

# 特飛立注射劑(Tecvayli)

## 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         | Tecvayli  | 成分 | teclistamab |
| 建議者          | 嬌生股份有限公司  |    |             |
| 藥品許可證持有商     | 嬌生股份有限公司  |    |             |
| 含量規格劑型       | 10、90 毫克/毫升；注射液劑  |    |             |
| 主管機關許可適應症    | 適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。<br>註：本適應症為依據替代指標(客觀反應率)採加速核准的方式，後續需執行確認性試驗以證明其臨床效益 <sup>a</sup> 。  |    |             |
| 建議健保給付之適應症內容 | 以單一治療用藥做為先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。  |    |             |
| 建議健保給付條件     | <input type="checkbox"/> 無<br><input checked="" type="checkbox"/> 有，<br>1. <u>以單一治療用藥做為先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。</u><br>2. <u>須經事前審查核准後使用，首次以 12 週申請，之後每 12 週申請 1 次。</u><br>3. <u>再次申請須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</u> |    |             |
| 建議療程         | 病人應接受治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為  |    |             |

<sup>a</sup> 查詢衛生福利部食品藥物管理署網站公告之「新成分新藥核准審查報告摘要」，建議者需提交 MajesTEC-3 作為確認性試驗，連結 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=2712&key=%e7%89%b9%e9%a3%9b%e7%ab%8b>，簡要彙整如後表(詳如本報告表四)

| 病人族群  | 試驗組                      | 對照組  | 主要指標 | 狀態                       |
|---|--------------------------|--|------|--------------------------|
| R/R MM病人(曾接受1至3線治療，包含蛋白酶體抑制劑和 lenalidomide) | 併用本品， <u>daratumumab</u> | 併用 <u>daratumumab</u> , <u>pomalidomide</u> , <u>dexamethasone (DPd)</u> 或併用 <u>daratumumab</u> , <u>bortezomib</u> , <u>dexamethasone (DVd)</u> | PFS  | 試驗進行中，預計於104年8月完成主要指標收集。 |

|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | 止。  |
| 建議者自評是否屬<br>突破創新新藥  | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥<br><input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥                            |
| 健保是否還有給付<br>其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品<br><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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告參考 WHO ATC 分類碼、最新臨床指引、我國主管機關核准許可證及我國健保收載情況，針對曾接受至少 4 線療法的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人，本報告認為無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：(如表二)

截至民國 113 年 8 月 7 日為止，本報告查詢到加拿大 CDA-AMC 建議收載 teclistamab 用於曾接受至少 3 線療法惡化的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人，與本案建議作為至少 4 線療法後不同。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

1. Teclistamab 單一治療用藥做為先前曾接受至少 4 線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人之療效證據，主要是參考一項第 I/II 期、開放式作業、多國多中心、非比較性臨床試驗 MajesTEC-1，相關療效結果摘要如後表：

|                   |   |                    |
|-------------------|---|--------------------|
| 試驗族群              | 試驗納入先前曾接受至少 3 線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。 |                    |
| 基期特徵(如報告表五)       | 年齡中位數為 64 歲，試驗中亞裔比例約為 2%，所有病人皆接受過三種類別藥物治療，並且有約 70%病人接受過五種類別藥物治療。        |                    |
| 療效結果(如報告表六)       | 主要療效指標(資料截止日：111 年 3 月 16 日，追蹤中位數 14.1 個月)                              |                    |
|                   | ORR, % (95% CI)   | 63.0 (55.2 至 70.4) |
|                   | 關鍵次要療效指標  |                    |
|                   | VGPR 或更佳, %   | 58.8               |
|                   | CR 或更佳, %   | 39.4               |
|                   | DOR 中位數,月(95% CI)   | 18.4 (14.9 至無法估計)  |
|                   | TTR 中位數,月(範圍)   | 1.2 (0.2 至 5.5)    |
| PFS 中位數,月(95% CI) | 11.3 (8.8 至 17.1)   |                    |

|          |   |                   |
|----------|---|-------------------|
|          | OS 中位數,月(95% CI)  | 18.3 (11.5 至無法估計) |
|          | CI=信賴區間(confidence interval)；VGPR=很好的部分反應(very good partial response)；CR=完全反應(complete response)；DOR=反應持續時間(duration of response)；MRD=最小殘餘疾病(minimal residual disease)；ORR=整體反應率(overall response rate)；OS=整體存活期(overall survival)；PFS=無惡化存活期(progression-free survival)；TTR=至首次反應時間(time to response)。 |                   |
| 安全性結果    | MajesTEC-1 試驗之安全性結果顯示 teclistamab 常見的不良事件包括細胞激素釋放症候群、嗜中性白血球減少症、貧血和血小板減少症，值得注意的是有約 15%病人發生神經毒性事件，故需更長期的追蹤評估 teclistamab 是否有累積性神經毒性。  |                   |
| 病人自我通報指標 | 藉由 EORTC QLQ-C30 量表和 EQ-5D-5L 視覺類比量表評估，接受 teclistamab 治療，可減緩症狀及整體 HRQoL 等的改善。   |                   |
| 試驗限制     | 目前直接比較試驗結果來自於單臂試驗，尚不清楚現有的療效結果在多大程度上可歸因於 teclistamab，應保守解讀 MajecTEC-1 試驗的療效結果。   |                   |

2. 間接比較：根據 3 項間接比較結果指出，teclistamab 相較於臨床醫師選擇的治療，統計上皆可顯著達到較高的 ORR 及較長的 PFS；而 OS 目前結果亦偏向 teclistamab，儘管其中 1 項結果未達統計上顯著差異。惟間接比較研究仍存有限制，因此仍應謹慎解讀。

四、醫療倫理：本案藥品雖無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考，故參考來自加拿大 CDA-AMC 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中蒐集使用者(如病友及臨床醫師)之意見，以及摘錄衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見。

- 加拿大 CDA-AMC 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告收集到的病友意見指出：
  - 罹患多發性骨髓瘤相關的症狀，最常影響移動能力，其次是工作和運動能力；
  - 多發性骨髓瘤即便在接受多線治療後，多數病人仍會發展為難治性疾病，因此需要新作用機轉的藥物類別。
- 至 2025 年 3 月 19 日為止，在《新藥及新特材病友意見分享平台》共收集到 1 筆由病友團體「癌症希望基金會」提供之意見。癌症希望基金會收集到 42 位病人和 32 位照護者的意見。
  - 在醫療現況方面，73% (54 位) 之病人曾接受過化學治療、有 89% (66 位) 曾接受標靶治療、62% (46 位) 曾接受自體幹細胞移植、24% (18 位) 曾接受免疫治療。治療後副作用包含四肢麻木導致行動不便、胃口不好、體重下降、皮膚乾癢、免疫力差、易疲倦。有位病友因服藥頻尿需於夜晚起身，卻因四肢無力會跌倒。有位病友使用 thalidomide 後引起嚴重便秘、高血鉀，而後更換使用 lenalidomide。一位病人表示治療後改善有限，亦有病人表示已第 3 次復發。
  - 在生活品質方面，多發性骨髓瘤造成病友骨骼痠痛、骨質疏鬆，嚴重者造成壓迫性骨折；另也有病人腎功能不足需要透析。疾病症狀造成病人無法工作，使

病人容易受感染，亦迫使病人與照護者需減少外出、社交活動。39%病人需至醫院接受現行治療，也造成無法顧及家人，或需照護者陪同。

- (3) 一位病人表示曾使用過本品，但因無法忍受嘔吐、皮膚炎、皮疹等副作用而停藥。
- (4) 多數病人期待新藥可穩定延緩復發、緩解病情、延長壽命、改善症狀、減少治療副作用。此外，亦有照護者提出希望有可預防復發用藥。

五、成本效益：加拿大 CDA-AMC 於 113 年 4 月公告評估報告，CDA-AMC 表示因缺乏隨機對照證據和長期數據，teclistamab 的相對效益有不確定性，經調整經濟模型中比較策略的藥價及給藥頻次後，重新分析的結果顯示，相較於醫師選擇之治療組合（包含 Kd、KCd、Pd、PCd），teclistamab 的 ICER 為 506,518 加幣/QALY gained，在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 之下，teclistamab 需降價 89%才具有成本效益。另外，相較於 CAR-T 治療 ciltacabtagene autoleucel，teclistamab 有較低的成本和較低的 QALY gained。

六、財務衝擊：

1. 建議者認為本品納入給付做為多發性骨髓瘤之第五線治療後，臨床使用地位為新增關係，建議者將病人分為適合移植與不適合移植者，並根據癌症登記年報數據及相關文獻，推估可能接受第五線治療之病人數及本品使用人數，另根據本品仿單建議劑量及臨床試驗之 PFS 中位數（11 個月），設定每人共使用本品 2 瓶 30 毫克品項及 43 瓶 153 毫克品項。建議者推估未來五年（114 至 118 年）本品使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 0.73 億至第五年 1.45 億元。
2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，經檢視建議者引用之文獻資料後，認為相關假設及參數之設定亦尚可接受，故本報告推估之用藥人數和本品藥費與建議者相同。惟本報告注意到仿單提及使用本品前需投予治療前用藥以降低發生細胞激素釋放症候群（CRS）的風險，且投予本品劑量遞增療程內的所有劑量後建議病人住院 48 小時，故本報告另將相關住院費用納入考量。本報告推估未來五年（114 至 118 年）本品使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人，本品年度藥費（即為藥費財務影響）約為第一年 0.73 億至第五年 1.45 億元，考量可能因使用本品而增加的住院費用後，整體財務影響約為第一年 0.73 億元至第五年 1.46 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    |
|----------------------------------|---|--------|
| 商品名                              | Tecvayli  | 無合適參考品 |
| 主成分/含量                           | Teclistamab/10、90 mg/mL   | -      |
| 劑型/包裝                            | 注射液劑/ 3、1.7 mL 注射溶液裝在一支 Type 1 玻璃小瓶，  | -      |
| WHO/ATC 碼                        | L01FX24   | -      |
| 主管機關許可適應症                        | 適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。                                | -      |
| 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                        | 建議劑量為每週皮下注射(SC) 1.5 mg/kg，然後逐步增加劑量 0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg。對於治療有反應至少 6 個月的病人，可考慮將給藥頻率降低至每兩週 1.5 mg/kg。 | -      |
| 療程                               | 病人應接受治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性反應為止。  | -      |
| 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：                      |   | -      |

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  |
|---------------|---|
| CDA-AMC (加拿大) | <p>於民國 113 年 4 月公告，建議有條件收載 teclistamab (Tecvayli) 用於治療先前曾接受至少 3 線療法(包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑和抗 CD38 單株抗體)且在最後一次治療中表現出疾病惡化的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。</p> <p><b>【給付考量】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試驗的證據表明，teclistamab 可能會對治療產生反應，延遲疾病惡化的時間，並延長病人壽命。</li> <li>2. 因為 teclistamab 可能是一種有效的治療選擇，且副作用為可控制的，可能可滿足一些病人需求。</li> <li>3. 根據 CDA-AMC 對健康經濟證據的評估，teclistamab 以公開訂價(public listing price)並不能為醫療保健系統帶來良好的價值，因此需降價 89%才具有成本效益。</li> </ol> |
| PBAC (澳洲)     | 截至民國 113 年 8 月 7 日止，查無相關資料。   |
| NICE (英國)     | 截至民國 113 年 8 月 7 日止，查無相關資料。   |

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

## 【特飛立注射劑】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 114 年 03 月 27 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)為一種細胞遺傳學(cytogenetically)的異質性克隆性(clonal)漿細胞(plasma cell)增生性疾病，是常見的血液惡性腫瘤，估計年發生率為 7.1/每 10 萬人，以男性發生率高於女性[1, 2]。多數 MM 由意義不明單株免疫球蛋白增高症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)發展而來，而燜燃型骨髓瘤或無症狀性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)為 MGUS 發展為 MM 的中間階段[2]。病人在診斷時常有蝕骨性病灶(osteolytic bone lesions)，並伴隨 CRAB 症狀，如高血鈣(hypercalcaemia)、腎功能不全(renal dysfunction)、貧血(anemia)和骨骼病灶(bone disease)[2, 3]。

依據國際骨髓瘤研究小組(International Myeloma Working Group, IMWG)之診斷標準[2, 4]，MM 定義如後：

|   |
|---|
| 單株骨髓漿細胞 $\geq 10\%$ ，或切片證實具骨頭或髓外漿細胞瘤 <sup>註1</sup> ，以及下列任一項或多項骨髓瘤定義事件(myeloma defining events)： |
|---|

|        |   |
|--------|---|
| 可歸因於潛在 | 1. 高血鈣：血鈣大於正常值之上限 1 mg/dL (> 0.25mmol/L)， |
|--------|---|

|                      |   |
|----------------------|---|
| 漿細胞增殖性疾病的器官衰竭證據，特別是： | 或絕對值> 11mg/dL (> 2.75mmol/L)<br>2. 腎功能不全：肌酸酐清除濾< 40mL/min <sup>註2</sup> ，或血清肌酸酐> 2mg/dL (>177μmol/L)<br>3. 貧血：血色素低於正常值下限> 20g/L，或血色素值< 100g/L<br>4. 骨骼病灶：X光、電腦斷層或正子電腦斷層掃描出現≥ 1 個蝕骨性病灶 <sup>註3</sup> |
| 下列任一項或多項腫瘤相關生物指標：    | 1. 單株骨髓漿細胞≥ 60%<br>2. 受影響的游離型輕鏈與未受影響的游離型輕鏈比值 <sup>註4</sup> ≥100<br>3. 核磁共振發現> 1 個局部病灶(大小須≥ 5mm)   |

註 1：確認是否具有單株性，應透過流式細胞技術、免疫組織化學染色或免疫螢光染色顯示之κ輕鏈及λ輕鏈判定。

註 2：透過已驗證的公式測量或估計。

註 3：若骨髓中的單株漿細胞少於 10%，則需要有 1 處以上的骨頭病灶才能與孤立性漿細胞瘤(solitary plasmacytoma)區分。

註 4：關於血清游離型輕鏈濃度比值的建議基於已通過驗證的 Freelite 檢驗獲得的結果(The Binding Site Group, Birmingham, UK)。受影響的游離輕鏈必須≥ 100mg/L。

MM 的目標為降低 M 蛋白數量、消除骨髓中的骨髓瘤細胞、提升生活品質、延長反應時間，及延長整體存活期[5]。針對新診斷症狀性骨髓瘤病人的第一線治療選擇會考量病人是否適合自體幹細胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)，後續臨床上常見的 MM 治療方式包含蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitors, PI)、免疫調節藥物(immunomodulatory drug, IMiD)、單株抗體、雙特异性抗體(bispecific antibodies，如 teclistamab)、CAR-T 細胞治療(chimeric antigen receptor T-cell therapy)、傳統化學治療及類固醇等，並且常使用 3 種藥物合併療法(triplet regimen)或 4 種藥物合併療法(quadruplet regimen)；而對於復發性或難治性多發性骨髓瘤(relapsed/refractory multiple myeloma, R/R MM)的治療則根據病人先前接受過的治療而異[5]。

本報告針對「先前曾接受至少 4 線療法(包括一種 PI、一種 IMiD 和一種抗 CD38 單株抗體)的 R/R MM」，摘要目前國際相關臨床診療指引之治療建議於後。

#### (一) 美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

2024 年美國多發性骨髓瘤臨床診療指引第四版[6]對於 R/R MM 的治療方案選擇分為已接受過 1 至 3 線治療及已接受過 3 線以上治療者，以下摘述已接受過 3 線以上治療病人之治療建議：

|      | 適用情境                    | 治療建議  |
|------|-------------------------|---|
| 首選治療 | 先前曾接受至少 4 線療法(含 1 種 PI、 | ● CAR-T 細胞治療：ciltacabtagene autoleucel、idecabtagene vicleucel |

|        |   |   |
|--------|---|---|
|        | 1 種 IMiD 和 1 種抗 CD38 單株抗體)                                    | ● 雙特異性抗體：elranatamab-bcmm、talquetamab-tgvs、teclistamab-cqyv   |
| 其他建議治療 | 先前曾接受至少 3 線治療   | ● Bendamustine<br>● 併用 <u>bendamustine, bortezomib, dexamethasone</u><br>● 併用 <u>bendamustine, carfilzomib, dexamethasone</u><br>● 併用 <u>bendamustine, lenalidomide, dexamethasone</u><br>● 高劑量或分次使用 cyclophosphamide |
|        | 先前曾接受至少 4 線療法，及對於至少 2 種 PIs、2 種 IMiDs 和 1 種抗 CD38 單株抗體屬難治性的病人 | ● 併用 <u>selinexor, dexamethasone</u>  |
| 特定情形使用 | 先前曾接受至少 4 線療法(含 1 種 PI、1 種 IMiD 和 1 種抗 CD38 單株抗體)             | ● Belantamab mafodotin-blmf (如果可以透過恩慈療法獲得(compassionate use program))   |

註：所有建議皆為 category 2A，根據較低等級的證據，NCCN 一致認為該介入是適當的。

## (二) 歐洲腫瘤醫學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO)

2021年歐洲ESMO公告多發性骨髓瘤診斷、治療和追蹤指引[7]，針對復發性或難治性病人之治療方案選擇分為已接受過1線治療及已接受過2線以上治療者，而併用selinexor, dexamethasone [ II, B]或belantamab mafodotin [ II, B]為3種藥物合併療法(包含PI、IMiD和抗CD38單株抗體)難治性者之建議治療。

因teclistamab於2022年始取得歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)許可適應症[8]，因此2021年ESMO指引並未提及本案藥品teclistamab之臨床使用地位。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Tecvayli 之主成分為 teclistamab，是一種完整大小的 IgG4-PAA<sup>a</sup> 雙特異性抗體，可針對表現於 T 細胞表面的 CD3<sup>b</sup> 接受體與表現於惡性多發性骨髓瘤 B 細胞譜系和晚期 B 細胞及漿細胞上的 B 細胞成熟抗原(B-cell maturation

<sup>a</sup> IgG4-PAA 為 immunoglobulin G4 proline, alanine, alanine。

<sup>b</sup> CD3 為 cluster of differentiation 3，為一種 T 細胞表面受體蛋白，與細胞毒性 T 細胞與輔助型 T 細胞活化有關。

antigen, BCMA)產生作用。藉由其雙重結合部位，teclistamab 可於極接近 BCMA<sup>+</sup>細胞的地方牽引 CD3<sup>+</sup> T 細胞，促使 T 細胞活化，繼而導致 BCMA<sup>+</sup>細胞溶解和死亡，此作用係由細胞毒性 T 細胞所分泌的穿孔素和各種顆粒酶(儲存於分泌囊泡)所媒介。此作用與 T 細胞受體特異性或對抗原表現細胞表面之主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)第 1 類分子的依賴性無關[9]。Tecvayli 與本案相關適應症於我國為依據替代指標(客觀反應率)加速核准，後續需執行確認性試驗(MajesTEC-3 試驗)以證明其臨床效益[10]。

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[11]，查得 teclistamab 之 ATC 分類碼為 L01FX24。ATC 分類碼前五碼為「L01FX」(其他單株抗體和抗體藥物複合體[Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates])之藥品成分共有 29 項<sup>c</sup>。

以「L01FX」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《西藥許可證查詢》網頁搜索[12]，目前取得我國藥品許可適應症核准用於「多發性骨髓瘤」，且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分共有 15 種<sup>d</sup>，為單株抗體(daratumumab、elotuzumab、isatuximab)、IMiDs (thalidomide、lenalidomide、pomalidomide)、PIs (bortezomib、carfilzomib、ixazomib)、細胞核輸出抑制劑(selinexor)、化療藥品(doxorubicin、melphalan)，及雙特異性抗體(talquetamab、elranatamab、本案藥品 teclistamab)。而除上述成分外，於 NCCN 治療指引中提及可用於 4 線以上 R/R MM 治療之成分，另包含尚未取得我國藥品許可證之 ciltacabtagene autoleucel、idecabtagene vicleucel 和 belantamab mafodotin，及於我國許可適用於關節炎、紅斑性狼瘡、支氣管炎等免疫疾病的 dexamethasone、適用於防治癌症的 cyclophosphamide 及適用於淋巴瘤、白血病相關疾病的 bendamustine。

依據健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準(2024.07.31 更新)」藥品給付規定[13]，針對「多發性骨髓瘤」相關治療，查獲 8 項成分，分別為 daratumumab、isatuximab、thalidomide、lenalidomide、pomalidomide、bortezomib、carfilzomib 及 ixazomib。另於健保署健保用藥品項網路查詢服務網頁[14]搜尋上述其他可能適用於 R/R MM 的成分後，查得 cyclophosphamide、melphalan、dexamethasone 及 doxorubicin 已給付，但未另訂給付條件；而 doxorubicin liposome

<sup>c</sup> 除本案藥品 teclistamab 外，另外 28 項成分為 edrecolomab、gemtuzumab ozogamicin、catumaxomab、ipilimumab、brentuximab vedotin、dinutuximab beta、blinatumomab、elotuzumab、mogamulizumab、olaratumab、bermekimab、tafasitamab、enfortumab vedotin、polatuzumab vedotin、belantamab mafodotin、oportuzumab monatox、sacituzumab govitecan、amivantamab、sabatolimab、tremelimumab、naxitamab、loncastuximab tesirine、tisotumab vedotin、mosunetuzumab、mirvetuximab soravtansine、epcoritamab、glofitamab 及 talquetamab。

