

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Kyprolis for Injection

學名：carfilzomib

事由：

1. 本案申請藥品 Kyprolis®(carfilzomib) 於我國主管機關核准之適應症為：「Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人」。醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)於民國 107 年 7 月獲健保署委託，針對建議者台灣安進藥品有限公司重新提送本案藥品合併 dexamethasone 的雙重藥品合併治療，再次進行醫療科技評估作業。基於本中心於民國 107 年 2 月業已完成完整評估報告，此次，以補充報告格式，彙整更新的相對療效資料並輔以更新之經濟評估結果，作為會議參考之用。
2. 本案後經 108 年 5 月藥品專家諮詢會議討論後之給付規定草案「患者須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl ≥ 50 ml/minute) 方可使用本品合併 dexamethasone (以下簡稱 Cd) 作為三線以上治療」，以及同年 8 月藥品專家諮詢會議討論後，建議者提出更新本品之給付價格及藥品給付協議方案，本中心再度接獲健保署委託，針對上述之更新條件，再次於有限時間內更新財務影響報告，俾供審議之參考。

完成時間：民國 108 年 9 月 30 日

評估結論

1. 主要醫療科技評估組織給付建議

- (1) 加拿大 pCODR 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 carfilzomib，dexamethasone 合併治療(以下簡稱 Cd) 用於之前接受過 1 至 3 種治療並具有良好的日常體能狀態的復發多發性骨髓瘤病人。
- (2) PBAC 基於臨床試驗數據支持 Cd 療效優於 bortezomib，dexamethasone 合併治療(以下簡稱 Bd)而建議收載，但僅可用於第 100 條款下的特別安排[special arrangements under Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy Public and Private Hospital)]。
- (3) NICE 則建議收載 Cd 用於治療之前只接受過一個治療(不包含 bortezomib)的多發性骨髓瘤成年病人，並且廠商需於用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)下提供折扣。

2. 臨床相對療效實證與安全性

(1) 相對療效

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

ENDEAVOR 試驗中，與Bd相比，Cd在PFS具有統計上顯著改善(HR=0.53，95%CI: 0.44至0.65， $p<0.0001$)，PFS中位數在Cd與Bd分別為18.7個月與9.4個月；OS中位數於Cd與Bd則分別為47.6個月及40.0個月(HR=0.79，95% CI: 0.65至0.96，單側 p 值=0.01)。

(2) 安全性

ENDEAVOR之第二次期中分析顯示三級或以上不良事件比率在Cd與Bd分別為81%及71%，嚴重不良事件比率則分別為59%及40%。與Bd相比，Cd有較低的周邊神經病變不良事件；但有較高比率的病人發生心臟毒性問題。

3. 財務影響評估

建議者此次提出兩種建議情境，以下分述之：

- (1) 健保給付 Cd 於第二線以上治療：依據建議者假設，給付 Cd 治療於第二線以上，未來第一年將增加健保支出約 6,200 萬，至第五年將增加約 2.09 億元。查驗中心重新進行評估後，若考慮第二線至第四線治療，預期將增加健保支出，第一年增加約 3.24 億元至 4.03 億元，第五年約 4.11 億元至 4.94 億元。
- (2) 健保給付 Cd 於第三線以上治療：依據建議者假設，給付 Cd 治療於第三線以上治療，未來第一年將增加健保支出約 1.34 億元，至第五年將增加約 2.25 億元。查驗中心重新進行財務影響評估後，未來第一年約增加 2.66 億元至 3.22 億元，第五年約增加 3.14 億元至 3.71 億元。

建議者與查驗中心財務影響估算結果之差異主要來自於對於患者人數、盛行患者藥費以及四線治療費用之估算方式不同所致。在患者人數估算部分，由於查驗中心更新癌症登記資料至 104 年，同時假設新發生患者皆接受第一線治療(100%)，故接受第二線治療之人數估算值略高於建議者；其次，建議者僅考慮 108 年起新發生患者之後續治療藥品費用，不考慮盛行個案在健保收載 Cd 後可能申請本品治療之費用；再其次，建議者之藥品費用僅估算至第三線治療，不考慮第四線治療部分，故建議者之財務影響結果較查驗中心之估算結果為低。

整體而言，依據建議者建議之健保給付規範，未來若將 Cd 納入健保後，可能取代目前第二線、第三線治療藥品，亦可能新增為第四線治療藥品，處於不同治療地位時，患者平均治療時間可能受先前接受之治療而有所差異，無惡化存活期亦可能不同，進而影響各年度藥品費用之估算值，所以，財務影響的推估可能會受這些參數影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案後經 108 年 5 月藥品專家諮詢會議討論後之給付規定草案「患者須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl \geq 50 ml/minute) 方可使用本品合併 dexamethasone (以下簡稱 Cd) 作為三線以上治療」, 以及同年 8 月藥品專家諮詢會議討論後, 建議者提出更新本品之給付價格及藥品給付協議方案, 本中心再度接獲健保署委託, 針對上述之更新條件, 再次於有限時間內更新財務影響報告, 結果如後表。因藥品給付協議方案涉及建議者商業機敏資料, 故本報告僅呈現藥品給付協議方案還款前之財務影響評估。

單位	分析項目	還款前財務影響評估 (億元)		
		第1年	第2年	第5年
建議者	基本分析	1.34	2.00	2.25
查驗 中心	基本分析	1.52	1.44	1.61
	敏感度分析一：第一線治療比例92%	1.39	1.32	1.48
	敏感度分析二：以PFS估算藥費	1.72	1.57	1.76

一、背景

本案申請藥品Kyprolis®(carfilzomib)獲得我國食品藥物管理署許可之適應症為：「Kyprolis與dexamethasone併用或與lenalidomide以及dexamethasone併用，治療之前曾用過1到3種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人」。

2018年2月醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)接獲健保署委託完成本案藥品合併lenalidomide及dexamethasone的三藥合併治療之醫療科技評估報告一份，經3月藥品專家諮詢會議審議認為本案成本效益不足，且整體財務影響大，故暫不同意納入健保給付。

2018年7月本中心再度接獲健保署委託，針對建議者台灣安進藥品有限公司重新提送本案藥品合併dexamethasone的雙重藥品合併治療，再次進行醫療科技評估作業，所建議的健保給付規定依據治療地位如後表，故本中心於2018年8月完成本案相對療效與經濟評估之評估報告乙份。

	建議一	建議二
健保給付規定	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kyprolis®與 dexamethasone 合併使用於先前接受過至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。 2. 每位病人限給付 12 個療程，每療程為 4 週。 3. 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 4. 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。 5. 本品不得與 bortezomib 合併使用。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kyprolis®與 dexamethasone 合併使用於先前接受過至少兩種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。 2. 每位病人限給付 10 個療程，每療程為 4 週。 3. 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 4. 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。 5. 本品不得與 bortezomib 合併使用。

本案後經2019年5月藥品專家諮詢會議討論後之給付規定草案「患者須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl ≥ 50 ml/minute) 方可使用本品合併dexamethasone (以下簡稱Cd) 作為三線以上治療」，以及同年8月藥品專家諮詢會議討論後，建議者提出更新本品之給付價格及藥品給付協議方案，本中心再度接獲健保署委託，針對上述之更新條件，再次於有限時間內更新財務影響報告，俾供審議之參考。

二、療效評估

本報告主要參考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
pCODR (加拿大)	2017年3月30日。
PBAC (澳洲)	2016年11月、2017年7月、2018年3月。
NICE (英國)	2017年7月19日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2017年8月7日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於2018年7月6日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

主要醫療科技評估組織均以臨床試驗 ENDEAVOR 作為 carfilzomib，dexamethasone 合併治療(以下簡稱Cd)的療效評估證據，故將試驗設計與療效結果先行摘要，並於各評估報告章節中說明相關討論議題。

ENDEAVOR[1]為開放性第三期隨機分派對照試驗(randomized controlled trials, RCTs)，納入18歲以上、美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)日常體能狀態(performance status, PS)為0至2分、肌酸酐廓清率(Creatinine Clearance, CrCl) ≥ 15毫升/分，且曾接受過1至3種治療(並對其中至少一種治療至少有部分反應)的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。之前接受的治療可包括carfilzomib或bortezomib，前提為病人在復發或惡化前至少達到部分反應、未因為毒性停止治療，並且在進入試驗前蛋白酶體抑制劑治療空窗期至少6個月。病人隨機分派至Cd及Bd(bortezomib，dexamethasone 合併治療)，治療給予至疾病惡化或無法接受之毒性。

病人基礎特性方面，亞洲病人占12%，年齡中位數為65歲，大部分病人的ECOG PS狀態為0或1分(93%)。接受過1、2及3種治療的病人分別有50%、33%及17%；並且54%接受過bortezomib治療，38%接受過lenalidomide治療，49%接受過thalidomide治療，以及小於1%接受過carfilzomib治療；而對bortezomib治療無效^a的病人有3.7%，對lenalidomide治療無效的病人有25%。

^a 定義為完成任何包含 bortezomib 治療療程後 60 天內發生疾病惡化。

表一 ENDEAVOR試驗之療效結果[#] [1, 2]

治療組別 ^{\$}	Cd (n=464)	Bd (n=465)	治療差異
主要療效指標：PFS			
PFS中位數	18.7個月	9.4個月	HR=0.53 (95% CI：0.44至0.65)，p < 0.0001
次要療效指標：OS、ORR			
OS中位數	47.6個月	40.0個月	HR=0.79 (95% CI：0.65至0.96)，單側p=0.01
ORR [†]	77%	63%	OR=2.03 (1.52至2.72)，p < 0.0001

PFS (progression-free survival)：無惡化存活期；OS (overall survival)：整體存活期；ORR (overall response rate)：整體反應率。HR：hazard ratio；OR：odds ratio；95% CI：95% confidence interval。

[#] 表中PFS與ORR的分析時間為2014年11月10日，Cd組及Bd組的追蹤期中位數分別為11.9個月及11.1個月，接受治療的中位數時間在Cd組及Bd組分別為39.9週及26.8週。表中OS分析時間為2017年1月3日，Cd組及Bd組的追蹤期中位數分別為37.5個月及36.9個月，接受治療的中位數時間在Cd組及Bd組分別為48.0週及27.0週。

^{\$} Cd組：28天為一個療程。Carfilzomib每次靜脈輸注30分鐘，第一個療程的第1-2天予20 mg/m²，第8-9天予56 mg/m²，第15-16天予56 mg/m²；於之後的療程，第1-2天、第8-9天，及第15-16天予56 mg/m²。每次的28天療程中，dexamethasone則於第1、2、8、9、15、16、22及23天予20 mg。Bd組：21天為一個療程。Bortezomib為靜脈注射或皮下注射，每個療程的第1、4、8及11天給予1.3 mg/m²。每次的21天療程中，dexamethasone則於第1、2、4、5、8、9、11及12天給予20 mg。

[†] 整體反應率(overall response rate, ORR)之定義為部分反應或更佳(partial response or better)，包括嚴格完全反應、完全反應、很好的部分反應(very good partial response)及部分反應(partial response)。Cd組與Bd組的反應期間中位數分別為21.3個月與10.4個月。

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [3]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)於2017年3月發佈評估報告，專家審查委員會(pCODR expert review committee pERC)建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載Cd用於治療之前接受過1至3種治療並具有良好日常體能狀態的復發多發性骨髓瘤病人。委員會作此建議是由於與Bd相比，Cd具有淨臨床效益，其基於PFS有統計上顯著與臨床上有意義的改善、有OS改善的趨勢，以及至少可維持病人的生活品質。委員會認為Cd具有可處理但並非不重要的毒性，並且符合病人價值。但pERC指出基於申請收載價格，相對於Bd，Cd並不被視為具有成本效益。

1. 臨床療效與安全性

報告引用 ENDEAVOR 試驗數據，相關試驗設計與結果已摘錄於表一，此處不贅述。雖然 OS 數據尚不成熟，pERC 同意與 Bd 相比，Cd 有較佳的趨勢；並且接受 Cd 治療的病人有更高比率達到客觀反應，包括 Cd 與 Bd 達完全反應的比

率分別為 13%與 6%；很好的部分反應分別為 54%與 29%。而治療反應深度在多發性骨髓瘤可能與存活效益有關。病人報告結果方面，與 Bd 相比，Cd 的整體健康狀態及/或生活品質於數值上較佳(治療差異：3.51，95% CI：1.97 至 5.06)，但未達最小重要差異(定義為 5 分)^b，pERC 因此同意 Cd 對病人生活品質的影響至少與 Bd 相似。

安全性方面，pERC 指出 Cd 組於三級(包含)以上不良事件(Cd 與 Bd 分別有 73.2%及 66.9%)與三級(包含)以上嚴重不良事件(Cd 與 Bd 分別有 20%及 15%)的發生率較高。委員會亦指出 Cd 組有較高的病人比率發生心臟毒性。pERC 因此同意心臟毒性需持續關注並且進行監測。事後次族群分析顯示在 ENDEAVOR 試驗中，75 歲以上者在所有級別的心臟衰竭發生情形均較高。

ASPIRE^c與 ENDEAVOR 最明顯的不同為腎功能的納入條件，CrCl 在兩個試驗分別為 ≥ 50 毫升/分與 ≥ 15 毫升/分。其他的差異包括於 ENDEAVOR 試驗中，更多的病人有高染色體核型風險、周邊神經病變病史、ECOG 為 0，以及之前接受過免疫調節劑治療(lenalidomide 及 thalidomide)；並且有較少病人之前接受過三線治療。ENDEAVOR 與 ASPIRE 的 PFS 結果在組間治療差異及 HR 相似，但 ENDEAVOR 的 PFS 比 ASPIRE 短上許多。這些差異的解讀需謹慎，兩個試驗的 PFS 差異是否與納入的病人特性有關並不清楚，亦可能是未知的干擾因子差異導致的偏差。在劑量方面，ASPIRE 與 ENDEAVOR 的 carfilzomib 給予劑量不同，目前並無臨床證據確認或反對兩個劑量具有相似的療效。

2. 適用族群

pERC 已建議收載 CLd 的三藥合併治療。考量到 ASPIRE 試驗與 ENDEAVOR 試驗的病人族群重疊，委員會同意只要病人合適，三藥合併治療是較為偏好的選擇。基於 ASPIRE 試驗以及 CLd 的收載建議，若病人之前在接受 bortezomib 治療期間沒有惡化則適合接受 CLd 治療。另外，若病人之前接受 Ld 治療(lenalidomide，dexamethasone 合併治療)，只要未因以下原因停止治療亦適合接受 CLd 治療：不良反應、治療的最初 3 個月疾病惡化；或是 Ld 是最近一次的治療，於治療中的任何時間發生疾病惡化。對於不適合接受 CLd 治療的病人而言，pERC 認為應考慮 Cd 治療，包括(但不限於)之前接受過含有 lenalidomide 的治療但不再適合三藥合併治療的病人，以及年齡大的病人因為健康狀態而不適合三藥合併治療(例如腎功能受損)。pERC 進一步指出 lenalidomide 被認為對於腎功能受損的病人而言是難以耐受的治療，而蛋白酶體抑制劑在這族群有較佳的毒性數據，因此不會有病人同時適合接受雙重藥品合併治療及三藥合併治療的情形，而 Cd 為不適合接受 CLd 治療病人的替代治療。最後，pERC 指出 Cd 及其他用於多發性骨髓瘤的治療，

^b MID (minimal important difference)：視為具有臨床意義之組別間最小差異值。

^c ASPIRE 試驗是探討 carfilzomib，lenalidomide，dexamethasone 合併治療(CLd)的療效與安全性。

其理想的治療順序尚未可知。

pERC無法對之前接受bortezomib治療無效的病人使用Cd的療效與安全性並進行評論^d，並認為需要證據確認將新的蛋白酶體抑制劑用於對bortezomib治療無效之病人的結果。另外，pERC指出Cd應給付於有良好日常體能狀態者；但如果病人的日常體能狀態下降(如ECOG PS \geq 2)是與骨髓瘤相關且認為經由治療具可逆性，可能可從Cd治療中獲益。年齡方面，ENDEAVOR試驗有納入70歲以上病人，試驗結果可外推至此族群，但pERC同意年齡較大的病人在心臟衰竭的風險可能增加，需要進一步的研究進行確認。

關於治療順序，醫師指出適合Cd治療的病人包括接受自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)並且在lenalidomide維持治療下復發者(第1或2次復發)、具有高染色體核型風險的復發病人；或年齡大的病人之前接受過 bortezomib, melphalan, prednisone 合併治療 (或 cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone 合併治療)，並於後續第二線治療接受含有 lenalidomide, dexamethasone 合併使用的治療。醫師指出carfilzomib不應給予具有活動性心臟問題或心臟功能不全，或是對bortezomib治療無效的病人。

3. 病人觀點

病人對於此疾病的重視面向為有效的治療選擇、維持或改善生活品質、有治療的選擇性，以及處理疾病與治療相關的症狀。pERC指出 ENDEAVOR 試驗的結果顯示 Cd 治療符合病人所重視的有效治療；但是 carfilzomib 有較高的三級以上不良事件與嚴重不良事件，雖然這些不良反應可處理，但並非不重要。此外，密集的劑量排程對於一些病人而言會有用藥可近性的障礙，但對於可處理看診次數增加者，Cd 治療符合病人所重視的條件。

(二) PBAC (澳洲) [4-6]

PBAC 於 2016 年 11 月發佈評估報告，指出送審資料針對兩種 carfilzomib 療程申請收載用於治療復發性或頑固性多發性骨髓瘤，分別為 Cd 與 CLd，並分為兩個情境，一為只收載 Cd 治療，一為同時收載 Cd 與 CLd。基於高遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 及其不確定性，PBAC 決定拒絕收載，並認為 Cd 與 CLd 的臨床地位不清，且沒有兩者的臨床數據比較。廠商於 2017 年再次送審要求收載 Cd，PBAC 基於臨床試驗數據 (OS) 支持 Cd 療效優於 Bd 而建議收載，但僅可用於第 100 條款下的特別安排 [special arrangements under Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy Public and Private Hospital)]。2018 年 3 月再次發佈評估報告，建議收載 carfilzomib 10 mg 劑型。

^d 這群病人僅占 ENDEAVOR 整體病人的 3.7%。

澳洲健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)現行給付 carfilzomib 用於治療多發性骨髓瘤的條件如下：起始治療方面，病人必須有組織學確診、之前接受過至少1種治療後疾病惡化，以及接受過(或不適合)幹細胞移植；持續治療方面，病人必須在接受此藥品治療期間未發生疾病惡化。在起始治療與持續治療時，均須與 dexamethasone 合併使用，並且不能與 PBS 補助的 bortezomib、thalidomide 或其類似物併用[7]。

PBAC 評估報告引用 ENDEAVOR 試驗，相關試驗設計與結果摘錄於表一，此處不贅述。安全性部分，在 Cd 與 Bd 的治療期間中位數分別為 11 個月與 6.2 個月時，兩組與治療相關的三級(包含)以上不良事件分別為 81.4%及 71.1%；嚴重不良事件分別為 59.0%及 39.9%。特定不良事件方面，Cd 與 Bd 在與治療相關的三級(包含)以上不良事件通報比率在貧血分別為 16.4%及 10.1%、高血壓各為 14.5%及 3.3%、心臟衰竭各為 2.8%及 0.7%，與周邊神經病變各為 1.3%及 6.1%。雖然 Cd 有較低的周邊神經病變不良事件，但在更長的追蹤後，嚴重不良事件的比率更高，尤其在高血壓與心臟衰竭部分。PBAC 指出美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology, ASCO) (2017 年)對於 carfilzomib 相關之心血管不良事件的系統性文獻回顧與統合分析顯示所有級別以及三級(包含)以上心血管不良事件分別有 18%及 8%，最常見的為心臟衰竭與高血壓，24%與 25%病人分別有無法分類的呼吸困難(undifferentiated dyspnea)與水腫，並且 carfilzomib 劑量愈高與更高級別的心血管不良事件有關。因此 PBAC 認為 Cd 與 Bd 具有不同的安全性數據是合理的，但 carfilzomib 的整體安全性較差。

送審資料指出雖然 Cd 也可能取代 Ld，但考量到 Cd 與 Ld 的試驗並無共同參考組別，因此無法相比。有一網絡統合分析探討復發性或頑固性多發性骨髓瘤的治療比較，發現 Cd 相對於 dexamethasone 的 PFS HR 為 0.36(95% CI: 0.26 至 0.48)，與 Ld 相對於 dexamethasone 的結果相似(HR=0.35, 95% CI: 0.29 至 0.43)。但 PBAC 認為此研究具有一些限制，故不足以作為決定的依據。參考品方面，Bd 是合適參考品。雖然 Ld 亦可為參考品，但 Cd 與 Ld 缺乏比較證據，且 bortezomib 是 carfilzomib 的藥理類似物。PBAC 指出於 PBS 下，Bd 可第一次使用於復發性或頑固性多發性骨髓瘤；或是可作為部分第一線治療後，並於疾病惡化時的重新治療。Cd 在以上兩種情境下皆可能取代 Bd。

(三) NICE (英國) [8]

NICE於2017年7月發佈評估報告，建議符合以下情境時收載Cd用於治療多發性骨髓瘤之成年病人：

- 之前只接受過一個治療(不包含bortezomib)；
- 廠商於用藥可近性方案(patient access scheme, PAS)下提供折扣。

廠商基於病人之前所接受的治療情形(依據 NICE 臨床指引及臨床上最常使

用的治療)，將 carfilzomib 與參考品的比較限於第二線(Cd)及第三線(CLd)，臨床專家認為在臨床上是合理的；故在此份 NICE 評估報告中，與本案相關之 Cd 的臨床地位為第二線治療，參考品為 Bd。委員會意識到在適應症中，carfilzomib 理論上可考慮用於其他臨床地位(例如在第二線時作為 Ld 的替代治療，或是第三線以後的後續治療)，但是廠商並未提供充足的證據。

對於 carfilzomib 的療效估計，廠商做了事後的子族群分析。委員會指出這些子族群分析的限制與結果的不確定性是因並非事先定義，雖然廠商試圖用模型來校正病人基礎特性的不平衡，但選用的共變項並不清楚。廠商後來呈現了一系列的方法來校正共變項以探討各個不同共變項組合的合理性。委員會認為廠商有效地探討了共變項選擇的不確定性，而相對療效估計合理並可作為決定的考量。

ENDEAVOR 中病人年齡中位數為 64 歲，HMRN(Haematological Malignancy Research Network)於 2001 年至 2012 年在英國收集的數據則顯示病人被診斷的年齡中位數為 73 歲。臨床專家解釋試驗中的病人年齡較輕是因為這些病人較願意及有能力至治療中心接受治療；另外，現在的病人更早被診斷，導致英格蘭的診斷平均年齡比 HMRN 的紀錄來的年輕。安全性方面，嚴重不良反應及毒性可經由劑量減低及併用其他藥品處理，且相對於 bortezomib，其神經性不良反應較不明顯。雖然 carfilzomib 與嚴重不良反應相關，但與其他現行藥品所經歷相比並未更明顯，並且於臨床上可處理。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [9]

SMC於2017年8月發佈Cd評估報告，建議收載其用於治療患有多發性骨髓瘤且接受過至少1種治療的病人；並指出相對於其他與dexamethasone合併使用的蛋白酶體抑制劑，Cd可延長患有復發或頑固性多發性骨髓瘤並且接受過1至3種治療病人的PFS。此建議考量了PAS對於carfilzomib成本效益的幫助；並在蘇格蘭NHS下PAS持續可行，或是給付價格相同或更低的條件下。

