

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Venclexta Film-Coated Tablets

學名：Venetoclax

事由：

醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)業已於民國 107 年 7 月 12 日完成「唯可來膜衣錠 Venetoclax (Venclexta® Film-Coated Tablets)」的醫療科技評估報告，然而該申請案於同年 8 月專家諮詢會議的初核結果指出，瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司(以下簡稱建議者)的建議給付藥品即使療效表現佳，但每位病人相較於現有治療過於昂貴，故暫不予以給付，請建議者提出降價方案後再議。故建議者再次檢送申請，包含提供臨床試驗最新追蹤結果以及藥品收載給付協議方案，以供再次審議。據此，本報告將以補充報告格式，且基於商業機密，本報告僅呈現在未經給付協議方案下的財務影響評估，作為後續會議參考之用。

完成時間：民國 108 年 06 月 10 日

評估結論

1. 財務影響方面，建議者預估民國108至112年將有32人至69人者符合其給付條件並接受本品治療，未來五年本品之年度藥費約為第一年的7,100萬元至第五年的2.8億元之間，扣除可取代的費用，預估財務影響約為第一年增加6,000萬元至第五年2.6億元間。
2. 本報告認為建議者提供的財務影響分析架構大致合理，僅對於部分的參數引用仍存有疑慮。建議者於此次申請提供更新的M13-982第二期樞紐性試驗之全收案人數試驗結果，故本報告據此執行財務影響評估，預估在未經藥品給付協議方案下，本品納入給付後未來五年將有32人至68人者符合給付條件並接受本品治療，本品之年度藥費約為第一年的7,700萬元至第五年的3.5億元之間，扣除可取代的費用，預估財務影響約為第一年增加4,900萬元至第五年2.9億元間。本報告以本品市佔率進行敏感度分析，假設市佔率為第一年25%至35%以及第五年45%至55%間的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的27人至37人間以及第五年的62人至75人間。本品的整體財務影響約為第一年增加3,900萬元至5,900萬元，第五年增加2.6億元至3.2億元間。

本報告之財務影響分析結果彙整表

	調整之參數	本品財務影響
	市佔率	
基礎分析方案	30% (第一年)至50% (第五年)	增加4,900萬元至增加2.9億元
敏感度分析1	25% (第一年)至45% (第五年)	增加3,900萬元至增加2.6億元
敏感度分析2	35% (第一年)至55% (第五年)	增加5,900萬元至增加3.2億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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108年4月份藥品專家諮詢會議審議，初步決議為在建議者同意簽訂藥品給付協議的前提下同意擴增給付。

本報告此次主要依據健保署之初核價格及修訂之給付規定草案，並考量另一相同適應症藥品Imbruvica[®] Capsules (ibrutinib) 同時納入健保給付之情形，重新計算財務影響；而在假設本品與ibrutinib均分市場的情境下，推估未來五年本品使用人數約為第一年30人至第五年45人，年度藥費約為第一年6,600萬元至第五年1.06億元，對健保的財務影響約為第一年增加5,100萬元至第五年增加7,800萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

Venclaxta[®] (Venetoclax) 於 2018 年 3 月 15 日經主管機關許可之適應症為單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。以及單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑 (ibrutinib) 治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。

建議者於 2018 年 5 月 3 日針對本品所提出的建議收載給付條件為「單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者」。然而，2018 年 8 月藥品專家諮詢會議的初核結果指出，本品即使療效表現佳，但每位病人相較於現有治療過於昂貴，對健保整體財務影響大，因此暫不予以給付，請建議者提出降價方案後再議。

故建議者再次檢送申請，包含提供臨床試驗最新追蹤結果以及藥品收載給付協議方案，以供再次審議。據此，本報告將以補充報告格式，且基於商業機密，本報告僅呈現在未經給付協議方案下的財務影響評估，作為後續會議參考之用。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)、 主要醫療科技評估組織之給付建議

主要醫療科技評估組織的給付建議報告中與本品相關的意見已呈現於先前報告，不再此多加贅述。

(二)、 電子資料庫相關文獻

於 2019 年 01 月 09 日，以 venetoclax、chronic lymphocytic leukemia 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略與搜尋結果與先前報告相同，故在此略。

(三)、 財務影響

依據本案建議者所提供的財務影響分析結果，若 Venclexta[®] (Venetoclax) 依其建議給付條件，「用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球白血病」，預估 2019 至 2023 年將有 32 人至 69 人者符合其給付條件並接受本品治療。以建議者建議給付價格進行估算，預估未來五年本品之年度藥費約為第一年的 7,100 萬元至第五年的 2.8 億元之間。扣除在現行健保給付市場將被取代的化療，以及其他醫療費用之節省，預估本次提案對未來五年健保之財務影響，為第一年將增加約 6,000 萬元至第五年約 2.6 億元間的支出。建議者另於本次申請提出藥品給付協議方案，考量協議內容屬建議者機密資料，故未呈現於報告中。建議者的財務影響分析所採用的主要假設及理由臚列如下：

1. 臨床使用地位：預期本品納入健保給付後將取代現行的化療，屬於取代關係。
2. 病人數推估：建議者在推估使用第二線化療的人數的部分，是假設前一年使用第一線治療者有 40% 於次年使用第二線治療，而使用第三線化療者是基於前一年使用第二線治療者有 30% 於次年使用第三線治療。因此符合本申請範圍(二線以上)的目標族群病人數加總後為第一年的 52 人至第五年的 68 人。
3. 本品使用人數推估：建議者引用先前 HTA 報告中的目標族群人數，並考量本品新進入市場受市場滲透率影響以及與競爭產品同時被納入健保給付，共享健保市場份額的情境。假設市佔率為第一年 30% 至第五年 50% 間，據此推估未來五年本品使用人數為第一年的 32 人至第五年的 69 人。
4. 本品年度藥費：使用量的部分建議者是依仿單建議用法用量估算，而使用期間的參數假設來自 M13-982 第二期樞紐性試驗的治療時間中位數為 23.1 個

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月。在藥品給付協議方案前，預估納入給付後未來五年年度藥費約為第一年的 7,100 萬元至第五年的 2.8 億元之間。

5. 被取代藥品年度藥費：建議者依照各種化療藥品仿單之用法用量及健保給付價格，再依據藥品資料管理顧問公司所推估的市佔率，加權計算現有化療組和於第二線和第三線的每人每年療程藥費，分別約為 40 萬元及 32 萬元。預估被取代的藥品年度藥費約為第一年的 1,200 萬元至第五年的 2,600 萬元。
6. 其他醫療費用之節省：建議者認為本品為口服治療，故將節省其他醫療費用，包括病房費、住院診療費、護理費、IV drip、點滴幫浦、化學腫瘤藥品處方之藥事服務費。預估將節省第一年約 26 萬元至第五年約 55 萬元間。由於本品需執行基因檢測而有費用衍生的部分，預估將衍生第一年約 130 萬元至第五年約 170 萬元之間。
7. 財務影響：預估若本品納入健保給付，未來五年的年度藥費約為第一年的 7,100 萬元至第五年的 2.8 億元之間。扣除被取代藥品年度藥費約第一年 1,200 萬元至第五年 2,600 萬元，以及其他醫療費用。得出未來五年本品的財務影響在未考量藥品給付協議方案前，整體財務影響為第一年的 6,000 萬元至第五年 2.6 億元之間。

本報告認為建議者之財務影響分析架構大致合理，惟對部分引用、假設及參數未說明且未檢附參考依據而存有疑慮，針對建議者之財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位：就建議者所提出的給付條件，以目前我國臨床治療情形與健保收載給付規定，已具有與本案相近治療地位之藥品，故預期本品屬於取代關係，與先前報告相同。
2. 病人數推估：此次同於先前報告，以 2013 年至 2017 年健保資料庫申報慢性淋巴球性白血病之病人數，推估未來五年 CLL 盛行人數為第一年的 1,690 人至第五年的 2,170 人。根據國內文獻資料指出約有 10% 的 CLL 病人具有 17p 缺失，進而推估未來五年 17p 具缺失的 CLL 患者數約為第一年 169 人至第五年 217 人。根據國外文獻及諮詢專家意見指出，約 7 成患者將接受第一線治療，約 9 成患者治療後無效或復發需接受二線以上的治療，因此符合本申請範圍(二線以上)的目標族群病人數為第一年的 107 人至第五年的 137 人。此外，本報告對於建議者的推算邏輯存有兩項疑慮：(1) 建議者引用先前 HTA 報告中的目標族群人數視為 17p 缺失的 CLL 盛行人數做推算，然而先前報告的目標族群人數是指符合申請範圍的二線以上人數，不同於 CLL 盛行人數，因此建議者引用先前 HTA 報告的目標族群人數，引用錯誤，致使在病人數推估的部分可能有誤。(2) 建議者在假設患者第一線患者進入第二線與第三線治療的比例，並未提供參考來源，本報告難以驗證。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用人數推估：建議者於此次的申請中，考量本品新進入市場而受市場滲透率影響，以及與競爭產品同時被納入健保給付共享健保市場份額的情境做市佔率的預估，然而此比例受市場機制影響大，不確定性高，因此本報告對建議者預估的市佔率適度調整(±5%)進行敏感度分析。本報告於基礎案例(base-case)分析中，假設市佔率為第一年 30%至第五年 50%間，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 32 人至第五年的 68 人之間。
4. 原情境之年度總藥費：第二線以上治療的目標族群年度總藥費同於先前報告之估算方式。假設病人體重 65 公斤與體表面積 1.7m²，依照各種化療藥品仿單之用法用量及健保公告價格，分別計算出各現有化療的每人每年療程藥費，再依據健保資料庫申報資料及專家意見估算各治療市佔率，加權計算出平均每人每年療程藥費約為 43 萬元。預估原情境之年度總藥費約為第一年的 4,500 萬元至第五年的 5,800 萬元。
5. 新情境之年度總藥費：本報告在預估本品年度藥費的部分，使用量以仿單建議用法用量估算。由於先前報告的使用期間係依據臨床試驗(M13-982)結果的無惡化存活期(Progression-free survival, PFS)16.7 個月做推估。然而，該試驗之受試者在次要療效指標的無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS) 尚未達到中位數，故以 12 個月追蹤時間進行估計。本次建議者送件更新資料，包含提供 M13-982 第二期樞紐性試驗追蹤 24 個月之全收案人數試驗結果，無惡化存活期中位數(mPFS)為 27.2 個月。故此次報告的使用期間參數將更新，據此參數進行推估，超過 12 個月的藥費，將累加至下一年度。以建議者提出的價格計算，在未經藥品給付協議方案前，預估納入給付後未來五年年度藥費約為第一年的 7,700 萬元至第五年的 3.5 億元之間。將本品年度藥費與現有治療年度藥費加總後，新情境之年度總藥費約為第一年的 9,600 萬元至第五年 3.5 億元之間。
6. 其他醫療費用之節省：同意建議者預期使用本品可減少因注射化療藥品所衍生的其他醫療費用，此次估算方式同於先前報告，在此不多做贅述。預估使用本品後節省其他醫療費用約為第一年 73 萬元至第五年 160 萬元。
7. 財務影響：推估未來五年新情境之年度總藥費約為 9,600 萬元至 3.5 億元之間，扣除原情境之年度總藥費約為 4,500 萬元至 5,800 萬元以及其他醫療費用之節省約 73 萬元至 160 萬元。故此得出未來五年的財務影響約為第一年增加 4,900 萬元至第五年增加 2.9 億元之間。
8. 敏感度分析：以本品市佔率±5%進行敏感度分析，結果如下。
 - (1) 低推估：假設市佔率為第一年 25%至第五年 45%間的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 27 人至第五年的 62 人之間。本品年度藥費約為第一年的 6,400 萬元至第五年的 3.1 億元間，而整體財務影響約為第一年增加 3,900 萬元至第五年增加 2.6 億元間。
 - (2) 高推估：假設市佔率為第一年 35%至第五年 55%間的情境下，預估未來

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

五年可能使用本品人數為第一年的 37 人至第五年的 75 人之間。本品年度藥費約為第一年的 9,000 萬元至第五年的 3.8 億元間，而整體財務影響約為第一年增加 5,900 萬元至第五年增加 3.2 億元間。

(四)、 經濟評估結論

建議者於此次申請相較於先前，主要更新有二：(1) M13-982 第二期樞紐性試驗之全收案人數試驗結果；(2) 提出藥品給付協議方案。本案在回顧其他醫療科技組織的相關 HTA 報告以及相關文獻蒐集的部分已呈現於先前報告，故此補充報告不再多加贅述。

財務影響方面，建議者預估 2019 至 2023 年將有 32 人至 69 人者符合其給付條件並接受本品治療，未來五年本品之年度藥費約為第一年的 7,100 萬元至第五年的 2.8 億元之間，扣除可取代的費用，預估財務影響約為第一年增加 6,000 萬元至第五年 2.6 億元間。

本報告認為建議者所提供的財務影響分析架構大致合理，然而對於部分的參數引用仍存有疑慮。故本報告針對建議者所提供的最新試驗結果 mPFS 作為使用期間的參數計算，且考量建議者提出藥品給付協議方案屬建議者機密資料，因此呈現的預估整體財務影響是在進行藥品給付協議前之財務影響結果。未來五年將有 32 人至 68 人者符合其給付條件並接受本品治療，未來五年本品之年度藥費約為第一年的 7,700 萬元至第五年的 3.5 億元之間，扣除可取代的費用，預估財務影響約為第一年增加 4,900 萬元至第五年 2.9 億元間。本報告以本品市佔率進行敏感度分析，假設市佔率為第一年 25% 至 35% 以及第五年 45% 至 55% 間的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 27 人至 37 人間以及第五年的 62 人至 75 人間。本品的整體財務影響約為第一年增加 3,900 萬元至 5,900 萬元，第五年增加 2.6 億元至 3.2 億元間。

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 108 年 4 月份藥品專家諮詢會議審議，初步決議為在建議者同意簽訂藥品給付協議的前提下同意擴增給付。

本報告此次主要依據健保署之初核價格及修訂之給付規定草案，考量另一相同適應症藥品 Imbruvica[®] Capsules (ibrutinib) 同時納入健保給付之情境，重新計算本品之財務影響。預估於 2019 至 2023 年本品擴增給付後，給付療程以 24 個月為上限，推估使用本品或 ibrutinib 的病人數共約為 60 至 90 人，本品與 ibrutinib 的年度藥費共約為 1 億 4,000 萬元至 2 億 2,000 萬元，而扣除可取代的醫療費用後，財務影

