

億珂[®] 膠囊 140 毫克(Imbruvica[®] Capsules 140 mg)

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	Imbruvica	成分	ibrutinib
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	140 mg 膠囊		
主管機關許可適應症	根據衛生福利部在民國 104 年 10 月 27 日的函文（部授食字第 1036071842 號），說明核定之適應症為： 適用於對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。		
建議健保給付之適應症內容	限用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人。 (查驗中心註：200.4/C83.1)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>(1) 需經事前審查核准後使用。</u> <u>(2) 每次申請事前審查之療程以三個月為限，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。</u> <u>(3) 若疾病進展或因無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。</u>		
建議療程	每日一次，口服 560 毫克（四顆 140 毫克膠囊）		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：查驗中心認為 ibrutinib 沒有適當的療效參考品。至於核價參考品方面，本品係以第一類新藥申請收載，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，則查驗中心認為本品無最合適之核價參考品，但若比較其他臨床治療選項，可以化療藥物

bortezomib 為最相近的參考品選擇。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

Ibrutinib 相對療效的實證資料主要來自於 PCYC-1104-CA 試驗，為一項在美國、德國、波蘭、和英國等四國 18 所臨床中心所執行的開放作業方式、非隨機分派、單一治療組之第二期臨床試驗。共有 111 位病人（接受過 1 至 5 種處方，且對最後處方顯示未達部分反應或仍顯示惡化）至少接受 1 劑 ibrutinib 560 mg/day 治療，療程中位數為 9 個療程，中位數時間為 8.3 個月，其中治療超過 1 年者占 46%，≥ 2 年者占 20%。主要療效指標為整體反應率（ORR）。

- (1) 追蹤中位數在 15.3 個月的時候，整體反應率（ORR）為 68%，包括 47%達到部分反應（PR）和 21%達到完全反應（CR）；在 26.7 個月的時候，ORR 為 67%，包括 44%達到 PR 和 23%達到 CR。
- (2) 次要療效指標：追蹤 26.7 個月時，對治療有反應的持續時間（RD）為 17.5 個月，開始治療至有反應的中位數時間為 1.9 個月（範圍介於 1.4 至 13.7 個月），估計無惡化存活期（PFS）中位數時間為 13 個月（95% CI: 7.0~17.5 個月），中位數整體存活期（OS）為 22.5 個月（95% CI: 13.7~尚未達到）。
- (3) 安全性指標：常見（> 20%）的非血液學不良反應包括腹瀉、疲憊、噁心、呼吸困難、便秘、上呼吸道感染、周邊水腫、嘔吐、食慾降低、咳嗽等。追蹤至 26.7 個月時，第 3 至第 5 級嚴重度感染症的發生率占 28%，肺炎最常見（占 8%）；第 3 至第 5 級嚴重度的出血占 6%，包括血尿（2%）、硬膜下血腫（2%）、創傷性血腫（1%）；第 3 至第 5 級嚴重度的血液學不良反應包括嗜中性白血球減少（17%）、血小板減少（13%）、貧血（11%）。

四、 醫療倫理：無相關系統性彙整的證據可供參考。

五、 成本效益：無國內資料可供參考。

六、 財務衝擊：

建議者估計本品納入健保後第一年到第五年間，在適用 ibrutinib 病人群的市場佔有率介於 45%至 80%，ibrutinib 藥費成本為 2 億 1 千萬至 2 億 4 千萬之間，其所帶來的預算影響約在 1 億 7000 萬至 2 億元間。

查驗中心認為本品取代效果具不確定性，主要理由為無法得知年紀大且已經無法再接受化療之病人、已無後線用藥使用的病人之群體，本品對此二次族群的病人而言，是新增的用藥選擇。查驗中心調整部分參數假設，本品年度藥費為 2 億 2000 萬元至 2 億 5000 萬元之間，預算影響介於 1 億 8000 萬元至 2 億 1000 萬元間。

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
商品名	Imbruvica	
主成分/含量	ibrutinib 140 mg	
劑型/包裝	膠囊/瓶裝 每瓶 90 顆/120 顆膠囊裝	
WHO/ATC 碼	L01XE27	
主管機關許可適應症	適用於對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人	
健保給付 條件	擬訂中	
健保給付價	擬訂中	
仿單建議 劑量與用法	根據衛生福利部在民國 104 年 10 月 27 日的函文（部授食字第 1036071842 號），說明「用於治療 MCL 的建議劑量為每日一次口服 560 毫克（四顆 140 毫克膠囊）」。	
療程	持續治療	
每療程 花費	擬訂中	
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)	至民國 104 年 12 月 17 日止，查無針對被套細胞淋巴瘤病人群的資料。
PBAC (澳洲)	於民國 104 年 12 月 17 日止，查無針對被套細胞淋巴瘤病人群的資料。
NICE (英國)	備於民國 105 年 2 月會議討論。

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。

【億珂[®]膠囊 140 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 105 年 01 月 13 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

淋巴系統包括淋巴球、淋巴液、淋巴管、淋巴結、扁桃腺、胸腺、脾臟、和骨髓，分布在全身以幫助人體抵抗感染與疾病，為免疫系統的一部分[1, 2]。發生在淋巴系統的癌症稱為淋巴瘤，粗略分為何杰金氏淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）和非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）[1, 2]。我國 2012 年初診斷為 NHL 者共有 2277 人，發生個案數占全部惡性腫瘤的 2.35%，占惡性淋巴瘤的 73.17%，發生率是男性的第 10 位和女性的第 11 位[3]。NHL 因起源於 B 細胞、T 細胞、和自然殺手細胞（natural killer cell, NK-cell）等不同種類淋巴球而有不同的類型[1]，其中以 B 細胞淋巴瘤最多[2]，以我國 2012 年的統計資料為例，B 細胞淋巴瘤約占 NHL 的 83.31%[3]。世界衛生組織（World Health Organization）根據形態學、免疫學、細胞遺傳學、分子生物學、和臨床表現特徵等，再將 B 細胞淋巴瘤細分為數十個亞型，被套細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）即為其中的一種[4]，約占 NHL 的 2% 至 9%[5-7]。

典型的被套細胞淋巴瘤（MCL）具有染色體 11 和 14 異位的情形（標示為 t(11;14)(q13;q32)），進一步導致 cyclin D1 的過度表現，其他免疫表徵包括泛 B

型的表面抗原 CD19、CD20 及 CD22 為陽性，但 CD10 及 CD23 為陰性，此外也會表現泛 T 型的表面抗原 CD5[5, 8]。MCL 好發於成年男性，男女比約為 2:1，中間發病年齡約為 58 歲，大部分在確診時已進展為晚期[8]。臨床表現包括淋巴結和肝脾腫大，並可能侵犯至骨髓和胃腸道，甚至可能會侵犯到中樞神經[8]。

臨床分期

被套細胞淋巴瘤 (MCL) 具有緩慢發展型 (indolent) 和侵襲性 (aggressive) 兩種特性[6]，Ann Arbor 分期法將 MCL 分為第一期至第四期，若有淋巴結外的器官 (extranodal organ) 被侵犯，則另稱為 E 期，各期再依體溫是否有無故超過 38°C 的發燒、夜間盜汗、或六個月內體重減輕 10% 以上等症狀分為 A 或 B 期[2, 7]：

分期	Ann Arbor 分期說明
第一期	只侵犯一個淋巴結或淋巴外部位
第二期	侵犯兩個或以上淋巴結，或至少一個淋巴結加上一局部性淋巴外部位，受侵犯區域仍在橫膈膜同側
第三期	侵犯的淋巴結或淋巴結構分布於橫膈膜兩側，伴隨侵犯局部性淋巴結外區域 (如胸腺、Waldeyer 氏環) 或脾臟
第四期	廣泛性或全身性淋巴外器官受侵犯

上述所有分期皆細分為 A 或 B 症狀，B 症狀為無法解釋的發燒超過 38°C、夜間盜汗、或六個月內體重減輕 10% 以上；若無 B 症狀則為 A。

被套細胞淋巴瘤國際預後指數 (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index, MIPI) 可做為預測治療至失敗的時間 (time to failure, TTF) 和整體存活 (overall survival, OS) 之工具[6]。MIPI 評估的面向包括年齡、ECOG 體能狀態^a、乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 檢驗值與其正常值上限 (upper limit of normal range, ULN) 比、和白血球 (white blood cell, WBC) 計數，總分介於 0 至 11 分，若病人分數在 0 至 3 分則視為低度風險性，在 4 至 5 分視為中度風險性，6 至 11 分視為高度風險性，以下為四項危險因子各分層之計分點數[6, 9]：

分數	年齡	ECOG	LDH/ ULN	WBC (10 ⁹ /L)
0	< 50	0~1	< 0.67	< 6.700
1	50~59	-	0.67~0.99	6.700~9.999

^a 日常體能狀態 (performance status, PS) 是依據美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 的評估方法，有四個等級：0 分指沒有症狀 (normal activity fully ambulatory)；1 分為有症狀，可完全步行，但對生活無影響 (symptoms, but nearly fully ambulatory)；2 分是指躺在床上時間小於 50% (some bed time, but needs to be in bed less than 50% of normal daytime)；3 分是指躺在床上時間超過 50% (needs to be in bed more than 50% of normal daytime)；4 分是指長期臥床 (unable to get out bed)。

分數	年齡	ECOG	LDH/ ULN	WBC (10 ⁹ /L)
2	60~69	2~4	1.00~1.49	10.000~14.999
3	> 69	-	≥ 1.50	≥ 15.000

臨床診療指引

非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 的治療方法包括化學治療、免疫治療、標靶治療、放射線治療、幹細胞移植 (stem cell transplant) [2]。雖然新診斷為被套細胞淋巴瘤 (MCL) 的比率僅占 NHL 的 3% 至 10%，但 MCL 卻是所有 NHL 亞型中預後最差的一型[8, 10]。對於疾病分期第一期和少數第二期被套細胞淋巴瘤 (MCL) 的病人可以放射線治療，其他治療選擇包括化學治療併用 rituximab，此外若病況允許也可考慮強化性化學治療，如 Hyper-CVAD 處方 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone 與 methotrexate, cytarabine 交替治療)、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 或 ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) 併用 rituximab 等處方治療，對初始治療有反應的病人可以考慮接受幹細胞移植[2]，但若治療反應不佳或復發的病人，雖然無標準治療策略[9, 11, 12]，仍可考慮 bendamustine、bortezomib、cladribine、fludarabine、lenalidomide、ibrutinib 等後線的藥物處方，或嘗試參加臨床試驗[2]。經諮詢臨床血液腫瘤專科醫師，表示臨床治療策略會考量病人的年齡、既有疾病、體能狀態，對於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的 MCL 病人，會視病人先前採用的治療處方和腫瘤特性，決定下一步的治療策略，可能採用的處方包括 bendamustine 併用 rituximab、bortezomib 併用 rituximab、或 cyclophosphamide 併用 fludarabine 併用 rituximab。

病人通常對第一線的治療有較高的反應率，但大部分的病人仍可能隨時間而復發或對藥物產生抗性 (chemoresistance)，復發病人的對治療的反應通常不如第一線治療，對治療反應維持的時間也較第一線治療短[10]。針對復發 (relapsed) 或對第一線治療無效 (refractory) 的病人所執行的臨床試驗，經常缺乏大型、隨機分派、對照比較的臨床試驗[10, 11]，以 Njue 等人執行的系統性文獻回顧為例，其蒐尋 1991 年至 2012 年 8 月的臨床研究，在符合納入標準的 59 項研究中，僅有 5 項是隨機分派對照試驗 (randomized controlled trials, RCTs)，1 項比較性試驗，其餘 53 項為單治療組的非比較性試驗，在 RCTs 中僅有 1 項病人數大於 150 人，其餘皆未及 50 人；而 59 項研究中，高達 58% 的研究納入不只 MCL 亞型的 NHL 病人[10]；針對復發或難治型的 MCL 病人，Njue 等人納入的 6 項比較性研究中，有 3 項提供無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和整體存活期 (overall survival, OS) 的分析結果，不管先前病人曾接受過幾種治療處方，研究顯示 PFS 中位數約為 1.8 個月至 15.7 個月，OS 中位數約為 8.8 個月至 36.1 個月 [10]。