本報告引用ENDEAVOR作為療效證據，相關試驗設計與結果摘錄於表一，此處不贅述。安全性方面，幾乎所有病人接通報至少一件不良事件；三級(包含)以上不良事件在Cd與Bd的通報率分別為73%與67%。嚴重不良事件方面，Cd與Bd的通報率分別為48%與36%。

表二 ENDEAVOR試驗之不良事件發生率

治療組別間的不良事件發生率差異至少 5% (分析時間：2014 年 11 月 10 日)					
發生率在 Cd 組高於 Bd 組至少 5%			發生率在 Bd 組高於 Cd 組至少 5%		
	Cd 組	Bd 組		Cd 組	Bd 組

貧血	39%	27%	腹瀉	31%	38%
發熱	28%	14%	便秘	15%	27%
呼吸困難	28%	13%	周邊神經病變	9%	26%
高血壓	25%	9%	感覺異常	8%	16%
咳嗽	25%	14%	暈眩	8%	15%
上呼吸道感染	20%	15%	周邊感覺神經病變	6%	15%
支氣管炎	16%	9%			
肌肉痙攣	19%	6%			
頭痛	17%	10%			
嘔吐	14%	9%			

與 Bd 相比，Cd 組有較高的靜脈血栓栓塞不良事件發生率(Cd vs. Bd : 10.6% vs. 3.1%)；以及較低的二級(包含)以上周邊神經病變發生率(Cd vs. Bd : 6.0% vs. 32%)，其中基礎期即有周邊神經病變的病人中，Cd 與 Bd 發生二級(包含)以上周邊神經病變不良事件的比率分別為 7.5%與 38%，而基礎期未患有周邊神經病變的病人中，Cd 與 Bd 發生二級(包含)以上周邊神經病變不良事件的比率分別為 4.8%與 26%。因不良事件停止試驗藥品治療在 Cd 與 Bd 具有相似的比率，分別為 20%與 21%。因為不良事件降低劑量則分別為 23%與 48%，Bd 組降低劑量主要來自於神經病變相關的不良事件。

臨床專家認為多發性骨髓瘤的第二線及第三線治療取決於第一線治療的選擇。接受**bortezomib, thalidomide, dexamethasone**合併治療作為第一線的病人，第二線可能接受**lenalidomide, dexamethasone**合併治療。對於接受thalidomide(未合併蛋白酶體抑制劑)療程^e作為第一線治療的病人，後續治療包括Bd或Ld，通常Bd作為第二線與Ld作為第三線治療。臨床專家另指出一些病人有未滿足的需求，包括不適合現行第二線治療或在**bortezomib, thalidomide, dexamethasone**合併使用的誘導治療下疾病惡化。

ENDEAVOR試驗的開放性研究設計可能導致病人處置的差異，例如病人或醫師對於停止治療的決定，以及可能影響主觀結果的評估，如不良事件與生活品質。病人特性方面，納入試驗的病人(年齡中位數為65歲，47%小於65歲)一般比蘇格蘭大部分的多發性骨髓瘤病人年輕。2014年於蘇格蘭被診斷為多發性骨髓瘤的435位病人，70%至少65歲，43%至少75歲，診斷的年齡中位數介於70歲至74歲。樞紐試驗進行了年齡的次族群分析，但至少75歲的病人數量有限，約15%。約9成病人的ECOG PS為0或1分，這可能限制了其研究結果應用於較差PS的病人。另外，病人若有顯著的神經病變則被試驗排除，這會導致試驗結果應用於這些族群有限，尤其是安全性數據部分。而在事先定義的次族群分析方面，包括之

^e **Cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone** 合併治療；或 **melfalan, prednisolone, thalidomide** 合併治療。

前接受過的治療數量與是否接受過bortezomib治療，其分析結果與原來的分析結果大體上一致。

臨床專家表示實務上bortezomib給予皮下注射，大部分病人(年齡傾向大於試驗病人)會接受仿單外的劑量療程(例如每週一次1.3 mg/m²，給予4週，並停用1週；或每週一次1.5至1.6 mg/m²，給予2週，並停用1週)，直到達原劑量療程總劑量的八成左右。樞紐試驗原計畫所有病人均給予bortezomib核准劑量(每週兩次1.3 mg/m²，給予2週，並停用1週)，但試驗期間48%(218/456)接受bortezomib治療的病人因為不良事件降低劑量，其中62%(135/218)是因神經病變相關的事件。從核准劑量開始治療並在需要時降低劑量，病人可能可以接受到可耐受的理劑量，並且持續使用更長的時間，但這樣的研究設計可能導致與實務^f相比，bortezomib治療的不良事件發生率較高。

病人與臨床專業共同參與(Patient and Clinician Engagement, PACE)小組指出相對於Bd，Cd提供了增加OS與PFS的機會，並且又降低了周邊神經病變的比率。因為可延長疾病控制時間與降低周邊神經病變率，carfilzomib可明顯地改善病人的生活品質與生理症狀。另外，carfilzomib不良事件數據的不同讓需要個人化治療路徑的病人有更多的治療選擇。

參考品方面，復發及/或頑固性多發性骨髓瘤的治療是依據之前接受過的治療及其反應進行選擇。於第二線治療，Bd與Ld均有核准適應症，但SMC限用lenalidomide於之前接受過bortezomib治療且不適合thalidomide治療者；於第三線或更後線治療，則有數種治療可以選擇，例如Bd、Ld、pomalidomide，dexamethasone合併治療，或是panobinostat，bortezomib，dexamethasone合併治療。

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	multiple myeloma
Intervention	carfilzomib AND dexamethasone

^f 開始治療前可能因為病人特性而影響劑量選擇，例如年齡與虛弱程度；另外為降低毒性，實務上所有病人均給予bortezomib皮下注射，但試驗中有77%病人接受皮下注射。

Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	納入條件：隨機分派對照臨床試驗、系統性文獻回顧及統合分析研究。

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed/Embase等文獻資料庫，於2018年7月17日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

A. PubMed 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻126篇。經標題與摘要閱讀後得7篇臨床試驗文獻及1篇網絡統合分析文獻[§]。7篇臨床試驗中，2篇ENDEAVOR試驗設計與結果已於前述[1, 2]，以下摘錄第二次期中分析(2017年1月3日)的安全性結果。另5篇文獻則是將ENDEAVOR試驗依年齡、染色體核型風險、是否接受過ASCT治療、之前接受過的治療數量，以及復發時間進行次族群分析。

a. ENDEAVOR試驗之安全性結果(第二次期中分析)[2]

Cd組(n=463)的carfilzomib治療期間中位數為48週，Bd組(n=456)的bortezomib治療期間中位數為27週。三級或以上不良事件比率在Cd與Bd分別為81%及71%，嚴重不良事件比率則分別為59%及40%。導致治療停止最常見的不良事件在Cd組為心臟衰竭(2%，n=8)、射出分率(ejection fraction)降低(1%，n=5)、衰弱(1%，n=5)，與急性腎衰竭(1%，n=5)；在Bd組為周邊神經病變(5%，n=22)、感覺周邊神經病變(2%，n=7)、疲勞(1%，n=6)、呼吸困難(1%，n=6)，與腹瀉(1%，n=6)。而在二級或以上周邊神經病變不良事件在Cd與Bd分別有7%與35%。不論原因，在Cd組與Bd組各有32%與50%病人降低劑量。另外，Cd組有189位病人死亡，其中118位死於疾病惡化、30位的死亡與不良事件相關，以及41位死於其他或未知原因；Bd組則有209位病人死亡，其中130位死於疾病惡化、19位的死亡與不良事件相關，以及60位死於其他或未知原因。

b. ENDEAVOR試驗之次族群分析

染色體核型風險是事前定義的分析；年齡、是否接受過ASCT與復發時間皆為事後分析；而之前接受過的治療則未提及。相關結果如表三：

[§] 網絡統合分析結果已摘錄於107年2月完成之評估報告。

表三 PFS之次族群分析結果

治療組別	Cd	Bd	治療差異：HR (95% CI)
年齡 [10]			
< 65 歲	NE (n=223)	9.5 個月 (n=210)	0.58 (0.44 至 0.77)
65 至 74 歲	15.6 個月 (n=164)	9.5 個月 (n=189)	0.53 (0.38 至 0.73)
≥ 75 歲	18.7 個月 (n=77)	8.9 個月 (n=66)	0.38 (0.23 至 0.65)
染色體核型風險 [11]			
高風險	8.8 個月 (n=97)	6.0 個月 (n=113)	0.65 (0.45 至 0.92)
標準風險	NE (n=284)	10.2 個月 (n=291)	0.44 (0.33 至 0.58)
是否接受過ASCT [12]			
接受過ASCT	NE (n=266)	10.2 個月 (n=272)	0.61 (0.47 至 0.79)
未接受過ASCT	17.7 個月 (n=198)	8.5 個月 (n=193)	0.43 (0.32 至 0.59)
1RIT ¹	NE (n=123)	11.2 個月 (n=141)	0.46 (0.30 至 0.69)
之前接受過的治療 [13]			
接受過一種治療	22.2 個月 (n=232)	10.1 個月 (n=232)	0.45 (0.33 至 0.61)
接受過兩種以上治療	14.9 個月 (n=232)	8.4 個月 (n=233)	0.60 (0.47 至 0.78)
接受過bortezomib治療 ²	15.6 個月 (n=250)	8.1 個月 (n=252)	0.56 (0.44 至 0.73)
接受過lenalidomide治療 ³	12.9 個月 (n=177)	7.3 個月 (n=177)	0.69 (0.52 至 0.92)
復發時間 ⁴ [14]			
早期復發	13.9 個月 (n=123)	5.7 個月 (n=116)	0.60 (0.42 至 0.85)
晚期復發	22.2 個月 (n=335)	10.2 個月 (n=340)	0.49 (0.38 至 0.62)

¹ 接受第一線 ASCT 治療且疾病第一次復發。

² 基於我國健保給付與臨床實務，bortezomib 與其他藥品合併使用通常作為第一線治療，而次族群分析顯示接受過 bortezomib 第一線治療的病人族群中，Cd 與 Bd(作為第二線治療)的 PFS 中位數分別為 18.7 個月與 8.7 個月。

³ 基於我國健保給付與臨床實務，lenalidomide 與其他藥品合併使用通常作為第二線(包含)以上治療，而次族群分析顯示接受過 2 至 3 種治療(包含 lenalidomide)的病人族群中，Cd 與 Bd(作為第三或四線治療)的 PFS 中位數分別為 9.7 個月與 6.6 個月。

⁴ 早期復發定義為開始最近一次治療後一年內復發，晚期復發定義為開始最近一次治療後一年後復發。

B. EMBASE 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 589 篇。經標題與摘要閱讀去除重複之文獻，無合適

之文獻。

C. Cochrane 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻186篇。經標題與摘要閱讀去除重複之文獻，無合適之文獻。

(五) 建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

建議者依治療地位建議兩種健保給付規定：

- (1) 作為第二線(包含)以上治療：Kyprolis®與 dexamethasone 合併使用於先前接受過至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。每位病人限給付 12 個療程，每療程為 4 週。
- (2) 作為第三線(包含)以上治療：Kyprolis®與 dexamethasone 合併使用於先前接受過至少兩種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。每位病人限給付 10 個療程，每療程為 4 週。

2. 國外最新之給付規定

建議者指出韓國於 2018 年 2 月 5 日建議 CLd 與 Ld 使用於先前接受至少一種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。

3. 參考文獻

建議者提供3篇與本案藥品相關的文獻，為ENDEAVOR試驗及其次族群分析，已於前述。

(六) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織給付建議

pCODR 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 Cd 用於之前接受過 1 至 3 種治療並具有良好的日常體能狀態的復發多發性骨髓瘤病人。PBAC 基於臨床試驗數據支持 Cd 療效優於 Bd 而建議收載，但僅可用於第 100 條款下的特別安排[special arrangements under Section 100 (Efficient Funding of Chemotherapy Public and Private Hospital)]。NICE 則建議收載 Cd 用於治療之前只接受過一個治療(不包含 bortezomib)的多發性骨髓瘤成年病人，並且廠商需於 PAS 下提供折扣。

2. 臨床治療地位與療效參考品

(1) 臨床治療地位

本案藥品Kyprolis®(carfilzomib)申請給付之適應症內容是與dexamethasone併用，用於治療之前曾用過1到3種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。pCODR指出Cd與其他現行用於多發性骨髓瘤治療的使用順序尚未知。PBAC認為Bd可第一次使用於復發性或頑固性多發性骨髓瘤；或是可作為部分第一線治療後，並於疾病惡化時的重新治療；而Cd在以上兩種情境下皆可能取代Bd。英國NICE將Cd視為第二線治療。

(2) 療效參考品

考量直接比較試驗結果，合適之療效參考品為Bd，但bortezomib與其他藥品合併使用通常作為第一線治療。若考量我國收載情形與臨床現況，可能合適之療效參考品為Ld或是合併治療。

3. 臨床相對療效實證與安全性

(1) 相對療效

ENDEAVOR試驗中，與Bd相比，Cd在PFS具有統計上顯著改善(HR=0.53，95%CI: 0.44至0.65， $p<0.0001$)，PFS中位數在Cd與Bd分別為18.7個月與9.4個月；OS中位數於Cd與Bd則分別為47.6個月及40.0個月(HR=0.79，95% CI: 0.65至0.96，單側 p 值=0.01)。

(2) 安全性

ENDEAVOR之第二次期中分析顯示三級或以上不良事件比率在Cd與Bd分別為81%及71%，嚴重不良事件比率則分別為59%及40%。與Bd相比，Cd有較低的周邊神經病變不良事件；但有較高比率的病人發生心臟毒性問題。

4. 醫療倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大pCODR評估報告中的病人意見以及蘇格蘭SMC評估報告中的臨床專業共同參與(PACE)小組意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一)、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 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 3 月 30 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月、2017 年 7 月及 2018 年 3 月各公告一份醫療科技評估報告。
NICE (英國)	於 2017 年 7 月 19 日公告 (TA457)。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭): 於 2017 年 8 月 7 日公告一份醫療科技評估報告 (1242/17)。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [3]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 於 2016 年 9 月 9 日公布一份評估報告，建議在成本效益程度改善至可接受的情況之下，給付 carfilzomib (以下簡稱 C) 合併 dexamethasone (以下簡稱 d) 於過去曾經接受過 1 至 3 種治療，且治療當時身體狀況良好 (good performance status) 之復發型多發性骨髓瘤患者。

委員會之建議乃基於與 bortezomib (以下簡稱 B) 合併 dexamethasone 相較，Cd 療法已被證實較具有臨床效益，前者可將患者之無疾病惡化存活中位數 (median progression free survival, median PFS) 延長 9.3 個月 (18.7 月 vs. 9.4 月)，整體存活率 (overall survival, OS) 的資料雖尚不完整，但亦呈現改善的趨勢，同時亦可維持患者之生活品質 (quality of life, QoL)。但 pERC 亦提醒，依據申請價格，Cd 療法與 Bd 療法相比，不認為具有成本效益。

pCDOR 之經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 針對復發型多發性骨髓瘤且先前曾接受過 1 至 3 種治療之患者，比較 Cd 與 Bd 兩種療法，進行成本效益 (cost-effectiveness) 及成本效用 (cost-utility) 分析，其中，成本、臨床

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

效益及藥品費用如下所述：

- (1) 成本：包含藥品取得成本、後續治療成本、藥品行政成本、監測成本、副作用管理成本以及緩和醫療成本。
- (2) 臨床效益：臨床試驗 ENDEAVOR 期間之整體存活率 (OS)、疾病無惡化存活率，以及外推後超過試驗期之 OS 與 PFS。除此之外，其他臨床效益尚包含停止治療時間、副作用、因後續治療產生之副作用。
- (3) carfilzomib 藥品費用：
 - A. 建議零售價為每瓶 1533.33 加幣/60mg。本品以靜脈注射給藥，每療程 4 週 (28 日)，第 1、2、8、9、15、16 天給藥。
 - B. 第一個療程中，第一週 (第 1、2 天) 本品建議劑量為 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，第二至三週若患者可耐受則增加至 $56\text{mg}/\text{m}^2$ (第 8、9、15、16 天)；自第二個療程起，本品建議劑量為 $56\text{mg}/\text{m}^2$ (第 1、2、8、9、15、16 天給藥)。
 - C. 第一個療程中，每 28 天本品藥費為 11,466.84 加幣，若不考慮開瓶共用，則為 15,330.00 加幣。自第二個療程起，每 28 天本品藥費為 14,594.16 加幣，若不考慮開瓶共用，則為 18,396.00 加幣。
- (4) bortezomib 藥品費用：
 - A. 一般零售價為每瓶 1,402.42 加幣/3.5mg。每療程 21 天，第 1、4、8、11 天給藥，建議劑量 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 。
 - B. 每 28 天藥品費用為 4,722.82 加幣。
- (5) dexamethasone 藥品費用：
 - A. 每錠 4mg，價格為 0.3046 加幣。
 - B. 與 bortezomib 併用時，每 28 天藥品費用為 16.2456 加幣。
 - C. 與 carfilzomib 併用時，每 28 天藥品費用為 12.18 加幣。

pERC 考慮到 EGP 提及的經濟評估模型參數之不確定性，並同意模型中對 ICER 值 (Incremental cost-effectiveness ratio) 影響最大之參數為評估時間。臨床指導小組 (Clinical Guidance Panel, CGP) 指出，復發型多發性骨髓瘤的患者確診年齡中位數為 70 歲，且多數在進行以 carfilzomib 為基礎的治療前已接受過數種治療，故申請者提供之模型中設定 20 年的評估區間是不恰當的，故同意 EGP 改以 10 年之評估區間重新進行評估。此外，效用值 (utility) 及 bortezomib 使用頻率亦會影響 ICER 值。CGP 指出，申請者提出之評估模型中，基本案例

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(base-case) 採用經校正後的文獻效用值進行評估，但一般而言，此數值高於這類患者之效用期望值，此外，CGP 亦確認臨床實務上，bortezomib 乃每週給藥一次而非兩次，故 pERC 同意 EGP 改採用來自臨床試驗之效用值，bortezomib 亦改以每週給藥一次之方式重新進行評估；此外，EGP 重新評估時亦同時考慮後續治療所花費的時間及以外推方式得到的整體存活率。

申請者提供之評估結果中，基本案例之 ICER 值為 192,997 加幣/QALY，EGP 重新評估後，ICER 值範圍在 261,648 加幣/QALY 至 294,931 加幣/QALY 間，故 pERC 認為，不論由前述哪個結果來看，Cd 療法與 Bd 療法相比是不符合成本效益的。

財務衝擊分析 (Budget impact analysis) 部分，影響最大的因子包含治療時間、不適合移植患者的治療途徑、適用患者數以及市占率。整體而言，pERC 同意，由於藥品費用高昂、使用患者人數多，以及患者將治療至疾病惡化或不耐受為止故治療時間長度不確定，這些因素皆使得給付 Cd 治療將導致可觀的財務影響。

2. PBAC (澳洲) [4,5,6]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2016 年 11 月公布一份評估報告，該份報告中有兩種申請情境，一為只收載 Cd，二為同時收載 CLd (L 為 lenalidomide 之簡稱) 及 Cd 治療復發型多發性骨髓瘤，基於過高且不確定之遞增成本效果比值 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，建議不收載。

申請者提出兩個成本效用分析 (cost-utility analysis)，分別為 Cd vs. Bd，及 CLd vs. Ld，使用的方法為決策分析模型 (decision analytic model)，模型中將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (progression free)、疾病惡化後存活期 (progressed disease) 以及死亡 (dead) 三個階段，評估期為 15 年，循環週期為 28 天並進行校正 (half-cycle correction)，主要結果為人年 (LYs) 及品質人年 (QALYs)，疾病無惡化存活期之效用 (utility) 假設為 0.81，疾病惡化後存活期之效用則假設為 0.64，以分段存活方法 (partitioned survival method) 估算三個階段之間的轉移機率，不計算疾病惡化後之費用。不論是 Cd vs. Bd 或者 Cd vs. CLd 均採用相同的經濟模型，僅輸入的參數不同，前者之參數主要來自 ENDEAVOR 試驗，後者之參數主要來自 ASPIRE 試驗。

由於復發型多發性骨髓瘤患者可能有初次 (initial) 及再次 (subsequent) 復發的情形，復發後可能會進行二線以上的治療，經濟評估次委員會 (Economic Sub Committee, ESC) 認為廠商提出的模型無法充分反映復發型多發性骨髓瘤的進展

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

情形、可能被取代的治療方式以及疾病惡化後的治療費用；其次，若同時給付 Cd 及 CLd 時，符合條件的患者中，無法耐受 lenalidomide 或使用 lenalidomide 後復發者才會選擇使用 Cd，故 ESC 認為將 Cd vs. Bd 和 CLd vs. Cd 以兩個獨立的模型進行估算並不合適，建議應同時放在一個模型中進行評估；此外，考慮病人的年齡以及適合移植的病人是在進行幹細胞移植後復發，不適合移植的病人乃在接受治療後復發，ESC 認為廠商提出之模型採用 15 年評估期並不合理而建議應以 10 年進行評估，若改以 10 年進行評估，則 ICER 值將增加。PBAC 雖認為 15 年評估期是合理的，但也同意 ESC 的觀點，認為評估期的若縮短至 10 年將使得 ICER 值顯著增加。

PBAC 認為由於臨床試驗數據尚不成熟亦無顯著差異，故 carfilzomib 對於患者整體存活率之延長程度尚不確定，同時認為當模型評估期間為 15 年，同時假設評估期間之整體存活率具長期效應時，將增加此種不確定性，並認為 10 年的評估期較為合理。

PBAC 認為申請者提出之情境一分析基本案例結果中，Cd vs. Bd 的 ICER 值為 45,000-75,000 澳幣/QALY，此數值極有可能低估。若依據 ESC 的建議，將評估期改為 10 年，則 ICER 值將增加為 75,000~105,000 澳幣/QALY。敏感度分析的結果則顯示，ICER 值對於外推整體存活率、效用值以及後期部分療程不計算 carfilzomib 費用最為敏感，敏感度分析的結果為 ICER 值介於 75,000~105,000 澳幣/QALY 至超過 200,000 澳幣/QALY。其他在評估時之不確定性，包含三階段模型之影響及整體存活率之長期效應，由於需要改變模型結構故無法測試。PBAC 認為，申請者提出之成本效用基本案例之 ICER 值具有高度不確定性，且有低估的可能性。

PBAC 於 2017 年 7 月，再次公告一份評估報告，廠商申請收載 Cd 於先前接受過一種以上治療之復發或難治型多發性骨髓瘤患者，最後 PBAC 基於更新後之臨床試驗數據顯示使用 Cd 治療之患者其整體存活期顯著較 Bd 佳，證實 Cd 之療效顯著優於 Bd，且對於前一次申請時經濟評估部分之考量亦有處理，故 PBAC 建議只有在 Section 100--Efficient Funding of Chemotherapy Public and Private Hospital 計畫之下進行特殊安排才收載 carfilzomib。

