

# 全民健康保險藥事小組會議參考資料

## 普癌汰乾粉靜脈注射劑 (Innomustine)

### 醫療科技評估報告

#### 廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Innomustine	成分	bendamustine HCL
廠商名稱	因華生技製藥股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <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		
含量規格劑型	因華生技製藥股份有限公司		
衛生署許可適應症	1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(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。		
廠商申請健保給付之適應症內容	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic leukemia)		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	在 28 天的週期，第 1 和第 2 天以 30 分鐘靜脈輸注給予 100 mg/m <sup>2</sup> ，達 6 個週期。		
廠商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		

#### 醫療科技評估報告摘要

##### 摘要說明：

- 一、核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，則依據國內衛生署核准適應症、健保給付規定和有無直接比較臨床試驗考量，chlorambucil 應為主要參考品。另外考慮 fludarabine 在我國健保給付範圍與 bendamustine 申請適應症仍有重疊部分外，fludarabine 亦是臨床診療指引建議第一線治療處方之一，因此 fludarabine 亦為合理的參考品選擇。

二、三國醫藥科技評估之給付建議：請參見下表二。

三、相對療效與安全性：

#### 與 chlorambucil 相比

- 02CLLIII 試驗：一項歐洲多國多中心、隨機分派、開放性、平行分組的第三期臨床試驗。以 1:1 方式隨機抽樣，納入 319 位罹患 Binet 分期 B 期 ( $\geq 3$  淋巴侵犯處，包括肝臟和脾臟腫大) 或 C 期 (貧血和/或血小板低下，不管淋巴腫大幾處) CLL 並需要治療的病人，分別至 bendamustine 治療組 (162 人) 或 chlorambucil 對照組 (157 人)。平均年齡介於 63-64 歲，Binet B 期佔 71.2%，WHO 日常體能狀態 0 級佔 67.4%、1 級佔 27.6%，48.6% 的病人沒有 B-symptoms。
  - 整體反應率 (ORR) 主要療效指標：bendamustine 組顯著比 chlorambucil 組有較高的 ORR ( $p < 0.0001$ )，依次為 67.9% 和 30.6%；其中 Binet B 分期病人在 bendamustine 組及 chlorambucil 組的 ORR 各為 70.7% (82/116) 和 34.2% (38/111)；Binet C 分期病人在兩組的 ORR 各為 60.9% (28/46) 和 21.7% (10/46)。單就完全反應指標而言，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 30.9% (50/162) 和 1.9% (3/157) 達到。
  - 無惡化存活期 (PFS) 主要療效指標：中位數 PFS 在 bendamustine 組顯著比 chlorambucil 組長 ( $p < 0.0001$ )，依次為 21.6 個月和 8.3 個月；其中 Binet B 分期在兩組的 PFS 依次為 21.4 個月和 9.0 個月；Binet C 分期在兩組的 PFS 依次為 25.4 個月和 6.3 個月。
  - 治療反應時間次要療效指標的中位數，Bendamustine 組和 chlorambucil 組依次為 21.8 個月和 8.0 個月；兩組治療的完全反應時間中位數依次為 29.3 個月和 8 個月；兩組治療的部份反應時間中位數依次為 17.4 個月和 8.0 個月。兩組在追蹤期各有 31 人和 41 人死亡，其中死因為 CLL 者各有 13 人和 21 人，兩組整體存活期沒有統計上顯著差異。
  - Bendamustine 組和 chlorambucil 組不良事件發生率依次為 89% 和 81%。Neutropenia 發生率在兩組依次佔 27% 和 14%，其中第 3 或 4 級反應者各佔 23% 和 11%；兩組總計 783 個和 733 個療程中，分別有 3% (23 療程) 和 0.3% (2 療程) 的病人需要注射白血球生長激素。貧血在兩組依次佔 22% 和 14%，其中第 3 或 4 級反應者各佔 2.5% 和 0%；在兩組所有療程中，bendamustine 組中有 0.5% 需要注射紅血球生長激素，chlorambucil 組為 0.3%。Thrombocytopenia 在兩組依次佔 25% 和 21%。常見胃腸系統不良反應包括噁心、嘔吐和腹瀉，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 36% 和 4% 需要止吐劑。發生第 3 或第 4 級嚴重感染症者，在 bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 8% 和 3%。Bendamustine 組有 1 個案新發惡性腫瘤，2 個案發生腫瘤溶解症候群。

四、成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

五、健保財務衝擊：廠商估算，本品若納入健保給付，年度費用約 484 萬~1613 萬元，淨衝擊為 482 萬~1609 萬元（僅考慮取代 chlorambucil 單獨使用），應屬合理可能估計。

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

	本案申請藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Innomustine	Leukeran	Fludara
主成分/ 含量	bendamustine hydrochloride/ 100 mg	Chlorambucil/ 2 mg	Fludarabine phosphate/ 50 mg
劑型/包 裝	注射劑/玻璃瓶裝	膜衣錠/玻璃瓶 裝	凍晶注射劑
ATC 碼	L01AA09	L01AA02	L01BB05
衛生署 許可適 應症	1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (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。	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤	用於 B 細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤 (LG-NHL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (ALKYLATING AGENT) 的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。以本品作為第一線治療，只適用於重度病患即評估為 RAI III/IV 階段 (BINET C 級) 或 RAI I/II (BINET A/B 級) 但併有疾病相關症候或病情持續惡化的病人。
使用族 群	Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)	惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤 慢性淋巴白血病	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。 (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。
健保給付條件	申請中	無	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： (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。 (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。
健保給付價		12.3 元	6,487 元
仿單建議劑量與用法	在 28 天的週期，第 1 和第 2 天以 30 分鐘靜脈輸注給予 100 mg/m <sup>2</sup> /day，達 6 個週期。	開始時以 0.15 mg/kg/day 口服投予，直到總白血球數降至 10,000/ $\mu$ l 為止。在第一次治療結束後，可停頓 4 週，然後再以	25 mg/m <sup>2</sup> /day，每 28 天連續靜脈注射給藥 5 天。對慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患本品應使用至最大療效出現 (完全或部分緩解，通常需 6 個治療週期) 後再停藥。

		0.1mg/kg/day 的劑量繼續治療。	
療程	以 28 天計算	以 28 天計算	以 28 天計算
每療程花費	(略)	以病人體重 60kg, 28 天計算 1,033~1,722 元	以病人體表面積 1.5m <sup>2</sup> , 28 天計算 32,435 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓	
具間接比較 (indirect comparison)			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議			✓
其他考量因素，請說明：			

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將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、JODR (加拿大)	至民國 101 年 3 月 7 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 101 年 3 月 7 日止查無資料。
NICE (英國)	Bendamustine 作為不適合使用 fludarabine 合併化學治療的 Binet 分期 B 或 C 期慢性淋巴球白血病病人的第一線治療選擇。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

JODR 為 Joint Oncology Drug Review 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

## 【普癌汰乾粉靜脈注射劑】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 101 年 3 月 13 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、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申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

慢性淋巴球白血病（chronic lymphocytic leukemia，簡稱 CLL）導因於型態上成熟但免疫功能不成熟淋巴球增生的障礙，而這些不正常的淋巴球會逐漸堆積在血液、骨髓、肝臟、脾臟和淋巴組織等，以致周邊血液淋巴球計數超過  $5,000/\text{mm}^3$ [1]。大約 95% 以上 CLL 為 B 細胞型態，不到 5% 為 T 細胞型態[2]。B 細胞型態 CLL 的腫瘤細胞類似小淋巴球性淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma，簡稱 SLL，為一種低惡性度非何杰金氏淋巴瘤），病理上被認為是一種疾病的不同進程分期，有不同的疾病表現，因此分類上經常歸入同一類疾病[3]。

西方人種以 B 細胞型 CLL 為主，亞洲人種以 T 細胞型居多；男女罹病比大約是 2 比 1，九成以上病人年齡大於 50 歲[1, 2]。美國國家癌症研究院（National Cancer Institute）估計 2012 年 CLL 在美國的新發個案大約有 16,060 人[1]，我國雖無如此驚人數字，但依台灣癌症登記小組統計資料，顯示我國 CLL（ICD-O-3 M9823/3）年齡標準化發生率有逐年緩慢增高趨勢（請見下表[4]），惟無法由該資料區辨我國 CLL 是屬於 B 細胞型或 T 細胞型。以 2008 年數據為例，男女性別比為 1.79 比 1，年齡中位數依次為 72 歲和 64 歲；115 位 CLL 病人中，以化學

藥物治療者居多，佔 57.39%，未申報有治療紀錄者亦高達 36.52%[5]。

年度		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
男性	N	37	41	36	54	55	57	64	64	61	72	74
	CR	0.33	0.36	0.32	0.47	0.48	0.50	0.55	0.55	0.53	0.62	0.64
	ADJR	0.35	0.36	0.32	0.48	0.45	0.45	0.49	0.50	0.45	0.51	0.50
女性	N	16	21	24	20	27	28	40	37	36	28	41
	CR	0.15	0.19	0.22	0.18	0.24	0.25	0.36	0.33	0.32	0.25	0.36
	ADJR	0.15	0.19	0.22	0.18	0.23	0.22	0.31	0.28	0.26	0.19	0.28

註：N 新發癌症個案數；CR 粗發生率（每十萬人口）；ADJR 年齡標準化發生率（每十萬人口），使用 2000 年世界標準人口。

針對 SLL 所屬之非何杰金氏淋巴瘤（ICD-O-3 M9590/3-M9596/3, M9670/3-M9729/3, M9750/3-M9758/3, M9764/3），台灣癌症登記小組統計資料顯示年齡標準化發生率有逐年緩慢增高趨勢（請見下表[6]）。以 2008 年為例，總數 1,941 位個案中，有細胞學或組織病理證實者 1,917 人，其中證實為 SLL 組織型態者共有 41 人[5]。

年度		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
男性	N	704	766	791	877	881	952	948	1,044	1,072	1,113	1,127
	CR	6.26	6.77	6.94	7.66	7.67	8.27	8.21	9.03	9.25	9.59	9.69
	ADJR	6.29	6.75	6.75	7.39	7.23	7.66	7.43	8.07	8.02	8.15	8.10
女性	N	516	461	539	624	677	680	733	720	789	837	814
	CR	4.83	4.28	4.95	5.69	6.13	6.13	6.58	6.42	6.99	7.37	7.13
	ADJR	4.88	4.25	4.84	5.44	5.71	5.63	5.89	5.56	5.95	6.04	5.69

註：N 新發癌症個案數；CR 粗發生率（每十萬人口）；ADJR 年齡標準化發生率（每十萬人口），使用 2000 年世界標準人口。

## 臨床分期

大多數 CLL 病人在早期並沒有明顯症狀，病情發展緩慢，經常是在健康檢查時發現有白血球過高現象而被診斷出來[7]。疾病存活長短與治療方法，則和臨床分期、症狀表現、年齡、既有疾病（comorbidity）存在等狀況有關，對於低風險性或沒有症狀的病人，一般僅需密切監測而不需治療[2]。

常用臨床分期系統為 Rai 和 Binet 分期系統[1]，其中 Rai 氏 0 期為低度風險性，I 和 II 期為中度風險性，III 和 IV 期為高度風險性[8]。