以下簡述我國、美國、和歐洲的臨床診療指引。

1. 台灣

於國家衛生研究院公開網頁[13]未查得有關非何杰金氏淋巴瘤或被套細胞淋巴瘤的臨床診療指引或治療共識。此外透過 Google 平台以淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、mantle cell lymphoma 搜尋我國臨床診療指引，於所獲得的各醫院癌症診療指引中，僅馬偕紀念醫院癌症中心（2012 年）、臺北醫學大學臺北癌症中心（2014 年）、財團法人天主教聖馬爾定醫院（2015 年）、衛生福利部屏東醫院（2015 年）說明被套細胞淋巴瘤的治療建議，此 4 份指引皆是以美國國家癌症資訊網（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）的指引做為建議的基礎：

- 馬偕紀念醫院癌症中心《淋巴瘤治療指引》說明第一期和第二期的治療為局部放射線治療，以及 R-Hyper-CVAD、R-CHOP、或 R-EPOCH^b 處方 6 個療程；完全反應（complete response, CR）後復發、部分反應（partial response, PR）或是難治型的病人，建議採救援性（salvage）化學治療。第三期和第四期的治療為 R-Hyper-CVAD、R-CHOP、或 R-EPOCH 處方 3 個療程，達到 CR 反應則延長治療至 6 至 8 個療程，若 PR 則延長治療至 8 個療程，然後觀察或接續鞏固性治療，若復發或為難治型的病人，則採救援性化學治療（bortezomib、bortezomib 併 rituximab、fludarabine, cyclophosphamide^c 併 / 不併 rituximab、fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone^d、rituximab、fludarabine, mitoxantrone, rituximab、thalidomide 併 rituximab、骨髓移植）[15]。
- 臺北醫學大學臺北癌症中心《淋巴瘤》指引說明第一期和第二期的治療為化學治療併或不併放射線治療，或是放射線治療，第三期和第四期的治療為化學治療或觀察，評估治療後反應再考慮第二線化學治療或放射線治療 [16]。
- 財團法人天主教聖馬爾定醫院《血液癌症診療指引》說明第一期和第二期的治療為化學治療併或不併放射線治療，若僅達到部分反應（PR）或疾病穩定（stable disease, SD）或疾病惡化（progression disease, PD），則予第二線化學治療。對於有巨瘤病（bulky disease）的第二期、第三期和第四期的治療，建議給予 3 至 4 個療程的 CHOP 併或不併 rituximab 或 Hyper-CVAD 併或不併 rituximab，若達到部分反應（PR）或疾病穩定（SD）或疾病惡化

^b EPOCH 係指 etoposide、prednisone、vincristine、cyclophosphamide、doxorubicin 處方。

^c Cyclophosphamide (L01AA01) 於我國衛生主管機關許可的適應症為「防治癌症」或「惡性淋巴瘤腫瘤、多發性骨髓瘤、白血病、固體惡性瘤等症之緩解」或「淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發」[14]。

^d Mitoxantrone (L01DB07) 於我國衛生主管機關許可的適應症為「乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症」[14]。

(PD)，則予第二線化學治療，之後視治療反應決定採支持性療法、或其他治療處方、或追蹤觀察[17]。

- 衛生福利部屏東醫院《Non and Hodgkin Lymphoma Treatment Guideline》說明第一期和第二期（局部侵犯）的治療為誘導性治療併或不併 rituximab，若達到完全反應（CR）後復發，先前僅接受放射線治療者續接受誘導性治療，先前已接受化學治療併放射線治療者，則接受第二線治療；若只達到部分反應（PR）或惡化者，先前僅接受放射線治療者續接受誘導性治療，先前已接受化學治療併放射線治療者，則接受第二線治療。第二期、第三期和第四期的治療建議為參加臨床試驗或是接受誘導性治療處方，對某些特定個案或可考慮採取密切觀察的策略；達到完全反應（CR）者可採取高劑量化學治療（high-dose therapy, HDT）合併自體幹細胞移植（autologous stem cell rescue, ASCR），不適合的病人可考慮接受 rituximab 併 CHOP（R-CHOP），後接續 rituximab 的維持性治療，對於達到 CR 後復發的病人，可決定是否參加臨床試驗，或是接受第二線治療處方；僅達到部分反應（PR）或惡化者，可考慮第二線治療，之後視治療反應決定是否參加臨床試驗，或是接受第二線治療處方[18]。

2. 美國

依據美國國家癌症資訊網（NCCN）在 2015 年出版的《Non-Hodgkin's Lymphoma》臨床診療指引[6]，針對被套細胞淋巴瘤（MCL）的治療建議如下：

- 疾病分期第一期和第二期（局部侵犯）的治療：第一線治療建議為放射線治療或化學免疫治療併或不併放射線治療；若達到完全反應（CR），則定期追蹤觀察；若達到 CR 後復發，或是僅達到部分反應（PR）或惡化者：
 - 先前僅採放射線治療者，可接受第一線的誘導性治療（induction treatment），
 - 對先前無論有無經放射線治療而皆採化學免疫治療者，建議參加臨床試驗或接受第二線治療。
- 疾病分期第二期（巨瘤病）、第三期和第四期的治療：這類病人目前尚無標準治療，建議參加臨床試驗，或是接受誘導性治療處方，對某些無症狀、體能狀況良好和低度風險等經過挑選的個案，或可採取密切觀察的策略。對誘導性處方達到完全反應（CR）或有改善的部分反應（PR）者，若適合接受高劑量化學治療（HDT）合併自體幹細胞移植（ASCR）者，可參加臨床試驗或接受 HDT 合併 ASCR，一般 PR 反應者，可考慮接受額外的化學治療以改善治療反應；若在第一線治療緩解後復發，或治療中惡化者，建議參加臨床試驗，若沒有適當的臨床試驗，可考慮接受二線治療。
- 第一線誘導性治療包含積極性治療（aggressive therapy）與保守性治療（less aggressive therapy）。
 - 積極性治療的處方包括併用 HyperCVAD, rituximab 處方、NORDIC 處方（加

重劑量型 CHOP 和 rituximab, 高劑量 cytarabine 交替治療)、CALGB 處方 (rituximab、methotrexate、和增強劑量的 CHOP)、R-CHOP/R-ICE 連續處方、R-CHOP/R-DHAP^e 交替處方；

- 保守性治療的處方包括 BR 處方 (併用 bendamustine, rituximab) 可另加上或不加上 rituximab 做為維持治療、VR-CAP 處方 (併用 bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone)、併用 cladribine, rituximab、R-CHOP 處方、改良式 HyperCVAD 接續 rituximab 維持治療 (針對 65 歲以上病人)。
- 對第一線治療達到緩解的病人，建議符合者接受第一線的 HDT/ASCR 鞏固治療。通常病人在接受鞏固治療前要先接受積極性的誘導治療，不過保守性治療後接續 HDT/ASCR 鞏固治療或 rituximab 的維持治療，可能也會有較長的預後。若不適合接受 HDT/ASCR 治療，假使先前治療對 R-CHOP 達到緩解，則建議 rituximab 做為維持治療 [證據與共識等級 1^f]，接續定期追蹤，假使先前未接受 R-CHOP 或 BR 治療，則定期追蹤；在誘導治療復發後或惡化情況下，建議參加臨床試驗，或接受第二線治療。
- 第二線治療：對誘導治療達到 CR 後復發、或僅達到 PR、或惡化者，適合接受臨床試驗伴隨 HDT/ASCR 或異體造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、免疫治療合併非骨髓破壞式幹細胞救援 (nonmyeloablative stem cell rescue) 或新興藥物治療。基於美國食品藥物管理局已核可 ibrutinib，建議 ibrutinib 可做為復發或無效病人的二線治療選項。若無適合的臨床試驗可做為治療替代，彌漫型大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 的第二線治療併用或不併用 rituximab 之處方，或下列處方也可做為治療選擇：bendamustine 單用或併用 rituximab、bortezomib 單用或併用 rituximab、cladribine^g 單用或併用 rituximab、FC (fludarabine, cyclophosphamide) 單用或併用 rituximab、FCMR (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab)、FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab)、lenalidomide^h 單用或併用 rituximab、PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)ⁱ、PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide)^j 單用或併用 rituximab。
- 對二線治療復發或失敗者，異體移植 (併骨髓摧毀性或減低劑量前置化學療法) 是可行的選擇。

^e DHAP 指 dexamethasone, cytarabine, cisplatin 併用，R-DHAP 指 DHAP 再併用 rituximab。

^f 意指基於高水準的證據，NCCN 專家一致同意該項處置合適。

^g Cladribine (L01BB04) 於我國衛生主管機關許可的適應症為「毛髮狀細胞白血病」[14]。

^h Lenalidomide (L04AX04) 於我國衛生主管機關許可的適應症為「1. Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者。2. Revlimid 可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者」[14]。

ⁱ Pentostatin (L01XX08) 於我國未上市[14]。

^j Procarbazine (L01XB01) 已於 2010 年因許可證未展延逾期而註銷，原適應症為「抗癌細胞」[14]。

3. 歐洲

歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）在 2014 年發表的《Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma》臨床診療指引 [7]，分別就第一線治療和復發疾病提出治療建議，擷錄建議於下：

(1) 第一線治療：

- 疾病分期第一期和第二期：可評估保守性化學治療後接續放射線治療（30 至 36 Gy）的可能性。
 - 少部分侷限性非巨瘤症的第一期和第二期病人，短期的一般誘導性化學治療加上鞏固性放射線治療可能是最適當的選擇[證據強度 IV；建議等級 B]^k。
 - 具高腫瘤負擔或可預期未來預後較差的第一期和第二期病人，適合全身性治療；可視腫瘤位置和預期的副作用來衡量是否給予鞏固性放射線治療[證據強度 IV；建議等級 B]。
- 疾病分期第三期和第四期：年輕病人治療建議為含高劑量 cytarabine 在內的處方，加上 rituximab 和劑量增強治療（dose intensification），如自體幹細胞移植（autologous stem-cell transplantation, ASCT）；老年病人的建議為保守型的免疫化學治療（R-CHOP 或 BR 處方）接續 rituximab 維持性治療。
 - 誘導性治療：對於高腫瘤負擔的所有具症狀和無症狀病人，治療應該再確立診斷當下盡快開始[證據強度 I；建議等級 A]。基於臨床風險因子、症狀、和病人特徵決定治療方法。
 - > 65 歲的病人：多數不符合劑量增強型的處方，若 rituximab 併用化學治療可能改善存活期[證據強度 I；建議等級 A]。建議使用 R-CHOP 或 BR 處方[證據強度 I；建議等級 B]。
 - 虛弱病人：目標在於緩解，可考慮較不激進的免疫化學治療，如 chlorambucil、VADC 處方（vincristine, doxorubicin, oral dexamethasone, chlorambucil）、或 PEP-C（prednisone, etoposide, procarbazine,

^k 證據強度（Levels of evidence）：

第 I 級：Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity；第 II 級：Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity；第 III 級：Prospective cohort studies；第 IV 級：Retrospective cohort studies or case-control studies；第 V 級：Studies without control group, case reports, experts opinions。

