

沛斯博凍晶注射劑 1 毫克 (BESPONSA 1 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	BESPONSA 1 mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion	成分	inotuzumab ozogamicin
建議者	美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	1mg/瓶，凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	Besponsa 單獨使用，適用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病（ALL）之成人病患。具費城染色體陽性（Ph ⁺ ）的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑（TKI）治療無效。		
建議健保給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病（ALL）之成人病患且計畫進行造血幹細胞移植的病人。 上述成人病患如具費城染色體陽性（Ph⁺），應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑（TKI）治療無效。 		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，每位病人限給付兩療程。須事前審查核准後使用。		
建議療程	以 3 至 4 週為一週期給予。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 參考品：本案藥品之臨床治療地位為用於治療復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病（ALL）且計畫進行造血幹細胞移植（HSCT）的成人病人；費城染色體為陽性（Ph⁺）之 ALL 病人，應至少對一種 TKI 治療無

效。針對本案目標病人群我國現行已給付藥品之臨床使用現況，在費城染色體陰性 (Ph-) 者主要使用 blinatumomab；費城染色體陽性 (Ph+) 者，主要使用化療組合 (包括：FLAG、MXN/Ara-C、HIDAC) 合併或不合併使用第二/三線 TKI 藥品。因此，綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、臨床指引建議、ATC 碼以及我國臨床使用情形，blinatumomab 以及化療組合中使用比例最高的 FLAG 皆可做為本案藥品之療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：針對 R/R B-cell precursor ALL (包括 Ph+與 Ph-) 病人，使用 inotuzumab ozogamicin (以下簡稱 InO) 比較他種治療藥品的相對療效與安全性評估文獻，主要來自一項項開放性、多國、多中心、第三期、隨機對照試驗 INO-VATE ALL。該試驗共納入 326 位 18 歲以上之 R/R CD22 陽性 B-cell precursor ALL 病人，以 1:1 隨機分配至接受 InO 或化學治療 (包括 FLAG、MXN/Ara-C 及 HIDAC)。

在主要療效指標，初期納入的 218 位病人中，InO 組相較於化療組有統計上顯著較高比例的病人達完全緩解或完全緩解伴隨不完全血液學恢復 (CR/Cri) (80.7% vs. 29.4%，組間差異 51.4%； $P < 0.001$)；其中 InO 組也有較高比率的病人達微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 陰性 (78.4% vs. 28.1%， $P < 0.001$) 且有較長的 DoR 中位數 (4.6 個月 vs. 3.1 個月； $P = 0.03$)。

在次要療效指標，全部 326 位隨機分派受試者中，InO 組相較於化療組有統計上顯著較長的 PFS (5.0 個月 vs. 1.8 個月； $P < 0.001$)，但 OS (7.7 個月 vs. 6.7 個月； $P = 0.04$)，並未達到預設的統計顯著值 ($P = 0.0208$)。InO 組也有較高比率的病人後續接受 HSCT。

在安全性部分，InO 組相較於化療組有較多病人發生治療引發之肝毒性 (51% vs. 34%)。VOD/SOS^a的發生率，InO 組為 13%，化療組則 $< 1\%$ 。因治療引發之死亡率於 InO 組為 5.5% (9/164)，其中 5 人為接受 HSCT 之後出現 VOD/SOS 導致死亡。

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但依據 NICE 於 107 年 9 月 19 日公告之科技評議指引，委員會認為 inotuzumab ozogamicin 雖未顯示存活效益，但能顯著改善 CR/Cri 讓較多病人可接受後續骨髓移植，且較少出現嚴重輸注反應並具有給藥方便性，使病人在接受治療時不影響生活品質。

五、成本效益：建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，以健保署觀點探討單獨使用本品相較於標準化療組合，用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患之成本效用分析。分析結果顯示，相較於使用標準化療組

^a肝靜脈栓塞症 (veno-occlusive disease, VOD)/竇狀隙阻塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS)。

合，使用本品治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 之成人病患，其 ICER^b 為平均每增加 1 生命年 (life year) 預估會增加約 173 萬元之健保醫療費用，平均每增加 1 個 QALY^c 預估會增加約 230 萬元之健保醫療費用。

六、財務衝擊：根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後使用人數約為第一年 13 人至第五年 34 人，年度藥費約為第一年 3,890 萬元至第五年 1 億 340 萬元，扣除被取代藥品治療與相關醫療費用後之財務影響，以健保藥費預算觀點分析約為第一年 1,850 萬元至第五年 2,000 萬元，以健保總額預算觀點分析約為第一年 1,470 萬元至第五年 690 萬元。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構大致清楚，但病人數推估部分並未詳加說明，可能影響財務預估結果。本報告在諮詢臨床專家意見以及參考相關文獻後，重新預估本品納入健保的財務影響，預估本品納入給付後，使用人數約為第一年 19 人至第五年 35 人之間，本品年度藥費約為第一年 5,770 萬元至第五年 1 億 640 萬元間。以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 3,630 萬元至第五年 3,650 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 3,350 萬元至第五年 2,830 萬元間。本報告對於復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患符合接受造血幹細胞移植的比例、本品在 Ph- 患者市佔率以及使用本品的住院天數等不確定性高之參數進行敏感度分析，結果詳如下表。

本報告之財務影響分析結果彙整表

分析方案		財務影響 (健保總額觀點)
基礎分析		第一年 3,350 萬元至第五年 2,830 萬元間
敏 感 度 分 析	計畫造血幹細胞之移植比例	
	40%	第一年 2,550 萬元至第五年 2,260 萬元
	60%	第一年 3,860 萬元至第五年 3,310 萬元
	Besponsa 在 Ph- 患者市佔率	
	高市佔 (50% 至 70%)	第一年 2,720 萬元至第五年 2,430 萬元
	低市佔 (10% 至 50%)	第一年 3,590 萬元至第五年 3,070 萬元
	使用 Besponsa 治療住院天數	
	17 天	第一年 3,150 萬元至第五年 2,450 萬元
30 天	第一年 3,450 萬元至第五年 3,010 萬元	

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 5 月份專家諮詢會議審議，初步結論為建議納入健保給付，並調整費城染色體陽性 (Ph+) 病患給付條件為應至少使用過兩種 TKI 藥物治療無效。因此，查驗中心依據專家會議建議之支付價格及給付規定草案，重新計算財務影響，預估

^b ICER 為遞增成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio) 的縮寫。

^c QALY 為經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year) 的縮寫。

在本品納入給付後，使用人數約為第一年 15 人至第五年 30 人，本品年度藥費約為第一年 4,560 萬元至第五年 9,120 萬元。以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 2,440 萬元至第五年 2,150 萬元；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 2,180 萬元至第五年 1,350 萬元。另外，調整本品住院天數、本品用於 Ph-患者市佔率以及計畫進行 HSCT 比例等參數進行敏感度分析，預估財務影響約為第一年 1,540 萬元至 2,410 萬元之間，第五年約為 960 萬元至 1,590 萬元之間。

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	參考品 2
商品名	Besponsa	Blincyto	FLAG 化學治療組合 ^d
主成分/含量	inotuzumab ozogamicin, 1 mg/vial	blinatumomab, 35 mcg/vial	fludarabine、 cytarabine、G-CSF (filgrastim)
劑型/包裝	凍晶注射劑／每玻璃 小瓶含 1 mg，調配後 每 1 mL 溶液含 0.25 mg inotuzumab ozogamicin	凍晶注射劑／單劑小 瓶內含 35 mcg 凍晶粉 末	-
WHO/ATC 碼	L01XC26	L01XC19	-
主管機關許 可適應症	Besponsa 單獨使用， 適用於治療患有復發 型或頑固型 CD22 陽 性 B 細胞前驅因子之 急性淋巴芽細胞白血 病（ALL）之成人病 患。具費城染色體陽 性（Ph+）的復發型或 頑固型 CD22 陽性 B	1. 微量殘留病灶 （MRD）陽性 B 細胞 前驅細胞之急性淋巴 芽細胞白血病（ALL） BLINCYTO 適用於 治療第一次或第二次 完全緩解後仍有大於 或等於 0.1% 微量殘留 病灶（MRD）之 B 細 胞前驅細胞急性淋巴	-

^d各種化學治療藥品、用量及療程，皆會因病人先前所接受過之治療方式及目前疾病狀況而異。

	細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 治療無效。	芽細胞白血病 (ALL)。 2. 復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) BLINCYTO 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL)。	
健保給付條件	擬訂中	治療先前接受至少兩種化療療程(如 TPOG 之療程表)治療無效或已復發第二次或以上費城染色體陰性(Ph-)復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患，且計畫進行造血幹細胞移植的病人，每位病人限給付 2 療程。	-
健保給付價	擬訂中	61,747 元	-
仿單建議劑量與用法	以 3 至 4 週為一週期。第 1 個週期 (3 週): 建議總劑量為每週期 1.8 mg/m ² 。後續週期 (4 週): 達到 CR/CRi 的病人，建議總劑量為每週期 1.5 mg/m ² ; 未達到 CR/CRi 的病人，建議總劑量則為每週期 1.8 mg/m ² 。 對於後續進行造血幹細胞移植 (HSCT) 的病人，建議治療時間為 2 個週期; 若這些病人在 2 個週期後未達到完全緩解 (CR) 或完全緩解伴隨不完全血液學恢復 (CRi)	一個療程包括 1 個週期引導治療，加上至多 3 個週期的鞏固治療。 一個引導或鞏固治療週期，包括 28 天的持續靜脈輸注給藥，以及接續 14 天的無治療間期 (總共 42 天)。 第一個週期的第 1 至 7 天每天給予 9 mcg，第 8 至 28 天每天給予 28 mcg。之後，在每個週期的第 1 至 28 天每天給予 28 mcg。	-

	且微量殘存疾病 (MRD) 陰性，可考慮進行第三個週期。若病人未進行 HSCT，可繼續接受 BESPONSA，總計最多 6 個週期。若病人未在 3 個週期內達到 CR/CRi，應停止治療。		
療程	以 3 至 4 週為一週期，每週期以 4 小瓶使用量做計算 (使用台灣 ≥19 歲國人平均體表面積 [BSA]=1.68 m ²)	2 個療程 (56 小瓶)	-
每療程 花費	擬訂中	3,457,832 元	
參考品建議理由 (請打勾“✓”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)			✓
具間接比較 (indirect comparison)		✓	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			✓
目前臨床治療指引建議的首選		✓	✓
其他考量因素，請說明：			
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 107 年 7 月 6 日公告一份最終給付建議，在廠商願意降價前提下，建議給付 inotuzumab ozogamicin 於 R/R B-cell precursor ALL 成人病患。建議之給付條件包括：

