

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：Sarclisa

學名：Isatuximab

事由：

1. 有關賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)提出 isatuximab 成分藥品 Sarclisa[®](以下簡稱本品)併用 Kyprolis[®](carfilzomib)用於治療多發性骨髓瘤之建議案,民國 111 年 2 月份藥品專家諮詢會議結論略以:「本品與 Kyprolis[®]合併用於多發性骨髓瘤第二線的治療費用高於現有藥品,將造成明顯財務衝擊,若建議者同意簽訂藥品其他給付協議,則建議本品納入健保給付。另建議本品與 daratumumab 僅得擇一使用」。
2. 建議者本次提交新的給付協議方案,並更新財務影響評估,因此衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 7 月再次函請財團法人醫藥品查驗中心協助更新財務衝擊評估,以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 07 月 25 日

評估結論

- 一、建議者預估若合併 isatuximab, carfilzomib, dexamethasone (以下簡稱 SKd)給付於多發性骨髓瘤,未來五年(民國 113 年至民國 117 年)使用人數約為第一年 40 人至第五年 90 人,本品年度藥費約為第一年 1.00 億元至第五年 2.18 億元,合計 carfilzomib 併用藥品之 SKd 年度藥費約為第一年 1.57 億元至第五年 3.44 億元;合計未被取代之其他藥品組合年度藥費,再扣除可取代之原情境年度藥費後,財務影響約為第一年節省 0.09 億元至第五年節省 0.19 億元。
- 二、本報告認為建議者本次更新的財務影響分析架構清楚,但於療程費用估計上,因僅考量併用藥品 carfilzomib 於真實世界使用劑量,其他藥品則採用仿單建議劑量,故會低估 SKd 與取代藥品的藥費差異。另外,建議者未針對新情境中第二線使用 SKd 者設定第三線用藥,會低估新情境整體藥費,致低估財務影響。
- 三、本報告校正相關參數後,預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 30 人至第五年 80 人,本品年度藥費約為第一年 0.70 億元至第五年 1.66 億元,合計 carfilzomib 併用藥品之 SKd 年度藥費約為第一年 1.41 億元至第五年 3.33 億元;合計未被取代之其他藥品組合年度藥費,再扣除可取代之原情境年度藥費後,財務影響約為第一年增加 0.20 億元至第五年增加 0.49 億元。
- 四、本報告考量本品市占率以及藥品療程劑量之不確定性,另進行敏感度分析:
 1. 市占率:本品市占率於基礎情境設定為 10%至 20%,當同建議者設定為 20%至 40%時,則財務影響約為第一年增加 0.41 億元至第五年增加 1.02 億元。
 2. 療程劑量:當所有藥品組合以建議劑量的 70%計算藥費時,則財務影響約為第一年增加 0.14 億元至第五年增加 0.34 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

一、背景

衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)曾於 2021 年 12 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)所提之 isatuximab 成分藥品 Sarclisa[®] (以下簡稱本品)納入健保給付用於「與 carfilzomib/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態¹(ECOG < 2)」建議案進行醫療科技評估，查驗中心曾於 2022 年 1 月提供一份完整評估報告，而案經 2022 年 2 月藥品專家諮詢會議審議，主要結論為：「本品與健保已收載用於多發性骨髓瘤第二線治療藥品 daratumumab 同為 anti-CD38 單株抗體，其臨床價值相近，可提供醫師與病人多一種選擇。惟因本品與 Kyprolis[®] 合併用於多發性骨髓瘤第二線的治療費用高於現有第二線藥品，將造成明顯財務衝擊，倘若廠商同意簽訂藥品其他給付協議，則建議將本品納入健保給付；另建議本品與 daratumumab 僅得擇一使用」。

建議者後續提交新的給付協議方案，並更新財務影響評估，相關建議給付條件修訂參見附錄一，因此健保署於 2023 年 7 月再次函請查驗中心協助更新財務影響評估資料。

二、療效評估

略。

¹ ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數)的縮寫，分數範圍在 0 至 4 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

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) 建議者之財務影響分析

依建議者更新之財務影響分析，若將本品以藥品組合 SKd¹給付於多發性骨髓瘤，預估未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 90 人，本品年度藥費約為第一年 1.00 億元至第五年 2.18 億元，合計 carfilzomib 併用藥品之 SKd 年度藥費約為第一年 1.57 億元至第五年 3.44 億元；合計未被取代之其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，財務影響約為第一年節省 0.09 億元至第五年節省 0.19 億元。此外，建議者另提供藥品給付協議保密還款方案，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前之財務影響評估。

1. 臨床使用地位

建議者指出本品應與 daratumumab 競爭 anti-CD38 單株抗體市場。本品需與 Kd²併用，SKd 將取代 DRd³及 DVd⁴之市場，臨床地位為「取代關係」。

2. 目標族群推估

建議者本次更新目標族群推估方式，其參考 2022 年 daratumumab 申報藥費及估計之 daratumumab 每人藥費(以建議劑量及健保支付價計算)，預估 2022 年 daratumumab 使用人數約 210 人。接著，建議者根據過去三年藥費成長情形，以每年 2%成長率預估未來五年目標族群人數約為第一年 220 人至第五年 240 人。

3. 使用人數推估

建議者假設 SKd 市占率為第一年 20%至第五年 40%，預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 40 人至第五年 90 人。

4. 原情境年度藥費推估

第二線治療部分，建議者設定病人體表面積為 1.6 m²，平均體重 60 kg，依據 daratumumab、bortezomib 建議劑量與給付療程上限進行推估，lenalidomide 則參考健保署提供之每月藥費進行估計，並設定 DRd、DVd 市占率為 80%、20%，按健保支付價估計 daratumumab 為基礎之治療的每人藥費約為 350 萬元，預估第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 7.58 億元至第五年 8.21 億元。

¹ SKd：合併 isatuximab (如 Sarclisa®), carfilzomib (如 Kyprolis®), dexamethasone

² Kd：合併 carfilzomib (如 Kyprolis®), dexamethasone

³ DRd：合併 daratumumab (如 Darzalex®), lenalidomide (如 Revlimid®), dexamethasone

⁴ DVd：合併 daratumumab, bortezomib (如 Velcade®), dexamethasone

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第三線治療部分，建議者根據健保署提供之資料設定 carfilzomib 每月藥費約 19 萬元，並參考文獻指出 carfilzomib 實際使用劑量應為全劑量之 59.3%，但考量使用劑量仍具有不確定性，以全劑量之 70% 進行假設，再按健保給付療程上限 10 個月，估計 carfilzomib 每人藥費約為 130 萬元。接著，建議者根據 2022 年 carfilzomib 申報藥費及上述推估之每人藥費，預估由第二線進入第三線的治療比率約 28%，預估未來五年第三線治療人數約為第一年 60 人至第五年 70 人，第三線治療之原情境年度藥費約為第一年 0.81 億元至第五年 0.88 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，建議者預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 8.39 億元至第五年 9.09 億元。

5. 新情境年度藥費推估

第二線治療部分，建議者根據 SKd 建議給付條件，以 26 次輸注為上限計算，估計本品的每人藥費約為 230 萬元，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.00 億元至第五年 2.18 億元。根據本案適應症，本品須與 Kd 併用，建議者同樣以全劑量之 70% 設定 carfilzomib 使用劑量，估計 SKd 每人藥費約為 370 萬元，預估未來五年 SKd 年度藥費約為第一年 1.57 億元至第五年 3.44 億元；合計未被取代之其他藥品組合(DRd、DVd)年度藥費後，建議者預估第二線治療之新情境年度藥費約為第一年 7.65 億元至第五年 8.36 億元。

第三線治療部分，建議者假設原使用 DRd、DVd 做為第二線治療者，進入第三線治療時均使用 Kd；以 SKd 作為第二線治療者，則未計算第三線治療藥費，預估第三線治療之新情境年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 0.53 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，建議者預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 8.30 億元至第五年 8.89 億元。

6. 財務影響

根據上述新情境年度藥費推估，扣除原情境年度藥費後，若將本品以藥品組合 SKd 給付於多發性骨髓瘤治療，建議者預估未來五年(2024 年至 2028 年)財務影響約為第一年節省 0.09 億元至第五年節省 0.19 億元。

(二) 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者本次更新的財務影響分析架構清楚，但於療程費用估計、第三線治療設定等部分，使財務影響評估具有不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 臨床使用地位

本報告認為建議給付規定限制本品與 daratumumab 擇一使用下，SKd 預計取代 DRd 及 DVd 應屬合理。

2. 目標族群推估

針對建議者根據 2022 年 daratumumab 申報藥費及參考建議劑量估計之每人藥費預估 2022 年 daratumumab 使用人數，本報告認為該每人藥費估計雖有參考健保給付療程上限，但未考慮續用率及實際使用劑量，在申報藥費(真實世界數據)與每人藥費(建議劑量)計算基礎不一致下，此推估方式可能低估目標族群人數。接著，建議者指出以過去三年藥費成長情形，以每年 2% 成長率估算未來五年目標族群人數，但並未說明該成長率之推估方式。本報告分析健保資料庫顯示 2020 年至 2022 年 daratumumab 新用藥人數呈下降趨勢，但考量可能是因部分病人在給付前已接受二線(含)以上治療，daratumumab 於 2020 年 4 月收載於健保後，這些病人可能將 daratumumab 為基礎之治療做為第三線(含)以上用藥，與本案 daratumumab 做為第二線治療之情境不同；本報告進一步參考癌登報告，2016 年至 2020 年多發性骨髓瘤新發人數呈現正成長趨勢，故本報告以 2022 年 daratumumab 新用藥人數約 300 人為基礎，以癌登新發人數每年 4.5% 成長率估算未來五年目標族群人數約為第一年 330 人至第五年 390 人。

3. 使用人數推估

本報告參考專家意見表示一般前線治療會先使用 lenalidomide 與 bortezomib，故可能先考慮與這兩種藥品成分併用的 DRd、DVd 作為第二線治療，本報告先調降 SKd 於第二線治療之市占率為 10% 至 20%，後續再以建議者設定之市占率執行敏感度分析，預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 30 人至第五年 80 人。

4. 原情境年度藥費推估

第二線治療部分，建議者依據 daratumumab、bortezomib 建議劑量與健保給付療程上限計算療程劑量，lenalidomide 則參考健保署提供之每月藥費進行估計，本報告考量健保規定各藥品組合之續用條件，並非所有病人均可完整接受健保給付之療程上限數，故本報告參考各藥品仿單中臨床試驗的無惡化存活率、健保給付規定初次與續用申請之療程數及療程數上限進行校正，按建議者設定之 DRd、DVd 市占率，估計 daratumumab 為基礎之治療的每人藥費約為 330 萬元，預估第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 10.64 億元至第五年 12.69 億元。

第三線治療部分，建議者以 carfilzomib 申報藥費及每月藥費推估接受第三線治療人數。本報告認為 SKd 納入給付做為第二線用藥後，預期會改變第三線

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

治療組合，故將第三線治療納入評估應屬合理，然而，建議者未考量另一做為第三線治療之 Pd⁵，使財務影響評估具有不確定性。本報告分析 2020 年至 2022 年 carfilzomib、pomalidomide 新用藥人數，以線性迴歸推估第三線治療人數約為第一年 160 人至第五年 190 人，Kd、Pd 市占率按健保資料分析設定 63%、37%，推估第三線治療之原情境年度藥費約為第一年 2.56 億元至第五年 3.04 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，本報告預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 13.20 億元至第五年 15.74 億元。

5. 新情境年度藥費推估

第二線治療部分，本報告參考各藥品仿單中臨床試驗的無惡化存活率、健保給付規定初次與續用申請之療程數及療程上限進行校正，估計本品之每人藥費約為 210 萬元，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.70 億元至第五年 1.66 億元。針對建議者將併用藥品 carfilzomib 使用劑量以全劑量之 70% 計算，本報告認為在第二線治療(SKd、DRd、DVd)之其他藥品均以建議劑量進行計算下，可能低估 SKd 與其取代藥品 DRd、DVd 的藥費差異，進而低估財務影響。本報告仍以建議劑量、無惡化存活率、初次與續用申請療程數推估，估計 SKd 每人藥費約為 430 萬元，預估未來五年 SKd 年度藥費約為第一年 1.41 億元至第五年 3.33 億元；合計未被取代之其他藥品組合(DRd、DVd)年度藥費後，預估第二線治療之新情境年度藥費約為第一年 10.97 億元至第五年 13.48 億元。

第三線治療部分，建議者對於以 SKd 做為第二線治療者，未計算第三線治療藥費，但參考健保給付規定，第三線用藥應有 Pd 可使用，本報告認為未將 Pd 納入作為第三線用藥，可能低估新情境之第三線治療藥費。本報告設定以 SKd 作為第二線治療者，第三線治療使用 Pd；以 DRd、DVd 作為第二線治療者，第三線治療維持 Kd、Pd 市占率為 63%、37%，以此預估第三線治療之新情境年度藥費約為第一年 2.43 億元至第五年 2.75 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，本報告預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 13.40 億元至第五年 16.23 億元。

6. 財務影響

根據上述新情境年度藥費推估，扣除原情境年度藥費後，若將本品以藥品組合 SKd 給付用於多發性骨髓瘤治療，本報告預估未來五年(2024 年至 2028 年)對健保的財務影響約為第一年增加 0.20 億元至第五年增加 0.49 億元。

⁵ Pd：合併 pomalidomide (如 Pomalyst®), dexamethasone

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告與建議者之財務影響評估主要差異在併用藥品 carfilzomib 劑量設定及第三線用藥設定。首先，本報告認為 carfilzomib 使用劑量不會達到建議劑量之假設應屬合理，但認為此情形應適用所有藥品，本案所有藥品組合中，建議者僅考量本品組合 SKd 之併用藥品 carfilzomib 的實際使用劑量，可能低估 SKd 與其取代藥品 DRd、DVd 的藥費差異，進而低估財務影響。其次，建議者設定第二線治療 DRd、DVd 被 SKd 取代時，第三線治療由 Kd 轉變為無藥品治療，然而應有 Pd 可做為治療選項，進而高估新情境中第三線治療可節省之藥費，進而低估財務影響。

7. 敏感度分析

(1) SKd 市占率

本報告以建議者設定之 SKd 市占率為 20% 至 40% 進行敏感度分析，預估 SKd 使用人數約為第一年 70 人至第五年 160 人，未來五年本品年度藥費約為第一年 1.39 億元至第五年 3.33 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 2.77 億元至第五年 6.65 億元，合計其他藥品組合費用，再扣除原情境年度藥費後，預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.41 億元至第五年增加 1.02 億元。

(2) 療程劑量

本報告參考 daratumumab 申報藥費，若以各藥品建議劑量作為計算基礎，可能高估每人藥費，然而本案之藥品組合及規格量眾多，難以以各藥品之使用劑量進行校正，本報告暫將各藥品之使用劑量均以全劑量之 70% 進行敏感度分析，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.49 億元至第五年 1.17 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 0.99 億元至第五年 2.33 億元，合計其他藥品組合費用，再扣除原情境年度藥費後，預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.14 億元至第五年增加 0.34 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

四、經濟評估結論

- (一) 依建議者更新之財務影響分析，若將本品以藥品組合 SKd 給付於多發性骨髓瘤，預估未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 40 人至第五年 90 人，本品年度藥費約為第一年 1.00 億元至第五年 2.18 億元，合計 carfilzomib 併用藥品之 SKd 年度藥費約為第一年 1.57 億元至第五年 3.44 億元；合計未被取代之其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，財務影響約為第一年節省 0.09 億元至第五年節省 0.19 億元。此外，建議者另提供給付協議建議方案，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前之財務影響評估。
- (二) 本報告認為建議者本次更新的財務影響分析架構清楚，但於療程費用估計、第三線治療設定等部分，使財務影響評估具有不確定性。
- (三) 本報告經校正相關參數重新估計後，預估未來五年本品使用人數約為第一年 30 人至第五年 80 人，本品年度藥費約為第一年 0.70 億元至第五年 1.66 億元，合計併用藥品後之 SKd 年度藥費約為第一年 1.41 億元至第五年 3.33 億元，合計其他藥品組合藥費，再扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.20 億元至第五年增加 0.49 億元。
- (四) 本報告與建議者之財務影響評估主要差異在併用藥品 carfilzomib 劑量及第三線用藥設定。首先，本報告認為本案所有藥品組合中，建議者僅考量本品組合 SKd 之併用藥品 carfilzomib 的實際使用劑量，其他藥品則採用建議劑量，可能低估 SKd 與其取代藥品 DRd、DVd 的藥費差異，進而低估財務影響。其次，建議者設定第二線治療 DRd、DVd 被 SKd 取代時，第三線治療由 Kd 轉變為無藥品治療，然而 SKd 後應有 Pd 可做為治療選項，故本報告認為建議者有高估新情境中第三線治療可節省之藥費，進而低估財務影響之虞。
- (五) 本報告之基礎分析設定 SKd 市占率為 10%至 20%，本報告參考建議者之設定以 20%至 40%進行敏感度分析，預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.41 億元至第五年增加 1.02 億元。另外，本報告之基礎分析採用建議劑量推估各藥品組合之藥費，本報告以建議劑量之 70%進行敏感度分析，預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.14 億元至第五年增加 0.34 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

附錄

附錄一、建議給付規定修訂

修訂後給付規定	原給付規定
<p>9.75. Carfilzomib (如 Kyprolis) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>與 isatuximab/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2)者。</u> 2. 略。 3. 需經事前審查核准後使用： (1)~(3)：略。 4. <u>除 isatuximab 外，不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor)或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs)或其他單株抗體 (monoclonal antibody)藥物併用。</u> 5. 略。 	<p>9.75. Carfilzomib (如 Kyprolis) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 略。 2. 需經事前審查核准後使用： (1)~(3)：略。 3. 不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor)或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs)併用。 4. 略。
<p>9.78. Daratumumab (如 Darzalex) :</p> <p>1~5. 略</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. <u>Isatuximab 與 daratumumab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用。</u> 	<p>9.78. Daratumumab (如 Darzalex) :</p> <p>1~5. 略</p>
<p>Isatuximab (如 Sarclisa) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>限與 carfilzomib/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2)者。</u> 2. <u>須經事前審查核准後使用：</u> <ol style="list-style-type: none"> (1)<u>首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列I.與II.的條件：</u> <ol style="list-style-type: none"> I.~II. 略¹ (2)<u>之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</u> 3. <u>每位病人終生限給付 26 次輸注。</u> 	