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

響約為第一年增加1億1,000萬元至第五年增加1億7,000萬元。假設本品與ibrutinib同時給付，且兩者將均分市場，據此推估未來五年本品使用人數約為第一年30人至第五年45人，預估未來五年年度藥費約為第一年6,600萬元至第五年1.06億元，對健保的財務影響約為第一年增加5,100萬元至第五年增加7,800萬元。

唯可來膜衣錠 (Venclexta Film-Coated Tablets)

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	Venclexta Film-Coated Tablets	成分	Venetoclax
建議者	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	10 mg/膜衣錠 (14 錠盒裝)、50 mg/膜衣錠 (7 錠盒裝)、100 mg/膜衣錠 (120 錠瓶裝)		
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> Venclexta 單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 Venclexta 單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑(ibrutinib)治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 		
建議健保給付之適應症內容	Venclexta 單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	建議劑量為每日 400 毫克，每日一次口服使用。起始給藥將依據劑量調整時程，最初四週的 Venclexta 使用劑量為 20 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克，依序各使用一週，第 5 週開始之維持劑量為 400 毫克，直到出現疾病惡化或無法耐受毒性。		
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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合參考量我國健保給付規定、venetoclax 之 ATC 藥理分類碼、國際最新診療指引以及目前可獲得的臨床實

證資料，建議的療效參考品為我國臨床較常使用且治療地位及藥理分類較相近的 rituximab。

- 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）：本報告經電子資料庫文獻搜尋，針對 venetoclax 用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病，查無相對療效與相對安全性證據。僅尋獲一項單組、第二期之樞紐試驗 M13-982 惟此項試驗結果僅能支持此適應症之療效，無法得知本案藥品相較於他種現有治療選項的相對療效與安全性。

M13-982 試驗為一項開放式、跨國多中心、單臂之第二期臨床試驗，共納入 158 位具有 17p 缺失之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病病人給予 venetoclax 單獨治療。在試驗主群體(n=107)經過中位追蹤期 12.1 個月的的主要療效指標分析結果顯示，由 IRC 評估之整體治療反應率為 79.4% (95% CI 70.5-86.6)。在次要療效指標，由於無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)在此分析時間可評估之受試者尚未達到中位數，故以 12 個月追蹤時間進行估計，IRC 評估的 PFS 達 72.0% (95% CI 61.8-79.8)，OS 達 86.7% (95% CI 78.6-91.9)。在安全性部分，較常見三到四級不良反應包括嗜中性白血球減少症(40%)、感染(20%)、貧血(18%)和血小板減少(15%)。較嚴重的感染包括肺炎(6%)、下呼吸道感染(2%)、上呼吸道感染(2%)。

- 四、醫療倫理：雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大與蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。
- 五、成本效益：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。英國的評估結果顯示，對於具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者，本品與 BSC 比較時，其 ICER 值為每獲得一個 QALY 花費 57,476 英鎊；而不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者，本品的 ICER 值是每獲得一個 QALY 花費 77,779 英鎊。蘇格蘭的評估結果顯示，在具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者中，當本品與 BSC 比較時，其 ICER 值為 63,147 英鎊；不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者中，其 ICER 值為 69,576 英鎊。
- 六、財務衝擊：建議者以新發個案為基礎進行使用人數推估，且提供的財務影響分析架構大多基於市調研究所做的假設而具有不確定性，本報告難以驗證。故本報告在經過專家諮詢的意見後，考慮到疾病進展的特性，認為以盛行人數做推估更為合理，致使在推估使用人數的部分有別於建議者，且在財務影響的評估結果上有所差異。本報告嘗試修正相關參數並重新評估後，預估若本案若以建議者提出的給付條件納入健保，則 2019 年至 2023 年符合給付條件並接受本品治療的病人數為第一年的 64 人至第五年的 137 人。於該給付條件下，以廠商的建議給付價格計算，預估本品未來五年之年度藥費總成本約第一年 1.54 億元至第五年的 4.39 億元。扣除現有健保市場相同地位藥品之被取代藥費，以及注射化療藥品所衍生

的其他醫療費用之節省，預估若本案通過後，對健保未來五年的整體財務影響為第一年增加約 1.26 億元至第五年約增加 3.79 億元。目前對具有 17p 缺失 CLL 患者的現有治療效果不佳，且大多以靜脈注射的化療為主，若申請的建議給付條件下無其他競爭品項，市佔率取決於建議者的市場策略。本報告以市佔率進行敏感度分析後，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 53 人至第五年的 137 人之間，所得到的財務影響約為第一年增加 1.05 億元至第五年增加 3.85 億元間。

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	Venclexta Film-Coated Tablet 唯可來膜衣錠	Mabthera Solution for IV Infusion ^a 莫須瘤注射劑
主成分/含量	Venetoclax 10 mg, 50 mg, 100 mg	Rituximab 100 mg/10 mL, 500 mg/50 mL
劑型/裝	膜衣錠	注射劑
WHO/ATC 碼	L01XX52	L01XC02
主管機關許可適應症	單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。 單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑 (ibrutinib) 治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者。	適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者的第一線用藥。 適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。
健保給付條件	擬訂中	慢性淋巴球性白血病： 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

^a Rituximab 一般會合併其他治療慢性淋巴球性白血病藥物使用。

		<p>性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥症等)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，且 CD20 陽性細胞須大於 50%。</p> <p>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患者治療用藥，且 CD20 陽性細胞須大於 50%</p> <p>3. 初次申請最多六個（月）療程，再次申請以三個療程為限。</p>
健保給付價	擬訂中	<p>100 mg/10 mL：8,132 元</p> <p>500 mg/50 mL：38,887 元</p>
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每日 400 毫克，每日一次，最初四週的使用劑量為 20 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克，依序各使用一週，第 5 週開始之維持劑量為 400 毫克。	與化學療法併用時，以 28 天為週期，第 1 天建議劑量為 375 毫克/平方公尺體表面積，第 2 週期至第 6 週期建議劑量為 500 毫克/平方公尺體表面積。
療程	起始給藥將依據劑量調整時程，最初四週的使用劑量為 20 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克，依序各使用一週，第 5 週開始之維持劑量為 400 毫克，直到出現疾病惡化或無法耐受毒性。	第一個治療週期的第 1 天投予 375 毫克/平方公尺體表面積，接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 毫克/平方公尺體表面積，每 28 天一次。共 6 個週期。
每療程花費	擬訂中	每療程花費 89,878 元
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)	廠商主動撤銷申請案，但撤銷時 pCODR 初步建議報告已完成，故仍於民國 105 年 12 月 1 日公告，但不會繼續進行審查。 CADTH 以缺乏與加拿大現行標準療法比較的臨床證據和缺乏長期追蹤的臨床數據為理由，不建議給付 venetoclax 用於先前曾接受至少一種治療的復發或頑固型、具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病患者。
PBAC (澳洲)	於民國 106 年 7 月公告。 PBAC 同意基於最低成本分析與合併 idelalisib, rituximab 比較的結果，收載 venetoclax 用於 kinase 抑制劑治療失敗後之復發或頑固型 CLL，並建議作為第三線治療選擇，但給付條件中不限制病人須證明具有 17p 缺失。
NICE (英國)	於民國 106 年 11 月 8 日公告。 在廠商同意風險分攤方案(MAA)的條件下，建議癌症藥物基金會根據主管機關核准適應症收載 venetoclax 用於「具有 17p 缺失或 TP53 突變且不適合使用 B 細胞受體途徑抑制劑或使用 B 細胞受體途徑抑制劑後疾病仍惡化者」或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變且在使用化學免疫療法和 B 細胞受體抑制劑後疾病仍惡化者。」

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。

【唯可來膜衣錠】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 107 年 7 月 12 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

慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)屬於血液癌症，主要導因於型態成熟的惡性 B 細胞淋巴球的不正常增生，並逐漸堆積於周邊血液、骨髓和淋巴結[1]。由於正常淋巴細胞的減少，CLL 病人往往有較高的感染風險；除此之外，血液及骨髓中異常增生的惡性淋巴細胞也壓縮了正常紅血球和血小板的空間，使得 CLL 病人容易因紅血球及血小板不足而發生貧血及出血問題[2]。另外，在疾病分類上，小細胞球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)通常被視為與 CLL 是同一種疾病的不同表現^a，且與 CLL 在治療上大致相同，故國際上的治療建議通常會將 CLL 與 SLL 一併考量。

CLL 主要好發於西方國家，在亞洲地區較不常見[3]。以美國國立衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)的統計數據為例[4]，2015 年 CLL 的年齡標準化發生率約為每 10 萬人 4.90 例(男性為 6.62 例，女性為 3.48 例)。在台灣，根據 2015 年癌症登記年報[5]，初次診斷為白血病者共計 1,956 人，占全部惡性腫瘤

^a CLL 與 SLL 的主要差異：CLL 異常增生的淋巴細胞主要累積在血液、骨髓和淋巴組織；而 SLL 的異常淋巴細胞鮮少累積在血液，而是主要累積在淋巴結、骨髓和其他淋巴組織。

發生個案數的 1.86%，其中初次診斷為慢性淋巴球性白血病者共計 163 人，占白血病發生個案數的 8.33%，而男性的粗發生率約為每 10 萬人 0.87 例，女性為 0.52 例。

CLL 可再進一步細分多種不同的基因變異(genetic alteration)，包括染色體異常、體細胞突變、miRNA^b變異和表觀遺傳學(epigenetic)改變。其中將近 80% 的病人至少帶有下列四種常見染色體異常的其中一種：13q 缺失、11q 缺失、17p 缺失和第 12 號染色體三體(trisomy)，其中具 17p 缺失的病人約占 3%-10%，而復發頑固型 CLL 的病人中也有約 30%-50% 具有 17p 缺失。腫瘤抑制基因 TP53 位於 17 號染色體，為 17p 缺失 CLL 的致病核心，約有 80%-90% 的 17p 缺失 CLL 會伴隨 TP53 突變[3, 6]。一般而言，具有 17p 缺失或 TP53 突變的 CLL 病人其預後(prognosis)最差，整體存活期(overall survival, OS)中位數約 2 到 5 年[7]。

現今用來治療 CLL 的藥物主要分為化學免疫療法、單株抗體、B 細胞受體抑制劑/B 細胞受體途徑抑制劑(B-cell receptor inhibitor/B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi)(表三)[8, 9]。本案藥品 venetoclax 為一選擇性 Bcl-2^c抑制劑，透過活化細胞凋亡路徑及抑制抗細胞凋亡路徑，使 Bcl-2 釋放促細胞凋亡蛋白質(pro-apoptotic protein)，進而讓腫瘤細胞凋亡。根據研究，大部分的 CLL 病人其 CLL 細胞 Bcl-2 表現都有增加[10]。

表三、慢性淋巴球性白血病藥品分類

藥品分類	藥物	藥理作用
化學免疫療法	Fludarabine	DNA 聚合酶抑制劑
	Cyclophosphamide、bendamustine、chlorambucil	烷化基劑
單株抗體	Rituximab、obinutuzumab、ofatumumab	Anti-CD20 抗體
	Alemtuzumab	Anti-CD52 抗體
BCRi	Ibrutinib、acalabrutinib	BTK 抑制劑
	Idelalisib	PI3K 抑制劑
Bcl-2 抑制劑	Venetoclax	Bcl-2 抑制劑

Bcl-2: B-cell lymphoma 2; BCRi: B-cell receptor inhibitor, BTK: Bruton tyrosine kinase, PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase

在臨床治療方面，此處主要參考 2018 年美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)[11]和 2015 年歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology Congress, ESMO)[7]發布的臨床診療指引^d。根據現今國際臨床診療指引的建議，病人在未出現症狀時先以觀察為主，若符合治療適

^b microRNA：小分子核糖核酸。

^c B-cell lymphoma 2：一種抗細胞凋亡蛋白。

^d 根據本案藥品 venetoclax 此次申請健保給付的適應症「慢性淋巴球性白血病」進行搜尋，我國僅有個別臨床醫師撰寫之疾病簡介，並無診療指引或共識可以沿用。

應症條件，方進行基因檢測評估並依照檢測結果進一步治療。以 NCCN 指引為例，治療適應症的條件包括顯著的疾病相關症狀(嚴重疲勞、夜間盜汗、體重減輕、無感染發燒)、持續惡化的巨瘤症^e(bulky disease)、持續惡化的貧血以及血小板減少，而絕對淋巴球計數無法單獨成為治療適應症條件，除非其數值高於 200-300 x 10⁹/L 或出現白血球滯留症(leukostasis)；ESMO 指引則建議病人診斷為 (Binet A/B)且具活動性疾病(active disease)^f或晚期病患(Binet C)^g時才可以施以治療。

當基因檢測確認為具有 17 缺失或 TP53 突變，目前 NCCN 指引建議第一線治療的首選給藥方案為 ibrutinib，而當疾病進展為復發或頑固型，則首選藥物除了 ibrutinib 外，也可以使用 venetoclax 合併 rituximab、idelalisib 合併 rituximab 或是單獨使用 venetoclax (完整治療建議請參考表四)。ESMO 指引則建議進一步評估病患生理狀況，若病人生理狀況符合(有體力活動、無重大健康問題、腎功能正常)，建議以 ibrutinib 作為前線治療或者考慮異體造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, alloHSCT)；若病人生理狀況較不符合，則建議以單獨使用 BCRi 或合併 rituximab 做治療。

表四、2018 年美國 NCCN 慢性淋巴球性白血病臨床診療指引[11]

具有 17 缺失/TP53 突變之 CLL/SLL 建議治療方法	
第一線治療	
首選給藥方案	Ibrutinib
其他建議給藥方案	Alemtuzumab ± rituximab HDMP + rituximab Obinutuzumab
第一線治療後的維持療法	
其他建議給藥方案	考慮使用 lenalidomide ^h 治療使用第一線藥物後的高風險病人(category 3)
復發/頑固型治療	
首選給藥方案	Ibrutinib (category 1) Venetoclax + rituximab (category 1) Idelalisib + rituximab Venetoclax

^e 脾臟>6 公分低於肋骨緣(costal margin)；淋巴結>10 公分。

^f 活動性疾病(active disease)定義：顯著的 B 症狀(淋巴瘤特有的腫瘤症狀：發燒、夜間盜汗、體重減輕)、非自體免疫症狀或淋巴腫大、肝臟腫大、脾臟腫大併發症造成的血細胞減少、淋巴球倍增時間小於 6 個月(僅在超過 30 g 淋巴球/L 的病患)以及對傳統治療反應不佳的自體免疫貧血和/或血小板減少。

