

雅詩力 凍晶注射劑 50 毫克
ADCETRIS 50 mg powder for concentrate for solution for
infusion

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	ADCETRIS	成分	brentuximab vedotin
建議者	臺灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	brentuximab vedotin 50 mg / vial		
主管機關許可適應症	<p>1.ADCETRIS 核准用於成人患者，治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)：</p> <p>(1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或</p> <p>(2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。</p> <p>2.ADCETRIS 核准用於成人患者，治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma；sALCL)。</p>		
建議健保給付之適應症內容	<p>1.ADCETRIS 核准用於成人患者，治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)：</p> <p>(1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或</p> <p>(2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。</p> <p>2.ADCETRIS 核准用於成人患者，治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma；sALCL)。</p>		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	一般劑量：1.8 mg/kg，每 3 週一次 最大劑量：180mg，每 3 週一次		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥		
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：療效及核價均無適當參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

(1) 用於治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)

主要臨床證據是一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0003, n=102)。

試驗族群為曾接受高劑量化療或自體幹細胞移植，但依然復發(58%)或治療頑固(42%)的 Hodgkin lymphoma 病患，brentuximab vedotin 的投予量為 1.8mg/公斤靜脈注射，每 3 週為一週期，治療最高達 16 週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。試驗排除曾接受異體幹細胞移植的病患。

主要療效結果：客觀反應率為 75%(95% CI, 64.9% to 82.6%)；次要療效結果中，完全有效為 34%(95% CI, 25.2% to 44.4%)。客觀反應的平均持續時間為 6.7 個月(95% CI, 3.6 to 14.8)，完全有效的平均持續時間為 20.5 個月(95% CI, 10.8 to not estimable)。估計之中位整體存活期為 22.4 個月(95% CI, 21.7 months to not estimable)。估計之 12 個月的整體存活率為 89%(95% CI, 83% to 95%)。在 2012 年七月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數 29.5 個月計算，估計 24 個月的整體存活率為 65%(95% CI, 55% to 74%)。

安全性：

有 55% 的病患發生 3 級以上的不良事件，包括嗜中性白血球低下 (20%)，周圍神經病變 (8%)，疲勞 (2%)，發熱 (2%)，腹瀉 (1%)，和外週運動神經病變 (1%)。任何等級之最普遍發生的不良事件包括外週感覺神經病變 (42%)，噁心 (35%)，疲勞 (34%)，嗜中性白血球低下 (19%)，和腹瀉 (18%)。周圍神經病變是任何級別中最常見的不良事件。

(2) 用於治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)

主要臨床證據是一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0004, n=58)。

試驗族群為最近曾接受治療但復發(29 位)，或治療頑固(29 位)的 sALCL 病患，曾接受異體幹細胞移植的病患不符合試驗納入資格。投予量為 1.8mg/公斤靜脈注射，每 3 週為一週期，治療最高達 16 週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。

主要療效結果：客觀反應率為 86% (95% CI, 74.6% to 93.9%)；次要療效結果中，完全有效為 57% (95% CI, 43.2% to 69.8%)。客觀反應的平均持續時間為 12.6 個月(95% CI, 5.7 months to not estimable)，在 2012 年四月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數 27.7 個月計算，客觀反應的平均持續時間為 13.2 個月(範圍為 0.1 months to 27.7+ months)。完全有效的平均持續時間為 13.2 個月(95% CI, 10.8 to not estimable)。在 2012 年四月的更新分析中，完全有效的平均持續時間為 14.6 個月(沒有範圍或信賴區間的報告)。

安全性：

有 60% 的病患發生 3 級以上的不良事件，最常見的 3 級或 4 級不良事件是外週感覺神經

病變(12%)，嗜中性白血球低下(21%)和血小板減少(14%)。任何等級之發生率超過 20% 以上的不良事件包括：末梢感覺神經病變(41%)，噁心 (40%)，疲勞(38%)，發熱(34%)，腹瀉(29%)，皮疹(24%)，便秘(22%)，和嗜中性白血球低下(21%)。因不良事件導致治療中斷有 14 人 (24%)，其中有六位的原因為外週感覺神經病變。

四、 醫療倫理：本藥品無特殊倫理議題。

五、 成本效益：建議者針對本次給付建議提出二份國內藥物經濟學研究，一份針對本品用於治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤，另一份針對本品用於治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤。

治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的成本效用分析結果顯示，在健保署觀點之下，brentuximab 相較於各化療組合的增加成本效果比(Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER)約為 168 萬/QALY (Quality-adjusted life-year 生活品質校正生命年) (增加約 165 萬元成本，可增加 0.98 個 QALY)，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 138 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 275 萬/QALY。

治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤的成本效用分析結果顯示，在健保署觀點之下，brentuximab 相較於各化療組合的 ICER 值約為 78 萬/QALY (增加約 216 萬元成本，可增加 2.76 個 QALY)，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 78 萬/QALY，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 43 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 104 萬/QALY。

查驗中心認為建議者之國內藥物經濟學研究模型結構清楚，各參數來源與假設依據多有清楚說明，醫療成本部份採用適當的本土參數，在此部份應可反應我國情境，除若干限制或疑義外，報告整體品質良好，提供決策參考資訊尚稱充分。

六、 財務衝擊：建議者在 2015 年 6 月提出本品納入健保後的財務影響分析後，另於 2015 年 12 月再次提出更新後的財務影響分析，依據建議者更新後財務影響分析，本品若依其建議給付條件收載用於治療以下三種病人群，包括已接受自體幹細胞移植 (ASCT) 的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤 (HL) (以下簡稱為已接受 ASCT 之 HL)、無法使用自體幹細胞移植或多重藥物化療且先前至少已接受兩種治療的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤 (以下簡稱為不適合接受 ASCT 之 HL)、及復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (以下簡稱為 sALCL)，預估本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年約有 30 名至近 50 名病人使用 brentuximab，每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。

查驗中心檢視建議者提供的財務影響分析，發現建議者在 2015 年 12 月提出的財務影響分析中，有諸多分析結果數據有誤植或計算錯誤的問題，查驗中心校正建議者誤植或計算錯

誤後，估算本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 2.0 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。

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
商品名	雅詩力 凍晶注射劑 50 毫克
主成分/含量	Brentuximab vedotin
劑型/包裝	凍晶注射劑/50 毫克玻璃小瓶裝
WHO/ATC 碼	L01XC12
主管機關許可適應症	1.ADCETRIS 核准用於成人病人，治療復發或頑固型 cd30+何杰金氏淋巴瘤(HL)：(1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或(2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。 2.ADCETRIS 核准用於成人病人，治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma；sALCL)。
健保給付條件	擬訂中。□
健保給付價	擬訂中。□
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 1.8 mg/kg，以 30 分鐘以上靜脈輸注方式給藥，每 3 週一次。若病人體重超過 100 kg，應以 100 kg 算所需劑量。每次給藥之前，應監測病人的血液常規檢查。輸注過程中及輸注之後，應監測病人的狀況。應持續治療，直到疾病惡化（disease progression）或出現無法接受的毒性為止。
療程	達到病況穩定（stable disease）或改善的病人，應接受最少 8 個療程，最多至 16 個療程（約 1 年）的治療。
每療程花費	擬訂中。
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）	
具間接比較 （indirect comparison）	
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	
目前臨床治療指引建議的首選	
其他考□因素，請說明：	

註：查驗中心認為本品無合適參考品。

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)	<p>在 brentuximab vedotin 用於何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)治療方面：</p> <p>2013 年 8 月</p> <p>pERC 委員會基於本案之樞紐臨床證據雖僅為一 phase II 試驗，但經歷高劑量化療或自體幹細胞移植，但依然復發或治療頑固的 Hodgkin lymphoma 病患為數甚少，而且目前並無其他有效治療，而試驗結果 ASCT 失敗後接受 brentuximab vedotin 治療之 HL 病人，在接受 brentuximab vedotin 治療後有耐久完全有效反應之臨床效益，同意在 brentuximab vedotin 的成本效益若能透過藥價協議方式改善至可接受的條件下，可將其收載做為已接受自體幹細胞移植(ASCT)後復發之 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)成年病人之治療。</p> <p>在 brentuximab vedotin 用於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)治療方面：</p> <p>2013 年 12 月</p> <p>基於相較於病患先前所接受治療之具臨床意義的高反應率及較低三至四級不良事件，認為 brentuximab vedotin 用於治療經歷至少一種現有多重救援性化療但失敗之復發或頑固 sALCL 具有臨床效益，因此同意在 brentuximab vedotin 的成本效益若能透過藥價協議方式改善至可接受的條件下，可將其收載。但在作出決議的同時，淋巴瘤臨床指引小組也認為由於病患數少，因此試驗有其潛在的限制，且對於復發的 sALCL 情況，應有更積極有效的相對臨床治療策略；此外，目前的研究僅支持 brentuximab vedotin 使用最多 48 週。</p>
PBAC (澳洲)	<p>2014 年 7 月</p> <p>PBAC 同意收載 brentuximab vedotin 用於適合接受進一步以治癒為目的(curative-intent)之救援性(salvage)治療之復發性或難治性全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(r/r sALCL)。PBAC 建議的給付規範如下：</p> <p>A. Brentuximab vedotin 之起始治療：</p>

	<p>(A) 病人條件：</p> <p>I. 需在以治癒為目的下進行治療，且</p> <p>II. 病人先前需已接受過適當的以治癒為目的之前線化療，且</p> <p>III. 病人需證明為復發或對化療具頑固性之疾病狀態。</p> <p>(B) 使用規範：需經過書面事先審查，且起始治療最多以 4 個療程為限。本品之使用適用特殊核價安排。</p> <p>B. Brentuximab vedotin 之持續治療：</p> <p>(A) 病人條件：</p> <p>I. 病人之疾病狀態不可為惡化狀態，且</p> <p>II. 病人過去需已通過使用本品之事前審查。</p> <p>(B) 使用規範：需經過事先審查（可由電話申請），且病人終身最多以 16 個療程為限。本品之使用適用特殊核價安排。</p>
NICE（英國）	<p>英國NICE有關bretuximab vedotin用於治療CD30-positive Hodgkin's lymphoma之科技評議指引（Technology Appraisal Guidance）預計將於2016年7月公告。</p> <p>查無有關 bretuximab vedotin 用於治療全身性退行分化型大細胞淋巴瘤（systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL)的相關評估報告。</p>

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 2014 年 4 月併入 CADTH；

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。

【雅詩力 凍晶注射劑】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 105 年 3 月 24 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。唯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 [1-7]

淋巴瘤為淋巴組織細胞發生異常增生，臨床上常依腫瘤病理組織型態的不同大致將淋巴瘤分為何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's disease)與非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)兩種，而此兩大類在病理組織上又各自有許多的細分類。[1~3]

但惡性淋巴瘤(malignant lymphoma)的分類一直有所爭論。爭論的理由包括：過去病理論斷的標準為細胞的形態學，此分類方式在上皮細胞癌還可適用，但用在複雜多變的免疫系統無法迎合科學進展；再則，免疫學及分子生物學的進展，釐清了 B 細胞發展的各個階段，使 B 細胞及 T 細胞的分類演進不斷有修正，再加上淋巴瘤的地理性分布差異具有重要生物學意義，也使形態學及免疫學為主的淋巴瘤分類法受到挑戰。因此，不同於過去僅區分何杰金氏病及非何杰金氏淋巴瘤單純兩類疾病，近年提出的 REAL/WHO 分類法融合了形態學、免疫學、細胞遺傳學、分子生物學及臨床表現特徵等特色，將淋巴瘤分成三大類，即 B 細胞

瘤、T細胞瘤及何杰金氏病。每大類再包含幾個疾病類別，而每種疾病類別項下又有其特定的形態學、免疫學、細胞遺傳學、分子生物學、病毒學以及臨床特色。以疾病類別(disease entities)的概念取代過去一種淋巴瘤包含數種不同臨床疾病的情形。[9, 10]

淋巴瘤的診斷須依據淋巴節的組織切片檢驗才能確定，臨床病理上常將淋巴瘤依腫瘤組織的型態分為結節性與瀰漫性淋巴瘤。[5]何杰金氏淋巴瘤與非何杰金氏淋巴瘤兩者除了組織細胞學的特徵不一樣外，其疾病擴展和轉移方式也不相同。何杰金氏病常由單一淋巴腺經周遭淋巴循環脈絡依序蔓延；而非何杰金氏淋巴瘤則很可能一開始就在各處淋巴腺同步突顯病灶，且藉由血液循環蔓延，在疾病初期就可能發生轉移現象。[1~3]

何杰金氏淋巴瘤的癌細胞免疫組織染色，多會呈現陽性的CD15以及CD30。[5]退化性大細胞淋巴瘤 (Anaplastic Large Cell Lymphoma)屬於非何杰金氏淋巴瘤NHL分類下的T細胞淋巴瘤。腫瘤細胞可分為退化型、大細胞、中等及小細胞等類別。細胞質近核區會有明顯的白暈。偶而有些細胞核狀似RS巨細胞，故與何杰金氏病不易區分。病人主要為年輕男性，臨床表現以橫膈上方淋巴腺腫大為主。化療的五年存活率在50%以上。繼發性的CD30+大細胞淋巴瘤預後很差。[9, 10]

淋巴瘤發生的真正原因仍不甚清楚，可能與原發或後天性的免疫功能不全、病毒及細菌的感染(例如HIV、EB、HTLV-I病毒等)、環境(例如暴露在一些化學製劑、藥劑或放射線下)、及染色體或基因異常等遺傳因素有關聯。[1~3]在台灣，大約90%的淋巴瘤屬於非何杰氏金淋巴瘤，而何杰金氏淋巴瘤佔約10%。根據國民健康署最新公布之民國101年癌症登記年報，民國101年，初次診斷確診為淋巴結外惡性淋巴瘤者共計1,181人，其中經細胞學、血液學或組織病理證實為何杰金氏淋巴瘤者有14位，非何杰金氏淋巴瘤者有1,104位。[4]

淋巴瘤病患最常見的症狀是在頸部、腋下或鼠膝部出現腫大的無痛性淋巴結；其它的可能症狀包括：不明原因的發燒、夜間盜汗、持續疲勞及不明原因的體重下降等。若淋巴瘤壓迫到臨近器官或造成阻塞，則會產生相關器官之症狀。[1~3]

