

薩溫珂凍晶注射劑 (Sylvant)

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 | Sylvant | 成分 | siltuximab |
| 建議者 | 臺灣百濟神州有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 臺灣百濟神州有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 凍晶注射劑；100 毫克和 400 毫克 | | |
| 主管機關許可適應症 | 適用於治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病(Multicentric Castleman's Disease(MCD))病人。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 適用於治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病(Multicentric Castleman's Disease(MCD))患者。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (1) 需經事前審查核准使用。初次申請以 6 個月為限，之後每 3 個月需再次申請，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料，如血液學檢查報告。 (2) 若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。 | | |
| 建議療程 | 每 3 週 1 次以 1 小時靜脈輸注的方式投予 11 毫克/公斤，直到治療失敗。 | | |
| 建議者自評是否屬突破創新新藥 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 | | |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 | | |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

針對「人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8(HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病(MCD)病人」的治療，CDCN^a指引(2018 年版)以及 NCCN^b指引(2022

^a The Castleman Disease Collaborative Network(CDCN)邀請十個國家的 42 位專家，根據可以獲得

年第五版)皆建議本案藥品 siltuximab±類固醇為首選治療藥物。其餘屬同治療地位的處置，尚有合併 tocilizumab±類固醇、rituximab±類固醇、併用 thalidomide, cyclophosphamide, prednisone 等方案可以選擇。

基於上述各項治療方案，目前皆尚未獲得健保給付；臨床相對療效實證資料之對照藥品，皆為安慰劑。據此，本案並無合適的參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對「siltuximab 用於人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8(HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病(MCD)治療」此一研究主題，目前可以獲得的實證資料，主要為一項多國^e多中心之隨機分派、安慰劑對照第二期臨床試驗(MCD2001)^d。

在 2010 年 2 月至 2012 年 2 月間，共有 79 位病人參與這項試驗(siltuximab 組 53 人、安慰劑組 26 人)，年齡(中位數)48 歲(範圍 20 至 78 歲)，男性居多(66%)，亞裔佔 48%。將近 8 成病人具有三種以上疾病相關症狀。多數(58%)病人先前曾接受過全身性療法^e。所有病人皆同時接受最佳支持療法(best supportive care, BSC)處置。50%(13 人)安慰劑組的病人，在首次治療失敗後轉至(crossover) siltuximab 組直到治療失敗^f。

在試驗屬於雙盲階段，siltuximab 組病人的治療時間(中位數)為 375 天(範圍 1 至 1031 天)，安慰劑組病人為 152 天(範圍 23 至 666 天)。意圖治療族群(intention-to-treat)的追蹤時間(中位數)為 422 天(範圍 55 至 1051 天)。在分析試驗數據之時，siltuximab 組仍有 59%(31 人)病人、安慰劑組有 23%(6 人)病人仍在接受治療。

主次要療效指標以及藥物安全性指標的評估結果如後表。

的實證資料，針對特發型多發性 Castleman 氏病(idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD)的診斷與治療提出共識。

- ^b 指美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)針對 B 細胞淋巴瘤的處置，在 2022 年 7 月間發表的指引。
- ^c 包含全球 19 個國家的 38 個臨床試驗中心。在亞洲地區，共有中國、香港、新加坡、南韓、台灣(按字母順序排列)等五個國家參與。其中，台灣有一個臨床試驗中心參加。
- ^d 我們在 Cochrane Library、PubMed 與 EMBASE 等電子資料庫進行的快速系統性文獻搜尋步驟，搜尋到與本案相關的實證資料，包含一項系統性文獻回顧、數篇與 siltuximab 第一期臨床試驗相關文獻，以及多篇與 MCD2001 試驗相關的文獻。
- ^e 其餘之病人基期(baseline)資訊，請參閱報告內文表四。值得注意的是，兩組病人進入試驗前的背景情況，有部分差異明顯。舉例來說，安慰劑組男性比例較高(85% vs. 57%)，siltuximab 組病人屬於 ECOG 2 的比例較高(13% vs. 0%)，初次診斷至進入試驗的時間(無論中位數或平均值)皆以安慰劑組較久([1.1 年 vs. 0.6 年]/[2.8 年 vs. 1.8 年])，有較多安慰劑組病人具有 6 項以上疾病的症狀(73% vs. 42%)，先前曾經接受過治療的比例也以安慰劑組較高(65% vs. 55%)。這些差異對於評估指標的影響，澳洲 PBAC 委員會認為，目前的實證資料仍不充分，尚不足以解釋。
- ^f 這些病人接受[安慰劑+BSC]治療失敗的時間(中位數)為 295 天(範圍 128 至 852 天)。他們後續接受 siltuximab 治療時，屬於開放式作業(open label)階段。

主要療效指標**持續的腫瘤反應與症狀反應(durable tumor and symptomatic response)**

定義：根據調整過的 Cheson criteria 標準進行評估，在雙盲試驗期間，病人接受治療至少 18 週後，與疾病相關的症狀有改善或維持穩定，達到完全反應或部分反應。

| 主要療效指標 | siltuximab 組 (n=53) | 安慰劑組 (n=26) | 兩組差異 (95%CI) | P 值 |
|--------|------------------------|----------------|-------------------------|--------|
| CR+PR | 18 人 (34.0%) | 0 人 (0.0%) | 34.0% (11.1 to 54.8) | 0.0012 |

次要療效指標^g

無疾病惡化存活(PFS)

1. MCD2001 試驗數據的事後分析

(1) PFS(中位數)：

siltuximab 組尚無法估計，安慰劑組 14.5 個月，P=0.0001。

(2) 病人兩年之 PFS 比例(估計值)：

siltuximab 組 91%(95% 80~100%)，安慰劑組 37%(95%CI 0~74%)。

2. 延伸試驗的分析結果

這是一項預先設定的開放式作業(open label)延伸試驗的分析結果。試驗目的為評估 siltuximab 的長期安全性表現與治療效益。來自全球 26 個臨床試驗中心，60 位^h已完成 siltuximab 第一期臨床試驗(NCT00412321)與 MCD2001 試驗且疾病未進展的病人，被納入研究持續接受 siltuximab 治療，觀察至多 6 年。

追蹤時間(中位數)為 6 年(IQR 5.11, 7.76)。病人自前項試驗開始接受治療，至本試驗結束治療的時間(中位數)為 5.5 年(IQR 4.26, 7.14)。

次要評估指標病人達到疾病控制的比例，分析結果顯示在此延伸試驗階段，僅 2 位(3%)病人疾病進展ⁱ。所有病人疾病控制未進展的(中位數)時間，尚無法估計。在追蹤 6 年期間，70%(42 人)病人的病況持續控制中(durable disease control)。

^g 詳細次要療效指標內容，請參閱報告內文之表五。另一方面，MCD2001 試驗作者 van Rhee 於 2021 年，在 *British Journal of Haematology* 期刊，發表一篇研究摘要，目的為呈現 MCD2001 試驗中一項預先規劃的分析結果。即探究受試者中，[新診斷的病人]以及[曾經接受過治療的病人]這兩個族群，對於 siltuximab 的治療反應。分析結果顯示，在主要療效指標部分，[新診斷的病人]中，接受 siltuximab(24 人)或安慰劑(9 人)後的反應情況，與[曾經接受過治療的病人]中，接受 siltuximab(29 人)或安慰劑(17 人)後的反應情況相近。另外，針對「自治療開始至治療失敗時間(time to treatment failure)」此一指標，於 siltuximab 組，[新診斷的病人]及[曾經接受過治療的病人]表現相同，皆尚未達到中位數至治療失敗時間。然基於這些分析尚未於經同儕審議之期刊正式發表，此處僅以註腳方式提供最新訊息，以供參考。

^h 亞裔佔 38%(23 人)。男性佔 67%(40 人)。

ⁱ 分別在試驗第 196 天與 577 天。

| | |
|--|--|
| <p>整體存活(OS)</p> | <p>1. <u>MCD2001 試驗數據的事後分析</u> 基於 MCD2001 試驗之存活數據有限，以下為探索性結果，不具判斷兩組差異之檢定力^j。 病人之兩年 OS 比例(估計值)：siltuximab 組 93%(95%CI 85~100%)，安慰劑組 77%(95%CI 55~98%)，P=0.11。</p> <p>2. <u>系統性文獻回顧的分析</u> Sitenga 等人在 2018 年發表的系統性文獻回顧，納入 7 篇文獻(包含 171 位病人)，探討 siltuximab 治療對於 MCD 病人生活品質的影響。其中，針對病人五年整體存活比例的分析，siltuximab 的表現較本研究援引之其他文獻中，所呈現的傳統治療藥品表現為佳^k。</p> |
| <p>病人自評生活品質評估</p> | <p>1. <u>MCD2001 試驗的分析</u> siltuximab 組病人在 MCD-SS-Fatigue 與 FACIT-Fatigue 的評估表現，顯著優於安慰劑組病人。詳細數據請參閱報告內文之表七。</p> <p>2. <u>系統性文獻回顧的分析</u> Sitenga 等人納入 7 篇文獻(171 位病人)的系統性文獻回顧之研究結果顯示，siltuximab 治療可以緩解病人的臨床症狀，改善病人生活品質。</p> |
| <p>藥物安全性指標</p> | |
| <p>1. <u>MCD2001 試驗的分析</u></p> <p>在雙盲試驗期間，siltuximab 組病人接受的療程數(中位數)為 19 個療程、安慰劑組病人為 8 個療程。雖然，兩組病人接受治療的時間明顯不同，但是，發生不良事件的比例相近。嚴重不良事件(serious adverse events)的發生率為，siltuximab 組 23%、安慰劑組 19%。最常見(>10%)的不良事件中，siltuximab 組發生率較安慰劑組明顯為高者，有搔癢、斑丘疹(maculopapular rash)、體重增加、上呼吸道感染、局部水腫等。因藥物不良事件中止試驗的情況(siltuximab 組 23%、安慰劑組 38%)，皆與治療失敗相關^l。</p> | |

^j 此處所呈現的數據源自 MCD2001 試驗作者 van Rhee，於 2022 年發表的事後分析結果；其內容未提及安慰劑組病人轉至 siltuximab 組後，對於存活指標分析的影響。然而，若根據澳洲 PBAC 的分析，在未校正前，兩組病人的整體存活表現不具統計顯著差異(HR 0.58, 95%CI 0.18, 1.90)；經過校正後(指有 13 位病人在 MCD2001 試驗期間，由安慰劑組轉至 siltuximab 組，有 5 位病人在試驗延伸期間轉組)，siltuximab 組病人的整體存活表現較佳(13 censored HR 0.25, 95%CI 0.08~0.83; 18 censored HR 0.13, 95%CI 0.03~0.50)。

^k Siltuximab 的五年整體存活 96.4%；在 55 位有追蹤資料的病人中，僅 2 位病人死亡。作者援引其他文獻，顯示 MCD 病人接受其他傳統療法的五年存活比例在 55%至 77%之間。本研究非廠商贊助完成。

^l 因藥物不良事件中止試驗的情況，在 siltuximab 組有 12 人，在安慰劑組有 10 人。這些不良事件皆與治療失敗有關，除了 siltuximab 組中有 1 位病人因為過敏反應、安慰劑組有 1 位病人因為骨髓增生異常綜合症中止試驗，與治療失敗無關。

2. 延伸試驗的分析結果

這是一項預先設定的開放式作業(open label)延伸試驗的分析結果。60 位已完成 siltuximab 第一期臨床試驗(NCT00412321)與 MCD2001 試驗且疾病未進展的病人，被納入研究觀察至多 6 年。

主要評估指標藥物安全性表現的分析結果顯示，58%病人持續接受每三週每公斤體重 11mg siltuximab 的劑量處置，有 42%的病人轉為每六週治療一次^m。60%病人曾經歷嚴重程度第三級(含)以上之不良事件；其中，最常見者為高血壓(13%)、疲勞(8%)、噁心(7%)、嗜中性白血球低下(7%)、嘔吐(5%)。42%病人曾經歷嚴重不良事件(serious adverse event)，最常見者為感染(13%)；其中，被判定可能與 siltuximab 治療有關者有兩件，即一位病人出現紅血球增多症，另一位病人出現尿液滯留。沒有死亡案例報導。

四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補此一不足，重點摘述加拿大 CADTH，及澳洲 PBAC 等醫療科技評估組織收集的病友/消費者意見於後：

1. 多發性 Castleman 氏病(MCD)病人的治療選擇有限，具醫療迫切需求(unmet need)。
2. MCD 這項疾病對病人的生活造成嚴重的影響，如無法工作、無法去學校、無法參與常規活動等。其中某些症狀導致病人衰弱，需時常仰賴照護者的生理和心理支持。Siltuximab 治療的益處，包含能夠重返工作崗位、減少藥物副作用以及改善病人的生活品質。
3. 接受過 siltuximab 治療的病人表示，雖然他們也曾經歷一些藥物不良事件(如疲勞、胃腸道問題、呼吸道感染)，但是，可以通過其他支持性療法來控制這些不良事件。

五、成本效益：加拿大 CADTH 於民國 104 年報告指出，在成本效益提高到可接受的水平情況下，建議收載 siltuximab 用於治療 ECOG ≤ 2 的 HIV 陰性及 HHV-8 陰性的 MCD 病人。澳洲 PBAC 於民國 110 年報告認為尚有未被滿足的臨床需求，在廠商調降價格後，siltuximab 相較於安慰劑組的 ICER 值為 7.5 萬元/QALY gained 至 9.5 萬元/QALY gained 之間，故建議收載 siltuximab 用於治療 HIV 陰性及 HHV-8 陰性的 iMCD 病人。

^m 這些每六週治療一次的病人中，有 32%是在進入本延伸試驗初始，即調整為每六週治療一次；其餘 68%的病人是在延伸試驗期間調整治療頻率。值得注意之處是，本研究作者指出，在 siltuximab 的第一期試驗、MCD2001 試驗以及本延伸試驗中，當病人對於試驗藥物的處置達到部分或完全反應 6 個月以上時，試驗計畫主持人可自行評斷，是否將病人的治療頻率延長為每 6 週一次。但是，針對此治療頻率更動的合宜性以及接受 siltuximab 的時間長短，作者表示仍需另外的研究以確認。

六、財務衝擊：

1. 建議者預估未來五年（民國 112 年至 116 年）siltuximab 藥品使用人數於第一年約為 28 人至第五年約為 66 人，本品年度藥費約為第一年 0.39 億元至第五年 1.27 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者設定之 iMCD 診斷率較低，可能有低估財務影響之虞。本報告在建議者估算基礎上，更新未來五年人口推估及參考專家意見調高 iMCD 診斷率，預估本品使用人數約為第一年 46 人至第五年 82 人，本品年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 1.63 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。
3. 本報告另針對使用族群及治療無效病人之使用次數進行情境分析，若納入未成年 iMCD 病人使用本品，對健保的財務影響約為第一年增加 0.71 億元至第五年增加 1.81 億元；若調降 iMCD 治療無效病人使用本品次數為 1 次，則對健保的財務影響約為第一年增加 0.55 億元至第五年增加 1.58 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並於給付規定設有停用機制。本報告根據專家會議建議之支付價及建議給付規定更新財務影響推估，若廠商假設病人停用本品 2 年後復發需再次使用，則預估 113 年至 117 年本品使用人數為 46 人至 51 人，本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 0.95 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。另外，若假設病人停用 2 星期後即復發需再次使用本品，在此情境下本報告預估本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 1.61 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 | 薩溫珂 [®] 凍晶注射劑 Sylvant [®] Powder for Concentrate for Solution for Infusion | 暫無合適參考品 |
| 主成分/含量 | Siltuximab；100 毫克和 400 毫克小瓶 (泡製後濃度 20 毫克/毫升) | - |
| 劑型/包裝 | 凍晶注射劑；玻璃小瓶裝 | - |

| | | |
|---|--|---|
| WHO/ATC 碼 | L04AC11 | - |
| 主管機關許可適應症 | 治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病 (Multicentric Castleman's Disease(MCD))病人。 | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - |
| 仿單建議劑量與用法 | 每 3 週一次以一小時靜脈輸注的方式投予 11 毫克/公斤，直到治療失敗。 | - |
| 療程 | 持續治療直到治療失敗。 | - |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - |
| 參考品建議理由 (請打勾"✓") | | |
| 具直接比較試驗 (head-to-head comparison) | | - |
| 具間接比較 (indirect comparison) | | - |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | - |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | - |
| 其他考量因素，請說明： | | - |
| <p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p> | | |

