果，無額外參考資訊，故不討論。1 篇系統性文獻回顧進一步分析年齡 80 歲以上之 CLL 病人第一線、第二線治療效果與安全性[29]，該系統性文獻回顧所納入之 7 篇 CLL 臨床試驗乃包含可接受 fludarabine 治療之族群，不完全符合本案藥品之臨床情境，亦不進行討論。另外 5 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析（間接比較）文獻[25-28, 33]中，其中 1 篇以健康狀態較差（unfit）不適用全劑量（full-dose）fludarabine 治療的 CLL 患者為主要分析群，比較組合包含本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine[27]，最為符合本報告情境，該網絡統合分析內容摘述如下：

A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

此篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析由 F. Hoffmann-La Roche Ltd. 出資進行，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

目的為比較 CLL 健康狀態較差 (unfit) 病人第一線治療之 PFS 與 OS，研究納入須滿足五項標準中之一項：CIRS 中位分數 > 6 分、CrCl 中位數 ≤ 70 ml/min、存在共病症、年齡中位數 ≥ 70 歲、沒有全劑量 (full-dose) 的 fludarabine 在對照組。研究結果初步納入 8 篇隨機對照試驗，其中 3 篇專家認為與 unfit 的臨床情境不符，因此不納入主要分析。

主要分析，以合併 obinutuzumab, chlorambucil 比較與其他治療組合之 PFS 與 OS。結果顯示，在固定效應模式 (fixed-effect model) 下，合併 obinutuzumab, chlorambucil 之 PFS 顯著優於合併 rituximab, chlorambucil、合併 ofatumumab, chlorambucil、單用 fludarabine、單用 chlorambucil；而與合併 rituximab, bendamustine 相比，亦傾向合併 obinutuzumab, chlorambucil 較佳 (HR 0.81; credible interval [CrI] 0.49 至 1.33)。隨機效應模式 (random-effects model) 下亦得一致性之結果。OS 的部分則與前述 PFS 之結果一致，其中合併 obinutuzumab, chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine 相比有較好的 OS 趨勢 (HR 0.81; CrI 0.37 至 1.78)。

針對合併 obinutuzumab, chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine 之 PFS、OS 比較結果，雖均有偏好本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 此治療組合的趨勢，但不具統計顯著差異且可信區間 (CrI) 寬廣；此外，兩組間共同對照組合併 rituximab, chlorambucil 在兩項試驗間效果亦有統計上明顯差異，因此宜作保守解讀。此研究之 PFS 與 OS 風險比結果詳如表八。

表八、系統性文獻回顧暨網絡統合分析合併 obinutuzumab, chlorambucil 與其他 CLL 第一線治療之 PFS 與 OS 比較結果 (固定效應)

合併 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> vs. 其他治療	PFS (HR [CrI])	OS (HR [CrI])
單用 chlorambucil	0.19 [0.14 至 0.25]	0.48 [0.30 至 0.78]
單用 fludarabine	0.20 [0.13 至 0.31]	0.35 [0.07 至 1.86]
合併 <u>ofatumumab, chlorambucil</u>	0.33 [0.23 至 0.49]	0.53 [0.28 至 1.04]
合併 <u>rituximab, chlorambucil</u>	0.43 [0.34 至 0.54]	0.81 [0.52 至 1.26]
合併 <u>rituximab, bendamustine</u>	0.81 [0.49 至 1.33]	0.81 [0.37 至 1.78]
合併 <u>rituximab, fludarabine, cyclophosphamide</u> [※]	0.88 [0.51 至 1.52]	-
※ dose-modified RFC regimen (RFC-Lite)		

【健保建議收載中 acalabrutinib 與本案相關之研究】 [36-41]

健保建議收載中之 acalabrutinib，申請建議給付「單獨使用於具有 17p 缺失

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的慢性淋巴球性白血病患者」，包括未接受過任何治療，或先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、R-CHOP、合併 rituximab bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。惟本案藥品 obinutuzumab 建議者提請建議給付合併 chlorambucil 作為 CLL 第一線治療選擇，建議之給付條件並無 17p 缺失之相關限制，因此若 acalabrutinib 經共擬會議同意納入給付並生效，則 acalabrutinib 將為參考品之一。因此另簡要摘錄 acalabrutinib 與本案相關之研究，研究內容摘述於後。

ELEVATE-TN 試驗被發表於 2020 年，並於 2021 年 9 月、2022 年 6 月陸續更新追蹤四年與五年之數據[38, 41]。為一第三期、多中心、開放性的隨機對照試驗，目的為比較合併 acalabrutinib, obinutuzumab (AO)、單用 acalabrutinib (A) 或合併 obinutuzumab, chlorambucil (OC) 用於未治療的 CLL 之療效與安全性。根據最新數據 (時間截點 2021 年 10 月，中位追蹤時間 58.2 個月) [41]，共納入 535 名人 (AO 組 179 人、A 組 179 人、OC 組 177 人)，年齡中位數 70 歲、63% 為 unmutated *IGHV*、9% 有 del17p。

與 OC 組相比，AO 組與 A 組有顯著較長的 PFS (OC 組 27.8 個月 vs. AO 組與 A 組未到達；HR, AO 組 0.11, A 組 0.21； $p < 0.0001$)。OS 於三組中均未到達，但 AO 組顯著長於 OC 組 (HR 0.55； $p < 0.0474$)。整體反應率 (overall response rate, ORR)，AO 組 (96%；95%CI 92 至 98) 與 A 組 (90%；95% CI 85 至 94) 顯著優於 OC 組 (83%；95% CI 77 至 88；與 AO 組 $p < 0.0001$ 、A 組 $p = 0.0499$)。針對具有 del17p 且/或 *TP53* 變異病人，追蹤時間中位數為 28.3 個月之結果顯示，AO 組與 A 組仍較 OC 組有較佳 PFS (HR 分別為 0.10 [0.03 至 0.34] 與 0.23 [0.09 至 0.61])。