申請者此次提出之成本效用分析乃採用前次申請之模型架構，但使用的臨床試驗數據更新為 2016 年 3 月之資料，雖然該試驗於 2017 年 1 月 3 日有再次更新之數據，但因僅有摘要值 (summary data) 故申請者並未使用，除了更新臨床試驗數據外，申請者亦將疾病無惡化存活期之效用值 (utility) 修改為 0.75 (來自 ENDEAVOR 臨床試驗)，評估期亦由前次的 15 年縮短為 10 年，此外並修改部分參數，但因資料保密故無法得知細部情形。依據更新後數據估算出之 ICER 值介於 45,000 澳幣/QALY 與 75,000 澳幣/QALY 間，與 PSCR 使用 2017 年 1 月 3 日之臨床試驗數據估算出之 ICER 值是相近的。敏感度分析的結果顯示，ICER 值對於 carfilzomib

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥費以及評估期長度敏感，但對於疾病惡化期之效用值則較不敏感；此外，由於 carfilzomib 藥費可能低估以及存活資料外推後結果較偏袒 carfilzomib，皆可能使得此 ICER 值有低估的情形發生。PBAC 認為本次評估之 ICER 值是具有成本效益的，但建議應降價以使 ICER 值維持在 45,000 澳幣/QALY 與 75,000 澳幣/QALY 間。2017 年 7 月之評估報告中建議收載 carfilzomib 30mg 及 60mg 兩種規格。PBAC 另於 2018 年 3 月公告一份評估報告，建議收載 10mg 規格。

3. NICE (英國) [8]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2017 年 7 月 19 日公布一份評估報告 (TA457)，建議在同時符合下述兩條件的情況下，給付本品 (以下簡稱 C) 合併 dexamethasone (以下簡稱 d) 用於治療成人多發性骨髓瘤之二線治療藥品：

- 患者過去曾進行過一種治療 (不包含 bortezomib)
- 廠商於可近性方案 (patient access scheme) 下提供 carfilzomib 藥價折扣

此項建議不打算影響報告公布前已使用本品之治療，對於已經使用其他方式治療之患者，除非醫師建議停止，否則持續治療不需改變。

Cd 治療用於二線之比較品為 bortezomib 合併 dexamethasone (以下簡稱 Bd)，主要數據來自臨床試驗 ENDEAVOR。廠商以 Cox proportional hazards model 進行調整，以期能在患者基本特性 (basic characteristics) 相同的情況下進行效益評估。由於試驗中存活率資料尚不成熟，故申請者嘗試以不同的母數分布模型外推長期存活率，以期估算出儘量正確的成本效益結果。不同的分布模型對於估算之 ICER 值結果影響甚大。在 ENDEAVOR 試驗提供更新的整體存活率數據後，委員會接受，在評估 Cd 與 Bd 於二線用藥之成本效益時，以 Weibull 分布外推存活率最佳，最有可能的 ICER 估算值是 27,629 英鎊/QALY，對 NHS 而言具有成本效益。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [9]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2017 年 8 月 7 日公告一份評估報告 (1242/17)，建議於用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 下以改善成本效益，給付 Cd 於至少接受過一種治療之成人多發性骨髓瘤。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品 (carfilzomib) 被歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency) 指定為孤兒藥，並符合 SMC 孤兒藥標準，由於 carfilzomib 屬於孤兒藥，故 SMC 可接受其經濟評估結果具較大之不確定性。

申請者提出一項成本效用分析 (cost-utility analysis)，針對接受過至少一種以上治療的成人復發性骨髓瘤患者，比較接受 Cd 或 Bd 治療之成本效用。使用的方法為分段存活模型 (partitioned survival model)，模型中將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (PFS)、疾病惡化後存活期 (progressed disease, PD) 以及死亡 (dead) 三個階段，評估期為 30 年。臨床資料藉由 ENDEAVOUR 試驗更新後之 (cut-off 3rd March 2016) PFS 及 OS 曲線配適 (fitting) 得到，並假設患者皆 65 歲 (與臨床試驗相同)。醫療成本包含藥物取得成本 (acquisition cost)、行政成本 (administration cost)、副作用治療成本 (treatment of adverse events) 以及監測成本 (monitoring cost)。申請者並提交一份用藥可近性方案 (Patient access scheme, PAS)，經 PASAG (Patient Access Scheme Assessment Group) 評估後認為可接受，此外申請者亦同時將 Bortezomib 的用藥可近性方案納入分析中。

在用藥可近性方案 (PAS) 之下，基本案例之 ICER 值為 33,522 英鎊/QALY，先前僅接受過一種治療患者之 ICER 值則為 24,820 英鎊/QALY。在 PAS 之下並進行多項敏感度分析，包含調整評估期 (25、20、15 年)、bortezomib 行政成本 (administration cost)、bortezomib 費用、Bd 治療之療程數或劑量、用以估算 PFS 及 OS 之相對風險比值 (hazard ratio, HR)，結果顯示 ICER 值介於 30,848 至 50,152 英鎊/QALY 之間。

5. 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)、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：relapsed multiple myeloma 排除條件：無
-------------------	--

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Intervention	carfilzomib AND dexamethasone
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis ; cost-utility analysis ; cost-benefit analysis ; cost-minimization analysis ; cost-consequence analysis ; cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 7 月 30 日，以 (relapsed multiple myeloma 等) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 Pubmed、Embase 及 Cochrane Library 等文獻資料庫，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，若為相同主題且為同一作者群但於研討會或期刊發表之文獻則僅保留於期刊發表之文章，發現與本品此次申請的建議給付條件相關且比較品亦一致之經濟評估研究共 2 篇。

A. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in United States.[15]

本文第一作者及通訊作者皆曾擔任本藥商之諮詢委員並接受報酬。

本研究使用 ENDEAVOR 試驗結果評估 carfilzomib (56mg/m²) 合併 dexamethasone (以下簡稱 Cd56) 與 bortezomib 合併 dexamethasone (以下簡稱 Bd) 治療復發/難治型多發性骨髓瘤 (relapsed/refractory multiple myeloma, 以下簡稱 R/RMM) 之經濟價值。

作者使用分段存活模型 (partitioned survival model) 估算疾病無惡化存活、整體存活及終身直接成本並進行成本效益分析。作者以 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 與 ENDEAVOR 試驗個案進行配對後進行存活資料之外推。效用值來自文獻以及 ENDEAVOR 試驗患者回報之生活品質，藉此以人年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(life-years, LYs) 估算經健康生活品質校正人年 (quality-adjusted life-years, QALYs)。

該模型預測，與 Bd 治療相比，以 Cd 治療平均可增加 1.66LYs 及 1.50QALYs，同時增加 182,699 元之費用，故 ICER 值為 121,828 美元/QALY。對於之前接受過一種治療的患者，ICER 值為 114,793 美元/QALY；對於未接受移植的患者，ICER 值為 99,263 美元/QALY；若 bortezomib 價格減少至 85%，則 ICER 值低於 150,000 美元/QALY。

在願付費閾值(willingness-to-pay)為 150,000 美元/QALY 的條件下，以 Cd56 治療復發/難治型多發性骨髓瘤符合成本效益。模型中使用臨床試驗資料可能限制該模型之普遍性，但 SEER 資料的使用可能減少此影響。次族群分析結果下，Cd56 治療仍具有其特殊價值，即使在比較品 (bortezomib) 降價的情況下，Cd56 治療仍符合成本效益。

B. Economic evaluation of carfilzomib + dexamethasone (Cd) vs bortezomib + dexamethasone (Bd) in relapse or refractory multiple myeloma (R/RMM). [16]

本文為研討會之摘要，作者皆曾擔任本藥商之顧問或為員工。

本文由美國付費者觀點，以 ENDEAVOR 試驗資料及 SEER 長期整體存活資料評估 Cd 與 Bd 治療復發性/難治型多發性骨髓瘤患者之成本效益。作者使用分段存活模型將患者之疾病分為疾病無惡化 (progression-free, PF)、疾病惡化後 (post-progression, PP) 以及死亡三個階段，評估期為 30 年。PFS 部分以 log-logistic 分布曲線進行配適，為了估算對於整體存活率之效益並將治療效益納入模型中，作者使用與時間相依多變項半母數 Cox 迴歸分析 (time-dependent multiple semiparametric Cox regression analyses) 調整基本變項，並以該模型估算 Cd 相對於 Bd 患者，0-12 個月內以及超過 12 個月之相對風險比值 (HR)，進一步估算 Cd 治療之整體存活率曲線。超過 36 個月之整體存活率則以 SEER 資料外推。作者將 SEER 註冊資料與 ENDEAVOR 試驗患者進行配對，並假設其可代表 Bd 治療患者之存活率，再以 Weibull 分布外推存活率。為了外推 Cd 治療患者超過 36 個月以上之存活率，作者採用治療效益 (整體存活情形) 進行模式化。

作者同時考慮 ENDEAVOR 試驗任一組中，grade \geq 3 且發生率大於或等於 2% 之副作用。效用值則是參考文獻以及 ENDEAVOR 試驗中患者疾病惡化後治療對於生活品質之改善程度。成本包含藥品成本、行政成本、監測成本、副作用管理成本以及後續治療成本。基本案例分析採用 2016 年 3 月更新之整體存活率資料，成本與效益之年折扣率皆假設為 3%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

基本案例分析之結果顯示，與Bd相比，以Cd治療可增加患者1.854人年(LY)及1.654經生活品質校正後人年(QALY)，費用部分亦增加227,703美元，ICER值為137,660美元/QALY。在美國一般可接受的願付費閾值為150,000美元/QALY以及300,000美元/QALY的情況下，與Bd相比，以Cd治療之成本效益值乃在可接受的範圍內。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料。

無。

(二)、核價參考品之建議

建議者申請將本品合併 dexamethasone 之二合一療法 (Cd) 納入健保給付作為二線以上或三線以上之治療選項。目前健保給付規定中，針對復發型多發性骨髓瘤患者之二線治療為 lenalidomide 合併 dexamethasone (Ld)，或者以 bortezomib 合併 dexamethasone (Bd) 再次治療，但臨床上以 Ld 為主要之二線治療藥品；三線以上主要治療藥品則為 pomalidomide 合併 dexamethasone (Pd)；故查驗中心建議將目前已給付之 Ld 及 Pd 作為二線以上治療之核價參考品；將 Pd 作為三線以上治療之核價參考品。

(三)、財務影響

依據本案建議者提供之財務影響評估報告，若依其建議給付條件、建議價格及償還比率，收載 carfilzomib (Kyprolis) 合併 dexamethasone 治療復發型多發性骨髓瘤之財務影響如下：

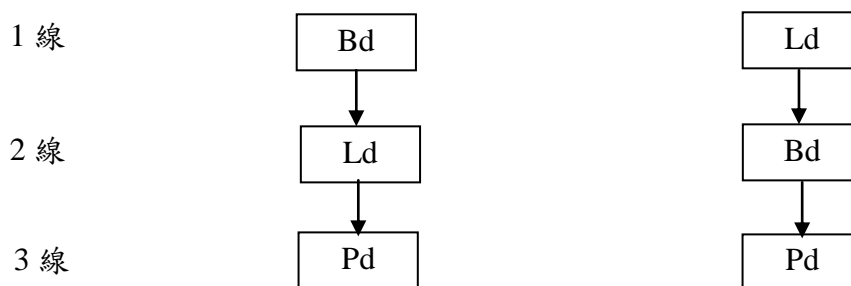
- 建議一：Cd 作為二線以上治療組合，最多給付 12 個療程。未來第一年將增加健保支出約 6,200 萬元，至第五年將增加約 2.09 億元。建議者並進行敏感度分析，以臨床試驗中的相對劑量強度 (RDI) 進行劑量調整後之財務影響結果，由於建議者僅提供還款後之財務影響結果，因涉及廠商商業機密，故不於此呈現。
- 建議二：Cd 作為三線以上治療組合，最多給付 10 個療程。未來第一年將增加健保支出約 1.34 億元，至第五年將增加約 2.25 億元。建議者並進行敏感度分析，以臨床試驗中的相對劑量強度 (RDI) 進行劑量調整後之財務影響結果，由於建議者僅提供還款後之財務影響結果，因涉及廠商商業機密，故不於此呈現。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

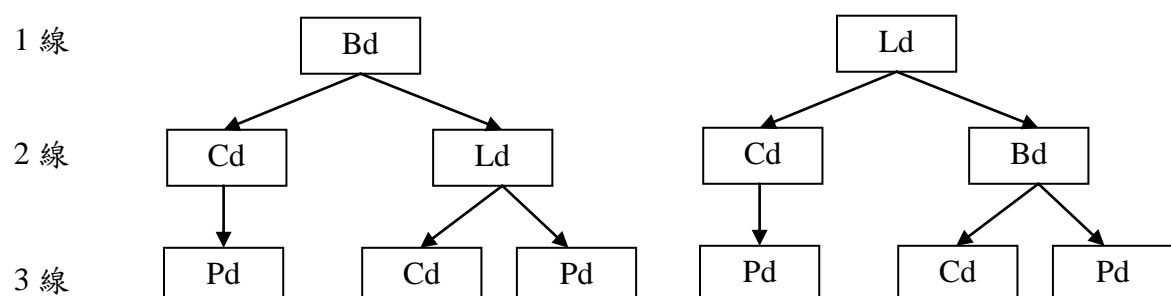
建議者之財務影響評估報告之主要假設及理由如後：

1. 多發性骨髓瘤患者人數：建議者以 2012 至 2014 年癌症登記資料，採複合成長率推估未來五年多發性骨髓瘤患者人數，第一年約 590 人，至第五年約 620 人。
2. 接受一線治療比率：建議者假設新診斷病人中有 90% 患者接受一線治療。
3. 復發率：建議者分析 2010 至 2012 年健保資料庫，定義接受過一線治療後有換藥之比率為復發率（約 40%）。
4. 接受二線治療比率：建議者假設復發之患者全數接受二線治療（100%），估算未來接受二線治療患者人數，第一年約 210 人，至第五年約 220 人。
5. 疾病惡化比率：建議者假設接受二線治療後有 70% 患者接受三線治療，據此預估未來接受三線治療患者人數，第一年約 150 人，第五年約 160 人。接受三線治療患者中，有 50% 患者接受四線治療，且新發生患者將於同一年接受一線至三線治療。
6. 二線以上可能用藥流程：建議者假設原情境及新情境之臨床用藥流程如下圖所示，僅估算至第三線治療部分，不考慮第四線治療：

原情境

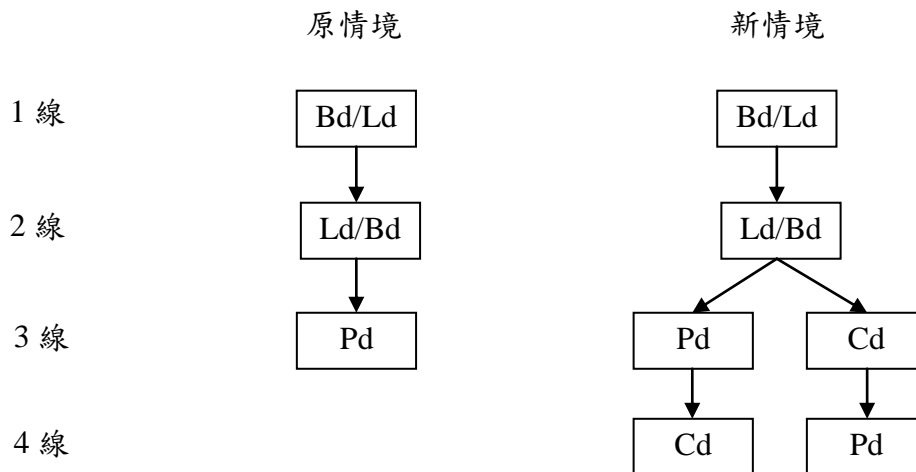


新情境



財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

7. 三線以上可能用藥流程：建議者假設如後圖所示：



8. 原情境市占率：建議者假設，原情境下（目前狀態），第一線使用 Bd 治療的患者比例高於 Ld 治療患者。
9. 新情境市占率（二線以上治療）：建議者假設，若 Cd 納入健保給付至二線以上治療，則新情境下，第一線以 Bd 治療患者比例高於使用 Ld 治療者(70% vs. 30%)；以 Bd 做一線治療的患者中，可能以 Cd 或 Ld 進行二線治療，且前者所占比例將逐年增加（第一年約 15%，第五年約 30%）；以 Ld 進行一線治療的患者，二線可能以 Cd 或 Bd 治療，且前者所占比例將逐年增加（第一年約 50%，第五年約 70%）。不論以 Ld 或 Bd 進行二線治療的患者，皆可能以 Cd 或 Pd 進行三線治療，且前者所佔比例將逐年增加（第一年約 50%，第五年約 85%）。
10. 新情境市占率（三線以上治療）：建議者假設，若 Cd 納入健保給付至三線以上治療，則新情境下，患者使用 Cd 或 Pd 進行三線治療時，前者所佔之比率將自第一年的 50% 逐年增加至第五年的 85%。
11. 醫療花費：建議者僅考慮藥品費用，不考慮其他費用。
12. 每療程費用：由於併用之 dexamethasone 藥品單價低（建議者假設 1.5 元 /0.5mg），對於計算療程藥費影響不大，故未納入分析。在藥品費用部分：
- (1) Bortezomib：每三週一個療程，每療程注射 4 天（第 1、4、8、11 天），每次注射劑量為 1.3mg/m²，體表面積以 1.6m² 計算，每人每天最多注射一瓶（3.5mg），以健保支付價 36,914 元計算，最多給付 8 個療程，每療程藥費約 14.8 萬元。需經事前申請，每次申請 4 個療程。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (2) Lenalidomide：每四週一個療程，每療程連續服用 21 天，每天服用一顆，每顆 25mg，健保支付價 5,399 元，最多給付 18 個療程，每療程藥費約 11.3 萬元。需經事前申請，每次申請 4 個療程。
- (3) Pomalidomide：每四週一個療程，每療程連續服用 21 天，每天服用一顆，每顆 4mg，健保支付價 9,268 元，最多給付 6 個療程，每療程藥費約 19.5 萬元。需經事前申請，每次申請 3 個療程。
- (4) Carfilzomib：每四週一個療程，每療程注射六天（第 1、2、8、9、15、16 天），第一個療程的前兩天注射劑量為 $20\text{mg}/\text{m}^2$ ，其餘使用劑量為 $56\text{mg}/\text{m}^2$ ，體表面積以 1.6m^2 計算，以每瓶 30mg 及 60mg 兩種規格之建議價計算，若給付於 2 線以上治療，建議最多給付 12 個療程，若給付於 3 線以上治療則建議最多給付 10 個療程。
13. 平均用藥時間、停藥率及藥費：Kd、Ld 治療部分，建議者採用臨床試驗 ENDEAVOR 及 ASPIRE 之個別患者試驗資料，估算各治療組合之用藥期間中位數，Pd 則以 MM-003 試驗之無惡化存活中位數進行估算。建議者假設患者之用藥時間服從指數分配，據此估算出平均用藥時間及停藥率，並假設每 28 天為一個週期，進一步估算患者每週期之用藥機率。由於目前已給付之藥品皆須事前審查，故建議者假設患者於該次審查通過後之治療期間，可能已發生惡化但未察覺而繼續治療，故採階梯式曲線遞減方式，假設首次審查後前 4 個週期內，第二次審查起，審查通過後的每 3 個週期內，患者之用藥機率皆相同，以估算每個週期的藥費。
14. 敏感度分析：建議者分別以臨床試驗中（ASPIRE、ENDEAVOR、MM-003）各治療組合的相對劑量強度（RDI，%）進行劑量調整，以此進行敏感度分析。

查驗中心對於建議者所做的財務影響評估分析評論如後：

1. 在多發性骨髓瘤新發人數估算部分，建議者僅使用 3 年之癌症登記資料（2012 至 2014）進行人數估算，因 2015 年之癌症登記資料已經發佈，建議更新至最新年度之資料。
2. 接受一線治療比率、疾病惡化比率及市占率部分，由於建議者未說明其假設之根據，故無法驗證是否合理。
3. 可能用藥流程：依據目前健保藥品給付規定，Ld 治療僅給付於二線以上治療，故建議者假設 Ld 可用於一線治療並不符合目前給付之現況，且建議者僅估算至三線治療而忽略四線治療費用。此外，依據建議者建議之健保給付

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

規定，同時參考臨床專家意見，若未來 Cd 納入健保後，二線以上治療順序有下列幾種可能情形：

- (1) Ld→Pd→Cd。
 - (2) Ld→Cd→Pd。
 - (3) Cd→Ld→Pd。
4. 接受二線以上治療患者數：建議者假設各年度新發生患者皆於同一年度接受二線或三線以上治療，且未說明理由。考慮到患者接受治療需要時間，且治療後亦可能有一段無惡化期，故以建議者之假設估算時，在各年度接受各線治療之患者人數之估算可能有所偏誤。
 5. 藥費估算：建議者假設用藥時間服從指數分配並以階梯式曲線遞減方式估算藥費，但估算過程中，假設 Cd、Ld 治療的前 4 個週期內每週期用藥機率及藥費相同，但後續部分則假設每 3 個週期內每週期藥費相同，此假設與事前申請以 4 個療程為單位之規定不符，亦未說明如此假設之理由。針對 Pd 治療之藥費估算亦有同樣狀況。
 6. Pd 及 Cd 每療程費用：建議者在兩種給付情境下（二線以上/三線以上），使用之 Pd 及 Cd 每療程費用不同。建議者之申請文件中提及，前述藥品每療程費用於兩種給付情境下皆相同，但建議者實際進行估算時，在給付 Cd 於三線以上治療之情境下，Cd 及 Pd 之每療程費用皆二線以上治療之情境低，且未說明原因，有誤植之虞。
 7. 敏感度分析：建議者以各藥品之相對劑量強度（RDI）進行劑量調整。參考健保署 2018 年 8 月份之給付藥價，雖然 lenalidomide、bortezomib 自 2018 年 2 月起，健保署已給付單價較低之學名藥，但由於時間尚短，目前尚無法獲得充分之健保申報資料進行分析，而 lenalidomide 之 10、15、25mg 規格原廠藥價皆相同，僅 5mg 規格之價格較低，pomalidomide 之 1、2、3、4mg 規格之藥價皆相同，而靜脈注射劑型之 bortezomib 及 carfilzomib，由於不考慮開瓶共用，即使患者單次注射量少於一瓶，仍需以一瓶之藥價計算，故即使患者之劑量減少，對財務之影響應有限；由於建議者未提供詳細估算方法及過程，在調整劑量時是否考量到前述情形亦不可得知，故無法進行驗證。

查驗中心更新建議者使用之癌症登記資料(2012 至 2015 年) [17] 中多發性骨髓瘤新發生患者人數以中推計數估算 2016 至 2023 年新發生之多發性骨髓瘤人數，2019 年新發生患者數約 710 人，至 2023 年約 830 人。參考國內文獻[18]及臨床專家意見，多發性骨髓瘤患者約有 40-50% 復發，且在進行一線治療後平均約 2 年會復發，考慮進行第一線治療之時間後，查驗中心假設第一年新發生之患

