

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Darzalex Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml

學名：Daratumumab

事由：

1. 醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)業於民國 107 年 4 月 3 日及 8 月 24 日完成「兆科注射劑 20 毫克/毫升 (Darzalex Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)」用於多發性骨髓瘤第三線(含)以上治療的醫療科技評估報告，然案經藥品專家諮詢會議討論，決議暫不納入健保給付。
2. 嬌生股份有限公司(以下簡稱建議者)再次提出申請，此次建議本案藥品用於多發性骨髓瘤第二線(含)以上治療，爰此，中央健康保險署函查驗中心協助進行評估，以作為藥品給付審議之參考。

完成時間：民國 108 年 12 月 04 日

評估結論

1. 本報告並未查獲其他醫療科技評估組織公布之相關評估報告，但在成本效益評估研究上，本報告搜尋到一篇研究，該研究結果指出二線治療以合併daratumumab, bortezomib, dexamethasone可能是符合成本效益的治療選項，但因該研究是以美國健康照護觀點所進行的評估，因此於我國本土之應用上需謹慎解讀。
2. 依據建議者所提中之財務影響分析資料，預估未來五年本案藥品使用人數約為第一年297人至第五年338人，本案藥品年度藥費約為第一年6.3億元至第五年9.9億元，三重治療總藥費約為第一年9.4億元至第五年13.4億元，對健保整體之財務影響為第一年增加約7.2億元至第五年增加約10.7億元。此外建議者考量未來有其他藥品將納入給付，因此另位進行情境分析，預估本案藥品市占率將下修，對健保整體之財務影響將下修為第一年增加約5.8億元至第五年增加約8.5億元。另建議者本次亦有提出藥品給付協議建議，預估將減少本案之財務影響，然基於商業機密考量，本報告不另呈現相關內容。
3. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合理，且使用人數推估應在可接受範圍內；然而，在藥品使用期間推估上，建議者以曾接受一線治療且曾用過Velcade® (bortezomib) 的次族群的無惡化存活期 (20個月，共用28劑)來進行推估，本報告認為與建議之給付族群並不相符，因此，本報告另參考曾接受一線治療患者的無惡化存活期 (27個月)，並以併用藥品Velcade® (bortezomib)之給付療程上限(32劑)進行校正，重新推估本案藥品年度藥費約為第一年的6.8億元至第五年的11.9億元，三重治療總藥費約為第一年的10.4億元至第五年的16.1億元，預估未來五年對健保整體之財務影響為第一年增加約8.4億元至第五年增加約10.8億元；另外在未來有其他藥品納入給付的情境分析上，本報告推估之體財務影響為第一年增加約5.9億元至第五年增加約7.0億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經108年10月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步建議本品限制使用次數上限22次，給付限使用DvD療法或是DRd療法，並初步核定支付價格，因此，本報據此更新財務影響推估。本報告重新預估未來五年(109年至113年)本案藥品使用人數為第一年376人至第五年392人，Darzalex年度藥費8.74億元到9.25億元，併用之Velcade增加藥費第一年約6,200萬至第五年增加4,400萬元，兩者合計約9.37億元到9.69億元；而在扣除Rd療法或Pd療法被取代的費用，以及將Velcade降價所減少的藥費支出納入考量後，對健保的財務影響為第一年約4.37億元至第五年約4.38億元。此外，建議者另有提出藥品給付協議，但因涉及商業機密，因此本報告不予呈現。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

Darzalex[®] (daratumumab) (以下簡稱本品)於 2017 年 7 月 14 日經主管機關許可之適應症為「以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用,治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者」。因此,建議者在 2018 年 1 月申請的建議給付條件為「以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化之多發性骨髓瘤成人患者(第四線治療)」,以及「與 bortezomib 加 dexamethasone 併用,治療先前曾接受至少兩種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者(第三線治療)」;並於 2018 年 7 月再次提請本品「與 bortezomib 及 dexamethasone 併用,治療先前曾接受至少兩種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者(第三線治療)」的三合一治療納入給付的建議,提出本品新的建議價格,並提出同時調降 Velcade[®] 的健保給付價格以及擴增原本第一線治療療程上限至 13 個療程,合計共 21 個療程(共施打 84 劑)。然考量本品併用 bortezomib 加 dexamethasone 對健保財務之衝擊,因此前尚未納入健保給付。

由於本品於 2018 年 10 月 26 日變更適應症範圍為「與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用,治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤成人病人。與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用,治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人病人。做為單一治療用藥,治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。」因此,建議者再次提出給付建議申請,撤銷原建議案—本品 DVd 合併療法與單一療法分別用於第三、第四線治療之建議,修正為建議 DVd 合併療法用於第二、第三線治療,並調整建議價格和相關給付規範。此外,建議者提出在「DVd 合併療法被同意給付於使用過至少一種療法之多發性骨髓瘤患者(MM),並放寬 bortezomib 給付至 16 個療程(含原一線 8 個療程與併用本品於二線治療之 8 個療程)」的條件下,願意提供以財務結果為基礎的藥品給付協議。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)、主要醫療科技評估組織之給付建議

依據建議者此次所提之建議給付範圍，本報告自 CADTH (加拿大)、PBAC (澳洲) 及 NICE (英國) 以及 SMC (蘇格蘭) 網頁以「daratumumab」為關鍵字檢索相關報告。本報告截至 2019 年 3 月 29 日止並未查獲相關之評估報告，但自相關網頁中得知英國 NICE 正在進行審議中且預計於 2019 年 4 月 17 公告的評估報告[ID974]，而蘇格蘭 SMC 亦正在審議中[SMC2180]。

(二)、電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告於 2019 年 3 月 29 日以 daratumumab 及 multiple myeloma 等做為關鍵字，於 PubMed 及 Embase 電子資料庫進行搜尋。

(2) 搜尋結果

以上述搜尋方法進行搜尋，並將適應症限縮在建議者本次所提之建議適應症範圍，結果共查獲一篇文獻[1]，以下對其研究內從及結果進行摘述。

Carlson 等人於 2018 年發表的研究[1]，評估現有治療藥物用於復發或難治性多發性骨髓瘤患者二線、三線治療的成本效益，評估的藥物包含 carfilzomib (CFZ)、elotuzumab (ELO)、ixazomib (IX)、daratumumab(DAR)以及 panobinostat (PAN) 合併 lenalidomide (LEN)或 bortezomib (BOR)加上 dexamethasone (DEX)。該研究以美國健康照護觀點進行成本效果分析(cost-effectiveness analysis)，評估期間為終生，成本及健康結果皆以折現率 3% 計算，採用分段存活模型(partitioned survival model)，包括無惡化存活期(progression-free survival, PFS)、惡化後持續治療(progressed disease with subsequent treatments)以及死亡(death) 3 個健康狀態，並以 1 周為模型循環週期以反映藥物治療的給藥方案(drug regimen)，且將符合成本效益的願付價格閾值範圍設定為最高\$150,000 美元。該研究為了估計藥物間的相對療效效果，因此使用網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)整合比較品之間直接與間接的參數證據，並參考專家意見，將自併用 lenalidomide (LEN)、dexamethasone (DEX) 匯總的數據做為無惡化存活函數推估的基礎值。模型中的相關成本參數包括藥物治療、給藥成本、監測、不良事件以及疾病惡化處置費用等。效用值參數推估的參考來源則是部分則來自公開數據、部分來自廠商未公開的數據。研究結果顯示，包含 DAR 的治療方案產生最高的預期壽命年(DAR range：6.71-7.38 VS. non-DAR range：3.25-5.27)和健康生活品質校正生命年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(Quality-adjusted life year, QALY) (DAR range : 4.38-5.44 VS. non-DAR range : 2.04-3.46), 並且, DAR+BOR+DEX (用於二線)和 PAN+BOR+DEX (用於三線) 為最符合成本效益的選項(ICER 值為\$50,700 美元)。而在機率敏感度分析當中, 二線治療的 DAR+BOR+DEX 和三線治療的 PAN+BOR+DEX, 在閾值\$150,000 美元/QALY 下符合成本效益的機率分別為 89%和 87%。因此該研究認為以目前常見的閾值下, 包含 DAR 或 PAN 的治療是具有成本效益的選擇。

由於上述研究是以美國健康照護觀點所進行的評估, 在評估藥品的選擇及相關成本推估上與我國背景並不相同, 因此研究結果於本土之應用需謹慎解讀。

(三)、建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

(四)、財務影響

依據本案建議者所提供財務影響分析資料, 預估在「Darzalex® (daratumumab) 與 bortezomib 加 dexamethsone 併用, 治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤(以下簡稱 MM)成人患者」(以下簡稱: DVd)適應症範圍納入給付後, 未來五年(2020 至 2024 年)將有 297 位至 338 位患者符合給付條件並接受本品治療, 本品新增之年度總藥費約為第一年的 9.4 億元至第五年的 13.4 億元, 此外, 因本品亦會取代現行健保給付市場於治療多發性骨髓瘤(MM)的第二線及第三線治療, 因此預估本案未來五年對健保整體財務影響為第一年增加約 7.2 億元至第五年增加約 10.7 億元。另, 建議者於此案提出藥品給付協議, 預計此財務風險分攤方案將可節省一線與復發後治療的支出, 但考量協議內容屬建議者機密資料, 故本報告僅呈現未經給付協議前的財務影響結果。

建議者的財務影響分析所採用的主要假設及理由臚列如下:

1. 臨床使用地位

建議者提出的 DVd 三重組合(triplet)治療建議給付條件下, 目前健保已有給付 Revlimid® (Lenalidomide)於二線使用, 以及給付 Pomalyst® (pomalidomide)於三線使用, 故此 DVd 療法將取代其部分市場, 屬取代關係。

2. 病人數推估

建議者此次評估模型假設的方法與參數同先前送審的財務影響推估版本, 並更新最新健保資料庫分析結果, 以 2012 年至 2016 年病人數做線性成長推估未來

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

每年人數。且建議者考量本品治療效果優於其他現有治療，故市場規模的部分，假設患者經二或三線接受治療後，不會在後線重複接受治療，因此不考慮第四線和更後線的使用。據此推估未來五年於第二線的治療人數為第一年 382 人至第五年 450 人，於第三線的治療人數為第一年 249 人至第五年 293 人。

3. 使用人數推估

建議者指出此次送審的三重組合治療建議給付方案在療效上優於現行標準治療，且本案送審至今已逾一年，於歐美國家上市超過兩年，除了先前自費使用或參與臨床試驗、補助方案患者外，仍有相當比例患者選擇 DVD 治療，故在此考量下，建議者依公司內部上市後實際市佔率的統計資料調整未來的二線治療市佔率為第一年 45% 至第五年 75%。三線患者市場規模則假設第一、二年市佔率為 50% 與 30%，而本品二線給付後三至五年，三線患者應已於第二線接受過本品治療或選擇其他治療，故市佔率將自第一年的 15% 降至第五年的 0%；據此，預估 2020 年至 2024 年使用本品於二線治療的人數為第一年 172 人至第五年 338 人，於三線治療的人數為第一年 125 人至第五年 0 人，故未來五年合計有 297 位至 338 位患者符合給付條件並接受本品治療。

此外，建議者考量目前有多項多發性骨髓瘤藥品申請健保給付中，故另外對此進行情境分析。建議者設定在「本品與 Kyprolis、Ninlaro 同時納入給付」的情境下，考量患者接受口服與注射劑的不同臨床需求，假設 Ninlaro 將僅取代原已給付的 Rd¹ 治療市場，並依 Kyprolis 臨床表現不如本品而假設市場競爭有限，因此預估本品第二線治療的市佔率為第一年至第五年為 30% 至 60%，第三線患者市佔率仍為第一年第五年為 50% 至 0%；據此，建議者推估未來五年將共有 240 位至 270 位患者符合給付條件並接受本品治療。

4. 年度總藥費

依照仿單建議用法用量，假設本品每次注射為 Darzalex[®] 400mg 兩小瓶和 Darzalex[®] 100mg 一小瓶，而平均用藥時間與注射次數推估，則是根據 CASTOR 試驗針對曾接受一線治療且曾用過 Velcade 病人 mPFS 次族群分析結果，推估每人平均使用 20 個月(共 28 劑)。此外，與本品合併使用的 Velcade[®] 使用劑量與平均使用療程假設同於先前報告(共 28 瓶)。若以本次提出的三重組合治療建議給付價格² 進行計算，預估未來五年本品年度藥費約為第一年的 6.3 億元至第五年的 9.9 億元，三重治療總藥費約為第一年的 9.4 億元至第五年的 13.4 億元。此外，考量其他多發性骨髓瘤藥品將可能進入健保給付市場的情況下，依據上述市佔率

¹ Rd 為 Revlimid 合併 dexamethasone 治療

² 建議者本次申請的給付價格較前次低。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

敏感度分析所設定之情境，預估未來五年年度三重治療總藥費約為第一年 7.6 億元至第五年的 10.6 億元。

5. 被取代藥品減少的藥費支出

建議者此次的三重組合治療建議給付方案治療地位為第二線(含)以上，因此預估將取代目前MM二線主要的標準治療Rd和三線的主要療法Pd³。建議者依據國外流行病學研究⁴[2]假設目前接受18個月Rd療程的病患未來將有38%改為使用本品，而目前接受6個月Pd療程的病患則將有60%改為使用本品，並據此推估被取代品可能減少的藥費支出約為第一年2.2億元至第五年的2.6億元。

6. Velcade[®]於第一線使用預估

由於建議者於此案提出藥品給付協議，並預計此財務風險分攤方案將可節省一線與復發後治療的支出。然而基於商業機密資料，本報告僅呈現建議者推估目前於第一線使用Velcade[®]人數的部分。建議者利用2012年至2016年癌登檔的漿細胞瘤新診斷人數以線性成長率推算病人數，並推估Velcade[®]於第一線治療之使用率⁵，預估未來五年Velcade[®]用於第一線治療的使用人數為589人至675人。

7. 財務影響

考量協議內容屬建議者機密資料，本報告僅呈現未經給付協議前的財務影響結果。根據建議者新建議之本品健保給付條件與價格計算本品年度藥費，扣除二線Rd及三線Pd被取代的藥費後，預估未來五年整體財務影響為第一年增加約7.2億元至第五年增加約10.7億元。若以建議者假設的敏感度分析情境進行推估，未來五年整體財務影響為第一年增加約5.8億元至第五年增加約8.5億元。

查驗中心的財務影響評估分析以及對於建議者所做評估之評論如下：

1. 臨床使用地位

依據現有藥品之給付規定、本品建議給付規定以及參考臨床專家意見，DVd納入健保之前及之後的相關藥品臨床使用地位可能情形如下：

- 原情境

- (1) Vd→Rd→Pd

³ Pd 為 Pomalyst 合併 dexamethasone 治療

⁴ MM 患者於二線復發後有 62% 的患者進入第三線治療，自三線復發後有 40% 的患者進入第四線治療。

⁵ 預估新診斷人數中有 90% 接受治療，其中又有 90% 是以 Velcade 做為第一線治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

● 新情境：

- (1) Vd→Rd→DVd
- (2) Vd→DVd→Pd

因此，若健保給付DVd用於「治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤(以下簡稱MM)成人患者」，預期將取代現有健保已給付的二線治療 Revlimid[®] (lenalidomide)及三線治療 Pomalyst[®] (pomalidomide)，故建議者設定本品臨床使用地位為取代關係應屬合理。

2. 病人數推估

有關建議者依據市場調查結果所預估的市場規模，本報則諮詢臨床專家意見，並利用2012至2016年癌登資料以進行驗證。本報告利用2012至2016年癌登資料並以複合成長(CAGR) 4.3%進行估算，推估未來五年可能於第二線的治療人數為第一年402人至第五年478人，於第三線的治療人數為第一年245人至第五年292人。本報告推估結果與建議者推估相比，於第二線治療人數為略高，於第三線治療人數則為接近。

3. 使用人數推估

有關建議者依據內部市佔率所進行的本品市佔率設定及使用人數推估，本報告另進行以下分析以進行驗證。

- (1) 原情境市占率：現前臨床上第二線主要使用Rd治療，第三線主要使用Pd治療。根據諮詢臨床醫師以及相關文獻，推估Rd市占率大約為80%，Pd市占率大約60%至70%。據此推估未來五年可能使用Rd於二線的治療人數為第一年322人至第五年382人，使用Pd於三線的治療人數為第一年147人至第五年204人。
- (2) 新情境市占率：本品納入健保給付後的新情境市佔率本報告難以預估，故採建議者假設，推估未來五年第二線治療市占率分別為DVd約為45%至75%、Rd約為55%至25%，而第三線治療市占率部分，DVd約為50%至0%。然而，因臨床專家指出患者接受口服與注射劑的不同臨床需求，二線治療後於三線使用口服Pd仍具有相當比例，因此本報告另採國外流行病學研究結果⁶[2]，推估約有62%的患者進入第三線治療，並假設其中約有60%至70%患者使用Pd。據此，預估未來五年可能於二線使用本品治療的人數為第一年181人至第五年359人，於三線使用本品的治療人數為第一年123人至第五年0人，未來五年二線以上合計將有303位至359位患者符合給付條件並接

⁶ MM患者於二線復發後有62%的患者進入第三線治療，自三線復發後有40%的患者進入第四線治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

受本品治療。

- (3) 情境分析：考量 Kyprolis[®] 已於 106 年 04 月 13 日獲得許可證，Ninlaro[®] 於 107 年 03 月 05 日亦獲得許可證，因此本報告認為建議者所假設之可能情境應屬合理。然而本報告對於建議者的市占率無法進行確效，故採建議者之假設，但也提醒此參數受市場機制影響大，不確定性高；本報告預估未來五年可能使用本品於二線的治療人數為第一年 121 人至第五年 287 人，使用本品於三線的治療人數為第一年 123 人至第五年 0 人。未來五年二線以上合計將有 243 位至 287 位患者接受本品治療。

本報告重新推估之使用人數與建議者之推估接近，因此認為建議者之推估應在可接受範圍內。

4. 年度藥費

因建議者此次申請的給付條件「與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者」，故本報告認為使用 CASTOR 試驗分析結果—曾接受一線治療患者 mPFS 為 27 個月 (37 劑) 作為平均用藥時間與注輸次數的推估參數較為合宜。然而，與本品合併使用的 Velcade[®] (bortezomib) 療程基於建議給付規範有上限 8 個療程 (共 32 劑) 的限制，故此三重組合治療共同以注輸 32 劑做推估⁷。若以建議者本次提出的建議價格計算，預估未來五年本品年度藥費約為第一年的 6.8 億元至第五年的 11.9 億元，三重治療總藥費約為第一年的 10.4 億元至第五年的 16.1 億元。若在給付市場變化的情境下，預估未來五年三重治療總藥費約為第一年的 8.4 億元至第五年的 12.8 億元。

5. 被取代藥品減少的藥費支出

依據上述校正之使用人數、使用療程等參數後，本報告推估未來五年被取代藥品減少的藥費支出約為第一年的 2.0 億元至第五年的 5.3 億元。

6. Velcade[®] 於第一線

建議者基於本建議給付案通過之下提出藥品給付協議，而此財務風險分攤方案將會帶來第一線治療費用的節省，但由於內容屬商業機密，本報告僅呈現目前於第一線使用 Velcade[®] 的患者數之驗證。本報告利用 2012 年至 2016 年癌登檔的漿細胞瘤新診斷人數以 CAGR 推算 MM 新診斷第一線人數，並依建議者假設之 90% 新發個案接受治療且 90% 第一線使用 Velcade[®]，預估未來五年 Velcade[®] 於第一線治療的使用人數為 600 人至 712 人，結果亦與建議者所推估之人數接近。

⁷ 本品 mPFS=27 個月 (共 37 劑)，雖然 Velcade[®] 給付上限為 32 劑，不排除本品仍有可能持續使用的可能。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

7. 財務影響

雖建議者有提出藥品給付協議之建議，但因內容屬商業機密，故本報告僅呈現未經給付協議前的財務影響結果。依據本報告上述之病人數及藥費推估結果預估本案未來五年對健保整體之財務影響為第一年增加約8.4億元至第五年增加約10.8億元。而在未來有其他藥品納入給付的情境分析部分，預估未來五年對健保整體財務影響為第一年增加約5.9億元至第五年增加約7.0億元。

(五)、經濟評估結論

1. 本報告搜尋其他醫療科技組織網頁後，並未查獲相關之評估報告。而在成本效益評估研究上，本報告搜尋到一篇相關研究，該研究結果指出二線治療以合併 daratumumab, bortezomib, dexamethasone 在目前常見的願付價格閾值下，可能是符合成本效益的治療選項；但因該研究是以美國健康照護觀點所進行的評估，因此於本土之應用上需謹慎解讀。
2. 財務影響部分，本報告認為建議者提供的財務影響分析架構大致合理。其中在使用人數推估上，本報告經驗證後，認為建議者之推估應在可接受範圍內；然而，在藥品使用期間推估上，本報告認為建議者以曾接受一線治療且曾用過 Velcade® 的次族群分析的 mPFS (20 個月，共用 28 劑)來進行推估，與本次建議之給付族群並不相符，因此本報告另參考曾接受一線治療患者的 mPFS (27 個月)，並以併用藥品 bortezomib 之給付療程上限(32 劑)進行校正，重新推估本品年度藥費約為第一年的 6.8 億元至第五年的 11.9 億元，三重治療總藥費約為第一年的 10.4 億元至第五年的 16.1 億元，預估未來五年對健保整體之財務影響為第一年增加約 8.4 億元至第五年增加約 10.8 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經2019年10月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步建議本品限制使用次數上限22次，給付限使用DVd療法或是DRd療法，並初步核定支付價格。因此，本報告依據本品初核價格更新財務影響推估，預估未來五年(2020年至2024年)使用人數為第一年 376人至第五年 392人，Darzalex年度藥費8.74億元到9.25億元，Velcade增加藥費第一年約6,245萬至第五年增加4,441萬元，兩者合計約9.37億元到9.69億元。預估使用DVd療法可取代Rd療法或Pd療法，使用DRd療法則無取代；預估第一線使用Velcade費用減少3.42億元到3.49億元，可取代Rd療法或Pd療法藥費約1.57億元到1.82億元，扣除取代藥費以及Velcade降價效益，最終對健保的財務影響為第一年為4.37億元，到第三年為4.70億元，至第五年為4.38億元。此外，建議者另有提出藥品給付協議，但因涉及商業機密，因此本報告不予呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2018; 24(1): 29-38.
2. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016; 175(2): 252-264.