常見第三級以上不良事件為是中性白血球減少症，三組比例分別為：AO 組 55%、A 組 20%、OC 組 71%。中斷治療的原因以不良事件最為常見 (AO 組 17%、A 組 16%、OC 組 14%)，其次為疾病惡化 (AO 組 6%、A 組 10%、OC 組 2%)。

5. 建議者提供之資料

建議者提供一份送審資料，包含 3 篇 CLL 11 試驗與其相關文獻資料[17, 23, 34]，相關重點內容已於本報告之「電子資料庫相關文獻」章節中重點摘述，不再於此贅述。

建議者另提供 3 篇統合分析與間接比較研究[26, 33, 42]，其中 2 篇[26, 33]分別進行適用與不適用 fludarabine 治療的病人進行討論，針對不適用 fludarabine 之族群，結果均顯示本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 相較於其他第一線治

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療（但不包含 rituximab 合併 bendamustine 之組合），有較好的 PFS 與 OS 結果。另一篇為研討會摘要[42]，針對 CLL 第一線治療進行網絡統合分析，結果亦顯示合併 obinutuzumab, chlorambucil 相較於其他第一線治療與單用 chlorambucil 相比更有效改善 PFS 與 OS。但以上 3 篇統合分析與間接比較研究均缺乏本案藥品 obinutuzumab 合併 chlorambucil 與 rituximab 合併 bendamustine 治療之臨床療效或安全性之比較。

經本報告查閱建議者提供之 6 篇文獻資料，整體而言，建議者提供之臨床療效與安全性資料完整。然建議者將合併 rituximab, bendamustine 設定為其中一項參考品，但所提供之統合分析與間接比較研究，無提供合併 rituximab, bendamustine 與本案藥品相關之臨床療效與安全性比較資料。

(四) 療效評估結論

1. 療效參考品

癌即瓦[®] (Gazyva[®]) 1000 mg/ 40 mL/ vial，主成分為 obinutuzumab，目前我國與慢性淋巴球性白血病相關之許可適應症為：「慢性淋巴球性白血病與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症(comorbidities)而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者」。本次建議者建議擴增給付前述之適應症，並提出病人須為 Rai Stage III/IV (或 Binet C 級)或 Rai stage I/II(或 Binet A/ B 級) 併有疾病相關免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)時須符合具有 CD20 陽性；且未曾接受過治療、不適合接受含 fludarabine 治療者。因此本案藥品之目標給付族群為「Rai Stage III/IV (或 Binet C 級)或 Rai stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候時須符合具有 CD20 陽性，不適合接受含 fludarabine 治療之 CLL 病人第一線治療」。

我國核准用於慢性白血球性白血病的藥品除本案藥品外，尚包含 rituximab、chlorambucil、acalabrutinib、ibrutinib、bendamustine、venetoclax、fludarabine、cyclophosphamide 以及 methylprednisolone。另查 NCCN 及 ESMO 治療指引建議，第一線治療與本案藥品具有相近治療地位之藥品有：「單用 acalabrutinib、合併 acalabrutinib, obinutuzumab 或合併 venetoclax, obinutuzumab、單用 ibrutinib、合併 bendamustine, anti-CD20 單株抗體 (如 obinutuzumab 或 rituximab)」。另考量健保給付規定 ibrutinib 及 venetoclax 限用於先前曾接受至少 1 種治療者，而 acalabrutinib 甫於 2023 年 2 月共擬會議同意給付於「單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病患者」，尚待生效。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

綜合上述，本報告認為針對本案藥品治療組合（合併 obinutuzumab, chlorambucil）於建議者目標給付族群「Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 或 Rai stage I/II (或 Binet A/ B 級) 併有疾病相關免疫性症候，且不適合接受含 fludarabine 治療之慢性淋巴球性白血病病人」的第一線治療，主要療效參考品有 3 項：(1) 單用 chlorambucil（具直接比較臨床試驗、我國許可適應症，無特殊健保給付規定）；(2) 合併 rituximab, chlorambucil（直接比較臨床試驗、rituximab 具我國許可適應症）；(3) 合併 rituximab, bendamustine（系統性文獻回顧暨網絡統合分析之間接比較、bendamustine 具我國許可適應症）。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1) 加拿大 CADTH（於 2015 年 1 月公告）

CADTH 建議給付於不適用 fludarabine 治療之先前未曾接受治療的 CLL 病人。評估主要依據為 CLL 11 試驗，委員會認為相比單獨使用 chlorambucil 或合併 rituximab, chlorambucil，合併 obinutuzumab, chlorambucil 具有臨床淨效益（PFS 顯著改善且具統計顯著性；與合併 rituximab, chlorambucil 相比之 OS 雖無統計上顯著差異，但均未到達）。安全性部分，雖合併 obinutuzumab, chlorambucil 有較多輸注相關反應，但委員會認為可預期並可處理。

(2) 澳洲 PBAC（於 2014 年 7 月及 2015 年 3 月會議審議）

PBAC 針對合併 obinutuzumab, chlorambucil 進行 2 次審議，於 2015 年 3 月根據廠商重新提交之經濟評估資料，並簽訂風險分攤協議下，建議給付用於先前未接受過治療的 CD20 陽性 CLL 患者，詳細給付條件如內文表四。

(3) 英國 NICE（於 2015 年 6 月公告）

NICE 建議給付 obinutuzumab 合併 chlorambucil 用於先前未接受過治療的 CLL 成年患者，且具有共病症、不適用以全劑量（full-dose）fludarabine 治療者。且需符合以下條件：A. 不適合以 bendamustine 為基礎治療者；B. 廠商願意提供患者可近性方案（patient access scheme）給予折扣。委員會以 CLL 11 試驗作為主要評估依據，同意合併 obinutuzumab, chlorambucil 具有較好的臨床療效（改善 PFS 及 OS）以及可接受之安全性。