建議等級（Grades of recommendation）：

第 A 級：Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended；第 B 級：Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended；第 C 級：Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional；第 D 級：Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended；第 E 級：Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended。

cyclophosphamide)。毒性反應較少的標靶治療可做為選項[證據強度 II；建議等級 B]。單株抗體 (rituximab、放射免疫治療) 只達中等反應率，故不建議採用[證據強度 III；建議等級 B]。

- 鞏固治療/維持治療：R-CHOP 後接續 rituximab 維持治療可改善存活期[證據強度 I；建議等級 A]。化學治療後接續放射免疫治療 (radioimmunotherapy, RIT) 可延長無惡化存活期，但效益不如 rituximab 維持治療[證據強度 II；建議等級 B]。
- ≤ 65 歲的病人：對適合的病人給予自體幹細胞移植 (ASCT) 的加強性治療方法，另加上 rituximab 治療可以誘導較高的治療反應和存活率[證據強度 I；建議等級 B]。包含 cytarabine 在內的誘導性治療可延遲面臨治療失敗的時間，並有改善存活期的趨勢[證據強度 I；建議等級 B]；僅單用高劑量 cytarabine 的治療反應率仍不足[證據強度 II；建議等級 D]；因此建議在 R-CHOP 和高劑量 cytarabine 治療後，加上高劑量鞏固性療法和 ASCT。在 ASCT 之前，先予全身性放射線治療 (total body irradiation, TBI) 僅有達到部分反應 (PR) 的好處[證據強度 II；建議等級 B]。R-Hyper-CVAD 處方 (分次 rituximab 併 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone 治療) 與高劑量 methotrexate, cytarabine 交替治療也可達到較高反應率和存活率，但治療相關的毒性反應較高[證據強度 II；建議等級 C]。指引發表當下，尚無以異體移植做為前線治療一部分的支持證據[證據強度 II；建議等級 D]。

(2) 復發後治療：

救援性治療的選擇仰賴病人對先前治療處方的反應。應該考慮併用標靶治療 (bortezomib、ibrutinib、temsirolimus、lenalidomide)。對於年輕病人，應評估異體幹細胞移植的可能性。

- 早期復發 (< 12 至 24 個月) 優先考慮無交叉阻抗的處方 (內含 bendamustine 或高劑量 cytarabine 的處方，如 CHOP 後接續 R-BAC¹，或 R-BAC 後接續 CHOP)。若之前使用含單株抗體類的處方能達到 > 6 至 12 個月的緩解，則應該加上 rituximab 治療[證據強度 IV；建議等級 B]。對於早期復發或治療無效的個案，建議考慮使用較新的標靶治療，ESMO 指引發表當下，temsirolimus 是歐盟唯一核可用於復發性 MCL 的藥品，另美國核可的藥品包括 bortezomib、ibrutinib、lenalidomide，其中 ibrutinib 看起來的反應率最高，但缺乏較長期的證據。以 rituximab 做為維持治療的安全性可接受，對復發性疾病可以延長無惡化存活期與整體存活期[證據強度 I；建議等級 A]。
- 放射免疫 (radioimmunotherapy, RIT) 鞏固治療似乎可以延長緩解期，特別

¹ R-BAC 係指 rituximab、bendamustine、cytarabine 處方。

是針對不符合接受劑量增強治療且伴隨有合併症的老年病人[證據強度 IV；建議等級 B]。

- 年輕病人接受異體幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation) 可達到較長的緩解期，且有治癒的可能性，即使對於早期復發和難治型的病人。對於大多數高齡的病人適合減少劑量的情況[證據強度 IV；建議等級 B]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案建議藥品 Imbruvica[®] capsules 含有 140 mg 的 ibrutinib，是一種小分子布魯頓氏酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制劑，ibrutinib 會與 BTK 活性部位中的半胱氨酸殘基 (cysteine residue) 形成共價鍵，進而抑制 BTK 的酵素活性，阻礙 B 細胞訊息傳遞路徑。Ibrutinib 的 ATC 分類碼為 L01XE27，屬 antineoplastic and immunomodulating agents/ antineoplastic agents/ other antineoplastic agents/ protein kinase inhibitors 類別[19]，同屬 L01XE 分類尚有其他 27 種成分，其中 vandetanib (L01XE12)^m、bosutinib (L01XE14)、ridaforolimus (L01XE19)、masitinib (L01XE22)、dabrafenib (L01XE23)、ponatinib (L01XE24)、trametinib (L01XE25)、cabozantinib (L01XE26)、ceritinib (L01XE28) 於我國皆未上市；imatinib (L01XE01)、gefitinib (L01XE02)、erlotinib (L01XE03)、sunitinib (L01XE04)、sorafenib (L01XE05)、dasatinib (L01XE06)、lapatinib (L01XE07)、nilotinib (L01XE08)、everolimus (L01XE10)、pazopanib (L01XE11)、afatinib (L01XE13)、vemurafenib (L01XE15)、crizotinib (L01XE16)、axitinib (L01XE17)、ruxolitinib (L01XE18)、regorafenib (L01XE21) 於我國衛生主管機關的許可適應症皆不是用於治療被套細胞淋巴瘤；僅 temsirolimusⁿ (L01XE09) 核可用於治療「用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤」[14]，惟此適應症於健保未收載[20]。

以「被套」查詢《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁的適應症欄位，查得 2 種成分藥品，包括 temsirolimus 和 bortezomib，其中 temsirolimus 健保未收載本案建議的適應症，bortezomib 許可用於治療「被套細胞淋巴瘤」，並為健保用藥，給付的病人群為「曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人」。另以「淋巴瘤」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為未註銷，限制許可證種類為藥品，結果查得 12 種成分 (doxorubicin、epirubicin、chlorambucil、daunorubicin、vincristine、fludarabine、

^m 括弧內為 ATC 分類碼。

ⁿ temsirolimus (L01XE09) 許可證適應症內容為「治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：(1)距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年、(2)Karnofsky Performance scale (KPS)界於 60 至 70 之間、(3)血色素低於正常值、(4)矯正後血鈣值超過 10mg/dl、(5)乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限、(6)超過一個以上的器官有轉移病灶。用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤。」

busulfan、temsirolimus、bendamustine、bortezomib、rituximab、interferon alpha-2A) 的 37 項藥品可用於治療非何杰金氏症淋巴瘤相關的疾病，其中 chlorambucil (L01AA02)、bendamustine (L01AA09)、fludarabine (L01BB05)、vincristine (L01CA02)、doxorubicin (L01DB01)、rituximab (L01XC02) 等亦為臨床診療指引的建議處方用藥。再以「淋巴瘤」查詢，獲得 2 種成分(human immunoglobulin 和 ifosfamide) 5 個品項藥品，其中 human immunoglobulin 的適應症病人群為慢性淋巴瘤，僅 ifosfamide (L01AA06) 適用於惡性淋巴瘤，亦為臨床診療指引建議處方藥品，收載於我國健保用藥清單，未另定給付條件（請參見表三）。

綜合臨床診療指引的建議，對於復發或治療失敗的 MCL 病人之處方選擇，以及臨床血液腫瘤專科醫師的意見，除病人年齡、既有疾病、體能狀態之外，尚須考量先前曾經治療過的藥品與處方，可能的處方包括 FC (fludarabine, cyclophosphamide) 併 / 不併 rituximab、FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab)、FCM (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) 併 / 不併 rituximab、bendamustine 併或不併 rituximab、cladribine 併或不併 rituximab、thalidomide 併 rituximab、PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)、PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) 併或不併 rituximab、bortezomib 併或不併 rituximab、lenalidomide 併/不併 rituximab、temsirolimus、ibrutinib，上述處方藥品中，pentostatin 於我國未上市、procarbazine 的許可證逾期註銷，另 mitoxantrone、cladribine、thalidomide、lenalidomide、和 temsirolimus 於我國無治療 MCL 或 NHL 的適應症，餘 fludarabine, cyclophosphamide 或 bendamustine 或 bortezomib (併或不併 rituximab)，以及 ibrutinib 等處方許可用於治療 MCL，再考量現行健保給付條件收載 fludarabine 治療「低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人」、bendamustine 治療「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」、bortezomib 治療「曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的被套細胞淋巴瘤病人」，因此 fludarabine、bendamustine、bortezomib (無論併或不併 rituximab) 或可做為 ibrutinib 的療效參考品，惟當前尚無各藥品之間的直接比較隨機分派臨床試驗。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市[14]與健保給付狀況[20]

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[14]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[20] (請詳見附錄一或原文)
L01XC02 rituximab	<p>非何杰金氏淋巴瘤：用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。</p> <p>類風濕性關節炎：(略)</p> <p>慢性淋巴球性白血病：(略)</p> <p>肉芽腫性血管炎(GPA) (Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA): (略)</p>	270 注射劑	10 mg/mL	<p>限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。 2.併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。 3.併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。 4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。 5.慢性淋巴球性白血病：(略) 6. (略)
L01XE09 temsirolimus	<p>治療晚期腎細胞癌；(略)</p> <p>用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤。</p>	270 注射劑	25 mg/mL	<ol style="list-style-type: none"> 1.需經事前審查核准後使用，每次給付 3 個月藥量，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。 (1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。 (2)需具有下列六個風險因子中至少 3 個以上因子：(略)

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[14]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[20] (請詳見附錄一或原文)
				(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。 2.病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。
L01XX32 bortezomib	1.Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma)病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。 2.被套細胞淋巴瘤 Muantle Cell Lymphoma (MCL) 病人。	243 凍晶 注射劑	3.5 mg/vial (1.0 mg/mL)	1.合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(略) 2.曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人： (1)每人以 8 個療程為上限。 (2)每日最大劑量 1.5mg/m ² /day；每個療程第 1, 4, 8, 11 日給藥。 (3)使用 4 個療程後需再評估，確定有效後，則可再使用 4 個療程。 (4)需經事前審查核准後使用。
L01AA02 chlorambucil	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤。	116 膜衣錠	2 mg/tablet	無另定給付條件。
L01AA06 ifosfamide	支氣管癌、睪丸癌、軟組織肉瘤 (平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟骨肉瘤) 骨肉瘤、乳癌、子宮內膜癌、腎上腺癌及惡性淋巴瘤之緩解。	240 乾粉 注射劑	0.5 gm/vial 1 gm/vial 2 gm/vial	無另定給付條件。
L01AA09	1.Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球	270 注射	25 mg/vial	1.以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[14]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[20] (請詳見附錄一或原文)
bendamustine	白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)。 2.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。	劑		白血病患者(CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等)相關疾病之 CLL 病人。 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.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。 4.不得與 fludarabine 合併使用。 5.須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個(月)療程。
L01BB04 cladribine	毛髮狀細胞白血病。	270 注射劑	1 mg/mL	無另定給付條件。
L01BB05 fludarabine	用於 B 細胞慢性淋巴性白血病(CLL)病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤(LG-NHL)病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (ALKYLATING AGENT)的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病	243 凍晶注射劑 116 膜衣錠	50 mg/vial 10 mg/tablet	1.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 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

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[14]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[20] (請詳見附錄一或原文)
	<p>又繼續惡化的病人。</p> <p>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。</p> <p>用於治療已使用過任一化學治療無效或復發之低惡性度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (Indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma) 之第二線療法。(此項僅為膜衣錠適應症)</p>			<p>(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癍症等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。</p> <p>(2) 每次申請最多六個 (月) 療程，再次申請以三個療程為限。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使用。</p>
L01CA02 vincristine	<p>可單獨使用或與其他化療藥品一起併用治療以下疾病： 1. 急性淋巴球性白血病 2. 惡性淋巴瘤，包括霍杰金與非霍杰金氏淋巴瘤 3. 小細胞肺癌 4. 伊汶氏肉瘤、胚胎型橫紋肌肉瘤、威爾姆氏腫瘤及神經母細胞瘤。</p>	270 注射劑	1 mg/vial 1mg /mL	無另定給付條件。
L01DB01 doxorubicin	<p>急性性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。</p>	243 凍晶注射劑	2 mg/mL	無另定給付條件。