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

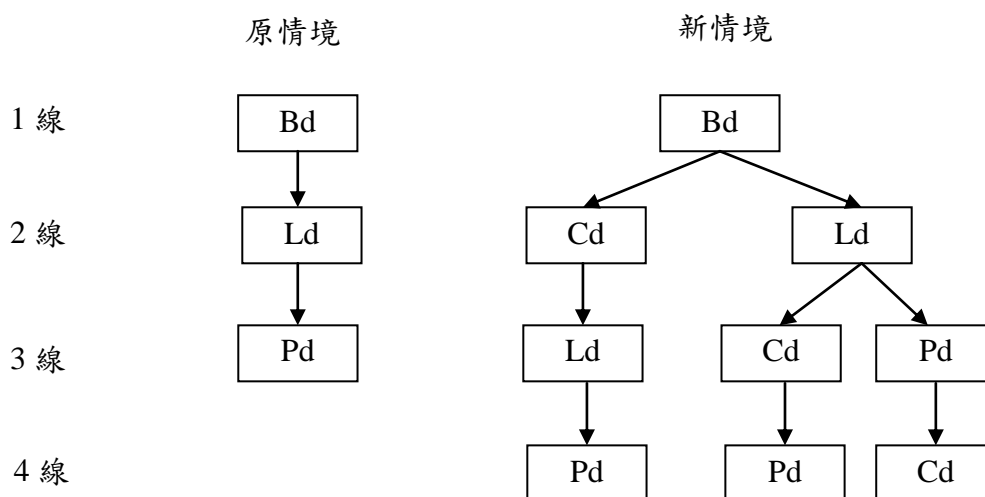
者將於第四年接受第二線治療，則健保給付後，未來第一年可能接受第二線治療之復發患者人數，第一年約 290 人，至第五年約 340 人。

參考臨床專家意見，接受第二線治療的病人約有 70% 會以 lenalidomide 治療，故本報告以大多數患者之用藥情形進行本次評估，亦即假設目前多發性骨髓瘤患者皆使用 Bd 作為一線治療藥物，以 Ld 作為二線治療藥物，以 Pd 作為三線治療藥物。

在接受一線治療比率部分，本報告假設所有患者皆接受一線治療（100%），且患者復發後皆接受後續治療。在復發率及疾病惡化率部分則依建議者假設。費用部分，藥品費用部分由於不論新舊情境下，皆合併使用 dexamethasone，因其價格低廉，故本報告參考建議者假設，不計算該藥品之費用。各治療組合之每療程藥品費用皆參考建議者假設。

健保給付 Cd 於二線以上治療

- (1) 建議者申請之第一種給付建議為健保給付 Cd 於二線以上治療，最多給付 12 個療程。本報告參考臨床專家意見，假設未來健保給付後，可能之治療流程如下圖所示：



- (2) 市占率：依建議者假設。二線治療可能使用 Cd 或 Ld（前者第一年約 15%，第五年約 30%）；以 Ld 進行二線治療之患者中，三線治療可能使用 Cd 或 Pd（前者第一年約 50%，第五年約 85%）。
- (3) 每療程繼續用藥機率及藥費估算：本報告參考建議者財務評估報告提供之 Cd、Ld 用藥時間中位數及 Pd 無惡化存活中位數，並以指數模型估算每療程繼續用藥機率，同時參考建議者假設，患者於該次審查通過後之治療期間，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

可能已發生惡化但未察覺而繼續治療，採階梯式曲線遞減方式，假設每次審查後 4 個療程內，每療程治療機率相同，並進行藥費之估算；最大療程數則參考健保藥品給付規定之上限，Ld 為 18 個療程，Pd 為 6 個療程，Cd 則為建議者建議之 12 個療程。

- (4) 盛行患者治療費用：本報告假設過去使用 Pd 作為三線治療之盛行患者，若健保收載 Cd 於二線以上治療，將申請 Cd 作為四線治療藥品。
- (5) 未來五年接受本品治療患者數（以進行第 1 個療程之年度計算）：二線治療部分：第一年約 40 人，至第五年約 100 人；三線治療部分：第一年約 100 人，至第五年約 140 人；四線治療部分：第一年約 140 人（含盛行患者），至第五年約 10 人。
- (6) 本品年度藥費(還款前)：第一年約 4.92 億元，第五年約 5.98 億元。
- (7) 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 1.39 億元，第五年約 1.50 億元。
- (8) 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 3.53 億元，第五年約 4.48 億元。
- (9) 敏感度分析一：
 - A. 假設接受第一線治療比例約 92%(參考 2012 至 2015 年癌症登記報告平均接受治療比例)。
 - B. 本品年度藥費(還款前)：第一年約 4.52 億元，第五年約 5.48 億元。
 - C. 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 1.28 億元，第五年約 1.37 億元。
 - D. 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 3.24 億元，第五年約 4.11 億元。
- (10) 敏感度分析二：
 - A. 以無惡化存活率 (progression free survival, PFS) 估算每療程繼續用藥機率及藥費，假設每次審查通過後之 4 個/3 個療程內，每療程治療機率相同，並進行藥費之估算。Cd 治療採 ENDEAVOR 臨床試驗數據（二線、三線以上 PFS）[13]；Ld 治療採 ASPIRE 臨床試驗數據（二線、三線以上 PFS）[19]；Pd 治療採 MM-001 臨床試驗數據（三線以上）[20]。
 - B. 本品年度藥費(還款前)：第一年約 5.51 億元，第五年約 6.62 億元。
 - C. 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 1.48 億元，第五年約 1.69 億元。
 - D. 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 4.03 億元，第五年約 4.94 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

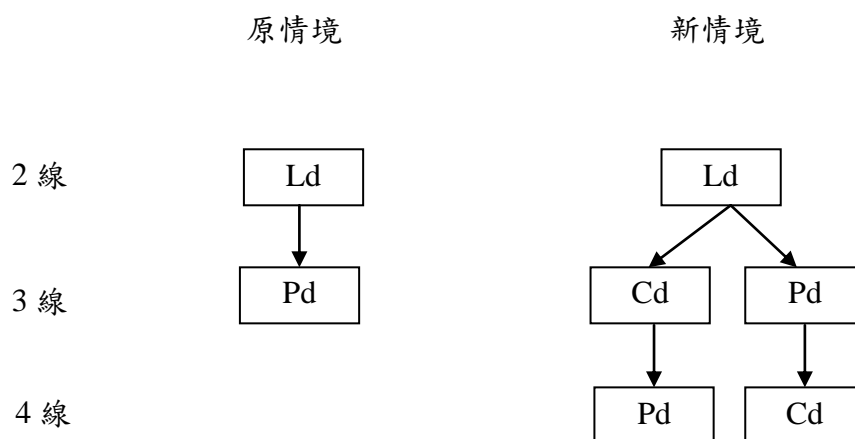
億元。

若依據建議者假設，還款前，給付 Cd 治療於二線以上，未來第一年將增加健保支出約 6,200 萬元，至第五年將增加約 2.09 億元。查驗中心重新進行評估後，若考慮二線至四線治療，預期將增加健保支出，還款前，第一年增加約 3.24 億元至 4.03 億元，第五年約 4.11 億元至 4.94 億元。

建議者與查驗中心財務影響估算結果之差異主要來自於對於患者人數、盛行患者藥費以及四線治療費用之估算方式不同所致。在患者人數估算部分，由於查驗中心更新癌症登記資料至 2015 年，同時假設新發生患者皆接受一線治療 (100%)，故接受二線治療之人數估算值略高於建議者；其次，建議者僅考慮 2019 年起新發生患者之後續治療藥品費用，不考慮盛行個案在健保收載 Cd 後可能申請本品治療之費用；再其次，建議者之藥品費用僅估算至三線治療，不考慮四線治療部分，故建議者之財務影響結果較查驗中心之估算結果為低。

健保給付 Cd 於三線以上治療

- (1) 建議者申請之第二種給付建議為健保給付 Cd 於三線以上治療，最多給付 10 個療程。本報告參考臨床專家意見，假設未來健保給付後，可能之治療流程如下圖所示：



- (2) 市占率：依建議者假設。三線治療可能使用 Cd 或 Pd（前者第一年約 50%，第五年約 85%）。

- (3) 每療程繼續用藥機率及藥費估算：本報告參考建議者財務評估報告提供之 Cd、Ld 用藥時間中位數及 Pd 無惡化存活中位數，並以指數模型估算每療程繼續用藥機率，同時參考建議者假設，患者於該次審查通過後之治療期間，可能已發生惡化但未察覺而繼續治療，採階梯式曲線遞減方式，假設每次審

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

查後 4 個/3 個療程內，每療程治療機率相同，並進行藥費之估算；最大療程數則參考健保藥品給付規定之上限，Ld 為 18 個療程，Pd 為 6 個療程，Cd 則為建議者建議之 10 個療程。

- (4) 盛行患者治療費用：本報告假設過去使用 Pd 作為三線治療之盛行患者，若健保收載 Cd 於二線以上治療，將申請 Cd 作為四線治療藥品。
- (5) 未來五年接受本品治療患者數（以進行第 1 個療程之年度計算）：三線治療部分：第一年約 100 人，至第五年約 190 人；四線治療部分：第一年約 140 人，至第五年約 20 人。
- (6) 本品年度藥費(還款前)：第一年約 3.65 億元，第五年約 4.29 億元。
- (7) 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 7,500 萬元，第五年約 8,700 萬元。
- (8) 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 2.90 億元，第五年約 3.42 億元。
- (9) 敏感度分析一：
 - A. 假設接受第一線治療比例約 92%(參考 2012 至 2015 年癌症登記報告平均接受治療比例)。
 - B. 本品年度藥費(還款前)：第一年約 3.35 億元，第五年約 3.93 億元。
 - C. 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 6,900 萬元，第五年約 7,900 萬元。
 - D. 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 2.66 億元，第五年約 3.14 億元。
- (10) 敏感度分析二：
 - A. 以無惡化存活率 (progression free survival, PFS) 估算每療程繼續用藥機率及藥費，假設每次審查後 4 個/3 個療程內，每療程治療機率相同，並進行藥費之估算。Cd 治療採 ENDEAVOR 臨床試驗數據(三線以上 PFS) [13]；Pd 治療採 MM-001 臨床試驗數據(三線以上) [20]。
 - B. 本品年度藥費(還款前)：第一年約 3.99 億元，第五年約 4.59 億元。
 - C. 被取代品年度藥費(還款前)：第一年約 7,700 萬元，第五年約 8,900 萬元。
 - D. 財務影響(還款前)：增加健保支出，第一年約 3.22 億元，第五年約 3.71 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

若依據建議者假設，給付 Cd 治療於三線以上治療，還款前，未來第一年將增加健保支出約 1.34 億元，至第五年將增加約 2.25 億元。查驗中心重新進行財務影響評估後，未來第一年約增加 2.66 億元至 3.22 億元，第五年約增加 3.14 億元至 3.71 億元。

建議者與查驗中心財務影響估算結果之差異主要來自於對於患者人數以及盛行患者藥費之估算方式不同所致，理由同健保給付 Cd 於二線以上治療部分。

整體而言，依據建議者建議之健保給付規範，未來若將 Cd 納入健保後，可能取代目前二線（假設為 Ld）、三線（假設為 Pd）治療藥品，亦可能新增為四線治療藥品，處於不同治療地位時，患者平均治療時間可能受先前接受之治療而有所差異，無惡化存活期亦可能不同，進而影響各年度藥品費用之估算值，但藥品臨床試驗相關文獻往往無法提供如此精細之數據，故估算結果具有不確定性。此外，未來健保收載 Cd 後，本品於臨床上之治療地位以及與其他健保已給付藥品之治療順序，目前尚不清楚，患者使用比例亦無法得知，故本報告在市占率部分皆參考建議者之假設，具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

2019年3月21日本中心接獲健保署通知，建議者修正其申請之健保給付建議，僅保留建議二。經2019年5月藥品專家諮詢會議討論後之給付規定草案如後表：

「藥品給付規定」修訂規定(草案)

第9節 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自00年00月1日生效)

修訂後給付規定	原給付規定
<p>9.o. Carfilzomib (如 Kyprolis) : (/oo/1)</p> <p>1. <u>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。</u></p> <p>2. <u>需經事前審查核准後使用：</u></p> <p>(1)<u>初次申請以4個療程(每療程為4週)為限，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。</u></p> <p>(2)<u>每人以10個療程為上限。</u></p> <p>3. <u>不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用。</u></p>	無

備註：劃線部分為新修訂規定

健保署於2019年7月函請本中心以修訂後之給付規定草案及建議者於2019年6月重新提出之藥品給付協議方案估算財務影響，俾供審議之參考，該份補充報告由於內含建議者提出之償還方案，故僅供健保署內部參考之用，不於此揭露。

本報告根據2019年5月藥品專家諮詢會議討論後之給付規定草案以及同年8月專家會議討論後之支付價及廠商同意之藥品給付協議方案，重新估算財務影響。

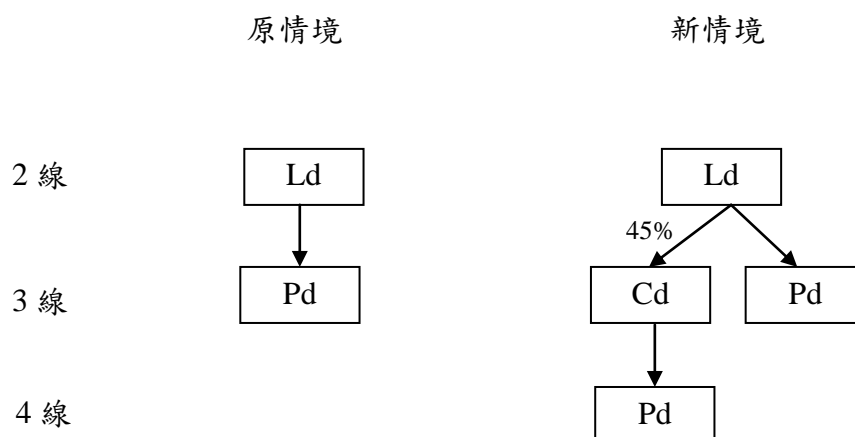
財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署針對本案之給付規定草案中，規定患者須具有良好日常體能狀態（ECOG < 2）及足夠腎功能（CrCl \geq 50 ml/minute）方可使用本品合併 dexamethasone（以下簡稱 Cd）作為三線以上治療。參考本品樞紐臨床試驗（ENDEAVOR）[1]，納入族群為 ECOG \leq 2，CrCl \geq 15ml/min 並非所有患者，故難以藉由該試驗已發表數據推算符合修正草案之患者比例。經諮詢兩位臨床專家，其中一位專家表示，此比例具不確定性，但依專家個人臨床經驗，原欲接受三線治療患者中約 45% 符合修正草案之條件，可接受本品治療。另一位專家則表示，需用到本品治療的患者，就是已經沒有其他選擇，不應剝奪患者的有限治療機會，故認為不該限制患者身體狀態及腎功能。

建議者針對修正後給付規定草案提出之財務影響評估結果與 2019 年 3 月時提供健保署之財務影響結果一致(僅調整還款比例)，顯示建議者認為，限制患者日常體能狀態及腎功能後，不影響用藥人數。

本中心重新估算之財務影響評估架構與 2018 年 8 月完成之補充報告相同，但更新使用之癌症登記資料至 2016 年、調整第一年為 2020 年、重新估算 Cd 用藥人數並考慮續用時每次申請的療程數由 4 個療程修改為 3 個療程對每療程繼續用藥機率及藥費之影響。估算之假設及方式如下，沿用先前報告之參數假設則不於此贅述，僅列出調整部分：

1. 市占率：參考專家意見，假設體能狀態或腎功能符合標準者約 45%，皆於三線使用 Cd，其餘不符合標準患者則使用 pomalidomide 併用 dexamethasone（以下簡稱 Pd）。並進一步假設 Cd 三線治療失敗後，皆使用 Pd 進行四線治療，而 Pd 三線治療失敗者無法使用 Cd 進行四線治療。可能用藥流程如下圖一所示：



圖一、原情境與新情境下可能用藥流程。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 新診斷病人數：癌症登記資料更新至 2016 年[17]，並利用 2012 至 2016 年癌症登記資料中新診斷漿細胞瘤病人數，以中推計數估算未來各年度新診斷人數，調整未來第一年為 2020 年，第一年約 730 人，第五年約 850 人。
3. 接受第二線治療人數：第一年約 300 人，第五年約 350 人。
4. 每療程繼續用藥機率及藥費：將 Cd 續用申請之療程數由四個修改為三個，重新估算藥費。
5. 盛行患者治療費用：本報告假設開始給付前一年使用 Pd 作為三線治療且失敗之盛行患者，約 45%(體能狀況及腎功能符合規定)將於給付後第一年申請 Cd 作為四線治療藥品。
6. 未來五年接受本品治療患者數(以進行第一個療程之年度計算)：三線治療部分，第一年約 90 人，第五年約 110 人。四線治療部分，第一年約 40 人(盛行患者)，第二年至第五年皆 0 人。
7. 原情境年度藥費：第一年約 1.90 億元，第二年約 1.98 億元，第五年約 2.21 億元。
8. 本品年度藥費：以每瓶 30mg 之核定價計算，還款前第一年約 2.38 億元，第二年約 1.90 億元，第五年約 2.13 億元。
9. 新情境年度藥費：還款前第一年約 3.42 億元，第二年約 3.41 億元，第五年約 3.83 億元。
10. 財務影響：還款前第一年約 1.52 億元，第二年約 1.44 億元，第五年約 1.61 億元。
11. 敏感度分析：除基本分析外，本報告亦再次進行敏感度分析，分析方式及參數假設皆參照 2018 年 8 月份之補充報告，故不於此贅述。
 - A. 敏感度分析一：
 - i. 假設接受第一線治療比例約 92%(參考 2012 至 2016 年癌症登記報告平均接受治療比例)
 - ii. 原情境年度藥費：第一年約 1.74 億元，第二年約 1.81 億元，第五年約 2.03 億元。
 - iii. 本品年度藥費：還款前第一年約 2.18 億元，第二年約 1.74 億元，第五年約 1.95 億元。
 - iv. 新情境年度藥費：還款前第一年約 3.14 億元，第二年約 3.13 億元，第五年約 3.51 億元。
 - v. 財務影響：還款前第一年約 1.39 億元，第二年約 1.32 億元，第五年約 1.48 億元。
 - B. 敏感度分析二：
 - i. 以無惡化存活率(progression free survival, PFS)估算每療程繼續用

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 藥機率及藥費。
- ii. 原情境年度藥費：第一年約 1.95 億元，第二年約 2.02 億元，第五年約 2.27 億元。
 - iii. 本品年度藥費：還款前第一年約 2.59 億元，第二年約 2.04 億元，第五年約 2.28 億元。
 - iv. 新情境年度藥費：還款前第一年約 3.66 億元，第二年約 3.59 億元，第五年約 4.02 億元。
 - v. 財務影響：還款前第一年約 1.72 億元，第二年約 1.57 億元，第五年約 1.76 億元。

建議者及本中心重新評估後之財務影響結果整理如後表：

建議者及查驗中心之財務影響評估結果整理表

單位	分析項目	還款前財務影響評估 (億)		
		第1年	第2年	第5年
建議者	基本分析	1.34	2.00	2.25
查驗中心	基本分析	1.52	1.44	1.61
	敏感度分析一：第一線治療比例92%	1.39	1.32	1.48
	敏感度分析二：以PFS估算藥費	1.72	1.57	1.76

建議者與查驗中心財務影響估算結果不同在於建議者假設第一年為 2019 年、未考慮第一年使用本品作為四線治療人數(前一年以 Pd 進行三線治療後復發)、修正草案中對於患者日常體能狀態及腎功能表現的限制不影響三線以上用藥人數及可年、考慮第一年使用本品作為四線治療人數、考量修正草案對病人體能及腎功能情況之限制進而影響三線藥品市占率及可能治療流程、調整每療程繼續用藥機率及藥費，皆使得估算結果有所差異。

由於不同治療地位患者的平均治療時間可能受先前的治療影響而有差異，無惡化存活期亦可能不同，進而影響藥費估算結果，但相關藥品臨床試驗文獻極少提供此類資訊，使得估算結果具有不確定性；此外，接受三線以上治療且符合修正草案中日常體能狀態及腎功能表現條件患者之比例並不確定，未來此類患者選擇 Cd 作為三線治療之比例亦不確定，皆使得本次估算結果具有不確定性。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016; 17(1): 27-38.
2. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(10): 1327-1337.
3. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Kyprolis for Multiple Myeloma (relapsed) – Details. <https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details>. Published 2017. Accessed July 16, 2018.
4. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 m, Powder for I.V. infusion 60 mg; Kyprolis® . <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/carfilzomib-psd-november-2016>. Published 2016. Accessed July 16, 2018.
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 mg and 60 mg; Kyprolis® . <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/carfilzomib-psd-july-2017>. Published 2017. Accessed July 16, 2018.
6. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 10 mg; Kyprolis® . <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Carfilzomib-psd-march-2018>. Published 2018. Accessed July 16, 2018.
7. The Pharmaceutical Benefits Scheme. CARFILZOMIB. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=carfilzomib&search-type=medicines&analyse=false>. Accessed August 1, 2018.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457>. Published 2017. Accessed July 16, 2018.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

9. Scottish Medicines Consortium (SMC). carfilzomib 10mg, 30mg, 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®). SMC No. (1242/17).
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carfilzomib-kyprolis-fullsub-mission-124217/>. Published 2017. Accessed July 16, 2018.
10. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58(10): 2501-2504.
11. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 2017; 31(6): 1368-1374.
12. Iturbe T, Lopez MD, Hari P, et al. Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. *Clinical case reports* 2017; 31(12): 2630-2641.
13. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017; 31(1): 115-122.
14. Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematological oncology* 2018; 36(2): 463-470.
15. Jakubowiak AJ, Housse I, Majer I, Benedict A, Campioni M, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(12): 1107-1119.
16. Jakubowiak AJ, Majer IM, Housse I, Campioni M, Panjabi, Ailawadhi A. Economic evaluation of carfilzomib + dexamethasone (Cd) vs bortezomib + dexamethasone (Bd) in relapse or refractory multiple myeloma (R/RMM). *Blood* 2016; 128: 3582.
17. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記報告. 歷年報告.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed May 31, 2018.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

18. 黃聖懿, 台灣多發性骨髓瘤的研究—流行病學, 細胞遺傳學, 分子細胞遺傳學和動物模式. 2006, 台灣大學.
19. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Hajek R, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J* 2017; 7(4): e554. doi: 10.1038/bcj.2017.31.
20. Miguel JS, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma(MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1055-1066.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.07.17	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND dexamethasone #1 AND #2	126	7
EMBASE	2018.07.17	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND dexamethasone #1 AND #2	589	0*
Cochrane Library	2018.07.17	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND dexamethasone #1 AND #2	186	0*

* 去除與 PubMed 資料庫重複之文獻。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2018.07.30	1	carfilzomib	717	1
		2	Relapsed multiple myeloma	2593	
		3	economic	724853	
		4	#1 AND #2 AND #3	7	
Embase	2018.07.30	1	'carfilzomib'/exp OR carfilzomib	3087	1
		2	relapsed AND multiple AND myeloma	6799	
		3	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	207449	
		4	#1 AND #2 AND #3	17	
Cochrane Library	2018.07.30	1	carfilzomib Limited to 'economic evaluation'	0	0

凱博斯注射劑 (Kyprolis for Injection®)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Kyprolis	成分	carfilzomib
建議者	台灣安進藥品有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	Carfilzomib 60 mg / 凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。		
建議健保給付之適應症內容	Kyprolis 與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用可治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型多發性骨髓瘤成年病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 1. Kyprolis 與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用可治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型多發性骨髓瘤成年病人。每人以 18 個療程為上限(每療程為 4 週)。 2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。 3. 本品不得與 bortezomib 合併使用。		
建議療程	<ul style="list-style-type: none"> 第 1 個療程：第 1、2 天為 20 mg/m²，第 8、9、15、16 天為 27 mg/m²。 第 2-12 個療程：第 1、2、8、9、15、16 天為 27 mg/m²。 第 13 個療程之後：第 1、2、15、16 天為 27 mg/m²。 		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：綜合考量臨床治療指引建議、ATC 碼、直接比較試驗結果及我國上市及收載情形，合適之療效參考品為 lenalidomide, dexamethasone 合併治療。另外，雖