3. 相對療效及安全性

電子資料庫獲取 CLL 11 第三期臨床試驗與其相關資料共 8 篇，及 9 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析。本報告主要參考證據來源為一項多國多中心、三臂、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

開放性第三期之 CLL 11 臨床試驗。試驗目的為分析以合併 obinutuzumab, chlorambucil (G-Clb)、單用 chlorambucil (Clb) 或合併 rituximab, chlorambucil (R-Clb) 作為須接受治療 (Binet stage C 或具有症狀者) 之 CLL 病人的第一線治療其臨床療效與安全性。根據 2017 年 10 月最新數據，G-Clb 組與 R-Clb 組、Clb 組相比有顯著較長的 PFS、OS 以及 TTNT，達統計顯著差異。安全性雖 G-Clb 組較常發生不良事件 (嚴重不良事件比例略高於 R-Clb 與 Clb 組)，且又以輸注相關反應占比較高，但無人因此死亡；再者因不良事件造成死亡的比例以 G-Clb 組最低 (G-Clb 4%、R-Clb 6%、Clb 9%)。

9 篇系統性文獻回顧暨網絡統合分析中，1 篇文獻提供合併 obinutuzumab, chlorambucil 與合併 rituximab, bendamustine 間接比較之證據。結果顯示，與合併 rituximab, bendamustine 相比，PFS (HR 0.81; CrI 0.49 至 1.33) 及 OS (HR 0.81; CrI 0.37 至 1.78) 均偏好於合併 obinutuzumab, chlorambucil。但不具統計顯著差異且可信區間 (CrI) 寬廣，因此宜作保守解讀。

4. 醫療倫理

本案藥品無系統性蒐集相關資訊可供參考；本報告於此摘錄加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 評估報告中所蒐集的病友團體意見。

- (1) 加拿大 CADTH 徵集病友團體的意見，病人及照顧者強調 CLL 所造成的疲勞、白血球數量增加、淋巴結腫大顯著影響他們的生活品質、經濟與社交生活。因此希望能夠有新的治療選擇。
- (2) 澳洲 PBAC 從 PBS 網站上之消費者評論功能 (Consumer Comments facility on the PBS website) 蒐集病友及醫療保健專業人員的意見。評論中說明 obinutuzumab 治療帶來的益處 (改善生活健康品質、帶來希望、減少害怕與焦慮)。PBAC 亦與澳洲淋巴癌學會進行討論，學會表示 CLL 不可能治癒，所以治療的最終目標應為控制病情且面對 CLL 如同慢性疾病，與之共存，因此更須關注於無惡化存活期的改善。
- (3) 蘇格蘭 SMC，蒐集來自淋巴癌病友團體 (Leukaemia CARE)。CLL 常帶來各種程度的疲勞、體重下降、腹部痙攣、也會遭受反覆的感染症而顯著影響生活健康品質以及家人與照顧者，而可能造成挫折與憂鬱。認為 obinutuzumab 對於多共病症 CLL 患者帶來新的治療選擇，同時具有可接受的安全性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 國際主要醫療科技評估組織之相關評估

經搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC)、英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 及蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 等國際主要醫療科技組織[11-15]，共尋獲 4 份與本次建議者申請適應症相關之評估報告，上述國際主要醫療科技組織報告結論皆建議給收載 obinutuzumab (以下簡稱本品) 併用 chlorambucil (以下簡稱 obinutuzumab, chlorambucil)，用於先前未曾接受過治療，具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 患者，相關報告之經濟評估摘要如後表。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

組織、日期	廠商經濟評估	HTA 組織評論	結論與建議收載理由
加拿大 CADTH、 2015年1 月[11]	<p>廠商提交一份 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 的CEA與CUA，研究採用馬可夫模型，比較品為單用chlorambucil或 <u>rituximab, chlorambucil</u>。廠商ICER值結果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 相較於單用 chlorambucil 為加幣 30,844元/QALY gained。 2. 相較於 <u>rituximab, chlorambucil</u> 為加幣 29,868元/QALY gained。 	<p>CADTH認為不確定性包括CLL11試驗的OS資料尚未完整、PFS的推估及第二線治療具不確定性。CADTH根據臨床試驗的HR來校正OS的推估，重分析廠商經濟模型之ICER結果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 相較於單用 chlorambucil 為介於加幣 32,369元至49,823元/QALY gained間。 2. 相較於 <u>rituximab, chlorambucil</u> 為加幣 68,021元/QALY gained。 	<p>建議收載用於先前未曾接受過治療，具有適當腎功能，且不適合接受含 fludarabine 治療的 CLL 病患。</p> <p>CADTH 認為 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 相較於單用 chlorambucil 具有其成本效益。然而 CADTH 提到單用 bendamustine 亦為可能的比較品，由於沒有直接的比較證據，相關成本效益仍未知。</p>
澳洲 PBAC、 2014年7 月及2015 年3月 [12-13]	<p>廠商提交一份 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 的CEA與CUA，研究採用五階段馬可夫模型（PFS、無症狀、有症狀、後續惡化及死亡），比較品為單用 chlorambucil 或 <u>rituximab, chlorambucil</u>。廠商第2次送件ICER值結果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 相較於單用 chlorambucil 為澳幣 15,000元至45,000元/QALY gained。 2. 相較於 <u>rituximab, chlorambucil</u> 為澳幣 15,000元至45,000元/QALY gained。 	<p>廠商第2次送件有依據前次送件時PBAC的建議進行修正，包括模型中增加其他健康階段、以較新的CLL11試驗資料來推估OS（取代CLL5試驗）、納入其他成本項目（如臨終照護、副作用、惡化後之醫療資源及後線治療成本）等。PBAC認為廠商第2次送件重分析的ICER值結果較為可信。</p>	<p>建議收載用於先前未曾接受過治療，適當腎功能（CCR 30 mL/min 以上），具有合併症（CCR 70 mL/min 以下或 CIRS >6）不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性 CLL 病患。</p> <p>PBAC認為本品有預期之外使用的高風險，因此建議於 Section 100 特殊協議下，設定本品需書面授權表列，可幫助避免超出使用在相對效益及成本效益已被證實為有效的族群之外，特別是在主觀評價量表（如 CIRS）的限制使用。廠商提供風險分攤方案，內容為若達補</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