兆科注射劑 20 毫克/毫升 (Darzalex Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)

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	DarzalexConcentrate for Solution for Infusion 20mg/ml	成分	Daratumumab
建議者	嬌生股份有限公司		
藥品許可證持有商	嬌生股份有限公司		
含量規格劑型	DarzalexConcentrate for Solution for Infusion 20mg/ml		
主管機關許可適應症	<p>DARZALEX 適用於：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。 ● 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。 		
建議健保給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 1. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。 2. 以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。 3. 本品每次輸注之劑量，須依照體重每公斤16毫克估算。 4. 須經事前審查核准後使用，首次以12週申請，之後每12週申請1次。 5. 再次申請須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 1. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至 		

	<p>少兩種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。</p> <p>2. 以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。</p> <p>3. 本品每次輸注之劑量，須依照體重每公斤16毫克估算。</p> <p>4. 須經事前審查核准後使用，首次以12週申請，之後每12週申請1次。</p> <p>5. 再次申請須確定 paraprotein (M-protein)未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</p>
建議療程	DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照相關的投藥時程靜脈輸注給藥 (請參閱附錄一)。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：請見表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：請見表二。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

- 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品：第二期 MMY2002 及第一/第二期 GEN501 開放性、單組臨床試驗，淨臨床效益(net clinical benefit)不明，因此相對療效具高度不確定性。
- 本品合併 VD 或 RD 治療多發性骨髓瘤藥物：根據 CASTOR 試驗(本品合併 bortezomib, dexamethasone (DaraVD) vs VD)、POLLUX 試驗(本品合併 lenalidomide, dexamethasone (DaraRD) vs RD)，兩項臨床試驗在無惡化存活上皆具臨床和統計有意義的改善；12 個月整體存活率在 CASTOR 試驗，DaraVD 為 85.5%、VD 為 79.9%，而在 POLLUX 試驗 DaraRD 為 92.2%，RD 為 87.0%。安全性評估則顯示約有相似的輸注相關反應發生率(CASTOR 試驗 45.3%，POLLUX 試驗 47.7%)，且和血液系統不良事件發生具關聯性。

四、醫療倫理：無系統性之資料可供參考。

五、成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

六、財務衝擊：建議者依據適應症提出兩種情境分析，情境一為給付本品作為單一治療藥品 D-mono，情境二為 D-mono 和合併治療 DaraVD 皆給付。經本報告評估後，預估本品若以情境一為 D-mono 給付範圍納入健保，則 2019 年至 2023 年之未來五年使用人數為第一年 101 人至第五年 145 人，以建議價格計算後，預估年度藥費為第一年約 1.8 億元至第五年約 2.6 億元，此情境為新增關係，故年度藥費即為健保之財務影響。若以情境二 D-mono 和 DaraVD 給付範圍皆納入健保，則 2019 年至 2023 年之未來五年使用人數為第一年 156 人至第五年 198 人，預估總藥費成本預估為第一年 3.4 億元至第五年 4.9 億元，此情境為取代關係，在扣除被取代之 pomalidomide 藥費並以建議者主動調降之 Velcade® 藥價計算後，對整體健保之財務影響為第一年增加約 2.7 億元至第五年增加約 3.3 億元間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	DARZALEX	REVLIMID	VELCADE	POMALYST
主成分 / 含量	Daratumumab / 400mg 及 100mg	Lenalidomide 5 mg、10 mg、 15 mg 及 25mg	Bortezomib 3.5mg	Pomalidomide / 1mg、2mg、3mg 及 4mg
劑型 / 包裝	注射劑 20mg / ml	膠囊劑	凍晶注射劑	膠囊劑
WHO/ATC 碼	L01XC24	L04AX04	L01XX32	L04AX06
主管機關許可適應症	DARZALEX 適用於： 1. 做為先前曾接受治療(包括蛋白酶抑制劑與免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或頑固性多發性骨髓瘤成人患者的單	Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者	Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植	POMALYST 是一種 thalidomide 類似物，與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和

	<p>一治療用藥。</p> <p>2. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。</p>		的進展性多發性骨髓瘤病人	bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化 (disease progression)。
健保給付條件	擬訂中	請參閱附錄二	請參閱附錄二	請參閱附錄二
健保給付價	擬訂中	4,859 元 (以 5mg 為例)	36,914 元	9,268 元
仿單建議劑量與用法	DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照下表的投藥時程靜脈輸注給藥(請參閱附錄一)。	1 至 21 天，每日服用 1 顆 25 毫克膠囊。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 毫克，在最初的 4 個用藥週期中，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用，接下來的用藥週期則只需在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天每日服用 40 毫克	VELCADE 給藥方式為在連續九個為期六週的給藥療程 (treatment cycle)，合併使用口服 melphalan 及 prednisone。在第一至第四療程中，VELCADE 以每週兩次方式投予 (分別在第 1、4、8、11、22、25、29 以及第 32 天)；在第五至第九療程中，則以每週一次方式投予 (分別在第 1、8、22 以及第 29 天)。連續的 VELCADE 劑量至少須間隔 72 個小時。	POMALYST 的建議起始劑量為每 28 天療程之第 1-21 天使用，每日一次，每天口服 4 毫克，直到疾病惡化為止。POMALYST 須併用 dexamethasone。Dexamethasone 的建議劑量為，在每個 28 天療程的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天，每日一次口服 40 毫克。
療程	請參閱附錄一	請參閱附錄二	請參閱附錄二	請參閱附錄二

每療程 花費	擬訂中	-	-	每 28 天療程之 第 1-21 天使用，每日一次， 每療程為 194,628 元。
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）	✓	✓		
具間接比較 （indirect comparison）				
近年來，最多病人使用或使用 量最多的藥品				
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：				治療地位相近 (皆屬第三線治療)
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審 議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關於 daratumumab 單一治療之報告於 107 年 12 月 01 日公告 針對廠商所提出對於「(1)已接受至少三線藥品治療，包括蛋白酶抑制劑及免疫調節劑之多發性骨髓瘤病人；或(2)對於一種蛋白酶抑制劑或一種免疫調節劑治療失敗或具不耐受性」，pERC 並不建議收載 daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品；委員會基於現有之臨床證據，無法得知相較於其他治療，dara 具淨臨床效益(net clinical benefit)；然而，pERC 提及這樣的治療設定需要治療療效及抗腫瘤的能力，委員會考量，現有之相關重要指標決策數據包括整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期(progression-free survival, PFS)及生活品質評估 (quality of life, QoL)皆具不確定性。 同時委員會也提到，基於現有臨床數據的高度不確定性，dara 成本效果(cost-effectiveness)充滿高度不確定；因此，pERC

	<p>認為相較於其他現有治療，Dara 在此族群成本效果具較低的可能性。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 關於 <u>daratumumab, bortezomib 和 dexamethsone</u> 併用或 <u>daratumumab, lenalidomide 和 dexamethsone</u> 併用之報告於 106 年 10 月 05 日公告。 <p>針對廠商所提出對於「<u>Daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone</u> 或 <u>Daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone</u> 併用，治療曾接受至少一種治療之多發性骨髓瘤病人」pERC 建議收載。委員會基於，相較於沒有併用 Dara，合併 DaraVD 或 DaraRD 具淨臨床效益(net clinical benefit)，在無惡化存活期具有統計上且臨床意義性的改善，整體存活有改善的趨勢，亦維持病人生活品質。</p> <p>然而 pERC 也提及，廠商所提交的價格(price)及高度不確定的治療效果持續時間、整體存活效益；相較於合併 VD 或 RD，DaraVD 或 DaraRD 併用不被認為具成本效果(cost-effective)；pERC 強調，由於三種藥物治療(triplet therapy)及接受此治療的普遍率，將具財務影響(budget impact)。</p>
PBAC (澳洲)	至 107 年 2 月 9 日未有相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	<p>106 年 7 月 5 日公告醫療科技評估報告。</p> <p>基於廠商並未提供「dara 合併使用 lenalidomide 及 dexamethasone 治療復發或頑固型多發性骨髓瘤」相關證據，NICE 無法提出收載建議。</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 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【兆科注射劑 20 毫克/毫升】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 106 年 3 月 16 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一種漿細胞(專責製造抗體的白血球)不正常增生，這種異常細胞的增殖造成一種異常抗體- M 蛋白^a或病變蛋白(paraprotein)的製造增加，為侵犯骨髓的一種惡性腫瘤[1]；此病好發於老年人，約 60 至 70 歲左右，且男多於女[2]；台灣多發性骨髓瘤研究室在 2017 年 12 月依據台灣癌症登記資料整理指出，台灣每年新增加多發性骨髓瘤案例已超過 500 例[3]。

病人通常會有以下症狀:骨頭酸痛或有病理性骨折(pathologic fracture)、脊椎壓迫(spinal cord compression)、出血導致的貧血、感染、高血鈣症狀(如噁心、嘔吐、便秘或神智遲鈍)或血液高度黏稠症候群(Hyperviscosity Syndrome, 如視力模糊、頭痛、失明、嗜睡)、腎衰竭及神經病變(neuropathies)等症狀[2, 4]。

關於多發性骨髓瘤的診斷，依據 2017 年美國國立綜合癌症網絡 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)[5]、2017 年歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology Congress, ESMO)[6]及 2014 年國際骨髓瘤小組(International Myeloma Working Group, IMWG)[7]，基於臨床和實驗室數據，病

^a M 蛋白 (Monoclonal protein, M protein)，含 IgG、IgA 或輕鏈(lightchain [Bence Jones 蛋白])。

人被分為無症狀多發性骨髓瘤(smoldering / asymptomatic MM)或是有症狀多發性骨髓瘤(active / symptomatic)，如附錄表一[5, 7]，相關診斷流程如附錄圖一[1]。

國際骨髓瘤小組(International Myeloma Working Group, IMWG)對於多發性骨髓瘤CRAB^b相關定義為高血鈣(鈣>11.5 mg/dL)、腎功能不全(肌酸酐>2 mg/dL或肌酸酐清除率<40 mL/min)、貧血(血紅素<10 g/dL或小於正常值2 g/dL)及骨病變(Bone lesion)的存在[5]。

在診斷分期上，多發性骨髓瘤利用Durie-Salmon System(DSS)或國際分期(International Staging System, ISS)進行分期[8]；而ISS是利用實驗室數據(血中β2-微球蛋白[β2-microglobulin]及血中白蛋白[albumin])進行分期，相較於DSS，ISS較易進行分期；而ISS近期也更新以血中LDH及高風險螢光原位雜交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)不正常作為分期定義[9]；ISS及ISS更新分期如表三[5]。

表三 多發性骨髓瘤國際分期 (International Staging System, ISS)

分期	ISS	ISS 更新(Revised-ISS, R-ISS)
I	血中 β2- 微球蛋白 < 3.5mg/L，血中白蛋白 ≥ 3.5g/dL	藉由 iFISH ² 定義標準風險染色體 (standard-risk Chromosomal) 不正常且血中 LDH ≤ 正常值上限
II	非 ISS 分期 I 或 ISS 分期 III	非分期 R-ISS 分期 I 或 R-ISS 分期 III
III	血中 β2-微球蛋白 ≥ 5.5mg/L	ISS 分期 III 且藉由 iFISH ² 定義高風險染色體不正常或血中 LDH 高於正常值上限

台灣多發性骨髓瘤研究室日前更新骨髓瘤之相關標準治療，如圖一[3]，多發性骨髓瘤治療重點在於控制病情，依據病人年齡及身體狀況可選擇自體造血幹細胞移植、標靶藥品或傳統化學治療等進行搭配組合治療[10]；其標準治療包括高劑量化療，蛋白酶抑制劑和免疫調節劑(Immunomodulatory drugs, IMiDs)，通常與類固醇合併使用(不論是否有接受自體造血幹細胞移植)^c，臨床多以至少三種合併治療做為第一線治療策略^d；然而這些治療僅提高了整體緩解率和生存率，但仍無法治癒，復發是不可避免的；近期有許多創新療法的發展，以增強免疫系統來對抗多發性骨髓瘤，包括了單株抗體，多發性骨髓瘤疫苗及嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)等；而單株抗體治

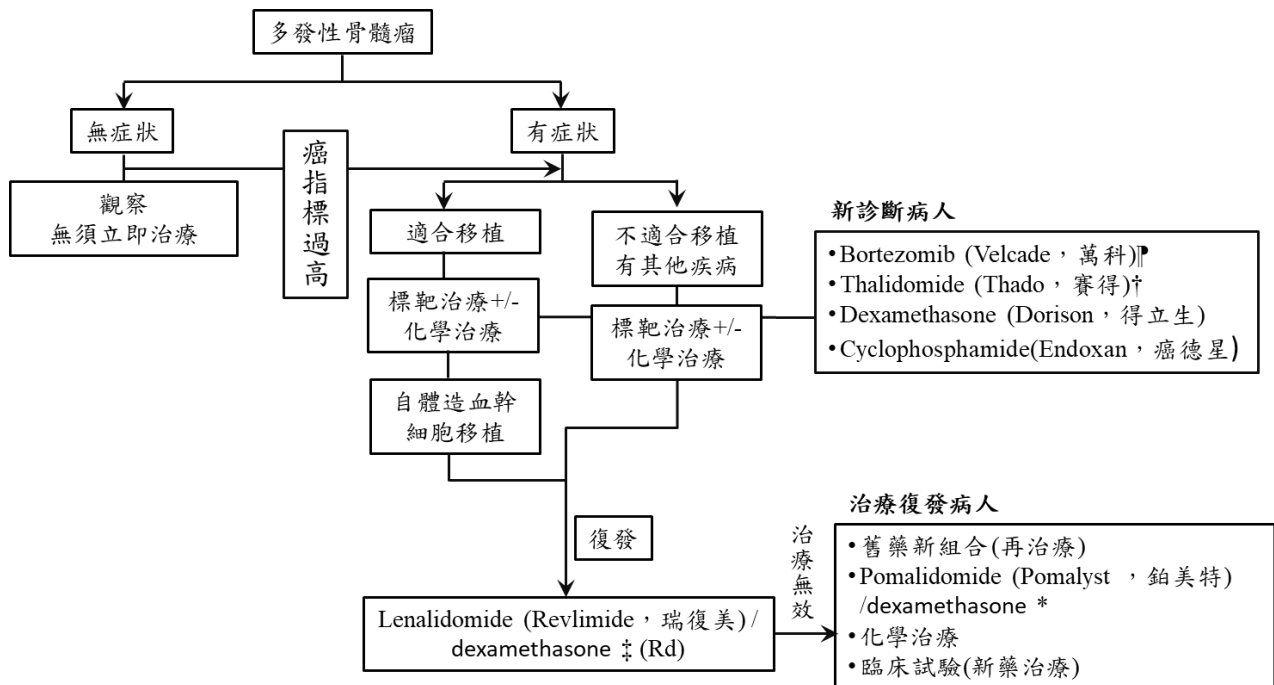
^b CRAB=C:Hypercalcaemia(高血鈣)/ R:Renal failure(腎功能不全)/ A:Anemia(貧血) / B:Bone lesion(骨病變)。

^c一般而言，總共有五種不同治療可搭配組合：1、類固醇[大多會搭配其他藥品如化學治療或是標靶治療給予]；2、化學治療[以往是多發性骨髓瘤治療的第一線選擇，目前可以合併標靶治療]；3、標靶治療(大多分為兩大類:第一類免疫調節劑，如 Thalidomide、Pomalidomide 及 Lemalidomide；第二類蛋白酶抑制劑，以 Bortezomib 為代表，其他還包含 Carfilzomib)；4、高劑量化療合併自體造血幹細胞移植 5.支持性療法[10, 11]。

^d 第一線多以 Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone (VTD)或 Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone (VCD)為治療首選。

療又包括了針對 CS1(SLAMF7)抗體的 elotuzumab 及針對 CD38 抗體的 daratumumab(簡稱 Dara)[12, 13]。

圖一 多發性骨髓瘤相關標準治療



註 以下註解由健保藥品給付規定摘錄；□合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人；†治療新診斷多發性骨髓瘤；使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療；‡Lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者；*Pomalidomide 與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化(disease progression)。

NCCN 於 2018 年更新臨床治療指引，其中包括新診斷及復發/頑固型 (relapsed / refractory)治療[14]；三種藥品合併治療為多發性骨髓瘤標準治療方案^e，然而對於年長者或是較虛弱的病人，則會考慮採用兩種藥品合併治療，而第三種藥品可能可作為病人狀況改善時的輔助治療[14]；基於高等級證據品質 (Category1)指出，針對復發多發性骨髓瘤的病人，且曾接受過至少一次治療，可接受下列治療選項(1) carfilzomib, dexamethasone (2) carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (3) daratumumab, lenalidomide, dexamethasone(簡稱 DaraRD) (4) daratumumab, bortezomib, dexamethason^f(簡稱 DaraVD) (5) ixazomib, lenalidomide,

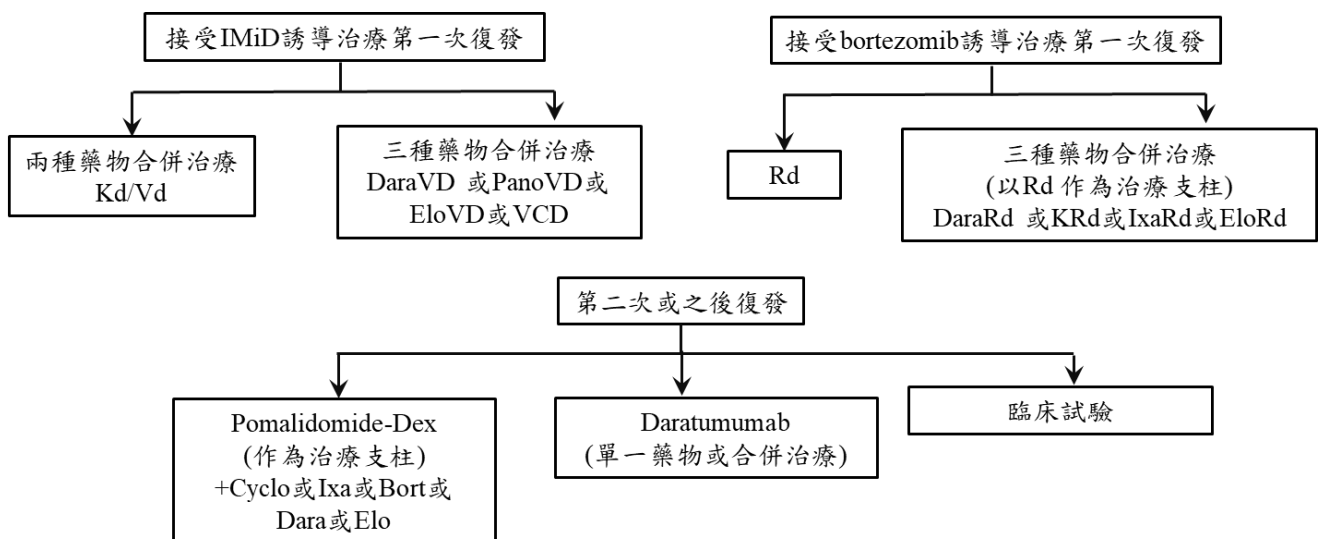
^e 多發性骨髓瘤目前有許多種類別的治疗分類，如蛋白酶抑制劑(proteasome inhibitors, PIs)、免疫調節製劑(immunomodulatory drugs, IMiDs)、組織蛋白去乙酰酶抑制劑 (histone deacetylase inhibitors)、單株抗體(monoclonal antibodies)、alkylators 及類固醇；上述藥品將組合成兩種、三種或多種治療作為多發性骨髓瘤的治療方案

