

克瘤康膠囊 (Calquence Capsules)

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	Calquence	成分	Acalabrutinib
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	膠囊劑；100 mg/cap		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)成年病人。^a 2. 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。 		
建議健保給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 1. 被套細胞淋巴瘤。 2. 慢性淋巴球性白血病(CLL)。 		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 1. 被套細胞淋巴瘤：用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。 (2) 若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。 (3) 每位病人限給付 20 個月。 (4) 每日至多處方 2 粒。 (5) Ibrutinib 與 acalabrutinib 兩者僅能擇一使用，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，以全部 20 個月為上限。 2. 慢性淋巴球性白血病：單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 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、rituximab 加 		

^a 此適應症係依據整體反應率 (overall response rate) 加速核准，仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。另參考衛生福利部食品藥物管理署網站公告之「新成分新藥核准審查報告摘要」，後續須提交的確認性試驗為 ACE-LY-308，其旨在評估合併 acalabrutinib, bendamustine, rituximab 相較於僅合併 bendamustine, rituximab 用於先前未接受治療的被套細胞淋巴瘤病人之療效及安全性，與本案評估 PICO 主題不同。

	<p>(2) <u>bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</u></p> <p>(3) <u>開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：</u></p> <p>I. <u>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。</u></p> <p>II. <u>脾臟腫大超過左肋骨下緣 6 cm。</u></p> <p>III. <u>淋巴結腫大，最長徑超過 10 cm。</u></p> <p>IV. <u>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。</u></p> <p>V. <u>出現自體免疫併發症，且經類固醇治療無效。</u></p> <p>VI. <u>出現具症狀的淋巴結外病灶。</u></p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(5) <u>每日至多處方 2 粒。</u></p> <p>(6) <u>Ibrutinib、venetoclax 與 acalabrutinib 三者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程包含前線療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</u></p>
建議療程	100 mg 每日口服兩次，間隔約 12 小時，直至疾病惡化或無法耐受之毒性。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

在綜合參考臨床指引建議、我國許可適應症及健保給付情形、ATC 分類及相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品於各建議給付適應症的參考品如後，詳如表一。

MCL (先前曾接受治療)	具有 17p 缺失之 CLL	
	未接受過任何治療	先前曾接受治療
Ibrutinib	無合適參考品*	Ibrutinib (主要) [†] 、venetoclax

*目前健保給付於此病人族群的治療仍為化學免疫療法(如 Binet C 級可用含 fludarabine 療法、烷化劑合併 anti-CD20 單株抗體)。

† 本案藥品與 ibrutinib 具直接比較試驗。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) MCL (先前曾接受治療)

1. 主要臨床試驗證據來自第二期單臂試驗 ACE-LY-004，共納入 124 位復發或難治型 MCL 病人，接受 acalabrutinib 治療後的整體反應率(ORR)為 81%，反應持續時間(DOR)中位數為 29 個月。
2. 與 ibrutinib 的相對療效及安全性資料來自配對調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison)結果，參考 Telford 等人研究及澳洲 PBAC 評估報告，acalabrutinib 相較於 ibrutinib 有統計上顯著較佳的 ORR，於無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)無統計上顯著差異，有統計上顯著較低的 3/4 級心房顫動與血小板低下發生率；但受限於試驗追蹤時間不同、配對調整資料的可得性及配對調整後 acalabrutinib 組的有效樣本數小，此比較結果具有不確定性。最終 PBAC 接受廠商提出 acalabrutinib 的療效及安全性不劣於 ibrutinib 的主張。

(二) 具有 17p 缺失的 CLL (先前未接受過治療)

1. 主要臨床試驗證據來自開放式作業的第三期隨機對照試驗 ELEVATE-TN，其旨在評估單用 acalabrutinib 或合併 acalabrutinib, obinutuzumab 相較於合併 chlorambucil, obinutuzumab (合併 CHL, OBI)的療效及安全性，共納入 535 位先前未接受過治療的 CLL 成年病人，收納條件為年齡為 65 歲以上，或介於 18 至 65 歲且伴隨共病症 (CrCL 30~69 mL/min 或 CIRS-G 分數>6)，並須符合 iwCLL 2008 年定義的活性疾病標準；擷取本案相關比較結果如後表，結果顯示 acalabrutinib 相較於合併 CHL, OBI 統計上顯著改善 PFS，而 OS 數據尚未成熟。

(追蹤中位數約 28 個月)	Acalabrutinib	合併 <u>CHL, OBI</u>	HR (95% CI)
PFS (獨立委員會評估)	尚未達到	22.6 個月	0.20 (0.13 to 0.30)
17p 缺失次族群(佔 9%)	—	—	0.20 (0.06 to 0.64)
OS*	尚未達到	尚未達到	0.60 (0.28 to 1.27)

* 因試驗允許合併 CHL, OBI 組在疾病惡化後轉換至 acalabrutinib 組接受治療，OS 結果將受干擾。

2. 值得注意的是，ELEVATE-TN 試驗的收納條件顯示其受試族群為不適用含 fludarabine 療法的病人，且多數不具有 17p 缺失；而對於不適用含 fludarabine 療法的病人，試驗對照組選擇合併 CHL, OBI 普遍被認為是合理的，惟此非為我國健保給付之用藥選擇。

(三) 具有 17p 缺失的 CLL (先前曾接受至少 1 種治療)

1. 主要證據可參考開放式作業、不劣性設計的第三期隨機對照試驗 ACE-CL-006，其旨在比較 acalabrutinib 與 ibrutinib 用於具有 17p 或 11q 缺失且先前曾接受至少 1 種治療的 CLL 成年病人之療效及安全性，排除患有顯著心血管疾病、先前曾使用 BTK 或 BCL-2 抑制劑者；共納入 533 位病人，結果顯示 acalabrutinib 對於 PFS 的效益不劣於 ibrutinib，並顯著較少任何等級心房顫動/撲動事件的發生，詳如後表。

(追蹤中位數約 41 個月)	Acalabrutinib	Ibrutinib	HR (95% CI)
主要指標			
PFS (獨立委員會評估)	38.4 個月	38.4 個月	1.00 (0.79, 1.27) ^b
17p 缺失次族群(佔 45%)	—	—	1.00 (0.73, 1.38)
次要指標			
心房顫動/撲動(任何等級)	9.4%	16.0%	p=0.02
感染(三級以上)	30.8%	30.0%	NR
Richter transformations	3.8%	4.9%	NR
OS	尚未達到	尚未達到	0.82 (0.59, 1.15)
其他安全性結果			
嚴重不良事件	53.8%	58.6%	—
三級以上不良事件	68.8%	74.9%	—
因不良事件停止治療	14.7%	21.3%	—

2. 本報告未尋獲 acalabrutinib 與 venetoclax 用於此病人族群的比較性文獻，於內文另呈現第三期隨機對照試驗 ASCEND 結果^c。

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考。本報告於此彙整主要醫療科技評估組織針對「CLL」評估報告所蒐集的病友意見供作參考：(一)隨著疾病進展，病人會出現越來越多症狀，持續疲勞、頻繁感染與血球數下降是病人認為最常見需要控制的症狀，病人將疲勞、失去精力、頻繁感染與呼吸急促列為持續影響生活品質的症狀。(二)病人有需求取得有效且耐受性更好的額外治療選擇；與靜脈注射治療相比，口服療法對生活品質的影響較小。

另外，本報告亦摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 1 月 19 日止，收集到的 4 筆病友意見。其中 1 筆為病友團體（癌症希望基金會）以問卷收集 9 名病友及 3 位照顧者的意見。

(一) 醫療現況

^b Noninferiority margin: upper bound of HR two-sided 95% CI below 1.429.

^c ASCEND 試驗旨在評估 acalabrutinib 與合併 idelalisib, rituximab 或合併 bendamustine, rituximab 用於先前曾接受至少 1 種治療的 CLL 成年病人之療效及安全性，對於本案評估情境(限病人具有 17p 缺失)的參考性較低。

CLL 病友中有 1 位病友表示未接受治療、1 位目前僅追蹤回診、1 位曾接受化學治療與標靶治療，但目前無藥物可用。

MCL 病友中則有 2 位病友提到曾接受過化學治療及標靶治療，且其中 1 位已接受過自體幹細胞移植，目前皆使用 rituximab，但病友表示腫瘤更大且更疼痛。另外 2 位復發病友曾接受過放射治療、化學治療及標靶治療，其中 1 位表示目前副作用為便秘及進食困難，而另 1 位目前使用 cytarabine 之病友提到預計將接受周邊血幹細胞移植。

(二) 共 2 位病友提供本品使用經驗，但未說明其疾病為何。1 位病友表示使用本品後可減少疼痛，另有照顧者提及病人用藥副作用為體重減輕、臉上長痘及體力減弱。

(三) 3 位 CLL 病友之主要症狀為白血球、血小板過少及失眠。病友表示疾病對於日常生活的影響有容易瘀青、疲倦，注意力無法集中，反應及理解力變遲緩。3 位 MCL 病友提到主要症狀為白血球、紅血球、血小板過少，吞嚥進食困難、口腔黏膜潰瘍、食慾不振、外觀改變、便秘及失眠。罹病造成食慾不振之情形，但病友表示仍會勉強進食，才能吸收營養，以保持對抗化療的體力。照顧者表示日常影響包含病人就醫治療時需陪病、照顧病人而無法外出。在心理層面，也會有不知如何照顧病人，擔心腫瘤轉移或復發之焦慮，導致照顧者情緒低落、睡眠不良。

(四) 病友期望可控制腫瘤、增加白血球數量、減少疼痛、改善便秘及睡眠情形。病友家屬表示醫療費用及自費藥物價格高昂，造成家庭極大負擔，希望健保給付更多藥物，以減輕經濟壓力。

五、成本效益

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. MCL (先前曾接受治療)

建議者提供之國內情境藥物經濟學研究僅為簡報資料，未有完整報告可供評估，因此本報告認為執行品質受限。

2. 具有 17p 缺失的 CLL (先前未接受過治療)

建議者提交的研究以半馬可夫模型(Semi-Markov model)進行分析，研究設計大致合宜，且參數推估多有提出說明，但因比較策略設定未完全符合健保給付規定，且未提供療效參數推估參考資料、藥品藥價計算基礎不一致等，因此本報告認為執行品質尚可。

3. 具有 17p 缺失的 CLL (先前曾接受至少 1 種治療)

建議者提交的研究以分割存活模型 (partitioned survival model) 進行分析，有療效參數推估參考資料未提供及藥品藥價計算基礎不一致的情形，但整體而言研究設

計大致合宜，多數參數推估皆有合理說明，因此本報告認為執行品質良好。

(二) 其他醫療科技評估組織評估報告

1. MCL (先前曾接受治療)

加拿大 CADTH 及英國 NICE 尚未有相關評估報告。澳洲 PBAC 於民國 110 年 7 月的報告基於 acalabrutinib 與 ibrutinib 的最小成本分析結果，建議給付 acalabrutinib 用於復發或難治型 MCL。

2. 具有 17p 缺失的 CLL (先前未接受過治療)

- (1) 加拿大 CADTH 於民國 109 年 1 月的報告有條件建議給付 acalabrutinib 獨使用於不適合接受 fludarabine 療法之 CLL 成年病人，其推估 acalabrutinib 與合併 chlorambucil, obinutuzumab 相比的 ICER 為加幣 65,672 元/QALY，需降價 4% 才能符合成本效益。
- (2) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 7 月公告的報告不建議給付 acalabrutinib 用於 CLL/SLL 病人，因廠商提出的經濟分析模型及參數推估具有不確定性。
- (3) 英國 NICE 於民國 110 年 4 月的報告建議 acalabrutinib 單獨使用於未曾接受治療的 CLL 成人病人，並推估 acalabrutinib 的 ICER 低於英鎊 30,000 元/QALY，且 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 可達到成本節省之效果。

3. 具有 17p 缺失的 CLL (先前曾接受至少 1 種治療)

- (1) 加拿大 CADTH 於民國 109 年 11 月的報告有條件建議給付 acalabrutinib 單獨用於復發或難治型 CLL 成年病人，其推估 acalabrutinib 與 ibrutinib 相比具有較低的成本及較高的 QALY，故有成本效益優勢；但 acalabrutinib 與合併 venetoclax, rituximab 相比則成本較高、QALY 較低，因此降價幅度要超過 80% 才能符合成本效益。
- (2) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 3 月的報告建議收載 acalabrutinib 單獨用於治療復發或頑固型 CLL/SLL 且不適用嘌呤類似物的病人，主要是基於 acalabrutinib 與 ibrutinib 的最小成本分析結果。
- (3) 英國 NICE 於民國 110 年 4 月的報告建議給付 acalabrutinib 單獨用於先前接受過治療的 CLL 成年病人，但須簽訂商業協議；其於經濟評估部分，認為 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 可達到成本節省之效果。

六、財務衝擊

(一) MCL (先前曾接受治療)

1. 建議者推估在本案藥品納入健保給付後，未來五年於 MCL 使用人數為第一年約 23 人至第五年約 34 人，年度藥費為第一年約 0.50 億元至第五年約 1.06 億元，財務影響為第一年約節省 0.13 億元至第五年約節省 0.18 億元。

2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為病人數推估，包含低估第一線治療惡化病人數，高估 BTK 抑制劑於二線治療市占率，以及低估本案藥品市占率等。
3. 本報告重新推估本案藥品未來五年於 MCL 使用人數為第一年約 30 人至第五年約 51 人，年度藥費為第一年約 0.55 億元至第五年約 1.31 億元，財務影響為第一年約節省 0.19 億元至第五年約節省 0.10 億元。

(二) 具有 17p 缺失的 CLL (含先前未接受過治療以及先前曾接受至少 1 種治療)

1. 建議者推估在本案藥品納入健保給付後，未來五年於 CLL 使用人數為第一年約 28 人至第五年約 55 人，年度藥費為第一年約 0.44 億元至第五年約 1.99 億元，財務影響為第一年約 0.12 億元至第五年約 0.65 億元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮為病人數推估，包含累積過去五年病人數可能高估目標族群人數，以及第一線 BTK 抑制劑治療病人比例可能低估等。另外，建議者採用半週期校正 (half-cycle correction) 方式調整藥費，本報告認為此法無法適當反映年度藥費預算推估。
3. 本報告重新推估本案藥品未來五年於 CLL 使用人數為第一年約 25 人至第五年約 36 人，年度藥費為第一年約 0.52 億元至第五年約 1.37 億元，財務影響為第一年約 0.25 億元至第五年約 0.23 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 5 月份藥品專家諮詢會議提案討論，結論為建議納入給付並訂定初核價格。本報告依初核價格更新財務影響推估，並調整評估年度為 112 年至 116 年，推估本案藥品於「先前曾接受過治療的 MCL 病人」，累積用藥人數約為第一年 46 人至第五年 77 人，年度藥費約為第一年 0.63 億元至第五年 1.49 億元，財務影響約為第一年節省 0.22 億元至第五年節省 0.38 億元；於「未曾接受過治療之 CLL 病人」，累積用藥人數約為第一年 12 人至第五年 42 人，年度藥費約為第一年 0.25 億元至第五年 0.86 億元，財務影響約為第一年增加 0.25 億元至第五年增加 0.86 億元；於「先前曾接受過治療的 CLL 病人」，累積用藥人數約為第一年 16 人至第五年 30 人，年度藥費約為第一年 0.33 億元至第五年 0.61 億元，財務影響約為第一年增加 0.004 億元至第五年增加 0.02 億元。整體而言，預估本案藥品未來總累積用藥人數約為第一年 74 人至第五年 149 人，年度總藥費約為第一年增加 1.21 億元至第五年增加 2.96 億元，財務影響約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.50 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 1 (MCL 及 CLL 2 線後)	參考品 2 (CLL 2 線後)
商品名	Calquence	Imbruvica	Venclexta
主成分/含量	acalabrutinib 100 mg/tab	ibrutinib 140 mg/cap	venetoclax 10, 50, 100 mg/tab
劑型/包裝	膠囊劑/鋁箔盒裝	膠囊劑/塑膠瓶裝	膜衣錠/口袋型泡殼包裝
WHO/ATC 碼	L01EL02	L01EL01	L01XX52
主管機關許可適應症 (擷取 MCL 及 CLL 相關內容)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤成年病人。 2. 慢性淋巴球性白血病或小淋巴球性淋巴瘤成年病人。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 被套細胞淋巴瘤：適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤成年病人。 2. 治療慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤成年病人。 3. 治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤的成年病人。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慢性淋巴球性白血病 (CLL)： <ol style="list-style-type: none"> (1) 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。 (2) 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。
健保給付條件 (擷取 MCL 及 CLL 相關內容)	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人 (詳如附錄二)。 2. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者 (詳如附錄三)： <ol style="list-style-type: none"> (1) 限先前曾接受至 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者 (詳如附錄三)： <ol style="list-style-type: none"> (1) 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。 (2) ~ (5) (略)。	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。 (2) ~ (5) (略)。		
健保給付價	擬訂中	1,922 元	10mg 143 元	50mg 716 元	100mg 1,344 元
仿單建議劑量與用法	100 mg 每日口服兩次	1. MCL：560 mg 每日口服一次 2. CLL：420 mg 每日口服一次	劑量調整期後，400 mg 每日口服一次		
療程	直至疾病惡化或無法耐受之毒性	直到疾病惡化或無法承受毒性反應	直到出現疾病惡化或無法耐受毒性		
每療程花費	擬訂中	1. MCL：依據健保給付規定(每日至多處方 4 粒)計算,每月藥費約 23 萬元 2. CLL：依據健保給付規定(每日至多處方 3 粒)計算,每月藥費約 17 萬元。	1. CLL：依據健保給付規定(每日至多處方 4 粒)計算,每月藥費約 16 萬元。		
參考品建議理由 (請打勾“✓”)					
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓ (CLL 2 線後)			
具間接比較 (indirect comparison)		✓ (MCL)			
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		✓ (MCL 及 CLL 2 線後)	✓ (CLL 2 線後)		
其他考量因素，請說明：					

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
被套細胞淋巴瘤(MCL)	
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 111 年 2 月 16 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於民國 110 年 7 月公告，基於與 ibrutinib 的最小成本分析， 建議給付 acalabrutinib 用於復發或難治型 MCL，病人先前須曾接受至少一種治療且 WHO 體能狀態為 0 或 1 分。
NICE (英國)	至民國 111 年 2 月 16 日止查無資料。
具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)第一線治療	
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 109 年 1 月公告，建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前未接受治療且不適用含 fludarabine 療法的 CLL 成年病人。</p> <p>【給付條件】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 65 歲以上，或 18 至 65 歲且有併發症（肌肝酸清除率介於 30 至 69 mL/min，或老年累積疾病評估表[Cumulative Illness Rating Scale for geriatrics, CIRS-G]分數>6） • 符合 2008 年國際慢性淋巴球白血病研討會（International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL）定義的活性疾病標準 • 病人體能狀態良好 • 應持續治療至疾病惡化或有不可接受的毒性 • 成本效益改善至可接受的範圍 • 解決預算衝擊的可行性
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 7 月公告，不建議給付 acalabrutinib 單獨使用或合併使用 obinutuzumab 於先前未接受治療的 CLL/SLL 病人，包括不適用嘌呤類似物治療及具有 17p 缺失的病人。</p> <p>【理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 對於不適用嘌呤類似物治療的病人，相較於合併 <u>chlorambucil, obinutuzumab</u> 不具成本效益。 • 對於具有 17p 缺失的病人，相較於 ibrutinib 的不劣性宣稱未

	被適當證實（因 acalabrutinib 與 ibrutinib 的比較資料具高度不確定性，且廠商未提交合併 <u>acalabrutinib, obinutuzumab</u> 與 ibrutinib 的比較資料）。
NICE（英國）	<p>於民國 110 年 4 月公告，建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前未接受治療的 CLL 成年病人。</p> <p>【給付條件】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 具有 17p 缺失/TP53 變異，或者，不具有 17p 缺失/TP53 變異但不適用合併 <u>fludarabine, cyclophosphamide, rituximab</u> (FCR)或合併 <u>bendamustine, rituximab</u> (BR)治療。 • 廠商須根據商業協議提供藥品。
具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)第二線與後續治療	
CADTH/pCODR（加拿大）	<p>於民國 109 年 10 月公告，建議給付 acalabrutinib 單獨使用於復發或難治型 CLL 成年病人。</p> <p>【給付條件】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 至少接受過 1 種全身性治療 • 符合 2008 年 iwCLL 定義的活性疾病標準 • 病人體能狀態良好 • 應持續治療至疾病惡化或有不可接受的毒性 • 成本效益改善至可接受的範圍
PBAC（澳洲）	於民國 109 年 3 月公告，基於與 ibrutinib 的最小成本分析， 建議給付 acalabrutinib 單獨使用於治療復發或頑固型 CLL/SLL 且不適用嘌呤類似物的病人。
NICE（英國）	於民國 110 年 4 月公告， 建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前接受過治療的 CLL 成年病人，惟廠商須根據商業協議提供藥品。

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。

【克瘤康膠囊】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 02 月 05 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、被套細胞淋巴瘤

(一)疾病治療現況

1. 疾病簡介

被套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）是一種 B 細胞侵襲性非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL），其遺傳特徵為 t(11;14) (q13;q32) 染色體易位，導致 cyclin D1 蛋白過度表現與細胞週期失調[1]。

MCL 的發生率非常低，約為所有 NHL 的 6%，最常發生在 50 至 70 歲的男性。MCL 晚期疾病常伴隨血液、骨髓、腸胃道或脾臟的瀰漫性疾病。

2. 疾病治療

參考美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）於 2021 年 9 月發布的 B 細胞淋巴瘤治療指引[2]，第一期與第二期非大型腫瘤的

MCL 建議先使用放射治療或免疫化學療法，若惡化或復發則進入第二線治療。

第二期大型腫瘤與第三、第四期的 MCL 分為侵襲性與和緩性 (indolent)，侵襲性疾病再依據病人是否適合接受「高劑量化療合併自體幹細胞救援 (high dose therapy and autologous stem cell rescue, HDT/ASCR)」，給予積極 (aggressive) 或非積極 (less aggressive) 治療之第一線誘導治療。完成誘導治療後，若病人達到完全反應則使用 rituximab 維持治療，如果後續疾病復發則給予第二線治療；若病人達到部分反應則使用第二線治療使其達到完全反應，後續給予 rituximab 維持治療；若病人疾病穩定或惡化則直接使用第二線治療，第二線治療後則考慮異體幹細胞移植作為鞏固治療，MCL 之治療建議藥品詳如表三與表四。

表三、美國國家癌症資訊網於被套細胞淋巴瘤之第一線誘導治療建議

第一線誘導治療	
積 極 治 療	<p>偏好療程</p> <ul style="list-style-type: none"> • RDHA (rituximab、dexamethasone、cytarabine) + platinum (carboplatin、cisplatin 或 oxaliplatin) • Alternating RCHOP/RDHAP (rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone)/(rituximab、dexamethasone、cytarabine、cisplatin) • NORDIC 療程 (劑量增強誘導免疫化學療法 rituximab + cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin、prednisone [maxi-CHOP])，交替使用 rituximab + 高劑量 cytarabine 替換) • HyperCVAD (cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin、dexamethasone，交替使用高劑量 methotrexate 與 cytarabine) + rituximab • Rituximab 與 bendamustine，後續使用 rituximab 與高劑量 cytarabine
	<p>鞏固治療 (積極治療後)：高劑量化療合併自體幹細胞救援 (HDT/ASCR) 維持治療 (HDT/ASCR 後)：rituximab 每 8 週一次，持續 3 年</p>
非 積 極 治 療	<p>偏好療程</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • VR-CAP (bortezomib、rituximab、cyclophosphamide、doxorubicin 與 prednisone) • RCHOP • Lenalidomide + rituximab
	<p>維持治療 (非積極治療後)：rituximab 每 8 週一次，使用直到疾病惡化或不耐受</p>