期別	臨床症狀
<b>Rai 分期系統</b>	
0	絕對淋巴球增生 ( $>15,000/\text{mm}^3$ ), 無淋巴節腫大、肝脾腫大、貧血或血小板低下
I	絕對淋巴球增生併淋巴節腫大, 無肝脾腫大、貧血或血小板低下
II	絕對淋巴球增生併肝或脾腫大, 無/併淋巴節腫大
III	絕對淋巴球增生併貧血 (hemoglobin $<11 \text{ g/dL}$ ), 無/併淋巴節腫大、肝腫大、脾腫大
IV	絕對淋巴球增生併血小板低下 ( $<100,000/\text{mm}^3$ ), 無/併淋巴節腫大、肝腫大、脾腫大、或貧血
<b>Binet 分期系統</b>	
A	無貧血或血小板低下, $<3$ 淋巴侵犯處* (Rai 氏分期 0、I、II)
B	無貧血或血小板低下, $\geq 3$ 淋巴侵犯處* (Rai 氏分期 I 和 II)
C	貧血和/或血小板低下, 不管淋巴腫大幾處 (Rai 氏分期 III 和 IV)

\*淋巴侵犯處包括頸部淋巴結、腋下淋巴結、腹股溝淋巴結和脾臟

淋巴瘤主要分為何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 和非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, 簡稱 NHL)。依組織細胞型態分類, SLL 是一種低惡度性 (low grade) NHL, 就免疫屬性而言, SLL 是週邊 B 細胞 (peripheral B-cell) 淋巴瘤 [9]。Ann Arbor 分期系統是在 NHL 領域廣泛被使用的分期系統, 共分為四期, 摘錄如下 [10]。

I	只侵犯單一淋巴結, 或單一區域或器官
II	侵犯兩個及以上區域淋巴結或器官, 受侵犯區域仍在橫膈膜同側
III	侵犯區域分布於橫膈膜兩側, 包括器官或淋巴節附近區域或脾臟
IV	廣泛性侵犯淋巴組織以外器官, 包括肝臟、骨髓或肺臟

### 臨床診療指引

由於 CLL 與 SLL 近年被視為一種疾病在不同時期的呈現方式, 部分診療指引將 CLL 或 SLL 的治療一併考量建議, 反之部分指引則是給予個別建議。以下是針對 CLL 治療為出發點簡述美國、歐洲和我國的臨床診療指引。

#### 美國

依據美國國家綜合癌症網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 在 2012 年出版的《Non-Hodgkin's Lymphoma》臨床診療指引, 針對一系列診斷性檢查確診為罹患 CLL/SLL 的病人: (1) 若 SLL 僅侵犯單一區域淋巴結 (Ann Arbor 分期系統第 I 期), 在疾病狀況適合下可進行局部性放射線治療後



觀察追蹤；(2).若 SLL 為第 II 至第 IV 期或 CLL 為低度或中度風險性，在沒有嚴重疲倦、夜間盜汗、非預期性體重減輕和非感染性發燒症狀（以上症狀亦稱為 B-symptoms）時，以及標的器官功能未受威脅，沒有進行性巨瘤症（bulky disease，如肋骨下緣處脾臟大於 6 公分，淋巴結大於 10 公分），沒有進行性貧血或進行性血小板低下時，只需要觀察與追蹤；(3).但若有以上症狀出現的第 II 至 IV 期 SLL 或低度至中度風險性 CLL，以及高度風險性的 CLL，NCCN 建議進一步執行螢光染色術（fluorescence in-situ hybridization, FISH）檢驗，確認是否有染色體 11q 或 17p 缺失（deletion）的情況，並經合併考量病人年紀、體能與既有疾病（comorbidities）之後的第一線治療處方建議如下：

1. 沒有 11q 或 17p 染色體缺失

a. 衰弱病人，有重大疾病者（無法耐受嘌呤類似物），建議為：

- Chlorambucil ± rituximab
- Rituximab (single)
- 類固醇脈衝療法（pulse corticosteroids）

b. 大於（含）70 歲以上，或不到 70 歲病人併既有疾病者：

- Chlorambucil ± rituximab
- BR (bendamustine, rituximab)
- Cyclophosphamide, prednisone ± rituximab
- Alemtuzumab
- Rituximab
- Fludarabine ± rituximab
- Cladribine

c. 小於 70 歲，或更年長者且無既有疾病者：

- FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)
- FR (fludarabine, rituximab)
- PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)
- BR

2. 17p 染色體缺失

- FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)
- FR (fludarabine, rituximab)
- High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab
- Alemtuzumab ± rituximab

3. 11q 染色體缺失

a. 大於（含）70 歲以上，或不到 70 歲病人併有既有疾病者：

- Chlorambucil ± rituximab
- BR (bendamustine, rituximab)
- Cyclophosphamide, prednisone ± rituximab
- Reduced-dose FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)

- Alemtuzumab
  - Rituximab
- b. 小於 70 歲，或更年長者且無重大既有疾病者：
- FCR
  - BR
  - PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)

## 歐洲

依據歐洲腫瘤醫學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）在 2011 年發布的 CLL 臨床診療指引，建議只有具活動性（active）症候表現的 CLL 需要治療，所謂活動性疾病是指病人有下列情況：顯著的 B-symptoms，非導因於自體免疫現象和症候的血球減少症（cytopenias）或淋巴節腫大、脾腫大、肝腫大造成之合併症，淋巴球大於 30,000/ $\mu$ l 的病人其淋巴球倍增時間（lymphocyte doubling time）小於 6 個月，對傳統治療反應不佳之自體免疫性貧血和/或血小板減少症。

針對 Binet 分期系統第 A 和 B 期並具活動性症候者，以及 Binet 第 C 期（有症候之 Rai 分期第 0 至 II 期，與第 III 至 IV 期）的病人，在沒有重大健康問題，腎功能正常，體能狀況適宜的病人，第一線治療處方建議為 FCR（建議等級為 IA）；併有相關疾病者（comorbidity），chlorambucil 是標準治療（建議等級為 II B），替代選擇為減量之嘌呤類似物基礎處方（如 FC、PCR）（建議等級為 III B）或 bendamustine（建議等級為 II B）；病人若有染色體 17p 缺失或 p53 突變，經常對 fludarabine 或 FC 反應不佳，因此對於體能狀況適當（年輕）的病人，建議初始治療提供有效處方，例如在 alemtuzumab 後進行異體造血幹細胞移植（allogeneic stem cell transplantation）（建議等級為 III B）[11]。

## 台灣

本報告以「Chronic lymphocytic leukemia」和「指引」作為關鍵字，搜尋《Google 網頁搜尋》，在 2,260 項結果中得兩醫學中心之臨床診療指引—中山醫學大學附設醫院《2011 年淋巴瘤（Diffuse Large B-cell Lymphoma）診療原則》version 2.0 和長庚紀念醫院《Non-Hodgkin's Lymphoma Treatment Guideline》（第四次修訂版本）。中山醫學大學附設醫院版本說明參考台灣國家衛生研究院與美國 NCCN 版本，與長庚紀念醫院版本均引用 2008 年 WHO 淋巴瘤分類，將 CLL 和 SLL 治療策略歸為同一類別建議[12, 13]。

本中心另搜尋台灣各大醫學中心與國家衛生研究院實證臨床指引平台公開網頁，查得雙和醫院癌症中心《淋巴瘤指引—淋巴瘤化療》建議 NHL、何杰金氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病與多發性骨髓治療處方建議，然該指引未細分 NHL 各組織型態別處方之建議[14]。

高雄榮民總醫院編撰之《2012 淋巴瘤診療原則》將 SLL 歸類於 NHL，針對 Ann Arbor 分期系統第 I 至 II 期，建議放射線治療；針對第 III 至 IV 期有症狀表現之老年人，建議之第一線化學治療處方為口服烷化基藥劑，第二線化學治療處方為 CVP (cyclophosphamide、vincristine、prednisone，或簡稱為 COP)，第三線化學治療處方為 CEOP (cyclophosphamide、epirubicin、vincristine、prednisone)；針對第 III 至 IV 期年輕病人，建議依病人個別狀況決定治療策略[15]。

基隆長庚紀念醫院癌症醫療團隊編撰之《Chronic lymphocytic leukemia Treatment Guideline》(2011/12/16 第三次修訂版本)，針對沒有疾病相關免疫性症候(如疲倦、夜間盜汗、體重喪失超過 10% 和非感染性發燒，標的器官功能受威脅，巨瘤症，淋巴球倍增時間小於 6 個月，進行性貧血，血小板不足  $100,000/\text{mm}^3$ ) 之 SLL 與低度或中度風險性之 CLL，建議觀察；對於有相關免疫性症候者，及高度風險性之 CLL，建議採第一線治療，第一線治療首要建議為口服 chlorambucil，其他替代性治療處方為 cyclophosphamide、CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone)、CVP、fludarabine (須經事先申請經核准後使用)、FC (fludarabine、cyclophosphamide) 或 FCR [fludarabine、cyclophosphamide、rituximab (健保未給付)] [16]。

成功大學醫學院附設醫院編撰之《2010 成人淋巴瘤診療指引》參考 NCCN 指引，建議 CLL/SLL 治療以追蹤觀察為主，若有相關免疫性症候則需要治療。CLL 化學治療前，須區分有無染色體 17p 缺失，再依照年紀與有無重大疾病決定治療處方。指引建議摘錄於下(本中心註：以下藥品未考慮我國上市現況與健保給付規定) [17]：

1. 沒有 17p 缺失
  - a. 患有其他嚴重疾病
    - Chlorambucil ± prednisone
    - Rituximab
    - pulse corticosteroids
  - b. 年紀大於 70 歲之第一線化療
    - Chlorambucil ± prednisone
    - Alkylating agent-based chemotherapy—CVP
    - Alemtuzumab
    - Bendamustine
    - Rituximab
    - Fludarabine ± rituximab
  - c. 年紀小於 70 歲之第一線治療
    - Chemoimmunotherapy (preferred)
      - PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)
      - FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)
      - FR (fludarabine, rituximab)

- Purine-analogue therapy
    - FC (fludarabine, cyclophosphamide)
  - Monotherapy
    - Chlorambucil ± prednisone
    - Fludarabine
    - Alemtuzumab
    - Bendamustine
2. 有 17p 缺失
- a. 第一線治療
- FCR
  - FR
  - HDMP + R
  - Alemtuzumab
  - CFAR (FCR + alemtuzumab)

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Innomustine<sup>®</sup> 之主成分為 bendamustine hydrochloride，是一種烷化劑藥品。衛生署核可適應症為「(1)Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(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。」[18]