ATC 分類碼 成分名[19]	我國許可適應症[14]	劑型	單位含量	健保現行給付條件[20] (請詳見附錄一或原文)
L01DB02 daunorubicin	急性之白血球過多症、慢性之骨髓白血病、淋巴瘤、交感神經之母細胞瘤、橫紋肌之肉瘤。	243 凍晶 注射劑	20 mg/vial	無另定給付條件。
L01DB03 epirubicin	乳腺癌、惡性淋巴瘤、軟組織肉瘤、胃癌、肺癌、卵巢瘤。	270 注射劑 243 凍晶 注射劑	2 mg/mL	無另定給付條件。
L04AX02 thalidomide	治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 pamidronate 併用骨髓移植後之治療。	130 膠囊劑	50 mg/capsule	治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。
L04AX04 lenalidomide	1. Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者。 2. Revlimid 可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者。	130 膠囊劑	5, 10, 15, 25 mg/capsule	1.與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。(略) 2.須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。 3.本品不得與 bortezomib 合併使用。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2015 年 12 月 17 日止，尚無被套細胞淋巴瘤病人群之相關報告或給付規定。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 12 月 17 日止，尚無被套細胞淋巴瘤病人群之相關報告或給付規定。
NICE (英國)	預計於 2016 年 2 月會議討論。
其他實證資料	於 2015 年 12 月 17 日止，於 SMC (蘇格蘭) 查無相關的醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	受理案件後 10 天收到完整送審資料。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

2015 年 12 月 17 日搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 的公開網頁，ibrutinib 經加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 評價流程，接受若其成本效果調整至可接受的範圍，推薦 ibrutinib 用於慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 或小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 的病人群[21]；惟尚查無針對被套細胞淋巴瘤病人群的報告。

(二)PBAC (澳洲)

2015 年 12 月 17 日搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 的公開網頁，僅查獲一則 ibrutinib 用於慢性淋巴球白血病 (CLL) 或小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 病人群的會議結果，2015 年 7 月委員會的會議結論並未推薦 ibrutinib[22]；未查獲針對被套細胞淋巴瘤病人群的相關報告或給付規定。

(三)NICE (英國)

2015年12月17日搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)公開網頁，截至4月該網頁提供的最後更新日期，顯示NICE正以單一科技評價(single technology appraisal, STA)的方式，進行ibrutinib用於治療復發或治療無效的被套細胞淋巴瘤評估與審查，由於此適應症第三期臨床試驗的結果未出爐，評價委員會(appraisal committee)考量此重要且最穩健的證據須要納入討論，因此延後會議至2016年2月，當前尚未有最終會議結果公布[23]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2015年12月17日搜尋蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)公開網頁，查無ibrutinib的相關評估報告或給付建議[24]。

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：對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人(先前接受過至少一種治療方式) 排除條件：無設限
Intervention	ibrutinib (560 mg/day)
Comparator	無設限
Outcome	納入條件：整體存活期(overall survival)、無惡化存活期(progression free survival)、整體反應率

	(overall response rate)、不良事件發生率(adverse event)、嚴重不良事件發生率(serious adverse event) 排除條件：非臨床指標
Study design	納入條件：納入隨機分派對照試驗的系統性文獻回顧研究、隨機分派對照試驗、第三期臨床試驗、或第二期臨床試驗 排除條件：無法獲得全文、無法判斷研究品質和無足夠試驗資訊與數據可供佐證之論文。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 11 月 30 日，以 ibrutinib 和 mantle cell lymphoma 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二，經標題、摘要、或全文瀏覽後排除之論文請參見附錄三。

(2) 搜尋結果

在系統性文獻方面搜尋 Cochrane Library、PubMed、和 Embase 電子資料庫平台，各獲得 0 篇、2 篇、2 篇論文，惟皆不符合上述 PICOS 條件，故予排除。

在臨床試驗方面搜尋 Cochrane Library、PubMed、和 Embase 電子資料庫平台，各獲得 3 篇、4 篇、5 篇論文，排除 4 篇重複的論文後，符合上述 PICOS 條件者有 2 篇論文[25, 26]，皆屬同一項第二期臨床試驗 (PCYC-1104-CA^o) 的研究論文，其中 1 篇為追蹤 15.3 個月中位數的結果[26]，1 篇為追蹤 26.7 個月中位數的結果[25]。

另以 ibrutinib 和 mantle cell lymphoma 做為關鍵字搜尋美國臨床試驗登錄資料庫 (ClinicalTrials.gov)，並限制為第三期臨床試驗，結果獲得 2 項進行中的第三期隨機分派對照臨床試驗 (請參見表四) [27]，惟結果皆尚未公開發表。此兩項臨床試驗亦登錄於我國台灣藥品臨床試驗資訊網[28]。

綜合上述，目前並無 ibrutinib 比較其他有效藥品或治療 (active control) 的隨機分派對照試驗療效數據。

^o 美國 ClinicalTrials.gov 臨床試驗登錄資料庫的編號為 NCT01236391。

表四 ibrutinib 於 ClinicalTrials.gov 登錄之隨機分派對照第三期臨床試驗

試驗編號	標題	對照組	主要療效指標	估計完成日
PCI-32765MCL3001 NCT01646021	Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy	Temsirolimus	無惡化存活期	2016 年 11 月 (估計主要療效指標完成日: 2015 年 6 月)
PCI-32765MCL3002 NCT01776840	A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma	Placebo (背景治療為 bendamustine 和 rituximab)	無惡化存活期	2019 年 10 月 (估計主要療效指標完成日: 2018 年 3 月)

以下彙整並擷錄 PCYC-1104-CA 試驗文獻的內容與結果[25, 26, 29]：

研究設計

PCYC-1104-CA 試驗是一項在美國、德國、波蘭、和英國等四國 18 所臨床中心所執行的開放作業方式 (open-label)、非隨機分派、第二期臨床試驗。在 2011 年 2 月 15 日至 2012 年 3 月 21 日間，115 位病人依有接受過 bortezomib 治療 (定義為接受過 ≥ 2 療程) 或未接受過 bortezomib 治療 (定義為接受過 < 2 療程) 分組納入，其中有接受過 bortezomib ≥ 2 療程治療的病人有 50 位，7 位僅接受 < 2 療程，58 位從未接受過 bortezomib 治療，但有 3 位病人因病情快速惡化而未接受 ibrutinib 治療，另有 1 位病人因管理因素未接受 ibrutinib 治療。總計 111 位病人至少接受 1 劑 ibrutinib 治療，病人接受 ibrutinib 的療程中位數為 9 個療程 (範圍介於 1 至 24)。

主要療效指標為整體反應率 (overall response rate, ORR)，係依據修訂後的非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 國際工作小組標準 (International Working Group Criteria, IWGC) 評估為部分反應 (PR) 或完全反應 (CR) 的比率。次要療效指標包括

反應持續時間 (response duration, RD)、無惡化存活期 (PFS)、整體存活期 (OS)、和安全性數據。反應持續時間 (RD) 係指達到 IWGC 所定義的反應後，治療反應持續至客觀性證據顯示復發或惡化的時間；無惡化存活期 (PFS) 係指首次給予 ibrutinib 治療至淋巴瘤惡化或因任何原因死亡的時間；整體存活期 (OS) 係指首次給予 ibrutinib 治療至死亡的時間。病人數估計和統計分析採用 Simon 二階段試驗設計法。

受試對象：病理診斷為被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)，且 cyclin D1 過度表現或染色體 11 與 14 異位，腫瘤大小可被測量 (淋巴結直徑 ≥ 2 cm)。

- 年齡大於 (含) 18 歲；
- ECOG^P 體能狀態 ≤ 2 分
- 病人至少接受過 1 種治療，但不超過 5 種治療處方；對最後的治療處方顯示未達部分反應或較佳反應，或最後治療處方後，仍顯示惡化；
- 器官功能正常；

排除標準

- 在 ibrutinib 首次劑量使用前，3 週內曾接受化學治療，6 週內曾接受 nitrosourea 類藥品治療，4 週內曾接受抗體類的抗腫瘤治療，10 週內曾接受放射免疫或毒素免疫治療，3 週內曾接受放射治療，或 2 週內曾接受重大手術。
- 任何危及生命的疾病，研究人員認為可能危及病人安全或可能干擾 ibrutinib 吸收和代謝的健康狀態或器官障礙。
- 臨床顯著的心血管疾病，如在篩選前 6 個月內發生不受控制或症狀性的心律不整、鬱血性心衰竭、心肌梗塞，或是紐約心臟協會心臟功能分級 (New York Heart Association Functional Classification) 為第 3 或 4 級的心臟疾病。
- 營養吸收障礙症候群 (malabsorption syndrome)、顯著影響胃腸道功能的疾病、胃或小腸切除或潰瘍性結腸炎、有症狀的發炎性腸道疾病、部份或完全性腸道阻塞。
- 實驗室檢驗項目異常：除非骨髓受侵犯，否則絕對嗜中性白血球數 (absolute neutrophil count, ANC) $< 0.75 \times 10^9/L$ 和血小板數 $< 50 \times 10^9/L$ ；血清天門冬酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST) 或丙胺酸轉胺酶 (alanine

^P 日常體能狀態 (performance status, PS) 是依據美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group) 的評估方法，有六個等級：0 分指行動自如 (fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction)；1 分指激烈活動的能力受限，但行走、輕量或久坐的工作與家事不受影響 (restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work)；2 分是指行走和日常生活可以自理，雖不是任何工作都能行動自如，但占 50% 以上的清醒時間 (ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours)；3 分是指自理能力有限，清醒時仍約有 50% 以上的時間須於床上或輪椅上活動 (capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours)；4 分是指完全無法自理，所有活動完全侷限於床上或輪椅上 (completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair)；5 分意指死亡[30]。

aminotransferase, ALT) 大於正常值上限 3 倍或以上，肌酸酐值高於正常值上限 2 倍以上。

治療方式：所有病人接受 ibrutinib 560 mg 單方治療直至疾病惡化或出現無法接受的不良反應為止。出現任何 ≥ 3 級嚴重度的非血液學不良反應時停藥，14 天內若不良反應完全解決或減緩為第 1 級或基礎值時，則治療重新開始。若研究人員評估不良反應與 ibrutinib 無關，則 ibrutinib 可以自 560 mg 重新開始，若又出現不良反應，則減量至 420 mg；若評估與 ibrutinib 有關，則自 420 mg 重新開始。