	<ul style="list-style-type: none"> • 有計畫進行 HSCT 病人，治療直到無法耐受毒性或疾病惡化，使用上限為 3 個週期。 • 沒有計畫進行 HSCT 病人若有達到完全緩解或完全緩解伴隨不完全血液學恢復(CR/CRi)以及微量殘存疾病(minimal residual disease, MRD)，使用上限為 6 個週期。 • 費城染色體陽性 (Ph+) 病人，須至少須接受過一種 TKI 或合併多種藥物之前導化療 (multi-drug induction chemotherapy)。
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 11 月的 PBAC 會議中建議納入給付。尚未發表正式評估報告。
NICE (英國)	於民國 107 年 9 月 19 日公告一份科技評議指引 (TA541)，在申請廠商同意遵守商業協定 (commercial arrangement) 的前提下建議給付。建議給付之適應症與本案藥品之許可適應症相同，但並未限制病人有否骨髓移植計畫。

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。

【沛斯博凍晶注射劑 1 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 108 年 02 月 23 日

前言：

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

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

一、 疾病治療現況

(一) 疾病簡介[1, 2]

白血病 (leukemia) 又稱血癌，是因骨髓造血細胞不正常增生，進而影響骨髓造血功能的惡性疾病；分為急性與慢性、骨髓性與淋巴性來分類，主要類型包括：急性淋巴芽細胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL)、急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML)、慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)、慢性骨髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 及其他罕見類型。ALL 乃由於未成熟的淋巴細胞在骨髓、血液和其他器官不受控制地增殖，導致正常造血功能喪失及器官衰竭，可能致命。診斷步驟包括：病史及理學檢查、血球數檢查、血液抹片檢查 (觀察血球形態及數量，尤其是芽細胞)、生化檢查、骨髓檢查、病理切片檢查、染色體分析 (包括費城染色體 [Philadelphia chromosome, Ph] 陽性檢驗)，及免疫表現型分類。

依照免疫表現型的分析，ALL 可分為三種亞型：(1) B 細胞前驅因子 (B-cell precursor) ALL、(2) 成熟 B 細胞 (mature B-cell) ALL、(3) T 細胞 (T-cell) ALL。

在 B 細胞譜系(B cell lineage)中,最常見的為 B 細胞前驅因子表現型,約占 85%,其特徵是細胞質免疫球蛋白(cytoplasmic immunoglobulins)呈陽性,以及細胞標記 CD10/CD19/CD22/CD79a 呈陽性。本案藥品 Besponsa[®](inotuzumab ozogamicin)的適應症針對細胞標記 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL, B 細胞表現型中約有 90%的病人 CD22 呈現陽性。

(二)治療方式[3]

ALL 的第一線治療以化學治療(以下簡稱化療)為主,可能會併用或不併用酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。復發型/頑固型(relapsed/refractory, R/R) ALL 的治療目標為讓疾病達到完全緩解(complete remission, CR),並接受後續的造血幹細胞移植治療(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT),HSCT 是 ALL 唯一的治癒方式。R/R ALL 的治療方式會依據不同費城染色體表現而有所不同。費城染色體陽性(Ph+)者其費城染色體表現異常^a,此類病人存活率低,通常於第一次完全緩解時,即實行異體幹細胞移植。費城染色體陰性(Ph-)的病人,則為費城染色體正常。

根據 2018 年 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)指引之建議,費城染色體陽性(Ph+) R/R ALL 病人的治療方案包括:inotuzumab ozogamicin(TKI 不耐受/頑固型)、TKI±化療、TKI±類固醇(steroid),建議等級^b皆為 category 2A。費城染色體陰性(Ph-)病人的治療方案包括:inotuzumab ozogamicin(建議等級:category 1)、blinatumomab(建議等級:category 1),以及化療(建議等級:category 2A)。不同費城染色體表現之 R/R ALL 之資料整理如下表。

費城染色體表現	特徵	NCCN 建議治療方案
費城染色體陽性(Ph+)	<ul style="list-style-type: none"> 費城染色體異常 病人存活率低,通常於第一次 CR 時即實行 HSCT 	<ul style="list-style-type: none"> inotuzumab ozogamicin (TKI intolerant/refractory) TKI±化療 TKI±類固醇 [建議等級皆為 category 2A]

^a 根據 2017 年的 WHO 分類為 B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2)[BCR-ABL1]

^b NCCN 建議等級:

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

費城染色體表現	特徵	NCCN 建議治療方案
費城染色體陰性 (Ph-)	<ul style="list-style-type: none"> 費城染色體正常 	<ul style="list-style-type: none"> inotuzumab ozogamicin [category 1] blinatumomab [category 1] 化療 [category 2]

二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

(一)WHO 疾病分類碼查詢[4]

本案藥品 inotuzumab ozogamicin 的 WHO ATC 分類碼為「L01XC26」，屬於「Monoclonal antibodies」。其中 ATC 分類碼前五碼相同者共有 32 項，於我國具有急性白血病之許可適應症者只有一項：「L01XC19 blinatumomab」，且該藥品已收載為健保用藥品項。

(二)相近治療地位之藥品[5, 6]

本案藥品之許可適應症為用於治療復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 之成人病人；費城染色體為陽性 (Ph+) 之 ALL 病人，應至少對一種 TKI 治療無效。基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品之臨床治療地位為符合上述許可適應症且計畫進行造血幹細胞移植 (HSCT) 的病人。

於衛生福利部食品藥物管理署之藥品許可證暨相關資料查詢作業，適應症 (藥品) 部分以「急性淋巴芽細胞白血病」、「急性淋巴性白血病」、「急性淋巴母細胞白血病」、「急性白血病」、及「ALL」等關鍵字查詢，具許可適應症可用於急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 病人者，共有 11 種藥品成分，整理於表三。

諮詢臨床醫師的意見，針對本案目標病人群－復發型或頑固型 (R/R) B 細胞 ALL，若費城染色體為陰性 (Ph-) 且計畫進行造血幹細胞移植的病人，目前臨床上主要使用健保已收載之 blinatumomab (Blinicyto®) 治療；不適合使用 blinatumomab 者則使用化療。費城染色體為陽性 (Ph+) 的 ALL，我國現行第一線治療會使用化療合併 TKI，身體狀況較差的病人則使用 TKI 合併類固醇 (steroid) 藥品；因此，本案目標病人群 R/R ALL 大多已接受過至少一種 TKI 治療。R/R ALL 最常使用三種化療組合 (包括：FLAG、MXN/Ara-C、HIDAC) 合併使用第二／三線 TKI 藥品 (包括：dasatinib、ponatinib)；三種化療組合所包含之藥品列於下表。

化療組合	藥品成分
FLAG	fludarabine、cytarabine、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)/filgrastim
MXN/Ara-C	mitoxantrone、cytarabine (Ara-C)
HIDAC	高劑量 cytarabine

三種化療組合中，使用比例最高者為 FLAG。這些化療藥品中，fludarabine^c和 mitoxantrone^d於我國皆無 ALL 之許可適應症；但國際上這些藥品成分常會做為仿單標示外使用 (off-label use)。臨床醫師指出，mitoxantrone 可使用健保給付，但 fludarabine 則需自費使用。第二／三線 TKI 藥品 (dasatinib、ponatinib) 目前健保皆有收載。

本報告在諮詢相關臨床專家後，臨床醫師表示在臨床使用上，費城染色體陰性 (Ph-) 的病人，若計畫進行造血幹細胞移植者，主要會使用健保已收載之 blinatumomab (Blinicyto[®]) 治療，若無法接受移植或不適合使用 blinatumomab 者才考慮使用化療，故 blinatumomab 與本案藥品具有相同治療地位。而對於費城染色體陽性 (Ph+) 的病人，我國臨床使用最多者為三種化療組合 (包括：FLAG、MXN/Ara-C、HIDAC) 合併或不合併使用第二／三線 TKI 藥品，因此針對 Ph+ 病人，與本案藥品具有相同治療地位者包括上述三種化學治療組合合併或不合併使用 TKI。

表三、目前可用於治療急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 之藥品

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型／ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要 ALL 相關)
L01AB01 busulfan	併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列患者進行造血前驅細胞移植前之條件療法 (CONDITIONING REGIMEN)：急性淋巴性白血病，急性非淋巴性白血病，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，非何杰金氏淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤，多發性骨髓瘤。	注射劑／ 6 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
L01BC01	至少使用過兩種常用投藥法治療無	注射劑／	1. 使用於先前接受至少兩種化療

^c Fludarabine 於我國之許可適應症：用於 B 細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤 (LG-NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (ALKYLATING AGENT) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。以本品作為第一線治療，只適用於重度病患即評估為 RAI III/IV 階段 (BINET C 級) 或 RAI I/II (BINET A/B 級) 但併有疾病相關症候或病情持續惡化的病人。

^d Mitoxantrone 於我國之許可適應症：乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要 ALL 相關)
clofarabine(如 Evoltra)	效，且已可預見無其他療法能達到持久反應之復發(Relapsed)或難治(Refractory)的 1~21 歲急性淋巴母細胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia)病人。	1 mg/ml	療程(如TPOG之療程表)治療無效或已復發第二次或以上之 ALL，且計畫進行造血幹細胞移植的病人(限21歲以下)，每位病人限給付一療程。 2.須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。
L01BC01 cytarabine (如 Cytosar)	急性顆粒白血病及其他急性白血病	注射劑/ 100 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
L01CA01 vinblastine	急性白血病、淋巴肉瘤、何杰金氏病。	注射劑/ 1 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
L01CA02 vincristine	急性白血病。	注射劑/ 1 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
L01DB06 idarubicin	成人的急性非淋巴性白血病 (ANLL)、成人與孩童的急性淋巴性白血病 (ALL)。	注射劑/ 1 mg/ml	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。
L01XC19 blinatumomab (如Blincyto)	1. 微量殘留病灶 (MRD) 陽性 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) BLINCYTO 適用於治療第一次或第二次完全緩解後仍有大於或等於 0.1% 微量殘留病灶 (MRD) 之 B 細胞前驅細胞急性淋巴芽細胞白血病 (ALL)。 2. 復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) BLINCYTO 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL)。	凍晶注射劑/ 35 mcg/vial	9.64. Blinatumomab (如Blincyto) 1. 適用於治療先前接受至少兩種化療療程(如TPOG之療程表)治療無效或已復發第二次或以上費城染色體陰性復發型或頑固型B細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之 (Ph(-) Relapse/ Refractory B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukemia ; Ph(-) B-cell precursor R/R ALL) 成人病患，且計畫進行造血幹細胞移植的病人，每位病人限給付2療程。 2.須事前審查核准後使用，申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，並詳細記載確認捐贈者名