目前淋巴瘤的分期多依照Ann Arbor Staging System，簡單而言，當淋巴瘤只侵犯單一區域淋巴結時，稱為第一期；當淋巴瘤侵犯兩個區域以上淋巴結，且在橫膈膜同側時，稱為第二期；當淋巴瘤侵犯兩個區域以上淋巴結，且在橫膈膜異側時為第三期；當淋巴瘤瀰漫性地侵犯淋巴組織以外的地方，或是侵犯肝臟或骨髓時，則稱為第四期。此外每一期別可再區分為A或B期。若患者沒有不明原因超過38°C之高燒、夜間盜汗及6個月內體重減輕10%以上之症狀則為A期，反之為B期。[1~3]

淋巴瘤的治療需依其細胞型態與臨床分期而訂出治療計劃。治療方式包括化學治療、放射線治療、免疫療法(生物製劑、單株抗體等)及骨髓或造血幹細胞移植等方法。[6]

依據NCCN 2014治療指引，淋巴瘤確診後的標準一線治療為化學治療(ABVD^a或Stanford V或MOPP^b等化療)搭配針對淋巴結侵犯部位進行放射治療。經一線治療後復發或第一線治療失敗，則可使用第二線化學治療合併放射治療及考慮自體/異體幹細胞移植。[6,7]第一線治療約可使80%-90%的何杰金氏淋巴瘤病患取得完全緩解。[8]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況 [11-14]

本申請藥品brentuximab vedotin於國內無其他同成分藥品。[11]

與brentuximab vedotin同屬為antineoplastic and immunomodulating agents / antineoplastic agents / other antineoplastic agents / monoclonal antibodies類別(L01XC)，且已於健保給付的品項除本案brentuximab vedotin (L01XC12)外，另有多項藥品成份，其中僅rituximab許可適應症為淋巴瘤病人群。[11-13]

ATC 分類碼	藥品成份	許可適應症
L01XC01	edrecolomab	--
		用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。
		併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。
		併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。
L01XC02	rituximab	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
		慢性淋巴球性白血病
		肉芽腫性血管炎
L01XC03	trastuzumab	HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉

^a ABVD 化學治療是 4 種化學治療藥物的縮寫，即 doxorubicin、bleomycin、vinblastine 及 dacarbazine。

^b MOPP 化學治療是 4 種化學治療藥物的縮寫，即 nitrogen mustard、vincristine、procarbazine、prednisolone。

		移性乳癌 轉移性胃癌(MGC)
L01XC05	gemtuzumab	--
L01XC06	cetuximab	轉移性直腸結腸癌。 口咽癌、下咽癌及喉癌。 轉移性頭頸部鱗狀細胞癌。
L01XC07	bevacizumab	轉移性大腸或直腸癌 HER2 (-)轉移性乳癌 多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma Multiforme) 晚期、轉移性或復發性非小細胞肺癌 復發性卵巢上皮細胞、輸卵管或原發性腹膜癌 (Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer)。
L01XC08	panitumumab	轉移性大腸直腸癌
L01XC09	catumaxomab	--
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
L01XC11	ipilimumab	治療成人曾接受其他療法之無法切除或轉移性黑色素瘤。 本案藥品
L01XC12	brentuxima vedotin	1.用於成人患者，治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)： (1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或 (2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。 2.用於成人患者，治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma ; sALCL)。
L01XC13	pertuzumab	乳癌
L01XC14	trastuzumab emtansine	治療 HER2 陽性轉移性乳癌
L01XC15	obinutuzumab	適用於與 chlorambucil 併用，治療先前未曾接受過治療，且具有合併症(comorbidities)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
L01XC16	dinutuximab	--

另查詢衛生福利部食品藥物管理署，藥品許可證暨相關資料查詢作業，於適應症(藥品)部分以關鍵字「全身性退行分化型大細胞淋巴瘤」查詢，僅本案藥品一品項；以關鍵字「何杰金氏淋巴瘤」查詢，則共有20個未註銷藥品品項。藥品之主成分包括：fludarabine、busulfan、plerixafor、bendamustine、epoetin beta、

rituximab、interferon alpha- 2A等，現行健保均有給付。

相關藥品成份的許可適應症及劑型與單位含量摘要整理如下表。以臨床定位而言，rituximab與本案藥品較相近。

成分名 ATC 分類碼	我國許可適應症	劑型	單位 含量
fludarabine	用於B細胞慢性淋巴性白血病(CLL)病患的起始治療及CLL與低惡性度非何杰金氏淋巴瘤(LG-NHL)病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑(alkylating agent)的治療方法都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化的病人。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。	注射劑	50 mg
busulfan	併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列患者進行造血前驅細胞移植前之條件療法(conditioning regimen)：急性淋巴性白血病，急性非淋巴性白血病，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，非何杰金氏淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤，多發性骨髓瘤。	注射劑	60 mg
plerixafor	與顆粒球群落形成刺激因子(G-CSF)並用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者	注射劑	20 mg
bendamustine	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。	注射劑	25 mg 100 mg
epoetin beta genetical recombinant	治療慢性腎衰竭且伴隨症狀性貧血病人。治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。治療正在接受抗腫瘤治療之多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)或慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia)成人患者的症狀性貧血。	注射劑	5000 IU
rituximab	用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非	注射劑	10 mg

L01XC02	何杰金氏淋巴瘤。 併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。 用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。 類風濕性關節炎 慢性淋巴球性白血病 肉芽腫性血管炎		
interferon alpha- 2A	卡波西氏肉瘤、多毛狀細胞白血球過多病、對活性慢性B型肝炎可能有效、慢性骨髓白血病、皮膚T細胞淋巴瘤、慢性C型肝炎、腎細胞癌、非何杰金氏淋巴瘤、尖頭濕疣。	注射劑	6000000 IU
	本案藥品	注射劑	50 mg
brentuxima vedotin	1.用於成人患者，治療復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)： (1)已接受自體幹細胞移植(ASCT)，或 (2)無法使用 ASCT 或多重藥物化療，且先前至少已接受兩種治療。		
L01XC12	2.用於成人患者，治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma；sALCL)。		

依據NCCN 2014治療指引，淋巴瘤確診後的多重藥物化療包括ABVD、Stanford V 或MOPP等。ABVD化學治療是4種化學治療藥物的縮寫，即doxorubicin、bleomycin、vinblastine及dacarbazine；MOPP化學治療是4種化學治療藥物的縮寫，即nitrogen mustard、vincristine、procarbazine、prednisolone。

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)	2013年8月 2013年12月
PBAC(澳洲)	2014年3、7月
NICE(英國)	預計於2016年7月發佈
其他實證資料	SMC 2014年9月
	Cochrane/ Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [15-16]

(1) brentuximab vedotin用於Hodgkin Lymphoma之治療[15]

加拿大pCODR於2013年8月公佈brentuximab vedotin用於Hodgkin Lymphoma治療之評估報告。報告中評估brentuximab vedotin(Adcetris)藥治療相較於適當比較品，用於自體造血幹細胞移植(ASCT)失敗後，或不適合ASCT並經歷至少兩種現有之多重救援性化療但失敗之Hodgkin lymphoma病患的安全性及療效。

本申請案的臨床證據是基於一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0003, n=102)，沒有RCT試驗符合本案的系統性評估納入標準。由於試驗僅單一治療組，因此沒有提供brentuximab與其他治療比較的相對療效證據。

曾接受高劑量化療或自體幹細胞移植，但依然復發(58%)或治療頑固(42%)的Hodgkin lymphoma病患(ECOG status 0 or 1)，收案病患平均年齡為31歲(15~77歲)，47%為男性。brentuximab vedotin (brentuximab) 的投予量為1.8mg/公斤靜脈注射，每3週為一週期，治療最高達16週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。曾接受異體幹細胞移植的病患不符合試驗納入資格。

研究的主要療效指標是由一個獨立評估小組進行的客觀反應率評量。次要評估指標則包含完全有效、反應持續時間、無惡化存活期，整體存活期和不良事件。

主要療效結果：客觀反應率在102位受試病患為75%(95% confidence interval [CI], 64.9% to 82.6%)；次要療效結果中，完全有效為34%(95% CI, 25.2% to 44.4%)。客觀反應的平均持續時間為6.7個月(95% CI, 3.6 to 14.8 months)，完全有效的平均持續時間為20.5個月(95% CI 10.8 to not estimable)。

估計之中位整體存活期為22.4個月(95% CI 21.7 months to not estimable)，共有28人死亡。估計之12個月的整體存活率為89%(95% CI, 83% to 95%)。在2012年七月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數29.5個月計算，估計24個月的整體存活率為65%(95% CI, 55% to 74%)，42名患者死亡。

雖然生活品質是受到重視的一項重要評量結果，但其未納入SG035-0003試驗之評量中。

不良事件方面：

有55%的病患報告發生3級以上的不良事件，包括嗜中性白血球低下（20%），周圍神經病變（8%），疲勞（2%），發熱（2%），腹瀉（1%），和外週運動神經病變（1%）。任何等級之最普遍發生的不良事件包括外週感覺神經病變（42%），噁心（35%），疲勞（34%），嗜中性白血球低下（19%），和腹瀉（18%）。周圍神經病變是任何級別中最常見的不良事件。

SG035-0003試驗之臨床療效主要結果與副作用彙整 n=102

Efficacy	ORR (%)	CRR (%)	Duration of ORR (Mdn, mos)	Duration of CRR (Mdn, mos)	PFS (Mdn, mos)	OS (Mdn, mos)	Follow-up p (Mdn, mos)
Estimate	75	34	6.7	20.5	5.6	22.4	18.5
95% CI	64.9-82.6	25.2-44.4	3.6-14.8	10.8-NE	5.0 to 9.0	21.7-N E	
Adverse events	Peripheral sensory neuropathy	Neutropenia	Fatigue	Pyrexia	Diarrhea	Peripheral motor neuropathy	Nausea
Brentuximab-related events, any Grade (%)	42	19	34	14	18	11	35
Any Grade 3/4 (%)	8	20	2	2	1	1	0

pERC委員會基於本案之樞紐臨床證據雖僅為一phase II試驗，但經歷高劑量化療或自體幹細胞移植，但依然復發或治療頑固的Hodgkin lymphoma病患為數甚少，而且目前並無其他有效治療，而試驗結果ASCT失敗後接受brentuximab vedotin治療之HL病人，在接受brentuximab vedotin治療後有耐久完全有效反應之

臨床效益，因而同意收載brentuximab vedotin做為已接受自體幹細胞移植(ASCT)後復發之CD30+何杰金氏淋巴瘤(HL)成年病人之治療。

但在作出決議的同時，pERC也認為目前的臨床證據沒有與其他可能有效的治療或組合治療直接比較，在此病人群的臨床淨效益很困難測量；此外，在以brentuximab vedotin治療超過48週(16個治療週期)及在復發HL的過程中較早期使用者(例如於ABVD後惡化但ASCT之前，或其後不進行ASCT之接受其他主要治療者，或作為ASCT後之維持治療者)，其臨床利益仍存在不確定性。

(2) brentuximab vedotin用於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)之治療[16]

加拿大pCODR於2013年12月公佈brentuximab vedotin用於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)治療之評估報告。報告中評估brentuximab vedotin(Adcetris)治療相較於適當比較品，用於經歷至少一種現有多重救援性化療但失敗之sALCL病患的安全性及療效。

本申請案的臨床證據是基於一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0004, n=58)，沒有RCT試驗符合本案的系統性評估納入標準。由於試驗僅單一治療組，因此試驗未能提供brentuximab與其他治療比較於復發或治療頑固sALCL的相對療效證據。且由於病患數少，因此試驗有其潛在的限制。brentuximab vedotin (brentuximab) 的投予量為1.8mg/公斤靜脈注射，每3週為一週期，治療最高達16週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。

SG035-0004試驗所納入的病人群為最近曾接受治療但復發(29位，50%)，或治療頑固(29位，50%)的sALCL病患(ECOG status 0 or 1)。收案病患平均年齡為52歲(14~76歲)，55%為男性。曾接受異體幹細胞移植的病患不符合試驗納入資格。

研究的主要療效指標是客觀反應率。次要評估指標則包含完全有效、反應持續時間、無惡化存活期，整體存活期和不良事件。

主要療效結果：客觀反應率在58位受試病患為86%(95% confidence interval [CI], 74.6% to 93.9%)；次要療效結果中，完全有效為57%(95% CI, 43.2% to 69.8%)。客觀反應的平均持續時間為12.6個月(95% CI, 5.7 months to not estimable)，在2012年四月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數27.7個月計算，客觀反應的平均持續時間為13.2個月(範圍為0.1 months to 27.7+ months)。

完全有效的平均持續時間為13.2個月(95% CI 10.8 to not estimable)。在2012年四月的更新分析中,完全有效的平均持續時間為14.6個月(沒有範圍或信賴區間的報告)。

不良事件方面：

有60%的病患報告發生3級以上的不良事件,最常見的3級或4級不良事件是外週感覺神經病變(12%),嗜中性白血球低下(21%)和血小板減少(14%)。任何等級之發生率超過20%以上的不良事件包括,末梢感覺神經病變(41%),噁心(40%),疲勞(38%),發熱(34%),腹瀉(29%),皮疹(24%),便秘(22%),和嗜中性白血球低下(21%)。

因不良事件導致治療中斷有14人(24%),其中有六位的原因為外週感覺神經病變。沒有病患在研究期間發生進行性多灶性腦白質病變(PML)

SG035-0003試驗之臨床療效主要結果與副作用彙整如下表：

Efficacy	ORR (%)	CRR (%)	Duration of OR (Mdn,mos)	Duration of CR (Mdn,mos)	PFS (Mdn,mos)	OS		Follow-up (Mdn,mos)
						Jan 2011A	Apr 2012B	
Estimate	86	57	12.6	13.2	13.3	NYR	NYR	22.8C
95% CI	74.6-93.9	43.2-69.8	5.7-NE	10.8-NE	6.9 to NE	-	-	-
Adverse events	Peripheral sensory neuropathy	Neutrope nia	Thrombo- cytopenia	Fatigue	Diarrhea	Vomit ing	Pain in extrem ity	Weight decreased
Any Grade (%)	41	21	14	38	29	17	12	14
Grade 3/4 (%)	12	21	14	5	3	3	3	3