<sup>d</sup> 此處排除預防骨骼事件的成份(zoledronic acid 和 denosumab)、治療症狀性貧血的成份(epoetin beta)、免疫球蛋白 G (IgG)替代用藥(immunoglobulin human)、用於造血幹細胞移植前之條件療法(busulfan)及造血幹細胞驅動劑(plerixafor)。

及 bendamustine 雖已給付但其給付族群非本案適應症範圍<sup>◦</sup>。

綜合臨床治療指引建議、我國主管機關核准許可適應症及我國健保收載情況，於表三呈現與本案藥品具有相近治療地位之藥品，並於圖一呈現我國現行健保給付 MM 藥物之治療路徑圖。值得注意的是，針對國際治療指引建議使用於三種藥物類別 R/R MM 之治療選擇，目前皆尚未於我國獲得給付。而我國健保已給付用於 MM 之治療組合中，常見三種藥物類別(PI、IMiD 或 anti-CD38 mAb)於給付條件皆有終生療程上限(詳見附錄一至七)，因此，就算病人於第五線以後的治療有機會再次使用先前曾使用的藥物治療，亦可能因 PI、IMiD 或 anti-CD38 mAb 之給付療程上限而僅剩化療藥品組合可使用。綜上所述，經考量建議者申請本案藥品使用範圍屬於「復發性或難治性多發性骨髓瘤之第 5 線以上治療」，本報告認為尚無合適療效參考品。

---

<sup>◦</sup> 根據現行給付規定 doxorubicin liposome 給付用於卵巢癌、AIDS related Kaposi's Sarcoma 及乳癌相關適應症，而 bendamustine 給付用於淋巴瘤及白血病相關適應症。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅呈現與本案相關之適應症/給付條件內容）

| ATC 分類碼<br>成分名   | 我國許可適應症  | 劑型    | 單位含量             | 健保現行給付條件 |
|--|--|-------|------------------|----------|
| L01FX 其他單株抗體和抗體藥物複合體[Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates] |  |       |                  |          |
| L01FX24<br>Teclistamab<br>(本案藥品)   | 適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。   | 注射液劑  | 10 、 90<br>mg/mL | 建議收載中    |
| L01FX08<br>Elotuzumab  | 1. 與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用，治療之前曾接受過一至三種療法的多發性骨髓瘤成年病人。<br>2. 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，治療之前曾接受過至少兩種療法(包括 lenalidomide 和蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人。 | 凍晶注射劑 | 300 、 400<br>mg  | 健保尚未收載。  |
| L01FX29<br>Talquetamab   | 適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種免疫調節劑、一種蛋白酶體抑制劑和一種抗 CD38 單株抗體)治療，且在前次治療中出現疾病惡化現象的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。   | 注射液劑  | 2 、 40<br>mg/mL  | 健保尚未收載。  |
| (尚無ATC碼)<br>Elranatamab  | 適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑   | 注射液劑  | 40 mg/mL         | 健保尚未收載。  |

| ATC 分類碼<br>成分名  | 我國許可適應症   | 劑型                  | 單位含量               | 健保現行給付條件                        |
|---|---|---------------------|--------------------|---------------------------------|
|   | 和一種抗 CD38 單株抗體)並在最後治療顯示疾病惡化的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。              |                     |                    |                                 |
| L01AA 氮芥類似物[nitrogen mustard analogues]   |   |                     |                    |                                 |
| L01AA01<br>Cyclophosphamide   | 防治癌症。   | 糖衣錠                 | 50 mg              | 健保已收載，未另訂給付條件                   |
|   | 防止腫瘤復發。   | 注射劑                 | 200、500、<br>1000mg |                                 |
| L01AA03<br>Melphalan  | 多發性骨髓瘤。   | 膜衣錠                 | 2 mg               | 健保已收載，未另訂給付條件                   |
|   |   | 凍晶乾燥注射劑             | 50 mg              |                                 |
| L01DB 蒽環類藥物[anthracycline and related substances]                               |   |                     |                    |                                 |
| L01DB01<br>Doxorubicin  | 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多發性骨髓瘤病人。 | 凍晶注射劑<br>(liposome) | 2 mg/mL            | 健保已收載，然非屬本案相關適應症 <sup>註 1</sup> |
|   | 無與本案相關之許可適應症 <sup>註 2</sup>                                 | 凍晶注射劑               | 10 mg              | 健保已收載，未另訂給付條件                   |
|   |   | 注射劑                 | 2 mg/mL            |                                 |
| L01FC CD38 抑制劑[CD38 (clusters of differentiation 38) inhibitors, anti-CD38 mAb] |   |                     |                    |                                 |

| ATC 分類碼<br>成分名         | 我國許可適應症   | 劑型   | 單位含量     | 健保現行給付條件  |
|------------------------|---|------|----------|---|
| L01FC01<br>Daratumumab | <p>適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：</p> <p>(1)與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。</p> <p>(2)與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。</p> <p>(3)與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。</p> <p>(4)與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。</p> <p>(5)與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發性或難治性多發性骨髓瘤病人。</p> <p>(6)與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一線療法治療的病人(須曾使用過 lenalidomide 和一種蛋白酶體抑制劑)。</p> | 注射液劑 | 20 mg/mL | <p>限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG &lt; 2)者。</p> <p>(詳見附錄一)</p> |

| ATC 分類碼<br>成分名                           | 我國許可適應症  | 劑型    | 單位含量     | 健保現行給付條件  |
|--|--|-------|----------|---|
|  | (7)做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或難治性病人。  |       |          |   |
| L01FC02<br>Isatuximab                    | 1. 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人<br>2. 與 carfilzomib 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。 | 注射液劑  | 20 mg/mL | 限與 carfilzomib/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。<br>(詳見附錄二) |
| L01XG 蛋白酶體抑制劑[proteasome inhibitors, PI] |  |       |          |   |
| L01XG01<br>Bortezomib                    | 可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。   | 凍晶注射劑 | 3.5 mg   | 合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人<br>(詳見附錄三)  |
| L01XG02<br>Carfilzomib                   | 與下列藥物併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤成年病人：   | 凍晶注射劑 | 30、60 mg | 1. 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患，且須具有   |

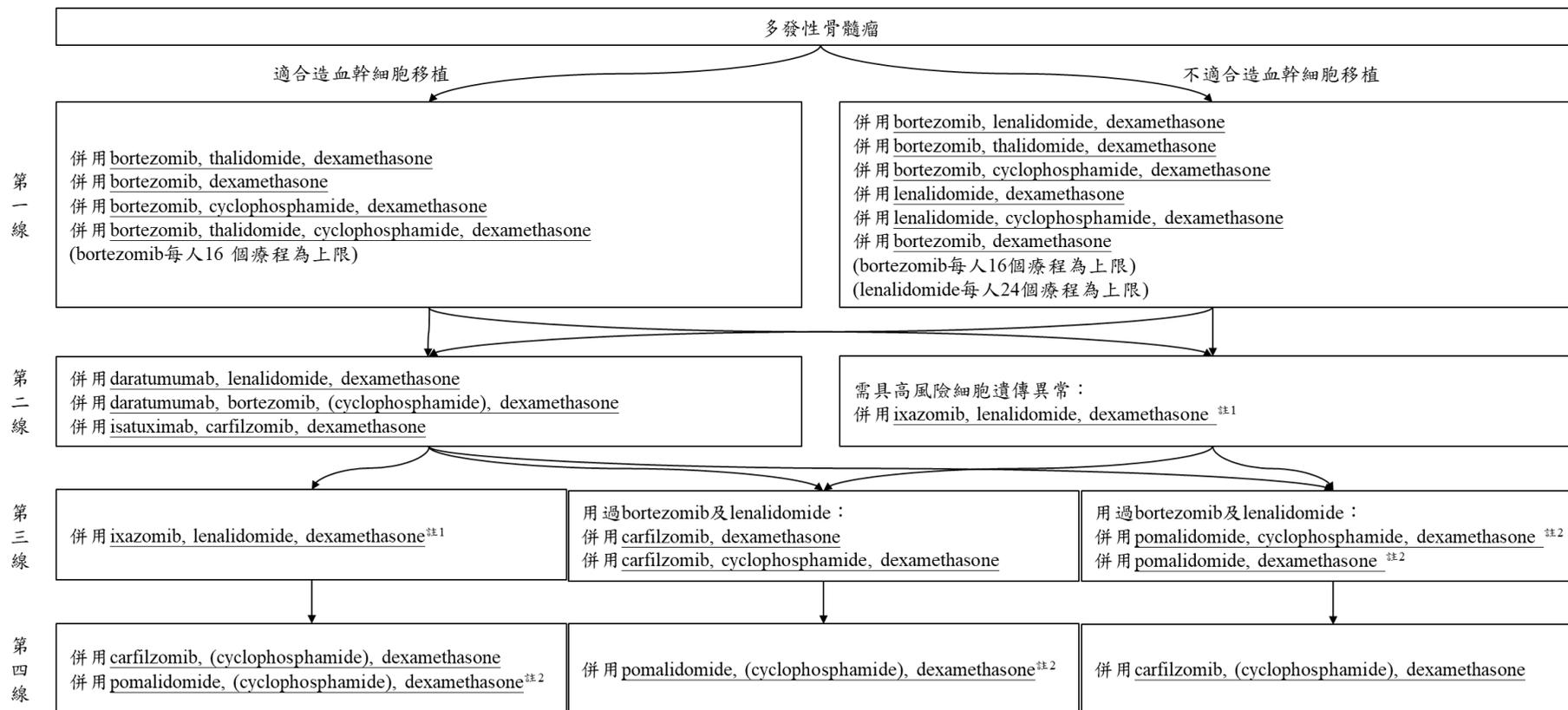
| ATC 分類碼<br>成分名                            | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位含量        | 健保現行給付條件   |
|---|--|-----|-------------|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• lenalidomide 和 dexamethasone；或</li> <li>• dexamethasone；或</li> <li>• 靜脈注射劑型 daratumumab 和 dexamethasone；或</li> <li>• 皮下注射劑型 daratumumab 和 dexamethasone。</li> </ul> |     |             | <p>良好日常體能狀態(ECOG &lt; 2)及足夠腎功能(CrCl ≥50 ml/minute)的多發性骨髓瘤成年患者。</p> <p>2. 與 isatuximab/dexamethasone 併用,治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者,且須具有良好日常體能狀態(ECOG &lt; 2)者。</p> <p>(詳見附錄四)</p>                                |
| L01XG03<br>Ixazomib                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 合併 lenalidomide 及 dexamethasone 用於接受過至少一線治療的多發性骨髓瘤成年病人。</li> <li>2. 多發性骨髓瘤成年病人接受自體幹細胞移植後的維持治療。</li> <li>3. 多發性骨髓瘤成年病人未接受幹細胞移植的維持治療。</li> </ol>                     | 膠囊劑 | 4.3、5.73 mg | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病患,並符合下列條件之一:</li> <li>(1) 體能不適合(unfit)化療標靶注射治療者。</li> <li>(2) 曾接受 bortezomib 治療失敗,但有嚴重心血管共病無法接受 carfizomib 治療之病患。</li> </ol> <p>(詳見附錄五)</p> |
| L01XX 其他抗腫瘤藥[other antineoplastic agents] |  |     |             |  |

| ATC 分類碼<br>成分名                          | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位含量             | 健保現行給付條件  |
|---|--|-----|------------------|---|
| L01XX66<br>Selinexor                    | <p>多發性骨髓瘤：</p> <p>(1)與bortezomib 及dexamethasone 併用可用於治療先前已接受過至少1 種療法的多發性骨髓瘤成年病人。</p> <p>(2)與dexamethason 併用可用於治療復發或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)成年病人：病人先前必須曾接受過4線療法，其中需包括2種以上的蛋白酶體抑制劑、2種以上免疫調節劑以及1種抗-CD38單株抗體治療，結果均治療失敗。</p> | 膜衣錠 | 20 mg            | 健保尚未收載。   |
| L04AX 其他免疫抑制劑[other immunosuppressants] |  |     |                  |   |
| L04AX02<br>Thalidomide                  | 治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 pamidronate 併用骨髓移植後之治療。   | 膠囊劑 | 50 mg            | 治療新診斷多發性骨髓瘤。使用時須和 prednisolone 及 oral melphalan 併用，或和骨髓移植併用，或和 palmidronate 併用於骨髓移植後之治療。                                |
| L04AX04<br>Lenalidomide                 | <p>多發性骨髓瘤：</p> <p>(1)與 dexamethasone、與 bortezomib 及 dexamethasone、或與 melphalan 及 prednisone 合併使用治療不適合接受移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人。</p>   | 膠囊劑 | 5、10、15、20、25 mg | <p>1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。</p> <p>2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接</p> |

| ATC 分類碼<br>成分名          | 我國許可適應症  | 劑型  | 單位含量                 | 健保現行給付條件   |
|-------------------------|--|-----|----------------------|--|
|                         | <p>(2)單一療法適用於做為已接受自體造血幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤成年病人的維持治療用藥。</p> <p>(3)與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。</p> |     | 2.5、5、10、15、20、25 mg | 受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者<br>(詳見附錄六)  |
| L04AX06<br>Pomalidomide | 與 dexamethasone 合併使用，核准用於多發性骨髓瘤病人，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。      | 膠囊劑 | 1、2、3、4 mg           | 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。<br>(詳見附錄七) |

註 1：根據現行給付規定 doxorubicin liposome 給付用於卵巢癌、AIDS related Kaposi' s Sarcoma 及乳癌相關適應症。

註 2：Doxorubicin 許可適應症內容包含急慢性白血球過多症、硬瘤、淋巴瘤、軟纖維性肉瘤、交感神經母細胞瘤、乳癌、肺癌。未包含與多發性骨髓瘤相關適應症。



註 1：用於不適合化療標靶注射治療，開放具高風險細胞遺傳異常的病人群可於第二線治療使用，若為第三線以上治療使用則不須為具高風險細胞遺傳異常者。

註 2：先前接受過含 bortezomib (V)及 lenalidomide (R)在內的至少兩種療法，且為確認完成前次治療時或結束治療後六十天內發生疾病惡化之病人。

圖一 我國現行健保給付 MM 藥物之治療路徑圖

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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                                  |
|------------------|---------------------------------------|
| CDA-AMC<br>(加拿大) | 於 2024 年 4 月公告。                       |
| PBAC (澳洲)        | 截至 2024 年 8 月 7 日為止，查無相關資料。           |
| NICE (英國)        | 截至 2024 年 8 月 7 日為止，查無相關資料。           |
| 其他實證資料           | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2024 年 9 月公告。    |
|                  | Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料         | 廠商送審資料於 2024 年 8 月收訖。                 |

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

#### (一) CDA-AMC (加拿大) [15]

加拿大 CDA-AMC 於 2024 年 4 月建議有條件收載 teclistamab (Tecvayli) 用於治療先前曾接受至少 3 線療法(包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑和抗 CD38 單株抗體)，且在最後一次治療中出現疾病惡化的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。

##### 1. 給付條件

###### 《起始使用》

- Teclistamab 應給付於符合以下所有標準的 18 歲或以上成人：
  - MM 診斷記錄
  - 過去 6 個月內有疾病惡化的記錄
  - 接受過至少 3 線治療，包含 PI、IMiD 和抗 CD38 抗體
  - 對最後一次治療無效的難至性 MM

- 必須具有良好的體能狀態<sup>f</sup>
- 對於有活動性中樞神經系統受侵犯，或因多發性骨髓瘤有腦膜影響病徵、原發性澱粉樣變性，或漿細胞白血病，不應使用 teclistamab。

#### 《終止使用 Discontinuation》

- 如果發生以下任一事件(以先發生者為準)，則應停止 teclistamab 治療：
  - 疾病惡化
  - 出現不可接受的毒性

#### 2. 給付理由

- 第 I/II 期的單臂臨床試驗證據表明，teclistamab 可能會對治療產生反應，延遲疾病惡化的時間，並延長病人壽命。
- 儘管間接治療比較(indirect treatment comparisons, ITC)受到方法學的限制，結果具不確定性，但 teclistamab 結果仍偏向於真實世界醫師選擇治療(real-world physician's choice, RWPC)，包含臨床反應、整體存活期(overall survival, OS)，及無惡化存活期(progression-free survival, PFS)。
- 因為 teclistamab 可能是一種有效的治療選擇，且副作用為可控制的，可能可滿足一些病人需求。
- 根據 CDA-AMC 對健康經濟證據的評估，teclistamab 以公開訂價(public listing price)並不能為醫療保健系統帶來良好的價值，因此需降價。
- 根據公開訂價，teclistamab 預計在 3 年內將花費公共藥物計畫約 1.8 億加幣。

#### 3. 參考品

對於 4 線以上的 R/R MM 治療，尚無首選的標準照護方式。

在此疾病階段，病人可能會已使用 PI、IMiD 和抗 CD38 抗體，並且在有時已接受超過 1 種 PI 或 IMiD，後續的治療選擇有限。臨床專家指出，MM 復發時的治療選擇包含 PIs (如 bortezomib 或 carfilzomib)及其相關組合(如併用 cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone (CYBOR-D)、併用 carfilzomib, dexamethasone, ± cyclophosphamide，或併用 selinexor, bortezomib, dexamethasone)。

加拿大腫瘤藥物共同評估組織之專家審查委員會(pCODR Expert Review Committee, pERC)同意臨床專家觀點，並認可 teclistamab (MajesTEC-1 試驗)於間接比較之無惡化存活期優於併用 pomalidomide, dexamethasone, ± cyclophosphamide 或併用 carfilzomib, dexamethasone, ± cyclophosphamide，然認為

<sup>f</sup> 對於美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態評分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) ≥ 2 的病人，pERC 認為應由臨床醫師判斷。

pomalidomide 或 carfilzomib 應會使用在 teclistamab 前線。

另外，雖 ciltacabtagene autoleucel 也可能用於此案情境，但根據加拿大現行給付規定，ciltacabtagene autoleucel 不可以給付於前線使用過標靶 B 細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA；即 CAR-T 細胞療法)療法的病人，故相關議題需考慮進一步協商討論。

#### 4. 療效討論議題

- (1) 考慮到成人 R/R MM 疾病的嚴重程度，及 4 線以上有效治療具顯著未滿足需求；因此，pERC 的結論指出，儘管現有的療效和安全性證據來自單臂、非比較性的第 I/II 期試驗，但 teclistamab 有潛力降低與此疾病相關的發病率和死亡率。
- (2) pERC 討論先前接受 BCMA 標靶治療病人的額外支持性數據。此分析的結果與 MajesTEC-1 試驗中關鍵世代的結果一致，但僅納入 40 人。然而，pERC 同意臨床專家的觀點，即先前接受過 BCMA 標靶療法的病人可能有資格接受 teclistamab 治療，但相關證據有限。
- (3) pERC 討論，在符合緩解條件後或由於不良事件(adverse events, AE)，可以將 teclistamab 的劑量從每週一次改為每兩週一次或每月一次。由 MajesTEC-1 試驗中的有限證據表明，將 teclistamab 改為每兩週或每月一次給藥與每週服用 teclistamab 一樣有效。
- (4) pERC 討論廠商提交的間接治療比較，包括 4 個使用治療加權逆概率(inverse probability of treatment weighting, IPTW)的 ITC 和 2 個非錨定匹配校正間接比較(matching-adjusted indirect comparisons, MAIC)，相關內容為比較 teclistamab 相對於真實世界醫師選擇治療、ciltacabtagene autoleucel、belantamab mafodotin 和併用 selinexor, dexamethasone。pERC 指出，儘管 teclistamab 在臨床反應、OS、PFS，和至下次治療時間(time to next treatment, TTNT)方面皆優於 RWPC 治療，但由於方法學限制、族群和研究的異質性，以及殘餘干擾因子(residual confounding)的可能性，相對療效估計仍具有不確定性。而將 MajesTEC-1 試驗的結果與 ciltacabtagene autoleucel 進行間接比較的證據表明，在 OS、PFS 和 TTNT 方面，teclistamab 的治療效果不如 ciltacabtagene autoleucel；然而，這些相關間接比較研究，具方法學上的局限性。
- (5) pERC 認為 MajesTEC-1 試驗結果表明，於健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)指標，使用 teclistamab 治療相對於基期，可能有臨床意義的改善程度。病人和臨床醫生強調，HRQoL 的改善是 R/R MM 病人重要的治療目標。在 MajesTEC-1 試驗中，HRQoL 被視為次要指標結果進行評估；然而，HRQoL 的分析是事後檢定(post hoc)進行的，具有選擇性報告結果的偏誤風險。此外，資料缺失，亦存在偏誤風險，特別是在較長的追蹤時

間點；因為分析族群是對於可進行 HRQoL 評估的病人，但病人數會隨著試驗時間減少；且除了樣本數不斷減少之外，試驗後段有 HRQoL 報告的病人通常會是試驗最健康的族群。

