

# 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：Ninlaro Capsules 4mg、3mg、2.3mg

學名：Ixazomib

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 107 年 4 月委請醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心），就台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）申請 Ninlaro<sup>®</sup>（ixazomib）用於「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」納入健保給付一案，進行醫療科技評估，且本中心已於 107 年 6 月完成乙份完整醫療科技評估報告。
2. 於 108 年 5 月，本中心再次接獲健保署委託，針對建議者重新提送之限縮給付範圍再次進行評估，本中心並於同年 6 月已完成補充評估報告乙份。
3. 本案業經 108 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議後，本中心再次接獲健保署委託，針對初核價格及給付規定重新計算財務影響評估，俾供審議之參考。

完成時間：民國 108 年 10 月 04 日

### 評估結論

#### 1. 主要醫療科技評估組織給付建議

- (1) 加拿大 pCORD 於 106 年 6 月 29 日公布之最終決議為不建議給付 ixazomib 併用 lenalidomide 及 dexamethasone (IRd) 用於「已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險之病人，或是已接受過至少兩項治療之病人」；並於 108 年 5 月 3 日公布另一初步決議，不建議給付 IRd 用於接受過至少一項治療的多發性骨髓瘤病人。
- (2) NICE 建議以 Cancer Drugs Fund 範圍下，給付用於治療已用過第二或第三線療法之成年多發性骨髓瘤病人。

#### 2. 臨床相對療效實證與安全性

基於建議者本次建議之給付規定，查詢到 2 項樞紐試驗 (TOURMALINE-MM1) 的事後次族群分析，但此 2 個次族群病人並未完全符合建議者所建議之目標族群，亦不具統計效力。因此，本報告摘錄與建議者建議給付規定相關之樞紐試驗次族群分析以供參考，須謹慎解讀。

##### (1) 高細胞遺傳風險異常之次族群分析

針對 TOURMALINE-MM1 試驗中之，del(17p)及／或 t(4;14)及／或 t(14;16)及／

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

或 1q21 amplification 之高細胞遺傳風險異常次族群所進行之分析結果顯示，PFS HR 為 0.664 (95% CI 為 0.474 至 0.928)，PFS 中位數分別為 17.5 個月及 11.1 個月。然而，細胞遺傳異常檢驗之截止值目前並未有一致共識。作者雖有對不同變異位點截止值進行敏感度分析，儘管 HR 點估計相近，但因樣本數過少而未達統計上顯著差異。

### (2) 先前曾接受治療種類之次族群分析

另外在針對 TOURMALINE-MM1 試驗中曾接受 bortezomib 為基礎療法之受試者次分組分析中，IRd 組 (n = 248) 與 placebo-Rd 組 (n = 250) 相比，HR 為 0.746 (95% CI 為 0.564 至 0.985)，PFS 中位數分別為 18.5 個月及 13.6 個月。

### 3. 財務影響

- (1) 依據建議者提出的財務影響評估報告，建議者以 108 年至 112 年進行五年預估，經建議者限縮給付規定後，本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 160 人，年度藥費約為第一年 1.73 億元至第五年 2.14 億元，因本品屬於新增關係，年度藥費即財務影響。建議者本次提供固定比例還款方案，為顧及建議者商業機密，本報告未呈現還款方案後的結果。
- (2) 本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，然而在年度藥費計算上，僅推估每位病人用藥 9.9 個療程，未考慮給付規定中「每人以 18 個療程為上限」可能會有藥費跨年度的情況，因此將低估本品納入給付之財務影響。
- (3) 本報告參考臨床試驗之無惡化存活曲線，推估每 4 個療程剩餘之可治療人數，並依 18 個療程上限及建議給付價格重新推估財務影響；預估 109 年至 113 年本品使用人數約為第一年 133 人至第五年 157 人，年度藥費約為 1.89 億元至第五年 3.02 億元，因本品屬於新增關係，年度藥費即財務影響。
- (4) 敏感度分析納入參數包括多發性骨髓瘤病人第一線失敗後接受第二線之比例、具高風險細胞遺傳異基因突變占比、二線 Rd 治療患者達 PR 或 SD 比例、本品市占率，綜合各項敏感度分析結果，本品納入健保給付後的財務影響，第一年約為 1.06 億元至 2.54 億元、至第五年約為 1.70 億元至 4.08 億。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 108 年 10 月份藥品專家諮詢會議所建議之本品初核價格及給付規定重新計算財務影響，預估在本品納入健保給付後，未來五年接受治療病人數約為 45 人至 53 人，年度藥費約為 6,440 萬元至 7,570 萬元，整體財務影響同年度藥費。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景說明

本案申請藥品 Ninlaro<sup>®</sup> (ixazomib) 獲得我國食品藥物管理署之許可適應症為：「Ninlaro 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」<sup>a</sup>。

2018 年 7 月本中心接獲健保署委託完成本案藥品 (Ninlaro<sup>®</sup> Capsules 4mg、3mg、2.3mg) 之醫療科技評估報告一份，申請之建議給付條件與許可適應症相同[1]。經 2018 年 8 月藥品專家諮詢會議後，建議暫不納入給付。

2019 年 5 月本中心再度接獲健保署函文，希望就建議者台灣武田藥品工業股份有限公司重新提送之限縮給付範圍再次進行評估，其建議之全民健康保險藥物給付項目及支付標準給付規定（以下簡稱給付規定）如下：

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患者。
  - (1) 限用於具高風險細胞遺傳異常的病人群，包括具 del(17p), t(4;14) 或 t(14;16) 及 1q21 amplification 位點基因突變者。
  - (2) 限用於曾接受過 bortezomib 及任一免疫調節劑 (IMiD) 治療後仍復發或治療無效病人群，經 lenalidomide 及 dexamethasone 合併治療僅達疾病穩定或部分反應者，可用 ixazomib 為 Rd 處方的附加治療 (add-on therapy)。
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。
  - (1) 每人以 18 個療程為上限 (每療程為 4 週)。
  - (2) 每天限用 1 粒。
  - (3) 使用 4 個療程後，必須確定 para protein (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。

基於本中心 2018 年 7 月已完成本案申請藥品之完整醫療科技評估報告，因此針對建議者建議限縮之給付範圍，將以補充報告形式提供相對療效及財務影響評估。另，本案後經 2019 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議後，因此本中心再次接獲健保署委託，針對初核價格及給付規定重新計算財務影響評估，俾供審議之參考。

<sup>a</sup> 適應症係依據無惡化存活時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 二、療效評估

#### (一) 治療指引

我國學會並未發表國內多發性骨髓瘤相關治療指引或共識，最新可得之國際指引包含 NCCN<sup>b</sup>2019 年第 2 版指引(下稱 NCCN 指引)[2]、ASCO<sup>c</sup>與 CCO<sup>d</sup> 2019 年版聯合指引(下稱 ASCO/CCO 指引)[3]、European Myeloma Network 2018 年版指引[4]。

##### 1. 適合接受自體造血幹細胞移植<sup>e</sup>者之初始治療

針對多發性骨髓瘤新發病人，NCCN 指引[2]、ASCO/CCO 指引[3]、European Myeloma Network 指引[4]皆一致認為適合接受 ASCT 之病人，應接受引導治療達到疾病控制並改善症狀，後續收集自體幹細胞進行 ASCT。各指引皆認為引導治療應使用 bortezomib 為基礎之療法，並一致認為可用者為 bortezomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療(VRd)；ASCO 及 CCO 指引則因 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療亦較 carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone 合併治療佳，認為整體而言，治療應為一項 PI<sup>f</sup>、一項 IMiD<sup>g</sup>、dexamethasone 合併治療。NCCN 指引建議組合整理參見表一。

在接受移植後，European Myeloma Network 指引建議繼續接受鞏固治療(bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療或 VRd)及維持治療(lenalidomide 或 thalidomide 或 bortezomib)；但 ASCO/CCO 指引則不建議常規給與鞏固治療，但建議須給予 lenalidomide 做為維持治療；若無法耐受 lenalidomide 或高風險病人可考慮給予 bortezomib。NCCN 指引亦認為維持治療首選為 lenalidomide，其次為 bortezomib。

對於第一時間未能接受 ASCT 者，若發生第一次復發時，各指引皆建議應考慮接受第二次幹細胞移植。

<sup>b</sup> National Comprehensive Cancer Network，美國國家癌症資訊網

<sup>c</sup> American Society of Clinical Oncology，美國臨床腫瘤醫學會

<sup>d</sup> Cancer Care Ontario，安大略省癌症照護機構

<sup>e</sup> autologous stem cell transplantation (ASCT)

<sup>f</sup> proteasome inhibitors，蛋白酶體抑制劑，包含 bortezomib、ixazomib 及 carfilzomib

<sup>g</sup> Immunomodulatory imidedrug (IMiDs)，免疫調節劑，包含 lenalidomide、thalidomide 及 pomalidomide

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表一、NCCN 指引建議適合接受移植病人建議引導治療療程整理

<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (VRd)	<u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone</u> 合併治療
<u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	<u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (KRd)
<u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> 合併治療	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (IRd)
<u>bortezomib, adriamycin, dexamethasone</u> 合併治療	
註：表中所列僅含 preferred regimens 及 other recommended regimens，未列出 useful in certain circumstances	

## 2. 不適合接受自體移植者初始治療

ASCO/CCO 指引認為，對於不適合接受 ASCT 者，治療組合至少應含括一項新型藥品，例如 PI 或 IMiD，與類固醇合併治療。若情形許可，可考慮三項藥品合併治療，例如 VRd，或 daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone 合併治療亦為可考慮選擇，兩者皆顯示出良好反應率、更長之無惡化存活期 (progression-free survival)。若病人無法適用含有兩項新型藥品之合併療法時，lenalidomide, dexamethasone 合併治療、bortezomib, dexamethasone 合併治療、bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 合併治療亦為可用選擇。治療選擇須同時考量疾病特性，例如分期及細胞遺傳狀態，以及病人特性，例如偏好、年齡、共病症等等。而在 NCCN 指引亦給出類似建議，在新型藥品組合療法部分多出了 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone 合併治療、ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (IRd)。建議整理參見表二。

表二、ASCO/CCO 指引及 NCCN 指引建議不適合接受移植病人建議引導治療療程整理

<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	<u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
<u>bortezomib, cyclophosphamide,</u>	<u>carfilzomib, cyclophosphamide,</u>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

<u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>dexamethasone</u> 合併治療
<u>daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone</u> 合併治療	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
<u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	
註：NCCN 指引建議療程僅列出 preferred regimens 及 other recommended regimens，未列出 useful in certain circumstances	

### 3. 曾接受過治療之復發／治療無效 (relapsed/refractory) 多發性骨髓瘤

此類病人包含：接受過自體或異體幹細胞移植後疾病復發或疾病仍繼續進展者、以及不適合接受幹細胞移植病人在接受初步治療後疾病進展或復發者。復發及疾病進展標準由國際骨髓瘤工作團隊 (International Myeloma Working Group [IMWG]) 訂定，參見附錄一。

針對先前尚未接受過 ASCT，且仍可接受移植者，ASCO/CCO 指引認為應以 ASCT 為優先；NCCN 指引則認為幹細胞移植是治療選擇之一。但兩個指引皆認為若先前已接受過移植者且結果達到長期緩解或疾病穩定者，仍應考慮接受第二次幹細胞移植。

ASCO/CCO 指引認為復發／治療無效多發性骨髓瘤病人應以三項藥品合併療法為優先考量，其中包含兩項新型藥品，例如 PI、IMiD、單株抗體，搭配類固醇；然而，目前並無法確認眾多三項藥品合併療法中何項為最佳選擇，最佳治療順序亦不清楚。因此，ASCO/CCO 指引建議以已核准藥品為主，依照藥品研發新舊來使用，例如先使用 IMiD 搭配 PI 及類固醇，再使用第二代 IMiD 搭配單株抗體及類固醇，再使用第二代 PI 搭配烷基化藥品及類固醇。NCCN 指引則有列出首選組合及其他推薦組合，參見表三。

表三、NCCN 建議已接受過治療之多發性骨髓瘤病人復發或仍惡化療法

復發後治療選擇	
首選	
<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	<u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)
<u>carfilzomib (twice weekly) #, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1) ‡	<u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)
<u>carfilzomib (weekly) #, dexamethasone</u> 合	<u>elotuzumab, lenalidomide,</u>

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

<u>併治療 (類別 1) ‡</u>	<u>dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)
<u>carfilzomib<sup>#</sup>, lenalidomide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)
其他建議療法	
<u>bendamustine, bortezomib,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>ixazomib, dexamethasone<sup>‡</sup></u> 合併治療
<u>bendamustine, lenalidomide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>ixazomib, pomalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
<u>bortezomib, liposomal doxorubicin,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)	<u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1) ¶
<u>bortezomib, cyclophosphamide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1)
<u>carfilzomib<sup>#</sup>, cyclophosphamide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>panobinostat, carfilzomib<sup>#</sup></u> 合併治療 ‡
<u>carfilzomib (weekly)<sup>#</sup>, dexamethasone</u> 合併治療 ‡	<u>panobinostat, lenalidomide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療
<u>cyclophosphamide, lenalidomide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>pomalidomide, cyclophosphamide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療
<u>bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療 (類別 1) ‡	<u>pomalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 ¶ (類別 1) ‡
<u>daratumumab</u>	<u>pomalidomide, bortezomib,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療
<u>daratumumab, pomalidomide,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療	<u>pomalidomide, carfilzomib,</u> <u>dexamethasone</u> 合併治療
<u>elotuzumab, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療	
適用於特定情況	
<u>dexamethasone, cyclophosphamide,</u> <u>etoposide, cisplatin</u> (DCEP) * 合併治療	<u>dexamethasone, thalidomide, cisplatin,</u> <u>doxorubicin, cyclophosphamide,</u> <u>etoposide</u> (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) *

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

bendamustine

High-dose cyclophosphamide

註：類別 I 為基於高等級證據，且該介入獲得 NCCN 一致共識。其他未標明者皆為分類 2A，即基於低等級證據，且該介入有獲得 NCCN 一致共識。

<sup>‡</sup>標準療法應為三項合併治療，但在老年或虛弱病人可使用二項合併療法，但須持續治療直至惡化

<sup>#</sup>可能會導致心肺毒性，特別是在老年病人

<sup>†</sup>若病人無法耐受類固醇，可考慮單方使用 lenalidomide 或 pomalidomide

<sup>\*</sup>保留於治療侵襲性多發性骨髓瘤

#### 4. 細胞遺傳突變為高風險之多發性骨髓瘤

根據 IMWG 2016 年共識[5]，高風險病人群定義應依照診斷及治療選擇決定。對於適合移植病人，多數研究人員認為整體存活（overall survival [OS]）小於 3 年者為高風險病人群，而 OS 小於 2 年者為極高風險病人群；而對於不適合進行移植病人，定義為 OS 小於 2 年。IMWG 共識認為，以 FISH<sup>h</sup>檢測出有 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)之一即可定義為高風險病人群。其他組織或研究亦有提出更細分風險方式，但 IMWG 認為這可能會隨治療模式改變。對於治療新診斷之高風險多發性骨髓瘤病人，雖然除了 ASPIRE 試驗及 TOURMALINE 試驗外之研究皆尚未發表長期追蹤結果，IMWG 仍建議以 PI, dexamethasone 合併治療搭配 lenalidomide 或 pomalidomide 用於治療新診斷之高風險病人。然而，對於適合進行自體移植之新診斷病人，高劑量治療（high-dose therapy）搭配 ASCT 仍為標準療法。此外，對於高風險病人，雙自體移植（double ASCT, or tandem ASCT）為 IMWG 共識建議治療方式。

ASCO/CCO 指引[3]則認為，對於適合接受移植之高風險病人群，建議應以 PI, IMiD, steroid 合併治療作為起始，續以 ASCT（一次或二次），再輔以維持治療。對於不適合接受移植者，最佳藥物治療目前尚不明確，可以考量使用以 bortezomib 為基礎之治療，搭配或不搭配 lenalidomide。ASCO/CCO 指引與 NCCN 指引[2]並未特別針對高風險、但無法接受移植病人治療有特殊治療建議。

#### （二）主要醫療科技評估組織給付建議

原評估報告中已摘錄加拿大、英國醫療科技評估組織報告。本報告再次搜尋後，發現蘇格蘭醫療科技評估組織（Scottish Medicines Consortium, SMC）於 2018 年 7 月 9 日發布評議結果[6]，指出由於廠商並未提交申請，因此 SMC 不建議給付。CADTH 給付對象與本次建議者申請目標族群具高度相似，因此，本報告將再次節錄 CADTH 主要意見，以及 NICE 簡要評議結果及理由。

來源

報告日期

<sup>h</sup> fluorescence in situ hybridization，原位螢光雜合法



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 6 月 29 日公告最終評議結果。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 5 月 15 日查詢，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2018 年 2 月 7 日公告最終評議結果。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 7 月公告最終評議結果。
	Cochrane/PubMed/Embase 搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2019 年 5 月 13 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

### 1. CADTH/pCODR 給付建議[7]

pCODR Expert Review Committee (pERC) 於 2017 年 6 月 29 日公布，不建議給付 IRd 用於多發性骨髓瘤之次族群——已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險之病人，或是已接受過至少兩項治療之病人。

pERC 並不確信在治療上述次族群時，IRd 療法比 lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (Rd) 在淨臨床效益 (net clinical benefit) 上要更好。此看法是基於 pERC 對以 TOURMALINE-MM1 試驗中次族群分析結果做為證據有疑慮。pERC 結論認為在決策時，與 Rd 相比，IRd 在 OS 及無惡化存活期 (progression-free survival [PFS]) 所提供之臨床效益程度具有不確定性。pERC 認為雖然 IRd 之臨床效果並不確定，但基於 IRd 提供了此次族群病人替代性療法且為口服藥品、具有可耐受之副作用 (side effects)、未減低生活品質 (quality of life)，因此有部分符合 (align) 病人價值。

在 Takeda Pharmaceutical Company Limited 申請之目標族群部分，pERC 確認了「至少接受過兩項療法之病人」的標準是在試驗隨機分派前決定，但「至少接受一項療法且有高細胞遺傳學風險之病人」並不是在試驗前定義，為事後比較。儘管如此，pERC 仍同意此並非表示該試驗在前項次族群中有足夠檢定力 (power)，且亦不表示那些分析有校正多重比較。總而言之，pERC 強調在此二次族群病人之試驗結果，也就是 IRd 及 Rd 在 OS 及 PFS 之差異，具有明顯不確定性，且對決策是相當重要的。此疑慮是由於在第一次期中分析 (first interim analysis [IA1]) 時，分析意圖治療 (Intension-to-treat, ITT) 族群之結果顯示兩組間的 PFS 有達到統計上顯著差異 (hazard ratio [HR] 為 0.74, 95% CI<sup>i</sup> 為 0.59 至 0.94; p = 0.01)，但在第二次期中分析時卻未達統計上顯著差異 (HR 為 0.82, 95% CI 為 0.67 至 1.0, p = 0.0548)。

<sup>i</sup> Confidence interval, 信賴區間

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

pERC 提到，基於可得之臨床資料具有高度不確定性，無論是在申請提交之估計資料或是再分析資料中，與 Rd 相比，IRd 治療此族群時無法被視為是具成本效益 (cost-effective) 之選擇。pERC 的進一步相關意見參見本中心於 107 年 7 月完成之醫療科技評估報告 (107CDR04027\_Ninlaro) [1]。

pERC 於 2019 年 5 月 3 日公布另一初步評議結果 (initial recommendation)，不建議給付 IRd 用於接受過至少一項治療的多發性骨髓瘤病人<sup>j</sup>。

### 2. NICE 給付建議

2018 年 2 月 7 日 NICE 公布科技評議指引 (Technology appraisal guidance)，建議 IRd 於癌症藥品基金 (Cancer Drug Fund [CDF]) 範圍內作為治療成年多發性骨髓瘤病人選擇之一，但必須符合下列條件：病人必須已用過第二或第三線療法，且必須遵照藥品給付協議 (managed access agreement) 中之條件。

Ixazomib 主要臨床試驗 (TOURMALINE MM-1) 仍在進行中。對於已接受二或三線療法之病人，相對於 Rd，IRd 可延長 PFS。雖然與 Rd 相比，IRd 是否可延長 OS 仍不清楚，但初步結果是有希望的。

Ixazomib 並不符合 NICE 認定可於臨終時延長生命之治療標準。

以 ixazomib 於藥品給付協議中之商業性協議 (commercial access agreement) 部分同意價格而言，用於治療已接受第二或第三線療法之病人可能具有成本效益。然而，此部分需要更多證據來處理臨床上不確定性。因此，建議於 CDF 範圍內使用，並同時透過 Systemic Anti-Cancer Therapy dataset 自臨床試驗中收集資料。