淋巴瘤臨床指引小組基於相較於病患先前所接受治療之具臨床意義的高反應率及較低三至四級不良事件,認為brentuximab vedotin用於治療復發或頑固sALCL具有臨床效益。但在作出決議的同時,淋巴瘤臨床指引小組也認為由於病患數少,因此試驗有其潛在的限制,且對於復發的sALCL情況,應有更積極有效的相對臨床治療策略;此外,目前的研究僅支持brentuximab vedotin使用最多48

週。

(二) PBAC (澳洲) [17-18]

澳洲PBAC於2014年3、7月公告brentuximab vedotin用於復發或難治型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(r/r sALCL)病患之評估報告。

申請案中提出多重救援性化療(包括ICE: ifosfamide, carboplatin, etoposide; DHAP: dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ESHAP: etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)作為主要比較品。PBAC同意本申請案中所提出之多重救援性化療為適當的比較品。

PBAC於文獻檢索中無直接比較brentuximab vedotin與多重救援性化療用於sALCL的隨機試驗，本申請案的臨床證據是基於一個二期、開放性、單一治療組評估brentuximab vedotin單一療法之療效及安全性之前瞻性世代研究(Study SG035-0004, n=58)與British Columbia lymphoid cancer registry study(n=48)兩項非隨機比較試驗：

Study 0004針對不同的次群組(NS0與NS1)進行療效分析。Study 0004非隨機比較的試驗結果分析主要依賴於其NS0次群組，經濟分析也是依據此次群組的療效結果，NS0病患次群組被定義為接受brentuximab vedotin作為一線救援治療且過去無幹細胞移植(SCT)之病史。

NS1組(在接受brentuximab vedotin前曾經歷一次救援治療且過去無幹細胞移植(SCT)之病史，即二線救援)(N=11)

Study 0004的研究結果中，NS0次群組(第一線救援治療)表現出最有利的整體存活期(平均存活時間尚未完成，概估36個月的存活率高於85%)及無惡化存活期(中位PFS尚未達到，估36個月的存活率高於60%)。

Study 0004之全部病患群的整體反應率(overall response rate, ORR)為86%；59%達到完全有效(Complete Response, CR)；中位客觀反應時間(median duration of objective response)為13.2個月(95% CI: 5.7-26.3 個月)；中位PFS為14.6個月。概估三年存活率為63%(95% CI:51-76%)

整體而言，PBAC接受brentuximab vedotin在疾病治療方面的改善效益及其存

在的臨床需求。

在治療相關的不良事件發生率，其中最常見的不良反應是外週感覺神經病變、噁心、疲勞、腹瀉及嗜中性白血球低下。整體而言，超過50%的病患曾經歷了周圍神經病變（PN）相關之至少一次以上的緊急事件。

PBAC針對brentuximab vedotin相較於多重化療之3級與4級相關的不良事件發生頻率整理如下表：

	BV	ICE (42.1%)	ESHAP (26.3%)	DHAP (31.6%)	Weighted % of patients
N (patients)	58	40	32	28	
Source	Pro 2012	Jerkeman 2004	Wang 1999	Abali 2008	
Peripheral Neuropathy	12%	10%	NR	NR	4.2%
Neutropenia	21%	90%	100%	14%	68.6%
Thrombocytopenia	14%	90%	100%	10%	67.4%
Anaemia	7%	NR	NR	15%	4.7%
Nausea/Vomiting	7%	5%	22%	NR	7.9%
Fatigue	5%	NR	NR	NR	0%
Infection/Febrile neutropenia	2%	12%	38%	10%	18.1%

PBAC接受brentuximab vedotin在疾病治療方面的效益及其存在的臨床需求，PBAC也接受相較於多重救援性化療毒性較低的訴求，且大多數為急性毒性，但PBAC認為嚴重的周圍神經病變可能對於接受BV治療的病患而言是一個更重要需被關注的毒性。

PBAC同意收載brentuximab vedotin用於適合接受進一步以治癒為目的 (curative-intent) 之救援性 (salvage) 治療之復發性或難治性全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (r/r sALCL)。

申請者應檢附以下資訊：

- 組織學報告，包括腫瘤的CD30陽性證據；
- 初步診斷日期；
- 病患的病情是否為復發或難治性的聲明，及其評估日期；
- 病患是否已經或者計劃有幹細胞移植的聲明

起始治療申請劑量最多為4個療程(cycle)。

PBAC同意多重救援性化療（ICE，DHAP和ESHAP）是合適的比較品。

(三) NICE（英國）

英國NICE有關bretuximab vedotin用於治療CD30-positive Hodgkin's lymphoma之科技評議指引（Technology Appraisal Guidance）預計將於2016年7月公告。

查無有關bretuximab vedotin用於治療全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL)的相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[19]

蘇格蘭藥物委員會（SMC）於2014年9月公佈bretuximab vedotin的評估報告，基於一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0003, n=102)，受試病患的客觀反應率達75%，同意給付bretuximab vedotin用於已接受自體幹細胞移植（ASCT），或先前已接受至少兩種治療，但無法使用ASCT或多重藥物化療之復發或頑固型CD30陽性何杰金氏淋巴瘤(HL)成人病患。

由於SG035-0003試驗在前述章節已有摘要報告，故此處不再對療效結果及安全性資料重複贅述。

此評估決議係基於極端孤兒藥(ultra-orphan drug)決策架構，此病人族群多為年輕病患，bretuximab vedotin可作為以治癒為目的移植前過渡性治療（bridging therapy）延長有效壽命(active life)；對於無法接受移植的病人來說，此治療可提供疾病控制和症狀減輕。

bretuximab vedotin也核准用於復發或治療頑固全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)成年病患。但SMC基於申

請商未提供有關此適應症的申請資料，因此不建議brentuximab vedotin使用於sALCL。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/ 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： Hodgkin's disease； systemic anaplastic large cell lymphoma(sALCL) 排除條件：未設限
Intervention	brentuximab vedotin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	RCT 或 Systematic Review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 10 月 2 日進行搜尋。

由於pCODR的評估報告於2013年12月公告，PBAC的評估報告於2014年7月公告，SMC的評估報告於2014年9月公告，因此在文獻資料庫查詢中，僅針對2014年及2015年新增文獻進行查詢。

Embase 資料庫之搜尋策略：

#2	#1 AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND ('hodgkin disease'/de OR 'large cell lymphoma'/de) AND (2014:py OR 2015:py) AND ('brentuximab vedotin'/de OR 'rituximab'/de)
#1	brentuximab AND ('vedotin'/exp OR vedotin)

(2) 搜尋結果

以brentuximab vedotin作為關鍵搜索字，於Cochrane資料庫中搜尋，至2015年10月2日止僅查無相關系統性文獻回顧報告。

Embase資料庫中查無brentuximab vedotin用於Hodgkin's disease或systemic anaplastic large cell lymphoma(sALCL)與其他多重救援性化療之直接比較臨床文獻。

(五)建議者提供之資料

本案申請者檢附七篇 brentuximab vedotin 臨床文獻。除了二篇以 brentuximab vedotin 治療具復發性或頑固型 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 病患的第二期臨床試驗結果[20-21]，及一篇以 brentuximab vedotin 使用於具復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病患的第二期研究結果[22]外，另有二篇比較 brentuximab vedotin 於自體幹細胞移植後復發或治療頑固 Hodgkin's lymphoma 病患之 phase II 試驗結果，相較於此病患群於其他治療選項作用之歷史回顧文獻的間接統合分析[23-24]，一篇以 brentuximab vedotin 治療復發或頑固型 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 病患的一項亞洲多中心回顧研究[25]與一篇 brentuximab vedotin 用於日本的復發或頑固 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 或 systemic anaplastic large-cell lymphoma 病患的 phase I/II 臨床試驗報告[26]。

由於 brentuximab vedotin 治療具復發性或頑固型 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 病患全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病患的二期臨床試驗結果已於 pCODR、PBAC 及 SMC 單位的評估報告中摘錄說明，此處不再重複贅述。其他四篇文獻摘要說明如下：

(1) Bonthapally 等人於 2015 年發表之二篇 brentuximab vedotin 於自體幹細胞移植後復發或治療頑固 Hodgkin's lymphoma 病患之 phase II 試驗結果，相較於此病患群於其他治療選項作用之歷史回顧文獻的間接統合分析[23-24]

一篇研究納入 40 篇歷史文獻，統計後整體存活中位數為 26.4 個月(95% CI 23.5-28.5)，brentuximab vedotin 藥物臨床試驗的整體存活中位數為 40.5 個月(95% CI 30.8-NA)。brentuximab vedotin 與化學治療間的整體存活中位數差異為 17.7(95% CI 10.6-24.7; $p < 0.0001$)，與異體幹細胞移植間的整體存活中位數

差異為 12.5(95% CI 8.2-16.9; $p < 0.0001$)，與其他治療間的整體存活中位數差異為 15.2(95% CI 4.9-25.5; $p = 0.0037$)。若僅列如病患皆曾接受自體幹細胞移植文獻，統計後整體存活中位數為 28.1 個月(95% CI 23.9-34.5)，brentuximab vedotin 與化學治療間的整體存活中位數差異為 19.0(95% CI 12.9-25.1; $p < 0.0001$)，與異體幹細胞移植間的整體存活中位數差異為 9.4 ($p > 0.05$)，與其他治療間的整體存活中位數差異為 6.8(95% CI 1.2-12.5; $p = 0.0018$)。

另一篇研究納入 17 篇文獻，統計後整體存活中位數為 11.1%(95% confidence interval[CI] 7.0, 17.6; range, 0-38.5%)，brentuximab vedotin 藥物臨床試驗的的整體存活率為 33.3%(95% CI 25.3, 43.9)。若僅納入 Hodgkin's lymphom 且完全緩解率 $> 0\%$ 的文獻，其他治療的預期整體存活率為 13.6%(95% CI 8.7, 21.4)，brentuximab vedotin 顯著優於其他治療($p = 0.0009$)。若僅列入 Hodgkin's lymphom 且使用與 SG035-0003 試驗相同完全緩解定義的文獻，其他治療的預期整體存活率僅為 9.0%(95% CI 4.9, 16.6)，brentuximab vedotin 顯著優於其他治療($p = 0.0001$)。

二篇研究結論均認為間接比較歷史文獻雖無法排除內在異質性，且使效度比較的參考性受限，但 brentuximab vedotin 相較其他治療選擇仍可改善自體幹細胞移植後復發或治療頑固型 Hodgkin's lymphom 病患長期存活，並延長整體存活中位數。

(2) brentuximab vedotin 治療復發或頑固型 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 病患於亞洲病患的結果

為觀察性、多中心、回顧性研究。於 2011 年 10 月至 2013 年 6 月間，共 22 位以 brentuximab vedotin 治療的病患。以每公斤體重 1.8 毫克的輸注劑量，每 3 週一次。

試驗結果：22 位病患中有 4 位 (18.2%) 顯示具有完全反應，總反應率為 72.7%。反應時間中位數為 4.4 個月(範圍為 1.0-17.4)；無惡化存活期為 5.7 個月；總生存期的中位數數據尚未得知，預估 1 年存活率為 67.2%。最常見的 3 或 4 級不良事件為嗜中性白血球低下($N = 7$; 31.8%)。無病患發生 3 或 4 級感覺神經病變。

(3) brentuximab vedotin 用於日本復發或頑固 CD30 陽性 Hodgkin's lymphoma 或 systemic anaplastic large-cell lymphoma 病患之 phase I/II 臨床試驗結果[26]：

每 3 週為一週期，治療最高達 16 週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。

在藥物劑量探討之第一期臨床試驗中，每組有三位病患以劑量 1.2 mg/kg 及 1.8 mg/kg 進行治療。試驗結果未發現劑量相關的毒性。常見副作用包含淋巴球減少症(80%)、嗜中性白血球減少症(65%)、白血球減少症(65%)，以及周邊感覺

性神經病變(60%)。發生於超過兩位以上病患的第3或4級不良事件包括淋巴球減少症(50%)及嗜中性白血球減少症(15%)。藥物動力學數據與先前於美國進行的試驗結果相似。

在 phase II 試驗中，14 位病患接受 1.8mg/kg 的劑量(9 位為 Hodgkin's lymphoma，5 位為 systemic anaplastic large-cell lymphoma)。治療週期中位數為 16 週。試驗結果：有六位(67%) Hodgkin's lymphoma 病患達到 56% 完全反應，五位(100%) systemic anaplastic large-cell lymphoma 病患達到 80% 的完全反應。

四、療效評估結論

1. 參考品：

與 brentuximab vedotin 同屬為 antineoplastic and immunomodulating agents /antineoplastic agents/other antineoplastic agents/monoclonal antibodies 類別 (L01XC)，且已於健保給付的品項除本案 brentuximab vedotin (L01XC12) 外，僅 rituximab 適應症的病人群(淋巴瘤)與本案較為接近。

依據 NCCN 2014 治療指引，淋巴瘤確診後的多重藥物化療包括 ABVD、Stanford V 或 MOPP 等。ABVD 化學治療是 4 種化學治療藥物的縮寫，即 doxorubicin、bleomycin、vinblastine 及 dacarbazine；MOPP 化學治療是 4 種化學治療藥物的縮寫，即 nitrogen mustard、vincristine、procarbazine、prednisolone。

本案二樞紐試驗均為二期、開放性、單一治療組之研究，無直接比較之其他治療。

本申請案向澳洲 PBAC 提出申請時，以多重救援性化療(包括 ICE: ifosfamide, carboplatin, etoposide; DHAP: dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ESHAP: etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)作為主要比較品。PBAC 亦同意多重救援性化療為適當的比較品。但我國健保局未給付相關治療組合於本案病人群。

由於查無 brentuximab vedotin 與其他治療藥品或多重藥物化療比較之臨床文獻，因此無適當的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 pCODR 2013 年 8 月 2013 年 12 月	<p>在 brentuximab vedotin 用於何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma) 治療方面：</p> <p>pERC 委員會基於本案之樞紐臨床證據雖僅為一 phase II 試驗，但經歷高劑量化療或自體幹細胞移植，但依然復發或治療頑固的 Hodgkin lymphoma 病患為數甚少，而且目前並無其他有效治療，而試驗結果 ASCT 失敗後接受 brentuximab vedotin 治療之 HL 病人，在接受 brentuximab vedotin 治療後有耐久完全有效反應之臨床效益，同意收載 brentuximab vedotin 做為已接受自體幹細胞移植 (ASCT) 後復發之 CD30+ 何杰金氏淋巴瘤 (HL) 成年病人之治療。</p> <p>在 brentuximab vedotin 用於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 治療方面：</p> <p>基於相較於病患先前所接受治療之具臨床意義的高反應率及較低三至四級不良事件，認為 brentuximab vedotin 用於治療經歷至少一種現有多重救援性化療但失敗之復發或頑固 sALCL 具有臨床效益。但在作出決議的同時，淋巴瘤臨床指引小組也認為由於病患數少，因此試驗有其潛在的限制，且對於復發的 sALCL 情況，應有更積極有效的相對臨床治療策略；此外，目前的研究僅支持 brentuximab vedotin 使用最多 48 週。</p>
--	--