- (6) pERC 指出，病人表示需要副作用較少的治療方法。而 MajsesTEC-1 試驗中的 AE 是可控的；然而，需要有針對 AE 的支持性治療，如使用 tocilizumab 治療可能發生任何嚴重程度的細胞因子釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)。在 ITCs 均無對於安全性結果進行評估；因此，pERC 無法就 teclistamab 相對於目前可用的其他治療方法之安全性得出明確結論。
- (7) 臨床專家表示，對 PI、IMiD 和抗 CD38 mAb 具抗藥性或不耐受的病人，不論處於第幾線治療，應該有資格接受 teclistamab。

## 5. 利害關係人觀點(stakeholder perspectives)

### (1) 病人觀點

加拿大骨髓瘤協會(Myeloma Canada)1 個病友小組搜集之資料指出，病友表示於移動能力(ability to travel)受骨髓瘤相關症狀的影響最為顯著，其次是工作和運動能力。病人和照護者皆認為，骨髓瘤治療重要的因素包含改善生活品質、可控的副作用、治療有效性(特別是在緩解率和反應持續時間)、治療可近性或移動性(如減少或最小化去醫院或癌症中心的機會)。受訪的照護者都認為，照顧骨髓瘤病人於「焦慮/擔憂」的影響最大，其次是「生活目標/成就(職業、退休等)的中斷」。

### (2) CADTH 諮詢之臨床專家觀點

臨床專家強調，MM 病人最重要的治療目標是延長存活期、延緩疾病惡化、預防疾病併發症、提高生活品質並盡量減少副作用。專家另外指出，盡量不要在後續的治療中重複使用相同的藥物，並且在接受 3 線治療後，大多數病人會進展為難治性疾病(triple refractory)，需要新的藥物類別，且一些病人對目前的標準治療沒有反應，因此，需要有病人能夠耐受的 4 線以上治療。而 teclistamab 雖不是第一個獲得核准用於骨髓瘤的 BCMA 標靶治療，但是一種新穎的作用機制，與目前任何可用的療法不同。

臨床專家將 OS、PFS 和臨床反應結果認定為評估治療反應的最重要指標；並一致認為，對治療的最佳反應是達到最小殘留疾病(minimal residual disease, MRD)陰性的完全反應(complete response, CR)，次級重要的反應包括 CR、非常好的部分反應(very good partial response, VGPR)、部分反應(PR)和疾病穩定，而 CR 和 VGPR 在大多數情況下是最理想的結果，甚至達到疾病穩定也是可以接受的。另外，專家指出，停止使用 teclistamab 治療的主要原因是 MM 復發，且與任何治療一樣，可以預期有些病人會因無法耐受的副作用而被迫停止治療。

### (3) 臨床醫師小組觀點

2 個臨床醫生小組為本次評估提供了意見，包含 CMRG 和 OH-CCO 的藥物諮詢委員會。CMRG 強調，晚期疾病和反應持續時間短相關的臨床特徵會導致生活品質不佳、照護者負擔沉重，以及病人壽命縮短，顯示了 MM 病人迫切的未滿足需求。而 OH-CCO 藥物諮詢委員會指出的另一個未滿足需求，是實現給藥的方便性(如皮下注射且無需血漿分離術)。2 個臨床醫生小組都認為 teclistamab 是經三種治療病人的另一種選擇，並且預計它不會影響病程的早期藥物使用順序，也不會在病人出現使用三種藥物或患有難治性疾病之前導致治療流程發生重大變化。

## (二) PBAC (澳洲) [16]

至 2024 年 8 月 7 日止，於 PBAC 公開網頁查詢 teclistamab (Tecvayli)，尚查無相關醫療科技評估資料。

## (三) NICE (英國) [17]

英國 NICE 於 2023 年 2 月公告，終止 teclistamab (Tecvayli) 用於曾接受至少 3 線療法的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人之相關評議流程(terminated appraisal)。NICE 提及英國廠商沒有提交實證送審資料，故無法提出相關建議，未來若廠商欲提出送審申請，將再回顧此議題。

## (四) 其他實證資料

### 1. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [18]

蘇格蘭 SMC 於 2024 年 9 月公告的評估報告(SMC2668)，建議收載 teclistamab (Tecvayli) 單方用於治療至少接受過 3 種療法(包含蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑和抗 CD38 抗體)，且在最後一次治療中表現出疾病惡化之復發性和難治性多發性骨髓瘤成人病人。

#### A. 建議給付理由

- 在針對 R/R MM 的 1 項單臂第 I/II 期試驗中，teclistamab 的整體反應率(overall response rate, ORR)為 63%。
- 該建議僅適用於經核准的 NHSScotland 病人藥品取得計畫(Patient Access

Scheme, PAS)協定，該協定可提供決策所依據的成本效益結果，或同等或更低的 PAS/訂價(list price)。

- Teclistamab 之此適應症符合 SMC 臨終治療(end of life)和孤兒藥等效(orphan equivalent medicine)標準。

## B. 參考品

針對已接受過至少 3 線治療的病人有一些潛在的治療選擇，包含併用 lenalidomide, dexamethasone、併用 pomalidomide, dexamethasone、併用 isatuximab, pomalidomide, dexamethasone、併用 carfilzomib, dexamethasone、併用 panobinostat, bortezomib, dexamethasone 及 daratumumab 單方。SMC 諮詢的臨床專家認為參考品可能為併用 isatuximab, pomalidomide, dexamethasone、併用 pomalidomide, dexamethasone、daratumumab 和 bendamustine。

## C. 臨床效益議題

### (a) Teclistamab 的主要優勢：

- 為一種雙特异性抗體，能同時標靶 CD3 和 BCMA 受體，與現有的多發性骨髓瘤治療方法不同，可提供全新作用機制的治療選擇。
- 在 MajesTEC-1 試驗中，teclistamab 在有多次治療史且屬於難治性疾病的病人群體中，顯示出臨床相關的抗骨髓瘤效果；有 63%的病人對治療有反應，其中 46%在最新數據中達到完全或更好的反應。反應的深度和持續時間也被認為具有支持性和臨床相關性。

### (b) Teclistamab 的主要不確定性：

- MajesTEC-1 是一項單臂、開放式的第 I/II 期試驗，容易受到選擇偏誤等多種偏誤影響。因此，teclistamab 與臨床實踐中的相關參考品間之治療效果尚具不確定性。儘管廠商進行了與併用 pomalidomide, dexamethasone 的間接比較，但有許多可能的參考品未包含在間接治療比較中。由於治療途徑的演變、治療選擇的異質性，和可能的地域差異，難以確定最相關的參考品。
- ORR 是第 II 期試驗中衡量抗腫瘤活性的適當指標。然而，這種指標與更有力的臨床療效指標(如 OS 或 PFS)之間的關聯可能不明確。由於 MajesTEC-1 的單臂、非隨機化設計，加上 COVID-19 疫情導致的死亡，使得解釋 OS 和 PFS 數據變得困難。此外，樞紐試驗中的樣本量有限(n=165)，但相當於罕見疾病的復發和難治性多發性骨髓瘤，這可能是可以預期的。
- 由於 MajesTEC-1 的開放式設計，對 HRQoL 結果的解釋應謹慎。
- 與併用 pomalidomide, dexamethasone 的間接治療比較存在以下限制：
  - 未錨定的間接比較本質上具不確定性，容易因未校正的未觀察或觀察特

徵的差異而受到干擾偏誤影響。

- 基於真實世界數據與臨床試驗數據的比較可能容易產生偏誤，因為病人在試驗環境中的治療反應可能比在臨床實踐中更好，真實世界研究中的數據收集品質可能較差，可能引入誤差。
- 信賴區間寬，使得結果存在不確定性。
- 由於缺乏真實世界觀察研究的數據，因此並未評估安全性和健康相關生活品質。

#### D. 病友和臨床醫師參與

與病友團體代表和臨床專家的病友及臨床醫師參與(patient and clinician engagement, PACE) 會議，探討 teclistamab 作為臨終治療和等同於罕見疾病藥品，在 NHSScotland 目前可用治療背景下的附加價值。

主要呈現的議題包含：

- 疾病嚴重性：骨髓瘤是一種無法治癒的疾病，主要影響 60 歲以上的族群，但可以在任何年齡發生。常見症狀包括骨痛、骨破壞、背痛、疲勞、腎損傷、免疫系統減弱等。隨著疾病的反覆發作，病人的身體和心理負擔加重，生活品質顯著下降。
- 現有治療的局限性：現有治療的反應通常有限，且副作用對病人的身心健康造成影響。而 teclistamab 可顯著改善病人的生活品質和預期壽命，並有可能克服治療抗性，滿足治療需求，並減少病人對家庭成員和照護者的依賴
- Teclistamab 的副作用和處置：雖然 teclistamab 可能引發副作用(如 CRS、低丙種球蛋白血症[hypogammaglobulinaemia]及感染)，但病人和臨床醫生認為這些副作用是可控的，並且與其他治療方式的風險相似。

## 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：

|                   |       |
|-------------------|-------|
| <b>Population</b> | 納入條件： |
|-------------------|-------|

|              |  |
|--------------|--|
|              | (1) 多發性骨髓瘤(MM)<br>(2) 復發性或難治性<br>排除條件：新診斷或先前未曾接受過治療                                |
| Intervention | teclistamab  |
| 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 2024 年 8 月 19 日止，以「teclistamab」及「multiple myeloma」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄八。

## (2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 PubMed 共尋獲 20 筆資料，於 Embase 共尋獲得 65 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 28 筆試驗資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複<sup>g</sup>、不符合本案主題<sup>h</sup>或尚查無試驗結果<sup>i</sup>者。最終針對本案目標族群，並無尋獲隨機對照試驗，僅納入 1 項第 I/II 期樞紐試驗(MajesTEC-1)相關資料[19-31]，作為本案主要參考之試驗證據。

為進一步了解 teclistamab 與其他藥品之比較性分析結果，於搜索過程中另留意相關間接比較資訊，於本報告輔以 4 筆 MajesTEC-1 試驗相關之間接比較研究：teclistamab v.s 臨床醫師選擇治療(Mateos (2023) [32]、Krishnan (2023) [33]及 Moreau (2024) [34])；及 1 項 teclistamab vs. elranatamab (Mol (2024) [35])。其中，elranatamab 雖與我國健保尚未收載，但與本案藥品取得相似的許可適應症。

本報告另於搜索過程中查得 teclistamab 用於 MM 之第 III 期試驗(確認性試驗 MajesTEC-3 [36]、MajesTEC-4 [37]、MajesTEC-7 [38]、MajesTEC-9 [39]及

<sup>g</sup> 此處內容重複之範圍，除重複之文獻資料/數據外，亦包含於系統性文獻回顧或統合分析中未能比較本品與其他藥品之差異或與本品相關之描述僅來源於樞紐試驗結果未進行其他分析或比較等。

<sup>h</sup> 此處不符合本案主題者，包含僅呈現藥物動力學結果、目標族群或介入方式與本案主題不同者。

<sup>i</sup> 此處查無試驗結果者，除試驗結果尚未發表或未公開者，亦包含比較性分析(如間接比較等)中僅有研討會摘要或海報資訊，未能了解詳細分析資訊者。

MonumenTAL-6 [40])，惟其目標族群或介入組合與本案不同，其中包含新診斷為 MM 的病人族群(以灰底表示)，於表四簡要摘述相關試驗資訊。

表四 Teclistamab 於 MM 之第 III 期臨床試驗

| 試驗名稱      | MajesTEC-3 [36]<br>(確認性試驗)  | MajesTEC-4 [37]   | MajesTEC-7 [38]   | MajesTEC-9 [39]  | MonumenTAL-6 [40]   |
|-----------|---|---|---|--|---|
| 試驗代碼      | NCT05083169   | NCT05243797   | NCT05552222   | NCT05572515  | NCT06208150   |
| 試驗族群      | R/R MM 病人(曾接受 1 至 3 線治療，包含蛋白酶體抑制劑和 lenalidomide)  | 新診斷的 MM 病人(曾接受自體幹細胞移植)  | 新診斷的 MM 病人(不適合或不計畫接受自體幹細胞移植)  | R/R MM 病人(曾接受 1 至 3 線治療，包含抗 CD38 單株抗體和 lenalidomide)   | R/R MM 病人(曾接受 1 至 4 線治療，包含抗 CD38 單株抗體和 lenalidomide)  |
| 介入方式      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 併用 <u>本品</u>，<u>daratumumab</u></li> <li>➢ 併用 <u>daratumumab</u>，<u>pomalidomide</u>，<u>dexamethasone (DPd)</u> 或併用 <u>daratumumab</u>，<u>bortezomib</u>，<u>dexamethasone (DVd)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 併用 <u>本品</u>，<u>lenalidomide</u></li> <li>➢ 本品單方</li> <li>➢ Lenalidomide 單方</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 併用 <u>本品</u>，<u>daratumumab</u>，<u>lenalidomide</u></li> <li>➢ 併用 <u>talquetamab</u>，<u>daratumumab</u>，<u>lenalidomide</u></li> <li>➢ 併用 <u>daratumumab</u>，<u>lenalidomide</u>，<u>dexamethasone (DRd)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 本品單方</li> <li>➢ 併用 <u>pomalidomide</u>，<u>bortezomib</u>，<u>dexamethasone (PVd)</u> 或併用 <u>carfilzomib</u>，<u>dexamethasone (Kd)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 併用 <u>talquetamab</u>，<u>本品</u>(Tal-Tec)</li> <li>➢ 併用 <u>talquetamab</u>，<u>pomalidomide (Tal-P)</u></li> <li>➢ 併用 <u>elotuzumab</u>，<u>pomalidomide</u>，<u>dexamethasone (EPd)</u> 或併用 <u>pomalidomide</u>，<u>bortezomib</u>，<u>dexamethasone (PVd)</u></li> </ul> |
| 病人數       | 587   | 1,572   | 1,590   | 590  | 795   |
| 主要指標      | PFS   | PFS   | PFS、12 個月 MRD-CR  | PFS  | PFS   |
| 試驗起始日     | 2021 年 10 月   | 2022 年 9 月  | 2022 年 10 月   | 2023 年 3 月   | 2024 年 1 月  |
| 主要指標預計完成日 | 2025 年 8 月  | 2028 年 4 月  | 2031 年 4 月  | 2025 年 10 月  | 2026 年 4 月  |
| 試驗贊助者     | Janssen Research & Development, LLC   | European Myeloma Network  | Janssen Research & Development, LLC   | Janssen Research & Development, LLC  | Janssen Research & Development, LLC   |

## A. 樞紐試驗：MajesTEC-1 (NCT03145181/NCT04557098)

### (a) 目的

主要旨在確認 teclistamab 第 II 期試驗劑量(Recommended Phase II Dose, RP2D)，並探索 RP2D 用於 R/R MM 病人的療效和安全性。

### (b) 試驗設計[19-25]

MajesTEC-1 為一項開放式、多國多中心、單臂、第 I/II 期試驗，分為第 I 期試驗(NCT03145181) [劑量遞增階段(Part 1)；本品第 II 期試驗劑量(Recommended Phase II Dose, RP2D)的劑量延伸(Part 2)]，及第 II 期試驗(NCT04557098) [本品 RP2D 的延伸(Part 3)]。

病人納入標準為 18 歲以上、符合 IMWG 診斷標準之復發性或難治性多發性骨髓瘤(R/R MM)病人，病人需曾接受過至少 3 線治療(曾接受三重藥物類別，包含 PI、IMiD 和 anti-CD38 mAb)<sup>j</sup>，並且在篩選階段患有可測量的疾病。病人排除條件為過去 6 個月內曾發生中風或癲癇發作、ECOG PS  $\geq$  2、具漿細胞白血病<sup>k</sup>或自體免疫疾病<sup>l</sup>病史及已知具活躍性中樞神經系統侵犯或表現出多發性骨髓瘤合併腦膜臨床症狀的病人。其中，第 II 期試驗視先前接受過的治療進一步將受試者分為 cohort A、cohort B 及 cohort C：

- cohort A：納入曾接受三種藥物類別(PI、IMiD 和 anti-CD38 mAb)，並且接受過 $\geq$  3 線治療的多發性骨髓瘤病人
- cohort B：原預計納入接受過 $\geq$  4 線治療，並被認為五種藥物類別難治性(penta-class refractory，接受過 $\geq$  2 種 PIs、 $\geq$  2 種 IMiDs 和 $\geq$  1 種 anti-CD38 mAb)的病人，後因計畫書修改，cohort B 未收案
- cohort C：納入接受過 $\geq$  3 線治療的受試者，包括 PI、IMiD 和 anti-CD38 mAb，且接受過抗 BCMA 治療(如 CAR-T 細胞療法或抗體藥物複合體)。

介入方式為病人接受 RP2D teclistamab (第一週劑量遞增至 0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg，然後以每週一次皮下注射 1.5 mg/kg 作為維持劑量<sup>m</sup>)，直至疾病惡化、出現無法接受的毒性反應、病人撤回同意、死亡或試驗結束為止。於第 I 期試驗的治療週期為 21 天；第 II 期試驗為 28 天。在投予 teclistamab 劑量遞增療程的每

<sup>j</sup> 為第 I 期及第 II 期 cohort A 的納入條件。

<sup>k</sup> 包含漿細胞白血病(plasma cell leukemia)、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、POEMS 症候群(多發性神經病、臟器腫大、內分泌異常、單株免疫球蛋白[M-protein]和皮膚病變)或原發性澱粉樣蛋白輕鏈澱粉樣變性(primary amyloid light-chain amyloidosis)。

<sup>l</sup> 白斑症、第一型糖尿病和自體免疫性甲狀腺炎除外。

<sup>m</sup> 可轉為每 2 週(Q2W)給藥，若：第 I 期中至少 4 個治療週期後達到 $\geq$  PR，第 II 期中達到 $\geq$  CR 持續超過 6 個月。

劑藥物之後都需住院監測至少 48 小時，並給予預防性用藥 dexamethasone 16 mg、acetaminophen 和 diphenhydramine。

第 II 期試驗之主要療效指標為整體反應率，治療反應由獨立審查委員會根據國際骨髓瘤研究小組(International Myeloma Working Group, IMWG)訂定的標準評估(詳見附錄九)[41]，ORR 定義為達到部分反應或更佳( $\geq$ PR)；關鍵次要療效指標包含反應持續時間(duration of response, DOR)、達到很好的部分反應或更佳( $\geq$ VGPR)、達到完全反應或更佳( $\geq$ CR)、至首次反應時間(time to response, TTR)、無惡化存活期和整體存活期、最小殘餘疾病的狀態(minimal residual disease, MRD)、安全性、藥物動力學和免疫原性(immunogenicity)等；而病人報告結果(patient report outcomes, PROs)為次要評估指標。療效和安全性分析族群為納入第 I / II 期接受至少一劑本品 RP2D 的所有受試者。

### (c) 病人族群特性[25]

自 2020 年 3 月 3 日至 2021 年 8 月 13 日，共 165 位病人接受 RP2D (第 I 期 40 人；第 II 期 cohort A 125 人)，年齡中位數為 64 歲(範圍 33 至 84 歲)，試驗中亞裔比例約為 2%，所有病人皆接受過三種類別藥物治療，並且有約 70%病人接受過五種類別藥物治療 (如表五)。

表五 MajesTEC-1 試驗病人基期資訊

|                              | 第 I 期<br>(n = 40)     | 第 II 期<br>cohort A<br>(n = 125) | 整體<br>(n = 165)       |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 中位數年齡，歲(範圍)                  | 62.5<br>(39.0 至 84.0) | 64.0<br>(33.0 至 83.0)           | 64.0<br>(33.0 至 84.0) |
| $\geq 75$ 歲，人(%)             | 5 (12.5)              | 19 (15.2)                       | 24 (14.5)             |
| 男性，人(%)                      | 26 (65.0)             | 70 (56.0)                       | 96 (58.2)             |
| 種族，人(%)                      |                       |                                 |                       |
| 白人                           | 34 (85.0)             | 100 (80.0)                      | 134 (81.2)            |
| 亞裔                           | 0                     | 3 (2.4)                         | 3 (1.8)               |
| 中位數自診斷至納入試驗之時間，歲(範圍)         | 5.6<br>(0.8 至 17.4)   | 6.2<br>(0.9 至 22.7)             | 6.0<br>(0.8 至 22.7)   |
| $\geq 1$ 處髓外漿細胞瘤*，人(%)       | 8 (20.0)              | 20 (16.0)                       | 28 (17.0)             |
| 骨髓漿細胞 $\geq 60\%$ ，人/總數(%)   | 3/38 (7.9)            | 15/122 (12.3)                   | 18/160 (11.2)         |
| ECOG PS <sup>†</sup> ，人(%)   |                       |                                 |                       |
| 0                            | 17 (42.5)             | 38 (30.4)                       | 55 (33.3)             |
| $\geq 1$                     | 23 (57.5)             | 87 (69.6)                       | 110 (66.7)            |
| ISS 分期 <sup>#</sup> ，人/總數(%) |                       |                                 |                       |
| I                            | 24/39 (61.5)          | 61/123 (49.6)                   | 85/162 (52.5)         |
| II                           | 11/39 (28.2)          | 46/123 (37.4)                   | 57/162 (35.2)         |
| III                          | 4/39 (10.3)           | 16/123 (13.0)                   | 20/162 (12.3)         |

|                       | 第 I 期<br>(n = 40) | 第 II 期<br>cohort A<br>(n = 125) | 整體<br>(n = 165) |
|-----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
| 高風險細胞遺傳表現，人/總數<br>(%) | 12/37 (32.4)      | 26/111 (23.4)                   | 38/148 (25.7)   |
| 中位數曾接受治療線別(範圍)        | 5 (2 至 11)        | 5 (2 至 14)                      | 5 (2 至 14)      |
| 曾接受幹細胞移植，人(%)         | 34 (85.0)         | 101 (80.8)                      | 135 (81.8)      |
| <b>先前使用的藥物，人(%)</b>   |                   |                                 |                 |
| 三種類別藥物 <sup>‡</sup>   | 40 (100.0)        | 125 (100.0)                     | 165 (100.0)     |
| 五種類別藥物 <sup>§</sup>   | 26 (65.0)         | 90 (72.0)                       | 116 (70.3)      |
| <b>抗藥性狀態，人(%)</b>     |                   |                                 |                 |
| IMiD                  | 38 (95.0)         | 114 (91.2)                      | 152 (92.1)      |
| PI                    | 34 (85.0)         | 108 (86.4)                      | 142 (86.1)      |
| Anti-CD38 mAb         | 39 (97.5)         | 109 (87.2)                      | 148 (89.7)      |
| 三種類別藥物                | 32 (80.0)         | 96 (76.8)                       | 128 (77.6)      |
| 五種類別藥物                | 16 (40.0)         | 34 (27.2)                       | 50 (30.3)       |
| 對最後一線藥物抗藥性            | 33 (82.5)         | 115 (92.0)                      | 148 (89.7)      |