^f Dara 為 CD38 單株抗體，近期被核准用於曾接受過蛋白酶抑制劑及免疫調節劑治療復發之多發性骨髓瘤[15]。DaraVD[16]或合併 DaraRD[17]曾被證實在早期階段疾病，第一次復發具顯著的治療效果[6]。

dexamethasone 及(6) elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone；詳細復發性多發性骨髓瘤臨床治療指引如附錄表二；首次接受治療之非移植病人及移植病人治療指引如附錄表三[14]。

2017 年 ESMO 多發性骨髓瘤臨床治療指引，對於高風險無症狀多發性骨髓瘤強烈建議給予治療，治療指引如附錄圖二，復發治療指引如圖二，詳細治療指引如附錄表四[6]。

圖二 2017 年 ESMO 復發性多發性骨髓瘤治療指引



縮寫 Bort=bortezomib；Cyclo=cyclophosphamide；Dara= daratumumab；DaraRd = daratumumab/lenalidomide/low dose dexamethasone；DaraVD=daratumumab, bortezomib, dexamethasone；Dex=dexamethasone；Elo=elotuzumab；EloRd= elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone；EloVD=elotuzumab, bortezomib, dexamethasone；IMiD=immunomodulatory drug；Ixa=ixaxomib；IxaRd= ixaxomib, lenalidomide, low dose dexamethasone；Kd= carfilzomib, low dose dexamethasone；KRd= carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone；PanoVD = panobinostat, bortezomib, dexamethasone；Rd= lenalidomide, low-dose dexamethason；VCD= bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone；Vd= bortezomib, low dose dexamethasone。

國際骨髓瘤小組 IMWG 對於多發性骨髓瘤治療緩解的判斷分成完全緩解 (Complete response, CR)、部分緩解 (Partial response, PR)、輕微緩解 (Minimal response, MR)、及沒有緩解 (No response, NR)，如附錄表五[5, 6]。其中完全緩解是指 M 蛋白完全消失，部分緩解和輕微緩解分別是指 M 蛋白濃度各降低 50% 和 25%[18]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本申請藥品兆科® 注射劑(Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)其有效成分為「daratumumab」；daratumumab 是一種可與 CD38 抗原結

合的單株抗體。本品於 2017 年 07 月 14 日經主管機關許可之適應症為用於「以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者」。

Daratumumab 的 ATC 分類為 L01XC24，屬 antineoplastic and immunodulating agents / immunosuppressants / immunosuppressants / selective immunosuppressants 類別，ATC 分類同屬「L01XC」者共有 27 種，其中以 elotuzumab 與本品 ATC code 前 5 碼相同且適應症相似，但健保尚未收載。

於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「多發性骨髓瘤」查詢，共 12 項藥品與本品具相關適應症，詳如表四；目前健保針對多發性骨髓瘤收載項目及相關給付規定如附錄二；基於考量我國藥品給付規定，故建議與本品具有相近治療地位之藥品共 12 項，如表四所列；而 daratumumab 作為合併治療時[§]，與合併「bortezomib, dexamethasone」及合併「lenalidomide, dexamethasone」具直接比較試驗。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含 量	健保現行給 付條件
L01XC24 Daratumumab (本案藥品)	以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓	27D 注 射液劑	20mg/ml	申請收載中 (本案藥品)

[§]包括 daratumumab 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用

	瘤成人患者。			
L01XC23 Elotuzumab	與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用治療之前曾接受一至三種療法的多發性骨髓瘤患者	243 凍晶 注射劑	300 mg / 瓶； 400 mg / 瓶	健保未收載
L04AX02 Thalidomide	治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時預和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 pamidronate 併用骨髓移植後之治療。	130 膠囊 劑	50mg	請參閱附錄二
L01XX32 Bortezomib	Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。	243 凍晶 注射劑	3.5mg	請參閱附錄二
L01DB01 Doxorubicin HCL	可與 bortezomib 併用治療於曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。	243 凍晶 注射劑	2mg/ml	已收載
M05BA08 Zoledronic acid	與標準癌症治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。	243 凍晶 注射劑	4mg	已收載
		279 注射 液	4mg/5ml	
		040 (粉)	4mg	
L01AA03 Melphalan	多發性骨髓瘤	116 膜衣 錠	2mg	已收載
		245 凍晶 乾燥注 射劑	50mg	
L01AB01 Busulfan	併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列患者進行造血前驅細胞移植前之條件療法 (CONDITIONING	270 注射 劑	6mg/ml	已收載

	REGIMEN)：多發性骨髓瘤			
L01AA01 Cyclophosphamide	多發性骨髓瘤	119 糖衣錠	50mg	已收載
L04AX04 Lenalidomide	Revlimid 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)患者	130 膠囊劑	25mg ; 15mg ; 10mg ; 5mg	請參閱附錄二
L04AX06 Pomalidomide	POMALYST [®] 是一種 thalidomide 類似物，與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化 (disease progression)。	909 膠囊劑	4mg ; 3mg ; 2mg ; 1mg	請參閱附錄二
L01XX42 Panobinostat lactate	Farydak 併用 bortezomib 及 dexamethasone，適用於曾接受至少 2 次先前治療(包含 bortezomib 及 immunomodulatory agent)的多發性骨髓瘤病患。	130 膠囊劑	10mg ; 15mg ; 20mg	健保未收載
L01XX45 Carfilzomib	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。	243 凍晶注射劑	60mg	健保未收載

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)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關於 daratumumab 單一治療之報告於 2016 年 12 月 01 日公告 ● 關於與 <u>daratumumab, bortezomib 和 dexamethsone</u> 併用或 <u>daratumumab, lenalidomide 和 dexamethsone</u> 併用之報告於 2017 年 10 月 05 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 2 月 9 日止，未有相關評估報告。
NICE (英國)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關於 daratumumab 單一治療之報告預計於 2018 年 2 月 21 日公告。 ● 關於 <u>daratumumab, lenalidomide 和 dexamethsone</u> 併用之報告於 2017 年 7 月 5 日公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 2017 年 10 月 09 日公告醫療科技評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 1 月 25 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [19, 20]

2018 年 2 月 9 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字“daratumumab”，尋獲 2 份加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC) [19, 20]公告之評估報告與本案相關；一份為 pERC 於 2016 年 12 月公告不建議收載 daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品[19]；另一份為 2017 年 10 月公告建議收載 daratumumab 作為合併治療ⁱ多發性骨髓瘤藥物[20]；以下重點摘要該份報告內容以供參考。

1. Daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品[19]

針對廠商所提出對於「(1)已接受至少三種療法（包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑）之多發性骨髓瘤病人；或(2)對於一種蛋白酶抑制劑或一種免疫調節劑治療失敗或具不耐受性」，pERC 並不建議收載 daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品；委員會基於現有之臨床證據，無法得知相較於其他治

ⁱ合併 DardVD 或合併 DaraRD。

療，daratumumab 具淨臨床效益(net clinical benefit)；然而，pERC 提及這樣的治療設定需要治療療效及抗腫瘤的能力，委員會考量，現有之相關重要指標決策數據包括整體存活(overall survival, OS)、無惡化存活 (progression-free survival, PFS) 及生活品質評估(quality of life, QoL)皆具不確定性。

同時委員會也提到，由於現有臨床數據的高度不確定性，daratumumab 成本效益(cost-effectiveness)充滿高度不確定；因此，pERC 認為相較於其他現有治療，daratumumab 在此族群成本效益具較低的可能性。

臨床療效實證

在實證部分，共納入兩項單組 (single arm)、開放性臨床試驗，包括第二期 MMY2002 及第一/第二期 GEN501 臨床試驗^j，評估 16mg/kg daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品。

MMY2002 共 31 位病人(29.6%)對治療具緩解^k，緩解期中位數(median time to response)為 0.9 個月，緩解率持續期為 7.4 個月；無惡化存活期中位數(median PFS)為 3.7 個月；12 個月整體存活率為 64.8%，整體存活期中位數為 17.5 個月。

GEN501 共 15 位病人(36%)對治療具緩解，緩解期中位數為 1 個月，無惡化存活期中位數為 5.6 個月，12 個月整體存活率為 77%。

安全性評估，綜合 MMY2002 及 GEN501 兩項試驗，並未有病人因輸注相關反應(infusion-related reaction)而中斷治療；輸注相關不良事件等級 ≥ 3 並不常見，2 項試驗僅 1 位病人發生等級 ≥ 3 的輸注相關反應-呼吸困難(dyspnea)。

2. 合併 DaraVD 或合併 DaraRD 治療多發性骨髓瘤藥物[20]

針對廠商所提出對於「daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone 或 daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone 併用，治療曾接受至少一種治療之多發性骨髓瘤病人」，pERC 建議收載。委員會基於，相較於沒有併用 daratumumab，合併 DaraVD 或合併 DaraRD 具淨臨床效益(net clinical benefit)，在無惡化存活期具統計上且臨床意義性的改善，整體存活有改善的趨勢，亦維持病人生活品質。

^j pERC 主要療效指標為整體治療緩解率(overall response rate, ORR)，緩解率持續期 (duration of response, DoR)、無惡化存活 (progression-free survival, PFS)及整體存活(overall survival, OS)。

^k MMY2002 主要療效指標為整體治療緩解率(overall response rate, ORR)，次要療效指標包括緩解率持續期間(duration of response, DoR)、整體存活(overall survival, OS)、無惡化存活 (progression-free survival, PFS)及生活品質評估(quality of life, QoL)及臨床效益率(clinical benefit rate)。

然而 pERC 也提及，廠商所提交的價格(price)及高度不確定的治療緩解持續時間、整體存活效益，相較於合併 bortezomib, dexamethasone(簡稱 VD)或 lenalidomide, dexamethasone (簡稱 RD)，DaraVD 或 DaraRD 併用不被認為具成本效益(cost-effectiveness)；pERC 強調，由於三種藥品合併治療(triplet therapy)及接受此治療的普遍率，將具有高的財務影響(budget impact)。

臨床療效實證

在實證部分，共納入 2 項正在進行之開放性、第三期隨機對照試驗，CASTOR 試驗 (DaraVD vs VD)、POLLUX 試驗 (DaraRD vs RD)試驗¹及 1 項網絡統合分析。

pERC 提及兩項試驗皆具有統計上且臨床意義性改善無惡化存活；DaraRD 減少 63%疾病惡化風險，DaraRD 相對 RD 的 hazard ratio [HR]為 0.37，95%信賴區間為 0.27 至 0.52， $p < 0.001$ ；在期中分析，無惡化存活期中位數，DaraRD 並未達到而 RD 組則為 18.4 個月。DaraVD 顯著改善無惡化存活期中位數(無法評估[not estimable]至 7.16 個月，HR 為 0.39， $p < 0.0001$)；12 個月無惡化存活率 DaraVD 為 60.7%、VD 為 26.9%；12 個月整體存活率在 CASTOR 試驗，DaraVD 為 85.5%、VD 為 79.9%，而在 POLLUX 試驗 DaraRD 為 92.2%，RD 為 87.0%。

生活品質評估，包括兩項相關指標：EORTC QLQ-C30 及 EQ-5D-5L，pERC 經由評估 CASTOR 試驗及 POLLUX 試驗相關結果，認為現有數據皆傾向於三種藥品治療組合 DaraVD 及 DaraRD 優於僅使用兩種藥品 VD 或 RD。

安全性評估，pERC 提及，在 CASTOR 試驗 45.3%病人有任何等級之輸注相關反應 (infusion-related reaction) 發生；而在 POLLUX 試驗輸注相關反應發生率為 47.7%，兩項試驗發生率相似，且多發生(92%)在第一次注射後；pERC 因此認為血液學不良事件的發生(hematological events)^m和輸注相關反應具關聯性，需被監控。

網絡統合分析，主要目的在比較已接受至少一線藥品治療，以 daratumumab 為治療基礎的方案和以 carfilzomib 為治療基礎的方案，兩組間無惡化存活及整體存活之差異。關於此網絡統合分析結論，因為病人特徵的差異，特別是先前接受了幾類藥品治療方案、自體造血幹細胞移植次數及納入網絡統合分析之研究間

¹ CASTOR 試驗及 POLLUX 試驗納入之病人族群，皆曾接受至少一線或多線治療之多發性骨髓瘤病人；兩項試驗 daratumumab 皆持續給予直到疾病惡化或是不可接受的毒性發生。

^m CASTOR 試驗大多數不良事件等級為 3 或 4，在 DaraVD、VD 血小板減少症(thrombocytopenia)發生率分別為 45.3%及 32.9%、貧血發生率分別為 14.4%及 16.0%、嗜中性白血球低下症(neutropenia)發生率為 12.8%至 4.2%；而在 POLLUX 試驗，嗜中性白血球低下症 DaraRD 及 RD 發生率為 51.9%及 37.0%、貧血發生率分別為 12.4% 及 19.6%、血小板減少症分別為 12.7%及 13.5%。

的差異，所以，結果解讀須謹慎。

(二)PBAC (澳洲) [21]

2018年2月9日於PBAC網頁鍵入關鍵字“daratumumab 或 Darzalex”，並未尋獲相關評估報告；但PBAC於2017年11月會議，決議不建議Darzalex® (daratumumab)用於與bortezomib和dexamethsone合併使用或lenalidomide和dexamethsone合併使用在先前至少接受過一種治療的復發或難治性多發性骨髓瘤患者 (refractory or relapsed Multiple Myeloma, rrMM)。其原因為提交的證據具高度不確定性以及不確定性的增量成本效益比 (ICER)。

(三)NICE (英國) [22-24]

2018年2月9日於NICE網頁鍵入關鍵字“daratumumab”，尋獲3份相關之評估報告；(1)關於NICE於2017年7月公告之評估報告，與lenalidomide和dexamethsone合併使用於復發或難治性多發性骨髓瘤患者的報告表示，由於未收到廠商足夠的證據，故無法做出實質建議[22]；(2)NICE預計於2018年02月21日公告「daratumumab 單一治療」評估報告[24]；(3)2018年10月24日公告「daratumumab 合併使用bortezomib治療復發或難治性多發性骨髓瘤 (refractory or relapsed Multiple Myeloma, rrMM)」評估報告[23]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [25, 26]

2018年2月9日於SMC網頁鍵入關鍵字“daratumumab”，尋獲1份評估報告與本案相關；SMC於2016年12月公告之評估報告，SMC基於廠商提交之治療成本和健康益處關聯性理由並不充足，此外廠商並未提供適當經濟及臨床分析，並未建議收載[26]；經廠商再次重新提交後，SMC於2017年9月8日公布評估報告中建議Darzalex® (daratumumab)可單一使用於先些接受蛋白酶抑制劑和免疫調節劑後惡化的復發或難治性多發性骨髓瘤患者。SMC考慮到本品若是採以用藥可近性方案 (Patient Access Schemes, PAS)，則具有成本效益。

此決議是基於SMC認為儘管現有治療選擇多樣，但仍無法治癒，且臨床專家考量現有治療仍無法滿足，最終仍會成為頑固性多發性骨髓瘤，基於daratumumab劑量16mg/kg使用情況下，整體治療緩解率可達31%，建議以病人

用藥可近性方案 (PAS) 以增加成本效益(cost-effectiveness)，並限制作為第四線治療選擇；以下重點摘要相關臨床試驗。

臨床療效實證

在實證部分，共納入兩項臨床試驗，MMY2002 為第二期、部分隨機分派 (part-randomised) 試驗，GEN501 分為第一期/第二期劑量遞增(dose - escalation)，試驗族群皆為成人多發性骨髓瘤，且美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG) 評分為 0 至 2 分。

MMY2002 在首次分析，即最後一個病人接受第一劑藥品後 7.7 個月，接受 daratumumab 16mg/kg 組(n=106)，整體治療緩解率為 29% (31/106)，95%信賴區間為 21 至 39%ⁿ；臨床效益率(clinical benefit rate)^o 為 34% (36/106)；緩解率持續期中位數為 7.4 個月；無惡化存活期中位數為 3.7 個月(95%信賴區間為 2.8 個月至 4.6 個月)；12 個月整體存活率為 65%(95%信賴區間為 51%至 76%)；在後續數據分析，整體存活期中位數為 17.5 個月(95%信賴區間為 13.7 個月至無法估算 [not estimable])。

GEN501 試驗在追蹤期中位數 10.2 個月，接受 daratumumab 16mg/kg 42 位病人整體治療緩解率為 36% (15/42)^p，95%信賴區間為 22%至 52%；無惡化存活期中位數為 5.6 個月，95%信賴區間為 4.2 個月至 8.1 個月；12 個月整體存活率為 77%，95%信賴區間為 58%至 88%。

在接受 daratumumab 16mg/kg 集合分析^q，整體治療緩解率為 31%(46/148)^r，95%信賴區間為 24%至 39%；緩解率持續期中位數為 7.6 個月；無惡化存活期中位數為 4.0 個月(95%信賴區間為 2.8 個月至 5.6 個月)及整體存活期中位數為 20.1 個月(95%信賴區間為 17 個月至無法估算[not estimable])。

在安全性評估指出，接受 daratumumab 16mg/kg 148 位病人，輸注相關反應發生率為 48%；4 位病人輸注相關反應發生為等級 3 以上，2 位病人支氣管痙攣，呼吸困難、缺氧和高血壓各 1 位；96% 輸注相關反應發生在的一次注射後；治療後導致的不良事件(treatment-emergent adverse events)多為疲勞(42%)、噁心(30%)、貧血(28%)、背痛(27%)、咳嗽(26%)、血小板減少症(22%)，上呼吸道感染(22%)及嗜中性白血球低下症(21%)。

2. 電子資料庫相關文獻

ⁿ 3 位病人達到嚴格完全緩解，10 位達到部分反應良好，及 18 位達到部份緩解。

^o 整體治療緩解率加上最小緩解(minimal response)，此定義為 IMWG 達到之共識。

^p 2 位病人達到完全緩解、2 位達到部分反應良好及 11 位達到部分緩解。

^q MMY2002 (n=106)及 GEN501 (n=42)。

^r 3 位病人達到嚴格完全緩解、4 位達完全緩解、13 位達到部分反應良好及 26 位達到部分緩解。

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：多發性骨髓瘤 排除條件：無
Intervention	daratumumab 或 Darzalex
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 12 日，以“daratumumab 或 Darzalex”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對多發性骨髓瘤接受 daratumumab 治療，共納入 5 篇試驗，其中包括 2 篇第三期、開放性、活性隨機分派對照、daratumumab 合併治療試驗^s[16, 17]；3 篇 daratumumab 單一藥品治療^t[27-29]，其中 1 篇為針對亞洲族群(日本人)進行安全性及療效評估^u；系統性文獻回顧及統合分析共 5 篇。值得一提的是，5 篇試驗皆由嬌生公司 (Janssen Research and Development 或 Janssen Pharmaceutical)贊助；5 篇系統性文獻回顧及統合分析，1 篇由嬌生公司贊助[30]，1 篇研討會發言者(Presenting

^s Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma (POLLUX Trial)[17] 及 Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma(CASTOR Trial)[16]。

^t 3 篇 dara 單一藥品治療試驗中，僅尋獲 1 篇第二期、開放性、隨機分派對照試驗[27]，其餘 2 篇分別為第一/第二期[28]及第一期試驗[29]、開放性試驗。

^u Safety and efficacy of daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, phase 1, dose-escalation study[29]。

Authors) 任職於嬌生公司[31]，1 篇研討會作者之一任職於嬌生公司[32]，1 篇無特別提及[33]，1 篇則無接受贊助[34]。

其中有 4 篇臨床試驗已納入 PBAC 評估報告[16, 17, 27, 28]，而 SMC 亦納入其中 2 項臨床試驗於評估報告中[27, 28]。

A. 合併 DaraVD 或合併 DaraRD 治療多發性骨髓瘤藥品

2 篇 daratumumab 合併治療試驗(CASTOR[16]及 POLLUX[17]試驗)，主要療效指標皆為無惡化存活；2 項試驗呈現結果皆來至期中分析；關於 2 篇隨機對照試驗臨床試驗之設計與病人條件比較請參閱表五；病人/臨床基本特徵比較請參閱表六；療效及安全性評估比較請參閱表七。