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要 ALL 相關)
			單、確認移植之執行醫院及移植前調適治療等資料。
L01XC26 inotuzumab ozogamicin 本案申請藥品	單獨使用，適用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病(ALL)之成人病患。具費城染色體陽性 (Ph+) 的復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 的成人病患，應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 治療無效。	凍晶注射劑/1 mg/vial	建議收載中。
L01XE01 imatinib mesylate	治療正值急性轉化期 (BLAST CRISIS)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者，治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。用於治療初診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 且併用化療之成年及兒童患者。做為治療成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 之單一療法。治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 基因重組相關之骨髓發育不全症候群 (MDS) / 骨髓增生性疾病 (MPD) 之成人患者。治療患有系統性肥大細胞增生症 (SM)，限具 FIP1L1-PDGFR 基因變異且不具有 c-Kit 基因 D816V 突變之成人患者。治療嗜伊紅性白血球增加症候群 (HES) 與或慢性嗜伊紅性白血病 (CEL) 且有血小板衍生生長因子受體 (PDGFR) 基因重組之成人患者。作為成人 KIT (CD 117) 陽性胃腸道基質瘤完全切除 (complete gross resection) 後之術後輔助治療。治療	膠囊劑/100 mg	9.22. Imatinib (如 Glivec) : 限用於 4. 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 且併用化療之成年人。 5. 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL) 之單一療法。

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要 ALL 相關)
	患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。		
L01XE06 dasatinib	<p>1.治療新診斷的慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph+ CML)的成人。</p> <p>2.治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。</p> <p>3.亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。</p> <p>4.適用於治療患有慢性期費城染色體陽性慢性骨髓性白血病(Ph+ CML)之兒童病人。</p>	膜衣錠/ 20 mg, 50 mg, 70 mg	<p>9.30.Dasatinib (如 Sprycel)</p> <p>2.第二線使用(104/12/1)：</p> <p>(2)治療患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對先前經 imatinib 400mg(含)以上治療後有抗藥性或無耐受性的成人。</p> <p>(3)需檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效的證明。</p>
L01XE24 ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> 治療無法以其他 TKI 治療的慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL) 成人患者。 治療 T315I 陽性之慢性期、加速期或急性期慢性骨髓性白血病(CML)或 T315I 陽性之費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ALL) 成人患者。 	膜衣錠/ 15 mg, 45 mg	<p>9.67. Ponatinib (如 Iclusig)：</p> <p>(3)急性淋巴性白血病(ALL)患者，先前曾使用 imatinib 與 dasatinib 兩種藥物治療均失敗或無法耐受。</p>
L01XX02 L-asparaginase	急性白血病(包括由慢性白血病轉變成急性者) 惡性淋巴瘤。	凍晶注射劑/ 10000 KU, 5000 KU	基於我國主管機關適應症，無另行規範給付範圍與條件。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	於 2018 年 7 月 6 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 2 月 12 日止，尚未發表醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2018 年 9 月 19 日公告。
其他實證資料	1. 蘇格蘭 SMC (2018 年 6 月 11 日) 2. Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	第三期臨床試驗 INO-VATE ALL 相關文獻

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [7]

pCODR 及其專家審查委員會 (pCODR expert review committee, pERC) 於 2018 年 7 月 6 日公告一份最終給付建議以及臨床指引報告 (clinical guidance report)。在廠商願意降價前提下，建議給付 InOtuzumab ozogamicin (以下簡稱 InO) 於 R/R B-cell precursor ALL 成人病人。

1. 建議之給付條件

- 有計畫進行 HSCT 病人，治療直到無法耐受毒性或疾病惡化，使用上限為 3 個週期。
- 沒有計畫進行 HSCT 病人若有達到完全緩解或完全緩解伴隨不完全血液學恢復 (CR/CRi) 以及微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)，使用上限為 6 個週期。
- 費城染色體陽性 (Ph+) 病人，須至少須接受過一種 TKI 或合併多種藥物之前導化療 (multi-drug induction chemotherapy)。

2. 評估重點

(1) 疾病負擔

ALL 約占急性白血病的 15%，超過 34 歲罹患 ALL 者療效不佳。與第一線

治療相比，目前 R/R B-cell precursor ALL 並沒有標準治療。這些病人的預後不佳，在接受第二線的救援性化學治療 (salvage chemotherapy) 後未能達到疾病緩解者存活比率很低。目前第二線治療會使用第一線治療未使用的化療組合 (如：hyper-CVAD^o、FLAG、MXN/Ara-C、HIDAC)，治療目標為達到緩解並進行治癒性的 HSCT。再次前導化療 (re-induction) 失敗或是因為併發症、缺乏捐贈者而無法進行 HSCT 的病人，則沒有治癒療法而只能接受緩和性治療。由於 R/R ALL 病人的存活期很短，亟需有效的治療方式來延長病人壽命。

(2) 相對療效證據

根據第三期、多中心、開放標籤的隨機分派臨床試驗 InO-VATE ALL 的結果，雖然病人數目很少，pERC 認同相較於化療，InO 能統計上顯著改善 CR/CRi 與無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)；雖然整體存活期 (overall survival, OS) 中位數未達統計顯著差異，但在治療的第 14 個月之後兩治療組之存活曲線明顯區分開來，顯示 InO 在 14 個月後可以幫助延長病人的存活。然而，由於追蹤期太短，無法確定長期效益。

pERC 注意到 InO 治療組中有較高的病人比例接受 HSCT，這可能是由於較多病人達到 CR/Cri 而提高病人接受後續治癒性 HSCT 的比例。然而，pERC 並不確定接受 HSCT 病人比例的差異是否與 14 個月之後 InO 治療組存活率的延長有關。另外，並非所有 InO 治療組的病人都有接受 HSCT，因此未能確定無法接受 HSCT 的病人接受 InO 治療的長期效益。

(3) 證據侷限性

申請者提供了一份 InO 與 blinatumomab 的間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC)，顯示 InO 組有較多的病人達到 CR/CRi 且較多病人接受 HSCT，但 OS 與 PFS 沒有統計上顯著差異。此一 ITC 分析有許多方法學上的侷限，包括病人族群不同、許多變項未經過調整校正；由於此一證據具有侷限性，InO 相較於 blinatumomab 的治療效果具有許多不確定性。

(4) 病人報告之療效

由病人報告之生活品質與健康狀態，兩組在分數上沒有統計上顯著差異。

(5) 安全性

出現第 3 級或第 4 級不良事件的發生率，化療組較 InO 組高 (96.5% vs. 89.

^o hyper-CVAD：包含 cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin 和 dexamethasone 的一種化療組合。

6%)；但 InO 組病人出現肝靜脈栓塞症 (veno-occlusive disease, VOD) 的比例較高。pERC 認為 InO 的副作用在可接受的範圍內且可以透過適當的治療、監測與調整劑量來處理。

3. 結論

與化療相比，本案藥品 InO 顯示出整體臨床效益，臨床上可顯著改善 PFS、具中等但可接受的毒性反應，且維持病人之生活品質。然而，與化療相比，InO 並未改善 OS，也缺乏與 blinatumomab 的直接比較證據。由於本案藥品能改善 PFS 且減緩生活品質下降，pERC 認同其符合病人需求。

(二)PBAC (澳洲) [8]

2018 年 11 月舉行的 PBAC 會議中，考量 InO 與 blinatumomab 具有不同的治療機轉，在某些病人中兩者可互相轉換使用，且 InO 可提供無法接受 HSCT 或接受 HSCT 後惡化的病人額外的治療選項，建議將 InO 納入給付。至 2019 年 2 月 12 日止，PBAC 尚未發表正式評估報告。

(三)NICE (英國) [9]

NICE 於 2018 年 9 月 19 日公告一份科技評議指引 (TA541)，在申請廠商同意遵守商業協定 (commercial arrangement) 的前提下建議給付。

1. 建議之給付條件

NICE 建議給付之適應症與本案藥品之許可適應症相同，但並未限制病人是否有計畫進行造血幹細胞移植。

2. 評估重點

(1) 療效參考品

NICE 委員會認為以 FLAG 為主的化學治療是最合適的比較品。目前英國針對 R/R B-cell ALL 最常使用的治療方式為 FLAG 合併使用 idarubicin；Ph+病人會使用 FLAG 加上 TKI 或是單獨使用 TKI；然而，化療副作用較強會造成病人不適。英國在評估本案藥品時尚未將 blinatumomab 納入給付，因此 blinatumomab 未被列入療效參考品。

(2) 臨床效益

與現有化療組合相比，InO 並未顯示存活效益，但較多病人可以接受後續骨髓移植，且符合 NICE 延長病人之臨終壽命之標準。ALL 疾病嚴重影響年輕病人及其家人之生活機能，而 InO 能顯著改善 CR/CRi、少出現嚴重輸注反應，具有給藥方便性，使病人在接受治療時不影響生活品質。NICE 認同 InO 在改善 CR/CRi 及給藥方便性上，皆優於現有化療。

(3) 安全性

InO 會增加病人出現可能致命的 VOD 的風險，VOD 主要發生在使用烷基化劑 (alkylating agents) 治療的病人身上，然而英國現行建議治療已不使用烷基化劑。NICE 認為其潛在危險副作用 VOD 是可以處理的，且臨床醫師可藉由逐步累積使用經驗來減少 VOD 發生的可能性。NICE 認同 InO 的安全性在可接受的範圍內。