縮寫：ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 美國東岸癌症臨床研究合作組織日常體能狀態；ISS, International Staging System 國際分期系統；IMiD, immunomodulatory drugs 免疫調節劑；PI, proteasome inhibitor 蛋白酶體抑制劑；mAb, monoclonal antibody 單株抗體

\*包含與骨頭無關的軟組織漿細胞瘤。

†ECOG PS 評分範圍為 0 至 5，評分越高表示嚴重程度越高。共有 23 位第 I 期和 86 位第 II 期病人的 ECOG 為 1 分；第 II 期中 1 位病人為 3 分。

# ISS 分期定義如下：

第 I 期：血清  $\beta_2$  微球蛋白 < 3.5 mg/L 及血清白蛋白  $\geq$  3.5 g/dL。

第 II 期：不屬於 ISS 第 I 期或第 III 期。

第 III 期：血清  $\beta_2$  微球蛋白  $\geq$  5.5 mg/L。

‡ 包含  $\geq$  1 種 PI、 $\geq$  1 種 IMiD 及  $\geq$  1 種 anti-CD38 mAb。

§ 包含  $\geq$  2 種 PIs、 $\geq$  2 種 IMiDs 及  $\geq$  1 種 anti-CD38 mAb。

#### (d) 療效指標結果[25, 28-30, 42]

於中位數追蹤時間 14.1 個月時(數據截至 2022 年 3 月 16 日)，整體病人 ORR 為 63%，有 65 人(39%)達 CR 或更好的療效反應；共有 44 位病人(26.7%) MRD 呈現陰性；DOR 中位數為 18.4 個月(95% CI 為 14.9 至無法估計)，PFS 中位數為 11.3 個月(95%CI 為 8.8 至 17.1)，OS 中位數為 18.3 個月(95% CI 為 11.5 至無法估計)，資料尚未成熟。另摘錄自研討會摘要的長期追蹤數據，可看出反應持續時間有延長的趨勢，相關數據如表六。

此外，由於長期追蹤數據均來自研討會摘要，尚未查有經同儕審查發表之文獻可供參考，故於解讀時尚需保留不確定性，未來仍需持續追蹤相關試驗結果。

表六 MajesTEC-1 試驗病人接受 RP2D teclistamab 之療效指標結果

| Data cut-off                          | 2022/03/16 [25]              | 2022/12/09<br>(研討會摘要) [30]   | 未報告<br>(研討會摘要) <sup>註1</sup> [42] |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 中位數追蹤時間                               | 14.1 個月                      | 21.7 個月                      | 30.4 個月                           |
| 主要療效指標                                |                              |                              |                                   |
| ORR, 人(%)<br>(95% CI)                 | 104 (63.0%)<br>(55.2 至 70.4) | 104 (63.0%)<br>(55.2 至 70.4) | 104 (63.0%)<br>(55.2 至 70.4)      |
| sCR, 人(%)                             | 54 (32.7)                    | -                            | -                                 |
| CR, 人(%)                              | 11 (6.7)                     | -                            | -                                 |
| VGPR, 人(%)                            | 32 (19.4)                    | -                            | -                                 |
| PR, 人(%)                              | 7 (4.2)                      | -                            | -                                 |
| 關鍵次要療效指標                              |                              |                              |                                   |
| 中位數 DOR, 月<br>(95% CI)                | 18.4<br>(14.9 至無法估計)         | 24.0<br>(16.2 至無法估計)         | 24.0<br>(未報告)                     |
| ≥ CR, 人(%)                            | 65 (39.4%)                   | 71 (43.0%)                   | 76 (46.1%)                        |
| ≥ VGPR, 人(%)                          | 97 (58.8%)                   | -                            | -                                 |
| 中位數 TTR, 月<br>(範圍)                    | 1.2<br>(0.2 至 5.5)           | 1.2<br>(0.2 至 5.5)           | 1.2<br>(0.2 至 5.5)                |
| 中位數 PFS, 月<br>(95% CI)                | 11.3<br>(8.8 至 17.1)         | 12.5<br>(8.8 至 17.2)         | 11.4<br>(未報告)                     |
| 中位數 OS, 月<br>(95% CI)                 | 18.3<br>(11.5 至無法估計)         | 21.9<br>(16.0 至無法估計)         | 22.2<br>(未報告)                     |
| MRD 陰性率 <sup>註2</sup> , %<br>(95% CI) | 26.7%<br>(20.1 至 34.1)       | -                            | 85.7% (48/56 人)<br>(未報告)          |

縮寫：sCR, stringent complete response 嚴格的完全反應。

註 1：相關數據來自研討會摘要[42]。

註 2：以骨髓穿刺獲得的 DNA 進行次世代基因定序，閾值為  $10^{-5}$  細胞。

當於中位數追蹤時間 14.1 個月時的次族群分析方面，具髓外漿細胞瘤 (extramedullary plasmacytomas)、ISS 分期第 III 期，和骨髓漿細胞大於等於 60% 的次族群反應率較低，而具有高風險或標準風險細胞遺傳異常者則有相似的反應率，五種(30/50 人)或三種(80/128 人)類別藥物難治性的病人亦可達到相似的反應率；而以先前曾接受的治療線數區分之次族群分析顯示，≤3 線治療(32/43 人)相較於接受 > 3 線治療(72/122 人)的次族群，有較高的病人比例可達到反應。進一步參考研討會摘要，於中位數追蹤時間 22.8 個月時(數據截至 2023 年 1 月 4 日)[28]，僅曾接受 ≤3 線治療的次族群與接受 >3 線治療的次族群中，分別有 58.1% 和 84.4% 的病人為三種藥物類別難治性，且分別有 46.5% 和 78.7% 的病人曾接受五種藥物類別；結果顯示，曾接受過 >3 線治療者，治療反應率較低，達 CR 的病人比例較低，且 PFS 及 OS 表現亦相對較差，相關數據參見表七。

表七 MajesTEC-1 試驗次族群分析-接受過的治療線數(摘錄自研討會摘要)

|           | 接受過 ≤ 3 線治療 (n = 43) | 接受過 > 3 線治療 (n = 122) |
|-----------|----------------------|-----------------------|
| 主要療效指標    |                      |                       |
| ORR, 人(%) | 32 (74.4)            | 72 (59.0)             |
| 次要療效指標    |                      |                       |

|                    | 接受過≤3 線治療(n=43)    | 接受過>3 線治療(n=122)  |
|--------------------|--------------------|-------------------|
| ≥ CR, 人(%)         | 25 (58.1%)         | 50 (41.0%)        |
| 中位數 PFS, 月(95% CI) | 18.1 (13.8 至 26.9) | 9.7 (6.4 至 13.1)  |
| 中位數 OS, 月(95% CI)  | 25.9 (18.3 至無法估計)  | 17.7 (12.2 至無法估計) |

另外，於試驗給藥方式提及若第 I 期中至少 4 個治療週期後達到≥PR，第 II 期中達到≥CR 持續超過 6 個月，則可轉為 Q2W 給藥。因此，根據研討會摘要關於轉換至以 Q2W 給藥作為維持劑量之次族群分析(n=60)顯示，於中位數追蹤時間 11.1 個月時(數據截至 2022 年 12 月 9 日) [29]，自轉換日起的中位數 DOR 為 20.5 個月，其中，40 人仍有治療反應並繼續接受治療、13 人疾病惡化(中位數 PFS 尚無法估計)、2 人因不良事件停藥、1 人因其他原因停藥及 4 人死亡。

(e) 安全性結果[25, 28, 30, 42]

於 MajesTEC-1 試驗主要報告分析時間點(中位數追蹤時間 14.1 個月時)，所有 165 位受試者均報告有不良事件，其中 156 人(94.5%)為第 3 或 4 級，有 2 人(1.2%)因不良事件導致治療中止。試驗中常見的不良事件包含 CRS (72.1%)、嗜中性白血球減少症(70.9%)、貧血(52.1%)、血小板減少症(40.0%)及感染(76.4%)等，另有 24 人(14.5%)發生神經毒性事件。於此分析時間點，共有 68 人(41.2%)死亡，大多歸因於疾病惡化，研究者認為有 5 例死亡與 teclistamab 相關，包含 1 人因進行性多發性腦白質病變、2 人 Covid-19 感染、1 人肝衰竭，及 1 人肺炎鏈球菌感染。

長期追蹤數據顯示，於中位數追蹤時間 22.8 個月時，除了上述 5 例外，另發生 2 例死亡案件，均為 Covid-19 感染；而中位數追蹤時間 30.4 個月時，共有 1 人因不良事件導致降低劑量，及 8 人因不良事件導致治療中止(其中 5 人為感染)。其餘不良事件趨勢於長期追蹤數據中與主要報告分析時間點相似。

另外，文獻中指出 teclistamab 使用最常發生之 CRS 不良事件大部分會發生遞增劑量及前 2 個治療週期，多數 CRS 為第 1 級或 2 級且可處置，無須中斷治療。此外，於 MajesTEC-1 試驗中，共有 66.7%病人發生 CRS，有共 36.4%的受試者使用 tocilizumab 作為 CRS 處置、8.5%使用類固醇，其他支持性治療包括低流量氧氣鼻導管補充氧氣、血管升壓劑、靜脈輸液和 acetaminophen 等<sup>n</sup>。

<sup>n</sup> MajesTEC-1 試驗中觀察到的其他注意事項包含本品治療期間可能導致多株免疫球蛋白 (polyclonal immunoglobulin) 濃度降低和疫苗接種的反應等，考量 teclistamab 可能提高感染風險及對體液免疫的影響，建議在開始治療前，接種最新的疫苗(包含 Covid-19)，並篩檢是否有 B 型肝炎、C 型肝炎和人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus, HIV)，且不應將 teclistamab 給予任何有活動性感染的病人。另外，亦建議在本品治療期間，所有病人皆應預防單純皰疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、水痘帶狀皰疹病毒(varicella zoster virus, VZV)和肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP)。此外，應使用免疫球蛋白置換治療(IgG

## (f) 病人報告結果[26, 31]

MajesTEC-1 試驗中使用的 PROs 工具為 EORTC QLQ-C30 量表<sup>o</sup>和 EQ-5D-5L 視覺類比量表<sup>p</sup>。

評估時間點為第 II 期試驗受試者的篩選期和每個治療週期(C2 至 C12)的第一天，未對缺失資料進行插補。PROs 評分自基期的變化以重複測量的混合效應模型(mixed-effects model)分析，平均值以最小平方方法(least square, LS)估計。預先定義 EORTC QLQ-C30 量表之有臨床意義的改善定義為自基期變化 $\geq 10$  分；EQ-5D-5L 視覺類比量表為自基期變化 $\geq 7$  分。

在第 II 期 cohort A 的 125 人中，共 104 人(83%)提供基期 EORTC QLQ-C30 評估分數、96 人(77%)提供基期 EQ-5D-5L 視覺類比量表評估分數，此處 PROs 分析的數據截至 2022 年 3 月 16 日。

結果顯示，接受 teclistamab 治療可減緩症狀及整體 HRQoL 的改善。病人在 EORTC QLQ-C30 量表中，於情緒功能、疼痛及整體健康狀態指標呈現正向的改善程度；其他功能面向及症狀指標與基期相比則無太大的改善幅度。EQ-5D-5L 視覺類比量表的結果與 EORTC QLQ-C30 整體健康狀態一致。在持續提供 PROs 評估的受試者中，隨著觀察時間延長，PROs 各指標可達到臨床意義的改善幅度之病人比例約略呈增加的趨勢，相關數據參見表八。

表八 MajesTEC-1 試驗之 PROs

| PROs 自基期變化                | 基期    | 第 2 週期 | 第 4 週期 | 第 6 週期 | 第 8 週期 | 第 10 週期 | 第 12 週期 |
|---------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| EORTC QLQ-C30             | 104 人 | 82 人   | 66 人   | 54 人   | 53 人   | 41 人    | 37 人    |
| 整體健康狀態及功能指標(分數越高表示生活品質越好) |       |        |        |        |        |         |         |
| 整體健康狀態                    | 58.3  | 0.2    | 6.0    | 6.4*   | 7.9    | 10.0    | 9.0     |

replacement)維持血清 IgG  $\geq 400$  mg/dL，且對於 Grade 3 以上伴有感染或發燒的嗜中性白血球減少症及 Grade 4 嗜中性白血球減少症，應考慮注射白血球生長激素(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)。

<sup>o</sup> EORTC QLQ-C30 全名為 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30，包含五種功能面向：身體功能(費力活動、長短距離步行、日常活動)、角色功能(工作受限、休閒娛樂受限)、情緒功能(緊張、焦慮等)、認知功能(注意力及記憶力)、社會功能(家庭、生活、社交活動)，以及整體健康狀態(global health status (GHS)，包括身體及健康狀況)，還包含症狀指標，如複合症狀指標(疲勞、噁心和嘔吐)與單一症狀指標(疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉)。每個指標皆線性轉換至 0 至 100 分，功能面向與整體健康狀態越高分表示生活品質越好；症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

<sup>p</sup> EQ-5D-5L 全名為 European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level，共包含五個面向：行動能力(mobility)、自我照顧(self-care)、日常生活(usual activities)、疼痛或不適(pain/discomfort)、焦慮或沮喪(anxiety/depression)，以視覺類比量表(visual analog scale, VAS)呈現，分數範圍為 0 至 100 分，分數越高表示越接近受訪者想像中最佳的健康狀況。

| PROs 自基期變化       | 基期   | 第 2 週期 | 第 4 週期            | 第 6 週期 | 第 8 週期 | 第 10 週期 | 第 12 週期 |
|------------------|------|--------|-------------------|--------|--------|---------|---------|
| 身體功能             | 71.5 | -7.2   | -0.9              | -1.8   | 0.6    | 1.0     | 2.6     |
| 角色功能             | 66.5 | -11.2  | -1.0              | 2.2    | 2.6    | 4.4     | 5.7     |
| 情緒功能             | 72.6 | 5.4    | 8.6               | 10.7   | 9.5    | 9.7     | 5.1     |
| 認知功能             | 84.5 | -1.7   | -2.4              | 0.6    | 0.1    | -3.1    | -0.7    |
| 社會功能             | 74.2 | -4.9   | 1.0               | 1.5    | -1.8   | 0.6     | 3.7     |
| 症狀指標(越高分表示症狀越嚴重) |      |        |                   |        |        |         |         |
| 疼痛               | 43.3 | -3.7   | -9.1 <sup>†</sup> | -10.1  | -16.1  | -16.6   | -19.9   |
| 疲勞               | 39.9 | 6.9    | 0.0               | 1.2    | -2.6   | -4.0    | -6.4    |
| 噁心和嘔吐            | 4.3  | 5.2    | 2.4 <sup>†</sup>  | 0.8    | 1.6    | 3.3     | 1.6     |
| EQ-5D-5L         | 96 人 | 73 人   | 58 人              | 49 人   | 48 人   | 38 人    | 35 人    |
| 視覺類比量表           | 61.8 | 0.1    | 8.1               | 8.7    | 10.6   | 13.0    | 11.2    |

\*此處僅 53 人提供有效的量表評分。

<sup>†</sup>此處僅 65 人提供有效的量表評分。

## B. 間接比較

### (a) Teclistamab vs. 臨床醫師選擇治療(Physician's Choice of Therapy)：Mateos (2023 年) [32]

該研究間接比較曾接受三種藥物類別復發或難治性 MM 病人使用 teclistamab 或臨床醫師選擇治療之相對療效。

其中，teclistamab 數據來自 MajesTEC-1 試驗(數據更新至 2022 年 3 月；中位數追蹤時間為 14.1 個月；平均接受治療時間為 8.3 個月)，而臨床醫師選擇治療數據來自 4 個 daratumumab 相關試驗(POLLUX、CASTOR、EQUULEUS 和 APPLLO)病人群的長期追蹤，數據分別更新至 2021 年 9 月、2021 年 6 月、2020 年 7 月及 2019 年，整體中位數追蹤時間為 30.9 個月，平均接受治療時間為 6.1 個月。此間接比較中，納入臨床醫師選擇治療組的個案為符合 MajesTEC-1 試驗主要納入條件者，個案接受之治療共計有 248 種不同的治療方案，於表九彙整使用人數大於 1%之治療選擇。其中 MajesTEC-1 試驗之族群皆僅接受單一 teclistamab 治療；而臨床醫師選擇治療之族群，僅 17.7%接受單一治療，多數病人接受雙種治療組合(32.4%)及三種治療組合(38.5%)，且有 11.4%病人接受 4 種以上的治療組合。主要分析中以治療權重倒數機率(inverse probability of treatment weighing, IPTW)校正 9 項不平衡的預後因子<sup>9</sup>，而完整校正模型額外加權另外 5

<sup>9</sup> 9 項預後因子包含難治狀態、最後一線治療至惡化時間、細胞遺傳學風險、ISS 疾病分期、既往治療線數、髓外漿細胞瘤、自確診時間、年齡及血紅素。

項預後因子<sup>r</sup>，探討之療效指標包含 ORR、達到 $\geq$  VGPR 的比例( $\geq$  VGPR rate)、TTNT、PFS 和 OS。

表九 符合間接比較納入條件之臨床醫師選擇治療組選擇的治療(僅呈現大於 1% 使用者)

| 治療  | 人次(%) (n = 806) |
|---|-----------------|
| 併用 <u>carfilzomib, dexamethasone</u>                    | 51 (6.3)        |
| 併用 <u>pomalidomide, dexamethasone</u>                   | 43 (5.3)        |
| 研究型藥物   | 42 (5.2)        |
| 併用 <u>pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u> | 31 (3.8)        |
| 併用 <u>lenalidomide, dexamethasone</u>                   | 31 (3.8)        |
| 併用 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u>      | 23 (2.9)        |
| 併用 <u>thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u>  | 20 (2.5)        |
| 併用 <u>cyclophosphamide, dexamethasone</u>               | 18 (2.2)        |
| 併用 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u>         | 14 (1.7)        |
| Melphalan   | 14 (1.7)        |
| 併用 <u>bortezomib, dexamethasone</u>                     | 13 (1.6)        |
| 併用 <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>  | 13 (1.6)        |
| Bendamustine  | 12 (1.5)        |
| 併用 <u>bortezomib, panobinostat, dexamethasone</u>       | 11 (1.4)        |
| 併用 <u>daratumumab, pomalidomide, dexamethasone</u>      | 11 (1.4)        |
| 併用 <u>selinexor, dexamethasone</u>                      | 11 (1.4)        |
| 研究型抗腫瘤藥物  | 11 (1.4)        |
| 併用 <u>bendamustine, dexamethasone</u>                   | 10 (1.2)        |
| 併用 <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>   | 9 (1.1)         |

註：如果個案在惡化或死亡前接受多種治療方案，則有可能被計算於多種治療方案。

經校正後的主要分析結果顯示，teclistamab 於 ORR、 $\geq$  VGPR rate、TTNT、PFS 和 OS 統計上皆顯著優於臨床醫師選擇治療，其中 teclistamab 相較於臨床醫師選擇治療，可提高 2.41 倍的可能可達到整體反應率，且有 5.56 倍達到 $\geq$  VGPR 的可能性；而完整校正模型分析結果之趨勢與主要分析相似，相關數據詳見表十及表十一。

表十 Teclistamab vs 臨床醫師選擇治療之 ORR 及 $\geq$  VGPR rate

<sup>r</sup> 額外 5 項預後因子包含先前幹細胞移植、ECOG 日常體能狀態、種族、性別及 MM 型別。

|                   |        | 臨床醫師選擇治療<br>(未校正=806；主要分析=264；完整校正=187) | Teclistamab<br>(n = 165) | Odds ratio<br>(95% CI)                  |
|-------------------|--------|---|--------------------------|---|
| ORR               | 未校正    | 28.0%                                   | 63.0%                    | -                                       |
|                   | 主要分析   | 26.2%                                   | 63.0%                    | 4.81 (3.04 至 7.72)<br>Risk ratio 2.41   |
|                   | 完整校正模型 | 24.3%                                   | 63.0%                    | -                                       |
| ≥<br>VGPR<br>rate | 未校正    | 11.2%                                   | 58.8%                    | -                                       |
|                   | 主要分析   | 10.6%                                   | 58.8%                    | 12.07 (6.91 至 22.11)<br>Risk ratio 5.56 |
|                   | 完整校正模型 | 8.3%                                    | 58.8%                    | -                                       |