表五 CASTOR 及 POLLUX 臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗 / 作者 年代	試驗 設計	收納病人分組治療與人數		病人條件		試驗設計	
		收納 病人 總數	試驗組治療	實際治療 / 收納	納入		排除
CASTOR/ Antonio Palumbo / 2016 [16]	隨機分 派、開 放性、 活性對 照、第 三期試 驗	498	DaraVD	243/251	1. 接受至少一線多發性骨髓 瘤藥品治療 2. 藉由 IMWG 條件評估, 對於 先前治療至少有部分緩 解, 且正接受或已完成最後 一次治療方案且評為疾病 惡化 3. 篩選期需接受血、尿中疾病 檢測或藉由血中輕鏈進行 疾病評估	1. 嗜中性球 $\leq 1000/\text{cumm}$ 2. 血紅素 $\leq 7.5\text{g/dL}$ 3. 血小板 $\leq 75,000/\text{cumm}$ 4. 肌酸酐清除率 $\leq 20\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ 5. ALT 或 AST \geq 正常值 2.5 倍 6. 膽紅素 \geq 正常值 1.5 倍 7. 對於 bortezomib 治療為頑固 型或對 bortezomib 產生無法 接受的副作用; 對於其他蛋白 酶抑制劑治療皆為頑固型 8. 等級 2 以上的周邊神經病變 或神經性疼痛	每 21 天為一個療程 <u>Daratumumab</u> 第 1 至 3 療程, 每週 16mg/kg 靜脈注射 (第 1、8 及 15 天); 第 4 至 8 療程起每 3 週第一天注射給予; 之 後每 4 週給予, 直到病人退出、疾病惡化或是不可 接受的毒性產生 <u>Bortezomib</u> (共 8 個療程) 第 1 至 8 療程, 第 1、4、8 及 11 天以 $13\text{mg}/\text{m}^2$ 皮 下注射給予 <u>Dexamethasone</u> 第 1、2、4、5、8、9、11 及 12 天每次 20mg 以口服 或靜脈注射給予, 每療程共給予 160mg (VD 給予方式僅比照 bortezomib 及 dexamethasone 療程)
			VD	237/247			
POLLUX / M.A. Dimopoulos / 2016 [17]	隨機分 派、開 放性、 活性對 照、第 三期試 驗	569	DaraRD	283/286	1. 篩選期血中或尿中 M 蛋白 濃度或血中輕鏈濃度且血中 免疫球蛋白自由輕鏈比值不 正常 2. 藉由 IMWG 條件評估, 對於 先前至少一種治療具治療緩 解, 且正接受或已完成最後 一次治療方案, 且評為疾病 惡化	1. 對 lenalidomid 屬頑固型, 對 lenalidomid 導致不良事件引 發治療中斷 2. 嗜中性球 $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 3. 血紅素 $\leq 7.5\text{g/dL}$ 4. 血小板 $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$ 5. ALT 或 AST \geq 正常值 2.5 倍 6. ALP \geq 正常值 2.5 倍 7. 膽紅素 \geq 正常值 1.5 倍 8. 肌酸酐清除率 $< 30\text{ml}/\text{min}$	每 28 天為一個療程, 直到病人退出、疾病惡化、不 可接受的毒性產生或死亡 <u>Daratumumab</u> 第 1 至 2 療程, 每週 16mg/kg 靜脈注射 (第 1、8、 15 及 22 天), 共 8 週; 第 3 至 6 療程起每 2 週注射 給予 (第 1 及第 15 天), 共 16 週; 之後每 4 週給予 <u>Lenalidomid</u> 每療程第 1 至 21 天以 25mg 口服給予 <u>Dexamethasone</u> 每週給予 40mg (RD 給予方式僅比照 lenalidomid 及 dexamethasone 療程)
			RD	281/283			

縮寫 DaraVD = daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone; VD= bortezomib 及 dexamethasone; DaraRD = daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone; RD= lenalidomide 及 dexamethasone; IMWG=International Myeloma Working Group。

表六 CASTOR 及 POLLUX 臨床試驗之病人/臨床基本特徵比較

	試驗組	年齡	種族	先前治療方案數	先前治療方案		頑固型 Refractory disease		
	對照組	中位數；範圍	(人數；百分比)	(中位數；範圍)	(人數；百分比)		(人數；百分比)		
CASTOR/ Antonio Palumbo / 2016 [16]	DaraVD	64 (30 至 88)	NR	2 (1 至 9)	自體造血幹細胞移植	156 (62.2)	最後一線治療	76 (30.3)	
					蛋白酶抑制劑	169 (67.3)			
					免疫調節劑	179 (71.3)	只限蛋白酶抑制劑	-	
					類固醇 (Glucocorticoid)	-			
					烷基化藥品 (Alkylating)	240 (95.6)	只限免疫調節劑	-	
					蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	112 (44.6)			
					蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及烷基化藥品 (Alkylating)	-	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	-	
	bortezomib 及 lenalidomide	-							
	VD	64 (33 至 85)	NR	2 (1 至 10)	自體造血幹細胞移植	149 (60.3)	最後一線治療	85 (34.4)	
					蛋白酶抑制劑	172 (69.6)			
					免疫調節劑	198 (80.2)	只限蛋白酶抑制劑	-	
					類固醇 (Glucocorticoid)	-			
					烷基化藥品 (Alkylating)	224 (90.7)	只限免疫調節劑	-	
					蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	129 (52.2)			
蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及烷基化藥品					-	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	-		
bortezomib 及 lenalidomide	-								
POLLUX / M.A. Dimopoulos / 2016 [17]	DaraRD	65 (34 至 89)	白人	207 (72.4)	1 (1-11)	自體造血幹細胞移植	180 (62.9)	最後一線治療	80 (28.0)
			黑人	5 (1.7)		蛋白酶抑制劑	245 (85.7)		
			亞洲人	54 (18.9)		免疫調節劑	158 (55.2)	只限蛋白酶抑制劑	57 (19.9)
			其他	20 (7.0)		類固醇 (Glucocorticoid)	280 (97.9)		
						烷基化藥品 (Alkylating)	268 (93.7)	只限免疫調節劑	10 (3.5)
						蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	125 (43.7)		
						蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及烷基化藥品	118 (41.3)	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	7 (2.4)
			bortezomib 及 lenalidomide	44 (15.4)					
	RD	65	白人	186 (65.7)	1 (1-8)	自體造血幹細胞移植	180 (63.6)	最後一線治療	76 (26.9)

		(42 至 87)		蛋白酶抑制劑	242 (85.5)		
			黑人 11 (3.9)	免疫調節劑	156 (55.1)	只限蛋白酶抑制劑	46 (16.3)
				類固醇 (Glucocorticoid)	281 (99.3)		
			亞洲人 46 (16.3)	烷基化藥品(Alkylating)	270 (95.4)	只限免疫調節劑	11 (3.9)
				蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	125 (44.2)		
			其他 40 (14.1)	蛋白酶抑制劑、免疫調節劑及烷基化藥品	121 (42.8)	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	14 (4.9)
					bortezomib 及 lenalidomide		
縮寫 DaraVD = daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone ; VD= bortezomib 及 dexamethasone ; DaraRD = daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone ; RD= lenalidomide 及 dexamethasone 。							

表七 CASTOR 及 POLLUX 療效及安全性評估

	CASTOR [16]		POLLUX[17]	
	DaraVD	VD	DaraRD	RD
療效評估				
追蹤期中位數；月	7.4		13.5	
主要療效指標				
12 個月無惡化存活率；百分比 (95%信賴區間)	60.7 (51.2 至 69.0)	26.9 (17.1 至 37.5)	83.2 (78.3 至 87.2)	60.1 (54.0 至 65.7)
無惡化存活期中位數；月 (95%信賴區間)	NE (12.3 至 NE)	7.2 (6.2 至 7.9)	NE	18.4 (13.9 至 NE)
疾病惡化或死亡風險比值 (95%信賴區間)	0.39 (0.28 至 0.53) *		0.37 (0.27 至 0.52) *	
次要療效指標				
整體治療緩解；人數	199	148	261	211
整體治療緩解率；百分比 (95%信賴區間)	82.9 (77.5 至 87.5)	63.2* (56.7 至 69.4)	92.9 (89.2 至 95.6)	76.4* (71.0 至 81.3)
安全性評估‡				
不良事件等級≥3；百分比	76.1	62.4	-	-
貧血 (anemia)；人數(百分比)	35 (14.4)	38 (16.0)	35 (12.4)	55 (19.6)
血小板減少症 (thrombocytopenia)； 人數(百分比)	110 (45.3)	78 (32.9)	36 (12.7)	38 (13.5)
嗜中性白血球低下症 (neutropenia)； 人數(百分比)	31 (12.8)	10 (4.2)	147 (51.9)	104 (37.0)
因不良事件退出；百分比	7.4	9.3	6.7	7.8
縮寫 DaraVD = <u>daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone</u> ；VD= <u>bortezomib 及 dexamethasone</u> ；DaraRD = <u>daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone</u> ；RD= <u>lenalidomide 及 dexamethasone</u> ；NE= not estimable。				
註 * $p < 0.001$ vs DaraVD 或 DaraRD；‡等級≥3 之不良事件。				

a. 合併 DaraVD vs. 合併 VD (CASTOR 試驗)[16]

主要目的為藉由第三期臨床試驗比較 DaraVD 及 VD 治療復發/頑固型多發性骨髓瘤之相對療效；期中分析結果指出，主要療效指標無惡化存活，DaraVD 顯著延長無惡化存活期，在追蹤期中位數 7.4 個月後，VD 組無惡化存活期中位數為 7.2 個月，DaraVD 則未達到；12 個月無惡化存活率，DaraVD 及 VD 分別為 60.7% 及 26.9%；DaraVD 整體治療緩解率^v顯著高於 VD 組 (82.9% vs 63.2%， $p < 0.001$)。不良事件發生，DaraVD 高於

^vDaraVD 及 VD 達到部分反應良好比率分別為 59.2% 及 29.1%， $p < 0.001$ ；完全緩解或更佳分別為 19.2% 及 9.0%， $p < 0.001$ 。

VD，包括輸注相關反應發生、血小板減少症及嗜中性白血球低下症^w。

b. 合併 DaraRD v.s 合併 RD (POLLUX 試驗)[17]

主要目的為藉由第三期臨床試驗比較 DaraRD 及 RD 治療復發/頑固型多發性骨髓瘤之相對療效；期中分析結果指出，DaraRD 共 53 位病人(18.5%)疾病惡化或死亡，RD 則為 116 位(41.0%)，HR 為 0.37，95%信賴區間為 0.27 至 0.52， $p < 0.001$ ；主要療效指標無惡化存活，DaraRD 顯著延長無惡化存活期，在追蹤期中位數 13.5 個月後，RD 組無惡化存活期中位數為 18.4 個月，DaraRD 則未達到；12 個月無惡化存活率，DaraRD 及 RD 分別為 83.2% 及 60.1%；DaraRD 整體治療緩解率顯著高於 RD 組 (92.9% vs 76.4%， $p < 0.001$)；不良事件的發生，DaraRD 高於 RD，包括輸注相關反應發生及嗜中性白血球低下症(neutropenia)^x。

B. Daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品

3 篇 daratumumab 作為單一治療藥品之試驗(GEN501[28]、SIRIUS[27]及一篇針對日本族群試驗[29])，主要評估指標分別為安全性評估、整體治療緩解率及對於 daratumumab 之耐受性及安全性評估；關於 3 篇臨床試驗之設計與病人條件比較請參閱表八；病人/臨床基本特徵比較請參閱表九；療效及安全性評估比較請參閱表十。

表八 GEN501、SIRIUS 及日本族群試驗臨床試驗之設計與病人資訊比較

試驗 / 作者 年代	試驗 設計	病人條件			試驗設計
		收納病人 總數	納入	排除	
GEN501/ H.M. Lokhorst / 2015 [28]	非隨機 分派、 開放 性、第 一/第二 期試驗	8mg/kg 30 人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡 ≥ 18 歲 2. ECOG 評分為 ≤ 2 3. 曾接受至少 2 種不同治療 (包括蛋白酶抑制劑、免疫調節劑、化學治療及自體造血幹細胞移植)復發或頑固型之多發性骨髓瘤病人 4. 預期壽命 > 3 個月 5. 依據 IMWG 測量 M 蛋白或輕鏈濃度 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 嗜中性球 $< 1000/\text{cumm}$ 2. 血紅素 $< 7.5\text{g/dl}$ 3. 血小板 $< 75 \times 10^9/l$ 4. 血中肌酸酐 $>$ 正常值 2 倍 5. ALT 或 ALP $>$ 正常值 3.5 倍 6. 膽紅素 $>$ 正常值 2.5 倍 7. 無法控制之感染、具臨床意義之心血管及呼吸道疾病及骨髓瘤影響腦膜 	共分為兩部分 第一部份 劑量遞增(dose-escalation) : 0.005mg/kg 至 24mg/kg 第二部份 劑量增量(dose-expansion) 8mg/kg 每週一劑，共 8 週；接著每 個月 2 次治療，共接受 16 週 治療；爾後每個月一劑 16mg/kg 起始每週一劑，共 7 週治療 □；接著每個月 2 次一劑，共 14 週；爾後每個月一劑 (直到疾病惡化或無法控制的 毒性發生)

^w血小板減少症發生率 DaraVD 及 VD 分別為 45.3% 及 32.9%；嗜中性白血球低下症分別為 12.8% 及 4.2%；輸注反應發生率在 DaraVD 為 45.3%，多為等級 1 或 2 (8.6% 為等級 3)，且 98.2% 發生在第一次輸注後。

^x 治療期間發生 \geq 等級 3 普遍的不良事件為嗜中性白血球低下症，DaraRD 及 RD 分別為 51.9% 及 37.0%；血小板減少症分別為 12.7% 及 13.5%；貧血分別為 12.4% 及 19.6%；DaraVD 所引發之輸注反應發生多為等級 1 或 2。

SIRIUS / Sagar Lonial / 2016 [27]	隨機分派、開放性、第二期試驗	16mg/kg 106人	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡\geq18歲 2. ECOG 評分\leq2 3. 藉由 IMWG 條件評估，評為疾病惡化或最後一次治療 60 天內 4. 對先前治療方案至少有 1 次具治療緩解，包含烷基化藥品(Alkylating) 5. 至少接受 3 線治療方案(包含蛋白酶抑制劑、免疫調節劑) 6. 或對於最近一次蛋白酶抑制劑及免疫調節劑治療為雙重頑固型(double refractory) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2 週內接受任何抗骨髓瘤治療或 12 週內接受自體造血幹細胞移植，5 年內多發性骨髓瘤影響腦膜及其他惡性腫瘤 2. 嗜中性球\leq1.0x10⁹/l 3. 血紅素\leq75g/l 4. 血小板\leq50x10⁹/l 5. 肌酸酐清除率\leq20ml/min/1.73² 6. 1 年內心肌梗塞 7. 無法控制或不穩定的心絞痛 8. 鬱血性心臟衰竭(Congestive Heart Failure) 9. 心律不整(Arrhythmia) 10. QTcF 間隔長達 470ms 11. 慢性阻塞性肺病 12. 持續性氣喘或 5 年內氣喘病史 	<p>共分為兩部分(如附錄圖三)</p> <p><u>第一部份</u> 以隨機分派至 8mg/kg 或 16mg/kg，已決定第二部分劑量選擇</p> <p><u>第二部份(16mg/kg)</u> 第 1 至 2 療程，每週一劑(共 8 週)；第 3 至 6 療程，每週一劑(共 16 週)；爾後每 4 週一劑(第 7 療程之後) (治療至疾病惡化、無法控制的毒性發生)</p>
日本族群 / Shinsuke Iida / 2017 [29]	非隨機分派、開放性、第一期試驗	8mg/kg 4人 16mg/kg 5	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡\geq20 歲之男性或女性日本病人，依據 IMWG 診斷條件，測量 M 蛋白 2. 需至少接受 2 線治療方案 3. ECOG 評分\leq2 4. 預期壽命$>$3 個月 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多發性骨髓瘤影響腦膜 2. 具臨床意義性之心臟及呼吸道疾病 3. 絕對嗜中性球\leq1.0x10⁹/l 4. 血紅素\leq7.5g/dl 5. 血小板$<$75x10⁹/l 6. ALT 或 AST \geq正常值 2.5 倍 7. 總膽紅素\geq正常值 2 倍 8. 肌酸酐清除率\leq20ml/min/1.73² 9. 鉀濃度$<$3mEq/l 10. 校正血中鈣$>$14.0mg/dl 	<p>分成 8mg/kg 或 16mg/kg 兩組</p> <p>第一階段: 病人先接受第一劑治療，3 週後每週接受一劑，直到 8 週(共計 7 劑)</p> <p>第二階段: 28 天為一療程；第 10 至 24 週(第 1 至 4 療程)，每 2 週給一劑；第 26 週起(第 5 療程之後)，每個月給一劑 (治療至疾病惡化、無法控制的不良事件發生或治療中斷)</p>
註 □ 16mg/kg 先接受一劑，經過 3 週沖洗期(wash-out)，爾後每週接受 1 劑，共 7 週。					

表九 GEN501、SIRIUS 及日本族群臨床試驗之病人/臨床基本特徵比較

試驗 / 作者 年代	年齡 中位數；範圍		先前治療方案數 中位數；範圍		先前治療方案 (人數；百分比)			頑固型 Prior therapy to which disease was refractory (人數；百分比)		
	8mg/kg	16mg/kg	8mg/kg	16mg/kg		8mg/kg	16mg/kg		8mg/kg	16mg/kg
GEN501/ H.M. Lokhorst / 2015 [28]	59 (38 至 76)	64 (44 至 76)	4.0 (3 至 10)	4.0 (2 至 12)	自體造血幹細胞移植	-	-	蛋白酶抑制劑		
					蛋白酶抑制劑	-	-	Bortezomib	21 (70)	30 (71)
					Bortezomib	-	-	Carfilzomib	2 (7)	7 (17)
					Carfilzomib	-	-	免疫調節劑		
					免疫調節劑			Lenalidomide	26 (87)	31 (74)
					Lenalidomide	-	-	Pomalidomide	2 (7)	15 (36)
					Pomalidomide	-	-	Thalidomide	10 (33)	12 (29)
					Thalidomide			烷基化藥品 (Alkylating)	21 (70)	25 (60)
					類固醇	-	-	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	19 (63)	27 (64)
					Dexamethasone			Bortezomib 及 Lenalidomide	19 (63)	27 (64)
SIRIUS / Sagar Lonial / 2016 [27]	-	63.5 (31.0 至 84.0)	-	5 (2 至 14)	自體造血幹細胞移植	-	85 (80)	蛋白酶抑制劑		
					蛋白酶抑制劑	-	106 (100)	Bortezomib	-	95 (90)
					Bortezomib	-	105 (99)	Carfilzomib	-	51 (48)
					Carfilzomib	-	53 (50)	免疫調節劑		
					免疫調節劑	-	106 (100)	Lenalidomide	-	93 (88)
					Lenalidomide	-	105 (99)	Pomalidomide	-	67 (63)
					Pomalidomide	-	67 (63)	Thalidomide	-	29 (27)
					Thalidomide	-	47 (44)	烷基化藥品 (Alkylating)	-	82 (77)
					類固醇	-	106 (100)	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	-	101 (95)
Dexamethasone	-	106 (100)	Bortezomib 及 Lenalidomide	-	87 (82)					
日本族群 / Shinsuke Iida / 2017 [29]	66.0 (64 至 73)	61.0 (47 至 72)	-	-	自體造血幹細胞移植	-	-	蛋白酶抑制劑		
					蛋白酶抑制劑			Bortezomib	-	-
					Bortezomib	4 (100.0)	4 (80.0)	Carfilzomib	-	-
					Carfilzomib	0	2 (40.0)	免疫調節劑		
免疫調節劑			Lenalidomide	-	-					

					Lenalidomide	2 (50.0)	5 (100.0)	Pomalidomide	-	-
					Pomalidomide	-	-	Thalidomide	-	-
					Thalidomide	2 (50.0)	4 (80.0)	烷基化藥品 (Alkylating)	-	-
					類固醇	-	-	蛋白酶抑制劑及免疫調節劑	-	-
					Dexamethasone	4 (100.0)	5 (100.0)	Bortezomib 及 Lenalidomide	-	-

表十 GEN501、SIRIUS 及日本族群試驗臨床試驗療效及安全性評估

	GEN501[28]		SIRIUS[27]	日本族群[29]	
	8mg/kg	16mg/kg	16mg/kg	8mg/kg	16mg/kg
主要評估指標 (primary endpoint)	安全性		整體治療緩解率	安全性	
療效評估					
追蹤期中位數；月 (範圍)	16.9 (0.4 至 24.9)	10.2 (1.2 至 16.0)	9.3 (0.5 至 14.4)	10.5 (2.3 至 16.4)	9.9 (1.7 至 3.2)
整體治療緩解率；人數(百分比) (95%信賴區間)	3 (10) (2 至 27)	15 (36) (22 至 52)	31(29.2) (20.8 至 38.9)	1 (25.0)	3 (60.0)
無惡化存活期中位數；月 (95%信賴區間)	2.4 (1.4 至 3.5)	5.6 (4.2 至 8.1)	3.7 (2.8 至 4.6)	6 (0.72 至 10.64)	9.5 (1.84 至 NE)
安全性評估*					
不良事件等級 ≥ 3 ；人數(百分比)	53%	26%	32(30)□	3 (75)†	5(100) †
貧血 (anemia) ；人數(百分比)	-	-	25 (24)	1 (25.0) †	1 (20) †
血小板減少症 (thrombocytopenia)；人數(百分比)	-	-	20 (19)	1 (25.0) †	1 (20) †
嗜中性白血球低下症 (neutropenia)；人數(百分比)	-	5(12)	13 (12)	0†	4 (80.0) †
註 □ 24 位病人(23%)發生治療後導致等級 ≥ 3 之不良事件(serious treatment-emergent adverse events)；†病人發生治療後導致等級 ≥ 3 之不良事件；NE= not estimable；*等級 ≥ 3 之不良事件。					

a. GEN501 試驗[28]

