

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

建議修訂藥品健保給付條件之資料摘要

藥品名稱	Darzalex concentrate 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	注射液劑；100 毫克/5 毫升、400 毫克/20 毫升		
主管機關許可適應症	<p>適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。 2. 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病人 3. 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 4. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 5. 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 6. 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法（包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑）治療的病人。 7. 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型或頑固型病人。 		
目前健保已給付之適應症內容	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態（ECOG < 2）者。 2. 須經事前審查核准後使用： <ol style="list-style-type: none"> (1)首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列 I .與 II .的條件： <ol style="list-style-type: none"> I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連 		

續 2 次評估中均符合同一指標（但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估）：

- i. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。
- ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
- iii. 在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
- iv. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
- v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。

II. 出現下列任一臨床症狀：

- i. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
- ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- iii. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。
- iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
- v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。
- vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。

(2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 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。

3. 每位病人終生限給付 22 次輸注。

4. 除 lenalidomide 或 bortezomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 22 次輸注) 或使用期間發生

	疾病惡化為止。
此次建議健保給付之適應症內容	與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療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。
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>主要差異處如粗體劃線部分</u> 1. 治療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： <u>(1)限與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用</u> <u>(2)須經事前審查核准後使用：首次申請時須檢附完整之造血幹細胞移植計畫，再次申請應檢附移植相關資料。</u> 2. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態（ECOG <2）者。 3. 須經事前審查核准後使用： (1)首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列 I.與 II.的條件： I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估： i. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。 ii. Urine M protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。 iii. 在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。 iv. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。 v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。 II. 出現下列任一臨床症狀： i. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。 ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

	<p>iii. 高血鈣 (corrected serum calcium 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。</p> <p>iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。</p> <p>v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。</p> <p>vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。</p> <p>(2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 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。</p> <p>4. <u>同一病患於前述 1 及 2 之終身給付輸注數以總共 22 次輸注為上限。</u></p> <p>5. 除 lenalidomide、<u>thalidomide</u> 或 bortezomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。</p> <p>6. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 22 次輸注) 或使用期間發生疾病惡化為止。</p>														
建議療程	<p>建議給付引導治療與移植後鞏固治療。</p> <p>Daratumumab 的建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥：</p> <table border="1" data-bbox="520 1245 1362 1494"> <thead> <tr> <th>治療期</th> <th>週次</th> <th>投藥時程</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">引導期</td> <td>第 1 至 8 週</td> <td>每週一次 (共 8 次輸注)</td> </tr> <tr> <td>第 9 至 16 週⁽¹⁾</td> <td>每兩週一次 (共 4 次輸注)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">停藥並進行高劑量化學治療與自體幹細胞移植 (ASCT)</td> </tr> <tr> <td>鞏固期</td> <td>第 1 至 8 週⁽²⁾</td> <td>每兩週一次 (共 4 次輸注)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(1) 於第 9 週投予每兩週一次投藥時程的第一劑。</p> <p>(2) 於 ASCT 後重新開始治療的第 1 週投予每兩週一次投藥時程的第一劑。</p>	治療期	週次	投藥時程	引導期	第 1 至 8 週	每週一次 (共 8 次輸注)	第 9 至 16 週 ⁽¹⁾	每兩週一次 (共 4 次輸注)	停藥並進行高劑量化學治療與自體幹細胞移植 (ASCT)			鞏固期	第 1 至 8 週 ⁽²⁾	每兩週一次 (共 4 次輸注)
治療期	週次	投藥時程													
引導期	第 1 至 8 週	每週一次 (共 8 次輸注)													
	第 9 至 16 週 ⁽¹⁾	每兩週一次 (共 4 次輸注)													
停藥並進行高劑量化學治療與自體幹細胞移植 (ASCT)															
鞏固期	第 1 至 8 週 ⁽²⁾	每兩週一次 (共 4 次輸注)													

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、案由：嬌生股份有限公司 (以下簡稱建議者) 建議修訂兆科注射劑 20 毫克/毫升 (Darzalex Concentrate for solution for infusion 20 mg/ml，主成分為 daratumumab) 建議修訂 daratumumab 給付規定，擴增給付用法與病人範圍至「與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療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」。建議者建議同一病患終身給付（含現行及此次建議擴增給付適應症）合計以 22 次輸注為上限。衛生福利部中央健康保險署於民國 113 年 1 月函請財團法人醫藥品查驗中心就本案評估主題協助提供醫療科技評估報告，以供後續會議研議參考。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）療效參考品

綜合參考 WHO ATC code、臨床治療指引建議、我國藥品許可證與核准適應症及健保給付情形後，本報告認為與本案藥品治療組合具相近臨床地位之治療選擇主要為含 bortezomib 療法；經諮詢臨床專家意見，目前我國臨床使用以合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd) 為大宗。

（二）臨床實證資料

主要實證資料來自一項在歐洲執行的第三期、開放式作業、隨機對照試驗 CASSIOPEIA，此試驗分為兩部份^a，其中第一部分旨在比較合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide 及 dexamethasone (DaraVTd) 與 VTd 用於適合接受自體幹細胞移植的 18 至 65 歲新診斷多發性骨髓瘤成年病人，做為引導及鞏固治療（induction & maintenance therapy）之相對療效及相對安全性；試驗主要療效指標為移植後 100 天之嚴格完全緩解率（stringent complete remission, sCR），結果略述如後。

病人特性	共納入 1,085 位病人，年齡中位數為 58 歲，近六成為男性，多數病人為 ISS 第 I/II 期（佔 85%）；細胞遺傳高風險者佔 15%。			
相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 於主要分析時（追蹤時間中位數 18.8 個月），此試驗達到其主要療效指標，DaraVTd 組相較於 VTd 組有統計顯著較多病人達到 sCR；在各項控制型一誤差的次要療效指標中（詳如後表），亦顯示 DaraVTd 組有統計顯著較佳的結果。 最新可獲得之 PFS 及 OS 數據（追蹤時間中位數達 44.5 個月）顯示支持前述分析結果，但數據仍尚未成熟（兩組各僅 8% 及 13% 病人死亡）。詳細數據請參見內文。 			
	主要分析指標	DaraVTd (543 人)	VTd (542 人)	OR or HR (95% CI)
	sCR	29%	20%	OR 1.60 (1.21 to 2.12)

^a CASSIOPEIA 試驗之第二部分係納入於移植後 100 天時達到至少部分緩解的病人，並進行第二次隨機分派至以 daratumumab 做為維持治療（maintenance therapy）或僅接受觀察（observational only），直至出現疾病惡化或達兩年上限，以探討兩組病人之相對療效及安全性差異。建議者所提之建議給付條件雖未完全排除 daratumumab 用作維持治療之可能性，但考量以 daratumumab 作為維持治療應已超出我國仿單建議之用法用量，相關內容請參考本報告內文。

	MRD 陰性	64%	44%	P=0.0010
	sCR 或 CR	39%	26%	P<0.0001
	PFS 中位數	未達到	未達到	HR 0.47 (0.33 to 0.67)*
	OS 中位數	未達到	未達到	HR 0.43 (0.23 to 0.80)*
	*為校正病人於試驗第二部分接受 daratumumab 作為維持治療的干擾，此試驗預設以 權重倒數機率(inverse probability weighting)方法進行分析，結果顯示校正前後的 PFS 及 OS 結果皆為相似。 縮寫：CR, complete response; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.			
病人 通報結果	以 EORTC 生活品質核心問卷(QLQ-C30)及 EQ-5D-5L 進行評估，結果顯示兩組於鞏固治療後與基期相比在健康相關生活品質皆有具臨床意義的改善，兩組間的差異僅於少數面向達統計顯著性，例如疼痛降低程度、認知功能減損、情緒改善、便秘改善等。			
相對安全性	<ul style="list-style-type: none"> 兩組嚴重不良事件發生率（皆為 47%）及因不良事件導致終止治療（7% vs 8%）的比例皆為相似。 Daratumumab 受關注的不良事件包括感染及輸注相關反應；前者嚴重度達第三或四級事件之發生率於兩組間相似（22% vs 20%），而後者之發生率達 35%，多發生於第一次輸注時且主要為第一或二級事件。 			

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 評估報告中蒐集的病友意見作為參考：

(一) 多發性骨髓瘤會導致漸進性腎功能衰竭、反覆感染、因長骨及脊柱自發性骨折而導致脊柱壓迫症狀等病症，對病人生活品質造成影響。

(二) 於首次治療達到緩解(first remission)是病人獲得最深度且最長時間治療反應的最佳機會；於現有初始治療 VTd 中加入 daratumumab 能帶來更深的治療反應，提供增長疾病緩解時間的可能性，這對於此些尚處於病程早期的病人（較年輕且較健壯）來說是重要的，這意味著他們可參與家庭活動、重返工作崗位，提升整體生活品質。

(三) 雖然需要較常回診接受 daratumumab 靜脈輸注，但病人認為臨床療效及有機會獲得緩解更勝過投藥上的不便。

五、成本效益：

至民國 113 年 1 月 26 日止，加拿大 CADTH/pCODR 及澳洲 PBAC 尚無本品治療組合相關之醫療科技評估報告；英國 NICE 於民國 111 年 2 月公告，經校正模型後，DVTd 相較於 VTd 的 ICER 值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內，但廠商須依商業協議提供本品為前題下收載 daratumumab 組合療法作為適合接受自體幹細胞移植且未經治療之多發性骨髓瘤成人病人之引導與鞏固治療；蘇格蘭 SMC 於民國 110 年 1 月公告，以 daratumumab 之 PAS 價格推估下，DVTd 相較於 VTd 之 ICER 值約為 5,973 英鎊/QALY gained，故基於廠商能提供 PAS 或是在 PAS 價格與牌價為相同或更低的條件下，建議給付 DVTd。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估本品擴增給付至新診斷多發性骨髓瘤成人病人一線治療後，未來五年本品治療組合 (DVTd) 使用人數為第一年 50 至第五年 110 人，使用本品治療組合 (DVTd) 年度藥費為第一年 1.39 億元至第五年 3.01 億元。藥費財務影響為第一年 0.49 億元至第五年 0.49 億元，綜合藥費與其他醫療費用後，本品擴增給付後，對健保財務影響約為第一年 0.67 億元至第五年 0.70 億元。
- (二) 本報告對於建議者推估之主要疑慮為不適合移植者在一線治療後的惡化人數，本報告以一篇本土多發性骨髓瘤不適合移植者文獻中，以其中 V+T 基底治療組別的逐年復發比例進行校正每年須接受下一線比例，並依 isatuximab 之給付規定：「daratumumab 與 isatuximab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用」調整適合移植者的治療組合選項。
- (三) 本報告校正相關參數後，推估未來五年本品治療組合 (DVTd) 使用人數為第一年 60 至第五年 110 人，本品治療組合 (DVTd) 年度藥費為第一年 1.39 億元至第五年 3.02 億元。藥費財務影響為第一年 0.51 億元至第五年 1.14 億元，綜合藥費與其他醫療費用後，對健保財務影響為第一年 0.68 億元至第五年 1.34 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經民國 113 年 7 月及同年 8 月，及民國 114 年 1 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為若同意擴增給付 DaraVTd 治療組合用於新診斷適合自體移植之多發性骨髓瘤病人，惟為管控健保財務需協議控管年度限量總額。給付規定限縮首次申請為 12 次輸注，須檢附完整之造血幹細胞移植計畫並詳細記載確認捐贈者名單及移植前調適治療等資料。須由具訓練血液及骨髓移植醫師能力之醫院申請，並由完成血液及骨髓移植訓練之醫師確認移植計畫。再次申請為 4 次輸注，應檢附移植相關資料，第一線治療總共以 16 次輸注為上限。第二線以上治療維持原 22 次輸注，且病人先前未曾接受過 daratumumab。

本報告依藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及本品初核價格更新財務影響，預估未來五年本品於「新診斷適合自體移植之多發性骨髓瘤病人」使用人數為第一年 60 人至第五年 110 人，本品第一線年度藥費為第一年約 0.89 億元至第五年約 1.71 億元，考量新情境移植比例增加，增加移植費用為第一年 0.18 億元至第五年 0.21 億元。推估藥費財務影響為第一年 0.58 億元至第五年 0.03 億元；將移植費用納入考量後，整體財務影響為第一年 0.76 億元至第五年 0.24 億元。

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
商品名	Darzalex	無合適參考品
主成分/含量	Daratumumab；20 毫克/毫升	-
劑型/包裝	注射液劑；100 毫克/5 毫升、400 毫克/20 毫升玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝	-
WHO/ATC 碼	L01FC01	-
主管機關許可適應症	<p>適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。 2. 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病人 3. 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 4. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 5. 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 6. 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法(包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑) 治療的病人。 7. 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型或頑固型病人。 	-
此次建議健保給付之適應症	與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療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。	
健保給付條件	擬訂中	

健保給付價	5 毫升小瓶：11,672 元 20 毫升小瓶：47,524 元		-	
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，分為移植前的引導期治療及移植後的鞏固期治療，引導期第 1 至 8 週，每週一次（共 8 次輸注），第 9 至 16 週，每兩週一次（共 4 次輸注），鞏固期為移植後重新第 1 至 8 週每兩週一次（共 4 次輸注）。		-	
療程	依仿單說明，daratumumab 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用：引導期 4 個療程、鞏固期 2 個療程，共計 6 個療程，每療程為 4 週。		-	
每療程花費			-	
	療程	每療程花費		每療程本品花費
	第 1 至 2 個療程 (引導期第 1 至 8 週)	538,932 元		473,568 元
	第 3 至 4 個療程 (引導期第 9 至 16 週)	302,088 元		236,784 元
	第 5 至 6 個療程 (鞏固期第 1 至 8 週)	302,073 元	236,784 元	
<p>1. 以體重 60 公斤、體表面積 1.7 m² 計算劑量及費用 (daratumumab 以每次輸注 2 瓶 5 毫升小瓶及 2 瓶 20 毫升小瓶計算；bortezomib 以每次輸注 1 瓶計算)。</p> <p>2. bortezomib 已有學名藥上市，按 Velcade® 3.5 mg 藥費計算。</p>				
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：			-	

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 (加拿大)	至民國 113 年 1 月 26 日止查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於民國 113 年 1 月 26 日止查無相關資料。
NICE (英國)	於民國 111 年 2 月公告， 建議給付 合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 在其上市許可範圍內，作為適合接受自體幹細胞移植但尚未治療的多發性骨髓瘤成人病人之 引導及鞏固治療 。惟英國廠商須依據商業協議簽訂的折扣提供藥品。

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 114 年 06 月 19 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、背景說明

本案藥品為兆科注射劑 20 毫克/毫升（Darzalex Concentrate for solution for infusion 20 mg/ml），主成分為 daratumumab，目前經我國衛生福利部核准適用於多發性骨髓瘤成人病人之多種臨床治療地位，包含用於適合及不適合接受自體幹細胞移植（haematopoietic stem cell transplant, HSCT）的新診斷及復發型或頑固型病人。目前全民健康保險已給付於與 bortezomib, dexamethasone，或 lenalidomide, dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人病人，且須具有良好日常體能狀態（ECOG < 2）者，並以每位病人終生限給付 22 次輸注為限。

嬌生股份有限公司（以下簡稱建議者）此次建議修訂 daratumumab 給付規定，內容為擴增給付範圍至「與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療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」。根據仿單內容，建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重。於移植前引導期之第 1-8 週，每週一次、第 9-16 週，每兩週一次。於移植後鞏固期之第 1-8 週，每兩週一次。建議者建議同一病患終身給付（含現行及此次建議擴增給付適應症）合計以 22 次輸注為上限。

健保署於 2024 年 1 月函請查驗中心就本案評估主題協助提供醫療科技評估報告，以供後續會議研議參考。

二、疾病治療現況

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一種源自於異常漿細胞 (plasma cell) 分泌的異常 M 蛋白^a增殖和堆積於骨髓的血液惡性腫瘤[1]。多數多發性骨髓瘤病人有蝕骨性病灶 (osteolytic bone lesions)，伴有 CRAB 症狀：高血鈣 (hypercalcaemia)、腎功能不全 (renal dysfunction)、貧血 (anemia) 和骨頭痠痛或骨折 (bone disease) [1, 2]。疾病診斷主要依據國際骨髓瘤研究小組 (International Myeloma Working Group, IMWG) 訂定之標準 (詳見附錄一)，以抽血驗尿、骨骼掃描和骨髓檢查等方式檢驗血球、腎功能、是否有異常 M 蛋白、是否有骨頭開洞、斷裂以及異常漿細胞的比例[2]。IMWG 亦提出國際分期系統 (International Staging System, ISS) 將多發性骨髓瘤分為三期，2015 年修訂後的國際分期系統 (revised-ISS, R-ISS) 以 ISS 分期、染色體異常風險以及血清乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH)，作為疾病分期及評估病人預後的依據[3]；此外，歐洲骨髓瘤網絡 (European Myeloma Network, EMN) 提出的 R2-ISS 分期系統則是依據 ISS 分期、血清 LDH 以及是否具有 del (17p)^b、t (4;14)^c 或 1q+^d 等染色體異常，將新診斷多發性骨髓瘤分為四種風險等級[4]。不同分期及風險等級定義詳見附錄二。