縮寫：CI, confidence interval 信賴區間。

表十一 Teclistamab vs 臨床醫師選擇治療之 TTNT、PFS 及 OS

|      |        | 臨床醫師選擇治療<br>(未校正=806；主要分析=170) | Teclistamab<br>(n = 165) | Hazard ratio<br>(95% CI) |
|------|--------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| TTNT | 未校正    | 4.8個月                          | 未報告                      | 0.35 (0.26至0.46)         |
|      | 主要分析   | 4.5個月                          | 未報告                      | 0.32 (0.24至0.42)         |
|      | 完整校正模型 | -                              | -                        | 0.30 (0.23至0.41)         |
| PFS  | 未校正    | 6.3個月                          | 11.3個月                   | 0.65 (0.51至0.83)         |
|      | 主要分析   | 5.7個月                          | 11.3個月                   | 0.59 (0.46至0.78)         |
|      | 完整校正模型 | -                              | -                        | 0.60 (0.45至0.79)         |
| OS   | 未校正    | 12.0個月                         | 18.3個月                   | 0.70 (0.53至0.91)         |
|      | 主要分析   | 9.4個月                          | 18.3個月                   | 0.54 (0.40至0.73)         |
|      | 完整校正模型 | -                              | -                        | 0.51 (0.37至0.70)         |

縮寫：CI, confidence interval 信賴區間。

註：TTNT、PFS、OS 數據以中位數時間呈現。

整體而言，該研究顯示 teclistamab 之相對療效有優於臨床醫師選擇治療的趨勢，然相關研究限制包含其非隨機對照研究，對於未報告或未觀察到的指標/數據無法進行校正，需考量殘餘干擾因子(residual confounding)的影響，另外，值得注意的是該研究為 Janssen 贊助完成。

(b) Teclistamab vs 臨床醫師選擇治療：Krishnan (2023 年) [33]

該研究間接比較曾接受三種藥物類別復發或難治性 MM 病人使用 teclistamab 或真實世界醫師選擇治療(RWPC)之相對療效。

其中，teclistamab 數據來自 MajesTEC-1 試驗(數據更新至 2022 年 3 月；中位數追蹤時間為 14.1 個月)，而 RWPC 數據來自 Flatiron Health database，資料庫中病人開始接受治療時間介於 2016 年 2 月至 2021 年 8 月，整體中位數追蹤時間為 18.2 個月。此間接比較中，納入 RWPC 組的個案為符合 MajesTEC-1 試驗主要納入條件者，個案(n=420)接受之不同的治療方案，於表十二彙整使用人數

大於 1%之治療選擇。RWPC 不論是的單用或是併用治療，以 dexamethasone (79.1%)、daratumumab (30.6%)、pomalidomide (24.4%) 及 carfilzomib (24.4%)佔比最多，但多數病人仍以接受合併治療為主。主要分析中以 IPTW 校正 8 項預後因子<sup>s</sup>，而完整校正模型額外加權另外 5 項預後因子<sup>t</sup>，探討之療效指標包含 TTNT、PFS 和 OS。

表十二 符合間接比較納入條件之臨床醫師選擇治療(僅呈現大於 1%使用者)

| 治療   | 人次(%)(n = 766) |
|--|----------------|
| 併用 <u>dexamethasone, elotuzumab, pomalidomide</u>              | 44 (5.7)       |
| 併用 <u>daratumumab, dexamethasone, pomalidomide</u>             | 39 (5.1)       |
| 臨床試驗藥物   | 37 (4.8)       |
| 併用 <u>carfilzomib, dexamethasone</u>                           | 32 (4.2)       |
| 併用 <u>carfilzomib, dexamethasone, pomalidomide</u>             | 32 (4.2)       |
| 併用 <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>         | 30 (3.9)       |
| 併用 <u>carfilzomib, daratumumab, dexamethasone</u>              | 21 (2.7)       |
| 併用 <u>dexamethasone, pomalidomide</u>                          | 18 (2.3)       |
| 併用 <u>bortezomib, daratumumab, dexamethasone</u>               | 15 (2.0)       |
| 併用 <u>bortezomib, dexamethasone, selinexor</u>                 | 14 (1.8)       |
| 併用 <u>daratumumab, dexamethasone, lenalidomide</u>             | 14 (1.8)       |
| 併用 <u>dexamethasone, isatuximab, pomalidomide</u>              | 14 (1.8)       |
| 併用 <u>dexamethasone, selinexor</u>                             | 13 (1.7)       |
| 併用 <u>dexamethasone, elotuzumab, lenalidomide</u>              | 11 (1.4)       |
| 併用 <u>bortezomib, daratumumab, dexamethasone, pomalidomide</u> | 10 (1.3)       |
| 併用 <u>daratumumab, dexamethasone</u>                           | 10 (1.3)       |
| Belantamab mafodotin   | 9 (1.2)        |
| 併用 <u>carfilzomib, dexamethasone, lenalidomide</u>             | 9 (1.2)        |
| 併用 <u>臨床試驗藥物, dexamethasone</u>                                | 9 (1.2)        |

註：如果個案在惡化或死亡前接受多種治療方案，則有可能被計算於多種治療方案。

主要分析結果顯示，teclistamab 於 TTNT 和 PFS 統計上皆顯著優於 RWPC，teclistamab 於 OS 亦可達到較佳的結果，惟其未達統計顯著差異，而完整校正模型分析結果之趨勢與主要分析相似，相關數據詳見表十三。

表十三 Teclistamab vs. 臨床醫師選擇治療之 TTNT、PFS 及 OS

<sup>s</sup> 8 項預後因子包含難治狀態、最後一線治療至惡化時間、細胞遺傳學風險、ISS 疾病分期、既往治療線數、自確診時間、年齡及血紅素。

<sup>t</sup> 額外 5 項預後因子包含先前幹細胞移植、ECOG 日常體能狀態、種族、性別及 MM 型別。

|      |        | RWPC from Flatiron<br>(未校正=766；主要分析=326；完整分析=195 人) | Teclistamab<br>(n = 165) | Hazard ratio<br>(95% CI) |
|------|--------|---|--------------------------|--------------------------|
| TTNT | 未校正    | 5.19個月  | 未報告                      | 0.34 (0.26至0.45)         |
|      | 主要分析   | 4.90個月  | 未報告                      | 0.36 (0.27至0.49)         |
|      | 完整校正模型 | 4.90個月  | 未報告                      | 0.37 (0.26至0.51)         |
| PFS  | 未校正    | 3.91個月  | 11.30個月                  | 0.42 (0.33至0.53)         |
|      | 主要分析   | 3.65個月  | 11.30個月                  | 0.43 (0.33至0.56)         |
|      | 完整校正模型 | 3.38個月  | 11.30個月                  | 0.41 (0.31至0.55)         |
| OS   | 未校正    | 13.83個月   | 18.27個月                  | 0.77 (0.58至1.02)         |
|      | 主要分析   | 14.46個月   | 18.27個月                  | 0.82 (0.59至1.14)         |
|      | 完整校正模型 | 13.67個月   | 18.27個月                  | 0.79 (0.54至1.15)         |

縮寫：CI, confidence interval 信賴區間。

註：TTNT、PFS、OS 數據以中位數時間呈現。

整體而言，該研究顯示 teclistamab 相較於 RWPC 用於復發或難治性 MM 病人，可改善病人的療效。而研究者提及之研究限制包含 Flatiron 資料庫對於反應率相關指標數據具有缺失，且無法得知在資料庫數據收集前是否接受過其他治療，及考量數據截取之時間切點 Flatiron 組別中使用較新型治療 (belantamab mafodotin、selinexor 或 CART 細胞治療) 的比例少等。此外，無法排除潛在的殘餘干擾因子等，另外，值得注意的是該研究為 Janssen 贊助完成。

#### (c) Teclistamab vs. 臨床醫師選擇治療：Moreau (2024 年) [34]

該研究間接比較曾接受三種藥物類別復發或難治性 MM 病人使用 teclistamab 或真實世界醫師選擇治療(RWPC)之相對療效。

其中，teclistamab 數據來自 MajesTEC-1 試驗(數據更新至 2023 年 1 月；中位數追蹤時間為 22.8 個月)，而 RWPC 數據來自 LocoMMotion 和 MoMMent 研究資料庫(數據更新至 2023 年 3 月；中位數追蹤時間為 24.2 個月)。此間接比較中，納入 RWPC 組的個案為符合 MajesTEC-1 試驗主要納入條件者。LocoMMotion 和 MoMMent 研究資料庫中個案接受之治療共計有 102 種不同的治療方案，於表十四彙整使用人數大於 1% 之治療選擇。其中最常見的為合併 PIs、IMiDs、單株抗體 alkylating agents(烷化劑)及皮質類固醇。基礎分析中以 IPTW 校正預後因子<sup>u</sup>，而於敏感度分析額外校正細胞遺傳學風險和種族因子，探討之療效指標包含 ORR、 $\geq$  VGPR rate、 $\geq$  CR rate、DOR、PFS 和 OS。

表十四 符合間接比較納入條件之來自 LocoMMotion/MoMMent 資料庫中 RWPC 選擇的治療(僅呈現大於 1% 使用者)

<sup>u</sup> 8 項預後因子包含難治狀態、最後一線治療至惡化時間、ISS 疾病分期、既往治療線數、最後一次治療至疾病惡化的時間、平均既往治療時間長度、髓外疾病、自確診時間、乳酸脫氫酶濃度、肌酸酐清除率、年齡、血紅素、先前幹細胞移植、ECOG 日常體能狀態、性別及 MM 型別。

| 治療  | 人次(%) (n = 302) |
|---|-----------------|
| 併用 <u>pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u> | 44 (14.6)       |
| 併用 <u>carfilzomib, dexamethasone</u>                    | 40 (13.2)       |
| 併用 <u>dexamethasone, pomalidomide</u>                   | 34 (11.3)       |
| Belantamab mafodotin                                    | 15 (5.0)        |
| 併用 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u>         | 14 (4.6)        |
| 併用 <u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u>       | 13 (4.3)        |
| 併用 <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>  | 9 (3.0)         |
| 併用 <u>elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone</u>       | 9 (3.0)         |
| 併用 <u>bendamustine, bortezomib, dexamethasone</u>       | 7 (2.3)         |
| 併用 <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u>      | 7 (2.3)         |
| 併用 <u>lenalidomide, dexamethasone</u>                   | 6 (2.0)         |
| 併用 <u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone</u>        | 5 (1.7)         |
| 併用 <u>daratumumab, carfilzomib, dexamethasone</u>       | 5 (1.7)         |
| 併用 <u>pomalidomide, carfilzomib, dexamethasone</u>      | 5 (1.7)         |
| 併用 <u>bendamustine, prednisone</u>                      | 4 (1.3)         |
| 併用 <u>cyclophosphamide, dexamethasone</u>               | 4 (1.3)         |
| Idecabtagene vicleucel                                  | 4 (1.3)         |
| Melphalan   | 4 (1.3)         |

註：如果個案在惡化或死亡前接受多種治療方案，則有可能被計算於多種治療方案。

基礎分析結果顯示，teclistamab 於 ORR、 $\geq$  VGPR rate、 $\geq$  CR rate、DOR、PFS 和 OS，統計上皆顯著優於 RWPC，而敏感度分析結果之趨勢與基礎分析相似，相關數據詳見表十五及表十六。

表十五 Teclistamab vs. 臨床醫師選擇治療之 ORR、 $\geq$  VGPR rate 及  $\geq$  CR rate

|                     |       | RWPC from<br>LocoMMotion/<br>MoMMent<br>(n = 302) | Teclistamab<br>(n = 165) | Response-rate ratio<br>(95% CI) |
|---------------------|-------|---|--------------------------|---------------------------------|
| ORR                 | 未校正   | 31.8%   | 63.0%                    | 1.98 (1.50 至 2.62)              |
|                     | 基礎分析  | 26.2%   | 63.0%                    | 2.41 (1.80 至 3.23)              |
|                     | 敏感度分析 | 未報告   | 63.0%                    | 2.41 (1.80 至 3.23)              |
| $\geq$ VGPR<br>rate | 未校正   | 12.9%   | 59.4%                    | 4.60 (3.17 至 6.67)              |
|                     | 基礎分析  | 10.1%   | 59.4%                    | 5.91 (3.93 至 8.88)              |
|                     | 敏感度分析 | 未報告   | 59.4%                    | 5.91 (3.93 至 8.88)              |
| $\geq$ CR<br>rate   | 未校正   | 0.3%  | 45.5%                    | 137.27 (19.09 至 987.28)         |
|                     | 基礎分析  | 0.3%  | 45.5%                    | 132.32 (19.06 至 918.47)         |
|                     | 敏感度分析 | 未報告   | 45.5%                    | 82.28 (17.74 至 381.57)          |

縮寫：CI, confidence interval 信賴區間。

表十六 Teclistamab vs. 臨床醫師選擇治療之 DOR、PFS 及 OS

|     |       | RWPC from<br>LocoMMotion/<br>MoMMent | Teclistamab | Hazard ratio<br>(95% CI) |
|-----|-------|--------------------------------------|-------------|--------------------------|
| DOR | n     | 79                                   | 104         | -                        |
|     | 未校正   | 未報告                                  | 21.6個月      | 0.39 (0.27至0.57)         |
|     | 基礎分析  | 8.1 個月                               | 21.6 個月     | 0.43 (0.26至0.71)         |
|     | 敏感度分析 | 未報告                                  | 21.6 個月     | 0.41 (0.24至0.71)         |
| PFS | n     | 302                                  | 165         | -                        |
|     | 未校正   | 未報告                                  | 11.3個月      | 0.53 (0.41至0.68)         |
|     | 基礎分析  | 4.1 個月                               | 11.3個月      | 0.49 (0.37至0.66)         |
|     | 敏感度分析 | 未報告                                  | 11.3個月      | 0.49 (0.36至0.68)         |
| OS  | n     | 302                                  | 165         | -                        |
|     | 未校正   | 未報告                                  | 21.9個月      | 0.71 (0.55至0.93)         |
|     | 基礎分析  | 13.3個月                               | 21.9 個月     | 0.69 (0.50至0.95)         |
|     | 敏感度分析 | 未報告                                  | 21.9 個月     | 0.64 (0.45至0.90)         |

縮寫：CI, confidence interval 信賴區間。

註：DOR、PFS、OS 數據以中位數時間呈現。

整體而言，該研究顯示 teclistamab 之相較於 RWPC，可改善復發或難治性 MM 病人療效。而研究者提及之研究限制，包含殘餘干擾因子的影響外，且缺少 LocoMMotion/ MoMMent 資料庫中研究族群之標準照護(standard of care)等資訊，無法將 teclistamab 和單一治療方案進行比較；此外，因為治療方案多種，因此無法探討安全性，另外，值得注意的是該研究為 Janssen 贊助完成。

#### (d) Teclistamab vs. elranatamab：Mol (2024) [35]

該研究以非錨定 (unanchored) 的間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 探討曾接受三種藥物類別之難治性 MM 病人使用 teclistamab 或 elranatamab 之相對療效。

其中，Teclistamab 數據來自 MajesTEC-1 試驗，而 elranatamab 數據來自 MagnetisMM-3 (cohort A) 試驗，2 項試驗納入排除條件相似，但 MajesTEC-1 排除 ECOG 日常體成狀態 >1 的病人，MagnetisMM-3 則准許納入 ECOG 日常體成狀態等於 2 分者；蹤時間中位數分別為 14.7 及 14.1 個月。分析中兩試驗之主要基期特徵重新加權至可比較<sup>v</sup>，探討之療效指標包含 ORR、≥CR rate、DoR、PFS 和 OS。

結果顯示，elranatamab 相較於 teclistamab，於基礎分析或是敏感度分析(對遺漏值進行插補)皆有統計上顯著較高的 ORR，而 ≥CR rate 方面，兩者則無統計學上顯著差異，相關數據詳見表十七。中位數 DoR 方面，elranatamab 於追蹤 14.7

<sup>v</sup> 權重定義方式使用傾向評分型邏輯回歸(propensity score-type logistic regression)，項目包含年齡、自診斷至今的中位數時間、ISS 疾病分期、高風險細胞遺傳學資訊、髓外疾病、既往治療線數、ECOG 日常體成狀態，及五種藥物暴露/五種藥物難治狀態。另於 OS 分析中包含性別。

個月時尚無法估計，而 teclistamab 為 21.6 個月，不論是單組(Naïve)間接比較(HR = 0.78；95% CI = 0.45 至 1.36)、基礎分析(HR = 0.64；95% CI = 0.33 至 1.23)或敏感度分析(HR = 0.77；95% CI = 0.42 至 1.34)皆無統計學上顯著差異。中位數 PFS 方面，elranatamab 於追蹤 15 個月時尚無法估計，而 teclistamab 為 11.3 個月；不論是基礎分析(HR = 0.59；95% CI = 0.39 至 0.89)或敏感度分析(HR = 0.65；95% CI = 0.44 至 0.95)，elranatamab 統計上皆有顯著較長的 PFS，但單組間接比較則無統計差異。中位數 OS 方面，elranatamab 於追蹤 15 個月時尚無法估計，而 teclistamab 為 21.9 個月，不論是 Naïve 比較(HR = 1.05；95% CI = 0.74 至 1.50)、基礎分析(HR = 0.66；95% CI = 0.42 至 1.03)或敏感度分析(HR = 0.79；95% CI = 0.52 至 1.18)，2 組皆無統計上顯著差異。

表十七 Elranatamab vs. teclistamab 之 ORR 和 ≥ CR rate

|                 |           | Elranatamab | Teclistamab | ESS(n) | Odds ratio (95% CI) |
|-----------------|-----------|-------------|-------------|--------|---------------------|
| ORR             | Naïve 比較  | 62.1%       | 63.0%       | 116    | 0.96 (0.59 至 1.57)  |
|                 | Base case | 75.3%       | 63.0%       | 75     | 1.79 (1.01 至 3.19)  |
|                 | 敏感度分析     | 75.5%       | 63.0%       | 89     | 1.80 (1.04 至 3.14)  |
| ≥<br>CR<br>rate | Naïve 比較  | 36.2%       | 39.4%       | 116    | 0.87 (0.53 至 1.43)  |
|                 | Base case | 43.0%       | 39.4%       | 75     | 1.16 (0.69 至 1.96)  |
|                 | 敏感度分析     | 43.1%       | 39.4%       | 89     | 1.16 (0.70 至 1.93)  |

縮寫：ESS, effective sample size 有效樣本數；CI, confidence interval 信賴區間。

註 1：原始數據來自 MagnetisMM-3 和 MajesTEC-1，追蹤時間中位數分別為 14.7 個月和 14.1 個月。

註 2：敏感度分析和 base case 校正相比 ESS 較多的原因為對校正後的 elranatamab 基期特徵遺漏值進行插補。

該研究文獻作者小結指出，elranatamab 相較於 teclistamab，在 ORR 及 PFS 指標，可達到統計學及臨床的改善趨勢，但在 DOR 及 OS 則僅呈現數值上的改善趨勢。而研究者提及之研究限制主要為 MAIC 分析方式的固有限制，只能校正試驗間有報告數值的基期資訊，另外，值得注意的是該研究為 Pfizer 贊助完成。

## (五) 建議者提供之資料

嬌生股份有限公司建議將 Tecvayli (teclistamab) 納入健保給付，其建議給付的適應症範圍為「以單一治療用藥做為先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人」，且須經事前審查核准後使用，相關給付規定詳如本報告資料摘要表。

本案建議者自評為突破創新新藥，於送審資料中提及與本品相關之療效證據，包含 1 筆樞紐試驗 MajesTec-1 試驗結果[25]及其 2.5 年追蹤數據之研討會海報摘

要[42]、1 筆本品於德國真實世界研究[43]、1 筆本品與美國 Flatiron registry 資料庫間接比較[33]、1 筆本品與美國 LocoMMotion+ MoMMent 資料庫間接比較[34]、1 筆本品與 daratumumab 長期追蹤試驗間接比較[32]、1 筆 MajesTec-1 與真實世界數據之統合分析(廠商內部資料)及 1 筆 MajesTec-1 長期追蹤試驗與真實世界數據之間接比較簡報資料<sup>w</sup>。

經審閱上述資料，MajesTec-1 試驗相關資訊及 3 筆間接比較皆於《三、(四) 2. 電子資料庫相關文獻》章節描述，於此不另加摘述；而本品於德國真實世界研究的結果指出，接受 teclistamab 治療中位數追蹤時間 5.5 個月時，ORR 為 59.3%，PFS 中位數為 8.7 個月，DOR 及 OS 中位數則未到達；值得注意的是該項研究病人族群的基期特徵與 MajesTec-1 試驗略有差異，如過去接受過的治療線別較多(中位數為 6 vs. 5)，三種(77.6% vs. 92.6%)或五種(30.3% vs. 60.2%)治療屬難治性的比例也較高等。最後，廠商內部資料之統合分析主要彙整上述 3 筆間接比較族群，結果趨勢亦與 3 筆間接比較結果相似，考量廠商內部資料具機敏性，於本報告中將不呈現其結果。