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | <p>於民國 104 年 6 月 22 日公告，建議給付 siltuximab (Sylvant®) 用於治療 HIV 陰性/HHV-8 陰性、ECOG ≤ 2 的多發性 Castleman 氏病(MCD)病人，並持續治療直至治療失敗。</p> <p>【給付考量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基於 siltuximab 對於病人生活品質方面提供有意義的改善，同時考量此病人群的治療選擇有限，委員會認為 siltuximab 治療帶給病人臨床淨益處(net clinical benefit)。 2. Siltuximab 的藥物不良事件是可以妥善處置的，並且符合病 |

| | |
|-----------|--|
| | <p>人價值。</p> <p>3. 須降價使得成本效益值落入可接受範圍內。</p> |
| PBAC (澳洲) | <p>於民國 110 年 11 月公告，建議給付 siltuximab (Sylvant®)用於治療特發型多發性 Castleman 氏病 (idiopathic Multicentric Castleman Disease, iMCD)。</p> <p>【給付考量】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 委員會認為 siltuximab 對部分病人提供顯著比安慰劑好的療效，但其安全性劣於安慰劑。 2. 在第二次審議時，根據重新提交的財務方案，委員會認為對此類有高度臨床需求的病人，siltuximab 治療的 ICER 值在可接受範圍。 <p>【給付建議ⁿ】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人需符合與 iMCD 譜系(iMCD spectrum)一致的組織病理學淋巴結特徵。 2. 病人需至少在 2 個淋巴結分區(lymph node stations)有淋巴結腫大(短軸直徑至少 1 cm)。 3. 申請時須註明，病人至少符合 1 項 iMCD 實驗室診斷標準 (laboratory iMCD diagnostic criteria)。 4. 申請時須註明，病人至少符合 2 項 iMCD 實驗室診斷標準或 iMCD 臨床診斷標準(clinical iMCD diagnostic criteria)。 5. 該病症不得是以下任何與 iMCD 相像的疾病：(i)人類疱疹病毒 8 感染、(ii) Epstein-Barr 病毒淋巴增生性疾病、(iii)急性/不受控制的感染(如巨細胞病毒、弓形蟲病、人類免疫缺陷病毒、肺結核)所導致的炎症並伴有淋巴結腫大、(iv)自身免疫/自體發炎性疾病、(v)惡性/淋巴增生性疾病。 |
| NICE (英國) | <p>至民國 111 年 10 月 18 日止，查無相關資料。</p> |

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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

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

ⁿ 此處僅列出各項給付規定的要點，詳細內容請參閱報告內文[第三章療效評估報告之第(二)節 PBAC(澳洲)]。

【薩溫珂凍晶注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 112 年 12 月 12 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

Castleman 氏病^a(Castleman's Disease, CD)係指一種罕見的疾病，此類疾病的特徵有，在顯微鏡下具有相似淋巴結外觀的淋巴結腫大、廣泛的發炎症狀和實驗室數值異常。在健康的個體中，免疫系統的細胞被激活以抵抗入侵的生物體或癌症，然後返回監控模式(surveillance mode)。罹患 Castleman 氏病的人，他們的免疫系統細胞變得過度活化，過度產生細胞因子和其他發炎物質，並且無法恢復到正常的監控模式[1]。

Castleman 氏病可以發生於任何年齡、性別或種族。研究指出，此類疾病在美國的盛行率約為 5.7/百萬人-年、英國約為 11.8/百萬人-年，日本則為 2.4 至 5.8/百萬人-年[1, 2]。目前尚不清楚應將之視為自體免疫疾病、癌症或傳染病[1, 3]。Castleman 氏病有 4 種亞型，包含一種單中心型^b(unicentric Castleman disease, UCD)以及三種多發性亞型^c(multicentric Castleman disease, MCD)；其中，又以

^a 或者可直譯為「卡斯爾曼氏病」。

^b 因病人體內僅有單一個腫大的淋巴結，或者，有多個聚集在單一區域的腫大淋巴結，故稱為單中心型。

^c 多發性亞型的共同特徵是，身體內多個區域有淋巴結腫大的情況。病人可能出現的症狀有，發

單中心型的局灶性 Castleman 氏病為主要亞型。已知每種 Castleman 氏病亞型的症狀和治療方法差異明顯[1, 3-5]。

1. 局灶性 Castleman 氏病(unicentric Castleman disease, UCD)

此種亞型病人的症狀較輕微或無症狀，且很少影響肝臟、腎臟和骨髓等重要器官。

2. POEMS 相關多發性 Castleman 氏病(POEMS-associated multicentric Castleman disease, POEMS-MCD)

癌症病人中的 POEMS 症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單克隆漿細胞疾病和皮膚病變)，可能導致部分病人產生過多的細胞因子和 MCD。

3. 人類皰疹病毒第 8 型相關多發性 Castleman 氏病(HHV-8-associated multicentric Castleman disease, HHV-8+MCD)

因感染人類皰疹病毒第 8 型引起的多發性 Castleman 氏病，多出現於免疫系統已受到抑制的病人^d。人類皰疹病毒第 8 型會抑制免疫系統，使感染無法控制，產生過多細胞因子。

4. 特發型多發性 Castleman 氏病(idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD)

指身體因未知原因產生過多的細胞因子和免疫風暴(cytokine storm)。又可進一步分成 3 種次亞群：

(1) 具 TAFRO 症候群(iMCD-TAFRO)

病人的症狀有血小板減少、全身性水腫、發燒、腎功能不全或骨髓纖維化，以及器官腫大的急性發作(organomegaly)。

(2) 具特發性漿細胞性淋巴結病(idiopathic plasmacytic lymphadenopathy) (iMCD-IPL)

病人的症狀包含血小板增多、高丙種球蛋白血症(hypergammaglobulinemia)和更慢性的病程(chronic disease course)。

(3) 非屬上述兩種者(not otherwise specified) (iMCD-NOS)

罹患 Castleman 氏病的風險因子目前僅知，HHV-8+MCD 的最大風險因子為

燒、夜間盜汗、疲勞、厭食、體種減輕、肝脾腫大、可觸及的淋巴結腫大、周圍神經病變、水腫/腹水、貧血、白血球增加、血小板增加、低白蛋白等。多發性亞型基於其致病原因，可分為「POEMS 相關多發性 Castleman 氏病」、「人類皰疹病毒第 8 型相關多發性 Castleman 氏病」、「特發型多發性 Castleman 氏病」等三種。多發性亞型可能與 HIV 感染或 HHV-8 感染有關，但是，多發性亞型病人主要皆非病毒感染所致。最常見者為特發型多發性 Castleman 氏病。

^d 這種病毒對於絕大多數民眾不會致病。

免疫缺陷，且常見於 HIV 陽性病人；有關 UCD、POEMS-MCD 或 iMCD 的風險因子則尚未知[1]。

由於 Castleman 氏病罕見並與部分癌症和自體免疫疾病的症狀相似，臨床上，醫師時常需要排除多項其他疾病來確診 [6-8]。在診斷並區分 UCD 和 MCD 時，需透過淋巴結活檢、實驗室檢驗(含血紅蛋白、血小板、白蛋白、發炎指標(CRP/ESR)、肝臟/腎臟功能及 HIV/HHV-8 檢測等)及影像學檢測(如 PET-CT) [6-8]。

本報告針對本案研究主題「HIV 陰性/ HHV-8 陰性 MCD」進一步搜尋相關治療策略。以下重點摘述台灣 MCD 診斷及治療回顧 Wu (2021)、卡斯爾曼氏病合作網路(The Castleman Disease Collaborative Network, CDCN)專家共識之 iMCD 治療指引[8]、美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等資料中，針對 HIV1 陰性/HHV8 陰性 MCD 提出的治療建議[9]。另外，也簡述本土專家提供的意見。

首先，根據 Wu (2021)及 CDCN 專家共識，在初步確定病人 HIV/HHV8 為陰性後，可先評估是否為 POEMS 症候群。若符合 POEMS 相關診斷標準，則先治療 POEMS 相關症狀[2, 10]，若無 POEMS 症狀則屬 iMCD，此時，應評估病人病況屬於嚴重或非嚴重^o，再以之決定後續治療選擇[2, 8, 10]。

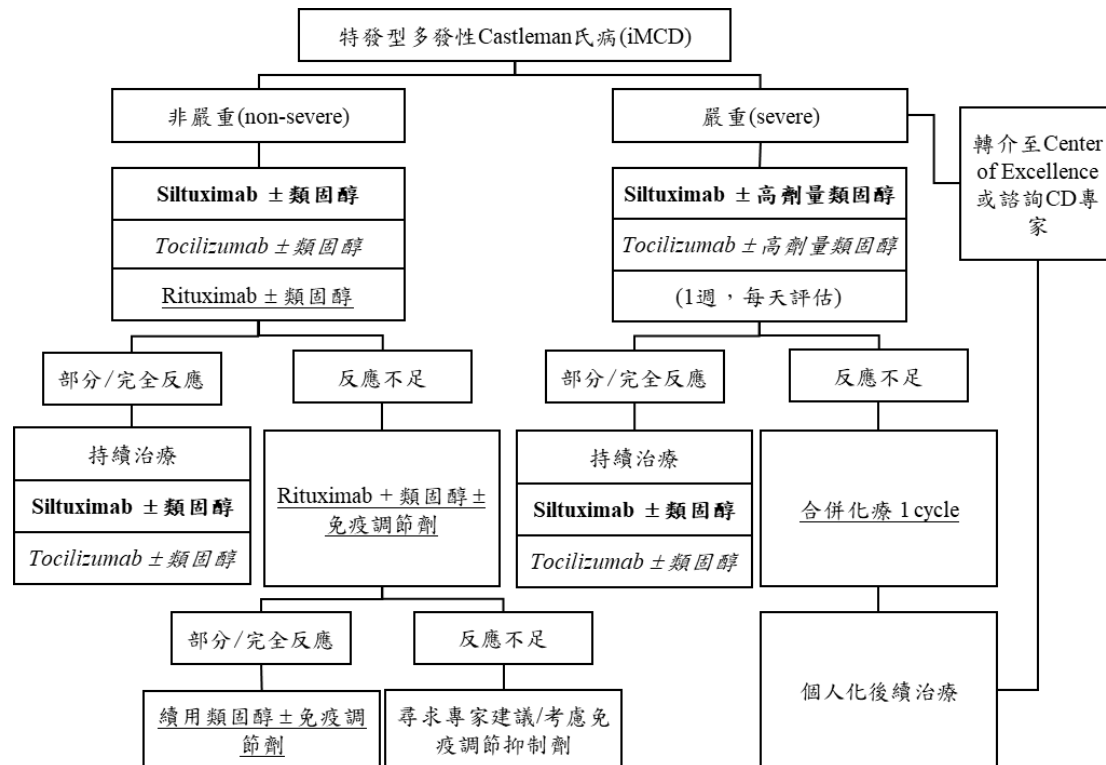
Wu (2021)指出，目前我國常用的 POEMS 治療為，高劑量 melphalan (140 to 200 mg/m²)併用 dexamethasone 或 cyclical cyclophosphamide 750 mg/m² 每 3 週 1 次併用糖皮質激素(glucocorticoids)；其他治療方案尚包含自體幹細胞移植。針對 iMCD 治療，Wu(2021)係參考 2018 年 CDCN 之專家共識指引，針對病況屬於不嚴重的病人(non-severe)，強力建議每三週使用 siltuximab 11 mg/kg 治療一次，病況屬於嚴重(severe)的病人除 siltuximab 外，建議同時給給予高劑量糖皮質類固醇(glucocorticoids) [2]。

2018 年發表的 CDCN 指引，彙整 10 個國家 42 位專家對於 iMCD 治療的共識。本案藥品 siltuximab 為治療嚴重及非嚴重病人第一線藥品中，證據等級最高者(Category 1)。相關治療流程如下頁圖一[8]。

2022 年發表的美國 NCCN 指引(第五版)，將 Castleman 氏病列於 B 細胞淋巴瘤指引中，並依照病人屬於 HIV1/HHV8 陰性或 HIV1/HHV8 陽性，給予不同的治療選擇建議。其中，對於 HIV1 陰性/HHV8 陰性的 MCD 病人，建議的治療首選藥物為 siltuximab；其他建議尚有 rituximab±prednisone、合併 thalidomide,

^o 嚴重 iMCD 標準為以下 5 個項目至少包含 2 個：ECOG ≥ 2、eGFR <30 mL/min/1.73 m²、全身水腫(或腹水、心包積液和/或胸腔積液)，血紅蛋白 ≤ 8.0 g/dL 及肺部受累(pulmonary involvement)。

cyclophosphamide, prednisone。病人若對治療有反應，siltuximab 使用者則繼續使用 siltuximab 直至惡化，rituximab 使用者則在惡化時給予觀察並逐漸減用 (retreat)，後續復發或原先就對治療無反應者，於使用難治型疾病治療方案(包含化療、免疫調節劑等併用組合)前，可先嘗試其他第一線用藥[9]。



註 1: **粗體字**為證據等級 Category 1; *斜體字*為證據等級 Category 2A; 底線字為證據等級 Category 2B

註 2: 化療選項包含 R-CHOP (併用 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), R-VDT-PACE (併用 rituximab, bortezomib, dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide)或併用 etoposide, cyclophosphamide, rituximab。

註 3: 第二或三線使用的免疫調節劑包含 thalidomide、cyclosporine A、sirolimus、anakinra 或 bortezomib。

圖一 CDCN 之 iMCD 治療建議共識[8]

另外，本報告經諮詢臨床專家後了解到，目前國內治療 HIV 陰性或 HHV8 陰性 MCD 病人，多使用類固醇、rituximab 合併傳統化療、tocilizumab 或 cyclosporine 等治療選擇^f，與前述國際指引內容大致相符。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

^f 此處因目前無相關適應症給付藥品，因此病人多需以自費使用 rituximab 或 tocilizumab 等藥品。

本案藥品 Sylvant[®]之主成分為 siltuximab，會與人類的 IL-6 結合，從而阻止 IL-6 與可溶性及膜結合型 IL-6 受體結合。目前，IL-6 已證實涉及多種正常生理作用，例如誘導免疫球蛋白分泌。當 IL-6 生成過多時，和 MCD 病人的全身性表現有關[11]。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之網頁，查得 siltuximab 之 ATC 分類碼為 L04AC11。ATC 分類碼前五碼為「L04AC」(介白素抑制劑[Interleukin inhibitors])之藥品成分共有 21 項^g [12]。