NICE 對於多發性骨髓瘤建議治療流程參見表四。

表四、NICE 關於多發性骨髓瘤建議治療流程

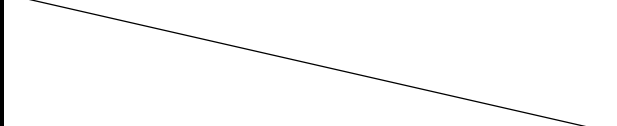
可接受幹細胞移植	無法接受幹細胞移植
新診斷者第一線建議給付組合	
1. 引導治療，下列二者擇一： ● <u>bortezomib, dexamethasone</u> 合	<u>thalidomide, alkylating agent, corticosteroid</u> 合併治療

<sup>j</sup> 2019 年 6 月 20 日於 CADTH 網站

(<https://www.cadth.ca/ninlaro-multiple-myeloma-2nd-beyond-details>) 查詢獲得之 pERC 初步建議。

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

可接受幹細胞移植	無法接受幹細胞移植
併治療 ● <u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 2. 幹細胞移植	若無法耐受 <u>thalidomide, alkylating agent, corticosteroid</u> 合併治療，或有使用禁忌者，方建議給付 <u>bortezomib, alkylating agent, corticosteroid</u> 合併治療
治療無效	
至少接受過一項治療後可選： <u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療† 至少接受過兩項治療後可選： ● <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療† ● <u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 至少接受過三項治療後可選： ● <u>daratumumab</u> † ● <u>pomalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	至少接受過一項治療後可選： ● <u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療† ● <u>carfilzomib, dexamethasone</u> 合併治療 （未曾用過 bortezomib 者，亦即，第一線選擇使用 thalidomide 為基礎療法） 至少接受過兩項治療後可選： ● <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療† ● <u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療 ● <u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 至少接受過三項治療後可選： ● <u>daratumumab</u> † ● <u>pomalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
復發者	
● <u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療† ● <u>carfilzomib, dexamethasone</u> 合併治療（先前僅接受過一項治療，且未曾用過 bortezomib 者，亦即，第一線選擇使用 thalidomide 為基礎療法） ● bortezomib 再次治療	
若適合進行第二次自體幹細胞移植者在緩解後應進行自體幹細胞移植	
後續再復發者	
至少接受過兩項治療後可選： ● <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療† ● <u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療 ● <u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u> 合併治療 至少接受過三項治療後可選：	

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

可接受幹細胞移植	無法接受幹細胞移植
● daratumumab† <u>pomalidomide, dexamethasone</u> 合併治療	

†在 Cancer Drug Fund 情境下給付

## (三) 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：以符合本次建議給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design) 等關鍵字搜尋，整理如下：

Population	納入條件： 不適合接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤病人，至少已接受一項治療後復發或治療無效者： 1. 具高風險細胞遺傳異常之多發性骨髓瘤，包括具 del(17p), t(4;14)或 t(14;16)及 1q21 amplification 位點基因突變者；或 2. 已接受過 bortezomib 及任一免疫調節劑治療後復發或治療無效者，經 <u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療僅達疾病穩定或部分反應者。
Intervention	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
Comparator	<u>lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性回顧 (systematic review, SR)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 5 月 16 日以「multiple myeloma」、「ixazomib」及其同義字為關鍵字搜尋；2019 年 5 月 20 日則以上述關鍵字搜尋了 Cochrane Library。搜尋策略請見附錄二。

## 2. 搜尋結果

以附錄二搜尋策略於 PubMed 獲得 207 筆紀錄、Embase 獲得 36 筆紀錄、Cochrane Library 獲得 29 筆紀錄。經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合本次設定 PICOS 及重複文獻後，並未發現合適之研究。但本報告尋獲與樞紐試驗

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

(TOURMALINE-MM1) 相關之 7 篇文獻中[8-14]，其中二項事後次族群分析[8, 13]與本案目標族群有部分相關，因此本報告摘錄相關內容以供參考，但因分析對象並未完全符合本案建議者所建議之目標族群，解讀時須謹慎。

TOURMALINE-MM1 試驗<sup>k</sup>為一項針對經一至三項治療後仍復發或治療無效之多發性骨髓瘤病人，比較 IRd 與 Rd 在效能及安全性上差異之，隨機分派、雙盲、多中心第三期試驗。治療無效定義為在接受治療中疾病仍惡化或接受最後一次治療劑量後 60 天內疾病惡化；復發定義為曾接受一至三種療法，且皆有產生反應，其後復發。受試者 ECOG PS<sup>l</sup>分數需在 0 至 2 分間。重要排除條件為曾接受 lenalidomide 或 PI 為基礎療法，且發生治療無效者[14]。符合條件之受試者會依 1:1 比例分派，並依先前曾接受療法數（一項、二或三項）、先前是否接受過 PI、疾病分期<sup>m</sup>等分層後隨機分派至 ixazomib 4 mg 組（IRd）或是安慰劑組（placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 [placebo-Rd]）。治療會持續至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應。主要終點指標為 PFS，關鍵次要指標為以 ITT 分析 OS 以及染色體 17p 有缺失之受試者之 OS[14]。此試驗由於尚未追蹤完畢，因此未有 OS 分析結果。

需留意的是，我國現行全民健康保險藥物給付項目及支付標準[15]中對於多發性骨髓瘤第一線治療為 bortezomib。然而，TOURMALINE-MM1 試驗將接受 bortezomib 治療後呈現頑固性（即治療無效）者排除，因此試驗結果僅能對應於復發病人。

#### (1) 高細胞遺傳風險異常之次族群分析

在 Avet-Loiseau 等人以 TOURMALINE-MM1 試驗進行之次族群分析[8]中，高細胞遺傳風險異常定義為 del(17p)、t(4;14)、及／或 t(14;16)；標準風險定義為無上述異常。判定異常之截止值（cutoff values）定義是依試驗計畫書，基於 Kreatech FISH probes 之偽陽性來訂定。三者定義分別為 5%、3%、3%之細胞呈現陽性。此外，受試者還會額外以 FISH 評估是否有 1q21 amplification（截止值為 3%）。結果顯示，依計畫書定義，具有 del(17p)、t(4;14)、及／或 t(14;16) 突變者在 IRd 組有 75 人，placebo-Rd 組有 62 人；具有 1q21 amplification 者在兩組分別有 80 人及 92 人。綜合兩者之事後定義高風險分析族群在 IRd 組有 155 人，在 placebo-Rd 組有 154 人。兩組間基礎特徵參照表五。結果顯示，在高風險族

<sup>k</sup> TOURMALINE-MM1 試驗及本報告摘錄之次族群分析研究皆由 Takeda Pharmaceutical Company Limited.之全資子公司 Millennium Pharmaceuticals, Inc.贊助。

<sup>l</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，美國東岸癌症臨床合作組織日常體能狀態。分數自 0 分至 5 分，0 分代表無症狀，分數愈高者代表因腫瘤影響失能程度愈嚴重。

<sup>m</sup> International Staging System

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

群——del(17p)及／或 t(4;14)及／或 t(14;16)——之中，IRd 組相較於 Rd 組可減少疾病惡化風險 (HR 為 0.543 [95% CI 為 0.321 至 0.918])，PFS 中位數分別為 21.4 個月及 9.7 個月。而在擴增高風險族群<sup>n</sup> (即建議者提出之高風險定義) 中，PFS HR 為 0.664 (95% CI 為 0.474 至 0.928)，PFS 中位數分別為 17.5 個月及 11.1 個月。

然而須注意的是，以 FISH 判定變異位點之截止值目前仍未有一致共識。European Myeloma Network 2012 年報告認為截止值仍有爭議，並未達到共識，建議採取保守作法[16]；ISS 分級 2015 年修訂版則認為截止值在各研究並未有一致標準，immunoglobulin H translocations 介於 10% 至 15%[17]。因此，此試驗定義較小截止值可能會導致此分析納入較多偽陽性病人，促使結果容易達到顯著。Avet-Loiseau 等人分別調整了 del(17p) (包含同時有 t(4;14)或 t(14;16)者、或皆無者) 截止值至 60%、1q21 amplification (僅含有單獨 1q21 amplification 者) 截止值至 60% 進行敏感度分析，但由於樣本數過少，因此雖然 HR 點估計與原分析相近，但皆未能達到統計上顯著差異。

#### (2) 針對先前曾接受療法種類之次族群分析

Mateos 等人以先前曾接受過療法種類進行事後次分組分析[13]，發現 IRd 組中先前曾接受過 bortezomib 治療者 (n = 248)，與 placebo-Rd 組中先前曾接受過 bortezomib 者 (n = 250) 相比，HR 為 0.746 (95% CI 為 0.564 至 0.985)，PFS 中位數分別為 18.5 個月及 13.6 個月，與主要分析相去不遠 (HR 為 0.74，95% CI 為 0.59 至 0.94)。然而，須注意此為以先前是否接受過 bortezomib 為基礎之治療區分，並未再細分先前已接受過幾線治療，亦即，可能包含已接受過二線以上治療之受試者。

---

<sup>n</sup> del(17p)及／或 t(4;14)及／或 t(14;16)及／或 1q21 amplification

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

表五、TOURMALINE-MM1 試驗依風險分組後受試者特徵[8]

	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療			<u>placebo, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療		
	高風險 n = 75	標準風險 n = 199	擴增後高風險 n = 155	高風險 n = 75	標準風險 n = 199	擴增後高風險 n = 155
年齡中位數 (全距), 年	67.0 (45 to 86)	67.0 (38 to 91)	67.0 (38 to 91)	66.0 (45 to 89)	66.0 (30 to 88)	66.0 (43 to 89)
男性人數	41 (55)	120 (60)	85 (55)	25 (40)	127 (59)	76 (49)
白人人數	63 (84)	174 (87)	136 (88)	51 (82)	181 (84)	125 (81)
篩選時 ISS 分期別						
I 或 II	68 (91)	170 (85)	136 (88)	51 (82)	189 (88)	131 (85)
III	7 (9)	29 (15)	19 (12)	11 (18)	27 (13)	23 (15)
肌酸酐過濾率 (mL/min)						
< 30	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0	5 (2)	1 (1)
30 至 50	6 (8)	16 (8)	8 (5)	11 (18)	31 (14)	21 (14)
>50	68 (91)	181 (91)	145 (95)	51 (82)	179 (83)	132 (86)
先前曾接受治療線數						
1	45 (60)	111 (56)	92 (59)	34 (55)	124 (57)	92 (60)
2 或 3	30 (40)	88 (44)	63 (41)	28 (45)	92 (43)	62 (40)
疾病狀態						
復發	53 (71)	157 (79)	116 (75)	47 (76)	164 (76)	110 (71)

## 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療			<u>placebo, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療		
	高風險 n = 75	標準風險 n = 199	擴增後高風險 n = 155	高風險 n = 75	標準風險 n = 199	擴增後高風險 n = 155
治療無效	9 (12)	21 (11)	18 (12)	10 (16)	24 (11)	28 (18)
復發且治療無效	13 (17)	20 (10)	21 (14)	5 (8)	28 (13)	16 (10)
<b>先前曾接受治療</b>						
曾接受過 PI	57 (76)	133 (67)	106 (68)	49 (79)	145 (67)	105 (68)
未曾接受過 PI	18 (24)	66 (33)	49 (32)	13 (21)	71 (33)	49 (32)
曾接受過 <b>lenalidomide</b>	9 (12)	28 (14)	20 (13)	8 (13)	20 (9)	16 (10)
曾接受過 thalidomide	33 (44)	89 (45)	76 (49)	27 (44)	106 (49)	72 (47)
Thalidomide 治療無效	11 (15)	17 (9)	23 (15)	10 (16)	30 (14)	25 (16)
曾接受過幹細胞移植	47 (63)	115 (58)	95 (61)	28 (45)	120 (56)	72 (47)



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四) 建議者提供資料 (療效部分)

針對建議者所建議之給付規定，建議者提供相關文獻包含 Avet-Loiseau 等人進行之 TOURMALINE-MM1 試驗具突變位點次族群分析[8]、Garderet 等人進行之，利用 TOURMALINE-MM1 試驗不同反應結果之事後分析[18]。Avet-Loiseau 等人之分析結果已於報告二、(三)、第 2 節中節錄，此處不再贅述，僅簡述 Garderet 等人進行之事後分析[18]。

Garderet 等人將 TOURMALINE-MM1 試驗資料依受試者治療後反應分組，發現受試者緩解深度<sup>o</sup>與 PFS 有相當關聯性。然而，此事後分析並未提供符合建議者建議之目標族群「經過一線療法後，接受 Rd 治療且僅達部分反應或穩定疾病病人」，加入 ixazomib 合併治療或未加入 ixazomib 之療效比較分析。此事後分析為 Brief Communication，且由 Millennium Pharmaceuticals, Inc.贊助。

### (五) 療效評估結論

#### 1. 治療指引

當前治療指引對於復發或治療無效之多發性骨髓瘤病人治療，皆認為若可進行自體造血幹細胞移植者，應進行自體造血幹細胞移植。若無法接受移植且為復發者，建議以三項藥品合併治療，例如 IMiD 搭配 PI 及類固醇，或是單株抗體搭配 PI 及類固醇等組合。然而，治療選擇須依病人第一線治療選擇及其反應、身體狀態等等來決定。

#### 2. 主要醫療科技評估組織建議

經 2019 年 5 月 15 日再次查詢，PBAC 仍未有相關評估結果。pCODR 評估對象與本次建議者建議給付對象相似，然而結論並不建議給付於「已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險之病人，或是已接受過至少兩項治療之病人」；pCODR 另於 2019 年 5 月 3 日公布另一初步決議，結論為不建議給付 IRd 用於接受過至少一項治療的多發性骨髓瘤病人。NICE 科技評議指引則建議以 Cancer Drug Fund 範圍下，給付用於治療已用過第二或第三線療法之成年多發性骨髓瘤病人。

---

<sup>o</sup> 即緩解程度，自完全緩解 (包含嚴格完全緩解)、部分緩解 (包含非常良好部分緩解)、穩定疾病等不同狀態。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 相對療效

基於建議者建議給付規定，本報告並未搜尋到符合 PICOS 之實證資料。儘管有樞紐試驗之事後次分組分析提供部分證據，但分析對象並未完全符合建議者所建議之目標族群，亦不具統計效力。因此，本報告摘錄與建議者建議給付規定相關之樞紐試驗次分組分析以供參考，須謹慎解讀。

針對 TOURMALINE-MM1 試驗中之，del(17p)及／或 t(4;14)及／或 t(14;16)及／或 1q21 amplification 之高細胞遺傳風險異常次族群所進行之分析結果顯示，PFS HR 為 0.664 (95% CI 為 0.474 至 0.928)，PFS 中位數分別為 17.5 個月及 11.1 個月。然而，細胞遺傳異常檢驗之截止值目前並未有一致共識。作者雖有對不同變異位點截止值進行敏感度分析，儘管 HR 點估計相近，但因樣本數過少而未達統計上顯著差異，且亦未針對擴增高風險族群進行敏感度分析。

另外在針對 TOURMALINE-MM1 試驗中曾接受 bortezomib 為基礎療法之受試者次分組分析中，IRd 組 (n = 248) 與 placebo-Rd 組 (n = 250) 相比，HR 為 0.746 (95% CI 為 0.564 至 0.985)，PFS 中位數分別為 18.5 個月及 13.6 個月。然而須留意此分析對象包含已接受 1 至 3 項以上治療之受試者。

# 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

依據建議者提出的財務影響評估報告，建議者以 2019 年至 2023 年進行五年預估，經建議者限縮給付規定後，本品使用人數約為第一年 130 人至第五年 160 人，年度藥費約為第一年 1.73 億元至第五年 2.14 億元，因本品屬於新增關係，年度藥費即財務影響。建議者本次提供固定比例還款方案，為顧及建議者商業機密，本報告未呈現還款方案後的結果。

建議者所採用的主要假設與理由分別如下：

1. 臨床使用地位：建議者建議新增本品於健保已給付之 Rd 成為 IRd，並建議參考 Rd 之給付規定，每人最多給付 18 個療程，須事前申請，每 4 個療程申請一次。
2. 目標病人數推估：建議者根據 2003 至 2015 年癌症登記年報資料，以算術平均成長率方式預估 2019 至 2023 年多發性骨髓瘤新診斷病人數，約為第一年 735 人至第五年 895 人。建議者根據 2015 年癌症登記年報統計未申報有治療紀錄之比例，反推新診斷病人約有 91% 接受第一線治療。並依據本品前次醫藥科技評估報告[1]，假設多發性骨髓瘤患者接受第一線治療約有 46% 未達反應需接受第二線治療，預估接受第二線治療人數約為第一年 309 人至第五年 376 人。建議者本次在給付規定中限縮本品目標族群至兩個次族群，分別為(1) 具高風險細胞遺傳異常的病人數，可用 iRd 為二線治療；(2) 曾接受過 bortezomib 及任一免疫調節劑 (IMiD) 治療後仍復發或頑固性病人數，經 Rd 合併治療僅達疾病穩定或部分反應者，可用本品為 Rd 處方的附加治療 (add-on therapy)。兩個次族群推估方式分別說明如下：
  - (1) 具高風險細胞遺傳異常的病人數：建議者參考臨床試驗中具 del(17p)、t(4;14)、t(14;16) 或 1q21 amplification 位點基因突變受試者的占率約為 43% 進行預估 (TOURMALINE-MM1) [8]，符合此條件病人數約為第一年 133 人至第五年 162 人。
  - (2) 曾接受過 bortezomib 及任一免疫調節劑 (IMiD) 治療後仍復發或頑固性病人數，經 Rd 合併治療僅達疾病穩定或部分反應者：建議者將第二線治療人數扣除前述具高風險細胞遺傳異常之病人數後，根據本品前次醫藥科技評估報告假設第二線治療患者中約 70% 會接受 lenalidomide 治療[1]，並參考臨床試驗接受 Rd 患者達部分反應與疾病穩定的比例合計約為 66% (MM-010) 進行預估[19]，符合此條件病人數約為第一年 81 人至第五年 99 人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用人數推估：建議者假設未來五年本品市佔率，在具高風險細胞遺傳異常病人群約為 80%，在經二線 Rd 治療卻仍成效不彰的病人群約 30%，兩者合計本品納入給付後未來五年使用人數約為第一年 130 人至第五年 160 人。
4. 本品年度藥費：建議者引用本品前次醫藥科技評估報告，將本品預估第一年使用人數 60 人、年度藥費 8,400 萬元，反推每人每年平均療程數約為 9.9，並依照建議者本次之建議給付價格、以每療程使用 3 錠進行估算，本品納入給付後年度藥費約為第一年 1.74 億元至第五年 2.14 億元。
5. 財務影響：因本品臨床地位屬於新增關係，年度藥費即財務影響。本品納入健保給付後的財務影響，約為第一年 1.74 億元至第五年 2.14 億元。建議者本次提供固定比例還款方案，為顧及建議者機密資料，本報告未呈現還款方案後的結果。

本報告認為建議者提出的財務影響分析架構清楚，然而年度藥費計算並未考慮給付規定中「每人以 18 個療程為上限」可能會有藥費跨年度的情況，因此將低估本品納入給付之財務影響。本報告針對建議者財務影響假設及估算之評論如下：

1. 臨床使用地位：建議者建議新增本品於健保已給付之 Rd 成為 IRd，由於本品需與 Rd 合併用於復發或頑固性多發性骨髓瘤病人之第二線治療，新增關係應屬合理。
2. 病人數推估：建議者根據 2003 至 2015 年癌症登記年報資料，並以算術平均成長率方式預估未來多發性骨髓瘤新發人數，本報告認為此估算方式在可接受範圍。惟本報告進行三種推估方法之試算，包含線性迴歸、複合成長率以及建議者使用之算術平均成長率，使用算術平均成長率推估之人數略為高估，因此本報告將使用複合成長率方式重新預估，依據 2012 至 2016 年之癌症登記年報[20-24]，多發性骨髓瘤（漿細胞瘤，ICD-10: C90）新診斷病人數 2012 年 527 人增加至 2016 年 625 人，並將財務影響評估年度重新設定為 2020 年至 2024 年，以推估納入給付後未來五年之病人數。另外，建議者使用 2015 癌症登記年報中未申報治療比例，反推多發性骨髓瘤新診斷病人接受第一線治療比例，經諮詢臨床專家認為與臨床觀察相近。本報告重新以 2012 年至 2017 年登記年報中未申報治療比例之五年平均，並回推新診斷病人接受第一線治療比例平均約為 91.7%。關於第一線治療後未達反應者使用第二線治療比例，經諮詢臨床專家表示約為 60% 至 62%，本報告將據此進行敏感度分析。此外，關於兩個次族群推估方式之評論如下：
  - (1) 具高風險細胞遺傳異常的病人群：建議者以臨床試驗中具高風險細胞遺傳異常基因突變占率 43% 進行預估，經諮詢臨床專家表示台灣並無本土資料可供參