然 elotuzumab 及 daratumumab 尚未獲得我國健保給付收載，但其具有相似適應症，亦為潛在的療效參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

一項開放性第三期隨機分派對照試驗 ASPIRE，納入曾接受過 1 至 3 種治療後疾病復發之多發性骨髓瘤病人，並隨機分派至 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 治療組(簡稱 CLd)(n=396)及 lenalidomide, dexamethasone 合併治療(簡稱 Ld)(n=396)治療，carfilzomib 給予至多 18 個療程，lenalidomide 及 dexamethasone 則給予至疾病惡化或無法接受之毒性。與 Ld 相比，CLd 在 PFS 具有統計上顯著改善(HR=0.69, 95%CI: 0.57 至 0.83, p=0.0001)，PFS 中位數在 CLd 組與 Ld 組分別為 26.3 個月與 17.6 個月。根據 2018 年 1 月發表之 OS 最終分析結果則顯示 CLd 及 Ld 之 OS 中位數分別為 48.3 個月及 40.4 個月(HR=0.79, 95% CI: 0.67 至 0.95, 單側 p 值=0.0045)，達統計上顯著差異，事先訂定之單側 p 值為 0.023。

四、 醫療倫理：本案無系統性之相關資料可供參考。

五、 成本效益：建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。加拿大建議在成本效益改善至可接受的條件下，方可收載。澳洲 PBAC 與英國 NICE 皆認為不具成本效益且不確定性過高。

六、 財務衝擊：考量 CLd 可顯著延長患者之疾病無惡化存活期及整體存活期及臨床專家意見，本品納入健保給付後，有相當高之機率全面取代 Ld，若同時考慮藥品費用及注射費用，整體而言，除了第一年可能因鋪貨率不足使得財務影響較小，約為 1.4 億元，第二年之財務影響約增加為 5.2 至 6.3 億元，至第五年約為 6.9 至 8.7 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 1
商品名	凱博斯注射劑 Kyprolis for Injection® for injection	瑞復美膠囊 Revlimid® capsule
主成分/含量	Carfilzomib / 60 mg	Lenalidomide / 5、10、15、25 mg
劑型/包裝	凍晶注射劑	膠囊
WHO/ATC 碼	L01XX45	L04AX04
主管機關許可適應症	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。	<ol style="list-style-type: none"> 1. REVLIMID® (Lenalidomide)與 dexamethason 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者。 2. REVLIMID® (Lenalidomide)可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者。
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。 (1) 每人以 18 個療程為上限(每療程為 4 週)。 (2) 每天限使用 1 粒。 (3) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。 3. 不得與 bortezomib 合併使用。

健保給付價	擬訂中	10、15、25mg：5,757 元 5mg：5,498 元。
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> 每 28 天為一個用藥療程。第 1 個療程的第 1、2 天給予 Kyprolis 的建議起始劑量 20 mg/m²，若病人可以耐受此劑量，則在第 1 個療程第 8 天增加劑量至 27 mg/m²，第 9、15、16 天劑量為 27mg/m²，第 2-12 個療程的第 1、2、8、9、15、16 天劑量均為 27 mg/m²，從第 13 個療程開始取消療程中第 8、9 天的 Kyprolis 用藥，第 18 個療程後停用 Kyprolis。在每個 28 天療程的第 1-21 天給予口服 lenalidomide 25 mg，以及在第 1、8、15 與 22 天時給予口服或靜脈輸注 dexamethasone 40 mg。 	<p>先前曾接受治療之多發性骨髓瘤：</p> <p>REVLIMID®(lenalidomide)建議起始劑量為每日 25 mg，在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 1 顆 25 mg 膠囊。而 dexamethasone 的建議劑量為每日 40 mg，在最初的 4 個用藥週期中，在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用，接下來的用藥週期則只需在 28 天用藥週期的第 1 至 4 天每日服用 40 mg。根據臨床症狀及檢驗數值，繼續使用原劑量或加以調整。</p>
療程	擬訂中。	每人以 18 個療程為上限。
每療程花費	擬訂中	每療程(含口服 dexamethasone 藥費)約 12 萬元。
參考品建議理由 (請打勾"✓")		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓
具間接比較 (indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 12 月發佈評估報告，建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併使用於之前接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人。病人必須於接受 bortezomib 治療期間沒有疾病惡化；或是之前接受 <u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療(Ld)時沒有以下情形：(1) 因不良反應停止治療，(2) 治療的頭 3 個月疾病惡化，或(3) 若 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用是最近一次的治療，於治療中任何時間發生疾病惡化。治療對象應具有良好的日常體能狀態及足夠的腎功能。Carfilzomib 治療應持續至疾病惡化或無法接受的毒性，最多至 18 個療程。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月發佈評估報告，送審資料針對兩種 carfilzomib 療程申請收載：三藥合併治療 (<u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併使用)，以及雙重藥品合併治療 (<u>carfilzomib, dexamethasone</u> 合併使用)，但並未申請僅收載三藥合併治療之情境。基於高 ICER 及其不確定性，PBAC 決定拒絕收載。
NICE (英國)	於 2017 年 7 月發佈評估報告，不建議收載三藥合併治療 (<u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併使用) 用於治療多發性骨髓瘤，委員會結論認為與參考品相比， <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併使用具有 PFS 好處，但在 NHS 下不具成本效益。

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。

【凱博斯注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 2 月 5 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是源自漿細胞(plasma cell)的惡性腫瘤，其於骨髓內增生累積並分泌單株免疫球蛋白(monoclonal immunoglobulin，又稱 M protein)，診斷依據骨髓中有異常漿細胞聚集、血清或尿液中出現 M protein，以及出現終端器官損害(end-organ damage)與相關的臨床症狀，如貧血、高血鈣、腎功能不全或骨骼病灶[1]。多發性骨髓瘤目前尚無法治癒，並會隨者每次疾病復發後反應率下降[2]。據我國 2015 年癌症登記資料，當年多發性骨髓瘤(漿細胞瘤，ICD-10：C90)發生人數占全部惡性腫瘤發生人數的 0.57% (604/105,156)，占惡性淋巴瘤人數的 17.26%，男性與女性之發生年齡中位數分別為 69 歲及 67 歲；當年死因為多發性骨髓瘤者共 358 人，占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.76%，男性與女性之死亡年齡中位數分別為 70 歲及 74 歲[3]。另一篇分析我國健保資料庫之研究顯示於 2000 年至 2013 年間，7,285 位病人新診斷為多發性骨髓瘤，平均年齡為 68.7 歲，其中 85% 大於 55 歲，男性及女性分別占 59.9% 及 40.1%，平均年發生率為每十萬人口有 1.83 位個案[4]。

根據美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)與歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)臨床指引，多發性骨髓瘤依國際骨髓瘤研究小組(International Myeloma Working Group, IMWG)訂定之國際分期系統(International Staging System, ISS)分為三期^a，並於 2015 年更新準則，於 ISS 加入染色體核型^b及血清乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)，指出其可明顯改善預後之評估，修訂後之 ISS(revised ISS, R-ISS)之分期如下：第一期為原 ISS 第一期，加上染色體核型異常風險為標準風險與血清 LDH 小於正常值上限；第二期為不屬於 R-ISS 第一期或第三期；第三期為原 ISS 第三期，加上染色體核型異常高風險或血清 LDH 大於正常值上限之一[5, 6]。

多發性骨髓瘤可分為無症狀(smoldering)及有症狀(active)。無症狀之處置為觀察；有症狀者則是依病人的疾病情形及年齡等因素選擇合適之方式進行治療，適合自體幹細胞移植者(autologous stem cell transplantation, ASCT)，給予誘導治療後，再接受 ASCT；不適合 ASCT 者，給予藥品合併治療[5, 6]。雖現行治療可改善病人的存活情形，但幾乎所有病人都會復發，即使接受起始治療反應良好者[7]。疾病復發後，NCCN^c與 ESMO^d均建議之主要藥品合併治療包括：以合併 lenalidomide 及 dexamethasone 使用為基礎，加上 carfilzomib、dararumumab、elotuzumab 或 ixazomib 之三藥合併治療；或另 2 種組合(合併 carfilzomib, dexamethasone 或合併 dararumumab, bortezomib, dexamethasone)[5, 6]。這些藥品的機轉主要分為免疫抑制劑(immunomodulatory drugs)，例如 lenalidomide；蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)，例如 bortezomib、carfilzomib 及 ixazomib；以及針對不同標的之單株抗體，例如 dararumumab 及 elotuzumab。亦有其他成分用於治療復發之多發性骨髓瘤，例如 panobinostat 及 pomalidomide。

本案藥品 Kyprolis[®]的主成分為 carfilzomib，由國際指引可知其在復發之多發性骨髓瘤有三藥合併治療(carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone，以下簡稱 CLd)及雙重藥品合併治療(carfilzomib, dexamethasone，以下簡稱 Cd)兩種組合。於 2018 年 1 月 29 日查詢，兩種組合皆獲得我國適應症。

^a 第一期為血清 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin) < 3.5 mg/L 及血清白蛋白 ≥ 3.5 g/dL；第二期為不屬於第一期或第三期；第三期為血清 β 2-微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L。

^b 染色體核型異常風險(chromosomal abnormalities)分為高風險(high risk)及標準風險(standard risk)。高風險包括 del(17p)、及/或 t(4;14)，及/或 t(14;16)；標準風險則是指非屬於高風險。其測定方式為螢光原位雜合技術(fluorescence in situ hybridization, FISH)。

^c NCCN 將建議分為偏好之治療(preferred regimens)、其他建議之治療(other recommended regimens)，與特定情況下使用(useful in certain circumstances)，此處所列為偏好之治療。6 種治療組合建議等級皆為 category 1(based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)；NCCN 亦建議 bortezomib/lenalidomide/dexamethasone 以及再次接受初始的誘導治療(若復發是在起始治療結束後 6 個月後發生)為偏好之治療，但此兩種治療方式之建議等級皆為 category 2A(based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)。

^d 除了這 6 種治療組合外，ESMO 亦建議合併 panobinostat, bortezomib, dexamethasone 的治療組合。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) WHO ATC 分類碼[8]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“carfilzomib”，獲 1 項分類碼“L01XX45”，分類層級屬：Antineoplastic and Immunomodulating Agents (L)，Antineoplastic Agents (L01)，Other Antineoplastic Agents (L01X)，Other antineoplastic agents (L01XX)藥品。除本品外，在 L01XX 層級下，共有 44 種成分，包括 amsacrine、asparaginase、altretamine、hydroxycarbamide、lonidamine、pentostatin、miltefosine、masoprocol、estramustine、tretinoin、mitoguazone、topotecan、tiazoferine、irinotecan、alitretinoin、mitotane、pegaspargase、bexarotene、arsenic trioxide、denileukin diftitox、bortezomib、celecoxib、anagrelide、oblimersen、sitimagene ceradenovec、vorinostat、romidepsin、omacetaxine mepesuccinate、eribulin、panobinostat、vismodegib、aflibercept、olaparib、idelalisib、sonidegib、belinostat、ixazomib、talimogene laherparepvec、venetoclax、vosaroxin、niraparib、rucaparib、etirinotecan pegol 及 plitidepsin。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[9]

食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，查詢與本案申請藥品具相同 ATC 前五碼(L01XX)之 44 種成分，有 bortezomib 及 panobinostat 用於本案相關適應症。若鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：多發性骨髓瘤」，共獲得 57 筆資料，其中用於治療多發性骨髓瘤之成分包括 doxorubicin、thalidomide、zoledronic、melphalan、cyclophosphamide、busulfan、lenalidomide、pomalidomide、elotuzumab 及 daratumumab。

(三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[10]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，上述 12 種成分中，bortezomib、doxorubicin、thalidomide、zoledronic、melphalan、cyclophosphamide、busulfan、lenalidomide 及 pomalidomide 已納入健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定[11]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-107 年版」第 9 節抗腫瘤藥物規定，於多發性骨髓瘤，thalidomide 用於治療新診斷的病人，bortezomib 用於未接受過治療者以及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移

植的進展性多發性骨髓瘤病人。作為與本案藥品 carfilzomib 合併使用之 lenalidomide，需與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。Pomalidomide 則是規定與 dexamethasone 合併使用於先前接受過含 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者。

(五) 具有相近治療地位之藥品

綜合考量 ATC 碼(L01XX)、適應症、建議者提出之合併治療方式，NCCN 與 ESMO 臨床指引，及我國健保給付規定，建議與本案藥品具有相近治療地位之藥品於我國上市與健保給付的情形如下 (表三)：

表三 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	健保給付現行條件
L04AX04 lenalidomide	<ol style="list-style-type: none"> 與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。 可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之成年患者。 	膠囊/ 5、10、 15、25 mg	<ol style="list-style-type: none"> 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。 <ol style="list-style-type: none"> 每人以 18 個療程為上限(每療程為 4 週)。 每天限使用 1 粒。 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。 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。 不得與 bortezomib 合併使用。
L01XC23 elotuzumab	與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用治療之前曾接受一至三種療法的多發性骨髓瘤患者。	凍晶注射劑 /400 mg	尚未收載。
L01XC24 daratumumab	1. 以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法(包括	注射液劑，20	尚未收載。

	<p>一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。</p> <p>2. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用,治療曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者。</p>	mg/ml	
L01XX32 bortezomib	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病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人	凍晶注射劑 /3.5 mg	<p>限用於合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人。</p> <p>(1)每人以 8 個療程為上限。</p> <p>(2)需經事前申請後使用,每次申請 4 個療程。</p> <p>(3)使用 4 個療程後,必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein)未上升(即表示為 response 或 stable status),或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據,方可申請使用後 4 個療程。</p> <p>(4)若病患於前 4 個療程符合前項規定(3)之療效,則後續 4 個療程可保留,於疾病復發時,再行申請使用。</p>
L04AX06 pomalidomide	POMALYST® 是一種 thalidomide 類似物,與 dexamethasone 合併使用,核准用於多發性骨髓瘤患者,且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法,且確認完成前次治療	膠囊 /1、2、3、4 mg	<p>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。</p>

	時或結束治療後六十天內發生疾病惡化。		2. 需經事前審查核准後使用，每位病人限給付6個療程，每3個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用。
L01XX42 panobinostat	Farydak® 併用 bortezomib 及 dexamethasone，適用於曾接受至少 2 次先前治療(包含 bortezomib 及 immunomodulatory agent)的多發性骨髓瘤病患。	膠 囊 /10、 15、20 mg	尚未收載。

三、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2016 年 12 月 11 日。
PBAC (澳洲)	2016 年 11 月。
NICE (英國)	2017 年 7 月 19 日。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2016 年 9 月 12 日、2017 年 1 月 16 日。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2016 年 12 月 28 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

在主要醫療科技評估組織主要以臨床試驗 ASPIRE 作為 CLd 治療的相對療效評估證據^o，故將試驗設計與療效結果先在此進行摘要，並於各評估報告章節中將相關討論議題進行摘要說明。

^oCarfilzomib 共有 2 個第三期隨機分派對照試驗(randomized controlled trials, RCTs)，分別探討 CLd(臨床試驗：ASPIRE)及 Cd(臨床試驗：ENDEAVOR)之療效與安全性，本案申請療程為 CLd，故僅摘錄 ASPIRE 試驗相關內容。

ASPIRE 為開放性隨機分派對照試驗(randomized controlled trial, RCT)，納入曾接受過 1 至 3 種治療後疾病復發之多發性骨髓瘤病人，並隨機分派至 CLd 及 Ld (lenalidomide 及 dexamethasone 合併治療)治療，carfilzomib 給予至多 18 個療程，lenalidomide 及 dexamethasone 則給予至疾病惡化或無法接受之毒性，相關療效結果如表四。

表四：ASPIRE 試驗之療效結果¹ [12, 13]

治療組別 ²	CLd (n=396)	Ld (n=396)	治療差異
主要療效指標：無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)			
PFS 中位數	26.3 個月	17.6 個月	HR=0.69, 95% CI: 0.57 至 0.83, p=0.0001
次要療效指標：整體存活期 (overall survival, OS)			
OS 中位數 (期中分析) ³			
OS 中位數	未達到	未達到	HR=0.79, 95% CI: 0.63 至 0.99, 單側 p 值 =0.018 (未達到統計上顯著差異, 事先訂定之單側 p 值為 0.0051)
OS 中位數 (最終分析) ⁴			
OS 中位數	48.3 個月	40.4 個月	HR=0.79, 95% CI: 0.67 至 0.95, 單側 p 值 =0.0045 (達統計上顯著意義, 事先訂定之單側 p 值為 0.023)
次要療效指標：反應率			
達完全反應率或更佳 ⁵	31.8%	9.3%	p < 0.001
整體反應率 ⁶	87.1%	66.7%	p < 0.001
1	除了 OS 最終分析，本表中的療效結果皆為期中分析(cutoff date: 2014 年 6 月 16 日)之結果[12]，亦為各主要醫療科技評估組織評估報告引用之數據；OS 最終分析結果(cutoff date: 2017 年 4 月 28 日)的文獻於 2018 年 1 月 17 日發表[13]。病人特性方面，年齡中位數為 64 歲，近 30% 大於 70 歲。大部分病人之美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)狀態為 0 或 1 分(90.5%)，9.5%之 ECOG 為 2 分。病人接受過之治療數量的中位數為 2，65.8%接受過 bortezomib 治療，19.8%接受過 lenalidomide 治療，56%則接受過移植。		
2	以 28 天為一個療程。Carfilzomib 於每次靜脈輸注 10 分鐘，第一個療程的第 1-2 天予 20 mg/m ² ，第 8-9 天予 27 mg/m ² ，第 15-16 天予 27 mg/m ² ；於第 2-12 個療程，第 1-2 天、第 8-9 天，及第 15-16 天予 27 mg/m ² ；於第 13-18 個療程，第 1-2 天及第 15-16 天予 27 mg/m ² 。每次的 28 天療程中，lenalidomide 於第 1-21 天予 25 mg，dexamethasone 則於第 1、8、15 及 22 天予 40 mg。		
3	CLd 及 Ld 之追蹤期中位數分別為 32.3 個月及 31.5 個月。CLd 組及 Ld 組各有 36.1%(143/396)及 40.9%(162/396)病人死亡，OS 第一四分位數(25 th percentile)分別為 22.9 個月及 17.6 個月，24 個月的 OS 比率分別為 73.3%及 65.0%。SMC 評估報告並指出 CLd 組及 Ld 組各有 38%及 46%病人開始使用新的抗骨髓瘤治療[2]。		

4	追蹤期中位數為 67.1 個月。
5	完全反應或更佳(complete response or better)：包括嚴格完全反應(stringent complete response, CLd 及 Ld 分別為 14.1% 及 4.3%)及完全反應(complete response, CLd 及 Ld 分別為 17.7% 及 5.1%)。
6	整體反應率(overall response rate, ORR)之定義為部分反應或更佳(partial response or better)，包括嚴格完全反應、完全反應、很好的部分反應(very good partial response)及部分反應(partial response)。

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)於 2016 年 12 月發佈評估報告，專家審查委員會 (pCODR expert review committee, pERC) 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併使用 (CLd) 於之前接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人。

依據 ASPIRE 試驗，病人必須於接受 bortezomib 治療期間沒有疾病惡化；或是之前接受 lenalidomide 及 dexamethasone 合併治療(Ld)^f時沒有以下情形：

- (1) 因不良反應停止治療；
- (2) 治療的最初 3 個月疾病惡化；或
- (3) 若 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用是最近一次的治療，於治療中任何時間發生疾病惡化。

此外，接受治療的對象應具有良好的日常體能狀態(good performance status)及足夠的腎功能。Carfilzomib 治療應持續至疾病惡化或無法接受的毒性，最多至 18 個療程。

委員會作此建議是基於相對於 Ld, CLd 顯示具有淨臨床效益(net clinical benefit)，包括在 PFS 有統計上顯著與臨床上有意義的改善、具有 OS 改善的趨勢、可處理的毒性，以及至少可維持病人的生活品質，CLd 亦符合病人價值。但是 pERC 指出相對於 Ld, CLd 並不被視為具有成本效益。

1. 臨床療效與安全性

評估報告引用 ASPIRE 之結果，顯示 CLd 治療的 PFS 表現優於 Ld；雖然 OS 尚不成熟，兩組的 OS 中位數皆未達到，但 CLd 有較佳的趨勢^g。而經由事後次族群分析，70 歲以上的族群亦有相似的療效，CLd 及 Ld 的 PFS 分別為 23.8 個月及 16.0 個月(HR=0.74, 95% CI: 0.51 至 1.07, p=0.0521)。相對於 Ld, CLd 於第 12 個療程的健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)達最小重要差異(minimal important difference, MID)^h，但其他時間點在兩組則無差異，

^f CADTH 評估報告簡稱為 Len-Dex，本報告為與前述段落簡稱一致，在此簡稱為 Ld。

^g ASPIRE 試驗更新之 OS 數據已於 2018 年 1 月 17 日發表，相關結果已於前述。

^h 最小重要差異：視為具有臨床意義之組別間最小差異值，ASPIRE 將 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL[包括 5 個功能面向(生理、情緒、認知、社會及角色功能)及 9 個症狀面向(疲倦、噁

因此 pERC 同意 CLd 在 HRQoL 至少與 Ld 相似。安全性方面，pERC 指出 CLd 治療的毒性是可處理的。第三與第四級不良事件在兩組相似，三級與以上之心臟衰竭不良事件在 CLd(3.8%)的比率高於 Ld(1.8%)，經由事後次族群分析顯示在 ASPIRE 中 70 歲以上的病人，CLd 及 Ld 之心臟衰竭比率分別為 8.7% 及 1.8%，因此心臟毒性在這族群可能需特別關注且需要進行監測。

2. 適用族群

多發性骨髓瘤病人接受起始治療後，疾病會復發，bortezomib 或 lenalidomide 為基礎之治療是第二線標準治療，治療選擇主要依據第一線之療程。但不論使用何種治療，預期壽命仍有限，故有新治療需求。然而目前並無 carfilzomib 用於 Ld 治療期間疾病惡化者(ASPIRE 未納入這群病人)或用於第一線治療之證據，當 Ld 給付於第一線治療後ⁱ，CLd 的使用人數將會有限。在維持治療方面，pERC 指出於 ASCT 後接受 bortezomib 或 lenalidomide 為基礎的維持治療者，尚無使用 CLd 治療的療效與安全性證據；而在接受 lenalidomide 單獨維持治療後疾病惡化者，亦無證據支持或反駁 CLd 在此情境下之使用。但委員會同意如果病人接受過 lenalidomide 維持治療並且已不在維持治療期間，但仍符合納入條件，應讓其有接受 CLd 治療的資格。評估報告並指出在給付 CLd 後，其需求可能是短期、有時間性的，用於治療正在接受 Ld 作為第二線治療並且疾病尚未惡化或不耐受 Ld 的病人。pERC 指出 CLd 及其他現行用於多發性骨髓瘤的治療，其順序尚未知。