(四) 其他實證資料

1. 蘇格蘭 SMC [10]

SMC 於 2018 年 5 月 4 日發布評估報告，建議給付 InO，給付條件與本案適應症相同且限用於有計畫進行幹細胞移植的病人。SMC 認同比起現行化療選項，InO 可改善疾病緩解率以及整體存活，符合孤兒藥 (ultra-orphan) 與臨終治療標準；建議以病人可近性方案 (patient access scheme) 降價給付。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：R/R B-cell precursor ALL (包括 Ph+與 Ph-) 排除條件：無設限
Intervention	使用 inotuzumab ozogamicin 治療
Comparator	未設限

Outcome	未設限
Study design	隨機分派臨床試驗 (RCT)、系統性文獻回顧

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 2 月 10 日，以「precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma/acute lymphoblastic leukemia/acute lymphoblastic leukemia」以及「inotuzumab ozogamicin/Bespona」等為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對 R/R B-cell precursor ALL (包括 Ph+與 Ph-) 病人，使用 inotuzumab ozogamicin 比較他種治療藥品的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲一項 RCT—INO-VATE ALL 試驗，包括 4 篇文獻[11-14]，相關結果整理如下。

A. 方法

INO-VATE ALL 試驗是一項開放性、多國多中心、第三期臨床試驗，評估 InO 用於 R/R CD22 陽性 B-cell precursor ALL 病人的安全性和療效。共納入 326 位 18 歲以上的病人，以 1:1 的比例隨機分配至 InO 組 (N=164 [164 人接受治療]) 或化療組 (N=162 [143 人接受治療])，化療組使用試驗研究者所選擇的藥物，包括 FLAG (N=102 [93 人接受治療])、MXN/Ara-C (N=38 [33 人接受治療]) 及 HIDAC (N=22 [17 人接受治療])。試驗重點整理於表四。

a. 收納標準

主要納入條件包括：

- ≥ 18 歲的 R/R CD22 陽性 B-cell precursor ALL (包括 Ph-與 Ph+) 成年病人。
- 具有 ≥ 5% 的骨髓芽細胞。
- 曾接受過 1 或 2 種救援性化療。
- ECOG^f 體能狀況：0 至 2 分。
- 肝功能正常。
- 血清肌酸酐 (Scr^g) ≤ 1.5 倍正常值上限 (ULN)
- 若病人為 Ph+，須至少對 1 種第二代或第三代 TKI 或標準化療治療無效。

b. 療效指標

^f ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

^g Scr: serum creatinine

主要療效指標包括：由指標裁定委員會（endpoint assessment committee, EAC）評估之 CR^h/CRiⁱ以及 OS；次要指標包括：MRD 陰性^j、緩解持續時間（duration of remission, DoR）、HSCT 率和 PFS。

c. 分析

主要分析（包括 CR/CRi 和 MRD 陰性）的病人族群包括初期納入的 218 位病人，存活分析以及 OS、PFS、DoR 和 HSCT 比率等分析則包括所有 326 位隨機分配病人。

d. 病人資料

共收納 326 位受試者（ITT 族群），年齡中位數為 47 歲（範圍：18 至 79 歲），其中 55 人（17%）已接過 HSCT。276 人（85%）為 Ph-；49 人（15%）為 Ph+，Ph+病人中 4 人未曾接受過 TKI，28 人曾接受 1 種 TKI，17 人曾接受 2 種 TKI；最多病人使用的 TKI 為 dasatinib（42 人），其次為 imatinib（24 人）。

表四、試驗重點整理

試驗設計	<ul style="list-style-type: none"> 設計：開放標籤、隨機控制、第三期試驗（非雙盲） 試驗代碼（ClinicalTrials.gov）：NCT01564784 病人數：隨機分派（N=326）／接受治療（N=307） 多中心：25個國家、129個中心 病人收納時間：2012年8月至2015年1月 經費來源：Pfizer 	
收納標準	納入標準	排除標準
	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 歲 R/R CD22 陽性 B-cell precursor ALL（Ph-/Ph+） 具有≥ 5%的骨髓芽細胞 曾接受過 1 或 2 種救援性化療 ECOG 體能狀況：0 至 2 分 Scr ≤ 1.5 倍正常值上限 	<ul style="list-style-type: none"> 單獨骨髓外復發（isolated extramedullary relapse） Burkitt's 或混合細胞系白血病（mixed lineage leukemia） 活動性中樞神經侵犯白血病 罹患其他癌症 曾患有 VOD 或竇狀隙阻塞症候群（sinusoidal obstruction

^h CR 定義：骨髓內芽細胞 < 5%，同時無周邊血白血球芽細胞，周邊血球計數完全恢復（血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且 $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ ），且任何髓外疾病均已恢復。

ⁱ CRi 定義：骨髓內芽細胞 < 5%，同時無周邊血白血球芽細胞，周邊血球計數部分恢復（血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 且/或 $ANC < 1 \times 10^9/L$ ），且任何髓外疾病均已恢復。

^j MRD 定義：白血球芽細胞占骨髓細胞的 0.01% 以下。

	(ULN) <ul style="list-style-type: none"> Ph+病人須至少對 1 種第二代或第三代 TKI 或標準化療治療無效 	syndrome, SOS)
試驗組別	InO組	化療組
	<ul style="list-style-type: none"> 隨機分派人數：N=164 接受治療人數：N=164 療效分析人數：N=164 安全性分析人數：N=164 	<ul style="list-style-type: none"> 隨機分派人數：N=162 接受治療人數：N=143 療效分析人數：N=162 安全性分析人數：N=143
試驗指標	<u>主要指標</u> <ul style="list-style-type: none"> OS CR/CRi 	<u>次要指標</u> <ul style="list-style-type: none"> OS PFS DoR HSCT比率 安全性資料

B. 結果

a. 療效

緩解率分析 [如表五]

- 初期納入的 218 位病人中 (兩組各 109 人)，完全緩解率 (CR/CRi) InO 組顯著較高 (InO 組 vs. 化療組：80.7% vs. 29.4%, $P < 0.001$)，比率差異為 51.4% ($P < 0.001$)。
- 達到 CR/CRi 的病人中，InO 組有較高比率的病人顯示 MRD 陰性 (InO 組 vs. 化療組：78.4% vs. 28.1%, $P < 0.001$) 且 DoR 中位數較長 (InO 組 vs. 化療組：4.6 個月 vs. 3.1 個月； $P = 0.03$)。
- 兩治療組中，多數病人在第 1 治療週期達到 CR/CRi (InO 組 vs. 化療組：64/88 [73%] vs. 29/32 [91%])。

存活分析 [表五、表六]

- 全部 326 位隨機分派受試者中，InO 組的 PFS 中位數顯著較長 (InO 組 vs. 化療組：5.0 個月 vs. 1.8 個月； $P < 0.001$)；OS 中位數也較長 (InO 組 vs. 化療組：7.7 個月 vs. 6.7 個月； $P = 0.04$)，但並未達到預設的統計顯著值 ($P = 0.0208$)。
- 由於兩組的存活資料偏離等比例風險假設 (proportional hazards

assumption)，因此使用探索性事後分析 (exploratory post hoc) 來限制平均存活時間分析 (截斷時間：37.7 個月) 以更準確定義 InO 的臨床效益。此一事後分析顯示 InO 組的 OS 較化療組長 (平均數[標準差]：13.9 個月[1.10] vs. 9.9 個月[0.85]；P=0.005)。

- 全部 326 人中，2 年存活率 InO 組為 23% (95% CI, 16% 至 30%)，化療組為 10% (95% CI, 5% 至 16%)。

HSCT 比率

- InO 組有較高比率的病人接受 HSCT (InO 組 vs. 化療組：41% [n=45/109] vs. 11% [n=12/109]；P<0.001)
- 達 CR/CRi 的病人中，InO 組有較高比率的病人直接接受 HSCT (InO 組 vs. 化療組：48% [n=41/85] vs. 32% [n=10/31]；P=0.12)；這些病人的緩解時間分別為 5.5 個月 (95% CI, 4.9 至 8.0) 及 5.7 個月 (95% CI, 0.8 至未達到)。

表五、療效結果—CR/CRi、MRD 陰性

	InO 組 (N=109)	化療組 (N=109)	比率差異：% (97.5% CI)	P 值
緩解率：n (%) [95% CI]				
CR/CRi	88 (80.7) [72 to 88]	32 (29.4) [21 to 39]	51.4% (38 to 64)	P<0.001
CR	39 (35.8) [27 to 46]	19 (17.4) [11 to 26]	18.3% (5 to 32)	P =0.002
CRi	49 (45.0) [35 to 55]	13 (11.9) [7 to 20]	33.0% (20 to 46)	P <0.001
MRD 陰性比率：n (%) [95% CI]				
達 CR/CRi 病人	69/88 (78.4) [68 to 87]	9/32 (28.1) [14 to 47]	50.3% (30 to 71)	P <0.001
註：CI=信賴區間；CR=完全緩解；CRi=完全緩解伴隨不完全血液學恢復；DoR=緩解持續時間；InO=inotuzumab ozogamicin；ITT=意圖治療；MRD=微量殘存疾病。				

表六、療效結果—OS、PFS、DoR

	InO 組	化療組	HR[97.5% CI]	P 值
OS 中位數(月) [97.5% CI]*	7.7 [6.0, 9.2]	6.7 [4.9, 8.3]	HR=0.77 [0.58, 1.03]	p=0.04
PFS 中位數(月) [97.5% CI]*	5.0 [3.7, 5.6]	1.8 [1.5, 2.2]	HR=0.45 [0.34, 0.61]	p< 0.001
DoR 中位數(月) [95% CI]†	4.6 [3.9, 5.4]	3.1 [1.4, 4.9]	HR=0.55 [0.31, 0.96]	P=0.03
註：CI=信賴區間；DoR=緩解持續時間；HR=風險比；InO=inotuzumab ozogamicin；OS=整體存活期；PFS=無惡化存活期。				
* 存活分析病人群，InO 組與化療組分別 N=164 人與 N=162 人。				
† 緩解分析病人群中由試驗主持人評估達 CR/CRi 者，InO 組與化療組分別 N=85 人與 N=31 人。				