組織、日期	廠商經濟評估	HTA 組織評論	結論與建議收載理由
			助的上限，則本品需折扣降價。
<p>英國 NICE、2015 年6月[14]</p>	<p>廠商提交一份 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 的CUA，研究採用的三階段馬可夫模型（PFS、惡化及死亡），其中PFS再分為有治療及無治療期；比較品為 <u>rituximab, bendamustine</u>、<u>rituximab, chlorambucil</u>、單獨bendamustine或單獨chlorambucil。廠商ICER值結果如下（未考量病人可近性方案）：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 相較於 <u>rituximab, bendamustine</u> 為英鎊20,076元/QALY gained。 2. 相較於 <u>rituximab, chlorambucil</u> 為英鎊21,275元/QALY gained。 3. 相較於單獨bendamustine為英鎊26,463元/QALY gained。 4. 相較單獨chlorambucil為英鎊24,256元/QALY gained。 	<p>NICE認為模型的主要驅動因子包括PFS的長期推測、惡化後的死亡率、網絡統合分析的結果及效用值的採用。NICE進行以下情境分析及ICER值結果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 將本品效用值從0.82調整為0.67，相較於4組比較品為英鎊23,000元至28,000元/QALY gained之間。 2. 將PFS無治療期的效用值從0.82調整為0.76，相較於4組比較品為英鎊>23,000元至>30,000元/QALY gained之間。 3. 調整 <u>rituximab, bendamustine</u> 中兩種藥品的平均劑量，相較於 <u>rituximab, bendamustine</u> 為英鎊25,000元/QALY gained。 4. 與 <u>rituximab, bendamustine</u> 的PFS HR從0.68從調整為0.76，相較於 <u>rituximab, bendamustine</u> 為英鎊26,000元/QALY gained。 5. 與單用bendamustine的PFS HR從0.40從調整為0.55，相較於單用 	<p>基於以下條件建議收載 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 用於先前未曾接受過治療，具有合併症不適合接受全劑量fludarabine治療的CLL病患：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 不適合接受含bendamustine治療者； 2. 廠商提供PAS下的折扣協議。 <p>NICE認為不適合接受fludarabine治療者可再分為無法使用或可以使用bendamustine等2個治療族群，在PAS下，針對無法使用bendamustine的族群，<u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 相較於單用chlorambucil或<u>rituximab, chlorambucil</u>的ICER值為英鎊20,000元至30,000元/QALY gained之間，符合成本效益；而針對可以使用bendamustine的族群，<u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 相較於單用bendamustine或<u>rituximab, bendamustine</u>的ICER值則超過英鎊20,000元至30,000元/QALY gained。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組織、日期	廠商經濟評估	HTA 組織評論	結論與建議收載理由
		bendamustine 為 英鎊 37,000 元/QALY gained。	
蘇格蘭 SMC、2014 年 12 月 [15]	<p>廠商提交一份 <u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 的 CUA，研究採用三階段馬可夫模型（PFS、惡化及死亡），其中 PFS 再分為有治療及無治療期；比較品為單獨 chlorambucil、<u>rituximab, chlorambucil</u>、單獨 bendamustine 或 <u>rituximab, bendamustine</u>。廠商 ICER 值結果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 相較單用 chlorambucil 為英鎊 25,347 元/QALY gained。 2. 相較於 <u>rituximab, chlorambucil</u> 為英鎊 22,901 元/QALY gained。 3. 相較於單用 bendamustine 為英鎊 28,428 元/QALY gained。 4. 相較於 <u>rituximab, bendamustine</u> 為英鎊 22,568 元/QALY gained。 	<p>SMC 委員會認為廠商模型的限制包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 未採用本品 CLL11 試驗的 OS 資料。 2. 由於 CLL5 試驗的比較品為 <u>fludarabine, chlorambucil</u>，然而本品為排除不適合接受 fludarabine 治療者，因此並不適當，採用該試驗之 OS 資料可能高估存活結果。 3. 相較於單用 bendamustine 或 <u>rituximab, bendamustine</u> 的療效來自間接統合分析，具不確定性。 4. 本品臨床試驗所收集與疾病相關的生活品質資料並未在模型中使用。 	<p>建議收載用於先前未曾接受過治療，具有合併症不適合接受全劑量 fludarabine 治療的 CLL 病患。</p> <p>SMC 認為雖然經濟分析有其限制，然在採用合適的 SMC 決策修飾因子（decision modifiers）後，接受在 NHS Scotland 下使用本品。</p>

註：肌酸酐清除率（creatinine clearance rate, CCR）；成本效果分析（cost-effectiveness, CEA）；累積疾病評估量表（Cumulative illness rating scale, CIRS）；成本效用分析（Cost-utility analysis, CUA）；風險對比值（hazard ratio, HR）；遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）整體存活期（overall survival, OS）；病人可進性方案（patient access scheme, PAS）；疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 財務影響

