

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：Pomalyst capsules

學名：pomalidomide

事由：賽基有限公司（以下簡稱建議者）於民國 105 年向健保署申請 Pomalidomide 做為多發性骨髓瘤患者之健保給付用藥，醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於同年 8 月 11 日完成醫療科技評估報告。本次建議者更新財務影響及三國資料重新送件，故健保署於 106 年 3 月 14 日發文再次委託查驗中心進行財務影響評估。

完成時間：民國 106 年 9 月 25 日

評估結論

一、主要機構評估報告

重新搜尋後，僅NICE於2017年1月有針對本品提出一篇新的醫療科技評估指引（Technology appraisal guidance 427），其餘機構則未有更新資料。NICE的科技評估指引中認為本品用於治療多發性骨髓瘤患者雖在相關比較證據上具有不確定性，但能給予患者一個額外的治療選擇，且對於NHS來說，只要廠商願意提供本品之病人可近性折扣方案，本品併用低劑量Dexamethasone進行MM患者的治療是具有成本效益的，故建議收載給付本品。

二、財務影響

若依建議者申請的給付條件收載給付，本品的目標族群為先前至少接受過含 lenalidomide 及 bortezomib 兩種藥品的治療，且確認完成前次治療時或結束治療後 60 天內發生疾病惡化之多發性骨髓瘤患者。預計將取代治療 rrMM 的部分第三線以上的治療組合。106 年 6 月共擬會議同意延長 lenalidomide 給付到 18 個療程，次月藥品專家會議建議本品至多給付 6 個療程，在此為基礎下，推估本品納入健保後未來五年，第一年使用本品的患者數約為 110 人至第五年約為 190 人，本品年度藥費第一年約為 1 億 3,000 萬至第五年約為 2 億 1,900 萬元，在納入使用本品所衍生的其他醫療費用後，本品年度財務影響約為第一年 1 億 3,200 萬至第五年 2 億 2,300 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品 pomalidomide (以下簡稱為本品) 為 thalidomide 類似物, 具有抗腫瘤活性的免疫調節藥品。在體外細胞檢測中, 本品會抑制血液腫瘤細胞增生, 並誘發細胞凋亡。本品也抑制對 lenalidomide 產生抗藥性之多發性骨髓瘤細胞的增生, 且合併 dexamethasone 治療時具有協同作用 (synergistic effect), 對於 lenalidomide 敏感性以及抗藥性的細胞株, 均可誘發腫瘤細胞凋亡。本品可增強 T 細胞和自然殺手 (NK) 細胞調節的免疫力, 並抑制單核細胞產生發炎細胞激素 (如 TNF- α 和 IL-6)。

本品於民國 105 年向健保署申請做為多發性骨髓瘤患者之健保給付用藥, 並經本中心完成醫療科技評估報告。經專家諮詢會議討論之結論略以「宜待 lenalidomide 給付規定修定完成後, 針對使用 bortezomib 及 lenalidomide 治療失敗後, 且確認患者在完成前次治療時或結束治療 60 天內發生疾病惡化之情形提出明確的財務影響估計後再進行討論」。本次建議者更新財務影響及三國資料重新送件, 故健保署於 106 年 3 月 14 日發文委託查驗中心進行財務影響評估。

二、療效評估

(略)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 其他經濟評估報告

本報告重新搜尋 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 等醫療科技評估機構所刊載關於 Pomalidomide 之醫療科技評估報告，發現除 NICE 於 2017 年 1 月有針對本品提出一篇新的醫療科技評估指引，其餘機構則未有更新資料。

1. NICE (英國) [1]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National institute for health and care excellence, NICE) 在 2017 年 1 月發布 Pomalidomide (以下簡稱本品) 用於治療多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 患者的科技評估指引 (Technology appraisal guidance 427)，指引中認為本品用於治療 MM 患者雖在相關比較證據上具有不確定性，但 NICE 認為給予患者一個額外的治療選擇是具價值的做法，且考量對於 NHS 來說，只要廠商願意提供本品之病人可近性折扣方案，本品併用低劑量 Dexamethasone 進行 MM 患者的治療是具有成本效益的，故建議收載給付本品。針對 NICE 對於本品所陳述之給付條件、經濟評估及相關意見評論摘要重點如下：