另針對試驗結果外推性，pERC 指出 CLd 應給付於有良好日常體能狀態者；但如果病人的日常體能狀態下降(如 ECOG PS \geq 2)是與骨髓瘤相關且認為可逆，可能可從 CLd 治療中獲益。腎功能方面，試驗僅納入肌酸酐廓清率(Creatinine Clearance, CrCl) \geq 50 ml/minute 的病人，但 pERC 同意對於 CrCl $<$ 50 ml/minute 者，CLd 可能是合理的治療選擇，因為 carfilzomib 並非由腎臟排出。但考量到伴隨 carfilzomib 治療的心臟毒性與病人耐受 2 小時液體輸注的能力，CLd 治療應用於腎功能足以耐受治療相關液體負荷的病人。pERC 認為在這群病人的臨床效益程度仍具有不確定性，並指出需要前瞻性的證據收集以確認 CLd 治療用於 CrCl $<$ 50 ml/minute 但被視為足以耐受治療相關液體負荷者的療效與安全性。

3. 病人觀點

病人對於此疾病的重視面向為有效的治療選擇、改善生活品質，以及具有治療的選擇性。pERC 指出 CLd 治療符合病人所重視的有效治療並提供治療選擇性。生活品質方面，試驗中生活品質雖然沒有惡化，但與藥品相關的不良事件需要處理，也許會增加看診需求，可能不符合生活品質改善。此外，在口服藥品(Ld)外加上注射劑型的 carfilzomib，密集的劑量排程對於一些病人而言會有用藥可近性的障礙。但對於可處理看診次數增加者，CLd 治療符合病人所重視的條件。

心與嘔吐、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉，及經濟困難)]之最小重要差異值訂為 5 分，CLd 與 Ld 之治療差異於第 3、6、12 及 18 個療程分別為 3.20、3.34、5.56 及 4.81[15]。
ⁱ pCODR 於 2015 年 12 月發表評估報告，建議成本效益改善至可接受的條件下，給付 lenalidomide 與低劑量 dexamethasone 合併用於新診斷多發性骨髓瘤且不適合幹細胞移植者[16]。

(二) PBAC (澳洲) [17, 18]

PBAC 於 2016 年 11 月發佈評估報告，指出送審資料針對兩種 carfilzomib 療程申請收載用於治療復發性或頑固性(refractory)多發性骨髓瘤，分別為 Cd 與 CLd^j，並分為兩個情境，一為只收載 Cd 治療，一為同時收載 Cd 與 CLd，但並未申請僅收載 CLd 治療之情境。基於高遞增成本效果比值(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)及其不確定性，PBAC 決定拒絕收載，並認為 Cd 與 CLd 的臨床地位不清^k，且沒有兩者的臨床數據比較。廠商於 2017 年再次送審，僅要求收載 Cd，未要求收載 CLd 之原因是因為顯示其具有成本效益具有挑戰性。以下僅以 2016 年之評估報告與 CLd 相關資料進行摘要。

在安全性方面，三級或以上與治療相關的不良事件在 CLd 及 Ld 分別為 67.1%及 60.2%，其中接受 CLd 治療者有較高的比率發生三級或以上的高血壓(CLd及Ld分別為4.3%及1.8%)、血小板減少症(CLd及Ld分別為16.6%及12.3%)及低血鉀(CLd及Ld分別為9.4%及4.9%)不良事件。送審資料主張相對於Ld，CLd 具有較佳的療效與較差的安全性數據，PBAC 認為由於 OS 在兩組未達統計上顯著差異，不足以支持其主張，並同意 CLd 的安全性較差。

(三) NICE (英國) [19]

NICE 於 2017 年 7 月發佈評估報告，對於兩個 carfilzomib 療程(Cd 與 CLd)，建議收載 Cd 用於治療多發性骨髓瘤之成年病人，其之前只接受過一個治療(不包含 bortezomib)。委員會結論認為與參考品相比，carfilzomib 的合併治療具有 PFS 好處，並在 NHS 下具有成本效益；但不建議收載 CLd 用於治療多發性骨髓瘤，委員會結論認為與參考品相比，CLd 具有 PFS 好處，但在 NHS 下不具成本效益。

1. 臨床需求

Carfilzomib 可提供多發性骨髓瘤病人另一耐受性良好的治療選擇。此疾病的早期階段有許多有效的治療，但在後期階段需要新的治療。臨床專家強調出現細胞對於現有治療產生抗性的問題，因此雙重藥品合併治療及三藥合併治療常在治療流程中用於後期階段，將不同的機轉合併以控制產生抗性的細胞。病人專家指出 carfilzomib 雖然是靜脈注射，但其提供了現有治療外的重要好處，尤其是與標準治療相比，carfilzomib 並未有相同程度的神經性相關不良反應，並增加緩解的時間，讓病人願意接受靜脈注射。

2. 治療地位

^j Cd 及 CLd 在第 1 個療程的頭 2 次劑量皆給予 carfilzomib 20 mg/m²，之後 Cd 治療給予 carfilzomib 56 mg/m² per dose，CLd 則給予 carfilzomib 27 mg/m² per dose。

^k 評估報告指出 Cd 與 CLd 若同時被收載，CLd 可能用於所有可耐受三藥合併治療者，Cd 則用於無法耐受三藥合併治療者，如對 lenalidomide 不耐受或有禁忌、或 lenalidomide 治療無效者。

目前對於無法接受幹細胞移植的病人，carfilzomib 的適應症為之前接受至少一種治療下可使用，亦即可用於第二、三及四線。在 NICE 建議之臨床指引中，Ld 在多發性骨髓瘤的治療流程為第三線治療[20]，亦即病人之前需要接受 2 種或以上的治療。而廠商基於病人之前所接受的治療情形(依據 NICE 臨床指引及臨床上最常使用的治療)，將 carfilzomib 與參考品的比較限於第二線(Cd)¹及第三線(CLd)^m，臨床專家認為在臨床上是合理的；故在此份 NICE 評估報告中，與本案相關之 CLd 之臨床地位為第三線治療，參考品為 Ld。

3. 臨床議題

ASPIRE 試驗中，carfilzomib 至多使用 18 個療程，但其適應症為使用至疾病惡化或無法接受的毒性。廠商表示在 ENDEAVOR 試驗(Cd 治療)中，並未有停止使用的限制，治療平均長度為 16.5 個療程，臨床專家指出可反應於臨床實務上。安全性方面，嚴重不良反應及毒性可經由劑量減低及併用其他藥品處理，且相對於 bortezomib，其神經性不良反應較不明顯。雖然 carfilzomib 與嚴重不良反應相關，但與其他現行藥品所經歷相比，並未更明顯且於臨床上可處理。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [2, 21, 22]

SMC 於 2016 年 9 月及 2017 年 1 月 (再次申請) 發佈有關 CLd 評估報告。在報告指出在患有復發及/或頑固性多發性骨髓瘤且接受過 1 至 3 種治療者，相對於 Ld，CLd 可改善其 PFS。然而廠商未充分提供與健康效益相關的治療成本與穩健的經濟分析，不建議收載 CLd 用於接受過至少一種治療的多發性骨髓瘤成年病人。

另於 2017 年 8 月發佈 Cd 評估報告，建議收載 Cd 用於接受過至少一種治療的多發性骨髓瘤成年病人。

以下僅以 CLd 評估報告進行摘要。

ASPIRE 之 PFS 及 OS 療效結果已於前述。安全性方面，相對於 Ld，CLd 有更頻繁的血液方面不良事件(CLd vs. Ld)：包括血小板低下症(29% vs. 23%，三級或以上：17% vs. 12%)、嗜中性白血球低下(38% vs. 34%，三級或以上：30% vs. 26%)，以及貧血(43% vs. 40%，三級或以上：18% vs. 17%)。Carfilzomib 產生典型週期性的血小板低下症，通常在第 8 至 15 天達最低點(nadir)，並在 28 天療程結束時回復。另外，CLd 組在一些電解質紊亂(electrolyte disturbances)的通報高於 Ld 組至少 5%，包括低血鉀(28% vs. 13%)及低磷血症(13% vs. 7.5%)。而在關注的心血管不良事件(CLd vs. Ld)包括：高血壓(14% vs. 6.9%，三級或以

¹ Cd 作為第二線治療：第一線為 thalidomide 治療；第二線為 Cd，與 bortezomib 及 dexamethasone 合併治療進行比較。

^m CLd 作為第三線治療：第一線為 thalidomide 治療；第二線為 bortezomib 及 dexamethasone 合併治療(以下簡稱 Bd)；第三線為 CLd，與 Ld 進行比較。

上：4.3% vs. 1.8%)、心臟衰竭(6.4% vs. 4.1%，三級或以上：3.8% vs. 1.8%)及缺血性心臟病(5.9% vs. 4.6%，三級或以上：3.3% vs. 2.1%)。CLd 組在感染(呼吸道感染與泌尿道感染)、腸胃道(腹瀉、噁心、便秘與嘔吐)及呼吸困難的不良事件通報均高於 Ld 組。周邊神經病變(peripheral neuropathy)方面，CLd 及 Ld 的不良事件通報分別為 29% 及 28% (三級以上分別為 4.3% 及 5.4%)，嚴重情形的發生並不常見，大部分通報的病人於基礎期已存在周邊神經病變。

在臨床療效議題方面，雖然 Ld 治療之適應症可用於第一次復發者，但在 SMC 下限制用於之前接受過 bortezomib 治療且對於 thalidomide 無法耐受或有禁忌者。SMC 亦對 ASPIRE 試驗有數個討論議題，首先，ASPIRE 的開放性研究設計可能影響主觀結果的評估，如不良事件與生活品質；第二，carfilzomib 在試驗中至多 18 個療程，產品特性概述(Summary of Product Characteristics, SPC)指出 18 個療程以上的 carfilzomib 治療應基於每個病人的效益風險評估，因為對於 18 個療程以上的 carfilzomib 耐受性及毒性的數據有限。病人特性方面，約 9 成病人的 ECOG 為 0 或 1 分，這可能限制了其研究結果應用於較差 PS 的病人；年齡方面，納入試驗的病人一般比蘇格蘭大部分的多發性骨髓瘤病人年輕，尤其歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)指出 carfilzomib 的心臟毒性通報族群的心血管風險可能低於實際上預期使用的多發性骨髓瘤老年病人。在之前接受的治療部分，ASPIRE 未納入在 bortezomib 或 lenalidomide 治療期間疾病惡化者，但納入了其反應低於 minimal response 或在治療停止後 60 天內疾病惡化者，符合此定義者在接受過 bortezomib、lenalidomide，以及 bortezomib 與 lenalidomide 治療的病人分別有 15%(n=118)、7.2%(n=57)及 5.4%(n=43)；經由次族群分析，CLd 組相對於 Ld 組的 HR PFS 分別為 0.80(0.49 至 1.30)、0.64(0.33 至 1.22)，及 0.60(0.28 至 1.32)；ORR(CLd vs. Ld)則分別為 80% vs. 60%、69% vs. 25%，及 62% vs. 23%。

臨床專家認為 carfilzomib 作為復發及/或頑固性多發性骨髓瘤之第二線或更後線治療有其治療優勢，基於其 PFS、OS 及生活品質數據；並認為 CLd 的作為第二線ⁿ或第三線治療是取代 Bd 或 Ld，但專家指出此療程可能不適用於老年或虛弱的病人；專家另考量 carfilzomib 進入後對醫療服務的影響甚大，因為其為靜脈注射，需要至醫療院所接受治療，而 lenalidomide 及 dexamethasone 皆為口服給予。

病人與臨床專業共同參與(Patient and Clinician Engagement, PACE)小組指出雖然現在多發性骨髓瘤有多線治療，但病人持續復發，carfilzomib 是一個替代治療可提供存活助益，Carfilzomib 最主要的好處在於具有增加緩解時間與延長存活的潛力。臨床醫師則強調 carfilzomib 顯示可改善反應強度(depth of response)，其與復發的時間(time to relapse)有關，故可期待改善病人的下次復發時間。安全

ⁿ 復發及/或頑固性多發性骨髓瘤的治療是依據之前接受過的治療及其反應。SMC 提出之 CLd 之參考品，於第二線治療：Bd 及 Ld(但在 SMC 下，Ld 限用於之前接受過 bortezomib 治療且不符合 thalidomide 治療者)；於第三線或更後線治療：Bd、Ld、pomalidomide/dexamethasone，或 panobinostat/bortezomib/dexamethasone。

性方面，不良事件不被視為對生活品質有很大的影響，大部分不良事件與 dexamethasone 相關。生活品質數據在臨床試驗顯示有改善，即使是三藥合併治療與雙重藥品治療相比。另外，雖然 carfilzomib 的靜脈注射特性增加看診需求，但病人認為其存活的好處大於任何不便。

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	multiple myeloma
Intervention	carfilzomib AND lenalidomide AND dexamethasone
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	納入條件：隨機分派對照臨床試驗、系統性文獻回顧及統合分析研究。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 4 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 74 篇，經標題與摘要閱讀後得 5 篇臨床試驗及 1 篇網絡統合分析文獻。5 篇臨床試驗中，ASPIRE 試驗及其生活品質結果[12, 15]已於前述，另 3 篇則是將 ASPIRE 試驗進行次族群分析，包括染色體核型風險、年齡，以及之前接受的治療特性。另外，建議者指出有最新的 OS 資料，查驗中心經查詢，ASPIRE 之 OS 最終分析結果於 2018 年 1 月 17 日發表，其 OS 結果以於前述，此處摘錄其次族群分析及安全性資料。

a. Pubmed 搜尋結果

(a) ASPIRE 試驗之次族群分析(期中分析)

• 染色體核型風險[23]

以ASPIRE試驗進行事先定義之次族群分析，以FISH測定病人的染色體核型，高危險族群包括t(4;14)、t(14;16)，或 $\geq 60\%$ 漿細胞為del(17p)；標準風險族群包括其他所有基礎期測得已知染色體核型狀態者；而染色體核型風險未知族群則是包括經由FISH檢測但有1個或以上的基因亞型未可得者。結果顯示高風險者(n=100)接受CLd及Ld治療的PFS中位數分別為23.1個月及13.9個月(HR=0.70, 95% CI: 0.43至1.16)，而標準風險者(n=317)接受CLd及Ld治療的PFS中位數則分別為29.6個月及19.5個月(HR=0.66, 95% CI: 0.48至0.90)，而染色體核型未知者(n=375)，接受CLd及Ld治療的PFS中位數分別為28.4個月及17.6個月(HR=0.74, 95% CI: 0.56至0.98)^o。

反應率方面，接受CLd及Ld治療的ORR分別如下：高風險者分別為79.2%及59.6%，標準風險者分別為91.2%及73.5%，染色體核型未知者分別為86.1%及62.1%；接受CLd及Ld治療達完全反應或更佳的比率分別如下：高風險者分別為29.2%及5.8%，標準風險者分別為38.1%及6.5%，染色體核型未知者分別為27.9%及13.2%。

• 年齡[24]

ASPIRE試驗以年齡進行事後分析，在CLd及Ld治療組別，分別有26%及29%病人 ≥ 70 歲。 <70 歲病人於CLd及Ld的PFS中位數分別為28.6個月及17.6個月(HR=0.70, 95% CI: 0.56至0.88)；而 ≥ 70 歲病人於CLd及Ld的PFS中位數分別為23.8個月及16.0個月(HR=0.75, 95% CI: 0.53至1.08)^p。反應率方面， <70 歲者的ORR在CLd及Ld分別為86.0%及66.9%， ≥ 70 歲者的ORR在CLd及Ld分別為90.3%及66.1%；在達完全反應或更佳的比率方面， <70 歲者在CLd及Ld分別為29.4%及11.4%； ≥ 70 歲者在CLd及Ld分別為38.8%及4.3%。安全性方面，CLd組之三級以上的心血管不良事件發生情形在 ≥ 70 歲者高於 <70 歲者：高血壓分別為5.8%及3.8%(Ld組分別為1.8%及1.8%)、心臟衰竭分別為8.7%及2.1%(Ld組分別為1.8%及1.8%)、缺血性心臟病分別為4.9%及2.8%(Ld組分別為0.9%及2.5%)。

• 之前是否接受過的ASCT治療[25]

ASPIRE試驗以是否接受過ASCT進行事後分析，結果顯示在未接受過ASCT的病人(n=346)，CLd及Ld治療組別的PFS中位數分別為26.4個月及16.6個月(HR=0.76, 95% CI: 0.57至1.01)；在接受過ASCT的病人(n=446)，CLd及Ld治療組別的PFS中位數分別為26.3個月及17.8個月(HR=0.68, 95% CI: 0.53至0.87)；若進一步將接受第一線ASCT治療且疾病第一次復發者(n=166)進行

^o 2018年更新之結果顯示高風險者接受CLd及Ld治療的OS中位數分別為49.0個月及41.4個月(HR=0.74, 95% CI: 0.56至0.97)，而標準風險者接受CLd及Ld治療的OS中位數則各為36.0個月(HR=1.08, 95% CI: 0.67至1.74)[13]。

^p 2018年更新之結果顯示相對於Ld，CLd的OS中位數在 <75 歲者(n=696)及 ≥ 75 歲者(n=96)的HR各為0.80(95%CI: 0.66至0.96)及0.80(95%CI: 0.50至1.30)[13]。

分析，CLd及Ld治療組別的PFS中位數分別為29.7個月及17.8個月(HR=0.70，95% CI：0.46至1.07)^q，其中在12個月內復發者(n=38)的PFS中位數分別為15.2個月及9.3個月(HR=0.75，95% CI：0.35至1.60)，在12個月後復發者(n=128)的PFS中位數分別為33.5個月及24.3個月(HR=0.72，95% CI：0.43至1.20)。

(b) ASPIRE試驗之次族群分析與安全性結果(最終分析)[13]

ASPIRE之最終分析將PFS數據進行更新，追蹤期間更長，CLd組及Ld組的追蹤期中位數分別為48.8個月及48.0個月，PFS中位數分別為26.1個月及16.6個月(HR=0.66，95%CI：0.55至0.78)，三年PFS比率分別為38.2%及28.4%，五年PFS比率分別為25.6%及17.3%。在次族群分析方面，之前接受過一種治療者(n=341)，CLd及Ld組的OS中位數分別為47.3個月及35.9個月(HR=0.81，95% CI：0.62至1.06)；其中是接受bortezomib治療者的CLd及Ld組的OS中位數分別為45.9個月及33.9個月(HR=0.82，95% CI：0.56至1.19)，接受非bortezomib治療者則分別為48.3個月及40.4個月(HR=0.80，95% CI：0.55至1.17)。之前接受過2種或以上治療的病人(n=451)，CLd及Ld組的OS中位數分別為48.8個月及42.3個月(HR=0.79，95% CI：0.62至0.99)。

安全性方面，CLd組接受carfilzomib、lenalidomide與dexamethasone的治療期間中位數分別為72週、85週與80週；Ld組接受lenalidomide與dexamethasone的治療期間中位數分別為57週與49週。CLd及Ld分別有85.9%及90.4%病人停止治療，大部分是因疾病惡化(47.5%及56.6%)，因不良事件停止治療的比率則分別為19.9%及21.5%。三級或以上不良事件比率分別為87.0%及83.3%，嚴重不良事件比率分別為65.3%及56.8%^r。所關注的三級或以上的不良事件包括(發生比率：CLd vs. Ld)急性腎衰竭(3.8% vs. 3.3%)、心臟衰竭(4.3% vs. 2.1%)、缺血性心臟病(3.8% vs. 2.3%)、高血壓(6.4% vs. 2.3%)、血小板低下症(20.2% vs. 14.9%)，以及周邊神經疾病(2.8% vs. 3.1%)。治療後出現的不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)方面，致命性TEAEs在CLd及Ld分別有11.5%(n=45)及10.8%(n=42)通報，其中有2人以上通報的致命性TEAEs(CLd及Ld)包括肺炎(1.5%及0.8%)、敗血症(0.8%及0.8%)、心肌梗塞(0.8%及0.5%)、急性呼吸窘迫症候群(0.8%及0)、死亡(0.5%及0.5%)，以及心搏停止(0.5%及0.3%)。

(c) 網絡統合分析[26]

1篇文獻經系統性文獻回顧，納入17個RCTs，18種治療方式，並以網絡統合分析不同治療對於復發及/或頑固性多發性骨髓瘤之療效，以dexamethasone作為共同參考品。結果顯示，相對於dexamethasone，各治療之

^q 2018年更新之結果顯示在之前接受ASCT治療且疾病第一次復發者，CLd及Ld的OS中位數分別為57.2個月及38.6個月(HR=0.71，95%CI：0.48至1.05)[13]。

^r 於期中分析時，CLd及Ld之治療期間中位數分別為88週及57週，分別有69.9%及77.9%停止治療，大部分是因疾病惡化(39.8%及50.1%)或因不良事件停止治療(15.3%及17.7%)。另外，在因不良事件降低劑量的病人比率方面，在CLd組，11.0%降低carfilzomib劑量，43.4%降低lenalidomide劑量；而在Ld組，39.1%降低lenalidomide劑量。三級或以上不良事件比率分別為83.7%及80.7%，嚴重不良事件比率分別為59.7%及53.7%。

PFS HR如下表。

治療方式	HR vs. dexamethasone [95% CrI (credible interval)]
Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone	0.13 (0.09 至 0.19)
Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	0.24 (0.18 至 0.32)
Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	0.25 (0.19 至 0.33)
Daratumumab/bortezomib/dexamethasone	0.27 (0.18 至 0.38)
Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone	0.26 (0.19 至 0.35)
Carfilzomib/dexamethasone	0.36 (0.26 至 0.48)
Lenalidomide/dexamethasone	0.35 (0.29 至 0.43)
Pegylated liposomal doxorubicin/bortezomib	0.37 (0.26 至 0.52)
Panobinostat/bortezomib/dexamethasone	0.43 (0.31 至 0.56)
Bortezomib/thalidomide/dexamethasone	0.47 (0.33 至 0.65)
Pomalidomide/dexamethasone	0.48 (0.39 至 0.6)
Vorinostat/bortezomib	0.52 (0.38 至 0.69)
Bortezomib/dexamethasone	0.67 (0.53 至 0.84)
Thalidomide/dexamethasone	0.76 (0.64 至 0.9)
Dexamethasone	1
Oblimersen/dexamethasone	1.08 (0.79 至 1.45)

b. Embase 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 333 篇，經標題與摘要閱讀，去除重複之文獻，得 6 篇間接比較或統合分析文獻，將 CLd 與其他治療相比，但其中 5 篇為研討會摘要[27-31]，另 1 篇全文則是將 CLd 與 ixazomib/lenalidomide/dexamethasone 進行統合分析，但納入第一或二期之臨床試驗，病人特性與第三期臨床試驗不同，例如病人之前接受過的治療數量[32]，故此處不進行摘錄。

c. Cochrane 搜尋結果

依上述搜尋策略得文獻 84 篇。經標題與摘要閱讀去除重複之文獻，無合適之文獻。

(五) 建議者提供之資料

1. 建議健保給付規範

同適應症，每人以 18 個療程為上限(每療程為 4 週)，且不得與 bortezomib 合併使用。

2. 參考文獻

建議者提供 4 篇與本案藥品相關的文獻，其中 3 篇為 ASPIRE 試驗及其生活品質結果與年齡次族群分析，已於前述。建議者另提供一篇於 2017 年 7 月發佈的新聞，更新 ASPIRE 的 OS 結果。本報告經查詢，其文獻於 2018 年 1 月 17 日發表，亦於前述段落已摘要，在此不再贅述。