研究結果

- A. 病人年齡中位數為 68 歲（範圍介於 40 至 84 歲），男性占 77%。ECOG 體能狀態分數 0 或 1 分者占 89% (99/111)，2 分者占 10% (11/111)，有 1 位大於 2 分。經被套細胞淋巴瘤國際預後指數 (MIPI) 評估為低度風險性的比率為 14%、中度風險性占 38%、高度風險性占 49%。有巨大腫瘤者（腫瘤直徑至少 10 公分）占 8%；至少有 1 顆淋巴結 ≥ 5 cm 者占 39%；晚期性疾病者（骨髓或淋巴結外受侵犯）占 72%。進入試驗前接受的處方中位數為 3 種（介於 1 至 5 種）， ≥ 3 種者占 55% (61/111)；先前處方以 rituximab 或含 rituximab 的處方占最多 (89%)，其他依序包括 Hyper-CVAD (30%)、lenalidomide (24%)、和幹細胞移植 (11%)。屬難治型者（對進入試驗前最後的治療缺乏至少為部分反應的療效）占 45%。（請參見附錄四）
- B. 111 位病人接受 ibrutinib 的療程中位數為 9 個療程（範圍介於 1 至 24）[26]。治療長度中位數為 8.3 個月，治療超過 1 年者占 46% (51/111)，至少 2 年或以上者占 20% (22/111) [25]。
- C. 追蹤中位數在 15.3 個月的時候（介於 1.9 和 22.3 個月），有 65 位病人停止治療，其中 50 位是因病情惡化（2 位發生在首次劑量後的 30 天內），7 位是因病人或研究人員決定（其中 1 位接受幹細胞移植），8 位因不良反應（2 位硬膜下血腫，肺炎、膽紅素上升、敗血症、轉移性腺癌、呼吸衰竭、心跳停止各 1 位）停止治療。追蹤至 26.7 個月中位數時，停止治療的主要原因為病情惡化者占 56%，因不良反應者占 11%、撤回同意書者占 5%、醫師決定者占 3%。
- D. 主要療效指標：（請參見表五）
 - 追蹤中位數在 15.3 個月的時候：整體反應率 (ORR) 為 68%，包括 47% 達到部分反應 (PR) 和 21% 達到完全反應 (CR)。在 43 位至少有 1 顆淋巴結 ≥ 5 cm 的病人中，有 63% (27/43) 對治療有反應。由研究人員評估反應的病人中有 95% 經獨立審查委員會 (independent review committee, IRC) 確認，經由獨立審查委員會 (IRC) 評估的 ORR 為 69%，PR 為 48%，CR 為 21%。

- 追蹤中位數在 26.7 個月的時候：整體反應率（ORR）為 67%，95%信賴區間（confidence interval, CI）介於 57.1%至 75.3%，包括 44%達到 PR 和 23%（95% CI: 15.1%~31.4%）達到 CR。
- E. 次要療效指標：（請參見表五）
- 追蹤中位數在 15.3 個月的時候：估計 75 位對治療有反應的病人之持續時間（RD）為 17.5 個月（介於 0.0 至 19.6 個月）。開始治療至有反應的中位數時間為 1.9 個月，至完全反應的中位數時間為 5.5 個月。獨立審查委員會（IRC）評估的反應持續時間為 19.6 個月。估計無惡化存活期（PFS）的中位數時間為 13.9 個月。分析數據時尚未達到中位數整體存活期（OS），估計約 58%的病人可以達到 18 個月。
 - 追蹤中位數在 26.7 個月的時候：對治療有反應的持續時間（RD）為 17.5 個月（95% CI: 14.9~無法估計）。開始治療至有反應的中位數時間為 1.9 個月（範圍介於 1.4 至 13.7 個月），至完全反應的中位數時間為 5.5 個月（範圍介於 1.7 至 24.7 個月）。估計無惡化存活期（PFS）中位數時間為 13 個月（95% CI: 7.0~17.5 個月），中位數整體存活期(OS)22.5 個月(95% CI: 13.7~尚未達到)。以 Kaplan-Meier 方法估計第 1 年的 PFS 為 31%（95% CI: 22.3~40.4%），第 1 年 OS 為 47%（95% CI: 37.1~56.9%）。
- F. 次族群分析：在追蹤 26.7 個月中位數時間點就 4 個面向進行次族群分析，結果顯示腫瘤較小者（如淋巴結< 5 cm、巨大腫瘤< 10 cm）達到 CR 的比率較高，反應持續時間（RD）、無惡化存活期（PFS）、整體存活期（OS）也較長；先前接受處方數< 2 種的整體反應率（ORR）較≥ 2 種者高；非難治型的 PFS 和 OS 較難治型長（請參見表六）。
- G. 安全性指標：
- 111 位病人發生的不良反應大部分為第 1 級或第 2 級的嚴重程度。至 26.7 個月的追蹤中位時間，常見（> 30%）的非血液學不良反應包括腹瀉（54%）、疲憊（50%）、噁心（33%）、呼吸困難（32%），以及便秘、上呼吸道感染、周邊水腫、嘔吐、食慾降低、咳嗽等> 20%的發生率。估計約三分之二的呼吸困難，係發生在慢性阻塞性肺疾病、心臟衰竭、慢性肺部感染、和/或焦慮、或同時併有呼吸功能不良反應的病人身上。腹瀉主要發生在前 6 個月（占 44%），有 6 例發生第 3 級嚴重度的腹瀉，其中 3 例與治療有關，須要 ibrutinib 減量至每天 420 mg；有 4 例發生 *Clostridium difficile* 感染的結腸炎。
 - 追蹤中位數在 15.3 個月的時候，發生第 3 至第 5 級嚴重度的感染症以肺炎為最多，占 6%（7/111），其次為蜂窩組織炎和泌尿道感染，各占 3%（3/111）。追蹤至 26.7 個月時，第 3 至第 5 級嚴重度感染症的发生率占 28%，肺炎最常見，占 8%，有 1 例肺炎與非典型感染有關（*Pneumocystis jirovecii*）；其他非典型感染包括 1 例隱球菌感染（cryptococcosis）和 1 例組織胞漿菌病（histoplasmosis）。

- 追蹤中位數在 15.3 個月的時候，第 3 至第 4 級嚴重度的血液學不良反應包括嗜中性白血球減少 (16%)、血小板減少 (11%)、貧血 (10%)。有 5 例第 3 級的出血事件，包括 2 例硬膜下血腫、2 例血尿、1 例下消化道出血；另各有 1 例第 1 級和第 2 級嚴重度的硬膜下血腫，4 例皆與跌倒或頭部外傷有關，且在出血前 2 天內皆有服用 aspirin 或 warfarin 的紀錄。追蹤至 26.7 個月時，任何嚴重度的出血事件發生率為 50%，第 3 至第 5 級嚴重度的出血占 6%，包括血尿 (2%)、硬膜下血腫 (2%)、創傷性血腫 (1%)。
- 追蹤中位數在 26.7 個月的時候，發生第 3 至第 5 級嚴重度的血液學不良反應的發生率如下：嗜中性白血球減少 (17%)、血小板減少 (13%)、貧血 (11%)。其他第 3 至第 5 級嚴重度的不良反應如下：疾病惡化 (10%)、肺炎 (7%)、心房纖維顫動 (5%)、泌尿道感染 (3%)、發熱性嗜中性白血球減少症 (3%)、腹痛 (3%)、急性腎衰竭 (3%)、硬膜下血腫 (2%)、發熱 (1%)、紊亂 (1%)。有 18 例第 5 級嚴重度的不良反應發生在 ibrutinib 最後一次劑量後的 30 天內。12 位發生任何嚴重度心房纖維顫動的病人中，有 10 位同時有心血管疾病，有 7 位為嚴重不良事件，其中 1 位導致 ibrutinib 減量；沒有病人因心房纖維顫動停止 ibrutinib 治療。39 位病人發生肌酸酐值高於正常值，有 8 位病人 (7%) 通報發生腎衰竭，其中 4 例為第 3 級嚴重度的腎衰竭，發生 1 例第 5 級致命性的腎衰竭，病例發生在因疾病惡化停藥後的第 13 天，肇因於阻塞性淋巴腺病引起的腎水腫。
- 1 位類母細胞 (blastoid) MCL 且有巨大腫瘤 (> 10 cm) 的男性患者經 ibrutinib 治療達到 PR，大約在治療 17 個月出現疾病惡化時，發生腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)，病人接受高劑量 methylprednisolone 治療的 24 小時內伴隨發生急性腎衰竭，由於 ibrutinib 在事件發生前 4 天已停藥，因此評估與 ibrutinib 治療無關。另有 2 例實驗室數據 (uric acid > 8 mg/dL、phosphate > 4.5 mg/dL) 顯示有 TLS 可能，但不符合臨床標準
- 追蹤 15.3 個月的試驗期間共有 16 位 (14%) 死亡案例，其中 12 例與疾病惡化有關，另 4 例與不良事件有關，包括 2 例肺炎死因、1 例敗血症死因，以及 1 例與治療藥品無關的心臟停止案例。

表五 PCYC-1104-CA 試驗的療效表現

	接受過 bortezomib < 2 療程	接受過 bortezomib ≥ 2 療程	全體病人
病人數	63	48	111
追蹤 15.3 個月中位數 (介於 1.9 和 22.3 個月) 之分析結果			
整體反應率, n (%)	43 (68)	32 (67)	75 (68)
完全反應	12 (19)	11 (23)	23 (21)
部分反應	31 (49)	21 (44)	52 (47)
疾病穩定或惡化	20 (32)	15 (31)	35 (32)

	接受過 bortezomib < 2 療程	接受過 bortezomib ≥ 2 療程	全體病人
反應持續時間中位數, 月	15.8	尚未達到	17.5
95%信賴區間	5.6~尚未達到	尚未達到	15.8~尚未達到
無惡化存活期中位數, 月	7.4	16.6	13.9
95%信賴區間	5.3~19.2	8.3~尚未達到	7.0~尚未達到
整體存活期中位數, 月	尚未達到	尚未達到	尚未達到
95%信賴區間	10.0~尚未達到	11.9~尚未達到	13.2~尚未達到
追蹤 26.7 個月中位數之分析結果			
整體反應率, n (%)	(68)	(65)	(67)
完全反應	(21)	(25)	(23)
部分反應	(48)	(40)	(44)
反應持續時間中位數, 月	-	-	17.5
95%信賴區間	-	-	14.9~尚未達到
無惡化存活期中位數, 月	-	-	13.0
95%信賴區間	-	-	7.0~17.5
整體存活期中位數, 月	-	-	22.5
95%信賴區間	-	-	13.7~尚未達到

表六 XX PCYC-1104-CA 試驗次族群分析 (追蹤期中位數為 26.7 個月)

	淋巴結 < 5 cm	至少 1 淋巴結 ≥ 5 cm
人數	68	43
整體反應率, % (95% CI)	69% (56.7%~79.8%)	63% (46.7%~77.0%)
完全反應, % (95% CI)	27% (16.5%~38.6%)	16% (6.8%~30.7%)
反應持續時間中位數, 月(範圍)	尚未達到 (14.9~尚未達到)	16 (5.6~22.6)
無惡化存活期中位數, 月(範圍)	16.6 (8.3~22.1)	7.3 (5.2~16.6)
整體存活期中位數, 月(範圍)	尚未達到 (17.9~尚未達到)	15.6 (6.3~尚未達到)
	巨大腫瘤 < 10 cm	巨大腫瘤 ≥ 10 cm
人數	102	9
整體反應率, % (95% CI)	67% (56.6%~75.7%)	67% (29.9%~92.5%)
完全反應, % (95% CI)	24% (15.7%~33.0%)	11% (0.3%~48.2%)
反應持續時間中位數, 月(範圍)	22.6 (14.9~尚未達到)	14.9 (3.0~18.8)
無惡化存活期中位數, 月(範圍)	13.9 (6.6~17.5)	7.4 (1.7~19.2)
整體存活期中位數, 月(範圍)	22.8 (15.6~尚未達到)	13.7 (2.7~尚未達到)

	先前治療處方< 2 種	先前治療處方≥ 2 種
人數	22	89
整體反應率, % (95% CI)	82% (59.7%~94.8%)	63% (52.0%~72.9%)
完全反應, % (95% CI)	27% (10.7%~50.2%)	21% (13.4%~31.3%)
反應持續時間中位數, 月(範圍)	16.5 (3.7~尚未達到)	17.5 (14.8~尚未達到)
無惡化存活期中位數, 月(範圍)	17.5 (4.9~尚未達到)	10.9 (6.0~16.7)
整體存活期中位數, 月(範圍)	21.8 (10.0~尚未達到)	22.7 (13.0~尚未達到)
	非難治型	難治型
人數	29	35
反應持續時間中位數, 月(範圍)	18.8 (9.2~尚未達到)	15.8 (3.4~尚未達到)
無惡化存活期中位數, 月(範圍)	16.6 (6.0~24.4)	6.6 (3.5~17.5)
整體存活期中位數, 月(範圍)	尚未達到(13.2~尚未達到)	13.0 (6.3~尚未達到)