^g Binet 分期系統分為 A、B、C 三期，其中 Binet A 的定義為血紅蛋白≥10.0 g/dL、血小板≥100 x 10⁹/L、<3 淋巴侵犯處；Binet B 的定義為血紅蛋白≥10.0 g/dL、血小板≥100 x 10⁹/L、≥3 淋巴侵犯處；Binet C 的定義為血紅蛋白<10.0 g/dL、血小板<100 x 10⁹/L。

^h Lenalidomide 屬於一種免疫系統調節劑(immunomodulatory drug)。

具有 17 缺失/TP53 突變之 CLL/SLL 建議治療方法	
其他建議給藥方案	Acalabrutinib Alemtuzumab ± rituximab HDMP + rituximab Idelalisib Lenalidomide ± rituximab Ofatumumab
第二線治療後的維持療法(對復發/頑固型治療完全或部分反應)	
其他建議給藥方案	Lenalidomide Ofatumumab (category 2B)

HDMP: High-dose methylprednisolone

若未特別標示者，證據與共識分類ⁱ為 category 2A。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品唯可來(Venclexta[®])為 venetoclax 口服膜衣錠。衛生福利部食品藥物管理署核發適應症為包括「Venclexta 單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者；Venclexta 單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑(ibrutinib)治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。」

在世界衛生組織(World Health Organization, WHO)ATC/DDD 網站中[12]，venetoclax 的藥理分類碼為 L01XX52，屬於 L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ L01 ANTINEOPLASTIC AGENTS/ L01X OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS/ L01XX Other antineoplastic agents。ATC 分類碼中同屬 L01XX 且我國許可適應症中含慢性淋巴球性白血病患者為藥理分類碼 L01XX47 的 idelalisib，此成分藥品之許可證目前在國內的狀態為「已註銷」。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁中[13]，以「慢性淋巴球性白血病」、「慢性淋巴性白血病」、「慢性淋巴球白血病」、「白血病」、「淋巴瘤」等關鍵字於適應症欄位進行搜尋，註銷狀態設定為未註銷時，查詢到的藥物包括 rituximab、ibrutinib、ofatumumab、

ⁱ NCCN 臨床診療指引對證據和共識的分類 (Categories of Evidence and Consensus)，融合三級證據等級跟專家共識程度：

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. (高證據度，高共識)

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，高共識)

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. (低證據度，低共識)

obinutuzumab、methylprednisolone、cyclophosphamide、fludarabine、epoetin beta、immunoglobulin、bendamustine、chlorambucil、vincristine、doxorubicin 以及本案藥品 venetoclax。

綜合上述資料，適應症涵蓋治療慢性淋巴球性白血病的藥品包含 rituximab、ibrutinib、ofatumumab、obinutuzumab、methylprednisolone、cyclophosphamide、fludarabine、bendamustine、chlorambucil、vincristine、doxorubicin 等；epoetin beta 的適應症為「慢性淋巴球性白血病成人患者的症狀性貧血」；immunoglobulin 的適應症為「慢性淋巴性白血病引致三種免疫球蛋白過低與復發性細菌感染者，且預防性抗生素治療無效的患者」，此二種藥品為用於慢性淋巴球性白血病相關併發症或症狀之治療。其中無任何藥品與本案藥品適應症完全相同，適應症與本案藥品較為相近可用於治療 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病的僅有 ibrutinib：「適用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)成年病人；適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)的成年病人。」惟目前健保尚未收載 ibrutinib 用於慢性淋巴球性白血病[14]。

健保抗癌藥物給付規定中已收載用於治療 CLL 的藥物包括 rituximab、fludarabine、bendamustine，給付規定主要限用於較嚴重的疾病分期或是至少一種標準烷化基劑治療無效時；而 cyclophosphamide、chlorambucil、vincristine 和 doxorubicin 亦為健保收載項目，且具有慢性淋巴球性白血病或淋巴瘤之適應症，但未另訂藥品給付規定。與本案藥品具有相近治療地位的藥品請參考表五。

表五 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[13, 14]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L01XX47 Idelalisib	復發性慢性淋巴球性白血病。	膜衣錠	100 mg、 150 mg	已註銷
L01XX52 Venetoclax	單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑(ibrutinib)治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。	膜衣錠	10 mg、 50mg、 100mg	本案申請藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含量	健保現行給付條件
L01XC02 Rituximab	適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者的第一線用藥。 適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。	注射劑、皮下注射劑	注射劑：10 mg/mL； 皮下注射劑：1400 mg/11.7 mL	慢性淋巴球性白血病： 1. Rai Stage ^j 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症等)的病人時，需經過至少一種標準的烷化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。
L01XC10 Ofatumumab	治療對含 fludarabine 治療無效的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者	注射劑	20 mg/mL	健保未收載
L01XC15 Obinutuzumab	慢性淋巴球性白血病 與 chlorambucil 併用，適用於先前未曾接受過治療，且具有合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。	注射劑	25 mg/mL	健保未收載
L01XE27 Ibrutinib	適用於治療慢性淋巴球性白血(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)成年病人。	膠囊劑	140 mg	申請收載中

^j Rai I：淋巴球增生合併淋巴結腫大；Rai II：淋巴球增生合併肝和/或脾腫大，合併/未合併淋巴結腫大；Rai III：淋巴球增生合併血紅蛋白<11.0 g/dL，合併/未合併淋巴結腫大/器官腫大；Rai IV：淋巴球增生合併血小板<100 x 10⁹/L，合併/未合併淋巴結腫大/器官腫大。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含量	健保現行給付條件
	適用於治療患有 17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病 (CLL)/小淋巴球性淋巴瘤 (SLL)的成年病人。			
L01AA01 Cyclophosphamide	慢性淋巴性白血病	注射劑、糖衣錠	注射劑： 200、500、 1000 mg/vial；糖 衣錠：50 mg/tab	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
L01AA02 Chlorambucil	惡性淋巴瘤。	膜衣錠	2 mg	同適應症，無另行規範給付範圍及條件。
L01AA09 Bendamustine	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (CLL)。	注射劑、凍晶注射劑	2.5 mg/mL	<ol style="list-style-type: none"> 1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人 (CLL)或 Binet B 級併有免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等)相關疾病之 CLL 病人。 2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL)病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent)治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。 3. 不得與 fludarabine 合併使用。 4. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個 (月)療程。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單位含量	健保現行給付條件
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。	凍 晶 注 射 劑	25 mg/mL	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> (1) Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL 病人。若用於 Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級) 併有疾病相關免疫性症候(如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癥等) 的病人時，需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。 (2) 每3個療程需進行療效評估，病歷應留存評估紀錄，無疾病惡化方可繼續使用。

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 2016 年 12 月 1 日公告初始建議。
PBAC (澳洲)	三筆會議紀錄分別於 2017 年 3 月、2017 年 7 月、2017 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 11 月 8 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	EMA 與 US FDA 審查資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2018 年 5 月 4 日接獲廠商完整資料一份。

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

EMA 為 European Medicines Agency 歐洲藥物管理局的縮寫；

US FDA 為 United States Food and Drug Administration 美國食品藥物管理局的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

2018 年 5 月 8 日於 CADTH 網頁中，以「venetoclax」為關鍵字進行搜尋，共得到兩筆資料，其中 2016 年 12 月 1 日公告 venetoclax 用於具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病的評估報告與本案申請的適應症相同。基於廠商在 CADTH 公告初始建議前主動撤案，所以本案並未公告最終決議。pCODR 後續並未繼續進行審查，故現有的報告僅為加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 的初始建議[15]。

1. 委員會建議內容

pERC 不建議給付 venetoclax 用於先前曾接受至少一種治療的復發或頑固型、具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病患者。

2. 委員會建議理由

針對具有 17p 缺失之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病，加拿大現行的標準療法為 ibrutinib 或 idelalisib 合併 rituximab，對標準療法治療無效的病人而言，現今仍缺乏有效的藥物治療且病人的預後極差，因此 pERC 認為此病人群體需要更有效的治療選擇。

然而根據現有的臨床證據，目前缺乏 venetoclax 與加拿大現行標準療法的相對療效及安全性比較，其中包括對於決策相當重要的長期追蹤數據，例如整體存活期(overall survival, OS)、無惡化存活期(progression-free survival,

PFS)以及生活品質(quality of life, QoL)。因此基於療效評估的不確定因素，委員對於 venetoclax 是否具有淨臨床效益(net clinical benefit)無法得到一個結論，但透過 pCODR 的系統性文獻回顧，pERC 認同 venetoclax 具有抗腫瘤活性且不良反應為可控制的。

整體而言，venetoclax 雖然缺乏相對療效證據，但對於病人而言，在藥效上能夠控制疾病症狀並且改善病人的生活品質，因此 pERC 認為 venetoclax 仍有部分符合病患價值(patient value)。

3. 委員會的參考資料

(1) 整體臨床效益

pCODR 的系統性文獻回顧納入一項非比較性、非隨機對照試驗 M13-982，即評估 venetoclax 用於具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病的療效與安全性表現。除此之外，pCODR 也對另一項非比較性試驗 M14-032 進行評讀，惟其試驗尚在進行，僅有期中分析的初始數據，委員會無法從中確認 venetoclax 的療效及安全性。

試驗 M13-982 的受試者納入條件未排除先前曾使用 ibrutinib 或合併 idelalisib, rituximab 的病人，但此試驗最後實際納入的受試者大部分都未曾使用過 ibrutinib 或合併 idelalisib, rituximab。

試驗 M13-982 的主要療效指標為整體治療反應率(overall response rate, ORR)，次要療效指標包括 PFS、OS、生活品質和安全性。在關鍵療效結果中，試驗主群體(n=107)的 ORR 為 79%，其中有 8 名病人(7.5%)達完全緩解(complete response, CR)。然而次要療效指標在數據分析的時間點，PFS 和 OS 中位數尚未達到。綜合以上，pERC 認同當前數據顯示 venetoclax 具有抗腫瘤作用，但由於缺乏與其他有效治療選項(如 ibrutinib 或合併 idelalisib, rituximab)的直接或間接比較臨床證據，以及對決策而言相當重要的長期追蹤數據(如 OS 和 PFS)，所以 pERC 認為當前的證據無法清楚證明使用 venetoclax 的淨臨床效應。

(2) 病人觀點

通常在疾病的早期，病人的症狀多半較為輕微，而疾病晚期則明顯影響生活品質。病人主要都有經歷診斷時帶來的壓力、焦慮、難以入睡和情緒低落，而影響每日生活最大的症狀為疲勞。在 248 名病人的意見中，至少 70% 的病人表示頻繁感染、疲勞、病毒再活化(viral reactivation)、血小板數減少、淋巴球數增加和貧血為需控制的疾病重要症狀。

在納入的病人代表中，有 20 名有直接使用過 venetoclax 的經驗，其中有 9 名具有 17p 缺失。在提供使用經驗的 6 名病患中，有 5 名指出 venetoclax 控制了疾病的症狀：淋巴球數增加(n=5)、脾臟腫大(n=4)、淋巴結腫大(n=3) 以及疲勞(n=3)。

在病人價值的評估中，pERC 指出 M13-982 的試驗結果顯示 venetoclax 提供了另一個口服的治療選擇，且毒性是可控制的，然而試驗中仍有 5 名受試病人發生腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)，這是病人指出在新治療中最不想承受的不良反應。

(二)PBAC (澳洲)

2018 年 5 月 8 日於 PBAC 網站上以「venetoclax」為關鍵字查詢，得到下列三筆相關記錄。許可證持有商 AbbVie Pty Ltd.共申請三次，PBAC 分別於 2017 年 3 月[16]、2017 年 7 月[17]、2017 年 11 月[18]會議中討論。PBAC 在 2017 年 7 月的評估報告中同意收載 venetoclax 用於 kinase 抑制劑治療失敗後之復發或頑固型 CLL，不一定需要證據證明病人具有 17p 缺失。三次評估報告重點摘錄如下。

1. 首次申請 (2017 年 3 月會議)[16]

(1) 廠商提出之給付條件

用於治療具 17p 缺失/TP53 突變之復發或頑固型 CLL 或高度難治之病患^k。

(2) 背景

首次申請是以 TGA^l/PBAC 平行送審模式進行。

(3) 臨床地位

此申請案廠商將 venetoclax 定位為具 17p 缺失或 TP53 突變之復發/頑固型 CLL 的第二線治療選擇，以及不具 17p 缺失或 TP53 突變之復發/頑固型 CLL 的第三線治療選擇，並預期將 venetoclax 用於無其他適當治療選項的病人族群。

(4) 參考品

^k 高度難治病患是指以 fludarabine 為基礎的療法難以治療或對 B 細胞受體訊號抑制劑不耐受/反應不足或至少已接受兩種前線療法(除非有禁忌症)，包括至少使用其中一線的化學免疫療法。

^l Therapeutic Goods Administration 醫療用品管理局。

此申請案推薦 ofatumumab 為用於 17p 缺失/TP53 突變單一療法之主要參考品，rituximab 單一療法(當作最佳支持療法)為用於高度難治病人的主要參考品。另外此申請案推薦 ibrutinib 和合併 idelalisib, rituximab 為第二參考品。

(5) 臨床試驗

由於缺乏 venetoclax 與其他參考品的直接比較試驗，此申請案主要根據一系列的單純間接比較(naïve indirect comparison)。包括 venetoclax 分別比較 ofatumumab、合併 idelalisib, rituximab、ibrutinib 用於治療具有 17p 缺失/TP53 突變的病患；venetoclax 與 rituximab 比較用於治療沒有其他適當治療選項的病人。PBAC 納入考量的臨床試驗特徵請參見表六。

表六、PBAC 納入考量試驗整理[16]

試驗	N	設計	偏差 風險	受試者	結果
Venetoclax 試驗					
M12-175	116	非比較性、OL	高	R/R CLL	治療反應、PFS、OS
M13-982	158	非比較性、OL	高	具 17p 缺失之 R/R CLL	治療反應、PFS、OS
M14-032	65	非比較性、OL	高	先前以 ibrutinib 或 idelalisib 治療失敗之 R/R CLL	治療反應、PFS、OS
統合分析	218	納入 M12-175、M13-982 和 M14-032 試驗中具有 17p 缺失/TP53 突變的個別病患資料；評估 PFS 和 OS			

OS: overall survival, PFS: progression-free survival, R/R CLL: relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, OL: open-label

(6) 相對療效

廠商的相對療效評估主要依據間接比較。根據此間接比較，廠商宣稱 venetoclax 與 ibrutinib 比較，有較高的完全緩解率數值、相近的存活結果以及較低的整體治療反應率數值；與 rituximab 比較，有較高的治療反應率數值和存活結果。但是 PBAC 認為單純間接比較分析並非評估相對療效的可靠方法。