1. 建議者推估

建議者建議Gazyva (obinutuzumab, 以下簡稱本品) 併用chlorambucil (以下簡稱obinutuzumab, chlorambucil), 適用於「先前未曾接受過治療, 且具有合併症 (comorbidities) 而不適合接受含fludarabine治療的CD20陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者」的第一線治療, 預估未來五年 (2023年至2027年) obinutuzumab, chlorambucil使用人數為第一年10人至第五年26人, obinutuzumab, chlorambucil年度藥費約第一年775萬元至第五年2,015萬元, 對健保藥費財務影響約第一年339萬元至第五年939萬元。建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

(1) 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容, 建議者認為obinutuzumab, chlorambucil將取代3種治療組合, 包括單用chlorambucil、rituximab合併chlorambucil (以下簡稱rituximab, chlorambucil)、rituximab合併bendamustine (以下簡稱rituximab, bendamustine) 之治療組合, 臨床地位為取代關係。

(2) 目標族群

建議者根據國內癌症統計年報(以下簡稱癌登)CLL新發人數作為推估基礎, 並參考文獻研究進行各種條件設定。建議者預估未來五年目標族群為第一年91人至第五年102人, 推估流程及參數設定說明如後：

- A. 根據癌登2013年至2019年CLL發生人數, 以乘冪迴歸進行2023年至2027年之人數推估。接續, 參考癌登首次療程中「未有首次治療申報紀錄」的比例, 以平均值推估約占45%, 作為疾病不活躍組 (Rai 0/I/II級或Binet A/B級), 並假設此時期病人採取觀察及等待 (watch and wait); 其餘55%為疾病活躍組 (Rai III/IV級或Binet C級), 則會進入第一線治療。
- B. 參考歐盟文獻顯示, 在疾病不活躍組約33%會於5年後惡化並接受第一線治療, 故以2018年至2022年新發個案推算未來五年 (2023年至2027年) 惡化須接受治療之人數。
- C. 結合上述第一線治療族群, 參考中國文獻設定CD20陽性比例約占98%。
- D. 參考國內研究中查爾森共病指數 (Carlson comorbidity index, CCI) >1者的人數, 設定有合併症比例約占53%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(3) 本品使用人數

建議者經諮詢臨床專家認為本品給付於第一線後，單用口服chlorambucil的市占率不會有太大變化，且仍有相當比例患者會維持以rituximab為基礎的標準治療，故參考市調公司資料，設定合併obinutuzumab, chlorambucil市占率約11%至25%，推估未來五年合併obinutuzumab, chlorambucil使用人數為第一年10人至第五年26人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據仿單設定本品使用6個治療週期（以28天為1個週期）、Chlorambucil使用365天，最後依據本品使用人數及obinutuzumab與chlorambucil的健保支付價，推估未來五年本品年度藥費約第一年759萬元至第五年1,974萬元，obinutuzumab, chlorambucil年度藥費約第一年775萬元至第五年2,015萬元。Obinutuzumab及chlorambucil的使用劑量估算如後表。

	Obinutuzumab 1000 mg/40 mL/瓶、 靜脈輸注方式給藥	Chlorambucil 2 mg/錠、 口服給藥
起始期	第1個週期，於第1天100 mg、第2天900 mg、第8天及第15天1,000 mg；總計使用3,000 mg。	每天0.1 mg/kg，假設病人平均體重65公斤估算每天需3.5錠，365天總計使用1277.5錠。
維持期	第2至第6個週期，於每週期的第1天1,000 mg；總計使用5,000 mg。	

(5) 被取代品年度藥費

建議者根據臨床醫師意見設定3種取代組合，並參考市調公司資料假設取代組合於原情境與新情境的市占率；接續，參考仿單用法用量及健保支付價推估每人平均年度藥費；最後，根據使用人數推估未來五年3種取代組合的被取代品年度藥費約第一年436萬元至第五年1,076萬元。推估流程及參數設定說明如後：

- A. 單用chlorambucil：設定單用chlorambucil使用365天及假設病人平均體重65公斤，用法用量為0.1 mg/kg/day估算每天需3.5錠，365天總計使用1277.5錠。最後，以健保支付價推估單用chlorambucil每人平均年度藥費約1.6萬元。於市占率部分，原情境每年約67%、新情境約67%至65%。
- B. 合併rituximab, chlorambucil：設定rituximab使用6個週期（以28天為1個週期）及假設病人體表面積為1.7 m²，第1個週期用法用量為375 mg/m²，第2至第6個週期為500 mg/m²；chlorambucil用法用量同上。最後，以健保支付價推估合併rituximab, chlorambucil每人平均年度藥費約42.0萬元。於市占率部分，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

原情境每年約25%、新情境約15%至6%。

- C. 合併rituximab, bendamustine：設定bendamustine使用6個週期（以28天為1個週期）及假設病人體表面積為1.7 m²，每個週期的第1天及第2天用法用量為100 mg/m²；rituximab用法用量同上。最後，以健保支付價推估rituximab, bendamustine每人平均年度藥費約58.5萬元。於市占率部分，原情境每年約8%、新情境約7%至4%。

(6) 財務影響

建議者於建議書中曾提及使用合併obinutuzumab, chlorambucil可能可以減少因使用合併rituximab, bendamustine所造成的住院費或人工血管（Port A）的裝設費用，但並未進行其他醫療費用的估算。根據上述合併obinutuzumab, chlorambucil年度藥費扣除3種被取代藥品組合的年度藥費後，建議者預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年339萬元至第五年939萬元。