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 考，且臨床試驗中提到的基因突變位點的判定方式並無絕對標準，在不同檢驗方式、不同高風險檢測結果定義下（cutoff 不同），此比例可能會有較高之不確定性。臨床專家推測在台灣高風險細胞遺傳異基因突變比例大約在 15% 至 20% 間，本報告將據此進行敏感度分析。
- (2) 曾接受過 bortezomib 及任一免疫調節劑（IMiD）治療後仍復發或頑固性病人群，經 Rd 合併治療僅達疾病穩定或部分反應者：建議者參考臨床試驗接受 Rd 患者達部分反應與疾病穩定的比例合計約為 66% 進行預估，經諮詢臨床專家表示研究資料分析（尚未發表）顯示約為 58.4%（PR: 21.3%、SD: 16.7%），本報告將據此進行敏感度分析。
3. 本品使用人數推估：建議者假設未來五年本品市佔率，在具高風險細胞遺傳異常病人群（80%）以及在經二線 Rd 治療卻仍成效不彰的病人群（30%）有所不同，本報告認為在可接受範圍。本報告將以建議者假設之市佔率作為基礎案例分析，並將此市佔率增減 10% 進行敏感度分析。經本報告重新估算後，在基礎案例分析中，本品使用人數在納入給付後五年（2020 至 2024 年）約為第一年 133 人至第五年 157 人。
4. 本品年度藥費：建議者引用本品之醫藥科技評估報告之部分結果[1]，反推每人每年的平均治療療程數，與本品前次醫藥科技評估報告的計算概念有很大差異。若依照建議者建議之給付規定，需經事前審查核准後使用，每位病人以 18 個療程為上限，每 4 個療程申請一次，對藥物有反應或為穩定狀態方可繼續使用。然而，建議者目前的估算方式未考慮「每位病人以 18 個療程為上限」因此，本報告參考本品樞紐試驗<sup>1</sup>之疾病無惡化存活曲線[14]，推估開始用藥後每 4 個療程的疾病惡化機率，據以估算每 4 個療程剩餘之可治療人數，並依 18 個療程上限及建議給付價格，重新進行本品年度藥費之估算。經本報告重新估算後，本品納入健保給付後五年（2020 至 2024 年）之年度藥費約為 1.89 億元至第五年 3.02 億元。
5. 財務影響：因本品臨床地位屬新增關係，年度藥費即財務影響，本品納入健保給付後五年（2020 至 2024 年）之財務影響約為 1.89 億元至第五年 3.02 億元。建議者本次提供固定比例還款方案，本報告未呈現還款方案結果以保護建議者機密資料。
6. 敏感度分析：納入敏感度分析分析之參數包括多發性骨髓瘤病人第一線失敗後接受第二線之比例、具高風險細胞遺傳異基因突變占比、二線 Rd 治療患者達 PR 或 SD 比例、本品市占率，各參數變動下的財務影響結果如附表三所示。綜合各項敏感度分析結果，本品納入健保給付後的財務影響，第一年約

<sup>1</sup> 臨床試驗 TOURMALINE-MM1 中，治療組(Ixazomib+Rd)約有 21% 為高風險細胞異常(high-risk cytogenetic abnormalities)；過去曾使用 lenalidomide 者，約佔治療組人數之 12%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 1.06 億元至 2.54 億元、至第五年約為 1.70 億元至 4.08 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2019 年 8 月份與 10 月份藥品專家諮詢會議審議後，本報告依初核支付價格及建議之給付規定與療程數上限，重新計算財務影響。預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年接受治療病人數約為 45 人至 53 人，本品年度藥費約為 6,440 萬元至 7,570 萬元之間。本品在臨床使用地位為新增關係，因此年度藥費即為財務影響。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組. 免瘤諾<sup>®</sup>膠囊 (Ninlaro<sup>®</sup> Capsules 4mg、3mg、2.3mg) 醫療科技評估報告. In: 財團法人醫藥品查驗中心; 2018.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Published 2019. Accessed May 13, 2019.
3. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37(14): 1228-1263.
4. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018; 103(2): 197-211.
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127(24): 2955-2962.
6. ixazomib 2.3mg, 3mg and 4mg hard capsules (Ninlaro<sup>®</sup>) SMC2099 Takeda UK Ltd. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3556/ixazomib-ninlaro-non-sub-final-june-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed May 15, 2019.
7. pCODR Expert Review Committee. Final Recommendation for ixazomib (Ninlaro) for Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ixazomib\\_ninlaro\\_mm\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf). Published 2017. Accessed May 8, 2018.
8. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017; 130(24): 2610-2618.
9. Hari P, Lin HM, Zhu Y, Berg D, Richardson PG, Moreau P. Healthcare resource utilization with ixazomib or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 TOURMALINE-MM1 study in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Med Econ* 2018; 21(8): 793-798.
10. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol*

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Oncol* 2017; 10(1): 137.
11. Kumar S, Moreau P, Hari P, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017; 178(4): 571-582.
  12. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018.
  13. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica* 2017; 102(10): 1767-1775.
  14. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1621-1634.
  15. 藥品給付規定第九節. 中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital\\_file/chap9.doc](http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap9.doc). Published 2019.  
Accessed May 29, 2019.
  16. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012; 97(8): 1272-1277.
  17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2863-2869.
  18. Garderet L, Laubach JP, Stoppa AM, et al. Association between response kinetics and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis from TOURMALINE-MM1. *Leukemia* 2018; 32(9): 2032-2036.
  19. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123-2132.
  20. 101 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5190>. Accessed



財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

June 6, 2019.

21. 102 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Accessed June 6, 2019.
22. 103 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Accessed June 6, 2019.
23. 104 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed June 6, 2019.
24. 105 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>. Accessed June 6, 2019.
25. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): e328-e346.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 四、附錄

附錄一 International Myeloma Working Group 治療反應共識標準[25]

<b>Standard IMWG response criteria  </b>	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry ( $\kappa/\lambda$ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for $\kappa$ and $\lambda$ patients, respectively, after counting .100 plasma cells)‡‡
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $<5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level $<100$ mg per 24 h
Partial response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to $<200$ mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$ . In addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50 to 89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease <sup>1,2,3,4</sup>	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Serum M-protein (absolute increase must be <math>\geq 0.5</math> g/dL);</li> <li>■ Serum M-protein increase <math>\geq 1</math> g/dL, if the lowest M component was <math>\geq 5</math> g/dL;</li> <li>■ Urine M-protein (absolute increase must be <math>\geq 200</math> mg/24 h);</li> <li>■ In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be <math>&gt;10</math> mg/dL);</li> <li>■ In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be <math>\geq 10\%</math>);</li> </ul> </li> <li>● Appearance of a new lesion(s), <math>\geq 50\%</math> increase from nadir in SPD§§ of <math>&gt;1</math> lesion, or <math>\geq 50\%</math> increase in the longest diameter of a previous lesion <math>&gt;1</math> cm in short axis;</li> <li>● <math>\geq 50\%</math> increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per <math>\mu\text{L}</math>) if this is the only measure of disease</li> </ul>

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

---

Clinical relapse	<p>Clinical relapse requires one or more of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice;</li> <li>● Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression);</li> <li>● Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and <math>\geq 1</math> cm) increase as measured serially by the SPD§§ of the measurable lesion;</li> <li>● Hypercalcemia (<math>&gt;11</math> mg/dL);</li> <li>● Decrease in hemoglobin of <math>\geq 2</math> g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions;</li> <li>● Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma;</li> <li>● Hyperviscosity related to serum paraprotein.</li> </ul>
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</li> <li>● Development of <math>\geq 5\%</math> plasma cells in the bone marrow;</li> <li>● Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia [refer to 'clinical relapse' above]).</li> </ul>

---

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

---

Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma);</li> <li>● Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</li> <li>● Development of <math>\geq 5\%</math> clonal plasma cells in the bone marrow;</li> <li>● Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcemia).</li> </ul>
---	---

---

IMWG: International Myeloma Working Group; MRD: minimal residual disease; NGF: next-generation flow; NGS: next-generation sequencing; PET: positron emission tomography; CT: computed tomography; SUV: standardized uptake value; FLC: free light chain; M-protein: myeloma protein; SPD: sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions; CRAB features: calcium elevation, renal failure, anemia, lytic bone lesions; FCM: flow cytometry; SUVmax: maximum standardized uptake value; MFC: multiparameter flow cytometry; 18F-FDG PET: 18F-fluorodeoxyglucose PET; ASCT: autologous stem cell transplantation.

is  $\kappa/\lambda$  of  $>4:1$  or  $<1:2$ .

||Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma.<sup>11</sup> Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues.<sup>14</sup> When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a  $\geq 90\%$  decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response.

\*\*All recommendations regarding clinical uses relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated

---

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

---

Freelite test (Binding Site, Birmingham, UK). ††Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the  $\kappa/\lambda/L$  ratio. An abnormal  $\kappa/\lambda$  ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is  $\kappa/\lambda$  of  $>4:1$  or  $<1:2$ .

‡‡Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG  $\kappa$  in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody

§§Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD.

¶¶Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival.

||||In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.

---

# 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 療效評估文獻電子資料庫搜尋策略

Pubmed		
Search	Query	Items found
#1	Search Multiple Myeloma	49,602
#2	Search ixazomib	273
#3	Search (Multiple Myeloma) AND ixazomib	207
selected		0
Embase		
No.	Query	Results
#1	'ixazomib'/exp OR 'ixazomib'	1,197
#2	'multiple myeloma'/exp/mj OR 'multiple myeloma'	81,390
#3	#1 AND #2	897
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	36
selected		0
Cochrane Library		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1,348
#2	(ixazomib):ti,ab,kw OR (Ninlaro):ti,ab,kw OR (MLN9708):ti,ab,kw OR (MLN 9708):ti,ab,kw OR (MLN-9708):ti,ab,kw	142
#3	#1 AND #2 in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	29
selected		0

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄三 Ninlaro 納入健保給付財務影響之敏感度分析（單位：億元）

相關參數	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年
Base case	1.89	2.67	2.78	2.89	3.02
二線治療比例（base case = 46%）					
60%	2.44	3.46	3.62	3.77	3.93
62%	2.54	3.58	3.74	3.90	4.08
高風險細胞遺傳異常（base case = 43%）					
15%	1.06	1.51	1.56	1.62	1.70
20%	1.21	1.69	1.77	1.85	1.92
二線 Rd 治療後達 PR/SD 比例（base case = 66%）					
58%	1.85	2.62	2.72	2.82	2.96
本品市佔率 <sup>†</sup>					
高市佔 (+10%)	2.20	3.11	3.22	3.36	3.52
低市佔 (-10%)	1.58	2.23	2.32	2.42	2.54
年度最小值	1.06	1.51	1.56	1.62	1.70
年度最大值	2.54	3.58	3.74	3.90	4.08

<sup>†</sup>Base case：建議者假設本品市佔率在高風險細胞遺傳異常病人群為 80%，在二線 Rd 治療後僅達 PR/SD 之病人群為 30%。



# 免瘤諾<sup>®</sup>膠囊 (Ninlaro<sup>®</sup> Capsules 4mg、3mg、2.3mg)

## 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	Ninlaro <sup>®</sup> 免瘤諾 <sup>®</sup>	成分	ixazomib
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣武田藥品工業股份有限公司		
含量規格劑型	膠囊劑 4mg: 含 5.7 mg ixazomib citrate，相當於 4 mg ixazomib 3mg: 含 4.3 mg ixazomib citrate，相當於 3 mg ixazomib 2.3mg: 含 3.3 mg ixazomib citrate，相當於 2.3 mg ixazomib		
主管機關許可適應症 <sup>a</sup>	Ninlaro 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。		
建議健保給付之適應症內容	同主管機關許可適應症。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>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患者。</u> 2. <u>須經事前審查核准後使用，每位病人限給付 18 個療程，每 4 個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用。</u>		
建議療程	<u>NINLARO 併用 lenalidomide 及 dexamethasone</u> NINLARO 的建議起始劑量為 4 mg，每週一次口服，於 28 天療程的第 1 天、第 8 天及第 15 天服用。 Lenalidomide 的建議起始劑量為 25 mg，於 28 天療程的第 1 至 21 天每日服用。 Dexamethasone 的建議起始劑量為 40 mg，於 28 天療程的第 1、8、15 及 22 天服用。 每 28 天為一療程。應持續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。		
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	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品		

<sup>a</sup>該藥品之適應症係依據無惡化存活時間獲得加速核准，適應症的持續核准需要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。

他同成分藥品

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：本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較證據，lenalidomide, dexamethasone (簡稱 Rd) 合併治療為可能的療效參考品。

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)：

本報告主要納入兩項 ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (簡稱 IRd) 與 Rd 之直接比較的隨機分派研究，TOURMALINE-MM1 試驗及 China Continuation 試驗，簡要摘要如後：

#### (一) TOURMALINE-MM1 試驗

此為一項第三期、開放式標籤的隨機分派雙盲對照試驗，目的為比較 ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (IRd) 與 安慰劑, lenalidomide, dexamethasone (簡稱 PRd) 合併治療，用於復發 (relapsed) 或治療無效 (refractory)，或復發且治療無效之多發性骨髓瘤 (multiple myeloma [MM])。此試驗納入受試者先前須接受過一至三項療法，在結果部分，主要療效指標：PFS，IRd (n = 360) 組為 20.6 個月；PRd (n = 362) 組為 14.7 個月，IRd 組在 PFS 統計上顯著高於 PRd (n = 362) 組，HR: 0.74 (95% CI 0.59 至 0.94)，p = 0.01，試驗結果詳如內文表五。

#### (二) China Continuation 試驗

Hou 等人依據 TOURMALINE-MM1 試驗設計，在中國地區進行華人 (Chinese) 版試驗。與 TOURMALINE-MM1 試驗設計主要差異為此試驗並未評估細胞遺傳學、未收集生活品質。此試驗共收納 115 名受試者，隨機分派至 IRd (57 名) 或 Rd 組 (58 名)。主要試驗結果詳如內文表七。與 TOURMALINE-MM1 試驗相比，雖然 PFS 結果類似 (China Continuation 試驗 PFS HR 為 0.598，TOURMALINE-MM1 試驗 PFS HR 為 0.74)，但 China Continuation 試驗 PFS 等指標顯著較短 (PFS 在 IRd 組/Rd 組分別為 6.7/4.0 個月，TOURMALINE-MM1 試驗分別為 20.6/14.7 個月)。

四、醫療倫理：依據 NICE 評議委員會發現在分析模型中，接受過 2 或 3 線療法之病人使用 Rd 療法其預期餘命為 3.9 年，認為 ixazomib 不符合 NICE 其臨終條款標準 (小於 24 個月)。

五、成本效益：建議者未提供國內藥物經濟學研究，加拿大的醫療科技評估報告指出，曾經接受過至少一線治療且具高風險的細胞遺傳異常次族群的遞增成本效果比值

(ICER) 介於 238,718 加幣/經健康生活品質校正生命年 (QALY) 至 918,518 加幣/QALY 間。英國的醫療科技評估報告指出，相較於 lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (Rd) 組，ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (IRd) 組的 ICER 值為£31,691/QALY，專家委員認為在商業機密性准入協議下本品用於已接受過第二、第三線病人可能是符合成本效益的。

六、財務衝擊：建議者提供之財務影響分析架構大致合理，惟本品臨床地位主要在第二線，未對第一線使用人數與藥費造成影響，且依建議者假設本品納入給付後，除 Rd 治療，其他各治療方案市佔率持平，本品僅影響原接受 Rd 治療者，本報告認為毋須贅述其他治療地位不同者。參考臨床專家意見調高市佔率後預估，本品納入健保給付後，基礎方案分析結果，由第一年約 60 人至第五年約 260 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 8,400 萬元至第五年約 5.3 億元，敏感度分析結果，由第一年約 70 人至第五年約 340 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 1.1 億元至第五年約 6.8 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	Ninlaro <sup>®</sup> 免瘤諾 <sup>®</sup>	Revlimid <sup>®</sup> 瑞復美 <sup>®</sup>
主成分/含量	ixazomib 4mg: 含 5.7 mg ixazomib citrate，相當於 4 mg ixazomib 3mg: 含 4.3 mg ixazomib citrate，相當於 3 mg ixazomib 2.3mg: 含 3.3 mg ixazomib citrate，相當於 2.3 mg ixazomib	lenalidomide 5 mg 10 mg 15 mg 25 mg
劑型/包裝	膠囊 ● 4 mg: 1 粒 4 mg 膠囊裝於單一泡殼包裝內，1 盒裝含有 3 個 4 mg 單粒包裝 ● 3 mg: 1 粒 3 mg 膠囊裝於單一泡殼包裝內，1 盒裝含有 3	膠囊；2-1000 粒以下鋁箔盒裝

	<p>個 3 mg 單粒包裝</p> <p>● 2.3 mg: 1 粒 2.3 mg 膠囊裝於單一泡殼包裝內, 1 盒裝含有 3 個 2.3 mg 單粒包裝</p> <p>膠囊個別包裝於 PVC-鋁箔/鋁箔泡殼 (PVC-Aluminum/Aluminum blister) 包裝內。</p>	
WHO/ATC 碼	L01XX50	L04AX04
主管機關許可適應症	<p>Ninlaro 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。本項適應症係依據無惡化存活時間獲得加速核准, 適應症的持續核准需要後續確認性試驗證明確實達到臨床效益。</p>	<p>多發性骨髓瘤 1.REVLIMID® (Lenalidomide) 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 (multiple myeloma, MM) 患者的維持治療用藥。 2.REVLIMID® (Lenalidomide) 與 dexamethasone 合併使用可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之多發性骨髓瘤患者。 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患者。</p>
健保給付條件	<p>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患者。</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用, 每位病人限給付 18 個療程, 每 4 個療程申請一次, 疾病若發生惡化情形應即停止使用。</p>	<p>9.43. Lenalidomide (如 Revlimid): (101/12/1)</p> <p>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。</p> <p>(1) 每人以 18 個療程為上限 (每療程為 4 週)。(106/10/1)</p> <p>(2) 每天限使用 1 粒。</p> <p>(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</p>

		<p>non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</p> <p>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。</p> <p>3.本品不得與 bortezomib 合併使用。</p>
健保給付價	擬訂中	每粒 539 元
仿單建議劑量與用法	每 28 天為一療程。於 28 天療程的第 1 天、第 8 天及第 15 天服用。應持續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。	<p><u>先前曾接受治療之多發性骨髓瘤</u></p> <p>建議劑量為每日 25 mg。</p>
療程	<p><u>NINLARO 併用 lenalidomide 及 dexamethasone</u></p> <p>NINLARO 的建議起始劑量為 4 mg，每週一次口服，於 28 天療程的第 1 天、第 8 天及第 15 天服用。</p> <p>Lenalidomide 的建議起始劑量為 25 mg，於 28 天療程的第 1 至 21 天每日服用。</p> <p>Dexamethasone 的建議起始劑量為 40 mg，於 28 天療程的第 1、8、15 及 22 天服用。</p> <p>每 28 天為一療程。應持續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。</p>	<p><u>先前曾接受治療之多發性骨髓瘤</u></p> <p>在 28 天用藥週期的第 1 至 21 天，每日服用 1 顆 25 mg 膠囊；dexamethasone 建議劑量為每日 40 mg，在初始四個週期中，每 28 天的第 1 至 4 天、第 9 至 12 天、第 17 至 20 天每日服用 40 mg。後續週期則只需於每 28 天之第 1 至 4 天每日服用 40 mg。</p>
每療程花費	擬訂中	113,379 元
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：	

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)	pCODR 於民國 106 年 6 月公告一份 Ninlaro <sup>®</sup> (Ixazomib) 用於多發性骨髓瘤的評估報告，其中，不建議給付 ixazomib 與 lenalidomide, dexamethasone 合併治療多發性骨髓瘤之次族群——已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險，或是已接受過至少兩項治療。
PBAC (澳洲)	至民國 107 年 5 月 8 日為止查無相關紀錄。
NICE (英國)	NICE 於民國 107 年 2 月公告一份 Ninlaro <sup>®</sup> (Ixazomib) 與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用用於復發或難治性多發性骨髓瘤的醫療科技評估報告(TA505)，建議 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療於 Cancer Drugs Fund 範圍內作為治療成年多發性骨髓瘤病人選擇之一，但必須符合下列條件：病人必須已用過二或三線療法，且必須遵照藥品給付協議 (managed access agreement) 中之條件。