¹ 同 daratumumab 之健保給付規定。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

修訂後給付規定	原給付規定
<p>4. <u>除 carfilzomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor) 或免疫調節劑(immunomodulatory drugs)併用。</u></p> <p>5. <u>Isatuximab 與 daratumumab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用。</u></p>	

多髓易濃縮輸注液 (Sarclisa)

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	Sarclisa	成分	Isatuximab						
建議者	賽諾菲股份有限公司								
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司								
含量規格劑型	注射液劑；20 mg/mL，5mL、25mL 玻璃小瓶裝								
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)成年病人。 與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。 								
建議健保給付之適應症內容	與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。								
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> <u>與 carfilzomib/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態^a(ECOG < 2)者。</u> <u>須經事前審查核准後使用，首次申請為 10 次輸注，之後申請則為每次 4 次輸注。</u> <u>再次申請必須確定 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^b病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</u> <u>每位病人限給付 26 次輸注。</u> 								
建議療程	建議劑量為 10 mg/kg 體重，以靜脈輸注給藥。每個治療週期為 28 天，治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。 <table border="1" data-bbox="518 1624 1396 1769"> <thead> <tr> <th>週期</th> <th>給藥時程</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 週期</td> <td>第 1、8、15、22 天 (每週一次)</td> </tr> <tr> <td>第 2 週期及之後</td> <td>第 1、15 天 (每 2 週一次)</td> </tr> </tbody> </table>			週期	給藥時程	第 1 週期	第 1、8、15、22 天 (每週一次)	第 2 週期及之後	第 1、15 天 (每 2 週一次)
週期	給藥時程								
第 1 週期	第 1、8、15、22 天 (每週一次)								
第 2 週期及之後	第 1、15 天 (每 2 週一次)								
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								

^a ECOG PS 為 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數)的縮寫，分數範圍在 0 至 4 分，分數愈高代表體能狀態愈差。

^b Non-secretory type MM：一種罕見的骨髓瘤亞型，佔所有骨髓瘤的 1 至 5%，其特徵為血清和尿液中沒有可檢測到的 M 蛋白，現診斷依據為骨髓中 monoclonal plasma cells ≥10%。

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：綜合參考國際臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保給付情形、ATC 分類及相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品 isatuximab 合併 Kd 之參考品可為同屬 anti-CD38 單株抗體之 daratumumab 合併 Rd 或 Vd；比較資料詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）直接比較試驗 IKEMA

此為第三期、開放式作業、隨機對照試驗，旨在評估合併 isatuximab, carfilzomib, dexamethasone (SKd) 相較於合併 carfilzomib, dexamethasone (Kd) 的療效與安全性，受試族群為先前曾接受過 1 至 3 種療法的復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人，並排除曾接受過 carfilzomib 治療及對抗 CD38 單株抗體具有抗性者^c。

病人特性 (詳如內文表十)	<ul style="list-style-type: none"> 共納入 302 名病人，年齡中位數為 64 歲，56% 為男性，亞裔佔 17%。 先前接受治療線數中位數為 2 次，ISS 第 I/II 及 III 期分佔 84% 及 15%。 45% 病人對免疫調節劑具抗性，33% 對 lenalidomide 有抗性。 			
相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 主要療效指標為獨立委員會評估的無惡化存活期(PFS)，期中分析結果顯示 SKd 組相較於 Kd 組具統計顯著較佳的結果，次族群分析(詳如內文表十一)的結果亦為一致。 於次要療效指標，兩組 ORR 無統計顯著差異^d；OS 數據尚未成熟。 			
		SKd (179 人)	Kd (123 人)	HR (99% CI)
	無惡化存活期(PFS)	尚未達到	19.15 個月	0.53 (0.32 to 0.89)
	整體反應率(ORR)	87%	83%	p=0.19
整體存活期(OS)*	尚未達到	尚未達到	未估計	
* 預計可取得時間為民國 112 年進行最終分析時。				
病人通報結果	以 EORTC QLQ-C30 及 QQLQ-MY20 與 EQ-5D-5L 測量，目前僅報告 QLQ-C30 結果，兩組於整體健康狀態變化趨勢無明顯差異。			
相對安全性	SKd 組發生三級以上不良事件比例較高(77% vs 67%)，不過兩組間發生嚴重不良事件(59% vs 57%)及因不良事件導致死亡(皆為 3%)的比例相			

^c 依據加拿大 CADTH 評估報告草案，SKd 組中僅 1 位病人先前使用過 daratumumab 治療。

^d 此為統計分析階層中，緊接在 PFS 之後進行檢定的指標，故基於 ORR 無統計顯著差異，後續指標的分析結果僅為描述性質。

似，且因不良事件退出試驗的比例並未較高(8% vs 14%)。

(二) 間接比較研究：內文摘述 2 篇研究結果(皆屬研討會摘要)，惟皆未能就本案藥品組合(SKd)之相對療效提供可靠的參考資訊。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告於此摘述加拿大 CADTH 評估報告草案中蒐集的病友意見供作參考：對多發性骨髓瘤病人來說，獲得有效的治療與控制症狀(如感染、腎臟問題、活動能力、神經病變和疲勞)非常重要，病人期待新的有效治療方式可以改善生活品質、在無使人衰弱的副作用下得到最大益處、減少就診次數以及實現最長的緩解期以代替治癒的可能。

五、成本效益：主要醫療科技評估組織目前僅加拿大 CADTH 於民國 110 年 12 月公告相關評估報告，建議在降價等前提條件下給付 SKd 用於治療之前接受過 1 至 3 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。由於廠商提交的成本效益評估有諸多限制，因此 CADTH 進行了探索性分析，推估 SKd 與 Kd 相比的 ICER 為加幣 1,588,632 元/QALY；基於廠商提出 isatuximab 建議價格為 100 mg/5 mL 規格加幣 757.90 元(約新台幣 16,674 元)、500 mg/25 mL 規格加幣 3,789.49 元(約新台幣 83,369 元)，CADTH 認為在 \$50,000/QALY 的閾值下，因為 carfilzomib 的高價格，即使 isatuximab 降價 100% 也不具成本效益，且若 SKd 要具有成本效益，則需要 isatuximab 降價 100% 及 carfilzomib 降價 61%。

六、財務衝擊：

(一) 建議者認為 SKd 納入給付後會與 DRd (合併 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone)及 DVd (合併 daratumumab, bortezomib, dexamethasone)具有取代關係，並以 20%至 40%的市占率推估未來五年 SKd 使用人數為第一年 70 人至第五年 170 人，SKd 年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 9.61 億元，其中本案藥品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 4.46 億元，進而在考量相關藥品被取代藥費後，預估整體財務影響為第一年 1.02 億元至第五年 2.55 億元。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估的主要疑慮在於本案藥品臨床使用地位之設定，因 SKd、DRd、DVd 皆可用於二線(含)以上之治療，亦即病人可能先使用 DRd 或 DVd 治療後才使用 SKd，或先使用 SKd 治療再接續使用 DRd 或 DVd，因此本報告認為建議者之臨床使用地位設定無法適當反映臨床使用情形。

(三) 本報告重新設定 SKd 除用於第二線治療取代 DRd 或 DVd 外，亦會用於第三線治療部分取代 Kd，並下修 SKd 於第二線治療市占率為 10%至 20%，推估 SKd 於第二線治療使用人數約為第一年 40 人至第五年 90 人，並推估 SKd 於第三線治療市占率為 40%及使用人數約為第一年 80 人至第五年 80 人，以此預估 SKd 於第二線及第三線合計年度藥費約為第一年 5.69 億元至第五年 8.36 億元，其中本案藥品年度藥費約為第一年 2.65 億元至第五年 3.90 億元，進一步考量相關藥品被取代藥費後，預估整體財務影響為第一年 2.75 億元至第五年 3.59 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^e

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	多髓易 Sarclisa (併用 carfilzomib 及 dexamethasone)	兆科 Darzalex (併用 lenalidomide 及 dexamethasone)	兆科 Darzalex (併用 bortezomib 及 dexamethasone)
主成分/含量	isatuximab ; 20 mg/mL	daratumumab ; 20 mg/mL	
劑型/包裝	注射液劑；5 毫升、25 毫升玻璃小瓶裝	注射液劑；5 毫升、20 毫升玻璃小瓶裝	
WHO/ATC 碼 ^f	L01FC02	L01FC01	
主管機關許可適應症	<ol style="list-style-type: none"> 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療（包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑）的多發性骨髓瘤成年病人。 與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。 	<p>適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：</p> <ol style="list-style-type: none"> 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。 與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法（包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑）治療的病人。此適應症係依據腫瘤整體反應率加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明 	

^e 於此所列 2 項參考品治療組合中，經諮詢臨床專家意見，依據藥理學和試驗結果，原則上首選 DRd>>DVd，不過還需綜合考量病人副作用等因素，因此兩者還是各有擅長之處。

^f 查得 WHO/ATC 網頁於 2021 年 12 月 14 日，將抗癌藥品中隸屬於單株抗體成分之分類更新為 L01F(monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)，其中 CD38 抑制劑的分類更新為 L01FC。

		其臨床效益。	
		7. 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發型或頑固型病人。	
健保給付條件	擬訂中	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。 2. 須經事前審查核准後使用，首次申請為 10 次輸注，之後申請則為每次 4 次輸注。 3. 再次申請必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。 4. 每位病人限給付 22 次輸注。 5. 不得與 ixazomib、carfilzomib 或 pomalidomide 併用。 	
健保給付價	擬訂中	11,801 元/5 mL、47,698 元/20 mL	
仿單建議劑量與用法	併用 carfilzomib 及 dexamethasone 時：	併用 lenalidomide 及 dexamethasone 時：	併用 bortezomib 及 dexamethasone 時：
	<ul style="list-style-type: none"> • 建議劑量為 10 mg/kg 體重，以靜脈輸注給藥。 • 每個治療週期為 28 天，第一週期每週給藥一次(第 1、8、15、22 天給藥)；第二週期之後每 2 週給藥一次(第 1、15 天給藥)。 	<ul style="list-style-type: none"> • 建議劑量為 16 mg/kg 體重，以靜脈輸注給藥。 • 每個治療週期為 28 天，第 1 至 8 週每週一次(共 8 劑)，第 9 至 24 週每 2 週一次(共 8 劑)，自第 28 週開始，每 4 週一次；詳如附錄一。 	<ul style="list-style-type: none"> • 建議劑量為 16 mg/kg 體重，以靜脈輸注給藥。 • 每個治療週期為 21 天，第 1 至 9 週每週一次(共 9 劑)，第 10 至 24 週每 3 週一次(共 5 劑)，自第 25 週開始，每 4 週一次；詳如附錄一。
療程	治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

每療程 花費	擬訂中	每人總療程藥費 3,665,484 元 1. 合計 lenalidomide、 dexamethasone 藥費 2. 總療程參考健保給付療 程上限 3. lenalidomide 已有學名 藥上市，按 Revlimid® 25 mg 藥費計算	每人總療程藥費 3,040,516 元 1. 合計 bortezomib、 dexamethasone 藥費 2. 總療程參考健保給付療 程上限 3. bortezomib 已有學名藥 上市，按 Velcade® 3.5 mg 藥費計算
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： ATC 前五碼相同，且同屬可於第二線 使用之治療選擇		✓	✓
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	<p>至民國 110 年 12 月 24 日止，CADTH 尚未正式發布與本案相關之評估報告，僅查詢到一份於民國 110 年 12 月公告之本案評估報告草案(Draft Recommendation)，雖廠商仍可對其內容提出申訴，但此草案內容將會是 CADTH 正式評估報告之基礎，故摘要其內容於後供參考。</p> <p>【給付建議草案】</p> <p>建議給付 isatuximab 合併使用 carfilzomib 和 dexamethasone（簡稱 SKd）用於先前曾接受過 1 至 3 線治療之復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人，惟須符合下列條件（相關考量詳如內文表九）：</p> <p>1. <u>起始標準</u></p>

- (1) SKd 僅可用於復發或難治性的多發性骨髓瘤成年病人(18 歲以上)，且須符合下列所有條件：
 - A. 可測量疾病定義為血清 M 蛋白至少 0.5 g/dL 及/或尿液 M 蛋白至少 200 mg/24 小時。
 - B. 先前曾接受過至少 1 線治療。
- (2) 病人應具有良好日常體能狀態。
- (3) 病人不得有下列任一情形：
 - A. 先前接受過 anti-CD38 單株抗體(mAb)治療。
 - B. 對於 carfilzomib 產生抗性。
 - C. 左心室射出分率<40%。
2. 停用標準(若發生下列任一情形)
 - (1) 符合 IMWG 標準的疾病進展證據。
 - (2) 即使調整劑量，仍存在無法接受的毒性。
3. 處方條件
SKd 僅能由具有治療多發性骨髓瘤相關專業知識和經驗之臨床醫師開立處方，並且可以在醫院門診、社區診所和靜脈內腫瘤藥品施打場所中給藥。
4. 定價條件
降低本品價格。
5. 適用可行性
將 SKd 的財務影響處理至實務可執行程度。

【建議理由草案】

1. 參考 IKEMA 試驗，期中分析結果顯示 SKd 相較於 Kd 對於先前接受過 1 至 3 種治療方案之復發或難治性多發性骨髓瘤病人有額外的臨床益處，包括具有統計學顯著和臨床意義改善的 PFS 結果(HR=0.53；99% CI=0.318 to 0.889；p=0.0007)，且 SKd 治療組的健康相關生活品質隨時間得以維持；此外，儘管在 SKd 治療組中存在更多的輸注反應和感染(特別是肺炎)，但治療組之間的不良事件發生率相似，故委員會認為 SKd 的安全性是可處理的。
2. 復發和難治性多發性骨髓瘤病人對額外有效治療的需求未得到滿足，特別是對免疫調節劑(IMiDs)和蛋白酶體抑制劑(Pis)產生抗性者。
3. CADTH 執行探索性再分析，估計 SKd 相較於 Kd 之 ICER

	在願付價格閾值為 5 萬加幣/QALY 之情形下不具成本效益。
PBAC (澳洲)	至民國 110 年 12 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	於民國 110 年 9 月公告，因廠商無意提交證據資料，終止評議。

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。

【多髓易濃縮輸注液】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 111 年 01 月 25 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

多發性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一種人體免疫 B 細胞分化而成的漿細胞過度增生而形成的血液腫瘤疾病，屬於淋巴瘤的一種。正常的漿細胞會製造抗體(免疫球蛋白)，幫助體內免疫系統對抗感染，癌化的漿細胞會在骨髓內或是骨髓外過度增生，造成異常抗體 M 蛋白[§](paraprotein，病變蛋白)增加形成腫瘤病灶，而多發性是指病灶有很多處[1, 2]。多發性骨髓瘤好發於老年人，男性多於女性，平均年齡約為 60 歲以上，高峰期約在 70 至 79 歲。根據 2020 年全球癌症統計資料[3]，當年度新診斷癌症個案約有 1,930 萬人，其中為多發性骨髓瘤者為 176,404 人(約占 0.9%)。另根據我國 2018 年癌症登記年報[4]，當年度多發性骨髓瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.57%；當年度因多發性骨髓瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.92%；發生率排名於男性及女性皆為第 23 名，死亡率排名於男性及女性分列第 17 名及第 18 名。

[§] M 蛋白(monoclonal protein, M protein)：為骨髓瘤細胞所分泌的單株蛋白，種類含括 IgG (50 至 60%)、IgA (19 至 22%)、IgD (1 至 2%)、IgE (<1%)和輕鏈(17 至 25%，light chain)。

多發性骨髓瘤目前尚無法治癒，常見的臨床表徵包含骨頭痠痛或有病理性骨折(pathologic fracture)、出血導致的貧血、感染、高血鈣症狀(如噁心、嘔吐、便秘或意識不清)或高黏稠血液症候群(hyperviscosity syndrome, 如視力模糊、頭痛)、類澱粉沉著症、腎功能異常(如蛋白尿、全身水腫)及神經病變等症狀[2, 5, 6]。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[7, 8]，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，並於 2015 年更新準則[9]，於 ISS 加入染色體核型^h及血清乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)，指出其可明顯改善預後之評估，ISS 與修訂後之 ISS (revised ISS, R-ISS)之分期如表三。

表三 多發性骨髓瘤國際分期

分期	ISS	R-ISS
I	血清 β2-微球蛋白 < 3.5 mg/L 及血清白蛋白 ≥ 3.5 g/dL。	ISS 第 I 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。
II	不屬於 ISS 第 I 期或第 III 期。	不屬於 R-ISS 第 I 期或第 III 期。
III	血清 β2-微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L。	ISS 第 III 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。

多發性骨髓瘤病人可被分為無症狀(smoldering)及有症狀(active)兩類，治療重點在於控制病情，無症狀之處置主要為觀察，無須立即治療；有症狀者則是依據病人年齡及身體狀況等因素選擇合適的方式進行治療，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[7, 8]。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[10]。

以下就本案目標族群「與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人」，重點陳述美國國家癌症資訊網(NCCN)於 2022 年發布之第四版多發性骨髓瘤治療指引[7]、歐洲腫瘤醫學會(ESMO)以及國際骨髓瘤研究小組(IMWG)於 2021 年更新之多發性骨髓瘤治療指引[8, 11]。

^h 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，其測定方式為間期螢光原位雜合技術(interphase fluorescence in situ hybridization, iFISH)。

(一) NCCN [7]

針對多發性骨髓瘤病人，目前標準治療為三合一療法(triplet regimen)，若病人有較差體能狀態或衰弱(frail)可先使用二合一療法(2-drug regimen)，待體能狀態改善後再加入第三種藥品。前述三合一療法可自下列三大類別藥品，從中選擇兩類與類固醇 dexamethasone 作為組合：1.單株抗體(monoclonal antibodies [mAbs]，如 daratumumab、elotuzumab、isatuximab)或小分子標靶藥品(如 selinexor)，2.免疫調節劑(immunomodulatory drugs[IMiDs]，如 thalidomide、lenalidomide、pomalidomide)，3.蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitors[PIs]，如 bortezomib、carfilzomib、ixazomib)。另外，亦可三類藥品擇一與化學治療藥品(如 doxorubicin、cyclophosphamide、melphalan)及類固醇組合成三合一療法。