以「L04AC」作為藥理治療分類(ATC 碼)關鍵字，於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁搜索，目前取得我國藥品許可適應症核准用於「Castleman」或「Castleman's disease」，且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分僅有本品 1 種[13]。若未設限 ATC 碼關鍵字，僅以「適應症」關鍵字查詢時，仍僅得本品 1 種成分。另外，當以「成分」搜索前述國際指引提及之其他單株抗體藥物選項(tocilizumab^h及 rituximabⁱ)，可查得上述兩種成分均有取得我國主管機關許可藥證，惟皆無 Castleman's disease 相關許可適應症[13]。

目前，於健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準(111.9.28 更新)」藥品給付規定，查無「Castleman」相關治療藥品[16]。但經「健保用藥品項查詢」網頁查詢「tocilizumab」^j和「rituximab」^k，可得此 2 種成分皆為我國健保給付藥品(非本案相關適應症)[17]。

綜合臨床治療指引建議、我國主管機關核准許可證、我國健保收載情況及本土臨床專家意見，經考量建議者申請本案藥品用於治療「HIV 陰性/HHV-8 陰性

^g 除本案藥品 siltuximab 外，另外 20 項成分為 daclizumab、basiliximab、anakinra、riloncept、ustekinumab、tocilizumab、canakinumab、briakinumab、secukinumab、brodalumab、ixekizumab、sarilumab、sirukumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、satralizumab、netakimab、bimekizumab 及 spesolimab。

^h Tocilizumab 之我國許可適應症包含類風濕性關節炎(RA)、多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)、全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)細胞激素釋放症候群(CRS) [14]。

ⁱ Rituximab 之我國許可適應症包含非何杰金氏淋巴瘤、類風濕性關節炎、慢性淋巴球性白血病、肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)(Wegener's 肉芽腫症)、顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)和尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV) [15]。

^j Tocilizumab 目前給付於 2 歲以上的活動性多關節幼年型慢性關節炎患者及成人類風濕關節炎病患。

^k Rituximab 目前給付於成人類風濕性關節炎、與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用於治療中度至重度尋常性天疱瘡(PV)的成人病人、復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、併用 CHOP 或其他化學療法於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤、併用 CVP 化學療法於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型) B 細胞非何杰金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤患者於接受含 rituximab 誘導化學治療後產生反應(達 partial remission 或 complete remission)之病患之維持治療、Rai Stage III/IV(或 Binet C 級)之慢性淋巴瘤(CLL)病人、與化學療法併用於復發或頑固性 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病、與類固醇併用於治療嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)陽性之肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎病人。

之 MCD」病人，雖臨床使用上 tocilizumab 於此類型病人族群可能與 siltuximab 治療地位最相近，但我國健保尚無收載與本案藥品具相近治療地位之藥品，因此，本報告認為目前無合適參考品。

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 Library/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 2015 年 6 月 22 日公告 |
| PBAC (澳洲) | 於 2021 年 7 月與 11 月公告 |
| NICE (英國) | 至 2022 年 10 月 18 日止，查無相關資料 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2022 年 10 月 18 日止，查無相關資料 |
| | Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 廠商送審資料於 2022 年 9 月 28 日收訖。 |

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [18]

加拿大 CADTH 於 2015 年 6 月公告，建議收載 siltuximab (Sylvant®) 用於治療 HIV 陰性/HHV-8 陰性、ECOG ≤ 2 的多發性 Castleman 氏病(MCD)病人，持續治療直至治療失敗。

1. 給付理由

- (1) 基於生活品質方面有意義的改善(對此病人族群為重要指標)，且考量此病人族群治療選擇有限，因此，認為具有臨床淨益處(net clinical benefit)。
- (2) Siltuximab 具有可控的毒性並符合病人價值。
- (3) 須將成本效益提升至可接受範圍。

2. 當時的標準治療

- (1) 個案報告或小型個案系列報告中有提到的高劑量類固醇、單株抗體或化療組合
- (2) 最佳支持照護(best supportive care, BSC)

3. 整體臨床益處

pCODR 針對本案研究主題進行系統性的實證資料搜尋後瞭解到，主要臨床證據乃基於一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(siltuximab+BSC 53 人 vs. 安慰劑+BSC 26 人)，試驗中給予每三週一次，每次靜脈輸注 1 小時 11mg/kg 藥品，直至治療失敗¹。當第一項治療失敗後安慰劑組可以轉換至開放式(open-label)使用 siltuximab，共有 50% (13 人)進行轉換。因病人接受治療直至治療失敗，委員會承認治療持續時間存在很大的不確定性。另外，所有病人均納入最終分析，對停藥的病人進行追蹤直至初步分析。

所有病人都為症狀性疾病，其中，78%病人有大於 3 種症狀，包含疲勞、萎靡、夜間盜汗及周邊神經病變。試驗中兩組的基期特徵不平衡，siltuximab 組中男性佔 57%，而安慰劑組中佔 85%；ECOG 1 分於 siltuximab 組和安慰劑組分別為 45%和 62%，2 分為 13%和 0%，其他指標如 IL-6 濃度、CRP 濃度和紅血球沉降率在兩組間也有差異。委員會提及上述差異對結果帶來的潛在影響難以估計。

主要療效指標為持續腫瘤和症狀反應的複合指標，結果顯示 siltuximab 組改善多於安慰劑組(34% vs. 0%， $p = 0.0012$)。委員會對此指標進行討論後贊同 siltuximab 於病人體內具生物活性，但對此未驗證的結果指標保留不確定性。此外，委員會討論了在這種罕見疾病情境中進行多項試驗以驗證針對這種疾病的特定結果指標測量的可行性，並認為將難以完成。因此，認可該疾病特有的指標結果。

次要指標為整體存活期，1 年存活率兩組間相似，siltuximab 組和安慰劑組分別為 100%和 92%。委員會指出，該研究並非旨在檢測整體存活期的差異。安慰劑組一半病人的早期治療轉換為 siltuximab 也預計會混淆結果。因此，委員會認為與安慰劑相比，siltuximab 是否提供存活益處存在相當大的不確定性。

生活品質方面，使用慢性疾病治療的功能評估量表-疲倦(functional assessment of chronic illness therapy-fatigue, FACIT- Fatigue)、SF-36 及 MCD-SS (Multicentric Castleman's Disease Symptom Scale)等量表。其中，自 cycle 1 至 cycle 18，siltuximab 組的 FACIT- Fatigue 進步 6.6 分，而安慰劑組退步 4.2 分，該指標變化 3 分以上為具臨床意義，故委員會認為 siltuximab 能有意義地改善生活品質。

¹ 此處治療失敗定義為增加 Grade ≥ 2 級疾病相關症狀持續 ≥ 3 週；新的與疾病相關的 Grade ≥ 3 級症狀；ECOG-PS 持續增加 > 1 分，持續 ≥ 3 週；放射學上的惡化(通過校正的 Cheson 標準)；或開始另一種 MCD 治療。

但也提及於 SF-36 和 MSC-SS 量表兩組間並無統計上顯著差異。

安全性方面，委員會認為在兩組間毒性特徵相似，死亡事件於兩組間分別為 siltuximab 組 2 人(因疾病惡化)、安慰劑組 4 人(3 人因疾病惡化及 1 人因支氣管肺炎和鬱血性心衰竭)，無因治療而死亡的事件。搔癢及上呼吸道感染於 siltuximab 組發生率較高。與 siltuximab 有關的嚴重不良事件發生於 3 人(6%)，包含系呼吸道感染、過敏反應和敗血症。Grade 3 以上非血液學事件的不良反應除了疲勞(9% vs 4%)、夜間盜汗(8% vs 4%)及貧血(2% vs 12%)以外，其他在兩組都少於 5%。委員會提及不良事件發生的情形，病友倡議團體(patient advocacy group)提出的報告數據與臨床試驗數據相似。整體而言，委員會認為 siltuximab 的不良事件是可控的。

臨床需求方面，委員會提及 MCD 在加拿大的盛行率很低，且當前對於 HIV 陰性/HHV-8 陰性 MCD 病人無明確標準照護方式，過往小型病人個案系列報告提過的藥品，包含高劑量類固醇、rituximab、淋巴瘤常用化療組合、干擾素、bortezomib 和 thalidomide，但上述藥品對於此族群病人的療效仍需更多嚴格的評估。

4. 病人價值(patient-based values)

病友倡議團體提供的意見，強調 MCD 這項疾病對部分病人的生活，造成災難性的影響，如無法工作、無法去學校、無法參與常規活動等。其中，使人衰弱的症狀導致病人時常須仰賴照護者生理和心理的支持。另外，MCD 時常被誤診，以致於一開始獲得不合適的治療。病人及照護者曾提及對於未來情況的擔心、焦慮和失望。而 MCD 的短期存活率低，亦對患者家庭帶來巨大的心理傷害。

病友倡議團體提及 MCD 病人的治療選擇有限。PBAC 委員會則提及病人了解 siltuximab 無法治癒疾病，且並非所有試驗中病人都能治療成功。病人預期 siltuximab 能導致一定時間沒有腫瘤生長，提高活力，並恢復“接近正常”生活。委員會注意到病人提及定期接受注射的負擔，但承認如果治療能夠控制腫瘤生長，並緩解其他妨礙他們过上正常生活的症狀，這將是一個可以接受的權衡。委員會認為試驗中呈現對疲勞和其他生活品質的顯著提升與病人價值相符。另外，委員會指出，沒有發現曾使用 siltuximab 經驗的加拿大病人。在 9 名直接使用 siltuximab 的病人中，大約一半的受訪者報告說他們在第一次注射後就獲得益處。同時，幾乎所有 9 名有使用 siltuximab 的病人都報告了至少一些不良事件，包括疲勞、胃腸道問題(如腹瀉、胃痛、噁心)和呼吸道感染(如充血、咳嗽、呼吸急促)。然而，病人表示他們可以通過其他支持性治療來控制不良事件。整體而言，委員會同意 siltuximab 的病人價值。

(二) PBAC (澳洲) [19, 20]

澳洲 PBAC 於 2021 年 7 月的會議決議，不建議給付 siltuximab (Sylvant®) 用於治療特發型多發性 Castleman 氏病(idiopathic Multicentric Castleman Disease, iMCD)；後續經建議者再次提交申請(early re-entry resubmission)^m，於同年 11 月會議決議給付。相關公開摘要文件(public summary document)分別公告於 2021 年 11 月 12 日[19]及 2022 年 3 月 4 日[20]。建議給付用於 iMCD 病人的相關條件如下：

- 病人需符合與 iMCD 譜系(iMCD spectrum)ⁿ一致的組織病理學淋巴結特徵。
- 病人需在至少 2 個淋巴結分區(lymph node stations)有淋巴結腫大(短軸直徑至少 1 cm)。
- 申請時須註明，病人至少符合 1 項 iMCD 實驗室診斷標準(laboratory iMCD diagnostic criteria)^o。
- 申請時須註明，病人至少符合 2 項 iMCD 實驗室診斷標準或 iMCD 臨床診斷標準(clinical iMCD diagnostic criteria)^p。
- 該病症不得是以下任何與 iMCD 相像的疾病：(i)人類皰疹病毒 8 感染、(ii) Epstein-Barr 病毒淋巴增生性疾病、(iii)急性/不受控制的感染(如巨細胞病毒、弓形蟲病、人類免疫缺陷病毒、肺結核)所導致的炎症並伴有淋巴結腫大、

^m 廠商後續提交之 early re-entry resubmission 無額外提供療效新事證，僅針對財務方案進行調整。

ⁿ iMCD 譜系診斷標準：

- ✓ 退化的/萎縮的/閉鎖的生長中心，有/沒有擴大的外套膜區(mantle zones)，由同心圓的淋巴細胞組成，呈“洋蔥皮”狀
- ✓ 濾泡樹突狀細胞突出
- ✓ 血管豐富，濾泡間有/無明顯的內皮，血管穿入生長中心，外觀類似“棒棒糖”
- ✓ 濾泡間隙中片狀多型漿細胞增多
- ✓ 增生生長中心。

註：退化的生長中心或漿細胞增多至少應分類 Grade 2 至 3 級。

^o iMCD 實驗室診斷標準：

- ✓ CRP 升高(>10 mg/L)或紅血球沉降速率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)升高(>15 mm/h)
- ✓ 貧血(男性血紅蛋白< 12.5 g/dL；女性血紅蛋白< 11.5 g/dL)
- ✓ 血小板減少症(血小板數< 150 k/mL)或血小板增多症(血小板數> 400 k/mL)
- ✓ 低白蛋白血症(白蛋白< 3.5 g/dL)
- ✓ 腎功能異常(eGFR < 60 mL/min/1.73m²)或蛋白尿(總蛋白質 150 mg/24 h 或 10 mg/100 ml)
- ✓ 多株高丙型球蛋白血症(polyclonal hypergammaglobulinemia) (總 g 球蛋白或免疫球蛋白 G > 1700 mg/dL)

^p iMCD 臨床診斷標準：

- ✓ 全身症狀：盜汗、發燒(> 38°C)、體重減輕或疲勞(使用不良事件通用術語標準，該症狀至少 2 分)
- ✓ 脾和/或肝臟增大
- ✓ 積液：水腫、全身水腫、腹水或胸腔積液
- ✓ 爆發性櫻桃狀血管瘤病或紫羅蘭色丘疹
- ✓ 淋巴細胞間質性肺炎

(iv)自身免疫/自體發炎性疾病、(v)惡性/淋巴增生性疾病。

1. 給付理由

- (1) 委員會滿意 siltuximab 對部分病人提供顯著比安慰劑好的療效，但安全性劣於安慰劑。
- (2) 在重新提交的財務方案中，對於此類型有高度臨床需求的病人，使用的 siltuximab 的 ICER 在可接受範圍。

2. 病人及疾病類型

- (1) 只有相對較小比例的多發性病人在進行複雜的診斷檢查以排除 MCD 的其他原因以及具有類似表現的許多其他疾病後仍然屬於特發性的(idiopathic)。
- (2) 特發性疾病病人通常在 40 歲或 50 歲時出現症狀。疾病的嚴重程度變化很大，從輕微到嚴重的症狀，如疲勞、皮疹/皮膚變色、腎功能不全、發燒、盜汗、體重減輕、水腫、胸腔積液、周圍神經病變和肝/脾腫大，以及危及生命的症狀，例如細胞因子風暴(cytokine storm)。
- (3) 較早發表的數據顯示，HIV 陰性 MCD 族群的 5 年整體存活率為 55%至 77%。委員會注意到此為過去的估計，並認為由於診斷標準的變化和標準化治療流程的引入，目前特發性疾病病人的存活率尚不清楚。

3. 參考品

廠商申請以安慰劑±[皮質類固醇合併其他最佳支持照護(best supportive care, BSC)]為主要參考品。

專家提及臨床上常首先以 rituximab 治療，另外，tocilizumab 和 siltuximab 屬於同類藥物，治療指引上兩者可互換；對此 PSCR 聲明 tocilizumab 和 siltuximab 非屬可互換關係，而是在沒有 siltuximab 的情況下推薦使用 tocilizumab。

ESC 方面，同意專家觀點認為臨床上會先使用 rituximab，並認為 rituximab±類固醇可能會在臨床實務上被 siltuximab 取代，並且提及於嚴重病人 rituximab 時常會和化療併用(如 CHOP)，特別是在非嚴重 iMCD 病人中。另外，提及 tocilizumab 相對來說較不適合當參考品，基於其因價格和毒性較少在澳洲被使用。