治療多發性骨髓瘤主要之藥物選擇整理於表三[5]。臨床指引對於新發病人之治療會依是否適合接受造血幹細胞移植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為本案目標族群，相關藥物之治療地位參考美國國家癌症資訊網 (National Cancer Comprehensive Network, NCCN) 2024 年第 2 版多發性骨髓瘤治療指引[6]、歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2021 年多發性骨髓瘤治療指引[7]整理於表四。此外，雖然歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准以合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd) 作為自體幹細胞移植前引導性的第一線治療，但因為缺乏於第二線再度使用 daratumumab 的療效證據，使得第二線及後續治療選擇面臨挑戰，因此，第一線使用 DVTd 治療多發性骨髓瘤後的第二線治療策略參考 2021 年 ESMO 指引整理於表五。多發性骨髓瘤治療反應則參考 IMWG 制定的反應標準[8]，依據游離輕鏈、M 蛋白數量、腫瘤大小和漿細胞比例等變化

^a 又稱骨髓瘤蛋白 (myeloma protein)、M component 或副蛋白 (paraprotein)。M 蛋白為評估多發性骨髓瘤治療反應和疾病惡化的替代指標，約 60% 病人的 M 蛋白有完整的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、20% 具有 IgA，其餘 20% 僅分泌輕鏈 (light chain)。

^b del (17p) 為第 17 對染色體短臂缺失。

^c t (4;14) 為第 4 及第 14 對染色體轉位。

^d 1q+ 為第 1 對染色體長臂擴增 (1q gain/amplification)。

評估病人獲得嚴格完全、完全、極佳部分、部分或最小療效等反應。詳細治療反應定義詳見附錄三。

表三、一般治療多發性骨髓瘤之常用藥物[5]

類固醇	dexamethasone、prednisolone
免疫調節劑 (immunomodulatory drugs, IMiDs)	thalidomide、lenalidomide、pomalidomide
蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors, PIs)	bortezomib、carfilzomib、ixazomib
化學治療	melfalan、doxorubicin、cyclophosphamide、liposomal doxorubicin
單株抗體標靶藥物	daratumumab、elotuzumab、isatuximab
Exportin 1 抑制劑 (XPO1 inhibitors)	selinexor

表四、適合接受移植之多發性骨髓瘤第一線治療策略

2024 年 Version 2 NCCN 指引[6]	2021 年 EHA-ESMO 指引[7]
<p>偏好之初始治療 (primary therapy)：</p> <ul style="list-style-type: none"> • VRd [category 1]^e • KRd [category 2A] <p>其他建議之初始治療：</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRVd [category 2A] <p>特殊情境下使用之初始治療 [category 2A]：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 急性腎衰竭或無法取得 <u>proteasome inhibitor, lenalidomide, dexamethasone</u> 病人：VCd、KCd • 腎功能不全及/或周邊神經病變病人：KCd • 具侵襲性之多發性骨髓瘤病人：VTd-PACE • VAd、DVTd (本案藥品組合)、DVCd、DKRd、Isa-RVd 	<p>移植前引導期 (induction) 治療選項：</p> <ul style="list-style-type: none"> • DVTd [I, A]^f (本案藥品組合) • VRd [II, B] <p>如果無法取得上述藥品，則考慮</p> <ul style="list-style-type: none"> • VTd [I, A] • VCd [II, B]

^e Category 1：證據等級高，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2A：證據等級較低，NCCN 有一致共識認為此介入適當；category 2B：證據等級較低，NCCN 有共識認為此介入適當。

^f ESMO 證據等級 I：證據來自大型且偏差風險低之隨機分派試驗或來自綜合此類試驗且試驗間異質性低之統合分析；II：證據來自小型或有偏差風險的臨床試驗、或具有試驗間異質性之統合分析；III：證據來自前瞻性世代研究。建議等級 A 表示具有很強的證據支持療效有實質臨床效益，為強烈推薦；B 表示具有強或中等的證據支持療效為有限的臨床效益，為一般推薦。

2024 年 Version 2 NCCN 指引[6]	2021 年 EHA-ESMO 指引[7]
初始治療之後： <ul style="list-style-type: none"> 高劑量化學療法及自體造血幹細胞移植 [category 1] 	引導期之後： <ul style="list-style-type: none"> 200 mg/m² melphalan 及自體幹細胞移植 [I, A]
偏好之維持治療 (maintenance therapy)： <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomide [category 1] 其他建議之維持治療： <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib [category 2A] 特殊情境下使用之維持治療： <ul style="list-style-type: none"> 高風險多發性骨髓瘤病人：VR、KR、daratumumab ± lenalidomide [category 2A] Ixazomib [category 2B] 	維持期 (maintenance)： <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomide [I, A]
VRd=合併 <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 。KRd=合併 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 。DRVd=合併 <u>daratumumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> 。VCd=合併 <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> 。KCd=合併 <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> 。VTd-PACE=合併 <u>dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, bortezomib</u> 。VAd=合併 <u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone</u> 。DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。DVCd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> 。DKRd=合併 <u>daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 。Isa-RVd=合併 <u>isatuximab-irfc, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> 。VR=合併 <u>bortezomib, lenalidomide</u> 。KR=合併 <u>carfilzomib, lenalidomide</u> 。	

表五、第一線使用 DVTd 或 DVMP 治療多發性骨髓瘤後的第二線治療策略[7]

2021 年 ESMO 指引	第二線治療策略	
第一線使用 DVTd (本案藥品組合) 或 DVMP [†]	V- 敏 感 性 (Bortezomib-sensitive)	EloRd、KRd、IxaRd、VRd、SVd、Kd、VenVd [證據強度：僅根據專家共識]
	V- 抵 抗 性 (Bortezomib-refractory)	EloRd [證據強度：僅根據專家共識]
D=daratumumab。Elo=elotuzumab。Ixa=ixazomib。K=carfilzomib。d=dexamethasone。R=lenalidomide。S=selinexor。V=bortezomib。T=thalidomide。M=melphalan。P=prednisone。Ven=venetoclax。		
[†] 在經 daratumumab 治療一個月內惡化者視為對 daratumumab 治療無效。		

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 DARZALEX[®] 兆科注射劑，成分為 daratumumab。Daratumumab 是一種會與 CD38 抗原結合的免疫球蛋白 (IgG1 kappa) 人類單株抗體。CD38 是一種表現於造血細胞 (包括多發性骨髓瘤及其他細胞類型和組織) 表面的穿膜醣蛋白，daratumumab 與 CD38 結合後，會直接透過 Fc 所媒介的交叉連結作用誘

發細胞凋亡，以及透過補體依賴性細胞毒性作用（complement dependent cytotoxicity）、抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity）及抗體依賴性細胞的吞噬作用（antibody dependent cellular phagocytosis）產生免疫媒介性腫瘤細胞溶解作用，從而抑制表現 CD38 之腫瘤細胞的生長。部份由骨髓衍生而來的抑制性細胞（CD38+MDSCs）、調節性 T 細胞（CD38+Tregs）及 B 細胞（CD38+Bregs）會因 daratumumab 而減少[9]。

本案藥品 daratumumab 於我國主管機關取得的許可適應症為：

「適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：

1. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。
2. 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病人。
3. 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。
4. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。
5. 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。
6. 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法（包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑）治療的病人。
7. 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型或頑固型病人。」。

此次建議者建議擴增納入本案藥品 daratumumab 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone (DVTd) 給付於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。本案藥品於此療程之用法為引導期間第 1 至 8 週每週 1 劑（依體重每公斤給予靜脈輸注 16 mg）、第 9 至 16 週每 2 週給藥一次；HSCT 後鞏固期第 1 至 8 週每 2 週給予一劑。輸注本案藥品前後應給予皮質類固醇。

(一) WHO ATC code 前五碼

於 2024 年 1 月 24 日止，查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）ATC/DDD Index 2023 網頁 [10]，本案藥品 daratumumab 之 ATC 分類碼為「L01FC01」，同屬「L01FC」CD38 抑制劑（CD38 inhibitors）的藥品成分有 isatuximab，於我國核有「1、與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療（包括

lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人。2、與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人」之適應症。

(二) 西藥、醫療器材、特定用途化妝品許可證查詢

於 2024 年 1 月 24 日止，查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[5]，以「多發性骨髓瘤」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共查獲 87 筆許可證資料。經逐項比對，排除預防骨轉移發生骨骼事件的 zoledronic acid 和 denosumab、治療症狀性貧血的 epoetin beta、免疫球蛋白 (IgG) 替代用藥 immunoglobulin human、及造血幹細胞驅動劑 plerixafor 後，共查獲 14 種藥品成分核有多發性骨髓瘤許可適應症，包含單株抗體標靶藥物 daratumumab (本案藥品)、elotuzumab 及 isatuximab；免疫調節劑 thalidomide、lenalidomide 及 pomalidomide；蛋白酶體抑制劑 bortezomib、carfilzomib 及 ixazomib；化學治療 liposomal doxorubicin、melphalan、busulfan 及 cyclophosphamide，和 XPO1 抑制劑 selinexor。

(三) 全民健康保險藥物給付項目及支付標準

於 2024 年 1 月 25 日止，查詢衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定[11]，共 7 項藥品已給付於治療多發性骨髓瘤，包含 bortezomib、thalidomide、lenalidomide、pomalidomide、carfilzomib、ixazomib 和 daratumumab (本案藥品)，給付規定內容詳見附錄四。

(四) 具有相近治療地位藥品

參考 NCCN 及 ESMO 指引，並比對我國許可適應症及健保收載情形，彙整我國主要已給付治療適合移植的多發性骨髓瘤藥物組合及線別如表六。此外，2023 年 8 月第 63 次藥品共同擬訂會議雖同意將另一 CD38 標靶抗體 Sarclisa (成分為 isatuximab) 納入健保給付，並與已收載用於多發性骨髓瘤第二線治療藥品 daratumumab 併同管控年度藥費，但該項提案建議之適應症為復發性或難治性多發性骨髓瘤病人[12]，與本案藥品 daratumumab 建議給付之適應症「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」不同，因此，本報告認為與本案藥品治療組合 (DVTd) 具相近治療地位之選項包括 VTd、VCd 及 Vd 等含 bortezomib 在內的第一線治療組合。以上藥品相關資訊整理於表七。

表六、我國主要已給付治療適合移植的多發性骨髓瘤藥物組合及線別

	適合移植者
第一線	VTd、VCd、Vd (V 每人 16 個療程為上限)

第二線	DRd、DVd、NRd*、DVCd、VRd、Rd
第三、四線	Kd、Pd、NRd、PCd、KCd、Kd
* 需具高風險細胞遺傳異常。 V=bortezomib。T=thalidomide。d=dexamethasone。C=cyclophosphamide。D=daratumumab。 d=dexamethasone。R=lenalidomide。N=ixazomib。K=carfilzomib。P=cisplatin。	

表七、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
單株抗體標靶藥物				
L01FC01 daratumumab (本案 藥品)	適用於下列多發性骨髓瘤成人病人： 1. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。 2. 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病人 3. 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 4. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 5. 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 6. 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法（包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑）治療的病人。 7. 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型或頑固型病人。	注射液劑	20 mg/ml (靜脈注射劑型)、1800 mg(皮下注射劑型，非本次申請之藥品劑型)	詳見附錄四
蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors, PIs)				
L01XG01	1. 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	凍晶注射劑	3.5 mg	詳見附錄

bortezomib	(Multiple myeloma) 病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人。 2. 被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma (MCL) 病人			四
免疫調節劑 (immunomodulatory drugs, IMiDs)				
L04AX02 thalidomide	治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 pamidronate 併用於骨髓移植後之治療。	膠囊劑	50 mg	詳見附錄四
化學治療				
L01AA01 cyclophosphamide	淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。	注射劑、糖衣錠	200 mg、 500 mg、 1,000 mg、 50 mg (錠)	健保已收載
類固醇				
H02AB02 dexamethasone	副腎皮質機能萎縮症、急性風濕性關節炎、支氣管性氣喘、膠原病、急性過敏病、皮膚病	錠劑	4 mg	健保已收載

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2024 年 1 月 26 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 1 月 26 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2022 年 2 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2021 年 1 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 1 月收到建議者光碟資料一份。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2024 年 1 月 26 日止，於 CADTH 首頁，輸入關鍵字 daratumumab，查無與本案藥品組合 (DVTd) 及目標族群相關之評估報告可供參考。

(二) PBAC (澳洲)

2024 年 1 月 26 日止，於 PBAC 首頁，輸入關鍵字 daratumumab，查無與本案藥品組合 (DVTd) 及目標族群相關之評估報告可供參考。

(三) NICE (英國)

2024 年 1 月 26 日止，於 NICE 首頁，輸入關鍵字 “daratumumab”，查獲一份與本案藥品組合 (DVTd) 及目標族群相關之評估報告於 2022 年 2 月 2 日公告 [13]。NICE 建議給付合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 在其上市許可範圍內，作為適合接受自體幹細胞移植但尚未治療的多發性骨髓瘤成人病人之引導及鞏固治療。惟英國廠商須依據商業協議簽訂的折扣提供藥品。

1. 建議理由

- (1) 證據資料顯示合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd) 相較於合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd)，能改善病人的無惡化存活期及整體存活期。
- (2) 成本效果估計值落在 NICE 可接受之範圍內。

2. 參考品[§]

參考臨床專家的意見，委員會同意最重要的參考品為合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd)；同時，另一個療效及花費相近的組合，合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCd) 也是適合的參考品。

3. 臨床證據

- (1) 英國廠商 (Janssen-Cilag) 提供的證據為一項第三期、開放式作業、隨機分派臨床試驗 CASSIOPEIA。主要療效指標為自體幹細胞移植後 100 天內出現嚴格完全療效反應 (stringent complete response, sCR) 的比例。結果顯示，daratumumab 組 (DVTd) 和標準治療組 (VTd) 達到嚴格完全療效反應的比例分別為 28.9% 和 20.3%，OR 為 1.60 (95% CI 1.21 to 2.12)，顯示 daratumumab 組有較好的嚴格完全療效反應。
- (2) 英國廠商亦提交 CASSIOPEIA 試驗的兩個較長追蹤時間資料，追蹤時間中位數分別為 29.2 個月及 44.5 個月。其中，追蹤時間中位數 29.2 個月的資料顯示，無惡化存活期的危險比 (HR) 為 0.50 (95% CI 0.38 to 0.65)，整體存活期的危險比為 0.52 (95% CI 0.33 to 0.85)，顯示 daratumumab 組有較好的結果。追蹤時間中位數 44.5 個月的結果則屬於保密範圍。
- (3) CASSIOPEIA 試驗的第二部分尚在進行中，為鞏固性治療後達到部分療效反

[§] NHS 實務背景說明：

引導性治療

NICE 於評議範圍界定時，對於新診斷尚未治療且適合移植的多發性骨髓瘤病人，主要列出的藥品組合有四種，分別為 1. 合併 bortezomib, dexamethasone (Vd)、2. 合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd)、3. 合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCd)、4. 合併 cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone (CTd)。臨床專家表示，CTd 較少使用，Vd 也較少使用於適合移植的病人，主要使用的選項為 VTd，若病人無法耐受 thalidomide 或具禁忌症，通常使用 VCd 作為替代選項，並且認為 VTd 及 VCd 具有相近之臨床療效。

鞏固性治療

移植後的鞏固性治療非 NHS 實務之標準治療，比起試驗所採行的 4 個療程的引導性治療、移植前高劑量之化療及移植後 2 個療程的鞏固性治療，NHS 採行的方式為 6 個療程的引導性治療，而無移植後的鞏固性治療。

維持性治療

NHS 實務中廣泛使用 lenalidomide 做為維持性治療，雖無臨床證據評估於 daratumumab 組合治療後以 lenalidomide 做為維持性治療之療效，委員會認為但仍應將此納入經濟模型中。

應或更佳的患者，進行第二次隨機分派，以比較 daratumumab 單獨治療或無維持治療之無惡化存活期結果。英國廠商利用預先設定好的權重倒數機率方法（inverse probability weighting method）進行存活分析的校正，校正前後具有相似的結果，因此，委員會認同合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone（DVTd）能改善病人的無惡化存活期及整體存活期。但委員會認為 CASSIOPEIA 試驗在鞏固性治療後的 daratumumab 維持性治療非屬上市許可範圍且非 NHS 實務主要的治療方式，因此，該結果並不反映 NHS 臨床實踐。

- (4) 安全性方面，daratumumab 組有較高的噁心、嗜中性白血球低下、血小板低下、淋巴球低下及咳嗽等副作用。然而根據英國廠商之論述，daratumumab 與增加嗜中性白血球低下合併發燒（neutropenic fever）之風險無關，以及根據臨床專家認為 daratumumab 的副作用為有限且可處理的情形下，委員會認同合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 的副作用為可接受。
- (5) 間接比較方面，英國廠商納入 GMMG-MM5 試驗^h及 IFM2005-01 試驗^h，利用病人特徵與 CASSIOPEIA 試驗進行無錨定配對調整間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparisons, unanchored MAICs）。有鑑於英國廠商並無提供 CASSIOPEIA 個別病人的資料，因此證據評估小組無法驗證 unanchored MAICs 是否正確進行，也無法檢查間接比較結果。委員會理解與合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 的間接比較受限於樣本數少，且若增加校正的病人特徵會進一步導致有效樣本數下降；此外，間接比較合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 與合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone 產生較寬的信賴區間，因此，委員會認為依據英國廠商提供的間接比較資料，VCD、VTd 這兩項比較品之相對療效相似的證據存在不確定性。

4. Equality issues

證據評估小組提出兩個潛在的健康平等問題：(1) daratumumab 治療組合不應受限於 CASSIOPEIA 試驗病人納入條件，即僅限於 65 歲（含）以下的多發性骨髓瘤成人病人。(2) 多發性骨髓瘤好發於男性、非洲裔或加勒比人，如果疾病在特定族群的盛行率或發生率並不影響獲得（access）daratumumab 治療組合的