表四、美國國家癌症資訊網於被套細胞淋巴瘤之第二線治療建議

第二線與後續治療
偏好療程 （依英文字母排序）
<ul style="list-style-type: none"> • BTK 抑制劑 <ul style="list-style-type: none"> ➢ Acalabrutinib ➢ Ibrutinib ± rituximab ➢ Zanubrutinib • Lenalidomide + rituximab
特定情況使用 （依英文字母排序）
<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab (若先前沒用過) • Bendamustine + rituximab + cytarabine (RBAC500) (若先前沒用過) • Bortezomib ± rituximab • DHAP (dexamethasone、cisplatin、cytarabine) + rituximab • DHAX (dexamethasone、cytarabine、oxaliplatin) + rituximab • GemOx (gemcitabine、oxaliplatin) + rituximab • Ibrutinib、lenalidomide、rituximab (category 2B) • Ibrutinib + venetoclax (category 2B) • Venetoclax ± rituximab
第二線鞏固治療
<ul style="list-style-type: none"> • 異體幹細胞移植
第三線治療
<ul style="list-style-type: none"> • Brexucabtagene autoleucel (只限先前用過免疫化學療法或 BTK 抑制劑)

(二)疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 acalabrutinib 為 BTK (Bruton tyrosine kinase) 小分子抑制劑，BTK 是 B 細胞抗原受體和細胞因子受體路徑的一種信號分子，在 B 細胞中，BTK 信號導致 B 細胞增殖、運輸、趨化性和黏著所需路徑的活化。於 MCL 病人的建議劑量為 100 mg 每日口服兩次，間隔約 12 小時，直至疾病惡化或無法耐受之毒性。

目前本品的主管機關核可之適應症包含：「(1)先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 成年病人。(2)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」。

建議者此次針對本案藥品用於被套細胞淋巴瘤所提出之建議健保給付條件為「用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人」，建議每位病人限給付 20 個月，詳細給付條件詳如附錄一。

1. WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[3]，本案藥品 acalabrutinib 之 ATC 分類碼為「L01EL02」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「L01EL」(BTK inhibitors)之藥品尚有 ibrutinib 與 zanubrutinib。

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、含藥化粧品許可證查詢》網頁[4]，以「被套細胞淋巴瘤」或「被套細胞淋巴瘤」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果除本案藥品外，尚有 temsirolimus、bortezomib、ibrutinib、zanubrutinib 與 bendamustine。

3. 衛生福利部中央健保署藥品給付規定

經查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》內容[5]，與本案相關藥品的給付規定如下：(詳細給付規定請參考附錄二)

- (1) Bortezomib：被套細胞淋巴瘤。
- (2) Bendamustine：合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。
- (3) Ibrutinib：用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。

4. 具有相近治療地位之藥品

與本品的 ATC 分類碼相同之藥品為 ibrutinib 與 zanubrutinib，且皆已於我國獲得上市許可。於我國獲得被套細胞淋巴瘤適應症之藥品包含 temsirolimus、bortezomib、ibrutinib、zanubrutinib 與 bendamustine，當中只有 bortezomib、ibrutinib、bendamustine 獲健保給付於被套細胞淋巴瘤，其中 bendamustine 限用於第一線治療。依據 NCCN 指引，與本案藥品為相同治療地位且為偏好治療的療程為 ibrutinib±rituximab、zanubrutinib 與合併 lenalidomide, rituximab，其中後者尚無 MCL 許可適應症。綜合來說，本報告認為與本案藥品具相同治療地位且已獲健保給付的藥品為 ibrutinib±rituximab 與 bortezomib，其他藥品資訊詳如表五。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品(擷取被套細胞淋巴瘤相關資訊)

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
L01EL02 Acalabrutinib (本案藥品)	先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤成年病人	膠囊劑	100 mg/cap	建議收載中
L01EL01 Ibrutinib	適用於先前曾接受至少一種療法治療的被套細胞淋巴瘤成年病人	膠囊劑； 膜衣錠	140, 280 mg/tab； 140/ mg/cap	用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人，詳見附錄二。
L01XG01 Bortezomib	被套細胞淋巴瘤病人	凍晶注射 劑	3.5 mg/vial	被套細胞淋巴瘤，詳見附錄二。

(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)	至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 7 月發佈評估報告。
NICE (英國)	至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2022 年 1 月 12 日收訖。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2022 年 2 月 16 日止，於加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 公開網站以關鍵字「acalabrutinib」進行搜尋，結果未查獲 MCL 相關評估報告[6]。

2. PBAC (澳洲)

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於 2021 年 7 月發佈與本案相關的評估報告[7]，PBAC 建議給付 acalabrutinib 用於復發或難治型 MCL，病人須至少接受過一種治療且 WHO 體能狀態為 0 或 1 分。

(1) 評估結果

- A. PBAC 認為每天兩次 acalabrutinib 100 mg 使用 17.5 個月的相等有效劑量為一天一次 ibrutinib 560 mg 使用 14.4 個月。
- B. PBAC 認為現有的選擇 (ibrutinib) 有副作用相關問題，故替代治療有其臨

- 床需求。PBAC 同意 acalabrutinib 可作為對 ibrutinib 不耐受或有禁忌症的替代治療。接受使用最小成本分析法用於 acalabrutinib 與 ibrutinib 的比較。
- C. PBAC 認為以 ibrutinib 作為比較品是合適的，也考慮免疫化學療法可被當成比較品，因為 PBAC 先前接受 ibrutinib 優於免疫化學療法，因此 acalabrutinib 也可能優於免疫化學療法。
- D. 提交的文獻 5 篇臨床試驗包含 acalabrutinib 單臂第二期臨床試驗（ACE-LY-004）、ibrutinib 與 temsirolimus 相比的第三期隨機對照試驗（MCL-3001/RAY）與 3 篇 ibrutinib 單臂第二期臨床試驗（PCYC-1104、MCL-2001/SPARK、MCL4001）。還有提交 2 篇 acalabrutinib 與 ibrutinib 配對調整間接比較研究（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）。
- E. PBAC 認為透過單臂臨床試驗進行 naïve 比較具有不確定性，因為病人族群不同，也認為 MAIC 具有不確定性，因其有效樣本數太少。然而，單臂臨床試驗比較與 MAIC 分析皆一致顯示 acalabrutinib 不劣於 ibrutinib，PBAC 認為 acalabrutinib 用於 R/R MCL 與 ibrutinib 具有相似的療效與安全性。

3. NICE（英國）

至 2022 年 2 月 16 日止，於英國 NICE（The National Institute for Health and Care Excellence）公開網站以關鍵字「acalabrutinib」進行搜尋，未查獲 MCL 相關評估報告[8]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2022 年 2 月 16 日止，於蘇格蘭 SMC（Scottish Medicines Consortium）公開網站以關鍵字「acalabrutinib」進行搜尋，未查獲 MCL 相關評估報告[9]。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：先前曾接受至少一種治療的被套細胞淋巴瘤病人
Intervention	acalabrutinib
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧/統合分析/隨機對照試驗/臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於至 2022 年 2 月 16 日止，以「被套細胞淋巴瘤」與「acalabrutinib」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

以上述搜尋策略，於 PubMed 共獲得 57 筆資料、於 Embase 共獲得 307 筆資料、於 Cochrane Library 共獲得 13 筆資料。經進一步限縮研究設計，並逐筆檢視標題與摘要，在排除重複、評論性文章 (review article)、不符合 PICOS 與尚未發表者後，結果納入 1 篇系統性回顧與 3 篇臨床試驗文獻 (皆來自第二期單臂臨床試驗 ACE-LY-004)。

A. 系統性文獻回顧與統合分析

Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma

此篇系統性文獻回顧為 Telford 等人於 2019 年發表[10]，目的為使用配對調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 方法，比較 acalabrutinib 與其他療程用於復發/難治型 (relapsed/refractory) MCL (rrMCL) 的療效與安全性，單獨使用的治療包含 acalabrutinib、ibrutinib、bortezomib、lenalidomide 與 temsirolimus，合併使用的治療包含合併 ibrutinib, rituximab、合併 bendamustine, rituximab 及合併 lenalidomide, rituximab。

Acalabrutinib 的數據來自第二期 ACE-LY-004 臨床試驗，再經由系統性文獻回顧搜尋用於 rrMCL 治療的其他文獻，結果共搜尋到 12 篇文獻，其中有 3 篇文獻為單獨使用 ibrutinib。MAIC 方法使用 ACE-LY-004 的個別受試者數據，且透過配對病人基本特徵以達到平衡的試驗族群；進行配對的病人特徵包含年齡、性別、種族、ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)、簡化的被套細胞淋巴瘤國際預後指數 (Mantle Cell Lymphoma International

Prognostic Index, MIPI)、腫瘤大小與 Ann Arbor 分期等。

與單獨使用 ibrutinib 相比，acalabrutinib 配對後的整體反應 (overall response rate, ORR) 與完全反應率 (complete response, CR) 皆顯著較佳，無惡化存活 (progression-free survival, PFS) 中位數分別為 18.0 與 12.8 個月 (HR=0.84 [95% CI 0.61 to 1.15])，整體存活 (overall survival, OS) 中位數分別為未達到與 25.1 個月 (HR=0.76 [95% CI 0.47 to 1.23])。安全性部分，acalabrutinib 有顯著較低的 3/4 級心房顫動與血小板低下發生率。

與使用合併 ibrutinib, rituximab 相比，acalabrutinib 配對後的 ORR、CR、PFS 與 OS 皆無顯著差異，安全性部分，acalabrutinib 有顯著較低的 3/4 級心房顫動發生率，與其他藥品的比較詳如表六。

此分析的主要限制為試驗族群特徵與追蹤時間不同，由於缺失資料而無法完全校正，此分析使用的資料為試驗符合條件的特定族群，沒辦法代表廣泛的 rrMCL 族群，ACE-LY-004 原本樣本數少及試驗族群的異質性導致此分析比較中的有效樣本數少，可能使真正有差異的結果沒有統計顯著。

B. 臨床試驗

ACE-LY-004 試驗為 Wang 等人於 2018 年發表，且於 2021 年 6 月更新數據，為單臂多中心第二期臨床試驗[11-13]，目的為評估每天兩次 acalabrutinib 100 mg 用於復發或難治型 MCL (rrMCL) 病人的療效與安全性。納入條件為有 t(11;14)(q13;q32) 染色體易位或 cyclin D1 過度表現的 rrMCL 病人，且 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ≤ 2 ，主要療效指標為 ORR (overall response rate)。

研究結果共納入 124 人，平均年齡 68 歲，Ann Arbor 分期第四期比例為 75%，簡化 MIPI 中等與高的比例分別為 44% 與 17%，先前接受過治療數中位數為 2 次，先前使用治療比例如下：rituximab (85%)、含 CHOP 療程 (52%)、bendamustine 與 rituximab 療程 (22%)、bortezomib 或 carfilzomib (19%)、lenalidomide (7%) 以及高劑量化療合併幹細胞移植 (18%)。

追蹤時間中位數為 38.1 個月，ORR (CR) = 81% (48%)，DOR (duration of response) = 29 個月，PFS (progression survival) = 22 個月，OS (overall survival) = 59.2 個月。安全性部分，因不良反應 (adverse event, AE) 而停止治療的比例為 12.1%，最常見的 3 級以上 AE 為中性球低下 (10%)、貧血 (9%) 與肺炎 (5%)。

表六、Acalabrutinib 配對調整間接比較其他治療用於 rrMCL 的療效與安全性結果

Acalabrutinib vs Ibrutinib	配對前			配對後		
	Acalabrutinib (n=123)	Ibrutinib (n=370)	df (平均值) (95%CI)	Acalabrutinib (ESS=45)	Ibrutinib (n=370)	df (平均值)/HR (95%CI)
ORR (%)	74.8	64.6	10.2 (1.1 to 19.3)*	73.9	64.6	df=9.3 (0.3 to 18.3)*
CR (%)	30.1	18.9	11.2 (2.1 to 20.2)*	33.8	18.9	df=14.9 (5.4 to 24.3)*
PFS 中位數 (月)	19.5	12.8	-	18.0	12.8	HR=0.84 (0.61 to 1.15)
OS 中位數 (月)	NR	25.1	-	NR	25.1	HR=0.76 (0.47 to 1.23)
3/4 級心房顫動 (%)	0	4.6	-4.6 (-6.7 to -2.5)*	0	4.6	df=-4.6 (-6.7 to -2.5)*
3/4 級血小板低下 (%)	4.1	22.2	-18.1 (-24.0 to -12.3)*	2.2	22.2	df=-20.0 (-25.6 to -14.4)*
Acalabrutinib vs Ibrutinib + Rituximab	配對前			配對後		
	Acalabrutinib (n=124)	Ibrutinib + Rituximab (n=50)	df (平均值) (95% CI)	Acalabrutinib (ESS=16)	Ibrutinib + Rituximab (n=50)	df (平均值)/HR (95% CI)
ORR (%)	73.8	88	-14.2 (-27.3 to -1.1)*	77.4	88	df=-10.6 (-22.8 to 1.5)
CR (%)	25.0	44	-19.0 (-35.6 to -2.4)*	52.3	44	df=8.3 (-8.3 to 24.8)
PFS 中位數 (月)	19.4	NR	-	27.7	NR	HR=0.9 (0.38 to 2.14)
OS 中位數 (月)	32.2	NR	-	32.2	NR	HR=0.66 (0.24 to 1.84)
3/4 級心房顫動 (%)	0	12.0	-12.0 (-21.0 to -3.0)*	0	12.0	df=-12.0 (-21.0 to -3.0)*
3/4 級血小板低下 (%)	4.8	4.0	0.8 (-6.3 to 7.9)	3.6	4.0	df= -0.4 (-7.4 to 6.6)

Acalabrutinib vs Bortezomib	配對前			配對後		
	Acalabrutinib (n=124)	Bortezomi b (n=155)	df (平均值) (95% CI)	Acalabrutinib (ESS=61)	Bortezomib (n=155)	df (平均值)/HR (95% CI)
ORR (%)	75.0	29.0	46.0 (35.5 to 56.4)*	79.6	29.0	df=50.6 (40.2 to 61.0)*
CR (%)	29.8	7.1	22.7 (13.7 to 31.8)*	25.9	7.1	df=18.8 (9.1 to 28.5)*
PFS 中位數 (月)	19.5	6.7	-	18.0	6.7	HR=0.36 (0.26 to 0.51)*
OS 中位數 (月)	NR	24.0	-	NR	24.0	HR=0.36 (0.22 to 0.61)*
3/4 級腹瀉 (%)	3.2	7.1	-3.9 (-9.0 to 1.2)	3.8	7.1	df=-3.3 (-9.6 to 3.0)
3/4 級血小板低下 (%)	4.0	11.0	-6.9 (-13.0 to -0.9)*	2.4	11.0	df=-8.6 (-14.2 to -2.9)*
Acalabrutinib vs Lenalidomide + Rituximab	配對前			配對後		
	Acalabrutinib (n=93)	Lenalidom ide + Rituximab (n=44)	df (平均值) (95% CI)	Acalabrutinib (ESS=64)	Lenalidomide + Rituximab (n=44)	df (平均值)/HR (95% CI)
ORR (%)	73.1	56.8	16.3 (-0.9 to 33.5)	70.9	56.8	df=14.1 (-4.2 to 32.3)
CR (%)	22.6	36.4	-13.8 (-30.4 to 2.8)	25	36.4	df=-11.4 (-29.0 to 6.3)
PFS 中位數 (月)	19.3	11.1	-	19.2	11.1	HR=0.57 (0.35 to 0.93)*
OS 中位數 (月)	NR	24.2	-	NR	24.2	HR=0.68 (0.39 to 1.20)
3/4 級腹瀉 (%)	4.3	0	4.3 (0.2 to 8.4)*	5.6	0	df=5.6 (-0.5 to 11.6)
3/4 級血小板低下 (%)	4.3	22.7	-18.4 (-31.5 to -5.4)*	3.7	22.7	df=-19.0 (-32.0 to -6.0)*
3/4 級中性球低下 (%)	11.8	65.9	-54.1 (-69.6 to -38.6)*	12.2	65.9	df=-53.7 (-69.7 to -37.8)*

ESS, effective sample size; ORR, overall response rate; CR, complete response; PFS, progression survival; OS, overall survival; df, difference; HR, hazard ratio; NR, not reached.

* P < 0.05

(五)建議者提供之資料

建議者於 MCL 適應症所提供之療效證據資料為 ACE-LY-004 試驗，已於前述說明此試驗內容，不在此贅述。

二、慢性淋巴球性白血病

(一)疾病治療現況

1. 疾病簡介

慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一種血液惡性腫瘤，其特徵為在周邊血液、骨髓與淋巴結有表型成熟的惡性 B 細胞淋巴球聚積，導致 B 細胞絕對數值超過 $5,000 \text{ cells/mm}^3$ ，為成人最常見的白血病，於西方國家的發生率約為每年 4 至 6 人/100,000 人；好發於老年人，通常被診斷年齡為 60 至 74 歲。

CLL 病人大部分在診斷時無症狀，約有 10% 會出現夜間盜汗、體重減輕、疲勞與發生 B symptoms，淋巴結腫大是最常見的發現。許多生物標記已被用於 CLL 的風險分層，不過目前只有 del17p、TP53 變異與未變異的 IgVH (immunoglobulin heavy chain) 會影響 CLL 病人的臨床治療[14]。

2. 疾病治療

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

參考 NCCN 於 2021 年 9 月發布的 CLL 治療指引[15]，Rai 氏分期中低風險 (0 至 II 期) 的 CLL 病人有症狀的活性疾病才會治療，活性疾病特徵包含 B symptoms、無感染的發燒、腺病變 (adenopathy) 導致末端器官功能受威脅 (threatened end-organ function)、進行性大塊腫瘤、進行性貧血或血小板減少症與對類固醇無反應的自體免疫血球減少；Rai 氏分期高風險 (III 至 IV 期) 的 CLL 病人若伴隨貧血或血小板減少症狀則直接治療，再依據是否有 del17p/TP53 變異給予不同的治療流程，del17p/TP53 變異者不建議使用化學免疫療法 (chemoimmunotherapy)，因其反應率低。

其中 del17p/TP53 變異第一線偏好治療為 acalabrutinib ± obinutuzumab、ibrutinib 與 venetoclax + obinutuzumab。若疾病有反應，可以治療直到疾病惡化或使用固定時間後持續觀察是否需要再治療；若疾病沒反應或復發則建議病人參加臨床試驗或使用第二線治療，治療建議藥品如表七。

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

參考 ESMO 於 2020 年 10 月發布的 CLL 治療指引，也依據 CLL 病人是否有 del17p/TP53 變異給予不同的治療流程，其中有 del17p/TP53 變異者之第一線

建議治療為 ibrutinib、acalabrutinib、venetoclax + obinutuzumab、venetoclax 或 idelalisib ± rituximab [III, A]^a，有症狀的復發（第一線之後）且有 del17p/TP53 變異者之建議治療為 ibrutinib 或 acalabrutinib [I, A]、venetoclax + rituximab [I, A]、venetoclax [III, B]、idelalisib + rituximab [II, B] 或異體造血幹細胞移植[16]。

表七、美國國家癌症資訊網於 CLL 之治療建議

族群	偏好療程	其他療程
無 del17p/TP53 變異者（第一線治療）		
65 歲以上 或 65 歲以下 伴隨有併發症 (CrCl < 70ml/min)	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1) Ibrutinib (category 1) Venetoclax + obinutuzumab (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine + anti-CD20 單株抗體 Chlorambucil + obinutuzumab Obinutuzumab HDMP + rituximab 或 obinutuzumab (category 2B) Ibrutinib + obinutuzumab (category 2B) Chlorambucil (category 3) Rituximab (category 3)
65 歲以下 無併發症	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1) Ibrutinib (category 1) Venetoclax + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine + anti-CD20 單株抗體 FCR (若有 IGHV 基因突變，則此項為偏好治療處方) Ibrutinib + rituximab (category 2B) FR (category 3) HDMP + rituximab 或 obinutuzumab (category 3)
有 del17p/TP53 變異者		
第一線治療	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib ± obinutuzumab[*] Ibrutinib Venetoclax + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab ± rituximab HDMP + rituximab Obinutuzumab Zanubrutinib (對其他 BTK 抑制劑有禁忌症者)
第二線與後續治療	<ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinib (category 1)^b 	<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab ± rituximab Duvelisib

^a 建議等級 A：證據等級 I，或從多個證據等級 II、III 或 IV 的研究有一致的發現；建議等級 B：證據等級 II、III 或 IV，且有大概一致的發現；建議等級 B：證據等級 II、III 或 IV 且沒有一致的發現。證據等級 I：證據來自設計良好的統合分析，具有低偽陰性與低偽陽性的隨機分派試驗；證據等級 II：證據來自至少一篇設計良好的實驗研究。證據等級 III：證據來自設計良好的準實驗研究，例如非隨機對試驗、世代研究或病例對照研究。

^b Category 1：基於高等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的；category 2A：基於低等級證據，NCCN 有一致共識介入是適當的。（沒有特別標示的建議皆為 category 2A）

族群	偏好療程	其他療程
	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib (category 1) Venetoclax + rituximab (category 1) Venetoclax 	<ul style="list-style-type: none"> HDMP + rituximab Idelalisib ± rituximab Lenalidomide ± rituximab Ofatumumab Zanubrutinib (其他 BTK 抑制劑有禁忌症或不耐受者)

HDMP, high-dose methylprednisolone; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FR, fludarabine + rituximab; BTK, Bruton tyrosine kinase; CrCl, creatinine clearance

* 第一線治療 acalabrutinib ± obinutuzumab 療程初始評估為 category 2A 建議，重新回顧全部發表文獻後，委員一致改成 category 1 建議。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

建議者此次針對本案藥品用於慢性淋巴球性白血病所提出之建議健保給付條件為「單獨使用於具有 17p 缺失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、rituximab 加 bendamustine 等) 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者，其詳細給付條件詳如附件一。

1. WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[3]，本案藥品 acalabrutinib 之 ATC 分類碼為「L01EL02」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「L01EL」(BTK inhibitors) 之藥品尚有 ibrutinib 與 zanubrutinib。

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、含藥化粧品許可證查詢》網頁[4]，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」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果除本品外，尚有 rituximab、ibrutinib、venetoclax、methylprednisolone、cyclophosphamide、fludarabine 與 bendamustine。

3. 衛生福利部中央健保署藥品給付規定

經查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》內容[5]，與本案相關藥品的給付規定如下：(詳細給付規定詳如附錄三)

- (1) Rituximab：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%。
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患者之治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。
- (2) Fludarabine：以本品作為第一線治療，限用於 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。
- (3) Bendamustine：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患者(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候相關疾病之 CLL 病人。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劑治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。
- (4) Ibrutinib：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 種治療。
- (5) Venetoclax：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 種治療。

4. 具有相近治療地位之藥品

依據 NCCN 與 ESMO 的 CLL 治療指引，第一線治療與本案藥品具有相近治療地位之藥品有 ibrutinib、venetoclax + obinutuzumab、venetoclax 或 idelalisib ± rituximab。另外，考量健保藥品給付規定當中，obinutuzumab 未給付於 CLL 適應症，ibrutinib 與 venetoclax 限先前曾接受至少 1 種治療者，加上 idelalisib 已註銷許可證，故目前沒有同時符合治療指引與健保給付條件的藥品。目前健保給付未針對有無 del17p/TP53 變異給予不同的治療流程，故用於具有 del17p/TP53 變異者第一線治療與未變異者同樣使用化學免疫療法(如 fludarabine、bendamustine、rituximab)。

第二線治療與本案藥品具有相近治療地位之藥品有 ibrutinib、venetoclax + rituximab、venetoclax 或 idelalisib ± rituximab，符合健保給付條件的藥品為單獨使用 ibrutinib 與 venetoclax。

本報告於表八依臨床地位分述前述藥品之相關資訊。

表八、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
L01EL02 Acalabrutinib	慢性淋巴球性白血病 或小淋巴球性淋巴瘤	膠囊	100 mg/tab	建議收載中

(本品)	成年病人。	劑		
慢性淋巴球性白血病第一線治療				
L01XC02 Rituximab	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/10mL 500 mg/50mL	作為第一線治療，限 Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人，詳見附錄三。
L01BB05 Fludarabine	用於 CLL 病患的起始治療，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 級)但併有疾病相關症候或病情持續惡化的病人。	凍晶注射劑	50 mg/vial	以本品作為第一線治療，限用於 Rai Stage III /IV(或 Binet C 級)之 CLL 病人，詳見附錄三。
L01AA09 Bendamustine	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病	凍晶注射劑	25/50 mg/vial	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 級併有免疫性症候相關疾病之 CLL 病人，詳見附錄三。
慢性淋巴球性白血病第二線與後續治療				
L01EL01 Ibrutinib	1. 治療慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤成年病人。 2. 治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤的成年病人	膠囊劑/膜衣錠	140/280 mg/tab; 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，限先前曾接受至少 1 種治療，詳見附錄三。
L01XX52 Venetoclax	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 種治療，詳見附錄三。