澳洲 PBAC 2014 年 3、7 月	<p>PBAC 同意收載 brentuximab vedotin 用於適合接受進一步以治癒為目的 (curative-intent) 之救援性 (salvage) 治療之復發性或難治性全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (r/r sALCL)。</p>
-------------------------	---

申請者應檢附以下資訊：

- 組織學報告，包括腫瘤的 CD30 陽性證據；
 - 初步診斷日期；
 - 病患的病情是否為復發或難治性的聲明，及其評估日期；
 - 病患是否已經或者計劃有幹細胞移植的聲明
-

起始治療申請劑量最多為4個療程(cycle)。

PBAC 同意多重救援性化療(ICE, DHAP 和 ESHAP)是合適的比較品。

英國 NICE

英國NICE有關bretuximab vedotin用於治療CD30-positive Hodgkin's lymphoma之科技評議指引(Technology Appraisal Guidance)預計將於2016年7月公告。

查無有關bretuximab vedotin用於治療全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL)的相關評估報告。

蘇格蘭 SMC

2014年9月

同意給付 brentuximab vedotin 用於已接受自體幹細胞移植(ASCT),或先前已接受至少兩種治療,但無法使用ASCT或多重藥物化療之復發或頑固型CD30陽性何杰金氏淋巴瘤(HL)成人病患。

蘇格蘭 SMC 的評估決議係基於極端孤兒藥(ultra-orphan drug)決策架構,此病人族群多為年輕病患, brentuximab vedotin 可作為以治癒為目的移植前過渡性治療(bridging therapy)延長有效壽命(active life);對於無法接受移植的病人來說,此治療可提供疾病控制和症狀減輕。

有關 brentuximab vedotin 用於復發或治療頑固全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)成年病患,因申請商未提供有關此適應症的申請資料,因此 SMC 不建議 brentuximab vedotin 使用於 sALCL。

3. 相對療效與安全性(人體健康):

(1) brentuximab vedotin用於何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)治療

主要臨床證據是一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0003, n=102)

曾接受高劑量化療或自體幹細胞移植,但依然復發(58%)或治療頑固(42%)的Hodgkin lymphoma病患(ECOG status 0 or 1),病患平均年齡為31歲(15~77歲)。

brentuximab vedotin (brentuximab) 的投予量為1.8mg/公斤靜脈注射，每3週為一週期，治療最高達16週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。試驗排除曾接受異體幹細胞移植的病患。

主要療效指標為客觀反應率。次要評估指標則包含完全有效、反應持續時間、無惡化存活期，整體存活期和不良事件；未評估生活品質。

主要療效結果：客觀反應率在102位受試病患為75%(95% confidence interval [CI], 64.9% to 82.6%)；次要療效結果中，完全有效為34%(95% CI, 25.2% to 44.4%)。客觀反應的平均持續時間為6.7個月(95% CI, 3.6 to 14.8 months)，完全有效的平均持續時間為20.5個月(95% CI 10.8 to not estimable)。估計之中位整體存活期為22.4個月(95% CI 21.7 months to not estimable)，共有28人死亡。估計之12個月的整體存活率為89%(95% CI, 83% to 95%)。在2012年七月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數29.5個月計算，估計24個月的整體存活率為65%(95% CI, 55% to 74%)，42名患者死亡。

安全性：

有55%的病患報告發生3級以上的不良事件，包括嗜中性白血球低下(20%)，周圍神經病變(8%)，疲勞(2%)，發熱(2%)，腹瀉(1%)，和外週運動神經病變(1%)。任何等級之最普遍發生的不良事件包括外週感覺神經病變(42%)，噁心(35%)，疲勞(34%)，嗜中性白血球低下(19%)，和腹瀉(18%)。周圍神經病變是任何級別中最常見的不良事件。

(2) brentuximab vedotin用於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL)之治療

主要臨床證據是一個二期、開放性、單一治療組之研究(Study SG035-0004, n=58)

SG035-0004試驗所納入的病人群為最近曾接受治療但復發(29位，50%)，或治療頑固(29位，50%)的sALCL病患(ECOG status 0 or 1)。收案病患平均年齡為52歲(14~76歲)，55%為男性。曾接受異體幹細胞移植的病患不符合試驗納入資格。brentuximab vedotin (brentuximab) 的投予量為1.8mg/公斤靜脈注射，每3週為一週期，治療最高達16週期或至疾病進展或毒性為不可接受為止。

研究的主要療效指標是客觀反應率。次要評估指標則包含完全有效、反應持續時間、無惡化存活期，整體存活期和不良事件。

主要療效結果：客觀反應率在58位受試病患為86%(95% confidence interval

[CI], 74.6% to 93.9%)；次要療效結果中，完全有效為57%(95% CI, 43.2% to 69.8%)。客觀反應的平均持續時間為12.6個月(95% CI, 5.7 months to not estimable)，在2012年四月的更新分析中，以觀察追蹤期中位數27.7個月計算，客觀反應的平均持續時間為13.2個月(範圍為0.1 months to 27.7+ months)。完全有效的平均持續時間為13.2個月(95% CI 10.8 to not estimable)。在2012年四月的更新分析中，完全有效的平均持續時間為14.6個月(沒有範圍或信賴區間的報告)。

安全性：

有60%的病患報告發生3級以上的不良事件，最常見的3級或4級不良事件是外週感覺神經病變(12%)，嗜中性白血球低下(21%)和血小板減少(14%)。任何等級之發生率超過20%以上的不良事件包括，末梢感覺神經病變(41%)，噁心(40%)，疲勞(38%)，發熱(34%)，腹瀉(29%)，皮疹(24%)，便秘(22%)，和嗜中性白血球低下(21%)。因不良事件導致治療中斷有14人(24%)，其中有六位的原因為外週感覺神經病變。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者針對本次給付建議共提出二份國內之藥物經濟學研究，一份針對本品用於治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤，另一份針對本品用於治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤。報告內容及查驗中心的評論如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

(1) 復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤

建議者委託愛爾蘭商愛康研究有限公司 (ICON plc) 與格拉斯哥大學 (University of Glasgow) 健康經濟學主席 Andrew Briggs 教授合作進行 brentuximab 用於治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的成本效用分析 (cost-utility analysis)。該研究採用分割存活分析 (partitioned survival analysis) 來建構決策模型，模型評估時間為模擬終身，成本及效用皆採 3% 作為年折現率。模型中模擬的目標族群為已接受自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人，並未另外對於無法使用自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人進行成本效益的探討。分析觀點採用健保署觀點為主，另外於情境分析中納入生產力損失來作為社會觀點之分析。

介入策略為每三周一療程，最高為 16 療程，每療程接受一次 brentuximab 1.8 mg/kg，並以 63 公斤成人作為計算藥費基礎。比較策略為目前台灣常用的 ICE (ifosfamide、carboplatin、etoposide)、ESHAP (etoposide、cisplatin、methylpredisone、cytarabine) 及 DHAP (dexamethasone、cisplatin、cytarabine) 等三種化學治療組合。基礎情境中假設 brentuximab 和其他化療皆無開瓶所致藥物浪費的問題，另外於敏感度分析納入 brentuximab 在有藥物浪費情境下的成本效益，但仍假設化療因可病人共用藥品而無化療藥物浪費問題。Brentuximab 的療效參數來自樞紐試驗，化療組合的療效參數則來自系統性文獻回顧，效用參數來自建議者委託在英國進行的時間交換法研究。直接醫療成本主要包括藥物費用、醫師診療費、藥事服務費、與處置費等，單價來自健保署給付價格，使用頻率則來自國內臨床醫師問卷調查取得的專家意見。

該研究基礎情境分析結果顯示在健保署觀點之下，brentuximab 相較於各化療組合的增加成本效果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER) 約為 168 萬 /QALY (Quality-adjusted life-year 生活品質校正生命年) (增加約 165 萬元成本，可增加 0.98 個 QALY)，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值

約為 138 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 275 萬/QALY。

(2) 復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤

建議者同樣委託愛爾蘭商愛康研究有限公司 (ICON plc) 與格拉斯哥大學 (University of Glasgow) 健康經濟學主席 Andrew Briggs 教授合作進行 brentuximab 用於治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤的成本效用分析(cost-utility analysis)。該研究採用分割存活分析(partitioned survival analysis)來建構模型，模型評估時間為模擬終身，成本及效用皆採 3%作為年折現率。模型中模擬的目標族群為至少接受過一種以治癒為目的之治療的復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人。分析觀點採用健保署觀點為主，另外於情境分析中納入生產力損失來作為社會觀點之分析。

介入策略及比較策略皆與前述復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的成本效用分析研究相同，各參數的來源亦與之相仿。Brentuximab 的療效參數來自樞紐試驗，化療組合的療效參數則來自系統性文獻回顧，效用參數來自建議者委託在英國進行的時間交換法研究。直接醫療成本主要包括藥物費用、醫師診療費、藥事服務費、與處置費等，單價來自健保署給付價格，使用頻率則來自臨床醫師意見。基礎情境中假設 brentuximab 和其他化療皆無開瓶所致藥物浪費的問題，另外於敏感度分析納入 brentuximab 在有藥物浪費情境下的成本效益，但仍假設化療因可病人共用藥品而無化療藥物浪費問題。

研究結果顯示在健保署觀點之下，brentuximab 相較於各化療組合的 ICER 值約為 78 萬/QALY (增加約 216 萬元成本，可增加 2.76 個 QALY)，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 78 萬/QALY，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 43 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 104 萬/QALY。

2. 查驗中心評論

針對於建議者所提出的國內藥物經濟學研究，查驗中心認為該模型結構清楚，各參數的來源與假設依據多有清楚說明，醫療成本部份採用適當的本土參數，在此部份應可反應我國情境，然而仍有以下幾項限制或有疑義之處，查驗中心評估該報告整體品質良好，提供決策參考資訊尚稱充分。

(1) 建議者提出的國內藥物經濟學研究未針對無法使用自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人進行探討。

(2) 二份研究中的療效及安全性參數來源包括 brentuximab 的樞紐試驗及化療組

合的病人登記系統資料或其他文獻資料，其病人群主要來自歐洲及加拿大，但報告中未說明這些參數於我國的適用性。

- (3) 基礎情境未考慮 brentuximab 的藥品浪費問題，僅以敏感度分析方式將其考慮進來。
- (4) 生產力損失部份，其病人返回工作崗位的機率之參數係仰賴專家意見，且未說明專家意見係來自國外或我國。
- (5) 效用值來自建議者委託在英國以 TTO 法進行的研究及其他國外文獻，但未於報告中說明該結果於我國的適用性。

(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)	何杰金氏淋巴瘤：於 2013 年 8 月公告評估報告。 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤：於 2013 年 12 月公告評估報告。
PBAC (澳洲)	何杰金氏淋巴瘤：至 2016 年 2 月 15 日止查無資料。 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤：於 2014 年 3 月、7 月公告兩份評估報告。
NICE (英國)	何杰金氏淋巴瘤：至 2016 年 2 月 15 日止查無資料。 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤：至 2016 年 2 月 15 日止查無資料。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告: 何杰金氏淋巴瘤：於 2014 年 9 月公告評估報告。 全身性退行分化型大細胞淋巴瘤：至 2016 年 2 月 15 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 無搜尋到任何結果。
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。

2. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 分別於 2013 年 8 月[15]及 12 月[16]公布對 brentuximab vedotin (Adcetris®)用於治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤及復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人的評估決議，以下分別予以說明：

(1) 復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤[15]

本品之廠商向 pCODR 提出申請將 brentuximab vedotin 收載用於治療已接受自體幹細胞移植卻失敗、或無法接受自體幹細胞移植且先前至少已接受兩種治療而失敗的何杰金氏淋巴瘤病人。pCODR 的評議結果於 2013 年 8 月公布，pCODR 的專家審查委員會 (Expert Review Committee, pERC) 認為本品具有臨床療效，又復發性何杰金氏淋巴瘤的病人數相當少，且無其他有效的治療，因此雖經濟評估結果顯示本品並不符合成本效益，但 pERC 最後建議在 brentuximab vedotin 的成本效益若能透過藥價協議方式改善至可接受的條件下，可將其收載用於治療已接受自體幹細胞移植卻復發且 ECOG 體能狀態分數為 0 或 1 的何杰金氏淋巴瘤。然而對於無法接受自體幹細胞移植且先前至少已接受兩種治療而失敗的何杰金氏淋巴瘤病人，則因缺少臨床療效證據，pERC 不建議將 brentuximab vedotin 納入給付。

經濟評估相關重點摘要如後：

廠商遞交一份成本效益分析 (cost-effectiveness analysis) 及成本效用分析 (cost-utility analysis) 以比較 brentuximab vedotin 與化療搭配或不搭配放療用於治療有意願進行異體幹細胞移植的何杰金氏淋巴瘤病人的成本效益。成本參數包括藥物成本、注射成本 (合併藥物浪費成本)、照護成本、照護與治療不良事件之成本、有關自體幹細胞移植治療以及疾病進展之後續成本。療效參數包含無惡化存活率 (progression-free survival) 以及整體存活率 (overall survival)，參數來源為一非隨機分派的單一組別第二期臨床試驗 (SG035-0003 試驗) 以及觀察性病人登記系統。效用參數包括完全緩解、穩定或疾病進程以及不良反應的效用遞減，皆納入分析時的考量，參數來源則來自文獻。