^h

試驗名稱	引導性治療	鞏固性治療	維持性治療
GMMG-MM5[14]	VCD 組 vs. PAd 組	lenalidomide	LEN-2Y 或 LEN-CR
IFM 2005-01[15]	VAD 組 vs. BD 組	無 vs. DCEP	Lenalidomide 或安慰劑
VCD=合併 <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> 。PAd=合併 <u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone</u> 。VAD=合併 <u>vincristine, doxorubicin, dexamethasone</u> 。BD=合併 <u>bortezomib, dexamethasone</u> 。DCEP=合併 <u>dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin</u> 。LEN-2Y=lenalidomide 治療兩年。LEN-CR=lenalidomide 治療至達到完全療效反應。			

可近性，則不存在不平等的問題；反之則可能存在不平等的問題。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2024年1月29日止，於SMC首頁，輸入關鍵字 daratumumab，查獲一份與本案藥品組合(DVTd)及目標族群相關之評估報告於2021年1月18日發表[16]。SMC建議給付合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 用於治療適合接受自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 之新診斷多發性骨髓瘤成人病人。

A. 建議理由

- CASSIOPEIA 試驗結果顯示，合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 顯著提升嚴格完全療效反應 (sCR) 比例。
- 蘇格蘭廠商 (Janssen-Cilag Ltd) 提出的病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 可改善 daratumumab 的成本效果；此項建議的前提為 PAS 於 NHS Scotland 中持續執行，或公告藥價相當於或低於 PAS 的價格。

B. 參考品

- 合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd)。
- 合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCd, off-label)。
- 合併 thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone (TCd, off-label)。

C. 樞紐試驗之證據與評議

主要證據來自一項歐洲、多中心、隨機分派、開放式作業、平行設計、第三期 CASSIOPEIA 試驗。主要療效指標結果顯示，合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd) 相較於合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd) 有顯著更好的嚴格完全療效反應比例 (29% vs. 20%)，以及顯著的無惡化存活期及整體存活期效益。此外，根據嚴格完全療效反應以及微量殘存疾病ⁱ結果，合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 能達到更深度的腫瘤反應，因此，認為 DVTd 是一項治療上的進步。健康生活品質 (HRQoL) 結果顯示，daratumumab 組相較標準治療組能降低疼痛症狀、較少認知功能惡化及改善情緒。

ⁱ 微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD) 意指經過治療後，骨髓中殘存的微量癌細胞。

安全性結果顯示，daratumumab 組似乎未顯著增加毒性，整體來說耐受良好。但 daratumumab 會導致嚴重輸注相關反應（infusion-related reactions），在 CASSIOPEIA 試驗中約有 1/3 病人有輸注相關反應，其中 90% 屬於一、二級不良反應。儘管 daratumumab 組有較高比例的嗜中性白血球低下症（35% vs. 24%），兩組於嗜中性白血球低下合併發燒的比例相似（6.9% vs. 5.2%），且兩組皆無因為嗜中性白血球低下而停止治療的病人。

鞏固性治療並非在蘇格蘭醫療處置的常規處置，較相關的對照品可能是，「合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone 僅為引導性治療並接續自體幹細胞移植」；因此，以 CASSIOPEIA 試驗的對照組來看，有可能低估介入組的治療效益。臨床專家指出 daratumumab 獲得給付後會多增加兩個療程的鞏固性治療，因此，將增加護理、日間門診時間及藥事照護費用。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	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
Intervention	合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機分派試驗（randomized controlled trial, RCT）、系統性文獻回顧（systematic review, SR）或統合分析（meta-analysis, MA）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 29 日止，以 “multiple myeloma”、“daratumumab”、“bortezomib”、“thalidomide” 以及 “dexamethasone” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳見附錄五。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，於 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 查獲 21、

55 以及 60 筆臨床試驗文獻。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案目標族群「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」之文獻，最終納入 CASSIOPEIA 樞紐試驗引導治療期、鞏固治療期結果[17]、CASSIOPEIA 樞紐試驗維持治療期結果[18]、健康生活品質結果[19]、以及微量殘存疾病陰性結果（研討會摘要）[20]。

同時，本報告於 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 查獲 11、100 以及 1 筆系統性文獻回顧或統合分析的文獻。經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案 PICO 之文獻，最終納入之文獻包括：(1) Menon T 等人比較 DVTd、DVRd vs. VTd、VRd 之統合分析結果[21]、(2) Gagelmann N 等人系統性文獻回顧移植後鞏固性治療效果之發現[22]、以及 (3) Moreau P 等人利用無錨定配對調整間接比較 DVTd vs. VCD、VRd、Vd 相對療效的結果（研討會摘要）[23-25]。

納入文獻之重點摘要如下：

A. CASSIOPEIA 樞紐試驗 (ClinicalTrials.gov ID : NCT02541383) [17]

CASSIOPEIA 樞紐試驗是一項在歐洲執行、多中心、隨機分派、開放標籤、活性藥品對照的第三期臨床試驗，由 Intergroupe Francophone du Myélome 和 Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology 出資進行。目的為比較合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd) 與合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd) 用於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，其相對療效及相對安全性。CASSIOPEIA 樞紐試驗進程分為兩部分，簡而言之，第一部分符合條件之受試者接受隨機分派至 DVTd 組或 VTd 組，接受引導治療、HSCT、鞏固治療；完成第一部分且達部分反應以上的病人，會再次接受隨機分派至 daratumumab 單一維持治療，或是觀察。

(a) CASSIOPEIA 樞紐試驗進程第一部分：引導治療期與鞏固治療期

受試者主要納入條件為：適合接受高劑量化學療法及自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤病人、年齡 18 至 65 歲、日常體能狀態 ECOG^j 0 至 2 分、絕對嗜中性白血球數 $\geq 1 \times 10^9/L$ 、血紅素 $\geq 7.5 \text{ g/dL}$ 、血小板數目 $\geq 7 \times 10^9/L$ 、肌酸酐清除率 $\geq 40 \text{ mL/min}$ 和足夠的肝臟功能等；主要排除條件為先前接受過全身性治療、幹細胞移植、grade 2 以上的周邊神經病變或神經性疼痛。隨機分派依照試驗聯合組織 (site affiliation)、國際分期系統 (ISS：I、II、III) 和細胞遺傳風險 (高

^j 全名為美國東岸癌症臨床研究合作組織表現評分 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)，分數越小體能狀態越好。

風險：具 del(17p)或 t(4;14)；反之則為標準風險) 進行分層，並以 1:1 比例隨機分派至 daratumumab 組 (DVTd) 或標準治療組 (VTd) 作為移植前引導治療及移植後鞏固治療。Daratumumab 組與標準治療組之藥品給予方式如表八所示。引導治療期結束後，接受 cyclophosphamide、granulocyte colony-stimulating factor 等藥物增加造血並將造血幹細胞驅動至週邊血液。在自體幹細胞移植前，會靜脈注射高劑量 melphalan 200 mg/m²。移植後鞏固治療必須在移植後 30 天以上才得以進行。評估治療反應時間點會於週期 1-6 的第 1 天、週期 4 的第 28 天以及自體幹細胞移植後第 100 天。

主要療效指標為經集中評估 (centralized analysis) 之移植後第 100 天的嚴格完全療效反應 (sCR)^k 比例，以 Cochran-Mantel-Haenszel 卡方檢定分析，雙尾檢定，分析勝算比 OR 及其 95% 信賴區間。若主要療效指標達統計顯著差異，才進入次要療效指標分析，統計檢定階層依序為：(1) 鞏固治療後達到微量殘存疾病陰性 (MRD-negative) 的比例、(2) 鞏固治療後達到完全療效反應 (CR) 或更佳療效反應的比例、(3) 無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)，定義為從第一次隨機分派開始，到證實疾病惡化或死亡為止所經過的時間，以及 (4) 整體存活期 (overall survival, OS)。次要療效指標以雙尾，顯著水準 $\alpha=0.05$ 進行檢定，前一項指標達統計顯著差異時，才會評估下一項次要療效指標。無惡化存活期之統計分析是使用權重倒數機率方法 (inverse probability weighting method)。安全性分析包含所有接受至少一劑研究治療的受試者。

表八、CASSIOPEIA 樞紐試驗進程與分組

CASSIOPEIA 樞紐試驗 第一部分				CASSIOPEIA 樞紐試驗 第二部分	
→					
第一次隨機分派	引導治療期 (週期 1-4, 每週期 28 天)	自體幹細胞移植(移植前靜脈注射高劑量 melphalan 200 mg/m ²)	鞏固治療期(週期 5-6, 每週期 28 天)	第二次隨機分	維持治療期(直至疾病惡化 ¹ 或最長 2 年)
	Daratumumab 組 (DVTd)		Daratumumab 組 (DVTd)		Daratumumab 單獨治療組
	標準治療組		標準治療組		觀察組

^k sCR 定義參見附錄三；惟試驗接受之檢測方式除免疫組織化學染色 (immunohistochemistry) 外，尚包含免疫螢光染色、雙色或四色流式細胞術。此外，若病人達到 sCR 但於 HSCT 後 100 天內死亡或惡化者，將不會列入鞏固治療後之 sCR 定義，但會列入 ITT 分析中。

¹ Progressive disease, PD 定義為在以下任一項標準中，從最低的反應值增加 25%：1. 血清 M 蛋白 (增加的絕對值必須 ≥ 0.5 g/dL)；2. 尿液 M 蛋白 (增加的絕對值必須 ≥ 200 mg/24 h)；3. 在無法檢測血清及尿液 M 蛋白濃度的病人中，涉及和未涉及的 free light chain 濃度相差 (增加的絕對值 > 10 mg/dL)；4. 在無法進行血清、尿液 M 蛋白及血清 free light chain 檢測的病人中，骨髓漿細胞百分比 (增加的絕對值必須 $\geq 10\%$)；5. 出現新病灶或軟組織漿細胞瘤或病灶、軟組織漿細胞瘤明顯增大；6. 因漿細胞增生性疾病而導致高血鈣 (corrected serum calcium > 11.5 mg/dL)。

CASSIOPEIA 樞紐試驗 第一部分			CASSIOPEIA 樞紐試驗 第二部分	
	(VTd)		(VTd)	派
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab (D) 給藥方式為在週期 1-2 每週一次以及週期 3-4、週期 5-6 每兩週一次靜脈注射 16 mg/kg 實際體重。 • Bortezomib (V) 給藥方式為在週期 1-4 及週期 5-6，連續 2 週每週兩次（第 1、4、8 和 11 天）皮下注射 1.3 mg/m² 體表面積的劑量。 • Thalidomide (T) 給藥方式為每天口服 100 mg。 • Dexamethasone(d) 給藥方式為在週期 1-2 的第 1、2、8、9、15、16、22 及 23 天以及週期 3-4 的第 1、2 天口服或靜脈注射 40 mg；並於週期 3-4 的第 8、9、15、16 天以及週期 5-6 的第 1、2、8、9、15、16 天口服或靜脈注射 20 mg。 			<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab (D) 給藥方式為每八週靜脈注射一次 16 mg/kg 實際體重。 	

於 2015 年 9 月 22 日至 2017 年 8 月 1 日，共有 1,085 名受試者進行隨機分派。受試者以男性、良好日常體能狀態、多發性骨髓瘤第 I、II 期、細胞遺傳標準風險居多。543 名受試者分派至 daratumumab 組，542 名受試者分派至標準治療組。整體而言，兩組間的人口學資料及基期資料良好平衡。基期特徵整理於表九。

表九、CASSIOPEIA 樞紐試驗第一部分之受試者基期特徵

	Daratumumab 組 (DVTd) n = 543	標準治療組 (VTd) n = 542
年齡中位數 (範圍)	59.0 (22 - 65)	58.0 (26 - 65)
男性 n (%)	316 (58.2%)	319 (58.9%)
ECOG 日常體能狀態 n (%)		
- 0 分	265 (49%)	257 (47%)
- 1 分	225 (41%)	230 (42%)
- 2 分	53 (10%)	55 (10%)
可測量之疾病種類 n (%)		
- IgG	331 (61%)	314 (58%)
- IgA	80 (15%)	99 (18%)
- 其他 [†]	13 (2%)	22 (4%)
- 僅在尿液中檢測到	70 (13%)	67 (12%)
- 僅在血清之游離輕鏈檢測到	48 (9%)	40 (7%)
- 未知	1 (<1%)	0

	Daratumumab 組 (DVTd) n = 543	標準治療組 (VTd) n = 542
ISS 分期		
- I	204 (38%)	228 (42%)
- II	255 (47%)	233 (43%)
- III	84 (15%)	81 (15%)
細胞遺傳特性 n/total (%) [§]		
- 標準風險	460/542 (85%)	454/540 (84%)
- 高風險 [¶]	82/542 (15%)	86/540 (16%)
距離初次診斷之時間中位數 (範圍)	0.92 (0.2 to 9.4)	0.92 (0.2 to 22.9)
DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status。IgG=Immunoglobulin G。IgA=Immunoglobulin A。ISS=International Staging System。 [†] 包含 IgD、IgM、IgE、雙株 (biclinal)。 [§] 使用螢光原位雜交法測量。DVTd 組有 7.6%，VTd 組有 7.4%測量失敗，而歸類為標準風險。 [¶] 病人至少有下列一項高風險遺傳異常 del17p(≥50%細胞有異常)或 t(4;14)(≥30%細胞有異常)。		

- 相對療效結果

截至 2018 年 6 月 19 日 (分析主要療效指標的臨床數據截取時間)，追蹤時間中位數為 18.8 個月 (範圍 0.0 至 32.2)。Daratumumab 組及標準治療組完成引導性及鞏固性治療的比例分別為 85%及 81%，完成自體幹細胞移植比例分別為 90%及 89%，進入第二次隨機分派的比例分別為 84%及 79%。

主要療效指標結果顯示 (表十)，daratumumab 組有 157 位 (29%) 及標準治療組有 110 位 (20%) 達到嚴格完全療效反應 (OR=1.60、95% CI 1.21 to 2.12、p=0.0010)，差異達統計顯著。當進一步探討次族群分析結果，除了 ISS 分期屬於高風險 (第 III 期) 族群、細胞遺傳特性屬高風險族群之外，無論性別、年齡 <50 或 ≥50 歲、基期的肌酸酐清除率 >90 或 ≤90 mL/min、基期的肝功能正常或異常、多發性骨髓瘤 IgG 型或非 IgG 型、日常體能狀態 ECOG 0 分或 ≥1 分，皆呈現 daratumumab 組優於標準治療組之趨勢。不過，在 EMA 評估報告[26]及 SMC 評估報告[16]中指出，依據廠商提供之更新分析資料 (額外追蹤 10 個月)，ISS 分期屬於高風險 (第 III 期) 族群及細胞遺傳特性屬高風險族群額外追蹤 10 個月後也呈現出 daratumumab 組優於標準治療組之趨勢。

次要療效指標結果顯示 daratumumab 組達到微量殘存疾病陰性的比例為 64%，標準治療組則為 44%，差異達統計顯著 (p<0.0001)。無惡化存活期結果顯示 (表十一)，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.47(95% CI 0.33 to 0.67、

p<0.0001)；兩組之無惡化存活期中位數則無法估計；無惡化存活期之次族群分析結果，無論性別、年齡<50 或≥50 歲、ISS 分期I、II或III、細胞遺傳風險標準或高、基期的肌酸酐清除率>90 或≤90 mL/min、基期的肝功能正常或異常、多發性骨髓瘤 IgG 型或非 IgG 型、日常體能狀態 ECOG 0 分或≥1 分，皆呈現 daratumumab 組優於標準治療組之趨勢。在整體存活期方面，daratumumab 組有 14 位死亡，標準治療組有 32 位，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.43 (95% CI 0.23 to 0.80)，但兩組之整體存活期中位數亦無法估計，上述結果表示整體存活期數據尚未成熟，仍需更長追蹤時間。整體來說，sCR、MRD 陰性比例、CR 以上比例、PFS 等皆達預先設定之統計檢定差異。

於 CASSIOPEIA 樞紐試驗第二部分維持治療期的文獻中[18]，同時更新試驗第一部分追蹤時間中位數達 44.5 個月(IQR^m 38.9 to 49.1)的分析結果(表十一)。與試驗第一部分追蹤時間中位數 18.8 個月相比，多追蹤約兩年的無惡化存活期結果顯示，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.58 (95% CI 0.47 to 0.72、p<0.0001)。在多追蹤約兩年的整體存活期方面，daratumumab 組有 41 位 (8%) 死亡，標準治療組有 73 位 (13%)，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.54 (95% CI 0.37 to 0.79)，但兩組之整體存活期中位數仍無法估計。

表十、CASSIOPEIA 試驗：移植後 100 天之療效反應及微量殘存疾病狀態

	Daratumumab 組 (DVTd) n = 543	標準治療組 (VTd) n = 542	p 值
反應數 n	503	487	-
比例 (95% CI)	92.6% (90.1 to 94.7)	89.9% (87.0 to 92.3)	0.11
主要療效指標：嚴格完全療 效反應	157 (29%)	110 (20%)	0.0010
完全療效反應或更佳	211 (39%)	141 (26%)	<0.0001
完全療效反應	54 (10%)	31 (6%)	-
極佳部分療效反應或更佳	453 (83%)	423 (78%)	0.024
極佳部分療效反應	242 (45%)	282 (52%)	-
部分療效反應	50 (9%)	64 (12%)	-
疾病穩定	10 (2%)	15 (3%)	-
疾病惡化	20 (4%)	25 (5%)	-
反應無法被評估	10 (2%)	15 (3%)	-
微量殘存疾病陰性狀態*			
- 微量殘存疾病陰性	346 (64%)	236 (44%)	<0.0001
- 微量殘存疾病陰性且完	183 (34%)	108 (20%)	<0.0001