(7) 相對安全性

廠商提出一系列 venetoclax 與參考品的安全性間接比較。根據間接比較結果，venetoclax 在三級以上的嚴重不良反應相較於 rituximab 有較高的發生率；且另指出 venetoclax 有不一樣但不劣效(noninferior)於 ibrutinib 的安全性數據。但基

於有限的資料，目前尚不清楚此說法是否合理，然就因血細胞減少而需要醫療照護的發生率而言，venetoclax 相較於參考品有較高的發生率。

(8) 臨床宣稱

廠商指出在治療具 17p 缺失/TP53 突變之復發/頑固型病人方面，venetoclax 的相對療效及安全性等效於(equivalent) ibrutinib；在用於高度難治病患方面，則 venetoclax 的相對療效較優效於(superior) rituximab 而安全性較劣效於 rituximab。而儘管證據有限，療效比較優效於 rituximab 單一療法，安全性劣效於 rituximab 單一療法的宣稱可能是合理的，惟任何效益的程度大小並不明確。

(9) PBAC 建議

PBAC 認為此申請案建議之 ofatumumab 並不適合做為參考品，因澳洲健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 僅收載合併 ofatumumab, chlorambucil 作為第一線療法，其治療族群並未與 venetoclax 重疊，故建議以 ibrutinib 和 idelalisib 作為參考品較適當。然 PBAC 認為 venetoclax 相較於 ibrutinib 和 idelalisib 的相對臨床地位、相對療效、相對安全性以及治療時間仍具許多不確定性，且臨床方面目前尚缺乏有力的證據支持，包括缺乏隨機對照試驗、後續追蹤數據(例如 OS)以及觀察者偏差(observer bias)。故 PBAC 決議延遲關於 venetoclax 治療特定慢性淋巴球性白血病人之收載決策。

2. 第二次申請(2017 年 7 月會議)[17]

(1) 背景

在 2017 年 3 月關於 venetoclax 用於治療復發或頑固型 CLL 的主要申請中，PBAC 基於適當參考品的不確定性、安全療效比較和治療時間的不明確等因素而延遲決議。而此次重新申請主要為解決參考品選擇以及針對參考品的最低成本分析，且廠商表示有意願協商風險分擔協議(Risk Sharing Arrangement)。

(2) 臨床地位

基於現有的臨床資料，PBAC 認為 venetoclax 的臨床地位應為第三線治療選擇，用於 kinase 抑制劑治療失敗之復發或頑固型 CLL。

(3) 參考品

此次重新申請改推薦 ibrutinib 作為具有 17p 缺失之復發或頑固型 CLL 的參考品。而用於難治型病患的參考品則維持首次申請的 rituximab。而此次申請也提出了不選擇合併 idelalisib, rituximab 作為參考品的理由，其原因為 TGA 近期

提出在一些情況下合併使用此兩藥物的安全性疑慮以及先前臨床醫師調查結果顯示，大部分會以 ibrutinib 或 venetoclax 作為處方選擇。

基於證據力薄弱，PBAC 並不支持 ibrutinib 為適當參考品，並認為以 kinase 抑制劑治療失敗為條件下，合併 idelalisib, rituximab 為適當參考品。

(4) 臨床試驗、相對療效、相對安全性

無提供新證據。

(5) 臨床宣稱

此次送審廠商宣稱 venetoclax 在相對療效及安全性不劣效於 ibrutinib。然而參照當時所獲得的臨床證據，PBAC 認為較難確切評估出與 ibrutinib 的相對療效結果；相反的，依據當時的證據顯示 venetoclax 可能在臨床上劣效於 ibrutinib。

PBAC 認為就療效而言，對於 kinase 抑制劑失敗後之復發或頑固型 CLL 之治療，venetoclax 有可能不劣效於合併 idelalisib, rituximab。而關於 venetoclax 不劣於合併 idelalisib, rituximab 的安全性宣稱則尚無足夠的證據支持。

(6) PBAC 建議

委員會基於最低成本分析（cost-minimisation basis）以合併 idelalisib, rituximab 為比較品的結果，PBAC 建議收載 venetoclax 用於 kinase 抑制劑治療失敗後之復發或頑固型 CLL，並做為第三線的治療選擇。

由於 ibrutinib 為最有可能用於復發或頑固型 CLL 的 kinase 抑制劑，而在使用 ibrutinib 時即會確認病人是否具有 17p 缺失，故在 PBS 藥品給付條件中不需要限制病人須具有 17p 缺失的證明。

3. 第三次申請(2017 年 11 月會議)[18]

此次申請主要根據 2017 年 7 月會議中的建議做一些修訂，並針對合併 idelalisib, rituximab 進行最低成本分析以及成本價格修正。

(三)NICE（英國）

2018 年 5 月 8 日在 NICE 網頁中於，以「venetoclax」為關鍵字進行搜尋，共得到一筆資料[19]，為 2017 年 11 月 8 日公告的評估報告，其重點內容摘錄如下。

1. 建議

英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)於報告中說明，在廠商同意風險分攤方案(Managed Access Agreement, MAA)的條件下，建議癌症藥物基金(Cancer Drug Fund)根據主管機關核准之適應症暫時收載 venetoclax 用於「具有 17p 缺失或 TP53 突變且不適合使用 B 細胞受體途徑抑制劑或使用 B 細胞受體途徑抑制劑後疾病仍惡化者」或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變且在使用化學免疫療法和 B 細胞受體抑制劑後疾病仍惡化者。」

2. 委員會討論議題

(1) 病患族群

不適合使用 BCRi 的病人族群在先前可能沒有接受治療或是使用化學免疫療法。委員會指出沒有任何 venetoclax 的臨床試驗設計將受試者條件定義為不適合使用 BCRi 者，因為 venetoclax 和 BCRi 屬於同時期發展的藥物，所以在設計 venetoclax 的臨床試驗時，很少有病人使用過 BCRi，所以這也代表廠商無法在臨床試驗中識別出此病人族群，也無法區分兩者的臨床療效結果。根據臨床專家的意見，在臨床實務中，不適合使用 BCRi 的定義為無法耐受。且很少有病人同時會對兩種 NICE 建議之 B 細胞受體途徑抑制劑(如 idelalisib 和 ibrutinib)皆不耐受，因為他們有不同的安全特性。

委員會根據現今臨床實踐的結論為 venetoclax 將用於主管機關核准適應症中治療後疾病惡化之病人。而關於不適合使用 BCRi 病人族群的定義目前則不明確。

(2) 參考品

廠商以 venetoclax 與最佳支持療法(best supportive care)和緩和治療(palliative care)做比較。申請商將最佳支持療法定義為合併使用 rituximab, 高劑量 methylprednisolone，而緩和療法則定義為不積極治療。臨床專家指出在臨床實踐上，緩和治療僅為少數病人的選擇，因為大部分的病人仍會被給予積極治療(可能包括 rituximab 單一療法作為症狀控制)。委員會認為最佳支持療法為較適當的參考品。

(3) 臨床療效

Venetoclax 的臨床實證主要來自一個 phase I 試驗和兩個 phase II 的單臂試驗：

- A. M12-175 phase I 試驗：招募受試者為具有和不具有 17p 缺失或 TP53 突變(n=67)。PFS 中位數為 41.1 個月。

- B. M13-982 phase II 試驗：招募受試者為具有 17p 缺失或 TP53 突變的復發或頑固型 CLL 病人，且先前至少接受過一種治療(n=158)。PFS 中位數為 27.2 個月。試驗經過 12 個月後，有 86.5% 的病人仍存活。
- C. M14-032 phase II 試驗：招募受試者為具有和不具有 17p 缺失或 TP53 突變之復發或頑固型 CLL，且先前曾使用過 BCRi 治療(ibrutinib [n=43] 或 idelalisib [n=21])。PFS 中位數未達到；試驗經過 12 個月，先前使用 ibrutinib 的組別有 88.1% 的受試者仍存活，而先前使用 idelalisib 的組別則有 95.2% 的受試者仍存活。

委員會根據臨床專家意見指出，venetoclax 對於較少替代治療選項的病人而言具有療效。病人發生腫瘤溶解症候群表示 venetoclax 具有療效，因為是由腫瘤細胞的快速破壞所導致。基於納入試驗皆為缺乏療效比較的單臂試驗，委員會認為療效證據仍有許多不確定性，但仍承認 venetoclax 相較於最佳支持療法仍為一項有效的治療。

(4) 不良反應

Venetoclax 的潛在嚴重不良反應為腫瘤溶解症候群，臨床專家表示 5 週的藥物增量期對於預防腫瘤溶解症候群有所幫助，且臨床試驗中沒有發生腫瘤溶解症候群的案例。委員會瞭解到使用 venetoclax 與腫瘤溶解症候群的關聯性，但其安全性數據屬可接受的範圍。

(5) 與最佳支持療法的間接比較

由於 venetoclax 僅有單臂(single arm)臨床試驗，廠商合併 PFS 和 OS 結果，比較 venetoclax 與最佳支持療法(rituximab)的相對療效。試驗 116 為 idelalisib 與 rituximab 比較用於治療 CLL 的隨機對照試驗，廠商以其中的 rituximab 組存活數據與 venetoclax 進行療效間接比較。

廠商的比較數據顯示，venetoclax 相較於最佳支持療法有較長的整體存活期。然而針對具有和不具有 17p 缺失或 TP53 突變的病人的比較，委員會提出以下疑慮。首先，試驗 116 試驗的 rituximab 組其病人組成皆為符合使用 idelalisib 條件者，而 venetoclax 的主管機關核准適應症為使用 idelalisib 或 ibrutinib 後疾病惡化者；其次，venetoclax 試驗和 116 試驗的受試者族群基線特徵並不一致；更重要的，試驗 116 相較於 venetoclax 試驗有較高比例的病人其病程較為晚期(Rai III 或 Rai IV)。因此在相對存活效益上 venetoclax 與最佳支持療法比較，廠商的合併分析結果可能會偏向 venetoclax 有較佳的整體存活期結果。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

在 2018 年 5 月 8 日於 SMC 網站以「venetoclax」為關鍵字進行搜尋，得到一筆於 2017 年 8 月 7 日公告的評估報告[20]，重點內容摘錄如下。

SMC 建議收載 venetoclax 用於治療「具有 17p 缺失或 TP53 突變且不適合使用 BCRi 或 BCRi 治療失敗之慢性淋巴球性白血病成年病患」或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變且使用化學免疫療法和 BCRi 失敗之慢性淋巴球性白血病成年病患。」

目前尚未有與安慰劑或活性對照藥品的直接比較數據，venetoclax 用於 CLL 的關鍵臨床證據主要來自 M13-982 和 M14-032 兩個非比較性試驗，且整體存活期數據並不完整，故臨床效益的大小並不明確。而在間接比較的方法學中則存在諸多限制，例如受試者的基線特徵並不一致，因此難以將 venetoclax 與最佳支持療法進行療效及安全性比較。

病人與臨床專業共同參與小組(Patient and Clinician Engagement, PACE)針對此申請案表達了以下幾個觀點：

- A. CLL 為使人非常虛弱且無法治癒的疾病，而其症狀(例如疲勞、感染風險以及疼痛)對病人的生活品質有巨大的影響。
- B. 整體而言，罹患不可治癒的疾病對病人的心理會產生影響，包括對於觀察與等待療程的不確定性會有焦慮感。且疾病也會影響病人對社會貢獻的能力。
- C. 對於有效治療選項較少的病人而言，venetoclax 為一方便的口服治療選項。
- D. PACE 小組的成員指出 venetoclax 治療對於症狀有實質改善，這對病人及照護者皆是有益的，而降低疲勞感可使病人的活動力增加以方便執行每日的事務或甚至可能回到工作崗位。
- E. 服藥後病人雖然可能會經歷藥物不良反應，但這些不良反應被認為是可控制的。
- F. 與合併皮質類固醇的支持/緩和治療相比，期望能減少血液製劑的使用及住院治療感染。

(2) 歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(US FDA)審查資料

2018 年 5 月 25 日在 EMA 與 US FDA 網頁以關鍵字「venetoclax」進行搜尋，各查詢到審查報告一份[21, 22]。其中歐美地區核准 venetoclax 上市許可適應症不

盡相同，而我國食品藥物管理署(TFDA)核准的第一項適應症內容與美國相同，詳細內容如表七所示。

表七、EMA、US FDA、TFDA 核准 venetoclax (Venclyxto, Venclexta)適應症

機構	適應症
EMA	<ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor. • Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.
US FDA	VENCLEXTA is a BCL-2 inhibitor indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion, as detected by an FDA-approved test, who have received at least one prior therapy.
TFDA	<ul style="list-style-type: none"> • Venclexta 單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。 • Venclexta 單一療法適用於先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑 (ibrutinib)治療失敗之不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者。

從 EMA 和 US FDA 的審查報告得知，用於本案藥品之療效及安全性證據主要來自兩個第二期臨床試驗(M13-982、M14-032)和一個第一期臨床試驗(M12-175)，其中 M13-982 為支持核准上市的樞紐試驗，M14-032 和 M12-175 為支持試驗。試驗的重點內容請參考電子資料庫相關文獻搜尋結果。

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：慢性淋巴球性白血病 排除條件：無
------------	--------------------------

Intervention	Venetoclax
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗、非隨機臨床試驗類文獻

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 25 日，以 venetoclax、chronic lymphocytic leukemia 及相關字詞做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。文獻篩選僅納入病人族群包含 17p 缺失之 CLL 且有針對該族群報告分析結果，以及使用我國主管機關許可之 Venclexta[®] 劑量與用法之研究。

(2) 搜尋結果

2018 年 5 月 25 日以相關關鍵字進行搜索後，於 Cochrane Library 得到 42 筆記錄；PubMed 得到 201 筆記錄；Embase 得到 77 筆記錄。經過逐筆文獻的標題和摘要閱讀篩選，查無與本案相關之系統性文獻回顧、統合分析或隨機對照試驗之相對療效研究可供參考。

因此本報告進一步放寬搜尋條件，納入非隨機臨床試驗類文獻，經文獻篩選，排除與本案主題不相符之第一期藥物動力學試驗 M12-175、受試者族群包含具有及不具有 17p 缺失之 CLL 的第二期試驗 M14-032^m、venetoclax 合併其他藥品使用的臨床試驗。本報告僅尋獲一項第二期樞紐試驗之兩篇相關文獻，惟此項試驗為單組非比較性研究，本試驗結果僅能支持此適應症之療效，無法得知本案藥品相較於他種現有治療選項的相對療效與安全性。