(7) 敏感度分析

建議者考量近年來癌登中CLL人數趨勢變化大，因此根據2015年至2019年CLL發生人數複合成長率約9.8%進行目標族群的高推估，預估未來五年本品使用人數為第一年13人至第五年41人，本品年度藥費約第一年987萬元至第五年3,113萬元，合併obinutuzumab, chlorambucil年度藥費約第一年1,008萬元至第五年3,178萬元、對健保藥費財務影響約第一年445萬元至第五年1,463萬元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者的臨床地位設定及財務影響估算大致合理，惟「具有合併症（comorbidities）而不適合接受含fludarabine治療」，建議者並未提供明確定義，只有於目標人數估算時採用國內文獻查爾森共病指數（Carlson comorbidity index, CCI）>1的比例進行設定，而本品臨床試驗則是以累積疾病評估量表（cumulative illness rating scale, CIRS）>6作為標準[23]。本報告主要依據最新的癌登資料進行推估及校正相關參數，並考量健保審議時程，更新財務影響評估年度為2024年至2028年。

最後值得注意的是，2023年2月藥品共同擬訂會議已同意Calquence（acalabrutinib）以簽訂藥品給付協議方式納入健保給付，作為「先前未接受過治療17p缺失的慢性淋巴球性白血病」的第一線的治療[44]，建議者申請CLL給付條件並未設限17p缺失條件，未來合併obinutuzumab, chlorambucil是否會部分取代Calquence之使用人數有待觀察。針對建議者財務影響結果評論如下：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(1) 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本品需與已給付之chlorambucil合併使用，臨床地位將取代單用chlorambucil、合併rituximab, chlorambucil及合併rituximab, bendamustine的治療組合，本報告認為建議者的臨床取代地位設定合理，惟根據國內健保給付規定，單用rituximab^j或單用bendamustine^k也可能用於CLL的第一線治療；基於臨床指引中CLL第一線治療並未提出單用rituximab或單用bendamustine的首選建議，本報告認為建議者用於財務影響推估的其他3種取代治療組合應可接受。

(2) 目標族群

本報告更新國內癌登CLL資料作為推估基礎，參考建議者設定進行參數校正並更新評估期間。本報告預估未來五年(2024年至2028年)目標族群為第一年105人至第五年124人，推估流程及參數設定說明如後：

- A. 根據癌登2011年至2020年CLL發生人數，以線性迴歸進行未來五年之人數推估。接續，參考癌登首次療程中「未有首次治療申報紀錄」的比例，以10年平均值推估約占44%，作為疾病不活躍組（Rai 0/I/II級或Binet A/B級），並假設此時期病人採取觀察及等待（watch and wait）；其餘56%為疾病活躍組（Rai III/IV級或Binet C級），則會進入第一線治療。
- B. 參考建議者文獻設定疾病不活躍組約33%會於5年後惡化並接受第一線治療，故以2019年至2023年新發個案推算未來五年人數。
- C. 結合上述第一線治療族群，參考建議者文獻設定CD20陽性比例約占98%。
- D. 建議者並未提供「具有合併症」的定義，且使用的評估指標為查爾森共病指數（CCI），與臨床試驗採用的累積疾病評估量表（CIRS）有所不同。本報告認為建議者參考國內CCI結果設定尚可接受，故暫依建議者設定53%，後續再以臨床試驗CIRS結果進行敏感度分析。

(3) 本品使用人數

本報告認為建議者針對本品市占率的設定及相關說明尚可接受，因此參考建議者設定，預估未來五年合併obinutuzumab, chlorambucil使用人數為第一年12人

^j 9.20.Rituximab 注射劑(如 Mabthera):慢性淋巴球性白血病 Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。

^k 9.42.Bendamustine(如 Innomustine):以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)相關疾病之 CLL 病人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至第五年31人。

(4) 本品年度藥費

本報告認為建議者相關療程及病人體重設定應屬合理，惟參考本品臨床試驗，所合併chlorambucil的使用方式為每28天療程的第1天及第15天使用0.5 mg/kg[23]，本報告認為chlorambucil的價格相對便宜，對於整體藥費影響不大，故暫依建議者使用365天的保守推估，預估未來五年本品年度藥費約第一年911萬元至第五年2,354萬元，合併obinutuzumab, chlorambucil年度藥費約第一年930萬元至第五年2,403萬元。

(5) 被取代品年度藥費

本報告參考健保資料庫分析，認為建議者3種取代組合的市占率設定尚可接受。在療程費用部分，本報告認為建議者相關療程、病人體重及體表面積設定應屬合理，惟在合併rituximab, chlorambucil部分，根據臨床試驗所合併chlorambucil的使用方式為每28天療程的第1天及第7天使用10 mg/m²[45]，且參考文獻發現單用chlorambucil的療程劑量，也有諸多不同的使用方式[46]。同上考量，本報告認為chlorambucil的價格相對便宜，對於整體藥費影響不大，故暫依建議者使用365天的保守推估。最後，根據使用人數推估未來五年3種取代組合的被取代年度藥費約第一年537萬元至第五年1,303萬元。

(6) 財務影響

本報告根據上述obinutuzumab, chlorambucil年度藥費扣除3種被取代藥品組合的年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年393萬元至第五年1,100萬元。

(7) 敏感度分析

本報告主要考量「具有合併症」的條件，建議者並未提供明確定義，故參考本品臨床試驗以CIRS >6的人數進行敏感度分析（取代CCI >1），設定「具有合併症」比例約占76%，預估未來五年本品使用人數為第一年17人至第五年44人，本品年度藥費約第一年1,291萬元至第五年3,341萬元，合併obinutuzumab, chlorambucil年度藥費約第一年1,318萬元至第五年3,410萬元、對健保藥費財務影

¹ 單獨單獨 chlorambucil 於不同試驗的療程劑量摘要：

- (1) CLL4 試驗為每 28 天療程的第 1 天至第 7 天使用 10 mg/m²，最多 12 個療程。
- (2) CALGB 試驗為每 28 天療程的第 1 天使用 40 mg/m²，最多 12 個療程。
- (3) GCLLSG CLL5 試驗為每 28 天療程的第 1 天及第 15 天使用 0.4-0.8 mg/kg，最多 12 個療程。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