生活品質

健康相關生活品質使用 EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire) 及 EQ-5D-3L (EuroQol Group 5 Dimensions Questionnaire) 兩種量表來測量, InO 組相較於化療組之生活品質分數, 數值上雖較佳但仍未達統計顯著性 (EORTC QLQ-C30 整體健康狀態/生活品質: 62.1 vs. 57.8; EQ-5D index: 0.80 vs. 0.76)。

InO 組於 EORTC QLQ-C30 量表中出現改善的面向包括: 生理功能、職能 (role functioning)、社交功能以及食慾等。

b. 安全性

2016 年 3 月 8 日截止的資料中, 共 207 位病人被納入安全性分析 (InO 組: n=164; 化療組: n=143)。InO 組的治療時間中位數較長 (InO 組: 8.9 週 [IQR=4.1 至 13.1], 約為 3 治療週期; 化療組: 0.9 週 [0.9 至 1.1], 約為 1 治療週期)。

不良事件發生率 InO 組為 99% (163/164), 化療組為 100% (143/143), 治療相關不良事件發生率 InO 組為 88%, 化療組為 91%。嚴重不良事件發生率, InO 組為 51%, 化療組為 50%; 治療相關嚴重不良事件發生率 InO 組為 31%, 化療組為 29%。

所有等級的治療引發之肝毒性 (hepatotoxicity), InO 組顯著較高 (InO 組 vs. 化療組: 83/164 [51%] vs. 49/143 [34%])。VOD/SOS 的發生率, InO 組為 13% (22/164), 其中 5 人治療後未接受 HSCT (5 人中 2 人在治療前已接受過 HSCT)。InO 組中接受 HSCT 的 77 人中, 有 17 人 (22%) 出現 VOD/SOS, 5 項事件發生於 HSCT 之後且為致命性的。化療組接受 HSCT 的 32 人中, 有 1 人 (3%) 出現非致命性的 SOS。出現 VOD/SOS 的危險因子包括: 後續接受 HSCT (尤其若調理療法 [conditioning regimen] 包含兩種烷基藥物、年紀較大, 以及 HSCT 前血清膽紅素較高的病人。其他危險因子包括: 治療前具有肝病/肝炎病史、使用 InO 於後線的搶救性治療, 及 InO 治療程次數較多等。

因治療引發之死亡率於 InO 組為 5.5% (9/164), 其中 5 人為接受 HSCT 之後出現 VOD/SOS 導致死亡。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之療效相關文獻包括: 1 篇針對 R/R ALL 之系統性文獻回顧, 以及 1 篇本案藥品與 blinatumomab 之間接比較 (ITC) 研究之摘要。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品之臨床治療地位為用於治療復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 且計畫進行造血幹細胞移植 (HSCT) 的成人病人；費城染色體為陽性 (Ph+) 之 ALL 病人，應至少對一種 TKI 治療無效。

針對本案目標病人群，國際臨床指引依費城染色體表現不同建議使用不同的治療方案，主要治療選項包括：(1) 費城染色體陽性 (Ph+) 者：inotuzumab ozogamicin (本案藥品)、TKI±化療、TKI±類固醇；(2) 費城染色體陰性 (Ph-) 者：inotuzumab ozogamicin、blinatumomab 及化療。我國臨床使用現況，根據台灣臨床醫師的意見，在費城染色體陰性 (Ph-) 者主要使用 blinatumomab；費城染色體陽性 (Ph+) 者，主要使用化療組合 (包括：FLAG、MXN/Ara-C、HIDAC) 合併或不合併使用第二／三線 TKI 藥品 (包括：dasatinib、ponatinib)，三種化療組合中其中以 FLAG 使用比例最高。因此，綜合考量我國核發之藥品許可證情形、健保署給付規定、臨床指引建議以及我國臨床使用情形，blinatumomab 以及化療組合中使用比例最高的 FLAG 皆可做為本案藥品之療效參考品。

(二)主要醫療科技評估組織建議

1. CADTH/pCODR (加拿大)

pCODR 於 2018 年 7 月 6 日公告一份最終給付建議，在廠商願意降價前提下，建議給付 Inotuzumab ozogamicin (以下簡稱 InO) 於 R/R B-cell precursor ALL 成人病患。建議之給付條件包括：

- 有計畫進行 HSCT 病人，治療直到無法耐受毒性或疾病惡化，使用上限為 3 個週期。
- 沒有計畫進行 HSCT 病人若有達到完全緩解或完全緩解伴隨不完全血液學恢復 (CR/CRi) 以及微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)，使用上限為 6 個週期。
- 費城染色體陽性 (Ph+) 病人，須至少須接受過一種 TKI 或合併多種藥物之前導化療 (multi-drug induction chemotherapy)。

2. PBAC (澳洲)

2018 年 11 月的 PBAC 會議中建議納入給付。尚未發表正式評估報告。

3. NICE (英國)

NICE 於 2018 年 9 月 19 日公告一份科技評議指引 (TA541)，在申請廠商同意遵守商業協定 (commercial arrangement) 的前提下建議給付。建議給付之適應症與本案藥品之許可適應症相同，但並未限制病人是否有計畫進行造血幹細胞移植。

(三)相對療效與相對安全性

針對 R/R B-cell precursor ALL (包括 Ph+與 Ph-) 病人，使用 inotuzumab ozogamicin 比較他種治療藥品的相對療效與安全性評估文獻，主要來自一項項開放性、多國、多中心、第三期臨床試驗 INO-VATE ALL，目的在評估本案藥品用於 R/R CD22 陽性 B-cell precursor ALL 病人的安全性和療效。共納入 326 位 18 歲以上的病人，以 1:1 的比例隨機分配至 InO 組 (N=164 [164 人接受治療]) 或化療組 (N=162 [143 人接受治療])，化療組使用試驗研究者所選擇的藥物，包括 FLAG、MXN/Ara-C 及 HIDAC。

在主要療效指標，初期納入的 218 位病人中(兩組各 109 人)，CR/CRi 在 InO 組顯著較高 (InO 組 vs. 化療組：80.7% vs. 29.4%， $P<0.001$)，比率差異為 51.4% ($P<0.001$)。達到 CR/CRi 的病人中，InO 組有較高比率的病人顯示 MRD 陰性 (InO 組 vs. 化療組：78.4% vs. 28.1%， $P<0.001$) 且 DoR 中位數較長 (InO 組 vs. 化療組：4.6 個月 vs. 3.1 個月； $P=0.03$)。

在次要療效指標，全部 326 位隨機分派受試者中，InO 組的 PFS 中位數顯著較化療組長 (5.0 個月 vs. 1.8 個月； $P<0.001$)；OS 中位數也較長 (7.7 個月 vs. 6.7 個月； $P=0.04$)，但並未達到預設的統計顯著值 ($P=0.0208$)。InO 組有較高比率的病人接受 HSCT (InO 組 vs. 化療組：41% vs. 11%； $P<0.001$)。達 CR/CRi 的病人中，InO 組有較高比率的病人直接接受 HSCT (InO 組 vs. 化療組：48% vs. 32%； $P=0.12$)。

在安全性部分，不良事件發生率 InO 組為 99% (163/164)，化療組為 100% (143/143)，治療相關不良事件發生率 InO 組為 88%，化療組為 91%。嚴重不良事件發生率，InO 組為 51%，化療組為 50%；治療相關嚴重不良事件發生率 InO 組為 31%，化療組為 29%。

VOD/SOS 的發生率，InO 組為 13% (22/164)。InO 組中接受 HSCT 的 77 人中，有 17 人 (22%) 出現 VOD/SOS；化療組接受 HSCT 的 32 人中，有 1 人 (3%) 出現非致命性的 SOS。因治療引發之死亡率於 InO 組為 5.5% (9/164)，其中 5 人為接受 HSCT 之後出現 VOD/SOS 導致死亡。

(四) 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但依據 NICE 於 2018 年 9 月 19 日公告之科技評議指引，委員會認為 inotuzumab ozogamicin 雖未顯示存活效益，但能顯著改善 CR/Cri 讓較多病人可接受後續骨髓移植，且較少出現嚴重輸注反應並具有給藥方便性，使病人在接受治療時不影響生活品質。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討單獨使用 inotuzumab ozogamicin（以下簡稱本品）相較於標準化療組合（standard of care, SoC），用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患之成本效用分析（cost-utility analysis）。模型相關資訊如下表所示：

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 之成人病患。若費城染色體為陽性（Ph+），應至少對一種 TKI 治療無效
介入策略	以本品進行目標族群的治療
比較策略	以標準化療組合進行目標族群的治療，有三種治療組合： (1) FLAG：fludarabine, cytarabine, G-CSF (2) MXN/Ara-C：cytarabine, mitoxantrone (3) HIDAC：高劑量 cytarabine
模型架構	以馬可夫模型（Markov model）為基礎，納入基礎狀態（stable state）、完全緩解（CR/CRi）、接受幹細胞治療後（post-SCT）、疾病惡化和死亡等五種疾病狀態。模型內各狀態間轉移機率由四個主要的治療結果決定，包含達到 CR/CRi 比率、接受 SCT 比率、無惡化存活率以及整體存活率
評估期間	以終生（lifetime）為評估期間，模型中設定為 60 年
折現	對成本與效果折現，折現率設定為 3%
敏感度分析	單因子敏感度分析、機率性敏感度分析以及情境敏感度分析

在療效參數部分，建議者主要從已發表的臨床試驗（INO-VATE ALL phase III trial）[13]取得，包含整體存活期以及無惡化存活期數據，用以推估在決策模型中各時間點下各疾病狀態的比例。另外，為了將試驗資料外推至試驗期間之後，建議者使用有母數（parametric survival model）得以估計存活時間的分布，並根據 NICE 技術支持文件[15]所建議的存活分析模型挑選流程，以尋找與試驗資料最配適的母數分布模型。

在效用參數部分，由於目前缺乏合適的本土效用參數，建議者藉由臨床試驗

及國外文獻將健康相關生活品質資料納入決策模型分析。治療前的基本效用值、治療後於疾病基礎狀態及達到 CR/CRi 的效用值皆採自 INO 第三期臨床試驗 [13]，治療後接受 SCT 的效用值選自 Kurosawa 等人研究 [16]，治療後疾病惡化的效用值取自 Aristides 等人的研究 [17]。