Bendamustine 的 ATC 分類碼為 L01AA09，屬 antineoplastic agents 之 nitrogen mustard analogues 類別，同屬 L01AA 分類尚有其他 7 種成分：cyclophosphamide (L01AA01)、chlorambucil (L01AA02)、melphalan (L01AA03)、chlormethine (L01AA05)、ifosfamide (L01AA06)、trofosfamide (L01AA07)、prednimustine (L01AA08) [19]。經查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業》網頁[18]，chlormethine 和 prednimustine 在我國未上市；trofosfamide 藥品許可證已註銷；melphalan 和 ifosfamide 的衛生署核可適應症並不包含白血病或惡性淋巴瘤；cyclophosphamide 在臺灣上市有 7 個品項，其中 2 項糖衣錠和 5 項注射劑（健保給付其中 2 項糖衣錠和 3 項注射劑），適應症為「防治癌症」或「惡性淋巴腺腫瘤、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」；chlorambucil 在我國上市與健保給付有 1 品項，為 2 毫克膜衣錠，適應症為「惡性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤」。總結，在 L01AA 分類中，cyclophosphamide 和 chlorambucil 適用於 SLL/CLL 病人。

以適應症關鍵字「白血病」查詢衛生署《藥物、醫療器材、化妝品許可證查

詢作業》網頁[18]未註銷之藥品，得 vincristine (L01CA02)、methotrexate (L01BA01)、mitomycin-C(L01DC03)、cyclophosphamide(L01AA01)、fludarabine (L01BB05) 和 rituximab (L01XC02) 可用於治療「白血病」；其中 vincristine 可用於「慢性白血病」，cyclophosphamide 可用於「慢性淋巴性白血病」，fludarabine 可用於「B 細胞慢性淋巴性白血病」與「低惡性度非何杰金氏淋巴瘤」，rituximab 可用於「非何杰金氏淋巴瘤」和「慢性淋巴球性白血病」。

Rituximab 上市許可適應症為「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 B 瀰漫性大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。類風濕性關節炎。與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。莫須瘤(MabThera)與 methotrexate 併用，經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。慢性淋巴球性白血病。莫須瘤(MabThera)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。莫須瘤(MabThera)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。」[18]然在慢性淋巴球白血病部分，無健保藥品給付適應症（請參考本報告附錄一）。依上述適應症與給付規定，健保給付 rituximab 治療 SLL 病人是屬於二線治療；CLL 治療部份當前沒有給付。

Fludarabine 上市許可適應症為「用於 B 細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療及 CLL 與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤(LG-NHL)病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑(ALKYLATING AGENT)的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。以本品作為第一線治療，只適用於重度病患即評估為 Rai III/IV 階段(BINET C 級)或 Rai I/II (BINET A/B 級)但併有疾病相關症候或病情持續惡化的病人。」[18]本品於我國健保局訂定之藥品給付規定為「以本品作為第一線治療，限用於(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。(2)每次申請最多六個(月)療程，再次申請以三個療程為限。」依上述適應症，健保給付 fludarabine 治療 Rai Stage III/IV (或 Binet C 級)之 CLL 病人是屬於一線治療；Rai Stage I/II (或 Binet A/B 級)併有疾病相關免疫性症候之 CLL 病人是屬於二線治療；SLL 治療部份當前沒有給付（請參考本報告附錄一）。

由於 CLL 與 SLL 近年被視為一種疾病在不同時期的呈現方式，部分臨床診療指引將 CLL 與 SLL 的治療建議一併考量，臨床申請 rituximab 或 fludarabine

給付用以治療 CLL 或 SLL 可能存有模糊地帶。

其餘相關藥品—cyclophosphamide、chlorambucil、vincristine、methotrexate 和 mitomycin-C 均已收載於健保用藥品項，未另訂藥品給付規定（請參考健保藥品給付規定第九章抗腫瘤藥物[20]）。

根據臨床診療指引建議治療 CLL 之相關處方中，alemtuzumab 和 pentostatin 於我國未上市，cladribine 於我國上市許可適應症為「毛髮狀細胞白血病」，故上述 3 藥品處方不適用於我國情境。

依據 CLL 臨床診療指引建議，同時符合我國衛生署適應症與健保給付規定[20]用於治療 Binet 分期系統第 A 和 B 期並具相關免疫性症候之 CLL，或 Binet 第 C 期之 CLL 的第一線治療處方，包含有 chlorambucil、CVP<sup>a</sup>、CHOP<sup>b</sup>、CP<sup>c</sup>、fludarabine，或 FC<sup>d</sup>，其中 fludarabine 限於治療 Rai Stage III/IV（或 Binet C 級）之 B 細胞型 CLL（請參見本報告附錄表一）。基於上述臨床地位，chlorambucil、fludarabine 和本品均可做為單藥治療，其中本品與 chlorambucil 具直接比較臨床試驗，本中心建議以 chlorambucil 作為主要療效參考品，fludarabine 作為次要療效參考品。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；輔以 SMC 醫療科技評估組織報告與 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、JODR（加拿大）	至民國 101 年 2 月 29 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 2 月 29 日止查無資料。
NICE（英國）	民國 100 年 2 月。
其他	SMC（蘇格蘭）民國 100 年 3 月 4 日醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

<sup>a</sup> CVP 是 cyclophosphamide、vincristine、prednisone 處方縮寫。

<sup>b</sup> CHOP 是 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone 處方縮寫；其中 doxorubicin（L01DB01）衛生署核可適應症為「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、肝癌。」

<sup>c</sup> CP 是 cyclophosphamide、prednisone 處方縮寫。

<sup>d</sup> FC 是 fludarabine、cyclophosphamide 處方縮寫。

	廠商申請資料。
--	---------

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 縮寫

### (一)CADTH[21]、JODR[22] (加拿大)

至民國 101 年 2 月 29 日止查無資料。

### (二)PBAC (澳洲) [23]

至民國 101 年 2 月 29 日止查無資料。

### (三)NICE (英國) [24]

NICE 在 2011 年 2 月通過 technology appraisal guidance 216，建議「bendamustine 作為不適合使用 fludarabine<sup>e</sup> 合併化學治療的 Binet 分期 B 或 C 期慢性淋巴球白血病人病人的第一線治療選擇」。有關證據審閱小組(Evidence Review Group，以下簡稱 ERG) 和 NICE 委員會討論臨床療效的重點，整理如下：

ERG 評估廠商送審資料所提供的一份歐洲多國<sup>f</sup>、多中心、開放性(open-label)、平行分組、隨機分派、第三期臨床試驗 02CLLIII( ISRCTN03739647) 資料。整體而言，ERG 同意此臨床試驗具良好品質，並能反應英國臨床實務。惟該臨床試驗中有 65-70% 的病人群體能狀態為 0 級 (WHO 之判定標準)，平均年齡約 63-64 歲，相對於實際上不適用 fludarabine 之 CLL 病人群的年齡較為年輕，故 ERG 對臨床試驗病人群是否真能代表目標族群存疑。該試驗追蹤最長約 5 年，中位數存活期約 2-7 年，ERG 認為較長的追蹤期應能增加數據的可靠性。ERG 亦注意到生活品質數據僅在治療期間收集，恐無法適當獲得 bendamustine 或 chlorambucil 長期的效果，而且停止治療的病人並未繼續追蹤，恐有損耗性偏差 (attrition bias) 的可能性。除此，委員會注意到該臨床試驗排除不正常肝臟、腎臟或心臟功能的病人，不過廠商提供較差體能狀況和 65 歲 (含) 以上病人的次族群分析以支持 bendamustine 相對於 chlorambucil 的臨床療效。委員會總結針對 bendamustine 在上市許可證上族群的臨床療效，同意可依現有臨床試驗數據推

<sup>e</sup>英國藥品和醫療產品管理中心 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布 fludarabine 公告報告 (Public Assessment Report) 之治療適應症為「Treatment of B-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in patients with sufficient bone marrow reserves. First line treatment with fludarabine should only be initiated in patients with advanced disease, Rai stages III/IV (Binet stage C), or Rai stages I/II (Binet stage A/B) where the patient has disease related symptoms or evidence of progressive disease.」 [25]

<sup>f</sup> 奧地利、保加利亞、法國、德國、意大利、西班牙、瑞典和英國

論而得。

ERG 表示 02CLLIII 試驗的治療療程與大部分英國臨床實務一致，bendamustine 的治療劑量與仿單建議劑量相同，不過 ERG 也注意到 chlorambucil 的治療劑量 (0.8 mg/kg/day, days 1, 15) 和臨床實務不同 (CDE 註：我國 chlorambucil 仿單針對 CLL 治療建議起始劑量為 0.15 mg/kg/day QD，繼續劑量為 0.1 mg/kg/day QD[26])。臨床專家表示 chlorambucil 在 CLL4 試驗 (chlorambucil、fludarabine、fludarabine/cyclophosphamide 三組比較[27]) 中，相對於 02CLLIII 試驗有比較高的反應率和無惡化存活期 (progression-free survival, 以下簡稱 PFS)，委員會認為 02CLLIII 試驗可能低估 chlorambucil 的臨床效果；經討論 chlorambucil 在兩試驗結果的差異，原因可能是來自於病人族群不同 (CLL4 試驗納入所有年齡中，需要治療的 Binet A 級、Binet B 級和 C 級[27]；02CLLIII 試驗只納入最多 75 歲、Binet B 級和 C 級的病人) 以及 chlorambucil 劑量的差異 (CLL4 試驗中 chlorambucil 每天口服 10 mg/m<sup>2</sup> 共 7 天，每 4 週一療程，最多 12 療程[27]；02CLLIII 試驗則在第 1 天和第 15 天各口服 0.8 mg/kg，每 4 週一療程，最多 6 療程)。總結委員會同意 chlorambucil 在兩試驗中的差異是來自於劑量的不同，但真正的影響仍然不知道。委員會接受有足夠的證據證實在反應率和 PFS 上，bendamustine 比 chlorambucil 有較好的臨床效果。

綜合考量廠商送審資料之證據，NICE 委員會中，臨床專家表示在英國 CLL 治療策略首先考慮 fludarabine 合併化學治療，若不適合接受此處方時，接著考慮 bendamustine 做為一線治療；bendamustine 在英國也可能做為二線治療，惟二線治療是仿單核准適應症外使用。臨床專家表示 bendamustine 比 fludarabine 合併化學治療毒性低，對於不適合使用 fludarabine 合併化學治療的病人，以往只能接受 chlorambucil 治療，而 bendamustine 則提供另一治療選擇；臨床專家認為 bendamustine 比 chlorambucil 有稍多的毒性和副作用，但治療效果比較好。病人團體遞送給委員會的意見表示，由於 bendamustine 比 chlorambucil 可以改善療效，所以有治療需要的病人會願意承受 bendamustine 引起的副作用。基於上述意見，委員會認同 bendamustine 對於不適合接受 fludarabine 合併化學治療的 CLL 病人是一項重要的治療處方。

臨床專家表示目前沒有明確的共識標準可用以評估決定病人不適合使用 fludarabine 合併化學治療作為 CLL 的第一線治療，但對於可耐受一線治療的病人應儘可能提供最有效治療的共識正逐漸增加，因此除非年齡、體能狀況和既有疾病等重要因素，否則 fludarabine 合併治療 (fludarabine、cyclophosphamide、rituximab) 仍是第一選擇 (CDE 註：我國尚未給付 FCR 合併治療作為 CLL 的第一線治療)，NICE 委員會同意這項觀點。