A. 樞紐試驗 M13-982 [23][24]

a. 試驗設計及目的

M13-982 試驗為一項開放式操作(open-label)、跨國多中心、單臂之第二期臨床試驗。試驗分別在美國、加拿大、英國、德國、波蘭和澳洲的 31 個中心進行。主要探討 venetoclax 治療具有 17p 缺失之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病(R/R CLL)病人的療效。試驗共收錄 158 位受試者，其中納入試驗主群體(main cohort)的 107 名受試者先前都已接受過至少一種前線治療，而納入安全擴增群體(safety expansion cohort)的額外 51 名受試者則包含先前未接受過治療者(n=5)。試驗的納

^m M14-032 為一第二期非隨機對照試驗，主要評估 venetoclax 用於 R/R CLL 且先前使用過 BCRi 病患的療效及安全性，受試者包含具有或不具有 17p 缺失的患者。探討此試驗的文獻有兩篇，考量其中一篇僅為期中分析，另外一篇未具體分析 17p 缺失次族群的療效，且 BCRi 於我國尚未收載用於 CLL 等因素，故在此不納入探討。

入排除條件以及納入受試者的基礎資料請參考表八、表九。

b. 受試者納入/排除條件及基礎資料

表八、受試者納入及排除條件

主要納入條件	主要排除條件
年齡 18 歲以上	曾接受異體造血幹細胞移植
診斷為慢性淋巴球性白血病 ⁿ	Richter's transformation ^o
具有 17p 缺失	無法控制的自體免疫血球減少
受試者為復發或頑固型 CLL ^p 或先前未接受過治療者 ^q	無法控制的癌症
ECOG ^r 分數≤2	系統性感染
骨髓、凝血、肝腎功能相關數值須達一定標準	使用試驗計劃書所列的藥物

表九、受試者基礎資料

		試驗主群體 (n=107)
年齡	年齡中位數	67(37-85)
	≥ 65 歲	61(57%)
	< 65 歲	46(43%)
性別	女	37(35%)
	男	70(65%)
先前的治療	先前治療種類中位數	2(1-4)
	Bendamustine	54(50%)
	Bendamustine 治療無效	38(70%)
	Fludarabine	78(73%)
	Fludarabine 治療無效	34(44%)
	Bendamustine 與 fludarabine 治療無效	62(58%)
	Idelalisib	1(1%)
	Ibrutinib	3(3%)
其他 BCRi	1(1%)	
EOCG 分數	0	42(39%)

ⁿ 診斷依據 2008 年 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 的修訂臨床診療指引。

^o 慢性淋巴性白血球轉變為惡性淋巴瘤。

^p 復發或頑固型 CLL 的條件：接受過至少一種前線療程仍惡化者，或完成至少兩個任意一線的療程。

^q 先前未接受治療的條件：先前未接受過化學治療或免疫治療，但有緊急局部放射治療病史的患者可納入；符合 CLL 診斷條件且受試者的周邊血液 B 淋巴球需大於 5×10^9 cells/L。

^r Eastern Cooperative Oncology Group(美國東岸癌症臨床研究合作組織)評估量表用以評估病患行為能力狀況，數值越小代表行為能力越佳。

		試驗主群體 (n=107)
	1	56(52%)
	2	9(8%)
進入試驗時的 Rai 分期	III	19(18%)
	IV	32(30%)
	其他	56(52%)
進入試驗時的 Binet 分期	A-B	65(61%)
	C	42(39%)
疾病相關共病症	嗜中性白血球低下症	24(22%)
	貧血	22(21%)
	血小板減少	16(15%)
絕對淋巴球計數	$\geq 25 \times 10^9$ cell/L	54(51%)
	$< 25 \times 10^9$ cell/L	53(50%)
	中位數($\times 10^9$)	25.8(7.9-89.9)
巨瘤症	一個以上淋巴結 ≥ 5 公分	57(53%)
	無淋巴結 ≥ 5 公分	50(47%)
TLS 風險	低	19(18%)
	中	43(40%)
	高	45(42%)
TP53 突變	是	60(72%)
	否	17(21%)
	未定	6(7%)
	缺失	24(22%)

c. 療效指標

M13-982 試驗的主要療效指標為獨立評審委員會(Independent Review Committee, IRC)評估的整體治療反應率(ORR)。次要療效指標包括完全緩解率(CR+CRi)^s、部分緩解率(nPR+PR)^t、整體治療反應持續時間(duration of overall response, DoR)、無惡化存活期(PFS)、無事件存活期(event free survival, EFS)、給藥到惡化的時間(time to progression, TTP)、給藥到絕對淋巴計數減少 50%的時間、整體存活期(OS)、進行幹細胞移植的比例、安全性。第一次試驗主群體分析的數據截止日期為 2015 年 4 月 30 日，追蹤中位數為 12.1 個月；第二次增加納入安全擴增群體的擴展分析(extended analysis)其試驗中位數為 26.6 個月^u。

^s CRi 代表完全緩解但血球計數未完全恢復。

^t 部分緩解率包含部分緩解(partial remission, PR)和淋巴結部分緩解(nodular partial remission, nPR)。

^u 擴展分析的文獻於 2018 年 5 月 1 日發表，因截至報告完成尚無法取得文獻全文，故僅以文獻

d. 療效結果

在試驗主群體的主要療效指標中(n=107)，經 IRC 評估，共 85 名受試者達整體治療反應(79.4%；95% CI 70.5-86.6)；而試驗主持人(investigator)評估則為 79(74%)，詳細如表十。大部分的病患經 venetoclax 治療後絕對淋巴球計數、目標淋巴結病灶直徑及骨髓浸潤皆有減少。其中在 87 名原本有淋巴球增多(lymphocytosis)的受試者中，85(98%)名達到絕對淋巴球計數減少 50%，達成中位數時間為 0.3 個月(IQR 0.43-1.29)。

另外，在有進行周邊血液陰性微量殘存疾病(minimal residual disease, MRD)^v 分析的 45 名受試者中，有 18 名受試者其 MRD 呈陰性，達到 MRD 陰性的中位數時間為 8.8 個月(IQR 4.4-10.8)。

由於無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)在此分析時間可評估之受試者尚未達到中位數，故以 12 個月追蹤時間進行估計，IRC 評估的 PFS 達 72.0% (95% CI 61.8-79.8)，OS 達 86.7% (95% CI 78.6-91.9)。透過 Kaplan-Meier 法估計存活曲線，IRC 評估所有治療有反應的病人在第 12 個月仍有 85% 具有治療反應(95% CI 75-91)；CR、CRi 或 nPR 的病人在第 12 個月仍有 100% 具有治療反應；部分緩解的病人則在第 12 個月仍有 83% (95% CI 71-90) 具有治療反應。其他療效指標中，同樣以 12 個月追蹤時間進行估計，EFS 為 70% (95% CI 60-78)；TTP 為 77% (95% CI 67-84)。

表十、Venetoclax 療效反應

	IRC 評估(n=107)	試驗主持人評估(n=107)
ORR	85(79%)	79(74%)
CR 或 CRi	8(8%)	17(16%)
nPR	3(3%)	4(4%)
PR	74(69%)	58(54%)
無治療反應 ^w	22(21%)	-
疾病穩定	-	24(22%)
疾病惡化	-	2(2%)
數據不完整	-	2(2%)

在納入安全擴增群體的擴展分析中(n=158)，試驗主持人評估的客觀治療反應率(objective response rate)為 77%，其中 20% 的受試者達完全緩解。以 24 個月追蹤時間進行估計，PFS 為 54% (95% CI 45-62)；而在先前接受過 kinase 抑制劑

摘要進行摘錄。

^v MRD 陰性表示癌細胞比例小於 0.01%；陽性表示癌細胞比例大於 0.01%。

^w ICR 的評估將疾病穩定、疾病惡化以及數據不完整一齊納入無治療反應，無個別數據探討。

的 16 名病人中，客觀治療反應率為 63%，PFS 為 50% (95% CI 25-71)。另外，透過意圖治療分析(intent-to-treat)，有 30%的受試者為 MRD 陰性。

e. 安全性

在安全性方面，較常見的三到四級不良反應包括嗜中性白血球減少症(40%)、感染(20%)、貧血(18%)和血小板減少(15%)。較嚴重的感染包括肺炎(6%)、下呼吸道感染(2%)、上呼吸道感染(2%)。常見的嚴重不良反應包括自體免疫性溶血性貧血(7%)、肺炎(6%)和嗜中性白血球減少伴隨發燒(5%)。除此之外，有 5 名受試者於劑量增量期發生腫瘤溶解症候群，但皆得到控制且無後遺症，沒有受試者因腫瘤溶解症候群中止治療。常見的三級以上不良反應比例請參考表十一。

表十一、治療後出現的不良反應(treatment-emergent adverse event, TEAE)

	1-2 級	3 級	4 級	5 級
任何 TEAE	22(21%)	37(35%)	32(30%)	12(11%)
血液、淋巴系統異常	8(8%)	26(24%)	31(29%)	0
貧血	10(9%)	19(18%)	0	0
自體免疫性溶血性貧血	1(1%)	4(4%)	3(3%)	0
嗜中性白血球減少伴隨發燒	0	4(4%)	1(1%)	0
免疫性血小板減少性紫斑症	0	1(1%)	4(4%)	0
白血球減少症	0	4(4%)	1(1%)	0
嗜中性白血球減少症	3(3%)	18(17%)	25(23%)	0
血小板減少	4(4%)	4(4%)	12(11%)	0
心臟疾病	7(7%)	4(4%)	0	1(1%)
胃腸道疾病	60(56%)	7(7%)	0	0
一般疾病	54(51%)	4(4%)	1(1%)	1(1%)
疾病惡化	0	0	0	1(1%)
感染及寄生蟲	56(52%)	14(13%)	6(6%)	1(1%)
肺炎	4(4%)	4(4%)	1(1%)	0
敗血性休克	0	0	0	1(1%)
上呼吸道感染	14(13%)	0	2(2%)	0
代謝及營養問題	36(34%)	13(12%)	2(2%)	0
腫瘤溶解症候群	0	5(5%)	0	0
肌肉骨骼疾病	25(23%)	6(6%)	1(1%)	0
良性、惡性和未明示性質的腫瘤	5(5%)	9(8%)	3(3%)	7(7%)
惡性腫瘤惡化	1(1%)	2(2%)	1(1%)	7(7%)
血管異常	9(8%)	7(7%)	0	0
高血壓	2(2%)	4(4%)	0	0

(五)建議者提供之資料

廠商自評 Venclexta(venetoclax)為突破創新新藥，於送審資料第 11 節執行系統性文獻回顧，並援引國外執行的間接比較分析，該研究透過經配對調整的間接比較 (matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) 探討 venetoclax 與國際現行常用臨床藥物的相對療效比較。整體而言，送審資料所闡述的方法與結果大致清楚，惟間接比較所納入試驗的基線特徵(baseline characteristic)各有所不同^x，在評讀其所呈現之相對療效結果時宜謹慎。廠商提出之 venetoclax 與我國健保收載或申請收載中藥物的相對療效間接比較結果請參考表十二。整體而言，venetoclax 相較於合併 fludarabine, cyclophosphamide, rituximab(FCR)，有較長的 PFS 和 OS；相較於合併 bendamustine, rituximab(BR)，有較長的 PFS；但相較於 ibrutinib 則有較短的 PFS。另外，廠商雖然宣稱 venetoclax 相較於 FCR 和 BR，其 ORR 和 CR 皆有顯著改善，但由於 95% CI 之範圍較寬，且 FCR 和 BR 的臨床試驗未有病人是否具有 17p 缺失的資訊，因此並無法依據 17p 缺失狀態進行配對，將可能導致偏差，且間接比較的結果存在不確定性，故解讀其相對存活數據所代表的意義時宜謹慎。

表十二、17p 缺失/TP53 突變次族群的間接療效比較

參考品	HR PFS (95% CI), 評估者	HR OS (95% CI)	RR ORR (95% CI), 評估者	RR CR (95% CI), 評 估者
Ibrutinib ^y	1.40 (1.00-1.95), investigator	1.00 (0.67-1.50)	0.91 (0.81-1.01)	1.56 (0.91-2.66)
FCR	0.19 (0.111-0.33), investigator	0.16 (0.09-0.27)	2.20 (1.20-4.03), investigator	3.22 (0.46-22.51), investigator
BR	0.26 (0.13-0.54), IRC	未報告	12.19 (1.82-81.50), IRC	1.65 (0.23-12.01), IRC

HR: hazard ratio, RR: risk ratio, PFS: progression free survival, OS: overall survival, ORR: overall response rate, CR: complete response, CI: confidence interval, FCR: fludarabine + cyclophosphamide + rituximab, BR: bendamustine + rituximab, IRC: Independent Review Committee

四、療效評估結論

1. 療效參考品

基於本案藥品的目標治療族群為「先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失之 CLL 患者」。綜合考量我國健保給付規定、venetoclax 之 ATC 藥理分類碼、

^x 僅 ibrutinib 的臨床試驗有 17p 缺失患者次族群數據可進行相對療效比較，其他療效參考品則無法進行基線校正。

^y Ibrutinib 為目前申請收載中的藥品。

國際最新診療指引以及目前可獲得的臨床實證資料，建議的療效參考品為我國臨床較常使用且治療地位較相近的 rituximab。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議⁷

(1) 加拿大 CADTH/pCODR

基於廠商在 CADTH 公告初始建議前主動撤案，所以本案並未公告最終決議，pCODR 後續並未繼續進行審查。現有的報告為加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會於 2016 年 12 月 1 日公告 venetoclax 用於具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病的初始建議報告。

根據此初始報告，pERC 以缺乏與加拿大現行標準療法比較的臨床證據和缺乏長期追蹤的臨床數據為理由，不建議給付 venetoclax 用於先前曾接受至少一種治療的復發或頑固型、具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病人。

(2) 澳洲 PBAC

針對廠商提出申請，PBAC 一共召開三次會議，其中於第二次會議(2017 年 7 月)同意基於最低成本分析與合併 idelalisib, rituximab 比較的結果，收載 venetoclax 用於 kinase 抑制劑治療失敗後之復發或頑固型 CLL，並建議作為第三線治療選擇，但 PBS 給付條件中不限制病人須具有 17p 缺失^z的證明。

(3) 英國 NICE

NICE 於 2017 年 11 月 8 日的報告中說明，在廠商同意風險分攤方案(MAA)的條件下，建議癌症藥物基金會根據主管機關核准適應症收載 venetoclax 用於「具有 17p 缺失或 TP53 突變且不適合使用 B 細胞受體途徑抑制劑^{aa}或使用 B 細胞受體途徑抑制劑後疾病仍惡化者」或「不具有 17p 缺失或 TP53 突變且在使用化學免疫療法和 B 細胞受體抑制劑後疾病仍惡化者。」

3. 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大與蘇格蘭病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