3. 參考品比較

建議者將 Ld 作為參考品，選取理由為具直接比較試驗，並且為現行最常用之治療用藥以及最佳常用藥品。

四、療效評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織給付建議

僅有 pCODR 建議在成本效益改善至可接受的條件下，收載 carfilzomib 與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用 (CLd) 於之前接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人，並依據 ASPIRE 試驗，病人必須於接受 bortezomib 治療期間沒有疾病惡化；或是之前接受 Ld 治療時沒有以下情形：(1) 因不良反應停止治療，(2) 治療的最初 3 個月疾病惡化，或 (3) 若 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用是最近一次的治療，於治療中任何時間發生疾病惡化。治療對象應具有良好的日常體能狀態及足夠的腎功能。Carfilzomib 治療應持續至疾病惡化或無法接受的毒性，最多至 18 個療程。

PBAC 評估報告則指出廠商並未要求收載單獨收載 CLd。NICE 則是不建議收載 CLd 用於治療多發性骨髓瘤，認為與參考品相比，CLd 具有 PFS 好處，但在 NHS 下不具成本效益。SMC 亦指出雖然相對於 Ld，CLd 可改善 PFS，但廠商未充分提供與健康效益相關的治療成本與穩健的經濟分析，故不建議收載。

(二) 臨床治療地位與療效參考品

1. 臨床治療地位

本案藥品 Kyprolis® (carfilzomib) 申請之適應症內容是與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，用於治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人，若根據加拿大 CADTH 評估報告指出 CLd 及其他現行用於多發性骨髓瘤的治療使用順序尚未知；英國 NICE 則將 CLd 視為第三線治療；蘇格蘭 SMC 則認為 CLd 可作為第二線⁵或第三線治療。

2. 療效參考品

綜合考量臨床治療指引建議、ATC 碼、直接比較試驗結果及我國上市及收載情形，合適之療效參考品為 lenalidomide, dexamethasone 合併治療。另外，雖

⁵ 在 SMC 下，Ld 限用於之前接受過 bortezomib 治療且不適合 thalidomide 治療者。

然 elotuzumab 及 daratumumab 尚未獲得我國健保給付收載，但其具有相似適應症，亦為潛在的療效參考品。

(三) 臨床相對療效實證與安全性

1. 相對療效

ASPIRE 試驗中，與 Ld 相比，CLd 在 PFS 具有統計上顯著改善(HR=0.69，95%CI：0.57 至 0.83，p=0.0001)，PFS 中位數在 CLd 組與 Ld 組分別為 26.3 個月與 17.6 個月。根據 2018 年 1 月發表之 OS 最終分析結果則顯示 CLd 及 Ld 之 OS 中位數分別為 48.3 個月及 40.4 個月(HR=0.79，95% CI：0.67 至 0.95，單側 p 值=0.0045)，達統計上顯著意義，事先訂定之單側 p 值為 0.023。

2. 安全性

ASPIRE 試驗之最終分析結果顯示 CLd 組及 Ld 組因不良事件停止治療的比率分別為 19.9% 及 21.5%，三級或以上不良事件比率分別為 87.0% 及 83.3%，嚴重不良事件比率分別為 65.3% 及 56.8%。另外，在 ASPIRE 以年齡進行事後次族群分析之結果顯示 CLd 的三級以上心血管不良事件發生情形在 ≥70 歲者高於 <70 歲者，高血壓分別為 5.8% 及 3.8%(Ld 組分別為 1.8% 及 1.8%)、心臟衰竭分別為 8.7% 及 2.1%(Ld 組分別為 1.8% 及 1.8%)、缺血性心臟病分別為 4.9% 及 2.8%(Ld 組分別為 0.9% 及 2.5%)。另外，pERC 認為心臟毒性在 70 歲以上病人可能需特別關注且需要進行監測。

(四) 醫療倫理

本案無系統性之相關資料可供參考。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 12 月 11 日公告[14]。
PBAC (澳洲)	於 2016 年 11 月公告[17]。
NICE (英國)	於 2017 年 7 月 19 日公告[19]。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2016 年 9 月 12 日 及 2017 年 1 月 16 日公告[2]，[21]。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	1 份期刊論文。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大腫瘤藥物共同評估組織 (Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) 於 2016 年 12 月公布一份專家審查委員會 (pCODR expert review committee, pERC) 最終建議報告。報告中建議，在本品之成本效益改善至可接受之程度下，給付 carfilzomib (Kyprolis) 合併 lenalidomide 及 dexamethasone (Len-Dex) 於先前曾接受至少一次治療的多發性骨髓瘤患者，並限定患者在以 bortezomib 治療時疾病必須沒有惡化，若先前曾經使用 lenalidomide 合併 dexamethasone 治療時必須

- 沒有因副作用而停止治療；
- 治療的前三個月疾病沒有惡化；或者
- 若 Len-Dex 為最近的治療組合，則治療期間疾病沒有惡化。

此外，患者必須狀況良好且腎功能需可負荷治療相關之輸注，治療需持續至疾病惡化或對毒性不耐受為止，最多可達 18 個療程。

價格與經濟小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 針對先前曾經接受過治療的多發性骨髓瘤患者，比較使用本品合併 Lex-Dex 或以 Lex-Dex 治療之成本效益及成本效用分析結果。成本部分考量藥品取得費用、藥品行政費用、副作用管理費用、臨終費用，以及其他健康照護成本 (例如監測追蹤費用)。臨床效益部分考量存活結果、治療中斷、副作用 (前述參數均來自於 ASPIRE 試驗)，與副作用相關之後續治療部分參數則參考其他試驗；在無疾病惡化存活率 (PFS) 及整體存活率 (OS) 部分，考量到廠商模型中使用的參數值乃根據未公開發表亦未經同儕審查 (peer-review) 驗證且調整某些基本變項之事後分析 (post-hoc analysis) 結果，且此參數對於 ICER 值影響最大，故專家審查會議認為應參考價格與經濟小組重新分析時使用之參數，亦即已公開且經同儕審查之臨床試驗中意象分析 (Intention to treat, ITT) 的 PFS 及 OS；此外，實驗組 (本品合併 Lex-Dex) 和對照組 (Lex-Dex) 相比，外推 (超過 42 個月部分) 的相對療效是否可持續、疾病惡化後之長期相對效益均缺乏臨床證據支持，故專家審查會議同意在試驗開始後 42 個月起，兩組的相對風險比 (hazard ratio, HR) 設定為 1。在調整前述參數後，價格與經濟小組並同時考慮無法開瓶共用及增加的行政費用以更符合臨床現況，重新分析後的結果顯示，本品合併 Lex-Dex 治療，相對於以 Lex-Dex 治療，ICER 值增加至加幣 347,640 元，故專家審查會議認為不符合成本效益，此外，本品乃合併另一項已給付之高價藥品治療，應降價以減少財務影響。

2. PBAC (澳洲) [17]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2016 年 11 月的評估報告中基於過高且不確定之 ICER 值，不建議給付本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於復發型多發性骨髓瘤患者的治療。此份報告中，廠商之申請包含兩種情境，情境一：以 Cd (本品合併 dexamethasone) 治療復發型多發性骨髓瘤，情境二：以 Cd 或 CLd 治療復發型多發性骨髓瘤，情境二有部分與本次建議者提出之申請相同，故以下報告僅針對此部分進行說明。

廠商提出兩個成本效用分析 (cost-utility analysis)，分別為 Cd versus Bd (bortezomib 合併 dexamethasone)，及 CLd versus Ld，使用的分析方法為決策分

析模型 (decision analytic model)，模型中將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (progression free)、疾病惡化後存活期 (progressed disease) 以及死亡 (dead) 三個階段，評估期為 15 年，循環週期為 28 天並進行校正 (half-cycle correction)，主要結果為人年 (LYs) 及品質人年 (QALYs)，疾病無惡化存活期之效用 (utility) 假設為 0.81，疾病惡化後存活期之效用則假設為 0.64，以分段存活方法 (partitioned survival method) 估算三個階段之間的轉移機率，不計算疾病惡化後之費用。不論是 Cd vs. Bd 或者 Cd vs. CLd 均採用相同的經濟模型，僅輸入的參數不同，前者之參數主要來自 ENDEAVOR 試驗，後者之參數主要來自 ASPIRE 試驗。

由於復發型多發性骨髓瘤患者可能有初次 (initial) 及再次 (subsequent) 復發的情形，復發後可能會進行二線以上的治療，經濟評估次委員會 (Economic Sub Committee, ESC) 認為廠商提出的模型無法充分反映復發型多發性骨髓瘤的進展情形、可能被取代的治療方式以及疾病惡化後的治療費用；其次，若同時給付 Cd 及 CLd 時，符合條件的患者中，無法耐受 lenalidomide 或使用 lenalidomide 後復發者才會選擇使用 Cd，故 ESC 認為將 Cd vs. Bd 和 CLd vs. Cd 以兩個獨立的模型進行估算並不合適，建議應同時放在一個模型中進行評估；此外，考慮病人的年齡以及適合移植的病人是在進行幹細胞移植後復發，不適合移植的病人乃在接受治療後復發，ESC 認為廠商提出之模型採用 15 年評估期並不合理而建議應以 10 年進行評估，若改以 10 年進行評估，則 ICER 值將增加。PBAC 認為 15 年評估期是合理的，但也同意 ESC 的觀點，認為評估期的長短對於 ICER 值的影響大。

情境二的分析結果顯示，CLd vs. Ld 的 ICER 值為每增加一個品質人年需多花費加幣 105,000-200,000 元且有可能低估。ESC 認為，lenalidomide 可使用至疾病惡化為止，以 CLd 治療的患者，用藥時間較 Ld 長，廠商之模型中未考慮 lenalidomide 的藥費將使得 CLd 的成本被低估，此外，模型中對於本品藥費的計算方式亦可能低估 CLd 的成本。PBAC 認為若考量 lenalidomide 的藥費，則 CLd vs. Ld 之 ICER 值將超過加幣 200,000 元；敏感度分析的結果則顯示，lenalidomide 藥費、carfilzomib 藥費計算方式及效用值皆對 ICER 值有明顯的影響，ICER 值為加幣 105,000-200,000 元到超過加幣 200,000 元。

3. NICE (英國) [19]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2017 年 7 月 19 日公布一份評估報告，由於臨床試驗 ASPIRE 尚未有整體存活率之結果導致成本效益評估結果具不確定性，故不建議給付本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於多發性骨髓瘤患者的三線治療。此份報告中，本品之治療定位有二，其一為本品合併 dexamethasone 於二線治療，其二為本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於三線治療，由於僅後者

之藥品組合與本次建議者提出之申請相同，故以下報告僅針對此部分進行說明。

CLd 之比較品為 Ld (lenalidomide 合併 dexamethasone)，主要參數來自臨床試驗 ASPIRE。廠商以 Cox proportional hazards model 進行調整，以期能在 CLd 與 Ld 兩組患者基本特性 (basic characteristics) 一致的情況下評估效益。廠商嘗試以不同機率分布之存活模型進行存活率之外推，模型中假設兩組患者之死亡風險比不會隨時間改變 (proportional hazard assumption)，但經濟評論小組 (Economic review group, ERG) 評估後認為此假設並不適合；另外，廠商以 Weibull 分布進行長期存活率的估算，但 ERG 採取 Gompertz 分布估算，雖然兩個模型的統計適配度 (statistical fits) 相似，但最後估算出來的 ICER 值差異甚大，廠商估計的 ICER 值 (採用 Weibull 分布與等比風險假設) 為每增加一個品質人年需多花費 41,429 英鎊，ERG 估算的結果 (採用 Gompertz 分布與等比風險假設) 則為 52,439 英鎊，若是改以非等比風險假設之模型，ICER 值將超過 52,439 英鎊，委員會認為，估算結果的差異主要來自於存活率外推的模型不同所致，由於該試驗之整體存活率 (overall survival, OS) 結果尚不確定，導致成本效益結果具不確定性，但 ICER 值很有可能比廠商評估的數值更高，故不建議給付 CLd 於三線治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [2], [21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 9 月 12 日及 2017 年 1 月 16 日 (再次申請) 公布的報告中，基於廠商提供之療效與成本效用之不確定性，均不建議給付本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於治療復發型多發性骨髓瘤的成人患者。

廠商以成本效用分析進行評估，比較品為 Ld，並進行一項情境分析，比較品為 bortezomib 合併 dexamethasone (Bd)。廠商使用分段存活模型，將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (PFS)、疾病惡化後存活期 (progressed disease, PD) 以及死亡 (death) 三個階段，評估期為 40 年。臨床資料藉由 ASPIRE 試驗期間之 PFS 及 OS 曲線配適 (fitting) 得到，OS 外推部分，則以納入多發性骨髓瘤患者的 Clinical Practice Research Datalink (CRPD) 登記庫中病人配對資料 (matched data) 估算，超過 42 個療程後，CLd 組相對於 Ld 組的整體存活相對風險比 (HR) 由先前的 0.703 增加為 0.852，在超過 84 個療程後則兩組沒有差異。情境分析中，超過 42 個療程後，CLd 組相對於 Bd 組的整體存活相對風險比則增加為 0.76，超過 84 個療程後，兩組沒有差異。生活品質部分乃採用 ASPIRE 試驗的 EORTC QLQ-C30 工具，並使用基於英國多發性骨髓瘤患者資料之公開演

算法換算為 EQ-5D 之效用值，無疾病惡化存活期一開始之效用值為 0.81，6-11 個療程時 CLd 組由 0.829 增加到 0.851 (Ld 組由 0.808 增加到 0.829)，疾病惡化後存活期的效用在所有患者上均假設為 0.64。情境分析部分，Bd 組在無疾病惡化存活期之效用假設為定值 0.81。醫療取得及行政費用、例行醫療管理費用 (routine medical management)、grade3 以上或發生率大於 2% 的副作用治療費用以及更後線的醫療費用等相關使用情形皆納入考量，本品最多可使用 18 個療程，疾病惡化後階段不考慮醫療管理費用。廠商有參加病人風險分攤方案 (Patient access scheme)，在此方案下本品有提供折扣，bortezomib 部分亦有考慮風險分攤方案。結果顯示，CLd 和 Ld 相比，多增加 1.15 個人年，1.03 個品質人年，ICER 值部分，每增加一個品質人年需多花費 67,503 英鎊；情境分析部分，CLd 與 Bd 相比，增加 1.99 個品質人年，ICER 值為 63,434 英鎊。廠商並進行敏感度分析，結果顯示整體存活率、CPRD 資料庫的外推值、效用值、評估期間及患者年齡皆對 ICER 值有明顯的影響。主要的敏感度分析包含：

- 2013 年蘇格蘭的患者中約 70% 超過 75 歲，年齡中位數為 70 歲，故 30 年的評估期較適合。若評估期改為 20 年且考慮病人風險分攤方案，則 ICER 值為 73,276 英鎊/QALY。
- 試驗結果顯示 CLd 組的 PFS 較 Ld 組增加 8.8 個月，但 OS 模型估算之結果為增加 30.3 個月，成本效用之結果對於此數值非常敏感，由於試驗之 OS 中位數尚無結果，若分別以 OS 上下界 (upper and lower bounds) 估算，且考慮病人風險分攤方案，則 CLd 和 Ld 相比，ICER 值分別為 113,517 英鎊/QALY 及 48,799 英鎊/QALY。
- 若假設超過 42 個療程後無療效且考慮病人風險分攤方案，則 CLd 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別為 78,092 英鎊/QALY 元及 70,903 元英鎊/QALY。
- 若直接使用 ASPIRE 試驗中的效用值且考慮病人風險分攤方案，則 CLd 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別 74,929 英鎊/QALY 及 76,329 英鎊/QALY。
- 若評估期改為 30 年、直接使用 ASPIRE 試驗中的效用值、疾病惡化後每療程費用為英鎊 593 元、考慮病人風險分攤方案，則 CLd 和 Bd 相比，ICER 值 74,932 英鎊/QALY 元。若病人的存活率下修，則 ICER 值會增加。
- 廠商亦提供本品藥價折扣後的 ICER 值，同時考慮病人風險分攤方案後，CLd 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別為 57,454 英鎊/QALY 及 44,074 英鎊/QALY。

由於缺乏有效資料，廠商拒絕提供假設本品可持續使用到患者惡化為止或因毒性不耐受而停藥 (本品上市許可範圍) 之成本效用分析結果，故本品實際應用於臨床後之 ICER 值具有不確定性。

此外，除了 OS 推估值具不確定性外，臨床試驗中的患者較蘇格蘭患者年輕且狀態亦較佳，皆使得 ICER 值具有不確定性。

委員會認為本品屬於 ICER 值相當高之藥品，但由於屬於孤兒藥，故可接受較高的 ICER 值，在考慮所有可取得的證據後，委員後決定不建議給付本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於治療復發型多發性骨髓瘤的成人患者。

廠商提供之財務影響報告中，第一年約 1,255 名至第五年約 1,637 名患者可使用本品，假設使用率 (uptake rate) 在第一年為 1%，至第五年為 12%，每年不繼續使用的比例為 12%，則第一年有 15 名至第五年有 172 名患者使用本品。整體財務影響部分由於保密未公開故無法取得。

廠商於 2017 年 1 月 16 日再次申請，針對此次申請之公開評估報告中，僅有部分數據變動如下：

廠商在敏感度分析的部分，假設患者於門診或日間照護設施中使用本品，且 lenalidomide 合併 dexamethasone 第 2-4 個療程之藥費由英鎊 4,430 元增加為 4,555 元，廠商重新估算之 ICER 值均較上次低。基本案例 (CLd vs. Bd) 之 ICER 值為 55,121 元英鎊/QALY；情境分析之 ICER 值則為 57,011 英鎊/QALY。敏感度分析的部分：

- 評估期為 20 年：ICER 值為 59776 英鎊/QALY。
- 以 OS 上下界分別估算：ICER 值分別為 92,252 英鎊/QALY 及 40,027 英鎊/QALY 元。
- 假設超過 42 個療程後無療效：CLd 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別 61,119 英鎊/QALY 及 63,718 英鎊/QALY。
- 直接使用 ASPIRE 試驗中的效用值：Ld 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別 61,186 英鎊/QALY 及 68,096 英鎊/QALY。
- 評估期改為 30 年、直接使用 ASPIRE 試驗中的效用值、疾病惡化後每療程費用為英鎊 593 元、考慮病人風險分攤方案，則 CLd 和 Bd 相比，ICER 值為 61,178 英鎊/QALY。若病人的存活率下修，則 ICER 值會增加。
- 本品藥價折扣，同時考慮病人風險分攤方案後，CLd 和 Ld 相比、CLd 和 Bd 相比，ICER 值分別為 38,832 英鎊/QALY 及 36,170 英鎊/QALY。

針對廠商重新提交之報告，依據蘇格蘭藥物委員會臨床專家之意見，認為實際上使用本品之患者仍然需要日間照護而非如廠商假設亦可於門診使用本品，若將日間照護之費用以及病人風險分攤方案同時考慮進去，則 ICER 值為 60,062 英鎊/QALY。委員會針對重新提交之報告，仍然維持上一次的決議，不建議給付本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 於治療復發型多發性骨髓瘤的成人患者。

5. 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）、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：relapsed multiple myeloma 排除條件：無
Intervention	Carfilzomib AND lenalidomid AND dexamethasone
Comparator	Lenalidomide AND dexamethasone
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis ; cost-utility analysis ; cost-benefit analysis ; cost-minimization analysis ; cost-consequence analysis ; cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 1 月 18 日起，以（relapsed multiple myeloma）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 Pubmed、Cochrane 及 Embase 等文獻資料庫，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，若為相同主題且為同一作者群但於研討會或期刊發表之文獻則僅保留於期刊發表之文章，發現與本品此次申請的建議給付條件相關且比較品亦一致之經濟評估研究共 3 篇。

A. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective.[33]

Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict A, Houisse I, Tichy E et al. *J Med Econ.* 2016; 19 (11) : 1061-1074.

本篇文章資金來自廠商之贊助。

作者以美國付費者角度，主要依據第三期臨床試驗 ASPIRE 的結果，建立一個 Kyprolis 全球經濟模型 (Kyprolis Global Economic Model, K-GEM)，評估復發型多發性骨髓瘤患者使用 carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRD) 和 lenalidomide-dexamethasone (RD) 治療之成本效益。K-GEM 為分段式存活模型 (partitioned survival model)，模型中將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (progression-free, PF)、疾病惡化後存活期 (post-progression, PP) 以及死亡 (death) 三個階段，評估期為 30 年，一個週期為 28 天。模型假設一開始所有的患者均處於 PF 階段，以分段式存活方法 (partitioned survival approach) 估算後續每個週期中處於個別階段的患者比例，處於 PP 階段的患者可以接受後續的治療 (包含支持性療法)。除了參考 ASPIRE 的結果外，尚使用美國 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 登記資料、已公開之藥品資料、已公開之費用資料、已公開之文獻及專家意見。作者假設 KRD 組相對於 RD 組的死亡風險成等比且不隨時間而改變 (proportional hazard assumption)，為了估算基礎組 (RD) 的死亡風險，作者將 SEER 資料庫中的患者資料 (與 ASPIRE 試驗的患者配對) 以 Weibull 分布外推超過試驗期間之存活率。治療效果經母數迴歸模型調整患者基本特性後得到。模型中亦考量 ASPIRE 試驗中發生率超過 2% 或經臨床專家判定與 RMM 高度相關之副作用，並以指數分布估算個案非因疾病惡化而中斷治療的情形，也將疾病惡化後接受治療的部分考慮在內。此模型納入之成本包含藥品費用、副作用治療費用、藥品行政及常態監測費用、疾病惡化後之治療費用。

本研究結果顯示，KRD 組比 RD 組多增加 1.99 個人年 (LY)，1.67 個品質調整後人年 (QALY)，多花費 179,393 美金，換算為 ICER 值後為 107,520 元/QALY。由於 ASPIRE 試驗之整體存活資料尚不確定亦無效用資料，故本研究以模型外推患者存活率並參考其他資料來源換算效用值，前述兩項狀況皆是本研究之限制。由於美國的願支付價格 (willingness-to-pay) 閾值為 150,000 美金，故依據 K-GEM 模型之結果顯示 KRD 較 RD 具有成本效益，給付 KRD 於復發型多發性骨髓瘤乃為有效率的進行健康預算配置策略。

B. Estimating the costs of therapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: A model framework.[34]

Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S et al. *Am J Health Drug Benefits*. 2015; 8 (4): 204-215.

本篇資金來自廠商贊助。

本研究針對復發型或難治型多發性骨髓瘤患者 (relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM)，建立一模型架構用以計算每位患者每年治療之費

用。評估之藥品組合包含：bortezomib-dexamethasone、panobinostat-bortezomib-dexamethasone、lenalidomide-dexamethasone、lenalidomide-bortezomib-dexamethasone、carfilzomib、carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone 及 pomalidomide-dexamethasone。在藥品及醫療費用部分包含藥品及行政費用、預防性及副作用監測費用、grade3 或 grade4 級以上副作用的治療費用。藥品費用來自公開價格及建議用法用量，副作用預防及監測費用來自同儕審查之公開資料 (peer-reviewed publication)，副作用發生率則來自各藥品之仿單及臨床試驗，依據已公開之臨床試驗及藥品仿單，估算各個治療組合的治療時間 (以病人接受治療的時間及無疾病惡化存活率估算) 並將治療期間的所有費用加總，分開估算商業及醫療照護計畫。

研究結果顯示，各個治療組合之總費用約介於 90,000 至 260,000 美元 (商業計畫)，及 74,000 至 230,000 美元 (醫療照護計畫)，其中以 carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone 最高，共花費 256,416 美元 (商業計畫) 及 227,152 美元 (醫療照護計畫)。若僅考慮每人每月治療費用，則各治療組合之費用約介於 99,000 至 28,000 美元 (商業計畫)，及 8,000 至 25,000 美元 (醫療照護計畫)，carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone 之每人每月費用仍然最高，分別為 27,422 美元 (商業計畫) 及 24,293 美元 (醫療照護計畫)。

C. Cost-effectiveness of drugs to treat relapsed/refractory multiple myeloma in the United States. [35]

Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Pearson SD, Brouwer ED, and Ollendorf DA. *JMCO* 2018; 24 (1): 29-38.