(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
未接受過任何治療	
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 4 月公告。
第二線與後續治療	
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 4 月公告。
其他	
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2022 年 1 月 12 日收訖。

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

1. 未接受過任何治療

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 於 2020 年 1 月發佈與本案相關的評估報告[17]。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織的專家審議委員會 (pCODR [pan-Canadian Oncology Drug Review] Expert Review Committee, pERC) 建議有條件給付 acalabrutinib 單獨使用於先前未接受治療且不適用含 fludarabine 療法的慢性淋巴球性白血病病人，且必須符合以下條件：成本效益改善至可接受的範圍與解決預

算衝擊的可行性。

A. 給付條件

符合條件的病人包含 65 歲以上或 18 至 65 歲且有併發症（肌肝酸清除率介於 30 至 69 mL/min 或老年累積疾病評估表[Cumulative Illness Rating Scale for geriatrics, CIRS-G]分數>6），且符合 2008 年國際慢性淋巴球白血病研討會（International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL）定義的活性疾病標準，且病人體能狀態良好。Acalabrutinib 應持續治療至疾病惡化或有不可接受的毒性。

B. 建議原因

- (a) 與 chlorambucil 併用 obinutuzumab 相比，單獨使用 acalabrutinib 有淨臨床效益，基於 acalabrutinib 的無惡化存活（progression-free survival, PFS）統計顯著且有臨床意義的改善、可處理的毒性特徵與對生活品質沒有明顯損害。pERC 同意單獨使用 acalabrutinib 提供額外的口服治療選項，可以改善疾病控制同時降低毒性。
- (b) pERC 認為 acalabrutinib 併用 obinutuzumab 也具有臨床效益，但是與 acalabrutinib 併用 obinutuzumab 相比，單獨使用 acalabrutinib 對病人更有價值，因為兩者的 PFS 相似，不過併用 obinutuzumab 有較大的毒性與費用，而且靜脈注射 obinutuzumab 方式較不方便，因此 pERC 不建議給付 acalabrutinib 併用 obinutuzumab。
- (c) 與 chlorambucil 併用 obinutuzumab 相比，pERC 認為單獨使用 acalabrutinib 於這群病人不符合成本效益，廠商提交的模型顯示經濟分析的結果具有不確定性。
- (d) 由於缺乏與 ibrutinib 的直接比較或良好的間接比較，pERC 無法做出 acalabrutinib 與 ibrutinib 的相對臨床效益與安全性之結論，所以 acalabrutinib 與 ibrutinib 的成本效益評估具有不確定性，acalabrutinib 降價可以改善具成本效益的可能性。

C. 病人意見

2 個病友團體（Lymphoma Canada 與 CLLPAG [the Chronic Lymphocytic Leukemia Patient Advocacy Group]）共同參與此審查，資料來自三項網路問卷，其中大多數來自加拿大、美國與英國。

- (a) CLL 病人表示隨著疾病進展，會出現越來越多症狀，持續疲勞、頻繁感染與血球數下降是病人認為最常見需要控制的症狀，病人將疲勞、失去精力、頻繁感染與呼吸急促列為持續影響生活品質的症狀。

- (b) 病人與照顧者回報由於疾病而持續焦慮，CLL 對社會心理層面影響包含注意力不集中和疾病對個人形象與情緒的影響，情緒波動 (mood swing) 干擾病人的表現、工作能力、旅行、日常生活、家庭、友誼與親密關係。
- (c) 病人報告先前平均接受過 2 種治療，最常見傳統療法為 FCR (fludarabine、cyclophosphamide 與 rituximab) 與 BEN-RIT (bendamustine 與 rituximab)，最常見的口服治療包含 ibrutinib、venetoclax 與 idelalisib，疲勞、血球數減少、噁心、腹瀉與感染被病人列為與當前治療相關且最擔心的副作用。
- (d) 病人團體強調 CLL 病人所經歷的症狀、病程以及對治療的反應與耐受性差異很大，因此病人需要有效且耐受性更好的額外治療選擇；病人並不強烈認同現有治療選擇可控制疾病症狀。與靜脈注射治療相比，口服療法對生活品質的影響較小，因為臨床就診次數較少、與治療相關的疲勞較少、活動水平恢復以及感染數量與頻率降低。

(2) PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於 2020 年 7 月發佈與本案相關的評估報告[18]。

PBAC 不建議給付 acalabrutinib 單獨使用或合併 obinutuzumab 用於不適用嘌呤 (purine) 類似物的 CLL/SLL 病人第一線治療，因為根據廠商提出的價格，相較於 chlorambucil + obinutuzumab 不具成本效益。

此外，PBAC 不建議給付 acalabrutinib 單獨使用或合併 obinutuzumab 用於具 17p 缺失的 CLL/SLL 病人第一線治療，因為與 ibrutinib 的不劣性比較未被合適地證明 (acalabrutinib 與 ibrutinib 的比較資料具不確定性，且廠商未提交 acalabrutinib 合併 obinutuzumab 相較於 ibrutinib 的比較資料)。

A. 建議原因

- (a) PBAC 認為 acalabrutinib 單獨使用相較於 acalabrutinib 合併 obinutuzumab 的地位還不清楚，雖然樞紐試驗 (ELEVATE-TN) 的事後分析證實合併 acalabrutinib, obinutuzumab 的獨立審查委員會評估之 PFS 優於單獨使用 acalabrutinib (HR=0.49, 95%CI [0.26 to 0.95])，但是合併療法與較多額外毒性相關，委員會認為單獨使用 acalabrutinib 可能會用於大多數不適用嘌呤類似物治療的病人，因為合併治療會有額外毒性以及病人族群普遍虛弱。然而 PBAC 認為廠商提交的 80% 病人單獨使用的估計是高度不確定的，而且合併治療的病人數未充分定義。PBAC 認為大多數 17p 缺失的病人可能會使用合併治療，因為廠商建議給付條件未將此類病人的使用限制為 65 歲以上或有併發症。

- (b) 對於不適用嘌呤類似物的病人，PBAC 認為單獨使用 acalabrutinib 或合併 obinutuzumab 與合併 chlorambucil, obinutuzumab（主要對照組）的比較是合適的。對於合併 chlorambucil, obinutuzumab 的比較，提供的資料來自 ELEVATE-TN 試驗，追蹤時間中位數為 28 個月。與合併 chlorambucil, obinutuzumab 相比，單獨使用 acalabrutinib (HR=0.20 [0.13, 0.30]) 與合併 obinutuzumab (HR=0.10 [0.06, 0.17]) 皆證實顯著改善 PFS，然而，PBAC 認為效益的強度不確定，因為數據未成熟，PFS 中位數於兩個 acalabrutinib 治療組皆未達到，單獨使用 acalabrutinib 與合併 acalabrutinib, obinutuzumab 組別分別只有 15%與 8%的病人經歷惡化事件。整體存活沒有顯著差異，PBAC 認為疾病惡化後合併 chlorambucil, obinutuzumab 組別轉換接受 acalabrutinib 治療(cross over)會影響整體存活結果，但這亦反應當前臨床現況與治療可用性。
- (c) 在安全性方面，PBAC 認為不同的治療期間（acalabrutinib 直到疾病惡化才停止；chlorambucil 為 24 週）可能會影響不良反應的總數，PBAC 認為單用 acalabrutinib 的安全性可能優於合併 chlorambucil, obinutuzumab 組別，合併 acalabrutinib, obinutuzumab 與合併 chlorambucil, obinutuzumab 組別可能有相似的安全性結果。然而，與合併 chlorambucil, obinutuzumab 組別相比，單用 acalabrutinib 與合併 acalabrutinib, obinutuzumab 組別的嚴重不良反應發生率皆較高。
- (d) PBAC 認為單用 acalabrutinib、合併 acalabrutinib, obinutuzumab 與合併 venetoclax, obinutuzumab 之間的療效與安全性之配對調整間接比較（matching adjusted indirect comparisons, MAICs）具有高度不確定性。PBAC 認為 ELEVATE-TN 與 CLL-14 試驗之間的異質性導致試驗之間的族群重疊性較差與 MAICs 的有效樣本數較小，而且不清楚是否已確定所有相關的預後與效應修飾因子，此外，雖然沒有統計顯著差異，但沒有提出不劣性臨界值且信賴區間寬，PBAC 認為無法基於 MAICs 支持對於相對療效與安全性之宣稱。
- (e) 提交的文件呈現成本效用分析，比較(1) 單用 acalabrutinib 與 chlorambucil + obinutuzumab 與 (2) acalabrutinib + obinutuzumab 與 chlorambucil + obinutuzumab，PBAC 認為由於不確定性，單用 acalabrutinib 或合併 obinutuzumab 的成本效益難以確定，且估計的 ICER 很高，並注意到敏感性分析的巨大可變性與高度不確定性。
- (f) 對於 17p 缺失的病人，只有單用 acalabrutinib 與 ibrutinib 之間的比較，沒有合併 acalabrutinib, obinutuzumab 與 ibrutinib 之間的比較，PBAC 認為合併 acalabrutinib, obinutuzumab 可能用於大多數 17p 缺失的病人。
- (g) 單用 acalabrutinib 與 ibrutinib 之間的療效與安全性具有高度不確定性，MAICs 是根據 ELEVATE-TN 與 RESONATE 試驗，且由於 RESONATE 試驗不包含 17 缺失的病人，因此需假設有 17p 缺失與無 17p 缺失的病人結果相

同。PBAC 認為試驗之間的異質性導致族群的重疊性較差與 MAICs 的有效樣本數較小，而且不清楚是否已確定所有相關的預後與效應修飾因子。此外，雖然沒有統計顯著差異，但沒有提出不劣性臨界值且信賴區間寬，PBAC 認為單用 acalabrutinib 的有效性不劣於與安全性優於 ibrutinib 的臨床聲明未被充分支持。

- (h) 提交的文件呈現單用 acalabrutinib 與 ibrutinib 用於 17p 缺失病人的最小成本分析法，PBAC 建議比較合併 acalabrutinib, obinutuzumab 與 ibrutinib 較為合適，因為合併治療最可能用於 17p 缺失的病人。

(3) NICE (英國)

英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告[19]。

NICE 建議給付單獨使用 acalabrutinib 用於先前未接受過治療的 CLL 成年病人，且符合以下條件：(1)有 17p 缺失或 TP53 變異，或(2)不具有 17p 缺失或 TP53 變異但不適用 FCR (fludarabine、cyclophosphamide 與 rituximab) 或 BR (bendamustine 與 rituximab)，且(3)廠商根據商業協議提供藥品。

A. 建議原因

- (a) 此評議著重於 acalabrutinib 單獨使用，acalabrutinib 合併 obinutuzumab 治療 NICE 尚未做出建議，因為廠商沒有提交合併使用的任何資料。
- (b) 有 17p 缺失或 TP53 變異且未治療的 CLL 病人通常使用 ibrutinib，此族群中 acalabrutinib 還沒有與 ibrutinib 直接比較的臨床試驗，而且間接比較的結果具不確定性，廠商於最小成本分析法中假設 acalabrutinib 與 ibrutinib 一樣有效，儘管具有不確定性，acalabrutinib 可能會節省成本(與 ibrutinib 相比)，因此建議 acalabrutinib 用於此族群。
- (c) 無 17p 缺失或 TP53 變異且未治療的 CLL 病人通常使用 FCR 或 BR，如果 FCR 或 BR 不適用，將改用 chlorambucil 合併 obinutuzumab，臨床試驗於此族群的證據顯示使用 acalabrutinib 的病人有較長的 PFS (與 chlorambucil 合併 obinutuzumab 相比)，但是整體存活效益不確定，成本效益評估在 NICE 認為通常可接受的範圍，所以建議 acalabrutinib 用於此族群。

2. 第二線與後續治療

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大 CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 於 2020 年 10 月發佈與本案相關的評估報告[20]。

pERC 建議有條件給付 acalabrutinib 單獨使用於復發或頑固型 (relapsed or refractory) CLL (rrCLL) 成年病人，且必須符合以下條件：成本效益改善至可接受的範圍。

A. 給付條件

符合條件的病人必須至少接受過 1 種全身性治療、符合 2008 年國際慢性淋巴球白血病研討會 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL) 的活性疾病標準、且有良好的體能狀態，acalabrutinib 應該持續治療至疾病惡化或有不可接受的毒性。

B. 建議原因

- (a) 與研究者選擇的 idelalisib 合併 rituximab 或 bendamustine 併用 rituximab 相比，acalabrutinib 單獨使用有淨臨床效益，基於 acalabrutinib 的 PFS 統計顯著且有臨床意義的改善、可處理的毒性特徵與對生活品質沒有明顯損害，pERC 同意 acalabrutinib 提供額外的口服治療選項可以改善疾病控制。
- (b) 與 idelalisib 合併 rituximab 或 bendamustine 併用 rituximab 相比，pERC 認為 acalabrutinib 單獨使用於這群病人不符合成本效益，acalabrutinib 被要求降價以改善成本效益至可接受的範圍。
- (c) pERC 認為缺乏與 ibrutinib 的直接比較或良好的間接比較，所以 acalabrutinib 與 ibrutinib 的相對療效於安全性無法做出結論，由於這些限制，成本效益評估具有不確定性。

(2) PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於 2020 年 3 月發佈與本案相關的評估報告[21]。

PBAC 建議 acalabrutinib (Authority Required) 用於治療復發或頑固型 (relapsed or refractory, R/R) CLL/SLL 且不適用嘌呤類似物的病人。

A. 建議原因

- (a) PBAC 建議根據 ibrutinib (有相等治療期間) 使用最小成本分析法訂價, 但未接受廠商提出的不良反應成本沖銷 (cost offset), PBAC 建議將 acalabrutinib 納入現有的 R/R CLL/SLL 風險分攤協議, 但不改變年度支出上限 (cap)。
- (b) PBAC 認為 acalabrutinib 的限制條件是基於目前 ibrutinib 在 R/R CLL/SLL 的限制條件與 acalabrutinib 重要試驗的納入條件, PBAC 認為 acalabrutinib 條件應該與目前 ibrutinib 在 PBS 列表上一致, 包含授權級別 (Authority Required)、WHO 體能狀態 (acalabrutinib 試驗中的納入條件需要病人 WHO 體能狀態 ≤ 2 , 但是目前 ibrutinib 限制需要 WHO 體能狀態 ≤ 1) 與不溯既往原則 (grandfathering restriction)。
- (c) PBAC 認為 acalabrutinib 是一個更有選擇性的 BTK 抑制劑 (與 ibrutinib 相比), 而且這可能意味著對某些病人有較低發生率的不良反應 (出血與心房顫動)。因此, PBAC 接受擬議條件中的附加臨床標準, 在 R/R CLL/SLL 階段, 允許病人先前曾接受 BTK 抑制劑, 若病人是因出現嚴重的不耐受且需要永久停止治療。PBAC 認為 ibrutinib 在 R/R CLL/SLL 的條件需要改變。
- (d) PBAC 認為 ibrutinib 是合適的比較品, PBAC 同意 acalabrutinib 將為不耐受或不適用於 ibrutinib 的病人提供替代治療選項, 然而提交的申請不是針對這一群人而是整個 R/R CLL/SLL; PBAC 也接受 venetoclax 合併 rituximab 為合適的補充比較品, 但是 venetoclax 可能會被 acalabrutinib 取代; PBAC 不認為 idelalisib 合併 rituximab 是合適的比較品, 因為較高的毒性與較低的療效。
- (e) PBAC 認為 acalabrutinib 與 ibrutinib (或 venetoclax 合併 rituximab) 沒有直接比較的試驗, 有關 acalabrutinib 與 ibrutinib (或 venetoclax 合併 rituximab) 的療效與安全性, 提交的文件呈現無定錨的配對調整間接比較 (unanchored matching adjusted indirect comparisons, MAICs) 與 Bucher 方法間接比較。
- (f) MAICs 結果呈現 acalabrutinib 與 ibrutinib 的 PFS (HR=0.72 [0.33, 1.60]) 與 OS (HR=0.92 [0.38, 2.27]) 沒有顯著差異, PBAC 認為 MAICs 的結果具不確定性, 因為配對後 acalabrutinib 組別的低有效樣本數 (從 132 人變為 44 人)、試驗中的追蹤時間不同與納入標準不同; Bucher 方法間接比較結果呈現 acalabrutinib 與 ibrutinib 的 PFS (HR=1.53 [0.89, 2.63]) 與 OS (HR=1.34 [0.58, 3.11]) 沒有顯著差異, PBAC 認為由於試驗族群、研究設計、共同參考組與事件發生率不同, 所以間接比較結果具不確定性。
- (g) 整體而言, PBAC 接受這些證據, 支持與 ibrutinib 相比具有不劣性療效的主張, 儘管具有不確定性。PBAC 認為 acalabrutinib 的安全性可能不劣於 ibrutinib, 而且 ibrutinib 使用後再使用 acalabrutinib 治療似乎是安全的。
- (h) PBAC 認為提交文件呈現 acalabrutinib 與 ibrutinib 的最小成本分析法適合是的, PBAC 認為 acalabrutinib (與 ibrutinib 相比) 的財務衝擊是 cost-neutral。
- (i) PBAC 認為 acalabrutinib 預計不會提供實質性與臨床療效改善與毒性降低,

而且不會解決高度且急迫的未滿足需求。

(3) NICE (英國)

英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告[19]。

NICE 建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前接受過治療的 CLL，且廠商要根據商業協議提供藥品。

A. 給付原因

對於先前接受過治療或對治療沒有反應的 CLL 病人，通常使用 ibrutinib 或 venetoclax 合併 rituximab 治療，於此族群中 acalabrutinib 沒有與 ibrutinib 或 venetoclax 合併 rituximab 的直接比較，與 ibrutinib 的間接比較具不確定性，廠商於最小成本分析法中假設 acalabrutinib 與 ibrutinib 一樣有效，儘管具有不確定性，acalabrutinib 可能是成本節省，因此 NICE 建議給付 acalabrutinib 用於此族群。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

A. 未接受過任何治療

蘇格蘭 SMC (Scottish Medicines Consortium) 於 2021 年 4 月與 6 月分別發佈與本案相關的評估報告[22]。

SMC 建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前未治療 CLL 成年病人，包括(a)有 17p 缺失或 TP53 變異且不適用化學免疫療法者，以及(b)無 17p 缺失或 TP53 變異且不適用 FCR 治療者。

B. 先前曾接受至少 1 種治療

蘇格蘭 SMC (Scottish Medicines Consortium) 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告[23]。SMC 建議給付 acalabrutinib 單獨用於復發或頑固型 CLL 成年病人，病人先前須至少接受過 1 種治療且不適用化學免疫療法。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人
Intervention	acalabrutinib 單獨使用
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧/統合分析/隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 2 月 16 日，以「acalabrutinib」與「chronic lymphocytic leukemia」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

以上述搜尋策略，於 PubMed 共獲得 146 筆資料、於 Embase 共獲得 551 筆資料、於 Cochrane Library 共獲得 69 筆資料。經進一步限縮研究設計，並逐筆檢視標題與摘要，在排除重複、評論性文章 (review article)、不符合 PICOS 與尚未發表者後，結果獲得 4 篇系統性文獻回顧與統合分析，以及 3 項隨機對照試驗 (1 項第一線治療、2 項第二線及後線治療)。

A. 系統性文獻回顧與統合分析

納入的 4 篇系統性文獻回顧與統合分析皆為探討 CLL 第一線治療[24-27]，其中 1 篇比較組包含化學免疫療法並以單用 acalabrutinib 為主要對照組[25]，最符合本報告情境，以下呈現此報告：

[Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis](#)

此篇系統性文獻回顧與網絡統合分析為 Davids 等人於 2020 年發表[25]，目的為比較單用 acalabrutinib 與其他治療用於 CLL 第一線治療且不適用於 fludarabine 的病人，於 2019 年 8 月 19 日於 MEDLINE、EMBASE 與 Cochrane Central Register of Controlled Trials 電子資料庫進行文獻搜尋，療效試驗終點為 PFS 與 OS。

研究結果納入 8 篇隨機對照試驗 (RCT)，總共 3,778 人，acalabrutinib 的數據來自 ELEVATE-TN 試驗，其他 RCT 包含的藥品有 ibrutinib、合併 ibrutinib, rituximab、合併 ibrutinib, obinutuzumab、合併 venetoclax, obinutuzumab、合併 bendamustine, rituximab、chlorambucil、合併 chlorambucil, obinutuzumab、合併 chlorambucil, ofatumumab、合併 chlorambucil, rituximab 以及 alemtuzumab。8 項 RCT 的病人納入標準不盡相同，有 2 篇 RCT 有限 65 歲以上才納入，其他則不限制，其中 1 篇 (RESONATE-2 試驗) 有排除染色體 17p 缺失的病人。

與含 chlorambucil 療程、alemtuzumab、合併 bendamustine, rituximab 以及單用 ibrutinib 相比，acalabrutinib 有顯著較低的疾病惡化風險；與其他藥品相比，acalabrutinib 的 OS 風險比介於 0.18 至 0.65 之間，不過大多沒有統計顯著差異且信賴區間寬廣，顯示整體存活的效益具有高度不確定性。此研究所報告的 PFS 與 OS 之風險比詳如表九；在解讀上需留意試驗間病人族群的異質性及各試驗追蹤時間不長，此外，此研究並未針對具有 17p 缺失病人進行分析。

表九、系統性文獻回顧與網絡統合分析- acalabrutinib 與其他治療用於 CLL 第一線治療之比較結果

其他治療 vs acalabrutinib	PFS (HR [95% CI])	OS (HR [95% CI])
ibrutinib	0.35 [0.18 to 0.66]	0.44 [0.16 to 1.27]
ibrutinib + obinutuzumab	0.87 [0.46 to 1.63]	0.65 [0.24 to 1.75]
ibrutinib + rituximab	0.37 [0.18 to 0.75]	0.45 [0.15 to 1.40]
venetoclax + obinutuzumab	0.60 [0.33 to 1.11]	0.48 [0.18 to 1.30]
bendamustine + rituximab	0.15 [0.08 to 0.27]	0.45 [0.16 to 1.27]
chlorambucil	0.04 [0.02 to 0.07]	0.23 [0.09 to 0.59]
chlorambucil + obinutuzumab	0.20 [0.13 to 0.31]	0.60 [0.28 to 1.26]
chlorambucil + ofatumumab	0.07 [0.04 to 0.12]	0.25 [0.09 to 0.71]
chlorambucil + rituximab	0.08 [0.05 to 0.14]	0.38 [0.15 to 0.94]
alemtuzumab	0.02 [0.01 to 0.04]	-

B. 臨床試驗 (第一線治療)

Sharman 等人於 2020 年發表 ELEVATE-TN 試驗，且於 2021 年 9 月發佈最

新數據[28, 29]，為第三期、多中心、開放式的隨機對照試驗，目的為比較 acalabrutinib-obinutuzumab(AO)、單用 acalabrutinib 或 obinutuzumab-chlorambucil (OC)用於未治療的 CLL 之療效與安全性，納入族群為符合 iwCLL(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) 需要治療的標準之未治療 CLL 病人、65 歲以上或 18 至 65 歲且伴隨共病症(肌酸酐清除率 30-69 mL/min 或 CIRS-G (cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) 分數>6) 與 ECOG PS≤2，排除有重大心血管疾病者。隨機分派的分層因子包含是否表現 del(17)(p13.1)、ECOG PS 以及地理區域，主要試驗終點為獨立審查委員會評估的 PFS (AO vs OC)，OC 組別若疾病惡化可接受單用 acalabrutinib 治療。

研究結果共納入 535 人，平均年齡 70 歲，染色體 17p13.1 缺失或/和 TP53 變異的比例為 13.7%，未突變 IGHV (immunoglobulin heavy-chain variable gene) 比例為 63%，Rai 氏分期第 0、I、II、III 與 IV 期比例分別為 0.8%、28.4%、23.9%、25.8%與 21.1%。