在成本參數部分，建議者利用癌症登記表長表及健保資料庫分析取得下列項目之本土實際成本，包含治療相關之每日住院費用、SCT 手術費用、SCT 術後照護費用以及臨終安寧照護費用等。另外，相關治療藥物（包含標準化療、blinatumomab 以及後續治療之 TKIs）則透過健保藥物給付項目及支付標準取得本土藥品成本。

基礎分析（base-case analysis）結果顯示，相較於使用標準化療組合，使用本品治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 之成人病患，其遞增成本效益比（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）為平均每增加 1 單位生命年預估會增加約 173 萬元之健保醫療費用、平均每增加一經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life year, QALY）預估會增加約 230 萬元之健保醫療費用。

在敏感度分析結果顯示，在單因子敏感度分析部分，所有不確定參數中以未來療效結果之年折現率對成本效益分析結果最具影響力，台灣本土參數中以幹細胞移植費用對成本效益分析結果最具影響力。在機率敏感度分析部分，建議者進行 1000 次模擬，以 2017 年台灣人均 GDP 三倍為成本效益閾值（約 222 萬），符合成本效益的機率約為 40%。

2. 查驗中心評論

對於建議者所提出的本土經濟評估報告，本報告認為該研究主題與研究設計與擬申請的給付範圍相符，研究架構完整，對於方法與結果有完整呈現，模型所採用的假設與參數多有詳細說明且提供文獻來源。惟該份報告仍有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形。本報告相關評論彙整如下：

- (1) 建議者所提出的比較策略為標準化療，包含 FLAG、MXN/Ara-C 以及 HIDAC 三種治療組合。而在目標族群中費城染色體陰性（Ph⁻）病患，已有健保給付藥品 blinatumomab 可使用，惟給付時間較近，經諮詢臨床醫師表示使用標準化療組合應為可接受的比較策略。
- (2) 在相對療效、安全性、流行病學資料以及效用值等參數大部分為參考國外研究，但報告中並未說明相關文獻引用對於我國情境的適切性。

- (3) 在整體執行品質部分，經評估發現建議者使用模型預估復發型或頑固型 ALL 病人總體存活期與實際觀察值有落差，雖有參考 NICE 技術支持文件選擇與試驗資料最配適的母數分布模型，本報告建議應將納入選擇的不同母數分布模型完整呈現，以利檢視不同母數分布下的模型與實際觀察值的配適程度，增加模型選擇過程的透明性（transparency），並適度呈現不同母數分布模型對於成本效益分析結果的敏感度分析。
- (4) 建議者並未提供可驗證的模型，致使無法進一步評估結果計算的正確性。

綜合上述，建議者提出之成本效用分析雖有部分限制，但研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國情境下本品相較於標準化療組合用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患的成本效益。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2018 年 7 月 6 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 1 月 31 日止查無醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2018 年 9 月 19 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2018 年 6 月 11 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [7]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2018 年 7 月 6 日公布 pCODR 專家審查會議 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 最終建議報告, pERC 建議給付 Besponsa[®] (inotuzumab ozogamicin) 用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL, 但收載本品前提為成本效益須改善至可接受範圍, 否則 pERC 不建議給付。報告中關於本品的經濟評估重點如下: Pfizer Canada Inc. 提交的經濟模型為比較本品與標準化療的成本效果分析與成本效用分析, 由 pCODR 經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 進行評估, 另一替代情境則為本品與 blinatumonab 比較的經濟評估模型。此藥物經濟模型採用狀態轉移馬可夫模型 (state transition Markov model), 病人在模型中的初始健康狀態為穩定疾病 (stable disease), 此狀態可維持、或轉變為疾病惡化 (disease progression)、達到 CR/CRi、接受 HSCT 或死亡。而病人若進入疾病惡化, 則將維持在此狀態直到死亡。納入分析的成本包含藥費成本、藥物施打成本 (drug administration cost)、住院成本、HSCT 成本以及 AE 成本。pERC 注意到 Pfizer Canada Inc. 提交的基礎值分析中, 本品與標準化療相比的 ICER 為 91,840 加幣/QALY, 而 pCODR EGP 提出最佳估計值落在 178,800 加幣/QALY 至 335,752 加幣/QALY 之間。另外, 在本品與 blinatumonab 比較的情境中, Pfizer Canada Inc. 提交的基礎值分析顯示本品在成本效益上屬於優勢策略 (dominant, -7,642 加幣/QALY), 然而 pCODR EGP 提出最佳估計值落在優勢策略 (-61,195 加幣/QALY) 至 112,898 加幣/QALY 之間。整體而言, pERC 同意 EGP 在比較本品與化療、以及比較本品與 blinatumonab 的機率性 ICER 值, 然而 pERC 表示本品與化療相比, 除非藥價能大幅降低, 否則不具成本效益。而 pERC 則認為本品與 blinatumonab 相比的成本效益分析結果具有高度不確定性, 因為模型中的療效資料來自間接比較。

2. PBAC (澳洲) [8]

至 2019 年 1 月 31 日止, 未查獲與本品相關之醫療科技評估報告。

3. NICE (英國) [9]

英國 NICE 於 2018 年 9 月 18 日針對本品發布一份科技評估指引, 建議給付 inotuzumab ozogamicin 作為復發型或頑固型、CD22 陽性、B 細胞前驅細胞之 ALL 成人病患之治療選項。其中復發型或頑固型患者若為費城染色體陽性, 則須至少接受過一種 TKI 治療。本品僅在 Pfizer Ltd 根據藥品給付協議下提供藥物才建議給付。Pfizer Ltd 提交一份經濟評估分析, 其經濟模型由三種分割存活次模型 (partitioned survival sub model) 組成, 分別為無惡化存活狀態、疾病惡化狀態與死亡。在 Pfizer Ltd 提出比較本品與標準化療決定性 (deterministic) ICER

值，在折現率 1.5%時為 40,013 英鎊/QALY、在折現率 3.5%時為 55,869 英鎊/QALY；而機率性(probabilistic)ICER 值，在折現率 1.5%時為 48,459 英鎊/QALY、在折現率 3.5%時為 67,575 英鎊/QALY。英國 NICE 之實證審查團隊 (Evidence Review Groups, ERG)認為 Pfizer Ltd 提交的決定性 ICER 值與機率性 ICER 值兩者差異過大，顯示模型可能是非線性的，而此時決定性 ICER 值是有偏誤的 (biased)、而機率性 ICER 值可能是較為合適的。Pfizer Ltd 根據委員會建議的假設重新提交經濟評估分析，比較本品與標準化療的 ICER 值介於 33,749 英鎊/QALY (biased) 至 37,497 英鎊/QALY (採用接受 HSCT 後五年之效用值[16]) 之間。委員會認為本品相較於標準治療已符合 NICE 的臨終標準 (end-of-life criteria)；另外，若依照 ERG 將 blinatumomab 保密折扣納入分析後，本品 ICER 值也仍落在英國國民健康服務 (National Health Service, NHS) 認為具有成本效益的範圍。因此，委員會最後建議給付本品用於復發型或頑固型 B 細胞 ALL 患者。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [10]

蘇格蘭 SMC 於 2016 年 6 月 11 日針對本品發布一份評估報告，建議將 inotuzumab ozogamicin 納入給付，作為單一治療用於復發型或頑固型、CD22 陽性、B 細胞前驅細胞之 ALL 成人病患。Pfizer Ltd 提交一份成本效用分析報告，比較本品相較於標準治療用於復發型或頑固型 B 細胞 ALL 成人病患之成本效益，其中患者必須有意圖進行幹細胞治療。在 Ph+ 患者中，標準治療包含化療組合 FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC；在 Ph- 患者中，Pfizer Ltd 也提交本品與 blinatumomab 相比的情境作為敏感度分析。此成本效用分析採用馬可夫模型，病人進入模型中可能在以下健康狀態中轉移：未達 CR/CRi 且未進行 HSCT、達到 CR/CRi 且未進行 HSCT、進行 HSCT 與 HSCT 之後，根據不同治療下的反應。評估期間為 60 年、本品採用的最大治療期間為 3 個療程。在基礎值分析中，若本品藥價以病人可近性方案 (Patient Access scheme, PAS) 折扣，本品相較於標準治療的 ICER 值為 37,837 英鎊/QALY；然而，為考量 blinatumomab 在 PAS 下之商業保密，在敏感度分析中比較本品與 blinatumomab 成本效益時，本品不使用 PAS 折價、且 blinatumomab 以公告價進行計算，其 ICER 值估計為 6,754 英鎊/QALY。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia 排除條件：不設限
Intervention	inotuzumab ozogamicin (Besponsa [®])
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 1 月 31 日，以 acute lymphoblastic leukemia、inotuzumab ozogamicin 以及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase 及 CRD 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀後，並無查獲與本品相關經濟評估研究之期刊論文發表。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2016 年台灣癌症登記年報顯示，白血病 (leukemia) 新發人數為 2,168 人，男性年齡標準化發生率為每 10 萬人 8.45 例，女性年齡標準化發生率為每 10 萬人 6.06 例，死亡率在男性或女性均名列前十大癌症；其中組織型態屬於 ALL 患者共 294 人，佔所有白血病新發患者約 13.6%。首次接受治療的情形而言，白

血病患者以化學治療最多（67.3%）、其次為類固醇治療（17.4%）[18]。以健保醫療利用而言，2016 年門診及住院就醫患者診斷為白血病患者，人數合計 12,062 人，年度醫療費用總計約為 34 億元[19]。依據 WHO 2008 年的分類編修，2016 年在 ALL 新發患者中屬於 B 細胞 ALL 共 239 人，佔約 81.2%；參考五年癌登年報（2012 至 2016）資料進行統計，成人 ALL 患者中屬於 B 細胞 ALL 比例平均約為 84%[18, 20-23]。

(二)核價參考品之建議

本品於 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼[24]為 L01XC26，屬於「L01：Antineoplastic Agents」的「L01XC：Monoclonal antibodies」類，此分類下除了本品外尚有其他 31 種藥品，其中共有 7 種藥品列入健保給付品項；在給付藥物品項中，與本品同為復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 治療藥物者，僅有 L01XC19 (blinatumomab)。因此，本報告建議可選用 blinatumomab 做為核價參考品。