第一線治療依病人適合進行造血幹細胞移植與否選擇不同療法(如表四)，若於一線治療後疾病未惡化可使用 lenalidomide 作為維持治療；二線以上治療應根據前一線治療的復發情形採取適當的治療方案，1.若一線未曾接受移植或移植反應良好的病人可以考慮自體幹細胞移植，2.若前一線治療結束後超過六個月復發，尚可使用與前一線相同的療法，3.對於早期復發(已使用一至三線)病人的建議治療選擇如表五所整理。其中，與本案藥品(isatuximab)相關的建議治療組合包含 SKd (有適應症未給付，為本次建議給付組合)和 SPd (有適應症未給付)。

表四 NCCN 對於多發性骨髓瘤之第一線治療選擇建議

Transplant eligible	<p><u>受偏好的治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> (等級 1) <p><u>其他建議治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併 <u>daratumumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> 合併 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> (等級 2B) <p><u>特定情況使用</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◎ 合併 <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> (等級 1)
Transplant ineligible	<p><u>受偏好的治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◎ 合併 <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> (等級 1) 合併 <u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone</u> (等級 1) <p><u>其他建議治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 合併 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併 <u>daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone</u> (等級 1) 合併 <u>daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone</u> <p><u>特定情況使用</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◎ 合併 <u>lenalidomide, low-dose dexamethasone</u> (等級 1)

註：◎為我國目前已給付於此適應症之第一線治療選項；等級 1 為高等級證據且有一致共識為合適治療，其餘未標明者為等級 2A (較低等級證據且有一致共識為合適治療)。

表五 NCCN 對於早期復發(已使用一至三線)之 MM 病人的治療選擇建議

首選療法	縮寫
◎ <u>Bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u>	VRd
• <u>Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	KRd
◎ <u>Daratumumab, bortezomib, dexamethasone (category 1)</u>	DVd
• <u>Daratumumab, carfilzomib, dexamethasone (category 1)</u>	DKd
◎ <u>Daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	DRd
◎ <u>Ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	NRd
• <u>Isatuximab-irfc, carfilzomib, dexamethasone (category 1)</u> (本案藥品組合)	SKd
• 兩線治療(含 IMiD 和 PI)後，在治療完成 60 天內復發	
<u>Ixazomib, pomalidomide, dexamethasone</u>	NPd
<u>Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone (category 1)</u>	PVd
• 兩線治療(含 lenalidomide 和 PI)後	
<u>Isatuximab-irfc, pomalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	SPd
<u>Daratumumab, pomalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	DPd
其它建議療法	
• <u>Bendamustine[‡], bortezomib, dexamethasone</u>	BVd
• <u>Bendamustine[‡], lenalidomide, dexamethasone</u>	BRd
• <u>Bortezomib, liposomal doxorubicin, dexamethasone (category 1)</u>	Vdd
◎ <u>Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	VCd
◎ <u>Carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	KCd
◎ <u>Carfilzomib (twice weekly), dexamethasone (category 1)</u>	Kd
◎ <u>Cyclophosphamide, lenalidomide, dexamethasone</u>	CRd
◎ <u>Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone</u>	DCVd
• <u>Elotuzumab, bortezomib, dexamethasone</u>	EVd
• <u>Elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	ERd
• <u>Ixazomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	NCd
• <u>Selinexor[‡], bortezomib, dexamethasone (once weekly) (category 1)</u>	XVd
• 兩線治療(含 IMiD 和 PI)後，在治療完成 60 天內復發	
<u>Pomalidomide, carfilzomib, dexamethasone</u>	PKd
◎ <u>Pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	PCd
• 兩線治療(含 lenalidomide 和 PI)後	
<u>Elotuzuma, pomalidomide, dexamethasone</u>	EPd
特定情況適用療法	
• <u>Bendamustine[‡]</u>	B
◎ <u>Bortezomib, dexamethasone (category 1)</u>	Vd
• <u>Carfilzomib, cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone</u>	KCTd
◎ <u>Carfilzomib (weekly), dexamethasone</u>	Kd
◎ <u>High-dose or fractionated cyclophosphamide</u>	C
• <u>Ixazomib, dexamethasone</u>	Nd
◎ <u>Lenalidomide, dexamethasone (category 1)</u>	Rd
• <u>Selinexor[‡], daratumumab, dexamethasone</u>	XDd
• <u>Venetoclax[‡], dexamethasone only for t(11;14) patients</u>	Ven-d
• <u>Selinexor[‡], carfilzomib, dexamethasone</u>	XKd

• 兩線治療(含 IMiD 和 PI)後，在治療完成 60 天內復發	
◎Pomalidomide, dexamethasone (category 1)	Pd
Selinexor [‡] , pomalidomide, dexamethasone	XPd
• 治療侵犯性(aggressive)MM	
◎Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin	DCEP
Dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD- PACE)	VTD-PACE
• 接受過至少三線治療(包含 PI 及 IMiD)，或對 PI 和 IMiD 雙藥失效	
Daratumumab	D

註：category 1 為高等級證據且有一致共識為合適治療，其餘未標明者為 category 2A (較低等級證據且有一致共識為合適治療)。◎目前台灣納入給付療法；灰色字體標示者為該治療組合未取得多發性骨髓瘤許可適應症；‡該藥品未取得多發性骨髓瘤許可適應症。

(二) ESMO [8]

針對多發性骨髓瘤病人，ESMO 亦建議第一線治療選項根據是否進行自體幹細胞移植區分治療選擇；第二線治療選項則根據第一線治療類型(是否使用過 bortezomib、lenalidomide 或 daratumumab)，以及是否對 bortezomib 或 lenalidomide 具有抗性以判斷合適的治療選擇；而第三線以上的治療選擇建議，除參與臨床試驗外，尚包含對 bortezomib 和 lenalidomide 失效時、對 lenalidomide 失效但對 PI 有敏感性時、替代選項(非首選)以及對三類藥品(含 IMiDs、PIs 和抗 CD38 mAbs)皆無效時，可用的治療組合。詳細一至三線以上的藥品治療組合如表六所整理。

值得注意的是，有關曾使用過 daratumumab 或對其失效者之藥品治療組合建議是基於專家意見的結果(panel opinion)，因目前尚無證據表明已核准的二線治療方案對於這些病人具有療效，此外，同屬抗 CD38 單株抗體的本案藥品組合(SKd)未見列於 daratumumab 後之第二線治療選擇。

表六 ESMO 建議一至三線以上的藥品治療組合

第一線治療：Eligibility for ASCT		
ASCT eligible	首選治療	VRd [II, B]、DVTd [I, A]
	替代治療	VTd [I, A]、VCd [II, B]
ASCT ineligible	首選治療	DRd、DVMp、VRd (皆為[I, A])
	替代治療	VMp、Rd (皆為[I, A])
第二線治療：是否使用過 VRd 或 daratumumab-based 治療		
After VRd	對 R 敏感	KRd、DRd、ERd、PVd、DKd、SKd、NRd、selinexorVd (皆為[I, A])
	對 R 失效	PVd、DKd、SKd、XVd (皆為[I, A])

	對 V 敏感	KRd、DRd、ERd、PVd、DKd、DVd、SKd、XVd、venetoclaxVd (皆為[I, A])
	對 V 及 R 失效	DKd、SKd (皆為[I, A])
After DRd	對 R 敏感	PVd、Kd、ERd、KRd、NRd、XVd、venetoclaxVd
	對 R 失效	PVd、Kd、XVd、venetoclaxVd
After DVMp or DVTd	對 V 敏感	ERd、KRd、NRd、VRd、Kd、XVd、venetoclaxVd
	對 V 失效	ERd
第三線以上治療		
對 V 及 R 失效		[I, A] : DKd、SPd、SKd [II, B] : EPd、DPd
對 R 失效但對 PI 敏感		[I, A] : DKd、SPd、SKd、DVd、XVd、venetoclaxVd [II, B] : EPd、DPd
替代選項(非首選)		PCd [II, B]、daratumumab 單用 [I, A]
對三類藥品(含 IMiDs、PIs 和抗 CD38 mAbs)無效		合併 <u>selinexor, dexamethasone</u> [II, B] belantamab mafodotin [II, B]
參加臨床試驗		

註 1：ESMO 指引證據等級及推薦等級相關說明如後表。

證據等級	I	證據至少來自一項大型試驗設計良好(偏誤可能性低)的大型隨機分派試驗，或由此類無異質性 RCT 進行的統合分析。
	II	證據來自小型隨機臨床試驗，或大型但試驗設計品質低可能有偏誤的隨機臨床試驗，或由此類可能有異質性試驗進行的統合分析。
推薦等級	A	強烈推薦(strongly recommended)，強度療效證據且臨床效益顯著。
	B	一般推薦(generally recommended)，中至強度療效證據但臨床效益有限。

註 2：D (daratumumab)；R (lenalidomide)；V (bortezomib)；S (isatuximab)；d (dexamethasone)；K (carfilzomib)；N (ixazomib)；P (pomalidomide)；E (elotuzumab)；C (cyclophosphamide)；T (thalidomide)；M (melphalan)；p (prednisone)；X (selinexor)

註 3：selinexor、venetoclax、belantamab mafodotin 台灣尚未上市，venetoclax 用於 t(11;14)病人。

註 4：於使用 daratumumab-based 之後的治療建議皆為專家共識(panel consensus)，因目前並無相關試驗進行評估。

(三) IMWG [11]

IMWG 亦於 2021 年更新多發性骨髓瘤治療指引，對於第一次和第二次以上復發之藥品治療選擇如表七所整理。於第一次復發時，無論對於 lenalidomide 是否具有抗性，皆可使用本案建議給付治療組合 SKd；於第二次以上復發時，應優先選擇前次治療尚未使用過的治療組合。

值得注意的是，目前尚無證據支持於第一線使用過 daratumumab 的病人，可以於二線治療時再次使用 daratumumab；以及使用 daratumumab 後惡化的病人再使用 isatuximab 作為救援性治療(salvage therapy)可能並不適合，因為兩者皆同為

抗 CD38 的單株抗體。

表七 IMWG 建議治療選擇

第一次復發：對 lenalidomide 具抗性與否	
對 lenalidomide 有效	受偏好的治療 [I, A] DRd、KRd
	替代選項 [I, B] DKd、SKd、DVd、Kd、ERd、PVd、NRd、selinexorVd (若 daratumumab、isatuximab、carfilzomib 無法取得，應選擇 Rd、Vd、VTd、VCd、VMp)
對 lenalidomide 失效	受偏好的治療 [I, A] PVd、DKd、SKd
	替代選項 [I, B] DVd、Kd
	其他選項 [I, C] KPd、DPd、NPd
	(若 daratumumab、pomalidomide、isatuximab、carfilzomib 無法取得，應選擇 Vd、VCd、VMp)
第二次以上復發	
受偏好的治療	
優先選擇前次治療尚未使用過的治療組合；SPd、SKd、DKd、DPd (皆為[I, A])；EPd、KPd (皆為[I, B])。	
(若 daratumumab、elotuzumab、carfilzomib 無法取得，應選擇 PCd、Pd)	
替代選項	
selinexor、於 PI 加上 panobinostat、VdT-PACE、belantamab mafodotin (4 lines)	

註：panobinostat 已在台灣下市；VdT-PACE 為合併 bortezomib, dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Sarclisa，主成分為 isatuximab (以下簡稱本案藥品)。本案藥品是一種源自人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 的單株抗體，會結合於有 CD38 表現的造血細胞及腫瘤細胞(包括多發性骨髓瘤細胞)表面，也會誘導腫瘤細胞凋亡並活化免疫作用細胞機轉，包括抗體依賴型細胞介導的細胞毒性作用、抗體依賴型細胞吞噬作用以及補體依賴型細胞毒性作用[12]。

於衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)「西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢」頁面查詢[13]，本案藥品許可適應症為「(一)與 pomalidomide 及

dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人。(二)與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。」；此次建議者建議給付與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用之組合，用於治療之前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人，並建議每人以 26 次輸注為上限。

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面[14]，查詢到本案申請藥品 isatuximab 之 ATC 碼為 L01FC02，隸屬於抗癌藥品之單株抗體成分(L01F, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)中之 CD38 抑制劑(L01FC, clusters of differentiation 38 inhibitors)。此一分類層級共有 2 項成分，包含本案藥品與 daratumumab(L01FC01)，皆可用於治療多發性骨髓瘤病人。

其次，在我國食藥署「西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢」頁面[13]之查詢欄位鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：多發性骨髓瘤」，並限制許可證種類為「藥品」，共搜尋到 74 筆資料，排除預防骨轉移發生骨骼事件的 zoledronic acid 和 denosumab、治療化療引起症狀性貧血的 epoetin beta、免疫球蛋白(IgG)替代療法 immunoglobulin human 以及造血幹細胞驅動劑 plerixafor 後，共有 13 項藥品核有多發性骨髓瘤許可適應症，包含單株抗體 isatuximab (本案藥品)、daratumumab、elotuzumab，免疫調節劑 thalidomide、lenalidomide、pomalidomide，蛋白酶體抑制劑 bortezomib、carfilzomib、ixazomib 以及化療藥品 doxorubicin(微脂體)、melphalan、busulfan、cyclophosphamide。

另於健保用藥品項查詢頁面[15]，查詢上述 13 項許可用於治療多發性骨髓瘤的藥品，其中除了本案藥品和 elotuzumab 外，其餘皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保給付規定[16]，共有 7 項藥品訂定給付規範，包含 daratumumab、thalidomide、lenalidomide、pomalidomide、bortezomib、carfilzomib 和 ixazomib，健保給付規定內容詳如附錄二。

參考 NCCN 指引 category 1 建議選項以及 ESMO 和 IMWG 所發表臨床指引建議之治療組合，並比對我國許可適應症及健保收載情形，彙整多發性骨髓瘤二線以上之治療組合如後表(藥品全名如表五)，並另將個別藥品成分之相關資訊彙整於表八 (dexamethasone 及 liposomal doxorubicin 除外)；其中，針對本案藥品組合 SKd 之目標給付族群「曾接受過至少 1 種治療者」，本報告認為若病人尚未對一線治療藥品 lenalidomide 或 bortezomib 產生抗性(refractory)，且一線藥品使用未達給付療程數上限ⁱ，則目前國內第二線可選擇後表所列之已給付療法，但依據

ⁱ 如 bortezomib 以 16 個療程為上限，lenalidomide 以 24 個療程為上限，daratumumab 以 22 次輸注為上限。

臨床療效考量，指引建議以三合一療法為優先。其中，NRd 組合的 ixazomib 為口服蛋白酶體抑制劑，與本案藥品為輸注劑型之單株抗體並不相同，且於二線治療使用須為高風險細胞遺傳異常者，故本報告認為 DVd 和 DRd 為本案二線治療較為適合之參考品；惟若病人於一線治療即使用 VRd，且 lenalidomide 和 bortezomib 皆已達給付療程數上限，依循健保給付規範雖可使用 Kd 和 Pd，然經諮詢臨床專家表示實務上會將單株抗體 daratumumab 於前線使用，故本案於第二線治療之合適參考品仍為 DVd 和 DRd。

已給付	已上市但未給付
VRd、DVd、DRd、NRd ⁽¹⁾ 、Kd ⁽²⁾ 、Pd ⁽³⁾ 、Vd、Rd	SKd (本案藥品組合)、SPd、EPd、ERd、DKd、DPd、KRd、PVd、Vdd、daratumumab 單用

- (1) 健保給付條件限制用於體能不適合(unfit)化療標靶注射治療，或有重大心血管共病而無法使用 carfilzomib 之病人，另開放具高風險細胞遺傳異常的病人群可於第二線治療使用，若為第三線以上治療使用則不須為具高風險細胞遺傳異常者。
- (2) 健保給付條件限縮用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病人，且須具有良好日常體能狀態(ECOG<2)及足夠腎功能(CrCl≥50 ml/minute)。
- (3) 健保給付條件限制用於先前接受過含 bortezomib 及 lenalidomide 在內的至少兩種療法，且為確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化(disease progression)之病人。

表八 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 (節錄多發性骨髓瘤相關內容)	劑 型	單位 含量	健保現行給付 條件
單株抗體 monoclonal antibodies(mAbs)				
L01FC02 Isatuximab (本案藥品)	<ol style="list-style-type: none"> Isatuximab 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人。 Isatuximab 與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。 	注射劑	20 mg/mL	健保收載中。
L01FC01 Daratumumab	適用於下列多發性骨髓瘤成人病人： <ol style="list-style-type: none"> 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。 	注射劑	20 mg/mL	詳如附錄二。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (節錄多發性骨髓瘤相關內容)	劑 型	單位 含量	健保現行給付 條件
	2. 與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 3. 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。 4. 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 5. 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 6. 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法(包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑)治療的病人。此適應症係依據腫瘤整體反應率加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。 7. 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發型或頑固型病人。			
L01FX08 Elotuzumab	1. 與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用，治療之前曾接受過一至三種療法的多發性骨髓瘤成年病人。 2. 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，治療之前曾接受過至少兩種療法 (包括 lenalidomide 和蛋白酶體抑制劑) 的多發性骨髓瘤成年病人。	凍 晶 注 射 劑	25 mg/mL (300、400 毫克小瓶 裝)	健保尚未收載。
免疫調節劑(immunomodulatory drugs, IMiDs)				
L04AX04 Lenalidomide	多發性骨髓瘤。 1. REVLIMID®(Lenalidomide) 與 dexamethasone、與 bortezomib 及	膠 囊 劑	25 mg ; 15 mg ; 10 mg ;	詳如附錄二。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (節錄多發性骨髓瘤相關內容)	劑 型	單位 含量	健保現行給付 條件
	<p>dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人。</p> <p>2. REVLIMID®(Lenalidomide)單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。</p> <p>3. REVLIMID®(Lenalidomide) 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病人。</p>		5 mg	
L04AX06 Pomalidomide	<p>1. POMALYST 與 bortezomib 及 dexamethasone 合併使用適用於治療先前曾接受至少一種治療(包括 lenalidomide)的多發性骨髓瘤成人患者。</p> <p>2. POMALYST 是一種 thalidomide 類似物，與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化。</p>	膠 囊 劑	4 mg ; 3 mg ; 2 mg ; 1 mg	詳如附錄二。
蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitors, PIs)				
L01XG01 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 毫克小 瓶裝	詳如附錄二。
L01XG02 Carfilzomib	與下列藥物併用，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成年病人： lenalidomide 和 dexamethasone；或 dexamethasone；或 daratumumab 和 dexamethasone。	凍 晶 注 射 劑	30、60 毫 克小瓶裝	詳如附錄二。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 (節錄多發性骨髓瘤相關內容)	劑 型	單位 含量	健保現行給付 條件
L01XG03 Ixazomib	併用 lenalidomide 及 dexamethasone 適 用於接受過至少一線治療的多發性骨 髓瘤患者。	膠 囊 劑	4 mg ; 3 mg ; 2.3 mg	詳如附錄二。