^m IQR = interquartile range 四分位距

全療效反應或更佳 [¶]			
- 微量殘存疾病陰性且極佳部分療效反應或更佳 [¶]	338 (62%)	231 (43%)	<0.0001
DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。CI=confidence interval。			
* 用 EuroFlow-based 多參數流式細胞儀 (multiparametric flow cytometry) 檢測微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)，閾值為 10 ⁻⁵ 。			
¶ Post-hoc analysis 事後分析結果。			

表十一、CASSIOPEIA 試驗追蹤時間中位數 18.8 個月、44.5 個月之無惡化存活期結果

無惡化存活期	Daratumumab 組 (DVTd) n = 543	標準治療組 (VTd) n = 542
試驗第一部分：追蹤時間中位數為 18.8 個月		
中位數 (月) (95% CI)	NE (NE - NE)	NE (30.9 - NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.47 (0.33 - 0.67) *	-
p 值	<0.0001*	-
更新試驗第一部分追蹤時間中位數達 44.5 個月[18]		
中位數 (月) (95% CI)	NE (NE - NE)	51.5 (46.3 - NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.58 (0.47 - 0.72) *	-
p 值	<0.0001*	-
DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。NE=not estimable。		
*利用 unbiased inverse probability weighting method 校正可能因試驗第二部分之介入不同而影響試驗第一部分之結果解讀。		

- 生活品質結果[19]

Daratumumab 組與標準治療組於引導性治療後，EORTC QLQ-C30ⁿ中的整體生活品質 (global health status, GHS) 分數相對於基期的平均變化分別為 3.8 (95% CI 1.6 to 6.0) 及 2.9 (95% CI 0.7 to 5.1)，未滿足臨床上有意義的變化且兩組並無顯著差異 (p=0.43)；於鞏固性治療後，GHS 整體生活品質分數相對於基期的平均變化分別為 9.7 (95% CI 7.4 to 11.9) 及 8.7 (95% CI 6.5 to 11.0)，雖滿足臨床上有意義的變化但兩組並無顯著差異 (p=0.45)。兩組於鞏固性治療後皆看到 EORTC QLQ-C30 中整體生活品質及 EQ-5D-5L VAS^o分數的進步，但兩組皆無顯

ⁿ European Organization for Research and Treatment of Cancer's Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30：由 30 個問題組成的生活品質問卷，從五種功能性構面 (生理功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能)、整體生活品質 (global health status, GHS)、三種症狀量表 (疲倦、噁心與嘔吐、疼痛) 以及呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉、財政困難等症狀評估癌症病人一般性生活品質。每種量表的分數經線性轉換成 0 至 100 分。分數越高表示功能越好、生活品質越好以及更嚴重的症狀。

^o European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels, EQ-5D-5L：將健康狀態分為 5 種程度。Visual analogue scale, VAS：視覺類比尺度法，分數 0 至 100 分，分數越高，代表想像中最佳的健康

著差異。鞏固性治療後 daratumumab 組相較於標準治療組有統計顯著改善的項目為，較大的疼痛降低幅度（-23.3 vs. -19.7，p=0.042），較低的認知功能減損幅度（-5.0 vs. -7.9，p=0.036），較大幅度的情緒改善（13.0 vs. 9.5，p=0.013），較大的便秘改善程度（-3.2 vs. 1.8，p=0.025）。

- 相對安全性結果

不良事件結果整理於表十二。其中，最常見之三級以上不良事件為嗜中性白血球低下症（neutropenia）、淋巴球減少症（lymphopenia）、口腔炎（stomatitis）及血小板減少症（thrombocytopenia）。Daratumumab 組有 251 位（47%）及標準治療組有 255 位（47%）發生嚴重不良事件，其中，最常見之嚴重不良事件為嗜中性白血球低下症（4% vs. 1%）、肺炎（4% vs. 2%）、發熱（3% vs. 4%）及肺栓塞（1% vs. 4%）。Daratumumab 組有 47 位（7%）及標準治療組有 45 位（8%）因治療中出現的不良事件導致中斷治療。因治療中出現的不良事件導致死亡，daratumumab 組及標準治療組各有 1 位（0.2%）和 9 位（1.7%）。

在受關注的不良事件方面，雖然 daratumumab 組有較高的感染不良事件發生率（65% vs. 57%），但在三、四級感染不良事件發生率，兩組相似（22% vs. 20%）。Daratumumab 組有 35% 受試者發生 daratumumab 相關輸注反應，多數（27%）發生在第一次輸注時，且嚴重程度多屬輕度事件，其中，發生三級、四級輸注反應的比例分別為 3% 和 <1%。

表十二、CASSIOPEIA 試驗第一部分之不良事件摘要

N (%)	Daratumumab 組 (DVTd) n = 536		標準治療組 (VTd) n = 538	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
血液相關不良事件				
- 嗜中性白血球低下	157 (29%)	148 (28%)	89 (17%)	79 (15%)
- 血小板減少症	109 (20%)	59 (11%)	73 (14%)	40 (7%)
- 淋巴球減少	99 (18%)	91 (17%)	67 (12%)	52 (10%)
非血液相關不良事件				
- 周邊神經病變	314 (59%)	47 (9%)	340 (63%)	46 (9%)
- 便秘	272 (51%)	7 (1%)	262 (49%)	7 (1%)
- 虛弱	171 (32%)	7 (1%)	155 (29%)	6 (1%)
- 周邊水腫	162 (30%)	3 (<1%)	148 (28%)	7 (1%)
- 噁心	162 (30%)	21 (4%)	130 (24%)	12 (2%)
- 發熱	140 (26%)	14 (3%)	114 (21%)	12 (2%)

狀況。

N (%)	Daratumumab 組 (DVTd) n = 536		標準治療組 (VTd) n = 538	
	Any grade	Grade \geq 3	Any grade	Grade \geq 3
- 感覺異常	118 (22%)	4 (<1%)	108 (20%)	6 (1%)
- 口腔炎	86 (16%)	68 (13%)	104 (19%)	88 (16%)
第二原發惡性腫瘤	10 (2%)	NA	12 (2%)	NA
輸注相關反應	190 (35%)	19 (4%)	NA	NA

DVTd= 合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone。d= 合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone。NA=not applicable。

(b) CASSIOPEIA 樞紐試驗進程第二部分：維持治療期

CASSIOPEIA 樞紐試驗第二部分則為維持性治療。如表八所示，受試者納入條件為第一部分受試者於移植 100 天時達到部分療效反應或更佳，並依照疾病反應深度和引導性治療種類 (DVTd 或 VTd) 進行分層，再次以 1:1 比例隨機分派至 daratumumab 單獨治療組或觀察組 (observation only)。Daratumumab 單獨治療組給藥方式為每八週靜脈注射一次 16 mg/kg 實際體重，直至疾病惡化或最長兩年。每八週評估一次治療反應。

主要療效指標為無惡化存活期，定義為從第二次隨機分派開始，到證實疾病惡化或死亡為止所經過的時間。為達到 80% 的檢定力及 0.05 的顯著水準，至少需要 390 件無惡化存活事件數，並且預先計畫 (preplanned analysis) 於 281 件無惡化存活事件數 (72% 的無惡化存活事件數) 進行期中分析。此外，以 Kaplan-Meier 分析無惡化存活期，另使用 Cox regression model 估算風險比 (hazard ration, HR) 及 95% 信賴區間，分層雙尾對數等級 (two-sided log-rank test) 檢定 p 值。次要療效指標以雙尾，顯著水準 $\alpha=0.05$ 進行檢定，統計檢定階層依序為：(1) 疾病惡化進展時間 (time to progression, TTP)，定義為從第二次隨機分派開始，到證實疾病惡化或因疾病惡化而死亡所經過的時間、(2) 達到完全療效反應或更佳療效反應的比例、(3) 達到微量殘存疾病陰性 (MRD-negative) 的比例、以及 (4) 整體存活期。次要療效指標皆以雙尾，顯著水準 $\alpha=0.05$ 進行檢定。療效分析的群體為所有接受第二次隨機分派的受試者 (maintenance-specific intent-to-treat population)。安全性分析則包含所有接受至少一劑 daratumumab 以及所有隨機分派到觀察組的受試者。此外，引導治療、鞏固治療以及維持治療之間的交互作用 (interaction)，則是採用分層 Cox regression model，以雙尾，顯著水準 $\alpha=0.05$ 進行檢定。

於 2016 年 5 月 30 日至 2018 年 6 月 18 日，共有 886 名受試者因 CASSIOPEIA 試驗第一部分結果達到部分療效反應或更佳而進入試驗第二部分。第二部分受試者以男性、良好日常體能狀態、多發性骨髓瘤第 I、II 期以及細胞遺傳標準風險居多。先前接受 DVTd、VTd 組合治療的比例為 52% 和 48%。442 名受試者隨機分

派至 daratumumab 單獨治療組，444 名受試者隨機分派至觀察組。整體而言，兩組各項特徵大致平衡，惟 daratumumab 單獨治療組達到完全療效反應或更佳的比例略高。基期特徵整理於表十三。

表十三、CASSIOPEIA 試驗第二部分受試者基期特徵

	Daratumumab 單獨治療組 n = 442	觀察組 n = 444
年齡中位數 (範圍)	59 (53 - 63)	59 (53 - 63)
男性 n (%)	261 (59%)	254 (57%)
基期 ECOG 日常體能狀態 n (%)		
- 0 分	252 (57%)	260 (59%)
- 1 分	174 (39%)	172 (39%)
- ≥2 分	16 (4%)	12 (3%)
ISS 分期		
- I	189 (43%)	171 (39%)
- II	181 (41%)	214 (48%)
- III	72 (16%)	59 (13%)
細胞遺傳特性 n/total (%) *		
- 標準風險	383/440 (87%)	374/444 (84%)
- 高風險	57/440 (13%)	70/444 (16%)
引導性與鞏固性治療種類		
- DVTd	229 (52%)	229 (52%)
- VTd	213 (48%)	215 (48%)
維持治療期之前達到的治療反應		
- 完全療效反應或更佳	179 (40.5%)	154 (34.7%)
- 微量殘存疾病陰性且完全療效反應或更佳	93 (21.0%)	92 (20.7%)
DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status。ISS= International Staging System。 *引導期前測量結果。		

- 相對療效結果

期中分析結果之整體追蹤時間中位數為 35.4 個月^P (IQR 30.2 to 39.9)。主要療效指標無惡化存活期結果顯示，daratumumab 單獨治療組相對觀察組的 HR 為 0.53 (95% CI 0.42 to 0.68、p<0.0001)；Daratumumab 單獨治療組之無惡化存活期中位數則無法估計 (表十四)。此外，引導治療、鞏固治療以及維持治療之間

^P 自第 2 次隨機分派時間起算。

存在顯著交互作用 ($p < 0.0001$)；其中，在 CASSIOPEIA 試驗第一部分使用 DVTD 進行引導與鞏固治療的受試者，在試驗第二部分維持期不論是使用 daratumumab 單獨治療或僅觀察，於無惡化存活期並無統計顯著差異 ($HR = 1.02$ ，95% CI 0.71 to 1.47，nominal $p = 0.9133$)；但試驗第一部分使用 VTd 進行引導與鞏固治療的受試者，在試驗第二部分維持期使用 daratumumab 單獨治療與僅觀察相比，則存在統計顯著差異 ($HR = 0.32$ ，95% CI 0.23 to 0.46，nominal $p < 0.0001$)。此結果顯示，於引導/鞏固期未曾接受過 daratumumab 治療 (daratumumab-naive) 的病人，在維持期接受 daratumumab 治療有顯著較好的無惡化存活期。

多項次要療效指標 (表十四、十五)，包含：疾病惡化進展時間、達到完全療效反應或更佳、療效反應達到改善、微量殘存疾病陰性且達到完全療效反應或更佳以及微量殘存疾病陰性轉化率，結果皆顯示 daratumumab 單獨治療組之效果顯著優於觀察組。

表十四、CASSIOPEIA 樞紐試驗第二部分之無惡化存活期、疾病惡化進展時間結果

	Daratumumab 單獨治療組 n = 442	觀察組 n = 444
主要療效指標：無惡化存活期 (progression free survival, 自第二次隨機分派起算)		
中位數 (月) (95% CI)	NE (NE - NE)	46.7 (40.0 - NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.42 - 0.68)	-
p 值	<0.0001	-
次要療效指標：疾病惡化進展時間 (time to progression, 自第二次隨機分派起算)		
中位數 (月) (95% CI)	NE (NE - NE)	46.7 (40.0 - NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.49 (0.38 - 0.62)	-
p 值	<0.0001	-

表十五、CASSIOPEIA 樞紐試驗第二部分之次要療效指標結果

	Daratumumab 單獨治療組 n = 442	觀察組 n = 444	OR (95% CI)	p 值
達到完全療效反應或更佳 n/N (%)	322/442 (72.9%)	270/444 (60.8%)	2.17 (1.54 - 3.07)	<0.0001
療效反應達到改善 n/N (%)	188/304 (61.8%)	153/324 (47.2%)	1.95 (1.40 - 2.72)	<0.0001*
微量殘存疾病陰性且達到完全療效反應或更佳 n (%)	259 (58.6%)	209 (47.1%)	1.80 (1.33 - 2.43)	0.0001
微量殘存疾病陰性轉化率 n/N (%)	128/294 (43.5%)	91/305 (29.8%)	1.84 (1.31 - 2.58)	0.0004*
微量殘存疾病陰性轉化率 (MRD-negativity conversion rate) 定義為鞏固治療期後，未到達完全反				

應且微量殘存疾病陽性之受試者於維持治療後達到微量殘存疾病陰性且完全療效反應或更佳的比例。OR=odds ratio。CI=confidence interval。

* 為 nominal p 值。

- 相對安全性結果

CASSIOPEIA 樞紐試驗維持期之相對安全性結果整理於表十六。Daratumumab 單獨治療組有 420 位 (95.5%) 及觀察組有 394 位 (88.7%) 發生因治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAE)。因治療而出現的嚴重不良事件, daratumumab 單獨治療組及觀察組各有 100 位 (22.7%) 和 84 位 (18.9%)。最常發生之三級以上不良事件為淋巴球低下 (4% vs. 2%)、高血壓 (3% vs. 2%) 及嗜中性白血球低下 (2% vs. 2%)。Daratumumab 單獨治療組有 13 位 (3%) 因治療中出現的不良事件導致中斷治療; 此外, 在 daratumumab 單獨治療組出現 2 起死亡事件 (敗血性休克及淋巴芽細胞型淋巴瘤), 皆被認為與治療相關。

表十六、CASSIOPEIA 試驗第二部分之相對安全性摘要

n (%)	Daratumumab 單獨治療組 n = 440	觀察組 n = 444
TEAE	420 (95.5%)	394 (88.7%)
嚴重 TEAE	100 (22.7%)	84 (18.9%)
Grade ≥3 TEAEs	122 (30.0%)	108 (24.3%)
因 TEAE 導致中斷 daratumumab 治療	13 (3.0%)	NA
致命 AEs	2 (0.5%)	0
嗜中性白血球低下		
- Grade 3	9 (2.0%)	10 (2.3%)
- Grade 4	0	0
第二原發惡性腫瘤	24 (5.5%)	12 (2.7%)
- 血液惡性腫瘤	5 (1.1%)	1 (0.2%)
- 實質固態瘤	19 (4.3%)	11 (2.5%)
輸注相關反應	115 (54.5%)	NA
感染	341 (77.5%)	284 (64.0%)
- 肺炎	29 (6.6%)	19 (4.3%)
- 肺部感染	21 (4.8%)	15 (3.4%)

AE=adverse event。TEAE=treatment-emergent AE。NA=not applicable。

(c) CASSIOPEIA 樞紐試驗之微量殘存疾病⁹陰性結果與無惡化存活期之間的關

⁹ 使用多參數流式細胞儀 (multiparametric flow cytometry) 檢測引導期/鞏固期時的微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD); 使用次世代定序 (next-generation sequencing) 檢測維持期時的 MRD; 閾值皆為 10^{-5} 。此篇文獻報告之 MRD 陰性比例結果, 為達到完全療效反應或更

聯性[20]

此篇分析為研討會摘要，在解讀下列結果時須留意未經同儕審查。在 part 1：引導治療期與鞏固治療期部分，如表十七所示，daratumumab 組相較於標準治療組，在引導治療後、鞏固治療後、MRD 陰性持續一年、以及 MRD 陰性持續兩年，皆具有顯著較佳之 MRD 陰性比例。在 part 2：維持治療期部分，如表十八所示，雖然在整體接受維持性治療的病人族群中，daratumumab 單獨治療組相較觀察組具顯著較佳之 MRD 陰性比例，但對於 part 1 接受 DVTd 治療之族群，於維持期接受 daratumumab 單獨治療並未顯著改善 MRD 陰性比例；對於 part 1 接受 VTd 治療之族群而言，雖然於維持期接受 daratumumab 單獨治療顯著改善 MRD 陰性比例，但效果並不持久。

在 MRD 陰性與無惡化存活期的關聯性方面，於引導治療後維持 MRD 陰性一年及兩年之無疾病惡化風險相較於 MRD 陽性分別為 HR=0.20、p<0.0001 及 HR=0.08、p<0.0001；依治療組別來看，DVTd 組為 HR=0.20、p<0.0001 及 HR=0.04、p<0.0001，VTd 組為 HR=0.40、p=0.0030 及 HR=0.22、p<0.0046。整體而言，不論是 DVTd 組或 VTd 組，皆顯示於引導治療後可維持 MRD 陰性一年及兩年的病人具顯著較佳之無惡化存活期改善程度。