此外，申請中提及 siltuximab、rituximab 和 tocilizumab 的主要研究證據等級有落差，雖無法直接將其結果進行比較，但仍有觀察性、病例報告及 ACCELERATE disease registry 未發表的結果(廠商送審資料)等非隨機分派比較性數據。另外，也提及應有其他非隨機分派比較性數據未納入 PBAC 評估。

PBAC 指出，rituximab 非取得 TGA 許可證，也無 iMCD 的 PBS 給付，並同意僅具有有限證據基礎的支持。另外，認為 rituximab 在 iMCD 的治療流程中，可能會被 siltuximab 置換掉(displaced)而不是互為取代(replaced)。總體而言，在這種罕見疾病中，PBAC 認為安慰劑是可接受的參考品。

4. 療效證據考量觀點

療效證據主要參考 1 項 head-to-head 隨機分派試驗 MCD2001 ([21-25]及廠商內部資料)，該試驗比較 siltuximab 和安慰劑用於 HIV 陰性/HHV-8 陰性 MCD 病人，另包含額外數據來自無治療追蹤階段(廠商內部資料)和 1 項開放式延伸試驗 MCD2002 ([26, 27]及廠商內部資料)。另外，送審資料還納入 2 項回溯性研究做為支持證據(Tonialini (2018) [28]和(Min 2021) [29])⁹。

送審資料提及 MCD2001 試驗之安慰劑組，可以在主要試驗或延伸試驗轉換到(crossover)使用 siltuximab，因此可能會使整體存活存在偏差，但尚無足夠數據評估轉換使用對整體存活估計的影響。整體而言，在惡化後使用 siltuximab 會使結果產生偏差的說法是基於這樣的假設，即 siltuximab 優於其他後續治療方案，或在治療方案用盡之前提供額外的治療線別，然這些假設都沒有在送審資料中得到充分支持。

另外，MCD2001 試驗中，兩組間基期狀況不同(siltuximab vs. 安慰劑)，包含男性比例(56.6% vs. 84.6%)、ECOG 2 分比例(13.2% vs. 0%)、自中位數診斷時間(0.60 年 vs. 1.11 年)、自平均診斷時間(1.84 年 vs. 2.84 年)、大於六項症狀的病人比例(41.5% vs. 73.1%)、曾接受治療的病人比例(54.7% vs. 65.4%)、中位數 CRP 濃度(17.6 mg/L vs. 4.2 mg/L)及中位數 ESR(62.0 mm/hr vs 23.5 mm/hr)。整體而言，安慰劑組有較高的基期疾病負擔及更緩慢的疾病進程，而 siltuximab 組則有較高的發炎情形和更有侵略性的疾病狀態，然現有資訊或次族群分析不足以解釋上述差異可能對結果帶來的影響。

另一方面，MCD 收案時間為 2010 年至 2012 年之間，當時所使用的診斷標準為 2009 年發表之文獻，而目前以有新的診斷指引共識。根據新的共識進行再分析，發現有 40%病人未達到目前對於 MCD 的診斷標準，且達 iMCD 的比例未知。

⁹ 試驗資訊

| 試驗 | N | 試驗設計 | 中位數追蹤時間 | 病人族群 |
|------------------|----|--------------|--------------------|------------------|
| MCD2001 | 79 | 雙盲、安慰劑對照 RCT | 422 天，另有延伸數據追蹤 6 年 | HIV/HHV-8 陰性 MCD |
| Tonialini (2018) | 9 | 回溯性觀察型研究 | 285 天 | 復發/難治型 MCD |
| Min (2021) | 15 | 回溯性觀察型研究 | 9 個月 | iMCD |

療效方面，在治療中位數約 15 個月時，siltuximab 組的達持續腫瘤和症狀反應(完全反應或部分反應)比例統計上顯著高於安慰劑組(34% vs. 0%， $p = 0.0012$)。另外，siltuximab 組較安慰劑組更能延緩至治療失敗時間(HR = 0.418；95% CI = 0.214 至 0.815)。

在 siltuximab 組中，共有 20 名病人(38%)經歷治療失敗，最常見的原因是基期症狀增加($n = 12$)、開始後續治療($n = 5$)、出現新的嚴重症狀($n = 3$)和影像學上的惡化($n = 1$)。在安慰劑組中，共有 16 名病人(62%)出現治療失敗，最常見的原因是基期症狀持續增加($n = 9$)、影像學上的惡化($n = 6$)、出現新的嚴重症狀($n = 1$)，ECOG 體能惡化($n = 1$)。應該注意的是，病人可能有不只一種治療失敗的原因。

與安慰劑相比，隨著時間的推移，siltuximab 治療與疲勞和 SF-36 心理相關評分的統計學顯著改善相關。其他生活品質/症狀評分普遍顯示有利於 siltuximab，但差異未達到統計學意義。

試驗中，共有 18 人從安慰劑轉換至 siltuximab (13 人在主要試驗期間；5 人在延伸試驗期間)，整體存活未經校正前兩組間差異未達顯著(HR 0.58; 95% CI 0.18, 1.90)，經校正後 siltuximab 組與安慰劑組相比看起來整體存活有實質提升(校正 13 人 censored：HR = 0.25，95% CI = 0.08 to 0.83；校正 18 人 censored：HR = 0.13；95% CI = 0.03 to 0.50)。

安全性方面，PBAC 指出，與安慰劑相比，使用 siltuximab 治療與更高的治療相關事件發生率相關(主要為皮膚疾病、胃腸道疾病、血液疾病和其他一般疾病，如疲勞和水腫)。與安慰劑相比，siltuximab 治療還與更高的血液學(如血小板減少)和生化(如膽固醇水平升高)異常發生率相關。但與安慰劑相比，siltuximab 治療的嚴重事件、嚴重不良事件和導致停藥的不良事件的總體發生率相似或更低。MCD2002 延伸試驗的長期數據表明，報告不良事件的受試者數量通常隨著 siltuximab 治療年數的增加而減少。

Siltuximab 已確定的重要風險包括血小板減少、中性粒細胞減少、輸液相關反應和嚴重超敏反應、高血脂症、高血壓和腎功能損害。重要的潛在風險包括肝轉氨酶(transaminases)和膽紅素升高、嚴重感染、血紅蛋白濃度升高(包括紅細胞增多)、惡性腫瘤、胃腸道穿孔、心血管事件和免疫原性(immunogenicity)。

整體而言，委員會同意在主要指標方面 siltuximab 的療效優於安慰劑，但認為送審資料中的安全聲明不合理，並認為 siltuximab 的安全性劣於安慰劑，在治療相關事件發生率更高且有更高的血液和生化異常。

5. 消費者意見

PBAC 注意到並歡迎來自個人(11 人)、醫療保健專業人員(6 人)和組織(1 個)通過 PBS 網站上的消費者評論工具提供的意見。評論指出，對 PBS 收載治療的高度未滿足需求(unmet need)，並描述 siltuximab 治療所帶來的一系列益處，包含能夠重返工作崗位、減少副作用以及改善接受治療的病人的生活品質。來自澳大利亞骨髓瘤醫學和科學諮詢小組(Myeloma Australia's Medical and Scientific Advisory Group)評論指出，siltuximab 在該適應症的國際共識指引中被推薦使用。

(三) NICE (英國) [30]

至 2022 年 10 月 18 日止，於 NICE 公開網頁查詢 siltuximab (Sylvant®)，尚查無與本案相關之科技評議指引(technology appraisal guidance)。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [31]

至 2022 年 10 月 18 日止，於 SMC 公開網頁查詢 siltuximab (Sylvant®)，尚查無相關醫療科技評估資料。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|---------------------|--|
| Population | 納入條件：多發性 Castleman 氏病 (MCD) 排除條件：HIV+或 HHV-8+ |
| Intervention | siltuximab |
| Comparator | 未設限 |

| | |
|--------------|--|
| Outcome | 療效、生活品質及安全性指標 |
| Study design | 系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial) |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 10 月 11 日止，以「siltuximab」、「Castleman」及「iMCD」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 30 筆資料，於 Embase 共尋獲得 51 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 150 筆試驗資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複、不符合本案主題或尚查無試驗結果者，最終，共納入 2 筆系統性文獻回顧(Sitenga (2018) [32]及 Smela-Lipińska (2019) [33])和 15 筆與第 II 期臨床隨機對照試驗 van Rhee (2014) (NCT01024036; 原廠試驗別稱 CNTO328MCD2001，以下簡稱 MCD2001)相關文獻及研討會摘要，相關文獻列表呈如表三)。

除第 II 期臨床隨機對照試驗外，另查獲本品有 1 項第 I 期開放臨床試驗 van Rhee (2010) [34]，惟其目標族群與使用劑量與本案不盡相同^s，與此不另摘述其結果。

表三 符合本案主題之 MCD2001 相關文獻列表

| 作者(年份) | 文獻標題 | 探討內容 |
|--------------------------|---|---|
| MCD2001 主要文獻 | | |
| Van Rhee (2014) [21, 35] | Siltuximab for multicentric Castleman's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial | 合併 <u>siltuximab</u> , BSC 與合併 <u>安慰劑</u> , BSC 於 HIV- MCD 病人的療 |

^r 本報告於初步搜索階段了解到與 POEMS 症狀相關疾病種類繁多，而 MCD 相關者為少數；當於 PubMed 搜索「POEMS」合併「siltuximab」，發現相關文獻皆與「Castleman」關鍵詞相關，考量 POEMS 症狀若與本案有關者應於搜索 MCD 相關詞彙時便已納入，於此不另將「POEMS」列為關鍵詞彙。

^s 此研究為 1 項開放式、劑量探索的第 I 期臨床試驗，研究中包含 7 項 cohort。其中，納入 18 歲以上有組織學紀錄及症狀的 MCD 或不可切除的 UCD 病人。主要排除條件包含在接受 siltuximab 前，同時使用的研究藥物少於 30 天或少於 5 個半衰期；先前使用鼠/人鼠重組產品或單株抗體(rituximab 除外)；其他嚴重的伴隨疾病(含 HIV/AIDS)；實體器官或同種異體骨髓/外周血幹細胞移植；過去 3 年內具惡性腫瘤；及自體免疫疾病。自 2005 年 5 月至 2008 年 12 月，共於美國納入 23 位 CD 病人(UCD 1 人及 MCD 22 人)，年齡中位數為 49 歲，疾病持續時間中位數為 5 個月。根據研究結果，最後從 6 mg/kg、9 mg/kg 及 12 mg/kg 中，擬設定 12 mg/kg 作為後續研究之劑量選擇。

| 作者(年份) | 文獻標題 | 探討內容 |
|------------------------|---|--|
| 效及安全性 | | |
| MCD2001 相關文獻 | | |
| Van Rhee (2022) [36] | Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease | 第 II 期試驗之事後分析，探討對 siltuximab 有反應的病人的實驗室、臨床和淋巴結反應正常化的時間 |
| Van Rhee (2021) [25] | Newly diagnosed and previously treated multicentric Castleman disease respond equally to siltuximab (Letter) | 探討第 II 期試驗中曾接受過治療和未曾接受治療之病人療效差異 |
| Van Rhee (2020) [27] | Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials | 第 I 和 II 期試驗的長期安全性追蹤 |
| Morra (2019) [23] | Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data | 以第 II 期試驗中病人探討與 siltuximab 反應相關的因子 |
| Casper (2015) [22, 37] | Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease | 第 II 期試驗試驗人群之發炎和貧血相關生物標誌物分析 |
| Van Rhee (2015) [24] | Patient-reported Outcomes for Multicentric Castleman's Disease in a Randomized, Placebo-controlled Study of Siltuximab | 第 II 期試驗的病人報告結果 |
| Van Rhee (2015) [26] | A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease | 第 II 期試驗的長期安全性追蹤 |
| Van Rhee (2014) [38] | Effect of siltuximab on lean body mass (LBM) in multicentric Castleman's disease (MCD) patients (pts) | Siltuximab 對除脂肪體重(lean body mass)的影響 |
| MCD2001 相關研討會摘要 | | |
| Van Rhee (2022) [39] | P1140: Time to tumor, symptomatic and laboratory responses following siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman disease (研討會摘要) | 第 II 期試驗之事後分析，探討對 siltuximab 有反應的病人的實驗室、臨床和淋巴結反應正常化的時間 |
| Rossi (2022) [40] | Post hoc analysis of a long-term safety extension study: Responses to siltuximab in idiopathic multicentric Castleman disease | 第 I 和 II 期試驗的六年開放式延伸試驗，探討安全性和療效 |

| 作者(年份) | 文獻標題 | 探討內容 |
|----------------------|--|-----------------------------------|
| | patients receiving on-label dosing (研討會摘要) | |
| Sun (2015) [41] | Siltuximab improves depressive symptoms in a randomised, placebo-controlled, phase 2 study in patients with multicentric Castleman's disease (研討會摘要) | 第 II 期試驗的病人憂鬱和疲勞指標 |
| Van Rhee (2014) [42] | Improvements in hemoglobin levels and fatigue in a randomized, double blinded, placebo controlled study (MCD3282001) of siltuximab in patients with multicentric castleman's disease (MCD) (研討會摘要) | 第 II 期試驗的病人血紅蛋白和疲勞指標 |
| Van Rhee (2014) [43] | Efficacy of siltuximab in patients with previously treated multicentric Castleman's disease (MCD) (研討會摘要) | 第 II 期試驗中曾接受治療的病人使用 siltuximab 成效 |

為探討 siltuximab 使用於 HIV 陰性的 MCD 病人之療效與安全性，本報告於後摘述第 II 期臨床試驗 MCD2001 之主要和次要療效指標結果、安全性指標及其後續長期追蹤數據，並輔以 2 筆系統性文獻回顧結果。

A. MCD2001 試驗結果

(a) 目的

評估 siltuximab 用於治療 HIV 陰性 MCD 病人的療效和安全性。

(b) 研究設計

MCD2001 試驗(NCT01024036)為一項多國多中心(含台灣)、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第 II 期臨床試驗。

病人納入標準為 18 歲以上、基於詳細的病人病史、生理檢查、實驗室異常評估、病理診斷和放射影像，以及中央病理實驗室使用預先指定的標準，利用納入前採集的切除淋巴結活檢樣本對 MCD 的組織學做確診診斷。根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 4.0 版(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0)，病人必須患有可測量的疾病，不限於皮膚病變、Grade 1 或更嚴重的疾病症狀，且美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態(performance status, PS)為 0 至 2 分。病人可為新診斷的或先前接受過治療者，但接受過 IL-6 標靶治療的病人除外。接受皮質類固醇的病人，在隨機分派前被給予不超過每天 1 mg/kg prednisone 或等效劑量的穩定或遞減劑量，持續超過 4 週。病人排除條件為 HIV 血清反應陽性、中央實驗室通過血漿定量 PCR 檢測發現 HHV-8 感染的證據、有

其他臨床顯著感染(含 B 型或 C 型肝炎)或有感染史或併發淋巴瘤。

介入方式為以 2 : 1 隨機分派至每 3 週一次(1 cycle)靜脈輸注 siltuximab (11 mg/kg)或對應的安慰劑。試驗中，安慰劑組病人於治療失敗時，允許病人轉換至 siltuximab 組。

(c) 病人族群特性

自 2010 年 2 月 9 日至 2012 年 2 月 3 日共納入 79 位病人，並且隨機分派至 siltuximab 組(53 人)和安慰劑組(26 人)。病人中位數年齡為 48 歲，所有病人都有疾病相關症狀，且 78%病人具 3 種以上症狀，多數病人先前曾接受全身性治療，相關基期資訊彙整於表四。