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)	至 2021 年 12 月 24 日止，查詢到一份於 2021 年 12 月公告與本案相關的評估報告草案(Draft Recommendation)，雖廠商仍可對其內容提出申訴，但此草案內容將會是 CADTH 正式評估報告之基礎。
PBAC (澳洲)	至 2021 年 12 月 24 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2021 年 9 月公告，因廠商無意提交證據資料，終止評議。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 12 月 24 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 12 月 23 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

2021 年 12 月 24 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「isatuximab」進行搜尋，CADTH 尚未正式發布與本案相關之評估報告，但有一份經加拿大腫瘤藥物共同評估組織(pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR)之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)評議後，於 2021 年 12 月公告的評估報告草案(Draft Recommendation)[17]與本案相關，雖廠商仍可對其內容提出申訴，但此草案內容將會是 CADTH 正式評估報告之基礎，故本報告摘要其內容於後供

參考：

1. 建議給付條件

pERC 建議給付 isatuximab 合併使用 carfilzomib 和 dexamethasone (以下簡稱 SKd)用於先前曾接受過 1 至 3 線治療之復發或難治性的多發性骨髓瘤(relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM)成人病人，惟須符合表九所列條件。

表九 加拿大 CADTH 對於 isatuximab 用於多發性骨髓瘤病人之建議給付條件

給付條件	原因
起始標準	
<ol style="list-style-type: none"> 1. SKd 僅可用於復發或難治性的多發性骨髓瘤成人病人(18 歲以上)，且須符合下列所有條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 可測量疾病定義為血清 M 蛋白至少 0.5 g/dL 及/或尿液 M 蛋白至少 200 mg/24 小時。 (2) 先前曾接受過至少 1 線治療。 2. 病人應具有良好日常體能狀態。 3. 病人不得有下列任一情形： <ol style="list-style-type: none"> (1) 先前接受過 anti-CD38 單株抗體(mAb)治療。 (2) 對於 carfilzomib 產生抗性。 (3) 左心室射出分率<40%。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IKEMA 試驗證據顯示，對於具有可測量疾病且先前接受過至少 1 種治療方案之復發或難治性多發性骨髓瘤病人，SKd 治療相較於 Kd 治療具有更好的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 結果。 2. IKEMA 試驗招募 ECOG ≤2 的病人。體能狀態可能與自身疾病 (underlying disease) 有關，因此對於一些病人而言，在起始治療後預計體能狀態會有所改善，臨床醫師可以酌情考慮在 ECOG ≥2 的病人中使用 SKd 治療。 3. IKEMA 試驗包含先前接受過 anti-CD38 單株抗體治療但無產生抗性的病人。然而，在 SKd 治療組中只有 5 位病人先前曾接受過單株抗體治療，其中 1 位病人使用 daratumumab。因此，該試驗並無穩健的證據表明 SKd 對已接受至少 1 種治療(包含 anti-CD38 mAb) 的病人之療效。 CADTH 審查發現沒有證據表明 SKd 用於對 carfilzomib 產生抗性或左心室射出分率<40%的病病人有治療益處，因為這些病人被排除在 IKEMA 試驗之外。

給付條件	原因
停用標準(若發生下列任一情形)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 符合 IMWG 標準的疾病進展證據。 2. 即使調整劑量，仍存在無法接受的毒性。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在 IKEMA 試驗中，每個治療週期皆依據 IMWG 標準進行疾病評估。根據臨床醫師建議，在臨床實務上，應每 1 至 3 個月評估病人對藥品的反應與疾病惡化情形。 2. SKd 治療應持續到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。沒有證據表明疾病惡化的病人持續使用 SKd 治療是有效的。 IKEMA 試驗允許調整劑量或延遲毒性。倘若無法藉由適當的劑量調整或延遲給藥以控制無法忍受的副作用，則應停止 SKd 治療。若停用其中一種研究藥品，病人可以繼續使用治療方案中的其他藥品，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性。
處方條件	
SKd 僅能由具有治療多發性骨髓瘤相關專業知識和經驗之臨床醫師開立處方，並且可以在醫院門診、社區診所和靜脈內腫瘤藥品施打場所中給藥。	確保 SKd 僅處方於合適的病人，且以優化和即時的方式處理不良反應。
定價條件	
降低本品價格。	<p>CADTH 於探索性再分析(exploratory reanalysis)的基礎上進行了降價分析，該分析利用了關於藥品成本的適當假設以及基於 SKd 與 Kd 相對療效的臨床合理假設。除非公共計畫為 carfilzomib 支付的價格比其牌價低 61%，否則在閾值為 5 萬加幣/QALY(quality-adjusted life-year)之下，即便 isatuximab 降價 100%也不符合成本效益。</p> <p>即使支付 carfilzomib 的價格大大降低(比其牌價低 90%)，SKd 治療方案也須將 isatuximab 的價格降低 85%，在閾</p>

給付條件	原因
	值為 5 萬加幣/QALY 之下才能符合成本效益。 目前 SKd 相對於其他治療方案的成本效益尚不清楚，CADTH 指出，即使 isatuximab 降價了 100%，在整個治療過程中，SKd 的花費成本仍然高於大多數其他治療方案(如 DVd)。
適用可行性	
將 SKd 的財務影響處理至實務可執行程度 ^j 。	依照廠商所提交的價格，給付 SKd 的預算衝擊(budget impact)於第三年預計將超過 4000 萬加幣。

註：DVd：合併 daratumumab, bortezomib, dexamethasone；Kd：合併 carfilzomib, dexamethasone

2. 建議給付理由

- (1) 一項開放式作業(open-label)之第三期較優性試驗(superiority trial；IKEMA trial, N=302)結果顯示，SKd 相較於 Kd 用於先前接受過 1 至 3 種治療方案之復發或難治性的多發性骨髓瘤病人有額外的臨床益處。IKEMA 試驗之期中分析顯示，SKd 相較於 Kd 在無惡化存活期(PFS)結果具有統計學顯著和臨床意義的改善(hazard ratio [HR]=0.53；99% confidence interval [99%CI]=0.318 to 0.889；p=0.0007)。在病人次族群分析中，PFS 於不同次族群間的獲益是一致的，包括對免疫調節劑(IMiDs)和/或蛋白酶體抑制劑(Pis)復發或產生抗性的病人、先前接受過自體幹細胞移植(ASCT)者以及曾經接受超過 1 種治療者。整體存活期(overall survival, OS)數據尚未成熟，並未在期中分析中進行比較。此試驗也評估了健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)，但並未在治療組之間進行正式比較(not formally compared)；然而，可取得的證據表明 SKd 治療組的 HRQoL 隨時間得以維持。治療組之間的不良事件發生率相似，儘管在 SKd 治療組中存在更多的輸注反應和感染，特別是肺炎，pERC 認為 SKd 的安全性是可處理的。
- (2) 多發性骨髓瘤是一種無法治癒的疾病，pERC 同意在復發和難治性的情況中，特別是對 IMiDs 和 Pis 產生抗性的病人，對額外有效治療的需求未得到滿足。病人認為需要新的有效治療方式以控制疾病、延長緩解期、減少副作用和改善生活品質。基於上述證據，pERC 的結論認為 SKd 藉由改善疾病控制從而導致更長的緩解期和可處理的副作用來滿足病人的需求。由於證據的限制，pERC 無法就 SKd 對病人生活品質的影響得出明確的結論。
- (3) 由於廠商建立模型方法的限制，以及缺乏 SKd 與目前加拿大標準治療方案

^j 原文為“The feasibility of adoption of SKd must be addressed.”

的比較數據(the lack of informative comparative data)，因此無法在加拿大衛生部(Health Canada)核准的適應症中確定成本效益的基礎情境估計。CADTH 執行了探索性再分析，估計 SKd 相較於 Kd 之遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)可能接近 1,588,632 加幣/QALY，因此在願付價格(willingness to pay, WTP)閾值為 5 萬加幣/QALY 之情形下，SKd 相較於 Kd 不具成本效益。CADTH 指出，由於廠商使用較有利的模型假設(如假設所有預後因子和效益修正因子[effect modifiers]皆經充分校正)以及分析中缺乏考量較低成本的比較品，因此可能低估了真正的 ICER。根據探索性分析，除非公共計畫為 carfilzomib 支付的價格比其牌價低 61%，否則在閾值為 5 萬加幣/QALY 之下，即便 isatuximab 降價 100%也不符合成本效益。

3. 討論重點

- (1) 多發性骨髓瘤是一種無法治癒的復發緩解型癌症(relapsing-remitting cancer)，其疾病和治療毒性與病人生活品質顯著損害相關。在復發或難治性多發性骨髓瘤病人中，治療的順序主要取決於病人先前曾經接受過的治療方案以及該病人居住之各省公共基金計畫。pERC 認為需要新的有效治療方法，特別是對 lenalidomide 有抗性且需要不包含 lenalidomide 的後續用藥組合之病人，最好是包含不同藥品機轉的治療方案。臨床醫師的建議強調了針對復發病人應盡早接受 CD38 單株抗體的必要性，因為大部分的加拿大病人並沒有接受 CD38 單株抗體作為第一線治療方案的一部分。
- (2) pERC 討論了 IKEMA 試驗的期中分析結果，表明 SKd 相較於 Kd 有較佳且具臨床意義的 PFS 益處。PFS 於重要次族群間的獲益是一致的，包括對免疫調節劑和/或蛋白酶體抑制劑復發或產生抗性的病人、先前接受過自體幹細胞移植者以及曾經接受超過 1 種治療者。pERC 同意病人和臨床專家所提 PFS 為多發性骨髓瘤病人族群中具有意義的療效指標。儘管治療組之間的客觀反應率(objective response rate, ORR)並沒有統計學上的顯著差異，但仍可以觀察到 PFS 的結果。pERC 指出結果統計檢定階層的早期失敗^k意味著對於某些結果(如極佳部分反應^l[very good partial response, VGPR]、無微量殘存疾病[minimal residual disease, MRD])無法推論治療組間所觀察到的數值差異。OS 數據並未在期中分析進行比較，但預計將於 2023 年最終分析時進行。
- (3) 臨床醫師表示對治療的正向反應(positive response)包括維持或改善 HRQoL，病人也強調在考慮新的治療方案時此一結果的重要性。IKEMA 試驗並未對治療組之間的 HRQoL 結果進行正式比較。由於 SKd 組有較長的治療暴露以及研究中隨時間發生的大量病人退出事件，使得 HRQoL 數據的解釋更為複

^k 原文為“the early failure of the statistical testing hierarchy of outcomes”

^l 極佳部分反應：依據 IMWG 定義為透過免疫固定電泳(immunofixation)偵測血清與尿液中的 M 蛋白呈陽性，但於普通電泳(electrophoresis)中呈陰性；或血清中 M 蛋白減少 90%以上且尿液中 M 蛋白 < 100 mg/24 小時。

雜。SKd 組病人的 HRQoL 分數隨著時間與基期相比幾乎沒有變化，這表明病人的生活品質得以維持；然而，由於證據的限制，pERC 無法就 SKd 對病人生活品質的影響得出明確的結論。病人也認為減少就醫次數是一項重要的未滿足需求，但臨床醫師指出 SKd 給藥仍需多次回訪診間注射，這或許對某些病人是不可行的。

- (4) pERC 指出整體而言，儘管 SKd 組的輸注反應和感染(特別是肺炎)有所增加，但 IKEMA 試驗中各治療組之間的不良事件和嚴重不良事件的發生率相似。與 Kd 組相比，SKd 組病人其 3 級以上不良事件的發生率更高，但這並沒有導致更多的治療終止發生。儘管某些不良事件有所增加，但 pERC 認為 SKd 的安全性是可處理的。
- (5) 藥品計畫與臨床醫師意見指出，IKEMA 試驗中的比較品 Kd 於加拿大最常作為三線的治療選擇，而二線治療中相關的比較藥品組合包含合併 lenalidomide, dexamethasone (Rd)、合併 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd)、合併 daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) 以及合併 daratumumab, bortezomib, dexamethasone (DVd)。在缺乏與上述或其他治療組合進行比較的直接證據下，廠商提交了 5 項間接比較證據(包含 1 項網絡統合分析[network meta-analysis, NMA]和 4 項配對校正後間接比較 [matching adjusted indirect comparisons, MAICs]分析)以估計 SKd 的相對療效。pERC 討論了與異質性相關的限制(特別是曾接受過 lenalidomide 的病人比例及臨床試驗執行時間的差距)，造成結果的不確定性，特別是 unanchored MAICs^m。因此，pERC 無法就 SKd 與其他相關比較品的相對療效得出結論。廠商也無提交 SKd 與其他相關比較品的安全性或 HRQoL 之間接證據。

4. 其他考量要點

- (1) 臨床專家指出在某些臨床案例上已有 carfilzomib 調整為每週施打一次的經驗，且已有一些證據支持此施打模式。pERC 同意每週施打一次 carfilzomib 對於病人與健康照護系統具有潛在益處，可以考慮在 SKd 治療組合中調整 carfilzomib 劑量為每週施打一次。
- (2) pERC 同意臨床專家的觀點：對於目前使用 Kd 治療組合且無疾病惡化情形的病人，允許在原有的 Kd 治療組合中加上 isatuximab。
- (3) 針對不同治療組合偏好的使用順序：

A. 二線 DRd 或 DVd vs. 二線 SKd

pERC 同意臨床專家的觀點，偏好的治療組合主要取決於病人先前曾經接受過的治療方案。若病人於一線使用 lenalidomide-based (R-based)的

^m 無定錨配對校正後間接比較：unanchored MAICs，在無比較品進行錨定的情形下，NICE 建議使用這種無定錨(non-placebo-adjusted)MAICs 方法。

治療組合發生疾病惡化後，SKd 和 DVd 可以是後續的治療選擇。

B. 二線 SKd vs. 三線 SPd

pERC 同意臨床專家的觀點，優先考慮盡快給予病人抗 CD38 單株抗體，因此對於不曾使用過抗 CD38 單株抗體的病人，二線 SKd 優於三線 SPd。

C. pERC 同意目前尚無證據支持 isatuximab 和 daratumumab 使用的先後順序，以及 SKd 和 SPd 使用的先後順序。

5. 病友意見

加拿大多發性骨髓瘤協會(Myeloma Canada)提交病友意見給予 CADTH 審查委員會。Myeloma Canada 成立於 2005 年，該組織致力於改善骨髓瘤病人的生活。本次所提交的病友意見主要透過電子郵件和社群媒體於 2021 年 4 月 22 日至 2021 年 5 月 9 日進行調查，共有 208 位骨髓瘤病人回覆此調查。

大多數接受調查的病人表示獲得有效的治療與控制症狀(如感染、腎臟問題、活動能力、神經病變和疲勞)非常重要，病人也描述了此疾病對其日常活動能力的影響，如工作、旅行和運動。病人期待新的有效治療方式可以改善生活品質、在無使人衰弱的副作用下得到最大益處、減少就診次數以及實現最長的緩解期以代替治癒的可能。病友團體也強調了接收新興治療方法相關訊息與及時獲得這些治療方法的重要性。

(二) PBAC (澳洲)

於 2021 年 12 月 24 日，在澳洲 PBS(The Pharmaceutical Benefits Scheme)公開網站與藥品狀態網頁(Medicine Status)[18]，以 isatuximab 作為關鍵字進行搜尋，未查獲與本案相關的醫療科技評估報告或申請中案件資訊。

(三) NICE (英國)

於 2021 年 12 月 24 日，在英國 NICE 公開網站以 isatuximab 作為關鍵字進行搜尋，查得一份 2021 年 9 月 22 日公告與本案相關的科技評議指引(technology appraisal guidance)[19]，然廠商認為本案無法以具有成本效益的方式使用英國國民健康服務(National Health Service, NHS)的資源，而不為此評議提交證據，因此停止審議。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2021 年 12 月 24 日，在蘇格蘭之 SMC (Scottish Medicines Consortium) 公開網站[20]以 isatuximab 作為關鍵字進行搜尋，未查獲與本案相關的醫療科技評估報告或申請中案件資訊。

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	納入條件：先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人 排除條件：無
Intervention	Isatuximab (併用 carfilzomib 及 dexamethasone)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 12 月 30 日，以「isatuximab」及「multiple myeloma」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

2021 年 12 月 30 日以前述關鍵字進行檢索，在進一步限縮研究設計後，分別於 PubMed 得到 13 筆資料；Cochrane Library 得到 98 筆資料；Embase 得到 110 筆資料。綜合所有資料庫排除掉重複之文獻後，剩餘 44 筆資料。經過逐筆文獻

標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不相符的文獻、於臨床試驗相關平台之登錄紀錄、第一期或第二期臨床試驗文獻後，最後納入 1 項隨機對照試驗(IKEMA trial; NCT03275285)發表之 12 篇相關文獻及研討會資料，以及 1 篇間接比較分析(含系統性文獻回顧與網絡統合分析)的研討會資料[23]進行相對療效及安全性評估。

【隨機對照試驗】

IKEMA 試驗[21, 22]為本案藥品取得與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用於治療多發性骨髓瘤適應症的樞紐試驗，以下將重點摘錄整體試驗相關內容及相關次族群分析結果。

A. 試驗設計

IKEMA 試驗為一前瞻性、多國、多中心、開放式作業(open-label)、平行設計(parallel-group)之第三期隨機分派臨床試驗，於北美洲、南美洲、歐洲和亞太地區等 16 個國家，共 69 個研究中心進行。試驗目的為比較 SKd 治療組合(isatuximab 合併使用 carfilzomib 和 dexamethasone)相較於 Kd 治療組合(carfilzomib 和 dexamethasone)，用於先前曾接受過 1 至 3 種治療之復發或難治性ⁿ多發性骨髓瘤(relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM)病人，其相對療效及相對安全性。

受試者的納入條件尚包括年滿 18 歲以上且具有可測量的疾病證據(血清 M 蛋白 ≥ 0.5 g/dL 或尿液 M 蛋白 ≥ 200 mg/24 小時)，曾有肺部共病症(含慢性阻塞性肺病)的病人也被納入此試驗；排除條件為根據 IMWG 所定義之原發難治性多發性骨髓瘤(primary refractory multiple myeloma)^p、僅可測量到 serum-free light chain 或 ECOG PS 大於 2，另外若病人曾於隨機分派前 14 天內接受過抗多發性骨髓瘤的相關治療、曾經接受過 carfilzomib 治療、對抗 CD38 單株抗體有抗性(於抗 CD38 治療後，60 天內疾病惡化)、對 dexamethasone 有禁忌症、腎絲球過濾率^q(eGFR) < 15 mL/min/1.73 m² 或左心室射出率 $< 40\%$ 也皆被排除於此試驗之外。

隨機分派依照病人曾經接受過的治療組合線數(1 線 vs 大於 1 線)與 R-ISS 分期(第一或二期 vs 第三期 vs not classified)進行分層(stratified)，並以 3:2 的比例隨機分派至 SKd 治療組或 Kd 治療組。其中，SKd 治療組於前 4 週期間(前 28 天)，每週靜脈注射一次 isatuximab 10 mg/kg (第 1、8、15 和 22 天)，之後則為每 2 週施打一次；兩治療組別皆投與相同療程的 carfilzomib (靜脈注射)以及 dexamethasone (口服或靜脈注射)。兩治療組別皆持續治療至疾病惡化、出現無法

ⁿ Relapsed and refractory myeloma is defined as disease that is nonresponsive while on salvage therapy, or progresses within 60 days of last therapy in patients who have achieved minimal response (MR) or better at some point previously before then progressing in their disease course.