表十七、CASSIOPEIA 樞紐試驗 part 1 之微量殘存疾病陰性結果

微量殘存疾病 (MRD) 陰性比例	Daratumumab 組 (DVTd)	標準治療組 (VTd)	Odds Ratio	p 值
引導治療後	9.2%	5.4%	1.79	0.0150
鞏固治療後	33.7%	19.9%	2.06	<0.0001
MRD 陰性持續一年	50.1%	30.1%	2.37	<0.0001
MRD 陰性持續兩年	35.5%	18.8%	2.41	<0.0001

DVTd=合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone。VTd=合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone。MRD=minimal residual disease。

表十八、CASSIOPEIA 樞紐試驗 part 2 之微量殘存疾病陰性結果

微量殘存疾病 (MRD) 陰性比例	Daratumumab 單獨治療組	觀察組	Odds Ratio	p 值
維持治療後	58.6%	47.1%	1.80	0.0001
Part 1 接受 DVTd 的病人	64.2%	57.6%	1.43	0.1037
Part 1 接受 DVTd 且 MRD 陰性持續一年	48.5%	41.0%	1.41	0.0885
Part 1 接受 DVTd 且 MRD 陰性持續兩年	28.8%	21.8%	1.47	0.0789
Part 1 接受 VTd 的病人	52.6%	35.8%	2.26	0.0002
Part 1 接受 VTd 且 MRD 陰性持續一年	35.7%	21.4%	2.22	0.0006

佳且 MRD 陰性比例的結果。

Part 1 接受 VTd 且 MRD 陰性持續兩年	11.3%	13.0%	0.83	0.5481
DVTd=合併 <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。VTd=合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 。MRD=minimal residual disease。				

B. 間接比較之相對療效與相對安全性

(a) DVTd、DVRd vs. VTd、VRd

為了解 daratumumab 合併標準療法治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤病人之療效及安全性，Menon T 等人進行一項系統性文獻回顧暨統合分析[21]。檢索 EMBASE、PubMed 及 ClinicalTrials.gov 截至 2020 年 10 月的文獻，最終納入兩項三期隨機分派臨床試驗，分別為 CASSIOPEIA 試驗 (DVTd vs. VTd) 及 GRIFFIN 試驗 (DVRd vs. VRd)，追蹤時間中位數分別為 18.8 個月及 22.1 個月。此研究使用固定式模型 (fixed-effect model) 進行統合估計。統合分析結果顯示，與標準療法 (VTd、VRd) 相比，daratumumab 合併標準療法 (DVTd、DVRd) 有顯著較好的整體反應率 (OR=1.60、95% CI 1.06 to 2.41、p=0.02、I²=65%)、嚴格完全療效反應 (OR=1.59、95% CI 1.24 to 2.05、p=0.03、I²=0%)、極佳部分療效反應 (OR=1.61、95% CI 1.21 to 2.13、p=0.01、I²=78%) 及微量殘存疾病陰性 (OR=2.47、95% CI 1.97 to 3.10、p<0.01、I²=66%)；但增加了嗜中性白血球低下 (RR=1.80、95% CI 1.60 to 2.03、p<0.01、I²=0%) 及淋巴球減少的風險 (RR=2.11、95% CI 1.82 to 2.444、p<0.01、I²=96%)。然而，須留意多個研究結果之 I² 統計值顯示存在中至高度異質性，且作者僅使用固定效應模式，並未對個別研究間的異質性來源進行論述，因此，在結論之解讀上仍須特別留意。作者聲明該研究並未獲得任何機構贊助。

上述統合分析結果與 Gagelmann N 等人進行的系統性文獻回顧研究有類似的發現[22]。Gagelmann N 等人檢索 Medline、Cochrane Central Register of Controlled Trials 和 Clinicaltrials.gov，從 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 4 月 20 日止之文獻，共納入 11 篇比較性研究 (具有完整結果) 及 5 篇單臂研究或僅有初步結果之比較性研究。該研究結果發現，合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd)，在疾病反應能帶來適度改善 (modestly improved)，尤其是顯著增加 MRD 陰性的比例，但是否能夠改善存活的結果，則受限於追蹤時間太短仍無法證明。然而，納入比較之試驗的偏差風險以及異質性皆高，作者未進行統合分析，因此解讀其結果時宜謹慎。

(b) DVTd vs. Vcd-LEN-2Y[23]、VRd[25]、Vd[24]

Moreau P 等人納入 GMMG-MM5 試驗^r、IFM 2009 試驗及 IFM 2005-01 試

^r

	引導治療	鞏固治療	維持治療
--	------	------	------

驗，利用病人特徵與 CASSIOPEIA 試驗進行無錨定配對調整間接比較 (unanchored matching-adjusted indirect comparisons, unanchored MAICs)。間接比較結果顯示 (表十九)，相較於 Vcd-LEN-2Y、VRd 或 Vd，接受 DVTd 治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤病人，有顯著較好之無惡化存活期及整體存活期。然而，上述結果皆為研討會摘要，無法驗證 unanchored MAICs 是否正確進行，納入比較各項試驗是否足夠相似，且 CASSIOPEIA 試驗之整體存活期數據仍不成熟，因此解讀其結果時宜謹慎。

表十九、間接比較 DVTd vs. Vcd-LEN-2Y、VRd、Vd 之相對療效

研究	DVTd vs. Vcd-LEN-2Y[23]	DVTd vs. VRd[25]	DVTd vs. Vd[24]
PFS	HR=0.35 95% CI 0.21 to 0.58 p<0.0001	HR=0.473 95% CI 0.328 to 0.683 p<0.001	HR=0.42 95% CI 0.28 to 0.63 p<0.0001
OS	HR=0.34 95% CI 0.14 to 0.86 p=0.0223	HR=0.305 95% CI 0.165 to 0.565 p<0.001	HR=0.38 95% CI 0.18 to 0.77 p=0.0072

PFS=progress free survival (無惡化存活期)。OS=overall survival (整體存活期)。D=daratumumab。V=bortezomib。T=thalidomide。d=dexamethasone。Vcd-LEN-2Y=引導治療使用 bortezomib、cyclophosphamide、dexamethasone、鞏固治療使用 lenalidomide、維持治療使用 lenalidomide 至兩年。R=lenalidomide。HR=hazard ratio。CI=confidence interval。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者嬌生股份有限公司提供的療效資料包括：(1) CASSIOPEIA 試驗進程第一部分：引導治療期與鞏固治療期結果[17]及中文摘要、(2) CASSIOPEIA 試驗進程第二部分維持治療期結果及更新試驗第一部分追蹤時間中位數至 44.5 個月之無惡化存活期、整體存活期結果，呈現方式為 2021 年 European Hematology Association 研討會投影片及 (3) CASSIOPEIA 試驗進程第一、第二部分之微量殘存疾病陰性結果，呈現方式為 2021 年 American Society of Hematology 研討會

GMMG-MM5 試驗[14]	VCD 組 vs. PAd 組	lenalidomide	LEN-2Y 或 LEN-CR
IFM 2009 試驗[27]	RVD	RVD 組 vs. 自體幹細胞移植合併 RVD 組	Lenalidomide
IFM 2005-01 試驗[15]	VAD 組 vs. BD 組	無 vs. DCEP	Lenalidomide 或安慰劑

VCD=合併 bortezomib、cyclophosphamide、dexamethasone。PAd=合併 bortezomib、doxorubicin、dexamethasone。RVD=合併 lenalidomide、bortezomib、dexamethasone。VAD=合併 vincristine、doxorubicin、dexamethasone。BD=合併 bortezomib、dexamethasone。DCEP=合併 dexamethasone、cyclophosphamide、etoposide、cisplatin。LEN-2Y=lenalidomide 治療兩年。LEN-CR=lenalidomide 治療至達到完全療效反應。

投影片。上述資料已於前摘述，於此不再贅述。

五、療效評估結論

(一) 療效參考品

建議者此次建議修訂 daratumumab 給付規定，內容為擴增給付範圍至「與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療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」，且同一病患終身給付（含現行及此次建議擴增給付適應症）合計以 22 次輸注為上限。

綜合考量 WHO ATC code、NCCN 指引、ESMO 指引、全民健康保險藥物給付項目及支付標準和我國許可適應症，本報告認為與本案藥品治療組合(DVTd) 具相近治療地位之選項包括合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone(VTd)、合併 bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCd) 及合併 bortezomib, dexamethasone (Vd) 等含 bortezomib 在內的第一線治療組合。

值得注意的是，雖然 EMA 核准以 DVTd 作為自體幹細胞移植前引導性的第一線治療，但目前仍缺乏於第二線再度使用 daratumumab 的療效證據，使第一線使用 DVTd 治療多發性骨髓瘤後之第二線及後續治療選擇面臨挑戰。若參考 2021 年 ESMO 指引，第一線使用 DVTd 治療多發性骨髓瘤後的第二線治療為 EloRd^s、KRd、IxaRd、VRd、SVd、Kd、VenVd 等不包含 daratumumab 在內的治療組合（證據強度：僅根據專家共識）。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2024 年 1 月 26 日止，於 CADTH、PBAC 查無與本案藥品組合 (DVTd) 及目標族群相關之評估報告可供參考。

NICE 於 2022 年 2 月公告並建議給付合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone，作為適合接受自體幹細胞移植但尚未治療的多發性骨髓瘤成人病人之引導及鞏固治療；惟英國廠商須依據商業協議簽訂的折扣提供藥品。建議給付主要理由為，根據 CASSIOPEIA 樞紐試驗結果，合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone(DVTd) 相較合併 bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTd)，有顯著更好的嚴格完全療效反應比例 (29% vs. 20%)，以及顯著的無惡化存活期 (HR=0.47、95% CI 0.33 to 0.67、p<0.0001) 及整體存活期效益 (HR=0.43、95% CI 0.23 to 0.80)；在相對安全性方面，雖然 DVTd 組

^s Elo=clotuzumab。Ixa=ixazomib。K=carfilzomib。d=dexamethasone。R=lenalidomide。S=selinexor。V=bortezomib。T=thalidomide。M=melphalan。P=prednisone。Ven=venetoclax。

有較高的噁心、嗜中性白血球低下、血小板低下、淋巴球低下及咳嗽等副作用，但整體而言屬可接受範圍。值得注意的是，由於 NHS 實務中廣泛使用 lenalidomide 做為維持性治療，因此 NICE 僅建議給付合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 作為引導及鞏固治療，而無建議給付 daratumumab 用於維持性治療。

(三) 相對療效及安全性

本報告透過 PubMed/Embase/Cochrane Library 等電子資料庫搜尋，共納入 CASSIOPEIA 樞紐試驗直接比較 DVTd vs. VTd 於引導治療期、鞏固治療期、維持治療期、健康生活品質及微量殘存疾病陰性等結果[17-20]；在間接比較部分，納入比較 DVTd、DVRd vs. VTd、VRd 之統合分析結果[21]、系統性文獻回顧移植後鞏固性治療效果之發現[22]、以及利用無錨定配對調整間接比較 DVTd vs. VCd、VRd、Vd 相對療效的結果[23-25]。

CASSIOPEIA 樞紐試驗是一項在歐洲執行、多中心、隨機分派、開放標籤、活性藥品對照的第三期臨床試驗。試驗進程分為兩部分：第一部分將受試者隨機分派至 daratumumab 組 (DVTd) 或標準治療組 (VTd) 作為移植前引導治療 (週期 1-4, 每週期 28 天) 及移植後鞏固治療 (週期 5-6, 每週期 28 天)。追蹤時間中位數為 18.8 個月，主要療效指標結果顯示，daratumumab 組有 157 位 (29%) 及標準治療組有 110 位 (20%) 達到嚴格完全療效反應 (OR=1.60、95% CI 1.21 to 2.12、p=0.0010)，差異達統計顯著。次要療效指標結果顯示，daratumumab 組達到微量殘存疾病陰性的比例為 64%，標準治療組則為 44%，差異達統計顯著 (p<0.0001)。無惡化存活期結果顯示，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.47 (95% CI 0.33 to 0.67、p<0.0001)；兩組之無惡化存活期中位數則無法估計。在整體存活期方面，daratumumab 組有 14 位死亡，標準治療組有 32 位，daratumumab 組相對標準治療組的 HR 為 0.43 (95% CI 0.23 to 0.80)，但兩組之整體存活期中位數亦無法估計。生活品質結果顯示，兩組於 EORTC QLQ-C30 的整體生活品質及 EQ-5D-5L VAS 分數相對於基期的平均變化皆無顯著差異，其中，daratumumab 組僅在疼痛降低幅度、認知功能減損幅度、情緒改善幅度以及便秘改善程度有顯著差異。

最常見之嚴重不良事件為嗜中性白血球低下症 (4% vs. 1%)、肺炎 (4% vs. 2%)、發熱 (3% vs. 4%) 及肺栓塞 (1% vs. 4%)。Daratumumab 組有 47 位 (7%) 及標準治療組有 45 位 (8%) 因治療中出現的不良事件導致中斷治療。因治療中出現的不良事件導致死亡，daratumumab 組及標準治療組各有 1 位 (0.2%) 和 9 位 (1.7%)。

CASSIOPEIA 樞紐試驗第一部分受試者於移植 100 天時達到部分療效反應

或更佳者，進入試驗第二部分，隨機分派至 daratumumab 單獨治療組或觀察組進行維持性治療。期中分析結果之整體追蹤時間中位數為 35.4 個月，主要療效指標無惡化存活期結果顯示，daratumumab 單獨治療組相對觀察組的 HR 為 0.53 (95% CI 0.42 to 0.68、 $p < 0.0001$)，daratumumab 單獨治療組之無惡化存活期中位數則無法估計。此外，引導治療、鞏固治療以及維持治療之間存在顯著交互作用 ($p < 0.0001$)；其中，在 CASSIOPEIA 樞紐試驗第一部分使用 DVTd 進行引導與鞏固治療的受試者，在試驗第二部分維持期不論是使用 daratumumab 單獨治療或僅觀察，於無惡化存活期並無統計顯著差異 (HR=1.02, 95% CI 0.71 to 1.47, nominal $p = 0.9133$)；但試驗第一部分使用 VTd 進行引導與鞏固治療的受試者，在試驗第二部分維持期使用 daratumumab 單獨治療與僅觀察相比，則存在統計顯著差異 (HR=0.32, 95% CI 0.23 to 0.46, nominal $p < 0.0001$)。

因治療而出現的嚴重不良事件，daratumumab 單獨治療組及觀察組各有 100 位 (22.7%) 和 84 位 (18.9%)。最常發生之三級以上不良事件為淋巴球低下、高血壓及嗜中性白血球低下。Daratumumab 單獨治療組有 13 位 (3%) 因治療中出現的不良事件導致中斷治療；此外，在 daratumumab 單獨治療組出現 2 起死亡事件 (敗血性休克及淋巴芽細胞型淋巴瘤)，皆被認為與治療相關。

在間接比較方面，綜合考量納入之文獻並歸納出以下結果：

- Daratumumab 合併標準療法 (DVTd、DVRd) 相較標準療法 (VTd、VRd)，有顯著較好的整體反應率、嚴格完全療效反應、極佳部分療效反應及微量殘存疾病陰性；但增加了嗜中性白血球低下及淋巴球減少的風險。
- DVTd 相較 VCd、VRd 或 Vd，有顯著較好之無惡化存活期及整體存活期。

但考量各研究間之異質性、偏差風險、研討會摘要僅呈現有限的訊息以及 CASSIOPEIA 試驗之整體存活期數據仍不成熟，因此解讀間接比較之結果時宜謹慎。

綜合上述實證，儘管 CASSIOPEIA 試驗第一部分顯示 DVTd 組相較於 VTd 組可達到更高之 sCR，但由於達到 PR 以上之受試者後續進入 CASSIOPEIA 試驗第二部分並區分為接受 daratumumab 維持治療與觀察，而 daratumumab 在本次建議用法中並未包含維持治療，致使原兩組受試者 PFS 與 OS 分析可能受到影響，高估實際於我國健保情境中可能之效益。另一方面，CASSIOPEIA 試驗中有 9 成病人接受 HSCT，若於我國健保情境中後續接受 HSCT 病人比例未達此比例，則給付後是否可獲得試驗結果效益，仍具不確定性。

(四) 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考；本報告於此摘述 NICE 與 SMC 評估

報告中的病友意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

- 病友團體指出，多發性骨髓瘤會因為漸進性腎功能衰竭、反覆感染、長骨及脊柱自發性骨折而導致的脊柱壓迫等病症，進一步影響日常活動、工作、社交和參與家庭生活的能力，並帶來負面的心理壓力和對未來的焦慮。
- 由於多發性骨髓瘤無法治癒，需要有效的前線治療（upfront treatment）補足臨床未獲滿足的需求。首次治療達到的緩解通常是病人獲得最深入且最長時間治療反應的最好機會，病友期待在 HSCT 後盡可能維持長期緩解。此外，病友亦期待治療可延長生命與緩解。
- 病友認為合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd) 耐受性良好、毒性沒有顯著增加且不良事件多屬於臨床上可控管及處理的範圍，雖然需要去醫院接受 daratumumab 靜脈注射，但 daratumumab 之療效及可能提高疾病緩解的機會勝過投藥方式的不便。

六、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 1 月 26 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 1 月 26 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2022 年 2 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2021 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他相關成本效益資料。

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)

至 2024 年 1 月 26 日止，於 CADTH 網頁並未查詢到相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 1 月 26 日止，於 PBAC 網頁並未查詢到相關評估報告。

3. NICE (英國) [13]

英國 NICE 針對此案一共召開三次評議委員會 (2021 年 5 月、8 月及 12 月)，最終於 2022 年 2 月公告一份醫療科技評估報告，建議在廠商提供商業協議的前提下，給付 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併療法 (以下簡稱 DVTd)，用於「適合接受自體幹細胞移植且未經治療之多發性骨髓瘤成人病人」之引導與鞏固治療。