除上述證據外，建議者亦提供 4 筆非本品相關之後線多發性骨髓瘤真實世界研究[44-47]作為參考，惟其非屬於本案藥品之研究，於後不另行贅述。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案申請藥品 Tecvayli (teclistamab)目前於我國主管機關取得的許可適應症為「適用於治療先前曾接受至少四線療法(包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人」，該適應症為依據替代指標(客觀反應率)採加速核准的方式，後續需執行確認性試驗以證明其臨床效益，本次建議給付範圍與主管機關許可適應症相似，惟其註明須採「單一治療用藥」，詳細建議給付條件參見本報告資料摘要。

依據臨床治療指引，先前曾接受至少 4 線療法的 R/R MM 病人後續治療方案選擇包含本案藥品 teclistamab、elranatamab、talquetamab、selinexor、belantamab mafodotin 及 CAR-T 細胞治療等，經綜合考量我國主管機關核准許可證及我國健保收載情況，上述藥品成分皆尚未獲得我國健保收載用於本案適應症範圍，故本報告認為我國尚無本案藥品之合適療效參考品。

<sup>w</sup> 廠商於送審資料註明其為未發表文獻資訊，然本報告經審視相關內容後，認為其為本品與 daratumumab 長期追蹤試驗間接比較相關內容[32]。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 8 月 7 日止，於澳洲 PBAC 及英國 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 CMA-AMC 於 2024 年 4 月建議有條件收載 teclistamab (Tecvayli) 用於治療先前曾接受至少 3 線療法(包括蛋白酶體抑制劑、免疫調節劑和抗 CD38 單株抗體)且在最後一次治療中表現出疾病惡化的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人。其主要考量 teclistamab 可能會對治療產生反應，延遲疾病惡化的時間，並延長病人壽命，另外，其副作用可控，且可能滿足病人治療需求，惟加拿大考量其健康經濟證據後，認為需要降價。

未來應持續追蹤主要醫療科技評估組織給付情況。

## (三) 相對療效與安全性

本案藥品討論主題具 1 項開放式第 I/II 期臨床試驗 MajesTec-1 試驗證據。該試驗納入 R/R MM 18 歲以上成人，且病人需曾接受過至少 3 線治療(曾接受三重藥物類別，包含 PI、IMiD 和 anti-CD38 mAb)。病人以 RP2D 接受 teclistamab 治療。考量該試驗缺乏對照組，本報告另外參考 4 筆 MajesTEC-1 試驗相關之間接比較證據，以進一步探究 teclistamab 於 R/R MM 之相對療效及安全性。

MajesTec-1 試驗中以整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、至首次反應時間(TTR)、無惡化存活期(PFS)和整體存活期(OS)、最小殘餘疾病的狀態(MRD)、安全性等指標探討治療成效，符合普遍對於 MM 治療的評估項目，並另有研究探討此試驗族群之病人報告結果(EORTC QLQ-C30 及 EQ-5D-5L)，了解病人健康相關生活品質及健康效用的變化情形。

試驗結果顯示，主要療效指標 ORR 為 63%。於中位數追蹤時間 14.1 個月時，中位數 DOR 為 18.4 個月、中位數 PFS 為 11.3 個月、中位數 OS 為 18.3 個月，而於中位數追蹤 30.4 個月時，中位數 DOR 為 24.0 個月、中位數 PFS 為 11.4 個月、中位數 OS 為 22.2 個月。此外，試驗中發現接受過 > 3 線治療者，治療反應率較低(59% vs 74.4%)，達 CR 的人比例較低(41.0% vs 58.1%)，且 PFS 及 OS 表現亦相對較差。

安全性方面，所有 165 位受試者均報告有不良事件，常見的不良事件包含 CRS、嗜中性白血球減少症、貧血、血小板減少症及感染等，另有病人發生神經毒性事件。於中位數追蹤時間 14.1 個月時，共有 68 人(41.2%)死亡，大多歸因於

疾病惡化，研究者認為有 5 例死亡與 teclistamab 相關；於中位數追蹤時間 22.8 個月時，除了上述 5 例外，另發生 2 例死亡案件，均為 Covid-19 感染；而中位數追蹤時間 30.4 個月時，共報告有 1 人因不良事件導致降低劑量及 8 人因不良事件導致治療中止(其中 5 人為感染)。另外，最常發生的不良事件 CRS，多發生於本品遞增劑量及前 2 個治療週期，且多數為 Grade 1/2、可處置，無須中斷治療。

病人報告結果顯示，病人在 EORTC QLQ-C30 量表中，於情緒功能和疼痛指標等可達到改善；但其他功能面向及症狀指標與基期相比則無太大的改善幅度。而隨著觀察時間延長，PROs 各指標達有臨床意義的改善定義之病人比例約略呈增加的趨勢。PROs 結果的限制可能包含在開放式、單臂試驗之可解釋性有限，且由於病人知情治療分配，故生活品質的改善可能會被高估，此外，病人在後續追蹤期間之流失率高，可能具有相關偏誤風險，於解讀時仍需保留不確定性。

比較性證據方面，由 3 筆間接比較研究可看出，teclistamab 與過往 Physician's Choice of Therapy 相比，於 ORR、 $\geq$  VGPR rate、 $\geq$  CR rate、DOR、PFS 和 OS 指標結果皆具有優勢，惟相關研究因非屬隨機對照研究，對於未報告或未觀察到的指標/數據無法進行校正，需考量殘餘干擾因子的影響，此外，過往 Physician's Choice of Therapy 組別中採用較近期核准的治療選擇者比例較低。最後，值得注意的是，1 筆 teclistamab vs elranatamab 的間接比較結果顯示，elranatamab 於 ORR 顯著優於 teclistamab，而 $\geq$  CR rate、DoR、PFS 和 OS 雖皆未達統計顯著差異，但 elranatamab 略顯示有數值較好的趨勢，然而，該研究受限於 MAIC 分析方式的固有限制，只能調整試驗間有報告數值的基期資訊，因此，於解讀時仍需保留不確定性。

考量本品適應症採加速核准，未來須持續追蹤本案相關確認性試驗/第 III 期臨床試驗等試驗結果，惟亦需考量第 III 期試驗之介入方式或納入族群與本案討論範圍不同之處。

#### (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，於此簡要彙整醫療科技評估組織加拿大 CDA-AMC 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中病友/臨床醫師/消費者意見之要點：

- 對骨髓瘤治療重要的因素包含改善生活品質、可控的副作用、治療的有效性(特別是在緩解率和反應持續時間)、治療的可近性或便攜性(如減少或最少去醫院或癌症中心)。而現有治療的反應通常有限，且副作用對病人的身心健康造成影響。病友和臨床醫生認為 teclistamab 副作用是可控的，並且與其他

治療方式的風險相似。

- 臨床專家提及盡量不要在後續的治療中重複使用相同的藥物，在接受 3 線治療後，大多數病友將出現三種難治性疾病，需要新的藥物類別。
- 臨床醫生小組認為 teclistamab 是經三重治療病人的另一種選擇，並且預計它不會影響病程的早期藥物使用順序，也不會在病人出現使用三重藥物或患有難治性疾病之前導致治療流程發生重大變化。

## 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 CDA-AMC、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                                     |
|------------------|--|
| CDA-AMC<br>(加拿大) | 於 2024 年 4 月 8 日公告。                      |
| PBAC (澳洲)        | 至 2024 年 8 月 28 日止，查無資料。                 |
| NICE (英國)        | 於 2023 年 2 月 16 日公告終止審議。                 |
| 其他醫療科技評估<br>組織   | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2024 年 9 月 9 日公告    |
| 電子資料庫            | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料         | 建議者未提供相關文獻                               |

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. CDA-AMC (加拿大) [15]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 CDA-AMC 於 2024 年 4 月公告相關評估報告，建議給付 teclistamab 用於治療復發或難治性多發性骨髓瘤的成年病人。給付條件為病人先前需接受至少三線治療，包括蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)、免疫調節劑(immunomodulatory agent)和抗 CD38 單株抗體(anti-CD38 MoAb)，並且於最後一次治療出現疾病惡化，相關經濟評估內容摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，採用加拿大健康照護付費者觀點，評估期間 30 年，介入組為 teclistamab，比較策略為醫師選擇治

療組合<sup>x</sup>(Kd(33%)、KCd(7%)、Pd(28%)、PCd(32%))以及 cilta-cel(ciltacabtagene autoleucel)。療效參數主要來自 MajesTEC-1 單臂試驗(介入組)、LocoMMotion 前瞻性非介入性研究(醫師選擇治療組合)及 CARTITUDE-1 單臂試驗(CARVYKTI 組)。

CDA-AMC 認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

- (1) 根據臨床專家意見，因為缺乏隨機對照證據(randomized evidence)和超過 2 年的長期存活數據，故 teclistamab 的整體存活期(OS)相對於醫師選擇治療組合具有不確定性。
- (2) 根據臨床專家意見，廠商假設比較策略中的 carfilzomib 給藥頻率為每週兩次，但在加拿大臨床實務上通常為每週一次，因此廠商高估了比較策略 Kd 的成本。
- (3) 廠商引用的 pomalidomide 4 毫克膠囊成本高於加拿大多數地區的成本。
- (4) 模型的目標族群能否外推到加拿大的臨床實務尚不清楚。相較於 MajesTEC-1 試驗，臨床上復發或難治性多發性骨髓瘤患者可能年齡較大、體能狀況較差、分期較接近晚期、合併症發生率較高，因此不確定這些干擾因素會如何影響 teclistamab 的相對效益。
- (5) 根據臨床專家意見，SVd<sup>y</sup>是此適應症的相關比較品。由於廠商沒有將其納入考量，所以 teclistamab 相對於 SVd 的成本效益尚未知。
- (6) 廠商假設病人維持無進展疾病惡化的時間越長，發生惡化時效用的降低程度就越大，臨床專家意見表示此假設具不確定性。

CDA-AMC 進行重新分析，更新 pomalidomide 成本，假設 carfilzomib 給藥頻率為每週一次，並進一步在情境分析中探討了不確定性。分析結果顯示，相較於 cilta-cel，teclistamab 有較低的成本(成本減少 78,899 加幣)與較低的 QALY(QALY 減少 2.46)；而相較於醫師選擇治療組合，teclistamab 的 ICER 值為加幣 506,518 元/QALY gained(成本增加加幣 522,024 元、QALY 增加 1.03)。在加幣 50,000 元/QALY gained 的願付閾值(willingness to pay, WTP)之下，teclistamab 需降價 89%才具有成本效益。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 8 月 28 日止，查無相關資料。

## 3. NICE (英國) [17]

<sup>x</sup> Kd=carfilzomib+dexamethasone; KCd=carfilzomib+cyclophosphamide+dexamethasone;  
Pd=pomalidomide+dexamethasone; PCd=pomalidomide+cyclophosphamide+dexamethasone  
<sup>y</sup> SVd=selinexor+bortezomib+dexamethasone

英國國家健康暨照護卓越研究院 (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2023 年 2 月發出公告，因廠商未提交送審資料 (evidence submission)，故 NICE 未能對於 TECVAYLI® (teclistamab) 用於治療先前曾接受至少三線療法的復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人提出給付建議。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [18]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2024 年 9 月 9 日公告相關評估報告，建議給付 teclistamab 作為單一療法，用於治療復發或難治性多發性骨髓瘤的成年病人。給付條件為患者先前需接受至少三線治療，包括蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor)、免疫調節劑 (immunomodulatory agent) 和抗 CD38 單株抗體 (anti-CD38 MoAb)，並且於最後一次治療出現疾病惡化，相關經濟評估內容摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析 (Cost-utility analysis, CUA)，以馬可夫世代狀態轉移模型 (Markov cohort state-transition model) 為基礎，模型由無疾病惡化、疾病惡化、死亡三個健康狀態組成，評估期間 40 年，介入組為 teclistamab，比較策略為 pomalidomide+dexamethasone (PomDex)。療效參數主要來自 MajesTEC-1 單臂試驗 (介入組) 以及 United Kingdom real world triple class exposed 世代研究 (比較策略)。健康狀態效用值參考 MajesTEC-1 單臂試驗之 EQ-5D-5L 問卷結果 (介入組) 以及 MM-003 試驗 (比較策略) 進行轉換。基礎分析案例中，廠商推估 teclistamab 相較於 PomDex 之 ICER 值為 51,971 英鎊/QALY gained。

委員會針對廠商的經濟模型提出以下限制：(1) daratumumab、isatuximab + pomalidomide、dexamethasone、bendamustine 皆是有可能的比較策略，但廠商提交的資料中沒有針對這些比較策略進行分析，也無法提供額外探索性分析；(2) 模型評估期間設為 40 年存在不確定性，縮短為 10 年會較合理，ICER 值也會隨之增加；(3) 效用值估算方法存在不確定性；(4) 模型中使用的漏服 teclistamab 劑量比例存在不確定性；(5) 間接比較 (ITC) 的限制增加了經濟結果的不確定性；(6) 使用臨床校準 (clinical calibration) 來校正 teclistamab 的長期 OS 和 PFS (以 TTNT<sup>z</sup> 替代指標) 結果，此方式有不確定性；(7) teclistamab 組的治療時間 (TTD) 之外推存在不確定性；(8) teclistamab 組中接受 IVIG 治療的患者比例存在不確定性；(9) 開始使用 teclistamab 所需的住院天數存在不確定性；(10) 使用 TTNT 作為 PFS 的替代指標存在不確定性。

最終 SMC 考量 teclistamab 符合孤兒藥 (orphan medicine) 之標準，可接受經濟

<sup>z</sup> TTNT=time to next treatment

分析中較大的不確定性，且考慮到現有證據及病人與臨床專業共同參與小組意見後，委員會建議於蘇格蘭國民健康服務體系收載 teclistamab。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

|              |  |
|--------------|--|
| Population   | 多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)  |
| Intervention | teclistamab  |
| Comparator   | 未設限  |
| Outcome      | 未設限  |
| Study design | cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,<br>cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis,<br>cost studies |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 8 月 28 日止，以“multiple myeloma”、“teclistamab”為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行蒐尋，並經標題及摘要閱讀後，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，未能查獲相關文獻。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關成本效益的文獻。

## 六、疾病負擔與財務影響

## (一) 疾病負擔

根據 2021 年癌症登記年報顯示[48]，漿細胞瘤發生個案數共 765 人，占全部惡性腫瘤發生個案數的 0.63%，當年度因此惡性腫瘤死亡的人數為 462 人，發生率的排名為男性第 22 位、女性第 23 位，死亡率的排名為男性第 17 位、女性為第 18 位，死亡個案年齡中位數男性 74 歲、女性 75 歲。

## (二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，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 TECVAYLI® (teclistamab，以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 L01FX24，屬「L01F：MONOCLONAL ANTIBODIES AND ANTIBODY DRUG CONJUGATES」的「L01FX：Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates」類，同屬此分類的藥品成分共有 35<sup>aa</sup>項，於食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，其中適應症同樣為「先前曾接受至少四線療法（包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體）的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人」的成分為 talquetamab 及 elranatamab，上述兩項成分尚未獲健保收載。

本品建議給付之適應症為「先前曾接受至少四線療法（包括一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑和一種抗 CD38 單株抗體）的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人」，申請做為第五線治療，本報告認為現並無具有相近給付條件的已給付藥品，故本品無合適核價參考品。

## (三) 財務影響

### 1. 建議者推估

建議者預估在本品納入健保給付後，未來五年(2025 年至 2029 年)使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人，本品年度藥費約第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元，財務影響約第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元。建議者主要假設與理由

---

<sup>aa</sup> 由於 WHO ATC/DDD 索引每年公告一次，故其中 L01FX31 至 L01FX36 於 2025 年才會收錄在 ATC/DDD 索引中。

如下：

### (1) 臨床地位設定

建議者預期本品給付後將新增為多發性骨髓瘤的第五線治療，並表示目前有數種新穎藥物（如 bortezomib）給付用於多發性骨髓瘤病人的第二、三、四線治療，當新穎藥物使用完後無標準療法，臨床上僅能以各類傳統化療藥物搭配使用，因費用相對低廉，故不考慮取代的費用，因此，建議者設定本品對健保財務而言屬於新增關係。

### (2) 目標族群推估

建議者參考 2017 至 2021 年癌症登記年報[48]中經細胞學或組織病理證實的漿細胞瘤新發人數，以年複合成長率推估未來年度之新發人數，並根據 2021 年癌症登記報告中未有首次治療的比例 7.8%[48]，扣除未經治療早期死亡（early mortality）之病人數，推估 2018 至 2026 年接受第一線治療的人數為 585 人至第五年 827 人。

接著，建議者表示因第一線用藥之療效差異會導致進入第二線治療的比率不同，故根據病人是否適合自體幹細胞移植及第一線使用藥品進行分組，並依組別分別計算進入第二線治療的人數，治療組合與市占率彙整如下表：

| 項目  |      | 適合移植(15%) | 不適合移植(85%) |     |
|-----|------|-----------|------------|-----|
| 第一線 | 治療組合 | VTd       | VRd        | VTd |
|     | 市占率  | 100%      | 50%        | 50% |

- A. 適合自體幹細胞移植族群：建議者根據國內文獻[49]和專家意見假設第一線治療者中有 15%適合自體幹細胞移植，並假設此族群的第一線主要治療為 VTd (bortezomib, thalidomide, dexamethasone)，進一步根據 CASSIOPEIA 試驗[50]中 VTd 之無疾病惡化存活曲線，推估 2018 至 2026 年度使用線 VTd 後第一年至第五年發生疾病惡化或死亡之比率及人數，進行各年度加總後，再參考國內文獻[49]，扣除各年度接受第一線 VTd 治療族群中有 5.3%會死亡而無法接受第二線治療的人數，推估 2023 至 2027 年適合自體幹細胞移植族群接受二線治療的人數為 48 人至 56 人。
- B. 不適合自體幹細胞移植族群：如前述假設，第一線治療者有 85%不適合自體幹細胞移植，建議者參考 Darzalex 報告查驗中心調整，假設一線主要藥物治療組合為 VTd 及 VRd(bortezomib, lenalidomide, dexamethasone)，各佔 50%市占率。並採用與適合移植者部分相同的推估方式，VRd 及 VTd 取自本土文獻[49]，以 V+T 基底治療組別的逐年復發比例做為第二線治療人數參數。推估 2023 至 2027 年不適合自體幹細胞移植族群接受第二線治療的人數為

358 人至 414 人。

綜上，建議者推估 2023 至 2027 年接受第二線治療的人數為 406 人至 470 人。

在第二線以後治療的部分，建議者根據國外多中心文獻中[51] 第二線治療（9 個月）、第三線治療（8 個月）及第四線治療（6 個月）的平均治療區間，以及二線治療者（61%）、第三線治療者（38%）、四線治療者（15%）及第五線治療者（1%）於整體族群的比例，假設第二線治療者有 62.3%（38%/61%）會於隔年接受第三線治療，第三線治療者有 39.5%（15%/38%）會於隔年接受四線治療；並經專家諮詢，得知文獻於 2016 年發表時尚未有針對第五線治療之新機轉藥物，待本品給付後，使用第五線治療之比例將會逐年增加，故參考專家意見假設四線治療者有 18%至 26%會於當年接受第五線治療（詳細如下表），結合上述接受第二線治療人數，推估未來五年（2025 至 2029 年）接受五線治療的人數為第一年 18 人至第五年 30 人。

| 項目      | 比例\年分 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 第二線治療人數 |       | 406  | 422  | 438  | 454  | 470  |      |      |
| 第三線治療人數 | 62.3% |      | 253  | 263  | 273  | 283  | 293  |      |
| 第四線治療人數 | 39.5% |      |      | 100  | 104  | 108  | 112  | 116  |
| 第五線治療比例 |       |      |      | 18%  | 22%  | 24%  | 25%  | 26%  |
| 第五線治療人數 |       |      |      | 18   | 23   | 26   | 28   | 30   |

### (3) 本品使用人數推估

建議者表示本品治療效果相對現有治療可有顯著改善，預期本品在給付的前兩年市占率將快速上升至第三年開始逐漸平緩，故假設本品未來五年市占率為第一年 65%至第五年 80%，推估未來五年本品使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人。

### (4) 本品年度藥費推估

建議者參考本品仿單用法及 Darzalex 臨床試驗 COLUMBA 次族群分析中台灣患者的平均體重約為 60kg，設定每位病人的本品使用量為第 1 週一次 3.6 mg 和一次 18 mg，後續每週一次 90 mg；並根據本品 MajesTec-1 臨床試驗文獻中無疾病惡化存活期中位數 11.3 個月[25]，假設使用時長為 11 個月（每月 4 週），推算每人共需使用 2 瓶本品 30 mg/3 ml 和 43 瓶本品 153 mg/1.7 ml。以本品建議支付價推算每人總療程費用約為 606 萬元，推估未來五年本品年度藥費為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元。

| 療程          | 所需劑量                | 本品 30 mg/3 ml | 本品 153mg/1.7ml |
|-------------|---------------------|---------------|----------------|
| 第一週         | 一次 3.6mg<br>一次 18mg | 2 瓶           | -              |
| 第二週起(每週)    | 一次 90mg             | -             | 1 瓶            |
| 合計(共 11 個月) |                     | 2 瓶           | 43 瓶           |