^p Primary refractory myeloma is defined as disease that is nonresponsive in patients who have never achieved a minimal response or better with any therapy.

^q According to the modification of diet in renal disease (MDRD) formula.

接受的不良事件或病人因任何原因決定退出試驗。

試驗的主要療效指標(primary endpoint)為治療意向(intention-to-treat, ITT)族群之無惡化存活期(PFS)，定義為自隨機分派至經盲性中央獨立評估委員會(IRC)首次紀錄之疾病惡化或任何原因的死亡；關鍵次要療效指標^s為整體反應率(overall response rate, ORR)、極佳以上部分反應率(rate of VGPR or better)、無微量殘存疾病比率(MRD negativity rate)、完全反應率(complete response rate)和整體存活期(OS)；其他次要療效指標包含安全性、健康相關生活品質^t、反應持續時間、PFS 2 等，其中安全性評估以至少接受過一次治療劑量的病人進行分析，PFS 2 則定義為自隨機分派至下一線抗骨髓瘤治療經研究者評估發生疾病惡化或任何原因導致的死亡(以先發生者為基準)後。

B. 受試者基期資料

試驗共有 302 位受試者進行隨機分派，其中 179 位受試者分派至 SKd 治療組，另外 123 位受試者分派至 Kd 治療組。所有受試者中，年齡中位數為 64 歲(interquartile range [IQR]: 56 to 70)；曾經接受過的治療線數之中位數為 2 線治療(IQR: 1 to 2)，其中有 134 人(44%)曾接受過 1 種治療、100 人(33%)曾接受過 2 種治療以及 65 人(22%)曾接受過 3 種治療^u。在受試族群中，共有 136 人(45%)對免疫調節劑產生抗性，其中包含 99 人(33%)對 lenalidomide 有抗性；而在腎功能不全部分(eGFR<60 mL/min/1.73 m²)，SKd 治療組有 43 人(26%)，Kd 治療組則有 18 人(16%)。整體而言，在治療意向族群中，兩治療組別間的病人基期資料達良好平衡。詳細的受試者基期資料如表十整理。

截至期中分析^v的臨床數據截取(data cut-off)時間，SKd 治療組的中位治療時間為 80.0 週(IQR: 40.0 to 89.0)，Kd 治療組則為 61.4 週(IQR: 28.9 to 84.0)。兩治療組別停止治療的病人比例分別為 SKd 組 47%及 Kd 組 68%。

表十 受試者基期資料[21]

	SKd 治療組 (N=179)	Kd 治療組 (N=123)
年齡, n (%)		
中位數(IQR)	65 (55 to 70)	63 (57 to 70)

^s 整體反應率：依據 IMWG 標準定義作為最佳整體反應，包含嚴格(stringent)完全緩解反應、完全反應、極佳部分反應或部分反應的病人比例；極佳以上部分反應率：包含達到嚴格完全緩解反應、完全反應或極佳部分反應的病人比例；無微量殘存疾病比率：第一次治療劑量後任何時間點，無微量殘存疾病的病人比例；完全反應率：包含達到嚴格完全緩解反應或完全反應的病人比例。

^t 以歐洲癌症研究與治療組織開發的 QLQ-C30 及 QQLQ-MY20 量表與 EQ-5D-5L 量表測量。

^u 另有 3 位曾接受過 4 種治療的病人因計算過程錯誤而被納入，1 位在 SKd 治療組，2 位在 Kd 治療組。

^v PFS 之期中分析預設於 65%事件(103/159 個事件)發生時進行。

	SKd 治療組 (N=179)	Kd 治療組 (N=123)
<65 歲	88 (49)	66 (54)
≥65 至 <75 歲	74 (41)	47 (38)
≥75 歲	17 (9)	10 (8)
性別, n (%)		
女	78 (44)	55 (45)
男	101 (56)	68 (55)
種族, n (%)		
亞裔	26 (15)	24 (20)
黑人/非裔美國人	5 (3)	4 (3)
白人	131 (73)	83 (67)
其他/未知	17 (9)	12 (10)
eGFR, n (%)		
<60 mL/min/1.73 m ²	43 (26)	18 (16)
≥60 mL/min/1.73 m ²	122 (74)	93 (84)
ECOG PS, n (%)		
0	95 (53)	73 (59)
1	73 (41)	45 (37)
2	10 (6)	5 (4)
3	1 (1)	0
MM 亞型(at study entry), n (%)		
IgG	126 (70)	85 (69)
IgA	38 (21)	30 (24)
IgD	4 (2)	1 (1)
僅有 κ 輕鏈	5 (3)	4 (3)
僅有 λ 輕鏈	6 (3)	3 (2)
β2-微球蛋白, n (%)		
< 3.5 mg/L	103 (58)	79 (64)
≥3.5 to < 5.5 mg/L	50 (28)	24 (20)
≥5.5 mg/L	26 (15)	20 (16)
血清乳酸脫氫酶, n (%)		
≤正常值上限	132 (75)	105 (86)
>正常值上限	44 (25)	17 (14)
自初始診斷 MM 至隨機分派的時間(年), n (%)	3.2 (2.0 to 5.5)	3.3 (2.1 to 5.8)
ISS 分期(at study entry), n (%)		
I	89 (50)	71 (58)
II	63 (35)	31 (25)

	SKd 治療組 (N=179)	Kd 治療組 (N=123)
III	26 (15)	20 (16)
未知	1 (1)	1 (1)
細胞遺傳風險(as defined for R- ISS), n(%)		
高風險	42 (23)	31 (25)
標準風險	114 (64)	78 (63)
未知/遺漏值	23 (13)	14 (11)
曾經接受過的治療數, n (%)		
中位數(IQR)	2 (1 to 2)	2 (1 to 3)
1 線	79 (44)	55 (45)
2 線	64 (36)	36 (29)
3 線	33 (18)	30 (24)
超過 3 線	3 (2)*	2 (2)
自體移植, n (%)	116 (65)	69 (56)
主要抗骨髓瘤療法, n (%)		
烷化劑	169 (94)	101 (82)
蛋白酶體抑制劑	166 (93)	105 (85)
免疫調節劑	136 (76)	100 (81)
Lenalidomide	72 (40)	59 (48)
皮質類固醇	179 (100)	123 (100)
單株抗體	5 (3)	1 (1)
Daratumumab	1 (1)	0
對免疫調節劑有抗性, n (%)	78 (44)	58 (47)
對 lenalidomide 有抗性, n (%)	57 (32)	42 (34)
前次治療中對 lenalidomide 有抗性, n (%)	36 (20)	31 (25)
對蛋白酶體抑制劑有抗性, n (%)	56 (31)	44 (36)
對免疫調節劑和蛋白酶體抑制劑有抗性, n (%)	35 (20)	27 (22)
對前次治療有抗性, n (%)	89 (50)	73 (59)

* 有 2 位病人為複雜個案，導致高估曾使用過的治療數，但經臨床醫師確認後為曾使用過 3 線。

C. 相對療效結果

(a) 主要療效指標結果：無惡化存活期(PFS)

儘管 SKd 治療組在期中分析截止日前尚未達到 PFS，但於追蹤時間中位數 20.7 個月(IQR: 19.4 to 22.1)的時候，可以觀察到 SKd 治療組相較於 Kd 治療組有顯著改善的 PFS 結果(HR=0.53；99% CI=0.32 to 0.89；p=0.0007)，顯示 SKd 可以顯著降低 47%發生疾病惡化或死亡的風險。Kd 治療組的中位無惡化存活期為 19.15 個月(95% CI=15.77 to not reached)，與計劃書所假設的 19 個月一致。在第 2 年(第 24 個月)的時候，SKd 治療組的 PFS 估計值為 68.9% (95% CI=60.7 to 75.8)，Kd 治療組為 45.7% (95% CI=35.2 to 55.6)。

(b) 關鍵次要療效指標結果

在 ITT 族群中，SKd 治療組與 Kd 治療組分別有 155 人(87%)和 102 人(83%)達整體反應(單尾；p=0.19)，由於兩治療組間無顯著差異，因此後續關鍵次要療效指標之 p 值僅作為描述性質；兩治療組分別有 130 人(73%)和 69 人(56%)達極佳以上部分反應(p=0.0011)，分別有 71 人(40%)和 34 人(28%)達完全反應，分別有 53 人(30%)和 16 人(13%)達無微量殘存疾病(nominal p=0.0004)。另外，兩治療組分別有 36 人(20%)和 13 人(11%)達完全反應且無微量殘存疾病。PFS 2 和 OS 於期中分析尚未成熟，將於最終分析發表時(預計為 2023 年)呈現相關結果。SKd 治療組與 Kd 治療組分別 39 人(22%)和 35 人(28%)發生 PFS 2 事件，以及分別有 31 人(17%)和 25 人(20%)死亡。

(c) 其他療效指標結果

兩治療組別達首次反應的時間中位數(median time to first response)相似，SKd 治療組與 Kd 治療組分別為 32 天(IQR: 30 to 40)和 33 天(IQR: 30 to 58)；SKd 治療組的反應持續時間較 Kd 治療組長(HR=0.57；95% CI=0.38 to 0.84)。另外，SKd 治療組與 Kd 治療組分別有 47 人(26%)和 53 人(43%)接受了至少一種的進一步抗骨髓瘤治療；而在這些有接受後續治療的病人中，兩治療組則分別有 10 人和 25 人接受 daratumumab 的後續治療。除此之外，透過 QLQ-C30 Global Health Status score^w測量的健康相關生活品質在 SKd 治療組中得以維持。於治療結束前，兩治療組的分數皆維持 60 分以上，SKd 治療組與基期沒有太大差異，而 Kd 治療組隨時間與基期相比略有增加趨勢。

(d) 次族群分析結果[21, 24-27]

I. 針對主要療效指標 PFS 預設的次族群分析

在 IKEMA 試驗中，針對各項預設的次族群進行分析的結果皆顯示 SKd 治療組相較於 Kd 治療組傾向於具有 PFS 臨床效益。

^w QLQ-C30 Global Health Status score 分數增加代表健康相關生活品質有所改善。

在腎功能不全病人中，SKd 治療組相較於 Kd 治療組有統計顯著較佳的 PFS 中位數結果(尚未達到 vs 13.41 months；HR=0.27，95% CI=0.11 to 0.66)；兩治療組分別有 13 人(52%)和 4 人(13%)出現完全腎臟反應^x，且各有 8 人(32%)和 1 人(8%)反應持久(≥60 天)。另外，在 65 歲以上的病人中亦可以觀察到有統計顯著較佳的 PFS 中位數結果(HR=0.43；95% CI=0.25 to 0.74)，70 歲以上或 75 歲以上的病人也有相似的結果(≥70：HR=0.36，95% CI=0.18 to 0.75；≥75：HR=0.24，95% CI=0.06 to 1.00)。

其他針對曾經接受過的治療種類和數目、細胞遺傳學異常、ECOG PS 分數等特性進行次族群分析之 PFS 中位數結果詳如表十一整理。

II. 其他事後進行的次族群分析(擷取自研討會摘要)

於 2021 年歐洲血液病學會(European Hematology Association, EHA)研討會中報告，東亞族群(含 19 位日本人和 27 位韓國人)與 ITT 族群有相似的療效與安全性結果，東亞族群之 PFS 風險比為 0.64 (95% CI=0.23 to 1.76)，ITT 族群則為 0.53 (99% CI=0.32 to 0.89)。另外，SKd 治療組於相較於 Kd 治療組有較佳的完全反應、極佳以上部分反應和無微量殘存疾病比率，並且沒有增加嚴重治療後出現不良事件或中斷治療發生的病人數。

表十一 預設的次族群分析之 PFS 中位數結果[21]

次族群	發生事件病人數/總病人數		HR (95% CI)*
	SKd 治療組	Kd 治療組	
年齡			
<65 歲	25/88	26/66	0.64 (0.37 to 1.11)
≥65 歲	23/91	29/57	0.43 (0.25 to 0.74)
性別			
男	27/101	28/68	0.59 (0.35 to 1.00)
女	21/78	27/55	0.45 (0.25 to 0.80)
種族			
白人	34/131	36/83	0.54 (0.34 to 0.87)
其他 [‡]	8/34	12/28	0.51 (0.21 to 1.25)
基期 ECOG PS			
0 或 1	42/168	51/118	0.49 (0.33 to 0.74)
>1	6/11	4/5	0.77 (0.22 to 2.76)
基期 eGFR(mL/min/1.73 m ²)			
≥60	32/122	38/93	0.63 (0.39 to 1.00)

^x 完全腎臟反應：在治療期間至少一次基期後評估中，eGFR 自基期<50 mL/min/1.73 m² 提高到 ≥60 mL/min/1.73 m²。

次族群	發生事件病人數/總病人數		HR (95% CI)*
	SKd 治療組	Kd 治療組	
<60	10/43	10/18	0.27 (0.11 to 0.66)
MM 型態(at study entry)			
IgG	32/126	37/85	0.52 (0.32 to 0.83)
Non-IgG	16/53	18/38	0.51 (0.26 to 1.01)
ISS 分期(at study entry)			
I	20/89	24/71	0.59 (0.33 to 1.07)
II	17/63	16/31	0.38 (0.19 to 0.75)
III	11/26	14/20	0.65 (0.30 to 1.43)
R-ISS 分期(at study entry)			
I or II	38/155	46/105	0.46 (0.30 to 0.71)
III	9/18	8/13	0.95 (0.36 to 2.46)
未分類	1/6	1/5	1.29 (0.08 to 20.65)
細胞遺傳學異常 [†]			
至少一種	17/42	15/31	0.72 (0.36 to 1.45)
無	27/114	35/77	0.44 (0.27 to 0.73)
del(17p)			
有	6/18	7/16	0.84 (0.28 to 2.50)
無	39/143	43/96	0.51 (0.33 to 0.79)
t(4 ; 14)			
有	10/22	11/20	0.55 (0.23 to 1.30)
無	34/137	39/89	0.49 (0.31 to 0.78)
t(14 ; 16)			
有	4/6	0/0	Not calculated.
無	41/153	50/111	0.50 (0.33 to 0.76)
Gain(1q21)			
有	26/75	26/52	0.57 (0.33 to 0.98)
無	19/84	24/55	0.44 (0.24 to 0.81)
曾經接受過的治療數			
1 種	18/80	19/55	0.59 (0.31 to 1.12)
>1 種	30/99	36/68	0.48 (0.29 to 0.78)
曾進行自體移植			
有	34/116	30/69	0.58 (0.35 to 0.95)
無	14/63	25/54	0.43 (0.22 to 0.83)
曾接受蛋白酶體抑制劑治療			
有	48/166	48/105	0.56 (0.38 to 0.84)
無	0/13	7/18	Not calculated.