#### (四)其他醫療科技評估組織



## 1. SMC (蘇格蘭) [28]

SMC 在 2011 年 3 月 4 日公佈委員會同意 bendamustine hydrochloride (Levact®) 在蘇格蘭使用，建議適應症為「作為不適合使用 fludarabine 合併化學治療的 Binet B 或 C 期慢性淋巴球白血病患者人的第一線治療」。報告總結臨床試驗的病人群可能比實際在蘇格蘭臨床有資格接受 bendamustine 治療的病人群年輕且體能較好，不過針對先前未治療的晚期 CLL 病人，試驗顯示 bendamustine 相對於其他烷化基藥品顯著改善反應率和 PFS。

針對不適合使用 fludarabine 做為治療處方的病人，廠商送審資料建議以 bendamustine 做為第一線治療—chlorambucil 的替代選擇。在蘇格蘭針對 B 細胞型態 CLL 不適合接受 fludarabine 合併化學治療的病人，尚有 alemtuzumab 可以使用，惟 SMC 建議限制 alemtuzumab 用於有 17p 缺失的病人群，而在 bendamustine 的樞紐性臨床試驗 02CLLIII 中並未檢驗此項染色體檢查。因此，SMC 認為在蘇格蘭的現況，bendamustine 治療的比較品為 chlorambucil。

在臨床比較性療效部分，SMC 主要參考廠商送審資料提供的樞紐性臨床試驗 02CLLIII 結果，雖然試驗針對先前未治療的 CLL 病人顯示 bendamustine 比 chlorambucil 具有顯著好處 (substantial benefit)，然而臨床試驗病人群並未如核可適應症之病人群，將適合接受 fludarabine 治療的病人排除。除此，臨床試驗病人群平均年齡 63 歲，超過 70% 是 Binet B 級病人，97% 病人體能狀態是 0 到 1 分，他們可能比實務上會接受 bendamustine 治療的病人年輕，體能較佳。根據 ESMO 建議有兩種適當 Binet 分期的病人符合資格接受第一線治療：1. 體能適當的病人，沒有嚴重健康問題，腎功能正常；2. 存有相關共病者。Fludarabine 治療符合第一項資格；依據 bendamustine 上市許可，bendamustine 只符合第 2 項資格，而這群病人是否能獲得和樞紐試驗病人群同樣治療效果是不清楚的。

研究限制包括潛在造成偏差的開放性試驗設計，02CLLIII 試驗中 chlorambucil 整體反應率 (overall response rate, 以下簡稱 ORR) 顯著低於其他 CLL 臨床試驗 (範圍從 31% 到 72%，02CLLIII 試驗為 31%)。廠商送審資料說明各試驗間的完全反應率 (complete response rate) 相近，對於 chlorambucil 治療 ORR 的不一致是因為部份反應率 (partial response rate) 的差異，原因包括不同臨床試驗之間所使用 chlorambucil 治療 CLL 的劑量不同。

此外，委員會注意到 bendamustine 在德國已有多年使用經驗，近年才開始在其他歐洲國家使用。Bendamustine 為靜脈注射，chlorambucil 為口服劑型，這可能影響病人使用意願和機構提供服務的選擇。未來縱使完整存活 (mature survival) 數據可得，也可能會受到病人惡化後治療策略干擾而難以解釋評估。

CDE 註：由於英國和蘇格蘭的上市許可適應症規範 bendamustine 只能使用

在 fludarabine 合併治療不適合使用的病人族群(我國衛生署核可適應症則無此限制(請參見本報告附錄表二)，NICE 和 SMC 委員會最後的建議是建立在這基礎下。

## (五)其他

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

### 1. 搜尋條件

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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：

<b>Population</b>	納入條件：chronic lymphocytic leukemia 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Bendamustine 單藥治療
<b>Comparator</b>	無限制
<b>Outcome</b>	無限制
<b>Study design</b>	PubMed – in Type of Article “Randomized Controlled Trial” or Subsets “in process” or Subsets “Systematic Reviews” Cochrane Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials or Cochrane Database of Systematic Reviews Embase –in Type of Article “randomized controlled trial”

### 2. 搜尋策略

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 3 月 5 日，以 (bendamustine 和 chronic lymphocytic leukemia) 做為關鍵字進行搜尋<sup>§</sup>。

<sup>§</sup> 搜尋策略：

PubMed: ((chronic lymphocytic leukemia) AND ((bendamustine AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])) OR (bendamustine AND in process[sb]))) OR ((chronic lymphocytic leukemia) AND (bendamustine AND (systematic[sb])))

Cochrane: "bendamustine" and "chronic lymphocytic leukemia" in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials; "bendamustine" and "chronic lymphocytic leukemia" in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Database of Systematic Reviews

Embase: ('bendamustine hydrochloride'/exp OR 'bendamustine hydrochloride') AND 'randomized controlled trial'/de AND 'chronic lymphatic leukemia'/de

### 3. 搜尋結果

Cochrane 資料庫獲得 4 篇臨床試驗，查無系統性文獻回顧文獻；PubMed 文獻資料庫獲得 15 篇文獻；Embase 資料庫獲得 11 篇；排除其中 Cochrane 資料庫有 3 篇和 Embase 資料庫有 1 篇與 PubMed 資料庫相同，共得 26 篇文獻。依 PICOS 進行篇名和摘要篩選，共排除 23 篇文獻（請參見本報告附錄二）：1 篇回溯分析 CLL 和 follicular lymphoma 病人使用 bendamustine 發生皮膚疹子文獻，排除 1 篇使用 bendamustine 之 CLL 病人使用 entecavir 預防發生 B 型肝炎病毒再活化之文獻，8 篇是論述其他藥品文獻（1 篇 chlorambucil、4 篇 rituximab、1 篇 CD20 monoclonal antibodies、1 篇 fludarabine、1 篇 cyclophosphamide），9 篇是論述 lymphoma 或 CLL 治療之文獻，1 篇是藥物核可新知，2 篇是 bendamustine 回顧性文獻，1 篇是 bendamustine 合併 rituximab 治療復發或頑抗性 CLL 二期臨床試驗文獻。剩餘 3 篇，其中 2 篇針對同一臨床試驗 02CLLIII 之文獻（1 篇全文發表，請參見廠商申請資料附件四.2；另 1 篇為該試驗期中研討會論文摘要[29]，請參見廠商申請資料附件四.1），另 1 篇是 Janssens 等人針對 CLL 第一線治療的統合分析和系統性文獻回顧，發表在 2009 年第 51 次 ASH<sup>h</sup>年會之論文摘要[30]。以下簡述 02CLLIII 試驗文獻內容（詳細內容請參見原文[31]）與 Janssens 等人之系統性文獻分析結果[30]：

#### 02CLLIII 試驗（Knauf et al. 2009[31]）

此試驗為一隨機分派、開放性、平行分組的第三期臨床試驗，在奧地利、保加利亞、法國、德國、意大利、西班牙、瑞典和英國等 45 個治療中心自 2002 年 11 月至 2006 年 11 月，以 1:1 方式經分層（治療中心和 Binet 分期）隨機抽樣納入 319 位病人至 bendamustine 治療組（162 人）或 chlorambucil 對照組（157 人）。兩組病人平均（mean ± standard deviation [SD]）年齡依次為 63.0 ± 7.5 歲和 63.6 ± 8.8 歲；以男性為多，佔 61.8%；Binet 分期之 B 期佔 71.2%；WHO 日常體能狀態 0 級佔 67.4%，1 級佔 27.6%，2 級佔 2.5%；48.6% 的病人沒有 B-symptoms。

納入病人條件：

- 小於（含）75 歲；
- 罹患 Binet 分期 B 期（≥ 3 淋巴侵犯處包括肝臟和脾臟腫大）或 C 期（貧血和/或血小板低下，不管淋巴腫大幾處）的 CLL（藉由 CD5、CD23，以及 CD19 和/或 CD20 共同表現診斷），並需要治療的病人；
- 先前未曾接受治療；
- WHO 日常體能狀態介於 0 到 2<sup>i</sup>；

<sup>h</sup> American Society of Hematology 之縮寫，即美國血液病學會

<sup>i</sup> 0 Normal activity fully ambulatory 正常活動；

- 預期生命至少 3 個月以上；

排除條件：

- 除了已治癒之基底細胞癌或已治癒之子宮頸癌，試驗排除罹患次發性惡性腫瘤之病人；
- 排除會以類固醇 (corticosteroids) 治療免疫性溶血症或血小板減少症的病人；
- 排除 CLL 會轉變成惡性淋巴瘤 (Richter's syndrome) 或會轉變成前淋巴性白血病 (prolymphocytic leukemia) 的病人；
- 排除具肝功能異常 (bilirubin > 2.0 mg/dl 和/或 transaminases > 3× upper limit of normal)、腎功能異常 (creatinine clearance < 30 mL/min)、重大生理或心理障礙、已知 HIV 病毒感染、懷孕、哺乳、對本試驗藥品有過敏反應、進入試驗前 30 天內經歷重大外科手術、近入試驗前 4 週內曾參加其他臨床試驗之病人。計畫懷孕婦女，治療後應採取適當避孕措施至少六個月。

治療方式：每 4 週為 1 療程，最多 6 個療程；bendamustine 組和 chlorambucil 組病人平均接受治療療程次數依次為  $4.9 \pm 1.7$  和  $4.9 \pm 1.7$ 。兩組各有 54 位 (34%) 和 46 位 (31%) 病人至少有一次治療劑量需要減量，主要原因是嗜中性白血球減少症 (neutropenia) 或血小板減少症 (thrombocytopenia)。

- a. Bendamustine：第 1 天和第 2 天給予每天每體表面積 100 毫克，靜脈注射至少 30 分鐘；
- b. Chlorambucil：第 1 天和第 15 天口服每公斤體重 0.8 毫克 (Broca's normal weight in kg, 體重(kg)=身高(cm)-100)。

療效指標：主要以治療意向 (intention-to-treat) 分析指標 (319 人)；安全性評估則以至少接受 1 劑量治療藥物的病人納入分析 (312 人)。

- 主要療效指標：ORR 和 PFS；
- 次要療效指標：疾病惡化時間 (time to progress)、緩解時間 (duration of remission) 和整體存活期 (overall survival)；
- 安全性指標：感染率和不良事件。

研究結果：

1. Bendamustine 組病人從最初診斷至進入試驗的平均時間是 18.8 個月 (standard deviation [SD], 32.3)，chlorambucil 組為 24.6 (SD, 33.9) 個月。

---

1 Symptoms, but nearly fully ambulatory 有症狀，對生活活動無影響；

2 Some bed time, but needs to be in bed less than 50% of normal daytime 臥床時間小於 50%；

3 Needs to be in bed more than 50% of normal daytime 臥床時間超過 50%；

4 Unable to get out of bed 完全臥床；

5 Dead 死亡。

試驗中位數觀察期為 35 個月（介於 1 至 68 個月）。治療劑量與療程的配合度在 bendamustine 組和 chlorambucil 組各為 90% 和 95%。