主要目的為藉由第一/第二期臨床試驗評估 daratumumab 作為多發性骨髓瘤治療之單一藥品之抗骨髓瘤之安全性、療效及藥物動力學。最大耐受劑量在第一部份未發現；第二部分，8mg/kg 及 16mg/kg 整體治療緩解率分別為 10% 及 36%^y；無惡化存活期中位數分別為 2.4 個月及 5.6 個月；並未有病人因輸注相關反應（infusion-related reaction）中斷試驗，常見不良事件等級 ≥ 3 多為肺炎及血小板減少症；daratumumab 作為已接受 2 線以上治療且為頑固型多發性骨髓瘤之單一治療藥品，其具安全性及療效。

b. SIRIUS 試驗[27]

主要目的為藉由第二期臨床試驗評估 daratumumab 作為多發性骨髓瘤治療之療效評估。16mg/kg 整體治療緩解率為 29.2%^z；無惡化存活期中位數為 3.7 個月；dara 具良好耐受性；24(23%)位病人發生治療後導致等級 ≥ 3 之不良事件，並未

^y 16mg/kg 組 15 位病人部分緩解或更佳，包括 2 位完全緩解及 2 位部分反應良好；8 mg/kg 組 3 位病人達到部分緩解。

^z 3 位(2.8%)嚴格完全緩解、10(9.4%)部分反應良好、18(17%)部分緩解。

有病人因藥品導致不良事件中斷試驗，常見不良事件為疲勞(42 [40%])、貧血(35[33%])；daratumumab 作為已接受多線治療且為頑固型多發性骨髓瘤之單一治療藥品，其具安全性及療效。

c. 日本族群試驗[29]

主要目的為藉由第一期臨床試驗評估 daratumumab 作為多發性骨髓瘤治療日本病人族群之療效及安全性評估。8mg/kg 及 16mg/kg 整體治療緩解率分別為 25.0% 及 60.0%；無惡化存活期中位數分別為 6 個月及 9.5 個月；共 8 位病人發生不良事件等級 ≥ 3 ，並未有因不良事件導致的死亡發生；針對已接受多線治療之復發/頑固型多發性骨髓瘤之日本族群病人，daratumumab 具安全性及良好的耐受性 (well-tolerated)。

C. 系統性回顧或統合分析

在系統性回顧及統合分析相關文獻部分，共有 5 篇文獻，試驗族群為曾接受治療之成人復發/頑固型多發性骨髓瘤；本案藥品相關的系統性回顧或統合分析之結果摘要如表十一。

表 十一 系統性回顧或統合分析相關文獻彙整

作者/ 年代	Chrissy H.Y. van Beurden-Tan/2017[30]	Tiantian Zhang/2017[34]	Meletios Athanasios Dimopoulos / 2017[31] aa	Maiese, E. M. /2017 [32] ^{bb}	Cirino Botta/2017 [33]
期刊	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	<i>Oncotarget</i>	<i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	<i>Blood advances</i>
目的 / 納入 文獻	主要目的為綜合現有有效證據比較現有治療復發/頑固型多發性骨髓瘤治療方案之相對療效。共納入 1999 年 1 月至 2016 年 3 月發表於 MEDLINE、EMBASE 及 Cochrane 之第三	主要目的為評估以 elotuzumab 和/或 daratumumab 作為復發/頑固型多發性骨髓瘤治療基礎之相對療效及安全性比較。共納入 13 篇試驗納入統合分析，共 2,402 位病人。	主要目的為評估以 dara 作為復發/頑固型多發性骨髓瘤基礎治療方案之療效。共納入 2 個 (IMiD - containing 及 IMiD-free) 網絡統合分析，分別各納入 4 個治療方案進行比較。	主要目的為比較現有治療方案針對第一次復發多發性骨髓瘤之相對療效。共納入 2 個網絡統合分析；納入截至 2016 年 8 月發表於 MEDLINE、EMBASE 及 Cochrane 之隨機	主要目的為比較現有治療方案針對復發/頑固型多發性骨髓瘤之相對療效及安全性。共納入發表於 PubMed、Embase、Ovid、Cochrane 及血液腫瘤國際會議相關文獻，共 19 篇納入分析(8,997 位病人)，

^{aa} 此結果摘錄至研討會(58th Annual Conference of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion [ISHBT] November 2017)。

^{bb} 美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 研討會摘要。

		期試驗；共 17 篇隨機分派試驗，共 18 個治療方案。			分派試驗。	16 篇(7,500 位病人)納入配對統合分析(pairwise meta-analyses)，18 篇試驗納入網絡統合分析。
結 果 摘 要	療 效	無惡化存活風險比值傾向 DaraRD 為最具療效之治療選擇，和 dexamethasone，無惡化存活之 HR 為 0.13，95% 信賴區間為 0.09 至 0.19 ^{cc} ；而 DaraVD 則為次要治療選擇 ^{dd} (DaraVD 和 dexamethasone，無惡化存活風險比值則為 0.27，95% 信賴區間為 0.18 至 0.38)，因此 DaraRD 被驗證為針對復發/頑固型多發性骨髓瘤最具療效之治療選擇。	相較於非單株抗體做為治療基礎 (non-mAb-based regimens)，單株抗體作為治療基礎 (mAb-based regimens) 可延長無惡化存活期 (HR 為 0.52，95% 信賴區間為 0.36 至 0.75)，達統計上顯著差異；dara 作為單一治療藥品時，其優於其他單一治療藥品；相關治療指標結果如附錄表七；DaraRD 被驗證為針對復發/頑固型多發性骨髓瘤為最佳之治療方案。	以固定效應模式 (fixed-effects model) 進行分析；相較於其他治療方案，DaraRD 及 DaraVD 可延長無惡化存活期及整體存活期，相關數據如表十二。	以固定效應模式 (fixed-effects model) 進行分析；DaraRD 及 DaraVD 具高度可能性為最佳的治療(0.96 及 0.89)；DaraRD 及 DaraVD 具較低的疾病惡化或死亡的險(無惡化存活之 HR<1.0)；針對第一次復發，DaraRD 及 DaraVD 可能可延長無惡化存活期，相關數據如表十三。	根據曲線下表面累計排名(surface under the cumulative ranking curve，SUCRA)根據無惡化存活、整體存活、整體治療緩解率、完全緩解及安全性結果指出，DaraRD 不論是在活性、療效或是耐受性，皆為第一排名 ^{ee} ；DaraVD 排名第三；網絡統合分析並未顯示任何沒有顯著的不一致性或環路特异性異質性(loop-specific heterogeneity) ^{ff} 。
	安 全 性	-	以 dara 作為治療基礎方案，不良事件 ≥ 3 級的發生率和其他治療方案並無差異。	-	-	網絡統合分析結果指出，常見的不良事件相似；IMiD 作為基礎治療方案較易發生血小板減少

^{cc}相較於 dexamethasone，DaraRD 可降低 87% 疾病惡化或死亡的風險，相較於 VD 可降低 81% 的風險，相較於 RD 可降低 63% 的風險。

^{dd}共有 4 種治療為第二治療選擇，包括 DaraVD, carfilzomib, lenalidomide 及 dexamethasone, elotuzumab, lenalidomide 及 dexamethasone, DaraVD 及 ixazomib, lenalidomide 及 dexamethasone。

^{ee}DaraRD 無惡化存活率 44.56%、整體存活率 27.57%、整體治療緩解率 22.26% 及不良事件 ≥ 3 級的發生率 3.70%。

						症；而嗜中性白血球低下症、疲勞及嚴重不良事件多發生在 bortezomib 組。
縮寫 DaraVD = <u>daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone</u> ; DaraRD = <u>daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone</u> ; Dara = daratumumab ; VD= <u>bortezomib 及 dexamethasone</u> ; RD= lenalidomide <u>及 dexamethasone</u> 。						
註 <input type="checkbox"/> based on the 95% CI of the logRoR crossing the null value of 0 。						

表十二 網絡統合分析療效比較結果

網絡統合分析	比較	無惡化存活		整體存活	
		HR (95%信賴區間)	較 DaraRD/DardVD 為佳 可能性□	HR (95% 信賴區間)	較 DaraRD/DardVD 為佳可能性□
IMiD-containing	DaraRD vs RD	0.37 (0.27 至 0.51)	100.0%	0.63 (0.42 至 0.95)	98.7%
	DaraRD vs KRd	0.54 (0.37 至 0.78)	100.0%	0.80 (0.50 至 1.28)	83.1%
	DaraRD vs EloRd	0.54 (0.37 至 0.80)	99.9%	0.82 (0.51 至 1.30]	80.0%
	DaraRD vs IxaRd	0.50 (0.33 至 0.74)	100.0%	0.70 (0.42 至 1.15)	91.9%
IMiD-free	DaraVD vs Vd	0.33 (0.26 至 0.42)	100.0%	0.63 (0.42 至 0.95)	98.6%
	DaraVD vs Kd	0.62 (0.45 至 0.86)	99.8%	0.80 (0.48 至 1.34)	80.5%
	DaraVD vs PanoVd	0.48 (0.35 至 0.65)	100.0%	0.67 (0.43 至 1.05)	95.9%
	DaraVD vs CVd	0.46 (0.26 至 0.82)	99.6%	0.54 (0.24 至 1.23)	92.9%

縮寫 DaraVD = daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone ; VD= bortezomib 及 dexamethasone ; DaraRD = daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone ; RD= lenalidomide 及 dexamethasone ; KRd = carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone ; EloRd(ERd) = elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone ; IxaRd(NRd) = ixazomid, lenalidomide 及 dexamethasone ; Kd= carfilzomib, low dose dexamethasone ; PanoVd(FVd) = panobinostat, bortezomib 及 dexamethasone ; CVd= cyclophosphamide, bortezomib 及 dexamethasone 。註 □100% probability represent any value above 99.951% 。

表十三 網絡統合分析療效比較結果

網絡統合分析一	無惡化存活 HR (95%信賴區間)	網絡統合分析二	無惡化存活 HR (95%信賴區間)
DaraRD vs KRd	0.59 (0.35 至 1.01)	DaraVD vs Kd	0.69 (0.37 至 1.25)
DaraRD vs EloRd	0.55 (0.31 至 0.95)	DaraVD vs Vd	0.31 (0.18 至 0.52)
DaraRD vs IxaRd	0.49 (0.29 至 0.84)		
DaraRD vs RD	0.41 (0.26 至 0.65)		

縮寫 DaraVD = daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone ; VD= bortezomib 及 dexamethasone ; DaraRD = daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone ; RD= lenalidomide 及 dexamethasone ; KRd = carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone ; EloRd(ERd) = elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone ; IxaRd(IRd) = ixazomid, lenalidomide 及 dexamethasone 。

(3) 目前國內正在進行的臨床試驗資料[35]

經由台灣藥物臨床試驗資訊網，鍵入關鍵字“daratumumab”後，共獲得4筆目前正在進行之“多發性骨髓瘤”相關試驗案，幾項研究方向可供參考，請參閱附錄表八。

(五)建議者提供之資料

建議者共提供6篇相關文獻作為參考，如表十。

表十 建議者提供之文獻彙整

文件	標題	文獻類型
文獻一	Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma (GEN501)[28]	非隨機對照試驗
文獻二	Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial[27]	非隨機對照試驗
文獻三	Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma [15]	統整分析文獻
文獻四	Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison [36]	統整分析文獻
文獻五	Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma[16]	隨機對照試驗
文獻六	Suzanne et al.,2017 第三期樞紐臨床試驗 CASTOR(MMY3004)結果 (update)	研討會海報
文獻七	Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma[30]	系統性文獻回顧暨統合分析

(1) 文獻一、二、五及文獻七皆已於(四)其他實證摘錄，在此不再多做贅述。

(2) 文獻三為 GEN501 與 SIRIUS 臨床試驗合併分析結果

結果指出，148位接受16mg/kg daratumumab作為曾接受過蛋白酶抑制劑或免疫調節劑治療之復發/頑固型多發性骨髓瘤病人之單一治療藥品，整體治療緩解率為31%^{ff}；

^{ff} 13位部分反應良好、3位完全緩解及3位嚴格完全緩解。

緩解率持續期間中位數為 7.6 個月；無惡化存活期中位數及整體存活期中位數分別為 4 個月(95%信賴區間為 2.8 至 5.6 個月)及 20.1 個月(95%信賴區間為 16.6 個月至無法估算)。

依據此集合分析結果指出，16mg/kg daratumumab 作為單一治療藥品具快速、長久的治療緩解，臨床效益可達到病人病情穩定或更佳的狀態。

(3) 文獻四為合併 GEN501 及 SIRIUS 臨床試驗與歷史對照資料比較分析結果

此文獻經由校正治療比較，daratumumab 作為單一治療藥品與歷史對照組進行比較。病人資料來至於 GEN501 及 SIRIUS 臨床試驗，及兩個美國獨立資料庫 IMS LifeLink 及 OPTUM，經由此資料可反映先前已接受 ≥ 3 線治療或對於 1 種蛋白酶抑制劑及 1 種免疫調節劑具雙重治療頑固型(double refractory)；使用多變量比例風險回歸模型(multivariate proportional hazards regression model)，評估 dara 與歷史對照組之相對療效。

結果指出，16mg/kg daratumumab 相較於歷史對照組的校正後，整體存活-風險比值(overall survival-hazard ratio, OS-HR)為 0.33 (95%信賴區間為 0.24 至 0.46)，未經過校正為 0.64(95%信賴區間為 0.35 至 0.59)，對校正結果影響較大者為頑固型與先前接受 pomalidomide/carfilzomib 治療。

經由校正治療比較建議，針對先前已接受大量治療及頑固型多發性骨髓瘤病人，daratumumaba 可改善整體存活率。

(4) 文獻六為 DaraVD 合併療法- CASTOR 試驗之更新結果

此結果來至於美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 研討會海報，主要是更新追蹤期中位數 19.4 個月後，DaraVD 無惡化存活期相較於 VD 顯著延長，分別為 16.7 個月及 7.1 個月，HR 為 0.31，95%信賴區間為 0.24 至 0.39， $p < 0.0001$ 。

DaraVD 相較於 VD，更具顯著整體治療緩解率，分別為 84%及 63%， $p < 0.0001$ ；緩解率持續期間中位數分別為 18.9 個月及 7.6 個月。

在先前已接受 2 線治療的次族群，無惡化存活期 DaraVD 為 11.99 個月，VD 為 7.13 個月， $p < 0.001$ ，HR 為 0.48(95%信賴區間為 0.31 至 0.75)。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

CADTH/pCODR (加拿大)

2018年2月9日於CADTH網頁鍵入關鍵字“daratumumab”，尋獲2份加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)公告之評估報告與本案相關；一份為pERC於2016年12月公告不建議收載daratumumab作為多發性骨髓瘤單一治療藥品；另一份為2017年10月公告建議收載dara作為合併治療多發性骨髓瘤藥品；以下重點摘要該份報告內容以供參考。

1. Daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品

針對廠商所提出對於「(1)已接受至少三線藥品治療，包括蛋白酶抑制劑及免疫調節劑之多發性骨髓瘤病人；或(2)對於一種蛋白酶抑制劑或一種免疫調節劑治療失敗或具不耐受性」，pERC並不建議收載daratumumab作為多發性骨髓瘤單一治療藥品；委員會基於現有之臨床證據，無法得知相較於其他治療，daratumumab具淨臨床效益(net clinical benefit)；然而，pERC提及這樣的治療設定需要治療療效及抗腫瘤的能力，委員會考量，現有之相關重要指標決策數據包括整體存活期(overall survival, OS)、無惡化存活期(progression-free survival, PFS)及生活品質評估(quality of life, QoL)皆具不確定性。

同時委員會也提到，基於現有臨床數據的高度不確定性，daratumumab成本效益(cost-effectiveness)充滿高度不確定；因此，pERC認為相較於其他現有治療，daratumumab在此族群成本效益具較低的可能性。

2. 合併 DaraVD 或合併 DaraRD 治療多發性骨髓瘤藥品

針對廠商所提出對於「daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone 或 daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone 併用，治療曾接受至少一種治療之多發性骨髓瘤病人」，pERC建議收載。此決議委員會基於，相較於沒有併用daratumumab，合併DaraVD或DaraRD具淨臨床效益(net clinical benefit)，在無惡化存活具有統計上且臨床意義性的改善，整體存活有改善的趨勢，亦維持病人生活品質。

然而pERC也提及，廠商所提交的價格(price)及高度不確定的治療效果持續時間、整體存活效益；相較於合併bortezomib, dexamethasone(簡稱VD)或lenalidomide, dexamethasone(簡稱RD)，DaraVD或DaraRD併用不被認為具成本效益(cost-effectiveness)；pERC強調，由於三種藥品治療(triplet therapy)及接受此治療的普遍率，將具財務影響(budget impact)。

SMC (蘇格蘭)

2018年2月9日於SMC網頁鍵入關鍵字“daratumumab”，尋獲1份評估報告與本

案相關；SMC 於 2016 年 12 月公告之評估報告，SMC 基於廠商提交之治療成本和健康益處關聯性理由並不充足，此外廠商並未提供適當經濟及臨床分析，並未建議收載。在廠商再次重新提交後，SMC 於 2017 年 10 月公告建議收載「daratumumab 作為先前已接受過包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑且在接受最後治療仍出現疾病惡化之復發或頑固型多發性骨髓瘤的單一治療藥物」。

此決議是基於 SMC 認為儘管現有治療選擇多樣，但仍無法治癒，且臨床專家考量現有治療仍無法滿足，最終仍會成為頑固性多發性骨髓瘤，基於許可劑量(license dose)16mg/kg，整體治療緩解率可達 31%，建議以病人用藥可近性計畫 (patient access scheme, PAS) 可增加成本效益(cost-effectiveness)，並限制作為第四線治療選擇；以下重點摘要相關臨床試驗。

(二) 療效參考品

基於本案藥品 Darzalex® 的 ATC 分類為 L01XC24，其目標治療族群可分為 2 族群，(1) 單一治療⁸⁸及(2) 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，且作為「附加維持治療」之臨床地位，在綜合考量 daratumumab 之 ATC 碼、國際最新之治療指引建議、我國健保已給付藥品、健保給付規定，以及目前可以獲得的實證資料，本報告建議，針對 (1) 單一治療部分，因無直接比較臨床試驗或間接比較實證，本案較合適的療效參考品應為安慰劑；(2) 在與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，且作為「附加治療」之臨床地位部分，本報告建議具直接比較之合併 lenalidomide, dexamethasone 及合併 bortezomib, dexamethasone 為可能的比較品。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無相關、研討會摘要之文獻；針對多發性骨髓瘤接受 daratumumab 治療，共納入 5 篇試驗，其中包括 2 篇第三期、開放性、活性隨機分派對照、daratumumab 合併治療試驗；3 篇 daratumumab 單一藥品治療，其中 1 篇為針對亞洲族群(日本人)進行安全性及療效評估；系統性文獻回顧及統合分析共 5 篇。

A. 合併 DaraVD 或合併 DaraRD 治療多發性骨髓瘤藥品

- ⁸⁸以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。

2 篇 daratumumab 合併治療試驗(CASTOR 及 POLLUX 試驗)，主要療效指標皆為無惡化存活；2 項試驗呈現結果皆來至於期中分析試驗；族群皆針對復發或頑固型多發性骨髓瘤病人。

a. 合併 DaraVD vs 合併 VD (CASTOR 試驗)

療效評估

- i. 無惡化存活期：在追蹤期中位數 7.4 個月後，VD 組無惡化存活期中位數為 7.2 個月，DaraVD 則未達到；DaraVD 和 VD 疾病惡化或死亡風險比值為 0.39，95% 信賴區間為 0.28 至 0.53， $p < 0.001$ 。
- ii. 12 個月無惡化存活率: DaraVD 為 60.7% (95% 信賴區間為 51.2% 至 69%)；VD 為 26.9% (95% 信賴區間為 17.7% 至 37.5%)。
- iii. 整體治療緩解率：DaraVD 顯著高於 VD 組 (82.9% vs 63.2%， $p < 0.001$)。

安全性評估

不良事件的發生 DaraVD 高於 VD，包括輸注相關反應發生、血小板減少症(45.3% vs 32.9%)及嗜中性白血球低下症(12.8% vs 4.2%)；DaraVD 組共有 45.3% 的病人發生輸注相關反應，98.2% 發生在首次輸注期間。

b. 合併 DaraRD vs 合併 RD (POLLUX 試驗)