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。

## 【免瘤諾<sup>®</sup>膠囊】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 06 月 29 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]）特徵為漿細胞惡性增生且製造單株免疫球蛋白（monoclonal immunoglobulin）。漿細胞在骨髓中增生會造成大量骨損傷伴隨骨溶解性病灶（osteolytic lesions）、使骨中礦物密度低於正常值（osteopenia），及／或病理性骨折[1]。根據我國 104 年癌症登記年報[2]，104 年度共有 604 名新發漿細胞瘤病人；當年度死因為漿細胞瘤者共 358 人。以年齡別發生率而言，104 年度發生率自 50 歲開始由每十萬人約 2 人逐漸增加至 70 至 75 歲為最高，每十萬人口約 16 人。相關研究指出[3]，在台灣，1979 年年齡標準化後發生率為每十萬人口中 0.61 人、2001 年發生率為每十萬人口中 0.65 人<sup>a</sup>。

在鑑別診斷部分，Rajkumar[1]由 The International Myeloma Working Group

<sup>a</sup> 由世界衛生組織 1976 年及 2000 年世界標準人口進行年齡標準化校正。

所提出之診斷標準再修訂後，診斷標準訂為複製性骨髓漿細胞（clonal bone marrow plasma cell）10%以上或切片證實骨或軟組織中有漿細胞瘤，且發生器官損傷證據，主要為下列四項：高血鈣（血清鈣濃度大於 11 mg/dL）、腎功能不全（估計肌酸酐清除率小於 40 mL/min）、貧血（血紅素 < 10 g/dL 或小於正常值下限 2 g/dL）、骨損傷（影像學證實一或多處骨溶解性病灶，5 mm 以上）；或是出現近乎無可避免地進展至器官損傷之生體指標，包含骨髓中出現 60% 以上複製性漿細胞、 $\kappa/\lambda$  游離性輕鍊（involved/uninvolved serum free light chain）比為 100 以上、一處以上骨或骨髓病灶（focal lesion）[1]。

在治療方面，Rajkumar 建議新診斷病人依風險分組[4]，並予以不同治療策略。利用螢光原位雜交（fluorescence in situ hybridization）可得知病人染色體上基因易位（translocation）且／或缺失（deletion）情形，藉此可區分病人風險，將其分為高風險、中等風險及標準風險，並依此給予不同治療策略（如附錄圖一）。對於復發病人，Rajkumar 並未有治療選擇優先順序之建議，而是需要根據毒性、額外輔助治療、臨床上相對較適用之對象、花費、其他考量等來選擇最適合治療（如附錄表一）[4]。此外，若病人尚未接受過自體造血幹細胞移植（autologous hematopoietic cell transplantation）且條件適合者，應考慮接受移植；而曾接受移植且未接受維持治療並於 18 個月後疾病惡化，以及曾接受移植且有接受維持治療並於 36 個月後惡化者，亦可考慮再次接受移植[4]。

美國國家癌症資訊網<sup>b</sup>MM 指引[5]中指出，目前實證顯示在引導治療後直接進行高劑量化療，與幹細胞移植且保存幹細胞待日後救援療法使用（salvage therapy）兩者在整體存活上相等，但早期進行移植可延長無惡化存活期。第一線治療應依病人是否適合進行造血幹細胞移植以選擇不同療法（如附錄表二）；後續復發治療應考慮情境後再決定適合療法，包含病人已進行過自體或異體幹細胞移植、病人初次進行自體或異體幹細胞移植後 MM 仍惡化、不適合進行幹細胞移植病人在接受初步主要治療（initial primary therapy）後仍惡化或復發。此外，對於已接受過治療後復發病人，亦應以先前曾接受過之療法以及反應持續時間等來決定使用何種療法；可選擇治療包含再次接受幹細胞移植、參加臨床試驗、接受全身性療法。詳細建議治療選擇建議如表三。

在 2017 年發表之 ESMO<sup>c</sup> MM 臨床診治指引[6]中亦認為，第一線治療應根據適合進行自體幹細胞移植與否區分治療選擇，如附錄圖二。對於經治療過後仍復發或無效之病人，療法選擇需考量年齡、日常體能狀態（performance status）、共病、先前接受療法之類型及有效性、耐受性、先前接受療法數、可得之療法選擇、復發間隔、復發類型（臨床復發或生化性復發，後者則可延後治療）等。

<sup>b</sup> National Cancer Comprehensive Network

<sup>c</sup> European Society for Medical Oncology



ESMO 指引建議復發後療法選擇如圖一。

整體而言，新發病人會依是否適合進行造血幹細胞移植決定藥物療法組合，其中 ESMO 指引與 NCCN 指引皆一致推薦療法為 VRd<sup>d</sup>；此外，雖然兩者主要皆為 bortezomib 為基礎之組合療法，但不適合者可加入較具細胞毒性藥品如 melphalan，仍可進行移植者則應避免使用或是先採集幹細胞後再使用；復發或治療無效後續療法則主要為三項藥品合併治療，以免疫調節劑（immunomodulatory drugs）、蛋白酶體抑制劑（proteasome inhibitors）、單株抗體等三項中選擇兩項與 dexamethasone 組合成三項療法。

表三、NCCN 建議已接受過治療之多發性骨髓瘤病人復發或仍惡化療法[5]

復發後治療選擇	
首選	
重複首次療法（若超過 6 個月後復發）	<u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> (類別 1)
<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u>	<u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone</u> (類別 1)
<u>carfilzomib (twice weekly)<sup>#</sup>, dexamethasone</u> (類別 1) <sup>‡</sup>	<u>elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone</u> (類別 1)
<u>carfilzomib<sup>#</sup>, dexamethasone</u> (類別 1)	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> (類別 1)
其他建議療法	
<u>bendamustine, dexamethasone</u>	<u>bortezomib, ixazomib, dexamethasone<sup>‡</sup></u>
<u>bendamustine, dexamethasone</u>	<u>lenalidomide, ixazomib, pomalidomide, dexamethasone</u>
<u>bortezomib, liposomal doxorubicin, dexamethasone</u> (類別 1)	<u>lenalidomide, dexamethasone</u> (類別 1) <sup>¶</sup>
<u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	<u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u> (類別 1)
<u>carfilzomib<sup>#</sup>, dexamethasone</u>	<u>cyclophosphamide, panobinostat, carfilzomib<sup>#‡</sup></u>
<u>carfilzomib (weekly)<sup>#</sup>, dexamethasone<sup>‡</sup></u>	<u>panobinostat, lenalidomide, dexamethasone</u>
<u>cyclophosphamide, dexamethasone</u>	<u>lenalidomide, pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u>

<sup>d</sup> bortezomib, lenalidomide, dexamethasone 合併療法

<u>bortezomib, dexamethasone</u> (類別 1) <sup>‡</sup>	<u>pomalidomide, dexamethasone</u> <sup>¶</sup> (類別 1) <sup>‡</sup>
<u>daratumumab</u>	<u>pomalidomide, bortezomib, dexamethasone</u>
<u>daratumumab, pomalidomide, dexamethasone</u>	<u>pomalidomide, carfilzomib, dexamethasone</u>
<u>elotuzumab, bortezomib, dexamethasone</u>	
適用於特定情況	
<u>dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin</u> (DCEP) <sup>*</sup>	<u>dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide</u> (DT-PACE) ±bortezomib (VTD-PACE) <sup>*</sup>
<u>bendamustine</u>	High-dose cyclophosphamide

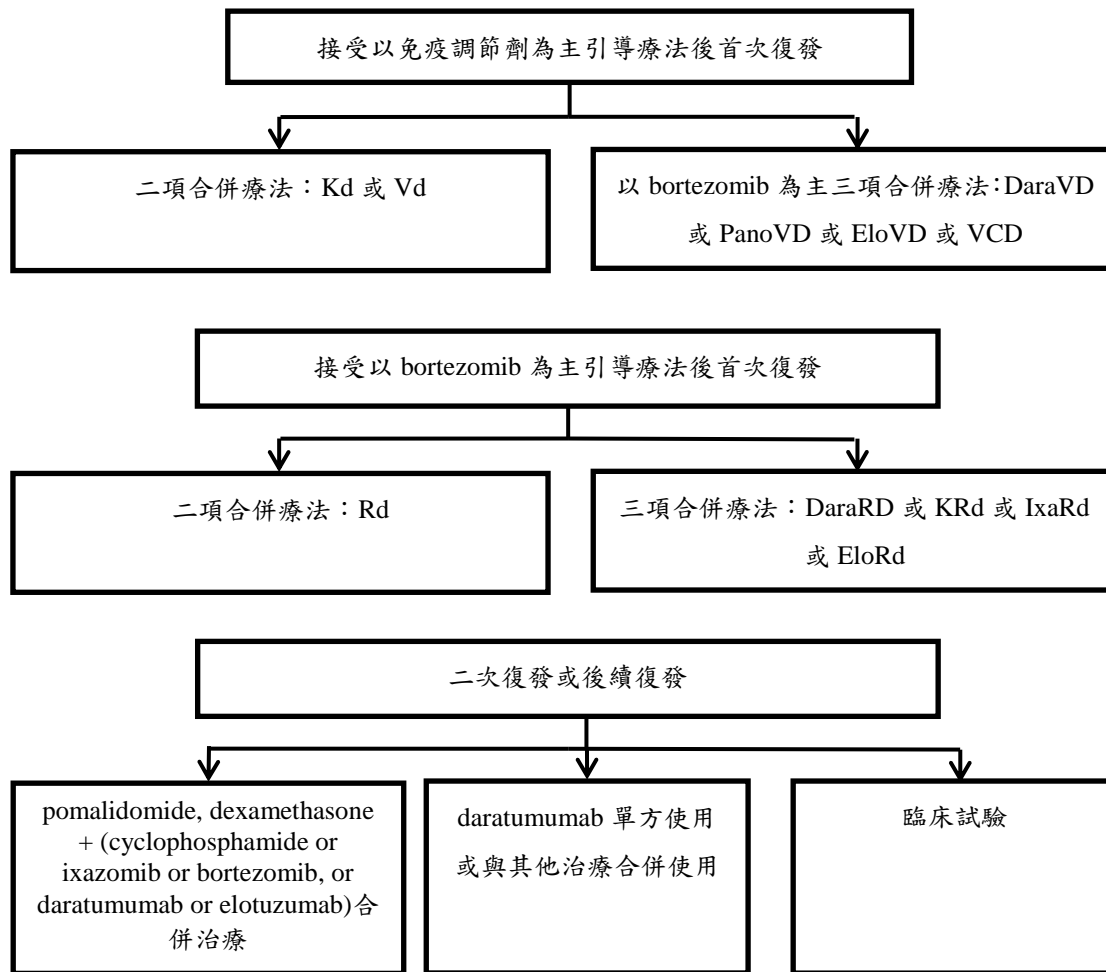
註：類別 1 為基於高等級證據，且該介入獲得 NCCN 一致共識。其他未標明者皆為分類 2A，即基於低等級證據，且該介入有獲得 NCCN 一致共識。

<sup>‡</sup>標準療法應為三項合併治療，但在老年或虛弱病人可使用二項合併療法，但須持續治療直至惡化

<sup>#</sup>可能會導致心肺毒性，特別是在老年病人

<sup>¶</sup>若病人無法耐受類固醇，可考慮單方使用 lenalidomide 或 pomalidomide

<sup>\*</sup>保留於治療侵襲性多發性骨髓瘤



Kd: carfilzomib, low dose dexamethasone 合併治療；Vd: bortezomib, low dose-dexamethasone 合併治療；DaraVD: daratumumab, bortezomib, dexamethasone 合併治療；PanoVD: panobinostat, bortezomib, dexamethasone 合併治療；EloVD: elotuzumab, bortezomib, dexamethasone 合併治療；VCD: bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 合併治療；Rd: lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；DaraRd: daratumumab, lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；KRd: carfilzomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；IxaRd: ixazomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；EloRd: elotuzumab, lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療。

圖一、ESMO MM 指引建議復發後治療流程[6]

本案藥品為 Ninlaro<sup>®</sup> 免瘤諾<sup>®</sup>，有效成分為 ixazomib。2018 年 5 月 7 日於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》網頁[7]查詢時已可查詢到本案藥品資料，適應症為「NINLARO 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」。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Ixazomib 之 ATC 分類碼為 L01XX50[8]，分類於 L01XX Other antineoplastic agents。此分類下藥品具相關適應症者，包含 bortezomib, panobinostat, carfilzomib

等。

在 NCCN、ESMO 等指引及 Rajkumar 之建議中，用於治療 MM 藥品包含 bortezomib, lenalidomide, thalidomide, cyclophosphamide, melphalan, daratumumab, elotuzumab, carfilzomib, pomalidomide, bendamustine, panobinostat, etoposide, doxorubicin, cisplatin, liposomal doxorubicin 等，以及本案藥品 ixazomib。

在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》網頁[7]以「多發性骨髓瘤」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為未註銷時，共搜尋到 63 筆資料；排除減緩骨質流失相關藥品如雙磷酸鹽及 denosumab 等後，共有 13 項藥品，包含 bortezomib, lenalidomide, thalidomide, cyclophosphamide, busulfan, melphalan, daratumumab, elotuzumab, carfilzomib, pomalidomide, panobinostat, liposomal doxorubicin 等，以及本案藥品 ixazomib。

綜合上述資料，於我國具相關許可適應症，與 ixazomib 具有相近治療地位之藥品共有 15 項，列於表四。依我國中央健康保險署全民健康保險藥物給付項目及支付標準以及給付規定，已給付藥品項目包含 bortezomib, lenalidomide, thalidomide, cyclophosphamide, melphalan, pomalidomide 等，以及 cisplatin, etoposide。

考量我國中央健康保險署全民健康保險藥物給付項目及支付標準以及 ixazomib 在治療 MM 時須與 lenalidomide, dexamethasone 合併治療，適合作為 ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療比較對象為 lenalidomide, dexamethasone。

表四、與 ixazomib 具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
Proteasome inhibitor				
L01XX50 ixazomib 本案藥品	Ninlaro 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/cap 3 mg/cap 2.3 mg/cap	建議收載中。
L01XX32 bortezomib	1. Velcade 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma) 病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受	凍晶注射劑	3.5 毫克 (1.0mg/ml) 小瓶裝	如附錄一。

	或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人 2.被套細胞淋巴瘤 Muantle Cell Lymphoma (MCL) 病人			
L01XX45 carfilzomib	Kyprolis 與 dexamethasone 併用或與 lenalidomide 以及 dexamethasone 併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。	凍晶 注射劑	60 mg/vial	建議收載中。
Immunomodulatory drugs				
L04AX04 lenalidomide	多發性骨髓瘤 1.REVLIMID® (Lenalidomide) 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 (multiple myeloma, MM) 患者的維持治療用藥。 2.REVLIMID® (Lenalidomide) 與 dexamethasone 合併使用可治療先前尚未接受過任何治療且不適合移植之多發性骨髓瘤患者。 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患者。	膠囊 劑	5 mg/cap 10 mg/cap 15 mg/cap 25 mg/cap	如附錄一
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	膠囊 劑	1 mg/cap 2 mg/cap 3 mg/cap 4 mg/cap	如附錄一

	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)。			
L04AX02 thalidomide	治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須知和 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。癩瘋性結節性紅斑 (ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM, EML)THADO 可用於中度至重度 ENL 出現皮膚徵兆之急性期治療。亦可持續用於預防及抑制 ENL 皮膚徵兆復發。不可單獨用於治療發生中度至重度神經炎之 ENL。	膠囊劑	50 mg/cap	9.33.Thalidomide (如 Thado) : (98/7/1) 治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須知和 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。
Monoclonal antibodies				
L01XC24 daratumumab	以單一治療用藥做為先前曾接受至少三種療法 (包括一種蛋白酶抑制劑與一種免疫調節劑)、或在蛋白酶抑制劑和免疫調節劑治療下均發生疾病惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent) 之多發性骨髓瘤成人患者。與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治	注射液劑	100 mg/ 5 ml 400 mg/ 20 ml	建議收載中。

	療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人患者			
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	300 mg/vial 400 mg/vial	健保尚未收載。
non-selective histone deacetylase inhibitor				
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 劑	10 mg/cap 15 mg/cap 20 mg/cap	健保尚未收載。
DNA replication inhibitor				
L01AA09 bendamustine	1.Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。2.曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。3.Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III / IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL)。Bendamustine 合併 Rituximab 適用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III / IV 期被套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)。	凍晶 注射劑  注射劑	25 mg/vial 100 mg/vial  25 mg/vial 100 mg/vial	-
L01AB01 busulfan	併用化療藥物及/或放射線治療，作為下列患者進	注射劑	60 mg/vial	-

	行造血前驅細胞移植前之條件療法 (CONDITIONING REGIMEN)：急性淋巴性白血病，急性非淋巴性白血病，急性骨髓性白血病，慢性骨髓性白血病，非何杰金氏淋巴瘤，何杰金氏淋巴瘤，多發性骨髓瘤。			
L01XA01 cisplatin	抗惡性腫瘤劑。	注射劑	10 mg/vial 50 mg/vial 100 mg/vial	-
L01AA01 cyclophosphamide	防治癌症。 淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組織細胞增多症、防止腫瘤復發。	糖衣錠 注射劑	50 mg/tab 200 mg/vial 500 mg 1000 mg	-
L01DB01 doxorubicin hydrochloride (liposome injection)	用於治療 CD4 數量低下 (<200 CD4 LYMPHOCYTES/MM3) 和黏膜、皮膚或內臟有病變的 AIDS RELATED KAPOSI'S SARCOMA 的病人。用於治療曾接受第一線含鉑類藥物 (PLATINUM-BASED) 化學治療而失敗者或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。可用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。可與 bortezomib 併用治療於曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性	注射劑	2 mg/vial	健保尚未收載治療此適應症。



	多發性骨髓瘤病人。			
L01CB01 etoposide	抗癌症	軟膠 囊劑	50 mg/cap	-
L01AA03 melphalan	多發性骨髓瘤、卵巢癌、 真性紅血球過多症。	膜衣 錠	2 mg/tab	-
		凍晶 乾燥 注射 劑	50 mg/vial	
		注射 劑	100 mg/vial	
註：灰底為與本案藥品申請收載適應症無關之適應症。				

### 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)	於 2017 年 6 月公告最終評議結果。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 5 月 8 日查詢，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2018 年 2 月公告最終評議結果。
其他實證資料	
SMC (蘇格蘭) 醫療科技 評估報告。	於 2018 年 5 月 10 日查詢，查無相關資料。
Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。	
建議者提供之資料	

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

由於 CADTH 及 NICE 皆以 TOURMALINE-MM1 試驗資料評估，此部分先概述此試驗。

TOURMALINE-MM1 試驗[9]為第三期隨機分派雙盲對照試驗，目的為比較 ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療與 安慰劑, lenalidomide,

dexamethasone 合併治療復發 (relapsed)<sup>e</sup> 或治療無效 (refractory)<sup>f</sup>，或復發且治療無效<sup>g</sup>之 MM。此試驗納入受試者先前須接受過一至三項療法。所有治療會持續至疾病惡化或是發生無法接受之毒性。試驗結果摘錄如表五。

表五、TOURMALINE-MM1 試驗結果摘錄[9]

項目	IRd (n = 360)	PRd (n = 362)	比較
<b>首次期中分析 (2014/5/27)</b>			
主要療效指標:PFS(月)	20.6	14.7	HR: 0.74 (95% CI 0.59 至 0.94) p = 0.01
追蹤時間中位數(月)	14.8	14.6	
次要療效指標：整體反應率 (%)	78.3	71.5	p=0.004
次分組分析：接受過療法線數			
接受過一線療法者	n = 224	n = 217	
PFS 中位數 (月)	20.6	15.9	HR: 0.83
接受過二線療法者	n = 97	n = 111	
PFS 中位數 (月)	17.5	14.1	HR: 0.75
接受過三線療法者	n = 39	n = 34	
PFS 中位數 (月)	NE	10.2	HR: 0.37
<b>第二次期中分析 (2015/7/12)</b>			
追蹤時間中位數 (月)		23	
PFS (月)	20	15.9	0.82 (0.67 至 1.0)

IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PFS: progression-free survival；HR: hazard ratio；CI: confidence interval；NE: could not be estimated.

### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

2018年5月8日在CADTH網站以ixazomib為關鍵字查詢得到4筆紀錄，其中一筆[10]與本案有關，但目標族群略有不同，故僅摘錄建議及療效相關意見如下。

#### 1. 背景

Takeda Pharmaceutical Company Limited 在 2016 年 12 月 16 日時向 pCODR

<sup>e</sup> 定義為先前曾接受過一至三線療法，且皆有達到緩解反應(有效)

<sup>f</sup> 定義為對先前接受過之任何療法皆無效。無效定義為在療法進行期間或是療法最後一劑給藥後 60 天內發生疾病惡化。

<sup>g</sup> 定義為至少接受過一項療法後復發，且對至少一項療法無效。

申請評估 ixazomib 給付於治療多發性骨髓瘤成年病人。病人必須已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險，或是已接受過至少兩項治療。

## 2. pCODR Expert Review Committee (pERC) 最終評議

pERC 於 2017 年 6 月 29 日時公布不建議給付 ixazomib 與 lenalidomide, dexamethasone<sup>h</sup> 合併治療 MM 之次族群——已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上風險，或是已接受過至少兩項治療。

pERC 並不確信在治療上述次族群時，IRd 療法比 lenalidomide, dexamethasone 合併治療<sup>i</sup> 在淨臨床效益 (net clinical benefit) 上要更好。此看法是基於 pERC 對 TOURMALINE-MM1 試驗中次族群分析可得結果所提出之證據有疑慮。pERC 結論認為在決策時，與 Rd 相比，IRd 在整體存活 (overall survival [OS]) 及無惡化存活期 (progression-free survival [PFS]) 所提供之臨床效益程度具有不確定性。pERC 認為雖然 IRd 之臨床效果並不確定，但基於 IRd 提供了此次族群病人替代性療法且為口服藥品、具有可耐受之副作用 (side effects)、未減低生活品質 (quality of life)，因此有部分符合 (align) 病人價值。

pERC 提到，基於可得之臨床資料具有高度不確定性，無論是在申請提交之估計資料或是再分析資料中，與 Rd 相比，IRd 治療此族群時無法被視為是具成本效益 (cost-effective) 之選擇。

## 3. pERC 關於臨床效益方面考量

pCODR 評估報告中之系統性回顧納入了一項開放式標籤 (open-label) 隨機分派對照試驗 (TOURMALINE-MM1)。此試驗評估了以 IRd 或 Rd 治療復發或治療無效之 MM 病人時，兩者間有效性及安全性差異。pERC 表示以意圖治療分析 (intention-to-treat) 之 PFS 效益具不確定性。此疑慮是由於在第一次期中分析 (first interim analysis [IA1]) 整體試驗結果中 PFS 有達到統計上顯著差異，但在第二次期中分析時卻未達統計上顯著差異。pERC 承認在試驗設計上 IA1 是試驗定義之最終分析，而 IA2 並不具推論性；但 pERC 在討論中說明了後續資料應較為完整，且應可加強先前分析結果，然而較為完整資料結果卻是效果消退。因此，基於 IA2 之統計結果，pERC 對 IA1 中統計上顯著結果感到憂慮，因其可能代表偽陽性。綜上所述，pERC 同意，以意圖治療分析整體試驗族群 PFS 效益程度具有相當程度之不確定性。以現有已公開之 TOURMALINE-MM1 試驗結果而言，pERC 覺得隨著追蹤時間延長，PFS 之效益，即病人未惡化之時間長度似乎會變短。試驗人員對於 PFS 及 OS 兩者之重複測量皆有進行校正，然而 OS 在 IA1 及 IA2 皆未達到統計上顯著差異。第三次期中分析及最終分析仍待定。

<sup>h</sup> pCODR 報告內文縮寫為 ILd，本報告為求前後文一致性改用 IRd。

<sup>i</sup> 同註腳 d，改為 Rd。

在 Takeda Pharmaceutical Company Limited 申請之目標族群部分，pERC 確認了「至少接受過兩項療法之病人」此次族群標準是在試驗隨機分派前決定之，但「至少接受一項療法且有高細胞遺傳學風險之病人」並不是在試驗前定義之，故為事後比較。儘管如此，pERC 仍同意此並非表示該試驗在前項次族群中有足夠檢定力（power），且亦不表示那些分析有校正多重比較。總而言之，pERC 強調在此二次族群病人之試驗結果，也就是 IRd 及 Rd 在 OS 及 PFS 之差異，具有明顯不確定性，且對決策是相當重要的。

在安全性部分，pERC 認為一般而言 IRd 之耐受性是良好的。然而，在血小板低下（thrombocytopenia）部分，IRd 組發生比例明顯較 Rd 組高（Grade 3 或 4 發生比例分別為 19% 及 9%）。pERC 了解至少在 IRd 治療初期會因考量血小板低下可能而需要頻繁的監測血液學相關項目。

## （二）PBAC（澳洲）

2018 年 5 月 8 日在澳洲健保藥品給付(Pharmaceutical Benefits Scheme [PBS]) 網站以關鍵字 ixazomib 查詢，得到 3 筆紀錄<sup>j</sup>，三筆與本案皆無直接關聯。

## （三）NICE（英國）

2018 年 5 月 8 日在 NICE 網站以 ixazomib 為關鍵字查詢，共得到 5 筆紀錄，其中一筆[11]與本案有關，為一份 Ninlaro<sup>®</sup>（Ixazomib）與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用用於復發或難治性多發性骨髓瘤的醫療科技評估報告（TA505）。由於 ixazomib 於英國核准適應症與 NICE 評議委員會考量與我國目前許可適應症及健保給付狀態相似，故摘錄評議委員會意見如下。<sup>k</sup>

### 1. 建議

NICE 建議 IRd 於 Cancer Drugs Fund 範圍內作為治療成年 MM 病人選擇之一，但必須符合下列條件：病人必須已用過 2 或 3 線療法，且必須遵照藥品給付協議（managed access agreement）中之條件。

<sup>j</sup> 第一筆為藥物使用次委員會（Drug utilisation sub-committee）於 2017 年 9 月會議中對 PBS 及 Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme 在 MM 整體治療現況分析及 pomalidomide 預估與實際使用狀況分析；第二筆為 PBAC 對 carfilzomib 會議報告；第三筆為對治療危及生命藥品方案之系統性文獻回顧。

<sup>k</sup> 其他四筆分別為進行中之 IRd 用於治療未經治療 MM 之科技評議指引、骨髓瘤之 NICE pathway、Block scoping reports、新聞。

## 2. 背景及主要建議原因

Ixazomib 於英國核准適應症為與 lenalidomide, dexamethasone 合併治療多發性骨髓瘤；其中病人必須已接受至少一線療法。但 NICE 認為 ixazomib 可能只用在已接受過二線或是三線治療之病人，而其現行療法為 Rd，故此評議重點在此族群。

Ixazomib 主要臨床試驗仍在進行中。對於已接受二或三線療法之病人，相對於 Rd，IRd 可延長 PFS。雖然與 Rd 相比，IRd 是否可延長整體存活仍不清楚，但初步結果是有希望的。

Ixazomib 並不符合 NICE 認定可於臨終時延長生命之治療標準。

以 ixazomib 於藥品給付協議中之商業性協議 (commercial access agreement) 部分同意價格而言，用於治療已接受二或三線療法之病人可能具有成本效益。然而，此部分需要更多證據來處理臨床上不確定性。因此，建議於癌症藥品基金 (Cancer Drugs Fund) 範圍內使用，並同時透過 Systemic Anti-Cancer Therapy dataset 自臨床試驗中收集資料。

## 3. 評議委員會考量議題

### (1) 新治療選擇

病人專家說明了 MM 在當下無法被治癒；而病人及臨床專家強調一項可在家中口服藥品是相當重要的，特別是對於年長及虛弱病人。評議委員會結論認為病人會歡迎一項新穎治療選擇。

臨床專家說明以一項蛋白酶體抑制劑(如 ixazomib)、一項 immunomodulatory 藥品 (如 lenalidomide) 所形成之三項藥品合併治療療法已成為國際 MM 治療標準。當 MM 對治療產生抗性時，合併不同機轉藥品可產生協同作用 (synergic effect)。臨床專家表示在英國唯一可得之蛋白酶體、免疫調節劑之三項藥品合併治療組合為 bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療，而此療法與嚴重不良反應如周邊神經病變有關。評議委員會結論認為 IRd 可以改善耐受性。

臨床專家表示由於復發可能導致死亡，特別是在較老病人，故 PFS 於 MM 病人是重要之結果。病人專家則說明即使只是生化數值上之疾病進展，仍會造成病人憂慮，影響日常生活。評議委員會結論認為 PFS 對 MM 病人是重要的。

### (2) 臨床治療地位與比較品

在英國，新診斷為 MM 病人會依是否適合進行幹細胞移植來決定接受何種療法。適合進行幹細胞移植者，引導治療為 bortezomib, dexamethasone 及／或 thalidomide 合併治療；不適合進行者會接受 melphalan, dexamethasone 合併治療並搭配 thalidomide 或 bortezomib。委員會注意到若第一線使用 thalidomide 之病

人，第二線會接受 bortezomib, dexamethasone 合併治療。若第一線接受 bortezomib 者，在過去第二線會接受 Rd 或再次使用 bortezomib；而此二者過去皆是透過 Cancer Drug Fund 來給付，但此部分已停止給付。因此，對於已接受過一線療法病人，評議委員會同意 bortezomib 再治療及 Rd 並非是 NICE 確立之實務上有給付之治療。評議委員會也談到 NICE 設定之目標範圍並未涵蓋任何其他對照品選項。臨床專家解釋此部分臨床路徑的確有缺口，目前是使用細胞毒性療法（如 cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone 合併治療）。綜上所述，評議委員會結論認為，已接受過 bortezomib 作為一線療法之病人在首次復發時目前可得療法是有限的。

臨床專家說明了 Rd 主要是用在已接受過第二線療法之病人，另外有少部分已接受過第三線療法且未曾用過 lenalidomide 病人會使用。評議委員會結論認為 Rd 臨床實務上已確立之使用時機為治療已接受二或三線療法之 MM 病人。此外，臨床專家說明了 panobinostat 在實務上會因與毒性副作用有關以及複雜療程而延後使用。NICE 建議 panobinostat 用於至少接受過二線療法之 MM 病人，但實務上會優先考慮使用 lenalidomide，再用 panobinostat——即病人已接受過第三線療法，panobinostat 為第四線療法；有些時候甚至會為了取代 bendamustine 保留至第四線後才使用。評議委員會結論認為，panobinostat 主要是只用在第三線治療之後，且前線治療包含了 lenalidomide。

根據 ixazomib 核准適應症，Takeda UK Ltd 進行了 ixazomib 用於已接受過第一線療法病人及已接受過第二或三線療法病人之分析。臨床專家解釋 IRd 治療順位會與 Rd 相同，即適用於已接受過第二或三線療法病人。但因對於已接受過第一線療法病人此族群而言，比較品僅有 cyclophosphamide 為基礎之療法，但缺乏此部分資料。評議委員會結論認為因為要反應 ixazomib 實務上使用情形，故應聚焦於治療已接受過第二或三線療法病人，繼而決定比較品為 Rd。

### (3) 臨床療效

TOURMALINE-MM1 試驗仍進行中，此試驗將受試者依試驗前已接受過療法數分層，分為已接受過第一線療法者及已接受過第二或三線療法者，並以第二次期中報告結果放入更新版模型中分析。在整體受試者意圖治療分析中，IRd 與 Rd 相比，在 PFS 上之效益隨著時間降低。第一次期中分析時兩者差異達統計上顯著差異，而第二次期中分析時則無。然而，評議委員會注意到對於已接受過第二或三線療法受試者而言，兩組間 PFS 中位數差異在兩次期中分析中皆達統計上顯著差異；而第二次期中報告兩組差異達 9 個月 ( $p = 0.003$ )。評議委員會結論認為以 ixazomib 治療已接受過第二或三線療法病人可改善 PFS。

在存活方面，評議委員會注意到對於已接受過第二或三線療法之病人而言，

TOURMALINE-MM1 試驗結果並未發現 IRd 有較佳整體存活中位數(hazard ratio [HR]<sup>1</sup>為 0.65，95% confidence interval [CI]<sup>m</sup>為 0.41 至 1.02)。但在中國所進行之區域性試驗後續追蹤結果則顯示了較佳 OS：ixazomib 整體存活中位數為 25.8 個月，而 Rd 組則為 11.2 個月 (HR 為 0.30，95%，CI 為 0.15 至 0.61，p = 0.0001)。臨床專家稱他們期待可以在更長時間追蹤中發現更多 ixazomib 之存活效益；但評議委員會結論認為，儘管結果是有希望的，但資料仍不成熟完整，不足以依此對整體存活效益做出可靠結論。

#### (4) Cancer Drugs Fund

Takeda Pharmaceutical Ltd 已經為 ixazomib 提出了在 Cancer Drugs Fund 範圍內之保密商業性協議。評議委員會以此協議中所提供內容所得出之遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio [ICER]) 來考量決策。

評議委員會同意收集更多資料可能可以減少 ixazomib 在存活方面之不確定性。在模型中，使用 Rd 治療之病人其預期餘命為 3.9 年，高於臨終條款標準 24 個月。基於當時對此群病人之餘命及 ixazomib 可得存活比例估計，評議委員會並未發現任何 ixazomib 可滿足臨終條款標準之可能。

評議委員會考量了下列因素，包含臨床專家表示隨著追蹤時間增加，IRd 之存活效益會顯現出來；額外 TOURMALINE-MM1 試驗資料收集可以減少臨床上不確定性；中國延長追蹤存活結果等等後，委員會相信不確定性可以由資料收集來處理，也相信經由商業性協議，在 Cancer Drugs Fund 中給付 ixazomib 於已接受過第二或三線療法病人此次族群可達到成本效益 (cost effective)。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

2018 年 5 月 10 日於 SMC 網頁[12]以 ixazomib 及 ninlaro 為關鍵字查詢，皆未獲得任何紀錄。

#### 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：

<sup>1</sup> 相對風險比

<sup>m</sup> 信賴區間

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：曾接受過至少一線療法之多發性骨髓瘤病人
Intervention	<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u> 合併治療
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 10 日，以 multiple myeloma、ixazomib 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表三。

## (2) 搜尋結果

在 PubMed 中共得到 39 筆紀錄、在 Embase 中共得到 18 筆紀錄，在 The Cochrane Library 中共得到 76 筆紀錄；共有四筆文獻符合納入標準。TOURMALINE-MM1 試驗[9]及 China Continuation 試驗[13]兩者使用相同研究設計，前者為跨國試驗，後者受試者主要族群為漢人。Dimopoulos (2018)[14] 及 Maiese (2018)[15] 兩篇皆為網絡統合分析，然而進行時間相近，差異為後者納入研究較前者多 China Continuation 試驗，而前者有分析 OS 結果。本報告將摘錄前者 PFS 及 OS 結果。

### A. TOURMALINE-MM1 試驗[9]

此試驗目的為比較 IRd 與 Rd 兩者在復發或治療無效 MM 病人間有效性及安全性差異。受試者必須為復發且／或治療無效多發性骨髓瘤病人，並接受過一至三項療法。受試者復發定義為病人曾接受過一至三項療法後復發，且對曾接受療法皆有產生反應；治療無效定義為對所有曾使用過之療法皆未產生反應，即在治療中或接受最後一劑治療後 60 天內疾病惡化；復發且治療無效定義為在接受至少一項療法後復發，且至少對一項曾接受療法未產生反應。此外，受試者 ECOG PS<sup>n</sup> 分數需在 0 至 2 分間且有適當血液學及肝功能。主要排除條件為具有 grade 1 周邊神經病變伴隨疼痛或 grade 2 以上者、在任一線療法中對 lenalidomide 或蛋白酶體抑制劑為主療法出現治療無效之病人（但初次治療無效，即對首次治療無反應之病人，符合納入條件）。

<sup>n</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，美國東岸癌症臨床合作組織日常體能狀態。分數自 0 分至 5 分，0 分代表無症狀，分數愈高者代表因腫瘤影響失能程度愈嚴重。



符合條件之受試者會依 1:1 比例分派，並依先前曾接受療法數（一項、二或三項）、先前是否接受過蛋白酶體抑制劑、疾病分期<sup>o</sup>等分層後隨機分派至 ixazomib 4 mg 組或是安慰劑組。治療會持續至疾病惡化或出現無法接受之毒性反應。主要終點指標為 PFS，關鍵次要指標為以意圖治療方式分析整體存活以及染色體 17p 有缺失之受試者之整體存活。納入受試者特徵參見附錄表四。

主要結果方面參見前段。在第二次期中報告結果方面，兩組整體存活皆未達到中位數。安全性方面結果如表六。

此試驗由 Millennium Pharmaceuticals 贊助。

表六、TOURMALINE-MM1 試驗追蹤至 23 個月時整體安全性[9]

變項	IRd (n = 361)	PRd (n= 359)
追蹤中位數 (月) <sup>†</sup>	23.3	22.9
接受療程中位數 (全距)	17 (1, 34)	15 (1, 34)
發生任何 AE 人數 (%)	355 (98)	357 (99)
發生任何 Grade 3 以上 AE 人數	267 (74)	247 (69)
發生任何 serious AE 人數 (%)	168 (47)	177 (49)
AE 導致減少任何藥品劑量人數 (%)	203 (56)	181 (50)
AE 導致停止使用任何藥品人數 (%) <sup>*</sup>	91 (25)	73 (20)
AE 導致停止療法人數 (%) <sup>§</sup>	60 (17)	50 (14)
治療期間死亡數 (%) <sup>¶</sup>	15 (4)	23 (6)
不良事件摘要 n (%)		
任何 Grade 嗜中性球低下	118 (33)	111 (31)
Grade 3 嗜中性球低下	64 (18)	63 (18)
Grade 4 嗜中性球低下	17 (5)	22 (6)
任何 Grade 血小板低下	112 (31)	57 (16)
Grade 3 血小板低下	43 (12)	19 (5)
Grade 4 血小板低下	26 (7)	22 (6)
任何 Grade 貧血	34 (9)	13 (4)
Grade 3 貧血	34 (9)	48 (13)
Grade 4 貧血	0	0

IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；AE: adverse

<sup>o</sup> International Staging System

## event

<sup>1</sup>在所有隨機分派至 IRd 之 360 名受試者中，2 名未曾接受任何研究療法；而在首次期中分析時，362 名被隨機分派至 Rd 組受試者中有 2 名因疏失接受了有限劑量之 ixazomib，因此保守起見在此改至 IRd 組；在第二次期中分析時 Rd 組有第三名受試者因疏失接受了有限劑量之 ixazomib，因此被分至 IRd 組分析安全性。

<sup>2</sup>停止接受任何試驗提供三項合併治療療法中之任一項以上治療。

<sup>3</sup>「停止療法」定義為停止整個療法中所有藥品，而且也包含了因疾病惡化而停止療法。

<sup>4</sup>治療期間死亡會記錄到接受最後一劑試驗藥品或安慰劑 30 天後。

## B. China Continuation 試驗[13]

Hou 等人依據 TOURMALINE-MM1 試驗設計，在中國地區進行華人 (Chinese) 版試驗。與 TOURMALINE-MM1 試驗設計主要差異為此試驗並未評估細胞遺傳學、未收集生活品質。此試驗收納受試者基本特徵摘要如附錄表五。

此試驗共收納 115 名受試者，隨機分派至 IRd (57 名) 或 Rd 組 (58 名)。主要試驗結果摘要如表七；安全性結果摘要如表八。

與 TOURMALINE-MM1 試驗相比，雖然 PFS 結果類似 (China Continuation 試驗 PFS HR 為 0.598，TOURMALINE-MM1 試驗 PFS HR 為 0.74)，但 China Continuation 試驗 PFS 等指標顯著較短 (PFS 在 IRd 組/Rd 組分別為 6.7/4.0 個月，TOURMALINE-MM1 試驗分別為 20.6/14.7 個月)。作者說明認為相對於全球試驗，此試驗納入之中國受試者在初診斷時疾病嚴重度<sup>P</sup>較高 (China Continuation 試驗為 37%，TOURMALINE-MM1 試驗為 22%)、自初診斷至進入研究時間較短 (China Continuation 試驗中位數為 28.7 個月，TOURMALINE-MM1 試驗為 42.8 個月)，意味著疾病進展較具侵襲性 (aggressive)；此外，中國受試者在進入試驗時不良疾病情形較高、接受造血幹細胞移植比較較低。

此試驗由 Millennium Pharmaceuticals 贊助，Millennium Pharmaceuticals 為 Takeda Pharmaceutical Company Limited 子公司。

表七、China Continuation 試驗結果摘要

項目	IRd (n = 57)	PRd (n = 58)	比較
主要療效指標：	6.7 個月	4.0 個月	HR: 0.598
PFS 中位數 (95% CI)	(4.63 至 9.53)	(2.79 至 5.52)	(95% CI 0.367 至 0.972) p = 0.035
追蹤時間中位數(月)	7.4	6.9	
次要療效指標：整體存活	n= 21	n = 36	HR: 0.419
	25.8 個月	15.8 個月	(95% CI 0.242 至 0.726) p = 0.001
追蹤時間中位數(月)	20.2	19.	