2. 經獨立反應評估委員會評估 bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 67.9%（110/162）和 30.6%（48/157）達到完全反應或部分反應，兩組差異達到統計上顯著意義（ $p < 0.0001$ ）；其中 CLL 診斷為 Binet B 分期的病人，兩組 ORR 依次為 70.7%（82/116）和 34.2%（38/111），Binet C 分期病人在兩組的 ORR 依次為 60.9%（28/46）和 21.7%（10/46）。單就完全反應指標而言，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 30.9%（50/162）和 1.9%（3/157）達到。
3. 中位數 PFS 在 bendamustine 組顯著比 chlorambucil 組長（ $p < 0.0001$ ），依次為 21.6 個月和 8.3 個月；其中 Binet B 分期病人在兩組的 PFS 依次為 21.4 個月和 9.0 個月；Binet C 分期病人在兩組的 PFS 依次為 25.4 個月和 6.3 個月。
4. 治療反應時間（median duration of response）的中位數兩組依次為 21.8 個月和 8.0 個月；兩組治療的完全反應時間中位數依次為 29.3 個月和 8 個月；兩組治療的部份反應時間中位數依次為 17.4 個月和 8 個月。
5. Bendamustine 組和 chlorambucil 組在追蹤期各有 31 人和 41 人死亡，其中死因為 CLL 者各有 13 人和 21 人。至此文獻 2009 年發表日，兩組的整體存活期仍沒有統計上顯著差異，完整數據並未提供。
6. 安全性數據顯示 bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 18 人和 5 人因無法接受的毒性或損益評估不能接受而退出治療。其中兩組各有 9 人和 2 人因皮膚和皮下組織的過敏反應退出治療，bendamustine 組中有 2 人是發生第 3 級的過敏反應。
7. Bendamustine 組和 chlorambucil 組發生不良事件比率依次為 89%（143/161）和 81%（122/151），最常見的不良事件包括血液毒性和胃腸系統的不良反應。Neutropenia 發生率在兩組依次佔 27%（44/161）和 14%（21/151），其中第 3 或 4 級反應者各佔 23%（37/161）和 11%（16/151）；在兩組總計 783 個和 733 個療程中，分別有 3%（23 療程）和 0.3%（2 療程）的病人需要注射白血球生長激素（granulocyte colony-stimulating factors）。貧血（anemia）在兩組依次佔 22% 和 14%，其中第 3 或 4 級反應者各佔 2.5%（4/161）和 0%（0/151）；在兩組所有療程中，bendamustine 組中有 0.5% 需要注射紅血球生長激素（erythropoetin），chlorambucil 組為 0.3%。Thrombocytopenia 在兩組依次佔 25% 和 21%。胃腸系統不良反應包括噁心、嘔吐和腹瀉，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 36%（58/161）和 4%（6/151）需要止吐劑。其中各有 46 人和 2 人是預防性處置。
8. 發生第 3 或第 4 級嚴重感染症者，在 bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 8% 和 3%。

9. 在完成 bendamustine 治療後 12 個月有一個案新發惡性腫瘤 (bronchial carcinoma)。在第一次 bendamustine 療程間，有兩個案發生腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome)，之後兩個案持續接受治療。

### CLL 第一線治療比較性療效之統合分析與系統性文獻回顧 (Janssens et al. 2009[30])

此篇文獻是作者在 2009 年第 51 次美國血液病學會年會發表的論文摘要，無全文發表。

主要 PICOS 說明如下：病人群 (P) 是未曾治療過 (treatment-naive) 的 CLL 病人；治療措施 (I) 包括 fludarabine、chlorambucil、bendamustine、alemtuzumab、FC 和 FCR 處方；治療結果 (O) 包括主要指標 PFS，和次要指標-無事件發生存活 (event-free survival)、OS、無病存活期 (disease-free survival)、緩解時間、整體反應 (overall response) ... 等；納入研究類型 (S) 為隨機分派對照臨床試驗 (RCTs)。採用固定效應模式之貝氏交錯療效比較法 (Bayesian mixed treatment comparison) 進行分析。

作者從 683 篇相關文獻中篩選出 8 項符合其自訂納入標準之 RCT 文獻 (含摘要或全文)，包括 2 篇 fludarabine 比 chlorambucil (Rai 2000; Eichhorst 2007)、3 篇 FC 比 fludarabine (Catovsky 2007; Eichhorst 2006; Flinn 2007)、1 篇 FCR 比 FC (CLL-8, Hallek 2008)、1 篇 bendamustine 比 chlorambucil (Knauf 2007)、1 篇 alemtuzumab 比 chlorambucil (Hillmen 2007)。8 項臨床試驗之總病人數介於 206-810 人；中位數年齡介於 57-70 歲，疾病分期如下：

臨床試驗	治療措施	疾病分期 (%)
CLL-8, Hallek 2008	FCR 比 FC	Binet A ( 5)、B (64)、C (31)
Catovsky 2007	FC 比 fludarabine	Binet A (25)、B (45)、C (30)
Eichhorst 2006	FC 比 fludarabine	Binet A (10)、B (55)、C (35)
Flinn 2007	FC 比 fludarabine	Rai 0-II (56)、Rai III-IV (44)
Rai 2000	fludarabine 比 chlorambucil	Rai 0-II (61)、Rai III-IV (39)
Eichhorst 2007	fludarabine 比 chlorambucil	Binet A (15)、B (47)、C (38)
Knauf 2007	bendamustine 比 chlorambucil	Binet B (70)、C (30)
Hillmen 2007	alemtuzumab 比 chlorambucil	Rai 0-II (66)、Rai III-IV (34)

在未曾治療過的 CLL 病人以 PFS 和整體反應作為療效指標的間接比較分析，結果顯示 FCR 是最佳的治療，FCR 顯著比其他治療處方延長 PFS，風險比 (hazard ratios) 介於 0.24 和 0.56 之間。FCR 治療完全緩解 (complete remission) 的機率顯著高於 chlorambucil、fludarabine、FC，但用以比較 bendamustine 和

alemtuzumab 的數據尚不充分。FCR 比其他治療的相對療效 (relative efficacy) 摘錄如下：

	相對療效 (95% credible interval)		
	PFS Hazard ratios	完全緩解 Odds ratios	整體反應 Odds ratios
chlorambucil	0.24 (0.17~0.34)	30.3(17.5~53.4)	14.2(8.3~24.7)
bendamustine	hazard ratio not reported	1.5(0.3~5.4)	4.2(2.0~8.9)
fludarabine	0.28 (0.20~0.38)	10.1(6.3~16.4)	5.8(3.5~9.8)
alemtuzumab	0.41 (0.28~0.66)	1.8(0.4~6.0)	3.5(1.6~7.5)
FC	0.56 (0.43~0.72)	2.7(2.0~3.8)	2.3(1.6~3.4)

## (六)廠商申請資料

廠商申請資料之《十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》說明 Innomustine<sup>®</sup> 申請範圍為「Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病」。該章節基於國內衛生署核准適應症、健保給付規定和有無直接比較臨床試驗討論相關 CLL 治療藥物，包括 rituximab、fludarabine、epirubicin HCL、vincristine sulfate 和 chlorambucil，並選定 bendamustine 的療效參考品為 chlorambucil。本中心考慮 fludarabine 在我國健保給付範圍與 bendamustine 申請適應症仍有重疊部分—Binet C 級 B 型 CLL，除 chlorambucil 外，fludarabine 亦是臨床診療指引建議第一線治療處方之一，本中心諮詢臨床腫瘤專科醫師，說明 fludarabine 為我國當前 CLL 病人臨床常用處方，惟本中心文獻回顧過程未發現 bendamustine 與 fludarabine 間接比較的數據<sup>j</sup>。

廠商提供支持 bendamustine 療效顯著性證據為 02CLLIII 臨床試驗結果。

廠商申請書在《六、國內實施種族特異性及安全性臨床試驗資料》章節提供 bendamustine 在我國用於治療後復發或治療無效之和緩性 B 細胞 NHL 及被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma) 16 位病人接受 90 mg/m<sup>2</sup> 或 120 mg/m<sup>2</sup> 之臨床試驗 (主要目的是收集藥物動力學參數，次要目的是評估治療後安全性) 以支持國人使用 bendamustine 之安全性資料 (詳細資料請參見廠商申請書附件八及 [34])。廠商在我國另進行一項第二期臨床試驗評估 ORR、CR、PR、PFS 和安全性，惟申請書未提供研究結果[35]。

<sup>j</sup> 本中心至 101 年 3 月 7 日止，在 ClinicalTrials.gov[32]與 ISRCTN[33]亦查無 bendamustine 和 fludarabine 用於 CLL 第一線治療直接性比較的隨機分派臨床試驗登錄。

#### 四、療效評估結論

1. 依據我國衛生署適應症、ATC 分類碼、健保給付規定、臨床診療指引建議，以及有無直接性比較臨床試驗，本中心建議以 chlorambucil 作為主要療效參考品，fludarabine 作為次要療效參考品。
2. 英國 NICE 於民國 100 年 2 月會議建議「Bendamustine 作為不適合使用 fludarabine 合併化學治療的 Binet 分期 B 或 C 期慢性淋巴球白血病患者病人的第一線治療選擇。」
3. 蘇格蘭 SMC 於民國 100 年 3 月 4 日會議建議「Bendamustine 作為不適合使用 fludarabine 合併化學治療的 Binet B 或 C 期慢性淋巴球白血病患者病人的第一線治療。」
4. 至民國 101 年 3 月 7 日止查無澳洲 PBAC、加拿大 CADTH 和 JODR 之相關科技評估報告。
5. NICE 和 SMC 考量 bendamustine 療效比較性和安全性證據是根據 02CLLIII 試驗結果。該試驗是一項歐洲多國多中心、隨機分派、開放性、平行分組的第三期臨床試驗。以 1:1 方式隨機抽樣，納入 319 位罹患 Binet 分期 B 期 ( $\geq 3$  淋巴侵犯處，包括肝臟和脾臟腫大) 或 C 期 (貧血和/或血小板低下，不管淋巴腫大幾處) CLL 並需要治療的病人，分別至 bendamustine 治療組 (162 人) 或 chlorambucil 對照組 (157 人)。平均年齡介於 63-64 歲，Binet B 期佔 71.2%，WHO 日常體能狀態 0 級佔 67.4%、1 級佔 27.6%，48.6% 的病人沒有 B-symptoms。
  - a. 整體反應率 (ORR) 主要療效指標：bendamustine 組顯著比 chlorambucil 組有較高的 ORR ( $p < 0.0001$ )，依次為 67.9% (110/162) 和 30.6% (48/157)；其中 CLL 診斷為 Binet B 分期的病人，bendamustine 組和 chlorambucil 組的 ORR 依次為 70.7% (82/116) 和 34.2% (38/111)，Binet C 分期病人在兩組的 ORR 依次為 60.9% (28/46) 和 21.7% (10/46)。單就完全反應指標而言，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 30.9% (50/162) 和 1.9% (3/157) 達到。
  - b. 無惡化存活期 (PFS) 主要療效指標：中位數 PFS 在 bendamustine 組顯著比 chlorambucil 組長 ( $p < 0.0001$ )，依次為 21.6 個月和 8.3 個月；其中 Binet B 分期病人在兩組的 PFS 依次為 21.4 個月和 9.0 個月；Binet C 分期病人在兩組的 PFS 依次為 25.4 個月和 6.3 個月。
  - c. 治療反應時間次要療效指標的中位數，Bendamustine 組和 chlorambucil 組依次為 21.8 個月和 8.0 個月；兩組治療的完全反應時間中位數依次為 29.3 個月和 8 個月；兩組治療的部份反應時間中位數依次為 17.4 個月和 8.0 個月。兩組在追蹤期各有 31 人和 41 人死亡，其中死因為 CLL 者各有 13 人和 21 人，兩組整體存活期沒有統計上顯著差異。