#### (5) 財務影響

建議者預估本品納入給付後，未來五年對健保的財務影響為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元。

#### (6) 敏感度分析

建議者針對病人接受第五線治療的比例進行敏感度分析，參考國外文獻[51]在尚未有針對五線治療之新機轉藥物時有 6.7% (1%/15%) 的四線治療者會接受第五線治療，約為基礎假設第一年比例的 1/3 (6.7%/18%)，故建議者參考此比例，對四線治療者接受第五線治療的比例進行正負 33.3%調整，低推估為第一年 6%至第五年 9%；高推估為第一年 24%至第五年 35%，推估結果如下：

| 情境            | 項目            | 2025 年至 2029 年推估結果      |
|---------------|---------------|-------------------------|
| 基礎情境          | 本品使用人數        | 第一年 12 人至第五年 24 人       |
|               | 本品年度藥費(即財務影響) | 第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元 |
| 敏感度分析<br>-高推估 | 本品使用人數        | 第一年 4 人至第五年 8 人         |
|               | 本品年度藥費(即財務影響) | 第一年 0.24 億元至第五年 0.48 億元 |
| 敏感度分析<br>-低推估 | 本品使用人數        | 第一年 16 人至第五年 32 人       |
|               | 本品年度藥費(即財務影響) | 第一年 0.97 億元至第五年 1.94 億元 |

## 2. 查驗中心評論

本報告針對建議者之財務影響分析評論如後：

### (1) 臨床地位設定

本報告查詢 NCCN 指引[6]，先前曾接受至少四線療法的多發性骨髓瘤病人的建議治療包含 teclistamab(本品)、elranatamab、talquetamab、ecabtagene vicleucel 和 ciltacabtagene autoleucel。其中 ecabtagene vicleucel 和 ciltacabtagene autoleucel 未取得我國藥品許可證；elranatamab 和 talquetamab 則尚未獲健保收載。因此，本報告認為本品申請做為第五線治療為新增關係為合理。

### (2) 目標族群推估

根據國內文獻[49]，是否適合自體幹細胞移植的病人一線治療死亡率差異甚大(3.3%和 33%)，因此本報告認為建議者分開計算一線治療的復發和死亡人數方法為合理，另經驗證建議者引用之文獻，認為建議者推估一線治療人數方法亦為合理，故同建議者方式，推估 2018 至 2026 年接受一線治療的人數為 585 人至第五年 827 人。

- A. 適合自體幹細胞移植族群：本報告經諮詢臨床專家後，認為建議者假設之適合自體幹細胞移植者比例以及一線主要治療為 VTd 尚可以接受，經驗證建議者引用資料後，認為其推估方法亦為合理，故同建議者方法推估 2023 至 2027 年適合自體幹細胞移植族群接受二線治療的人數為 48 人至 56 人。
- B. 不適合自體幹細胞移植族群：本報告認為建議者假設之一線治療族群的治療組合及市占率假設方法可接受，以同樣的市占率推估。另外，同適合移植者部分，本報告驗證建議者引用資料認為其推估方法合理，同建議者方法推估 2023 至 2027 年不適合自體幹細胞移植族群接受二線治療的人數為 359 人至 416 人。

綜上，本報告推估 2023 至 2027 年接受二線治療的人數為 407 人至 472 人。

另外，本報告經驗證建議者引用於推估三、四、五線治療人數和治療時間的文獻資料，認為其假設尚為合理，故同建議者假設，推估未來五年（2025 至 2029 年）接受五線治療的人數為第一年 18 人至第五年 30 人。

### (3) 本品使用人數推估

由於目前並無針對五線治療的藥品，故本報告認為建議者假設本品有較高市占率為合理，同建議者之市佔率假設，推估未來五年本品使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人。

### (4) 本品年度藥費推估

本報告參考仿單和建議者引用資料，認為建議者使用量推估方法尚在合理範圍內，本報告亦據此推估未來五年本品年度藥費為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元。另外，本報告注意到仿單建議對本品治療有反應至少 6 個月的病人，可考慮將給藥頻率由每週 1 次降低至每 2 週 1 次，然考量病人實際治療反應仍有不確定性，故本報告未將降低頻率納入計算，僅保守推估本品藥費。

### (5) 其他醫療費用推估

#### A. 細胞激素釋放症候群（CRS）相關醫療費用

參考 CDA-AMC 評估報告[15]，使用本品可能發生 CRS，故本報告參考仿

單，以下幾種情形使用本品前需事先投予治療前用藥(皮質類固醇 dexamethasone、抗組織胺 diphenhydramine 與解熱劑 diphenhydramine)，以降低發生 CRS 風險，包含：本品劑量遞增療程的每劑藥物之前、前一次使用本品後出現 CRS 患者、由於延後給藥而在本品遞增劑量療程內重複給藥的病人。然考量預防性治療於給付後的使用標準和使用頻率具有不確定性，且相較本品藥費，其對整體財務之影響相當有限，故本報告暫不納入財務評估。

另本報告根據 MajesTEC-1 試驗結果，發生 CRS 的患者 99% 為第 1 級或第 2 級<sup>bb</sup>，因此參考仿單計算 CRS 第 1 級與第 2 級相關處置藥品費用。由於 tocilizumab 之我國主管機關核可適應症未包含用於治療本品誘發之 CRS，且皮質類固醇 (methylprednisolone、dexamethasone) 藥品費用相對低廉，故本報告於此暫不納入財務影響的估算，僅提醒本品可能導致相關其他醫療費用。

另本報告注意到仿單建議接受本品劑量遞增療程內的任何劑量後需住院 48 小時，以監測 CRS 發生。遞增劑量療程如下表，本報告完整遞增劑量療程約須住院 7 天，並參考國內文獻 [52] 中不適合移植且一線以 V+T (bortezomib+thalidomide) 為基礎之治療的患者，平均每人每週住院費用約為 17,173<sup>cc</sup> 元，估計增加住院醫療費用約第一年 20.6 萬至第五年 41.2 萬元。

| 劑量療程   | 時間    | 劑量      |               |
|--------|-------|---------|---------------|
| 遞增劑量療程 | 第 1 天 | 遞增劑量 1  | 單劑 0.06 毫克/公斤 |
|        | 第 3 天 | 遞增劑量 2  | 單劑 0.3 毫克/公斤  |
|        | 第 5 天 | 第一次維持劑量 | 單劑 1.5 毫克/公斤  |

## B. 感染相關醫療費用

MajesTEC-1 試驗相關研究顯示，本品治療期間可能導致如降低多株免疫球蛋白 (polyclonal immunoglobulin) 的濃度和疫苗接種 (如 SARS-CoV-2、肺炎鏈球菌、B 型流感嗜血桿菌疫苗) 的反應等 [53]。根據多發性骨髓瘤感染的相關共識指引有建議針對相關感染進行預防性處置和治療 [54]，然考量相關預防性處置和治療於給付後的使用標準和使用頻率具有不確定性且相較本品藥費影響有限，故本報告於此暫不納入財務影響的估算，僅提醒本品可能導致相關其他醫療費用。

## (6) 財務影響

本報告預估本品納入給付後，未來五年 (2025 至 2029 年) 對健保的藥費財

<sup>bb</sup> 根據 MajesTEC-1 試驗，72.1% 患者出現任一等級的 CRS，其中 99% (118/165) 患者為第 1 級或第 2 級。

<sup>cc</sup> 以文獻內定義 1 美元=31.04 新台幣匯率換算，一線使用 V+T 基底的患者平均每人每月住院費用為新台幣 68,692 元，據此推算平均每人每週住院費用約為 17,173 (68,692/4)。

務影響為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元，若考量因使用本品而增加之住院醫療費用，總額財務影響約第一年 0.73 億元至第五年 1.46 億元。

### (7) 敏感度分析

考量受第五線治療的比例較有不確定性，本報告同建議者之方法，參考國外文獻[51]針對病人接受第五線治療的比例進行敏感度分析，推估結果如下：

| 情境            | 項目     | 2025 年至 2029 年推估結果      |
|---------------|--------|-------------------------|
| 基礎情境          | 本品使用人數 | 第一年 12 人至第五年 24 人       |
|               | 本品年度藥費 | 第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元 |
|               | 財務影響   | 第一年 0.73 億元至第五年 1.46 億元 |
| 敏感度分析<br>-高推估 | 本品使用人數 | 第一年 4 人至第五年 8 人         |
|               | 本品年度藥費 | 第一年 0.24 億元至第五年 0.48 億元 |
|               | 財務影響   | 第一年 0.24 億元至第五年 0.49 億元 |
| 敏感度分析<br>-低推估 | 本品使用人數 | 第一年 16 人至第五年 33 人       |
|               | 本品年度藥費 | 第一年 0.97 億元至第五年 2.00 億元 |
|               | 財務影響   | 第一年 0.97 億元至第五年 2.00 億元 |

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織報告之成本效益評估

1. 加拿大 CDA-AMC 建議給付 teclistamab，CDA-AMC 推估相較於醫師選擇治療組合，teclistamab 的 ICER 值為加幣 506,518 元/QALY gained(成本增加加幣 522,024 元、QALY 增加 1.03)。在加幣 50,000 元/QALY gained 的願付閾值之下，teclistamab 需降價 89%才具有成本效益。
2. 至 2024 年 8 月 28 日止，澳洲 PBAC 未公告與 teclistamab 相關之評估報告。
3. 英國 NICE 於 2023 年 2 月發佈報告，因廠商未提交送審資料，故未能對於 teclistamab 用於治療先前曾接受至少三線療法的復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人提出給付建議。
4. 蘇格蘭 SMC 建議給付 teclistamab，廠商推估相較於 pomalidomide+dexamethasone (PomDex)，teclistamab 的 ICER 值為為 51,971 英鎊/QALY gained。雖廠商的經濟評估存在限制，但 SMC 考量 teclistamab 符合孤兒藥之標準，故可接受 teclistamab 的成本效益估計值有較高的不確定性，在考慮所有可取得的證據後建議給付 teclistamab。

### (二) 財務影響

建議者參考癌症登記年報、國內外文獻及專家意見，推估未來五年本品的使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人，本品年度藥費為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元，對健保的財務影響為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元。

本報告認為建議者在目標族群人數與各項條件參數推估應屬合理，故同建議者推估未來五年本品的使用人數為第一年 12 人至第五年 24 人，本品年度藥費為第一年 0.73 億元至第五年 1.45 億元，若考量因使用本品而增加之住院醫療費用，對健保的整體財務影響則約為第一年 0.73 億元至第五年 1.46 億元。

## 參考資料

1. Fazio M, Del Fabro V, Parrinello NL, et al. Multiple myeloma in 2023 ways: from trials to real life. *Current Oncology* 2023; 30(11): 9710-9733.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology* 2014; 15(12): e538-e548.
3. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA* 2022; 327(5): 464-477.
4. Heider M, Nickel K, Högnér M, Bassermann F. Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(12): 672-681.
5. Treatments for Multiple Myeloma. Multiple Myeloma Research Foundation. <https://themmrf.org/diagnosis-and-treatment/treatment-options/>. Accessed Aug 20, 2024.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Multiple Myeloma, Version 4.2024 — April 26, 2024. National Comprehensive Cancer Network. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Accessed Aug 12, 2024.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021; 5(2): e528.
8. Tecvayli : EPAR - Public Assessment Report. European Medicines Agency Science Medicines Health. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed Aug 12, 2024.
9. 特飛立®注射劑 [仿單電子檔]. 嬌生股份有限公司. [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001216%E8%99%9F?no=1110708128&token=0iiF9mccxY8w7iU7](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001216%E8%99%9F?no=1110708128&token=0iiF9mccxY8w7iU7). Accessed Aug 12, 2024.
10. 新成分新藥核准審查報告摘要：嬌生股份有限公司 衛部菌疫輸字第 001216 號「特飛立注射劑 10 毫克/毫升」、衛部菌疫輸字第 001217 號「特飛立注射劑 90 毫克/毫升」嬌生股份有限公司 衛部菌疫輸字第 001216 號「特飛立注射劑 10 毫克/毫升」、衛部菌疫輸字第 001217 號「特飛立注射劑 90 毫克/毫升」。衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=2712&key=%e7%89%b9%e9%a3%9b%e7%ab%8b%e6%b3%a8%e5%b0%84%e5%8a%91>. Accessed Aug 15, 2024.

11. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Accessed Aug 12, 2024.
12. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Aug 20, 2024.
13. 最新版藥品給付規定內容 第九節 抗腫瘤藥物(113.07.31 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed Aug 20, 2024.
14. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed Aug 20, 2024.
15. CADTH Reimbursement Recommendation-Teclistamab (Tecvayli). Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/teclistamab>. Accessed Aug 7, 2024.
16. Medicine Status Lookup. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=teclistamab&sort=&search-submit=>. Accessed Aug 7, 2024.
17. Teclistamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 3 or more therapies (terminated appraisal) [TA869]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta869>. Accessed Aug 7, 2024.
18. Medicines advice - teclistamab (Tecvayli) [SMC ID:2668]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teclistamab-tecvayli-full-smc2668/>. Accessed Sep 11, 2024.
19. Garfall AL, Usmani SZ, Mateos MV, et al. Updated Phase 1 Results of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 2020; 136: 27.
20. Mateos MV, Usmani SZ, Nahi H, et al. A phase 1 study of teclistamab, a humanized B-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere* 2020; 4: 59-60.
21. Garfall A, Usmani S, Mateos MV, et al. Teclistamab, A B-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated phase 1 results. *HemaSphere* 2021; 5(SUPPL 1): 10.
22. Moreau P, Usmani SZ, Garfall AL, et al. Updated results from majestec-1: Phase 1/2 study of teclistamab, a b-cell maturation antigen x cd3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021; 138(SUPPL

- 1): 896.
23. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen  $\times$  CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301): 665-674.
  24. Martínez-López J, Moreau P, Usmani SZ, et al. Updated efficacy and safety results of teclistamab, a b-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from MAJESTEC-1. *HemaSphere* 2022; 6: 1554-1555.
  25. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495-505.
  26. Popat R, Moreau P, Z Usmani S, et al. Health-related quality of life with teclistamab, a b-cell maturation antigen x cd3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from MAJESTEC-1. *HemaSphere* 2022; 6: 1556-1557.
  27. Touzeau C, Krishnan AY, Moreau P, et al. Efficacy and safety of teclistamab (tec), a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) after exposure to other BCMA-targeted agents. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40(16).
  28. Donk N, Popat R, Rosiol L, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma (rrmm): majestec-1 subgroup analysis by lines of therapies. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2023; 45: S397-S398.
  29. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, et al. Durability of Responses With Biweekly Dosing of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Achieving a Clinical Response in the MajesTEC-1 Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; 23: S477.
  30. van de Donk N, Moreau P, Garfall A, et al. Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA)  $\times$  CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; 23: S477-S478.
  31. Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, et al. Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(3): 194-202.
  32. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients

- With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(5): 385-393.
33. Krishnan A, Nooka AK, Chari A, et al. Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2023; 12(6): e220186.
  34. Moreau P, Mateos M-V, Gonzalez Garcia ME, et al. Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-World Physician's Choice of Therapy in LocoMMotion and MoMMent in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Advances in therapy* 2024; 41(2): 696-715.
  35. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(5): 660-668.
  36. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05083169> 2021.
  37. Phase 3 Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide and Teclistamab Alone Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243797> 2022.
  38. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tec-DR) and Talquetamab in Combination With Daratumumab and Lenalidomide (Tal-DR) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05552222> 2022.
  39. A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05572515> 2022.
  40. A Study Comparing Talquetamab Plus Pomalidomide, Talquetamab Plus Teclistamab, and Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone or Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Myeloma Who Have Received an Anti-CD38 Antibody and Lenalidomide. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06208150> 2024.
  41. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group

- consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The lancet oncology* 2016; 17(8): e328-e346.
42. Garfall AL, Nooka AK, van de Donk NW, et al. Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. In: American Society of Clinical Oncology; 2024.
  43. Riedhammer C, Bassermann F, Besemer B, et al. Real-world analysis of teclistamab in 123 RRMM patients from Germany. *Leukemia* 2024; 38(2): 365-371.
  44. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 2019; 33(9): 2266-2275.
  45. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, et al. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 2020; 13(9): 1017-1025.
  46. Dhanasiri S, Hollier-Hann G, Stothard C, Dhanda DS, Davies FE, Rodriguez-Otero P. Treatment patterns and outcomes in triple-class exposed patients with relapsed and refractory multiple myeloma: findings from the multinational ITEMISE study. *Clinical therapeutics* 2021; 43(11): 1983-1996. e1983.
  47. Elsada A, Zalin-Miller A, Knott C, Caravotas L. A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *EJHaem* 2021; 2(3): 493-497.
  48. 癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>. Accessed September 2, 2024.48
  49. Liu Y, Tang CH, Qiu H, Siggins S, Hou HA. Treatment pathways and disease journeys differ before and after introduction of novel agents in newly diagnosed multiple myeloma in Taiwan. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1112.
  50. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10192): 29-38.
  51. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 2016; 175(2): 252-264.
  52. Cheng CN, Huang SY, Lien PW, Huang ST, Lin FJ. Survival, health care

resource utilization and expenditures of first-line treatments for multiple myeloma patients ineligible for transplant in Taiwan. *PLoS One* 2021; 16(5): e0252124.

53. Frerichs KA, Verkleij CPM, Mateos MV, et al. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. *Blood Adv* 2024; 8(1): 194-206.
54. Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer* 2024; 130(6): 886-900.

## 附錄

### 附錄一 Daratumumab 現行健保給付規定

#### 9.78. Daratumumab(如 Darzalex)：(109/4/1、112/4/1、113/4/1)

1. 限與 bortezomib/dexamethasone 或 lenalidomide/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。
2. 須經事前審查核准後使用：(109/4/1、112/4/1)
  - (1) 首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列I.與II.的條件：(109/4/1、112/4/1)
    - I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標（但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估）：(112/4/1)
      - i. 若前一線治療中 M component 最低值  $\geq 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加  $\geq 1$  g/dL；若前一線治療中 M component 最低值  $< 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加  $\geq 0.5$ g/dL。
      - ii. Urine M-protein 需增加  $\geq 0.2$  gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iii. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加  $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iv. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - v. Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - vi. 周邊血液中漿細胞比例  $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值  $\geq 2000$  cells/ $\mu$ L。
    - II. 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)
      - i. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - ii. Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - iii. 高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0$  mg/dL 或  $2.75$  mmol/L)。
      - iv. 貧血(Hemoglobin 下降幅度  $\geq 2$ gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
      - v. 腎功能惡化(eGFR 需下降幅度  $\geq 25\%$ )，且無其他原因可以解釋。
      - vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。
  - (2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。(109/4/1、112/4/1)
3. 每位病人終生限給付 22 次輸注。(109/4/1、112/4/1)
4. 除 lenalidomide 或 bortezomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor) 或免疫調節劑 (immunomodulatory drugs) 併用。

(109/4/1、112/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 22 次輸注）或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)
6. Daratumumab 與 isatuximab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用。(113/4/1)

## 附錄二 Isatuximab 現行健保給付規定

### 9.108.Isatuximab(如 Sarclisa)：(113/4/1)

1. 限與 carfilzomib/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態(ECOG<2)者。
2. 須經事前審查核准後使用：
  - (1) 首次申請為 10 次輸注，且需同時符合下列I.與II.的條件：
    - I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：
      - i. 若前一線治療中 M component 最低值 $\geq 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 1$  g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 $< 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 0.5$ g/dL。
      - ii. Urine M-protein 需增加 $\geq 0.2$  gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
      - iii. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
      - iv. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - v. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
      - vi. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 $\geq 2000$  cells/ $\mu$ L。
    - II. 出現下列任一臨床症狀：
      - i. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - ii. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
      - iii. 高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0$  mg/dL 或  $2.75$  mmol/L)。
      - iv. 貧血(Hemoglobin 下降幅度 $\geq 2$ gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
      - v. 腎功能惡化(eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$ )，且無其他原因可以解釋。
      - vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。
  - (2) 之後申請則為每次 4 次輸注，申請時必須確定 paraprotein (M-protein) 未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。
3. 每位病人終生限給付 26 次輸注。
4. 除 carfilzomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)或免疫調節劑(immunomodulatory drugs)併用。
5. Isatuximab 與 daratumumab 二者僅能擇一使用，除因藥物耐受不良以外，不可以其他原因申請互換使用。

附錄三 Bortezomib 現行健保給付規定

9.28.Bortezomib(如 Velcade):(96/6/1、98/2/1、99/3/1、99/9/1、100/10/1、101/6/1、105/5/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1) 附表九之三

限用於

1.合併其他癌症治療藥品使用於多發性骨髓瘤病人:(99/3/1、100/10/1、101/6/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1)

(1) 每人終生以 16 個療程為上限。(99/9/1、109/4/1、109/6/1、111/1/1、112/4/1)

(2) 需經事前申請後使用，每次申請 4 個療程。(101/6/1)

(3) 開始治療時病患須同時符合下列 I.與 II.的條件:(112/4/1)