期中分析的追蹤時間中位數為 28.3 個月，與 OC 組別相比，AO 組別有顯著較長的 PFS 中位數(未達到 vs 22.6 個月，HR=0.10 [0.06, 0.17])，單用 acalabrutinib 組別也有顯著較長的 PFS 中位數(未達到 vs 22.6 個月，HR=0.20 [95% CI 0.13 to 0.30])，在有無染色體 17p13.1 缺失和/或 TP53 變異、Rai 式分期 (0-II 與 III-IV) 的次族群分析中，也顯示含有 acalabrutinib 的組別有顯著較好的 PFS 中位數。三組 ORR 分別為 94%、86%與 79%，OS 中位數三組皆未達到 (AO 組 vs OC 組之 HR=0.47 [95% CI 0.21, 1.06]；acalabrutinib vs OC 組之 HR=0.60 [95% CI 0.28 to 1.27])，其療效數據詳如表十。

最常見的第三級以上不良反應 (adverse event, AE) 為中性球低下 (AO 組 /acalabrutinib/OC 組：30%/10%/41%)，三組嚴重 AE 比例分別為 39%/32%/22%，因 AE 而停藥的比例分別為 11%/9%/14%。2021 年 9 月更新資料並無發現新的資訊。

C. 臨床試驗 (第二線及後續治療)

(a) Acalabrutinib vs. IR (或 BR)

Ghia 等人於 2020 年發表 ASCEND 試驗，且於 2021 年 4 月發佈最新數據[30, 31]，為第三期、開放式作業的隨機對照試驗，目的為比較 acalabrutinib 與 I-R (idelalisib + rituximab) (或 B-R [bendamustine + rituximab]) 用於 rrCLL 之療效與安全性，納入族群為先前至少接受過 1 種全身性治療的 rrCLL1 病人，ECOG≤2，排除先前使用過 BTK、PI3K、SYK 或 BCL-2 抑制劑者。隨機分派的分層因子包含是否表現 del(17)(p13.1)、ECOG PS 以及先前接受治療的線別，主要試驗終點為獨立審查委員會評估的 PFS。

研究結果共納入 310 人，acalabrutinib 組 155 人，IRBR 組 155 人（IR 為 119 人；BR 為 36 人），平均年齡 67 歲，染色體 17p 缺失比例為 16%，TP53 變異比例為 24%，Rai 式分期第 III 或 IV 期比例為 41.6%，先前使用過的藥品比例如下：烷基化劑（85.2%）、抗 CD20 單株抗體（80.3%）、嘌呤類藥物（68.7%）、bendamustine（30.7%）與幹細胞移植（0.7%）。

期中分析的追蹤時間中位數為 16.1 個月，與 IRBR 組相比，acalabrutinib 組有顯著較長的 PFS 中位數（未達到 vs 16.5 個月，HR=0.31 [0.20, 0.49]），事後分析顯示 IR 與 BR 的 PFS 中位數分別為 15.8 與 16.9 個月，在全部預先設計的次族群分析中（包含有無染色體 17p13.1 缺失、TP53 變異與 Rai 式分期等），acalabrutinib 組一樣有較好佳的 PFS 中位數。獨立審查委員會評估的 ORR 兩組分別為 81%與 75%，OS 中位數兩組皆未達到（HR=0.84 [0.42, 1.66]），其療效數據詳如表十。

安全性部分，acalabrutinib 組、IR、BR 組的第 3/4 級 AE 比例分別為 45%、86%與 43%，三組最常見的第 3/4 級 AE 皆為中性球低下，嚴重不良反應（serious adverse event, SAE）的比例分別為 29%、56%、26%，其中 acalabrutinib 組最常見的 SAE 為肺炎（5.2%）與心房顫動（2.0%），因 AE 而停藥的比例分別為 11%、47%與 17%。2021 年 4 月最新數據並無發現新的資訊。

(b) Acalabrutinib vs. Ibrutinib

Byrd 等人於 2021 年 7 月發表 ACE-CL-006 試驗[32]，為第三期、開放式作業、不劣性設計的隨機對照試驗，目的為比較 acalabrutinib 與 ibrutinib 用於先前治療過 CLL 之療效與安全性，納入族群為有 del(17)(p13.1)和/或 del(11)(q22.3)且先前接受過治療的 CLL 病人，ECOG PS≤2，排除重大心血管疾病者、先前使用過 BTK 或 BCL-2 抑制劑。隨機分派的分層因子包含有無 del(17)(p13.1)、ECOG PS 與先前治療的線別。主要試驗終點為獨立審查委員會評估的 PFS。

研究結果共納入 533 人，平均年齡為 66 歲，del(17)(p13.1)與 del(11)(q22.3)的比例分別為 45.2%與 64.2%，Rai 式分期第 III 或 IV 期比例為 49.7%，先前治療藥物數量中位數為 2，先前使用過的藥物比例如下：烷基化劑（90.4%）、抗 CD20 單株抗體（85.6%）、嘌呤類藥物（61.9%）、類固醇（23.3%）、化療（14.3%）、alemtuzumab（5.1%）與 lenalidomide（3.4%）。

追蹤時間中位數為 40.9 個月，acalabrutinib 組與 ibrutinib 組的 PFS 皆為 38.4 個月（HR=1.00 [0.79, 1.27]）^c，於預先設計的次族群分析中（包含有無 del(17)(p13.1)、有無 del(11)(q22.3)與 TP53 變異等次群），兩組的 PFS 一樣無顯

^c Noninferiority margin: upper bound of HR two-sided 95% CI below 1.429.

著差異。兩組 OS 中位數皆未達到 (HR=0.82 [0.59, 1.15])，ORR 分別為 81%與 77%，其療效數據詳如表十。

安全性部分，治療暴露時間中位數為分別為 38.3 個月 (acalabrutinib) 與 35.5 個月 (ibrutinib)，因 AE 而停藥的比例為 14.7%與 21.3%，第三級以上 AE 的比例分別為 68.8%與 74.9%，最常見的第三級以上 AE 為血球減少症、肺炎與高血壓，SAE 的比例分別為 53.8%與 58.6%，最常見的 SAE 為肺炎、貧血與心房顫動。

與 ibrutinib 相比，acalabrutinib 有較少任何級別的心房顫動 (或心房撲動) (9.4% vs 16.0%， $p=0.02$)；在排除有心房顫動或心房撲動的過去病史的病人後，兩組的心房顫動或心房撲動發生率分別為 6.2%與 14.9%，累積發生率的 Kaplan-Meier 分析顯示，於心房顫動或心房撲動的 HR 為 0.52 [0.32, 0.86]；不過在其他次要指標方面，兩者於發生三級以上感染 (30.8% vs 30.0%) 及 Richter transformations (3.8% vs 4.9%) 的病人比例則無顯著差異。

Acalabrutinib 相較於 ibrutinib 有較少的高血壓發生 (8.6% vs 22.8%， $p<0.05$)，累積發生率的 Kaplan-Meier 分析顯示，兩者於高血壓的 HR 為 0.34 [0.21, 0.54]。

表十、Acalabrutinib 用於 CLL 之第三期臨床試驗研究結果

試驗	治療組別	人數	ORR	PFS 中位數 (月) (HR)	PFS (HR) (del(17p)次族群)	OS 中位數 (HR)	任何級別 AF (發生率)
第一線治療							
ELEVATE-TN	Acalabrutinib-obinutuzumab	179	94%	NR (0.10 [0.06, 0.17])*	(0.13 [0.04, 0.46])*†	NR (0.47 [0.21, 1.06])	3%
	Acalabrutinib	179	86%	NR (0.20 [0.13, 0.30])*	(0.20 [0.06, 0.64])*†	NR (0.60 [0.28, 1.27])	4%
	Obinutuzumab-chlorambucil	177	79%	22.6 (ref)	(ref)	NR (ref)	1%
第二線及後線治療							
ASCEND	Acalabrutinib	155	81%	NR (0.31 [0.20,0.49])*	(0.21 [0.07,0.68])*	NR (0.84 [0.42,1.66])	5%
	Idelalisib-rituximab (或 bendamustine-rituximab)	155	75%	16.5 (ref)	(ref)	NR (ref)	3%
ACE-CL-006	Acalabrutinib	268	81%	38.4 (1.00 [0.79,1.27])	(1.00 [0.73,1.38])	NR (0.82 [0.59,1.15])	9.4% (p=0.02)*
	Ibrutinib	268	77%	38.4 (ref)	(ref)	NR (ref)	16% (ref)

ORR, overall response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; AF, atrial fibrillation; NR, not reach; ref, reference; HR, hazard ratio.

*具有統計顯著差異 †摘自 PBAC 評估報告[18]

(五)建議者提供之資料

建議者於 CLL 適應症所提供之療效證據資料為 ELEVATE-TN 試驗與 ASCEND 試驗，已於前述說明此試驗內容，不在此贅述。

三、療效評估結論

本次建議者申請本品之健保給付適應症為「用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人」與「單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病患者」。

1. 被套細胞淋巴瘤 (MCL)

與本品的 ATC 分類碼相同之藥品為 ibrutinib 與 zanubrutinib，兩者皆已取得我國適應症。獲得 MCL 適應症之藥品包含 temsirolimus、bortezomib、ibrutinib、zanubrutinib 與 bendamustine，當中只有 bortezomib、ibrutinib、bendamustine 獲健保給付於 MCL，其中 bendamustine 限用於第一線治療。依據 NCCN 指引，與本品為相同治療地位且為偏好治療的療程為 ibrutinib±rituximab、zanubrutinib 與合併 lenalidomide, rituximab，其中後者皆尚無 MCL 許可適應症。綜合來說，本報告認為與本案藥品具相同治療地位且已獲健保給付的藥品為 ibrutinib±rituximab 與 bortezomib。

主要醫療科技評估組織之給付建議部分，目前只有澳洲 PBAC 於 2021 年 7 月發佈評估報告，其餘 HTA 組織目前查無資料；PBAC 建議給付 acalabrutinib 用於復發或難治型 MCL，病人須至少接受過一種治療且 WHO 體能狀態為 0 或 1，PBAC 認為 acalabrutinib 用於 R/R MCL 與 ibrutinib 具有相似的療效與安全性，且接受使用最小成本分析法進行比較。

電子資料庫獲得 1 篇第二期單臂臨床試驗 (ACE-LY-004) 與 1 篇配對調整間接比較研究 (MAIC)。ACE-LY-004 試驗納入條件為有 t(11;14)(q13;q32) 染色體易位或 cyclin D1 過度表現的 rrMCL 病人，基本特徵顯示有 85% 的病人先前使用過 rituximab，整體反應率 (ORR) 為 81%，接受 acalabrutinib 治療後的反應持續時間 (DOR) 中位數為 29 個月，PFS 與 OS 中位數分別為 22 個月與 59.2 個月。MAIC 顯示 acalabrutinib 與其他單獨治療的藥品相比，配對後的 ORR 皆有顯著增加，acalabrutinib 與 ibrutinib 相比的 PFS 與 OS 沒有顯著差異，且有顯著較低的第三/四級心房顫動；在解讀上須留意試驗追蹤時間不同、可配對調整資料的可得性及配調調整後 acalabrutinib 組的有效樣本數小，使比較結果具有不確定性。

2. 慢性淋巴球性白血病 (CLL)

(1) 先前未接受過治療

依據 NCCN 與 ESMO 的 CLL 治療指引，第一線治療與本案藥品具有相近治療地位之藥品有 ibrutinib、合併 venetoclax, obinutuzumab、venetoclax 或 idelalisib

± rituximab，另考量健保藥品給付規定當中，obinutuzumab 給付條件無 CLL 適應症，ibrutinib 與 venetoclax 限先前曾接受至少 1 種治療者，加上 idelalisib 已註銷許可證，故目前沒有同時符合治療指引與健保給付條件的藥品。目前健保給付用於 del17p/TP53 變異者的第一線治療與未變異者同樣使用化學免疫療法（如 fludarabine、bendamustine、rituximab）。

主要醫療科技組織之給付建議部分，澳洲 PBAC 不建議給付，認為 acalabrutinib 對於不適用嘌呤類似物治療的病人不具成本效益，而對於具有 17p 缺失的病人，acalabrutinib 與 ibrutinib 的相對療效與安全性具有高度不確定性；加拿大 CADTH 建議給付 acalabrutinib 單獨用於不適用含 fludarabine 療法者，符合條件的病人包含 65 歲以上或 18 至 65 歲且有併發症，且符合 2008 年 iwCLL 活性疾病標準；英國 NICE 建議給付 acalabrutinib 單獨用於有 17p 缺失或 TP53 變異，或沒有 17p 缺失或 TP53 變異但不適用 FCR 或 BR；彙整如表十一。

電子資料庫獲得 4 篇系統性文獻回顧與統合分析與 1 項第三期臨床試驗；其中 1 篇系統性文獻回顧與統合分析顯示，針對不適用 fludarabine 且先前未接受過治療的 CLL 病人，與含 chlorambucil 療程、alemtuzumab、bendamustine + rituximab 以及單用 ibrutinib 相比，acalabrutinib 有顯著較低的疾病惡化風險，不過 OS 中位數大多沒有統計顯著差異且信賴區間寬廣；在解讀上須留意試驗間病人族群的異質性及各試驗追蹤時間不長，且未針對具有 17p 缺失病人進行分析。ELEVATE-TN 試驗的納入族群為符合 iwCLL 標準的未治療 CLL 病人，並限制年齡為 65 歲以上，或介於 18 至 65 歲且伴隨共病症（CrCL 30~69 mL/min 或 CIRS-G 分數>6），基本特徵顯示染色體 17p13.1 缺失或/和 TP53 變異的比例為 13.7%，與 obinutuzumab-chlorambucil 相比，單用 acalabrutinib 有顯著較長的 PFS 中位數，在有無染色體 17p13.1 缺失和/或 TP53 變異的次族群分析，acalabrutinib 一樣有較好的 PFS 中位數。

(2) 第二線與後續治療

依據 NCCN 與 ESMO 的 CLL 治療指引，第二線治療與本案藥品具有相近治療地位之藥品有 ibrutinib、venetoclax + rituximab、venetoclax 或 idelalisib ± rituximab，符合健保給付條件的藥品為單獨使用 ibrutinib 與 venetoclax。

主要醫療科技組織之給付建議部分，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 皆建議給付 acalabrutinib 單獨使用於先前接受過治療的 rrCLL，其中 PBAC 限不適用嘌呤類似物者；彙整如表十一。

電子資料庫獲得 2 項第三期臨床試驗，沒有發現相關的系統性文獻回顧與統合分析。ASCEND 試驗納入族群為先前至少接受過 1 種全身性治療的 rrCLL1 病人，且排除先前使用過 BTK、PI3K、SYK 或 BCL-2 抑制劑者，染色體 17p 缺失

比例為 16%，TP53 變異比例為 24%，與 idelalisib + rituximab (或 bendamustine + rituximab) 相比，acalabrutinib 組有顯著較長的 PFS 中位數；ACE-CL-006 試驗納入族群為有 del(17)(p13.1)和/或 del(11)(q22.3)且先前接受過治療的 CLL 病人，del(17)(p13.1)與 del(11)(q22.3)的比例分別為 45.2%與 64.2%，acalabrutinib 組與 ibrutinib 組的 PFS 皆為 38.4 個月(HR 1.00, 95% CI 0.79, 1.27；達預設的不劣性宣稱)，且與 ibrutinib 相比，acalabrutinib 有顯著較少任何級別的心房顫動發生。

表十一、主要醫療科技組織(另納入蘇格蘭 SMC)對於 acalabrutinib 給付用於未接受治療或先前接受過治療的 CLL 之建議給付病人族群

HTA 組織	未接受治療 CLL	先前接受過治療 rrCLL
加拿大 CADTH	建議給付單用於不適用含 fludarabine 療法者	建議單用
澳洲 PBAC	不建議給付(包括單用與併用)	建議單用於不適用嘌呤類似物者
英國 NICE	建議單用於有 17p 缺失或 TP53 變異，或沒有 17p 缺失或 TP53 變異但不適用 FCR 或 BR 者	建議單用
蘇格蘭 SMC	建議單用於有 17p 缺失或 TP53 變異且不適用化學免疫療法，或無 17p 缺失或 TP53 變異且不適用 FCR	建議單用於不適用化學免疫療法者

CLL, chronic lymphocytic leukemia; rrCLL, relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; BR, bendamustine and rituximab

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者分別針對本案藥品用於被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 之第一線治療及第二線以上治療等三個臨床地位提出國內藥物經濟學研究。本報告依序說明建議者所提出之內容，以及對其之評論。

1. 被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

(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簡報資料，採健保署觀點，以成本效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA)及成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)方法，評估至少曾接受過一種治療的 MCL 病人使用含 acalabrutinib 成分藥品 Calquence® (以下簡稱本品) 相較於 ibrutinib 之成本效益。建議者提出之經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	至少曾接受過一種治療的MCL病人
介入策略	acalabrutinib
比較策略	ibrutinib
模型架構	分割存活模型 (partitioned survival model)
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、機率性敏感度分析

建議者於模型中使用之療效參數來自本品第二期單臂的 ACE-LY004 試驗及配對校正間接比較 (matching adjusted indirect comparison, MAIC)，本品相較於 ibrutinib 之風險比值 (hazard ratio, HR) 於無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 為 0.84 (95% CI: 0.61 to 1.15)，於整體存活期 (overall survival, OS) 為 0.76 (95% CI: 0.47 to 1.23)；PFS 及 OS 之外推皆採用參數存活模型，並經 Akaike 資訊準則 (akaike information criterion, AIC) 與貝氏資訊準則 (bayesian information criterion, BIC) 比對後選取數值小之 log-normal 分布推估結果帶入後續分析。

在成本的推估上，建議者依據健保給付規定假設 ibrutinib 僅能使用 13 個月，本品

則依建議給付上限 20 個月計算；另外，建議者也將病人惡化後的下一線治療藥費納入，如合併 bortezomib, rituximab、bortezomib、合併 bendamustine, rituximab、bendamustine 及合併 ifosfamide, carboplatin, etoposide（簡稱 ICE），並依據專家意見分別設定各治療處方的使用分布依序為 46.67%、10%、20%、13.33%及 10%；藥品價格設定上，除本品藥價為建議者申請於商業協議下之價格外，其餘藥品皆來自 2021 年 4 月更新之健保支付價格；其他醫療費用部分則包含藥品相關的費用，如化療注射費、藥事服務費、檢驗檢查費用及不良事件處理費用。

健康狀態效用值則是依據臨床試驗及相關文獻進行設定，於無疾病惡化狀態之效用值是依據 ACE-LY004 試驗所蒐集之 EORTC QLQ-C30 資料轉化（mapped）為 EQ-5D 進行計算，估計為 0.87，而疾病惡化狀態的效用值是依據文獻進行設定，該文獻族群為復發的非何杰金氏淋巴瘤或被套細胞淋巴瘤，其所接受治療為合併 bendamustine, rituximab，估計為 0.62。

建議者預估本品相較於 ibrutinib 用於先前曾接受過至少一種治療的 MCL 病人，其遞增生命年為 1.28 年，遞增經生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）為 0.94 年，總花費則會達到節省效果；單因子敏感度分析結果顯示 OS 的 HR 為最敏感之參數，但無論調整任一參數，其遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）皆為負值；經模擬 1,000 次的機率性敏感度分析結果則顯示，本品較 ibrutinib 更具效果且較便宜，當設定願付額（willingness-to-pay, WTP）為 167 萬新台幣/QALY gained 的時候，本品相較於 ibrutinib 有 99%的機率可符合成本效益。

(2) 查驗中心評論

此份報告的研究設計大致合宜，但建議者僅提供投影片資料，未附上完整報告，致該報告存有部分疑義，本報告依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告彙整如後：

- (1) 療效參數推估：建議者於送審資料中並未提供此份 MAIC 完整分析資料，難以進行研究執行品質的評估。另外，建議者也未說明是否有種族特異性或地區差異之問題，因此於反應國情上可能具有疑慮。
- (2) 藥品價格設定：建議者以本品藥品給付協議建議價格計算成本，但 ibrutinib 卻採健保價計算成本，兩者藥價計算基礎不一致。
- (3) 敏感度分析：由於建議者以 log-normal 分布外推 acalabrutinib 之 OS 及 PFS，雖有說明存活模型選擇原因，然於敏感度分析中並無呈現使用其他存活模型之結果，無法呈現不同模型下 ICER 之影響程度。
- (4) 分析結果之正確性：建議者雖有提供可操作之分析模板，然模板中參數設定與研究報告陳述內容有不相符之情形，故分析結果正確性具有疑慮。

綜合上述，建議者提出之藥物經濟學研究雖有針對各參數說明資料來源，然而受限於未提供 MAIC 完整分析資料、部分參數之反應國情疑慮，以及部分參數設定與報告陳述不相符，據此，本報告認為此藥物經濟學研究的執行品質受限。

2. 未曾接受過治療之慢性淋巴性白血病 (untreated chronic lymphocytic leukemia, untreated CLL)

(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 CEA 及 CUA 方法，評估具 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病病人在第一線治療使用本品相較於 bendamustine 合併 rituximab (BR) 或 chlorambucil 合併 rituximab (CR) 之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	具17p缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)病人
介入策略	acalabrutinib
比較策略	<ul style="list-style-type: none"> bendamustine合併rituximab (BR) chlorambucil合併rituximab (CR)
模型架構	以半馬可夫模型(Semi-Markov model)進行分析，將疾病狀態分為無疾病惡化 (progression-free, PF)、疾病惡化 (progressed disease, PD)及死亡(death)，並以28天為一週期
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、機率性敏感度分析

於相對療效參數部分，建議者以 ELEVATE 試驗結果，透過參數存活模型來外推 acalabrutinib 之 OS 及 PFS；並以公司內部執行之網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)取得 BR 及 CR 相對於 acalabrutinib 之 HR，進而推估 BR 及 CR 之 OS 和 PFS。成本部分，納入直接醫療費用，包含藥品費用、治療及不良事件衍生的藥費、藥事服務費及檢測相關費用等。效用值部分，PF 及 PD 之效用值分別取自 ELEVATE 試驗之 EQ-5D 分析及英國 NICE 相關報告，因不良事件或年齡導致之效用值下降的推估則取自相關研究。基礎分析結果顯示，acalabrutinib 相較於 BR，具有 QALY 較高且成本較低之優勢；而 acalabrutinib 相較於 CR，其 ICER 為每增加一個 QALY 約花費新台幣 41.4 萬元。

2. 查驗中心評論

此份報告的研究設計大致合宜，參數使用及來源皆有說明，然而，該報告存有部分疑義與限制，查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如後：

- (1) 比較策略：建議者本次建議給付 acalabrutinib 用於具 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病人，並於國內藥物經濟學研究中設定 bendamustine 合併 rituximab 或 chlorambucil 合併 rituximab 為比較策略。然而，依據現行健保給付規定，僅有 Binet C 之 CLL 或 Binet B 併有免疫性症候相關疾病之 CLL 病人能於第一線治療使用 bendamustine，且僅有 Binet C 之 CLL 病人能於第一線治療使用 rituximab。因此，於現行給付規定下，建議者所選取之比較品僅能使用於 CLL 中部份病人。
- (2) 藥品價格設定：建議者以本品藥品給付協議建議價格計算成本，但 BR 與 CR 採健保價計算成本，兩者藥價計算基礎不一致。
- (3) 參數推估：基礎分析中的相對療效來自建議者內部的 NMA，然而，於送審資料中並未提供此份 NMA 的完整報告，難以進行研究執行品質的評估。另外，acalabrutinib 相關參數來自 ELEVATE 試驗，建議者並未說明是否有種族特異性或地區差異之問題，因此於反應國情上可能具有疑慮。
- (4) 敏感度分析：由於建議者以參數存活模型外推 acalabrutinib 之 OS 及 PFS，雖然有於內文說明選用何種參數模型之原因，然於敏感度分析中並無呈現使用其他參數模型之結果。另外，建議者透過臨床專家諮詢及現行健保給付規定假設後線治療之品項及比率，考量其會直接影響成本且具有不確定性，故認為建議者應針對此部分另外進行敏感度分析才能提供更多決策資訊。
- (5) 分析結果之正確性：建議者雖有提供可操作之分析模板，然模板中參數設定與研究報告陳述不符，故分析結果正確性具有疑慮。