表四 MCD2001 試驗病人基期資訊*

| | | Siltuximab (n = 53) | 安慰劑(n = 26) |
|-----------------|--|---------------------|--------------------|
| 年齡(歲) | | 47 (20 至 74) | 48 (27 至 78) |
| 性別，男 | | 30 (57%) | 22 (85%) |
| 種族 | 白人 | 19 (36%) | 12 (46%) |
| | 亞洲人 | 27 (51%) | 11 (42%) |
| | 黑人 | 3 (6%) | 0 |
| | 其他或未知 | 4 (8%) | 3 (12%) |
| ECOG | 0 | 22 (42%) | 10 (38%) |
| | 1 | 24 (45%) | 16 (62%) |
| | 2 | 7 (13%) | 0 |
| 疾病相關整體症狀分數 | | 6 (2 至 31) | 10 (1 至 30) |
| 疾病組織學 | Hyaline vascular | 18 (34%) | 8 (31%) |
| | Plasmacytic | 13 (25%) | 5 (19%) |
| | Mixed | 22 (42%) | 13 (50%) |
| 先前接受全身治療情形 | 全部 | 29 (55%) | 17 (65%) |
| | 皮質類固醇 | 28 (97%) | 15 (88%) |
| | 化療 | 17 (59%) | 12 (71%) |
| | Rituximab | 5 (17%) | 3 (18%) |
| | 免疫抑制劑 (Azathioprine、ciclosporin 或 thalidomide) | 1 (3%) | 3 (18%) |
| | 干擾素 | 1 (3%) | 1 (6%) |
| 同時服用皮質類固醇 | | 13 (25%) | 9 (35%) |
| 血紅蛋白濃度(g/L) | | 118 (65 至 170) | 134 (85 至 181) |
| IL-6 濃度(pg/mL) | | 7.13 (0.38 至 50.6) | 4.94 (1.03 至 19.8) |
| CRP (mg/L) | | 17.6 (0.1 至 181.0) | 4.2 (0.4 至 107.0) |
| ESR (mm/h) | | 62.0 (4 至 120) | 23.5 (1 至 112) |
| 纖維蛋白原濃度(μmol/L) | | 15.1 (6.9 至 29.4) | 12.1 (7.3 至 29.4) |

| | Siltuximab (n = 53) | 安慰劑(n = 26) |
|------------|---------------------|--------------|
| 白蛋白濃度(g/L) | 35 (15 至 49) | 36 (28 至 46) |

*數據以中位數(範圍)或人數(%)呈現。

(d) 療效指標

主要療效指標為達腫瘤和症狀持續反應^t的比例；次要指標包含腫瘤和症狀的反應持續時間、腫瘤反應、至治療失敗時間、基期至第 13 週血紅蛋白上升 ≥ 15 g/L 情形、停用皮質類固醇情形、治療失敗率、MCD 相關症狀改善情形及 1 年整體存活情形；另外，亦針對主要指標進行敏感度和次族群分析。

中位數雙盲治療期間於 siltuximab 組為 375 天(範圍：1 至 1031 天)，而安慰劑組為 152 天(範圍：23 至 666 天)。意向治療族群(intention-to-treat, ITT)追蹤時間中位數為 422 天(範圍：55 至 1051 天)，於此時間點共有 31 人(59%)病人仍盲性使用 siltuximab，而有 6 人(23%)病人仍使用安慰劑。

在主要療效指標達腫瘤和症狀持續反應方面，siltuximab 組達成比例統計上顯著高於安慰劑組(34% vs. 0%，95% CI = 11.1 至 54.8， $p = 0.0012$)，中位數反應持續時間為 383 天(範圍 232 天至 676 天)，相關治療結果如表五，次族群分析結果如表六。

因治療失敗，共 16 人(30%)終止使用 siltuximab 及 14 人(54%)終止使用安慰劑，中位數至治療失敗時間於安慰劑組為 134 天，而 siltuximab 組尚未達到， $p = 0.0084$ 。其中有 13 人原本使用安慰劑者在治療失敗後轉而開放式(open-label)使用 siltuximab，中位數使用時間為 295 天(範圍：128 至 852 天)，而當中有 2 人經歷第二次治療失敗及 1 人出現血小板減少，上述 3 人因而終止治療。在安慰劑組轉換使用 siltuximab 的人中，1 人在開始使用 siltuximab 後 120 天出現持續的腫瘤和症狀反應(部分反應)，9 人在分析時間點時沒有治療失敗。

事後分析顯示，與安慰劑相比 siltuximab 治療改善 PFS ($p = 0.0001$)，安慰劑組的中位數 PFS 為 14.5 個月，而使用 siltuximab 的病人未達到。此外，siltuximab 組的 2 年整體存活估計為 93%，安慰劑組為 77% ($p = 0.11$)。在達到持續腫瘤和症狀反應的 18 名接受 siltuximab 治療的病人中，大多數實現各種實驗室參數和症狀學的快速正常化(正常化時間的中位數為 0.8 個月)，而淋巴結反應發生較晚(正常化的中位數為 4.1 個月)。另外，從長期追蹤研究中可以看出部分病人在長期使用 siltuximab 後，可以改善發炎指標結果和疾病控制。而有關過去是否接受過治療的次族群分析方面，於 siltuximab 組，新診斷的病人及曾接受治療的病人皆尚未達到中位數至治療失敗時間，而安慰劑組中，新診斷的病人中位數至治療

^t 此處反應定義為於雙盲期間內，完全反應或部分反應(依照校正後的 Cheson 標準)，且改善或穩定疾病相關症狀達至少 18 週。

失敗時間為 106 天(HR = 0.19 ; 95% CI = 0.06 至 0.61 ; P = 0.005) , 曾接受治療的病人中位數至治療失敗時間為 184 天(HR = 0.60 ; 95% CI = 0.26 至 1.38 ; P = 0.23) , 兩者的 siltuximab 組和安慰劑組的至治療失敗結果差異以新診斷的病人的 siltuximab 使用效果更顯著。

表五 MCD2001 試驗療效指標結果

| | Siltuximab (n = 53) | 安慰劑 (n = 26) | 差異或 HR (95% CI) | p 值 |
|---|------------------------|---------------------|--------------------------|----------|
| 主要療效指標 | | | | |
| 持續腫瘤和症狀反應 (by 獨立審查委員會)* | 18 (34%) | 0 | 34% (11.1 至 54.8) | 0.0012 |
| 完全反應 | 1 (2%) | 0 | - | - |
| 部分反應 | 17 (32%) | 0 | - | - |
| 持續腫瘤和症狀反應持 續時間* | 383 天 (232 至 676) | - | - | - |
| 次要療效指標 | | | | |
| 腫瘤反應 (by 獨立審查委員會) [§] | 20 (38%) | 1 (4%) | 33.9% (11.1 至 54.8) | 0.0022 |
| 完全反應 | 2 (4%) | 0 | - | - |
| 部分反應 | 18 (34%) | 1 (4%) | - | - |
| 腫瘤反應 (by 研究員評估) [§] | 27 (51%) | 0 | 50.9% (29.2 至 70.1) | < 0.0001 |
| 完全反應 | 3 (6%) | 0 | - | - |
| 部分反應 | 24 (45%) | 0 | - | - |
| 至腫瘤反應時間 (by 獨立審查委員會) [§] | 155 天 (44 至 742) | 65 天 (65 至 65) | - | - |
| 持續症狀反應率* | 30 (57%) | 5 (19%) | 37.4% (14.9 至 58.2) | 0.0018 |
| 完全症狀反應率 | 13 (25%) | 0 | 24.5% (1.4 至 46.2) | 0.0037 |
| 至持續症狀反應時間* | 170 天 (67 至 274) | NE | 2.774 (1.068 至 7.206) | 0.0288 |
| 至治療失敗時間* | NE | 134 天 (85 至 NE) | 0.418 (0.214 至 0.815) | 0.0084 |
| 至下一種治療時間* | NE | 280 天 (161 至 NE) | 0.298 (0.137 至 0.652) | 0.0013 |
| 基期至第 13 週血紅蛋 白上升 ≥ 15 g/L [@] | 19 (61%) | 0 | 61.3 (28.3 至 85.1) | 0.0002 |
| 停用皮質類固醇 [#] | 4 (31%) | 1 (11%) | 19.7 (-23.6 至 56.7) | 0.3602 |

註：數據以中位數(範圍)或人數(%)呈現。

*ITT 族群。[§]可測得反應族群。

[@]血紅蛋白可測得反應族群：Siltuximab 組 31 人；安慰劑組 11 人。

[#]基期有使用皮質類固醇者：Siltuximab 組 13 人；安慰劑組 9 人。

表六 MCD2001 試驗持續腫瘤和症狀反應次族群分析

| | | 安慰劑 | Siltuximab | 差異(95% CI) |
|--------------|------------------|------|------------|----------------------|
| 整體 | | 0/26 | 18/53 | 34.0 (11.1 to 54.8) |
| 年齡 | < 65 歲 | 0/24 | 17/51 | 33.3 (8.8 to 55.3) |
| | ≥ 65 歲 | 0/2 | 1/2 | 50.0 (-61.2 to 98.7) |
| 種族 | 白人 | 0/12 | 3/19 | 15.8 (-20.7 to 49.3) |
| | 其他 | 0/14 | 15/34 | 44.1 (13.6 to 71.1) |
| 性別 | 男 | 0/22 | 10/30 | 33.3 (5.8 to 57.2) |
| | 女 | 0/4 | 8/23 | 34.8 (-20.5 to 80.6) |
| 疾病組織學 | Hyaline vascular | 0/8 | 0/18 | NE |
| | Plasmacytic | 0/5 | 8/13 | 61.5 (9.0 to 94.7) |
| | Mixed | 0/13 | 10/22 | 45.5 (12.1 to 72.3) |
| 先前接受過治療 | 是 | 0/17 | 10/29 | 34.5 (4.6 to 60.1) |
| | 否 | 0/9 | 8/24 | 33.3 (-5.9 to 70.1) |
| 隨機分派時服用皮質類固醇 | 是 | 0/8 | 4/16 | 25.0 (-20.4 to 65.1) |
| | 否 | 0/18 | 14/37 | 37.8 (10.6 to 61.9) |

註：數據以中位數(範圍)或人數(%)呈現。

(e) 安全性指標

在盲性治療期間，siltuximab 組中位數完成 19 個療程，安慰劑組則為 8 個。21 人(40%)接受 siltuximab 治療的病人至少延遲了一劑。1113 次 siltuximab 劑量中的 34 次(3%)被延遲，其中 15 人因不良事件，最常見的是中性粒細胞減少(n=2)。

儘管 siltuximab 組的治療持續時間是安慰劑組的兩倍多，但兩組中發生不良事件的病人比例相似。嚴重不良事件發生於 siltuximab 組 12 人(23%)及安慰劑組 5 人(19%)。與安慰劑組相比，siltuximab 組更常見(> 10%)的常見不良事件是癢癢、斑丘疹、體重增加、上呼吸道感染和局部水腫。53 人中有 4 人(8%)報告低級別的 siltuximab 輸注反應，除了 1 人為 Grade 3 過敏反應。導致停用 siltuximab 和安慰劑的不良事件與治療失敗有關(12 人(23%) vs 10 人(38%))，除了每組中的 1 人(安慰劑為骨髓增生異常綜合症；siltuximab 為過敏反應)。

在 siltuximab 組中報告超過 5%的 Grade 3 以上事件是疲勞和盜汗，而在接受安慰劑組是貧血。Grade 3 血液學和實驗室異常不常見且可控；siltuximab 組未發生 Grade 4 以上的血液學和化學異常，且未發生 Grade 3 以上肝功能檢查異常或胃腸道穿孔。53 人中有 3 人(6%)發生與 siltuximab 合理相關的嚴重不良事件(下呼吸道感染、過敏反應、敗血症)。服用 siltuximab 的 53 人中有 2 人(4%)死於疾病惡化，26 人服用安慰劑但未轉換藥物使用者中有 4 人(15%)死亡(其中 3 人死於疾病惡化、1 人死於支氣管肺炎和鬱血性心衰竭)。

在最後一次給藥 45 天後，66 位接受過 siltuximab 治療的人中，有一名病人有可檢測到的、非中和性的 siltuximab 抗體(non-neutralizing antibody)。沒有與治療相關的死亡。

後續在長期追蹤研究中顯示，於中位數追蹤時間 6 年、中位數治療期間 5.5 年時，siltuximab 耐受性良好；然而，60 人中有 36 人(60%)報告 Grade 3 以上的不良事件，最常見的是高血壓、疲勞、噁心、中性粒細胞減少和嘔吐。25 人 (42%) 報告了至少一次嚴重的不良事件，最常見的是感染(8 人(13%))，其中，只有兩個嚴重的不良事件，紅血球增多症和尿液滯留，被認為與 siltuximab 治療有關。18 人提前終止試驗(8 人為了在當地接受 siltuximab 治療、2 人因疾病惡化、2 人因不良事件及 6 人因其他原因，沒有因死亡而中止的個案)。

(f) 病人報告結果

病人報告結果為本試驗其中一項次要療效指標，研究中探討 FACIT-Fatigue (78 人)、SF-36 (76 人)和 MCD-SS 症狀評分(78 人)變化趨勢，結果顯示於 MCD-SS-Fatigue 和 FACIT-Fatigue，siltuximab 組改善幅度顯著優於安慰劑組，相關基期平均分數如表七。

表七 MCD2001 試驗病人報告結果

| | 基期 | | 後續追蹤 | |
|---------------|------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|
| | Siltuximab (n = 53) | 安慰劑 (n = 26) | Siltuximab (n = 53) | 安慰劑 (n = 26) |
| MCD-SS | | | | |
| 總分 | 2.9±2.1 | 2.3±1.2 | - | - |
| Fatigue | 4.1±2.4 | 4.5±3.3 | Cycle 18 時：2.6 | Cycle 18 時：5.7 |
| Rash/Itching | 1.9±2.5 | 2.1±2.6 | - | - |
| Sweats | 1.9±2.2 | 2.9±2.8 | - | - |
| FACIT | | | | |
| Fatigue | 32.4±11.0 | 31.0±14.6 | Cycle 18 時：38.6 | Cycle 18 時：26.9 |
| SF-36 | | | | |
| PCS | 42.9±9.9 | 41.6±11.1 | 盲性期間 24 人 (48%)提升≥ 5 分 | 盲性期間 8 人 (31%)提升≥ 5 分 |
| MCS | 39.7±10.8 | 43.3±12.3 | 盲性期間 34 人 (68%)提升≥ 5 分 | 盲性期間 9 人 (35%)提升≥ 5 分 |

縮寫：PCS, physical component summary 生理因素綜合；MCS, mental component summary 心理因素綜合

註：MCD-SS 介於 0 至 10 分，分數越高，症狀越嚴重；FACIT-Fatigue 介於 0 至 52 分，總分低代表更嚴重的疲勞和疲勞對日常活動的影響；SF-36 為分數越高越健康。