● 給付條件

建議本品併用低劑量 Dexamethasone (Low dose dexamethasone, LD-DEX) 做為至少已接受 lenalidomide 及 bortezomib 治療但卻治療無效之 MM 患者的第三線或後續疾病復發的治療用藥 (但相關給付僅限於廠商同意提供病人可近性方案折扣的前提下成立)。

● 經濟評估

委員會指出此次廠商所遞交的成本效用分析與前次委員會所進行評論的經濟模型相同。委員會並說明證據審查小組 (evidence review group, ERG) 對於模型結構的評論主要圍繞在該模型的識別 (identifying) 以及校正編碼錯誤 (programming errors) 的部分。委員會同意該經濟模型之結構用以評估本品成本效益是為合適的，並提出該模型所評估出的結果需經 ERG 小組的校正後才是較為準確的估計。

委員會提及在本次廠商所遞交的資料中最主要的改變為納入更新後的間接比較資料。廠商以 MM-030 試驗中本品與常規化療比較的資料，進行兩階段 crossover 的校正，ERG 認為這是最為合適的方式。另廠商針對本品與

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

bendamustine 以及 panobinostat 的比較，於模型中有進行共變項校正比較，在基礎值分析中使用校正組別預後 (corrected group prognosis, CGP) 的方式，而在情境分析中則採共變項平均的方法進行相關分析。ERG 於其偏好分析 (preferred analysis) 中有納入 CGP 的校正方式進行分析，但並未陳述這是一個較好的校正方式；另委員會認為該校正方式會對於遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratios, ICERs) 帶來些許影響。ERG 對於廠商所提出的相關分析最大的疑問就是廠商在進行本品與其他藥品比較時之資料是取自於不同的資料庫，然而在完整的遞增分析上是無法如此進行分析的。ERG 較傾向於使用匯總的資料庫做為本品的資料代表 (即合併 MM-030、MM-002 及 MM-010 資料庫) 去進行與其他藥品的相關比較，因為以此方式進行分析可提供較大的資料訊息且可執行完整的遞增分析。然而委員會指出若以 ERG 所偏好的方式進行分析，將會喪失本品與常規化療的直接比較的資料訊息，以及本品與 bendamustine 比較的部分訊息。委員會明白 ERG 進行上述校正的用意，但並不同意 ERG 的校正方式較廠商的校正方式來的合適。委員會最終結論為將以廠商所提出的基礎值分析之 ICER 值為做最終決策的基礎，並以前段所述，以 ERG 的方式去校正相關錯誤。

廠商所提出本品併用 LD-DEX 與常規化療所進行之基礎值分析的 ICER 值為每獲得一個生活品質校正年 (quality-adjusted life year, QALY) 需花費£48,673 元 (此 ICER 值已經 ERG 校正)。委員會明白該分析的資料是直接取自於 MM-003 試驗，因此相較於其他的比較結果，這份比較結果的不確定性應該較低。委員會對此最終結論為對於本品併用 LD-DEX 與常規化療之間的比較，上述的 ICER 值應是所有估計中最可相信的估計結果。

廠商所提出本品併用 LD-DEX 與 bendamustine 併用 thalidomide 所進行之基礎值分析的 ICER 值為每獲得一個 QALY 需花費£45,082 元 (此 ICER 值已經 ERG 校正)。委員會認為由於資料上對於 bendamustine 的偏好，因此可能造成相關的估計誤差，若經校正後。ICER 值應會較現在所估計的 ICER 值為低。另委員會也提及現行 bendamustine 的給付價已較之前為低。ERG 陳述說明上述的給付價格的下降將會造成 ICER 值的上升。委員會最終的結論為對於本品併用 LD-DEX 與 bendamustine 的比較具有不確定性，但整體的估計看來最終的估計為每獲得一個 QALY 的花費應會低於£50,000 元。

關於廠商所提出本品併用 LD-DEX 與 panobinostat 併用 bortezomib 所進行之基礎值分析的結果，由於 panobinostat 的病人可近性方案 (patient access scheme) 折扣之緣故，故無法於此份報告中公開。以廠商所提供的 ICER 值為基礎 (此 ICER 值已經 ERG 校正)，本品併用 LD-DEX 與 panobinostat 併用 bortezomib 比較結果會造成成本的節省，但在此同時也造成了 QALY 的損失，而最終分析所得到的 ICER 值則反映了「每損失一個 QALY 會造成成本節省」的結果。委員會補充說