綜合上述，建議者提出之藥物經濟學研究雖有針對各參數說明資料來源，然而受限於未提供 NMA 完整報告、部分參數推估之反應國情疑慮，及部分參數值於分析模板和研究報告陳述中不符之情形，因此本報告認為此藥物經濟學研究的資訊有限。此外，建議者之比較品設定不完全符合我國現行健保給付情境，僅能使用於 CLL 中部份病人，因此，於整理考量下，本報告認為此藥物經濟學研究的執行品質為尚可。

3. 復發或頑固性慢性淋巴性白血病 (relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia, R/R CLL)

(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 CEA 及 CUA 方法，評估具 17p 缺失之 R/R CLL 病人在接受本品治療相較於 ibrutinib 之成本效益。經濟學研究相關資訊如下：

項目	內容
目標族群	具17p缺失之R/R CLL病人
介入策略	acalabrutinib
比較策略	Ibrutinib

模型架構	分割存活模型 (partitioned survival model)
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、機率性敏感度分析

建議者於模型中使用之療效參數來自本品第三期 ASCEND 試驗及與介入策略 ibrutinib 的 RESONATE 試驗進行之 MAIC，本品相較於 ibrutinib 之 HR 於 PFS 為 0.91 (SD: 0.47)，OS 為 0.98 (SD: 0.64)，但由於 OS 曲線有重疊的情況，故參考專家意見將 OS 之 HR 設定為 1；PFS 及 OS 之外推皆採用參數存活模型，並經 AIC 與 BIC 比對，選取相對數值小之 exponential 分布結果帶入後續分析；此外，對於 OS 之估計另納入我國生命表進行校正。成本納入本品與 ibrutinib 之藥品費用，並依據健保給付規定假設 ibrutinib 最多能使用 24 個月，本品則依相同用藥時間限制設定為 24 個月；除本品與 ibrutinib 藥費外，同時也納入本品或 ibrutinib 惡化後所接受治療之藥費，如 rituximab、bendamustine、chlorambucil、合併 rituximab, high-dose methylprednisolone (R+HDMP) 及合併 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone, vincristine (R-CHOP)，並依據專家意見設定接受後續藥物治療情形分布，依序為 37.21%、41.86%、9.3%、2.33% 及 9.3%；藥品價格除本品藥價為建議者申請於商業協議下之價格外，其餘藥品皆來自 2021 年 4 月更新之健保支付價格；其他醫療費用部分則包含藥品相關的費用，如化療注射費、藥事服務費、檢驗檢查費用、不良事件處理費用及臨終費用。健康狀態效用值則是依據 ASCEND 試驗及 NICE TA193 指引進行設定，於無疾病惡化狀態之效用值是依據 ASCEND 試驗所蒐集之 EQ-5D 資料採英國一般人口設定進行轉化 (mapping)，並估計其平均值為 0.808 (SD: 0.012)。考量 NICE TA561 之族群為 venetoclax 合併 rituximab 用於曾接受過治療的 CLL 族群，與目前我國健保給付情境不同，因此，於疾病惡化狀態之效用值係參考目標族群為接受 rituximab 治療 R/R CLL 病人之 TA193 指引進行設定，以此設定效用值平均數為 0.6 (SD: 0.06)；此外，建議者另參考相關研究，設定年齡增長與不良事件產生效用值遞減。建議者預估本品相較於 ibrutinib 用於先前曾接受過至少一種治療的 MCL 病人，其遞增 QALY 為 0.13 年，總花費則會達到節省效果；單因子敏感度分析結果顯示 OS 的 HR 為最敏感之參數，當調整 HR 為 0.78 時，則 ICER 會達到 389 萬/QALY gained；經模擬 1,000 次的機率性敏感度分析結果則顯示，本品較 ibrutinib 更具效果且較便宜，當設定 WTP 為 167 萬台幣/QALY gained 的時候則有 68.9% 機率本品相較於 ibrutinib 會符合成本效益。

(2) 查驗中心評論

此份報告的研究設計大致合宜，參數使用及來源皆有說明，然而，該報告存有部分疑義與限制，查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如後：

(1) 參數推估：建議者未提供此份 MAIC 完整分析資料，難以進行研究執行品質的評估。

另外，建議者雖有說明 ASCEND 試驗中包含亞洲族群，卻未提出其他次族群分析結果，故對於是否具種族特異性仍有疑慮。

- (2) 藥品價格設定：建議者以本品藥品給付協議建議價格計算成本，與 ibrutinib 藥價計算基礎不一致。
- (3) 敏感度分析：由於建議者以指數分布外推 acalabrutinib 之 OS 及 PFS，雖已於內文說明選用何種存活模型之原因，然於敏感度分析中並無呈現使用其他存活模型之結果，無法呈現不同模型下 ICER 之影響程度。
- (4) 分析結果之正確性：建議者雖有提供可操作之分析模板，然模板中參數設定與研究報告陳述不符，故分析結果正確性具有疑慮。

綜合上述，建議者提出之藥物經濟學研究雖有針對各參數說明資料來源，然而受限於未提供 MAIC 完整報告、部分參數之反應國情疑慮，及模板中參數設定和研究報告中陳述不符之情形，本報告認為此藥物經濟學的執行品質為良好。

(二) 其他經濟評估報告

1. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL)

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)	至 2022 年 2 月 16 日止查無資料
PBAC (澳洲)	至 2021 年 7 月發佈與本案相關的評估報告
NICE (英國)	2022 年 2 月 16 日止查無資料
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 至 2022 年 2 月 16 日止查無資料
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	未提供其他成本效益研究資料

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)

至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。

(2) PBAC (澳洲) [7]

PBAC 於 2021 年 7 月發佈與本案相關的評估報告，PBAC 建議給付 acalabrutinib 用於復發或頑固型 MCL，病人須至少接受過一種治療且 WHO 體能狀態為 0 或 1 分。

於經濟評估部分，廠商宣稱 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 於療效及安全性上可達不劣性之結果，故以最低成本分析法進行評估。等效劑量設定與 ACE-LY004、MCL-3001/RAY、PCYC-1104 及 MCL2001/SPARK 等研究以及產品資訊設定一致，於 acalabrutinib 設定為 100 毫克，每日二顆，並接受治療治疾病惡化或無法耐受之毒性；ibrutinib 則設定為 560 毫克，每日一顆，並接受治療治疾病惡化或無法耐受之毒性。而治療時間中位數則是依據追蹤時間達 38.7 個月的 MCL-3001/RAY 研究，設定為 14.4 個月；acalabrutinib 與 ibrutinib 之相對劑量強度則分別參考 ACE-LY-004 及 MCL-3001/RAY 設定為 98.6%與 99.9%；不良事件發生率則是依據一篇配對調整間接比較研究，AE 處理成本則是參考澳洲診斷關聯群 (diagnosis-related groups, DRG) 及 2021 至 2022 年國家有效價格計算。

PBAC 針對廠商提供的成本效用分析評論如下：

治療期間中位數應依據 acalabrutinib 及 ibrutinib 各自之臨床試驗資料進行設定，且基於 MAIC 結果具不確定性，且廠商宣稱安全性不劣性之結果，故不應於模型中納入不良事件費用及相對劑量強度。

最終，PBAC 雖可接受使用最低成本分析法用於 acalabrutinib 與 ibrutinib 之比較，但廠商的基礎分析仍應參考 ESC 提出之建議，針對治療時間中位數、不良事件費用及相對劑量強度進行調整。

(3) NICE (英國)

至 2022 年 2 月 16 日止查無相關資料。

(4) 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2022 年 2 月 16 日止查無相關資料。

(5) 電子資料庫相關文獻

A. 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：被套細胞淋巴瘤 (MCL) 排除條件：未設限
Intervention	Acalabrutinib
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-consequence analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 9 日，以 MCL、acalabrutinib 及經濟評估相關研究方法做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

B. 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋共尋得 14 篇研究，扣除與 acalabrutinib 無關、非經濟評估相關研究及相同的研究後剩 4 篇研討會摘要，摘述如下。

Naranjo 等人於 2022 年發表一篇研討會摘要，目的在比較曾接受過一種治療之 MCL 病人接受 acalabrutinib 治療相較於 ibrutinib 之成本效果分析，採墨西哥之公共衛生部門付費者觀點，並設定評估期間為 15 年，且對成本及效果進行 5% 之折現，研究模型採分割存活馬可夫模型，acalabrutinib 的病人特徵及 PFS 外推等皆是依據 ACE-LY-004 試驗進行設定，而 ibrutinib 則是依據另一篇研究設定，成本納入直接醫療費用、藥品費用、不良事件費用及後續治療費用等。結果顯示，acalabrutinib 與 ibrutinib 之總成本分別為 191,546 美元及 204,636 美元，遞增生命年為 1.07，ICER 呈現負值，顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言為成本低效果佳之策略，若設定 WTP 為 8,472 美元，則 acalabrutinib 為符合成本效益之策略[33]。

Alrawashdh 等人於 2020 年發表之研究，比較 ibrutinib、acalabrutinib 及 zanubrutinib 等 BTK 抑制劑用於復發或頑固型 MCL 病人成本效益之研討會摘要，此篇研究採用三個健康狀態的馬可夫模型進行 CEA 及 CUA，並依據 ibrutinib、acalabrutinib 及 zanubrutinib 之臨床試驗，以指數分布外推，藥品相關費用 (wholesale acquisition costs,

WAC) 來自紅皮書 (red book)，不良事件處理費用則根據相關文獻進行設定，評估期間設定為終身，並對效果以及成本進行 3.5% 的折現。研究顯示 acalabrutinib 或 zanubrutinib 相較於 ibrutinib 而言，為具成本效益的治療選擇，其 ICUR (incremental cost-utility ratio) 為美金 86,750 元/QALY gained 及美金 82,897 元/QALY gained；機率敏感度分析之結果顯示 acalabrutinib、zanubrutinib 及 ibrutinib 符合成本效益之機率分別為 50%、34% 及 16%，顯示 acalabrutinib 較 zanubrutinib 及 ibrutinib 更具成本效益[34]。

Liu 等人於 2020 年發表發表一篇研討會摘要，針對 zanubrutinib 用於至少接受過一種治療的 MCL 成人病人之最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，此研究比較目前可用於 MCL 治療之 BTK 抑制劑，如 zanubrutinib、acalabrutinib 及 ibrutinib；成本部分納入藥品費用、第 3 級以上之不良事件處理費用及監測費用，並參考紅皮書 (red book)、醫療保險服務中心支付表 (Centers for Medicare & Medicaid Services fee schedules)、國家費用分析 (National Fee Analyzer) 及醫療照護成本及利用計畫 (Healthcare Cost and Utilization Project) 等進行設定，其他如藥品用法用量、不良事件發生率及檢測假設則是依據臨床試驗；研究指標設定為每人每年花費 (costs per patient per year, PPPY)。研究結果顯示，當以醫療保險計畫觀點時，PPPY 於 zanubrutinib、acalabrutinib 及 ibrutinib 分別為美金 163,755 元、美金 175,570 元及美金 185,947 元；當以商業保險觀點時，則 PPPY 分別為美金 166,818 元、美金 178,614 元及美金 189,011 元；無論於哪一個觀點下，藥費皆是最主要的費用來源，占整體費用超過 94% 以上，如此顯示 zanubrutinib 相較於其他 BTK 抑制劑可達成本節省之效果[35]。

Alrawashdh 等人於 2018 年發表，比較 ibrutinib 及 acalabrutinib 等 BTK 抑制劑用於復發或頑固型 MCL 病人成本效益之研討會摘要，此篇研究採用三個健康狀態的馬可夫模型進行 CEA 及 CUA，評估觀點為美國付費者觀點，並依據 ibrutinib 及 acalabrutinib 之臨床試驗設定療效資料；藥品相關費用 (wholesale acquisition costs, WAC) 來自紅皮書，於 ibrutinib 與 acalabrutinib 分別為美金 12,180 元及美金 14,064 元；不良事件處理費用及效用值則根據相關文獻進行設定，且有納入因不良事件造成的效用值減少假設；評估期間設為終身，並對效果以及成本進行 3% 的折現。研究結果顯示 ibrutinib 之 PFS 中位數及 OS 中位數分別為 14.6 個月及 25.1 個月，而 acalabrutinib 則分別為 27.6 個月及 168 個月；當以 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 時，則遞增成本為美金 259,200 元，遞增生命年 (life year, LY) 為 0.48 年，遞增 QALY 為 0.36 年，ICER 為美金 540,000 元/LY，ICUR 為美金 720,000 元/QALY gained；當設定 WTP 為美金 718,833 元/QALY gained 及美金 748,000 元/QALY gained 時，則 acalabrutinib 具成本效益之機率分別為 50% 及 70%[36]。

(6) 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

2. 慢性淋巴性白血病 (untreated chronic lymphocytic leukemia, untreated CLL)

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
未接受過任何治療	
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 1 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 4 月公告。
第二線與後續治療	
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 4 月公告。
其他	
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告
	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	未提供其他成本效益研究資料

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) 未接受過任何治療

A. CADTH/pCODR (加拿大) [17]

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) 於 2020 年 1 月 8 日公告，建議在 ACA 達到可接受的成本效益程度且預算衝擊達可行方案下建議納入收載，並以單一藥物治療 (monotherapy) 方式作為不適合接受 fludarabine-based 治療組合，且未曾接受過治療之成人慢性淋巴性白血病治療。

廠商提交一份介入策略為 ACA±obinutuzumab (OBI)，比較策略為 ibrutinib 單一藥物治療及 chlorambucil+obinutuzumab (CHL-OBI) 之 CUA，目標族群設定不適合接受 fludarabine-based 治療組合，且未曾接受治療的 CLL 病人，以無惡化存活期 (progression-free, PF)、疾病惡化 (progressed disease, PD) 與死亡等三個健康狀態的馬可夫模型進行評估，並設定評估期間為 20 年，採公眾健康照護付費者觀點 (public health care payer

perspective)。模型中的族群係依據 ELEVATE-TN 試驗進行設定，且病人於模型初始階段皆會落於 PF 狀態接受第一線治療直至疾病惡化或死亡，並依據 ELEVATE-TN 試驗結果，採參數存活模型 (parametric survival models) 估計 ACA 及 CHL-OBI 之轉移機率，包含惡化時間 (time to progression, TTP) 及死亡時間 (time to death, TTD)，另以一份 MAIC 之 HR 結果來設定 ACA 與 ibrutinib 之相對療效參數。

CADTH 對於廠商提出的藥物經濟分析評論如下：

相對療效參數來自 MAIC 研究，但該研究不同試驗間族群異質性高，對於其有效性有所疑慮，且 TTP 及 TTD 是以不同策略之 PFS 及 OS 轉化而來，使估計上具有不確定性，而如此限制使得廠商所估計 ACA±OBI 相較於比較組之成本效益具有不確定性。經依據 ELEVATE-TN 試驗重新進行 ACA 相較於 CHL-OBI 之成本效益分析後，結果顯示 ACA 有較好的效果及更高的費用，而 ICER 為加幣 65,672 元/QALY gained；若相較於 ACA-OBI 則有較佳的 QALY 及較少的成本，因此，若要使 ACA 相較於 CHL-OBI 達到成本效益，則需降價 4%，ICER 會低於加幣 50,000 元/QALY gained 之閾值。

委員會最終認為在廠商的申請價格下，ACA 相較於 CHL-OBI 未符合成本效益，且目前的經濟模型仍具有不確定性，如缺乏與最適合的比較品 ibrutinib 之直接比較結果，使得 ACA 相較於 ibrutinib 之成本效益具不確定性。

B. PBAC (澳洲) [18]

廠商此次共提供二份經濟評估模型，針對 acalabrutinib±obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之情境採 CUA 進行分析，另針對 acalabrutinib 相較 ibrutinib 之情境採 CMA 分析，以下將分別針對此二種經濟評估模型進行說明：

Acalabrutinib±obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之情境

廠商提交一份經濟評估模型，介入策略為 acalabrutinib±obinutuzumab，比較策略為 chlorambucil+obinutuzumab，評估期間設定為 20 年，並採用無惡化且接受治療、無惡化且停止治療、藥品假期 (drug holiday)、接受二線治療、接受最佳支持性治療及死亡等六個健康狀態的馬可夫模型進行估計，相關轉移機率來自 ELEVATE-TN 試驗、MURANO 試驗、RESONATE 試驗及 ASCEND 試驗，並納入澳洲 CLL 病人生命表；健康狀態效用值之參數，廠商於惡化前的效用值是參考 ELEVATE-TN 試驗設定為 0.817，惡化後則根據一篇英國研究分別設定藥品假期、接受二線治療及接受最佳支持治療，而在不良事件所造成的效用值減少則是依據過去 NICE 的評議文件及相關研究進行設定。根據上述假設估計當 acalabrutinib 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之 ICER 會落於澳幣 45,000 元 /QALY gained 至 < 澳幣 55,000 元 /QALY gained 之間；而 acalabrutinib+obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之 ICER 則會落於澳幣 55,000 元/QALY gained 至 < 澳幣 75,000 元/QALY gained 之間。

PBAC 針對廠商提供的成本效用分析評論如下：

整體來說，廠商提供的經濟評估中，接受二線治療的分布情形與實際臨床使用情形有所差異；另於評估期間設定上，應依據過去評估 obinutuzumab (2014/7)、ibrutinib (2017/11) 及 venetoclax (2020/3) 之經驗進行設定，且 acalabrutinib 現行臨床證據仍不成熟，設定 20 年的評估期間會使結果具有不確定性；另外對於不同治療線別的死亡率及不良事件發生機率等之假設也都具有不確定性，其中，以惡化時間的外推模型最具不確定性。經調整相關參數及假設重新估算後，如將評估期間設定為 10 年或 15 年，以及以 gompertz 分部及 log-normal 分布估算惡化時間，會使 acalabrutinib±obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之 ICER 增加為澳幣 75,000 元/QALY gained~小於澳幣 95,000 元/QALY gained 至澳幣 255,000 元/QALY gained ~小於澳幣 355,000 元/QALY gained 之間。

Acalabrutinib 相較 ibrutinib 之情境

廠商另外又提交一份 CMA，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib，其評估期間設定為 20 年，依據 ELEVATE-TN 試驗及 RESONATE-2 試驗設定等效劑量，並假設等效劑量為每日兩次 100 毫克 acalabrutinib 與每日一次 420 毫克 ibrutinib 相當，另納入第 1/2 級不良事件如腹瀉，以及第 3/4 級不良事件出血、感染及心房顫動等不良事件費用。結果顯示當 acalabrutinib 之最大量之調劑價格 (dispensed price for maximum quantity, DPMQ) 為澳幣 9,127 元時，可達最小成本化。

PBAC 對廠商提出的經濟評估評論如下：

廠商假設 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 在療效上為不劣性，在不良事件則有較佳結果，但目前缺乏直接比較證據，此外，MAIC 分析之結果具有不確定性，故認為應無需納入不良事件費用；再來，目前並未有證據支持在具 17p 缺失族群中，acalabrutinib 與 ibrutinib 之治療時間相當；最後，acalabrutinib+obinutuzumab 同為可能用於目標族群之治療選擇，但廠商並未將此治療組合納入 CMA 中分析。

最終，由於廠商提出的經濟評估具不確定性，因此不建議收載 acalabrutinib±obinutuzumab 用於第一線 CLL/SLL 病人。

C. NICE (英國) [19]

英國 NICE 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告 (TA689)，並建議單獨使用 acalabrutinib 用於未曾接受治療的 CLL 成人，且需符合以下條件：(1)有 17p 缺失或 TP53 變異，或(2)沒有 17p 缺失或 TP53 變異但要不適用 FCR (fludarabine、cyclophosphamide 與 rituximab) 或 BR (bendamustine 與 rituximab)，且(3)廠商根據商業協議提供藥品。

於經濟評估部分，廠商提交一份 CUA，並將評估模型設定為無惡化狀態、疾病惡

化狀態及死亡狀態等 3 個健康狀態的半馬可夫模型 (semi-Markov model)，介入策略設定為 acalabrutinib，比較策略為 chlorambucil+obinutuzumab，無惡化狀態之療效參數來自 ELEVATE-TN 試驗，包含 acalabrutinib 及 chlorambucil+obinutuzumab，而在惡化後所接受之治療則是依據第一線治療選擇而有所差異，並依據 MURANO 試驗及 RESONATE 試驗設定療效參數，且假設會接受第二線治療直至死亡。最終，廠商提出之成本效用分析結果顯示，ICER 會低於英鎊 30,000 元/QALY gained。另外，廠商亦針對具 17p 缺失或 TP53 突變且未曾接受過治療之 CLL 病人進行最低成本分析，其結果皆顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成本節省之效果。

ERG 對廠商提出之經濟評估評論如下：

ERG 認為模型中被未考量 CLL 病人二次惡化的狀態，且病人於第二線治療僅會接受到疾病惡化，模型中不應假設會接受治療至死亡，因此，調整以 RESONATE 試驗中，ibrutinib 之 PFS 估計接受二線治療的時間；而在整體存活資料部分，因目前 ELEVATE-TN 試驗資料尚不成熟，因此在推估上仍具有不確定性。ERG 調整以不同外推模型估計，以及將惡化後的存活資料依據 RESONATE 試驗進行設定後，雖 ICER 會增加，但仍低於英鎊 30,000 元/QALY gained。另外，針對具 17p 缺失或 TP53 突變，且未曾接受過治療之 CLL 病人之最低成本分析，ERG 僅些微調整後顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成本節省之效果。

最終，委員會認為在不同假設下，ICER 皆會低於英鎊 30,000 元/QALY gained，故認為 acalabrutinib 為符合成本效益之治療選擇；針對具 17p 缺失或 TP53 突變且未曾接受過治療 CLL 病人之最低成本分析，則同樣認為 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 可達到成本節省之效果。

(2) 第二線與後續治療

A. CADTH/pCODR (加拿大) [20]

pERC 於 2020 年 11 月 17 日公告，建議在 acalabrutinib 達到可接受的成本效益程度下建議納入收載，並以單一藥品治療 (monotherapy) 方式作為曾接受過治療之慢性淋巴性白血病治療。

廠商提交一份採用分割存活模型的 CUA，其目標族群為曾接受過治療的慢性淋巴性白血病人，並排除曾使用過 BCL2 抑制劑或 BTK 抑制劑的族群，介入策略為 ACA，比較策略為 ibrutinib，另以 idelalisib+rituximab (IDELA-RIT)、IDELA-RIT 或 bendamustine+rituximab (BEN-RIT) 及 venetoclax+rituximab (VEN-RIT) 進行情境分析，評估期間設定為 15 年，並採公眾健康照護付費者觀點進行評估。所有病人在進入模型的階段皆會落於無疾病惡化之狀態 (progression free, PF)；ACA 與 ibrutinib 及其他比較品之相對療效參數則是來自一份納入 ASCEND、RESONATE 及 MURANO 等試驗之 MAIC 研究。

CADTH 對於廠商提出的藥物經濟分析評論如下：

廠商於藥物經濟分析中使用的 MAIC 是主要不確定性來源，但目前缺乏 ACA 與 ibrutinib 之直接比較證據。經重新評估後，成本效益結果顯示 ACA 相較於 ibrutinib 而言有較低的成本及較高的 QALY，具絕對優勢；若 ACA 相較於 VEN-RIT 則顯示有較高的成本及較低的 QALY，因此要降價幅度要超過 80% 才能符合成本效益；另依據 ASCEND 試驗重新估計，則 ACA 相較於 IDELA-RIY/BEN-RIT 及 IDELA-RIT 之 ICER 分別為加幣 142,169 元/QALY 及加幣 129,522 元/QALY，若降價 17%，則可達成本效益。

最終委員會認為廠商提出 ACA 之申請價格相較於 IDELA-RIT 或 BEN-RIT 無法達到成本效益，但降價的策略可使成本效益達到可接受的程度；對於 ACA 相較於 ibrutinib 來說，由於缺乏直接比較證據，使得成本效益結果仍具有不確定性。

B. PBAC (澳洲) [21]

澳洲 PBAC 於 2020 年 3 月發佈與本案相關的評估報告，並建議 acalabrutinib 用於治療復發或頑固型 (relapsed or refractory, R/R) CLL/SLL 且不適用嘌呤類似物的病人。