^z 由於 ibrutinib 為最有可能用於復發或頑固型 CLL 的 kinase 抑制劑，而在使用 ibrutinib 時即會確認病患是否具有 17p 缺失，故不需要在藥品給付及相應的健保醫療給付項目中增加此一限制。

^{aa}根據臨床專家的意見，不適合使用 BCRi 的定義為無法耐受 NICE 建議之 BCRi (idelalisib 和 ibrutinib)

4. 電子資料庫文獻搜尋

針對 venetoclax 用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病，經 Cochrane Library、Pubmed 與 Embase 等電子資料庫搜尋，查無相關系統性文獻回顧、統合分析或隨機對照試驗之相對療效研究可供參考。本案藥品現有證據有限，本報告僅尋獲一項單組、第二期樞紐試驗 M13-982 之兩篇相關文獻，此兩篇文獻分別發表於 2016 年 6 月及 2018 年 5 月。惟此項試驗結果僅能支持此適應症之療效，無法得知本案藥品相較於他種現有治療選項的相對療效與安全性。

A. 試驗設計及目的

M13-982 試驗為一項開放式操作(open-label)、跨國多中心、單臂之第二期臨床試驗。試驗分別在美國、加拿大、英國、德國、波蘭和澳洲的 31 個中心進行。主要探討 venetoclax 治療具有 17p 缺失之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病(R/R CLL)病人的療效。試驗共收錄 158 位受試者，其中納入試驗主群體(main cohort)的 107 名受試者先前都已接受過至少一種前線治療，而納入安全擴增群體(safety expansion cohort)的額外 51 名受試者則包含先前未接受過治療者(n=5)。

B. 受試者納入/排除條件

主要納入條件：

- a. 年齡 18 歲以上。
- b. 診斷為慢性淋巴球性白血病。
- c. 具有 17p 缺失。
- d. 受試者為復發或頑固型 CLL 或先前未接受過治療者。
- e. ECOG 分數 ≤ 2

主要排除條件：

- a. 曾接受異體造血幹細胞移植
- b. Richter's transformation
- c. 無法控制的自體免疫血球減少
- d. 無法控制的癌症
- e. 系統性感染

C. 療效指標

M13-982 試驗的主要療效指標為獨立評審委員會(Independent Review Committee, IRC)評估的整體治療反應率(ORR)。次要療效指標包括完全緩解率

(CR+CRi)、部分緩解率(nPR+PR)、整體治療反應持續時間(duration of overall response, DoR)、無惡化存活期(PFS)、無事件存活期(event free survival, EFS)、給藥到惡化的時間(time to progression, TTP)、給藥到絕對淋巴計數減少 50%的時間、整體存活期(OS)、進行幹細胞移植的比例、安全性。第一次試驗主群體分析的數據截止日期為 2015 年 4 月 30 日，追蹤中位數為 12.1 個月；第二次增加納入安全擴增群體的擴展分析(extended analysis)的試驗中位數為 26.6 個月。

D. 試驗結果

在試驗主群體的主要療效指標中(n=107)，經 IRC 評估，共 85 名受試者達整體治療反應(79.4%；95% CI 70.5-86.6)；而試驗主持人(investigator)評估則為 79(74%)。大部分的病人經 venetoclax 治療後絕對淋巴球計數、目標淋巴結病灶直徑及骨髓浸潤皆有減少。其中在 87 名原本有淋巴球增多(lymphocytosis)的受試者中，85(98%)名達到絕對淋巴球計數減少 50%，達成中位數時間為 0.3 個月(IQR 0.43-1.29)。

另外，在有進行周邊血液陰性微量殘存疾病(minimal residual disease, MRD)分析的 45 名受試者中，有 18 名受試者其 MRD 呈陰性，達到 MRD 陰性的中位數時間為 8.8 個月(IQR 4.4-10.8)。由於無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)在此分析時間可評估之受試者尚未達到中位數，故以 12 個月追蹤時間進行估計，IRC 評估的 PFS 達 72.0% (95% CI 61.8-79.8)，OS 達 86.7% (95% CI 78.6-91.9)。

在納入安全擴增群體的擴展分析中(n=158)，試驗主持人評估的客觀治療反應率(objective response rate)為 77%，其中 20%的受試者達完全緩解。以 24 個月追蹤時間進行估計，PFS 為 54% (95% CI 45-62)；而在先前接受過 kinase 抑制劑的 16 名病患中，客觀治療反應率為 63%，PFS 為 50% (95% CI 25-71)。另外，透過意圖治療分析(intent-to-treat)，有 30%的受試者為 MRD 陰性。

在安全性方面，較常見的三到四級不良反應包括嗜中性白血球減少症(40%)、感染(20%)、貧血(18%)和血小板減少(15%)。較嚴重的感染包括肺炎(6%)、下呼吸道感染(2%)、上呼吸道感染(2%)，其中有一名受試者因敗血性休克死亡。常見的嚴重不良反應包括自體免疫性溶血性貧血(7%)、肺炎(6%)和嗜中性白血球減少伴隨發燒(5%)。除此之外，有 5 名受試者於劑量增量期發生腫瘤溶解症候群，但皆得到控制且無後遺症，沒有受試者因腫瘤溶解症候群中止治療。

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)	於 2016 年 12 月 1 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 3、7 月、11 月公告。
NICE (英國)	於 2017 年 11 月 8 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 2017 年 7 月 7 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) [15]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2016 年 12 月 1 日公告 venetoclax 用於具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病的評估報告中，由於申請商主動撤銷申請，因此 pCODR 並未繼續進行評估，現有的報告僅為加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 之初始建議，不建議給付 venetoclax 用於先前曾接受至少一種治療的復發或頑固型、具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病患者。

而另一份相關評估報告於 2018 年 3 月 19 日公告，申請的給付範圍為 Venclaxta[®] (Venetoclax) 單一療法用於先前曾接受過至少一種治療失敗之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病成患者，和先前曾接受過 B 細胞受體途徑抑制劑 (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) 失敗之慢性淋巴球性白血病成人患者。pCODR 以條件式建議 Venclaxta[®] (Venetoclax) 以建議納入給付，當廠商提出的申請符合以下條件時：

以大幅降價的方式改善成本效益，直到可得更穩健的臨床資料以利未來的再評估 (reassessment)。若無法符合此條件，加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 將不建議本品給予給付。

由於 pERC 考慮到 M14-032 試驗將在 2018 年結束，而目前在臨床效益和成本效益的仍具不確定性，評議結果的授權需要考量到予以 Venetoclax 給付的時限，當此臨床試驗結束時或有足夠明確的證據時，有必要對於有效性、安全性和成本效益做再評估。

2. PBAC (澳洲) [16-18]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 在關於本品 Venclaxta[®] (venetoclax) 一案的討論總共來回於 PBAC 會議三次。2017 年 3 月的主要申請案因所提交的證據具有不確定性而被核為延案討論，主要爭議在於療效參考品和應給付的範圍，PABC 認為目前無法提供本品單一用於 TP53 基因突變患者的確切證據，故認為基於優先序上，建議給付範圍應以 17p 缺失的患者為主。健保藥品給付清單 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 的給付條件：「高度復發疾病」指的是已無其他合適治療的患者族群，但目前申請的給付規範在字面上可能會被認定為，venetoclax 適用於所有復發或頑固型慢性淋巴球性白血病患者之二線治療，而非最後一線。

因此，廠商於 2017 年 7 月再次申請的提案中包括修正療效參考品為 ibrutinib、治療地位分別於具有 17p 缺失的和不具有 17p 缺失的復發或頑固型慢性淋巴球性白血病。在 7 月的會議報告中廠商表示同意簽署風險分擔協議 (Risk Sharing Arrangement)，PBAC 評議結果為建議本品以單一療法用於先前曾接受至少一種 kinase inhibitor 治療失敗之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病患者，不限於 17p 缺失。7 月的申請和前次 3 月申請最主要的不同在於治療地位和參考品的選擇。相關於經濟評估的內容如下：

此次 7 月再申請案的經濟分析部分，廠商以最低成本分析 (Cost-minimization analysis, CMA) 的方式，與 ibrutinib 相比較，在具有 17p 缺失的病患群中，治

療 24 個月的成本效益。而此分析下的假設包含 venetoclax 在療效和安全性上不劣性 (non-inferiority) 於 ibrutinib、和 400mg/日的 venetoclax 等效 (equi-effective) 於 420mg/日的 ibrutinib。此次在經濟模型結構上和 3 月的申請案並沒有改變，只有因參考品替換的緣故，調整幾項關於成本的參數，最後結果所得的 ICER 值為 75,000/QALY 至 105,000/QALY 澳幣，和 3 月申請案相同，然而 PBAC 認為模型中的存活資料具有不確定性，並且此再申請案的價格，是在本品與參考品相同使用 24 個月的狀況下，然而 venetoclax 的使用期間為 24 個月，ibrutinib 為 22.2 個月，因此無法以最低成本分析法的 ICER 值反映兩個不同治療品族群差異，故 PBAC 不接受以最低成本分析法將本品和 ibrutinib 做比較。另外 PBAC 委員也指出對於 kinase inhibitor 治療失敗之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病患者，此情境下 idelalisib 合併 rituximab 為更合適的參考品。因此最後 PBAC 指出，並不支持此價格的提案，並且建議應以最低成本分析法比較 idelalisib 合併 rituximab 更合適。另外也提醒，以本品和 idelalisib 合併 rituximab 比較時，假設本品等效於 idelalisib 合併 rituximab，其成本關鍵參數在於使用期間，提醒廠商根據試驗結果外推時，若以最低成本分析法，需要去檢視參數的計算基礎，因 venetoclax 和 idelalisib 的等效治療期間是不同的。

因此廠商於 2017 年 11 月的再申請案中，以 idelalisib 合併 rituximab 作為參考品，並且做成本的價格修正，同樣以最低成本分析法做比較，比較本品和 idelalisib 合併 rituximab 用於先前曾接受 kinase inhibitor 治療失敗之不限 17p 缺失的復發或頑固型慢性淋巴球性白血病患者。而在此情境下，本品的治療地為將為第三線。而此次申請的最低成本分析法的模型中，接受了上次 7 月 PBAC 的建議，假設 venetoclax 治療期間為 24 個月，idelalisib 治療期間為 21.6 個月。PBAC 認為此模型應屬合理，並且也包含考慮到管理與監控腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome, TLS) 的成本。然而 PBAC 也提醒健康部門在與廠商協商價格時，此份報告的結果是以一般價格下所進行的最低成本分析法。經廠商調整參考品後，PBAC 於 11 月份的會議報告指出，建議本品以單一療法用於先前曾接受至少一種 kinase inhibitor 治療失敗之復發或頑固型慢性淋巴球性白血病患者，不限於 17p 缺失。

3. NICE (英國)

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2017 年 11 月 8 日的評估報告中說明，惟有廠商同意收載管理協議 (Managed Access Agreement, MAA) 條件的情況下，建議癌症藥物基金會 (Cancer Drugs Fund, CDF) 收載 Venclaxta[®] (venetoclax) 用於符合以下條件：(1) 具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且不適用 B 細胞受體抑制劑 (B-cell

receptor pathway inhibitor, BCRi) 或接受 BCRi 後仍疾病惡化之慢性淋巴球性白血病成人患者；(2)不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且接受化療和 BCRi 治療後仍疾病惡化之慢性淋巴球性白血病成人患者。相關評議內容如下：

本品此次申請的給付範圍和核准的適應症一致，建議用法用量為初始 7 日每日 20mg，劑量漸進式調整至第五周每日 400mg。以 100mg 每包 122 袋（使用五週療程）的價格為稅前 4,789.47 英鎊，該廠商已同意以收載管理協議（MAA）達成協議。

委員會認為廠商對於給付的目標族群在經濟模型和建模假設對於決策應屬合適。而在整體存活期和無惡化存活期的外推的部分，廠商以 Weibull 分佈外推做適配度檢定，委員會提醒儘管分佈曲線符合所觀察到的資料，但 4 年後的觀察曲線開始有巨大的變化。因此委員指出使用 Gompertz 分佈做外推也可適配，但會導致外推出來的整體存活期和無惡化存活期較低，因此外推時的分布選擇將會是影響此模型的關鍵參數。

委員會指出廠商和實證審查小組（Evidence Review Groups, ERG）所使用的最佳支持療法（Best Support Care, BSC）的資料來源不同。廠商所使用 116 試驗中的 rituximab arm，實證審查小組認為不合適，因為 rituximab arm 的病患並未在使用 BCRi 後而復發，因此認為以包含使用 BCRi 後疾病進展的 idelalisib arm 會更合適，且委員也同意 idelalisib arm 的惡化後疾病進展（post-progression）更相似於本案申請的目標族群。然而 116 試驗中的兩個 arms 在存活數據上有差異，實證審查小組推估在不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者中的整體存活期約為 4 年，但此和臨床專家所認為的平均餘命（life expectancy）應少於 24 個月的觀點不一致。但委員會仍比較偏好實證審查小組所選擇的資料來源，並且接受此限制。在效用值選擇上，廠商使用 venetoclax 試驗的合併數據（pooled data），但委員會認為此試驗經過年齡配對，無惡化存活期的效用值（0.853）已高於一般族群。因此廠商爾後建議使用先前 idelalisib 評議案中被委員會所接受的效用值，相較實證審查小組取自於文獻的數據，更為合適。最終委員會同意以先前被接受的效用值 0.748。

委員會認為廠商在模型中並未考慮不良事件的發生，而實證審查小組則包含不良事件發生所產生的負面影響（含成本），儘管這兩個方式對於成本或健康生活品質校正生命年（QALY）都沒有產生重大影響，委員會仍表態傾向於 ERG 的方式。

最後在成本效益評估的部分，委員會偏好 ERG 使用 idelalisib arm 惡化後存活的參數及先前 NICE 評議案中所使用過的效用值參數。在此參數設定下，對於具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者，其 ICER 值為每獲得一個 QALY 花費

57,476 英鎊，而不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者，則 ICER 值是每獲得一個 QALY 花費 77,779 英鎊。然而，委員會也承認實際的支持性照護的整體存活期可能會低於實證審查小組所估計的，尤其在不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變之患者群中。因此修正 venetoclax 合理的 ICER 值在具、不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者中，應該大約在 50,000 英鎊和 60,000 英鎊之間。

基於成本效益評估結果，過高的 ICER 值使 venetoclax 不能被建議用於一般的 NHS 當中，但委員會建議慢性淋巴球性白血病成人患者的 venetoclax 治療可考慮在癌症藥物基金會中被收載。委員會指出，venetoclax 的評估具有許多不確定性，尤其缺乏穩健的臨床數據，若以收載於癌症藥物基金會的方式，可以幫助解決這個問題，且其參考品 rituximab 和 idelalisib 都已被收載入癌症藥物基金會中。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [20]