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

明當一個醫療科技的療效及成本皆較其比較品為低時，其決定最後決策的方式也需有所轉變，此時所產生的 ICER 值越大，將越具成本效益。委員會明白本品併用 LD-DEX 與 panobinostat 併用 bortezomib 的間接比較資料具有不確定性，但卻對於分析後之 ICER 值感到滿意。此外委員會亦提及 panobinostat 本身所產生的相關毒性以及口服治療的優點，也因此相較於本品的治療可改善更多的生活品質。委員會考量給予患者一個額外的治療選擇是具價值的做法，且認為對於 NHS 來說，只要廠商提供本品之病人可近性折扣方案，本品併用 LD-DEX 進行多發性骨髓瘤患者的治療是具有成本效益的，故建議收載給付本品。

(二) 財務影響

依據本案建議者所提供的財務分析，若依其建議給付條件收載給付，本品的目標族群為先前至少接受過含 lenalidomide 及 bortezomib 兩種藥品的治療，且確認完成前次治療時或結束治療後 60 天內發生疾病惡化之多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 患者。在建議者透過我國癌症登記年報整理目標族群之各年度新發個案，並考量臨床上實際用藥情況與市佔率後，預期本品納入健保後第一年使用本品的患者數約有 70 人至第五年約有 110 人，而本品的年度藥費估計第一年則約為 8,200 萬至第五年 1 億 3,900 萬元。在考量本品納入健保給付後將取代臨床上原先進行患者治療之化療相關成本、化療注射費、藥事費、門診費、檢測費及住院費用等其他相關醫療費用，預估未來五年整體年度財務影響第一年約會增加 8,000 萬至第五年約會增加 1 億 3,200 萬元。。

建議者所採用的主要假設與理由分別如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品收載於健保建議者認為本品收載於健保給付後，將取代治療 rrMM 的部分第三線以上的治療組合（包括：Melphalan + prednisone + thalidomide (MPT)、Melphalan + prednisone (MP)、Cyclophosphamide + thalidomide + dexamethasone (CTD)、Vincristine + adriamycin + dexamethasone (VAD)、Dexamethasone + cyclophosphamide + etoposide + cisplatin (DCEP)、Thalidomide + dexamethasone (TD)、High dose Dexamethasone (HD-Dex) 及 Vincristine + cyclophosphamide + dexamethasone (VCD))。
2. 患者數推估：建議者依據衛生福利部國民健康署 2003 至 2013 年所公布之癌症登記年報，整理各年度申報之多發性骨髓瘤（漿細胞瘤）的新發個案數，並以算數平均成長率 4.78% 進行未來患者數成長推估，預估本品納入健保後未來五年，第一年患者數約為 600 人至第五年約為 800 人。
3. 使用人數推估：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者在進行使用人數估計時，是採用 bortezomib 及 lenalidomide 各自所屬之臨床試驗中整體存活率(overall survival, OS)及無疾病惡化存活率(progression free survival, PFS)為基礎，以 Kaplan-Meier curves 分布方法以及 Markov 概念推算出各線治療狀態數值，並就第一線、第二線以及第三線患者數分別進行分析。

A. 第一線患者數估計

由於現今第一線治療以 bortezomib 為主，故在本分析中建議者假設 MM 患者接受第一線治療時均以 bortezomib 進行治療。在接受第一線治療之 MM 患者數估計的部分，建議者將患者分為當年度新診斷接受第一線治療的患者數以及過去曾使用過第一線治療藥物的患者數(定義為自確診後接受第一線治療兩年內疾病未惡化之患者)兩目標族群，估計本品納入健保後當年度接受第一線治療之患者數，第一年約為 1,210 人至第五年約為 1,460 人，相關估算假設及數據來源說明如下：

- 當年度新診斷接受第一線治療患者數

建議者採 2010 至 2013 年度癌登年報患者接受首次治療比例的平均數，估算本品納入健保後當年度新診斷為 MM 並接受第一線治療的患者數，第一年約為 600 人至第五年約為 730 人。

- 曾使用過第一線治療藥物的患者數(定義為自診斷後接受第一線治療兩年內疾病未惡化之患者)