療效評估

- i. 無惡化存活期：在追蹤期中位數 13.5 個月後，RD 組無惡化存活期中位數為 18.4 個月，DaraRD 則未達到；DaraRD 和 RD 疾病惡化或死亡風險比值為 0.37，95% 信賴區間為 0.27 至 0.52， $p < 0.001^{hh}$ 。
- ii. 12 個月無惡化存活率：DaraRD 及 RD 分別為 83.2% (95% 信賴區間為 78.3 至 87.2) 及 60.1% (95% 信賴區間為 54.0 至 65.7)。
- iii. 整體治療緩解率：DaraRD 整體治療緩解率顯著高於 RD 組 (92.9% vs 76.4%， $p < 0.001$)

安全性評估

不良事件的發生，DaraRD 高於 RD，包括輸注相關反應發生及嗜中性白血球低下症 (DaraRD 及 RD 分別為 51.9% 及 37.0%)，DaraVD 所引發之輸注相關反應發生多為等級 1 或 2。

B. Daratumumab 作為多發性骨髓瘤單一治療藥品

3 篇 daratumumab 作為單一治療藥品之試驗(GEN501、SIRIUS 及一篇針對日本族群試驗)，主要指標分別為安全性評估、整體治療緩解率及對於 daratumumab 之耐受性及安全性評估；族群皆針對復發或頑固型多發性骨髓瘤病人。

^{hh}在追蹤期中位數 13.5 個月後，DaraRD 53/286 (18.5%) 位病人、RD 116/283 (41.0%) 位病人疾病惡化或死亡。

a. GEN501 試驗

療效評估

- i. 整體治療緩解率：8mg/kg 及 16mg/kg 分別為 10% 及 36%。
- ii. 無惡化存活期中位數：8mg/kg 及 16mg/kg 分別為 2.4 及 5.6 個月。

安全性評估

並未有病人因輸注相關反應 (infusion-related reaction) 中斷試驗，常見不良事件等級 ≥ 3 多為肺炎及血小板減少症。

b. SIRIUS 試驗

試驗僅評估 16mg/kg 相關結果。

療效評估

- i. 整體治療緩解率：29.2% (95%信賴區間為 20.8 至 38.9)。
- ii. 無惡化存活期中位數：3.7 個月。

安全性評估

24 位(23%)病人發生治療後導致等級 ≥ 3 之不良事件，並未有病人因藥物導致不良事件中斷試驗，常見不良事件為疲勞(42 [40%])、貧血(35[33%])。

c. 日本族群試驗

療效評估

- i. 整體治療緩解率：8mg/kg 及 16mg/kg 整體治療緩解率分別為 25.0% 及 60.0%。
- ii. 無惡化存活期中位數：8mg/kg 及 16mg/kg 分別為 6 個月及 9.5 個月。

安全性評估

共 8 位病人發生不良事件等級 ≥ 3 ，並未有因不良事件導致的死亡發生。

(四) 醫療倫理

無系統性之資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關於單一使用之報告於 2016 年 12 月 01 日公告。 ● 關於與 bortezomib 和 dexamethsone 併用或 lenalidomide 和 dexamethsone 併用之報告於 2017 年 10 月 05 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 11 月會議決議列為不建議。
NICE (英國)	<ul style="list-style-type: none"> ● 關於單一使用之報告預計於 2018 年 2 月 21 日公告。 ● 關於 lenalidomide 和 dexamethsone 併用之報告於 2017 年 7 月 5 日公告。 ● 關於 bortezomib 之報告預計於 2018 年 10 月 24 日公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [19, 20]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2016 年 12 月 1 日的報告，針對 Darzalex® (daratumumab) 單一使

用於先前曾接受至少三種療法（包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑）、或在蛋白酶抑制劑治療下失敗或無法耐受者，給予不納入給付的決議。決策委員會的理由為廠商送審的資料中無法證明 daratumumab 比起其他治療的淨臨床效益，且加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pCODR Expert Review Committee, pERC）也指出本品的抗腫瘤活性對於療效需要考慮其不確定性，像是對整體存活（OS）、無惡化存活（PFS）和生活品質（QoL）的影響。因此委員會認為在高度不確定性的臨床證據之下，具有是否符合成本效益的評估結果存在高度不確定，此外 pERC 也認為比起現有治療，daratumumab 符合成本效益的機率很低。

在關於 Darzalex®（daratumumab）用於與 bortezomib 和 dexamethsone 合併使用或 lenalidomide 和 dexamethsone 合併使用於先前至少接受過一種治療的多發性骨髓瘤患者，pCODR 於 2017 年 10 月 5 日的報告評估結果為建議納入給付。針對本品之經濟評估及其他相關意見評論摘要如下：

廠商以成本效益及成本效用分析呈現，其中成本參數為實際臨床數據，包含藥品收購價、藥品行政管理費、常規追蹤照護費、持續治療費、不良反應試驗的管理費、緩和照護以及藥品必然耗用費。此次申請的給付費用為每 100mg 小瓶 \$598.02 加幣、每 400mg 小瓶 \$2,392.08 加幣，基於不同的治療方案所需要的劑量不同，以及不同的治療方案的藥品合併使用成本不同，故加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pERC）建議需要考慮 daratumumab 的財務衝擊，因為它合併的是另外兩項高價藥品。

經濟指引討論小組（Economic Guidance Panel, EGP）亦指出由於 daratumumab 是三項藥品治療方案的組成之一，若任一價格改變將會影響 ICER 值，且治療方案間的治療期間也不同。例如，若 lenalidomide 降價的話，ICER 值會下降。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會（pERC）透過經濟指引小組（EGP）的分析數據後，認為 dara-len-dex 比上 len-dex 的成本效益，和 dara-bor-dex 比 bor-dex 的成本效益，存在很多不確定性。EGP 認為關鍵影響的參數為療效時間，但不太可能到 30 年，因此以試驗的數據 4 年為截點去做評估，但此調整，造成 ICER 值顯著增加，然而 pERC 也同意 EGP 所做的調整。因而得到 dara-len-dex 的 ICER 值為 \$594,144/QALY，和 dara-bor-dex 的 ICER 值為 \$195,399/QALY。EGP 也提到評估模型中的 OS 和 PFS 所產生的效益並不能反映臨床實況，因此才需要調整療效參數，但治療期間會被 daratumumab 的高成本所影響而造成很大的不確定性，因此 EGP 認為 daratumumab 是不具有成本效益的。

然而，pERC 認為可能會有許多目標族群需要 dara-len-dex 或 dara-bor-dex，

必須考慮彈性納入。但 pERC 也提醒病人在接受 daratumumab 治療可能須遭遇的可近性限制，像是病人需要至診所或醫院才能做靜脈注射且需要長時間，甚至需要拆分多次才得以完成治療，此也造成在藥品行政管理上的難度及醫療人員的負擔，這些都是所需負擔的機會成本，因此認為 daratumumab 的財務衝擊是很高的。

pERC 也指出病患在疾病惡化後有需要以 dara-len-dex 或 dara-bor-dex 或其他持續治療的必要性，即使彈性納入，在治療的使用順序上很重要，但 pERC 對於 daratumumab 和 carfizomib 的治療順序未知的，無法提供建議。pERC 提醒各省份在實施時須考量經費的問題，須找出各自如何管理的方案，daratumumab 的使用具有順序，是須根據先前的治療而定。

2. PBAC (澳洲) [21]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 11 月的會議中決議不建議 Darzalex® (daratumumab) 用於與 bortezomib 和 dexamethsone 合併使用或 lenalidomide 和 dexamethsone 合併使用在先前至少接受過一種治療的復發或難治性多發性骨髓瘤患者 (refractory or relapsed Multiple Myeloma, rrMM)。其原因為提交的證據高度不確定性以及不確定性的增量成本效益比 (ICER)。

雖然 PBAC 透過 PBS 網站上收到消費者評論，發現民眾對於收載 daratumumab 的意願，且被委員會所考慮，包括 daratumumab 改善存活、生活品質及較佳的耐受性等意見。但委員也認為其他潛在的相關比較參考品沒有完全考慮進去，且通過納入後仍有許多機會成本，對於 PBS 具有相當大的財務影響。

3. NICE (英國) [22-24]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 的 Darzalex® (daratumumab) 相關評估報告，關於以 Darzalex® 單一治療的評估報告，預計於 2018 年 2 月 21 日公告。而於以使用 bortezomib 治療復發或難治性多發性骨髓瘤 (refractory or relapsed Multiple Myeloma, rrMM) 的報告預計於 2018 年 10 月 24 日公告。關於與 lenalidomide 和 dexamethsone 合併使用於復發或難治性多發性骨髓瘤患者的報告表示，由於未收到廠商足夠的證據，故無法做出實質建議。

4. SMC (蘇格蘭) [25, 26]

蘇格蘭藥物委員會 (The Scottish Medicines Consortium, SMC) 對於廠商的再次送審案件，最終於 2017 年 9 月 8 日公布評估報告中建議 Darzalex® (daratumumab) 可單一使用於先些接受蛋白酶抑制劑和免疫調節劑後惡化的復

發或難治性多發性骨髓瘤患者。SMC 考慮到本品具成本效益，對於病人藥品可近性方案 (Patient Access Schemes, PAS) 是有幫助的，因此該份建議是基於蘇格蘭全民健保 (National Health Service, NHS) 的病人藥品可近性方案持續可用下，或在相同或更低給付價格下而給的建議，以下為 SMC 對本品的經濟評估及相關意見評論摘要：

經濟評估部分，廠商以成本效用分析方法，比較 daratumumab 和 pomalidomide 合併 dexamethasone 用於先些接受蛋白酶抑制劑和免疫調節劑後惡化的復發或難治性多發性骨髓瘤患者。以健康社會照顧服務觀點，評估期間為 15 年。該模型包括 4 個健康狀態：惡化前治療 (pre-progressive on-treatment)，惡化前無治療 (pre-progressive off-treatment)，惡化後 (post-progressive) 和死亡。

其效益參數來自 MM-003 試驗中由 EQ-5D-3L 量表所加權轉換的效用值，並以經健康生活品質校正年 (QALYs) 表示。藥費成本的部分，daratumumab 和 pomalidomide 合併 dexamethasone 的療程是根據歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 的歐洲公開評估報告 (European Public Assessment Report)。行政費用包括 daratumumab 注射費用以及第一次開立口服化療 pomalidomide 合併 dexamethasone 的費用。兩組中皆包含同時治療和持續治療的費用。

廠商已申請本品納入複雜疾病可近性方案 (A complex patient access scheme, PAS)，且由病人可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估為在蘇格蘭 NHS 可接受實施。而本品的比較品 pomalidomide 在納入複雜疾病可近性方案的決策結果被 SMC 所參考。此次 daratumumab 申請，SMC 決策比較 daratumumab 和 pomalidomide 合併 dexamethasone 的基礎方案分析中，其成本效益比 (ICER) 為 52,512 英鎊，增加的健康生活品質校正年 (QALY) 為 0.63，增加的成本為 33,030 英鎊。情境分析的部分，分為依試驗來源 (MMY2002 data、IMF study)、單組間接比較 (naive indirect comparison)、先前未以 pomalidomide 治療、存活分析的不同參數、無改變的效用值等共 7 種情境進行分析。

由於考慮到先前申請時因 SMC 認為臨床證據不足而被駁回，故此次另以最小成本分析 (Cost-minimisation analysis, CMA) 的方式呈現：在基於同樣的效益下，daratumumab 的總成本為 75,977 英鎊，而 pomalidomide 合併 dexamethasone 則為 69,119 英鎊。

委員會考慮 daratumumab 的益處，建議 SMC 決策時在遇到高成本效益比的項目可做閾值修飾，並同意 daratumumab 是孤兒藥，建議 SMC 可以在經濟情況

下接受更大的不確定性。

SMC 在考慮了所有可用的證據和適當的調整閾值後，委員會決議接受 daratumumab 在蘇格蘭 NHS 下實施。

本案在回顧其他醫療科技組織後，將關於相關適應症申請給付的評估結果整理如下表，各國對不同適應症的給付建議有不同結論，在此供參。

表十二 各國醫療科技評估組織評估結果

國家	評估結果		
	單一使用	與 bortezomib 和 dexamethsone 併用	與 lenalidomide 和 dexamethsone 併用
加拿大 CADTH	未通過	建議給付	
澳洲 PBAC	查無資料	不建議給付	
英國 NICE	審查中	審查中	證據不足而結案
蘇格蘭 SMC	建議給付	查無資料	

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	multiple myeloma
Intervention	daratumumab
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 2 月 12 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表九。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，共納入與本案研究樣本和給付條件相似的 1 篇研究及 1 篇研討會報告之文獻，相關內容摘要如下：

Pelligra 等人[37]的研究於 2017 年發表，其研究目的為評估復發或難治性多發性骨髓瘤患者中使用 pomalidomide 合併低劑量 dexamethasone(POM-d)與 daratumumab 單一治療(DARA)、carfilzomib 單一治療(CAR)之間在臨床治療上的經濟效益。採用美國付費者觀點的成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)，評估期間 3 年，成本及健康結果皆以折現率 3% 計算。研究者建立包含 3 個健康狀態的馬可夫模型：無惡化存活期(progression-free, PF)、惡化後(post-progression, PP)、和死亡(death)，以 28 天為一個循環。本研究所評估的三個品項，亦可作為初始治療和持續治療，故此模型也考慮到病患在 PF 狀態可能接受到的是初始治療和 PP 狀態的後續治療。療效參數的部分，目前 POM-d、DARA、CAR 無直接比較臨床試驗研究，故主要的療效參數來自先前經配對調整的間接比較研究。直接醫療成本的部分，包括治療管理(初始治療和後續治療)、初始治療和後續治療的藥品成本、管理和預防不良事件成本、醫療照護資源利用。而健康狀態的效用值來自臨床試驗的 EQ-5D。LYs、QALY 和成本在三項治療世代中是以評估期間做折現計算，此情形之下，ICERs 值是計算 POM-d 相對於 DARA、CAR 的世代。本篇研究結果顯示在評估 3 年的狀況下，POM-d 比上 DARA、CAR 所獲得的生命年和 QALY 相似(遞增生命年分別為+0.02 和+0.07；遞增 QALY 為+0.01 和+0.05)，並且 POM-d 比起 DARA、CAR 的花費較少(比 DARA-\$8,919; 比 CAR-\$195)。在情境分析部分，以所有治療療效相同的假設之下比較，POM-d 比起 DARA 節省\$11,779 元，比起 CAR 節省\$12,595 元，因此比起 DARA 具有絕對優勢且比起 CAR 較符合成本效益(ICER 值為\$17,088/QALY)。

Muto 等人[38]的研究為廠商贊助之研究。其研究目的為評估 daratumumab 用於復發或難治性多發性骨髓瘤患者中，比較現有標準治療 pomalidomide 合併低劑量 dexamethasone(POM-d)的成本效益。採義大利健康照護系統觀點的成本效果分析，目前義大利的健保僅給付 daratumumab 單一使用於復發或難治性多發性骨髓瘤的第四線治療。研究者以存活為基礎建立包含 3 個健康狀態：無惡化存活期(progression-free, PF)、惡化後(post-progression, PP)、和死亡(death) 的馬可夫模型。本研究將參數做決定性敏感度分析和機率性敏感度分析，以檢測模型中參數的穩健度。模型的評估期間為 10 年，折現率為 3.5%。研究結果顯示，以

daratumumab 治療每位病患的平均成本為 92.774 歐元，平均獲得 2.29 生命年 (LYs)。比起 POM-d，其 daratumumab 的增量成本為 36.681 歐元，獲得每個生命年花費 34.151 歐元。義大利健康照護系統並未有固定的願付價格閾值，因此以過去文獻回顧所界定，每個生命年的成本 60 歐元為願付價格閾值，若以過去血液腫瘤類藥物通過給付的價格，中位數 53 歐元、平均數 64 歐元來看，daratumumab 比起 POM-d 是落於願付價格閾值內，符合成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據國健署癌登資料[39-43]顯示，平均漿細胞瘤發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數約 0.5%，而當年因漿細胞瘤死亡人數佔全部惡性腫瘤死亡人數約 0.74%，每年初次診斷為漿細胞瘤者大約 500 人左右，佔惡性淋巴瘤個案數約 17%。依本單位先前相關評估報告經諮詢臨床醫師確認後，漿細胞瘤申報人數可作為多發性骨髓瘤患者數之代表，該患者數約佔漿細胞瘤申報發生人數的 98.8%。

本報告委請健保署提供健保資料庫的數據結果顯示，2013 年至 2017 年盛行率為 2,690 人年至 3,430 人年，2013 年至 2016 年每年死亡人數為 344 人至 413 人。另根據黃[44]於 2006 年的論文研究指出，台灣多發性骨髓瘤之患者平均存活期間為 28 個月，7.3% 可存活 10 年以上，發生率則為男性多於女性。

(二) 核價參考品之建議

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

根據本品在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼前五碼為 L01XC，屬「L01X: OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS」的「L01XC: Monoclonal antibodies」類，目前尚無其他藥品所屬同類[45]。然而，本報告另以本品適應症「多發性骨髓瘤」

作為查詢的關鍵字，查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統以及健保用藥品項查詢系統[46]，尋獲與本品同為多發性骨髓瘤的治療藥品有 Thalidomide、Melphalan、Bortezomib、Lenalidomide 及 Pomalidomide。但若本品核定用於三線治療，上述的 Pomalidomide 與本品臨床治療地位相近，可適合作為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者所提供財務影響分析分為兩種情境，其一為僅給付 Darzalex® (daratumumab) 以「單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化之多發性骨髓瘤成人患者(以下簡稱 D-mono)」，第二情境為除了 D-mono 以外，「與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者(以下簡稱 Dvd)」亦給付。預估若依其建議給付條件，於情境一之下，2019 至 2023 年將有 110 位至 149 位患者符合其給付條件並接受本品治療；以建議價格計算，本品年度藥費約為第一年的 1.9 億元至 2.7 億元。於情境二，2019 年至 2023 年將有 185 位至 216 位患者符合給付條件，建議價格下的本品年度藥費約為第一年的 3.9 億元至 5.2 億元，由於本品與 pomalidomide 治療地位相同，將取代部分市場，且此情境條件下廠商願意調降 bortezomib 價格，因此預估對未來五年健保之財務影響，第一年增加約 2.5 億元至第五年增加 3.5 億元的支出。

1. 臨床使用地位：情境一 D-mono 的治療地位為第四線以上，由於目前臨床上無四線治療的標準療法，故臨床地位為新增關係。情境二為 D-mono 和 Dvd 皆給付，治療地位為第三線，此目標族群下，健保已有2017年10月共擬會議通過收載的 pomalidomide，預期本品將取代部分市場，故屬取代關係。
2. 病人數推估：建議者係根據2007年至2012年健保資料庫以多發性骨髓瘤成人患者之盛行率進行推估。預估的可能市場規模是根據建議者進行的市場研究結果為基礎做推算。建議者的調查結果顯示，當年度多發性骨髓瘤存活患者中，有10%患者選擇支持性照護，其餘患者則接受正規療法，其中32%患者處於無治療的追蹤期，其中絕大多數來自完成第一、二線治療，對藥物療效反應較佳的患者，但復發後仍會回到第二或第三線接受治療，而有58%的各線患者在接受治療中。接受第三線治療的患者約占15%，主要來自二線治療無效或第二線治療完成追蹤期復發的患者。依據上述建議者推估市場模型的參數，建議者推估未來五年之四線以上治療人數為第一年200人至第五年251人，於三線以上治療人數為第一年451人至第五年553人。
3. 使用人數推估：建議者根據一多國Real World Evidence文獻分析、向醫師請教臨床現況及回顧近年癌登資料，進行市場研究的結果基礎推算，而得高推

估調整為第三線患者在復發後約剩下65%會且能接受第四線治療，第四線患者約35%會且能接受第五線治療。因此，在情境一新增給付四線以上治療，建議者假設新增給付後，四線以上治療之市占率為90%，據此預估2019年至2023年使用本品人數為第一年110人至第五年149人。情境二為D-mono和Dvd皆給付，建議者假設新增給付後，本品於第三線治療之市占率為第一年30%至第五年50%，而四線以上治療之市占率為90%，預估2019年至2023年使用本品人數為第一年185人至216人。