註：CI 為 confidence interval (信賴區間) 的縮寫。

(五)建議者提供之資料

嬌生股份有限公司 (以下簡稱嬌生公司) 於其《藥物納入全民健康保險給付建議書》之《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》一節, 提供嬌生公司所執行完整的系統性文獻回顧, PICOS 設定合理, 並說明文獻蒐尋的流程與步驟, 惟參考品試驗文獻 (Hess 2009、Forstpointner 2004、Fisher 2006 和 Goy 2009) 的取得, 未提供完整說明 (如其他處方的搜尋策略是否與 ibrutinib 搜尋策略相同); 嬌生公司就 ibrutinib 臨床試驗 (PCYC-1104-CA 試驗) 與 Hess 2009、Forstpointner 2004、Fisher 2006 和 Goy 2009 等三項臨床試驗的 PICOS 列表比較, 並提出四項試驗之間可比較性的說明, 以及臚列四項試驗於整體反應率、完全反應率、反應持續時間、無惡化存活期、整體存活期等臨床指標的結果, 嬌生公司說明當前因被套細胞淋巴瘤 (MCL) 發生率較低、復發或治療失敗的 MCL 病人數偏低、臨床試驗的數目少, 故其搜尋獲得的試驗文獻有限, 除 PCYC-1104-CA 試驗為 ibrutinib 單組第二期試驗外, Hess 2009 是比較 temsirolimus 與醫師選擇處方 (包括 fludarabine、gemcitabine、chlorambucil... 等) 的開放作業設計之第三期試驗, Forstpointner 2004 是比較 FCMR 與 FCM 的第三期試驗 (128 位病人中有 48 位具 MCL 診斷), Fisher 2006 和 Goy 2009 是 bortezomib 單組治療的第二期試驗。基於病人特徵和研究設計的差異, 以及缺乏共同參考品的限制下, 嬌生公司表示針對本次建議案病人族群的臨床試驗無法進行間接比較, 查驗中心認為其說明合理。

表七簡要彙整 PCYC-1104-CA[25, 26]、Hess 2009[31]、Forstpointner

2004[32]、Fisher 2006[33, 34]四項試驗的整體反應率、完全反應率、反應持續時間、無惡化存活期、整體存活期，基於病人基本特徵和研究設計上的差異，於數據間的推論和比較宜謹慎保守。

表七 各項臨床試驗臨床指標分析結果

試驗名稱	PCYC-1104-CA	Hess 2009			Fisher 2006	Forstpointner 2004	
組別	Ibrutinib	Temsirolimus 175/75 mg	Temsirolimus 175/25 mg	醫師選擇處方	Bortezomib	FCM	FCMR
病人數	111	54	54	53	155	24	24
中位數追蹤期, 月	26.7	2005年6月至2007年7月收案, 2007年7月19日主要指標分析			26.4	18	
整體反應率	67%*	22%*	6%*	2%*	40%*	46%	58%
完全反應率	23%	2%	0%	2%	8%	0%	29%
反應持續時間中位數, 月	17.5	7.1	3.6	-	9.2	-	-
無惡化存活期中位數, 月	13.0	4.8	3.7	1.8	6.5	4	8
95%信賴區間	7.0~17.5	2.9~7.0	3.4~6.2	1.6~2.0	4.0~7.2	-	-
整體存活期中位數, 月	22.5	12.8‡	10	9.7	23.5	11	尚未達到
95%信賴區間	13.7~尚未達到	8.6~19.3	7.2~14.6	5.8~15.1	20.3~27.9	-	-

註：Temsirolimus 175/75 mg 指 temsirolimus 175 mg/week 靜脈注射 3 週後接續 temsirolimus 75 mg/week 治療；Temsirolimus 175/25 mg 指 temsirolimus 175 mg/week 靜脈注射 3 週後接續 temsirolimus 25 mg/week 治療；醫師選擇處方包括靜脈注射 gemcitabine(占 42%)、靜脈注射 fludarabine(23%)、口服 fludarabine(4%)、口服 chlorambucil(6%)、靜脈注射 cladribine(6%)、靜脈注射 etoposide(6%)、口服 cyclophosphamide(4%)、口服 thalidomide(4%)、靜脈注射 vinblastine(4%)、靜脈注射 alemtuzumab(2%)、口服 lenalidomide(2%)；FCM 係指 fludarabine、cyclophosphamide、mitoxantrone 處方；FCMR 係指 fludarabine、cyclophosphamide、mitoxantrone、rituximab 處方。*為研究人員評估的結果；‡數據分析日為 2008 年 2 月 1 日。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

Imbruvica® (ibrutinib) capsules 是一種小分子 BTK 抑制劑，當前 ATC 分類同屬 L01XE 且用於治療先前治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤者於我國雖

另有 temsirolimus 成分藥品，惟此適應症未於健保收載。綜合考量臨床診療指引建議、我國衛生主管機關許可適應症和健保給付條件，當前與嬌生公司申請 ibrutinib 給付建議條件有相近治療地位的處方包括 fludarabine、bendamustine、bortezomib（無論併或不併 rituximab），但各藥品之間缺乏直接比較的隨機分派對照試驗。基於前述原因，查驗中心認為 ibrutinib 沒有適當的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2013 年 11 月 27 日止，加拿大 pCODR、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 皆無 ibrutinib 用於治療先前接受過至少一種治療方式無效或復發被套細胞淋巴瘤的相關評估報告或給付條件公布。

3. 相對療效與相對安全性

Ibrutinib 相對療效的實證資料主要來自於 PCYC-1104-CA 試驗，為一項在美國、德國、波蘭、和英國等四國 18 所臨床中心所執行的開放作業方式、非隨機分派、單一治療組之第二期臨床試驗。共有 111 位病人（接受過 1 至 5 種處方，且對最後處方顯示未達部分反應或仍顯示惡化）至少接受 1 劑 ibrutinib 560 mg/day 治療，療程中位數為 9 個療程，中位數時間為 8.3 個月，其中治療超過 1 年者占 46%，≥ 2 年者占 20%。主要療效指標為整體反應率（ORR）。

- (1) 追蹤中位數在 15.3 個月的時候，整體反應率（ORR）為 68%，包括 47% 達到部分反應（PR）和 21% 達到完全反應（CR）；在 26.7 個月的時候，ORR 為 67%，包括 44% 達到 PR 和 23% 達到 CR。
- (2) 次要療效指標：追蹤 26.7 個月時，對治療有反應的持續時間（RD）為 17.5 個月，開始治療至有反應的中位數時間為 1.9 個月（範圍介於 1.4 至 13.7 個月），估計無惡化存活期（PFS）中位數時間為 13 個月（95% CI: 7.0~17.5 個月），中位數整體存活期（OS）為 22.5 個月（95% CI: 13.7~尚未達到）。
- (3) 安全性指標：常見（> 20%）的非血液學不良反應包括腹瀉、疲憊、噁心、呼吸困難、便秘、上呼吸道感染、周邊水腫、嘔吐、食慾降低、咳嗽等。追蹤至 26.7 個月時，第 3 至第 5 級嚴重度感染症的發生率占 28%，肺炎最常見（占 8%）；第 3 至第 5 級嚴重度的出血占 6%，包括血尿（2%）、硬膜下血腫（2%）、創傷性血腫（1%）；第 3 至第 5 級嚴重度的血液學不良反應包括嗜中性白血球減少（17%）、血小板減少（13%）、貧血（11%）。

4. 醫療倫理：無相關系統性彙整的證據可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(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)	至 2015 年 12 月 17 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 12 月 17 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2015 年 12 月 17 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2015 年 12 月 17 日止查無資料。
電子資料庫	至 2016 年 1 月 12 日止， CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 未查獲依國 內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。
建議者提供之資料	建議者未針對本次給付建議摘述相關經濟效益評估文 獻。

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)

截至 2015 年 12 月 17 日止，未尋獲加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 針對 ibrutinib 用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤之醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

截至 2015 年 12 月 17 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee，以下簡稱 PBAC) 針對 ibrutinib 用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤之醫療科技評估報告。

3. NICE (英國)

截至 2015 年 12 月 17 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE) 針對 ibrutinib 用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤之醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2015 年 12 月 17 日止，未尋獲蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium，以下簡稱 SMC) 針對 ibrutinib 用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤之醫療科技評估報告。

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：對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人 (先前接受過至少一種治療方式) 排除條件：無設限
Intervention	ibrutinib
Comparator	不設限

Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 1 月 12 日，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

就本案建議藥品 ibrutinib，未查獲依國內、外政策情境執行之成本效果分析或成本分析。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案建議藥品 ibrutinib 之經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2008 至 2011 年的癌症登記年度報告[35-38]，MCL（國內癌症登記稱之為外套細胞淋巴瘤）之年齡標準化發生率^a，2008 年為 10 萬分之 0.12 至 2011 年為 10 萬分之 0.17。若分性別來看，男性經年齡標準化發生率，2008 年為 10 萬分之 0.19 至 2011 年為 10 萬分之 0.17；女性經年齡標準化發生率，2008 年為 10 萬分之 0.05，2011 年為 10 萬分之 0.08。整體而言，MCL 於國內的發生率隨時間遞延而增加，且好發於男性。

在健保支出部分，衛生福利部統計處之全民健康保險統計年報未單獨列出 MCL 的醫療費用支出。根據 2013 年全民健康保險統計年報[39]，19,543 人因其他淋巴組織之惡性腫瘤（ICD 9CM 包括了 200、202，及 203。其中 MCL 為 202）而使用全民健康保險門診、急診，及住院等醫療服務，健保支出約 24.32 億點。

^a 年齡標準化發生率是使用 2000 年世界標準人口為標準人口。

(二)核價參考品之建議

本品係以第一類新藥申請收載健保，若經審議認定其臨床定位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參照全民健康保險新要收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的考量，茲說明如下。

1. ATC 分類。本品在 WHO ATC/DDD Index 2016[40]編碼為 L01XE27，屬於「L01X: Other Antineoplastic Agents」的「L01XE Protein kinase inhibitors」類；經查詢衛生福利部之「西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢」系統，同屬 L01XE 且未經註銷的共有 27 筆，僅 temsirolimus 經核可用於治療「用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤」，但此適應症未經健保收載。
2. 同藥理作用或同治療類別。本品申請之適應症係用於先前接受過至少一種治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤病人，經查詢健保藥品給付規定：(1) 化療藥物 bortezomib 與本品具相同適應症；(2) 化療藥物 bendamustine (併用 rituximab) 與本品為同治療類別，可為相近的核價參考選擇。但前述 (1) (2) 藥品缺乏直接比較(head-to-head comparison)的隨機分派對照試驗，且為注射劑，與本品口服製劑之治療方式差異較大，因此，需考量是否為合適之核價參考。

綜觀上述，查驗中心認為本品無最合適之核價參考品。若比較其他臨床治療選項，則以化療藥物 bortezomib 為最相近的參考品選擇。

(三)財務影響

依據建議者提供之預算影響分析，若依建議者申請給付條件收載本品，比較目標病人群體的治療現況（現行各種化療藥物組合）與新給付情境（ibrutinib），五年內的財務影響主要來自於：1. 適用 ibrutinib 給付條件的病人數；2. ibrutinib 的市場佔有率。基於前述情境，建議者估計本品納入健保後第一年到第五年間，在適用 ibrutinib 病人群的市場佔有率介於 45% 至 80%，ibrutinib 藥費成本為 2 億 1 千萬至 2 億 4 千萬之間，其所帶來的預算影響約在 1 億 7000 萬至 2 億元間。