而在經濟評估部分，由於廠商宣稱 acalabrutinib 與 ibrutinib 之效果相當，且有較佳的安全性，因此提交一份介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib 的最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，其中 acalabrutinib 及 ibrutinib 等效劑量 (equi-effective doses) 係根據 ASCEND 及 RESONATE 試驗進行假設，包含治療期間中位數也依據等效劑量進行設定。

PBAC 針對廠商提供的經濟評估評論如下：

廠商依據等效劑量設定之治療期間中位數並不合理，且不同試驗之間可能因族群不同、試驗設計及追蹤時間不同等因素影響，故有可能會低估實際治療時間，應與 2018 年 11 月公告之 venetoclax 與 ibrutinib 之假設相當；另外，由於缺乏 acalabrutinib 與 ibrutinib 直接比較臨床試驗的不良事件資料，以及 MAIC 分析的不確定性，且 acalabrutinib 是不劣於 ibrutinib，故應無需納入不良事件費用於模型中。

C. NICE (英國) [19]

英國 NICE 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告 (TA689)，並在廠商同意依據商業協議提供藥品之情況下，建議收載 acalabrutinib 用於先前曾接受治療之 CLL 成年病人。

於經濟評估部分，廠商針對具 17p 缺失或 TP53 突變且先前曾接受過治療之 CLL 病人分別進行最低成本分析，其結果皆顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成

本節省之效果。

ERG 對廠商提出之經濟評估評論如下：

針對具 17p 缺失或 TP53 突變，且先前曾接受過治療之 CLL 病人分別進行之最低成本分析，ERG 僅些微調整部分參數後顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成本節省之效果。

最終，委員會依據最小成本分析結果，認為 acalabrutinib 相較於 ibrutinib，用於具 17p 缺失或 TP53 突變且先前曾接受過治療之 CLL 病人可達到成本節省之效果。

(3) 其他實證資料

A. 其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭)

A. 未接受過任何治療 [22]

蘇格蘭 SMC (Scottish Medicines Consortium) 於 2021 年 4 月與 6 月分別發佈與本案相關的評估報告，並建議 acalabrutinib 單獨或與 obinutuzumab 合併用於具 17p 缺失或 TP53 變異，不適用化療且先前未接受治療的 CLL 成年病人。

廠商提供一份 CUA，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 chlorambucil-obinutuzumab，並採用三個健康狀態的馬可夫模型進行分析，評估期間設定為 30 年，模型中的療效數據來自多個來源，包含在無惡化狀態進展至惡化狀態及無惡化狀態進展至死亡狀態之轉移率是根據 ELEVATE-TN 試驗設定；惡化後接受第二線治療之參數則是來自 MURANO 試驗及 RESONATE 試驗。健康狀態效用值部分，於無惡化狀態之效用值是依 ELEVATE-TN 試驗設定，惡化狀態效用值則是根據其他相關研究。成本部分納入藥事服務費等費用，其他也包含不良事件處理費用、不同健康狀態的疾病處置費用及臨終照護費用等。廠商有提出病人可近性方案 (patient access scheme, PAS)，但由於商業機密，因此再未考量 PAS 的情況下，廠商提出之 ICER 為英鎊 98,774 元/QALY gained。

委員會針對廠商提出之成本效用分析評論如下：

廠商提出之成本效用模型中，acalabrutinib 與 chlorambucil-obinutuzumab 之長期效果具有不確定性，包含兩組之惡化時間並非來自相對療效參數估計，而是各自獨立模擬，且根據 CLL11 和 CLL14 臨床試驗指出 chlorambucil-obinutuzumab 之 PFS 可能會更長，如此顯示廠商有低估比較策略療效之可能；而在惡化時間的分布模型部分，廠商以 log-normal 分布推估，若改以 generalized gamma 分布，則會使 ICER 增加至英鎊 122,827 元/QALY gained；另外，acalabrutinib 之長期存活資料也不夠成熟，並會受到跨組 (cross-

over) 干擾，因此，若假設 acalabrutinib 在整體存活期效益降低 50% 的情況也會使 ICER 增加為英鎊 122,217 元/QALY gained；惡化後的死亡率參數是直接以 MURANO 試驗及 RESONATE 試驗結果引用未經過校正，這會使後續接受 venetoclax-rituximab 之組別有較佳的存活情況，若假設皆以 RESONATE 試驗設定死亡率，則 ICER 會上升至英鎊 107,557 元/QALY gained；惡化狀態之效用值假設也未依其治療調整，如二線治療可接受較佳 ibrutinib 治療組應會有較好的效用值，但並未反映在模型中，因此，若調整惡化狀態之效用值為 0.68，則 ICER 會上升至英鎊 117,986 元/QALY gained；在 chlorambucil-obinutuzumab 組部分，於後線接受 ibrutinib 或 venetoclax-rituximab 治療之分布，廠商雖依據臨床專家意見及英國處方資料設定，但後續治療的分布對於成本效益結果具有重要影響，因此，調整 ibrutinib 及 venetoclax-rituximab 之治療分布為 60% 與 40% 進行分析，ICER 同樣上升為英鎊 123,494 元/QALY gained；若同時調整 generalised gamma 分布、降低 50% 的整體存活效益及效用值，則 ICER 會為英鎊 203,214 元/QALY gained。

委員會最終考量在病人可近性方案下，建議收載 acalabrutinib 單獨或與 obinutuzumab 合併用於具 17p 缺失或 TP53 變異，不適用化療且先前未接受治療的 CLL 成年病人。

B. 先前曾接受至少 1 種治療[23]

蘇格蘭 SMC 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告，並建議 acalabrutinib 單獨使用於先前至少接受過一種治療且不適用化學免疫療法的復發或頑固型 CLL 成人，然此份報告中並無提及經濟評估相關資訊。

B. 電子資料庫相關文獻

(A) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：慢性淋巴性白血病 (CLL) 排除條件：未設限
Intervention	Acalabrutinib

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-consequence analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 9 日，以 CLL、acalabrutinib 及經濟評估相關研究方法做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄七。

(B) 搜尋結果

經上述關鍵字搜尋共尋得 19 篇研究，扣除與 acalabrutinib 無關、非經濟評估相關研究及相同研究後，共納入 2 篇經濟評估相關研究及 2 篇研討會摘要。

Chatterjee 等人於 2021 年發表一篇成本效用研究，目的在比較 venetoclax + obinutuzumab (Ven+G) 與其他可用於 CLL 第一線治療品項在接受 12 個月治療下之成本效益，如 obinutuzumab + chlorambucil (GClb)、bendamustine + rituximab (BR)、ibrutinib (Ibr)、ibrutinib+obinutuzumab (Ibr+G)、ibrutinib+rituximab (Ibr+R)、acalabrutinib (Acala) 及 acalabrutinib + obinutuzumab (Acala+G)。本研究觀點為美國付費者觀點，評估期間為 20 年，每週期 28 天，對成本及效果進行 3% 之折現，並採用分割存活馬可夫模型進行評估，模型中之病人特徵為參考 CLL14 試驗，而 VenG 及 GClb 之 PFS 及 OS 同樣依據 CLL14 試驗進行外推，其餘比較品則是參考一篇網絡統合分析之 HR 進行設定，模型中的不良事件及成本皆是來自已發表研究。研究結果顯示，VenG 相較於其他比較品而言有較低的成本，而在效果部分則優於 GClb、BR、Ibr 及 Ibr+R，故具優勢；而對於 Ibr+G、Acala 及 Acala+G 則效果較差，ICER 皆超過 100 萬美元/QALY，若以 15 萬美元/QALY 作為閾值，則三個品項相較於 VenG 皆不符合成本效益，因此，此篇研究認為 VenG 對於第一線 CLL 之治療，是符合成本效益之策略[37]。

Vreman 等人於 2019 年發表的一篇以分割存活模型比較 acalabrutinib 與 ibrutinib 成本效益之研究，該研究觀點為英國 NHS (national health service) 觀點，而療效參數於 ibrutinib 部分是取自公開資料，acalabrutinib 則是依其第 I/II 期臨床試驗資料。在基礎分析結果中，acalabrutinib 相較於 ibrutinib 之 ICER 為英鎊 61,941 元/QALY，其中，遞增成本為英鎊 213,339 元，遞增效果為 3.44 QALYs；根據單因子敏感度分析結果，存活估計、效用值、acalabrutinib 或 ibrutinib 的治療費用及 PFS 期間的資源使用對於 ICER 之影響最大，據此，acalabrutinib 相較於 ibrutinib 可能不具有成本效益，但 OS、PFS、藥物成本和 PFS 期間效用值等參數具不確定性的情況下，acalabrutinib 的成本效益仍具不確定性[38]。

Munir 等人於 2020 發表一篇研討會摘要，比較 acalabrutinib±obinutuzumab 及 chlorambucil+obinutuzumab (C+O) 用於先前未接受過治療 CLL 病人之成本效益分析；此研究觀點為英國 NHS 觀點，並採用 3 個健康狀態的半馬可夫模型，相關療效參數皆來自 ELEVATE-TN 試驗，評估期間設定為 30 年，健康狀態效用值則是參考已發表文獻，成本則納入藥品費用、處置費用、後續治療費用及不良事件費用，且依據相關文獻設定費用，並對效果及成本分別進行 3.5% 的折現。研究結果顯示，當 acalabrutinib 相較於 C+O 時，遞增成本為英鎊 34,974 元，遞增 QALY 為 1.14 年，ICER 為英鎊 30,701 元/QALY[39]。

Chatterjee 等人於 2020 年發表一篇研討會摘要，目的在比較 venetoclax + obinutuzumab (Ven+G) 與其他可用於 CLL 第一線治療品項之成本效益，如 obinutuzumab + chlorambucil (GClb)、fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR)、bendamustine + rituximab (BR)、chlorambucil + rituximab (Clb+R)、ibrutinib (Ibr)、acalabrutinib (Acala) 及 acalabrutinib + obinutuzumab (Acala+G)。此研究觀點設定為加拿大醫療照護系統觀點，相對療效參數來自一篇 NMA，健康狀態效用值及不良事件之效用值減少則是來自系統性文獻回顧之結果，成本納入 CLL 治療費用、常規照護及監測費用、不良事件費用、疾病惡化費用、後續治療費用及臨終照護費用。研究結果顯示，在設定評估期間為 10 年下，折現後的費用於 Ven+G、GClb、FCR、BR、Clb+R、Ibr、Acala 及 Acala+G 分別為加幣 219,651 元、加幣 312,570 元、加幣 342,195 元、加幣 397,262 元、加幣 380,551 元、加幣 757,129 元、加幣 868,388 元及加幣 916,798 元；折現後的 QALY 分別為 5.888、5.519、5.067、5.198、5.073、5.597、6.259 及 6.380。整體來說，Ven+G 相對於 GClb、BR、Clb+R、Ibr 及 FCR 具絕對優勢，而 Acala 及 Acala+G 相較於 Ven+G 之情境下，ICER 會落於加幣 140 萬元/QALY 至加幣 210 萬元/QALY 之間，顯示並不具成本效益 [40]。

(4) 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

1. 被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

被套細胞淋巴瘤為一種 B 細胞淋巴瘤 (B-cell lymphoid neoplasms)，根據衛生福利部國民健康署公布之 2018 年癌症登記報告顯示，新診斷為 B 細胞淋巴瘤之病人約有 2,340 人，其中 73 人為 MCL 病人，約占 3%；在 MCL 病人中，男性占 79.5%；2018 年 MCL 之疾病粗發生率為每十萬人 0.31 人，經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準

化發生率為每十萬人 0.19 人[41]。

2. 慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)

根據 2018 年癌登報告，新診斷為慢性淋巴性白血病之病人數為 206 人，占白血病發生個案的 8.08%；在 CLL 病人中，男性約占 63.1%，且無論性別之 CLL 發生年齡中位數皆為 66 歲；2018 年 CLL 之疾病粗發生率為每十萬人 0.87 人，男性為每十萬人 1.11 人，女性為每十萬人 0.64 人；經 2000 年世界標準人口校正後之年齡標準化發生率為每十萬人 0.52 人，男性為每十萬人 0.69 人，女性為每十萬人 0.37 人；目前 CLL 治療以化療為主，化療占了所有治療的 45.15%，但未有首次治療申報紀錄族群也占了 45.15%，其次分別為類固醇治療及標靶治療，分別為 22.33%及 21.84%[41]。

另根據中央健康保險署公告之 2019 年門、住診統計資料，整體白血病(ICD 10 CM: C91-C95) 之就醫人數為 13,490 人，就醫人次為 239,609 次，醫療費用為 4,082,048 千點，顯示白血病族群每人每年就醫次數約為 17.76 次，每次就醫之醫療費用約為 17.04 千點[42]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查含 acalabrutinib 成分藥品在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼[3]為 L01EL02，其他同屬「L01EL： Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors」分類的藥品成分包含 ibrutinib 及 zanubrutinib 等 2 項，其中，ibrutinib 已於我國取得上市核可，並被我國健保收載用於 MCL 及 CLL。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[4]，設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：被套細胞淋巴瘤」進行搜尋，除本品外共尋獲 temsirolimus、bortezomib 及 ibrutinib 等 3 種藥品成分，其中僅有 bortezomib 及 ibrutinib 有被納入健保給付用於 MCL 病人之治療，bortezomib 並未限制其使用線別，而 ibrutinib 作為 MCL 治療之給付規定則為「用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人」。

本報告另設定查詢條件為「註銷狀態：未註銷、適應症（藥品）：慢性淋巴球性白血病」進行搜尋，除本品外共尋獲 rituximab、venetoclax、obinutuzumab 及 ibrutinib 等 4 種藥品成分，其中 obinutuzumab 僅被給付用於「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」，並未被給付用於 MCL 或 CLL；而若以 CLL 本品申請第一線治療之臨床地位，則含 rituximab 成分藥品為較接近之藥品，但並未限制是否具 17p 缺失；若為曾接受過 1 種包含 alkylating

agent 與 anti-CD20 的治療 2 個療程以上仍惡化或復發，且具 17p 缺失者，則 venetoclax 及 ibrutinib 為相近之臨床地位。

綜上所述，並考療近期發表一篇本品與 ibrutinib 直接比較之臨床試驗[21]，故認為 ibrutinib 為合適核價參考品，venetoclax 同樣可作為核價參考品。

(三) 財務影響

1. 被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

建議者本次申請含 acalabrutinib 成分藥品 Calquence[®] (以下簡稱本品) 納入健保給付，並用於先前曾接受過治療的 MCL 病人，預估未來使用本品之病人數於第一年約 23 人至第五年約 34 人，本品年度藥費於第一年約 0.50 億元至第五年約 1.06 億元，財務影響於第一年約節省 0.13 億元至第五年約節省 0.18 億元。

(1) 臨床地位

建議者本次申請本品用於先前曾接受過治療之 MCL 病人，假設未來納入健保給付對健保會為「取代關係」，並取代 ibrutinib 之市場。

(2) 曾接受一線治療的 MCL 病人數

建議者參考 2014 年至 2017 年癌症登記年報[41]，依據其中 MCL 病人數並以複合成長率 2.63% 估計未來 2022 年至 2026 年 MCL 新發病人數，隨後建議者參考過去已公開資料，依資料中臨床專家意見假設新發病人中約有 15% 屬於低惡度不會接受治療之病人，其餘 85% 會接受第一線治療[43]。因此，建議者預估未來五年曾接受過治療之 MCL 病人於第一年約為 77 人至第五年約為 86 人。

(3) 新情境接受 BTK 抑制劑治療人數估計

由於本次建議者申請本品可用於第二線及第三線之治療，本報告將分別進行說明。

A. 第二線接受 BTK 抑制劑治療之市場分布

建議者經諮詢國內血腫專家，假設第一線治療後約有 80% 病人會於一年後復發接受第二線治療，而第二線治療包含 BTK 抑制劑 (本品或 ibrutinib) 與化療，並設定 BTK 抑制劑未來五年市占率於第一年約 75% 至第五年約 95%，其中，本品於 BTK 抑制劑中之市占率為 37% 至 47%，ibrutinib 則為 63% 至 53%，以此估計未來五年會於第二線接受 BTK 抑制劑治療之病人數於第一年約為 45 人至第五年約 63 人，其中接受本品治療人數於第一年約為 17 人至第五年約為 30 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 28 人至第五年約為 33 人。

B. 第三線接受 BTK 抑制劑治療之市場分布

建議者假設於第二線治療未接受 BTK 抑制劑之病人中，有 87%至 95%會於第三線接受 BTK 抑制劑之治療，並假設於此族群之未來五年本品市占率為 43%至 58%，ibrutinib 市占率為 57%至 42%，以此估計未來五年於第三線接受 BTK 抑制劑治療之病人數於第一年約為 14 人至第五年約為 6 人，其中，接受本品治療之人數於第一年約為 6 人至第五年約為 4 人，接受 ibrutinib 治療之人數於第一年約為 8 人至第五年約為 3 人。

C. 新情境整體接受 BTK 抑制劑治療之病人數

經綜合考量第二線及第三線使用本品人數後，預估未來五年接受 BTK 抑制劑治療之病人數於第一年約為 60 人至第五年約為 70 人，其中，接受本品治療人數於第一年約為 23 人至第五年約為 34 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 37 人至第五年約為 36 人。

(4) 新情境年度藥費

建議者於新情境中分別計算本品及 ibrutinib 之藥費，建議者之計算摘述如下：

A. 本品年度藥費

建議者參考 ACE-LY-004 試驗之無疾病惡化存活曲線[11]，以第 12 個月無惡化存活機率約 67%計算次年仍持續接受治療之病人數，再依藥品建議價及仿單建議用法用量，預估未來五年本品年度藥費於第一年約為 0.50 億元至第五年約為 1.06 億元。

B. Ibrutinib 年度藥費

建議者參考 PCYC-1104 試驗無疾病惡化存活曲線[44]，以第 12 個月無惡化存活機率約 50%計算次年仍持續接受治療之病人數，再依藥品支付價及仿單建議用法用量，估計未來五年 ibrutinib 藥費於第一年約 1.54 億元至第五年約 1.32 億元。

C. 整體新情境年度藥費

整體而言，當本品納入健保給付用於曾接受治療的 MCL 病人族群後，未來五年新情境年度藥費為第一年約 2.04 億元至第五年約 2.38 億元。

(5) 原情境接受 BTK 抑制劑治療人數估計

由於目前僅有 ibrutinib 可用於 MCL 二線以後之治療，因此，建議者於原情境所設定之 BTK 抑制劑市場皆指 ibrutinib 之市場。原情境接受 ibrutinib 治療人數之估算方式與新情境估計邏輯相同，包含於第二線接受治療人數估計時，同樣假設第一線治療後約

有 80%病人會於一年後復發接受第二線治療、ibrutinib 未來五年市占率於第一年約 75% 至第五年約 95%；而在估計第三線接受 ibrutinib 治療人數部分，也與新情境之估算邏輯相當，另假設 ibrutinib 於第三線治療市場為 87%至 95%，以此估計未來五年會於第二線接受 ibrutinib 治療之病人數於第一年約為 45 人至第五年約 64 人，於第三線接受 ibrutinib 治療之病人數於第一年約為 14 人至第五年約為 6 人，整體接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 60 人至第五年約為 70 人。

(6) 原情境年度藥費

建議者於 ibrutinib 之藥費計算邏輯同新情境藥費之計算邏輯，以此估計未來五年原情境年度藥費於第一年約為 2.17 億元至第五年約為 2.56 億元。

(7) 財務影響

綜合上述新情境及原情境之年度藥費，建議者預估未來五年當本品納入健保給付用於曾接受治療的 MCL 病人族群後之財務影響為第一年約節省 0.13 億元至第五年約節省 0.18 億元。

本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床地位

本報告認為建議者預期本品納入健保給付用於曾接受過治療的 MCL 病人族群後，對健保為「取代關係」並會取代 ibrutinib 之假設應屬合理。

(2) 目標族群推估

建議者參考癌登年報中 MCL 新發病人數應為合理，然建議者僅以 2014 年至 2017 年資料進行推估，並未納入 2018 年更新之新發病人數，本報告經參考 2005 年至 2018 年新發病人數成長趨勢，考量 2018 年新發病人數下降，但長期來看病人數仍為成長趨勢，並比對建議者提出之人數成長趨勢後，認為建議者之新發病人數推估應屬合理[41]。

建議者另參考過去資料，假設約有 85%病人非為低惡度病人，會接受第一線治療，本報告參考相關研究，認為低惡度比例約介於 10%至 30%之間[45-48]，故建議者使用之 15%尚可接受。因此，本報告依據建議者目標族群推估之方式，預估未來五年曾接受過治療之 MCL 病人於第一年約為 77 人至第五年約為 86 人。

(3) 新情境接受 BTK 抑制劑治療人數估計

建議者假設 80%病人會在第一線治療後於一年至二年內復發，然而，本報告經諮詢臨床專家，認為剩餘 20%病人仍可能於後續惡化並接受 BTK 抑制劑治療，故認為建議者於此部分人數有低估之可能。

而建議者假設未來 BTK 抑制劑於第二線治療之整體市場會從 2020 年約 70% 成長至 2026 年約 95%，本報告經諮詢臨床專家，認為 95% 病人會接受 BTK 抑制劑之假設有高估可能；而有關本品市占率部分，本報告同樣諮詢臨床專家，考量本品相較於 ibrutinib 而言有較佳的安全性，未來臨床可能較傾向使用本品，因此，待市場穩定後本品之市占率應會高於 ibrutinib。

本報告參考專家意見及相關文獻後，重新調整估算方式，假設第一線治療病人有 80% 會於隔年復發或惡化，剩餘 20% 病人則會再往後一年復發或惡化；而 BTK 抑制劑於第二線市場之未來五年市占率，本報告經諮詢臨床專家後重新設定為 73% 至 80%，其中，本品假設為 40% 至 60%，ibrutinib 則假設為 60% 至 40%。綜合上述假設及參數，預估未來五年於第二線接受 BTK 抑制劑治療人數於第一年約為 55 人至第五年約為 67 人，其中，接受本品治療人數於第一年約為 22 人至第五年約為 40 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 33 人至第五年約為 27 人。

於第三線接受 BTK 抑制劑治療人數部分，本報告參考相關文獻假設於第二線未接受 BTK 抑制劑治療之族群，會於隔年發生疾病復發或惡化[49]，並全數接受 BTK 抑制劑治療，而本品市占率為 40% 至 60%，ibrutinib 市占率為 60% 至 40%，此市占率主要參考第 51 次共擬會議紀錄，並經諮詢臨床專家進行假設。綜合上述假設及參數，預估未來五年於第三線接受 BTK 抑制劑治療人數於第一年約為 20 人至第五年約為 18 人，其中，接受本品治療人數於第一年為 8 人至第五年為 11 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 12 人至第五年約為 7 人。

整體來說，同時考量第二線及第三線病人數後，預估未來五年接受 BTK 抑制劑治療人數於第一年約為 76 人至第五年約為 84 人，其中，接受本品治療之人數於第一年約為 30 人至第五年約為 51 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 45 人至第五年約為 34 人。

(4) 新情境年度藥費

本報告對於建議者計算之本品及 ibrutinib 藥費相關評論分述如下：

A. 本品年度藥費

建議者參考 ACE-LY-004 試驗無惡化存活機率，假設 67% 病人會於第二年無發生惡化持續接受本品治療[11]，對此，本報告認為建議者並未考量年間惡化病人的藥費支出減少，但為藥費保守推估，故應可接受。而本報告依前述校正後人數，估計未來五年本品年度藥費於第一年約為 0.55 億元至第五年約為 1.31 億元，其中第二線之本品年度藥費於第一年約為 0.40 億元至第五年約為 1.03 億元，第三線之本品年度藥費於第一年約為 0.15 億元至第五年約為 0.28 億元。

B. Ibrutinib 年度藥費

建議者依據 PCYC-1104 試驗疾病惡化比例設定第二年剩餘 50%病人接受 ibrutinib 治療藥費，對此，本報告同樣認為建議者未考量年間惡化病人的藥費支出減少，但亦為藥費保守推估。本報告校正後預估未來五年 ibrutinib 年度藥費於第一年約為 1.43 億元至第五年約為 1.00 億元，其中第二線 ibrutinib 年度藥費於第一年約為 1.03 億元至第五年約為 0.79 億元，第三線 ibrutinib 年度藥費於第一年約為 0.41 億元至第五年約為 0.21 億元。