4. 本品年度藥費：本品共可分為 Darzalex[®] 400mg、及 Darzalex[®] 100mg 兩種規格。依照仿單建議，以體重16mg/kg 給予，若以患者平均體重55kg 計算，每次需注880mg，實務操作為400x2 vial+100mgx1vial，以建議健保給付價格計算每人平均治療費用。由於本品須依照疾病進展持續治療，情境一的部分建議者根據本品用於單一療法的試驗結果，且根據療效反應不同分為症狀緩解者(≥PR)、疾病穩定(SD)/最少反應(MR)、疾病惡化(PD)/無效(NE)等三個類別，比例分別為31%、52%、17%，無疾病惡化存活中位數分別為15個月、3個月、0.9個月。建議者以不同療效反應族群比例、無疾病惡化存活所需輸注之療程次數加權平均後做估算，預估本品用於情境一的未來五年年度藥費為第一年約1.9億元至第五年約2.7億元。情境二部分，建議者在估算第三線Dvd療法中的 daratumumab，係根據 CASTOR 試驗次族群分析結果，以無疾病惡化存活中位數12個月來估計平均用藥時間與輸注次數(20次)，故預估本品用於情境二的未來五年年度藥費為第一年約3.9億元至第五年約5.2億元。而情境二中的 Velcade[®] 費用，根據仿單建議依體表面積(一般為1.6m²)估計，每次劑量為1.3 mg * 1.6 m²=2.08mg，給付8個療程，建議者依據該試驗約有80%的8個療程完成率，於此假設每個病患平均使用7個療程(28瓶)，並以自願調降之 Velcade[®] 價格(目前 Velcade[®] 3.5mg 健保價格為36,914元，每人每療程費用為36,914元/劑)進行估算，預估第一年約4,700萬元至第五年9,400萬元，因此Dvd和D-mono皆給付後的總藥費成本為第一年4.3億元至第五年6.1億元。
5. 被取代藥品年度費用：情境一為新增關係，無可取代的藥品。在情境二的Dvd治療地位為第三線，本品將取代部分三線治療 pomalidomide 市場。Pomalidomide 用於第三線係根據仿單用法用量為以28天為一療程，使用於1-21日每日一次，一次一粒。以目前健保給付價計算，月藥費約為194,628元，目前健保給付療程為6個月。建議者依自行推估的市場規模，預估 pomalidomide 取代的年度藥費為第一年7,300萬元至第五年1.5億元。
6. 其他費用的節省：建議者考量健保整體財務，願意在Dvd納入給付情形下調降 Velcade[®] 價格，以放寬治療的療程限制。建議者預估 Velcade[®] 降價前與放寬給付前，年度總藥費為第一年5.4億元至第五年5.8億元，降價後與放寬給付後，其年總藥費為第一年4.3億元至第五年4.7億元。在情境二預估將為健保帶來第一年節省1億830萬元至第五年節省1億630萬元。

7. 財務影響：建議者以情境一僅給付本品於單一治療，推估其未來五年財務影響為第一年增加第一年的1.9億元至第五年增加2.7億元。於情境二為 D-mono 和 Dvd 皆給付，且調降 Velcade[®] 價格與放寬給付後，推估其未來五年財務影響為第一年增加2.5億元至第五年增加3.5億元。

建議者財務影響分析之架構大致合理，惟可能市場規模來自委外市場調查結果，本報告難以驗證。以下針對建議者所執行的財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為就建議者所提出的兩項建議情境，其一為 D-mono，因目前臨床上無四線治療的標準療法，建議者所列對健保財務影響為新增關係應屬合理。另一建議情境為 D-mono 和 Dvd 皆給付，Dvd 部分治療地位為三線治療，目前我國健保已將另一相同治療地位的免疫調節劑 pomalidomide 納入收載，故本報告認為建議者在三線治療上所列的參考品合理，對健保財務影響為既新增又取代，於三線為取代、於四線為新增。
2. 病人數推估：建議者根據盛行率所推估的市場規模，模型架構中的參數來自委外市場調查結果，本報告難以驗證和推估，經過諮詢專家後，採過去查驗中心所執行之相關案件估算架構，依2010年至2014年癌登資料之新診斷為多發性骨髓瘤病人數，以複合成長率(CAGR)2.26%進行估算。預計2019年至2023年可能接受第三線以上治療人數為第一年的210人至第五年230人。
3. 使用人數推估：情境一 D-mono 部分，由於目前臨床無標準治療，本報告以專家諮詢後建議之使用比例，在三線用 pomalidomide 的比例約為60%至70%間，以及在四線使用本品的比例約為80%至90%間，進行使用人數估算，未來五年可能使用本品人數為第一年101人至第五年145人。情境二部分，採建議者預估的 Dvd 市佔率30至50%，以及專家意見的與 pomalidomid 合計最高市佔率90%做推估，故預估未來五年可能使用本品於三線 Dvd 人數為第一年的63人至第五年的115人，於四線使用的 D-mono 則以市佔率80%至90%推估，預估未來五年可能使用人數為第一年93人至第五年83人，共計未來五年可能使用本品於三線以上治療的人數為第一年156人至第五年198人。
4. 本品年度藥費：情境一的 D-mono，建議者依試驗結果中不同療效反應分類症狀緩解者(≥PR)、疾病穩定(SD)/最少反應(MR)、疾病惡化(PD)/無效(NE)，根據其無疾病惡化存活中位數以加權平均估算所需輸注之療程次數，本報告認為此邏輯架構合理，故據此參數下預估本品用於情境一的未來五年年度藥費約為第一年約1.8億元至第五年約2.6億元。情境二的 D-mono 和 Dvd 皆給付，建議者估算第三線 Dvd 療法中的 daratumumab 係根據試驗次族群分析結果 PFS 為12個月，本報告參照仿單建議1-8週使用8劑，9-24週使用8劑，25-48週使用6劑，故輸注次數以22次計算，據此預估本品用於情境二的未來五年年度藥費為第一年約3.4億元至第五年約4.9億元。Velcade[®] 費用的部分，以目前健保給付8個療程、調降後之價格計算之下，預估本品用於情境二 Dvd 和 D-mono 皆給付後的總藥費成本為第一年4.9億元至第五年6.1億元。

5. 被取代藥品年度費用：情境一為新增關係，無可取代的藥品。情境二的 Dvd 治療地位為第三線，本品將取代部分三線治療 pomalidomide 市場，預估 pomalidomide 取代的年度藥費為第一年4,900萬元至第五年1.5億元。
6. 其他費用的節省：建議者願意在 Dvd 納入給付情形下調降 Velcade[®] 價格，以放寬治療的療程限制至5至9個療程。本報告以原價格給付8個療程之藥費，降價並放寬使用，每病患將大約使用10個療程，據此推估降價前與放寬給付前之年度總藥費為第一年3.5億元至第五年3.8億元，降價後與放寬給付後，其年總藥費為第一年2.6億元至第五年2.8億元。在情境二預估未來五年所有 Velcade[®] 使用的藥費將為第一年節省8,700萬元至第五年節省9,500萬元間。然而，建議者以進入5至9個療程後的病患約6至7成，每病患將大約使用10個療程，針對此預估，給予以下注意事項：
 - (1) 使用第一線治療 VTD 治療的患者根據先前臨床試驗研究結果，24個月無惡化存活比例為71%[47]，根據臨床專家表示台灣第一線治療無惡化存活約為30個月，因此使用需求可能大於目前健保所給付之8個療程。
 - (2) 仿單中建議當使用 Velcade[®] 當延長超過8個療程時，則依維持劑量給藥時程(為期四週，每週一次，分別在第1、8、15以及第22天投予)，接著再進行為期十三天的休息期(第23至35天)，此循環直到無法耐受或死亡為止。故建議者以降價後，擴增可能使用療程至5-9個療程後，仍有需求療程無法被滿足的部分。
7. 財務影響：以情境一 D-mono，推估其未來五年財務影響為第一年增加約1.8億元至第五年增加約2.6億元間。於情境二為 D-mono 和 Dvd 皆給付，新情境藥費總成本約為第一年4.91億元至第五年6.14億間，扣除原情境下藥費總成本約為第一年1.35億元至第五年1.88億元間，以及在降價後費用的節省第一年8,700萬元至第五年節省9,500萬元間，推估其未來五年財務影響為第一年增加2.7億元至第五年增加3.3億元間。

七、經濟評估結論

本報告在回顧其他醫療科技組織後，各國對不同適應症的給付建議有不同結論，加拿大 CADTH 建議給付本品用於與 bortezomib 和 dexamethsone 併用，以及與 lenalidomide 和 dexamethsone 併用等兩種給付情境；蘇格蘭 SMC 建議給付本品單一使用。英國 NICE 仍在審查本品單一使用及與 bortezomib 和 dexamethsone 併用等兩種給付情境。澳洲 PBAC 不建議給付給付本品用於與 bortezomib 和 dexamethsone 併用，以及與 lenalidomide 和 dexamethsone 併用等兩種給付情境。

財務評估方面，本報告認為建議者提供的財務影響分析架構大致合理，惟建

議者所推估的市場規模參數來市場調查結果，具有不確定性，故本報告在經過諮詢專家後，採過去本單位所執行之相關案件估算架構執行本評估。而建議者依據適應症提出兩種情境分析，情境一為 D-mono，情境二為 D-mono 和 Dvd 皆給付。

經本報告評估後，預估本品若以情境一為 D-mono 給付範圍納入健保，則 2019 年至 2023 年之未來五年使用人數為第一年 101 人至第五年 145 人間，以建議價格計算後，預估年度藥費為第一年約 1.8 億元至第五年約 2.6 億元間，因為新增關係，年度藥費即為健保之財務影響。若以情境二D-mono 和 Dvd 給付範圍皆納入健保，則 2019 年至 2023 年之未來五年使用三線以上使用本品人數為第一年 156 人至第五年 198 人間，預估本品總藥費成本預估為第一年 3.4 億元至第五年 4.9 億元間，此情境為取代關係，在扣除被取代之 pomalidomide 藥費並以建議者主動調降之 Velcade[®] 藥價計算後，對整體健保之財務影響為第一年增加約 2.7 億元至第五年增加約 3.3 億元間。

參考資料

1. 非血液科醫師如何避免延遲多發性骨髓瘤的診斷. *台灣醫界* 2013; 56(5): 22-27.
2. 台灣多發性骨髓瘤研究室. 一分鐘看多發性骨髓瘤.
<http://www.tmmrr.com/about.asp?type=4>. Accessed Feb 05, 2018.
3. 台灣多發性骨髓瘤研究室, 黃聖懿醫師. 多發性骨髓瘤醫學講座-最新治療.
http://www.tmmrr.com/www/tmmrr.com/upload/files/%E9%AA%A8%E9%A2%B%93%E7%98%A4%E6%9C%80%E6%96%B0%E6%B2%BB%E7%99%82_20171216.pdf. Accessed Feb 05, 2018.
4. Medscape. Multiple Myeloma.
<https://emedicine.medscape.com/article/204369-overview>. Accessed Feb 05, 2018.
5. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2017; 15(2): 230-269.
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv52-iv61.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): e538-548.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(15): 3412-3420.
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(26): 2863-2869.
10. 姚明, 周文堅, 黃聖懿, et al. 多發性骨髓瘤. In: 一本書讀通血癌; 2017.
11. 多發性骨髓瘤. http://epaper.ntuh.gov.tw/health/201203/project_2.html. Accessed Mar 01, 2018.
12. Immunotherapies and Antibodies.
<https://www.themmr.org/multiple-myeloma-knowledge-center/myeloma-drug-s-guide/drug-classifications/immunotherapies-and-antibodies/>. Accessed Feb 13, 2018.

13. Kocoglu M, Badros A. The Role of Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2016; 9(1).
14. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2018; 16(1): 11-20.
15. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128(1): 37-44.
16. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2016; 375(8): 754-766.
17. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2016; 375(14): 1319-1331.
18. 台灣多發性骨髓瘤研究室. 骨髓瘤衛教.
<http://www.tmmrr.com/about.asp?in=243>. Accessed Feb 06, 2018.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Darzalex for Multiple Myeloma. <https://www.cadth.ca/darzalex-multiple-myeloma-details>. Accessed Feb 09, 2018.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond)
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf. Accessed.
21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. NOVEMBER 2017 PBAC OUTCOMES – 1ST TIME DECISIONS NOT TO RECOMMEND.
<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=daratumumab&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed Feb 09, 2018.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal).
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta454/resources/daratumumab-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82604845090501>. Accessed Feb 09, 2018.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID974].
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10174>. Accessed Feb 09, 2018.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab for multiple

myeloma [ID933].

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10076>. Accessed Feb 09, 2018.

25. Scottish Medicines Consortium. daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®)
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daratumumab_Darzalex_Re_submission_FINAL_Sept_2017_for_website.pdf. Accessed Feb 09, 2018.
26. Scottish Medicines Consortium. daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®).
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daratumumab_Darzalex_FINAL_Dec_2016_for_website.pdf. Accessed Feb 12, 2018.
27. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10027): 1551-1560.
28. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2015; 373(13): 1207-1219.
29. Iida S, Suzuki K, Kusumoto S, et al. Safety and efficacy of daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, phase 1, dose-escalation study. *International journal of hematology* 2017; 106(4): 541-551.
30. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(12): 1312-1319.
31. Dimopoulos MA, Weisel K, Kaufman J, et al. A systematic literature review and network meta-analysis evaluating the efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2017; 33(1): S2.
32. Maiese EM, Le Moine JG, Ainsworth C, Ahdesmäki O, Howe E. Comparative efficacy of multiple myeloma therapies for treatment of first relapse: A systematic literature review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15).
33. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood advances* 2017; 1(7): 455-466.

34. Zhang T, Wang S, Lin T, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 2017; 8(20): 34001-34017.
35. 財團法人醫藥品查驗中心, 台灣藥物臨床試驗資訊網. Daratumumab. http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case1.php. Accessed Feb 21, 2018.
36. Usmani SZ, Diels J, Ito T, Mehra M, Khan I, Lam A. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison. 2017; 92(8): E146-e152.
37. Pelligra CG, Parikh K, Guo S, et al. Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed-refractory Multiple Myeloma in the United States. *Clinical therapeutics* 2017; 39(10): 1986-2005.e1985.
38. Lo Muto R, Lenzi M, Franzini JM, Baggi A, Bonetti G, Hegenbarth A. Cost-effectiveness analysis of daratumumab in heavily pre-treated multiple myeloma patients for the Italian healthcare system. *Value in Health* 2017; 20(9): A442-A443.
39. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 100 年癌症登記年報. Published 2014. Accessed Feb. 08th, 2018.
40. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 101 年癌症登記年報. Published 2015. Accessed Feb. 08th, 2018.
41. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 102 年癌症登記年報. Published 2016. Accessed Feb. 08th, 2018.
42. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 103 年癌症登記報告. Published 2017. Accessed Feb. 08th, 2018.
43. 衛生福利部國民健康署. 中華民國 99 年癌症登記年報. Published 2013. Accessed Feb. 08th, 2018.
44. 黃聖懿. 台灣多發性骨髓瘤的研究—流行病學, 細胞遺傳學, 分子細胞遺傳學和動物模式: 臺灣大學; 2006.
45. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2018. Accessed Feb. 12th, 2018.
46. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Feb. 12th, 2018.
47. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04

Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(20): 2475-2482.

附錄

附錄一 依據仿單 Daratumumab(DARZALEX) 建議療程

單一療法及與lenalidomide併用時的標準投藥時程(4週週期療法)：

DARZALEX的建議劑量為16毫克/公斤體重，並應依照表1的投藥時程靜脈輸注給藥。

表1：單一療法及與lenalidomide併用時的標準DARZALEX投藥時程(4週週期療法)

週次	投藥時程
第1至8週	每週一次(共8劑)
第9至24週 ^a	每2週一次(共8劑)
自第25週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 ^b	每4週一次

^a 於第9週投予每2週一次投藥時程的第一劑

^b 於第25週投予每4週一次投藥時程的第一劑

與bortezomib併用時的修改投藥時程(3週週期療法)：

DARZALEX的建議劑量為16毫克/公斤體重，並應依照表2的投藥時程靜脈輸注給藥。

表2：與bortezomib併用時的修改DARZALEX投藥時程(3週週期療法)

週次	投藥時程
第1至9週	每週一次(共9劑)
第10至24週 ^a	每3週一次(共5劑)
自第25週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 ^b	每4週一次

^a 於第10週投予每3週一次投藥時程的第一劑

^b 於第25週投予每4週一次投藥時程的第一劑

附錄二 健保藥品給付規定

第 9 節 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

- 9.28. Bortezomib (如 Velcade for Injection) : (96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1) 附表九之三限用於
1. 合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(99/3/1、100/10/1、101/6/1)
 - (1) 每人以 8 個療程為上限(99/9/1)。
 - (2) 需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。(101/6/1)
 - (3) 使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可申請使用後 4 個療程。(101/6/1)
 - (4) 若病患於前 4 個療程符合前項規定(3)之療效，則後續 4 個療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1)
 2. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人：(98/2/1、105/5/1)
 - (1) 每人以 8 個療程為上限。(99/9/1)
 - (2) 每日最大劑量 1.5mg/m²/day；每個療程第 1, 4, 8, 11 日給藥。
 - (3) 第一線使用過復發者，不得申請再次使用。(105/5/1)
- 9.33. Thalidomide (如 Thado) : (98/7/1)
治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。
- 9.43. Lenalidomide (如 Revlimid) : (101/12/1)
1. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。
 - (1) 每人以 18 個療程為上限(每療程為 4 週)。(106/10/1)
 - (2) 每天限使用 1 粒。
 - (3) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
 2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。
 3. 本品不得與 bortezomib 合併使用。
- 9.62. Pomalidomide (如 Pomalyst): (107/1/1)
1. 與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化(disease progression)。
 2. 需經事前審查核准後使用，每位病人限給付 6 個療程，每 3 個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用。

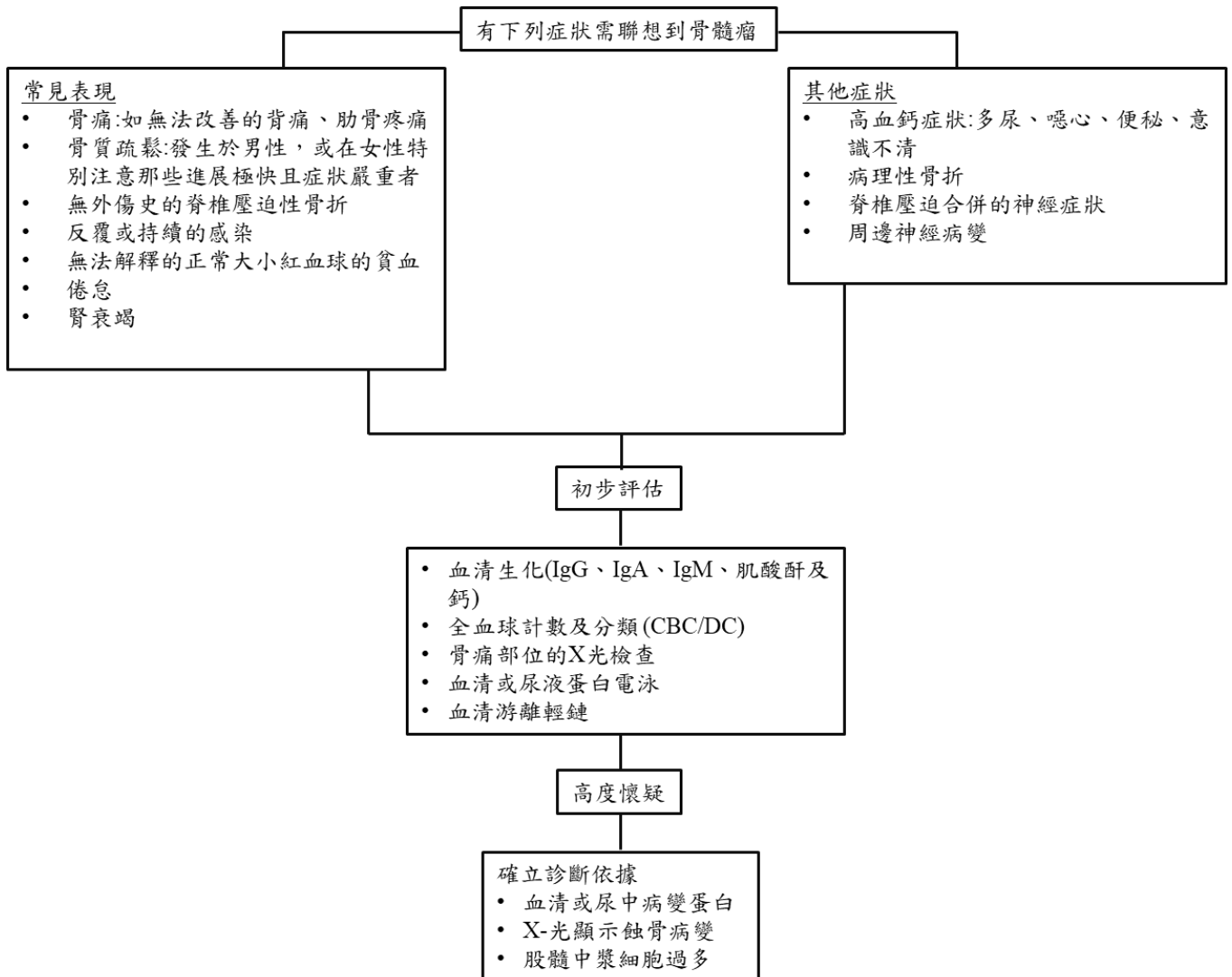
附錄表一 2017 年美國(NCCN)多發性骨髓瘤診斷定義

無症狀多發性骨髓瘤 (Smoldering / asymptomatic multiple myeloma)	活動性/症狀多發性骨髓瘤 ^a (Active / symptomatic multiple myeloma)
<ul style="list-style-type: none"> ● 血中單株蛋白質 (Serum monoclonal protein) : <ul style="list-style-type: none"> • 血中 IgG 或 IgA $\geq 3\text{g/dL}$ † 或 ● 本瓊氏蛋白† (Bence-Jones protein) 濃度: $\geq 500\text{ mg/24 h}$ 且/或 ● 克隆骨髓漿細胞(Clonal bone marrow plasma cells) 10% 至 60% 且 ● 缺乏骨髓瘤定義或澱粉樣變性 (amyloidosis) • 如果 Skeletal survey 為陰性，應進行全身性核磁共振(MRI) 或正子電腦斷層掃描正子電腦斷層掃描(PET/CT) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 克隆骨髓漿細胞(Clonal bone marrow plasma cells) $\geq 10\%$ 或切片證實骨頭或髓外漿細胞瘤(extramedullary plasmacytoma) 且 ● 任何一個或更多符合下列骨髓瘤定義： <ul style="list-style-type: none"> • 鈣$>0.25\text{mmol/L}$ ($>1\text{mg/dL}$)高於正常值上限或$>2.75\text{mmol/L}$ ($>11\text{mg/dL}$) • 腎功能不全(Renal insufficiency) 肌酸酐(creatinine) $>2\text{ mg/dL}$ ($>177\text{ }\mu\text{mol/L}$)或肌酸酐清除率 (Creatinine Clearance) $<40\text{ mL/min}$ • 貧血 (血紅素 Hb$<10\text{g/dL}$ 或低於正常值下限$>2\text{g/dL}$) • 經由骨骼攝影、CT 或是 PET/CT 發現一個或多個溶骨性病變(osteolytic bone lesions) • 克隆骨髓漿細胞$\geq 60\%$ • 不正常血中游離型輕鏈(free light chain, FLC) ≥ 100 (包含 kappa)或≤ 0.01(包含 lambda) • MRI 指出>1 局灶性病變(focal lesions) $\geq 5\text{mm}$