- d. Bendamustine 組和 chlorambucil 組不良事件發生率依次為 89%(143/161) 和 81% (122/151)。Neutropenia 發生率在兩組依次佔 27% (44/161) 和 14% (21/151)，其中第 3 或 4 級反應者各佔 23% (37/161) 和 11% (16/151)；兩組總計 783 個和 733 個療程中，分別有 3% (23 療程) 和 0.3% (2 療程) 的病人需要注射白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factors)。貧血 (anemia) 在兩組依次佔 22% 和 14%，其中第 3 或 4 級反應者各佔 2.5% (4/161) 和 0% (0/151)；在兩組所有療程中，bendamustine 組中有 0.5% 需要注射紅血球生長激素 (erythropoetin)，chlorambucil 組為 0.3%。Thrombocytopenia 在兩組依次佔 25% 和 21%。常見胃腸系統不良反應包括噁心、嘔吐和腹瀉，bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 36% (58/161) 和 4% (6/151) 需要止吐劑。發生第 3 或第 4 級嚴重感染症者，在 bendamustine 組和 chlorambucil 組各有 8% 和 3%。Bendamustine 組有 1 個案新發惡性腫瘤，2 個案發生腫瘤溶解症候群。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告相關文獻，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、JODR（加拿大）	至民國 101 年 3 月 5 日止未查到資料。
PBAC（澳洲）	至民國 101 年 3 月 5 日止未查到資料。
NICE（英國）	2011 年 2 月 NICE technology appraisal guidance 216. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia
其他	2011 年 3 月 SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。

### （一）CADTH、JDOR（加拿大）[21, 22]

至民國 101 年 3 月 5 日止尚未查到資料。

### （二）PBAC（澳洲）[23]

至民國 101 年 3 月 5 日止尚未查到資料。

### （三）NICE（英國）[24]

於 2011 年 2 月公告的 NICE 評估報告 TA216，建議英國國家衛生服務使用 bendamustine hydrochloride，作為第一線治療慢性淋巴性白血病(CLL) Binet B 或 C 級但不適合接受 fludarabine 合併化學治療的病人。在經濟評估方面，NICE 的實證評估小組(Evidence Review Group, ERG)與評價委員會(Appraisal Committee)均認為廠商所做的經濟評估分析品質良好，並對各項可能存在較高不確定變動的因素進行敏感度分析，也嘗試依病人年齡或健康狀態等級做次族群分析。在適合英國治療 CLL 的情境下，比較本品與 chlorambucil 治療，分析結果顯示使用本品符合英國國家衛生服務治療病人的成本效果，遞增成本效果比 (incremental

cost effectiveness ratio, ICER) 為每增加一個品質調整生活年(quality adjusted life year, QALY)需多花費約 12000 英鎊，各項敏感度分析或次族群分析呈現一致結果，ICER 均落在 15000 英鎊以下。評價委員指出，影響本品成本效果分析最重要的因素為臨床試驗顯示本品比對照藥品治療有更好的疾病反應率(response rates)與較長的無疾病存活期間(progression free survival, PFS)。

廠商所提供的經濟分析採用馬可夫模型，分析病人接受本品(bendamustine)比上接受 chlorambucil 做為第一線治療，追蹤 35 年的終身成本效果。分析設定本品治療病人只使用一次(最多 6 個療程)；使用 chlorambucil 者，若病人維持超過 12 個月的無疾病存活則可接受再次治療。分析設定詳細的疾病階段包括疾病穩定期、部分反應期、完全反應期、疾病惡化期、死亡，根據 02CLLIII 臨床試驗結果計算病人在各期的轉移機率，以 3 個月為一個分析週期。第一線治療失敗之後，兩組病人均可接受 fludarabine 合併 cyclophosphamide 或以最佳支持做為後線治療。成本方面除了藥品費用也包含其他治療花費，包括輸血、血液專科醫師門診、血液檢查、生化檢查、抗吐治療。分析藥品的使用量時設定病人體表面積為  $1.7\text{m}^2$  或體重為 68.73 公斤、以平均 4.9 個療程進行計算。分析結果，第一線以本品進行治療者其終生成本預計共需花費 49000 英鎊、使用 chlorambucil 者則約花費 33821 英鎊。本品可獲得 4.82 個品質調整生活年(QALY)，高於比較品的 3.55 個 QALY。

NICE ERG 評估這項廠商分析，認為這項分析的品質良好，但是也指出幾個 ERG 不完全同意的觀點，並進行進一步分析，包括考慮臨床試驗所觀察到病人整體存活的差異、設定用藥的強度、接受輸血以及接受血液專科醫師門診診療的次數。分析發現這些進一步的調整對結果影響不大，並未改變使用本品治療在英國(英格蘭與威爾斯)是符合成本效果的結論。至於針對病人年齡與健康條件所做的次群體分析，ERG 認為因為目前仍缺乏獨立資料可供驗證，因此無法確認次群體分析的結果。NICE 評價委員會認為 ERG 所做的考量符合臨床現況，也接受

廠商所做經濟分析的適當性，認為這個分析具有足夠的穩健性。雖然仍有一些不確定的因素存在，各項敏感度分析以及次群體分析均顯示 ICER 低於 15000 英鎊，使用本品治療病人符合 NICE 評價的成本效果。

此外 ERG 指出，查到另一項 2010 年發表於第 15 屆 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 會議，以美國醫療保險給付單位為觀點的經濟分析報告 (CDE 註：廠商申請資料中引用該項研究海報)。本品比較 chlorambucil 做為第一線治療 CLL 病人，每多獲得一個品質調整生活年(QALY) 需要多花 50800 美元 (換算約 33000 英鎊)，這個 ICER 值比提供給 NICE 評估的比值高。ERG 解釋造成這個差異原因是美國的研究設定使用 bendamustine 病人的存活中位數為 6.1 年，較低於提供給 NICE 的分析所引用 02CLLIII 試驗的 8.3 年。

#### (四)其他醫療科技評估組織

SMC (蘇格蘭, Scottish Medicines Consortium) [28]

SMC 於 2011 年 3 月 4 日收載 bendamustine hydrochloride (商品名 Levact®) 於蘇格蘭國家健康服務，作為第一線治療慢性淋巴性白血病(CLL) Binet B 或 C 級但不適合接受 fludarabine 合併化學治療的病人。收載的理由是本品治療所達到的治療反應率(response rates)與無疾病存活期(progression free survival, PFS)，比其他傳統烷化劑(alkylating agent)治療有明顯的改善。

評估所用成本效用經濟分析是廠商根據本品與 chlorambucil 直接比較樞紐臨床試驗結果，採馬可夫模型估算病人接受第一線治療後的終身成本與效果。使用參數存活模型(parametric survival models)，將追蹤中位數 35 個月的臨床試驗觀察結果，外推到病人的終身治療效果。效用資料是將試驗所蒐集的 QLQ-C30 生活品質問卷結果，對應到 EQ-5D 換算病人處於各種健康狀態的效用分數。成本資

料來自專家意見。基礎案例分析結果是使用本品比使用 chlorambucil 做為第一線治療 CLL 病人，到病人生命終止平均每位病人可增加 1.216 個品質調整生活年 (QALY)，需多花費 12915 英鎊，ICER 值為每增加一個 QALY 需多花 10621 英鎊。根據這個模型的分析，使用本品比使用 chlorambucil，病人平均可多活 1.99 年。

委員會基本上接受該模型分析結果，不過指出以下重點：

1. 在樞紐臨床試驗中觀察病人整體存活率的資料還不夠充分，比較兩種治療病人存活率差異未達統計顯著。考慮該差異的不確定性，模型分析中如果設定兩種治療的整體存活沒有差別，則使用本品所增加一個 QALY 需多花的成本將提高到約 17000 英鎊。
2. 該模型考慮病人第一線治療後若效果不好疾病惡化，將轉換為使用 fludarabine 為基礎的治療，這樣的設定似乎違反本品在蘇格蘭使用的許可適應範圍，因為本品原本須使用在不適合接受 fludarabine 治療的病人。但是詢問數位臨床專家後大家對於這個衝突並沒有一致的答案，委員會最後認為，如果使用兩種第一線治療的病人之後都可使用相同的後線治療，這個因素的影響應該是公平不致造成太大的偏差。
3. 委員會注意到樞紐試驗中接受 chlorambucil 治療病人的反應率比其他研究所觀察到的效果差，有可能高估本品相對治療效果。廠商有針對這點進行敏感度分析，但是發現對結果造成的變動並不大。
4. 委員會注意到樞紐試驗中收納病人年齡較輕健康狀況較好，但是以廠商所做限定在年紀較大健康狀態較差的次群體分析，發現治療效果基本上仍維持一致，不太受到這些病人條件的影響。
5. 成本資料雖僅根據專家意見，經敏感度分析結果發現影響也不大。

## 六、我國之適用性

## (一) 參考藥品選擇之建議依據

廠商申請本品以第一類突破創新新藥納入健保給付，依規定需要與現行最佳常用藥品進行比較。以下依照國內衛生署核可適應症、健保給付條件、ATC 分類、現階段實證資料等條件，整理可參考的藥品，以供委員選擇現行最佳常用參考藥品。

在衛生署核可適應症範圍內，廠商向健保局申請將本品納入給付用於治療 "Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic leukemia)" 病人。根據該項內容，若未加上其他條件，本品臨床上可能用於治療未曾接受過其他藥物治療(第一線)、已經接受過其他治療(後線)、或合併其他現有治療藥品使用。根據本報告第二節「疾病治療藥品於我國之收載現況」整理，符合衛生署核可適應症用於「慢性淋巴(球)性白血病」治療，以及健保目前給付藥品項目與相關規定重點如下：

(1) 與本品(ATC 碼 L01AA09)同屬 L01AA (nitrogen mustard analogues)類藥品:

cyclophosphamide (L01AA01) 用於「慢性淋巴性白血病」；及

chlorambucil (L01AA02)。(CDE 註: chlorambucil 成分藥品 Leukeran<sup>TM</sup> 適應症中雖然沒有列出慢性淋巴球白血病，但仿單【說明】適用疾病的治療則有包含慢性淋巴白血病。)

(2) fludarabine (L01BB05) 用於「B 細胞慢性淋巴性白血病」；

(3) rituximab (L01XC02) 用於「慢性淋巴球性白血病」。

藥品成分	ATC 碼	直接比較研究	現行健保給付規定
本品	L01AA09		
cyclophosphamide	L01AA01	無	未明列給付規定
chlorambucil	L01AA02	有	未明列給付規定
fludarabine	L01BB05	無	有規定，可治療 CLL
rituximab	L01XC02	無	有規定，但尚未給付治療 CLL