C. 整體新情境年度藥費

經考量上述本品及 ibrutinib 於新情境之年度藥費後，預估未來五年整體新情境年度藥費於第一年約為 1.98 億元至第五年約為 2.31 億元，其中本品年度藥費於第一年約為 0.55 億元至第五年約為 1.31 億元，ibrutinib 年度藥費於第一年約為 1.43 億元至第五年約為 1.00 億元。

(5) 原情境接受 BTK 抑制劑治療人數估計

由於現行能用於 MCL 病人之 BTK 抑制劑僅有 ibrutinib，因此，建議者於原情境中僅考 ibrutinib 之假設應屬合理，本報告經參考專家意見及相關文獻後，重新調整估算方式，以前述新情境章節之計算邏輯預估未來五年於第二線接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 55 人至第五年約為 67 人，於第三線接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 21 人至第五年約為 18 人，整體接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 76 人至第五年約為 84 人。

(6) 原情境年度藥費

由於原情境中並未有本品市場，故計算 ibrutinib 藥費後預估未來五年整體原情境年度藥費於第一年約為 2.17 億元至第五年約為 2.41 億元，其中第二線 ibrutinib 年度藥費於第一年約為 1.57 億元至第五年約為 1.92 億元，第三線 ibrutinib 年度藥費於第一年約為 0.60 億元至第五年約為 0.51 億元。

(7) 財務影響

經綜整上述新情境及原情境年度藥費後，預估未來五年本品納入健保給付並用於曾接受過治療 MCL 病人之財務影響於第一年約為節省 0.19 億元至第五年約為節省 0.10 億元。

2. 慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)

建議者本次申請含本品納入健保給付用於「未曾接受過治療之 CLL 病人」及「先前曾接受過治療的 CLL 病人」等二臨床地位，並預估本品年度藥費於第一年約 0.44 億元至第五年約 1.99 億元，其中於第一線為第一年約為 0.08 億元至第五年皆約為 0.41 億元，後線治療為第一年約 0.37 億元至第五年約 1.59 億元，財務影響於第一年約 0.12 億元至第五年約 0.65 億元。

(1) 臨床地位

建議者本次申請本品用於「未曾接受過治療之 CLL 病人」及「先前曾接受過治療的 CLL 病人」等二臨床地位，並假設未來納入健保給付於「未曾接受過治療之 CLL 病人」時，由於目前此族群並無積極治療方法，故對臨床使用地位為「新增關係」，當用於「先前曾接受過治療的 CLL 病人」時，臨床使用地位為「取代關係」，將會取代 ibrutinib 及 venetoclax 之市場。

(2) 目標族群推估

建議者參考 2014 年至 2017 年癌症登記年報，依據其中 CLL 病人數並以複合成長率 11.36% 估計 2022 年至 2026 年 CLL 新發病人數[41]；接續，建議者參考相關研究，設定 CLL 病人三年存活率為 80% 及五年存活率為 66%，並以內差法方式估計 CLL 盛行病人數[50]，以此估計未來五年 CLL 盛行病人數於第一年約為 1,355 人至第五年約為 2,084 人；再考量 10% 具 17p 缺失比例，估計 CLL 盛行病人中具 17p 缺失之病人數於第一年約為 136 人至第五年約為 208 人，其中具 17p 缺失之新發病人於第一年約為 40 人至第五年約為 61 人。

(3) 新情境接受治療人數估計

A. 第一線接受本品治療人數估計

由於目前 ibrutinib 及 venetoclax 等治療未被給付用於具 17p 缺失 CLL 病人之第一線治療，且第一線目前無積極治療方法，故建議者於第一線治療僅計算使用本品人數。建議者於第一線治療人數估算上，諮詢國內血腫臨床專家意見預估新診斷且具 17p 缺失之 CLL 病人有 30% 會符合接受 BTK 抑制劑之健保給付條件，且建議者假設本品於納入健保給付前一年即有 8% 市場，並於納入健保給付後市占率為 55% 至 70%，另根據 ELEVATE-TN 試驗中之無惡化存活期曲線，假設第一年僅有 90% 病人會接受治療[28]，以此估計在納入健保給付後，未來五年本品用於第一線之病人數於第一年約為 6 人至第五年約為 12 人。

B. 後線接受治療人數估計

建議者計算後線治療人數方式為，依前述存活率累積過去五年具 17p 缺失之 CLL 病人，並扣除當年度新診斷且曾於第一線接受本品治療之族群；隨後，建議者假設此後線治療族群約有 75% 病人未接受過 BTK 抑制劑治療，並皆會於後線接受本品、ibrutinib 或 venetoclax 治療，其中，本品於後線治療之市占率為 25% 至 33%，venetoclax 於後線治療之市占率為 35% 至 33%，ibrutinib 之市占率則為 40% 至 34%，另參考本品 ASCEND 試驗之無惡化存活期曲線[30]，假設第一年僅有 90% 病人會接受治療，以及參考 ibrutinib 臨床試驗之無惡化存活期曲線，假設 80% 病人會接受第一年治療[51]，而 venetoclax 則是參考另一篇研究之無惡化存活期曲線，假設第一年約有 80% 會接受 venetoclax 治療[52]，並以此估計未來五年在後線接受治療之病人數於第一年約為 80 人至第五年約為 123 人，其中，接受本品治療人數於第一年約為 22 人至第五年約為 44 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 31 人至第五年約為 40 人，接受 venetoclax 治療人數於第一年約為 27 人至第五年約為 39 人。

C. 新情境接受治療人數估計

綜合上述第一線及後線病人數，建議者預估未來五年無論治療線別，會接受本品、ibrutinib 或 venetoclax 治療人數於第一年約為 86 人至第五年約為 135 人，其中，接受本品治療人數於第一年約為 28 人至第五年約為 55 人，接受 ibrutinib 治療人數於第一年約為 31 人至第五年約為 40 人，接受 venetoclax 治療人數於第一年約為 27 人至第五年約為 39 人。

(4) 新情境年度藥費

A. 第一線本品藥費

本品藥費估計部分，建議者依其申請價格計算，用法用量為每日二顆，治療時間上限為 24 個月。而在接受治療之病人部份，建議者另根據 ELEVATE-TN 試驗中之無惡化存活期曲線，假設第一年僅有 90% 病人會接受治療，第二年後會剩下 80% 病人接受治療[28]。另外，建議者考量並非所有病人皆會於第一年開始時就接受治療，因此，以半週期校正 (half-cycle correction) 方式於第一年及第三年之治療費用乘以 50%，以此估計未來五年本品在第一線之藥費於第一年約為 0.08 億元至第五年約為 0.41 億元。

B. 後線本品藥費

本品藥費估計與第一線之用法用量相同，且同樣於第一年及第三年進行 50% 的藥費調整；接受治療之病人數則參考本品 ASCEND 試驗之無惡化存活期曲線[30]，假設第一年僅有 90% 病人會接受治療，第二年後會剩下 80% 病人接受治療。以此估計未來五年本品在後線治療之藥費於第一年約為 0.37 億元至第五年約為 1.59 億元。

C. Ibrutinib 與 venetoclax 年度藥費

由於建議者假設本品於第一線治療臨床使用定位為新增關係，故未計算其他第一線治療之藥費。而於後線治療部分，建議者納入 ibrutinib 及 venetoclax 並依其藥品單價分別為 1,922 元及 1,344 元設定，用法用量則設定 ibrutinib 為每日三顆，venetoclax 則設定為每日四顆，使用時間上限無論 ibrutinib 或 venetoclax 皆同樣設定為 24 個月，並於第一年及第三年同樣進行 50% 的藥費調整；而在使用人數部分，參考 ibrutinib 臨床試驗之無惡化存活期曲線，假設 80% 病人會接受第一年治療，及 70% 會接受第 2 年以後之治療[51]，而 venetoclax 則是參考另一篇研究之無惡化存活期曲線，假設第一年約有 80% 會接受 venetoclax 治療，而於第二年以後會有 60%[52]。依據前述方法與假設估計，建議者預估未來五年 ibrutinib 及 venetoclax 之藥費於第一年約為 2.19 億元至第五年約為 2.48 億元。

D. 整體新情境年度藥費

經綜合上述本品於第一線與後線治療之藥費以及其他藥品費用後，預估未來五年新情境年度藥費於第一年約為 2.63 億元至第五年約為 4.48 億元，其中本品在第一線之藥費於第一年約為 0.08 億元至第五年約為 0.41 億元，本品在後線治療之藥費於第一年約為 0.37 億元至第五年約為 1.59 億元。

(5) 原情境接受治療人數估計

由於建議者假設本品於第一線治療會為新增關係，故未計算接受第一線治療人數，而在後線治療人數則參考過去已公開資料假設有 80% 病人曾接受過第一線治療，且其中曾接受過至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20 的治療仍惡化或復發者約有 90%。而在原情境下，健保已給付 ibrutinib 及 venetoclax 可用於此族群，故建議者分別假設市占率為 60% 與 40%，以此估計未來五年會接受 ibrutinib 或 venetoclax 治療之病人數於第一年約為 98 人至第五年約為 150 人，其中，接受 ibrutinib 治療之病人數於第一年約為 59 人至第五年約為 90 人，接受 venetoclax 治療之病人數於第一年約為 39 人至第五年約為 60 人。

(6) 原情境年度藥費

由於建議者假設本品於第 1 線治療會為新增關係，故無第 1 線治療藥費。

而於後線治療藥費部分，如藥品單價、用法用量、使用時間上限、藥費調整方式及使用人數處理皆與前章節相同，故本報告不再贅述。以此估計未來五年原情境之第 2 線藥費於第一年約為 2.51 億元至第五年約為 3.82 億元。

(7) 財務影響

建議者預估未來五年當本品納入健保給付用於「未曾接受過治療之 CLL 病人」及「先前曾接受過治療的 CLL 病人」等二臨床地位後之財務影響為第一年約為 0.12 億元

至第五年約為 0.65 億元。

本報告針對建議者之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床地位

建議者假設本品納入健保給付用於「未曾接受過治療之 CLL 病人」對健保會為新增關係，然本報告認為本品納入健保給付用於上述臨床地位時，應為取代關係，但由於並非所有 CLL 第一線病人皆符合 rituximab 之健保給付規定，故可能取代現行化療 ±rituximab，如 R-CHOP 或 R-CVP 等，但由於其費用與本品藥費相距甚大，故不列入取代藥費計算應可接受；而於「先前曾接受過治療的 CLL 病人」之臨床使用地位為取代關係之假設應屬合理，並可能取代 ibrutinib 及 venetoclax。

(2) 目標族群推估

建議者以癌登年報推估未來新發病人數，本報告認為應屬合理。然而，針對建議者以累積過去五年病人數計算病人族群之方式，本報告經檢視相關研究及諮詢專家意見後認為此假設具不確定性，包含 ELEVATE TN 試驗 obinutuzumab/chlorambucil 治療組中具 17p 缺失族群之 PFS 中位數約 16 個月[53]，一篇目標族群為具 17p 缺失 CLL 病人研究顯示第一線接受 FCR-based、rituximab-based 或 lenalidomide-based 治療之整體族群 PFS 中位數約 14 個月、不同病人型態之 PFS 中位數介於 3 個月至 37 個月[39]，ASCEND 試驗顯示曾接受過治療且具 17p 缺失及 TP53 突變的 R/R CLL 病人接受合併 idelalisib, rituximab 或合併 bendamustine, rituximab 治療之 PFS 中位數約為 13.8 個月[30]，以及臨床專家指出具 17p 缺失之族群在接受化療後約一年半會復發或惡化，過去病人應多已接受過 ibrutinib 或 venetoclax 之治療。此外，建議者假設過去病人中有 75% 未曾接受過 BTK 抑制劑之治療，但並未對此參數進行說明及附上相關佐證資料，而本報告考量 ibrutinib 及 venetoclax 已於 2019 年 9 月 1 日被給付用於具 17p 缺失之 CLL 病人[5]，且經諮詢臨床專家，認為多數病人可能已接受過 ibrutinib 及 venetoclax 之治療，故認為此參數具不確定性；另外，未於第一線接受本品治療之新發病人中，建議者仍假設有 25% 病人接受過其他 BTK 抑制劑治療，本報告認為若本品納入健保給付，會為健保觀點下唯一可用於 CLL 第一線治療之 BTK 抑制劑，故應不會有其他 BTK 抑制劑之可能。據此，本報告認為過去曾接受至少 1 種包括 alkylating agent 與 anti-CD20（如 R-CVP、R-CHOP、合併 rituximab, bendamustine 等）仍惡化或復發者，可能多已接受過 ibrutinib 或 venetoclax 之治療，故改以累積過去一年病人方式計算，並依據 ELEVATE TN 試驗結果，假設所有具 17p 缺失之新發 CLL 病人全數會於隔年惡化，以此估計未來五年具 17p 缺失之 CLL 病人於第一年約為 75 人至第五年約為 116 人，其中，新診斷病人於第一年約為 40 人至第五年約為 61 人。

(3) 新情境接受治療人數估計

A. 第一線接受本品治療人數估計

建議者假設目前第一線無積極治療方法，故除計算本品治療人數外，未計算其他第一線治療人數，本報告認為目前第一線仍有 rituximab±化療之組合，但考量藥價差距甚大，故建議者未考量此部分族群尚可接受。

建議者另外假設新發病人中約有 30%可符合健保給付規定¹接受本品治療，並且設定本品納入給付前一年即有 8%市占率，而在納入健保給付後市占率會為 55%至 70%。本報告經諮詢臨床專家，認為對於 17p 缺失族群而言，約有 50%病人會符合給付規定；而對於納入給付後之市占率，本報告考量本品為目前首個可於健保給付情境下用於第一線之 BTK 抑制劑，且 NCCN 指引於具 17p 缺失族群之第一線治療較傾向使用 BTK 抑制劑[2]，故本報告認為本品於第一線市占率 55%至 70%之市占率應可接受，甚至有更高之可能；另外，建議者假設本品於納入健保給付前一年就有 8%市占率，本報告經計算後認為對整體財務影響程度小，故暫不納入此假設進行後續估計；然而，建議者除考量市占率外，再依據本品臨床試驗第一年無惡化存活機率扣除 10%病人，而未將此期間惡化病人納入計算之假設並不合理。

綜上所述，本報告調整符合給付規定比例至 50%，維持建議者假設之本品第一線市占率，並移除本品納入給付前之市場使用假涉及於第一年即扣除 10%病人之假設，以此估計未來五年本品於第一線之使用人數於第一年約為 11 人至第五年約為 21 人。

B. 後線接受治療人數估計

本報告對於建議者估計後線使用本品人數之相關假設有所疑慮，如建議者假設後線治療有 75%病人未接受過 BTK 抑制劑治療，但未說明此參數之設定依據，且後線族群除過去累積病人外，尚包含新診斷且未曾接受過本品治療之病人，此族群應獨立計算；另外，由於建議者以累積五年方式計算病人數有高估可能，故經諮詢臨床專家及參考相關文獻後，調整以新診斷病人加上前一年復發或惡化病人進行計算；而本品於後線治療會與 ibrutinib 及 venetoclax 競爭市場的部分，根據目前一篇本品與 ibrutinib 用於曾接受過治療的 CLL 病人研究結果顯示本品療效不劣於 ibrutinib，且有較少的心血管不良事件[32]，故本報告故認為市占率可能並非如建議者假設本品、ibrutinib 及 venetoclax 等三個品項分別為 33%、34%及 33%，並調整為 40%、36%及 24%進行估計；以及建議者於本品、ibrutinib 及 venetoclax 之使用人數估計時，除考量市占率，另根據臨床試驗第一年無惡化存活機率分別扣除 10%、20%及 20%之病人數，本報告認為建議者未將此期間惡化病人納入計算之假設並不合理，故未納入此假設；據此，本報告估計未來五年接受後線治療之病人數於第一年約為 36 人，而後第二年約為 29 人至第五年約為 36 人，

¹ 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。

其中，本品之使用人數於第一年約為 14 人，而後第二年約為 12 人至第五年約為 14 人，ibrutinib 之使用人數於第一年約為 13 人，而後第二年約為 10 人至第五年約為 13 人，venetoclax 之使用人數於第一年約為 9 人，而後第二年約為 7 人至第五年約為 9 人。

C. 整體新情境接受治療人數估計

綜合上述第一線及後線接受治療人數，建議者預估未來五年接受本品、ibrutinib 或 venetoclax 治療人數於第一年約為 47 人，而後第二年約 42 人至第五年約為 58 人，其中，本品之使用人數於第一年約為 25 人至第五年約為 36 人，ibrutinib 之使用人數於第一年約為 13 人，而後第二年約為 10 人至第五年約為 13 人，venetoclax 之使用人數於第一年約為 9 人，而後第二年約為 7 人至第五年約為 9 人。

(4) 新情境年度藥費

A. 第一線本品藥費

針對建議者於本品年度藥費計算上，以 ELEVATE-TN 試驗的第 12 個月跟第 24 個月的無惡化存活機率對用藥首年與用藥次年的人數及藥費進行折算[55]，未將此期間用藥惡化者的藥費納入，本報告認為可能低估藥費，對此，本報告已如前述調整病人數計算方式，納入年間惡化病人的藥費支出；另外，針對建議者於第一年及第三年只計算 50% 藥費的部分，本報告認為半週期校正 (half-cycle correction) 常用於馬可夫模型以處理事件發生時間不一致的情形，但由於財務影響分析之目的為推估藥費預算，且第一年即折算 50% 的藥費會過於低估，故本報告認為應以完整年度計算較為合適。

本報告經上述考量，重新估算本品未來五年於第一線之年度藥費於第一年約為 0.23 億元至第五年約為 0.81 億元。

B. 後線本品藥費

針對建議者以半週期校正方式計算藥費，及參考 ASCEND 試驗結果[56] 的第 12 個月跟第 24 個月的無惡化存活機率對用藥首年與用藥次年的人數及藥費進行折算，本報告同樣認為有低估藥費之可能。因此，本報告同樣調整 PFS 機率折算方式，並參考近期發表本品與 ibrutinib 直接比較之臨床試驗結果，假設約 90% 病人會進入第二年治療[32]。

本報告經上述考量，重新估算本品未來五年於後線治療之年度藥費於第一年約為 0.30 億元至第五年約為 0.56 億元。

C. 其他藥品年度藥費

建議者假設本品於第一線會為新增關係，但本報告經參考健保給付規定、相關臨床

指引及諮詢臨床專家，認為雖 rituximab+bendamustine、R-CHOP²及 R-CVP³等皆可用於 CLL 第一線治療，但受限於給付健保給付規定限制，目前我國具 17p 缺失之 CLL 病人之第一線治療仍會以單純化療組合為主要治療，以六個週期治療為基礎下，CHOP 化療組合之費用極低，若以第一線使用 R-CHOP 之藥費來計，則每年藥費約為 41 萬元，相較於本品藥費每年約 218 萬差距較大，故本報告認為建議者於第一線假設為新增關係尚可接受。

而於後線治療部分，建議者同樣於 ibrutinib 及 venetoclax 年度藥費計算時納入半週期校正，及參考相關研究結果以 24 個月 PFS 機率對第二年藥費進行折算[51, 52]，如此會有低估年度藥費之可能。因此，本報告調整 PFS 機率折算方式，並參考近期發表之本品與 ibrutinib 直接比較臨床試驗結果，基於療效達不劣性，故同樣假設約 90%病人會進入第二年治療[32]，於 venetoclax 則依據建議者設定之參數約 80%病人會進入第二年治療[52]，以此估計未來五年 ibrutinib 及 venetoclax 之藥費於第一年約為 0.96 億元至第五年約為 0.76 億元。

D. 整體新情境年度藥費

經綜合前述本品於第一線與後線治療之藥費以及其他藥品費用後，預估未來五年新情境年度藥費於第一年約為 1.48 億元至第五年約為 2.12 億元，其中本品藥費於第一年約為 0.52 億元至第五年約為 1.37 億元。

(5) 原情境接受治療人數估計

由於建議者認為本品於第一線治療會為新增關係，故未計算接受第一線治療人數之設定，本報告考量現行第一線治療以 rituximab±化療之組合為主，但藥價差距甚大，故建議者未考量此部分族群尚可接受。

而在後線治療族群，建議者以不同於新情境估算之邏輯估計原情境之接受治療人數，如在病人數估算部分，建議者於新情境假設所有病人中有 75%未曾接受過 BTK 抑制劑治療，並會於後線接受本品、ibrutinib 或 venetoclax 治療，但在原情境卻假設有 72%病人會接受後續治療，於情境假設上有不相同之情形，且未說明此差異之原因；此外，建議者以累積五年方式計算病人數同樣有高估可能；因此，本報告參考臨床專家意見及 ELEVATE TN 試驗結果，假設所有具 17p 缺失之新發 CLL 病人於第一線接受化療後，全數會於隔年惡化並接受下一線 BTK 抑制劑治療，並參考建議者假設之 ibrutinib 及 venetoclax 市占率，以 60%及 40%計算接受治療人數，預估未來五年原情境下接受 ibrutinib 或 venetoclax 治療之病人數於第一年約為 36 人至第五年約為 55 人，其中，ibrutinib 之使用人數於第一年約為 21 人至第五年約為 33 人，venetoclax 之使用人數於

² CHOP 為 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine 及 prednisolone 之治療組合。

³ CVP 為 cyclophosphamide、vincristine 及 prednisolone 之治療組合。

第一年約為 14 人至第五年約為 22 人。

(6) 原情境年度藥費

本報告認為建議者之原情境估算上，於 venetoclax 及 ibrutinib 藥費部分，已如新情境年度藥費中所述，經調整藥費後重新預估未來五年原情境藥費於第一年約為 1.23 億元至第五年約為 1.89 億元。

(7) 財務影響

綜合考量上述新情境與原情境藥費後，預估本品納入健保給付用於具 17p 缺失族群之未來五年財務影響於第一年約為 0.25 億元至第五年約為 0.24 億元。

七、經濟評估結論

(一) 被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

1. 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，目標族群設定為至少曾接受過一種治療的 MCL 病人，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib，並採成本效果分析及成本效用分析方法進行分析，估計本品相較於 ibrutinib 用於先前曾接受過至少一種治療的 MCL 病人，其遞增生命年為 1.28 年，遞增經生活品質校正生命年為 0.94 年，總花費則會達到節省效果；單因子敏感度分析結果顯示 OS 的 HR 為最敏感之參數，但無論調整任一參數，其遞增成本效果比值皆為負值；經模擬 1,000 次的機率性敏感度分析結果則顯示，本品較 ibrutinib 更具效果且較便宜，當設定 WTP 為 167 萬新台幣/QALY gained 的時候，本品相較於 ibrutinib 有 99% 的機率可符合成本效益。本報告認為建議者未提供完整報告，且於受限於未提供 MAIC 完整分析資料、部分參數具有是否可反應國情疑慮、及部分參數有與報告實際申請資料不相符之情形，如本品價格，據此，本報告認為此藥物經濟學研究的執行品質受限。

2. 其他經濟評估報告

(1) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。

(2) PBAC (澳洲)

於 2021 年 7 月發佈與本案相關的評估報告，並建議給付 acalabrutinib 用於復發或頑固型 MCL，且病人須至少接受過一種治療且 WHO 體能狀態為 0 或 1 分。而在廠商提供之最低成本分析，依據 ACE-LY004 及 MCL-3001/RAY 等研究與一份 MAIC 研究設定治療時間中位數、相對劑量強度及不良事件等參數，然對於治療期間中位數、不良事件費用及相對劑量強度等考量，委員會最終認為，雖可接受使用最低成本分析法用於 acalabrutinib 與 ibrutinib 之比較，但仍需針對上述參數進行調整，包含依據各自品項之臨床試驗設定治療時間中位數，及排除不良事件及相對劑量強度之設定。

(3) NICE (英國)：

至 2022 年 2 月 16 日止查無資料。

3. 財務影響

建議者本次申請本品用於先前曾接受過治療的 MCL 病人，預估未來使用本品之病人數於第一年約 23 人至第五年約 34 人，本品年度藥費於第一年約 0.50 億元至第五年約 1.06 億元，財務影響於第一年約節省 0.13 億元至第五年約節省 0.18 億元。