建議者使用前一年度的資料，並引用文獻上關於患者接受第一線治療後 12 個月內死亡或是疾病惡化的數據比例，計算出本品納入健保後當年度接受第一線治療 12 個月後疾病尚未惡化之 MM 患者數，第一年約為 420 人至第五年約為 500 人。建議者另利用前一年度所計算出接受第一線治療 12 個月後疾病尚未惡化之 MM 患者數，並引用文獻上關於患者接受第一線治療後 12-24 個月死亡或是疾病惡化的數據比例，計算出本品納入健保後當年度接受第一線治療 12-24 個月後疾病尚未惡化之 MM 患者數，第一年約為 190 人至第五年約為 230 人。故根據上述估算，當年度曾使用過第一線治療藥物的患者數(定義為自診斷後開始接受治療兩年內疾病未惡化之患者)，其患者數第一年約為 610 人至第五年約為 730 人。

B. 第二線患者數估計

由於現今第二線治療以 lenalidomide 為主，故在本分析中建議者假設 MM 患者接受第二線治療時均以 lenalidomide 進行治療。在接受第二線治療之 MM 患者數估計的部分，建議者將患者分為當年度新診斷接受 12 個月內接受第一線治療

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

失敗轉第二線治療的患者數以及 12-24 個月之間接受第一線治療失敗轉第二線治療的患者數兩目標族群，估計本品納入健保後當年度接受第二線治療之患者數，第一年約為 250 人至第五年約為 300 人，相關估算假設及數據來源說明如下

- 12 個月內接受第一線治療失敗轉第二線治療的患者數

建議者使用當年度新診斷接受第一線治療的患者數估計，並同樣引用文獻上關於患者接受第一線治療後 12 個月內疾病惡化的數據比例，計算出本品納入健保後當年度接受第一線治療 12 個月後疾病惡化之 MM 患者數，第一年約為 90 人至第五年約為 110 人。

- 12-24 個月之間接受第一線治療失敗轉第二線治療的患者數

建議者使用前一年度新診斷接受第一線治療且疾病未惡化的患者數估計，並同樣引用文獻上關於患者接受第一線治療後 12-24 個月內疾病惡化的數據比例，計算出本品納入健保後當年度接受第一線治療後 12-24 個月後疾病惡化之 MM 患者數，第一年約為 160 人至第五年約為 200 人。

C. 第三線患者數估計

建議者使用當年度接受第二線治療的患者數估計，並引用文獻中 lenalidomide 於 12 週期之 PFS 為基礎，計算出本品納入健保後當年度接受第二線治療 12 週期後疾病惡化之 MM 患者數，第一年約為 130 人至第五年約為 160 人。

另，建議者有提供 lenalidomide 於 18 週期之 PFS 所進行之財務影響分析，但考量現行 lenalidomide 的健保給付規定以 12 個療程為上限（每療程為 4 週），故此情境設定並無法反映現況，故本報告在此暫不討論。

D. 預估市佔率及使用人數

建議者設定本品納入健保後未來五年的市佔率為 50-70%，並使用前段估計之第三線患者數，推算本品納入健保後第一年約為 65 人至第五年約為 110 人。

4. 本品年度藥費：建議者依仿單用法用量及其建議給付價，引用臨床試驗中 PFS 之數據，設定平均療程長度為 5 個月，並依上述推估之使用人數進行本品年度藥費估計，推算本品納入健保後本品各年度藥費第一年約為 8,200 萬至第五年 1 億 3,900 萬元。
5. 被取代藥品之年度藥費：建議者假設以本品進行治療之患者原先皆使用第三

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

線以上的化療組合進行治療，故在被取代的年度藥費估算方面，建議者依其針對上述化療組合所進行之市場調查、各化療組合之健保給付價以及本品納入健保給付前後各化療組合市佔率的改變進行計算而得。推估本品納入健保後會取代部份原應以上述化療組合進行治療之藥費，第一年約節省 190 萬至第五年約節省 580 萬元。

6. 其他相關醫療費用：此部分建議者納入了化療注射費、藥事費、門診費、檢測費、住院費以及在使用本品進行治療時需併用 Dexamethasone 的費用。建議者透過臨床試驗估計患者平均治療期間及可能接受的療程數，並諮詢專家在這段治療期間裡進行上述相關事件之頻率，採國內現行健保給付價進行費用之估算，預估本品納入健保後未來五年，第一年約會增加 20 萬至第五年約會節省 90 萬元。
7. 財務影響：依據上述所估算之本品年度藥費、被取代藥品之年度藥費以及其他醫療費用，推估本品納入健保後的未來五年財務影響第一年約會增加 8,000 萬至第五年約會增加 1 億 3,200 萬元。