次族群	發生事件病人數/總病人數		HR (95% CI)*
	SKd 治療組	Kd 治療組	
前次治療曾使用蛋白酶體抑制劑			
有	22/81	20/47	0.57 (0.31 to 1.04)
無	26/98	35/76	0.49 (0.30 to 0.82)
曾接受免疫調節劑治療			
有	39/136	48/100	0.51 (0.33 to 0.77)
無	9/43	7/23	0.67 (0.25 to 1.80)
前次治療曾使用免疫調節劑			
有	22/81	29/62	0.50 (0.29 to 0.87)
無	26/98	26/61	0.54 (0.31 to 0.93)
曾接受 lenalidomide 治療			
有	28/72	34/59	0.58 (0.35 to 0.96)
無	20/107	21/64	0.51 (0.28 to 0.95)
對 lenalidomide 有抗性			
有	23/57	25/42	0.60 (0.34 to 1.06)
無	25/122	30/81	0.48 (0.28 to 0.82)
前次治療對 lenalidomide 有抗性			
有	15/36	17/31	0.69 (0.35 to 1.39)
無	33/143	38/92	0.48 (0.30 to 0.77)
前次治療曾使用蛋白酶體抑制劑和免疫調節劑			
有	7/23	6/17	0.78 (0.26 to 2.32)
無	41/156	49/106	0.49 (0.33 to 0.75)

* HR<1 表示偏向 SKd 治療組，HR>1 表示偏向 Kd 治療組；‡ 其他：包含黑人或非裔美國人、亞洲人或其他種族；† 高風險細胞遺傳學狀態定義為存在 del(17p)、t(4; 14)或 t(14; 16)；若於分析血漿細胞中存在 30%以上之 t(4; 14)或 t(14; 16)以及存在 50%以上之 del(17p)則定義為染色體核型異常呈現陽性；gain(1q21)定義為於至少 30%的分析血漿細胞中存在 3 個以上的 copies。

D. 相對安全性結果

整體而言，SKd 治療組與 Kd 治療組之間具有相似的治療引起之不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 發生率，且不良事件皆為可處理的，兩治療組在心血管事件中沒有差異，詳細整體安全性結果如表十二整理。

在 SKd 治療組中，最常見的任何級別治療引起之不良事件為輸注相關反應、高血壓、腹瀉和上呼吸道感染，且其發生率高於 Kd 治療組，如表十三所示。在所有輸注相關反應中，除了 SKd 治療組有 1 位病人出現 carfilzomib 誘發

的3級輸注相關反應外，其他均為1級或2級反應。輸注相關反應主要發生在治療的前2天，是可逆的；惟有1位病人(<1%)因輸注相關反應而停用 isatuximab。SKd 治療組相較於 Kd 治療組有較多的呼吸道感染事件，包含上呼吸道感染、肺炎和支氣管炎；其中肺炎三級以上不良事件發生率亦較高。另外，SKd 治療組發生實驗室等級3的嗜中性白血球低下(neutropenia)較 Kd 治療組來的多，但等級4的嗜中性白血球低下在兩治療組之間的發生率相似。其中，SKd 治療組發生複雜性的嗜中性白血球低下事件共有5人(3%)，2人(1%)為嗜中性白血球低下合併發燒(febrile neutropenia)、3人(2%)為嗜中性白血球低下合併感染(neutropenic infection)；Kd 治療組則無病人發生複雜性的嗜中性白血球低下事件。兩治療組具有相似的心臟衰竭、血栓栓塞和缺血性心臟病事件之發生率。

SKd 治療組與 Kd 治療組分別有13人(7%)和6人(5%)發生續發性腫瘤(second primary malignancy, SPM)。進一步區分 SPM 為固態皮膚腫瘤和固態非皮膚腫瘤，可以觀察到於固態皮膚腫瘤中，SKd 治療組與 Kd 治療組分別有9人(5%)和3人(2%)，均未導致治療中斷；於固態非皮膚腫瘤部分，SKd 治療組與 Kd 治療組分別有5人(3%)和4人(3%)，其中兩組各有3人(2%)和1人(1%)因而導致治療中斷。兩治療組之固態非皮膚的續發性腫瘤多數於前三個週期內被診斷出來。

表十二 治療引起之不良事件(safety population)

TEAEs, n(%)	SKd 治療組 (N=177)	Kd 治療組 (N=122)
任何級別	172 (97)	117 (96)
等級3以上	136 (77)	82 (67)
嚴重	105 (59)	70 (57)
所有藥物皆中止治療	15 (8)	17 (14)
中止 isatuximab 治療	1 (1)	NA
中止 carfilzomib 治療	26 (15)	1 (1)
中止 dexamethasone 治療	11 (6)	4 (3)
致命	6 (3)	4 (3)

表十三 治療引起之不良事件和實驗室血液學結果異常(safety population)

種類, n(%)	SKd 治療組 (N=177)		Kd 治療組 (N=122)	
	All grades	Grade≥3	All grades	Grade≥3
SKd 治療組常見的不良事件(至少 20%的病人發生)				
輸注相關反應	81 (46)	1(1)	4 (3)	0
高血壓	65 (37)	36 (20)	38 (31)	24 (20)
腹瀉	64 (36)	5 (3)	35 (29)	3 (2)
上呼吸道感染	64 (36)	6 (3)	29 (24)	2 (2)

種類, n(%)	SKd 治療組 (N=177)		Kd 治療組 (N=122)	
	All grades	Grade≥3	All grades	Grade≥3
疲勞	50 (28)	6 (3)	23 (19)	1(1)
呼吸困難	49 (28)	9 (5)	26 (21)	1(1)
失眠	42 (24)	9 (5)	28 (23)	3 (2)
肺炎	51 (29)	37 (21)	28 (23)	17 (14)
支氣管炎	40 (23)	4 (2)	15 (12)	1(1)
背痛	39 (22)	3 (2)	25 (20)	1(1)
Selected TEAEs				
呼吸道感染	147 (83)	57 (32)	90 (74)	29 (24)
血栓栓塞事件	27 (15)	7 (4)	20 (16)	7 (6)
心臟衰竭	13 (7)	7 (4)	8 (7)	5 (4)
缺血性心臟病	8 (5)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
續發性腫瘤	13 (7)	4 (2)	6 (5)	4 (3)
固態皮膚腫瘤	9 (5)	1 (1)	3 (2)	1 (1)
固態非皮膚腫瘤	5 (3)	3 (2)	4 (3)	3 (2)
實驗室血液學結果異常				
貧血	176 (99)	39 (22)	121 (99)	24 (20)
嗜中性白血球低下	97 (55)	34 (19)	53 (43)	9 (7)
血小板低下	167 (94)	53 (30)	107 (88)	29 (24)

【間接比較分析】

於資料庫中搜尋到一篇評估 RRMM 病人使用不同治療組合的相對療效之以網絡統合分析[23]，研究結果發表於 2021 年 ASCO 年度會議(Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology)之摘要內容。此研究經系統性文獻回顧共收錄 37 篇相關第 2 或 3 期隨機對照試驗文獻；於網絡統合分析共納入 30 篇研究，其中 29 篇提供 PFS、18 篇提供 OS、23 篇提供 CR(complete response)和 25 篇提供 VGPR。由於直接比較證據稀少，故採用固定效果(fixed-effect)網絡統合分析進行交錯療效比較(mixed treatment comparison)，並以貝氏方法進行敏感度分析，針對發表偏差(publication bias)則是透過漏斗圖評估，另以 P-score 評估治療方法的相對排序。

研究結果指出相較於單藥和雙藥療法，三藥合併治療(triplet regimens)可能有較佳的 PFS 益處(SKd, P-score: 0.98；DKd, P-score: 0.93；DVd, P-score: 0.92；EPd, P-score: 0.84；SPd, P-score: 0.80)，其中 SKd 和 DKd 相較於 Kd 有顯著較佳的 PFS 結果。KRd (P-score: 0.86)、Kd (P-score: 0.83)和 DVd(P-score: 0.82)則有較佳的 OS

益處，然而並非每個試驗皆呈現 OS 的數據，且多數交錯療效比較結果沒有達統計顯著。另外，在三藥合併治療中也可以觀察到有較佳的 CR 和 VGPR 的結果。

此研究提供了關於 RRMM 病人不同治療方案的最新證據，並且可以在無直接比較試驗(head-to-head trial)的情形下作為參考。目前的證據顯示偏好使用三藥合併治療，SKd、DKd、DVd、EPd 和 SPd 對於 RRMM 病人的 PFS 結果並沒有統計上的顯著差異。因本報告關注於 SKd 與其他療法的比較，惟此篇摘要未詳細呈現其研究結果，且未闡明分析病人群之間對先前治療的抗藥性情形是否存在差異，故本報告認為此篇摘要可提供的參考資訊有限。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供 1 篇 IKEMA 試驗之發表文獻[21]以及 1 篇配對校正後間接比較 (MAICs) 分析之研討會摘要[28]作為療效支持證據，惟未說明其文獻回顧執行步驟；有關 IKEMA 試驗之相關重點已於前述，本報告於此不再贅述。以下將簡述建議者提供之 MAICs 分析結果。

此篇 MAICs 分析為比較 IKEMA 臨床試驗中的 SKd 治療組合與 POLLUX 臨床試驗中的 DRd 治療組合用於治療復發或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)病人之療效差異。IKEMA 與 POLLUX 試驗設計相似，惟病人收案條件有所差異。為了使兩試驗病人具可比較性，因而於 IKEMA 試驗的 SKd 治療組加上額外篩選條件(如對於 lenalidomide 沒有抗性、肌酸酐清除率 ≥ 30 mL/min、血紅素 >7.5 g/dL、血小板數量 $>75 \times 10^9/L$)。原 SKd 組病人數有 179 人，經篩選後共 112 人與 DRd 組的病人(286 人)進行配對。依據年齡、ECOG 狀態、ISS 分期、細胞遺傳風險、先前接受過的治療和抗性程度將 SKd 組與 DRd 組的受試者進行配對，總計有 66 位 SKd 組受試者配對樣本，配對後 SKd 組與 DRd 組的受試者在先前治療線別大於 3 線的部分仍具有顯著差異。

研究結果指出在配對後，SKd 組相較於 DRd 組有顯著較佳的 PFS 結果(HR=0.46；95% CI=0.24 to 0.86；p=0.0155)；OS 無統計上顯著差異(HR=0.47；95%CI=0.20 to 1.09；p=0.0798)，但 SKd 組相較於 DRd 組較具優勢；極佳以上部分反應率(rate of VGPR or better)於配對後也顯示 SKd 組高於 DRd 組(84.9% vs 78.7%)，然統計上無顯著差異(OR=1.53；95% CI=0.89 to 2.64；p=0.1252)。此研究結論為對於 lenalidomide 沒有抗性的早期復發 MM 病人族群，使用 SKd 治療組合相對於使用以 lenalidomide-based 的治療組合可能可以提供較佳的臨床效益。此間接比較證據存在些許限制，包含為了使兩試驗具可比較性加上額外篩選條件致使 SKd 組僅 66 人與 DRd 組配對成功，人數落差一半以上可能導致外推性受限；此外，由於僅為研討會摘要文章，無法了解研究執行之詳細資訊，故本報告

認為此篇摘要可提供的參考資訊有限。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Sarclisa 的主成分為 isatuximab，建議者申請健保給付適應症範圍為主管機關許可適應症範圍其中一項「與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人」，並建議每人以給付 26 次輸注為限。

針對本案評估的目標族群，綜合考量國際臨床治療指引建議，並經查詢我國藥品許可適應症核准現況與健保收載條件後，針對本案藥品組合 SKd 之目標給付族群「曾接受過至少 1 種治療者」，本報告認為若病人尚未對一線治療藥品 lenalidomide 或 bortezomib 產生抗性，且一線藥品使用未達給付療程數上限^y，則目前國內第二線可選擇之 DVd、DRd、NRd 皆可為本案 isatuximab, carfilzomib, dexamethasone(SKd) 之療效參考品，但 NRd 中的 ixazomib 是口服蛋白酶體抑制劑，與本案藥品為輸注劑型之單株抗體並不相同，且於二線治療使用須為高風險細胞遺傳異常者，故認為 DVd 和 DRd 為本案二線治療較為適合之參考品；惟若病人於一線治療即使用 VRd，且 lenalidomide 和 bortezomib 皆已達給付療程數上限，依循健保給付規範雖可使用 Kd 和 Pd，然經諮詢臨床專家表示實務上會將單株抗體 daratumumab 於前線使用，故本案於第二線治療之合適參考品仍為 DVd 和 DRd。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2021 年 12 月 24 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 和英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網站進行搜尋的結果，僅查獲 1 份加拿大 CADTH 發布之評估報告草案(Draft Recommendation)與本案相關，雖廠商仍可對其內容提出申訴，但此草案內容將會是 CADTH 正式評估報告之基礎；詳如下表整理。

<p>加拿大 CADTH [17]</p>	<p>CADTH 於 2021 年 12 月發佈評估報告草案，pERC 有條件建議給付 isatuximab 合併使用 carfilzomib 和 dexamethasone (簡稱 SKd)用於先前曾接受過 1 至 3 線治療之復發或難治性的多發性骨髓瘤成人病人，惟須符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>起始標準</u>
---------------------------	---

^y 如 bortezomib 以 16 個療程為上限，lenalidomide 以 24 個療程為上限。

	<p>(1) SKd 僅可用於復發或難治性的多發性骨髓瘤成年病人(18歲以上)，且須符合下列所有條件：</p> <p>A. 可測量疾病定義為血清 M 蛋白至少 0.5 g/dL 及/或尿液 M 蛋白至少 200 mg/24 小時。</p> <p>B. 先前曾接受過至少 1 線治療。</p> <p>(2) 病人應具有良好日常體能狀態。</p> <p>(3) 病人不得有下列任一情形：</p> <p>A. 先前接受過 anti-CD38 單株抗體(mAb)治療。</p> <p>B. 對於 carfilzomib 產生抗性。</p> <p>C. 左心室射出分率<40%。</p> <p>2. <u>停用標準</u>(若發生下列任一情形)</p> <p>(1) 符合 IMWG 標準的疾病進展證據。</p> <p>(2) 即使調整劑量，仍存在無法接受的毒性。</p> <p>3. <u>處方條件</u></p> <p>SKd 僅能由具有治療多發性骨髓瘤相關專業知識和經驗之臨床醫師開立處方，並且可以在醫院門診、社區診所和靜脈內腫瘤藥品施打場所中給藥。</p> <p>4. <u>定價條件</u></p> <p>降低本品價格。</p> <p>5. <u>適用可行性</u></p> <p>將 SKd 的財務影響處理至實務可執行程度。</p> <p>【建議理由】</p> <p>1. 參考 IKEMA 試驗，期中分析結果顯示 SKd 相較於 Kd 對於先前接受過 1 至 3 種治療方案之復發或難治性的多發性骨髓瘤病人有額外的臨床益處，包括具有統計學顯著和臨床意義改善的 PFS 結果(HR=0.53；99% CI=0.318 to 0.889；p=0.0007)，且 SKd 治療組的 HRQoL 隨時間得以維持；此外，儘管在 SKd 治療組中存在更多的輸注反應和感染(特別是肺炎)，但治療組之間的不良事件發生率相似，pERC 認為 SKd 的安全性是可處理的。</p> <p>2. 復發和難治性多發性骨髓瘤病人對額外有效治療的需求未得到滿足，特別是對 IMiDs 和 PIs 產生抗性者。</p> <p>3. CADTH 執行探索性再分析，估計 SKd 相較於 Kd 之 ICER 在願付價格閾值為 5 萬加幣/QALY 之情形下不具成本效益。</p>
<p>澳洲 PBAC [18]</p>	<p>至 2021 年 12 月 24 日止查無資料。</p>

英國 NICE [19]	至 2021 年 12 月 24 日止，查得本品有關的科技評議指引因受到廠商考量將無法以具有成本效益的方式使用 NHS 的資源，而不為此評議提交證據，因此停止審議。
-----------------	--

(三) 相對療效與安全性

整體而言，依據第三期 IKEMA 臨床試驗結果，針對先前曾接受過 1 至 3 種治療之復發或難治性多發性骨髓瘤病人，使用 SKd 治療組合相較於 Kd 可以顯著改善 ITT 族群的無惡化存活期。

在 ITT 族群中，SKd 治療組尚未達到中位無惡化存活期，Kd 治療組則為 19.15 個月，結果顯示 SKd 治療組相較於 Kd 治療組可以顯著降低 47% 發生疾病惡化或死亡的風險(HR=0.53；99% CI=0.32 to 0.89；p=0.0007)。另針對各項預設的次族群進行分析的結果皆顯示 SKd 治療組相較於 Kd 治療組傾向於具有 PFS 臨床效益，包含老年人、腎功能不全病人、高風險染色體核型異常者和東亞族群等。在整體反應率部分，SKd 治療組與 Kd 治療組之間無顯著差異；SKd 治療組較 Kd 治療組有較高比例病人達極佳以上部分反應、完全反應和無微量殘存疾病比率，但不具統計效力。OS 於期中分析尚未成熟，將於最終分析發表時(預計為 2023 年)呈現相關結果。

除此之外，SKd 治療組與 Kd 治療組分別有 47 人和 53 人接受進一步的抗骨髓瘤治療；而在這些有接受後續治療的病人中，兩治療組分別有 10 人和 25 人接受 daratumumab 的後續治療。此試驗目前僅報告透過 QLQ-C30 Global Health Status score 測量的健康相關生活品質結果，其結果在 SKd 治療組中得以維持，兩組間相較於基期的變化趨勢無明顯差異。

在整體安全性方面，SKd 治療組與 Kd 治療組之間具有相似的 TEAEs 發生率，且不良事件皆為可處理的。SKd 治療組最常見的任何級別之 TEAEs 為輸注相關反應、高血壓、腹瀉和上呼吸道感染，其發生率高於 Kd 治療組；兩治療組在心血管事件中沒有差異。

(四) 醫療倫理

本案目前無系統性蒐集之相關資訊可供參考，故於此呈現加拿大 CADTH 發布之評估報告草案(Draft Recommendation)中所蒐集的病人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

1. 多數病人表示獲得有效的治療與控制症狀非常重要，如感染、腎臟問題、活

動能力、神經病變和疲勞；病人也描述了此疾病對其日常活動能力的影響，如工作、旅行和運動。

2. 病人期待新的有效治療方式可以改善生活品質、在無使人衰弱的副作用下得到最大益處、減少就診次數以及實現最長的緩解期以代替治癒的可能。
3. 病友團體強調接收新興治療方法相關訊息與及時獲得新治療方法的重要性。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2021年12月22日公告與本案相關的評估報告草案(Draft Recommendation)。
PBAC (澳洲)	至2022年1月18日止查無資料。
NICE (英國)	2021年9月22日公告，因廠商並未就適應症提出申請，故無法給予建議。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2021年10月11日公告，因廠商並未就適應症提出申請，故無法給予建議。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

CADTH於2021年12月公告一份評估報告草案(Draft Recommendation) [17]，專家審查委員會(pCODR expert review committee, pERC)建議有條件收載本品與 carfilzomib及dexamethasone (SKd^z)併用於之前接受過1至3種治療的多發性骨髓瘤成年病人。

廠商提交的經濟評估為成本效用分析，介入策略為 SKd，比較策略為 Kd，

^z 各併用藥品組合之縮寫參見表三。

目標族群為曾接受過 1 至 3 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。研究採用分段存活模型(Partitioned survival model, PSM)，設定分析期間為終生，並採用加拿大公共經費健康照護付費者(Canadian publicly funded health care payer)觀點。模型中的主要參數來自 IKEMA 隨機對照試驗，成本參數包括藥品及藥品注射費用，並考量相對劑量強度(Relative Dose Intensity, RDI)及藥品浪費(wastage)。