B. 系統性文獻回顧

納入的 2 筆系統性文獻回顧分別報告不同面向的內容，惟 2 項文獻資料皆無

針對不同藥品間進行間接比較，且與本案藥品相關主要試驗為上述提及之 MCD2001 試驗，於後簡要摘述 2 筆系統性文獻回顧結果。

Sitenga (2018) [32] 為一項探討 MCD 病人使用 siltuximab 的病人相關結果 (patient-related outcome) 的文獻。搜索截至 2017 年 5 月，共納入 5 筆臨床試驗資料及 2 筆個案報告文獻，共 161 人。病人平均年齡為 56.8 歲，男性佔 58%，亞洲人共 41 人，多數病人先前有接受過其他治療，平均治療時間為 5.1 年，其中，27 位病人在先前的治療中失敗。有長期追蹤結果的病人共 55 位，平均追蹤時間為 39 個月(範圍：10.5 至 64.7 個月)，55 人中僅有 2 例報告死亡。共有 47 名病人通過 siltuximab 治療獲得完全緩解和/或持續疾病控制，而 7 名病人獲得部分緩解 iMCD。只有 5 名病人未能達到 iMCD 緩解，但報告症狀和生活質量有所改善。研究中提及傳統治療方案的 5 年存活率估計為 55% 至 77%，而 siltuximab 治療 5 年存活率接近 96.4%。

Smela-Lipińska (2019) [33] 為一項探討 iMCD 病人健康相關生活品質和病人報告結果 (patient-reported outcome) 的研討會摘要。搜索截至 2018 年 12 月，共納入 5 筆文獻(全與 siltuximab 相關且有 4 筆來自同一個 cohort)。研究結果顯示，最常見的 MCD-SS 結果屬於非常輕微和輕微，如氣短(40%)、精力不足(33%)、感覺虛弱(33%)、疲倦(32%) 和疼痛(32%)；FACIT 問卷顯示，在基期時，大於 50% 的病人報告的疲勞評分低於正常人群，在 1 項比較研究中，siltuximab 和安慰劑治療的病人在基期時的平均 FACIT 評分相當(32.4 vs 31)，而在追蹤期間，siltuximab 治療組報告的平均值遠高於安慰劑組(38.6 vs 26.9)；SF-36 方面，與安慰劑相比，siltuximab 治療更經常導致 SF36 評分等於或高於末次追蹤時的族群標準。整體來說，siltuximab 與更好的疲勞和憂鬱症狀評分相關。

(五) 建議者提供之資料

臺灣百濟神州有限公司建議將 Sylvant® (siltuximab) 納入健保給付，其建議給付的適應症範圍為「治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8) 陰性的多發性 Castleman 氏病(Multicentric Castleman's Disease(MCD))患者」，並需經事前審查核准使用，相關給付規定詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

本案建議者於送審資料中提及，本案藥品臨床療效相關 RCT 文獻共 1 筆[21]、其他支持性證據共 9 筆[8, 24, 27-29, 44-47]，另外，提及與 rituximab 相關文獻 2 筆[48, 49]及與 tocilizumab 相關文獻 2 筆[50, 51]。一篇 RCT 及相關支持性證據已彙整於本報告前一章節，另有關於 rituximab 及 tocilizumab 文獻，因非屬與本案藥品之直接比較研究，故於此不多加贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Sylvant® (siltuximab) 目前於我國主管機關取得的許可適應症，為「適用於治療人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8)陰性的多發性 Castleman 氏病(Multicentric Castleman's Disease(MCD))病人」，本次建議給付條件註明病人需經事前審查核准使用，且若疾病進展或無法耐受藥物副作用，則必須停止使用。詳細內容詳如本報告首頁之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

依據臨床治療指引及臨床專家諮詢意見，治療 HIV/HHV-8 陰性 MCD 病人首選藥品為本案藥品 siltuximab。而在無本案藥品的情境下，雖其他藥品尚無取得相關核可適應症，但於臨床上類固醇、rituximab、tocilizumab、傳統化療或免疫調節劑都可能被使用。

綜合臨床治療指引建議、我國主管機關核准許可證、我國健保收載情況及本土臨床專家意見，考量本案藥品係唯一取得 HIV/HHV-8 陰性 MCD 相關核可適應症者，因此，本報告認為我國尚無與本案藥品具相近治療地位之藥品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2022 年 10 月 18 日止，於英國 NICE 公開網頁，查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

加拿大 CADTH 於 2015 年 6 月公告，建議收載 siltuximab 用於治療 HIV 陰性/HHV-8 陰性、ECOG ≤ 2 的 MCD 病人，並提及須持續治療直至治療失敗。而澳洲 PBAC 則於 2021 年 11 月 PBAC 會議同意收載 siltuximab 用於 iMCD 病人。

CADTH 及 PBAC 均認為參考品主要為安慰劑(或 BSC)，並考量當前 MCD 病人治療選擇有限。兩組織皆主要參考 MCD2001 相關試驗結果，由其重要療效指標「持續腫瘤和症狀反應」及生活品質方面可觀察到 siltuximab 的優勢。然於安全性方面，CADTH 認為 siltuximab 具有可控的毒性，而 PBAC 則提到 siltuximab 治療與更高的治療相關事件發生率相關且有更高的血液和生化異常發生情形。

(三) 相對療效與安全性

本案藥品具 1 項直接比較的 RCT，為第 II 期臨床試驗 van Rhee (2014)，試驗中合併 siltuximab, BSC 之比較品為合併 安慰劑, BSC，但考量本品尚無合適參考品，因此相關試驗結果仍具參考性。目前對於 MCD 治療成效無公認評估指標，試驗中以達腫瘤和症狀持續反應比例為主要療效指標，並以腫瘤和症狀的反應持續時間、腫瘤反應、至治療失敗時間和治療失敗率等為次要療效指標，該試驗亦評估病人 FACIT-Fatigue、SF-36 和 MCD-SS，以了解病人對於疲勞、心理及其他症狀的改善程度。另外，試驗中於治療失敗時允許病人轉換至用藥組。

相對療效方面，兩組間疾病狀態、先前用藥情形和發炎情形等略有不同。追蹤時間中位數為 422 天時，在主要療效指標達腫瘤和症狀持續反應方面，siltuximab 組達成比例統計上顯著高於安慰劑組(34% vs 0%， $p = 0.0012$)，中位數反應持續時間為 383 天。此外，從長期研究可看出 siltuximab 組的 2 年整體存活估計為 93%，安慰劑組為 77% ($p = 0.11$)。PFS 方面，安慰劑組的中位數 PFS 為 14.5 個月，而使用 siltuximab 的病人未達到($p = 0.0001$)。

相對安全性方面，無因治療而死亡的個案。siltuximab 組的治療持續時間是安慰劑組的兩倍多，但兩組中發生不良事件的病人比例相似。試驗中，siltuximab 組中報告超過 5% 的 Grade 3 以上事件是疲勞和盜汗，而在接受安慰劑組是貧血。在後續中位數追蹤時間 6 年時，認為 siltuximab 耐受性良好，但觀測到 2 個嚴重的不良事件，紅血球增多症和尿液滯留，被認為與 siltuximab 治療有關。

病人報告結果顯示，MCD-SS-Fatigue 和 FACIT-Fatigue 於 siltuximab 組自基期至 Cycle 18 改善幅度顯著優於安慰劑組，分別為 MCD-SS-Fatigue 於 siltuximab 組從 4.1 分下降至 2.6 分，但在安慰劑組從 4.5 分上升至 5.7 分；FACIT-Fatigue 於 siltuximab 組從 32.4 分上升至 38.6 分，而安慰劑組從 31.0 分下降至 26.9 分。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此摘述主要醫療科技評估組織加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC，在其醫療科技評估報告中所呈現之病友/消費者意見：

1. MCD 病人的治療選擇有限，相關疾病治療具高度未滿足需求(unmet need)。
2. MCD 病人生活經歷災難性的影響，如無法工作、無法去學校、無法參與常規活動等。其中，使人衰弱的症狀導致病人時常須仰賴照護者生理和心理的支持。Siltuximab 治療益處包含能夠重返工作崗位、減少副作用以及改善接受治療的病人的生活品質。
3. 病人表示他們可以通過其他支持性治療來控制不良事件。
4. Siltuximab 在國際共識指引中被推薦使用於本適應症。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；輔以 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 2015 年 6 月公告 (Final Recommendation)。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2021 年 11 月公告。 |
| NICE (英國) | 至 2022 年 10 月 7 日止，查無相關資料。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2022 年 10 月 7 日止，查無相關資料。 |
| 電子資料庫 | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 建議者無提供其他成本效益研究資料。 |

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

CADTH 於 2015 年 6 月發布相關醫療科技評估報告[18]，有條件收載 siltuximab 用於治療 ECOG ≤ 2 的人類免疫不全病毒 (HIV) 陰性及人類皰疹病毒-8 (HHV-8) 陰性的多發性 Castleman 氏病 (multicentric Castleman's disease, MCD) 病人，須持續治療直至治療失敗，收載條件是成本效益改善至可接受的水平。有關 CADTH 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

pCORD 針對廠商所提交的成本效果及成本效用分析進行評估，比較 siltuximab 合併最佳支持療法以及安慰劑組合併最佳支持療法用於 HIV 陰性及 HHV-8 陰性之 MCD 病人的治療。相關成本包含管理費用、治療費用、定期回診費用以及與不良事件相關的成本。

pCODR 專家審查委員會 (pCODR Expert Review Committee, pERC) 指出，廠商提交的研究證據是基於臨床試驗 MCD2001 和 MCD2002 的短期 (1 年) 存活數據，但這些臨床試驗僅追蹤 1 年不足以觀察到存活差異，並認為長期存活效益的推估存在不確定性，因此 ICER 值的結果存在不確定性。

pERC 還指出研究中沒有定義最佳治療期間，由於治療期間的不確定性，可能對 siltuximab 的成本效益估算產生影響。另外，siltuximab 的劑量是基於體重計算，而 MCD 疾病的罕見性使得大多數情況下病人們無法共享小瓶藥物，將產生剩餘藥物被丟棄的浪費問題。

pERC 審查了廠商和經濟指導小組 (Economic Guidance Panel, EGP) 提供的 ICER 值，並同意 EGP 小組的估算結果，而 EGP 高於廠商估計值的其中最大影響因子為長期存活的假設。pERC 討論後認為 EGP 將經濟模型的評估期間縮短至 20 年，並根據與腫瘤反應無關的生活品質效益假設進行調整的估算方式是適當的。

pERC 認為根據 EGP 的重新分析估算結果，siltuximab 並不符合成本效益，且在缺乏長期生存數據的情況下，siltuximab 的成本效益估計存在不確定性，結果可能接近 EGP 估計的上限。有鑑於此，pERC 認為 siltuximab 的價格是經濟模型的主要影響因子，需要大幅降低藥物成本來抵消 ICER 值的不確定性。

2. PBAC (澳洲)

PBAC 於 2021 年 11 月發布一份最新的評估報告[20]，建議收載 siltuximab 用於治療 ECOG ≤ 2 的人類免疫不全病毒(HIV)陰性及人類皰疹病毒-8(HHV-8)陰性的特發型多發性 Castleman 氏病 (idiopathic multicentric Castleman's disease, iMCD) 病人；此前 PBAC 曾於 2021 年 7 月發布 siltuximab 相關評估報告[19]。有關 PBAC 之經濟評估相關意見，擇要摘述如下：

PBAC 於 2021 年 7 月發布的報告認為廠商提交的 ICER 值仍然很高，並且在提議的價格上存在不確定性，使得經濟模型存在不確定性，但由於 PBAC 認為尚有未被滿足的臨床需求，建議廠商重新提交模型時需考量 (1) 效用值得到充分證明，(2) 調整死亡率，(3) ICER 值必須在 7.5 萬元/QALY gained 至 9.5 萬元/QALY gained 的範圍內。

最新的報告中 PBAC 評估了廠商更新後的經濟模型，廠商根據前次 PBAC 評論與建議調整了效用值、死亡率、模型的持續時間。成本效用分析結果顯示在研究期間為 15 年時，siltuximab 組相對於安慰劑組增加了 3.51 個生命年 (LYS) 和 2.6 個生活品質校正人年 (quality adjusted life year, QALY)，在廠商調降價格後，siltuximab 相較於安慰劑組的 ICER 值為 7.5 萬元/QALY gained 至 9.5 萬元

/QALY gained 之間。

PBAC 認為廠商重新提交的評估報告修訂了經濟模型和財務估計，已回應 PBAC 先前提出的擔憂，考量這些病人有極高的臨床需求未滿足，故 PBAC 認為修訂後的 ICER 值在廠商建議的適應症下是可以接受的。總體而言，PBAC 認為 2021 年 7 月會議上提出的問題已得到充分解決。PBAC 提醒，如果使用的藥品不是最小瓶規格，則可能會產生比估計結果更大的浪費；此外，處方應僅限於血液科醫生或在血液科醫生的指導下使用。病人需要定期進行後續護理，因此對於初始和持續限制最多重複 4 次較為合適。

3. NICE (英國)

經搜尋 NICE 網頁，至 2022 年 10 月 7 日止，查無 siltuximab (Sylvant®) 用於 iMCD 治療相關的評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

經搜尋 SMC 網頁，至 2022 年 10 月 7 日止，查無 siltuximab (Sylvant®) 用於 iMCD 治療相關的評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

| | |
|--------------|--|
| Population | 納入條件：Multicentric Castleman's Disease 排除條件：未設限 |
| Intervention | Siltuximab |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022

年 10 月 17 日止，以“Multicentric Castleman's Disease”、“Siltuximab”及“cost-effectiveness”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

以上述關鍵字進行搜尋，共尋獲 2 篇相關研究，經排除重複文獻並檢視公開摘要後並無適用於本案者。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

卡斯爾曼氏病 (Castleman's Disease, CD) 是一種罕見的淋巴增生性疾病，主要特徵為淋巴結腫大，可分為單中心 (UCD) 與多發性 (MCD)，而 MCD 至少有三種亞型，分別為 HHV8 相關型、POEMS 相關型以及特發型 (iMCD)；腹部縱橫膈、頸部、骨盆腔或腋下等位置都可能出現[52]。此種疾病雖歸列為良性的淋巴增生疾病，但如果未即時診斷，錯過治療，則預後極差，病人將會因為細胞因子風暴 (cytokine storm) 而導致多重器官衰竭離世[53]，且特發型多發性 (iMCD) 有演變為癌症的風險[52]。

根據 Castleman disease collaborative network 的統計，在美國估計每年診斷出 4,300 至 5,200 例的新 CD 病例[1]。相較之下，台灣對於此疾病較為陌生，僅有零星的病例個案報告[52-61]，且流行病學資料稀少，故國內發病率尚不明確，亦無法得知其盛行率[57]。根據中國研究文獻，其 iMCD 病人每年新發個案超過 4,200 例，好發於青壯年男性，五年存活率僅為 51%[62]。根據 Castleman disease collaborative network 的病例研究，2012 年 MCD 整體五年存活率約 65%[63]，另一篇 2021 年研究顯示 iMCD 整體五年存活率約 75%[64]。

(二) 核價參考品之建議

Siltuximab (以下簡稱本品) 建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品。但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 L04AC11，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AC：Interleukin inhibitors」類[58]。同屬此分類共有 21 種成分。經查詢衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[59]，前述藥品於我國取得上市核可的成分有 10 項（排除本品與已註銷），但其中並無與本品核准適應症相同的成分。

本報告接續於許可證查詢網頁，設定「Castleman 氏病」以及「MCD」為關鍵字進行查詢，查無與本品具有相似治療地位之藥品成分。

由於目前我國並無與本品相同許可適應症之藥品，因此本報告認為並無適合之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者提出一份財務影響評估報告，若將本品納入健保給付，預估未來五年（2023 年至 2027 年）本品使用人數約為第一年 28 人至第五年 66 人，本品年度藥費約為第一年 0.39 億元至第五年 1.27 億元；基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費即為對健保之財務影響，約為第一年增加 0.39 億元至第五年增加 1.27 億元，建議者分析之相關假設及估算過程如後：