廠商使用分段存活模型 (partitioned survival model) 的成本效益分析，模型包含三種健康狀態，分別為惡化前、惡化期及死亡。比較品為 bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併療法 (以下簡稱 VTd)，依照 CASSIOPEIA 試驗平均年齡，模型的初始年齡設為 56.6 歲，評估期間為終生。療效資料主要來自 CASSIOPEIA 試驗，廠商考量微量殘存病灶 (minimal residual disease, 以下簡稱 MRD) 狀態會影響存活效益，故廠商先以試驗中使用 VTd 且有微量殘存病灶 (MRD+) 族群之無惡化存活期 (PFS) 及整體存活期 (OS) Kaplan-Meier 存活曲線進行外推；再透過統合分析所取得風險比推估使用 VTd 且無微量殘存病灶 (MRD-) 族群之 PFS 和 OS。接續，廠商針對試驗中在鞏固治療後尚存活的病人，進行標誌性分析 (landmark analysis)，依據微量殘存病灶狀態分為 2 組，並分別分析 2 組中 DVTd 相較於 VTd 之 PFS 和 OS 風險比，據此推估使用 DVTd 病人群中，依有微量殘存病灶 (MRD+) 和無微量殘存病灶 (MRD-) 分別估計整體存活期 (OS) 與無惡化存活期 (PFS)。

委員會認為廠商模型架構有以下問題：1、長期存活外推的最適推斷、統合分析探討 MDR 與存活率之間的風險比與標誌性分析 (landmark analysis) 結果皆具不確定性；2、最適 MDR 陰性的定義；3、DVTd 組合的療效持續性；4、CASSIOPEIA 試驗排除年齡大於 65 歲者，模型起始年齡應依英國健康數據調整；5、廠商模型中三、四線藥品 panobinostat 僅納入癌症藥品基金 (cancer drug fund, CDF)，無法反映英國國民健康服務體系現況；6、模型中應納入 lenalidomide 作為後續的維持治療，以反映英國國民健康服務體系 (NHS) 臨床治療情形；7、委員會傾向使用傳統方法，根據 CASSIOPEIA 試驗的治療意向族群 (intention-to-treat, ITT) 擬合模型。

廠商依上述意見做以下調整：將 lenalidomide 做為移植後之維持治療；平均起始年齡改採用英國健康數據之來源；在模型中排除僅納入癌症藥品基金之藥品 panobinostat 以反映英國國民健康服務體系現況。另使用標準參數模型 (Weibull model) 與設限機率倒數加權法 (inverse probability of censoring weighting, IPCW) 校正第一部分治療意向族群 (intention-to-treat, ITT)，以模擬生存結果。委員會表示兩種擬和方式皆有其不確定性，但考量估算之成本效益結果相似，因此可接受廠商標誌性分析所得出的結果。

委員會同意 DVTd 與 VTd 相比，廠商提供之 ICER 值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內 (20,000~30,000 英鎊/QALY gained)，因此建議收載 DVTd 組合

療法作為「適合接受自體幹細胞移植且未曾接受治療之多發性骨髓瘤成人病人之引導與鞏固治療」。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2021 年 1 月公布一份醫療科技評估報告，在廠商提供病人用藥可近性方案 (patient access schemes, PAS), 或是在與 PAS 價格同等或更低的前提下, 建議給付 daratumumab、bortezomib、thalidomide 與 dexamethasone 之合併療法(DVTd), 用於「適合接受自體幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成人病人」。

廠商提交一份成本效用分析比較 DVTd (daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療) 與 VTd (bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療) 之成本效用。模型第一階段使用決策樹, 包含第一線的引導治療、自體幹細胞移植與鞏固性治療; 第二階段使用馬可夫模型, 包含無惡化存活期、二至四線治療以及疾病惡化狀態。評估期間設定為終生 (43 年), 評估週期 28 天。模型參數主要參考 CASSIOPEIA 試驗數據與進一步的統合分析, 依照受試者微量殘存病灶 (minimal residual disease, MRD) 狀態, 以外推其整體存活期 (OS) 與疾病惡化時間 (time to progression, TTP) 至模型時間窗口上限。健康狀態效用值使用 CASSIOPEIA 試驗之 EQ-5D-5L 資料及其他已發表之成本效益分析文獻。成本部分納入藥物相關費用、不良事件處理費、後續治療藥費, 以及其他醫療資源費用; 藥物治療用法用量參照 CASSIOPEIA 試驗內容。基礎分析中, 廠商以 daratumumab PAS 價格, 估算 DVTd 相較於 VTd, ICER 值為 5,973 英鎊/QALY gained。廠商指出 DVTd 增加的 QALY 與成本多發生在第一線治療以及鞏固治療後的無疾病惡化存活期。

委員會指出廠商分析有以下幾點限制: 1、試驗數據相對不成熟, 外推至模型時間範圍有不確定性; 2、基礎分析中, 疾病惡化狀態的時間過長, 可能低估兩組治療所需的花費; 3、未考慮隨著時間推移治療效果的減弱; 4、基礎分析未納入學名藥價格; 5、研究中使用的鞏固治療無法反映蘇格蘭的實際做法。

委員會考量 daratumumab 為一種孤兒藥品 (orphan medicine), 在經濟評估上可接受較大的不確定性; 且在考慮現有證據及病人與臨床專業共同參與小組 (Patient and Clinician Engagement, PACE) 意見後, 同意收載本品於蘇格蘭國民健康服務體系中。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma 排除條件：無
Intervention	合併 daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone (DVTd)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 22 日止，以 “newly diagnosed multiple myeloma”、 “daratumumab”及 “cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，共找到 11 篇文獻，經逐篇檢視後留下 2 篇符合 PICOS 條件的文章，內容摘要如下：

Chihiro Yamamoto 等人在 2022 年的研究[28]，以日本和美國付費者角度進行 VTd vs. DVTd 的成本效益分析。研究中使用馬可夫模型，主要依 CASSIOPEIA 試驗參數進行 10 年的模擬，循環週期設定為 3 個月，病人起始年齡中位數設為 60 歲，假設試驗中的 MDR 狀態可以預測一線治療後的 PFS。每 QALY 的願付閾值在日本觀點設定為 7,500,000 日幣 (65,217 美元)；美國觀點為 150,000 美元。

在日本分析中，與 VTd 相比，DVTd 顯示出較高的 QALY (5.67 vs. 5.42) 與較低的成本 (43,600,310 vs. 49,471,941 日元)；美國觀點分析同樣為 DVTd 組具有絕對優勢(dominance)。研究結果表明與保留 daratumumab 至二線使用相比，將其用於一線治療時，整體成本降低且結果得到改善

Romero R.等人在 2023 年發表一篇研討會摘要[29]，以墨西哥公共衛生觀點，使用成本最小化分析比較新診斷之 MM 病人在 ASCT 前使用 RVd (lenalidomide, bortezomib, dexamethasone 合併治療) 或 DVTd (daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療) 作為引導治療之成本效益分析。研究評估極佳部分療效反應 (very good partial response, VGPR) 或優異反映 (superior response, \geq VGPR)，結果顯示兩組之間 \geq VGPR 病人比例差異很小，且無統計學意義。RVd 組合與 DVTd 組合相比，每位病人的費用降低了 46.1% (30,915 美元 vs. 57,353 美元)，主要為藥品採購成本的節省。研究結果顯示與 DVTd 相比，使用 RVd 作為 ASCT 前的引導治療是具成本節省的介入治療。

七、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2021 年之癌症登記年報[30]顯示我國多發性骨髓瘤(漿細胞瘤，ICD-10 C90)新發人數為 765 人，占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.63%，年齡標準化發生率男性為每 10 萬人口 2.09，女性為每 10 萬人口 1.46。當年死因為漿細胞瘤者共計 462 人，死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.89%。年齡標準化死亡率為男性每 10 萬人口 1.18，女性每 10 萬人口 0.82 (使用 2000 年世界標準化人口為標準人口)。2021 年新發個案接受治療之情形，以標靶治療者最多占 77.65%、74.90% 接受類固醇治療、72.81% 接受免疫治療、15.69% 接受骨髓/幹細胞移植，而 7.84% 病人未有首次治療申報紀錄。

(二) 財務影響

1. 建議者財務影響推估

建議者建議擴增 daratumumab、bortezomib、thalidomide 與 dexamethasone 治療組合 (以下簡稱 DVTd) 於「適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤 (簡稱 MM) 成人病人」，預估未來五年 (2024 年至 2028 年) 使用本品治療組合 (DVTd) 人數為第一年 50 人至第五年 110 人使用，使用本品治療組合 (DVTd) 年度藥費為第一年 1.39 億元至第五年 3.01 億元，藥費財務影響約為第一年 0.49 億元至第五年 0.49 億元，整體財務影響約為第一年 0.67 億元至第五年 0.70 億元。建議者採用之主要假設與理由如下：

(1) 臨床地位設定

建議者認為目前 MM 第一線治療以 bortezomib、thalidomide 與 dexamethasone

治療組合 (VTd) 為主，加上本品之新治療組合 DVTd 為與 VTd 併用，故本品藥費為新增關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報[30]經細胞學或組織病理證實之漿細胞瘤登記人數，以複合成長率推估未來五年新診斷 MM 人數，再依文獻限縮未經治療即死亡比例 5.5%[31]為一線可接受治療病人數約為 790 人至 910 人。

接續，由於本品建議擴增於適合接受自體幹細胞移植的新診斷 MM 病人，根據文獻內容[32]與專家意見，建議者設定適合移植病人數約為 MM 人數的 15%，不適合移植病人數約 85%，推估適合 ASCT 之新診斷 MM 人數在原情境為第一年 120 人至第五年 140 人。另外，建議者考量自體幹細胞移植 (以下簡稱 ASCT) 技術日益成熟，調整本品擴增給付後適合移植病人數比例為 23%，推估適合 ASCT 之新診斷 MM 人數在新情境為 180 人至 210 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者預估未來本品市占率約第一年 30%至第五年 50%，推估本品使用人數約為 50 人至 110 人。

(4) 原情境年度藥費推估

建議者依前次送件查驗中心調整，依是否適合接受移植，假設一、二線藥物治療組合與市占率。另外考量 Sarclisa 在 2023 年第 63 次藥品共同擬定會議通過 [12]，因此將 isatuximab、carfilzomib 及 dexamethasone 合併治療 (SKd) 納入二線治療考量，市占率組合彙整如表二十：

表二十、建議者原情境市占率組合

項目		適合移植者 (15%)					不適合移植者 (85%)							
第一線	治療組合	VTd					VRd			VTd				
	市占率	100%					50%			50%				
第二線	治療組合	DVd	DRd	SKd	Rd	其他	DVd	SKd	DRd	DVd	DRd	SKd	Rd	其他
	市占率	6%	66%	15%	6%	7%	68%	15%	17%	6%	66%	15%	6%	7%

i. 第一線治療人數

原情境設定適合移植 MM 的病人數為 15%[32]，推估原情境中適合移植者且接受第一線治療人數為第一年 120 人至第五年 140 人；不適合移植且接受第一線治療人數為第一年 670 人至第五年 780 人。

ii. 第二線治療人數

建議者參考文獻[32]，扣除接受一線治療後即死亡病人比例，在適合移植病人中約為 3.3%；不適合移植病人為 33%。接著，根據適合/不適合移植，分別參考 Cassiopeia 試驗[20]或 UPFRONT 試驗[33]，以無疾病存活曲線推估不同藥物組合每年疾病復發人數作為進入二線治療之人數。因此於原情境中，適合移植者第二線治療人數約為第一年 50 人至第五年 60 人；不適合移植者第二線治療人數為第一年 360 人至第五年 420 人 (如表二十一)。

表二十一、建議者採用一線治療後復發或死亡比例

一線治療組合	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
適合移植病人					
VTd[34]	8%	21%	36%	48%	51%
不適合移植病人					
VTd 及 VRd[33]	40%	59%	77%	80%	93%

iii. 年度藥費

建議者依各藥品健保給付價格、仿單用法用量、健保給付療程數計算不同藥品組合療程費用，其中 thalidomide 與 dexamethasone 價格較低略以不計。根據上段人數計算出適合移植者原情年度藥費為第一年 2.68 億元至第五年 3.02 億元 (一線治療年度藥費為第一年 5,600 萬元至第五年 5,800 萬元；二線年度藥費為第一年 2.18 億元至第五年 2.45 億元)；不適合移植者原情年度藥費為第一年 23.2 億元至 26.56 億元 (一線治療年度藥費為第一年 9.42 億元至第五年 10.92 億元；二線治療年度藥費為第一年 13.78 億元至第五年 15.65 億元)，原情境花費總計為 25.88 億元至 29.59 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

建議者假設本品治療組合 (DVTd) 在適合移植者市占率由第一年的 30%增加至第五年 50%，其餘治療組合比例依前次送件查驗中心調整，並加入 SKd 在二線治療市占率 15%，如表二十二：

表二十二、建議者新情境市占率組合

項目		適合移植者 (23%)								不適合移植者 (77%)							
第一線	治療組合	DVTd			VTd					VRd			VTd				
	市占率	30%~50%			70%~50%					50%			50%				
第二線	治療組合	SKd	VRd	Rd	DVd	DRd	SKd	Rd	其他	DVd	SKd	DRd	DVd	DRd	SKd	Rd	其他
	市占率	15%	51%	34%	6%	66%	15%	6%	7%	68%	15%	17%	6%	66%	15%	6%	7%

i. 第一線治療人數

新情境設定適合/不適合移植 MM 的病人數分別為 23%與 77%，推估新情境中適合移植者第一線治療人數為 180 人至 210 人，其中使用 DVTd 者為第一年 50 至第五年 110 人；不適合移植者第一線治療人數為第一年 610 人至第五年 700 人。

ii. 第二線治療人數

建議者沿用原情境推估方式，其中 DVTd 組參考 Cassiopeia 試驗[20]及前次查驗中心評論，以無疾病惡化存活曲線推估每年疾病復發人率(第一年 5%、第二年 14%、第三年 20%、第四年 32%、第五年 39%)，適合移植者第二線治療人數為 50 人至 80 人；不適合移植者第二線治療人數為 360 人至 380 人。其中，第一線使用 DVTd 治療者，進入二線人數為 0 人至 20 人。

iii. 年度藥費

建議者採用 Cassiopeia 試驗中 DVTd 組合用法用量[20] (詳見表八、CASSIOPEIA 樞紐試驗進程與分組)，並考量本品於健保規定終身限給付 22 次輸注，即第一年 19 次輸注，第二年 3 次輸注。依使用人數推估 DVTd 第一線治療藥費為第一年的 1.39 億元至第五年 3.01 億元 (本品第一年藥費為 1.22 億元至第五年 2.68 億元，VTd 第一年藥費為 0.17 億元至第五年 0.33 億元)。其餘藥品組合同原情境計算方法，推估適合移植者新情境花費為第一年 3.75 億元至第五年 5.92 億元 (一線治療年度藥費為第一年 1.93 億元至第五年 3.46 億元；二線治療年度藥費為第一年 1.82 億元至第五年 2.46 億元)；不適合移植者為第一年 22.62 億元至第五年 24.16 億元 (一線治療年度藥費為第一年 8.84 億元至第五年 9.89 億元；二線治療年度藥費為第一年 13.78 億元至第五年 14.27 億元)，新情境花費總計為第一年 26.37 億元至第五年 30.08 億元。

(6) 其他醫療費用

建議者假設在新情境中給付 DVTd 後，將促使部分病人由非移植轉為移植族群，故於健保署角度會增加 ASCT 費用，移植費用採前次送件查驗中心建議，依自體幹細胞移植相關診療項目代碼及其健保支付點數計算，每病人費用約為 28 萬元，預計第一年增加 1,800 萬元至第五年增加 2,000 萬元。

(7) 財務影響

藥費財務影響在新情境扣除原情境年度藥費後為第一年 0.49 億元至第五年 0.49 億元 (一線治療財務影響為第一年 0.85 億元至第五年 1.85 億元；二線治療財務影響為第一年節省 0.36 億元至第五年節省 1.36 億元)，綜合藥費與其他醫療費用 (移植費用)後，推估本品擴增給付對健保財務影響約為第一年增加 0.67 億元至第五年增加 0.70 億元。

2. 本報告財務影響推估

建議者提供財務影響分析架構合理，考量健保給付收載作業時程，將財務影響評估窗口由 2024 年至 2028 年調整為 2025 年至 2029 年。其餘針對建議者財務影響評論說明如下：

(1) 臨床地位設定

本報告依據現行健保給付規定，認為本品擴增給付後在「適合接受自體幹細胞移植多發性骨髓瘤成人病人」中，DVTd 治療組合將會取代目前第一線治療組合 VTd。然而，此給付修改將使過去於二線治療接受本品者提前使用本品治療；過去不會接受二線治療者增加本品於一線使用。因此，本報告認為本品之臨床地位為「合併關係」。

(2) 目標族群人數推估

本報告與建議者同樣採 5 年複合成長率推估未來五年多發性骨髓瘤成人人數。建議者引用一篇國內單一醫院文獻[31]，計算早期死亡病人中未接受治療之比例 5.5%，做為一線治療前已死亡之參數。然而，本報告認為建議者所引用之參數為單一國內醫院於 2002 年至 2015 年所搜集之資料，且參數為 60 天未接受藥物治療之死亡率，本報告考量此研究為單一醫院收集之數據且資料距今已有一段期間，隨著新醫療科技發展，未接受治療比率可能無法反應現今臨床現況，且與其他國內醫院數據略有差異[35]，因此，本報告改採用 2021 年癌症登記報告中未有首次治療的比例為 7.8%[30]，計算一線可接受治療人數為第一年 800 人至第五年 920 人。另外，新舊情境中適合/不適合移植比例，查驗中心於前次報告諮詢臨床專家，認為建議者假設屬可接受範圍，故沿用其假設。本報告推估原情境下未來五年適合接受自體幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成人病人為第一年 120 至第五年 140 人；新情境則為第一年 180 人至第五年 210 人。