響約第一年631萬元至第五年1,553萬元。

建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目	建議者 (2023 年至 2027 年)	查驗中心 (2024 年至 2028 年)
基礎分析		
本品使用人數	10 人至 26 人	12 人至 31 人
本品年度藥費	759 萬元至 1,974 萬元	911 萬元至 2,354 萬元
<u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 年度藥費	775 萬元至 2,015 萬元	930 萬元至 2,403 萬元
財務影響	339 萬元至 939 萬元	393 萬元至 1,100 萬元
敏感度分析		
參數設定	目標人數採複合成長率	合併症比例調為 76%
本品使用人數	13 人至 41 人	17 人至 44 人
本品年度藥費	987 萬元至 3,113 萬元	1,291 萬元至 3,341 萬元
<u>obinutuzumab, chlorambucil</u> 年度藥費	1,008 萬元至 3,178 萬元	1,318 萬元至 3,410 萬元
財務影響	445 萬元至 1,463 萬元	631 萬元至 1,553 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品擴增給付於 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人。本報告根據本品 2023 年 7 月生效的健保支付價格，推估未來五年本品新增使用人數為第一年 12 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年 866 萬元至第五年 2,236 萬元，本品合併 chlorambucil 的年度藥費約為第一年 884 萬元至第五年 2,285 萬元，考量本品取代現有治療藥費推估之財務影響約為第一年 356 萬元至第五年 1,002 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia>. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
2. Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer, Jon C Aster. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma>. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
3. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). DynaMed [Internet].
<https://www.dynamed.com/condition/chronic-lymphocytic-leukemia-cll-small-lymphocytic-lymphoma-sll>. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
4. Keating MJ. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Bertino JR, ed. Encyclopedia of Cancer (Second Edition). New York: Academic Press; 2002:497-503.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2023. National Comprehensive Cancer Network. Published 2023 — January 25 Accessed March 08, 2023.
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(1): 23-33.
7. 癌即瓦[®] Gazyva[®] (obinutuzumab) 1000 mg/ 40 mL/ vial 衛部菌疫輸字第 000973 號. 衛生福利部食品藥物管理署.
https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000973%E8%99%9F. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
8. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
9. 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁. 衛生福利部食品藥物管理署.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
10. 藥品給付規定-第九節 抗腫瘤藥物(112.3.21 更新). 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed March 08, 2023.
 11. Gazyva for Chronic Lymphocytic Leukemia. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/gazyva-chronic-lymphocytic-leukemia-details>. Published 2015. Accessed March 10, 2023.
 12. Public Summary Document (PSD)-OBINUTUZUMAB, solution for IV infusion, 1000 mg/40 mL, Gazyva®-July 2014 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/obinutuzumab-psd-07-2014>. Published 2014. Accessed March 10, 2023.
 13. Public Summary Document (PSD)-OBINUTUZUMAB, solution for IV infusion, 1000 mg/40 mL, Gazyva®-March 2015 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/obinutuzumab-gazyva-psd-03-2015>. Published 2015. Accessed March 10, 2023.
 14. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA343]. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta343>. Published 2015. Accessed March 10, 2023.
 15. Medicines advice- obinutuzumab (Gazyvaro) Scottish Medicines Consortium (SMC).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/obinutuzumab-gazyvaro-fullsubmission-100814/>. Published 2014. Accessed March 10, 2023.
 16. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159(5): 541-564.
 17. Goede V, Fischer K, Dyer MJ, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: Final survival analysis of the CLL11 study. *HemaSphere* 2018; 2: 30.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

18. Goede V, Trask PC, Ziesel K, et al. Evaluation of fatigue in previously untreated CLL patients with comorbidities treated with obinutuzumab (GA101) + chlorambucil (GClb) or rituximab + chlorambucil (RC1b). *Blood* 2016; 128(22).
19. Bazeos A, Gower C, Swann F, et al. Progression by lymphocytosis correlates with favourable long-term clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2016; 128(22).
20. Bahlo J, Goede V, Kutsch N, et al. Evaluation of the international prognostic index for chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI) in elderly patients with comorbidities: Analysis of the CLL11 study population. *Oncology Research and Treatment* 2016; 39: 5-6.
21. Molica S. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(1): 9-15.
22. Lee HZ, Miller BW, Kwitkowski VE, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: Obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Cancer Research* 2014; 20(15): 3902-3907.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(12): 1101-1110.
24. Nct. CLL11: a Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01010061> 2009.
25. Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21(11): e820-e831.
26. Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41(2): 77-93.
27. Städler N, Shang A, Bosch F, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Advances in Therapy* 2016; 33(10): 1814-1830.
28. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and network

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2018; 7(5): 421-441.
29. Al-Sawaf O, Bahlo J, Robrecht S, et al. Outcome of patients aged 80 years or older treated for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2018; 183(5): 727-735.
 30. Seiter K, Mamorska-Dyga A. Obinutuzumab treatment in the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 951-961.
 31. Shah A. Obinutuzumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Ann Pharmacother* 2014; 48(10): 1356-1361.
 32. Smolej L. Therapeutic Approach to Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Significant Comorbid Conditions. *Curr Cancer Drug Targets* 2016; 16(8): 710-720.
 33. Waterboer T, Moreno SG, Shang A, Becker U, Wiesner C. Indirect treatment comparisons of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus bendamustine and versus ofatumumab plus Clb in patients with chronic lymphocytic Leukemia. *Value in Health* 2014; 17(3): A225.
 34. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015; 29(7): 1602-1604.
 35. Gazyvaro EPAR-Public assessment report. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>. Published 2014. Accessed March 20, 2023.
 36. Munir T, Sharman J, Banerji V, et al. ELEVATE-TN: A phase 3, multicentre, open-label study of acalabrutinib (Ab) combined with obinutuzumab (O) or Ab alone versus O plus chlorambucil (Clb) in patients (pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (TN-CLL). *British Journal of Haematology* 2020; 189: 26-28.
 37. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; 395(10232): 1278-1291.
 38. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 39. Walker P, Sharman JP, Jurczak W, et al. CN4 Patient-Reported Outcomes from