1. 臨床地位

建議者預期本品將用於治療人類免疫不全病毒（HIV）陰性及人類皰疹病毒-8（HHV-8）陰性的多發性 Castleman 氏病（multicentric Castleman's disease, MCD）成年患者。建議者認為由於目前並無其他獲准用於特發型多發性 Castleman 氏病（idiopathic multicentric Castleman disease, iMCD）治療且獲得健保給付之藥品，故沒有被取代的醫療科技，本品臨床地位為新增關係。

2. 目標族群推估

建議者使用國家發展委員會 2018 年發布之「中華民國人口推估 2020 年至 2070 年」報告中，2023 年至 2027 年中推估人口數為基礎[65]；再引用本土資料假設臺灣健保覆蓋率穩定維持 99.93%[66]，計算未來五年健保覆蓋人口數。

接續，建議者參考國外文獻[67]，引用美國 2018 年 iMCD 的盛行率（9.7/百萬）及發生率（3.1/百萬），並假設臺灣有相同的盛行率及發生率，且以 iMCD 病人五年死亡率 35%[68]推算每年的死亡率 8.62%；再參考專家意見假設 iMCD 患者成人占比為 90%，據以估算未來五年健保覆蓋範圍內的成年 iMCD 患者數為 205 人至 372 人。

最後，建議者依據專家意見，設定 2023 年 iMCD 的初始診斷率為 30%，且年增率為 6%，至 2027 年達到 37.87%；另根據專家意見假設診斷為 iMCD 的病人都會接受治療，治療率為 100%，據此估算本品未來五年目標族群為 61 人至 141 人。

3. 使用人數推估

建議者預估本品納入健保給付之新情境下，未來五年每年的起始治療患者比率為 45%至 70%，並根據臨床試驗結果預估本品的治療有效率為 51%[21]，及假設治療脫離率（drop-off rate）為 10%。

建議者依據 2023 年目標族群人數及起始治療患者比率，推算 2023 年本品起始使用人數約為 28 人，其中 14 人為治療有效病人。接續，建議者推算 2024 年本品目標族群 80 人減去 2023 年的本品使用人數 28 人後，其中有 29 人（55%）會在 2024 年開始使用本品治療；加上 2023 年治療有效病人中有 13 人（脫離率 10%）會繼續使用本品，故 2024 年使用本品治療的整體病人數約為 42 人，並依此類推 2025 年至 2027 年本品使用人數。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數為 28 人至 66 人，以此推算市占率約為 45%至 47%。

4. 本品年度藥費

建議者首先依據本品仿單建議用法用量[56]，對於治療有效病人每三周給藥一次，每年約給藥 17.38 次；接著參考國民營養健康狀況變遷調查成果報告[69]，估算成年人口平均體重約為 65.5kg，每次靜脈注射 11 mg/kg；並根據本品建議給付價格估算治療有效病人每人每年藥費約為 222 萬元。預估未來五年治療有效病人年度藥費約為第一年 0.31 億元至第五年 1.20 億元。

建議者依據國外文獻證據[44]，設定治療無效病人每年給藥次數約 4.33 次，同樣依據本品仿單建議用法用量，推估治療無效病人每人每年藥費約為 55 萬元。預估未來五年治療無效病人年度藥費約為第一年 752 萬元至第五年 647 萬元。

綜上所述，建議者預估本品未來五年年度藥費約為第一年 0.39 億元至第五年 1.27 億元。

5. 取代品年度藥費

建議者認為現有其他療法並未獲得 TFDA 核准，也未納入健保給付，本品之臨床地位為新增關係，故並無被取代藥品及費用。

6. 其他醫療服務費用

建議者於情境分析中納入非藥品的醫療科技成本，使用德菲法取得專家意見，估算 iMCD 病人初次治療期間及後續追蹤治療所需的門診、住院及檢驗檢查次數乘以現行健保單價後得到之總費用並取平均值，預估 iMCD 病人每人每年的非藥品醫療費用約 6 萬元，未來五年年度非藥品醫療費用約為第一年 383 萬元至第五年 878 萬元。

7. 財務影響

建議者於基礎模型中僅考慮藥品費用對健保財務影響，不考慮相關醫療費用，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響，約為第一年增加 0.39 億元至第五年增加 1.27 億元。

建議者於情境分析中加計非藥品的醫療科技成本，但由於本品納入健保給付前後之非藥品醫療費用相同，故整體健保財務影響維持不變，約為第一年增加 0.39 億元至第五年增加 1.27 億元。

8. 敏感度分析

建議者認為分析中使用的部分參數具有不確定性（具體說明條列如下），故針對分析中相關參數假設進行單因子敏感度分析，模型結果中對於本品治療有效率的因子最為敏感。本報告摘述其健保藥費預算觀點財務影響重點如下表：

- (1) 流行病學參數（盛行率、發病率、死亡率）：建議者認為主要來源為國外資料庫研究報告或專家意見，無本土數據，是否存在族群差異具有不確定性。
- (2) 成年患者占比、診斷率及診斷率年增長率：建議者認為主要來源為專家意見，不確定性較高。
- (3) 市場規模相關參數：由建議者自行預估，認為對於該疾病領域的未來發展會受到許多因素影響而產生變化。

| 單因子敏感度分析項目 | 2023 年至 2027 年 財務影響 | 參數假設依據說明 |
|------------------------|------------------------|----------|
| 年盛行率下限值 (0.00087%) | 0.35 億元至 1.22 億元 | 基礎值-10% |
| 年盛行率上限值 (0.00107%) | 0.43 億元至 1.31 億元 | 基礎值+10% |
| 年發病率下限值 (0.00028%) | 0.39 億元至 1.18 億元 | 基礎值-10% |
| 年發病率上限值 (0.00034%) | 0.39 億元至 1.35 億元 | 基礎值+10% |
| iMCD 患者的死亡率下限值 (7.76%) | 0.39 億元至 1.30 億元 | 基礎值-10% |
| iMCD 患者的死亡率上限值 (9.48%) | 0.39 億元至 1.24 億元 | 基礎值+10% |
| iMCD 患者占比下限值 (81%) | 0.35 億元至 1.14 億元 | 基礎值-10% |

| 單因子敏感度分析項目 | 2023年至2027年 財務影響 | 參數假設依據說明 |
|--------------------------|---------------------|---------------|
| iMCD 患者占比上限值 (99%) | 0.43 億元至 1.39 億元 | 基礎值+10% |
| 2023 年診斷率下限值 (27%) | 0.35 億元至 1.14 億元 | 基礎值-10% |
| 2023 年診斷率上限值 (33%) | 0.43 億元至 1.39 億元 | 基礎值+10% |
| 診斷率年增長率下限值 (3%) | 0.39 億元至 1.12 億元 | 基礎值-50% |
| 診斷率年增長率上限值 (9%) | 0.39 億元至 1.43 億元 | 基礎值+50% |
| 2023 年起始治療患者比例下限值(40.5%) | 0.35 億元至 1.27 億元 | 基礎值-10% |
| 2023 年起始治療患者比例上限值(49.5%) | 0.43 億元至 1.26 億元 | 基礎值+10% |
| 2024 年起始治療患者比例下限值(49.5%) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 基礎值-10% |
| 2024 年起始治療患者比例上限值(60.5%) | 0.39 億元至 1.26 億元 | 基礎值+10% |
| 2025 年起始治療患者比例下限值 (54%) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 基礎值-10% |
| 2025 年起始治療患者比例上限值 (66%) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 基礎值+10% |
| 2026 年起始治療患者比例下限值(58.5%) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 基礎值-10% |
| 2026 年起始治療患者比例上限值(71.5%) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 基礎值+10% |
| 2027 年起始治療患者比例下限值 (63%) | 0.39 億元至 1.23 億元 | 基礎值-10% |
| 2027 年起始治療患者比例上限值 (77%) | 0.39 億元至 1.30 億元 | 基礎值+10% |
| 本品治療有效率下限值 (34.00%) | 0.31 億元至 0.89 億元 | 臨床試驗中最嚴苛評估標準 |
| 本品治療有效率上限值 (72.50%) | 0.49 億元至 1.75 億元 | 相關研究中緩解率最高值 |
| 治療脫落率下限值 (9%) | 0.39 億元至 1.29 億元 | 基礎值-10% |
| 治療脫落率上限值 (11%) | 0.39 億元至 1.24 億元 | 基礎值+10% |
| 本品單價下限值 (14,398) | 0.35 億元至 1.14 億元 | 基礎值-10% |
| 本品單價上限值 (17,598) | 0.43 億元至 1.39 億元 | 基礎值+10% |
| 治療期間醫療科技成本下限值 (12,487) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 專家意見 95%CI 下限 |
| 治療期間醫療科技成本上限值 (21,355) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 專家意見 95%CI 上限 |
| 追蹤期間醫療科技成本下限值 (31,853) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 專家意見 95%CI 下限 |
| 追蹤期間醫療科技成本上限值 (66,274) | 0.39 億元至 1.27 億元 | 專家意見 95%CI 上限 |
| 本品治療效果不佳患者療程下限值(3.90) | 0.38 億元至 1.26 億元 | 基礎值-10% |
| 本品治療效果不佳患者療程上限值(4.77) | 0.40 億元至 1.27 億元 | 基礎值+10% |

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，然而本報告認為建議設定之診斷率可能有低估財務影響之虞，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

1. 臨床地位

本報告查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁以及健保已給付藥品與給付規定，並詢問本土臨床專家意見，認為目前我國並無與本品相同許可適應症之藥品且已納入健保給付之治療藥品，故建議者設定本品為「新增關係」應屬合理。

2. 目標族群推估

本報告認為建議者以國發會 2020 年及衛生福利部健保覆盖率公開資料，估算未來五年總人口數及健保覆蓋人數之推估方式應屬合理，本報告僅更新未來五年總人口數中推估數字至國發會 2022 年報告版本[70]。

接續，建議者使用國外文獻假設臺灣之 iMCD 盛行率、發生率及死亡率與美國相同的估算方式具有不確定性，且建議者引用之死亡率數據為非公開文獻，本報告無法檢視其引用正確性；然而本報告搜尋本土 iMCD 文獻多為個案報告，諮詢臨床專家意見亦表示目前缺乏本土盛行率、發生率及死亡率等流行病學相關資料；實務上亦大多以發燒或淋巴結腫大而非 iMCD 診斷碼(ICD-10-CM D47.Z2)進行健保申報，故難以從健保資料庫分析出合適的 iMCD 目標族群。此外，建議者有針對前述各項流行病學參數進行敏感度分析，故本報告暫參考建議者設定之流行病學參數進行推估。

建議者參考專家意見設定 iMCD 成年病人比率，本報告諮詢臨床專家表示未成年病人比率低，故本報告認為應屬可接受，但建議者提出之健保給付規定並未限定使用年齡，於財務影響只有納入成年病人使用本品，有低估目標族群人數的可能；然而建議者根據本品仿單中特殊族群之使用部分說明本品用於兒童病人的安全性與療效尚未確立[56]，故本報告認為建議者僅估算成年病人之推估模式應屬可接受，並於情境分析納入未成年病人亦會使用本品之設定。

本報告諮詢臨床專家意見，認為建議者設定之 iMCD 診斷率 30%至 37.87%應有低估，理由是臨床上當病人持續發燒，經過一連串檢驗檢查，醫師最後遲早會找出原因，診斷率應以 50%至 60%較為適宜。另一方面，臨床醫師是依據症狀進行診斷，與有什麼藥品可使用較無關聯性，故並不會因為本品的納入而逐年提高診斷率。綜上，本報告根據臨床專家意見設定未來五年診斷率為 50%。最後，建議者設定診斷為 iMCD 的病人都會接受治療，本報告認為應屬合理。

根據上述參數調整，本報告預估 iMCD 之目標族群人數約為第一年 102 人至第五年 185 人。

3. 使用人數推估

本報告參考建議者設定之起始治療患者比率進行估計，並檢視本品臨床試驗

結果及諮詢臨床專家意見，認為建議者設定之本品治療有效率以及治療脫離率應屬合理，並參考建議者之推估模式，推估未來五年本品使用人數為 46 人至 82 人。

4. 本品年度藥費

本報告認為建議者依據本品仿單建議用法用量以及臨床試驗證據，估算治療有效每年給藥次數及每次用量的方式應屬合理，每人每年藥費約為 222 萬元。預估未來五年治療有效病人年度藥費約為第一年 0.52 億元至第五年 1.57 億元。

建議者設定之治療無效病人每年給藥次數約 4.33 次參考自非公開文獻中 3 個個案治療次數的平均值，且其中一位為 POEMS 相關多發性 Castleman 氏病而非 iMCD，本報告認為此參數具有不確定性，經諮詢臨床專家認為治療失敗的症狀相當明顯，應於一周內即可知道治療效果，故本報告暫依建議者設定之治療無效病人給藥次數進行估算，另於情境分析調整給藥次數。本報告同樣依據本品仿單建議用法用量，推估治療無效病人每人每年藥費約為 55 萬元。預估未來五年治療無效病人年度藥費約為第一年 1,242 萬元至第五年 629 萬元。

綜上所述，本報告預估本品未來五年年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 1.63 億元。

5. 取代品年度藥費

基於本品臨床地位為新增關係，本報告認為建議者設定無取代藥品費用合理。

6. 其他醫療服務費用

本報告認為建議者於情境分析中納入非藥品的醫療科技成本估算的模式應屬合理，然而本品納入健保前後在其他醫療服務費用部分並不會產生財務衝擊，故應可忽略不計。

7. 財務影響

基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響，約為第一年增加 0.64 億元至第五年增加 1.63 億元。

8. 情境分析

本報告認為建議者僅估算成年病人使用本品的設定及治療無效者之使用次數具不確定性，可能對財務評估結果造成影響，故執行以下情境分析。

- (1) 情境 1，納入未成年 iMCD 病人使用本品：考量建議者提出之健保給付規定並未限定本品僅能用於 iMCD 成年病人，本報告於情境 1 納入未成年 iMCD 病人使用本品治療，預估未來五年目標族群人數為 113 人至 206 人，本品使用人數為 51 人至 91 人；未來五年對健保的財務影響約為第一年增加 0.71 億元至第五年增加 1.81 億元。
- (2) 情境 2，調整 iMCD 治療無效病人使用本品次數：考量建議者引用文獻估算之本品治療無效病人個案數較少，且部分納入估算之個案亦不符合 iMCD 定義，估算之治療無效病人平均使用次數具有不確定性。故本報告參考臨床專家意見，認為治療後一周即可判斷治療效果，設定治療效果不佳病人給藥次數為 1 次。預估未來五年對健保的財務影響約為第一年增加 0.55 億元至第五年增加 1.58 億元。

綜上，建議者與本報告之財務影響結果差異主要來自 iMCD 診斷率。建議者以 2020 年國發會中推估設定未來五年全國人口數，以及參考專家意見設定 iMCD 診斷率及增長率；本報告則以 2022 年國發會中推估設定未來五年全國人口數，以及參考專家意見調高 iMCD 診斷率，並於情境分析調整納入未成年 iMCD 病人亦可能使用本品，以及調低治療無效病人使用本品的次數，重新計算財務影響。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織的建議