Fludarabine 現行健保給付規定 (第 9 章 9.21, 99/10/1), 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患的起始治療。(94/10/1) 第一線治療限用於 Binet C 級之 CLL 病人。若用於治療 Binet A/B 級併有疾病相關免疫性症候病人, 需經過至少一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化者。使用條件雖比本品申請使用範圍多了一些限制, 但仍為國內現行常用符合健保給付條件的治療選項, 且與本品使用範圍有重疊。除非仿照英國適應症(如 NICE、SMC 評估說明), 將本品使用進一步限定僅用在不適合接受 fludarabine 治療病人, 則可排除 fludarabine 作為本品評估的參考品。

上列藥品用於治療 CLL 病人時, 臨床建議 cyclophosphamide 與其他藥品合併使用; rituximab 的核可適應症註明與其他藥品併用, 且現行健保給付規定正面表列項目中, 沒有包含可使用於 CLL 的治療 (第 9 章 9.20, 97/2/1)。其他二項, chlorambucil、fludarabine 可以單獨使用也可與其他藥品合併。在符合國內適應症與健保給付現況條件下, 與本品治療病人範圍以及治療情境較類似的現行治療藥品, 可考慮參考 chlorambucil 及 fludarabine。

本品與 chlorambucil 有直接比較臨床試驗研究 [31]。本品與 fludarabine 目前雖沒有直接比較研究, 但是 fludarabine 與 chlorambucil 直接比較臨床試驗顯示 fludarabine 治療效果顯著優於 chlorambucil [39]; 也有臨床試驗結果顯示 fludarabine 合併 cyclophosphamide 治療效果顯著優於 fludarabine 單獨治療 [40,41]。2009 年第 51 屆 American Society of Hematology 年會發表一篇間接比較各種治療 CLL 藥品效果統合分析的研究海報 [30], 分析藥品項目包括 chlorambucil、fludarabine、retuximab、alemtuzumab、本品以及臨床指引所建議的幾項合併治療, 結果可以看出 chlorambucil 單獨使用的相對治療效果在無惡化存活期(progression free survival)、完全緩解(complete remission)、整體反應(overall response) 三項指標, 在各項納入分析藥品中均為較差的一種。因此在與現行最佳藥品比較的條件下, 除了廠商申請書所提的 chlorambucil 做為比較參考品之外, 可進一步考慮本品與 fludarabine (或其他療效較佳治療方式) 治療效果的相對差異, 以作為本品是否符合第一類突破創新新藥, 療效顯著優於現行最佳常用藥品之參考。

## (二) 用在哪些病人較符合成本效益

沒有查到國內研究比較不同病人群治療成本效益的差別。

## (三) 疾病負擔

根據流行病學研究報告，台灣 CLL 發生率雖比西方國家低，但呈現上升的趨勢，比較 1986-1990 年與 2001-2005 年期間，每十萬人新發生病人數，男性由 0.16 增加到 0.47、女性由 0.05 增加到 0.24。同樣期間美國發生率分別為男性 3.86 到 4.12，女性 1.92 到 2.08 雖比台灣高但較為平穩[42]。根據癌症登記資料近年來國內慢性淋巴球白血病新發生人數分別如下 [4]

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
男性人數	36	54	55	57	64	64	61	72	74
粗發生率	0.32	0.47	0.48	0.50	0.55	0.55	0.53	0.62	0.64
年齡標準化發生率	0.32	0.48	0.45	0.45	0.49	0.50	0.45	0.51	0.50
女性人數	24	20	27	28	40	37	36	28	41
粗發生率	0.22	0.18	0.24	0.25	0.36	0.33	0.32	0.25	0.36
年齡標準化發生率	0.22	0.18	0.23	0.22	0.31	0.28	0.26	0.19	0.28
總人數	60	74	82	85	104	101	97	100	115

新發生病人數平均每年增加約 9%。

## (四) 預算衝擊部份

比較本品、fludarabine、chlorambucil 三項藥品，試算 28 天療程費用，設定病人體表面積為  $1.5\text{m}^2$  或體重為 60 公斤，使用方法如下：

- 本品於 28 天療程中的第 1, 2 天，每天使用  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，每瓶 100mg，每次需 2 小瓶。



- fludarabine 於 28 天療程的第 1~5 天，每天使用 25mg/m<sup>2</sup>，每瓶 50mg，每次需 1 小瓶。
- chlorambucil 為每天口服 0.15 或 0.1 mg/kg，每天 3~5 顆。(CED 註：為比較相同期間療程費用，以使用 28 天計算。)

主成分	商品名	包裝	健保價	28 日療程使用數量	費用
bendamustine	(本品)	100mg/瓶	申請價	2 瓶 x2 日	(略)
fludarabine	Fludara Lyophilized IV injection	50mg/瓶	6487	1 瓶 x5 日	32435
chlorambucil	Leukeran Chlorambucil tablets 2mg	2mg/顆	12.3	3~5 顆 x28 日	1033~1722

以 28 天療程參考本品申請費用計算，本品每一療程比 fludarabine 單獨使用及 chlorambucil 單獨使用均高。

廠商估算，一年接受治療人數 15~50 人，每人平均接受 4.9 個療程治療 (根據試驗結果，與英國 NICE、SMC 評估所用設定相同)，年度費用約 484 萬~1613 萬元，淨衝擊為 482 萬~1609 萬元 (僅考慮取代 chlorambucil 單獨使用)，應屬合理可能估計。但根據癌症登記資料，考量近年來國內新診斷 CLL 病人數目逐年增加趨勢，自 2000 年以來平均每年新病人數增加幅度約為 9%，未來有可能因此增加需要治療病人數目，提高每年申報藥品費用。

## 七、經濟評估結論

1. 英國 NICE 與 SMC 建議使用使用 bendamustine hydrochloride，作為第一線治療慢性淋巴性白血病(CLL) Binet B 或 C 級但不適合接受 fludarabine 合併化學治療的病人。加拿大 CADTH、JODR 以及澳洲 PBAC 還沒有查到評估結果。

2. 本品廠商申請以第一類突破創新新藥納入健保給付，需考量與國內現行最佳常用藥品比較有明顯治療效果改善。考量國內治療與給付現況，可參考之藥品有 chlorambucil 及 fludarabine。
3. 預算衝擊方面，由於國內 CLL 病人數不多，廠商估算本品納入給付每年所可能發生的藥品申報費用約 5 百萬到 1 千 6 百萬元。但是因為國內近年來新診斷 CLL 病人數呈現增加的趨勢，有可能增加未來所需要的治療費用。

## 參考資料

1. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ® ). National Cancer Institute, 2012. (Accessed Feb. 10, 2012, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional.>)
2. Chronic lymphocytic leukemia. MD Consult, 2012. (Accessed Feb. 10, 2012, at <http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/316669968-4/0?type=med&eid=9-u1.0-1mt1017196.>)
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17:3835-49.
4. 年齡標準化發生率長期趨勢(資料僅含侵襲癌)—白血病. 台灣癌症登記小組. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Year\\_LEU.xls.](http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Year_LEU.xls.))
5. 中華民國 97 年癌症登記報告. 行政院衛生署國民健康局, 2010. (Accessed Feb. 20, 2012, at [http://www.bhp.doh.gov.tw/Download/97Statistics/1.癌症登記年度報告\(全\)/Y97-癌症登記年度報告\(全\).pdf.](http://www.bhp.doh.gov.tw/Download/97Statistics/1.癌症登記年度報告(全)/Y97-癌症登記年度報告(全).pdf.))
6. 年齡標準化發生率長期趨勢(資料僅含侵襲癌)—惡性淋巴瘤. 台灣癌症登記小組. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Year\\_Lymphoma.xls.](http://tcr.cph.ntu.edu.tw/uploadimages/Year_Lymphoma.xls.))
7. 慢性淋巴性白血病. 台灣癌症臨床研究發展基金會, 2004. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://www.tccf.org.tw/old/blood/blood\\_38.htm.](http://www.tccf.org.tw/old/blood/blood_38.htm.))
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ): Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2012. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2012. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.asp.](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp.))
9. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ® ). National Cancer Institute, 2012. (Accessed Feb. 10, 2012, at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional.>)
10. Non-Hodgkin Lymphoma: How is non-Hodgkin lymphoma staged? American Cancer Society, 2010. (Accessed Feb. 17, 2012, at <http://www.cancer.org/Cancer/Non-HodgkinLymphoma/DetailedGuide/non-hodgkin-lymphoma-staging.>)
11. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, Group ObotEGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011;22:vi50-vi4.
12. 淋巴瘤 (Diffuse Large B-cell Lymphoma) 診療原則 version 2.0. 中山醫學大學附設醫院, 2011. (Accessed Feb. 15, 2012, at [http://w2.csh.org.tw/web/Cancer/%e7%99%8c%e9%98%b2%e4%b8%ad%e5%bf%83/內頁資料/治療指引/2012/淋巴瘤\(DLBCL\).pdf](http://w2.csh.org.tw/web/Cancer/%e7%99%8c%e9%98%b2%e4%b8%ad%e5%bf%83/內頁資料/治療指引/2012/淋巴瘤(DLBCL).pdf).)
  13. Non-Hodgkin's Lymphoma Treatment Guideline. 長庚紀念醫院, 2010. (Accessed Feb. 15, 2012, at <http://www1.cgmh.org.tw/khcc/datas/血癌診療指引第四版-2.pdf>.)
  14. 淋巴瘤指引-淋巴瘤化療. 雙和醫院癌症中心, 2010. (Accessed Feb. 20, 2012, at [http://www.shh.org.tw/cancer/c\\_introduce/淋巴乳癌頭頸癌/11.淋巴瘤-指引\\_p269-283.pdf](http://www.shh.org.tw/cancer/c_introduce/淋巴乳癌頭頸癌/11.淋巴瘤-指引_p269-283.pdf).)
  15. 淋巴瘤診療指引 (2012 年第一版). 高雄榮民總醫院癌症防治中心, 2012. (Accessed Feb. 15, 2012, at [http://www.vghks.gov.tw/cancer/Lymphoma\\_protocol\\_V1-2012-01.pdf](http://www.vghks.gov.tw/cancer/Lymphoma_protocol_V1-2012-01.pdf).)
  16. 基隆長庚紀念醫院癌症治療指引-Chronic lymphocytic leukemia Treatment Guideline. 基隆長庚紀念醫院癌症醫療團隊, 2011. (Accessed Feb. 15, 2012, at [http://www1.cgmh.org.tw/khcc/datas/16.6CLL\(2011.12.16\).pdf](http://www1.cgmh.org.tw/khcc/datas/16.6CLL(2011.12.16).pdf).)
  17. 2010 成人淋巴瘤診療指引. 國立成功大學醫學院附設醫院癌症中心, 2010. (Accessed Feb. 20, 2012, at [http://140.116.59.48/Download/StandartDocuments/2010CancerTreatmentguidelines\\_Lymphoma.pdf](http://140.116.59.48/Download/StandartDocuments/2010CancerTreatmentguidelines_Lymphoma.pdf).)
  18. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed Feb. 18, 2012, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
  19. ATC/DDD Index 2012. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. (Accessed Feb. 19, 2012, at [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).)
  20. 藥品給付規定內容(最新版): 第九章 抗腫瘤藥物. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed Feb. 15, 2012, at [http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&WD\\_ID=713&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=713&webdata_id=2919).)
  21. Search All Products. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (Accessed at <http://www.cadth.ca/en>.)
  22. Joint Oncology Drug Review Ministry of Health and Long-Term Care. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced\\_rec\\_table.html](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html).)
  23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Department of Health and Ageing. (Accessed at