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health* 2021; 24: S3-S4.
40. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022; 36(4): 1171-1175.
41. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. ACALABRUTINIB ± OBINUTUZUMAB VS OBINUTUZUMAB + CHLORAMBUCIL IN TREATMENT-NAIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR FOLLOW-UP OF ELEVATE-TN. *HemaSphere* 2022; 6: 1082-1083.
42. Rancea M, et al. FIRST-LINE TREATMENT STRATEGIES FOR PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA: PRELIMINARY RESULTS OF A NETWORK META-ANALYSIS. EHA.
<http://b-com.mci-group.com/eventprogramme/EHA19.aspx>. Published 2014. Accessed March 22, 2023.
43. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110.
44. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 60 次會議紀錄.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AFD5DE12E1427B85&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2023. Accessed March 17, 2023.
45. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 1236-1241.
46. Goede V, Eichhorst B, Fischer K, Wendtner CM, Hallek M. Past, present and future role of chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(6): 1585-1592.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 慢性淋巴球性白血病藥品之健保給付規定《第九節 抗癌瘤藥物》

9.20.**Rituximab** 注射劑(如 Mabthera，不同劑型之適用範圍需符合藥品許可證登載之適應症):用於抗癌瘤部分(91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1、106/9/1)於

1.~4.(略)

5. 慢性淋巴球性白血病：(103/2/1)

(1) Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。(Rixathon 不受「需經過一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且 CD20 陽性細胞須大於 50%」限制，僅須符合具 CD20 陽性細胞即可使用，做為第一線用藥需與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用) (111/6/1)

(2) 與化學療法併用，做為復發或頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。

(3) 初次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。

6.(略)

7. 使用於 1、4、5 及 6 病人時，需經事前審查核准後使用。(102/1/1、103/2/1、103/9/1)

9.21.**Fludarabine** (如 Fludara Oral, Film-Coated Tablet 及 Fludara Lyophilized IV Injection)：(92/12/1、93/3/1、94/10/1、99/10/1、106/11/1)

1. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療與低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(Indolent B-Cell NHL)病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。

2. 以本品作為第一線治療，限用於(94/10/1)。

(1) Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II(或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。

(2) 每 3 個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。(106/11/1)

9.42.**Bendamustine** (如 Innomustine)：(101/10/1、103/2/1、108/10/1)

1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人(CLL)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等)相關疾病之 CLL 病人。

2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。

3.~5.(略)

6. 不得與 fludarabine 合併使用。(103/2/1)

7. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程。

9.61.**Ibrutinib**(如 Imbruvica)：(108/9/1)

1. (略)

2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。(108/9/1)

(1) 限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、RCHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(2) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

I. 進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0 gm/dL 或 PLT < 100 K/uL，且無其他原因可以解釋。

II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。

III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。

IV. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time) 小於 6 個月。

V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。

VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。

(3) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL (International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。

(4) Ibrutinib 與 venetoclax 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。

(5) 每日至多處方 3 粒。

9.71.**Venetoclax** (如 Venclexta)：(108/9/1、110/7/1)

1. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。

(1) 限先前曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 (如 R-CVP、RCHOP、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。

(2) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：

I. 進行性的血液相惡化至 Hb < 10.0gm/dL 或 PLT < 100K/uL，且無其他原因可以解釋。

II. 脾臟腫大超過左肋骨下緣 6cm。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

III. 淋巴結腫大，最長徑超過 10cm。

IV. 周邊血液淋巴球在 2 個月內增加 50%以上，或倍增時間(doubling time) 小於 6 個月。

V. 出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。

VI. 出現具症狀的淋巴結外病灶。

(3) 需經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。再次申請時需檢附療效評估資料，若未達 iwCLL(International Workshop on CLL)最新定義之 partial remission 或 complete remission，則不予給付。

(4) Venetoclax 與 ibrutinib 二者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。二者使用總療程合併計算，以全部 24 個月為上限。

(5) 每日至多處方 4 粒。

2. (略)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期：2023 年 3 月 17 日)		
#1	'obinutuzumab'/exp OR obinutuzumab	4124
#2	chlorambucil	20595
#3	'chronic lymphatic leukemia' OR 'CLL'	56185
#4	#1 AND #2	1020
#5	#3 AND #4	940
#6	#5 AND [systematic review]/lim	58
#7	#5 AND [meta analysis]/lim	64
#8	#5 AND [randomized controlled trial]/lim	91
#9	#5 AND 'controlled clinical trial'/de	23
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	182
PubMed (搜尋日期：2023 年 3 月 17 日)		
#1	("obinutuzumab"[Supplementary Concept] OR "obinutuzumab"[All Fields]) AND ("chlorambucil"[MeSH Terms] OR "chlorambucil"[All Fields]) AND "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]	124
#2	#1 AND (meta-analysis[Filter])	5
#3	#1 AND (systematicreview[Filter])	2
#4	#1 AND "random*" [All Fields]	31
#5	#2 OR #3 OR #4	34
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 3 月 17 日)		
#1	obinutuzumab	480
#2	chlorambucil	810
#3	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	647
#4	#1 and #2 and #3	33
#5	#4 and (random*)	28
#6	#4 and (meta-analysis)	1
#7	#4 and (systematic review)	1
#8	#5 or #6 or #7	28