(三)財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後使用人數約為第一年 13 人至第五年 34 人，年度藥費約為第一年 3,890 萬元至第五年 1 億 340 萬元，扣除被取代藥品治療與相關醫療費用後之財務影響，以健保藥費預算觀點分析約為第一年 1,850 萬元至第五年 2,000 萬元，以健保總額預算觀點分析約為第一年 1,470 萬元至第五年 690 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 本品臨床使用定位：建議者假設本品使用定位屬於取代關係，用於治療復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 之成人病患，在費城染色體陰性患者中預期將取代 blinatumomab；在費城染色體陽性且至少接受過一種 TKI 治療失敗患者中，預期將取代 blinatumomab 或 FLAG、MXN/Ara-C 以及 HIDAC 等化學治療組合。
2. 符合適應症病人數：建議者引用全民健保藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）第 32 次會議紀錄之附錄中[25]，Blincyto[®] 討論案呈現之藥品使用人數作為本案復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之 ALL 之成人病患且 Ph-者在本品給付後 1 至 4 年人數預估，並使用此 4 年數據外推

至給付後第 5 年。另外，Ph+者之病人數，建議者使用 2010 至 2014 癌症登記檔長表及健保資料庫分析，計算復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 病人數，並依據 TKI 之使用情形在復發型或頑固型找出第二線使用 TKI 患者，並以此人數計算 Ph+與 Ph-在符合本品適應症患者之比例分別約為 24%與 76%，最後再利用前述引用共擬會議人數配合 Ph+與 Ph-患者佔比，估算出符合本品適應症人數，在本品納入給付後，Ph-患者人數約為第一年 29 人至第五年 40 人，Ph+患者人數約為第一年 7 人至第五年 10 人。

3. 本品使用人數：依建議者提出之建議給付規範，使用本品患者需計畫進行造血幹細胞移植，使用人數推估分別推估如下：

- (1) Ph-病人：在復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 病人中，建議者假設在原情境中 Ph-具有骨髓移植計畫者 100%會使用 blinatumomab，而本品納入給付後會與 blinatumomab 競爭市場，未來五年市佔率約 20%至 60%之間，本品使用人數約為第一年 6 人至第五年 20 人。
- (2) Ph+病人：在復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 病人中，建議者假設在原情境中 Ph+型患者因 TKI 治療無效 100%會使用標準化療，而本品納入給付後將會完全取代化療（市佔率 100%），本品使用人數約為第一年 7 人至第五年 10 人。

4. 本品年度藥費：依建議者提出之建議給付規範，使用本品限給付兩個療程，年度藥費推估如下：

- (1) Ph-病人：根據建議者提出之本品建議給付價格，並參考仿單預計兩個療程共使用本品 8 小瓶，本品納入給付後年度藥費約為第一年 1,760 萬元至第五年 7,300 萬元之間。
- (2) Ph+病人：同上價格與使用劑量，本品納入給付後年度藥費約為第一年 2,130 萬元至第五年 3,040 萬元之間。

5. 被取代藥品年度藥費：

- (1) Ph-病人：建議者提出本品將取代 blinatumomab 部分市場，blinatumomab 費用參考健保給付價格，限兩個療程、依照仿單劑量約 56 小瓶。本品納入給付後，被取代藥品年度藥費約為第一年 2,000 萬元至第五年 8,280 萬元間。
- (2) Ph+病人：建議者提出本品將完全取代標準化療，包含 FLAG、MXN/Ara-C 以及 HIDAC 等化學治療組合。藥物使用劑量使用 19 歲以上國人平均體表面積 1.68 平方公尺與平均體重 62.61 公斤計算，再乘以目前健保給付價格。化療組合 FLAG 中包含藥物 fludarabine 健保並未給付於治療 ALL，需患者自費因此不納入藥費計算。本品納入給付後，被取代藥品年度藥費約為第一年 37 萬元至第五年 53 萬元間。

6. 被取代非藥品治療之年度費用節省：建議者依照健保資料庫分析、臨床專家建議以及仿單說明，預估不同治療藥物下的平均住院天數，本品為 17 天、標準化療為 29 天、blinatumomab 為 56 天。因為使用本品可減少住院天數，在本品納入給付後，被取代非藥品治療之年度費用節省約為第一年節省 390 萬元至第五年節省 1,320 萬元。
7. 財務影響：扣除被取代藥品治療與相關醫療費用後，建議者估算財務影響分析，以健保藥費預算觀點約為第一年 1,850 萬元至第五年 2,000 萬元，以健保總額預算觀點約為第一年 1,470 萬元至第五年 690 萬元。
8. 敏感度分析：建議者另外以本品高市場滲透率 50% 至 70% 進行情境敏感度分析，本品納入健保給付後，年度藥費約為第一年 6,540 萬元至第五年 1 億 2,160 萬元間，對健保藥費之財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 1,760 萬元，以健保總額預算觀點約為第一年 690 萬元至第五年 150 萬元。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構大致清楚，但病人數推估部分並未詳加說明，對於財務影響預估具有不確定性。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 本品臨床使用定位：建議者假設本品使用定位屬於取代關係，本報告認為取代關係應屬合理。
2. 符合適應症病人數：
 - (1) 建議者引用共擬會議之會議紀錄資料進行病人數推估，但並未說明推估過程中各項參數如何取得，且建議者引用的案件和本品在送件時間上有落差，因此當時引用的健保資料庫分析結果、文獻、癌登統計年報等資訊，並不能直接代替本品在送件時的最新參考資訊。
 - (2) 建議者已有 2010 至 2014 癌症登記檔長表及健保資料庫分析結果，許多病人數推估過程參數均可取得，例如 ALL 患者中 18 歲以上患者比例、復發型或頑固型患者在 B 細胞成人 ALL 中之比例等，在資訊相對充分的情況下直接引用過去共擬會議其他相關案件之使用人數，本報告認為並不恰當。爰此，本報告重新以近五年癌登年報（2012 至 2016）中 ALL 人數重新推估，並以複合成長率方式外推至 2020 至 2024 年。計算過程中之納入參數包含 ALL 患者中 18 歲以上患者比例（52.8%，建議者資料庫分析）、ALL 成人患者中分類為 B 細胞之比例（84%）[18, 20-23]、B 細胞 ALL 中分類為前驅因子的比例（93.8%）[26]、復發型或頑固型患者在 B 細胞成人 ALL 中之比例（64.7%，建議者資料庫分析），以及在復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 中可能計畫進行造血幹細胞移植之比例（約 50%，諮詢臨床醫師），推估本品納入給付後符合適應症的總人數。

- (3) 關於 Ph+與 Ph-在符合適應症患者的佔比，本報告經諮詢臨床醫師表示約為 30%與 70%。另外，本品適應症中說明 Ph+患者需接受至少一種 TKI 治療無效，因此建議者計算使用第一線 TKI 後復發再使用第二線 TKI 治療人數，作為 Ph+患者在本品適應症下可能人數。經諮詢臨床醫師表示，若患者屬於復發型或頑固型患者 B 細胞成人 ALL，其中 Ph+患者目前在臨床上均使用過 TKI，而建議者在估算時就已經先限定了復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 患者，在此情境下再推算至第二線 TKI 使用人數將低估本品可能使用人數。
- (4) 本報告依上述假設與說明重新推估後，本品納入給付後，符合適應症人數約為第一年 42 人至第五年 49 人，其中 Ph+患者約為第一年 13 人至第五年 15 人，Ph-患者約為第一年 29 人至第五年 34 人。

3. 本品使用人數：

- (1) Ph-病人：建議者假設在原情境中 Ph-患者具有骨髓移植計畫者 100%會使用 blinatumomab，而本品納入給付後會與 blinatumomab 競爭市場。因建議者於建議給付規範中限制本品應使用於計畫進行造血幹細胞移植之患者，本報告認為此假設應屬合理。建議者假設本品之市佔率在可接受範圍，但本報告認為市佔率具有不確定性，將另外以高市佔與低市佔進行敏感度分析。本報告重新推估後，本品使用人數約為第一年 6 人至第五年 20 人之間。
- (2) Ph+病人：建議者假設在原情境中 Ph+型患者因 TKI 治療無效 100%會使用標準化療，在患者適合進行造血幹細胞移植之下，本品納入給付後將 100%取代化療以提高患者完全緩解率，因此假設應屬合理。本報告重新推估後，本品使用人數約為第一年 13 人至第五年 15 人之間。
- (3) 以上兩者合計，本品使用人數約為第一年 19 至第五年 35 人之間。

4. 本品年度藥費：

- (1) Ph-病人：根據建議者提出之本品建議給付價格，並參考仿單劑量，限制兩個療程下約使用本品 8 小瓶，本報告依前述病人數重新估算後，本品年度藥費約為第一年 1,820 萬元至第五年 6,080 萬元間。
- (2) Ph+病人：同上價格與使用劑量，本報告依前述病人數重新估算後，本品年度藥費約為第一年 3,950 萬元至第五年 4,560 萬元間。
- (3) 以上兩者合計，本品年度藥費約為第一年 5,770 萬元至第五年 1 億 640 萬元間。

5. 被取代藥品年度藥費：

- (1) Ph-病人：建議者提出本品將取代 blinatumomab 部分市場，blinatumomab 費用參考健保給付價格，限兩個療程、依照仿單劑量約 56 小瓶，本報告認為