有關 brentuximab vedotin 的藥費，廠商提出申請價格為每小瓶 50 mg 加幣 4840 元；在建議劑量 1.8 mg/kg 下，若假定沒有藥物浪費，則一位體重 70 公斤的病人平均每日藥費為加幣 580.8 元，平均每個療程共 28 天需花費加幣 16,262.4 元。然而若是考量可能的藥物浪費成本，則平均每日藥費增加至加幣 691.43 元，平均每個 28 天療程的藥費增加至加幣 19,360 元。

pERC 認為相較於其他新興且高價位的癌症藥物，brentuximab vedotin 每 28

天療程所需加幣 16,262.4 元的藥費成本仍要高出許多，且超出一般典型的成本許多。而依據成本效益分析的結果顯示 brentuximab vedotin 的藥費是對成本效益分析結果最具影響力的參數，因此，pERC 認為 brentuximab vedotin 的藥費須大幅降低才可能使其符合成本效益。

pERC 注意到來自 pCODR 的省級諮詢小組 (Provincial Advisory Group) 提出之意見，指出本品之使用可能有藥品剩餘而浪費的問題存在，因為 brentuximab vedotin 包裝規格僅有每小瓶 50 mg 一種，且在配製後僅可保存 24 小時。pERC 考量已接受自體幹細胞移植卻復發的何杰金氏淋巴瘤病人人數相當少，欲在不同病人間共用藥品的可能性很低，因此 brentuximab vedotin 藥品剩餘而浪費的問題將是本品納入給付後加拿大各省必須面對的議題。

pERC 對於 brentuximab vedotin 的成本效益分析結果，認為由於本品的臨床療效證據來自非隨機分派試驗，因而使本品的增加效益及成本效益即遞增成本效果值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER 值) 皆具有極高的不確定性。pERC 注意到 pCODR 的經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 所估計的 ICER 值為加幣 135,684 元/生活品質校正生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs)，但由於臨床效益係來自非隨機分派研究，EGP 認為該分析的臨床效益具有相當高的不確定性，且 ICER 的實際值可能會高於目前的估計值許多。廠商對接受過自體幹細胞移植卻復發的何杰金氏淋巴瘤病人所進行的成本效益評估結果為，以 brentuximab vedotin 相較於化療搭配或不搭配放療治療之 ICER 值為加幣 111,752 元/QALY 或 130,349 元/生命年，可增加 1.16 個 QALYs 或 0.99 個生命年。基於何杰金氏淋巴瘤病人在復發後的存活期間中位數約為 2 年，pERC 認為前述廠商所預估 brentuximab 可延長病人近 1 年 (0.99 生命年) 存活的分析結果應過於高估了 brentuximab 所能帶來的增加效果。而此增加效果的高度不確定性也使得 ICER 值的可能預估範圍相當寬，且 pERC 認為這些可能的 ICER 值皆過高而無法接受。因此，pERC 認為就廠商目前提出的藥價而言，brentuximab vedotin 並不能被認為是一種符合成本效益的治療。

綜合以上，pERC 認為 brentuximab vedotin 目前的藥費成本相較於其他新興的高價癌症藥物要高出許多，因此，為了要改善 brentuximab vedotin 的成本效益，並彌補在臨床效益上的高度不確定性，brentuximab vedotin 的藥費可能需要大幅度的降低。此外，pERC 認為未來可透過前瞻性地收集 brentuximab vedotin 在臨床實際使用的效益來減少其臨床療效的不確定性，以進一步了解 brentuximab vedotin 真正的成本效益。

pERC 進一步與 pCODR 的省級諮詢小組討論有關 brentuximab vedotin 藥品費用與財務影響的議題。由於已接受自體幹細胞移植卻復發的何杰金氏淋巴瘤病人人數相當少，整體財務影響可能較小，然而，也因為病人人數少，在不同病人

間共用藥品的可能性很低，因此會有藥品剩餘而浪費的問題。此外，由於本品所需的療程數較其他化療多，因此接受靜脈注射的整體時間較長，可能增加相關成本。另外，在 SG035-0003 試驗中，20%的病人出現第三或第四級的嗜中性白血球低下，可能因此衍生治療及處置嗜中性白血球低下合併發燒的醫療成本。

pERC 注意到，無法接受自體幹細胞移植且先前至少已接受兩種治療而失敗的何杰金氏淋巴瘤病人並未被納入在 SG035-0003 試驗中，因此 pERC 認為目前在此群病人中仍缺少 brentuximab vedotin 的臨床療效證據。

因此，pERC 最後建議透過藥價協議方式使 brentuximab vedotin 的成本效益改善至可接受的條件下，可將其收載用於治療已接受自體幹細胞移植卻復發且 ECOG 體能狀態分數為 0 或 1 的何杰金氏淋巴瘤。然而對於無法接受自體幹細胞移植且先前至少已接受兩種治療而失敗的何杰金氏淋巴瘤病人，則因缺少臨床療效證據，pERC 不建議將 brentuximab vedotin 納入給付。

(2) 復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (sALCL) [16]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2013 年 12 月公布對 brentuximab vedotin 用於復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人第二線治療的決議，即過去至少接受一次多種藥物化療治療的病人，pERC 建議在 brentuximab vedotin 的成本效益改善至可接受的條件下，可將其收載用於治療過去至少接受一次多種藥物化療治療且 ECOG 體能狀態分數為 0 或 1 的全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人。pERC 認為 brentuximab vedotin 的治療可改善病人的無惡化存活期，具有臨床效益，並有一定比例的病人具有持久的完全緩解，然而，此一療效證據非來自隨機分派試驗而使臨床療效有高度不確定性，也使得 ICER 值的可能預估範圍相當寬，且 pERC 認為這些可能的 ICER 值皆過高而無法接受。因此，pERC 認為就廠商目前提出的藥價而言，brentuximab vedotin 並不能被認為是一種符合成本效益的治療。因此，pERC 最後建議若能透過藥價協議方式使 brentuximab vedotin 的成本效益改善至可接受的條件下，可將其收載用於治療先前至少接受一次多種藥物化療且 ECOG 體能狀態分數為 0 或 1 的全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人。

經濟評估相關重點摘要如後：

廠商遞交一份成本效益分析 (cost-effectiveness analysis) 及成本效用分析 (cost-utility analysis) 以比較 brentuximab vedotin 與化療搭配或不搭配放療用於治療先前至少接受一次多種藥物化療之全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人的成本效益。成本資料包括藥物成本、注射成本、照護和治療不良事件之成本、以及有關幹細胞移植與疾病進程之後續成本。該模式並未將藥物浪費成本納入考量，但 pCODR 的經濟指導小組 (Economic Guidance Panel) 在後續審議時有將

藥物浪費的成本加入模式中重新進行評估。

主要的臨床效益參數包括無惡化存活率 (progression free survival) 以及整體存活率 (overall survival)，其參數來源為非隨機分派的 SG035-0004 試驗 (brentuximab vedotin) 以及觀察性的病人登記研究 (比較品)。效用參數包括完全緩解、穩定或疾病進程以及不良反應的效用遞減，皆來自文獻回顧。

此部分的成本資料蒐集，pERC 有特別指出就建議者所提出申請的 brentuximab vedotin 包裝規格是每瓶 50 mg，每瓶定價在 \$4840 元 (加幣)，建議劑量 1.8 mg/kg，每 3 個禮拜為一個療程，以 70 公斤的病人進行計算，若假定沒有藥物的浪費，平均每日藥費為加幣 \$580.8 元，每 28 天藥費為加幣 \$16,262.4 元。若是加上藥物浪費的成本，一個 70 公斤的病人平均每日藥費為加幣 \$691.43 元，平均 28 天藥費為加幣 \$19,360 元。由於一名病人至多可進行 16 個療程，每個三週療程約需使用 3 瓶 brentuximab vedotin，因此一名病人最多將花費加幣 \$232,230 元的藥費。pERC 認為相對於其他新興且高價位的治療癌症的藥物成本，brentuximab vedotin 仍舊是壓倒性的高。

在評估結果部分，pERC 指出在 pCODR 經濟指導小組的成本效益估計，其研究起點所估計的 ICER 值是在 \$130,398 (加幣) /QALY，但很有可能在現實中 ICER 的實際值會高於估計值很多，其中最主要的原因是由於非隨機分派研究所能提供作為增益效果估計的證據力有限，故之後在以 brentuximab vedotin 進行治療時所獲得臨床效益上的估計就會產生很大的不確定性。另目標族群中的部分病人後續進行幹細胞移植治療占整體的比例也會對於 brentuximab vedotin 治療以及化療之間的成本效益產生影響，pERC 指出若假定 brentuximab vedotin 治療的目標族群以及比較品族群所接受後續幹細胞移植的比率相同，皆設定為 28%，那麼 ICER 的估計值將會提高為 \$148,843 元 (加幣) /QALY，若是設定在其他比率，則會導致更高的 ICER 估計值。上述細節所產生的不確定性進而導致預估範圍過度的加寬，使得成本效益分析的結果受到影響。因此 pERC 無法接受這樣的成本效益估算的成果，並認為 brentuximab vedotin 不能被認為是一種符合成本效益的治療。

與前述治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的情況相近，pERC 認為 brentuximab vedotin 治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人的臨床療效證據因來自非隨機試驗而具有高度不確定性，也使得 ICER 值的可能預估範圍相當寬，且 pERC 認為這些可能的 ICER 值皆過高而無法接受。因此，pERC 認為就廠商目前提出的藥價而言，brentuximab vedotin 並不能被認為是一種符合成本效益的治療。為了要改善 brentuximab vedotin 的成本效益，並彌補在臨床效益上的高度不確定性，pERC 認為 brentuximab vedotin 的藥費可能需要大幅度的降低。此外，pERC 認為未來可透過前瞻性地收集 brentuximab vedotin 在臨床實

際使用的效益來減少其臨床療效的不確定性，以進一步了解 brentuximab vedotin 真正的成本效益。

pERC 進一步與 pCODR 的省級諮詢小組討論有關 brentuximab vedotin 藥品費用與財務影響的議題，其內容與前述治療復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的情況相近。討論的議題包括適用治療的病人人數相當少，整體財務影響可能較小，然而有藥品剩餘而浪費的問題存在；此外，本品所需的整體靜脈注射時間較長，可能增加相關成本。在 SG035-0004 試驗中，21% 的病人出現第三或第四級的嗜中性白血球低下，可能因此衍生治療及處置嗜中性白血球低下合併發燒的醫療成本。pERC 也聽取 pCODR 省級諮詢小組說明復發的何杰金氏淋巴瘤病人對 CD30 的檢測需求，經討論後 pERC 認為 CD30 的免疫化學檢測多半在何杰金氏淋巴瘤罹病早期即已檢測過。

因此，pERC 最後建議若能透過藥價協議方式使 brentuximab vedotin 的成本效益改善至可接受的條件下，可將其收載用於治療先前至少接受一次多種藥物化療且 ECOG 體能狀態分數為 0 或 1 的全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人。

3. PBAC (澳洲)

(1) 復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤

至 2016 年 2 月 15 日止，查無澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 對於 brentuximab vedotin 用於復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的相關評估資料。

(2) 復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (sALCL)

澳洲藥物福利諮詢委員會 PBAC 於 2014 年 3 月[17]及 7 月[18]公告有關 brentuximab vedotin 治療復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤評估報告，報告中認為 brentuximab vedotin 雖非為一種符合成本效益之治療，但考量 brentuximab vedotin 對於臨床上全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人的治療具有相當成效，且目前沒有其他對於全身性退行分化型大細胞淋巴瘤更好的治療方式，故仍建議將 brentuximab vedotin 收載用於治療適合進一步接受以治癒為目的之救援治療的復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人，且僅限於化療高效基金 (Efficient Funding of Chemotherapy) 第 100 條條款 (Section 100) 下給付，並需確保本品不會被擴增用於第一線治療或用於何杰金氏淋巴瘤的治療。同時，PBAC 建議 brentuximab vedotin 可由化療高效基金第 100 條條款納入給付的情況應由澳洲衛生部在諮詢本品廠商、限制使用工作小組 (Restrictions Working Group)、及公眾服務部 (Department of Human Services) 後作最後決定。在 2014 年 7 月的廠商送件中，廠商雖降低了建議藥價，並依 PBAC 建議修訂了成本效

益評估模型，但 PBAC 認為可能的 ICER 值仍不符合成本效益，且該模式中的部份成本參數仍無法良好反映澳洲該群病人的情境。在此次的會議決議中 PBAC 對 brentuximab vedotin 用於 CD30 陽性全身性退化分化型大細胞淋巴瘤病人的建議給付規範為：

A. Brentuximab vedotin 之起始治療：

(A) 病人條件：

- i. 需在以治癒為目的下進行治療，且
- ii. 病人先前需已接受過適當的以治癒為目的之前線化療，且
- iii. 病人需證明為復發或對化療具頑固性之疾病狀態。

(B) 使用規範：需經過書面事先審查，且起始治療最多以 4 個療程為限。本品之使用適用特殊核價安排。

B. Brentuximab vedotin 之持續治療：

(A) 病人條件：

- I. 病人之疾病狀態不可為惡化狀態，且
- II. 病人過去需已通過使用本品之事先審查。

(B) 使用規範：需經過事先審查（可由電話申請），且病人終身最多以 16 個療程為限。本品之使用適用特殊核價安排。

2014 年 3 月及 7 月二次評議[17, 18]的經濟評估重點分別摘要如下：

PBAC 在 2014 年 3 月[17]所提出的評估報告中，提及廠商所估計的成本效益結果，其 ICER 值落在澳幣 45,000-75,000 元/QALY 之間。PBAC 的經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）針對廠商所提出的經濟模型，提出數點意見，並進行重新估算，修正後的 ICER 值落在澳幣 75,000 元-105,000 元/QALY 之間，因此 PBAC 認為 brentuximab vedotin 並不符合成本效益。

ESC 提出的意見包括：

- A. 此部分的經濟評估，其 brentuximab vedotin 治療效果的資料是以第 0004 號研究的 NSO 次族群中的 7 位病人觀察 36 個月後所蒐集的資料為主，而 PBAC 的經濟評估次委員會對於此部分的評估資料是否能將治療效果拉長到 20 年的評估期間仍有所質疑。
- B. 疾病惡化前和疾病惡化之成本有被納入廠商的評估模型中，但並未將使用 brentuximab vedotin 治療後所產生的衍生成本以及搶救化療（salvage chemotherapy）之成本納入考量。PBAC 提及廠商在次委員會之前曾提出上述提及的成本不應該直接計算在本研究的總成本內，但 PBAC 的經濟評估次委員會認為疾病進程各階段的發生機率本來就和 brentuximab vedotin 的治療效果有關，因此應該被考量在研究的總花費中才適當。