- <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm>.)
24. TA216 Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. (Accessed Feb. 10, 2012, at <http://www.nice.org.uk/guidance/TA216>.)
  25. Fludarabine Actavis 50mg and Fludaravis 50mg Lyophilisate for solution for injection or infusion - UK/H/1069/01/DC and UK/H/1070/01/DC; PL 30306/0006-7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2008. (Accessed Feb. 29, 2012, at [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssDocName=CON017732](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON017732).)
  26. 瘤克寧™ Leukeran™ chlorambucil Tablets 2 mg 衛署藥輸字第 009146 號. (Accessed Feb. 22, 2012, at [http://backageinsert.fda.gov.tw/bpa\\_drug\\_pic/02/009/146/Source/020091460002.jpg](http://backageinsert.fda.gov.tw/bpa_drug_pic/02/009/146/Source/020091460002.jpg).)
  27. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2007;370:230-9.
  28. bendamustine hydrochloride 25mg, 100mg powder for solution for infusion, SMC No. (694/11). Scottish Medicines Consortium, 2011. (Accessed Feb. 10, 2012, at [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine\\_Levact\\_CLL\\_FINAL\\_MARCH\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bendamustine_Levact_CLL_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf).)
  29. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine Versus Chlorambucil in Treatment-Naive Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:2043-.
  30. Janssens A, Foa R, Keating M, Ouwens M, Tatt I, Carr ES. Comparative Efficacy of First Line Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia: a Systematic Review and Meta-Analyses. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:3432-.
  31. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4378-84.
  32. Found 14 studies with search of: bendamustine | fludarabine. *ClinicalTrial.gov*. (Accessed March 7, 2012, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?flds=Xf&flds=a&flds=b&term=bendamusti>

- [ne&intr=fludarabine&show\\_flds=Y.](#))
33. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register: bendamustine. ISRCTN. (Accessed March 7, 2012, at <http://www.controlled-trials.com/isrctn/search.html?srch=bendamustine&sort=3&dir=asc&max=50&Submit=SUBMIT.>)
  34. The Pharmacokinetic Study of Bendamustine Hydrochloride in Subjects with Relapsed or Refractory Indolent B-cell non Hodgkin's Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. 台灣藥品臨床試驗資訊網. (Accessed March 6, 2012, at [http://www1.cde.org.tw/ct\\_taiwan/archive.html.](http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive.html.))
  35. Safety and Efficacy of Bendamustine Hydrochloride in Subjects with Relapsed or Refractory Indolent B-cell non-Hodgkin's Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. 台灣藥品臨床試驗資訊網. (Accessed March 6, 2012, at [http://www1.cde.org.tw/ct\\_taiwan/archive.html.](http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive.html.))
  36. TREANDA® (bendamustine hydrochloride) for Injection, for intravenous infusion. U.S. Food and Drug Administration, 2008. (Accessed Feb. 24, 2012, at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022303lbl.pdf.](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022303lbl.pdf.))
  37. Summary of Product Characteristics: Levact 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion. electronic Medicines Compendium (eMC) 2010. (Accessed Feb. 24, 2012, at <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/23469/SPC/Levact%202.5%20mg%20ml%20powder%20for%20concentrate%20for%20solution%20for%20in%20fusion/.>)
  38. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate: a critique of the submission from Napp. University of Exeter, 2010. (Accessed Feb. 29, 2012, at <http://www.hta.nhs.uk/project/2343.asp.>)
  39. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000, 343(24):1750-1757.
  40. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jäger U, Bergmann M, Stilgenbauer S et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006, 107(3):885-891.
  41. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Moore DF et al. Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients

- With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(7):793-798.
42. Wu S-J, Huang S-Y, Lin C-T, Lin Y-J, Chang C-J, Tien H-F. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood* 2010, 116(22):4430-4435.

附錄一 藥品給付規定內容(最新版)[20]

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

**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**

(發文日期：中華民國 99 年 08 月 19 日,發文字號：健保審字第 0990051445 號)

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。
  - (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。

**9.20. Rituximab 注射劑** (如 Mabthera) : (91/4/1、93/1/1、95/3/1、97/2/1) **附表七之二**

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) 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。限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1)
2. 需經事前審查核准後使用。



附錄二 文獻搜尋依 PICOS 篩選篇名和摘要後，所排除文獻之篇名

1. Efficacy of bendamustine in rituximab-refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: review of a pivotal trial.
2. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19).
3. Role of cd20 monoclonal antibodies in previously untreated chronic lymphocytic leukemia
4. Non-hodgkins lymphoma in the elderly.
5. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia.
6. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia: A post-iwCLL 2009 discussion.
7. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia.
8. Bendamustine: A new treatment option for chronic lymphocytic leukemia.
9. Cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia first line: Final results of Chronic Lymphocytic Leukemia 8 Study.
10. Frontline therapy for chronic lymphocytic leukemia patients.
11. Bendamustine: A viewpoint.
12. Is bendamustine an ideal partner for rituximab in the management of relapsed chronic lymphocytic leukemia? Results of a multicenter Phase II trial.
13. Preliminary experience with the use of bendamustine: a peculiar skin rash as the commonest side effect.
14. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia.
15. Hepatitis B reactivation despite entecavir prophylaxis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia receiving bendamustine.
16. Chlorambucil--still not bad: a reappraisal.
17. The value of rituximab for the treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and qualitative analysis of the literature.
18. Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: "slow-go".

19. Spotlight on rituximab in chronic lymphocytic leukemia, low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma.
20. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma.
21. Eleventh biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: Focus on Hodgkin lymphoma.
22. Critical appraisal of the role of rituximab in the treatment of patients with previously untreated or treated chronic lymphocytic leukemia (CLL).
23. Pharmaceutical approval update.

附錄表一 依據 CLL 臨床診療指引建議，並符合我國衛生署適應症之治療處方列表

NCCN[8]			成大[17]			ESMO[11]			基隆長庚[16]			
低度至中度風險性並具相關免疫性症候者，以及高度風險性之 CLL			有相關免疫性症候者			Binet 分期系統第 A 和 B 期並具活動性症候者，及 Binet 第 C 期			低度或中度風險性有相關免疫性症候者，及高度風險性 CLL			
沒有 11q 或 17p 染色體缺失			沒有 17p 染色體缺失									
病者衰弱病人，有重大疾	chlorambucil	DOH(+)	患有其他嚴重疾病	chlorambucil	DOH(+)	有重大健康問題	chlorambucil	DOH(+)	chlorambucil	DOH(+)		
		BNHI(+)			BNHI(+)			BNHI(+)				
有疾病者	chlorambucil	DOH(+)	>70 歲	chlorambucil	DOH(+)	有重大健康問題	bendamustine	DOH(+)	CHOP	DOH(+)		
		BNHI(+)			BNHI(+)			本案藥品		BNHI(+)		
	fludarabine	DOH(+)		CVP	DOH(+)		fludarabine	DOH(+)	CVP	DOH(+)	fludarabine	DOH(+)
		BNHI(III/IV)			BNHI(+)			BNHI(III/IV)		BNHI(+)		
				bendamustine	DOH(+)	FC		FC	DOH(+)			
			本案藥品		BNHI(III/IV)							

NCCN[8]			成大[17]			ESMO[11]			基隆長庚[16]	
病者 △70歲，或更年長者且無既有疾	FCR	DOH(+)	△70歲	FCR	DOH(+)	無重大健康問題	FCR	DOH(+)	FCR	DOH(+)
		BNHI(-)			BNHI(-)			BNHI(-)		BNHI(-)
				FC	DOH(+)					
					BNHI(III/IV)					
				chlorambucil	DOH(+)					
					BNHI(+)					
				fludarabine	DOH(+)					
		BNHI(III/IV)								
17p 染色體缺失			17p 染色體缺失							
	FCR	DOH(+)		FCR	DOH(+)					
		BNHI(-)			BNHI(-)					

NCCN[8]			成大[17]			ESMO[11]			基隆長庚[16]	
11q 染色體缺失										
≥70 歲以上，或不到70 歲病人併有既有疾病者	chlorambucil	DOH(+)								
		BNHI(+)								
	CP	DOH(+)								
		BNHI(+)								
	reduced-dose FCR	DOH(+)								
		BNHI(-)								

NCCN[8]		成大[17]			ESMO[11]			基隆長庚[16]	
重大既有疾病者 △70歲，或更年長者且無	FCR	DOH(+)							
		BNHI(-)							

註：NCCN 是 National Comprehensive Cancer Network 《Non-Hodgkin's Lymphoma》臨床診療指引縮寫；成大是成功大學醫學院附設醫院編撰《2010 成人淋巴瘤診療指引》之縮寫；ESMO 是 European Society for Medical Oncology 之 CLL 臨床診療指引縮寫；基隆長庚是基隆長庚紀念醫院癌症醫療團隊之《Chronic lymphocytic leukemia Treatment Guideline》縮寫；CHOP 是 cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone 處方縮寫；CVP 是 cyclophosphamide、vincristine、prednisone 處方縮寫；CP 是 cyclophosphamide, prednisone 處方縮寫；FC 是 fludarabine、cyclophosphamide 處方縮寫；FCR 是 fludarabine、cyclophosphamide、rituximab 處方縮寫；DOH(+)表示符合衛生署適應症；BNHI(+)表示符合健保給付規定；BNHI(-)表示不符合健保給付規定；BNHI(III/IV)表示健保給付規定指示用於治療 Rai Stage III/IV (或 Binet C 級) 之 CLL。

附錄表二 Bendamustine 在相關藥證機構之核可適應症

機構	核可適應症
FDA [36] 10/31/2008	<p>Treanda® for Injection is an alkylating drug indicated for treatment of patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic lymphocytic leukemia (CLL). Efficacy relative to first line therapies other than chlorambucil has not been established.</li> <li>• Indolent B-cell non-Hodgkin’s lymphoma (NHL) that has progressed during or within six months of treatment with rituximab or a rituximabcontaining regimen.</li> </ul>
United Kingdom [37, 38]	<p>Bendamustine (Levact®, Napp Pharmaceuticals)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate.</li> <li>• Indolent non-Hodgkin's lymphomas as monotherapy in patients who have progressed during or within 6 months following treatment with rituximab or a rituximab containing regimen.</li> <li>• Front line treatment of multiple myeloma (Durie-Salmon stage II with progress or stage III) in combination with prednisone for patients older than 65 years who are not eligible for autologous stem cell transplantation and who have clinical neuropathy at time of diagnosis precluding the use of thalidomide or bortezomib containing treatment.</li> </ul>
TFDA	<p>Innomustine®</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)。</li> <li>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。</li> </ol>