<sup>P</sup> International Staging System (國際疾病分期法)，第三期。第一期為血清中  $\beta_2$ -microglobulin 低於 3.5 mg/L 及 albumin 在 3.5 g/dL 以上；第二期為非第一期或第三期；第三期為  $\beta_2$ -microglobulin 在 5.5 mg/L 以上。期別愈高表示疾病愈嚴重。

次分組分析：接受過療法線數

接受過一線療法者	n = 25	n = 26	HR: 0.521 (95% CI
PFS 中位數 (月)	NE	19.6	0.216 至 1.258)
接受過二線療法者	n = 20	n = 24	HR: 0.386 (95% CI
PFS 中位數 (月)	19.4	10.9	0.172 至 0.869)
接受過三線療法者	n = 12	n = 8	HR: 0.336 (95% CI
PFS 中位數 (月)	NE	11.7	0.079 至 1.421)

IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PFS: progression-free survival；HR: hazard ratio；CI: confidence interval

表八、China Continuation 試驗安全性結果摘要

變項	IRd (n = 57)	Rd (n = 58)
接受療程中位數 (全距)	9 (1, 25)	6.5 (1, 25)
接受 10 個療程以上病人數 (%)	28 (49)	20 (34)
治療期間，中位天數 (全距)	272 (8, 679)	181 (16, 712)
相對劑量強度百分比，平均 (標準差) / 中位數 (全距) <sup>a</sup>		
ixazomib 或安慰劑	96.0 (8.13)/100 (67, 100)	98.7 (2.95)/100 (89, 100)
lenalidomide	89.7 (15.96)/97.1 (38, 100)	94.5 (14.87)/99.8 (53, 137)
dexamethasone	91.7 (13.52)/97.5 (50, 100)	95.2 (9.80)/98.2 (45, 100)
任何 AE 人數 (%)	57 (100)	57 (98)
任何與藥品有關 AE 人數 (%)	54 (95)	57 (98)
任何 Grade 3 以上 AE 人數 (%)	38 (67)	43 (74)
任何與藥品有關 Grade 3 以上 AE 人數 (%)	33 (58)	37 (64)
任何 serious AE 人數 (%)	19 (33)	18 (31)
任何與藥品有關 serious AE 人數 (%)	11 (19)	7 (12)
AE 導致減少任何藥品劑量人數 (%)	12 (21)	11 (19)
AE 導致停止使用任何藥品人數 (%) <sup>b</sup>	8 (14)	8 (14)

AE 導致停止療法人數 (%)	5 (9)	6 (10)
治療期間死亡數 (%) <sup>c</sup>	15 (4)	23 (6)

IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；AE: adverse event

<sup>a</sup>相對劑量 (dose) 強度定義為在所有治療療程中，總使用劑量除以總處方劑量，以百分比表示

<sup>b</sup>大於 1 名受試者發生之 AE：IRd 組有 3 名受試者發生骨溶解 (osteolysis)、2 名發生肺炎；PRd 組有 2 名受試者發生肺部感染 (lung infection)。

<sup>c</sup>定義為在給任何試驗用藥後 30 天內或在治療中發生之死亡

### C. Dimopoulos et al. (2018)[14]

- a. 研究目的：此研究目的為比較以免疫調節劑為主之組合療法用於治療復發或治療無效 MM。
- b. 研究設計：系統性文獻回顧暨網絡統合分析。
- c. 文獻納入條件摘要：目標病人群主診斷為復發或治療無效 MM 診斷；研究必須要比較 2 項以上被認為是復發或治療無效 MM 有關療法，且已核准用於復發或治療無效 MM，或已經送審中，或已是常規治療；結果有回報 PFS、OS、整體反應率 (overall response rate [ORR])；研究設計須為第二期或第三期 RCTs；文獻被收錄至資料庫時間點自 1995 年起，而研討會資料時間界於 2013 至 2016 年之間。
- d. 文獻排除條件摘要：研究目的為探討干擾素- $\alpha$  有效性、有為了進行造血幹細胞移植而使用化學治療等。
- e. 搜尋範圍：MEDLINE、Embase 及 The Cochrane Library。
- f. 主要分析指標：以 HR 呈現之 OS 及 PFS 及以 odds ratios (ORs) 呈現之 overall response。
- g. 分析方法：利用 OpenBUGS 軟體進行貝氏建模。但由於每項治療比較配對都只有一項研究導致之網絡限制，只能使用固定效應模式 (fixed-effects model) 分析；各效應亦無法檢定統計上異質性 (heterogeneity) 或不一致性 (inconsistency)。
- h. 納入研究：NMA 部分共納入八項研究，其中四項因受試者先前曾接受過療法數顯著較多 (主要為接受過至少二線以上) 及 NMA 主要分析中納入了四項試驗，包含 ASPIRE 試驗、ELOQUENT-2 試驗、POLLUX 試驗、TOURMALINE-MM1 試驗；共有 daratumumab, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (DRd)、carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (KRd)、ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (IRd<sup>q</sup>)、elotuzumab,

<sup>q</sup> 原文縮寫為 NRd，本報告為求前後文一致性改以 IRd 表示

lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (ERd)、lenalidomide, dexamethasone 合併治療 (Rd) 等五項療法介入。

- i. 分析結果：PFS HR 比較結果如表九。DRd 與 IRd 相比 HR 為 0.50 (95% credible interval 為 0.33, 0.74)，顯示在 PFS 部分，DRd 統計上顯著較 IRd 佳；而 KRd 及 ERd 與 IRd 相比則未有統計上顯著差異。在 OS 部分，IRd 與其他各介入相比皆未達統計上顯著差異；然而在點估計方面 HR 皆偏向 DRd、KRd、ERd 等較佳（如表十）。
- j. 研究限制：作者自陳研究限制包含各介入比較組合只有納入一項研究、KRd 及 IRd 兩介入之試驗皆有納入經蛋白酶體抑制劑治療無效病人、OS 會受到疾病惡化後後續治療之影響。
- k. 贊助：Janssen。

表九、Dimopoulos 2018 PFS NMA 結果摘錄；各格中數據為左上介入比上右下介入。格中數據為 hazard ratio (95% credible interval)。

DRd				
<b>0.54 (0.37, 0.80)</b>	KRd			
<b>0.54 (0.37, 0.78)</b>	1.02 (0.77, 1.33)	ERd		
<b>0.50 (0.33, 0.74)</b>	0.93 (0.69, 1.26)	0.92 (0.68, 1.25)	IRd	
<b>0.37 (0.27, 0.51)</b>	<b>0.69 (0.57, 0.83)</b>	<b>0.68 (0.56, 0.83)</b>	<b>0.74 (0.59, 0.94)</b>	Rd

粗體表示統計上達顯著差異  
 DRd: daratumumab, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、KRd: carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、ERd: elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、Rd: lenalidomide, dexamethasone 合併治療

表十、Dimopoulos 2018 OS NMA 結果摘錄；各格中數據為左上介入比上右下介入。格中數據為 hazard ratio (95% credible interval)。

DRd				
0.80 (0.50, 1.28)	KRd			
0.82 (0.51, 1.30)	1.03 (0.74, 1.42)	ERd		
0.70 (0.42, 1.15)	0.87 (0.60, 1.27)	0.85 (0.58, 1.25)	IRd	
<b>0.63 (0.42, 0.95)</b>	<b>0.79 (0.63, 0.99)</b>	<b>0.77 (0.61, 0.97)</b>	0.90 (0.67, 1.22)	Rd

DRd: daratumumab, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、KRd: carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、ERd: elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone 合併治療、Rd: lenalidomide, dexamethasone 合併治療

### (3) 電子資料庫相關文獻小結

由 ixazomib 第三期樞紐試驗以及中國地區擴增試驗而言，IRd 與 Rd 相比確實可延長主要試驗終點 PFS，然而兩研究中兩組中位數差異程度有所不同。此部分可能因兩研究納入受試者疾病進展速度、嚴重度、是否曾接受幹細胞移植等特

徵比例有差異導致。NMA 之 PFS 結果中，與 Rd 相比，IRd 達統計上顯著差異，優於 Rd；IRd 遜於 DRd 且達統計上顯著差異；與 ERd 及 KRd 相比則未達到統計上顯著差異。

#### (五) 建議者提供資料

建議者提供資料包含 ixazomib 相關文獻及療效參考品相關文獻。本報告僅對 ixazomib 相關文獻整理（如表十一）。其中兩項 RCTs[9, 13]已於三之（四）之 2 之(2)中詳述，此處不再贅述。RCT 次分組分析[16]並不符合本報告目標族群，此處亦不詳述。

表十一、建議者提供資料整理

文獻標題	文獻類型
Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.[9]	RCT
Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients.[16]	RCT 次分組分析
Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study.[13]	RCT

### 四、療效評估結論

#### (一) 療效參考品

根據目前 NCCN MM 指引[5]，MM 在首次治療後復發之治療首選包含 DRd, daratumumab, bortezomib, dexamethasone 合併治療、VRd, KRd, IRd, ERd 等組合。然而 ESMO 指引[6]則以首次引導療法區分，首次引導治療使用 bortezomib 為主之療法後可接受 Rd, DRd, KRd, IRd, ERd 等，與我國健保第一線給付 bortezomib 情境較為相似。我國目前健保給付規定 lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之 MM 病人。考量 IRd 治療地位及我國現行健保給付規定，Rd 較為適當之療效參考品。

#### (二) 主要醫療科技評估組織

pCODR 不建議給付 ixazomib 與 lenalidomide, dexamethasone 併用於治療 MM，但 pCODR 評估病人對象為已接受過至少一項治療且具有高細胞遺傳學上

風險，或是已接受過至少兩項治療者；而本案建議者申請之給付對象同許可適應症，即接受過至少一種治療失敗之 MM 患者。依 Takeda Pharmaceutical Company Limited 所提供之資料而言，pCODR 認為隨著追蹤時間增加，PFS 效益可能會隨之減少。此外，pCODR 認為 Takeda Pharmaceutical Company Limited 提供說明申請目標族群之證據為試驗之次族群分析，且未進行多重比較校正，檢定力存疑。

NICE 建議於 Cancer Drugs Fund 範圍內給付 ixazomib 給已使用第二線或三線治療過後之病人。Takeda 必須遵照已同意之藥品給付協議內容提供 ixazomib。此給付範圍亦與本案申請對象略有不同。NICE 認為證據支持 IRd 在已接受第二或三線治療後之病人中，相對於 Rd 可改善 PFS；雖然在整體存活部分尚待更多證據說明，但以初步結果而言仍有希望。NICE 認為需要更多資料來處理臨床療效上之不確定性，且收集更多資料後應可減少不確定性。

### （三）電子資料庫相關文獻

本報告共納入二項 RCTs，一項為 TOURMALINE-MM1 試驗，另一項為 TOURMALINE-MM1 China Continuation 試驗。前者為 ixazomib 之樞紐試驗，pCODR 及 NICE 主要皆援引此試驗數據討論；後者為沿用前者研究設計，去除少部分於中國無法進行項目之臨床試驗。二試驗主要比較 IRd 與 Rd 之間治療復發或治療失敗或復發且治療失敗等 MM 病人之 PFS，且皆有達到統計上顯著差異。IRd 與 Rd 相比改善之 hazard ratio 比例在二試驗中並未有太大差異，但整體而言 TOURMALINE-MM1 試驗之 PFS 中位數顯著較 China Continuation 試驗長。此部分可能是由於中國試驗納入受試者疾病嚴重程度較重以及接受過幹細胞移植治療比例較少緣故。在 TOURMALINE-MM1 試驗中，雖然初步期中分析結果中 IRd 組之 PFS 確實較 Rd 組佳，然而次要指標整體存活仍有待研究追蹤；China Continuation 試驗 OS 則有統計上顯著改善。

間接比較部分，Dimopoulos et al. (2018) 在主要結果指標 PFS 分析結果顯示，IRd 優於 Rd，遜於 DRd；與 ERd 及 KRd 相比無統計上顯著差異。

### （四）醫療倫理

NICE 評議委員會發現在分析模型中，接受過 2 或 3 線療法之病人使用 Rd 療法其預期餘命為 3.9 年，認為 ixazomib 不符合 NICE 其臨終條款標準（小於 24 個月）。

## 五、 經濟評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未提供國內藥物經濟學研究。

### (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)	於 2017 年 6 月公告一份經濟評估報告 (economic guidance report)。
PBAC (澳洲)	至 2018 年 5 月 2 日止，查無相關醫藥科技評估報告。
NICE (英國)	於 2018 年 2 月公告一份醫藥科技評估報告 (TA505)。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)：至 2018 年 5 月 2 日止，查無相關醫藥科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果，查獲 4 篇與本案相關的經濟評估文獻。
建議者提供之資料	建議者提供篇其他相關成本效益分析資料。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 以下簡稱 CADTH) / 加拿大腫瘤藥物共同評議組織 pan-Canadian Oncology Drug Review, 以下簡稱 pCODR) 於 2017 年 6 月公告一份 Ninlaro<sup>®</sup> (Ixazomib) 用於多發性骨髓瘤的經濟指引報告 (economic guidance report) [17]。

建議者送交一份成本效用 (cost-utility analysis) 及成本效果分析 (cost-effectiveness analysis)，比較 ixazomib 併用 lenalidomide 和 dexamethasone



(以下簡稱 ILd) 與 lenalidomide 併用 dexamethasone (以下簡稱 Ld) 用於曾經接受過至少一線治療且具高風險的細胞遺傳異常 (cytogenetic abnormality), 或曾經接受過至少兩線治療的多發性骨髓瘤患者。建議者送審模型採用分段存活模型 (partitioned-survival model), 模型包含三種健康狀態: 疾病惡化前 (pre-progression)、疾病惡化後 (post-progression) 及死亡, 評估觀點為政府觀點, 評估期間設為終生 (20 年)。

pCODR 臨床指引小組 (clinical guidance panel, 以下簡稱 CGP) 認為建議者選擇的比較品恰當, 但 carfilzomib 併用 lenalidomide 和 dexamethasone (以下簡稱 CLd) 亦為合適比較品, 惟目前缺乏直接比較證據。建議者在送審資料中, 曾以間接比較處理 CLd 這組比較品, 卻未在模型中使用間接比較結果。

pCODR 經濟指引小組 (economic guidance panel, 以下簡稱 EGP) 認為模型的表面效度 (face validity) 具有爭議, 由於幾項預期調整後會影響結果的參數 (如: 藥品劑量), 並未於模型中發揮其應有功能。EGP 要求建議者提出可證明表面效度的說明, 建議者回覆尚未完全解決模型效度的疑慮。CGP 認為 CLd 亦為合適比較品, carfilzomib 高資源耗用的特性, 使得併用 carfilzomib 更為昂貴, 然而間接比較結果具有不確定性, 故 EGP 未重新分析以比較 CLd 與 ILd 的分析結果。儘管不考慮間接比較結果的限制, EGP 發現送審模型無更改比較品的功能, 這點亦反映出此模型具有表面效度的疑慮。

目前提出的經濟模型並非根據 TOURAMLIN-MM1 試驗的治療意向族群 (intention-to-treat population), 而是曾經接受過至少一線治療且具高風險的細胞遺傳異常, 及曾經接受過至少兩線治療的多發性骨髓瘤患者兩個次族群。然而, 兩個次族群在試驗中皆不具足夠檢力以顯示結果差異, 且兩個次族群中約有 20% 病人重疊, 同時符合高風險的細胞遺傳異常及曾接受兩線以上治療等兩項條件, 故以次族群分組的療效參數須調整校正。此外, 除了療效參數是根據次族群結果, 其他參數 (例如: 效用參數) 則是根據治療意向族群, 次族群和治療意向族群結果的差異尚不明確。

EGP 估算結果顯示曾經接受過至少一線治療且具高風險的細胞遺傳異常次族群的遞增成本效果比值 (ICER) 介於 238,718 加幣/經健康生活品質校正生命年 (QALY) 至 918,518 加幣/QALY, 影響遞增成本的敏感因子為疾病無惡化存活期 (PFS) 及整體存活期 (OS), 所有影響疾病惡化或用藥時間的參數都會影響遞增成本估算, 遞增療效則受評估期間和整體存活期影響。曾經接受過至少兩線治療次族群的遞增成本效果比值 (ICER) 介於 464,746 加幣/QALY 至 1,751,236 加幣/QALY, 兩次族群的敏感參數相同。

基於上述次族群與表面效度的限制, 該報告認為無法得出 ILd 與 Ld 相比,

對於兩次族群是符合成本效益（cost-effectiveness）的結論。

## 2. PBAC（澳洲）

至 2018 年 5 月 2 日止，查無相關醫藥科技評估報告。

## 3. NICE（英國）

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）於 2018 年 2 月公告一份 Ninlaro<sup>®</sup>（Ixazomib）與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用用於復發或難治性多發性骨髓瘤的醫療科技評估報告（TA505）[18]。

Ixazomib 於英國核准適應症為與 lenalidomide 和 dexamethasone 合併治療多發性骨髓瘤；其中病人必須已接受至少一線療法。NICE 認為 ixazomib 可能只會用於已接受過第二線或第三線治療的病人，此族群現行治療為 lenalidomide 和 dexamethasone，委員會認為模型以第二線或第三線治療的資料做比較是為恰當。在廠商送審資料中，廠商以 gamma 曲線外推試驗 TMM1 中的疾病無惡化存活期（PFS）資料，以 Weibull 曲線外推整體存活期(OS)，以指數曲線外推 time-on-treatment 資料。證據評估小組（ERG）認為上述推估方式可能計算出與臨床結果相差甚遠的數據，委員會認為較折衷的方式是以 Weibull 曲線外推 PFS、OS 及 time-on-treatment 三項指標。廠商於送審模型中，假設停止治療後存活效益仍會持續，直至病人死亡，其中 ILd 組餘命為 5.5 年、Ld 組餘命為 3.9 年。委員會認為目前臨床試驗僅追蹤至 23 個月，缺乏相關證據證明長期的存活效益是否持續至終生，但委員會接受在缺乏相關證據的情況下，以此假設做為決策模型的基礎方案分析。委員會注意到廠商提出之效用值估計，高於英國同年齡層的標準，也高於過去評議多發性骨髓瘤疾病時參採的數據，然而廠商解釋效用值資料來自於臨床試驗，委員會認為效用參數可能有疑慮，但在沒有其他更合適的數據的情況下，可接受以此參數估計值進行分析。廠商模型假設 66%病人在疾病惡化後，繼續接受進一步治療，ERG 認為即便在試驗中 ILd 組病人比 Ld 組病人於停止治療後多存活 26 週，兩組在疾病惡化後的總治療花費應無差異，委員會認為 ILd 組疾病惡化後的治療花費有低估之虞。

在 NICE 癌症藥品基金（Cancer Drugs Fund）評議過程與方法中，提到須符合治療可延長預期壽命短之條件，其中預期壽命短的定義，通常為小於 24 個月。委員會注意到模型模擬結果顯示，第二或第三線接受 Ld 治療的病人整體存活期可達 3.9 年，故不符合預期壽命短之條件。委員會同意 ixazomib 具有增進整體存活的潛力，但模型結果顯示的存活效益多為外推數據，超出試驗追蹤時間，一篇中國的後續（follow-up）研究因為研究樣本小且非英國族群，亦被認為不足以提供穩健的證據證明本品符合可延長餘命的條件。廠商提出將 ixazomib 納入 Cancer

Drugs Fund 的申請，並提出在 Cancer Drugs Fund 架構下的商業機密性准入協議 (commercial access agreement)。委員會同意以此協議內容所得出之遞增成本效果比值 (ICER) 做為決策參考，相較於 Ld 組 ILd 組的 ICER 值為£31,691/QALY，專家委員認為在此協議下本品用於已接受過第二、第三線病人可能是符合成本效益的。另外，病人意見表示歡迎口服劑型的治療選項，委員會同意口服藥品對年老衰弱，不便至醫院接受注射、輸注的病人而言，是具有正面效益的，惟本品主要參考品 Ld 也是口服治療方案。