本報告對建議者財務影響分析所作的評論：

1. 建議者此次所遞交之財務影響分析架構完整，並針對前次分析較不合理處進行修正，唯於評估期間之選擇、比較品之市佔率估計以及可能使用人數等三部份本中心認為具有不確定性，但由於比較品的成本相較於本品之成本來說花費較小，對於實際財務影響之結果應影響不大，故本報告認為建議者所進行之估計應屬可接受之範圍。
2. 使用人數推估：建議者在進行第三線患者人數推估時，以文獻中 lenalidomide 於 12 週期之 PFS 為基礎，計算出本品納入健保後當年度接受第二線治療 12 週期後疾病惡化之 MM 患者數，然由於建議者所建議之給付規定上有敘明本品為用於「先前至少接受過含 lenalidomide 及 bortezomib 兩種藥品的治療，且確認完成前次治療時或結束治療後 60 天內（2 週期）發生疾病惡化之 MM 患者」，故本報告認為以 12 週期之 PFS 進行相關之推算，可能造成使用人數上的高估。由於建議者未針對 60 天內患者的疾病惡化情形進行相關假設說明或是估算，故此部份的估計本報告除認為具有不確定性外，亦無從加以驗證。然由於在使用人數的高估對於整體的估計來說是為較保守的方式，故在後續本報告所提出的財務影響分析中，仍以建議者所假定的參數進行估計。
3. 市佔率設定：建議者在市佔率之設定上設定本品納入健保後未來五年的市佔率為 50-70%，也就是說應有相同比例的患者自化療轉往本品進行治療。然而在建議者所提供的資料上，化療組合的市佔率並未如前述之狀況進行改變，故本報告認為此部份的估計不甚合理。考量相關化療組合之成本較低，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

對於整體的財務影響分析影響不大，故本報告認為建議者在此部份的誤差應屬可接受之範圍。同前所述，由於相關化療之市佔率具不確定性，又相關成本影響不大，故在本報告後續進行之財務影響分析中暫不將現行臨床上相關第三線化療納入分析。

4. 財務影響：由於建議者所呈現的財務影響評估之分析期間為民國 106 年至 110 年，考量本品申請給付時委員會審議所需之時間長度，本報告調整分析期間範圍為民國 107 年至 111 年。在相關假設及資料來源皆按建議者所提供之資訊為基礎下，推估本品納入健保後未來五年，第一年使用本品的患者數約為 70 人至第五年約為 120 人，本品年度藥費第一年約為 8,600 萬至第五年約為 1 億 4,600 萬元，在忽略新舊情境內患者化療所需成本並納入其他相關醫療費用後，本品年度財務影響約為第一年 8,700 萬至第五年 1 億 4,800 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

由於當初評估本案時 Lenalidomide 的延長給付申請尚未經健保署同意，故本案暫以 Lenalidomide 仍給付 12 個療程的情境下進行估計。而後 Lenalidomide 經 106 年 5 月藥品專家諮詢會議（以下簡稱專家會議）及 6 月共同擬定會議同意延長給付後，本報告於 106 年 7 月專家會議以 Lenalidomide 給付 18 個療程的情境為前提下，將本案可能產生的財務影響進行更新，並於會中進行財務影響口頭補充報告。經該次專家會議後，本報告依據健保署初步核訂本品之給付價格，及針對本品之「藥品給付規定」之修正草案，對於財務影響的分析架構進行調整後重新計算。

在更換 Lenalidomide 臨床試驗中 PFS 之數據至 18 個療程之情境、至多給付本品 6 個療程以及本品之健保給付價等參數，其餘參數及相關估算邏輯均按上述報告所述後，本報告重新計算本品納入健保後未來五年，本品年度使用患者數第一年約為 110 人至第五年約為 190 人，本品年度藥費第一年約為 1 億 3,000 萬至第五年約為 2 億 1,900 萬元，在納入使用本品所衍生的各年度其他醫療費用後，第一年的財務影響約為 1 億 3,200 萬元至第五年約為 2 億 2,300 萬元。

參考資料

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. NICE technology appraisal guidance [TA427] Published date: January 2017. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta427> (Accessed 2017/03/27)