蘇格蘭藥物委員會 (The Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2017 年 7 月 7 日發布評估報告，建議 Venclaxta[®] (venetoclax) 符合以下條件：(1)具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且不適用 BCRi 或接受 BCRi 後仍疾病惡化之慢性淋巴球性白血病成人患者；(2)不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變且接受化療和 BCRi 治療後仍疾病惡化之慢性淋巴球性白血病成人患者。SMC 考慮到為改善本品的成本效益，故此份建議是基於廠商同意蘇格蘭全民健保 (National Health Service, NHS) 的病人藥品可近性方案 (Patient Access Schemes, PAS) 持續可用下，或在相同或更低給付價格下而給的建議。以下為 SMC 對本品的經濟評估及相關意見評論摘要：

廠商以成本效用分析 (cost-utility analysis) 比較慢性淋巴球性白血病患者以 venetoclax、最佳支持療法 (Best Support Care, BSC) 與緩和治療。BSC 定義為單一 rituximab 治療和 rituximab 合併 HDMP 做比較，緩和治療定義為沒有積極治療，僅疾病管理。此模型係將具有、及不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者群分開。

此模型為一個評估期間為終生 (50 年) 的分段存活模型 (partitioned survival model)，其中包括由 PFS、疾病進展和死亡組成的健康狀態。模型中的疾病進展狀態的循環週期為 28 天，此和 venetoclax 的治療週期長度一致。然後使用曲線生存分析下的面積來推斷在模型時間範圍內每個健康狀態的患者比例。

模型中的 venetoclax arm 具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者的臨床參數彙總於(pooled)三個 venetoclax 試驗(M13-982, M14-032, M12-175)；不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變患者的臨床參數彙總於 M14-032 and M12-175 試驗，接者以 Cox 比例風險模型以估計不同基因狀態的 OS 函數，即可得知具有和不具有 17p 缺失/TP53 突變的 OS 風險比。

BSC arm 的部分，廠商以 CLL 116 phase III 試驗的 rituximab arm。由於沒有提供比較數據或正式間接比較數據以比較 venetoclax 和 BSC、緩和治療，因此以來自 venetoclax 的 single-arm、CLL 116 試驗的 rituximab arm 和 CLL 論壇註冊數據的單組間接比較 (Naive indirect comparison) 的參數，用於模型時間內的外推 PFS 和 OS 曲線。其使用 Weibull 曲線，曲線下 10 年的存活率為 12%，而 10 年的 PFS rate 為 2%。而 BSC 的 OS 部分，廠商以提交給 NICE 的 idelalisib 申請中的 rituximab 單一治療 arm 的參數，用 Weibull 曲線外推，並且也執行敏感度分析探索了其他曲線，表示對於具有、和不具有基因突變的患者分別進行存活分析的外推方法具有一定的敏感度，估計 OS 中位數為 13.17 個月。

惡化前的效用值以 M14-032 and M13-982 試驗中所蒐集的 EQ-5D-5L 數據，經加權後的平均效用值為 0.853；惡化後的效用值根據已發表文獻為 0.6。兩個效用值參數接經過年齡校正，最後模型中的健康狀態，其效用值的範圍界在 PFS 時為 0.853 至 0.689，惡化後為 0.6 至 0.485。

成本的部分包括藥品、管理和發生不良事件的成本。但 BSC 的管理成本不包括必然耗用，因為廠商認為小瓶共享是常見做法。而腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome, TLS) 的成本也包含其中，模型中以預防 TLS 的平均費用為 2,215 英鎊，而一般日常照護和一系列監控和測試、以及終端的照護費用也包括在內。

最後在具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者中，當本品與 BSC 比較時，其 ICER 值為 63,147 英鎊 (增量成本=148,166 英鎊；QALY= 2.346)，而和緩和治療相比時，其 ICER 值為 69,114 英鎊 (增量成本=164,641；QALY=2.382)。而在不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變的患者中，本品與 BSC 比較其 ICER 值為 69,576 英鎊 (增量成本= 236,950 英鎊；QALY= 3.406)，而和緩和治療相比，ICER 值為 64,195 英鎊 (增量成本= 257,388 英鎊；QALY= 4.009)。

此模型分析中被指出的研究限制包括，比較組中的參數來源，像是 BSC 組來自 CLL 166 試驗患者的參數事實上不符合適合接受 venetoclax，因為所有患者都適合接受 BCRi。因此在 CLL 166 試驗的 idelalisib 組，可能代表接受 BCRi 失敗，被認為可能更合適於表示病患的存活參數。另外，BSC 組中的生命年因為缺乏效度確認，而低於接受緩和治療組，表示了此模型可能低估了 BSC 組。最後用於估計緩和治療效果的這組，其數據包括所有具有和不具有基因突變的病

患，而導致在模型估計中引入一些偏差，因模型中 venetoclax 參數是根據基因突變狀態所建模的。另外，模型中和 venetoclax 相比的增量生命年和獲得 QALY 是基於單組間接比較，但礙於臨床數據的限制下具有不確定性。

而 BSC（單一 rituximab 治療和 rituximab 合併 HDMP）被 SMC 臨床專家提及可能不是在臨床實務中的 BSC，SMC 臨床專家提到了其他治療方案像是高劑量皮質類固醇、alemtuzumab、BCRi（idelalisib and ibrutinib）和幹細胞移植。對於一種 BCRi 治療失敗或不適用的患者，使用另一種 BCRi 才可能是臨床實務中的治療選擇。在整個模型時間範圍內使用的 PFS 健康狀態效用值可能缺乏效度的確認，而致使其效用值高於經過年齡配對的一般群體效用值，對於效用值效度變化是很敏感的。

然而，委員會考慮到 venetoclax 的益處，因此對於 SMC 所做的決策做了修正，即使本品為高成本效益比（cost-effectiveness ratios），但同意由於 venetoclax 是罕病藥品，SMC 可以在經濟案例中接受更大的不確定性。

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：chronic lymphocytic leukaemia
Intervention	venetoclax
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 18 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於文獻資料庫進行搜尋並篩選後，僅在 Embase 查獲兩篇相關文獻，其內容摘要如下：

第一篇 Alsaid 等人的研究[25]，是以美國的付費者觀點，比較 Venetoclax 和造血幹細胞移(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 用於患有第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)的復發性或頑固性慢性淋巴球性白血病(R/R CLL)。研究者建立包含三個疾病狀態的馬可夫模型(Markov model)，評估期間設為終生，以 Kaplan-Meier 估計無惡化存活期(PFS)、整體存活期(OS)曲線，並以 Weibull 分佈外推做適配，EQ-5D 效用值的來源為既有文獻資料。成本及效果的折現率設為 3%，分別估計兩種治療所增加的健康生活品質校正生命年(Quality-adjusted life year, QALY)與生命年(life year, LY)，並計算 Venetoclax 相較於 HSCT 的 ICER 值與 ICUR (incremental cost-utility ratio)值，並另以經 2000 次迭代的機率性敏感度分析(probabilistic sensitivity analyses, PSA)進行確效(validate)。研究結果顯示，評估期間直到無惡化存活期時(3.7 年)，Venetoclax 比 HSCT 具有優勢，而在整個生命週期內，Venetoclax 也比 HSCT 佔優勢。Venetoclax 相較於 HSCT 在成本上能夠節省 360,955 美元，而效益部分，其增量 LY 為 0.64，增量 QALY 為 0.39。ICER 值為獲得每 LY 可節省 564,054 美元，而 ICUR 值為獲得每 QALY 可節省 925,628 美元。因此在 R/R CLL 17p 缺失的患者終身來看，Venetoclax 比起 HSCT 具有顯著的臨床經濟價值。

第二篇為研討會論文摘要[26]，是於保加利亞進行的成本效益評估，欲在 R/R CLL 患者中，比較 Venetoclax 和第三線的標準支持治療 (Best Support Care, BSC)，以及間接比較第一線、第二線治療的成本與健康效益。參數來源為其他國家既有公開的關於 17p 缺失/TP53 基因突變的 R/R CLL 相關 HTA 報告。研究者以馬可夫模型進行評估期間為 20 年的分析。間接比較的項目包含：Venetoclax、BSC、ibrutinib、rituximab、bendamustine、idelalisib、ofatumumab。研究結果顯示，於 17p 缺失/TP53 基因突變的 CLL 患者中，使用 Venetoclax 優於 ibrutinib：Venetoclax V.S. idelalisib/rituximab，ICER 值為\$12,212 列弗/QALY，Venetoclax V.S. rituximab/ bendamustine，ICER 值為\$21,485 列弗/QALY。而在 R/R CLL 這組，先前接受過一種治療而復發時，使用 Venetoclax 優於 ibrutinib：Venetoclax V.S. ofatumumab/ bendamustine，ICER 值為\$9,931 列弗，Venetoclax V.S. rituximab/ bendamustine 之 ICER 值為\$39,085 列弗/QALY，以及 Venetoclax V.S. idelalisib/rituximab 之 ICER 值為\$12,212 列弗/QALY。因此本研究結果指出在保

加利亞，Venetoclax 用於 17p 缺失/TP53 基因突變的 R/R CLL 患者，比起目前現有的其他治療是一個符合成本效益的治療選項。

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 venetoclax 之國內外藥物經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 2010 年至 2015 年的癌症登記年度報告顯示，整體而言 CLL 於國內的發生率隨時間遞延而增加[5, 27-31]。根據最新 2015 年癌症登記年度報告顯示，當年診斷為慢性淋巴球白血病新發個案共計 163 人，佔白血病發生個案數的 8.33%。粗發生率為每十萬人 0.87 人，男、女性比例約 2:1，發生年齡中位數為男性 66 歲，女性 70 歲。在病患接受治療之情形，以化學治療者最多，佔 52.15%，其次為類固醇治療(25.77%)、標靶治療(15.34%)、緩和照護(11.04%)，然而未申報有治療紀錄佔 42.33%。

染色體變異(chromosome aberrations)為慢性淋巴性白血病重要的預後因子，其中具有第 17 對染色體短臂缺失(17p deletion)的病患通常較早出現症狀且預後最差[32]。國內研究顯示，我國有第 17 對染色體短臂缺失的比例約為 10%，中位數存活期僅 3 至 4 年，顯著低於無基因變異的病患[33, 34]。

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 CLL 的醫療費用支出。根據 2016 年全民健康保險醫療統計年報，因白血病、其他淋巴組織之惡性腫瘤 (ICD-10CM: C88-C96) 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 46.84 億點[35]。而健保署針對健保前 10 大醫療支出統計報告指出，2016 年各類癌症費用排行中，白血病(ICD-10CM:C91-C95)的醫療費用約 46 億，5 年平均成長率(101-105 年)為 7.2%，佔前十大癌症的 5.4%[36]。

(二)核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量，茲說明如下。

根據本品在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼的前五碼為 L01XX，屬「L01X OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「L01XX Other antineoplastic agents」類。於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統查詢同屬「L01XX Other antineoplastic agents」類、有相同適應症的品項僅有 idelalisib(已於 105 年 11 月 24 日自請註銷)，而其他具有相同適應症的品項的有 rituximab(L01XC02)、ibrutinib(L01XE27)、ofatumumab(L01XC10)。在查詢健保用藥品項收載後，目前 ibrutinib 並未給付使用於治療慢性淋巴球性白血病，而 ofatumumab 未納入健保給付。故綜觀上述，若本品核定用於二線以上治療，rituximab 與本品臨床治療地位相近，可適合作為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供財務影響分析，若 Venclexta[®] (Venetoclax) 依其建議給付條件，「以單一療法適用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者」，預估 2019 至 2023 年將有 22 位至 26 位患者符合其給付條件並接受本品治療。以廠商建議給付價格計算下，本品之年度藥費約為第一年的 4,200 萬元至第五年的 7,900 萬元間。目前健保給付市場對於 CLL 第一線治療後的疾病惡化或無法耐受者，已有二線以上治療，因此取代現行使用藥品後，預估本次提案對未來五年健保之財務影響，第一年增加約 3,600 萬元至第五年增加約 7,000 萬元的支出。

建議者對於給付本品以單一療法用於先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者之財務影響分析所採用的主要假設及理由臚列如下：

1. 臨床使用地位：由於本品於建議者建議給付條件的目標族群下，健保給付市場已有以 Chlorambucil、Bendamustine、Fludarabine 合併 Cyclophosphamide(FC)以及 rituximab-based 治療組合，故預期本品將取代現行相同治療地位之品項，屬取代關係。

2. 病人數推估：建議者依據國家發展委員會「中華民國 105 年至 150 年人口推計」及國健署 2010 年至 2014 年之癌症登記年報之 CLL 粗發生率，以複合成長率(CAGR)1.4%預估 2019 至 2023 年的 CLL 發生人數。預估的可能市場規模是根據建議者自行的市場研究結果為基礎做假設以推算。建議者假設患者當年進入治療的比例為 60%，而接受觀察和等待的比例為 40%，而此觀察等待期患者在五年後惡化進入治療的比例為 33%，接著假設 CLL 病患接受一線化療或 rituximab-based 治療後會有 40% 惡化進入第二線治療，接受二線治療的 CLL 患者會有 30% 惡化，進入第三線治療。由於接受本品治療需要做基因檢測，故建議者假設 17p 檢測率第一年至第五年為 80% 至 90% 間，並假設 R/R CLL 具有 17p 缺失的比例為 40%。因此建議者推估未來五年之目標族群人數為第一年 22 人至第五年 26 人。
3. 使用人數推估：建議者認為本品在納入健保給付後，將與現行相同治療地位之藥品競爭市場。因此假設本品納入健保給付後，市佔率為第一年 80% 至第五年 100% 間。據此預估 2019 至 2023 年使用本品人數為第一年 17 人至第五年 26 人。
4. 本品年度藥費：建議者依照建議給付價格及藥品仿單持續治療的用法用量（每日最大劑量 400mg）進行估算每日藥費，使用期間則依據臨床試驗結果的無惡化存活期（Progression-free survival, PFS）16.7 個月[37]，每月以 30 天計算，推估本品納入給付後的未來五年的年度藥費約為第一年的 4,200 萬元至第五年的 7,900 萬元間。
5. 被取代藥品年度藥費：建議者假設本品納入給付後，本品將取代現有 Chlorambucil、Bendamustine、FC 以及 rituximab-based 治療組合。在 R/R CLL 第二線及第三線治療部分，皆依據市佔率加權平均計算現有治療組合平均成本估，預估被取代的藥品年度藥費約為第一年 670 萬元至第五年 990 萬元間。
6. 其他費用：建議者以健保署觀點進行分析，因此納入包含相關醫療費用的計算。由於本品為口服治療，故建議者認為將節省其他醫療費用，包括病房費、住院診療費、護理費、IV drip、點滴幫浦、化學腫瘤藥品處方之藥事服務費。預估將節省第一年 14 萬元至第五年 20 萬元間。費用衍生的部分，因本品用於 17p 具缺失之患者，故需要執行基因檢測，預估將衍生第一年 63 萬元至第五年 78 萬元間。
7. 財務影響：建議者以新情境，新增給付本品用於「先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者」，推估新情境未來五年藥費支出為 4,400 萬元至 7,900 萬元間，而原情境下藥費總成本為 830 萬元至 990 萬元。在包含計算其他費用的衍生與節省後，得出財務影響約為第一年增加 3,600 萬元至第五增加年 7,000 萬元。