本報告認為建議者於本品市占率有低估之可能，故調整本品市占率後，重新估計財務影響，預估未來五年使用本品人數於第一年約為 30 人至第五年約為 51 人，本品年度藥費於第一年約為 0.55 億元至第五年約為 1.31 億元，財務影響於第一年約節省 0.19 億元至第五年約為節省 0.10 億元。

(二) 慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

(1) 未曾接受過治療之慢性淋巴性白血病 (untreated chronic lymphocytic leukemia, untreated CLL)

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，目標族群設定為具 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 病人，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 bendamustine 合併 rituximab (BR) 及 chlorambucil 合併 rituximab (CR)，並以成本效果分析及成本效用分析進行後續評估。基礎分析結果顯示，acalabrutinib 相較於 BR，具有 QALY 較高且成本較低之優勢；而 acalabrutinib 相較於 CR，其 ICER 為每增加一個 QALY 約花費新台幣 41.4 萬元。本報告認為此份報告的研究設計大致合宜，然而，該報告於比較策略選擇不完全符合我國情境，且受限於未提供相關資料，部分參數之反應國情疑慮，及部分參數值於分析模板和研究報告中不符之情形，本報告認為此藥物經濟學研究的執行品質為尚可。

(2) 復發或頑固性慢性淋巴性白血病 (relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia, R/R CLL)

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，目標族群設定為具 17p 缺失之 R/R CLL 病人，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib，並以成本效果分析及成本效用分析進行後續評估。結果顯示本品相較於 ibrutinib 用於先前曾接受過至少一種治療的 MCL 病人，其遞增 QALY 為 0.13 年，總花費則會達到節省效果；單因子敏感度分析結果顯示 OS 的 HR 為最敏感之參數，當調整 HR 為 0.78 時，則 ICER 會達到 389 萬/QALY；經模擬 1,000 次的機率性敏感度分析結果則顯示，本品較 ibrutinib 更具效果且較便宜，當設定 WTP 為 167 萬台幣/QALY gained 的時候則有 68.9% 機率本品相較於 ibrutinib 會符合成本效

益。本報告認為，建議者知國內藥物經濟學研究報告之研究設計大致合宜，但受限於未提供 MAIC 完整報告、部分參數之反應國情疑慮，及模板中參數和研究報告中不符之情形，本報告認為此藥物經濟學研究的執行品質為良好。

2. 其他經濟評估報告

(1) 未曾接受過治療之慢性淋巴性白血病 (untreated chronic lymphocytic leukemia, untreated CLL) CADTH/pCODR (加拿大)

A. CADTH/pCODR (加拿大)

廠商提交一份目標族群為不適合接受 fludarabine-based 治療組合，且未曾接受治療的 CLL 病人，介入策略為 acalabrutinib±obinutuzumab，比較策略為 ibrutinib 單一藥物治療及 chlorambucil+obinutuzumab 之成本效用分析，但廠商提出之 MAIC 研究有所限制，故其成本效益結果具不確定性，經重新進行 acalabrutinib 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之成本效用分析，顯示欲使 acalabrutinib 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 達到成本效益，則需降價 4%，則 ICER 會低於加幣 50,000 元/QALY gained 之閾值。pERC 最終於 2021 年 1 月 8 日公告，建議在 ACA 達到可接受的成本效益程度且預算衝擊達可行方案下建議納入收載，並以單一藥物治療 (monotherapy) 方式作為不適合接受 fludarabine-based 治療組合，且未曾接受過治療之成人慢性淋巴性白血病治療。

B. PBAC (澳洲)

廠商提供二份經濟評估模型，針對 acalabrutinib±obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之情境採成本效用分析，另針對 acalabrutinib 相較 ibrutinib 之情境採最低成本分析，結果顯示當 acalabrutinib 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之 ICER 會落於澳幣 45,000 元/QALY gained 至 <澳幣 55,000 元 /QALY gained 之間；而 acalabrutinib+obinutuzumab 相較於 chlorambucil+obinutuzumab 之 ICER 則會落於澳幣 55,000 元/QALY gained 至澳幣 75,000 元/QALY gained 之間。當 acalabrutinib 相較 ibrutinib 時，acalabrutinib 之最大量之調劑價格 (dispensed price for maximum quantity, DPMQ) 為澳幣 9,127 元時，可達最小成本化。然而，廠商提出之經濟評估研究在療效參數、評估期間設定、後線治療情形及不良事件發生機率等參數具不確定性。最終，基於廠商提出的經濟評估具不確定性，因此不建議收載 acalabrutinib±obinutuzumab 用於第一線 CLL/SLL 病人。

C. NICE (英國)

廠商提交一份成本效用分析，介入策略設定為 acalabrutinib，比較策略為

chlorambucil+obinutuzumab，結果顯示，ICER 會低於英鎊 30,000 元/QALY gained；另以成本最低分析評估具 17p 缺失或 TP53 突變且未曾接受過治療之 CLL 病人以及先前曾接受過治療之 CLL 病人之成本效益，其結果皆顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成本節省之效果。ERG 認為廠商於模型設定、整體存活資料等皆具不確定性，並調整相關假設後，ICER 仍低於英鎊 30,000 元/QALY；而針對具 17p 缺失或 TP53 突變，且未曾接受過治療之 CLL 病人，以及先前曾接受過治療之 CLL 病人分別進行之最低成本分析，ERG 並未做太多調整，其結果皆顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言可達到成本節省之效果。最終，委員會認為 acalabrutinib 為符合成本效益之治療選擇，故英國 NICE 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告 (TA689)，並建議單獨使用 acalabrutinib 用於未曾接受治療的 CLL 成人，且需符合以下條件：(1)有 17p 缺失或 TP53 變異，或(2)沒有 17p 缺失或 TP53 變異但要不適用 FCR (fludarabine、cyclophosphamide 與 rituximab) 或 BR (bendamustine 與 rituximab)，且(3)廠商根據商業協議提供藥品。

(2) 復發或頑固性慢性淋巴性白血病 (relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia, R/R CLL)

A. CADTH/pCODR (加拿大)

廠商提交一份以分割存活模型進行的 CUA，目標族群為曾接受過治療的慢性淋巴性白血病病人，並排除曾使用過 BCL2 抑制劑或 BTK 抑制劑的族群，介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib 及其他可用之治療，但其所使用之 MAIC 結果具不確定性，而目前缺乏 acalabrutinib 與 ibrutinib 之直接比較證據，經重新評估後顯示 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 而言有較低的成本及較高的 QALY，具絕對優勢，若相較於其他治療如 venetoclax+rituximab 則顯示有較高的成本及較低的 QALY，且若 venetoclax+rituximab 為主要比較品，則 acalabrutinib 降價幅度要超過 80% 才能符合成本效益。最終，pERC 於 2020 年 11 月 17 日公告，建議在 acalabrutinib 達到可接受的成本效益程度下建議納入收載，並以單一藥物治療 (monotherapy) 方式作為曾接受過治療之慢性淋巴性白血病治療。

B. PBAC (澳洲)

廠商提出一份介入策略為 acalabrutinib，比較策略為 ibrutinib 的最低成本分析，然廠商提供的經濟評估於等效劑量之設定並不合理，有低估實際治療時間可能，另由於缺乏 acalabrutinib 與 ibrutinib 直接比較臨床試驗的不良事件資料，以及 MAIC 分析的不確定性，且 acalabrutinib 是不劣於 ibrutinib，故應無需納入不良事件費用於模型中。最終，PBAC 依據廠商提出之 CMA 結果，但不接受其中不良事件的假設，且基於現有風險分攤協議，故於 2020 年 3 月發佈與本案相關的評估報告，並建議 acalabrutinib 用於治療復發或頑固型 (relapsed or refractory,

R/R) CLL/SLL 且不適用嘌呤類似物的病人。

C. NICE (英國)

英國 NICE 於 2021 年 4 月發佈與本案相關的評估報告 (TA689)，並在廠商同意依據商業協議提供藥品之情況下，建議收載 acalabrutinib 用於先前曾接受治療之 CLL 成年病人。委員會依據最小成本分析結果，認為 acalabrutinib 相較於 ibrutinib 可達到成本節省之效果。

3. 財務影響

建議者本次申請本品納入健保給付用於「未曾接受過治療之 CLL 病人」及「先前曾接受過治療的 CLL 病人」等二臨床地位，並預估未來使用本品之病人數於第一年約為 28 人至第五年約為 55 人，本品年度藥費於第一年約 0.44 億元至第五年約 1.99 億元，財務影響於第一年約 0.12 億元至第五年約 0.65 億元。

本報告認為建議者以累積過去五年病人數之方式推估目標族群，可能會有高估情況，另於藥費計算之方式有低估藥費之可能，且建議者新情境與原情境之假設有所矛盾，也未進行相關說明，故本報告認為建議者之財務影響分析具有不確定性。

本報告經參考相關研究及諮詢臨床專家，調整財務影響架構及相關參數後，重新估計未來五年使用本品之病人數於第一年約為 25 人至第五年約為 36 人，本品年度藥費於第一年約為 0.52 億元至第五年約為 1.37 億元，財務影響於第一年約為 0.25 億元至第五年約為 0.24 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。因此，本報告依初核支付價重新計算本品藥費，並調整評估年度為 2023 年至 2027 後，於「先前曾接受過治療的 MCL 病人」，預估未來使用本品之累積病人數於第一年約 46 人至第五年約 77 人，本品年度藥費於第一年約 0.63 億元至第五年約 1.49 億元，財務影響於第一年約節省 0.22 億元至第五年約節省 0.38 億元；於「未曾接受過治療之 CLL 病人」，預估未來使用本品之累積病人數於第一年約 12 人至第五年約 42 人，本品年度藥費於第一年約 0.25 億元至第五年約 0.86 億元，財務影響於第一年約增加 0.25 億元至第五年約增加 0.86 億元；於「先前曾接受過治療的 CLL 病人」，預估未來使用本品之累積病人數於第一年約 16 人至第五年約 30 人，本品年度藥費於第一年約 0.33 億元至第五年約 0.61 億元，財務影響於第一年約增加 0.004 億元至第五年約增加 0.02 億元。

整體而言，預估未來使用本品之總累積病人數於第一年約 74 人至第五年約 149 人，本品年度總藥費於第一年約增加 1.21 億元至第五年約增加 2.96 億元，財務影響於第一年約增加 0.03 億元至第五年約增加 0.50 億元。

參考資料

1. Mantle Cell Lymphoma. DynaMed.
<https://www.dynamed.com/condition/mantle-cell-lymphoma>. Published 2021.
Accessed Oct 26, 2021.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) B-Cell Lymphomas Version 5.2021. National Comprehensive Cancer Network.
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
Published 2021. Accessed Oct 20, 2021.
3. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Oct 21, 2021.
4. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Oct 21, 2021.
5. 藥品給付規定 第九節 抗癌瘤藥物. 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 2021. Accessed Oct 21, 2021.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/>. Accessed Oct 21, 2021.
7. Australian Government Department of Health. ACALABRUTINIB, Capsule 100 mg, Calquence (MCL). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/acalabrutinib-capsule-100-mg-calquence>. Published 2021. Accessed Nov 3, 2021.
8. The National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/>. Accessed Oct 21, 2021.
9. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
Accessed Oct 21, 2021.
10. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical therapeutics* 2019; 41(11): 2357-2379.e2351.
11. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2018; 391(10121): 659-667.
12. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Final results from a phase 2 study. *Hematological Oncology* 2021; 39(SUPPL 2): 213-216.
13. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib Monotherapy in Patients

- with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Efficacy and Safety Results from a Phase 2 Study. *Blood* 2020; 136: 38-39.
14. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/chronic-lymphocytic-leukemia-cll-small-lymphocytic-lymphoma-sll>. Published 2021. Accessed Oct 26, 2021.
 15. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 1.2022. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>. Published 2021. Accessed Oct 26, 2021.
 16. Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>. Published 2020. Accessed Sept 2, 2021.
 17. Acalabrutinib (Calquence) CLL (previously untreated) – pERC Final Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-previously-untreated-chronic-lymphocytic-leukemia-details>. Published 2021. Accessed Aug 30, 2021.
 18. Acalabrutinib: Capsule 100 mg; Calquence®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/acalabrutinib-capsule-100-mg-calquence>. Published 2020. Accessed Aug 30, 2021.
 19. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689>. Published 2021. Accessed Aug 30, 2021.
 20. Acalabrutinib (Calquence) CLL – pERC Final Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-chronic-lymphocytic-leukemia-details>. Published 2020. Accessed Aug 30, 2021.
 21. Acalabrutinib: Capsule 100 mg; Calquence®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/acalabrutinib-capsule-100-mg-calquence>. Published 2020. Accessed Aug 30, 2021.
 22. acalabrutinib 100mg hard capsules (Calquence®). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>. Published 2021. Accessed Aug

- 30, 2021.
23. acalabrutinib 100mg hard capsules (Calquence[®]). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2348/>. Published 2021. Accessed Aug 30, 2021.
 24. 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.
 25. Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, et al. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical therapeutics* 2020; 42(10): 1955-1974.e1915.
 26. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21(4): 216-223.
 27. Sheng Z, Song S, Yu M, et al. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. *Leukemia and Lymphoma* 2020; 61(14): 3432-3439.
 28. 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.
 29. 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).
 30. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(25): 2849-2861.
 31. Jacob A, Ghia P, Pluta A, et al. Acalabrutinib (Acala) vs Idelalisib plus Rituximab (IdR) or Bendamustine plus Rituximab (BR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): ASCEND Final Results. *British Journal of Haematology* 2021; 193(SUPPL 1): 141-142.

32. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; JCO2101210.
33. Naranjo M., Rubio Ponce R. POSB110 Economic Evaluation of Acalabrutinib for Previously-Treated Patients with Mantle Cell Lymphoma in Mexico. *Value in Health* 2022; (S82)(Supplement).
34. Neda Alrawashdh, Ali McBride, Marion Slack, Ivo Abraham. Economic Evaluation of Ibrutinib Versus Acalabrutinib Versus Zanubrutinib for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 9-10.
35. R Liu, YC Yeh, HK Yang, X Gao, B Tang. PCN80 COST MINIMIZATION ANALYSIS OF ZANUBRUTINIB FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR THERAPY FROM THE PAYER PERSPECTIVE IN THE UNITED STATES. *Value in Health* 2020; 23(Supplement 1): S37-S38.
36. Neda Alrawashdh, Nimer Alkhatib, Ali McBride, Daniel Persky, Ivo Abraham. Economic Evaluation for the US of Ibrutinib Versus Acalabrutinib for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2018; 132(Supplement 1): 4829.
37. Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2021; 27(11): 1532-1544.
38. Vreman RA, Geenen JW, Hövels AM, Goettsch WG, Leufkens HGM, Al MJ. Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acalabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Applied health economics and health policy* 2019; 17(6): 883-893.
39. Talha Munir, Priyanka Gaitonde, Catherine Waweru. Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 13-14.
40. Anuja Chatterjee, Gijs Van de Wetering, Ron Goeree, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy and Other Novel Combinations in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 31-32.
41. 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=119>. Accessed Oct 25, 2021.
42. 衛生福利部統計處. 全民健康保險醫療統計.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/lp-5103-113.html>. Accessed Nov 11, 2021.
 43. 財團法人醫藥品查驗中心. 億珂膠囊 140 毫克(Imbruvica Capsules 140mg) 醫療科技評估報告.
<https://nihta.cde.org.tw/ReadFile/?p=Assess&n=2c741102-c224-46b4-abd0-925768ab15d8.pdf>. Accessed Oct 25, 2021.
 44. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2013; 369(6): 507-516.
 45. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(8): 1209-1213.
 46. Avivi I, Goy A. Refining the Mantle Cell Lymphoma Paradigm: Impact of Novel Therapies on Current Practice. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(17): 3853-3861.
 47. Ye H, Desai A, Zeng D, et al. Smoldering mantle cell lymphoma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 2017; 36(1): 185.
 48. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(10): 2489-2495.
 49. Yoon DH, Cao J, Chen TY, et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13(1): 21.
 50. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014; 312(21): 2265-2276.
 51. Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer medicine* 2018; 7(4): 1043-1055.
 52. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood* 2019; 134(2): 111-122.
 53. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. CLL-139: Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: ELEVATE-TN 4-Year Follow-up. *Clinical*

- Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; 21: S318-S319.
54. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica* 2014; 99(8): 1350-1355.
 55. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10232): 1278-1291.
 56. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(25): 2849-2861.

附錄

附錄一、建議者建議健保給付條件

被套細胞淋巴瘤
<p>用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。</p> <p>(1) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。</p> <p>(2) 若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</p> <p>(3) 每位病人限給付 20 個月。</p> <p>(4) 每日至多處方 2 粒。</p> <p>(5) Ibrutinib 與 acalabrutinib 兩者僅能擇一使用，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，以全部 20 個月為上限。</p>
慢性淋巴球性白血病
<p>單獨使用於具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。</p> <p>(1) 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、rituximab 加 bendamustine 等)的治療 2 個療程以上仍惡化或復發者。</p> <p>(2) 開始使用前之疾病狀態需出現下列任一情形：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>(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。</p> <p>(4) 每日至多處方 2 粒。</p> <p>(5) Ibrutinib、venetoclax 與 acalabrutinib 三者僅能擇一使用，唯有在出現無法忍受其副作用時方可互換。三者使用總療程包含前線療程合併計算，以全部 24 個月為上限。</p>

附錄二、藥品給付規定《第九節 抗癌藥物》：被套細胞淋巴瘤部分

<p>9.28.Bortezomib (如 Velcade)：(96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1、109/4/1、109/6/1) 附表九之三</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (略) 2. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人：(98/2/1、105/5/1) <ol style="list-style-type: none"> (1) 每人以 8 個療程為上限。(99/9/1) (2) 每日最大劑量 1.5mg/m²/day；每個療程第 1,4,8,11 日給藥。 (3) 第一線使用過復發者，不得申請再次使用。(105/5/1) (4) 需經事前審查核准後使用。
<p>9.42.Bendamustine (如 Innomustine)：(101/10/1、103/2/1、108/10/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.~2.(略) 3. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。(103/2/1) 4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。(108/10/1) 5. 合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。(108/10/1) 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。
<p>9.61.Ibrutinib (如 Imbruvica)：(106/11/1、108/9/1、111/1/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 用於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 需經事前審查核准後使用。首次申請事前審查之療程以四個月為限，之後每三個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如影像學檢查報告。 (2) 若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。 (3) 每位病人限給付 20 個月。(111/1/1) (4) 每日至多處方 4 粒。(108/9/1) 2. (略)

附錄三、藥品給付規定《第九節 抗癌藥物》：慢性淋巴球性白血病部分

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%。

(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)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。

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、R-CHOP、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、R-CHOP、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。
 - 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)

附錄四、療效評估文獻搜尋紀錄：被套細胞淋巴瘤部分

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2022/2/16	#1	acalabrutinib	285
		#2	(mantle cell lymphoma) OR (MCL)	16,125
		#3	#1 & #2	57
		#4	#3 & Filters applied: Clinical Trial	5
		#5	#3 & (Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review)	1
		#6	#4 selected	2
		#7	#5 selected	1
Embase	2022/2/16	#1	acalabrutinib	1,187
		#2	("mantle cell lymphoma") OR (MCL)	33,583
		#3	#1 & #2	307
		#4	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de)	68
		#5	#3 AND ('meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	19
		#6	#4 selected	3
		#7	#5 selected	1
Cochrane Library	2022/2/16	#1	acalabrutinib	122
		#2	(mantle cell lymphoma) OR (MCL)	1,052
		#3	#1 & #2	13
		#4	#3 & Clinical Trial	4
		#5	#3 & (Meta-Analysis or Systematic Review)	0
		#6	#4 selected	1
		#7	#5 selected	0

附錄五、療效評估文獻搜尋紀錄：慢性淋巴球性白血病部分

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2022/2/16	#1	acalabrutinib	285
		#2	('Chronic Lymphocytic Leukemia') OR CLL	29,882
		#3	#1 & #2	146
		#4	#3 & Filters applied: Randomized Controlled Trial.	6
		#5	#3 & (Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review)	4
		#6	#4 selected	3
		#7	#5 selected	3
Embase	2022/2/16	#1	acalabrutinib	1,187
		#2	('Chronic Lymphocytic Leukemia') OR ('Small Lymphocytic Lymphoma') OR CLL OR SLL	46,768
		#3	#1 & #2	551
		#4	#3 AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	69
		#5	#3 AND ('meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	20
		#6	#4 selected	5
		#7	#5 selected	4
Cochrane Library	2022/2/16	#1	acalabrutinib	119
		#2	('Chronic Lymphocytic Leukemia') OR CLL	2,254
		#3	#1 & #2	69
		#4	#3 & (randomized or randomised)	63
		#5	#3 & (Meta-Analysis or Systematic Review)	1
		#6	#4 selected	3
		#7	#5 selected	0

附錄六、經濟評估文獻搜尋紀錄：被套細胞淋巴瘤部分

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.03.09	1	"lymphoma, mantle cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "mantle cell"[All Fields]) OR "mantle-cell lymphoma"[All Fields] OR ("mantle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "mantle cell lymphoma"[All Fields]	6,393
		2	"acalabrutinib"[Supplementary Concept] OR "acalabrutinib"[All Fields]	291
		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 (("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 ("statistics and numerical data"[MeSH Subheading] OR ("statistics"[All Fields] AND "numerical"[All Fields] AND "data"[All Fields]) OR "statistics and numerical data"[All Fields] OR "utilization"[All Fields] OR "utilisation"[All Fields] OR "utilisations"[All Fields] OR "utilise"[All Fields] OR "utilised"[All Fields] OR "utilises"[All Fields] OR "utilising"[All Fields] OR "utilities"[All Fields] OR "utility"[All Fields] OR "utilizations"[All Fields] OR "utilize"[All Fields] OR "utilized"[All Fields] OR "utilizer"[All	980,588

		<p>Fields] OR "utilizers"[All Fields] OR "utilizes"[All Fields] OR "utilizing"[All Fields]) AND "anaslysis"[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 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</p>	
--	--	---	--

			analysis"[All Fields])	
		4	#1 and #2 and #3	1
Embase	2022.03.09	1	mantle cell lymphoma '/exp	13,130
		2	acalabrutinib '/exp	1,144
		3	('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost consequence analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost'/exp)	539,950
		4	#1 and #2 and #3	13
Cochrane Library	2022.03.09	1	(mantle cell lymphoma) and (acalabrutinib) and (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost) in Title Abstract Keyword	0
CRD	2022.03.09	1	Results for: (mantle cell lymphoma) AND (acalabrutinib) AND ((cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost)) IN DARE, NHSEED, HTA	0
INAHTA	2022.03.09	1	(mantle cell lymphoma) and (acalabrutinib) and (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost)	0

附錄七、經濟評估文獻搜尋紀錄：慢性淋巴球性白血病部分

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2022.03.09	1 "chronic lymphocytic leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell chronic lymphocytic leukemia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]	27,328
		2 "acalabrutinib"[Supplementary Concept] OR "acalabrutinib"[All Fields]	291
		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 ("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 analysis"[All Fields]) OR ("cost-consequence"[All Fields] AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields]))	980,588

			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 (("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 ("studies"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "study s"[All Fields] OR "studying"[All Fields] OR "studys"[All Fields]))	
		4	#1 and #2 and #3	4
Embase	2022.03.09	1	'chronic lymphatic leukemia'/exp	49,475
		2	'acalabrutinib'/exp	1,144
		3	('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost consequence analysis'/exp OR 'cost'/exp)	539,950
		4	#1 and #2 and #3	14
Cochrane Library	2022.03.09	1	(chronic lymphocytic leukemia) and (acalabrutinib) and (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost) in Title Abstract Keyword	1
CRD	2022.03.09	1	Results for: (chronic lymphocytic leukemia) AND (acalabrutinib) AND ((cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization	0

			analysis or cost)) IN DARE, NHSEED, HTA	
INAHTA	2022.03.09	1	(chronic lymphocytic leukemia) and (acalabrutinib) and (cost effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost benefit analysis or cost-consequence analysis or cost minimization analysis or cost)	0