加拿大 CADTH 於 2015 年 6 月公告在成本效益改善至可接受的情況下，建議收載 siltuximab 用於治療 ECOG ≤ 2 的 HIV 陰性及 HHV-8 陰性的 MCD 病人。澳洲 PBAC 於 2021 年 11 月公告認為尚有未被滿足的臨床需求，在廠商調降價格後，siltuximab 相較於安慰劑組的 ICER 值為 7.5 萬元/QALY gained 至 9.5 萬元/QALY gained 之間，故建議收載 siltuximab 用於治療 HIV 陰性及 HHV-8 陰性的 iMCD 病人。至 2022 年 10 月 7 日止於英國 NICE、蘇格蘭 SMC 皆查無 siltuximab 用於治療 HIV 陰性及 HHV-8 陰性的 MCD 病人的評估指引。

(二) 財務影響

1. 建議者申請本品用於 iMCD 之治療，預估未來五年（2023 年至 2027 年）本品使用人數於第一年約為 28 人至第五年約為 66 人，本品年度藥費約為第一年 0.39 億元至第五年 1.27 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者設定之 iMCD 診斷率較低，可能有低估財務影響之虞。本報告在建議者估算基礎上，更新未來五年人口推估及參考專家意見調高 iMCD 診斷率，預估本品使用人數約為第一年 46 人至第五年 82 人，本品年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 1.63 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。
3. 此外，本報告針對使用族群及治療無效病人之使用次數進行情境分析，若納入未成年 iMCD 病人使用本品，對健保的財務影響約為第一年增加 0.71 億元至第五年增加 1.81 億元；若調降 iMCD 治療無效病人使用本品次數為 1 次，則對健保的財務影響約為第一年增加 0.55 億元至第五年增加 1.58 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並於給付規定設有停用機制^a。本報告根據專家會議建議之支付價及建議之給付規定更新財務影響推估^b，預估本品納入給付後，於 2024 年至 2028 年接受治療病人數約為 46 人至 51 人，治療有效病人每年使用 17.38 次推算每人每年藥費約 222 萬元，治療無效病人使用 4.33 次每人每年藥費約 55 萬元，預估本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 0.95 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響。本報告另進行敏感度分析，設定病人停用 2 星期後復發，則預估本品年度藥費約為第一年 0.65 億元至第五年 1.61 億元。

^a 病人最長使用 2 年，復發時依初始使用標準審查後方可續用。

^b 基礎情境同建議者設定，病人於使用 2 年後停用，且於 2 年後復發續用。

參考資料

1. Overview & Subtypes. The Castleman Disease Collaborative Network. <https://cdcn.org/castleman-disease/overview/>. Accessed Oct 7, 2022.
2. Wu Y-J, Su K-Y. Updates on the diagnosis and management of multicentric Castleman disease. *Tzu-Chi Medical Journal* 2021; 33(1): 22.
3. Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2021; 7(1): 1-18.
4. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129(12): 1646-1657.
5. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology* 2021; 96(7): 872-888.
6. Diagnosis & Treatment. The Castleman Disease Collaborative Network. <https://cdcn.org/castleman-disease/diagnosis-treatment/>. Accessed Oct 7, 2022.
7. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood advances* 2020; 4(23): 6039-6050.
8. Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2018; 132(20): 2115-2124.
9. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: B-Cell Lymphomas, Version 5.2022 — July 12, 2022. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed Oct 11, 2022.
10. Initial management of HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. 2022 UpToDate, Inc. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F117396&to picKey=HEME%2F117312&source=see_link. Accessed Oct 7, 2022.
11. 中文仿單：薩溫珂®凍晶注射劑(100毫克 衛部菌疫輸字第 000984 號;400毫克 衛部菌疫輸字第 000985 號)。 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D31.aspx?LicId=60000984>. Accessed Oct 14, 2022.
12. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC11. Accessed Oct 14, 2022.

13. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Oct 17, 2022.
14. Tocilizumab. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=10000907>. Accessed Oct 17, 2022.
15. Rituximab. 衛生福利部中央健康保險署. (<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=10000928>). Accessed Oct 17, 2022.
16. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-111.10.01 生效(111.9.28 更新) 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Oct 17, 2022.
17. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Accessed Oct 17, 2022.
18. Reimbursement Review - Sylvant Multicentric Castleman's Disease. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sylvant-multicentric-castlemans-disease-details>. Accessed Oct 18, 2022.
19. Public Summary Document - Siltuximab: Powder for injection 100 mg, Powder for injection 400 mg; Sylvant® (2021-07). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/siltuximab-powder-for-injection-100-mg-powder-for-injectio>. Accessed Oct 18, 2022.
20. Public Summary Document - Siltuximab: Powder for injection 100 mg, Powder for injection 400 mg; Sylvant® (2021-11). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/siltuximab-powder-for-injection-100-mg-powder-for-injectio>. Accessed Oct 18, 2022.
21. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(9): 966-974.
22. Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(19):

- 4294-4304.
23. Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. *British journal of haematology* 2019; 184(2): 232-241.
 24. van Rhee F, Rothman M, Ho KF, et al. Patient-reported Outcomes for Multicentric Castleman's Disease in a Randomized, Placebo-controlled Study of Siltuximab. *The patient* 2015; 8(2): 207-216.
 25. van Rhee F, Rossi JF, Simpson D, et al. Newly diagnosed and previously treated multicentric Castleman disease respond equally to siltuximab. *British journal of haematology* 2021; 192(1): e28-e31.
 26. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget* 2015; 6(30): 30408-30419.
 27. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *The Lancet Haematology* 2020; 7(3): e209-e217.
 28. Tonialini L, Bonfichi M, Ferrero S, et al. Siltuximab in relapsed/refractory multicentric Castleman disease: Experience of the Italian NPP program. *Hematological oncology* 2018; 36(4): 689-692.
 29. Min GJ, Jeon YW, Park SS, et al. The clinical, laboratory, and radiologic improvement due to siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman's disease. *The Korean journal of internal medicine* 2021; 36(2): 424-432.
 30. Search - siltuximab. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=siltuximab>. Accessed Oct 18, 2022.
 31. Search result - siltuximab. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=siltuximab>. Accessed Oct 18, 2022.
 32. Sitenga J, Aird G, Ahmed A, Silberstein PT. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient related outcome measures* 2018; 9: 35-41.
 33. Smela-Lipińska B, Marre C, Myjak I, et al. PRO144 HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND PATIENT REPORTED OUTCOMES MEASURES IN IDIOPATHIC MULTICENTRIC CASTLEMAN'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Value in Health* 2019; 22: S868.

34. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(23): 3701-3708.
35. Wong RS, Casper C, Munshi N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with multicentric castleman's disease. *Blood* 2013; 122(21).
36. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood advances* 2022; 6(16): 4773-4781.
37. Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Inflammatory and anemia-related markers in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 monoclonal antibody) in multicentric castleman's disease patients. *Haematologica* 2014; 99: 465.
38. Sawyer MB, Casper C, Munshi NC, et al. Effect of siltuximab on lean body mass (LBM) in multicentric Castleman's disease (MCD) patients (pts). *Journal of clinical oncology* 2014; 32(15 SUPPL. 1).
39. Van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. TIME TO TUMOR, SYMPTOMATIC AND LABORATORY RESPONSES FOLLOWING SILTUXIMAB TREATMENT IN IDIOPATHIC MULTICENTRIC CASTLEMAN DISEASE. *HemaSphere* 2022; 6: 1983-1984.
40. Rossi JF, Zinzani PL, Casper C, et al. Post hoc analysis of a long-term safety extension study: Responses to siltuximab in idiopathic multicentric Castleman disease patients receiving on-label dosing. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
41. Sun Y, Wang D, Salvatore G, et al. Siltuximab improves depressive symptoms in a randomised, placebo-controlled, phase 2 study in patients with multicentric Castleman's disease. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: S403-S404.
42. Van Rhee F, Fossa A, Van De Velde H, et al. Improvements in hemoglobin levels and fatigue in a randomized, double blinded, placebo controlled study (MCD3282001) of siltuximab in patients with multicentric castleman's disease (MCD). *Haematologica* 2014; 99: 464-465.
43. Van Rhee F, Munshi NC, Wong R, et al. Efficacy of siltuximab in patients with previously treated multicentric Castleman's disease (MCD). *Journal of clinical oncology* 2014; 32(15 SUPPL. 1).
44. Ostrowska B, Szymczyk A, Olszewska-Szopa M, et al. Efficacy of siltuximab

- in the treatment of idiopathic multicentric castlemans disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation. *Leukemia & Lymphoma* 2021; 62(12): 3031-3034.
45. Lyseng-Williamson KA. Siltuximab: a review in idiopathic (human herpesvirus-8-negative) multicentric castlemans disease. *BioDrugs* 2015; 29(6): 399-406.
 46. Pierson SK, Ren Y, Khor J, et al. Natural history study of idiopathic multicentric Castleman disease identifies effective treatments for a large proportion of patients but treatment-refractory patients remain. *Blood* 2019; 134: 1540.
 47. Fajgenbaum DC, Wu D, Goodman A, et al. Insufficient evidence exists to use histopathologic subtype to guide treatment of idiopathic multicentric Castleman disease. *American Journal of Hematology* 2020; 95(12): 1553-1561.
 48. Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV-and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017; 129(12): 1658-1668.
 49. Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Annals of Hematology* 2018; 97(9): 1641-1647.
 50. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106(8): 2627-2632.
 51. Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, et al. Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. *International Journal of Hematology* 2021; 113(1): 73-80.
 52. 健康世界編輯部. 持續便秘 別輕忽背後的腫瘤警訊-北醫附醫跨團隊破解 Castleman/城堡人疾病. *健康世界* 2020; (519): 16-17.
 53. 吳雅汝, 黃威翰, 李明勳. 發燒併全身淋巴結腫大之老年女性病人—Multicentric Castleman Disease. *台灣老年醫學暨老年學會雜誌* 2020; 15(3): 233-243.
 54. Luo P-J, Yang C-Y, Chen B-B. Unicentric Castleman Disease Mimicking a Pancreatic Tumor: A Case Report. *Journal of Radiological Science* 2020; 45: 123-128.
 55. 盧晞卉, 邱南津, 李碧芳, 姚維仁, 何中良, 吳佩珊. A Rare Case of Concordant NP-59 Scintigraphy Adrenal Carcinoma with Synchronous Castleman's Disease. *核子醫學暨分子影像雜誌* 2018; 31(1): 29-37.
 56. 黃維立, 陳盈元, 顏亦廷, 曾堯麟. Castleman Disease Presenting as an

- Endobronchial Tumor Mimicking Lung Cancer. *胸腔醫學* 2017; 32(4): 195-200.
57. 陳永瑄,何肇基. Endobronchial Ultrasound Imaging of Castleman's Disease: Two Case Reports. *胸腔醫學* 2017; 32(6): 279-285.
 58. 陳柏因, 胡璿,彭南靖. Castleman's Disease Incidentally Detected by F-18 FDG PET/CT: A Case Report and Literature Review. *核子醫學暨分子影像雜誌* 2016; 29(3): 143-147.
 59. Lim K-E, Tsai K-T, Yue C-T,Hsu Y-Y. Surgical Treatment of Castleman Disease Using Cardiopulmonary Bypass. *Acta Cardiologica Sinica* 2014; 30(2): 169-172.
 60. 連啟惇, 周世華, 吳俊杰, 黃明賢,楊志仁. Castleman's Disease in a Single Institution in Southern Taiwan. *胸腔醫學* 2013; 28(1): 1-7.
 61. 台大病理科. 多發性 Castleman 氏病併卡波西氏肉瘤. *當代醫學* 2013; (471): 26-27.
 62. Zhang X, Rao H, Xu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients. *Cancer science* 2018; 109(1): 199-206.
 63. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *American journal of hematology* 2012; 87(11): 997-1002.
 64. Cohen AB, Swaminathan A, Wang X, et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and overall survival of real-world patients with idiopathic multicentric Castleman disease. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15_suppl): 7048-7048.
 65. 國家發展委員會人口推估查詢系統. 中華民國人口推估 2020 年至 2070 年. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Published 2020. Accessed Nov. 1st, 2022.
 66. 衛生福利部. 中華民國 110 年版衛生福利報. <https://book.freemoo.com.tw/books/lkmp/#p=117>. Published 2021. Accessed Nov. 1st, 2022.
 67. Mukherjee S, Martin R, Sande B, Paige JS,Fajgenbaum DC. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood advances* 2022; 6(2): 359-367.
 68. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *The Lancet Haematology* 2016; 3(4): e163-175.
 69. 潘文涵. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=15562>.

Published 2021. Accessed July 4th, 2022.

70. 國家發展委員會人口推估查詢系統. 中華民國人口推估 2022 年至 2070 年 . <https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Published 2022. Accessed Nov. 1st, 2022.

附錄

附錄一 療效文獻搜尋紀錄

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|--|------|
| PubMed (搜尋日期：2022年10月11日) | | |
| #1 | (Castleman* AND (disease* OR tumor*)) OR "angiofollicular lymph node hyperplasia" OR iMCD | 5333 |
| #2 | "siltuximab" OR "Sylvant" OR "CNTO-328" | 250 |
| #3 | #1 AND #2 | 93 |
| #4 | #3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review)) | 3 |
| #5 | #3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis)) | 1 |
| #6 | #3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised)) | 21 |
| #7 | #3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter]) OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]) OR "case control") | 20 |
| #8 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 30 |
| EMBASE (搜尋日期：2022年10月11日) | | |
| #1 | 'angiofollicular lymph node hyperplasia'/exp OR 'angiofollicular lymph node hyperplasia' OR 'multicentric castleman disease'/exp OR 'multicentric castleman disease' OR 'idiopathic multicentric castleman disease'/exp OR 'idiopathic multicentric castleman disease' | 6157 |
| #2 | 'siltuximab'/exp OR siltuximab OR 'sylvant'/exp OR sylvant OR 'cnto 328'/exp OR 'cnto 328' | 1338 |
| #3 | #1 AND #2 | 290 |
| #4 | #3 AND [systematic review]/lim | 16 |
| #5 | #3 AND [meta analysis]/lim | 3 |
| #6 | #3 AND [controlled clinical trial]/lim | 29 |
| #7 | #3 AND [clinical trial]/lim | 16 |
| #8 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 51 |
| Cochrane Library (搜尋日期：2022年10月11日) | | |
| #1 | (Castleman* AND (disease* OR tumor*)) OR "angiofollicular | 65 |

| | | |
|----|---|-----|
| | lymph node hyperplasia" OR iMCD | |
| #2 | "siltuximab" OR "Sylvant" OR "CNTO-328" | 162 |
| #3 | #1 AND #2 | 150 |

附錄二 經濟文獻搜尋紀錄

| 搜尋 | 關鍵字 | 篇數 |
|--|------------------------|-----------|
| PubMed (搜尋日期：2022 年 10 月 7 日) | | |
| #1 | Castleman | 5,020 |
| #2 | siltuximab | 245 |
| #3 | cost | 1,024,716 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 1 |
| | 納入篇數 | 0 |
| Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 10 月 7 日) | | |
| #1 | multicentric Castleman | 36 |
| #2 | siltuximab | 74 |
| #3 | cost | 70,509 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 1 |
| | 納入篇數 | 0 |
| Embase (搜尋日期：2022 年 10 月 7 日) | | |
| #1 | Castleman | 5,808 |
| #2 | siltuximab | 1,344 |
| #3 | cost | 1,040,036 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 2 |
| | 納入篇數 | 0 |