建議者的財務影響分析係基於以新發個案做估計，本報告考慮到疾病進展的特性，故以盛行人數為基礎進行分析，致使評估結果有別於建議者。本報告針對建議者所執行的財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為就建議者所提出的給付條件，用於「先前曾接受至少一線治療之具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病(CLL)患者」，屬於第二線以上治療。以目前我國臨床治療情形與健保收載給付規定，與本案具有相近治療地位之藥品，包括 Chlorambucil、Bendamustine、FC 以及 rituximab-based 治療組合。經諮詢臨床專家後，同意上述，因此本報告認為廠商預期本品為取代現行相同治療地位的取代關係，應屬合理。
2. 病人數推估：建議者係根據人口中推計及癌症登記年報之粗發生率，並以複合成長率推估未來五年患者數。在經過專家諮詢的意見後，本報告認為基於疾病進展的特性，以盛行人數更能反映真實符合適應症之病人數。本報告採先前相關評估案件的數據，使用 2013 年至 2017 年健保資料庫之全人口申報資料，門、住診中任一主、次診斷為慢性淋巴球性白血病 (ICD-9-CM:204.1, ICD-10-CM:C91.1)之病人數，並以複合成長率(6.5%)推估未來五年 CLL 盛行人數。並根據國內文獻資料指出約有 10%的 CLL 病人具有 17p 缺失以推估未來五年 17p 具缺失的 CLL 患者數。預計 2019 年至 2023 年之目標族群人數為第一年的 107 人至第五年的 137 人。
3. 使用人數推估：本品納入健保給付後，實際取代現有化療組合的比例受市場機制影響大，不確定性高。考量本品為新進入市場之產品，受到各醫院進藥時程及市場滲透率影響，尤其初入市場的頭幾年，因此本報告對建議者預估的市佔率適度下修，並以市佔率進行敏感度分析。本報告於基礎案例 (base-case)分析，假設市佔率為第一年 60%至第五年 100%間，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 64 人至第五年的 137 人間。
4. 本品年度藥費：依據仿單建議用法用量及採建議者提供之臨床試驗結果的中位數無惡化存活期(PFS=16.7 個月)進行計算，以建議的給付單位價格計算，預估納入給付後的未來五年年度藥費，約為第一年 1.54 億元至第五年的 4.39 億元間。
5. 被取代藥品年度藥費：建議者假設本品納入健保給付後將取代現有治療。而現有治療組合的每人每療程藥費根據仿單之用法用量計算，本報告經驗證後發現部分用法用量有數據誤植之情形，並予以調整。在化療組合市佔率的部分，建議者依據資理管理顧問公司數據及專家意見。本報告則以專家意見，輔以健保資料庫之數據，估計第二線治療以上的加權平均每人每年藥費，預估被取代的藥品年度藥費約為第一年 2,700 萬元至第五年 5,900 萬元間。
6. 其他費用之節省：建議者納入相關醫療費用包含病房費、住院診療費、護理費、IV drip、點滴幫浦等，本報告認為以上項目非為重要參數且對整體費用影響不大，故忽略不計。然而現行治療多以化療為主，因此本報告考量未來使用本品可減少因注射化療藥品所衍生的其他醫療費用，包括靜脈血管內化學藥物注射的費用 1031 點，以及化學腫瘤藥品處方之藥事服務費 365 點/天，假設平均每療程注射 3 天，一年 6 個療程，一點以 0.9 元計算。預估使用本品後被取代其他醫療費用之節省約為第一年 73 萬元至第五年 160 萬元

間。

7. 財務影響：推估新情境未來五年整體醫療支出約為 1.72 億元至 4.39 億元間，扣除原情境未來五年整體醫療支出約為 4,700 萬元至 6,000 萬元後，得出財務影響約為第一年增加 1.26 億元至第五年增加 3.79 億元間。
8. 敏感度分析：將本品市佔率進行敏感度分析。
 - (1) 低推估：假設市佔率為第一年 50% 至第五年 90% 間的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 53 人至第五年的 123 人之間。本品年度藥費為第一年的 1.28 億元至第五年的 3.94 億元間。整體財務影響約為第一年增加 1.05 億元至第五年增加 3.40 億元間。
 - (2) 高推估：假設市佔率為第一年 80% 至第五年 100% 間的情境下(廠商預估值)，未來五年可能使用本品人數為第一年的 85 人至第五年的 137 人之間。預估本品年度藥費為第一年的 2.06 億元至第五年的 4.45 億元間。整體財務影響約為第一年增加 1.68 億元至第五年增加 3.85 億元間。

七、經濟評估結論

本案在回顧其他醫療科技組織的相關 HTA 報告後，各國皆建議收載 Venetoclax 用於過去曾接受治療之慢性淋巴球性白血病患者，然而各國建議之給付條件與本案申請給付範圍不全然相同，關於相關適應症申請給付的評估結果整理如下表：

表十一 各國醫療科技評估組織評估結果

國家	評估結果與給付規定
加拿大 pCODR	不建議給付 venetoclax 用於先前曾接受至少一種治療失敗之 R/R CLL 具有 17p 缺失之慢性淋巴球性白血病患者。
澳洲 PBAC	建議給付 Venetocla 用於先前曾接受至少一種 kinase inhibitor 治療失敗之 R/R CLL，不限於 17p 缺失
英國 NICE	1. 建議給付 venetoclax 用於不適用 BCRi 或接受 BCRi 後仍疾病惡化之具有 17p 缺失或 TP53 基因突變 R/R CLL 2. 建議給付 venetoclax 用於接受化療和 BCRi 治療後仍疾病惡化之不具有 17p 缺失或 TP53 基因突變 R/R CLL
蘇格蘭 SMC	同上英國 NICE

而在電子資料庫相關文獻搜尋的部分，共查獲兩篇與 Venetoclax 相關之經濟評估研究，其皆顯示本品比起參考品治療選項為符合成本效益的治療選項。

在財務評估方面，建議者以新發個案為基礎進行使用人數推估，且提供的財務影響分析架構大多基於市調研究所做的假設而具有不確定性，本報告難以驗證。故本報告在經過專家諮詢的意見後，考慮到疾病進展的特性，認為以盛行人數做推估更為合理，致使在推估使用人數的部分有別於建議者，且在財務影響的評估結果上有所差異。本報告嘗試修正相關參數並重新評估後，預估若本案若以建議者提出的給付條件納入健保，則 2019 年至 2023 年符合給付條件並接受本品治療的病人數為第一年的 64 人至第五年的 137 人。於該給付條件下，以廠商的建議給付價格計算，預估本品未來五年之年度藥費總成本約第一年 1.54 億元至第五年的 4.39 億元。扣除現有健保市場相同地位藥品之被取代藥費，以及注射化療藥品所衍生的其他醫療費用之節省，預估若本案通過後，對健保未來五年的整體財務影響為第一年增加約 1.26 億元至第五年約增加 3.79 億元。

目前對具有 17p 缺失 CLL 患者的現有治療效果不佳，且大多以靜脈注射的化療為主，若申請的建議給付條件下無其他競爭品項，市佔率取決於建議者的市場策略。本報告以市佔率進行敏感度分析後，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 53 人至第五年的 137 人之間，所得到的財務影響約為第一年增加 1.05 億元至第五年增加 3.85 億元間。

參考資料

1. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *Jama* 2014; 312(21): 2265-2276.
2. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) - Patient Version. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cll-treatment-pdq>. Published 2018. Accessed May 17, 2018.
3. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16096.
4. National Cancer Institute-Surveillance E, and End Results Program. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015: Annual Incidence Rates (Chronic Lymphocytic Leukemia). National Institutes of Health. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.07.html. Published 2018. Accessed May 17, 2018.
5. 104 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published 2017. Accessed May 17, 2018.
6. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(2): 289-301.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
8. O'Reilly A, Murphy J, Rawe S, Garvey M. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of Front-line Treatment Options, With a Focus on Elderly CLL Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(4): 249-256.
9. Eketorp Sylvan S, Lundin J, Ipek M, Palma M, Karlsson C, Hansson L. Alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) as single-agent therapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL)-a single region experience on consecutive patients. *Annals of hematology* 2014; 93(10): 1725-1733.
10. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol* 2018; 61: 10-25.
11. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology - Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl.pdf. Published 2018. Accessed May 17, 2018.

12. WHOCC-ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX52. Published 2017. Accessed May 18, 2018.
13. 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. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed May 18, 2018.
14. 全民健康保險藥品給付規定. 行政院衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2017. Accessed May 21, 2018.
15. Venclexta for Chronic Lymphocytic Leukemia (with 17p deletion) - Details. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/venclexta-chronic-lymphocytic-leukemia-17p-deletion-details>. Published 2016. Accessed May 8, 2018.
16. Committee PBA. Public Summary Document - March 2017 PBAC Meeting. 5.09 VENETOCLAX, Tablet 10 mg, 50 mg and 100 mg, Venclexta® , AbbVie Pty Ltd. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/venetoclax-psd-march-2017>. Published 2017. Accessed May 8, 2018.
17. Committee PBA. Public Summary Document - July 2017 PBAC Meeting. 4.06 VENETOCLAX Tablet 10 mg, 50 mg and 100 mg, Venclexta® , AbbVie Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/venetoclax-psd-july-2017>. Published 2017. Accessed May 8, 2018.
18. Committee PBA. Public Summary Document - November 2017 PBAC Meeting. 7.16 VENETOCLAX Tablet 10 mg, 50 mg and 100 mg, Venclexta® , AbbVie Pty Ltd. Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health, Commonwealth of Australia. <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/venetoclax-psd-november-2017>. Published 2017. Accessed May 8, 2018.
19. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>. Published 2017. Accessed May 8, 2018.
20. Venetoclax, 10mg, 50mg and 100mg film-coated tablets (Venclyxto®) SMC No. (1249/17). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-fullsubmission-124917/>. Published 2017. Accessed May 8, 2018.
21. Venclyxto: EPAR-Public assessment report. European Medicines Agency.

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human_med_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2016. Accessed May 25, 2018.
22. Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)-venetoclax. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000T0C.cfm. Published 2016. Accessed May 25, 2018.
 23. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 768-778.
 24. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018: Jco2017766840.
 25. Alsaid N, McBride A, Oh M, et al. Economic evaluation for the US of venetoclax versus allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Blood* 2017; 130.
 26. Djambazov S, Veleva N, Tsanova D, Vekov T. Cost-effectiveness analysis of venetoclax for treatment of refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia with or without 17p deletion in Bulgaria. *Value in Health* 2017; 20(9): A754.
 27. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 99 年癌症登記年報. Published 2013. Accessed May. 16th, 2018.
 28. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記年報. Published 2015. Accessed May. 16th, 2018.
 29. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 100 年癌症登記年報. Published 2014. Accessed May. 16th, 2018.
 30. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 102 年癌症登記年報. Published 2016. Accessed May. 16th, 2018.
 31. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 103 年癌症登記報告. Published 2017. Accessed May. 16th, 2018.
 32. Tam CS, Stilgenbauer S. How best to manage patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion and/or TP53 mutation? *Leukemia & lymphoma* 2015; 56(3): 587-593.
 33. Wu SJ, Lin CT, Huang SY, et al. Chromosomal abnormalities by conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, an area with low incidence--clinical implication and comparison between the West and the East. *Annals of hematology* 2013; 92(6): 799-806.

34. Wu S-J, Lin C-T, Agathangelidis A, et al. Distinct molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan: clinical and pathogenetic implications. *Haematologica* 2017; 102(6): 1085-1090.
35. 衛生福利部統計處. 105 年度全民健康保險醫療統計年報
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-3733-113.html>. Published 2017. Accessed May.29th, 2018.
36. 衛生福利部中央健康保險署-癌症費用排行. 105 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=AE8F3C1B6EC35217&topn=DA985A80C0DE710. Published 2017. Accessed May.29th, 2018.
37. Rozovski U, Harris D, Li P, et al. CLL and Fat Cells Utilize Similar Metabolic Pathways. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2017; 17: S303-S304.

附錄

附錄一 療效電子資料庫搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/05/25	#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all tree	314
	#2	Chronic lymphocytic leukemia	1,170
	#3	#1 or #2	1,170
	#4	venetoclax	100
	#5	"ABT-199" or "GDC-0199"	19
	#6	#4 or #5	102
	#7	#3 and #6	42
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/05/25	#1	"Chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]	14,792
	#2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms]	14,609
	#3	#1 OR #2	20,241
	#4	"venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields]	401
	#5	("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "abt 199"[All Fields]) OR ("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "gdc 0199"[All Fields])	482
	#6	#3 AND #5	201
	#7	((("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "abt 199"[All Fields]) OR ("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "gdc 0199"[All Fields])) AND ("leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "Chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	14
	#8	((("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "abt 199"[All Fields]) OR	1

		("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "gdc 0199"[All Fields])) AND ("leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "Chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	
	#9	((("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "abt 199"[All Fields]) OR ("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "gdc 0199"[All Fields])) AND ("leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "Chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]) AND systematic[sb]	11
	#10	((("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "abt 199"[All Fields]) OR ("venetoclax"[Supplementary Concept] OR "venetoclax"[All Fields] OR "gdc 0199"[All Fields])) AND ("leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "Chronic lymphocytic leukemia"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp]	1
	#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	25
Embase			
2018/05/25	#1	'chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic lymphatic leukemia'	39,517
	#2	'venetoclax'	1,465
	#3	#1 AND #2	569
	#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	77

附錄二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2018.05.18	#1 venetoclax #2 chronic lymphocytic leukaemia #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	3	0
EMBASE	2018.05.18	#1 venetoclax #2 chronic lymphocytic leukaemia #3 Economic evaluation #1 AND #2 AND #3	3	2