最終 NICE 同意在商業機密性准入協議的條件下，將本品納入 Cancer Drugs Fund，作為已接受過第二、第三線治療的多發性骨髓瘤病人的治療選項。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭)

至 2018 年 5 月 2 日止，查無相關醫藥科技評估報告。

##### 1. 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：

<b>Population</b>	納入條件：multiple myeloma 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	Ixazomib (Ninlaro <sup>®</sup> )
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 4 日，以 Ixazomib、Ninlaro<sup>®</sup> 和 multiple myeloma 做為關鍵

字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表六。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，共查獲 4 則與相關之經濟評估研究，其中一篇為研討會論文摘要，一篇為美國觀點的成本效果評估，一篇為美國觀點的價值評估，及一篇回顧 NICE 單一科技評價的文章，相關內容摘要如下：

第一篇為研討會論文摘要[19]，比較 carflzomib (CAR)、ixazomib (IXA)、elotuzumab (ELO) 或 daratumumab (DAR) 合併 lenalidomide 和 dexamethasone (LEN+DEX) 與 LEN+DEX 對復發性或頑固性多發性骨髓瘤的相對療效和成本效果與效用。相對療效部分，以網絡統合分析 (network meta-analysis) 和 Bucher 法估計疾病無惡化存活期 (PFS) 間接相對療效，成本效果與效用部分，以疾病無惡化 (progression-free) 和疾病惡化或死亡 (progressed or death) 兩健康狀態之馬可夫模型模擬，成本輸入參數包括化療費用、藥事服務、不良事件相關成本及疾病相關檢測費用，效用參數包括各健康狀態之效用值及發生不良事件之負效用值 (disutilities)。分析結果顯示，DAR+LEN+DEX 相對療效優於其他三合一治療方案，選擇以指數分布描述 PFS 資料，發現 4 種三合一治療方案相較於 LEN+DEX 雖成本增加，但也獲得額外的 PFS 生命年 (life year, LY) 及生活品質校正年 (QALY) 增加，其中 DAR+LEN+DEX 是 4 種三合一治療方案中，成本效果與效用最佳的治療選項。

第二篇為美國健康照護系統觀點的成本效果評估[20]，比較 carflzomib (CFZ)、elotuzumab (ELO)、ixazomib (IX)、daratumumab (DAR) 或 panobinostat (PAN) 合併 lenalidomide 和 dexamethasone (LEN+DEX) 或 bortezomib (BOR) 和 dexamethasone (BOR+DEX) 用於復發性或頑固性多發性骨髓瘤第二線和/或第三線治療的成本效果。模型納入成本參數包括藥費、藥事服務、檢測、不良事件及疾病惡化相關成本，效用參數參考公開資料及廠商提供資料 (若無法取得公開發表資料)。分析結果顯示，含 DAR 的治療選項具有最佳的生命年和生活品質校正年表現，其中 DAR+BOR+DEX 組 (用於第二線) 及 PAN+BOR+DEX (用於第三線) 是最具成本效益的治療選項，其遞增成本效益比值 (ICER) 分別為 50,700 美元和費用節省，然而 PAN+BOR+DEX 具有毒性疑慮，故應用性較具爭議。機率敏感度分析結果顯示，當願付閾值訂於 150,000 美元每生活品質校正年，DAR+BOR+DEX 及 PAN+BOR+DEX 分別有 89% 和 87% 的機率為具成本效益。

第三篇為美國觀點[21]，探討 carflzomib (CFZ)、elotuzumab (ELO) 和 ixazomib (IX) 在價值架構 (value-based framework) 下的價值評估，並根據臨床試驗選擇常見的 LEN+DEX 作為比較品，評估各項治療選項用於復發性或頑固性多發性

骨髓瘤（以下簡稱 RRMS）第二線和第三線治療之價值。根據美國臨床腫瘤學會（American Society of Clinical Oncology, 以下簡稱 ASCO）2016 年的價值架構，評估項目包括臨床效益、毒性及加分項目（過去視為健康效益），以及藥品批發價格。另參考美國國家綜合癌症網絡(National Comprehensive Cancer Network, 以下簡稱 NCCN) 及臨床經濟證據回顧中心（the Institute for Clinical and Economic Review, 以下簡稱 ICER）2016 年發表 RRMS 治療報告之相關證據。評估結果顯示，上述三項藥品其中 CFZ+LEN+DEX 是最具價值的選項，在 ASCO 和 ICER 的價值架構下，建議價值排序為 CFZ+LEN+DEX 價值大於 ELO+LEN+DEX，ELO+LEN+DEX 價值大於 IX+LEN+DEX，而 NCCN 價值架構則建議 LEN+DEX 價值大於 CFZ+LEN+DEX，CFZ+LEN+DEX 大於 IX+LEN+DEX，IX+LEN+DEX 大於 ELO+LEN+DEX。本研究目的是以 RRMS 治療選項作為價值架構評估測試，僅提供一種治療選項的決策共識，各價值架構仍具有方法學的限制，真實世界的應用性有待進一步發展。

第四篇為回顧 NICE 證據回顧小組（ERG）進行單一科技評價（single technology appraisal）的文章[22]，內容提到 Ixazomib 在英國核准適應症為與 lenalidomide 和 dexamethasone 併用於治療多發性骨髓瘤，其中病人必須已接受至少一線療法。EMA 核准此適應症是基於 ILd 比上 Ld 在疾病無惡化存活上有正面結果，然而在整體存活期方面，尚無足夠證據顯示具有臨床意義的結果。由網絡統合分析得出的結果數據，不可能實際出現在臨床上，故統合分析的資料尚須接受全面性地檢視。最終 NICE 同意在商業機密性准入協議的條件下，將本品納入 Cancer Drug Fund，作為已接受過第二、第三線治療的多發性骨髓瘤病人的治療選項。

#### (1) 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究資料同上述第一、二篇研究內容摘要，另兩篇研討會摘要[23, 24]提及多發性骨髓瘤口服劑型，具有降低生產力成本及給藥成本的潛力，然而研究主要結果並非針對本案藥品，本報告認為毋須贅述。

## 六、 疾病負擔與財務影響

### (一) 核價參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2018[8]編碼為 L01XX50，屬「L01X OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS」，「L01XX Other antineoplastic agents」類，同屬同類具相關適應症，且已納入健保給付的品項有 L01XX32 (bortezomib)。建議者申請新增本品於健保已給付之二合一療法 lenalidomide 合併 dexamethasone (Rd) 成為三合一療法 (IRd)，並建議參考 Rd 之給付規定，每人最多給付 18 個療程，須事前申請，每 4 個療程申請一次。考量 lenalidomide 與上述同分類藥品

bortezomib 臨床地位不同，本報告認為本品無合適之核價參考品。

## (二) 疾病負擔

依據 2011 至 2015 年之癌症登記年報[25-29]，顯示我國之多發性骨髓瘤（漿細胞瘤，ICD-10 C90）初診斷患者人數逐年增加，由 2011 年 518 人增加至 2015 年 604 人。2015 年，漿細胞瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.57%，當年因漿細胞瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 0.76%。2015 年新發個案中，年齡標準化發生率男性為每 10 萬人口 1.86，女性為每 10 萬人口 1.51，年齡標準化死亡率則為男性每 10 萬人口 1.19，女性每 10 萬人口 0.73（係使用 2000 年世界標準化人口為標準人口）。2015 年初診斷病人中，首次療程以類固醇治療者最多，占 75.33%，其次為標靶治療占 72.35%，免疫治療占 66.06%，化學治療占 49.50%，18.05% 初診斷病人接受骨髓/幹細胞移植或內分泌治療，僅 8.44% 初診斷病人未申報有治療紀錄。

## (三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，本品之臨床使用定位屬於新增關係，若依建議者建議給付條件收載本品，預期將新增適合接受 Ixazomib 合併 lenalidomide 和 dexamethasone（以下簡稱 IRd）治療的復發或難治性多發性骨髓瘤病人（以下簡稱 RRMM），與原情境病人僅接受 lenalidomide 和 dexamethasone（以下簡稱 Rd）治療相比，估計本品納入健保後之第一年至第五年，年度藥費約為 3,800 萬元至 1.8 億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者建議新增本品於健保已給付之 Rd 成為 IRd，並建議參考 Rd 之給付規定，每人最多給付 18 個療程，須事前申請，每 4 個療程申請一次。建議者預期將新增適合接受 IRd 治療的 RRMM 病人，財務影響分析主要與原情境 RRMM 病人僅接受 Rd 治療相比較。
2. 目標族群估算：建議者根據 2003 至 2015 年癌登年報資料，並以算術平均成長率 5.03%，預估 2019 至 2023 年多發性骨髓瘤新診斷病人數，由第一年約 630 人至第五年約 900 人。建議者以扣除 2014 年、2015 年癌登報告中未有治療紀錄者，並假設大於等於 65 歲的病人不適合接受移植治療，作為新診斷病人接受第一線治療估算參數，再根據第一線治療臨床試驗的結果，推估會接受第二線治療的病人比例，故建議者假設本案目標族群為大於或等於 65 歲新診斷接受第一線治療後於第一、二或三年疾病惡化而轉至第二線的人數，由第一年約 270 人至第五年約 330 人。
3. 可能使用本品病人數：建議者認為國內目前第二線合併治療方案包括：(1) Rd，(2) bortezomib+thalidomide+dexamethasone（以下簡稱 VTd），(3)

melfhalan+prednisone+thalidomide (以下簡稱 MPT)。建議者根據公司內部資料蒐集，推估第二線治療之市場佔有率，假設預估五年度各治療方案市佔率維持相同比例，且新增本品之後不影響 VTd 和 MPT 之市佔率，IRd 僅取代部分 Rd 市場，市佔率由第一年 8% 成長至第五年 25%。

4. 每位病人預期使用藥費：本品搭配 Rd 之標準劑量為每療程 28 天，於療程第 1、8 及 15 天每日口服 4mg，lenalidomide 於療程第 1 至 21 天每日口服 25mg，dexamethasone 於療程第 1、8、15 及 22 天每日口服 40mg。本品有 4mg、3mg 及 2.3mg 三種劑量，仿單建議起始劑量為 4mg，治療過程視病人耐受度調整劑量，建議者建議三種劑量單價相同。建議者根據仿單標準劑量與投予方式計算，假設病人一年內接受完整療程，每人年度藥費如下表列。

治療方案	藥品	每療程週數 (週)	一年總療程數 (次)	年度藥費 (元)
IRd	Ixazomib	4	13	約 330 萬
	Lenalidomide			
	Dexamethasone			
Rd	Lenalidomide	4	13	約 150 萬
	Dexamethasone			
VTd	Bortezomib	6	8	約 200 萬
	Thalidomide			
	Dexamethasone			
MPT	Melfhalan	6	8.67	約 37 萬
	Prednisone			
	Thalidomide			

5. 其他醫療成本：建議者將注射費、藥事費、門診費及檢測費納入計算，其中項目包含一般門診診察費(項目代碼 00156A, 支付點數 260)、門診藥事服務費(項目代碼 05208D, 支付點數 24)、全套血液檢查-I(項目代碼 08011C, 支付點數 200)、尿生化檢查(項目代碼 06013C, 支付點數 75)、鈣(項目代碼 09011C, 支付點數 40)、血中尿素氮(項目代碼 09002C, 支付點數 40)、血肌酸酐(項目代碼 09015C, 支付點數 40)、 $\beta_2$  微球蛋白(項目代碼 33085B, 支付點數 300)、蛋白電泳分析(項目代碼 09065, 支付點數 300)、免疫電泳分析(項目代碼 12103B, 支付點數 900)、免疫球蛋白  $\kappa/\lambda$ (項目代碼 12160B, 支付點數 900)、尿液免疫球蛋白免疫電泳(項目代碼 12158B, 支付點數 900)、本周氏蛋白試驗(項目代碼 06010C, 支付點數 25)、靜脈血管內化學藥物注射一小時內(項目代碼 37038B, 支付點數 1,031)、靜脈血管內化學藥物注射八小時以上(項目代碼 37041B, 支付點數 2,411)、住院會診費(項目代碼 02005B, 支付點數 367)、一般病床住院診察費(天)(項目代碼 02007A, 支付點數 333)、住院藥事服務費(天)-非單一劑量處方(項目代碼 05214A, 支付點數 35)及經濟病床(床/天)-病房費(項目代碼 03006A, 支付點數 271)，建議者假設第二線各項合併治療方案之其他醫療成本如下

表列。

治療方案	單次注射費 (元)	單週門診、 藥事及 檢測費 (元)	每療程週 數(週)	一年總療 程數 (次)	其他醫療 費用 (元)
IRd	無	813.59	4	13	42,307
Rd	無	813.59	4	13	42,307
VTd	361	813.59	6	8	56,380
MPT	無	813.59	6	8.67	42,323

6. 基於上述假設，建議者估計本品納入健保給付後第一年至第五年，基礎方案分析使用本品人數第一年約 20 人至第五年約 80 人，第一線及第二線總年度藥費，由第一年約 11 億元至第五年約 16 億元，第一線及第二線總年度醫療費用，由第一年約 11 億元至第五年約 16 億元，扣除原情境藥費及其他醫療費用，本品對第一線之藥費無影響，第二線藥費之財務影響，由第一年約 3,800 萬元至第五年約 1.8 億元，而第二線總額影響亦與藥費影響接近。
7. 敏感度分析：
  - (1) 敏感度分析一：建議者調整原情境第二線 Rd 及 MPT 的市佔率（Rd 市佔率降低 10%），結果顯示財務影響與基礎方案分析無差異。
  - (2) 敏感度分析二：建議者假設病人於治療第二年無疾病惡化，且使用完整兩年療程，則藥費影響，由第一年約 3,800 萬元至第五年約 2 億元。
  - (3) 敏感度分析三：建議者根據臨床專家建議，假設所有第二線治療均接受 9 個療程，則藥費影響，由第一年約 2,600 萬元至第五年約 1.6 億元。
  - (4) 敏感度分析四：建議者將本品市佔率調整±5%，則藥費影響，高推估由第一年約 4,500 萬元至第五年約 2.2 億元，低推估由第一年約 3,000 萬元至第五年約 1.5 億元。
  - (5) 敏感度分析五：建議者調整 VTd 方案中 bortezomib 總療程支數，結果顯示財務影響與基礎方案分析無差異。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 臨床使用定位：依建議者申請給付條件，與 Rd 併用，每人最多給付 18 個療程，須事前申請，每 4 個療程申請一次，本品屬第二線 Rd 治療新增用藥。
2. 建議者提供之財務影響分析架構大致合理，惟本品臨床地位主要在第二線，未對第一線使用人數與藥費造成影響，且依建議者假設本品納入給付後，除 Rd 治療，其他各治療方案市佔率持平，本品僅影響原接受 Rd 治療者，本報告認為毋須贅述其他治療地位不同者，以下本報告將針對相關參數進行討論與調整。
3. 目標族群估算：



- (1) 本報告經諮詢臨床專家，並參考國內臨床專家發表之相關治療流程[30]，認為不論是否適合移植，lenalidomide 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之復發多發性骨髓瘤病人。本報告依據 2011 至 2015 年之癌症登記年報[25-29]，多發性骨髓瘤（漿細胞瘤，ICD-10 C90）初診斷患者人數 2011 年 518 人增加至 2015 年 604 人，以複合成長率推估未來五年之新發病人數，並根據國內文獻[3]及專家意見，以多發性骨髓瘤病人接受第一線治療約有 46% 未達反應個案會接受第二線治療，又以目前須接受第二線治療之病人約有 70% 會接受 lenalidomide 治療進行人數推估。
- (2) 本報告另考量以癌症年報新發病人，推算至第二線人數，可能未包含所有使用 lenalidomide 與 dexamethasone 先前已接受至少一種治療失敗之復發多發性骨髓瘤病人，故輔以健保署提供健保資料庫 2013 年至 2017 年多發性骨髓瘤病人申報使用 lenalidomide 之申報醫令人數作為敏感度分析估算參考。

#### 4. 可能使用本品人數：

- (1) 參考臨床專家意見，認為原情境下接受 Rd 治療的病人極可能全數轉換使用三合一治療，然而目前尚無其他相近治療地位之藥品已獲得健保收載。考慮給付初期的市場鋪貨，假設未來第一年約 25% 接受 Rd 治療病人使用 IRd，第二年起約全數使用 IRd 治療，而本品給付前已接受 Rd 治療者不會於中途新增使用本品。以癌症年報為估算基礎之基礎方案分析，推估本品納入給付後第一年約 60 人至第五年約 260 人可能使用本品。
- (2) 參考 lenalidomide 醫令申報人數進行之敏感度分析，推估本品納入給付後第一年約 70 人至第五年約 340 人可能使用本品。

#### 5. 藥費及其他相關醫療費用：

- (1) 每人每年新增藥費：本品依建議者建議給付價，並假設依建議者建議給付規定，須經事前審查核准後使用，每位病人限給付 18 個療程，每 4 個療程申請一次，疾病若發生惡化情形應即停止使用，參考本品樞紐試驗[9]之疾病無惡化存活比例，進行本品年度藥費估算。
- (2) 其他相關醫療費用：建議者提出之費用估算大致合理，惟本案財務影響主要來自 IRd 與 Rd 治療方案之費用差，整體而言 IRd 應不會造成其他相關醫療費用增加或減少。

綜合上述，經本報告調整部分參數後預估，本品納入健保給付後，基礎方案分析結果，由第一年約 60 人至第五年約 260 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 8,400 萬元至第五年約 5.3 億元，敏感度分析結果，由第一年約 70 人至第五年約 340 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 1.1 億元至第五年約 6.8 億元。

## 七、 經濟評估結論

1. 回顧加拿大 CADTH (pCODR)、澳洲 PBAC、英國 NICE 與蘇格蘭 SMC，僅加拿大 CADTH 與英國 NICE 有相關評估報告。pCODR 認為廠商申請資料之次族群與表面效度具有限制，無法得出 ILd 與 Ld 相比是符合成本效益的結論，故不建議給付。NICE 則同意在商業機密性准入協議的條件下，將本品納入 Cancer Drugs Fund，作為已接受過第二、第三線治療的多發性骨髓瘤病人的治療選項。
2. 電子資料庫相關文獻搜尋，共查獲 4 則與本案相關之經濟評估研究，內容摘要詳見電子資料庫相關文獻章節。
3. 本品同分類藥品 bortezomib 臨床地位不同，本報告認為無合適之核價參考品。
4. 建議者提供之財務影響分析架構大致合理，惟本品臨床地位主要在第二線，未對第一線使用人數與藥費造成影響，且依建議者假設本品納入給付後，除 Rd 治療，其他各治療方案市佔率持平，本品僅影響原接受 Rd 治療者，本報告認為毋須贅述其他治療地位不同者。參考臨床專家意見調高市佔率後預估，本品納入健保給付後，基礎方案分析結果，由第一年約 60 人至第五年約 260 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 8,400 萬元至第五年約 5.3 億元，敏感度分析結果，由第一年約 70 人至第五年約 340 人可能使用本品，新增年度藥費由第一年約 1.1 億元至第五年約 6.8 億元。

## 參考資料

1. Rajkumar SV. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis-of-multiple-myeloma>. Published 2018. Accessed on May 4, 2018.
2. 國民健康署 第三科癌症診療及照護. 104 年癌症登記年報. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Published 2017. Accessed on February 6, 2018.
3. 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. 台北市: 國立臺灣大學; 2006.
4. Rajkumar SV. Overview of the management of multiple myeloma. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-multiple-myeloma>. Published 2018. Accessed on May 4, 2018.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma Version 4.2018. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Published 2018. Accessed on April 26, 2018.
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4): iv52-iv61.
7. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed on May 7, 2018.
8. WHOCC - ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX50](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX50). Published 2018. Accessed on May 7, 2018.
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1621-1634.
10. pCODR Expert Review Committee. Final Recommendation for ixazomib (Ninlaro) for Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ixazomib\\_ninlaro\\_mm\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ixazomib_ninlaro_mm_fn_rec.pdf). Published 2017. Accessed on May 8, 2018.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance. National Institute for Health and Care

Excellence.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/resources/ixazomib-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606721221573>. Published 2018. Accessed on May 9, 2018.