CADTH 評估報告認為廠商的成本效用評估有諸多限制：第一，目前 IKEMA 的整體存活(overall survival, OS)數據尚不成熟，廠商假設存活中位數的方式對 SKd 較有利，CADTH 諮詢的臨床專家認為基於加拿大的數據，廠商模型中預測 SKd 的 OS 效益不太可能於臨床上發生。第二，缺乏直接比較試驗與廠商提供的間接比較限制，使 SKd 與其相關參考品的相對療效具有高度不確定性。第三，廠商模型對於治療線別、曾接受的治療、病人次族群(是否可接受移植)缺乏彈性，由於這些次族群在參考品與預後皆具有異質性，增加了分析的不確定性。第四，廠商預測使用 SKd 者在停止治療數年後疾病仍未惡化，然而根據臨床專家意見不太可能發生。第五，廠商假設在疾病未惡化階段之病人，與停止治療者相比，有接受治療者的生活品質較高，但此假設的問題在於停止治療評估效用值時，不良事件可能是急性而非慢性的；並且不同種類的疾病惡化(血清學或臨床)與後續治療對生活品質的影響未在模型中考慮。第六，RDI 用於降低藥品成本，但是 RDI 與藥品成本的直接連結可能不成立，例如 RDI 與停止治療的交互作用並不清楚。第七，成本僅納入三級以上且發生於 5% 以上病人之不良事件，可能低估罕見不良事件與對臨床醫師而言重要的不良事件。此外，37 年的評估期間每個不良事件僅發生一次的假設缺乏表面效度(face validity)。第八，疾病惡化後的後續治療假設僅影響成本，未將其對 OS 的影響納入考量。

整體而言，CADTH 認為選擇的模型與缺乏相關參考品的資訊，使 SKd 的成本效益結果具有高度不確定性。CADTH 執行探索性質的重新分析，但其效度及可解釋程度仍受上述限制影響，由於這些限制，重新分析的結果仍可能低估 SKd 的真實遞增成本效果比值(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。重新分析校正了 bortezomib 成本、OS 採用其他母數分布(parametric distribution)、使用 IKEMA 試驗中的無惡化存活期(progression free survival, PFS)風險比建立 SKd 與 Kd 之間的關係、假設 PFS 與停止治療時間之相關性、修正 PFS 的效用值、納入負效用值(disutility)、假設所有病人接受所有治療的完整劑量。CADTH 無法處理的限制包括已選擇的模型方法、缺乏相關參考品的直接比較數據、在次族群的成本效益、疾病惡化後之後續治療的不確定性。根據 CADTH 重新分析結果，與 Kd 相比，SKd 的 ICER 值為 \$1,588,632/QALY^{aa}，並對 IKEMA 試驗中不成熟 OS 數據的外推方式高度敏感，且因上述限制，此結果只能視為探索性質。廠商提出 isatuximab 建議價格為 100 mg/5 mL 規格加幣 757.90 元(約新台幣 16,674 元)、500 mg/25 mL

^{aa} QALY(Quality adjusted life year, QALY)：經生活品質校正生命年

規格加幣 3,789.49 元(約新台幣 83,369 元)。CADTH 認為在\$50,000/QALY 的閾值下，因為 carfilzomib 的高價格，即使 isatuximab 降價 100% 也不被視為具有成本效益；若 SKd 要在\$50,000/QALY 的閾值下具有成本效益，則需要 isatuximab 降價 100% 及 carfilzomib 降價 61%。

2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 1 月 18 日止查無資料。

3. NICE (英國)

NICE 於 2021 年 9 月發布與 SKd 相關之建議報告[19]，其指出廠商並未提出的申請和證據，因此無法提出建議。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2021 年 10 月公告與 SKd 相關之建議報告[20]，表示廠商未就其適應症提交申請，故無法給予建議。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	multiple myeloma
Intervention	isatuximab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 1 月 12 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

至 2022 年 1 月 12 日止未獲得 SKd 用於多發性骨髓瘤之成本效益評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案相關之成本效益資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2018 年之癌症登記年報顯示我國多發性骨髓瘤(漿細胞瘤，ICD-10 C90)新發人數為 664 人，年齡標準化發生率男性為每 10 萬人口 1.98，女性為每 10 萬人口 1.43。2018 年死因為漿細胞瘤者共計 450 人，年齡標準化死亡率為男性每 10 萬人口 1.26，女性每 10 萬人口 0.89(使用 2000 年世界標準化人口為標準人口)。2018 年新發病人之首次療程，74.6%接受標靶治療、71.4%接受免疫治療、45.9%接受化學治療、17.92%接受骨髓/幹細胞移植或內分泌治療，僅 6.8%初診斷病人未申報治療紀錄[4]。

(二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為「L01FC02」，屬「L01F：MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES」的「L01FC：CD38 (Clusters of Differentiation 38) inhibitors」類。同屬此分類的藥品成分為 daratumumab，並已取得我國健保給付。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[13]，設定「多發性骨髓瘤、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分有 doxorubicin、thalidomide、melphalan、cyclophosphamide、busulfan、lenalidomide、bortezomib、pomalidomide、carfilzomib、ixazomib、elotuzumab、daratumumab 等 12 種。另外，就本品建議給付之適應症範圍，目前

健保具有相近給付條件(第九節抗腫瘤藥物)之藥品為 daratumumab，給付之藥品組合為 DRd、DVd。臨床實證方面，SKd 與 Kd 有進行直接(head-to-head)比較之臨床試驗(IKEMA 臨床試驗) [22]。

參考我國多發性骨髓瘤之藥品健保給付規定及本品之建議給付條件，與本品具有相同治療地位的成分為 daratumumab，且 daratumumab 與本品同屬抗 CD38 單株抗體藥物，故本報告建議以 daratumumab 作為核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，若將本品以藥品組合 SKd 給付於治療多發性骨髓瘤，預估未來五年(2022 年至 2026 年)本品使用人數約為第一年 70 人至第五年 170 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 4.46 億元，合計併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 9.61 億元；合計其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，對健保整體之財務影響約為第一年 1.02 億元至第五年 2.55 億元。此外，建議者另提供 MEA 保密還款方案，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前財務影響分析之評估。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用地位

建議者指出本品將取代現行抗 CD38 單株抗體之第二線多發性骨髓瘤市場，設定被取代藥品為 daratumumab。根據本案適應症與建議給付條件，本品需與 Kd 併用；而根據健保給付規定，daratumumab 須與 Vd 或 Rd 併用，故 SKd 將取代 DRd 及 DVd 之市場，臨床地位為「取代關係」。

2. 目標族群推估

考量疾病復發時間，建議者推估目標族群人數之架構如下：2017 年接受第一線治療的病人，3 年後疾病復發於 2020 年接受第二線治療；2020 年接受第二線治療者，2 年後疾病復發於 2022 年接受第三線治療，以此類推。

建議者參考 2014 年至 2018 年癌症登記年報，以複合成長率估計每年病人數成長率為 4.9%，預估 2019 年至 2026 年新診斷多發性骨髓瘤人數；並以 2018 年漿細胞瘤病人中，「未有首次治療申報紀錄」病人比例反推新診斷病人接受第一線治療之比例為 93.2%，推估 2019 年至 2023 年接受第一線治療之新診斷多發性骨髓瘤人數約為第一年 650 人至第五年 790 人。建議者接著參考 Kyprolis[®]、Darzalex[®] 醫療科技評估報告及共擬會議藥品部分第 41 次(2019 年 12 月)會議資料，假設一線治療失敗後進入二線的治療比例約 60%，預估未來五年接受第二線

治療的人數約為第一年 390 人至第五年 470 人。建議者指出目前健保第二線治療主要為 daratumumab 及 ixazomib，參考共擬會議藥品部分第 40 次(2019 年 10 月)會議資料，符合 Ninlaro® (ixazomib)治療者約 10%，故含 daratumumab 治療(DRd、DVd)比例以 90%計，預估未來五年目標族群人數約為第一年 350 人至第五年 420 人。

另外，建議者考量第二線治療改變會影響第三線治療選擇，故進一步評估第三線治療之病人數，並參考臨床專家意見與 Darzalex 醫療科技評估報告設定接受第二線治療者，有 62%病人於 2 年後疾病復發並接受第三線治療，預估未來五年第三線治療之病人數約為第一年 210 人至第五年 240 人。

3. 使用人數推估

建議者假設 SKd 於第二線治療之市占率為第一年 20%至第五年 40%，預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 70 人至第五年 170 人。

4. 原情境年度藥費推估

第二線治療部分，建議者設定病人體表面積為 1.6 m²，平均體重為 60 kg，並依據各藥品建議劑量、健保給付規定之療程數上限進行計算，估計 DRd、DVd 藥品組合之每人藥費約為 370 萬元、300 萬元，建議者指出 DRd 療法較具臨床優勢，設定 DRd、DVd 市占率為 80%、20%加權計算費用，預估未來五年第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 12.39 億元至第五年 15.01 億元。

第三線治療部分，建議者參考市場調查資料與專家意見，設定第三線治療之 Kd、Pd 市占率分別為 80%、20%，並按各藥品建議劑量及健保給付規定之療程數上限，估計 Kd、Pd 之每人藥費約為 250 萬元、110 萬元，預估未來五年第三線治療之原情境年度藥費約為第一年 4.66 億元至第五年 5.36 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，建議者預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 17.05 億元至第五年 20.37 億元。

5. 新情境年度藥費推估

第二線治療部分，建議者根據 SKd 建議給付條件，以 26 次輸注為上限進行計算，估計本品的每人藥費約為 260 萬元，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 4.46 億元。根據本案適應症，本品須與 Kd 併用，建議者參考建議劑量與療程數上限，並按本品建議價以及 carfilzomib 與 dexamethasone 健保支付價，估計 SKd 每人藥費約為 570 萬元，預估未來五年 SKd 年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 9.61 億元；合計未被取代之其他藥品組合(DRd、DVd)年度藥費後，建議者預估未來五年第二線治療之新情境年度藥費約為第一

年 13.87 億元至第五年 18.61 億元。

第三線治療部分，建議者考量第二線治療若使用 SKd，則第三線治療不會再使用 Kd，假設以 SKd 作為第二線治療者，第三線治療 100% 使用 Pd。而原使用 DRd、DVd 做為第二線治療者，第三線治療維持 Kd、Pd 市占率為 80%、20%，預估未來五年第三線治療之年度藥費約為第一年 4.21 億元至第五年 4.31 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，建議者預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 18.08 億元至第五年 22.92 億元。

6. 財務影響

根據上述新情境年度藥費推估，扣除原情境年度藥費，若將本品以藥品組合 SKd 給付用於多發性骨髓瘤治療，建議者預估未來五年(2022 年至 2026 年)對健保的財務影響約為第一年增加 1.02 億元至第五年增加 2.55 億元。

7. 情境分析

建議者根據臨床專家建議，針對 SKd 組合中 carfilzomib 的給藥方式進行情境分析，carfilzomib 靜脈注射頻率由每週兩次降為每週一次，劑量維持不變，則 SKd 的每人藥費約為 410 萬元，預估未來五年(2022 年至 2026 年)對健保的財務影響約為第一年節省 360 萬元至第五年節省 300 萬元。

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在本品臨床地位與市占率設定部分使財務影響評估具有不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位

建議者指出 SKd 將於第二線治療取代 DRd、DVd 部分市場，但根據健保給付規定與本案建議給付條件，SKd、DRd、DVd 的適用對象為曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人，故這三種藥品組合皆可用於二線(含)以上之治療，亦即病人以 DRd 或 DVd 做為第二線治療後，可能使用 SKd 做為第三線治療，反之亦然。雖然本品與 daratumumab 皆為抗 CD38 單株抗體，但本報告認為在不同線別仍有使用同機轉藥品之可能性。首先，在健保給付規定未限制本品與 daratumumab 擇一使用下，臨床專家表示若病人以抗 CD38 單株抗體做為第二線治療，並且在治療結束後超過半年才疾病復發，屆時細胞可能已再表現 CD38，有可能考慮使用同機轉藥品；第二，IKEMA 試驗雖然在收案條件排除曾使用抗 CD38 單株抗體之多發性骨髓瘤病人，但試驗結果指出 SKd 組病人中，有接受後續治療者，其中 21% 使用 daratumumab 作為後續治療[22]；第三，國際骨髓瘤工作小組(International

Myeloma Working Group, IMWG)指出病人在接受daratumumab為基礎之治療惡化後，不適合再使用isatuximab，因兩者都是抗CD38單株抗體[11]，然而我國健保給付限制DRd及DVd的療程數上限，並非所有病人均可接受治療至疾病惡化。考量不同線別仍有使用同機轉藥品之可能性，本報告認為SKd與DRd及DVd相比的臨床地位應同時具有「取代」及「新增」關係，因此本報告認為SKd除可能於第二線治療取代DRd或DVd外，亦可能會於第三線治療部分取代Kd。

2. 目標族群推估

建議者參考2014年至2018年癌登年報推估多發性骨髓瘤新發人數，以2018年「未有首次治療申報紀錄」之病人比例反推第一線治療人數。本報告經查2011年至2018年癌登年報，多發性骨髓瘤新發人數每年的成長率有些變動，採用不同年份或不同估計方式會使人數推估有所差異，本報告經模擬各估計方式後，認為建議者之預估方式尚可接受。建議者接著假設一線治療失敗後進入二線的治療比例為60%，本報告認為在2020年有多發性骨髓瘤新藥(daratumumab、ixazomib)納入健保給付、lenalidomide在特定病人可提前做為第一線用藥、bortezomib與lenalidomide療程次數限制提高後，病人存活率可能上升進而提高接受後線治療的人數，然而臨床觀察時間仍太短而難以預測，本報告先參考建議者之設定，預估未來五年第二線治療之目標族群人數約為第一年350人至第五年420人。

此外，本報告認為雖然本品與daratumumab皆為抗CD38單株抗體，但仍有互相作為前後線治療之可能，故另將第三線治療納入評估，並參考建議者之設定，預估未來五年第三線治療之目標族群人數約為第一年210人至第五年240人。

3. 使用人數推估

第二線治療部分，建議者設定SKd於第二線治療之市占率為20%至40%，然而參考臨床專家意見，在健保給付規定未限制本品與daratumumab擇一使用下，一般會在前線治療先使用lenalidomide與bortezomib，故可能先考慮與這兩種藥品成分併用的DRd、DVd作為第二線治療，第三線治療再考慮使用SKd，故本報告先調降SKd於第二線治療之市占率為10%至20%，後續再以建議者設定之市占率執行敏感度分析，以此預估SKd於第二線治療之使用人數約為第一年40人至第五年90人。

第三線治療部分，病人若以DRd或DVd做為第二線治療，建議者於原情境設定80%病人使用Kd做為第三線治療。參考臨床專家意見，本品與carfilzomib都是輸注給藥，若再加上本品的副作用，對病人的治療負擔較大，且並非所有病人均適合等待半年以上再使用同機轉藥物，因此難以預估多少病人會在Kd治療上再併用本品以SKd作為第三線治療，本報告假設Kd市場中，有50%病人會在本品納入給付後採用SKd治療，亦即設定第三線治療之SKd、Kd、Pd市占率為

40%、40%、20%，預估 SKd 於第三線治療使用人數約為第一年 80 人至第五年 80 人。

合計第二、三線治療，本報告預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 110 人至第五年 160 人。

4. 原情境年度藥費推估

本報告認為建議者依據各藥品建議劑量與健保給付規定之療程數估計各藥品組合之年度藥費尚屬合理，但考量健保規定各藥品組合之續用條件，並非所有病人均可完整接受健保給付之療程上限數，故本報告參考各藥品仿單中臨床試驗的無惡化存活率、健保給付規定初次與續用申請之療程數及療程數上限進行校正。另外，DRd、DVd 中的 lenalidomide、bortezomib 已有學名藥上市並已納入健保給付，但經評估對整體財務評估結果影響有限，故未再進行校正。

第二線治療部分，本報告推估 DRd、DVd 之每人藥費約為 350 萬元、270 萬元，預估未來五年第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 11.58 億元至第五年 14.02 億元。

第三線治療部分，本報告認為建議者設定第三線治療之 Kd、Pd 市占率尚屬合理，估計 Kd、Pd 之每人藥費約為 220 萬元、90 萬元，預估未來五年第三線治療之原情境年度藥費約為第一年 4.05 億元至第五年 4.65 億元。

合計第二、三線治療年度藥費，本報告預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 15.62 億元至第五年 18.68 億元。

5. 新情境年度藥費推估

第二線治療部分，本報告認為建議者根據建議給付條件設定 SKd 療程數及用法用量推估 SKd 每人藥費尚屬合理，僅根據 IKEMA 臨床試驗中 SKd 組的無惡化存活率、建議給付條件之初次與續用申請療程數進行校正，預估第二線治療之本品年度藥費約為第一年 0.85 億元至第五年 2.05 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 1.81 億元至第五年 4.40 億元。合計其他藥品組合(DRd、DVd)之年度藥費，預估第二線治療的未來五年新情境年度藥費約為第一年 12.23 億元至第五年 15.61 億元。

第三線治療部分，針對以 DRd 或 DVd 做為第二線治療者，本報告根據 SKd 作為第三線治療所推估之使用人數，預估第三線治療之本品年度藥費約為第一年 1.81 億元至第五年 1.84 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 3.87 億元至第五年 3.96 億元，合計其他藥品組合(Kd、Pd)之年度藥費，預估此病人族群第三線治療的未來五年新情境年度藥費約為第一年 5.86 億元至第五年 5.98 億

元。而針對以 SKd 做為第二線治療者，本報告參考 IKEMA 臨床試驗[22]，設定 20%病人在第三線使用 DRd 或 DVd 治療，其他病人如同建議者設定皆使用 Pd 進行治療，預估此病人族群第三線治療的未來五年新情境年度藥費約為第一年 0.28 億元至第五年 0.67 億元。