基於 ESC 提出的意見，PBAC 認為廠商所進行的分析應採以下參數值及假設重新估算：

- A. 最樂觀的臨床增加效果以及所有主要的花費皆納入模型；
- B. 接受廠商所提出的經濟模型假設中 brentuximab vedotin 共有 6.95 個療程；
- C. 接受建議者所提出的經濟模型假設中 20 年的評估期間；
- D. 應將疾病照護費用納入考量；
- E. 修正病人在進行多種藥物治療所需之花費中的住院病人及門診病人比例設定：廠商原來皆以住院病人進行成本估算，此假設並不合理，因為實際進行化療的期間不需要每天都住院，故重新設定為接受化療期間住院病人及門診病人各半的假設進行成本評估；

依據前述修正重新估算的 ICER 值落在澳幣 75,000-105,000 元/QALY 之間，PBAC 認為此值較接近現實狀況。

基於前述分析基礎，PBAC 進一步參考可提供豐富資訊的多變項敏感度分析結果，該分析納入的變項與假設包括：

- A. 採用 0004 號研究所觀察到之平均治療療程共 8.2 個療程；
- B. 10 年及 30 年的評估期間；
- C. 以 2013 Mak 的研究結果校正化癌回應率；
- D. 分別假設多種藥物化療是全以住院為基礎或以 eviQ 指引為基礎；

在上述的多因子敏感度分析下，ICER 值在澳幣 105,000-200,000 元/QALY 之間變動。根據上述之各項評估結果，PBAC 認為 brentuximab vedotin 在治療復發性或頑固性之全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人尚並不符合成本效益。PBAC 並表示，基於前述修正後的經濟模型下，brentuximab vedotin 的藥價若能降低而使 ICER 值落在澳幣 45,000 元-75,000 元/QALY 之間，則 brentuximab vedotin 可成為符合成本效益的治療選擇。

基於 2014 年 3 月[17]此份評議結果，廠商參考 PBAC 的意見調降藥價並修正其經濟評估模型，送交給 PBAC 進行再次評議，其結果於 2014 年 7 月[18]公布。在此次送件中，廠商重新提交的經濟模型簡要說明如下：

廠商重新提交的經濟模型係依據 2014 年 3 月評議中 PBAC 所建議的參數值及假設，但在疾病惡化後的治療成本參數則進一步進行修正，該部份的成本參數來源和前次相同，仍維持引用來自加拿大的成本研究，但採用不同的計算方式。對於廠商的分析，在 PBAC 會議前的意見回應 (pre-PBAC response) 認為廠商此次提出的成本計算方式並不適當，並提出另一個計算疾病惡化後的醫療成本之方式，這個方法將接受第一次救援之後的病人分成四種不同的治療路徑，分列其成

本及追蹤期間，再計算四種治療路徑的加權平均治療成本，然而，PBAC 認為此方法有重複加權的問題，因此 PBAC 最後改採 single all-inclusive 的加權模式，在每一個追蹤族群中給予一個合適的治療路徑，而此路徑中皆有所屬花費以及追蹤期間。PBAC 指出修正後的疾病惡化照護費用約為每 21 天澳幣 2,300 元。PBAC 認為這樣的加權方式可更合理的詮釋所引用的文獻，新修正後的經濟評估模型應採用此值作為基礎估計值。利用上述 PBAC 建議的加權模式所估計出的本品之 ICER 值落在澳幣 45,000 元-75,000 元/QALY 之間(查驗中心認為此數值可能為該報告之誤植，應為高於澳幣 75,000 元/QALY 之值)，故 brentuximab vedotin 仍非為一種具成本效益的治療方式。PBAC 認為此 ICER 值應為目前最接近真實情況的估計值，因此 PBAC 認為廠商此次送件所提出的建議藥價仍過高，仍需進一步降低藥價才可使 brentuximab vedotin 的 ICER 值降低至 45,000 元-75,000 元/QALY 之間。

此外，PBAC 會議前的意見回應對於疾病惡化後的成本參數還提出其他意見，PBAC 會議前的意見回應認為經濟評估模式中所引用的加拿大成本研究係根據大 B 細胞淋巴瘤 (large B-cell lymphoma) 病人所進行研究，可能無法適當反映本次適應症病人群的成本，由於二者具有不同疾病的特徵形態、不同的族群人口學特徵以及疾病花費，可能因此而有高估成本的可能性。

PBAC 認為在此次再送件的申請中，影響經濟評估結果的關鍵因素為疾病惡化後的治療費用計算，雖然在此次討論中提出了許多不同的計算方式，PBAC 也選擇其中一種加權計算方式 (single all-inclusive 加權模式)，但由於這些成本參數的來源皆為來自加拿大的大 B 細胞淋巴瘤病人之成本研究，可能無法良好的反映澳洲全身性退化分化型大細胞淋巴瘤病人疾病惡化後的醫療費用，因此 PBAC 認為對於此群病人疾病惡化後的醫療費用參數仍須藉由來自澳洲相關病人群的成本研究，配合 single all-inclusive 加權方法計算，才可得到較合理的成本參數值以重新估算本品之 ICER 值。這樣的評估可能需要廠商重新提交 major re-submission，而此次廠商的送件資訊不足以送交 PBAC 程序中的獨立審查 (Independent Review)。

4. NICE (英國)

(1) 復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤

英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 目前已受理 brentuximab vedotin 用於復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的相關評估資料，預計 2016 年 7 月發布評估報告，目前查無其他相關評估資料。

(2) 復發或頑固型全身性退化分化型大細胞淋巴瘤 (sALCL)

至 2016 年 2 月 15 日止，於 NICE 網站查無 brentuximab vedotin 用於復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤的相關評估資料。此外，本品已獲得英國國家癌症藥物基金（National Cancer Drug Fund）^b 的補助。

5. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

SMC 在 2014 年 9 月 5 日公布 brentuximab vedotin 的評估報告[19]，在極端孤兒藥審理過程（ultra-orphan process）下進行本品的評議，最終評議結果建議蘇格蘭 NHS 收載 brentuximab vedotin 用於已接受自體幹細胞移植、或先前已接受至少兩種治療但無法使用自體幹細胞移植或多重藥物化療之復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤成人病患。廠商此次提出的申請除了前述獲得給付的適應症外，還包括復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤，但因廠商於送件資料中未提供此適應症的相關證據，SMC 因此無法進一步進行評議，故不建議 brentuximab vedotin 給付在復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人中。

由於此評估決議係基於極端孤兒藥(ultra-orphan drug)決策架構，在此架構下包含了六個主要的考量面向，包括疾病特性、新科技帶來的影響、成本效益(value for money)、病人與臨床醫師的參與、療效對病人健康以外帶來的影響、對NHS及個人社會服務的財務影響等。以下就成本效益部份的內容進行摘要說明：

廠商提出一份成本效用分析以評估 brentuximab vedotin 用於治療已接受自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤成人病患的成本效益，比較的治療策略包括(a)化療+/-放療及(b)化療+/-放療且有意圖進行異體幹細胞移植等二種治療策略。由於化療時可能會使用不同的藥品組合，因此廠商參考專家意見計算不同化療藥品組合的加權治療成本。在基礎情境下，廠商假設接受 brentuximab vedotin 治療的病人不會繼續進行異體幹細胞移植。

廠商所提出的經濟模型主要架構包括無惡化狀態、惡化、及死亡，模型假設病人起始年齡為 31 歲，開始進行終身追蹤。模式中主要參數資料是來自樞紐試驗，brentuximab vedotin 組的無惡化存活率參數結合樞紐試驗及其外推估計。在只接受化療+/-放療的比較組，其無惡化存活率參數來自的估計是使用樞紐試驗中 57 位病人最近一次接受自體幹細胞移植後的追蹤資料。而在接受化療+/-放療

^b英國癌症藥物基金（National Cancer Drugs Fund）用於負擔英格蘭國民健康服務（National Health Service, NHS）不予以支付的癌症藥物費用，包括未核可或未受英國NICE推薦的癌症藥物。藥物支付清單（National Cancer Drugs Fund List）視NICE 收載藥物的情況而變更，基金可負擔時間長度則視經費狀況，目前每年約有2億英鎊。

且有意圖或是已經進行異體幹細胞移植的比較組，其無惡化存活率則來自其他文獻。在存活率參數部份，brentuximab vedotin 組是直接從樞紐試驗裡病人服用 brentuximab vedotin 後所可蒐集到的追蹤時間進行外推估計，而在另兩個比較組的存活率參數則來自其他觀察性研究，並經過校正後反映與樞紐試驗在病人基本特性上的差異。在進行外推時採用的主要假設為，接受 brentuximab vedotin 治療的目標族群自 3.7 年後即與接受異體幹細胞的病人具有相同的疾病惡化風險，直到 5.2 年為止，之後則讓所有的病人都具有相同的惡化風險。

經濟模型中各健康狀態的效用值及不良事件的副效用之效用遞減來自 vignet 研究。醫療資源耗用包括疾病測及後續治療均納入分析，參數則來自多個不同的來源。

廠商的基礎值分析結果顯示，在不適合接受異體幹細胞移植的病人族群中，brentuximab vedotin 相較於接受化療+/-放療的 ICER 值為英鎊 43,731 元/QALY(可增加 1.41 個 QALY，並增加英鎊 61,749 元)。對於適合接受異體幹細胞移植的病人族群，brentuximab vedotin 相較於化療+/-放療且有意圖進行異體幹細胞移植之治療策略而言，brentuximab vedotin 可額外增加 0.68 個 QALY 且總成本減少 7,393 英鎊，具有成本效益的絕對優勢，主要原因是進行異體幹細胞移植所需的花費較高。另外在適合接受異體幹細胞移植的病人族群中，若與僅接受化療+/-放療治療相比，brentuximab vedotin 的 ICER 值與不適合接受異體幹細胞移植的病人族群時相同，均是 43,731 英鎊/QALY。

在廠商進行的敏感度分析中，brentuximab vedotin 在與含異體幹細胞移植的治療相較時均維持成本效益的絕對優勢；但在與接受化療+/-放療相比較時，在適合接受異體幹細胞移植的病人族群中，brentuximab vedotin 的 ICER 值極易受到 brentuximab vedotin 組接受異體幹細胞移植的比例而影響，當該比例由基礎情境的 0% 分別增加至 8% 及 18% 時，ICER 值分別增加至 50,964 英鎊/QALY 及 60,005 英鎊/QALY，對於此，SMC 的新藥委員會 (New Drugs Committee) 認為模式中應假設一定比例的病人會也接受異體幹細胞移植。另外，相較於接受化療+/-放療，若進一步改變無惡化存活和整體存活率的外推估計值，則 ICER 值會進一步增加至 56,000 英鎊/QALY 至 68,000 英鎊/QALY 之間；若同時考量各種具不確定性的參數，如病人體重、獨立評估結果的使用、較差的長期療效參數假設、brentuximab vedotin 組接受異體幹細胞移植的比例等，ICER 值增加至 83,730 英鎊至 118,909 英鎊/QALY 之間。

上述分析結果顯示相較於僅接受化療+/-放療，brentuximab vedotin 每增加一個 QALY 所需花費的成本相當高，且分析結果存在很多的不確定性。此外，前述分析中因療效缺乏直接比較的資料，因此對於增益效果以及外推效果產生了不確定性。

另外，廠商的經濟評估分析並未針對無法接受自體幹細胞移植治療的病人群進行分析，廠商希望可運用前述分析來推論至該族群。由於無法接受自體幹細胞移植治療病人群的資料相當稀少，因此若用此研究的資料來作替代或許還算合理，但應注意無法接受自體幹細胞移植治療病人群的預後可能更差，但同時因治療時間較短，治療成本也會較低。

SMC 委員會在考量了 brentuximab vedotin 的各項證據及前述極端孤兒藥決策架構下的各個考量面向，並應用了合適的 SMC 修正因素 (SMC modifiers) 後，委員會認為目前只有 brentuximab vedotin 對於復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的治療能有顯著的改善，且除可延長病人的預期壽命，亦可增加病人的生命質量，另雖然在經濟評估上的不確定較大，但 brentuximab vedotin 作為一個孤兒藥，在相關資料取得的侷限上，就目前的結果上看來是可以接受的，故決議將該藥品納入收載給付，有限制的在蘇格蘭使用。

6. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/ 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：patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or with systemic anaplastic large cell lymphoma 排除條件：無
Intervention	brentuximab vedotin
Comparator	-
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis,

	cost studies.
--	---------------

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 2 月 15 日進行搜尋，以 brentuximab vedotin 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、Cochrane、PubMed、及 Embase 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，除 Embase 外無查獲任何 brentuximab vedotin 相關經濟評估文獻，在 Embase 資料庫則查獲 53 篇文獻，經進一步閱讀標題與摘要後，尋獲 4 篇探討 brentuximab vedotin 用於何杰金氏淋巴瘤病人的成本效益研究 [27-30]，但探討的病人群略有不同，其中 2 篇的研究目的在於了解何杰金氏淋巴瘤病人在接受自體幹細胞移植後隨即使用 brentuximab vedotin，對於降低未來疾病惡化風險的成本效益 [27, 28]，因治療目標族群與廠商本次建議給付適應症不同，故不在此加以說明，另外 2 篇研究與廠商本次建議給付適應症相近 [29, 30]，分別為瑞典情境及中美洲墨西哥及委內瑞拉情境下作的成本效益分析，皆由本品廠商所進行的研究，然而這 2 篇研究僅刊登其研究摘要，並無全文可供閱覽，故許多研究細節無法呈現，使查驗中心無法進一步進行評論。以下僅將這 2 篇研究的內容與結果摘要說明：

在瑞典情境下的研究 [29] 探討 brentuximab vedotin 用於復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤的病人，相較於標準化療組合或異體幹細胞移植治療的成本效益。該研究採用社會觀點，同時納入生產力損失成本，所有的流行病學及成本參數皆來自瑞典的數據，追蹤期間為終身，成本與效益皆採 3% 折現。結果顯示相較於異體幹細胞移植，brentuximab vedotin 為具成本效益絕對優勢，若與化療相比其 ICER 值為 419,000 瑞典克朗/QALY（約 47,000 英鎊），低於瑞典的成本效益閾值，因此作者認為 brentuximab vedotin 在瑞典為具成本效益的治療選擇。惟該篇研究對於病人群僅說明為復發或頑固型何杰金氏淋巴瘤的病人，未說明是否限定在已接受過自體幹細胞移植的病人群中。