12. SMC | Scottish Medicine Consortium. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk>. Published 2018. Accessed on May 10, 2018.
13. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 137.
14. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(3): 163-173 e166.
15. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2018; 40(3): 480-494 e423.
16. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017; 130(24): 2610-2618.
17. Committee pER. Ixazomib (Ninlaro) Multiple Myeloma - Final Economic Guidance Report. <https://cadth.ca/ninlaro-multiple-myeloma-details>. Accessed on May 4th, 2018.
18. NICE. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/resources/ixazomib-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606721221573>. Published 2018. Accessed on May 9, 2018.
19. Alsaid N, McBride A, Agarwal AB, Mutairi A, Anwer F, Abraham I. Cost effectiveness of carfilzomib (CAR), ixazomib (IXA), elotuzumab (ELO), or daratumumab (DAR) with lenalidomide and dexamethasone (LEN+ DEX) vs LEN+ DEX in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM). In: *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
20. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2018; 24(1): 29-38.

21. Djatche LM, Goble JA, Chun G, Varga S. Evaluating Oncology Value-Based Frameworks in the US Marketplace and Challenges in Real-World Application: A Multiple Myeloma Test Case. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2018; 24(1): 39-46.
22. Armoiry X, Connock M, Tsertsvadze A, et al. Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018: 1-9.
23. Vihervaara V, Mankinen P, Soini E, Martikainen J, Torvinen S. Productivity Costs Related to Bortezomib And Carfilzomib Administration For Multiple Myeloma In Finland. *Value in Health* 2017; 20(9): A558.
24. Vihervaara V, Mankinen P, Soini E, Martikainen J, Torvinen S. Acquisition and administration costs of bortezomib and carfilzomib treatment for multiple myeloma in Finland—with and without travelling costs. *Hospital*; 3(1): 707.
25. 102 年 癌 症 登 記 年 報 .  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5191>. Accessed on May. 8, 2018.
26. 101 年 癌 症 登 記 年 報 .  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=5190>. Accessed on May. 8, 2018.
27. 100 年 癌 症 登 記 年 報 .  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=6520>. Accessed on May. 8, 2018.
28. 103 年 癌 症 登 記 年 報 .  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>. Accessed on May. 8, 2018.
29. 104 年 癌 症 登 記 年 報  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=8084>. Accessed on May. 8, 2018.
30. 黃 聖 懿 . 多 發 性 骨 髓 瘤 醫 學 講 座 - 最 新 治 療 .  
[http://www.tmmrr.com/www/tmmrr.com/upload/files/%E9%AA%A8%E9%AB%93%E7%98%A4%E6%9C%80%E6%96%B0%E6%B2%BB%E7%99%82\\_20171216.pdf](http://www.tmmrr.com/www/tmmrr.com/upload/files/%E9%AA%A8%E9%AB%93%E7%98%A4%E6%9C%80%E6%96%B0%E6%B2%BB%E7%99%82_20171216.pdf). . Accessed on May 22th, 2018.

## 附錄

### 附錄一 多發性骨髓瘤相關藥品健保給付條件

9.28. Bortezomib (如 Velcade for Injection) : (96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1) 附表九之三  
限用於

1. 合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人：(99/3/1、100/10/1、101/6/1)
  - (1) 每人以8個療程為上限(99/9/1)。
  - (2) 需經事前申請後使用，每次申請4個療程。(101/6/1)
  - (3) 使用4個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可申請使用後4個療程。(101/6/1)
  - (4) 若病患於前4個療程符合前項規定(3)之療效，則後續4個療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1)
2. 被套細胞淋巴瘤 (Mantle Cell Lymphoma, MCL) 病人：(98/2/1、105/5/1)
  - (1) 每人以8個療程為上限。(99/9/1)
  - (2) 每日最大劑量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ；每個療程第1, 4, 8, 11日給藥。
  - (3) 第一線使用過復發者，不得申請再次使用。(105/5/1)
  - (4) 需經事前審查核准後使用。

9.43. Lenalidomide (如 Revlimid) : (101/12/1)

1. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。
  - (1) 每人以18個療程為上限(每療程為4週)。(106/10/1)
  - (2) 每天限使用1粒。
  - (3) 使用4個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升 (即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
2. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以4個療程為限，每4個療程須再次申請。
3. 本品不得與 bortezomib 合併使用。

9.62. Pomalidomide (如 Pomalyst): (107/1/1)

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

附錄表一 Rajkumar 建議多發性骨髓瘤復發後療法[4]

療法
<u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd)</u>
<u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone (DVd)</u>
<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (VRd)</u>
<u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone (VCD)</u>
<u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRd)</u>
<u>carfilzomib, pomalidomide, dexamethasone</u>
<u>bortezomib, pomalidomide, dexamethasone</u>
<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd)</u>
<u>elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone</u>
多次復發者再加入下列未使用過之療法
<u>pomalidomide, dexamethasone</u>
daratumumab
<u>daratumumab, pomalidomide, dexamethasone</u>
<u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u>

附錄表二 NCCN 多發性骨髓瘤指引建議新診斷病人療法[5]

針對非移植病人首次療法(每療程後須 評估反應)	針對移植病人首次療法(對於適合接受 移植病人，應限制暴露在具骨髓毒性藥 品如烷化劑或 nitrosoureas；每療程後 須評估反應)
----------------------------	--

## 首選建議療法

<u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (類別 1)</u>	<u>bortezomib, lenalidomide*, dexamethasone (類別 1)</u>
<u>lenalidomide, low-dose dexamethasone (類別 1)†</u>	<u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone†</u>
<u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone†</u>	

## 其他治療建議方案

<u>carfilzomib#, lenalidomide, dexamethasone</u>	<u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (類別 1)</u>
<u>carfilzomib#, cyclophosphamide, dexamethasone</u>	<u>carfilzomib#, lenalidomide*, dexamethasone</u>
<u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u>	<u>ixazomib, lenalidomide*, dexamethasone (類別 2B)</u>



適用於特定情況	
<u>bortezomib, dexamethasone</u> <sup>‡</sup>	<u>bortezomib, dexamethasone (類別 1)</u> <sup>‡</sup>
	<u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone (類別 1)</u>
	<u>lenalidomide dexamethasone (類別 1)</u> <sup>‡</sup>
	<u>bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, bortezomib (VTD-PACE)</u>
維持治療	
首選	
lenalidomide (類別 1) <sup>^</sup>	
其他建議選擇	
bortezomib	
註：類別 1 為基於高等級證據，且獲得 NCCN 一致共識之適當介入；類別 2B 為基於低等級證據，但獲得 NCCN 共識為適當介入；其餘未標示者皆為類別 2A，為低等級證據但獲得 NCCN 一致共識之適當介入。	
<sup>‡</sup> 標準療法應為三項合併治療，但在老年或虛弱病人可使用二項合併療法，但須持續治療直至惡化	
<sup>^</sup> 建議用於急性腎功能不全病人。在腎功能恢復後考慮換至 VRd 療法。	
<sup>#</sup> 可能會導致心肺毒性，特別是在老年病人	
<sup>^</sup> 疑似會提高繼發性癌症風險，特別是在移植後以 lenalidomide 進行維持療法	
<sup>*</sup> 考慮在暴露於 lenalidomide 前先收集週邊造血幹細胞	

附錄表三 相對療效文獻搜尋策略

PubMed		
Search	Query	Items found
#1	Search "Multiple Myeloma/drug therapy"[Majr]	5966
#2	Search "ixazomib" [Supplementary Concept]	80
#3	Search ("Multiple Myeloma/drug therapy"[Majr]) AND "ixazomib" [Supplementary Concept]	38
#4	Search ("Multiple Myeloma/drug therapy"[Majr]) AND "ixazomib" [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis	7
#5	Search Multiple Myeloma	46965
#6	Search ixazomib	205
#7	Search (Multiple Myeloma) AND ixazomib	154
#8	Search (Multiple Myeloma) AND ixazomib Filters: Publication date from 2017/11/01 to 2018/12/31	34
#9	Search (((("Multiple Myeloma/drug therapy"[Majr]) AND "ixazomib" [Supplementary Concept]) AND ( ( Randomized Controlled Trial[ptyp] OR	39

systematic[*sb*] OR Meta-Analysis[*ptyp*] ) ))) OR ((Multiple Myeloma) AND  
ixazomib AND ( "2017/11/01"[*PDat*] : "2018/12/31"[*PDat*] ) )

**Embase**

No.	Query	Results
#1	'multiple myeloma'/exp/mj	43162
#2	'ixazomib'/exp	903
#3	#1 AND #2	482
#4	#1 AND #2 AND ([ <i>article</i> ]/lim OR [ <i>article in press</i> ]/lim OR [ <i>review</i> ]/lim)	275
#5	#1 AND #2 AND ([ <i>article</i> ]/lim OR [ <i>article in press</i> ]/lim OR [ <i>review</i> ]/lim) AND ([ <i>cochrane review</i> ]/lim OR [ <i>systematic review</i> ]/lim OR [ <i>meta analysis</i> ]/lim OR [ <i>randomized controlled trial</i> ]/lim)	18

**The Cochrane Library**

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1084
#2	Multiple Myeloma	3621
#3	#1 or #2	3621
#4	ixazomib or MLN9708 or "MLN-9708" or "MLN 9708" or "ninlaro"	85
#5	#3 and #4	76

附錄表四 TOURMALINE-MM1 試驗受試者特徵摘要[9]

基期特徵	IRd (n = 360)	PRd (n = 362)
疾病分類，人數／總人數 (%)		
復發	276/359 (77)	280/362 (77)
治療無效	42/359 (12)	40/362 (11)
復發且治療無效	41/359 (11)	42/362 (12)
初次治療無效 (primary refractory)	24/359 (7)	22/362 (6)
ECOG PS，人數／總人數 (%)		
0	180/354 (51)	170/358 (47)
1	156/354 (44)	164/358 (46)
2	18/354 (5)	24/358 (7)
進入研究時 ISS 分期，n (%)		
I	226 (63)	233 (64)
II	21 (37)	87 (24)
III	45 (12)	42 (12)
先前曾接受療法數，n (%) <sup>†</sup>		
1	224 (62)	217 (60)

2	97 (27)	111 (31)
3	39 (11)	34 (9)
先前曾接受幹細胞移植，n (%)	212 (59)	199 (55)
先前曾接受療法種類，n (%)		
蛋白酶體抑制劑	249 (69)	253 (70)
bortezomib	248 (69)	250 (69)
carfilzomib	1 (<1)	4 (1)
曾對任一種蛋白酶體抑制劑治療無效 <sup>  </sup>	4 (1)	8 (2)
免疫調節劑	193/360 (54)	204/362 (56)
lenalidomide	44/360 (12)	44/362 (12)
thalidomide	157/360 (44)	170/362 (47)
曾對任一種免疫調節劑治療無效 <sup>I</sup>	41/193 (21)	50/204 (25)

IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

<sup>I</sup>由贊助者以遮蔽方式 (blinded) 審核先前療法相關醫療紀錄決定

<sup>||</sup>由贊助者以遮蔽方式審核先前療法相關醫療紀錄決定

<sup>I</sup>所有病人皆在先前治療中發生疾病對 thalidomide 治療無效，除了一名安慰劑組受試者在贊助者以遮蔽方式審核先前療法相關醫療紀錄審核後，認為是 lenalidomide 治療無效。受試者先前接受免疫調節劑比例以百分比顯示。

附錄表五 China Continuation 試驗受試者特徵摘要[13]

基期特徵	IRd (n = 57)	PRd (n = 58)
疾病分類，n (%)		
復發	15 (26)	13 (22)
治療無效	28 (49)	33 (57)
復發且治療無效	14 (25)	12 (21)
ECOG PS, n (%)		
0	25 (44)	26 (45)
1	31 (54)	29 (50)
2	1 (2)	3 (5)
MM 次分類，n (%)		
IgG	29 (51)	31 (53)
IgA	11 (19)	14 (24)
Light chain only	13 (23)	8 (14)
Other	4 (7)	5 (9)
初診斷時 ISS 分期，n (%)		
I	11 (19)	11 (19)
II	17 (30)	14 (24)
III	21 (37)	21 (36)
未知	8 (14)	12 (21)
進入研究時 ISS 分期，n (%)		

I	31 (54)	38 (66)
II	21 (37)	16 (28)
III	5 (9)	4 (7)
先前曾接受療法數，n (%)		
1	25 (44)	26 (45)
2	20 (35)	24 (41)
3	12 (21)	8 (14)
先前曾接受療法種類，n (%)		
蛋白酶體抑制劑（全部皆為 bortezomib）	34 (60)	36 (62)
免疫調節劑	52 (91)	47 (81)
lenalidomide	3 (5)	7 (12)
thalidomide	52 (91)	45 (78)
thalidomide 治療無效	37 (65)	35 (60)
先前曾接受 melphalan	24 (42)	24 (41)
先前曾接受幹細胞移植	8 (14)	12 (21)

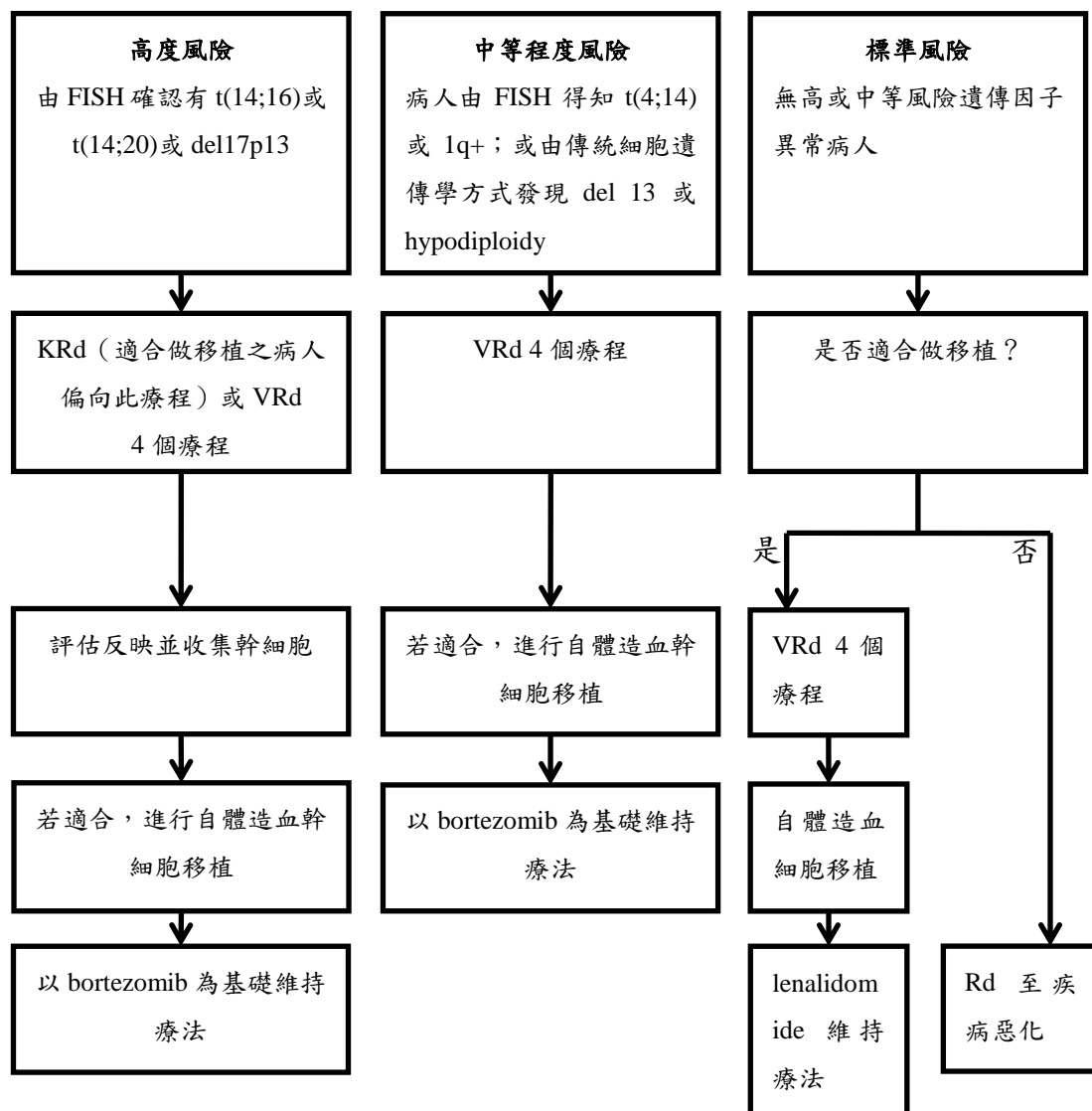
IRd: ixazomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；PRd: placebo, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status；MM: multiple myeloma；ISS: International Staging System

附錄表六 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2018.05.04	#1 Ixazomib OR Ninlaro #2 multiple myeloma #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	2	2
EMBASE	2018.05.04	#1 Ixazomib OR Ninlaro #2 multiple myeloma #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3	13	4

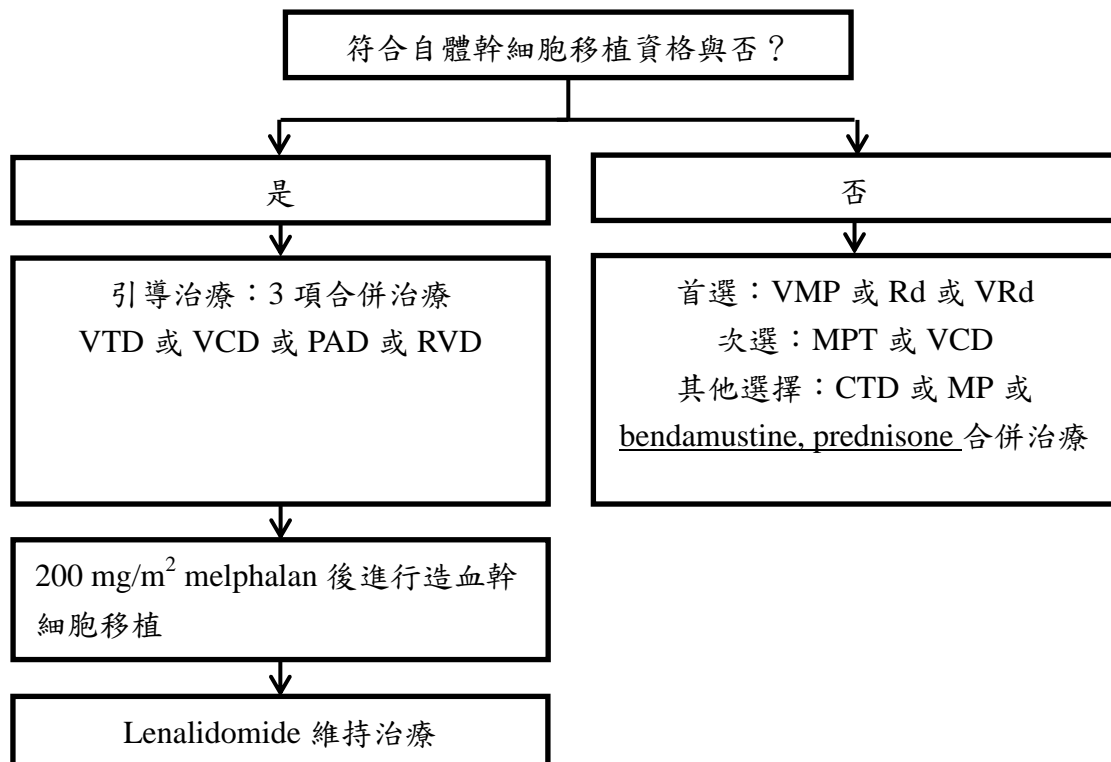
Cochrane Library	2018.05.04	(Ixazomib OR Ninlaro) AND (Technology Assessments OR Economic Evaluations)	2	0
CRD	2018.05.04	(Ixazomib) AND (multiple myeloma)	3	0
INAHTA	2018.05.04	Ixazomib	0	0

附錄圖一 Rajkumar 建議新發多發性骨髓瘤治療流程[4]



FISH: fluorescence in situ hybridization；KRd: carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療；VRd: bortezomib, lenalidomide, dexamethasone 合併治療。

附錄圖二 ESMO 指引建議第一線治療流程[6]



VTD: bortezomib, thalidomide, dexamethasone 合併治療；VCD: bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone 合併治療；PAD: bortezomib, doxorubicin, dexamethasone 合併治療；RVD: lenalidomide, bortezomib, dexamethasone 合併治療  
VMP: bortezomib, melphalan, prednisone 合併治療；Rd: lenalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；VRd: bortezomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone；MPT: melphalan, prednisone, thalidomide 合併治療；CTD: cyclophosphamide, thalidomide, low-dose dexamethasone 合併治療；MP: melphalan, prednisone 合併治療