合計第二、三線治療，本報告預估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.65 億元至第五年 3.90 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 5.69 億元至第五年 8.36 億元，合計其他藥品組合之年度藥費，本報告預估未來五年新情境年度藥費約為第一年 18.38 億元至第五年 22.26 億元。

6. 財務影響

根據上述新情境年度藥費推估，扣除原情境年度藥費，若將本品以藥品組合 SKd 給付用於治療多發性骨髓瘤，本報告預估未來五年(2022 年至 2026 年)對健保的財務影響約為第一年增加 2.75 億元至第五年增加 3.59 億元。

本報告與建議者之財務影響評估差異主要為 SKd 之臨床地位與市占率設定，建議者設定 SKd 將取代第二線治療市場，取代藥品為 DRd、DVd；本報告綜合考量臨床專家意見、臨床試驗、健保給付規定，認為 SKd 與 DRd、DVd 仍有互相作為前後線治療之可能，SKd 之臨床地位應同時具有「取代」及「新增」關係。另外，臨床專家表示可能先考慮與 lenalidomide、bortezomib 併用的 DRd、DVd 作為第二線治療，第三線治療再考慮使用 SKd，故本報告調降 SKd 於第二線治療之市占率，並新增 SKd 第三線使用人數，由於第三線治療之整體人數較少，故本報告估計之本品使用人數成長趨勢較緩，於第五年之使用人數推估略低於建議者之估計。另外，以 SKd 做為第二線治療者，本報告設定部分病人後續以 DRd、DVd 作為第三線治療，反之亦然；在 SKd、DRd、DVd 之每人藥費高於現行第三線治療 Kd、Pd 下，本報告預估之財務影響結果高於建議者之估計。

7. 敏感度分析

(1) carfilzomib 靜脈注射頻率由每週兩次降為每週一次

有關建議者針對 carfilzomib 治療頻率由每週兩次降為每週一次，且劑量維持不變之設定，本報告參考 CADTH 評估報告指出根據臨床專家意見，carfilzomib 每週一次的療程劑量已應用於部分病人；並且由於較少的藥品劑量與輸注時間，pERC 同意每週一次的療程劑量對病人與健康系統可能都有好處，故在 SKd 治療中，可考慮將 carfilzomib 給藥頻率降為每週一次[17]。然而參考我國臨床專家意見，因病人狀況、離醫院遠近等因素，目前難以預測有多少病人會採用 carfilzomib 每週一次的療程，屆時可能由醫師自行選擇。考量此參數難以估計，本報告以 25% 級距進行估計(如表十四)。

由敏感度分析可見降低 carfilzomib 治療頻率(且劑量維持不變)可減少 SKd 納入健保給付之財務衝擊,原因為 SKd 每人藥費約 570 萬,其中本品與 carfilzomib 分別約為 260 萬元與 300 萬元,若 carfilzomib 治療頻率降為每週一次,則 carfilzomib 每人藥費約 150 萬元,SKd 之每人藥費約為 410 萬元(降低約 27%)。

表十四 本報告之財務影響評估：carfilzomib 治療頻率降為每週一次之病人比例

Carfilzomib 治療頻率由每週兩次降為每週一次		未來五年財務影響評估
病人比例	0% (基礎分析)	2.75 億元至 3.59 億元
	25%	2.38 億元至 3.03 億元
	50%	2.00 億元至 2.47 億元
	75%	1.62 億元至 1.91 億元
	100%	1.24 億元至 1.35 億元

(2) 第二線治療之 SKd 市占率

本報告以建議者設定之第二線治療 SKd 市占率為 20%至 40%進行敏感度分析,預估 SKd 於第二線治療使用人數約為第一年 70 人至第五年 170 人,於第三線治療使用人數約為第一年 70 人至第五年 60 人;合計未來五年第二、三線治療之 SKd 使用人數約為第一年 140 人至第五年 230 人;預估未來五年本品年度藥費約為第一年 3.29 億元至第五年 5.49 億元,加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 7.06 億元至第五年 11.77 億元,合計其他藥品組合費用,再扣除原情境年度藥費後,對健保整體之財務影響約為第一年 3.03 億元至第五年 4.32 億元。

(3) 第三線治療之 SKd、DRd、DVd 市占率

若 SKd、DRd、DVd、Kd、Pd 每人藥費以各藥品之建議劑量與健保規定療程數上限計算,分別約為 570 萬元、370 萬元、300 萬元、250 萬元、110 萬元;由於各藥品組合之每人藥費有所差異,任一項藥品組合的市占率改變即可能對財務評估造成影響。以 DRd 或 DVd 做為第二線治療者,本報告在基礎分析假設 Kd 市場中有 50%病人在本品納入給付後採用 SKd 治療,此處增減 20%執行敏感度分析。以 SKd 做為第二線治療之病人,本報告參考 IKEMA 試驗設定 20%病人在第三線使用 DRd 或 DVd 治療,然而該試驗發表時仍有一半以上病人未達疾病惡化,病人接受後續治療之種類仍有相當大的變化空間,故本報告在基礎分析設定上增減 20%執行敏感度分析(如表十五)。

表十五 本報告之財務影響評估：第三線治療之 SKd、DRd、DVd 市占率

各藥品組合市占率		未來五年財務影響
第二線治療	第三線治療	-
SKd :	DRd、DVd : 20%、Pd : 80% (基礎分析)	2.75 億元至 3.59 億元
	DRd、DVd : 40%、Pd : 60% (高推估)	2.85 億元至 3.80 億元

10%至 20%	DRd、DVd：0%、Pd：100% (低推估)	2.66 億元至 3.34 億元
DRd、 DVd：90% 至 80%	SKd：40%、Kd：40%、Pd：20% (基礎分析)	2.75 億元至 3.59 億元
	SKd：60%、Kd：20%、Pd：20% (高推估)	3.86 億元至 4.72 億元
	SKd：20%、Kd：60%、Pd：20% (低推估)	1.64 億元至 2.46 億元

七、經濟評估結論

(一) 建議者未提交本土經濟評估報告

(二) 主要醫療科技評估組織報告

針對本案適應症，僅有加拿大 CADTH 於 2021 年 12 月公告評估報告草案 (Draft Recommendation)，pERC 建議有條件收載本品與 carfilzomib 及 dexamethasone (SKd)併用於之前接受過 1 至 3 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。根據 CADTH 重新分析結果，與 Kd 相比，SKd 的 ICER 值為\$1,588,632/QALY，並對 IKEMA 試驗中不成熟 OS 數據的外推方式高度敏感，且因為模型的諸多限制，此結果只能視為探索性質。在\$50,000/QALY 的閾值下，因為 carfilzomib 的高價格，即使 isatuximab 降價 100%也不會被視為具有成本效益；若 SKd 要在 \$50,000/QALY 的閾值下具有成本效益，則需要 isatuximab 降價 100%及 carfilzomib 降價 61%。

(三) 核價參考品

參考我國多發性骨髓瘤之藥品健保給付規定及本品之建議給付條件，與本品具有相同治療地位的成分為 daratumumab，且 daratumumab 與本品同屬抗 CD38 單株抗體藥物，故本報告建議以 daratumumab 作為核價參考品。

(四) 財務影響

1. 建議者本次申請本品之藥品組合 SKd 用於多發性骨髓瘤之治療，預估未來五年(2022 年至 2026 年)SKd 使用人數約為第一年 70 人至第五年 170 人，本品年度藥費約為第一年 1.84 億元至第五年 4.46 億元，合計併用藥品後之 SKd 年度藥費約為第一年 3.96 億元至第五年 9.61 億元，合計其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，建議者預估未來五年對健保的財務影響約為第一年 1.02 億元至第五年 2.55 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，然而本報告認為建議者設定 SKd

將取代 DRd、DVd 第二線治療之臨床地位具有不確定性，本報告綜合考量臨床專家意見、臨床試驗、健保給付規定，認為 SKd 與 DRd、DVd 仍有互相作為前後線治療之可能，認為 SKd 之臨床地位應同時具有「取代」及「新增」關係。另外，臨床專家意見表示一般會在前線治療先使用 lenalidomide 與 bortezomib，故可能先考慮與這兩種藥品併用的 DRd、DVd 作為第二線治療，第三線治療再考慮使用 SKd，故本報告認為建議者可能高估 SKd 於第二線治療之市占率。

3. 本報告經校正相關參數重新估計後，預估未來五年本品使用人數約為第一年 110 人至第五年 160 人，本品年度藥費約為第一年 2.65 億元至第五年 3.90 億元，合計併用藥品後之 SKd 年度藥費約為第一年 5.69 億元至第五年 8.36 億元，合計其他藥品組合藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，本報告預估未來五年對健保的財務影響約為第一年 2.75 億元至第五年 3.59 億元。
4. 本報告調降 SKd 於第二線治療之市占率，並新增第三線使用人數，由於第三線治療之整體人數較少，故本報告估計之本品使用人數成長趨勢較緩，於第五年之使用人數推估略低於建議者之估計。另外，以 SKd 做為第二線治療者，本報告設定部分病人後續以 DRd、DVd 作為第三線治療，反之亦然；在 SKd、DRd、DVd 之每人藥費高於現行第三線治療 Kd、Pd 下，本報告預估之財務影響結果高於建議者之估計。
5. 本報告以建議者設定之第二線治療 SKd 市占率為 20% 至 40% 進行敏感度分析，預估未來五年 SKd 使用人數約為第一年 140 人至第五年 230 人，本品年度藥費約為第一年 3.29 億元至第五年 5.49 億元，加上併用藥費後之 SKd 年度藥費約為第一年 7.06 億元至第五年 11.77 億元，合計其他藥品組合費用，再扣除可取代之原情境年度藥費後，對健保整體之財務影響約為第一年 3.03 億元至第五年 4.32 億元。
6. 另外，SKd 治療中，降低 carfilzomib 治療頻率(且劑量維持不變)可降低財務衝擊，原因為 SKd 每人藥費約 570 萬，其中本品與 carfilzomib 分別約為 260 萬元與 300 萬元，若 carfilzomib 治療頻率降為每週一次，則 carfilzomib 每人藥費約 150 萬元，SKd 之每人藥費約為 410 萬元(降低約 27%)。
7. 本報告認為有其他因素亦可能增加本案財務影響之不確定性。第一，2020 年健保對多發性骨髓瘤治療藥品有諸多給付規定修訂，如 daratumumab、ixazomib 納入健保給付、lenalidomide 在特定病人可提前做為第一線用藥、bortezomib 與 lenalidomide 療程次數限制提高，預期可能使病人存活率上升進而提高接受後線治療的人數，並延後進入下一線治療之時間，然而目前臨床觀察時間仍太短而難以預測。第二，本品以 SKd 組合納入健保給付之前一年(2021 年)正在接受 Kd 治療者，是否可能在給付後第一年於 Kd 治療基礎上加上本品作為

SKd 治療具有不確定性，並可能使第一年的財務影響更高。第三，參考多發性骨髓瘤之用藥及其適應症，仍有新藥尚未納入給付，或已健保給付之藥品有併用其他藥品而於未來改變線別治療之可能性。

參考資料

1. 多發性骨髓瘤. 台灣癌症基金會.
<https://www.canceraway.org.tw/cancerinfo.asp?id=F27F22C4-E6B1-47DE-A04B-D4908F4F1BE2>. Accessed January 10, 2022.
2. 一分鐘看多發性骨髓瘤. 台灣多發性骨髓瘤研究室.
<https://www.tmmrr.com/about.asp?type=4>. Accessed January 10, 2022.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3): 209-249.
4. 中華民國 107 年癌症登記報告. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=13498>.
Published 2021. Accessed December 23, 2021.
5. Laubach JP. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=multiple%20myeloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Published 2021. Accessed January 10, 2022.
6. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. In: Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier; 2016. p. 101-119.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Published 2021. Accessed December 23, 2021.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(3): 309-322.
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology* 2015; 33(26): 2863.
10. 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.
11. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology* 2021; 22(3): e105-e118.
12. 多髓易濃縮輸注液 20 毫克/毫升[仿單電子檔]. 賽諾菲股份有限公司.

- <https://info.fda.gov.tw/mlms/ShowFile.aspx?LicId=60001147&Seq=002&Type=9>. Published 2021. Accessed December 23, 2021.
13. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed December 23, 2021.
 14. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 10, 2022.
 15. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx?n=FC660C5B07007373&sms=36A0BB334ECB4011&topn=5FE8C9FEAE863B46>. Accessed December 23, 2021.
 16. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準之藥品給付規定-110年版. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed December 25, 2021.
 17. CADTH Reimbursement Recommendation(Draft)-Sarclisa(isatuximab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0256%20Sarclisa%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20December%2023%2C%202021_for%20posting.pdf. Accessed December 24, 2021.
 18. The Pharmaceutical Benefits Scheme-Medicine Status.
<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed December 24, 2021.
 19. National Institute for Health and Care Excellence-NICE Guidance.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta727>. Accessed December 24, 2021.
 20. Scottish Medicines Consortium-Medicines advice.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed December 24, 2021.
 21. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (london, england)* 2021; 397(10292): 2361-2371.
 22. Martin TG, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Phase III (IKEMA) study design: isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of clinical oncology* 2018; 36(15).
 23. Nadeem M, Gupta S, Naqvi SAA, et al. Choosing optimal therapy for relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis.

- Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
24. Facon T, Moreau P, Martin T, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: ikema subgroup analysis. *Hemasphere* 2021; 5(SUPPL 2): 460-.
 25. Hajek R, Moreau P, Augustson B, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 26. Kim K, Min CK, Koh Y, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in east Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 27. Spicka I, Moreau P, Martin TG, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Journal of clinical oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 28. Richter J, Lin P, Garcia-Horton V, et al. P-213: A matching-adjusted indirect comparison of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2021; 21: S156-S157.

附錄

附錄一 Daratumumab (Darzalex)仿單建議療程

Daratumumab 的建議劑量為 16 mg/kg 實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥，以下僅列出與 lenalidomide 併用以及與 bortezomib 併用之建議療程：

1. 與 lenalidomide 及低劑量 dexamethasone 併用及採單一療法時的 daratumumab 投藥時程(4 週週期療法)。

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

註 1：於第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑。

註 2：於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑。

2. 與 bortezomib 及 dexamethasone 併用時的 daratumumab 投藥時程(3 週週期療法)。

週次	投藥時程
第 1 至 9 週。	每週一次(共 9 劑)。
第 10 至 24 週。 ^(註 1)	每 3 週一次(共 5 劑)。
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止。 ^(註 2)	每 4 週一次。

註 1：於第 10 週投予每 3 週一次投藥時程的第一劑。

註 2：於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑。

附錄二 多發性骨髓瘤相關藥品之健保給付規定(第9節抗腫瘤藥物)

9.28.Bortezomib(如 Velcade)：(96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1)附表九之三

限用於

1. 合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(99/3/1、100/10/1、101/6/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1)
 - (1) 每人以 16 個療程為上限。(99/9/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1)
 - (2) 需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。(101/6/1)
 - (3) 使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein)未上升(即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可繼續使用。(101/6/1、109/4/1)
 - (4) 若病患於前線療程符合前項規定(3)之療效而醫師決定可暫時停藥，則後續療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1、109/4/1)
3. 被套細胞淋巴瘤(Mantle Cell Lymphoma, MCL)病人：(略)

9.33.Thalidomide(如 Thado)：(98/7/1)

治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。

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

1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。(109/2/1、109/8/1)
2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。
3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。
 - (1) 每天限使用 1 粒。
 - (2) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
4. 每人至多給付 24 個療程為限(每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1)

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

1. 與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤患者，且先前接受過含 lenalidomide 和 bortezomib 在內的至少兩種療法，且確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化(disease progression)。
2. 需經事前審查核准後使用，每位病人限給付 6 個療程，每 3 個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用。

3. 不得與蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs)併用。(109/2/1)

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

1. 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)及足夠腎功能(CrCl ≥50 ml/minute)的多發性骨髓瘤成年患者。
2. 需經事前審查核准後使用：
 - (1) 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。
 - (2) 每人以 10 個療程為上限。
3. 不得與蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs)併用。

9.77.Ixazomib (如 Ninlaro) : (109/3/1)

1. 與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病患，並符合下列條件之一：
 - (1) 體能不適合(unfit)化療標靶注射治療者。
 - (2) 曾接受 bortezomib 治療失敗，但有重大心血管共病無法接受 carfilzomib 治療之病患。
2. 前述病患若於第二線治療使用，則需為具高風險細胞遺傳異常的病人群(包括具 del(17p)、t(4; 14)、t(14; 16)及 1q21 amplification 等染色體變化者);若為第三線以上治療使用，則不需為具高風險遺傳異常者。
3. 需經事前審查核准後使用：
 - (1) 每次申請以 4 個療程(每療程為 4 週)為限，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) 每人以 12 個療程為上限。
4. 本案藥品不得與 bortezomib 或 pomalidomide 併用。

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

1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。
2. 須經事前審查核准後使用，首次申請為 10 次輸注，之後申請則為每次 4 次輸

注。

3. 再次申請必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
4. 每位病人限給付 22 次輸注。
5. 不得與 ixazomib、carfilzomib 或 pomalidomide 併用。

附錄三 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2021 年 12 月 30 日)		
#1	multiple myeloma	57,138
#2	isatuximab	143
#3	#1 AND #2	131
#4	#3 Filters: Meta-analysis, Systematic Review, Randomized controlled trial	13
Cochrane Library (搜尋日期：2021 年 12 月 30 日)		
#1	multiple myeloma	5,604
#2	isatuximab	106
#3	#1 AND #2	98
Embase (搜尋日期：2021 年 12 月 30 日)		
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	100,048
#2	'isatuximab'/exp OR isatuximab	647
#3	#1 AND #2	569
#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	110

附錄四 經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2022.01.12	1	multiple myeloma	57,228
		2	isatuximab	144
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	479,457
		4	#1 AND #2 AND #3	0
EMBASE	2022.01.12	1	multiple myeloma	102,711
		2	isatuximab	652
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	363,130
		4	#1 AND #2 AND #3	4
Cochrane Library	2022.01.12	1	multiple myeloma	5,648
		2	isatuximab	109
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies	74,295
		4	#1 AND #2 AND #3	1
CRD	2022.01.12	1	isatuximab	0
INAHTA	2022.01.12	1	isatuximab	0