另一篇在墨西哥及委內瑞拉情境下作的成本效益分析研究 [30]，探討 brentuximab vedotin 用於已接受過自體幹細胞移植或 2 種化療的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤的病人，相較於其他治療（包含 64% 化療、29% 異體幹細胞移植、及 8% 自體幹細胞移植）的成本效益。療效參數來自國際臨床試驗，直接醫療成本來自當地及 WHO-CHOICE，流行病學參數因缺少該國本土資料而仍採用他國資料。結果顯示 brentuximab vedotin 在墨西哥及委內瑞拉的 ICER 值分別為 38,614 美元/QALY 及 57,854 美元/QALY。作者認為 brentuximab vedotin 在墨西哥及委內瑞拉為具成本效益的治療選擇，尤其是在罕藥領域。

7. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者於 2015 年 3 月 12 日透過 Pubmed 與 Embase 資料庫以關鍵字搜尋，在 Embase 尋獲 38 文獻，在檢視標題與摘要後納入 3 篇研究[27, 29, 30]，其中 1 篇研究[27]之治療地位與本次申請給付適應症不符，另外 2 篇[29, 30]則已於前節予以說明，故不在此贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

1. 復發或頑固型 CD30+何杰金氏淋巴瘤

根據癌症登記年報的資料顯示[4]，2011 年新確診為何杰金氏淋巴瘤的癌症病人共 166 位，其中男性共 103 位，女性共 63 位，其總發生個案數分別占該年度全部惡性腫瘤發生個案數以及全部惡性淋巴瘤發生個案數的 0.18%與 5.59%；就發生率排名於男性為第 28 位、女性則為第 29 位；死亡率的排名於男性為第 35 位、女性為第 39 位。在醫療財務風險上，全民健康保險在 2013 年門、住診合計(包括急診)醫療費用(點數)統計，所支出在何杰金淋巴瘤的點數約在 1 億 1,000 萬點到 1 億 2,000 萬點之間[31]。

2. 復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (r/r sALCL)

根據癌症登記年報的資料顯示[4]，無法查詢到完全符合本品適應症的流病相關訊息，又復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤為非何杰金氏淋巴瘤的一種，故僅就最接近之適應症相關數據做為分析參考。2011 年新確診為非何杰金淋巴瘤的癌症病人共 2,095 位，其中男性共 1,163 位，女性共 932 位，其總發生個案數分別占該年度全部惡性腫瘤發生個案數以及全部惡性淋巴瘤發生個案數的 2.26%與 71.4%；就發生率排名於男性為第 12 位、女性則為第 11 位；死亡率的排名於男性為第 9 位、女性為第 10 位。在醫療財務風險上，全民健康保險在 2013 年門、住診合計(包括急診)醫療費用(點數)統計亦未有完全可對應之適應症，故暫以其他淋巴組織之惡性腫瘤作為代表，該統計之資料顯示支出在其他淋巴組織之惡性腫瘤的點數約在 20 億 4,000 萬點到 20 億 5,000 萬點之間[31]。

(二)核價參考品之建議

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。但若本品尚不能稱為第一類新藥，則查驗中心建議其

核價參考品選擇之考量如下列說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 L01XC12 [12]，屬其他抗腫瘤藥物類(L01X, other antineoplastic agents)的單株抗體「L01XC, monoclonal antibodies」類，ATC 前五碼相同的藥品共有 20 個成分（除本案申請藥物外，尚有 edrecolomab、rituximab、trastuzumab、gemtuzumab、cetuximab、bevacizumab、panitumumab、catumaxomab、ofatumumab、ipilimumab、pertuzumab、trastuzumab emtansine、obinutuzumab、dinutuximab、nivolumab、pembrolizumab、blinatumomab、ramucirumab、necitumumab）。同屬於此類的藥品中已有 4 種成分已與我國取得許可證並得到健保收載，包括 rituximab (L01XC02)、trastuzumab (L01XC03)、cetuximab (L01XC06) 及 bevacizumab (L01XC07) [11]。但上述之藥品，未用於治療與本品相同之適應症，故皆非合適的核價參考品選項。因此，查驗中心認為本品無合適之核價參考品。

(三)財務影響

本案建議者在 2015 年 6 月提出本品納入健保後的財務影響分析後，另於 2015 年 12 月再次提出更新後的財務影響分析，依據本案建議者更新後財務影響分析，本品若依其建議給付條件收載用於治療以下三種病人群，包括已接受自體幹細胞移植 (ASCT) 的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤 (HL) (以下簡稱為已接受 ASCT 之 HL)、無法使用自體幹細胞移植或多重藥物化療且先前至少已接受兩種治療的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤 (以下簡稱為不適合接受 ASCT 之 HL)、及復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤 (以下簡稱為 sALCL)，預估本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年約有 30 名至近 50 名病人使用 brentuximab，每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。

以下為建議者推估財務影響之過程與使用之假設：

1. 臨床地位：建議者認為本品納入健保後將取代現有的化療藥品治療，不同病人族群接受的化療藥品組合略有不同。此外，接受本品或化療藥品治療，亦會影響未來接受異體幹細胞移植治療的機率，建議者亦將異體幹細胞移植治療納入分析。在取代化療藥品治療的部份，各病人族群的化療藥品組合如下。
 - (1) 已接受 ASCT 之 HL 病人：本品將取代 ICE (ifosfamide、carboplatin、etoposide)、ESHAP (etoposide、cisplatin、methylpredisone、cytarabine) 及

- DHAP (dexamethasone、cisplatin、cytarabine) 之市場；
- (2) 不適合接受 ASCT 之 HL 病人：本品將取代 ICE、ESHAP 及 CVP (cyclophosphamide、cinvristine、prednisolone) 之市場；
- (3) sALCL 病人：本品將取代 ICE、ESHAP 及 DHAP 之市場。

2. 可能市場推估：

在復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人數部份，建議者透過衛生福利部國民健康署之癌登線上互動查詢系統及 2012 年癌登報告，取得 2002 年至 2012 年何杰金氏淋巴瘤歷年之新發個案數，以此推估 2016 年至 2020 年之何杰金氏淋巴瘤新發病人數每年約為 200 人，逐年緩慢增加。再援引國外文獻資料，取得典型何杰金氏淋巴瘤病人比例 (約 95%)、CD30 陽性率 (約 98.4%)、第一線化療失敗率 (約 21%) 等，以推估第一線化療失敗需要接受自體幹細胞移植的病人數。接著藉由國內臨床醫師問卷調查取得的專家意見，推估其中約 67% 病人將接受自體幹細胞移植，其餘 33% 無法接受自體幹細胞移植。再由國外文獻資料取得自體移植後復發比例及第二線化療失敗率，來分別計算接受自體幹細胞移植後復發的人數及無法接受自體幹細胞移植而接受第二線化療後復發的人數。除了前述新發個案的人數推估，建議者另外透過無惡化存活曲線與整體存活曲線間面積及病人最長復發時間來推算在過去已復發且仍存活的盛行個案數，並假設盛行個案將平均分散在未來五年接受本品或化療藥品的治療。

在復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人數部份，建議者透過 2008-2012 年癌登報告，取得退行分化型大細胞淋巴瘤歷年新發個案數，以此推估 2016 年至 2020 年之退行分化型大細胞淋巴瘤新發病人數，每年約為 30-40 人，逐年緩慢增加。再援引國外文獻資料，取得其中全身性退行分化型大細胞淋巴瘤比例 (82%)、復發比例 (49%)，來推估每年復發的全身性退行分化型大細胞淋巴瘤新增個案數。再以與何杰金氏淋巴瘤病人相近的方式推算在過去五年內已復發且仍存活的盛行個案數，並假設盛行個案將平均分散在未來五年接受本品或化療藥品的治療。

依據前述步驟將各年度符合各病人群條件的新個案與盛行個案相加，即為本品在各病人群的目標治療人數，其結果如下。

- (1) 已接受 ASCT 之 HL 病人：每年近 20 人。
- (2) 不適合接受 ASCT 之 HL 病人：每年約有 10 人。
- (3) sALCL 病人：每年近 20 人。
3. 市場滲透率：建議者預估本品納入健保後的第一年至第五年，市占率自 70% 逐漸增加至 90%。本品在三種病人群之逐年市占率皆相同。各化療藥品組合會在原情境下的市占率則依據專家意見進行假設，並假設本品納入健保後取

代各化療藥品組合的機會是均等的。

4. 本品每人藥費：建議者以 63 公斤成人做為估算基礎，依仿單建議每公斤 1.8 mg 的劑量需 113.4 mg，本品包裝為 1 小瓶 50 mg，需 2.3 小瓶，建議者考慮藥品浪費的問題，以 3 小瓶作為每人每療程藥費的估算基礎。在每年藥費的估算上，建議者在二次財務影響分析採用不同的治療療程數假設，前次採用臨床試驗中病人實際接受的平均治療療程數，此次則採用無惡化存活期來作為治療的預期時間。以下為建議者對各病人族群所採用的療程數及每人藥費。
 - (1) 已接受 ASCT 之 HL 病人：每人療程數由 9.7 療程改為 8.2 療程。
 - (2) 不適合接受 ASCT 之 HL 病人：每人療程數由 8.5 療程改為 8.2 療程。
 - (3) sALCL 病人：每人療程數由 8.2 療程改為 19.4 療程。

5. 取代藥品治療之藥費：建議者以各化療藥品組合之健保給付價格、仿單建議劑量、及來自國內臨床醫師問卷調查取得對各治療的平均療程數之專家意見，求取各病人族群接受化療藥品的每人藥費。
 - (1) 已接受 ASCT 之 HL 病人：依市場占有率加權平均後之每人藥費約為 10 萬 2 千元。
 - (2) 不適合接受 ASCT 之 HL 病人：依市場占有率加權平均後之每人藥費約為 9 萬 2 千元。
 - (3) sALCL 病人：依市場占有率加權平均後之每人藥費約為 9 萬 3 千元。

6. 其他醫療費用改變：建議者另外納入本品及其他化療藥品治療所需的其他治療相關的處置費用與放射線治療費用，部份病人並納入後續異體幹細胞移植費用、及數種可能併發症的治療照成本。
7. 風險分攤計畫：建議者提出依據第四療程時疾病惡化情形來訂定風險分攤計畫，HL 病人在第 4 療程時疾病惡化率為 18%，sALCL 則為 16%。
8. 財務影響：依據上述各假設與步驟，建議者推估本品納入健保後第一年到第五年間，合計每年約有 30 名至近 50 名病人使用 brentuximab，每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。
9. 敏感度分析：建議者針對幾項參數假設的不確定性進行敏感度分析，包括本品治療之目標病人數、相對劑量強度 (Relative dose intensity)、是否考量藥物浪費、異體幹細胞移植比例、幹細胞移植成本、以及本品的市占率假設等。分析結果顯示藥物浪費及目標病人數等二個因子的不確定性對財務影響分析結果有較大的影響。

整體而言，對於建議者的財務影響分析，查驗中心認為，建議者在 2015 年 6 月提出本品納入健保後的財務影響分析中，針對三個病人族群均分別提出完整的財務影響分析報告，對財務影響分析的研究架構、方法與步驟、參數引用來源、假設依據、分析結果等，皆有詳細而清楚的說明，同時附上引用的文獻全文及 Excel 試算表以利查驗中心驗證之進行，然而，其中數個參數假設來自國內臨床醫師問卷調查，但因缺少對該調查內容的說明，因此較難評斷其信效度，使病人數推估具有不確定性。全身性退行分化型大細胞淋巴瘤因癌登統計年數較短且發生率趨勢波動較大，使未來全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人數的推估亦具有不確定性。此外，本品在臨床試驗中的實際使用療程數與疾病無惡化期間具有一定程度的差異，使本品在我國實際使用時的療程數具有不確定性，因而使本品藥費及財務影響具有不確定性。另外，在建議者於 2015 年 12 月提出的財務影響分析中，有諸多分析結果數據有誤植或計算錯誤的問題，且對風險分攤計畫的細節並未加以說明，且查驗中心認為第 4 療程時疾病惡化率的比例可能具有不確定性，因此使風險分攤的實際比例具有不確定性。

查驗中心對建議者所提出的財務影響分析的評論細節如下：

1. 臨床地位：查驗中心認為建議者對本品在三個病人族群的臨床地位假設應屬合理。
2. 可能市場推估：查驗中心認為建議者本品在三個病人族群的假設應屬合理，然而在復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人數部份，因癌登報告自 2008 年起才開始針對退行分化型大細胞淋巴瘤提供歷年新發個案統計數據，且發生率趨勢波動較大，使得未來可能病人數的推估具有較高之不確定性。另外，部份參數（包括第一線化療失敗可否接受自體幹細胞移植的比例）來自經由國內臨床醫師問卷調查取得的專家意見，建議者雖提供其問卷內容，但對於該調查的研究設計如取樣方法與調查人數等，則未加以說明，因此對該專家意見的信效度較難掌握，也使得可能病人數的推估具有不確定性。
3. 市場滲透率：查驗中心認為建議者對本品未來市占率假設應屬合理。
4. 本品每人藥費：查驗中心認為建議者對本品每人藥費的估算，在建議劑量、及考慮藥品浪費等假設應屬合理，但在治療療程數的假設上則可能需要商榷，且與給付規定對停藥規範的訂定有關。表三為建議者分別於前後二次財務影響分析時所採用的療程數假設，二者差異極大。

表三、建議者前後二次財務影響分析採用的本品治療療程數假設

病人群	建議者前次分析	建議者此次分析
已接受 ASCT 之 HL 病人	9.7 療程	8.2 療程
不適合接受 ASCT 之 HL 病人	5.3 療程	8.2 療程
sALCL 病人	8.2 療程	19.4 療程

查驗中心檢視本品之臨床試驗設計與結果（見表四），在已接受 ASCT 之 HL 病人中，在病人最多接受 16 療程治療的試驗設計之下，無惡化存活期中位數為 8.13 療程，而病人實際接受治療療程中位數則為 9 療程；在 sALCL 病人中，同樣在病人最多接受 16 療程治療的試驗設計之下，無惡化存活期中位數為 19.3 療程，而病人實際接受治療療程中位數則僅有 7 療程，二者有相當大的差異；另外，不適合接受 ASCT 之 HL 病人則因未被納入臨床試驗中，故未列出。基於本品臨床試驗之結果，查驗中心認為建議者於此次分析以 19.4 療程作為 sALCL 病人接受本品治療的療程數預估可能為高估，因此可能高估 sALCL 病人的每人本品藥費及財務影響。