(3) 本品使用人數推估

依前次查驗中心諮詢專家意見，認為建議者設定之市佔率 30%至 50%為合理，故沿用其假設，推估未來五年本品使用人數為第一年 60 人至第五年 110 人。

(4) 原情境年度藥費推估

考量建議者採用前次查驗中心諮詢臨床專家後調整之市佔率比例，另，SKd 藥品組合於二線治療的市佔率於 Sarclisa 報告中設定為 10%至 20%，建議者簡化在適合與不適合移植族群皆等比例取代現有情境 15%的市佔率應屬合理。

i. 第一線治療人數

本報告沿用建議者之假設，推估在原情境適合移植之一線用藥人數為第一年 120 人至第五年 140 人；不適合移植之一線用藥人數為第一年 680 人至第五年

780 人。

ii. 第二線治療人數

建議者在計算第二線治療人數時，先扣除一線治療後即死亡比例，再用 Cassiopeia 試驗[20]或 UPFRONT 試驗[33]中無疾病惡化存活曲線推估各年度復發人數，然無疾病惡化存活曲線是指從治療後開始觀察直到病人疾病惡化或死亡，若先扣除死亡人數可能有重複計算之虞。

本報告進行以下調整：在適合移植族群中，先依無疾病惡化存活曲線計算上述試驗復發或死亡人數，再依照台灣國情扣除已死亡無法進入二線治療人數，惡化與死亡中死亡比例在適合移植族群為 5.32%[32]。在不適合移植族群中，本報告查找到一篇本土多發性骨髓瘤不適合移植者相關文獻，以其中 V+T 基底治療組別的逐年復發比例做為本報告二線治療人數參數，詳細數據如表二十三[36]，VRd 組合假設與 VTd 相同。經調整後，原情境二線治療在適合移植族群的人數為第一年 50 人至第五年 60 人；不適合移植族群的人數為第一年 390 人至第五年 450 人。

表二十三、不適合移植者一線治療後逐年復發比例[36]

一線治療組合	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
不適合移植病人					
VTd 及 VRD	25%	20%	12%	4%	0%

iii. 年度藥費

本報告依照各藥品健保給付價格、仿單用法用量、健保給付療程數及台灣骨髓瘤治療指引中[37]國內常見使用處方以計算不同療程組合費用，其中建議者省略 thalidomide 與 dexamethasone 費用經驗證後本報告認為屬合理範圍。各組合藥費與建議者計算差異不大，bortezomib 學名藥在近年健保資料庫數據顯示使用量大幅上升，因此將其納入計算；SKd 治療組合中，Sarclisa 在本報告撰寫期間未正式給付，其藥價使用目前可得最新給付價；另外，建議者計算 Kyprolis 藥費過程中有低估的可能性，經校正後 SKd 年度藥費約為 490 萬元。二線 DRd 治療組合，因健保給付規定 lenalidomide 給付上限為 24 個療程，因此依照其一線治療有無使用 lenalidomide 分別計算。

經校正後，適合移植者原情境年度藥費為第一年 2.58 億元至第五年 3.13 億元（一線治療年度藥費為第一年 4,500 萬至第五年 5,300 萬、二線治療年度藥費為第一年 2.12 億元至第五年 2.60 億元）；不適合移植者原情境年度藥費為第一年 22.56 億元至第五年 26.22 億元（一線治療年度藥費為第一年 8.53 億元至第五年 9.88 億元；二線治療年度藥費為第一年 14.03 億元至第五年 16.34 億元）。原情境年度藥費總計為第一年 25.14 億元至第五年 29.34 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

建議者設定市占率組合大致合理，惟在適合移植者第一線治療使用 DVTd 者，依全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議附件中[12]，isatuximab 之給付規定：「daratumumab 與 isatuximab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用」。因此將 DVTd 二線的 SKd 組合移除，校正後如表二十四所示：

表二十四、校正後新情境市占率組合

項目		適合移植者 (23%)							不適合移植者 (77%)							
第一線	治療組合	DVTd		VTd					VRd			VTd				
	市占率	30%~50%		70%~50%					50%			50%				
第二線	治療組合	VRd	Rd	DVd	DRd	SKd	Rd	其他	DVd	SKd	DRd	DVd	DRd	SKd	Rd	其他
	市占率	60%	40%	6%	66%	15%	6%	7%	68%	15%	17%	6%	66%	15%	6%	7%

i. 第一線治療人數

本報告沿用建議者之假設，推估在新情境適合移植之一線用藥人數為 180 人至 210 人；不適合移植之一線用藥人數為 630 人至 730 人。

ii. 第二線治療人數

同原情境二線治療人數推估方式，新情境二線治療在適合移植族群的人數為 50 人至 80 人；不適合移植族群的人數為 380 人至 410 人。其中第一線使用 DVTd 者進入二線之比例同樣使用 Cassiopeia 試驗[20]無疾病惡化存活曲線計算出惡化與死亡人數，再進一步扣除死亡無法進入二線比例[32]，約為第一年 0 人至第五年 20 人。

iv. 年度藥費

DVTd 組合療法在 Cassiopeia 試驗中的維持治療為 daratumumab 單一療法，並未包含在建議者建議擴增之給付條件中，本報告暫延用建議者估算方式 (daratumumab 輸注皆合併 bortezomib、thalidomide 與 dexamethasone 使用) 計算，第一年為 19 次輸注、第二年 3 次 (終生上限 22 次)，新情境中 DVTd 第一線治療年度藥費為第一年 1.39 億元至第五年 3.02 億元 (本品第一年藥費為 1.24 億元至第五年 2.71 億元，VTd 第一年藥費為 0.16 億元至第五年 0.30 億元)，其餘藥費如前述方式估算，推估適合移植者於新情境之年度藥費為第一年 4.00 億元至第五年 6.21 億元 (第一線治療年度藥費為第一年 1.88 億元至第五年 3.42 億元、二線治療年度藥費為第一年 2.12 億元至第五年 2.79 億元)；不適合移植者之新情境年度藥費為第一年 21.64 億元至第五年 24.27 億元 (第一線治療年度藥費為第

一年 7.92 億元至第五年 9.17 億元、第二線治療年度藥費為第一年 13.72 億元至第五年 15.10 億元)；新情境年度藥費總計為第一年 25.64 億元至第五年 30.48 億元。

(6) 其他醫療費用

本報告認為建議者在 ASCT 費用估算合理，每病人移植費用約為 28 萬元，以更新後人數推估新增之移植費用為第一年 1,800 萬至第五年 2,100 萬。

(7) 財務影響

本報告推估修改本品給付條件後，在新情境扣除原情境年度藥費後，藥費財務影響為第一年 0.51 億元至第五年 1.14 億元（第一線治療財務影響為第一年 0.82 億元至第五年 2.19 億元；第二線治療財務影響為第一年節省 0.31 億元至第五年節省 1.05 億元），綜合藥費與其他醫療費用（移植費用）後，推估本品擴增給付對健保財務影響約為第一年 0.68 億元至第五年 1.34 億元。

八、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織評估報告

至 2024 年 1 月 26 日止，加拿大 CADTH/pCODR 及澳洲 PBAC 尚無本品治療組合相關之經濟評估報告；英國 NICE 於 2022 年 2 月公告，經校正模型後，DVTd 相較於 VTd 的 ICER 值落在 NICE 認為具成本效益的範圍內，但廠商須依商業協議提供本品為前題下收載 daratumumab 組合療法作為適合接受自體幹細胞移植且未經治療之多發性骨髓瘤成人病人之引導與鞏固治療；蘇格蘭 SMC 於 2021 年 1 月公告，以 daratumumab 之 PAS 價格推估下，DVTd 相較於 VTd 之 ICER 值約為 5,973 英鎊/QALY gained，故基於廠商能提供 PAS 或是在 PAS 價格與牌價為相同或更低的條件下，建議給付 DVTd。

(二) 財務影響

1. 建議者預估

本品擴增給付至新診斷多發性骨髓瘤成人病人一線治療後，未來五年本品治療組合 (DVTd) 使用人數為第一年 50 至第五年 110 人。藥費財務影響為第一年 0.49 億元至第五年 0.49 億元，綜合藥費與其他醫療費用後，本品擴增給付後，對健保財務影響約為第一年 0.67 億元至第五年 0.70 億元。

2. 查驗中心推估

本報告對於建議者推估之主要疑慮為不適合移植者在第一線治療後的惡化人數，本報告以一篇本土多發性骨髓瘤不適合移植者文獻中，以其中 V+T 基底治療組別的逐年復發比例進行校正每年須接受下一線比例，並依 isatuximab 之給付規定：「daratumumab 與 isatuximab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用」調整適合移植者的治療組合選項。本報告校正相關參數後，推估未來五年本品治療組合 (DVTd) 使用人數為第一年 60 至第五年 110 人，本品治療組合 (DVTd) 年度藥費為第一年 1.39 億元至第五年 3.02 億元。藥費財務影響為第一年 0.51 億元至第五年 1.14 億元，綜合藥費與其他醫療費用後，對健保財務影響為第一年 0.68 億元至第五年 1.34 億元。

然需特別留意，此處所推估之時間點為 DVTd 納入給付後之未來五年，僅能呈現使用 DVTd 後五年內發生惡化的人數，若將追蹤時間拉長，使用 DVTd 病人最終可能皆發生惡化或死亡而進入第二線治療，因此未來五年之後的長期財務影響仍具不確定性。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案經 2024 年 7 月、2024 年 8 月、2025 年 1 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為若同意擴增給付 DaraVTd 治療組合用於新診斷適合自體移植之多發性骨髓瘤病人，惟為管控健保財務需協議控管年度限量總額。給付規定限縮首次申請為 12 次輸注，須檢附完整之造血幹細胞移植計畫並詳細記載確認捐贈者名單及移植前調適治療等資料。須由具訓練血液及骨髓移植醫師能力之醫院申請，並由完成血液及骨髓移植訓練之醫師確認移植計畫。再次申請為 4 次輸注，應檢附移植相關資料，第一線治療總共以 16 次輸注為上限。第二線以上治療維持原 22 次輸注，且病人先前未曾接受過 daratumumab。

本報告依藥品專家諮詢會議所建議之給付規定及本品初核價格更新財務影響，預估未來五年本品於「新診斷適合自體移植之多發性骨髓瘤病人」使用人數為第一年 60 人至第五年 110 人，本品一線年度藥費為第一年約 0.89 億元至第五年約 1.71 億元，考量新情境移植比例增加，增加移植費用為第一年 0.18 億元至第五年 0.21 億元。推估藥費財務影響為第一年 0.58 億元至第五年 0.03 億元；將移植費用納入考量後，整體財務影響為第一年 0.76 億元至第五年 0.24 億元。

參考資料

1. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11th ed: McGraw Hill; 2020.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538-548.
3. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2863-2869.
4. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3406-3418.
5. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢 . <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed January 24, 2024.
6. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023; 21(12): 1281-1301.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322.
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): e328-e346.
9. 兆科注射劑 20 毫克 / 毫升 [仿單電子檔]. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001056%E8%99%9F. Accessed January 24, 2024.
10. ATC/DDD Index 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 24, 2024.
11. 藥品給付規定通則 (113/01/24 更新). <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed January 25, 2024.
12. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 63 次會議紀錄 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-9382-3a35a-2489-1.html>. Published 2023. Accessed February 15, 2024.
13. Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is suitable [TA763]. National Institute for Health and Care

- Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763>. Published 2022. Accessed January 26, 2024.
14. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia* 2020; 34(7): 1853-1865.
 15. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4621-4629.
 16. Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®) [SMC2302]. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-full-smc2302/>. Accessed January 29, 2024.
 17. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10192): 29-38.
 18. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(10): 1378-1390.
 19. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7(12): e874-e883.
 20. Avet Loiseau H, Sonneveld P, Moreau P, et al. Daratumumab (DARA) with Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in Transplant-Eligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Cassiopeia Part 1 and Part 2. *Blood* 2021; 138(Supplement 1): 82-82.
 21. Menon T, Kataria S, Adhikari R, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens Compared to Standard of Care in Transplant-Eligible Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Cureus* 2021; 13(5): e15098.

22. Gagelmann N, Kroger N. The role of novel agents for consolidation after autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review. *Ann Hematol* 2021; 100(2): 405-419.
23. Sonneveld P, Dejoie T, Zweegman S, et al. A Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd) and Daratumumab Plus VTd (D-VTd) Versus Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCd) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible (TE). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019; 19(10): e201-e202.
24. Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd) and Daratumumab Plus VTd (D-VTd) Versus Bortezomib-Dexamethasone (Vd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible (TE). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019; 19(10): e200-e201.
25. Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Daratumumab-Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (D-VTd) Versus Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRd) in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2019; 19(10): e199-e200.
26. European Public Assessment Report Variation. daratumumab (Darzalex). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-i-0030-epar-assessment-report-variation_.pdf. Accessed January 30, 2024.
27. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1311-1320.
28. Yamamoto C, Minakata D, Koyama S, et al. Daratumumab in first-line therapy is cost-effective in transplant-eligible patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 2022; 140(6): 594-607.
29. Romero R, Mena V. EE691 Economic Evaluation and Budget Impact of RVd as Induction Regimen Prior to ASCT in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma from the Perspective of the Public Health Sector in Mexico. *Value in Health* 2023; 26(12): S187.
30. 衛生福利部國民健康署. 110 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>. Published 2023. Accessed Jan-25, 2024.

31. Hsu P, Lin TW, Gau JP, et al. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(50): e2305.
32. Liu Y, Tang CH, Qiu H, Siggins S, Hou HA. Treatment pathways and disease journeys differ before and after introduction of novel agents in newly diagnosed multiple myeloma in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1112.
33. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol* 2015; 33(33): 3921-3929.
34. Avet Loiseau H, Sonneveld P, Moreau P, et al. Daratumumab (DARA) with Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTd) in Transplant-Eligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Analysis of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Cassiopeia Part 1 and Part 2. *Blood* 2021; 138: 82.
35. Chen YK, Han SM, Yang Y, et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution. *Hematology* 2016; 21(7): 392-398.
36. Cheng CN, Huang SY, Lien PW, Huang ST, Lin FJ. Survival, health care resource utilization and expenditures of first-line treatments for multiple myeloma patients ineligible for transplant in Taiwan. *PLoS One* 2021; 16(5): e0252124.
37. 中華民國血液病學會. 台灣骨髓瘤治療指引 版本 1.0 測試版. 中華民國血液病學會.
<https://www.hematology.org.tw/web2/project/index.php?act=post&id=1097>.
Published 2021. Accessed Feb-1, 2024.

附錄

附錄一、IMWG 多發性骨髓瘤診斷標準[2]

多發性骨髓瘤定義：

單株性骨髓漿細胞 (clonal bone marrow plasma cells, clonal BMPCs) $\geq 10\%$ ，或檢體證實骨頭或髓外漿細胞瘤，以及下列任一項或多項骨髓瘤事件：

- 高血鈣：高於正常值上限 1 mg/dL，或 >11 mg/dL
- 腎功能不全：血清肌酸酐 > 2 mg/dL 或肌酸酐清除率 <40 mL/min
- 貧血：血色素值 <100 g/L 或低於正常值下限 20 g/L
- 骨頭病灶：X 光、電腦斷層或 PET/CT 顯示 1 個以上蝕骨性病灶
- 單株性骨髓漿細胞 $\geq 60\%$
- 涉及的游離型輕鏈與未涉及的游離型輕鏈的比值 ≥ 100 以及涉及的游離型輕鏈濃度 ≥ 100 mg/L
- 核磁共振發現 >1 局部病灶 (大小須 ≥ 5 mm)

附錄二、IMWG 及 EMN 提出之多發性骨髓瘤國際分期系統[3, 4]

分期	International Staging System (ISS)	Revised-ISS (R-ISS)	R2-ISS*
I	血清 β -2 微球蛋白 <3.5 mg/L 及血清白蛋白 \geq 3.5 g/dL	ISS 第I期，且標準風險之染色體異常 [¶] ，且血清 LDH<正常值上限	低風險：0 分 <ul style="list-style-type: none"> • 不屬於 ISS 第II期或第III期 • 血清 LDH\leq正常值上限 • 無 del (17p)、t (4;14)、1q⁺
II	不屬於 ISS 第I期或第III期	不屬於 R-ISS 第I期或第III期	低-中風險：0.5 - 1 分 <ul style="list-style-type: none"> • ISS 第II期或 • 血清 LDH>正常值上限或 • 具有 del (17p) 或 t (4;14) 或 1q⁺
III	血清 β -2 微球蛋白 \geq 5.5 mg/L	ISS 第III期，且高風險之染色體異常或血清 LDH>正常值上限	中-高風險：1.5 - 2.5 分 [¶] 高風險因子的任意組合
IV			高風險：3 - 5 分 [¶] 高風險因子的任意組合

*R2-ISS 僅適用於新診斷多發性骨髓瘤病人。

¶每個風險因子根據對 OS 的影響給分：ISS 第III期為 1.5 分、ISS 第II期為 1 分、del (17p) 為 1 分、t (4;14) 為 1 分、1q⁺為 0.5 分、血清 LDH>正常值上限為 1 分。

※高風險之染色體異常：具有 del (17p) 及/或 t (4;14) 及/或 t (14;16)；若無以上異常則為標準風險之染色體異常。

附錄三、IMWG 治療反應標準[8]