- 建議者估算方式在可接受範圍。本報告依前述病人數重新推估後，被取代藥品費用約為第一年 2,070 萬元至第五年 6,920 萬元間。
- (2) Ph+病人：建議者提出本品將完全取代 FLAG、MXN/Ara-C 以及 HIDAC 等化學治療組合，本報告認為建議者估算方式在可接受範圍。本報告依前述病人數重新推估後，被取代藥品費用約為第一年 70 萬元至第五年 80 萬元間。
 - (3) 以上兩者合計，被取代藥品費用約為第一年 2,140 萬元至第五年 7,000 萬元間。
6. 被取代非藥品治療之年度費用節省：在三種不同治療藥物中，建議者預估本品為住院天數 17 天、標準化療為 29 天、blinatumomab 為 56 天，依照健保資料庫分析復發型或頑固型患者 B 細胞成人 ALL 患者，住院費用扣除化療費用後平均約 12,471 元。其中使用本品的平均住院天數在臨床試驗 INO-VATE ALL 中估計為 25.7 天，也是建議者在國內藥物經濟學研究所使用的基礎值分析參數，但在財務影響分析時使用 17 天可能會低估可能的醫療費用。因此本報告對於使用本品的住院天數將改以 25.7 天作為基礎值分析參數，另以 17 天至 30 天(建議者在國內藥物經濟學研究中設定的最大值)進行敏感度分析。本報告依前述病人數重新推估後，被取非藥品治療費用如下：
- (1) Ph-病人：約為第一年 230 萬元至第五年 760 萬元間。
 - (2) Ph+病人：約為第一年 50 萬元至第五年 60 萬元間。
 - (3) 以上兩者合計，約為第一年 280 萬元至第五年 820 萬元間。
7. 財務影響：
- (1) Ph-病人：本報告重新推估後，以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年節省 250 萬元至第五年節省 840 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年節省 480 萬元至第五年節省 1,590 萬元間。
 - (2) Ph+病人：本報告重新推估後，以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 3,883 萬元至第五年 4,480 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 3,829 萬元至第五年 4,418 萬元間。
 - (3) 以上兩者合計，以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 3,630 萬元至第五年 3,650 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 3,350 萬元至第五年 2,830 萬元間。
8. 敏感度分析：建議者僅針對本品高市場滲透率 50% 至 70% 進行情境敏感度，由於本品在同療程下之藥費比 blinatumomab 較低，因此本品市佔率在 Ph-病患中越高，則財務影響越小；反之，本品之市佔率越低，則財務影響越大。由於市佔率屬於高度不確定參數，本報告擬分別以高市佔與低市佔進行敏感

度分析。此外，本報告另考量復發型或頑固型 B 細胞成人 ALL 中可能計畫進行造血幹細胞之比例、本品住院天數等參數之不確定性進行敏感度分析，各參數之敏感度分析結果如下表所示：

敏感度分析參數	健保總額觀點之財務影響 (第一年至第五年)
計畫造血幹細胞之移植比例	
40%	2,550 萬元至 2,260 萬元
60%	3,860 萬元至 3,310 萬元
Besponsa 在 Ph-患者市佔率	
高市佔 (50%至 70%)	2,720 萬元至 2,430 萬元
低市佔 (10%至 50%)	3,590 萬元至 3,070 萬元
使用 Besponsa 治療住院天數	
17 天	3,150 萬元至 2,450 萬元
30 天	3,450 萬元至 3,010 萬元

七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討單獨使用本品相較於標準化療組合，用於治療患有復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患之成本效用分析。研究結果顯示，相較於使用標準化療組合，使用本品治療 ALL 成人病患之 ICER 值為平均每增加一 QALY 預估會增加約 230 萬元之健保醫療費用。本報告認為該研究主題與研究設計大致符合建議者主張，研究架構完整，對於模型所採用的假設與參數多有詳細說明，惟有部分疑義與限制，可能使分析結果在反映我國情境上有不確定性或有資訊受限情形，但整體而言，該份報告之資訊參考程度尚稱充分。
2. 目前英國 NICE、加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 均已就本品發表醫療科技評估報告，惟澳洲 PBAC 至 2019 年 1 月 31 日止尚未查獲報告。已發表報告的 HTA 組織均建議使用本品用於治療復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患，且在降價以改善成本效益的前提下建議給付。其中 SMC 建議限給付於有計畫進行造血幹細胞移植的病人，而 NICE 與 CADTH 並無此限制。
3. 在財務影響分析方面，建議者預估本品納入健保給付後使用人數約為第一年 13 人至第五年 34 人，年度藥費約為第一年 3,890 萬元至第五年 1 億 340 萬元，扣除被取代藥品治療與相關醫療費用後之財務影響，以健保藥費預算觀點分析約為第一年 1,850 萬元至第五年 2,000 萬元，以健保總額預算觀點分析約為第一年 1,470 萬元至第五年 690 萬元。本報告認為建議者提出的財務影響分析架構大致清楚，但病人數推估部分並未詳加說明，對於財務影響預估具有不確定性。
4. 本報告在諮詢臨床專家意見以及參考相關文獻後，重新預估本品納入健保的財務影響。本品納入給付後，使用人數約為第一年 19 人至第五年 35 人之間，本品年度藥費約為第一年 5,770 萬元至第五年 1 億 640 萬元間。以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 3,630 萬元至第五年 3,650 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 3,350 萬元至第五年 2,830 萬元間。
5. 本報告對於復發型或頑固型 CD22 陽性 B 細胞前驅因子之 ALL 成人病患符合接受造血幹細胞移植的比例、本品在 Ph-患者市佔率以及使用本品的住院天數等不確定性高之參數進行敏感度分析。綜合考量各敏感度分析的結果，本品納入給付對健保總額財務影響為第一年約 2,550 萬元至 3,860 萬元間，至第五年約 2,260 萬元至 3,310 萬元間。

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 2019 年 5 月份專家諮詢會議審議，初步結論為建議納入健保給付，並將建議者建議之具費城染色體陽性（Ph+）患者應至少對一種酪胺酸激酶抑制劑（TKI）治療無效給付條件，調整為應至少使用過兩種 TKI 藥物治療無效。查驗中心依據健保署核算支付價格，以及審議通過後之給付規定，重新計算本品之財務影響。本品納入給付後，使用人數約為第一年 15 人至第五年 30 人之間，本品年度藥費約為第一年 4,560 萬元至第五年 9,120 萬元間。以健保藥費觀點預估時，財務影響約為第一年 2,440 萬元至第五年 2,150 萬元間；以健保總額觀點預估時，財務影響約為第一年 2,180 萬元至第五年 1,350 萬元間。調整本品住院天數、本品用於 Ph- 患者市佔率以及計畫進行 HSCT 比例等參數進行敏感度分析，財務影響約為第一年 1,540 萬元至 2,410 萬元之間，第五年約為 960 萬元至 1,590 萬元之間。

參考資料

1. 白血病治療準則. 臺北榮總血液科.
<https://wd.vghtpe.gov.tw/hemaonco/Fpage.action?fid=3085>. Published 2016.
Accessed Feb 1, 2019.
2. Bespona. European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bespona>. Accessed
Feb 1, 2019.
3. NCCN Guideline: Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2018. NCCN.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Published 2018.
Accessed 2019.02.01.
4. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC. Published 2018.
Accessed 2018.11.20.
5. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919. Published 2019. Accessed 2019.02.01.
6. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed
2019.02.01.
7. Bespona for Acute Lymphoblastic Leukemia. CADTH.
<https://cadth.ca/bespona-acute-lymphoblastic-leukemia-details>. Accessed Feb
1, 2019.
8. Recommendations made by the PBAC - November 2018. Australian
Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-november-2018>. Published 2018. Accessed,
2019.02.01.
9. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute
lymphoblastic leukaemia. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541>.
Accessed Feb 1, 2019.
10. inotuzumab ozogamicin (Bespona). SMC.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inotuzumab-ozogamicin-in-bespona-fullsubmission-132818/>. Accessed Feb 1, 2019.
11. Jabbour EJ, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE. *Cancer* 2018; 124(8):

- 1722-1732.
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 2017; 4(8): e387-e398.
 13. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 740-753.
 14. Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018; 124(10): 2151-2160.
 15. Latimer NR. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.
 16. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, et al. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1241-1249.
 17. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijsen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015; 13: 181.
 18. 民國 105 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Accessed Jan 31, 2019.
 19. 105 年度全民健康保險醫療統計年報. 衛生福利部統計處.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-3717-113.html> Accessed Jan 31, 2019.
 20. 民國 101 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5190>. Accessed Jan 31, 2019.
 21. 民國 102 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Accessed Jan 31, 2019.
 22. 民國 103 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Accessed Jan 31, 2019.
 23. 民國 104 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed

Jan 31, 2019.

24. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jan 31, 2019.
25. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 32 次(107 年 6 月)會議紀錄.
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yNTk4Mi%2fpmYTpjIQucGRm&n=6ZmE6YyELnBkZg%3d%3d&ico%20=.pdf>. Accessed Jan 31, 2019.
26. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1627-1642.

附錄

附錄一 療效評估文獻回顧搜尋策略

PubMed

ID	搜尋 (日期：2019/2/10)	篇數
#1	"acute lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[MeSH Terms] OR ("precursor"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia-lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields]	39,820
#2	"Inotuzumab Ozogamicin"[Supplementary Concept] OR "Inotuzumab Ozogamicin"[All Fields] OR "Inotuzumab ozogamicin"[All Fields]	148
#3	#1 AND #2 AND	83
#4	#3 AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	6
	Selected	2

Embase

ID	搜尋 (日期：2019/2/10)	篇數
#1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp/mj OR 'acute lymphoblastic leukemia'	70,442
#2	'inotuzumab ozogamicin'/exp/mj	196
#3	#1 AND #2	143
#4	#3 AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [article]/lim	5
	Selected	4

Cochrane Library

ID	搜尋 (日期：2019/2/10)	篇數
#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1001
#2	(inotuzumab ozogamicin):ti, ab, kw	46
#3	#1 AND #2	5
	Selected	2

附錄二、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019/1/31	1	"acute lymphoblastic leukaemia"[All Fields] OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[MeSH Terms] OR ("precursor"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia-lymphoma"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "lymphoblastic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "acute lymphoblastic leukemia"[All Fields]	39,809
		2	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	26,676
		3	"Inotuzumab Ozogamicin"[Supplementary Concept] OR "Inotuzumab Ozogamicin"[All Fields] OR "inotuzumab ozogamicin"[All Fields] OR "besponsa"[All Fields]	149
		4	"economics"[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]	793,062
		5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	4
Cochrane Library	2019/1/31	1	(acute lymphoblastic leukemia) and (inotuzumab ozogamicin) and cost	3
Embase	2019/1/31	1	acute lymphoblastic leukemia	73,441
		2	inotuzumab ozogamicin	715
		3	cost	812,695
		4	#1 AND #2 AND #3	16
CRD	2019/1/31	1	(acute lymphoblastic leukemia) AND (inotuzumab ozogamicin) AND (cost) IN HTA	0
INAHTA	2019/1/31	1	(acute lymphoblastic leukemia) and (inotuzumab ozogamicin) and cost	0