表四、本品臨床試驗中病人接受治療療程中位數及無惡化存活期中位數

病人群	接受治療療程中位數	無惡化存活期中位數
已接受 ASCT 之 HL 病人	9 療程	8.13 療程
sALCL 病人	7 療程	19.3 療程

5. 取代藥品治療之藥費：查驗中心認為建議者對取代藥品治療藥費推估所作的假設應屬合理，惟各治療的平均療程數係來自國內臨床醫師問卷調查，因缺少對其研究內容的說明，具有不確定性。
6. 其他醫療費用改變：查驗中心認為建議者對其他醫療費用改變的假設應屬合理，但其中部份醫療處置的頻率等假設係來自國內臨床醫師問卷調查，因缺少對其研究內容的說明，具有不確定性。
7. 風險分攤計畫：建議者於此次申請中提出依據第四療程時疾病惡化情形來訂定風險分攤計畫，但僅簡要說明依據臨床試驗結果 HL 病人及 sALCL 在第 4 療程時疾病惡化率分別為 18% 及 16% 來計算出年度風險分攤比例為 5.6%，並未對實際作法進行較詳細的說明。查驗中心依建議者提供之風險分攤金額回推建議者所提出的風險分攤計畫可能指在第 4 療程時若發生疾病惡化者，前 4 療程的本品藥費由建議者來分攤，由此推算，建議者在 HL 病人中的風險分攤比例約為 8.8%，在 sALCL 病人中的風險分攤比例則約為 3.3%，所有病人之平均為 5.6%。查驗中心認為建議者應對其提出的風險分攤計畫細節再加以說明，例如實際執行該計畫時係依據個別病人實際的惡化情形來決定該名病人的藥費是否由建議者分攤，或是直接以臨床試驗結果事先設定建議者風險分攤比例，所有接受本品治療的病人建議者皆以 5.6% 比例進行藥費分攤。此外，查驗中心檢視臨床試驗結果，發現不論是 HL 病人或 sALCL 病人在第 4 療程的疾病惡化比例變動較大，以 HL 病人為例，在第 4 療程之初，疾病惡化率僅約 4%，但在接近第 4 療程結束時，疾病惡化率開始快速增加直至第 5 療程結束時才較穩定，此時疾病惡化率以達 20%，因此，查驗中心認為第 4 療程時疾病惡化率的比例可能具有不確定性。
8. 財務影響：查驗中心檢視建議者提供的財務影響分析，發現建議者在 2015 年 12 月提出的財務影響分析中，有諸多分析結果數據有誤植或計算錯誤的問

題，例如建議者附件一之表三至表六的新藥年度藥費財務影響預估值、表六及表七的被取代藥品費用節省及新藥年度藥費財務影響預估、及表十的各項數值等皆有誤植或計算錯誤的問題。查驗中心校正建議者誤植或計算錯誤後的財務影響分析結果如表五。經過校正後，本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 2.0 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。

表五、查驗中心校正後†本品第一年至第五年之財務影響分析

項目	已接受 ASCT 之 HL 病人 (元)	不適合接受 ASCT 之 HL 病人 (元)	sALCL 病人 (元)	合計 (元)
本品藥費—無風險分攤計畫				
(1) 無風險分攤計畫	約 3,600 萬~5,200 萬	約 2,100 萬~3,300 萬	約 7,700 萬~1.2 億	約 1.3 億~2.1 億
(2) 有風險分攤計畫	約 3,300 萬~4,700 萬	約 1,900 萬~3,000 萬	約 7,400 萬~1.2 億	約 1.3 億~2.0 億
被取代藥品治療之費用節省	約 100 萬~200 萬	約 100 萬~100 萬	約 100 萬~200 萬	約 300 萬~400 萬
被取代非藥品治療之費用節省	約 1,000 萬~1,400 萬	約 200 萬~200 萬	約 500 萬~700 萬	約 1,600 萬~2,400 萬
隨新藥衍生的其他醫療費用改變	約 100 萬~200 萬	約 200 萬~400 萬	約 900 萬~1,300 萬	約 1,200 萬~1,900 萬
財務影響預估				
(1) 無風險分攤計畫				
健保藥費觀點	約 3,500 萬~5,000 萬	約 2,000 萬~3,200 萬	約 7,600 萬~1.2 億	約 1.3 億~2.0 億
健保總額觀點	約 2,700 萬~3,800 萬	約 2,100 萬~3,300 萬	約 7,900 萬~1.3 億	約 1.3 億~2.0 億
(2) 有風險分攤計畫				
健保藥費觀點	約 3,200 萬~4,500 萬	約 1,900 萬~2,900 萬	約 7,300 萬~1.2 億	約 1.2 億~2.0 億
健保總額觀點	約 2,300 萬~3,400 萬	約 2,000 萬~3,000 萬	約 7,600 萬~1.2 億	約 1.2 億~1.9 億

†對建議者誤植或計算錯誤進行校正

七、經濟評估結論

1. 建議者所遞送的國內經濟學研究結果顯示，對於已接受自體幹細胞移植之復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤成人病患，若不考慮藥物浪費，在健保署觀點下 brentuximab 相較於各化療組合的 ICER 值約為 168 萬/QALY，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 138 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 275 萬/QALY。對於復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病患，若不考慮藥物浪費，在健保署觀點下 brentuximab 相較於各化療組合的 ICER 值約為 78 萬/QALY，若納入生產力損失而以社會觀點而言，本品之 ICER 值約為 43 萬/QALY。若考慮 brentuximab 藥物浪費的問題，則其 ICER 值在健保署觀點之下增加至 104 萬/QALY。建議者並未針對無法使用自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人進行成本效益的探討。
2. 查驗中心認為建議者採用的模型結構清楚，各參數的來源與假設依據多有清楚說明，醫療成本部份採用適當的本土參數，在此部份應可反應我國情境，然而仍有以下幾項限制或有疑義之處，包括未針對無法使用自體幹細胞移植的復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人進行探討、未說明來自國外文獻的療效安全性及效用等參數於我國的適用性、基礎情境未考慮 brentuximab 的藥品浪費問題等，查驗中心評估該報告整體品質良好，提供決策參考資訊尚稱充分。
3. 加拿大、澳洲及英國之 HTA 組織中，在復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤部份僅有加拿大 pCODR 已對本品進行評估，而在復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤部份，加拿大 pCODR 及澳洲 PBAC 皆曾對本品進行評估，以上評估結果皆認為本品具臨床療效但並不符合成本效益，澳洲最後仍建議給付本品用於復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤，加拿大則建議在透過藥價協議方式改善成本效益至可接受的條件下納入給付本品用於復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤及復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤，但其中復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤部份僅限於用以治療已接受自體幹細胞移植卻復發的病人，對於無法接受自體幹細胞移植且先前至少已接受兩種治療而失敗的何杰金氏淋巴瘤病人，則因缺少臨床療效證據，不建議將本品納入給付。
4. 蘇格蘭 SMC 曾於 2014 年 9 月公布本品用於復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤病人的評議結果，而復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤部份則因廠商未提供相關證據而未繼續進行評估。SMC 以極端孤兒藥審理過程 (ultra-orphan process) 進行本品的評議，雖然經濟評估結果具高度不確定性且不符合成本效益，但最終評議結果 SMC 仍建議蘇格蘭 NHS 收載本品用於已接受自體幹細胞移植、或先前已接受至少兩種治療但無法使用自體幹細胞移植或多重藥物化療之復發或頑固型 CD30 陽性何杰金氏淋巴瘤成人病

患。

5. 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。查驗中心另依一般核價參考品選擇原則檢視本品之可能參考品，在考量 ATC 分類及臨床治療地位後，查驗中心認為目前並無合適之藥品可作為 brentuximab 之核價參考藥品。
6. 本案建議者在 2015 年 6 月提出本品納入健保後的財務影響分析後，另於 2015 年 12 月再次提出更新後的財務影響分析，依據本案建議者更新後財務影響分析，本品若依其建議給付條件收載此次申請的所有病人族群，預估本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年約有 30 名至近 50 名病人使用 brentuximab，每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。
7. 對於建議者的財務影響分析，查驗中心認為，建議者在 2015 年 6 月提出本品納入健保後的財務影響分析架構清楚，說明大多詳細而完整，然而，在建議者於 2015 年 12 月提出的財務影響分析中，有諸多分析結果數據有誤植或計算錯誤的問題，惟經過查驗中心校正後，對結果影響不大。查驗中心校正後推估，本品納入健保後之第一年到第五年間，合計每年藥費約為 1.3 億元至 2.1 億元，在建議者提出的風險分攤計畫之下，本品每年藥費減為 1.3 億元至 2.0 億元，進一步扣除取代其他化療藥品治療而節省的藥費後，本品將為健保增加 1.2 億元至 2.0 億元的藥費支出，若進一步考慮對其他非藥品治療及其他醫療費用改變的影響後，本品整體將為健保增加 1.2 億元至 1.9 億元的健保預算支出。此外，前述分析仍存有幾個疑義而使結果具不確定性，包括病人數推估過程數個參數假設來自國內臨床醫師問卷調查，但因缺少對該調查內容的說明，因此較難評斷其信效度，而復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤因癌症統計年數較短且發生率趨勢波動較大，使全身性退行分化型大細胞淋巴瘤病人數的推估亦具有不確定性。本品在臨床試驗中的實際使用療程數與疾病無惡化期間具有一定程度的差異，使本品在我國實際使用時的療程數具有不確定性，因而使本品藥費及財務影響具有不確定性。

參考資料

1. Multiple myeloma.
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/384497465-4/1384278154?type=med&eid=9-u1.0-_1_mt_1014670. Accessed Sep. 22, 2015.
2. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management.
<http://www.mdconsult.com/das/article/body/384911448-6/jorg=clinics&source=&sp=20830266&sid=0/N/651261/1.html?issn=0033-8389>. Accessed Sep. 22, 2015
3. 漫談淋巴瘤(Lymphoma) 國家衛生研究院電子報 第44期
4. 國健署癌症登記年報癌症登記線上互動查詢系統. 國民健康署.
<https://cris.bhp.doh.gov.tw/>. Accessed Oct 1, 2015.
5. Ait-Tahar, K., et al., *Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk*. Blood, 2010. 115(16): p. 3314-9.
6. Hodgkin Lymphoma, NCCN Guidelines: Version 2.2014
7. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine* 1996;335(2): 91-97.
8. Connors, J.M., *State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. 23(26): p. 6400-8.
9. 蘇益仁, REAL/WHO淋巴瘤的分類 臺灣癌症臨床研究合作組織通訊 第三十四期
10. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol. 2007 May;127(5):707-22
11. 衛生福利部食品藥物管理署. 藥物許可證暨相關資料查詢作業.
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(ayn1wa451yigzi55mb2gkb45))/H0001.aspx)
(Accessed Oct. 01, 2015)
12. WHO ATC/DDD Index 2015. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed Oct. 01, 2015)
13. 中央健保局健保用藥品項查詢
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851 (Accessed Oct. 01, 2015)
14. 全民健康保險藥品給付規定. 行政院衛生署中央健康保險局. 健保局網頁最新版.
(Accessed Oct. 01, 2015)
15. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report_Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. August 29, 2013
16. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report_Brentuximab Vedotin (Adcetris) for systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. December 5, 2013

17. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT for brentuximab vedotin, 50 mg injection, 1 x 50 mg vial Adcetris® (Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd). March 2014
18. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT for brentuximab vedotin, 50 mg injection, 1 x 50 mg vial Adcetris® (Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd). July 2014
19. brentuximab vedotin (Adcetris®) 50mg powder for concentrate for solution for infusion SMC No. (845/12)
20. Younes A, Gopal AK, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
21. Ajay K. Gopal, Robert Chen, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 19 February 2015, volume125, number 8
22. Pro B, Advani R, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
23. Bonthapally V, Yang H, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1377-89.
24. Bonthapally V, Wu E, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin.* 2015 May;31(5):993-1001.
25. Qing-Ming Yang; Jung Yong Hong; et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *OncoTargets & Therapy*;2014, Vol. 7, p1717-1722
26. Ogura M, Tobinai K, et al. Phase I/ II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2014 Jul;105(7):840-6
27. Ramsey SD, Roth J, Carlson J. Estimated cost-effectiveness of brentuximab vedotin vs. Best supportive care following autologous stem cell transplant in hodgkin's lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015;21:2 Suppl.1 (S146).
28. Roth JA, Carlson JJ, Ramsey SD. Cost-effectiveness assessment of brentuximab vedotin to prevent progression following autologous stem cell transplant in hodgkin lymphoma in the united states. *Blood* 2014; 124:21.
29. Engstrom A. The cost-effectiveness of brentuximab vedotin in hodgkin lymphoma in Sweden. *Value in Health* 2014; 17:7 (A639).
30. Meza-Torres B, Gay JG, Jakouloff DE. Cost-effectiveness evaluation of brentuximab vedotin for refractory/relapsed hodgkin lymphoma: A comparative

analysis of the results of Mexico and Venezuela. Value in Health 2014; 17:7 (A637).

31. 衛生署統計系列(四)全民健康保險醫療統計. 行政院衛生福利部.
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=9513&class_no=440&level_no=1. Accessed Oct 1, 2015.

附錄

附錄一 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2016.2.15	1 "cAC10-vcMMAE"[Supplementary Concept] OR "cAC10-vcMMAE"[All Fields] OR "brentuximab vedotin"[All Fields]	326
		2 "economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields])	646,132
		3 1#AND#2	2
Cochrane Library	2016.2.15	brentuximab vedotin (Economic evaluations)	0
CRD	2016.2.15	1 brentuximab vedotin (CRD assessed economic evaluation (bibliographic), CRD assessed economic evaluation (full abstract), HTA in progress, HTA published)	225
		2 cost(CRD assessed economic evaluation (bibliographic), CRD assessed economic evaluation (full abstract), HTA in progress, HTA published)	19,225
		3 1#AND#2	0
Cochrane Library	2016.2.15	1 brentuximab	1,546
		2 Cost	635,761
		3 1#AND#2	53