腫瘤反應類別	反應標準
嚴格完全療效反應 (stringent complete response, sCR)	完全療效反應 (CR) 定義，再加上 <ul style="list-style-type: none"> • 正常的 FLC 比值[†]；和 • 以 IHC 檢查骨髓檢體未有單株性漿細胞[‡] (在≥ 100 個漿細胞之下，κ/λ 比值為$\leq 4:1$ 或$\geq 1:2$)
完全療效反應 (complete response, CR) *	<ul style="list-style-type: none"> • 血清或尿液 IFE 陰性；和 • 軟組織漿細胞瘤 (soft tissue plasmacytomas) 消失；和 • 骨髓穿刺檢查 (bone marrow aspirates) 漿細胞$< 5\%$
極佳部分療效反應 (very good partial response, VGPR) *	<ul style="list-style-type: none"> • 血清或尿液 M 蛋白之 IFE 陽性，但蛋白質電泳陰性；或 • 血清 M 蛋白降低$\geq 90\%$且 24 小時尿液 M 蛋白< 100 mg
部分療效反應 (partial response, PR)	<ul style="list-style-type: none"> • 血清 M 蛋白降低$\geq 50\%$，且 24 小時尿液 M 蛋白降低$\geq 90\%$或達到< 200mg； • 若無法檢測血清及尿液 M 蛋白，需要涉及和未涉及[§]的 FLC 濃度相差$\geq 50\%$，以代替 M 蛋白之標準；若無法進行血清、尿液 M 蛋白及血清 FLC 檢測，則在基期骨髓漿細胞百分比$\geq 30\%$之下，漿細胞需減少$\geq 50\%$，以代替 M 蛋白之標準。 • 除上述標準之外，若在基期出現軟組織漿細胞瘤，則軟組織漿細胞瘤大小 (SPD) 需減少$\geq 50\%$。
最小療效反應 (minimal response, MR)	<ul style="list-style-type: none"> • 血清 M 蛋白的降低介於 25%至 49%，且 24 小時尿液 M 蛋白降低 50%至 89%。 • 除上述標準之外，若在基期出現軟組織漿細胞瘤，則軟組織漿細胞瘤大小 (SPD) 需減少$\geq 50\%$。
疾病穩定 (stable disease, SD)	不建議作為反應指標；疾病的穩定性最好透過至腫瘤惡化時間 (time-to-progression) 估計值來描述。 不符合 sCR、CR、VGPR、PR、MR 或疾病惡化的標準
疾病惡化 (progressive disease, PD)	符合以下任一項或多項標準： <ul style="list-style-type: none"> • 在以下任一項標準中，從最低的反应值增加 25%： <ul style="list-style-type: none"> ◊ 血清 M 蛋白 (增加的絕對值必須≥ 0.5 g/dL)；若最低的 M 蛋白≥ 5 g/dL，則血清 M 蛋白增加≥ 1 g/dL； ◊ 尿液 M 蛋白 (增加的絕對值必須≥ 200 mg/24 h)； ◊ 在無法檢測血清及尿液 M 蛋白濃度的病人中，涉及和未涉及的 FLC 濃度相差 (增加的絕對值> 10 mg/dL)； ◊ 在無法進行血清、尿液 M 蛋白及血清 FLC 檢測的

	<p>病人中，骨髓漿細胞百分比（增加的絕對值必須 $\geq 10\%$，與基期狀態無關）；</p> <ul style="list-style-type: none"> • 出現新病灶，>1 個病灶的 SPD 最低值增加 $\geq 50\%$，或先前短軸 >1 cm 的病灶之最長直徑增加 $\geq 50\%$； • 若循環漿細胞（circulating plasma cells）為唯一的疾病測量標準，則需增加 $\geq 50\%$（每 μL 至少 200 個細胞）
臨床復發（clinical relapse）	<p>需滿足以下一項或多項標準：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 與潛在單株性漿細胞增生相關的疾病和/或器官衰竭（CRAB 症狀）增加的直接指標[¶]。 • 出現新的軟組織漿細胞瘤或骨頭病灶（骨質疏鬆性骨折不構成惡化）； • 現有漿細胞瘤或骨頭病灶的大小明顯增加，定義為透過可測量之病灶連續測量的 SPD 增加 50%（和 ≥ 1 cm）； • 高血鈣（>11 mg/dL）； • 血紅素減少 ≥ 2 g/dL，與治療或其他非骨髓瘤相關病症無關； • 從治療開始血清肌酐酸（serum creatinine）升高 ≥ 2 mg/dL，並可歸因於骨髓瘤； • 血清 M 蛋白相關的血液高度黏稠症候群（hyperviscosity syndrome）
<p>* 當病人測量疾病的唯一方法為血清 FLC 濃度時：除前述標準之外，CR 可定義為正常的 FLC 比值 0.26 至 1.65；VGPR 則需要涉及和未涉及的 FLC 濃度間差異降低 $\geq 90\%$。所有反應類別都需要在開始任何新療法之前的任何時間進行兩次連續評估。</p> <p>† 關於血清 FLC 濃度或 FLC 比值的建議均基於已通過驗證的 Freelite 檢驗獲得的結果。</p> <p>‡ κ 輕鏈及 λ 輕鏈為抗體的 2 種輕鏈，可根據 κ/λ 比值定義單株漿細胞存在與否。κ/λ 比值以 IHC 檢測至少需要 100 個漿細胞，若存在異常的單株漿細胞之 κ/λ 比值為 $>4:1$ 或 $<1:2$。</p> <p>§ κ/λ FLC 比值 <0.26 通常定義為 λ FLC；>1.65 定義為 κ FLC。若 FLC 比值 >1.65，則認為 κ 是涉及的游離型輕鏈（involved FLC）；λ 是未涉及的游離型輕鏈（uninvolved FLC）；若 FLC 比值 <0.26，則反之亦然。</p> <p>¶ 此標準不用於計算至腫瘤惡化時間（time to progression）或無惡化存活期（progression-free survival），但被列為可選擇性報告或用於臨床實踐。</p> <p>縮寫全稱：FLC=游離型輕鏈（free light chain）；IFE=免疫固定電泳（immunofixation electrophoresis）；IHC=免疫組織化學染色（immunohistochemistry）；SPD=測量病灶最大垂直直徑的乘積之和（sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions）</p>	

附錄四、健保現行給付規定（113/01/24 更新）[11]

9.28. Bortezomib (如 Velcade) : (96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1) 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、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1)

(1) 每人終生以 16 個療程為上限。(99/9/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1)

(2) 需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。(101/6/1)

(3) 開始治療時病患須同時符合下列I.與II.的條件：(112/4/1)

I. 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例 $\geq 10\%$ ，或是經切片確認且有 ≥ 1 類的 plasmacytoma。

II. 出現下列任一臨床症狀：

i. 腎功能不全：serum creatinine $> 2.0\text{mg/dL}$ 或 estimated GFR (eGFR) $< 40\text{ ml/min}$ ，且無其他原因可以解釋。

ii. 高血鈣 (corrected serum calcium $> 11.0\text{ mg/dL}$ 或 2.75 mmol/L)。

iii. 貧血 (Hemoglobin $< 10\text{ gm/dL}$ 且無其他原因可以解釋)。

iv. 影像檢查確認之 osteolytic bone lesion (s)。

v. 骨髓漿細胞 (plasma cells) 比例 $\geq 60\%$ 。

vi. Serum free light-chain ratio ≥ 100 。

(4) 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，方可繼續使用。(101/6/1、109/4/1)

(5) 若病患於前線療程符合前項規定 (4) 之療效而醫師決定可暫時停藥，則後續療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1、109/4/1)

(6) 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 16 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

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 $1.5\text{mg/m}^2/\text{day}$ ；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)

(4) 需經事前審查核准後使用。

9.33. Thalidomide (如 Thado) : (98/7/1)

治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan

併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。

9.43 Lenalidomide (如 Revlimid) : (101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)

1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列(1)與(2)的條件:(109/2/1、109/8/1、112/4/1)
 - (1) 骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 10\%$ ，或是經切片確認且有 ≥ 1 顆的 plasmacytoma。(112/4/1)
 - (2) 出現下列任一臨床症狀:(112/4/1)
 - I.腎功能不全:serum creatinine $> 2.0\text{mg/dL}$ 或 estimated GFR (eGFR) $< 40 \text{ ml/min}$ ，且無其他原因可以解釋。
 - II.高血鈣(corrected serum calcium $> 11.0 \text{ mg/dL}$ 或 2.75 mmol/L)。
 - III.貧血(Hemoglobin $< 10 \text{ gm/dL}$ 且無其他原因可以解釋)。
 - VI.影像檢查確認之 osteolytic bone lesion (s)。
 - V.骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 60\%$
 - VI.Serum free light-chain ratio ≥ 100 。
 - (3) 每4個療程重新申請時，須重新評估是否適合接受造血幹細胞移植。若經重新評估為已適合接受造血幹細胞移植者，即須停止Rd之治療。(112/4/1)
2. 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，且需同時符合下列(1)與(2)的條件:(101/12/1、112/4/1)
 - (1) 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續2次評估中均符合同一指標（但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需1次評估):(112/4/1)
 - I.若前一線治療中 M component 最低值 $\geq 5 \text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加 $\geq 1 \text{ g/dL}$ ；若前一線治療中 M component 最低值 $< 5 \text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 。
 - II.Urine M-protein 需增加 $\geq 0.2 \text{ gm/24Hr}$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
 - III.在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞(plasma cells)之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
 - IV.新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
 - V.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
 - VI.周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 $\geq 2000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 。
 - (2) 出現下列任一臨床症狀:(112/4/1)
 - I.新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
 - II.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
 - III.高血鈣(corrected serum calcium $> 11.0 \text{ mg/dL}$ 或 2.75 mmol/L)。

IV.貧血 (Hemoglobin 下降幅度 $\geq 2\text{gm/dL}$ 且無其他原因可以解釋)。

V.腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。

VI.出現其他 end-organ dysfunctions。

3.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。

(1) 每天限使用 1 粒。

(2) 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。

4. 每人終生至多給付 24 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 24 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

9.62. Pomalidomide (如 Pomalyst) : (107/1/1、109/2/1、112/4/1)

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：(107/1/1、112/4/1)

(1) 初次申請以 3 個療程為限，且需同時符合下列I.與II.的條件：(112/4/1)

I.具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：(112/4/1)

i.若前一線治療中 M component 最低值 $\geq 5\text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加 $\geq 1\text{ g/dL}$ ；若前一線治療中 M component 最低值 $< 5\text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 。

ii.Urine M-protein 需增加 $\geq 0.2\text{ gm/24Hr}$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

iii.在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

iv.新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

v.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

vi.周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 $\geq 2000\text{ cells}/\mu\text{L}$ 。

II.出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)

i.新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

- ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- iii. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。
- iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
- v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。
- vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。

(2) 再次申請時必須確定 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, 證明為對藥物有反應或為穩定狀態, 方可繼續使用。續用時的申請以 3 個療程為限。疾病若發生惡化情形應即停止使用。(107/1/1、112/4/1)

- 3. 每人終生以 6 個療程為上限。(107/1/1、112/4/1)
- 4. 不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。(109/2/1、112/4/1)
- 5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人, 得經事前審查核准後, 使用至總療程上限 (即終生 6 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

9.75. Carfilzomib (如 Kyprolis) : (109/2/1、112/4/1)

- 1. 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患, 且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl ≥ 50 ml/minute) 的多發性骨髓瘤成年患者。
- 2. 需經事前審查核准後使用: (109/2/1、112/4/1)
 - (1) 初次申請以 4 個療程 (每療程為 4 週) 為限, 且需同時符合下列 I. 與 II. 的條件: (109/2/1、112/4/1)
 - I. 具有下列任一疾病惡化的指標: 病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加, 或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma, 則僅需 1 次評估): (112/4/1)
 - i. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL, 血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL; 若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL, 血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。
 - ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr, 且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
 - iii. 在 non-secretory myeloma 病患, 骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$, 且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
 - iv. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma; 且須經病理切片證實。
 - v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
 - vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。

II. 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)

- i. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
- ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- iii. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。
- iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
- v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。
- vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。

(2) 再次申請時必須確定 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，證明為對藥物有反應或為穩定狀態，方可繼續使用。續用時的申請每次以 3 個療程為限。

(3) 每人終生以 10 個療程為上限。(109/2/1、112/4/1)

3. 不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。(109/2/1、112/4/1)
4. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 10 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

9.77. Ixazomib (如 Ninlaro)：(109/3/1、112/4/1)

1. 與 lenalidomide 及 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病患，並符合下列條件之一：

- (1) 體能不適合 (unfit) 化療標靶注射治療者。
- (2) 曾接受 bortezomib 治療失敗，但有嚴重心血管共病無法接受 carfizomib 治療之病患。(109/3/1、112/4/1)

2. 前述病患若於第二線治療使用，則需為具高風險細胞遺傳異常的病人群 (包括具 del (17p)、t (4; 14)、t (14; 16) 及 1q21 amplification 等染色體變化者)；若為第三線以上治療使用，則不需為具高風險遺傳異常者。

3. 需經事前審查核准後使用：(109/3/1、112/4/1)

- (1) 初次申請以 4 個療程為限，且需同時符合下列 I. 與 II. 的條件：(109/3/1、112/4/1)

I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：(112/4/1)

- i. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。
- ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

- iii. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells) 之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
- iv. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
- v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
- vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。
- II. 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)
 - i. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
 - ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
 - iii. 高血鈣 (corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。
 - iv. 貧血 (Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
 - v. 腎功能惡化 (eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。
 - vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。

(2) 後續每次申請以 4 個療程 (每療程為 4 週) 為限，續用申請時必須確定 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。(109/3/1、112/4/1)

(3) 每人終生以 12 個療程為上限。(109/3/1、112/4/1)

- 4. 除 lenalidomide 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。(109/3/1、112/4/1)
- 5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 12 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

9.78. Daratumumab (如 Darzalex)：(109/4/1、112/4/1)

- 1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 者。
- 2. 須經事前審查核准後使用：(109/4/1、112/4/1)
 - (1) 首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列 I. 與 II. 的條件：(109/4/1、112/4/1)
 - I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion (s) 或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：(112/4/1)
 - i. 若前一線治療中 M component 最低值 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 1 g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 < 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 0.5 g/dL。
 - ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值

增加 $\geq 25\%$ 。

iii. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞（plasma cells）之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

iv. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 ≥ 2000 cells/ μ L。

II. 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)

i. 新產生的 bone lesion (s) 或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

ii Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

iii. 高血鈣（corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L）。

iv. 貧血（Hemoglobin 下降幅度 ≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋）。

v. 腎功能惡化（eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$ ），且無其他原因可以解釋。

vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。

(2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 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。(109/4/1、112/4/1)

3. 每位病人終生限給付 22 次輸注。(109/4/1、112/4/1)

4. 除 lenalidomide 或 bortezomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑（proteasome inhibitor）或免疫調節劑（immunomodulatory drugs）併用。(109/4/1、112/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 22 次輸注）或使用期間發生疾病惡化為止。

(112/4/1)

附錄五、療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024年1月29日止)		
#1	Search: (((daratumumab) AND (bortezomib)) AND (thalidomide)) AND (dexamethasone)	73
#2	Search: multiple myeloma	63,475
#3	Search: (#1) AND (#2)	72
#4	Search: (#3) AND ((randomized OR randomised))	21
#5	Search: (#1) AND (#2) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	11
Embase (搜尋日期：2024年1月29日止)		
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	114,817
#2	'daratumumab'/exp OR daratumumab	7,227
#3	'bortezomib'/exp OR bortezomib	42,070
#4	'thalidomide'/exp OR thalidomide	34,681
#5	'dexamethasone'/exp OR dexamethasone	214,857
#6	#2 AND #3 AND #4 AND #5	908
#7	#1 AND #6	847
#8	#7 AND 'randomized controlled trial'/de	55
#9	#7 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	100
Cochrane Librart (搜尋日期：2024年1月29日止)		
#1	(daratumumab) (Word variations have been searched)	619
#2	(bortezomib) (Word variations have been searched)	2,450
#3	(thalidomide) (Word variations have been searched)	2,144
#4	(dexamethasone) (Word variations have been searched)	15,829
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	62
#6	(multiple myeloma) (Word variations have been searched)	6,350
#7	#5 AND #6	60 Trials 1 Review

附錄六、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	項次	關鍵字	篇數
PubMed	2024/2/22	#1	newly diagnosed multiple myeloma	4,070
		#2	(daratumumab) AND (bortezomib) AND (thalidomide) AND (dexamethasone)	73
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	667,630
		#4	#1 AND #2 AND #3	2
Embase	2024/2/22	#1	newly diagnosed multiple myeloma	10,334
		#2	(daratumumab) AND (bortezomib) AND (thalidomide) AND (dexamethasone)	923
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	728,082
		#4	#1 AND #2 AND #3	11
Cochrane	2024/2/22	#1	newly diagnosed multiple myeloma	1,519
		#2	(daratumumab) AND (bortezomib) AND (thalidomide) AND (dexamethasone)	55
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	67,466
		#4	#1 AND #2 AND #3	0
CRD	2024/2/22	#1	newly diagnosed multiple myeloma	19
		#2	(daratumumab) AND (bortezomib)	2

			AND (thalidomide) AND (dexamethasone)	
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	16,413
		#4	#1 AND #2 AND #3	0
INAHTA	2024/2/22	#1	newly diagnosed multiple myeloma	8
		#2	(daratumumab) AND (bortezomib) AND (thalidomide) AND (dexamethasone)	0
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	1,739
		#4	#1 AND #2 AND #3	0