建議者採用的主要假設與理由分述如下：

1. 建議者依據 2008 年至 2012 年癌症登記年報，以此 5 年平均的 MCL 病人數為基礎，以及建議者內部假設每年人數的成長率為 5%，推估 2017 年至 2021 年的 MCL 新病人數為 62 至 78 人。
2. 建議者依據前述假設，層層套疊估計之病人數如下：
 - (1) 建議者根據參考文獻說明 MCL 病人當中，約有 10% 至 15% 為低惡度族群 (indolent type) [41]，屬於非積極治療之目標群體，故建議者扣除 10% 此類

病人，預估 2017 年至 2021 年需要積極治療的目標群體為 56 至 70 人。

(2) 需要積極治療病人之平均存活時間為 3 年，且病人經第一線治療後，通常一年內復發，次年開始接受第二線治療，再次年接受第三或第三線以上的治療。

(3) 以前一年的新診斷且需要積極治療的病人預估第二線治療人數；以前二年的新診斷且需要積極治療的病人預估第三線或以上之治療人數。

綜合上述合計，2017 年至 2021 年的第二線治療人數為 53 至 67 人，第三線治療人數為 50 至 63 人。

3. 建議者預估 ibrutinib 若為健保建議收載，第二線用藥的市場佔有率自第一年（2017 年）為 45%，至第五年（2021 年）達 80%，第三線用藥的市場佔有率，假設為健保收載後第一年為 80%，經健保收載後第二年起，每年共約有 90% 的病人將於當年度或次年度接受 ibrutinib 為第二線或第三線用藥，因此，2018 年至 2021 年之第三線用藥市場佔有率分別為：45%、30%、20%，及 15%。

4. 建議者根據臨床試驗的結果（PCYC-1104），無惡化存活期（Progression-free survival, PFS）為 13.9 個月，因此，以 14 個月估計平均用藥時間：第一年（2017 年）藥費以病人數乘以 12 個月療程，另外 2 個月療程被估算至下一年度（2018 年），以此類推。申請價格為建議者之建議藥費。

查驗中心針對建議者提出的預算影響分析的評論如下：

1. 建議者提供之預算影響分析，其分析架構清楚，充分說明各項假設及參數，並提供參數出處之文獻全文、預算影響分析之計算過程，有助於查驗中心驗證。
2. 查驗中心經確認參數來源、諮詢臨床專家等，針對建議者提供之 MCL 新發個案數、推估 MCL 需積極治療之病人數、推估二線三線治療人數、市場佔有率，以及預算影響等三部分提出評論，茲分述如下。

(1) MCL 每年新發個案數

建議者內部假設每年人數的成長率為 5%。查驗中心確認癌症登記年報資料，並回溯至 2002 年之 MCL 發生人數，2002 年至 2012 年 MCL 發生人數的年平均成長率為 11.9%，2007 年至 2012 年的年平均成長率為 6.7%。因此，若依建議者之內部假設成長率為 5%，此尚可接受；但由於 MCL 病人數少、且每年人數起伏變化，故依據過去之平均成長率，可能有低估發生人數之虞。

(2) 推估 MCL 需積極治療之病人數

建議者依據文獻指出，MCL 病人約有 10%-15% 病人屬於低惡度群體，不需要積極治療，因此排除 10% 的病人數。查驗中心諮詢國內臨床專家表示，國內 MCL 約有 10% 至 20% 的低惡度病人。因此，建議者可能高估需要積極治療的病人數。

(3) 推估二線三線治療人數

建議者分別以前 2 年、前 1 年的新診斷且需要積極治療的病人，預估當年度的三線或以上、二線之治療人數。建議者提出 MCL 積極治療病人平均存活時間為 3 年，且第一線治療通常會在 1 年內復發，次年及之後分別再接受第二、第三

線或以上之治療。查驗中心經確認文獻，平均存活時間為3年實屬合理，故依據前2年、前1年之新發人數分別推估第二、第二線或以上之治療人數，為可接受之推估方式。

惟查驗中心諮詢臨床專家表示，病人之復發將基於其治療方式而定：60歲以上病人約有80%在1至2年內復發；未滿60歲病人經化療，但未進行幹細胞移植之病人，約有50%至60%在2至3年內復發；積極治療群（即接受化學治療且進行幹細胞移植），約有40%在3至3.5年內復發。因此，病人的復發與否及存活時間將受其治療方式。此將增加治療人數的不確定性。

（4）市場佔有率

建議者假設若經健保收載，第一年至第五年的二線用藥約為45%至80%。查驗中心諮詢國內臨床專家表示，本品若經健保收載，第一年市場佔有率應可達到60%。因此，建議者可能低估第二線用藥之市場佔有率。

（5）預算影響

建議者經層層套疊估算後，認為本品若經健保收載後，將取代現行MCL之各種化療組合。查驗中心認為該取代效果具不確定性，主要理由為針對次族群包括：A.年紀大且已經無法再接受化療之病人；B.已無後線用藥使用的病人，本品若經健保收載，對於前述兩次族群的病人而言，是新增的用藥選擇，而非取代現有治療，故查驗中心認為預算影響具不確定性。

查驗中心根據前述評論，並調整部分參數假設，再次估算可能的預算影響。假設調整MCL新發生個案之年成長率為6.7%、MCL低惡度病人佔15%、第二線用藥之市場佔有率為60%至90%，則本品年度藥費為2億2000萬元至2億5000萬元之間，預算影響介於1億8000萬元至2億1000萬元間。依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2億元）。

綜合上述，查驗中心認為建議者估計具不確定性，其結果將受MCL新發生個案成長率、低惡度病人佔率、市場佔有率，以及治療方式等影響，且可能高估本品取代現有化療的支出。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 查加拿大CADTH/pCODR、澳洲PBAC、英國NICE，以及蘇格蘭SMC皆無相關HTA評估報告，以及相關經濟評估文獻。
3. 預算影響方面，查驗中心認為本品取代效果具不確定性，主要理由為無法得知年紀大且已經無法再接受化療之病人、已無後線用藥使用的病人之群體，本品對此二次族群的病人而言，是新增的用藥選擇。查驗中心調整部分參數假設，本品年度藥費為2億2000萬元至2億5000萬元之間，預算影響介於1億8000萬

元至 2 億 1000 萬元間。其年度藥費近似財務影響，換言之，本品取代化學藥物的支出有限。依據年度藥費金額，已達適用價量協議的條件（2 億元）。

參考資料

1. Lymphoma—for patients. National Cancer Institute.
<http://www.cancer.gov/types/lymphoma>. Accessed November 20, 2015.
2. Non-Hodgkin Lymphoma. American Cancer Society.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003126-pdf.pdf>.
Accessed November 20, 2015.
3. 民國 101 年癌症登記報告. 國民健康署.
<http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/Service/FileCount.aspx?file=StatisticsFile&StatisticsFile=201504290915220898&StatisticsFileName=101%e5%b9%b4%e7%99%8c%e7%97%87%e7%99%bb%e8%a8%98%e5%b9%b4%e5%a0%b1.pdf>. Accessed November 20, 2015.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and Beyond: Evolving Concepts and Practical Applications. *Blood* 2011; 117(19): 5019-5032.
5. 蘇益仁. REAL/WHO 淋巴瘤的分類. *臺灣癌症臨床研究合作組織通訊* 1999; (34): 1-33.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. 2 ed: National Comprehensive Cancer Network; 2015.
7. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25 Suppl 3: iii83-92.
8. 林從慶, 黃世鴻. 被套區細胞淋巴瘤—看似不怎麼惡性, 其實難纏的很, 兼述非何杰金氏淋巴瘤的新進分類. *內科學誌* 2008; 19(6): 491-498.
9. Dreyling M, Ferrero S, Hermine O. How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28(11): 2117-2130.
10. Njue A, Colosia A, Trask PC, et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2015; 15(1): 1-12.e17.
11. Saba N, Wiestner A. Do mantle cell lymphomas have an 'Achilles heel'? *Current opinion in hematology* 2014; 21(4): 350-357.
12. Smith MR. Is early hematopoietic stem-cell transplantation necessary in mantle-cell lymphoma? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(4): 265-267.
13. 出版品. 國家衛生研究院.
http://www.nhri.org.tw/NHRI_WEB/nhriw2001Action.do?status=Show_Data&uid=20081211541485800000. Accessed November 30, 2015.
14. 西藥、醫療器材、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>. Accessed November 27, 2015.
15. 淋巴瘤治療指引. 馬偕紀念醫院癌症中心.
<http://www.hc.mmh.org.tw/cancer/%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95/PDF%E6%AA%94-guideline/lyphoma%20guideline.pdf>.
Published 2012 年 6 月修訂. Accessed November 30, 2015.
 16. 2014 最新版診療指引：淋巴瘤. 臺北醫學大學臺北癌症中心.
http://www.cancertaiepei.tw/UserFiles/file/20130910/12_%E6%B7%8B%E5%B7%B4%E7%99%8C.pdf. Accessed November 30, 2015.
 17. 血液癌症診療指引. 財團法人天主教聖馬爾定醫院.
http://www.stm.org.tw/STM_library/doc/2015cancer/2015%E8%A1%80%E6%B6%B2%E7%99%8C%E7%97%87%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95-new.pdf. Published 2015 年 3 月修訂. Accessed November 30, 2015.
 18. Non and Hodgkin Lymphoma Treatment Guideline. 衛生福利部屏東醫院.
http://www.pntn.mohw.gov.tw/public/public_se/0b41fb93311e7cb215059ed49b479e87.pdf. Published 2015. Accessed November 30, 2015.
 19. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 27, 2015.
 20. 藥品給付規定內容(最新版)：第九節 抗腫瘤藥物. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap9.doc. Accessed November 27, 2015.
 21. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma - Details. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma-details>. Accessed November 27, 2015.
 22. Ibrutinib; 140 mg capsules, 90; Imbruvica® . Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/ibrutinib-psd-july-2015.pdf>. Published July 2015. Accessed November 27, 2015.
 23. Lymphoma (mantle cell, relapsed, refractory) - ibrutinib [ID753]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag497>. Accessed November 27, 2015.
 24. Search SMC. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>. Accessed November 27, 2015.
 25. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*

- 2015; 126(6): 739-745.
26. 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.
 27. mantle cell lymphoma | ibrutinib | mantle cell lymphoma | Phase 3. ClinicalTrials.gov.
https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&rslt=&type=&cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&titles=mantle+cell+lymphoma&outc=&spns=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn=&gndr=&phase=2&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e=. Accessed November 30, 2015.
 28. 台灣藥品臨床試驗資訊網. 財團法人醫藥品查驗中心.
http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive.html. Accessed November 30, 2015.
 29. Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) (PCYC-1104-CA). ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01236391>. Accessed November 30, 2015.
 30. ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN Cancer Research Group.
<http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed December 8, 2015.
 31. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(23): 3822-3829.
 32. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(10): 3064-3071.
 33. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter Phase II Study of Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(30): 4867-4874.
 34. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology* 2009; 20(3):

520-525.

35. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 97 年癌症登記報告. 台北: 衛生福利部國民健康署; 2010.
36. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 98 年癌症登記報告. 台北: 衛生福利部國民健康署; 2012.
37. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 99 年癌症登記報告. 台北: 衛生福利部國民健康署; 2013.
38. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 100 年癌症登記報告. 台北: 衛生福利部國民健康署; 2014.
39. 衛生福利部統計處. 102 年度全民健康保險醫療統計年報. In. 台北: 衛生福利部統計處; 2013.
40. WHO. ATC/DDD Index 2016.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE27. Published 2016.
Accessed 12/18, 2015.
41. 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.