註 †IgG、IgA 及本瓊氏蛋白即為單株免疫球蛋白 (Monoclonal protein , M-protein [M-蛋白])。

^a 其他活動性疾病包含:重複感染、澱粉樣變(amyloidosis)或高度黏稠症候群(Hyperviscosity)。

附錄圖一 多發性骨髓瘤診斷流程



附錄表二 2018 年 Version3 NCCN 多發性骨髓瘤復發治療指引

先前已接受治療的多發性骨髓瘤（每週期評估治療後反應）	
首選建議治療方案(Preferred Regimens)	
重複接受首次誘導治療 (如果復發大於 6 個月)	Daratumumab/bortezomib/dexamethasone □
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone	Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone □
Carfilzomib (一週兩次)* /dexamethasone □ ‡	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone □
Carfilzomib* /lenalidomide/dexamethasone □	Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone □
其他治療建議方案 Other Recommended Regimens	
Bendamustine/bortezomib/dexamethasone	Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone
Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone	Lenalidomide/dexamethasone □ ‡ *
Bortezomib/liposomal doxorubicin/ dexamethasone □	Panobinostat † /bortezomib/dexamethasone □
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone	Panobinostat † /carfilzomib* ‡
Carfilzomib* /cyclophosphamide/dexamethasone	Panobinostat † /lenalidomide/dexamethasone
Carfilzomib (一週一次) * /dexamethasone ‡	Pomalidomide § /cyclophosphamide/dexamethasone
Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone	Pomalidomide § /dexamethasone □ ‡ *
Bortezomib/dexamethasone □ ‡	Pomalidomide § /bortezomib/dexamethasone
Daratumumab □ □	Pomalidomide § /carfilzomib* /dexamethasone
Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone	
Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	
Ixazomib ‡ ‡ /dexamethasone ‡	
適用於特定情況 Useful In Certain Circumstances	
Bendamustine	Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/ cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)! ± bortezomib (VTD-PACE) !
Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cis platin (DCEP)!	High-dose cyclophosphamide

註 □ 意指 category 1，基於高等級的證據品質；□□ 針對曾接受至少三種治療，包括一個蛋白酶抑制劑及一種免疫調節劑或接受蛋白酶抑制劑及一種免疫調節劑兩種治療方案仍復發；* 可能會導致心臟及肺毒性，特別是針對年長者；‡‡ 針對已接受至少一種治療的病人；‡ 三種治療方案應為多發性骨髓瘤的標準治療方式，然而年長者或是較虛弱的病患應接受兩種藥物治療方案；§ 對於類固醇不耐受的病人可考慮給予單一 lenalidomide 或 pomalidomide；† 針對曾接受過至少兩種方案治療的病人，包括 bortezomib 及一種免疫調節劑；§ 針對曾接受過至少兩種方案治療的病人，包括免疫調節劑及一種蛋白酶抑制劑且疾病進展 (disease progression) 或 60 天內完成最後治療;! 一般用於治療侵入性 (aggressive) 多發性骨髓瘤。

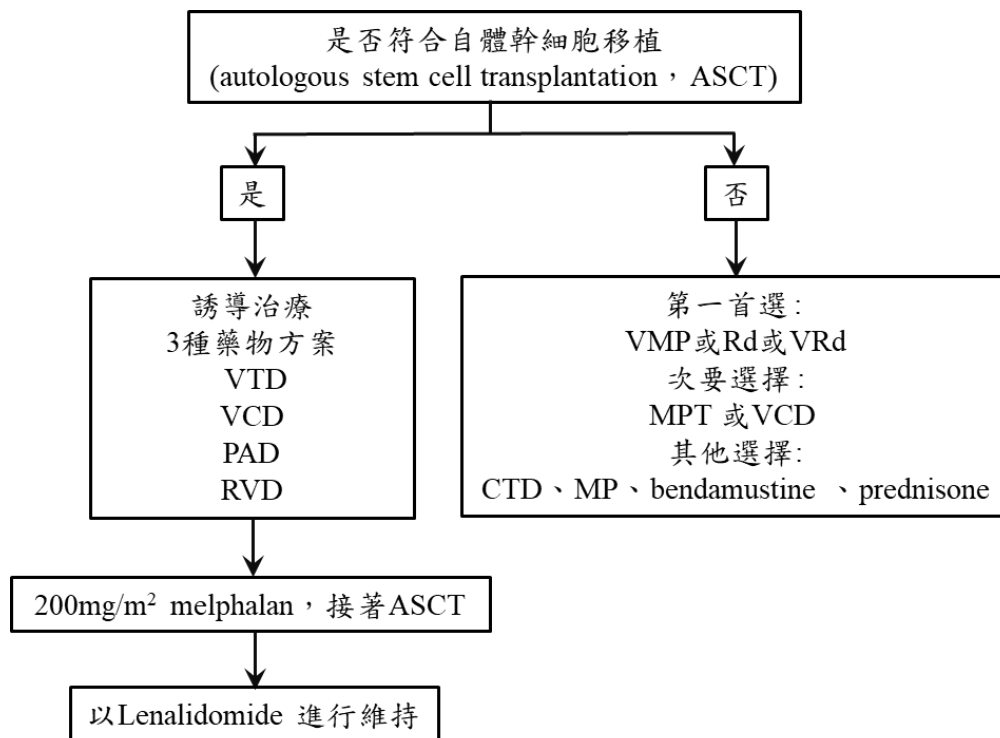
附錄表三 2018 年 Version3 NCCN 首次接受治療之非移植之病人及移植病人治療指引

● 針對非移植病人首次接受治療方案（每週期評估治療後反應）
首選建議治療方案(Preferred Regimens)
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
Lenalidomide/low-dose dexamethasone‡
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
其他治療建議方案 Other Recommended Regimens
Carfilzomib*/lenalidomide/dexamethasone
Carfilzomib*/cyclophosphamide/dexamethasone□
Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
適用於特定情況 Useful In Certain Circumstances
Bortezomib/dexamethasone‡
維持治療 MAINTENANCE THERAPY
首選建議治療方案(Preferred Regimens)
Lenalidomide
其他治療建議方案 Other Recommended Regimens
Bortezomib
● 針對移植病人首次接受治療方案（每週期評估治療後反應）
首選建議治療方案(Preferred Regimens)
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone□
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone□
其他治療建議方案 Other Recommended Regimens
Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone□
Carfilzomib*/lenalidomide/dexamethasone
Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone‡
適用於特定情況 Useful In Certain Circumstances
Bortezomib/dexamethasone□‡
Bortezomib/thalidomide/dexamethasone□
Lenalidomide/dexamethasone□‡
Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib (VTD-PACE)

註□意指 category 1，基於高等級的證據品質；‡意指 category2B，基於低等級以上的證據品質；

‡三種治療方案應為多發性骨髓瘤的標準治療方式，然而年長者或是較虛弱的病患應接受兩種藥物治療方案；□針對起始治療合併及急性腎功能不全(acute renal insufficiency)；在腎功能改善後可考慮轉換至 bortezomib/lenalidomide/dexamethasone；*可能會導致心臟及肺毒性，特別是針對年長者。

附錄圖二 2017 年 ESMO 多發性骨髓瘤臨床治療指引



縮寫 VTD=bortezomib/thalidomide/dexamethasone ; VCD=bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone ; PAD=bortezomib/doxorubicin/dexamethasone ; RVD=lenalidomide/bortezomib/dexamethasone ; VMP=bortezomib/melphalan/prednisone ; Rd=lenalidomide/low-dose dexamethasone ; VRd= lenalidomide/low-dose dexamethasone/bortezomib ; MPT=melphalan/prednisone/thalidomide ; CTD=cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone ; MP = melphalan/prednisone ; ASCT = autologous stem cell transplantation (自體幹細胞移植)。

附錄表四 2017 年 ESMO 多發性骨髓瘤主要治療指引

第一線治療用藥 (Front-line)	復發/難治型用藥 (Relapse/refractory disease)
Bortezomib/melphalan/prednisone(VMP)	Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (KRd)
Lenalidomide/low-dose dexamethasone (Rd)	Bortezomib/dexamethasone/panobinostat (VD-Pano)
Melphalan/prednisone/thalidomide(MPT)	Carfilzomib/dexamethasone (Kd)
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone (VCD)	Lenalidomide/dexamethasone/elotuzumab (Rd-Elo)
Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (VTD)	Lenalidomide/dexamethasone/ixazomib (IRd)
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd)	Bortezomib/dexamethasone/daratumumab (DVd)
	Lenalidomide/dexamethasone/daratumumab (DRd)

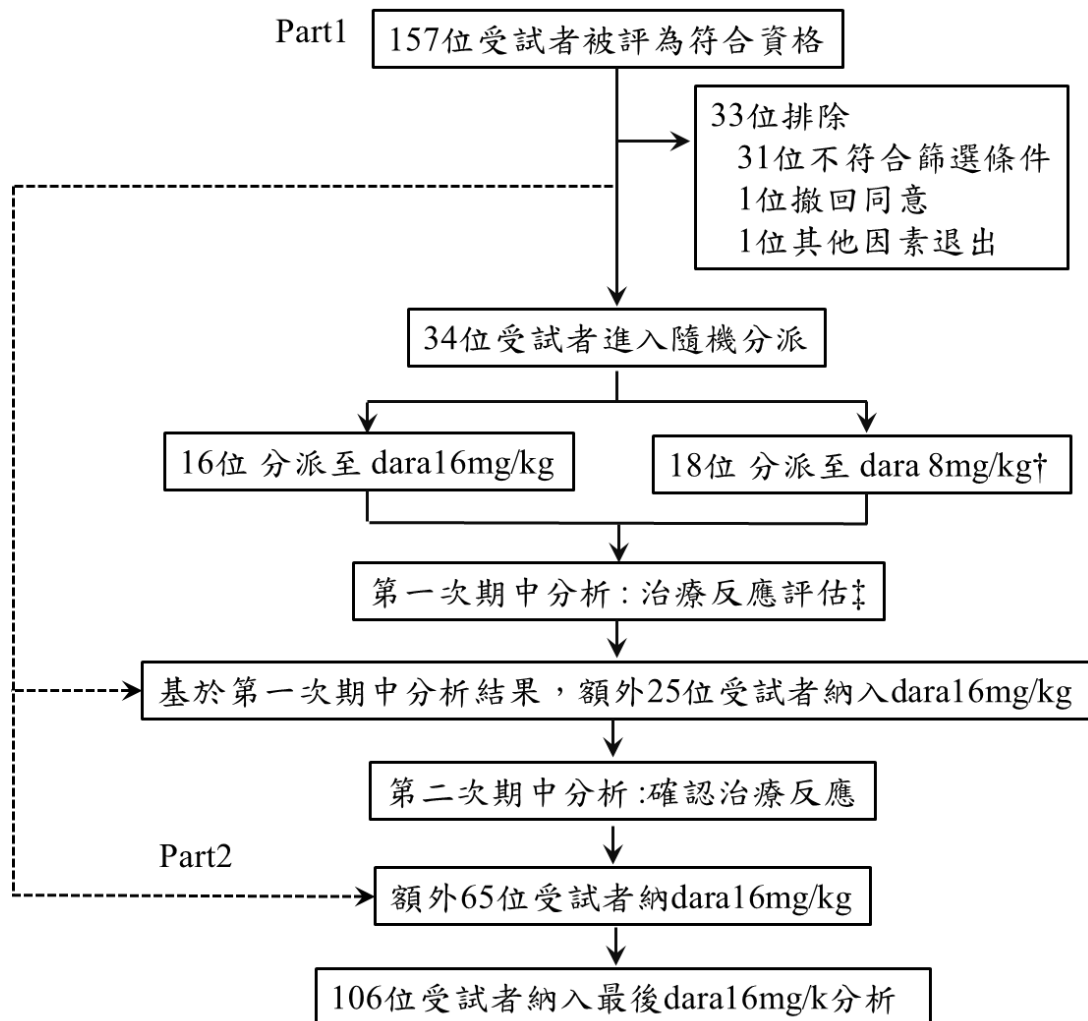
附錄表五 治療反應評估定義

反應類別	反應定義
嚴格完全緩解 (Stringent complete response)	FLC 呈現正常比且藉由免疫組織化學染色或是流式細胞儀檢測不出克隆骨髓漿細胞
完全緩解 (Complete Response, CR)	<ul style="list-style-type: none"> 尿中或血中免疫固定電泳 (Immunofixation) 呈現陰性且 軟組織漿細胞瘤不存在且 骨髓中漿細胞 < 5%
部分反應良好 Very good partial response (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> 血中及尿中免疫固定電泳呈陽性但普通電泳 (electrophoresis) 呈陰性或血中 M 蛋白減少 $\geq 90\%$ 且尿中 M 蛋白 < 100mg/24 小時
部分緩解 (Partial response, PR)	<ul style="list-style-type: none"> 血中 M 蛋白減少 $\geq 50\%$ 加上 24 小時尿中 M 蛋白減少 $\geq 90\%$ 或 < 200mg/24 小時 如果血中及尿中 M 蛋白不可檢測，則 FLC 差值減少 $\geq 50\%$ 如果血中及尿中 M 蛋白和 FLC 不可檢測，則漿細胞減少 $\geq 50\%$ (骨髓漿細胞基期為 $\geq 30\%$) 漿細胞瘤大小減少 $\geq 50\%$
輕微緩解 (Minimal response, MR)	<ul style="list-style-type: none"> 血中 M 蛋白減少 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$ 且 24 小時尿中 M 蛋白減少 50% 至 89%
疾病惡化 (Progressive disease, PD)	<p>下列指標其中一項最低點增加 25%：</p> <ol style="list-style-type: none"> 血中 M 蛋白 (絕對值增加 $\geq 0.5\text{g/dL}$) 血中 M 蛋白增加 $\geq 1\text{g/dL}$，如最低 M 蛋白 $\geq 5\text{g/dL}$ 尿中 M 蛋白 (絕對值 $\geq 200\text{mg}/24$ 小時)

附錄表六 療效評估文獻搜尋記錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	"daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]	330
2	("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])	201
3	(("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]	13
4	(("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields]) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])) AND systematic[sb]	8
Cochrane		
1	daratumumab	81
2	daratumumab, multiple myeloma	77
Embase		
1	daratumumab'/exp OR daratumumab	923
2	daratumumab AND multiple AND myeloma	779
3	daratumumab AND multiple AND myeloma AND [humans]/lim AND [clinical study]/lim AND ([article]/lim OR [review]/lim)	63
4	('daratumumab'/exp OR daratumumab) AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	22

附錄圖三 SIRIUS 試驗設計流程圖



註 † 3 位受試者轉換至 daral6mg/kg 但並未納入 daral6mg/kg 療效分析；
‡dara8mg/kg 由於整體治療反應率未達延續治療標準，因此中斷。

附錄表七 新穎治療方案相關治療反應及存活指標彙整

新穎治療基礎	治療方案	先前治療中 位方案 (範圍)	整體治療 緩解率 (百分比)	至少達到部 分反應良好 (百分比)	無惡化存 活風險比 值	中位無惡 化存活 (月)
三種合併治療(Triplet)						
Daratumumab	DardRD / RD	1(1 至 11) / 1(1 至 8)	92.9/76.4	75.8/44.2	0.37	NR / 18.4
Daratumumab	DardVD/ VD	2(1 至 9) / 2(1 至 10)	82.9/63.2	59.2/29	0.39	NR / 7.2
Carfilzomib	KRd / Rd	2(1 至 3)	87.1/66.7	69.9/40.4	0.69	26.3 / 17.6
Elotuzumab	EloRd / Rd	2(1 至 4)	78.5/65.5	32.7/28	0.70	19.4 / 14.9
Elotuzumab	EloVd / Vd	1(1 至 3)	66.2/62.6	36.3/26.7	0.72	9.7 / 6.9
Ixazomib	IxaRd / Rd	1(1 至 3)	78.3/71.5	48.1/39	0.74	20.6 / 14.7
Panobinostat	PanoVd / Vd	1(1 至 3)	60.7/54.6	27.6/15.7	0.63	12 / 8.1
兩種合併治療 (Doublet)						
Carfilzomib	Cd / Vd	2(1 至 3)	76.7/62.4	54/29	0.53	18.7 / 9.4
Elotuzumab	EloV	2(1 至 3)	48.1	7.4	NE	9.46
Pomalidomide	Pod / d	5(2 至 14) / 5(2 至 17)	31/10	4.6/0.6	0.48	4 / 1.9
單種治療 (Single)						
Daratumumab-16	Daratumumab-16	5(2 至 14)	31	1	NE	4
Carfilzomib	Carfilzomib	5(1 至 20)	28	10	NE	NE
Pomalidomide	Pomalidomide	5(1 至 17)	19	2	NE	NE
Elotuzuamb	Elotuzuamb	4.5(2 至 10)	0	0	NE	NE

註 DaraVD = daratumumab, bortezomib 及 dexamethasone ; VD= bortezomib 及 dexamethasone ;
DaraRD = daratumumab, lenalidomide 及 dexamethasone; RD= lenalidomide 及 dexamethasone; KRd
= carfilzomib, lenalidomide dexamethasone, low dose dexamethasone ; EloRd= elotuzumab,
lenalidomide 及 dexamethasone.; EloVd=elotuzumab, bortezomib 及 dexamethasone; IxaRd= Ixazomib,
lenalidomide 及 dexamethasone ; PanoVd= Panobinostat, bortezomib 及 dexamethasone ; Cd=
carfilzomib 及 dexamethasone ; EloV= elotuzumab, bortezomib ; Pod= pomalidomide, dexamethasone ;
NR= not reach ; NE= not estimated 。

附錄表八 國內正在進行的臨床試驗資料

試驗計畫名稱	適應症	計畫編號	預計執行時期間
一項針對復發型或難治型多發性骨髓瘤受試者，比較經皮下與靜脈給予 Daratumumab 的第3期、隨機分配、多中心試驗	復發型或難治型多發性骨髓瘤患者	54767414MMY3012	2017/09/01 ~ 2020/12/31
一項針對復發型或難治型多發性骨髓瘤華人患者，比較 Daratumumab、Bortezomib 加上 Dexamethasone (DVD) 與 Bortezomib 加上 Dexamethasone (Vd) 的隨機分配、多中心、開放性、第3期試驗	復發型或難治型多發性骨髓瘤患者	54767414MMY3009	2017/11/15 ~ 2021/03/31
一項針對未曾接受過治療且不適合高劑量療法的多發性骨髓瘤病患，比較 VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) 與 Daratumumab 併用 VMP (D-VMP) 的第3期、多中心、隨機分配、對照、開放性試驗 (亞太地區)	未曾接受過治療且不適合高劑量療法的多發性骨髓瘤病患	54767414MMY3011	2017/07/01 ~ 2020/07/31
針對復發型或難治型多發性骨髓瘤受試者比較 Daratumumab 併用 Lenalidomide 和 Dexamethasone (DRd) 與 Lenalidomide 併用 Dexamethasone (Rd) 的第三期試驗	復發型或難治型多發性骨髓瘤患者	54767414MMY3003	2014/07/01 ~ 2021/12/31

附錄表九 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2018.02.12	#1 Multiple myeloma #2 daratumumab #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis	2	1
EMBASE	2018.02.12	#1 Multiple myeloma #2 daratumumab #3 cost	29	1