I.骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 10\%$ ，或是經切片確認且有 $\geq 1$  顆的 plasmacytoma。

II.出現下列任一臨床症狀：

i.腎功能不全：serum creatinine $> 2.0\text{mg/dL}$  或 estimated GFR (eGFR) $< 40$  ml/min，且無其他原因可以解釋。

ii.高血鈣(corrected serum calcium $> 11.0$  mg/dL 或 2.75 mmol/L)。

iii.貧血(Hemoglobin $< 10$  gm/dL 且無其他原因可以解釋)。

iv.影像檢查確認之 osteolytic bone lesion(s)。

v.骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 60\%$ 。

vi.Serum free light-chain ratio $\geq 100$ 。

(4)使用 4 個療程後，必須確定藥物使用後 paraprotein (M-protein)未上升 (即表示為 response 或 stable status)，或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 之比率為療效依據，方可繼續使用。(101/6/1、109/4/1)

(5)若病患於前線療程符合前項規定(4)之療效而醫師決定可暫時停藥，則後續療程可保留，於疾病復發時，再行申請使用。(101/6/1、109/4/1)

(6)112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限(即終生 16 個療程)或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

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 1.5mg/m<sup>2</sup>/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。

#### 附錄四 Carfilzomib 現行健保給付規定

##### 9.75. Carfilzomib (如 Kyprolis)：(109/2/1、112/4/1、113/4/1)

1. 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患，且須具有良好日常體能狀態( ECOG < 2) 及足夠腎功能( $\text{CrCl} \geq 50 \text{ ml/minute}$ )的多發性骨髓瘤成年患者。
2. 與 isatuximab/dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種含 bortezomib 或 lenalidomide 之療法治療失敗的多發性骨髓瘤成人患者，且須具有良好日常體能狀態 ( ECOG < 2) 者。( 113/4/1)
3. 需經事前審查核准後使用：( 109/2/1、112/4/1)
  - (1)初次申請以 4 個療程(每療程為 4 週)為限，且需同時符合下列 I .與 II . 的條件：( 109/2/1、112/4/1)
    - I .具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：( 112/4/1)
      - i.若前一線治療中 M component 最低值  $\geq 5 \text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加  $\geq 1 \text{ g/dL}$ ；若前一線治療中 M component 最低值  $< 5 \text{ g/dL}$ ，血清 M 蛋白需增加  $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ 。
      - ii. Urine M-protein 需增加  $\geq 0.2 \text{ gm/24Hr}$ ，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iii.在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加  $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iv.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - v. Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - vi.周邊血液中漿細胞比例  $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值  $\geq 2000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 。
    - II .出現下列任一臨床症狀：( 112/4/1)
      - i.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - ii.Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - iii.高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0 \text{ mg/dL}$  或  $2.75 \text{ mmol/L}$ )。
      - iv.貧血(Hemoglobin 下降幅度  $\geq 2 \text{ gm/dL}$  且無其他原因可以解釋)。
      - v.腎功能惡化(eGFR 需下降幅度  $\geq 25\%$ )，且無其他原因可以解釋。
      - vi.出現其他 end-organ dysfunctions。
  - (2)再次申請時必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態);或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，證明為對藥物有反應或為穩定狀態，方可繼續使用。續用時的申請每次以 3 個療程為限。
  - (3)每人終生以 10 個療程為上限。( 109/2/1、112/4/1)
4. 不得與其他蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)或免疫調節劑(immunomodulatory drugs) 或 daratumumab 併用。( 109/2/1、112/4/1、113/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 10 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。（112/4/1）

## 附錄五 Ixazomib 現行健保給付規定

### 9.77. Ixazomib (如 Ninlaro) : (109/3/1、112/4/1)

1. 與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病患，並符合下列條件之一：
  - (1) 體能不適合(unfit)化療標靶注射治療者。
  - (2) 曾接受 bortezomib 治療失敗，但有嚴重心血管共病無法接受 carfizomib 治療之病患。(109/3/1、112/4/1)
2. 前述病患若於第二線治療使用，則需為具高風險細胞遺傳異常的病人群(包括具 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)及 1q21 amplification 等染色體變化者)；若為第三線以上治療使用，則不需為具高風險遺傳異常者。
3. 需經事前審查核准後使用：(109/3/1、112/4/1)
  - (1) 初次申請以 4 個療程為限，且需同時符合下列 I.與 II.的條件：(109/3/1、112/4/1)
    - I. 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標(但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估)：(112/4/1)
      - i. 若前一線治療中 M component 最低值  $\geq 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加  $\geq 1$  g/dL；若前一線治療中 M component 最低值  $< 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加  $\geq 0.5$ g/dL。
      - ii. Urine M-protein 需增加  $\geq 0.2$  gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iii. 在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞(plasma cells)之比例絕對值增加  $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加  $\geq 25\%$ 。
      - iv. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - v. Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - vi. 周邊血液中漿細胞比例  $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值  $\geq 2000$  cells/ $\mu$ L。
    - II. 出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)
      - i. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - ii. Plasmacytoma 體積增加  $\geq 50\%$ 。
      - iii. 高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0$  mg/dL 或  $2.75$  mmol/L)。
      - iv. 貧血(Hemoglobin 下降幅度  $\geq 2$ gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
      - v. 腎功能惡化(eGFR 需下降幅度  $\geq 25\%$ )，且無其他原因可以解釋。
      - vi. 出現其他 end-organ dysfunctions。
  - (2) 後續每次申請以 4 個療程(每療程為 4 週)為限，續用申請時必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。(109/3/1、112/4/1)
  - (3) 每人終生以 12 個療程為上限。(109/3/1、112/4/1)

4. 除 lenalidomide 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)或免疫調節劑(immunomodulatory drugs)併用。(109/3/1、112/4/1)
5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 12 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

## 附錄六 Lenalidomide 現行健保給付規定

## 9.43. Lenalidomide(如 Revlimid):( 101/12/1、106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1 )

1. 先前尚未接受過任何治療且不適用造血幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者可使用 lenalidomide 併用 dexamethasone 作為第一線治療。開始治療時病患須同時符合下列(1)與(2)的條件:( 109/2/1、109/8/1、112/4/1 )

(1) 骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 10\%$ ，或是經切片確認且有 $\geq 1$  顆的 plasmacytoma。( 112/4/1 )

(2) 出現下列任一臨床症狀:( 112/4/1 )

I. 腎功能不全: serum creatinine  $> 2.0\text{mg/dL}$  或 estimated GFR (eGFR)  $< 40$  ml/min，且無其他原因可以解釋。

II. 高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0$  mg/dL 或  $2.75$  mmol/L)。

III. 貧血(Hemoglobin  $< 10$  gm/dL 且無其他原因可以解釋)。

VI. 影像檢查確認之 osteolytic bone lesion(s)。

V. 骨髓漿細胞(plasma cells)比例 $\geq 60\%$

VI. Serum free light-chain ratio  $\geq 100$ 。

(3) 每 4 個療程重新申請時，須重新評估是否適合接受造血幹細胞移植。若經重新評估為已適合接受造血幹細胞移植者，即須停止 Rd 之治療。( 112/4/1 )

2. 與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者，且需同時符合下列(1)與(2)的條件:( 101/12/1、112/4/1 )

(1) 具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標 (但若為 plamacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估):( 112/4/1 )

I. 若前一線治療中 M component 最低值 $\geq 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 1$  g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 $< 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 。

II. Urine M-protein 需增加 $\geq 0.2$  gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

III. 在 non-secretary myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。

IV. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

V. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

VI. 周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 $\geq 2000$  cells/ $\mu\text{L}$ 。

(2) 出現下列任一臨床症狀:( 112/4/1 )

I. 新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。

II. Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。

III. 高血鈣(corrected serum calcium  $> 11.0$  mg/dL 或  $2.75$  mmol/L)。

IV. 貧血(Hemoglobin 下降幅度 $\geq 2\text{gm/dL}$  且無其他原因可以解釋)。

V. 腎功能惡化(eGFR 需下降幅度 $\geq$ 25%)，且無其他原因可以解釋。

VI. 出現其他 end-organ dysfunctions。

3. 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。

(1) 每天限使用 1 粒。

(2) 使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein(M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。

4. 每人終生至多給付 24 個療程為限 (每療程為 4 週)。(106/10/1、109/2/1、109/8/1、112/4/1)

5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限 (即終生 24 個療程) 或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

## 附錄七 Pomalidomide 現行健保給付規定

## 9.62. Pomalidomide(如 Pomalyst):(107/1/1、109/2/1、112/4/1)

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：(107/1/1、112/4/1)
  - (1)初次申請以 3 個療程為限，且需同時符合下列 I.與 II.的條件：(112/4/1)
    - I.具有下列任一疾病惡化的指標：病患開始治療前須在連續 2 次評估中均符合同一指標（但若為 plasmacytoma 體積增加，或是新產生的 bone lesion(s)或新 plasmacytoma，則僅需 1 次評估）：(112/4/1)
      - i.若前一線治療中 M component 最低值 $\geq 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 1$  g/dL；若前一線治療中 M component 最低值 $< 5$  g/dL，血清 M 蛋白需增加 $\geq 0.5$ g/dL。
      - ii.Urine M-protein 需增加 $\geq 0.2$  gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
      - iii.在 non-secretory myeloma 病患，骨髓漿細胞 (plasma cells)之比例絕對值增加 $\geq 10\%$ ，且需較前一線治療中的最低值增加 $\geq 25\%$ 。
      - iv.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - v.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
      - vi.周邊血液中漿細胞比例 $\geq 20\%$ 或漿細胞絕對值 $\geq 2000$  cells/ $\mu$ L。
    - II.出現下列任一臨床症狀：(112/4/1)
      - i.新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。
      - ii.Plasmacytoma 體積增加 $\geq 50\%$ 。
      - iii.高血鈣(corrected serum calcium $> 11.0$  mg/dL 或 2.75 mmol/L)。
      - iv.貧血(Hemoglobin 下降幅度 $\geq 2$ gm/dL 且無其他原因可以解釋)。
      - v.腎功能惡化(eGFR 需下降幅度 $\geq 25\%$ )，且無其他原因可以解釋。
      - vi.出現其他 end-organ dysfunctions。
  - (2)再次申請時必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態);或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，證明為對藥物有反應或為穩定狀態，方可繼續使用。續用時的申請以 3 個療程為限。疾病若發生惡化情形應即停止使用。(107/1/1、112/4/1)
3. 每人終生以 6 個療程為上限。(107/1/1、112/4/1)
4. 不得與其他蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)或免疫調節劑(immunomodulatory drugs)併用。(109/2/1、112/4/1)
5. 112 年 3 月 31 日以前已核定用藥之病人，得經事前審查核准後，使用至總療程上限（即終生 6 個療程）或使用期間發生疾病惡化為止。(112/4/1)

## 附錄八 療效文獻搜尋紀錄

| 搜尋   | 關鍵字   | 篇數      |
|--|---|---------|
| <b>PubMed (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 19 日止)</b>           |   |         |
| #1   | multiple myeloma OR Kahler disease OR myelomatosis OR<br>plasma cell myeloma  | 66,642  |
| #2   | "teclistamab" OR "Tecvayli" OR "JNJ-64007957" OR "JNJ-7<br>957"   | 100     |
| #3   | #1 AND #2   | 84      |
| #4   | #3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review"<br>[Publication Type]) OR (systematic review))   | 1       |
| #5   | #3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis"<br>[Publication Type]) OR (meta analysis))  | 0       |
| #6   | #3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random<br>Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization)<br>OR (randomized) OR (randomised))  | 4       |
| #7   | #3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication<br>Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter])<br>OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control<br>Studies"[Mesh]) OR "case control") | 16      |
| #8   | #4 OR #5 OR #6 OR #7  | 20      |
| <b>EMBASE (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 19 日止)</b>           |   |         |
| #1   | 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR   | 119,379 |
| #2   | 'teclistamab'/exp OR teclistamab  | 478     |
| #3   | #1 AND #2   | 429     |
| #4   | #3 AND [systematic review]/lim  | 17      |
| #5   | #3 AND [meta analysis]/lim  | 9       |
| #6   | #3 AND [controlled clinical trial]/lim  | 4       |
| #7   | #3 AND [clinical trial]/lim   | 49      |
| #8   | #4 OR #5 OR #6 OR #7  | 65      |
| <b>Cochrane Library (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 19 日止)</b> |   |         |
| #1   | multiple myeloma OR Kahler disease OR myelomatosis OR<br>plasma cell myeloma  | 6805    |
| #2   | "teclistamab" OR "Tecvayli" OR "JNJ-64007957" OR "JNJ-7<br>957"   | 28      |
| #3   | #1 AND #2   | 28      |

## 附錄九 IMWG 治療反應評估標準

| 腫瘤反應類別   | 標準及定義   |
|--|---|
| 嚴格的完全反應<br>(stringent complete response, sCR)  | <p>下欄的完全反應(CR)定義，再加上</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 正常的 FLC 比值<sup>†</sup>；和</li> <li>• 以 IHC 檢查骨髓檢體未有單株性漿細胞<sup>‡</sup>(在<math>\geq 100</math> 個漿細胞之下，<math>\kappa/\lambda</math> 比值在<math>\kappa</math> 和<math>\lambda</math> 的病人分別為<math>\leq 4:1</math> 及<math>\geq 1:2</math>)</li> </ul>  |
| 完全反應 (complete response, CR)*                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清或尿液 IFE 陰性；和</li> <li>• 軟組織漿細胞瘤(soft tissue plasmacytomas)消失；和</li> <li>• 骨髓穿刺檢查(bone marrow aspirates)漿細胞<math>&lt; 5\%</math></li> </ul>   |
| 很好的部分反應<br>(very good partial response, VGPR)* | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清或尿液 M 蛋白之 IFE 陽性，但蛋白質電泳陰性；或</li> <li>• 血清 M 蛋白降低<math>\geq 90\%</math>且 24 小時尿液 M 蛋白<math>&lt; 100</math> mg</li> </ul>  |
| 部分反應(partial response, PR)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清 M 蛋白降低<math>\geq 50\%</math>，且 24 小時尿液 M 蛋白降低<math>\geq 90\%</math>或達到<math>&lt; 200</math>mg；</li> <li>• 若無法檢測血清及尿液 M 蛋白，需要涉及和未涉及<sup>§</sup>的 FLC 濃度相差<math>\geq 50\%</math>，以代替 M 蛋白之標準；若無法進行血清、尿液 M 蛋白及血清 FLC 檢測，則在基期骨髓漿細胞百分比<math>\geq 30\%</math>之下，漿細胞需減少<math>\geq 50\%</math>，以代替 M 蛋白之標準。</li> <li>• 除上述標準之外，若在基期出現軟組織漿細胞瘤，則軟組織漿細胞瘤大小(SPD)需減少<math>\geq 50\%</math>。</li> </ul> |
| 最小反應(minimal response, MR)                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清 M 蛋白的降低介於 25%至 49%，且 24 小時尿液 M 蛋白降低 50%至 89%。</li> <li>• 除上述標準之外，若在基期出現軟組織漿細胞瘤，則軟組織漿細胞瘤大小(SPD)需減少<math>\geq 50\%</math>。</li> </ul>   |
| 疾病穩定 (stable disease, SD)                      | <p>不建議作為反應指標；疾病的穩定性最好透過至腫瘤惡化時間(time-to-progression)估計值來描述。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 不符合 sCR、CR、VGPR、PR、MR 或疾病惡化的標準</li> </ul>   |
| 疾病惡化<br>(progressive disease, PD)              | <p>符合以下任一項或多項標準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 在以下任一項標準中，從最低的反应值增加 25%： <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 血清 M 蛋白(增加的絕對值必須<math>\geq 0.5</math>g/dL)；若最低的 M 蛋白<math>\geq 5</math> g/dL，則血清 M 蛋白增加<math>\geq 1</math>g/dL；</li> <li>◦ 尿液 M 蛋白(增加的絕對值必須<math>\geq 200</math>mg/24 h)；</li> <li>◦ 在無法檢測血清及尿液 M 蛋白濃度的病人中，涉及和未涉及的 FLC 濃度相差(增加的絕對值<math>&gt; 10</math>mg/dL)；</li> </ul> </li> </ul>                  |

| 腫瘤反應類別                     | 標準及定義  |
|----------------------------|--|
|                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 在無法進行血清、尿液 M 蛋白及血清 FLC 檢測的病人中，骨髓漿細胞百分比(增加的絕對值必須<math>\geq 10\%</math>，與基期狀態無關)；</li> <li>• 出現新病灶，<math>&gt; 1</math> 個病灶的 SPD 最低值增加<math>\geq 50\%</math>，或先前短軸<math>&gt; 1</math> cm 的病灶之最長直徑增加<math>\geq 50\%</math>；</li> <li>• 若循環漿細胞(circulating plasma cells)為唯一的疾病測量標準，則需增加<math>\geq 50\%</math> (每 <math>\mu\text{L}</math> 至少 200 個細胞)</li> </ul>   |
| 臨床復發<br>(clinical relapse) | <p>需滿足以下一項或多項標準：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 與潛在單株性漿細胞增生相關的疾病和/或器官衰竭 (CRAB 症狀)增加的直接指標<sup>¶</sup>。</li> <li>• 出現新的軟組織漿細胞瘤或骨頭病灶(骨質疏鬆性骨折不構成惡化)；</li> <li>• 現有漿細胞瘤或骨頭病灶的大小明顯增加，定義為透過可測量之病灶連續測量的 SPD 增加 50% (和<math>\geq 1</math> cm)；</li> <li>• 高血鈣(<math>&gt; 11</math> mg/dL)；</li> <li>• 血紅素減少<math>\geq 2</math> g/dL，與治療或其他非骨髓瘤相關病症無關；</li> <li>• 從治療開始血清肌酐酸 (serum creatinine) 升高<math>\geq 2</math> mg/dL，並可歸因於骨髓瘤；</li> <li>• 血清 M 蛋白相關的血液高度黏稠症候群(hyperviscosity syndrome)</li> </ul> |

縮寫：FLC, free light chain 游離型輕鏈；IFE, immunofixation electrophoresis 免疫固定電泳；IHC, immunohistochemistry 免疫組織化學染色；SPD, sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions 測量病灶最大垂直直徑的乘積之和。

\*當病人測量疾病的唯一方法為血清 FLC 濃度時：除前述標準之外，CR 可定義為正常的 FLC 比值 0.26 至 1.65；VGPR 則需要涉及和未涉及的 FLC 濃度間差異降低 $\geq 90\%$ 。所有反應類別都需要在開始任何新療法之前的任何時間進行兩次連續評估。

†關於血清 FLC 濃度或 FLC 比值的建議均基於已通過驗證的 Freelite 檢驗獲得的結果。

‡ $\kappa$  輕鏈及  $\lambda$  輕鏈為抗體的 2 種輕鏈，可根據  $\kappa/\lambda$  比值定義單株漿細胞存在與否。 $\kappa/\lambda$  比值以 IHC 檢測至少需要 100 個漿細胞，若存在異常的單株漿細胞之  $\kappa/\lambda$  比值為  $> 4:1$  或  $< 1:2$ 。

§ $\kappa/\lambda$  FLC 比值  $< 0.26$  通常定義為  $\lambda$  FLC； $> 1.65$  定義為  $\kappa$  FLC。若 FLC 比值  $> 1.65$ ，則認為  $\kappa$  是涉及的游離型輕鏈(involved FLC)； $\lambda$  是未涉及的游離型輕鏈(uninvolved FLC)；若 FLC 比值  $< 0.26$ ，則反之亦然。

¶此標準不用於計算至腫瘤惡化時間(time to progression)或無惡化存活期(progression-free survival)，但被列為可選擇性報告或用於臨床實踐。

## 附錄十 經濟評估文獻回顧搜尋策略

| 搜尋   | 關鍵字  | 篇數      |
|--|--|---------|
| <b>CRD (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 28 日止)</b>      |  |         |
| #1   | multiple myeloma   | 231     |
| #2   | (tecvayli) OR (teclistamab)  | 0       |
| <b>INAHTA (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 28 日止)</b>   |  |         |
| #1   | multiple myeloma   | 174     |
| #2   | (tecvayli) OR (teclistamab)  | 2       |
| #3   | #1 AND #2  | 2       |
| #4   | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation)) | 0       |
| <b>Cochrane (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 28 日止)</b> |  |         |
| #1   | multiple myeloma   | 6,688   |
| #2   | (tecvayli) OR (teclistamab)  | 28      |
| #3   | #1 AND #2  | 28      |
| #4   | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation)) | 0       |
| <b>PubMed (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 28 日止)</b>   |  |         |
| #1   | multiple myeloma   | 65,316  |
| #2   | (tecvayli) OR (teclistamab)  | 101     |
| #3   | #1 AND #2  | 85      |
| #4   | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation)) | 1       |
| 篩選後篇數：0                                    |  |         |
| <b>Embase (搜尋日期：截至 2024 年 8 月 28 日止)</b>   |  |         |
| #1   | multiple myeloma   | 122,512 |
| #2   | (tecvayli) OR (teclistamab)  | 480     |
| #3   | #1 AND #2  | 431     |

|         |  |   |
|---------|--|---|
| #4      | #3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation)) | 3 |
| 篩選後篇數：0 |  |   |