本研究資金部分來自非營利性機構 ICER (Institute for Clinical and Economic Review)。

作者以分段式存活模型評估三合一療法與二合一療法相比，用於二線或三線治療之成本效益，評估之藥品為 carfilzomib (CFZ)、elotuzumab (ELO)、ixazomib (IX)、daratumumab (DAR)、panobinostat (PAN) 合併 lenalidomide (Len) 或 bortezomib (BOR) 再加上 dexamethasone (DEX)。採取美國健康系統 (US health system) 觀點，模型中將病人的健康狀態分為疾病無惡化存活期 (progression-free survival state, PFS)、疾病惡化並進行治療期 (progressed and subsequent treatments) 以及死亡 (death) 三個階段，評估期為終身，一個週期為 1 週，成本及效益折現率均為 3%，並進行校正 (half-cycle correction)，願付價格 (willingness-to-pay) 閾值為 150,000 美金/QALY。

為了進行比較，作者並進行一項貝式網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)，共納入六個臨床試驗，包含 ASPIRE (carfilzomib)，CASTOR

(daratumumab)， POLLUX (daratumumab)， ELOQUE (elotuzumab)， TOURMALINE-MM1 (ixazomib)， PANORAMA-1 (panobinostat)。成本包含藥品治療、行政、監測追蹤、副作用與疾病惡化後之費用。效用值來自可獲得之公開資料，若無法取得則參考廠商資料。模型結果顯示，三合一療法中，使用 DAR 藥品組合治療的患者，人年最長 (含 DAR 三合一為 6.71-7.38 年 vs. 非 DAR 三合一為 3.25-5.27 年)，品質調整人年亦最長 (含 DAR 三合一為 4.38-5.44 年 vs. 非 DAR 三合一為 2.04-3.46 年)，與 LEX+DEX 相比，最具成本效益的組合在二線治療為 DAR+BOR+DEX (ICER=50704 美金)，在三線治療則為 PAN+BOR+DEX (節省費用)，考量到 PAN+BOR+DEX 治療組合之毒性，使用上須謹慎。機率性敏感度分析的結果則顯示，若 ICER 值之閾值設在美金 150,000 元，則二線治療的 DAR+BOR+DEX 及三線治療的 PAN+BOR+DEX 分別有 89% 和 87% 的機會符合成本效益。CFZ+LEX+DEX 若使用於二線治療或三線治療之人年分別為 4.71 年及 4.37 年，品質人年則分別為 3.45 年及 2.74 年，與 LEX+DEX 相比，在二線治療的 ICER 值為 211,458 美金/QALY，三線治療則為美金 252,293 元/QALY，皆低於 IX+LEX+DEX 及 ELO+LEX+DEX，但高於其他三合一治療。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據2003至2014年之癌症登記年報顯示[36]，我國之多發性骨髓瘤（漿細胞瘤，ICD-O-FT=M-973），ICD-O-3=M97313-M97343，ICD-10=C90）患者人數逐年增加，由2003年的339人增加至2014年的549人。2014年新發個案中，男性約占53%，女性約占47%，年齡標準化發生率為每10萬人口1.75（男性），及1.38（女性），年齡標準化死亡率則為每10萬人口1.17（男性）及0.68（女性）（使用2000年世界標準化人口為標準人口），約61.38%之患者接受過標靶治療，約62.11%之患者接受過免疫治療，約14.39%之患者接受過骨髓/幹細胞移植或內分泌治療，僅9.11%之患者未申報有治療紀錄。陳等人以我國健保資料庫進行之研究顯示於2000年至2013年間，有7,285位病人新診斷為多發性骨髓瘤，平均年發生率為每十萬人口有1.83位，個案平均年齡為68.7歲，其中85%大於55歲，男性及女性分別占59.9%及40.1%[4]。

(二)核價參考品之建議

建議者申請將目前健保已給付之二合一療法 lenalidomide 合併 dexamethasone (Ld) 治療新增本品後成為三合一療法 (CLd)，且建議參考 Ld 之給付規定，每人最多只給付 18 個療程，需事前申請，每次申請以四個療程為限，故查驗中心建議將目前已給付之 Ld 作為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者提供之財務影響評估報告，若依其建議給付條件及建議價格收載 carfilzomib (Kyprolis) 後，則未來第一年將增加健保支出約 1.5 億元至第五年約增加 6.0 億元支出。建議者並進行敏感度分析，情境一為考慮藥品不浪費（開瓶共用）的情形，未來第一年將增加健保支出約 1.0 億元至第五年約增加 4.1 億元。情境二為依據臨床試驗 ASPIRE 中各藥品之相對劑量強度 (relative dose intensity, RDI) 估算藥費，若無開瓶共用情形，則未來第一年將增加健保支出約 1.5 億元至第五年約增加 6.0 億元，若有開瓶共用情形，則未來第一年將增加健保支出約 1.0 億元至第五年約增加 4.1 億元。

建議者之財務影響評估報告中採用之數據主要來自 2014-2016 年內政部人口統計資料及 2010-2012 年健保資料庫，其主要假設及理由如下：

1. 多發性骨髓瘤病患人數：建議者以內政部人口統計資料，採複合成長率推估未來五年人口數，並依據健保資料庫，以複合成長率推估未來五年多發性骨髓瘤之發生率，進一步推算未來五年多發性骨髓瘤病患人數，第一年約 630 人至第五年約 710 人。
2. 復發率：建議者使用健保資料庫，將接受過一線治療後有換藥者即定義為復發，分析結果顯示復發率為 39.80%。
3. 治療率：建議者預估 90% 復發患者將接受治療，則未來第一年約 230 名至第五年約 260 名復發患者將接受治療。
4. 市占率：建議者假設本品納入健保前所有復發患者均接受比較品 (lenalidomide 合併 dexamethasone) 治療，但本品納入後，將逐漸取代比較品，第一年市占率約 25% 至第五年約 70%。
5. 本品預估使用人數：該年度新使用患者部分 (進行第 1-12 個療程)，未來第一年約 60 名至第五年約 180 名。前一年度已使用本品，該年度繼續使用之患者部分 (進行第 13-18 個療程)，未來第一年約 0 人至第五年約 160 人。
6. 本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone 每人每年藥費：建議者依據仿單建

議用法用量，在不考慮開瓶共用的情況下，體表面積以 1.6 平方公尺計算，則第 1-12 個療程時，每療程注射六瓶本品，第 13-18 個療程每療程注射 4 瓶本品。Lenalidomide 部分，以健保支付價格計算，每顆 25mg 為 5,757 元，每療程使用 21 顆。Dexamethasone 部分，每顆 0.5mg 以 1.5 元計算，每療程使用 160mg。建議者並依據 ASPIRE 臨床試驗中試驗組 (CLd) 各藥品之 RDI (本品 91.0%，lenalidomide 80.5%，dexamethasone 85.3%) 預估平均藥費，則第 1-12 個療程，每位病患的藥費約 370 萬元，第 13-18 個療程，每位病患的藥費約 110 萬元。

7. Lenalidomide 合併 dexamethasone 每人每年藥費：建議者依據仿單建議用法用量，lenalidomide 部分，以健保支付價格計算，每顆 25mg 為 5,757 元，每療程使用 21 顆。Dexamethasone 部分，每顆 0.5mg，以 1.5 元計算，第 1-4 個療程每療程使用 480mg，第 5 個療程之後每療程使用 120mg，藥品之 RDI 均假設為 100%，則第 1-12 個療程，每位病患的藥費約 99 萬元，第 13-18 個療程，每位病患的藥費約 28 萬元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響評估分析評論如下：

1. 建議者之財務影響評估分析架構清楚且說明大致完整。
2. 在估算多發性骨髓瘤患者人數部分，建議者首先以過去人口數推估未來人口數，再以健保資料庫中多發性骨髓瘤患者推估發生率，進一步推估未來各年度多發性骨髓瘤患者數，此種推估方式之不確定性高，建議直接參考癌症登記年報中各年度之罹癌人數以推估未來新發生之患者數以降低不確定性。此外，建議者假設新發生患者會於當年度復發且進行 1-12 個療程，未考慮新發生患者接受第一線治療及維持治療等之時間，經諮詢臨床醫師後，患者經第一線治療後平均約 2 年左右復發，由於新發生人數乃逐年遞增，故建議者有高估復發人數的可能。
3. 治療率部分，建議者假設復發患者接受治療的比率為 90%，但未清楚說明原因或證據來源，故無法驗證是否合理。
4. 市占率部分，建議者假設健保給付本品後，本品市占率將由第一年的 25% 增加至第五年的 70%，由於 ASPIRE 試驗結果顯示，使用 CLd 治療相對於使用 Ld 可顯著增加無疾病惡化期之約 8.7 個月 (26.3 vs. 17.6 個月；HR=0.69, 95%CI=0.57, 0.83) [12]，且顯著增加整體存活期約 7.9 個月 (48.3 vs. 40.4 個月；HR=0.79, 95%CI=0.67, 0.95) [13]，臨床專家亦表示當健保給付後，原先預計使用 Ld 的患者很可能將全數改以 CLd 治療，故建議者之市占率有低估的可能。
5. 藥品費用部分，建議者依據 ASPIRE 試驗中實驗組 (CLd) 各藥品之相對劑量強度 RDI (C=91.0%，L=80.5%，d=85.3%) [13]，進行藥品劑量之調整並預估平均藥費，在以 Ld 治療的患者部分則假設 RDI=100% 以預估平均藥費；每人每 18 個療程平均藥費在建議者調整後分別約 470 萬元及 130 萬元，若

依據仿單建議劑量，調整前之藥費分別約 620 萬元及 220 萬元，顯示經調整後，CLd 組每人藥費約減少 24%，Ld 組則減少約 42%，依建議者之假設，Ld 組並未調整平均藥費，此數據與其假設並不一致，似乎有低估的情形，由於建議者未詳細說明如何以 RDI 換算平均藥費，故此部分難以驗證。

6. 建議者並以藥品無浪費的情形（開瓶共用）進行敏感度分析，但臨床上開瓶共用的比例與情形未知，亦不鼓勵共用，且共用後是否確實能節省健保支出亦不清楚。
7. 本品注射費用：由於本品為注射劑型，且每療程需注射 6 次（第 1-12 個療程）或 4 次（第 13-18 個療程）但取代品均為口服劑型，若健保給付後，除藥品費用外尚需增加注射費用，但建議者之財務影響中並未計算此部分，有低估的情形。

查驗中心依據 2003-2014 年癌症登記年報中多發性骨髓瘤新發生患者人數，以複合成長率約 4.48% 估算 2015 至 2023 年新發生之多發性骨髓瘤人數[36]，2019 年之新發生人數約 690 人至 2023 年約 810 人。依據黃等人之研究[37]以及類似藥品的 HTA 評估報告[38]，多發性骨髓瘤病人對於第一線治療約有 46% 患者未達反應需再接受第二線治療，且接受第二線治療之病人約有 70% 會以 lenalidomide 治療，此外參考臨床專家意見，新發生患者在進行第一線治療後平均約 24 至 26 個月會復發，考慮進行第一線治療及鞏固、維持治療之時間後，查驗中心假設第一年新發生之患者將於第四年接受二線治療，健保給付後，未來第一年可能接受 lenalidomide 治療之新復發患者人數約 200 人至第五年約 230 人。

市占率部分，參考 ASPIRE 試驗結果，使用 CLd 治療相對於 Ld 可顯著增加無疾病惡化期約 8.7 個月 (26.3 vs. 17.6 個月；HR=0.69, 95%CI=0.57, 0.83) [12]，且顯著增加整體存活期約 7.9 個月 (48.3 vs. 40.4 個月；HR=0.79, 95%CI=0.67, 0.95) [13]，因副作用而停藥比例在兩組分別為 15.3% 及 17.7% [12]，差異不大，並參考臨床專家意見，未來健保給付後舊情境下接受 Ld 治療的患者有極高可能將全數轉換使用 CLd 治療，考慮到給付初期的市場鋪貨率可能無法太高，故參考建議者假設之第一年市占率，未來第一年新復發患者中約 25% 使用 CLd，但自第二年起則假設全數使用 CLd 治療（市占率 100%），對於給付本品前以 Ld 治療的患者則假設持續以 Ld 治療，不考慮中途轉換的情形。

在各療程使用人數的估算部分，參考目前健保給付規定與建議者提出之建議給付規定，CLd 及 Ld 皆需經過事前審查，每次申請以 4 個療程（每療程 28 天）為限，其中 Ld 使用 4 個療程後必須確定 M-protein 未上升（即表示對藥物有反應或為穩定狀態）或對 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據方可使用[11]。查驗中心假設能接受第 1-4 個療程的患者比例在兩種治療組合下皆為 100%，4 個療程結束後，疾病無惡化者即可使用接下來的 4 個療程，疾病無惡化比例參考 ASPIRE 試驗中 CLd vs. Ld 患者第 4、8、12、16 個月的疾

病無惡化存活率 (PFS) (0.93 vs. 0.85、0.84 vs. 0.74、0.77 vs. 0.62 及 0.70 vs. 0.53) [12]，用以估算後續使用第 5-8、9-12、13-16 及 17-18 個療程之患者人數。

在各療程藥品費用的估算部分，查驗中心以各療程使用人數及各療程費用進行估算。參考仿單之建議，CLd 治療組合之患者，以體表面積 1.6 平方公尺計算，第 1-12 個療程，每療程使用 6 瓶本品、口服 21 天 lenalidomide (25mg/日) 及 4 天的 dexamethasone (40mg/日)，第 13-18 個療程，每療程使用 4 瓶本品、口服 21 天 lenalidomide (25mg/日) 及 4 天的 dexamethasone (40mg/日)；第 1-12 個療程部分，每病患每療程費用約 37 萬元，第 13-18 個療程部分，每病患每療程費用約 29 萬元。Ld 治療組合之患者，第 1-4 個療程，每療程口服 21 天 lenalidomide (25mg/日) 及 12 天的 dexamethasone (40mg/日)，第 5-18 個療程，每療程口服 21 天 lenalidomide (25mg/日) 及 4 天的 dexamethasone (40mg/日)；每病患每療程費用約 12 萬元。

由於本品為注射劑型且每次靜脈輸注時間 10 分鐘，參考健保給付項目 37038B 靜脈血管內化學藥物注射一小時內之注射費 1,031 元，在健保給付本品後，使用 CLd 治療之患者，第 1-12 個療程，每位患者每療程之注射費用為 6,186 元，第 13-18 個療程，每療程注射費用則為 4,124 元。

依據查驗中心修訂後之推估，納入本品後將增加健保支出，藥品部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 8.5 億元，非藥品部分 (注射費用)，未來第一年約 340 萬元，至第五年約 2,000 萬元，整體財務影響部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 8.7 億元。查驗中心並針對本品市占率進行敏感度分析，若未來第二年起本品市占率皆為 90%，則藥品部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 7.8 億元，非藥品部分 (注射費用)，未來第一年約 340 萬元，至第五年約 1,800 萬元，整體財務影響部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 7.8 億元。若未來第二年起本品市占率皆為 80%，則藥品部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 6.9 億元，非藥品部分 (注射費用)，未來第一年約 340 萬元，至第五年約 1,600 萬元，整體財務影響部分，未來第一年約 1.4 億元，至第五年約 6.9 億元。

目前健保已給付 Ld 治療組合，每 18 個療程之藥費約 220 萬元，CLd 組合之藥費約 620 萬元，兩者相差約 400 萬元，考慮到 CLd 可顯著延長患者之疾病無惡化存活期 (8.7 個月) 及整體存活期 (7.9 個月)，健保給付後，CLd 有相當高之機率將全面取代 Ld 組合，若同時考慮藥品費用及注射費用，整體而言，除了第一年可能因鋪貨率不足使得財務影響較小 (25% 市占率之下，財務影響約 1.4 億元)，第二年之財務影響約增加為 5.2 至 6.3 億元，至第五年約為 6.9 至 8.7 億元。

七、經濟評估結論

1. 加拿大、澳洲、英國及蘇格蘭 HTA 組織對於本品合併 lenalidomide 及 dexamethasone (CLd) 治療復發型多發性骨髓瘤的患者，僅加拿大同意在廠商降價至符合成本效益之情況下給付本品，其餘皆由於評估當時 ASPIRE 試驗之整體存活率尚不清楚導致成本效益分析結果之不確定性，而不同意給付。惟該試驗之整體存活率已於今年一月份 (2018.1) 公開發表，該藥品廠商未來是否會於各國再次申請及後續 HTA 評估結果尚待追蹤。
2. 考慮到 CLd 可顯著延長患者之疾病無惡化存活期及整體存活期及臨床專家意見，健保給付後，有相當高之機率全面取代 Ld，若同時考慮藥品費用及注射費用，整體而言，除了第一年可能因鋪貨率不足使得財務影響較小，約為 1.4 億元，第二年之財務影響約增加為 5.2 至 6.3 億元，至第五年約為 6.9 至 8.7 億元。

參考資料

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2009; 23(1): 3-9.
2. Scottish Medicines Consortium (SMC). carfilzomib 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®)_SMC No. (1171/16).
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/carfilzomib_Kyprolis_Resub_FINAL_Dec_2016_for_website.pdf. Published 2017. Accessed December 29, 2017.
3. 衛生福利部國民健康署. 104 年癌症登記年報.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published 2017. Accessed January 15, 2018.
4. Chen JH, Chung CH, Wang YC, Hsu SN, Huang WY, Chien WC. Prevalence and Mortality-Related Factors of Multiple Myeloma in Taiwan. *PloS one* 2016; 11(12): e0167227.
5. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma Version 3.2018 - November 22, 2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Published 2017. Accessed January 2, 2018.
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv52-iv61.
7. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5): 1005-1017.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed December 29, 2017.
9. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed December 29, 2017.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.
<https://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=3185A4DF68749BA9>. Accessed January 5, 2018.
11. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-107 年版.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2018. Accessed January 22, 2018.
12. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide,

- and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2015; 372(2): 142-152.
13. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018: Jco2017765032.
 14. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Carfilzomib (Kyprolis) MM – pERC Final Recommendation.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_f_n_rec.pdf. Published 2016. Accessed December 29, 2017.
 15. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(32): 3921-3930.
 16. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Revlimid for Newly Diagnosed MM – Details.
<https://www.cadth.ca/revlimid-newly-diagnosed-mm-details>. Published 2015. Accessed January 25, 2018.
 17. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 m, Powder for I.V. infusion 60 mg; Kyprolis® .
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/carfilzomib-psd-november-2016.pdf>. Published 2016. Accessed December 29, 2017.
 18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 mg and 60 mg; Kyprolis® .
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/carfilzomib-psd-july-2017.pdf>. Published 2017. Accessed December 29, 2017.
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457>. Published 2017. Accessed December 29, 2017.
 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta171>. Published 2014. Accessed January 25, 2018.
 21. Scottish Medicines Consortium (SMC). carfilzomib 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®)_SMC No. (1171/16)

- https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/carfilzomib_Kyprolis_FINAL_August_2016_revised_080916_for_website.pdf. Published 2016. Accessed December 29, 2017.
22. Scottish Medicines Consortium (SMC). carfilzomib 10mg, 30mg, 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®)_SMC No. (1242/17).
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/carfilzomib_Kyprolis_FINAL_July_2017_for_website.pdf. Published 2017. Accessed December 29, 2017.
 23. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood* 2016; 128(9): 1174-1180.
 24. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. 2017; 177(3): 404-413.
 25. Hari P, Mateos MV, Abonour R, et al. Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2017; 31(12): 2630-2641.
 26. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(12): 1312-1319.
 27. Gala S, Mwamburi M. Indirect treatment comparison of newer treatments in relapsed / refractory multiple myeloma. *Value in Health* 2016; 19(3): A138.
 28. Rael M, Benedict A, Ishak J, Cadarette S, Campioni M, Panjabi S. Indirect comparisons to assess the relative efficacy of carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone versus panobinostat + bortezomib + dexamethasone and bortezomib + dexamethasone: A matching adjusted indirect comparison. *Blood* 2015; 126(23): 5622.
 29. Rael M, Benedict A, Ishak J, Cadarette S, Campioni M, Panjabi S. Indirect comparison to assess the relative efficacy of carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone versus bortezomib + thalidomide + dexamethasone: A matching adjusted indirect comparison. *Blood* 2015; 126(23): 5624.
 30. Ruggeri K, Maguire Á, Schmitz S, et al. Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 2015; 126(23): 2103.
 31. Betts K, Chen C, Zichlin M, Brun A, Signorovitch J, Makenbaeva D. Relative progression-free survival over time of novel triplet regimens for the treatment of

- relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2017; 102: 533.
32. Xu W, Sun X, Wang B, Guo H. Pooled analysis of the reports of carfilzomib/ixazomib combinations for relapsed/refractory multiple myeloma. *Annals of hematology* 2017: 1-9.
 33. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict A, Housse I, Tichy E et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *J Med Econ.* 2016; 19(11):1061-1074.
 34. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S et al. Estimating the costs of therapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: A model framework. 2015; *Am J Health Drug Benefits.* 2015; 8(4): 204-215.
 35. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Pearson SD, Brouwer ED, and Ollendorf DA. Cost-effectiveness of drugs to treat relapsed/refractory multiple myeloma in the United States. *JMCO* 2018; 24(1): 29-38.
 36. 衛生福利部國民健康署. 癌症登記年報.
<http://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269> Accessed January 11, 2018.
 37. 黃聖懿, 台灣多發性骨髓瘤的研究—流行病學, 細胞遺傳學, 分子細胞遺傳學和動物模式. 2006, 台灣大學.
 38. 【瑞復美膠囊劑 5, 10, 15, 25 毫克(Revlimid)】醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心. 民國 105 年 1 月 27 日完成。

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.01.04	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND lenalidomide AND dexamethasone #1 AND #2	74	6
EMBASE	2018.01.04	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND lenalidomide AND dexamethasone #1 AND #2	333	0*
Cochrane Library	2018.01.04	#1 multiple myeloma #2 carfilzomib AND lenalidomide AND dexamethasone #1 AND #2	84	0*

* 去除與 PubMed 資料庫重複之文獻。

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.1.18	1	carfilzomib	649	
		2	Relapsed multiple myeloma	3974	
		3	lenalidomide	3548	
		4	economics	818712	
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	4	2
Embase	2018.1.25	1	'carfilzomib'/exp OR carfilzomib	2747	
		2	relapsed AND multiple AND myeloma	6277	
		3	lenalidomide	15271	
		4	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	201644	
		5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	10	1
Cochrane Library	2018.1.25	1	carfilzomib Limited to 'economic evaluation'	0	0