附錄

附錄一 相關藥品給付規定內容（最新版）[20]

第 9 節 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.20.Rituximab 注射劑 (如 Mabthera): (91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1、102/1/1、103/2/1、103/9/1、104/6/1)

限用於

- 1.復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)
- 2.併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1)
- 3.併用 CVP 化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(95/3/1)
- 4.作為濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患，若在接受含 rituximab 誘導化學治療前有下列情形之一者，得接受 rituximab 維持治療，限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1、104/6/1)
 - (1)有單一腫瘤直徑超過 7 公分者；
 - (2)有超過三顆腫瘤直徑超過 3 公分者；
 - (3)脾臟腫大，其長度超過 16 公分者；
 - (4)對 vital organs 造成擠壓者；
 - (5)周邊血中出現淋巴球增生超過 5000/mm³ 者；
 - (6)出現任一系列血球低下者 (platelet<100,000/mm³，或 Hb< 10gm/dL，或 absolute neutrophil count<1500/mm³)。
- 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.與類固醇併用，治療嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人：(103/9/1)
 - (1)需經事前審查核准後使用，診斷需有病理報告確定及血清學檢驗結果。
 - (2)初次發作之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者。
 - (3)復發之肉芽腫性血管炎(GPA，或稱為韋格納肉芽腫症 Wegener's

granulomatosis) 及顯微多發性血管炎(MPA)，先前曾接受過 cyclophosphamide 治療者。

(4)對 cyclophosphamide 治療無法耐受且有具體事證，或具使用禁忌之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。

(5)每次申請，以治療 4 週之療程為限。復發時可再次申請。

註：原發(初次發作)之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，經 cyclophosphamide 治療 4 週以上但療效不佳者之定義為：經 cyclophosphamide 治療 4 週以上，但至少有一項受侵犯的主要器官症狀未能改善，包括：

A 肺部

B 腎臟

C 神經系統

D 腸胃道系統

申請時需檢附病歷及病理及影像資料等，經專科醫師事前審查同意後使用。

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) 附表八之一

1.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 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)每次申請最多六個 (月) 療程，再次申請以三個療程為限。

3.需經事前審查核准後使用。

9.28.Bortezomib (如 Velcade for Injection)：(96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1) 附表九之三

限用於

1.合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(99/3/1、100/10/1、101/6/1)

(1)每人以 8 個療程為上限(99/9/1)。

(2)需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。(101/6/1)

(3)使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein)未上升 (即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可申請使用後 4 個療程。

(101/6/1)

(4)若病患於前 4 個療程符合前項規定(3)之療效，則後續 4 個療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1)

2.曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人：(98/2/1)

(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)使用 4 個療程後需再評估，確定有效後，則可再使用 4 個療程。

(4)需經事前審查核准後使用。

9.33.Thalidomide (如 Thado)：(98/7/1)

治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。

9.38.Temsirolimus (如 Torisel)：(101/1/1) 附表九之十一

1.需經事前審查核准後使用，每次給付 3 個月藥量，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

(1)治療不限細胞型的高風險晚期腎細胞癌。

(2)需具有下列六個風險因子中至少 3 個以上因子：

I.距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年

II. Karnofsky Performance scale 介於 60 至 70 之間

III.血色素低於正常值 12gm/dL

IV.矯正後血鈣值超過 10mg/dL

V. 乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限

VI.超過一個以上的器官有轉移病灶。

(3)無效後則不給付其他酪胺酸激酶阻斷劑 TKI。

2.病人若對藥物產生耐受性不佳 (intolerance)，則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

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

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癍症等)相關疾病之 CLL 病人。

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

3.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.不得與 fludarabine 合併使用。(103/2/1)

5.須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個 (月) 療程。

9.43. Lenalidomide (如 Revlimid) : (101/12/1)

- 1.與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。
 - (1)每人以 12 個療程為上限(每療程為 4 週)。
 - (2)每天限使用 1 粒。
 - (3)使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein)未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
- 2.須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。
- 3.本品不得與 bortezomib 合併使用。

附錄二 文獻資料庫搜尋策略與結果

1. PubMed 電子文獻資料庫過程與結果 (2015 年 11 月 30 日)

Search	Query	Items found
#1	ibrutinib	432
#2	mantle cell lymphoma	4277
#3	"Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2148
#4	#2 OR #3	4277
#5	#1 AND #4	103
#6	#1 AND #4 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	1
#7	#1 AND #4 AND Clinical Trial, Phase II[ptyp]	3
#8	#1 AND #4 AND Clinical Trial, Phase III[ptyp]	0
#9	#1 AND #4 AND systematic[sb]	2

2. Embase 電子文獻資料庫過程與結果 (2015 年 11 月 30 日)

Search	Query	Items found
#1	'ibrutinib'/exp OR ibrutinib	1388
#2	mantle AND cell AND lymphoma	9029
#3	'ibrutinib'/exp OR ibrutinib AND mantle AND cell AND lymphoma	387
#4	'ibrutinib'/exp OR ibrutinib AND mantle AND cell AND lymphoma AND [randomized controlled trial]/lim	0
#5	'ibrutinib'/exp OR ibrutinib AND mantle AND cell AND lymphoma AND [controlled clinical trial]/lim	5
#6	'ibrutinib'/exp OR ibrutinib AND mantle AND cell AND lymphoma AND [systematic review]/lim	2

3. Cochrane Library 文獻資料庫搜尋策略與結果 (2015 年 11 月 30 日)

No.	Query	Results
#1	ibrutinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	Cochrane Database of Systematic Reviews : 0 Issue 11 of 12, November 2015
#2	mantle cell lymphoma	Database of Abstracts of Reviews of Effect : 0 Issue 2 of 4, April 2015
#3	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	
#4	#2 or #3	Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015
#5	#1 and #4	

經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	20160112	#1 imbruvica OR ibrutinib #2 mantle cell lymphoma #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3	7
EMBASE	20160112	#1 imbruvica OR ibrutinib #2 mantle cell lymphoma #3 (((economic)) OR (cost)) OR ((cost-benefit analysis)) OR ((treatment outcome) AND ec) #4 #1 AND #2 AND #3 filter publication type as 'article'	6
Cochrane Library	20160112	imbruvica OR ibrutinib Limited to 'economic evaluation'	0

附錄三 系統性文獻搜尋排除之論文

第一作者	年代	標題	排除原因
系統性文獻回顧論文			
Hou Z.	2015	Systematic review of rash in cancer patients receiving ibrutinib and idelalisib.	ASCO 年會摘要。
Saba N.	2014	Do mantle cell lymphomas have an 'Achilles heel'?	針對 MTC 的一般回顧性文章。
Tucker D.L.	2015	A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.	文獻評讀類型文章。
Zelenetz A.D.	2014	Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014.	美國 NCCN 指引介紹，但 2015 年已經更新。
臨床試驗論文			
Herrera A.F.	2014	Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma	一般回顧性文章。
Ma J.	2014	Characterization of ibrutinib-sensitive and -resistant mantle lymphoma cells	評估腫瘤細胞的分子機轉與 ibrutinib 抗藥性。
Dreyling M.	2013	A phase 3 study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab (BR) in elderly patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL)	針對 MCL 新診斷病人群臨床試驗的介紹。研討會摘要。
Wiestner A.	2012	Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia	針對 CLL 病人群的一般回顧性文章。
Marostica E.	2015	Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies.	針對第 I 期、第 II 期、和第 Ib/II 期臨床試驗中，MCL 和 CCL 病人群分析藥物動力學的相關數據。
Dreyling M.	2013	A phase 3 study of ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least 1 prior therapy	研討會摘要，介紹進行中的臨床試驗。

附錄四 各臨床試驗病人特徵列表

試驗名稱	PCYC-1104-CA	Hess 2009			Fisher 2006	Forstpointner 2004	
組別	Ibrutinib	Temsirolimus 175/75 mg	Temsirolimus 175/25 mg	醫師選擇處方	Bortezomib	FCM	FCMR
病人數	111	54	54	53	155	24	24
年齡中位數	68	68	68.5	64.5	65	63	65
男性比率	77%	85%	74%	85%	81%	75%	79%
Karnofsky 體能狀態							
60 或 70	-	10 (19%)	8 (15%)	6 (11%)	-	-	-
≥ 80	-	44 (81%)	45 (83%)	48 (89%)	-	-	-
< 90	-	-	-	-	44 (29%)	-	-
ECOG 體能狀態							
0-1	99 (89%)	-	-	-	-	-	-
≥ 2	12 (11%)	-	-	-	-	-	-
IPI 分數 ≥ 3					66 (44%)		
MIPI 分數							
0-3	15 (14%)	-	-	-	-	-	-
4-5	48 (43%)	-	-	-	-	-	-
6-11	54 (49%)	-	-	-	-	-	-
骨髓侵犯	-	24 (44%)	29 (54%)	21 (39%)	84 (55%)	17 (70%)	18 (77%)
疾病分期							
II	-	0	2 (4%)	3 (6%)	-	-	-
III 或 IV	-	54 (100%)	52 (96%)	51 (94%)	-	-	-
IV	-	-	-	-	119 (77%)	-	-
組織學分級							
Blastoid	-	0	9 (17%)	4 (7%)	-	-	-

試驗名稱	PCYC-1104-CA	Hess 2009			Fisher 2006	Forstpointner 2004	
組別	Ibrutinib	Temsirolimus 175/75 mg	Temsirolimus 175/25 mg	醫師選擇處方	Bortezomib	FCM	FCMR
Typical	-	46 (85%)	35 (65%)	40 (74%)	-	-	-
先前治療							
幹細胞移植	12 (11%)	17 (32%)	15 (28%)	20 (37%)	-	0	3 (13%)
bortezomib 治療	-	10 (19%)	10 (19%)	17 (31%)	-	-	-
rituximab 在內之處方	99 (89%)	-	-	-	149 (96%)	-	-
Hyper-CVAD	33 (30%)	-	-	-	-	-	-
lenalidomide	27 (24%)	-	-	-	-	-	-
高劑量化學治療	39 (35%)	-	-	-	58 (37%)	-	-
先前治療處方數							
中位數	3	3	4		-	-	-
1	-	-	-	-	84 (54%)	15 (63%)	12 (50%)
2	-	-	-	-	65 (42%)	5 (21%)	8 (33%)
> 2	-	-	-	-	-	4 (17%)	4 (17%)
2-3	-	28 (52%)	32 (59%)	21 (39%)	-	-	-
3	-	-	-	-	6 (4%)	-	-
≥ 3	61 (55%)	-	-	-	-	-	-
4-7	-	26 (48%)	22 (41%)	33 (61%)	-	-	-
對先前治療達緩解	-	-	-	-	-	18 (75%)	19 (79%)
難治型腫瘤	50 (45%)	-	-	-	-	-	-

註：Temsirolimus 175/75 mg 指 temsirolimus 175 mg/week 靜脈注射 3 週後接續 temsirolimus 75 mg/week 治療；Temsirolimus 175/25 mg 指 temsirolimus 175 mg/week 靜脈注射 3 週後接續 temsirolimus 25 mg/week 治療；FCM 係指 fludarabine、cyclophosphamide、mitoxantrone 處方；FCMR 係指 fludarabine、cyclophosphamide、mitoxantrone、rituximab 處方；IPI 分數指國際預後指數（International Prognostic Index, IPI）；MIPI 分數指被套細胞淋巴瘤國際預後指數（Mantle cell lymphoma International Prognostic Index, MIPI）。