



保必歐膜衣錠 20 毫克 (XPOVIO 20 mg film coated Tablets)

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	XPOVIO 20 mg film coated Tablets	成分	selinexor
建議者	臺灣德琪醫藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣德琪醫藥股份有限公司		
含量規格劑型	20 mg 膜衣錠		
主管機關許可適應症	- 多發性骨髓瘤： - 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。 - 與 dexamethasone 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至少 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。 - 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)：先前曾接受過至少 2 線以上藥物治療的各種復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（包括濾泡性淋巴瘤轉型之 DLBCL）成年病人^a。		
建議健保給付之適應症內容	多發性骨髓瘤：與 bortezomib 及 dexamethasone 併用可用於治療先前已接受過至少 2 種療法的多發性骨髓瘤成年病人。		
建議健保給付條件	□無 ■有， <u>與 bortezomib 及 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少 2 種治療失敗之多發性骨髓瘤病患，且須具有良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。</u> <u>須經事前審查核准後使用：</u> <u>初次申請以 4 個療程(每療程為 5 週)為限，且需同時符合下列 I.與 II.的條件：</u> <u>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)：</u>		

^a 此適應症係依據腫瘤療效反應率加速核准。此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

	i. <u>若前一線治療中 M component 最低值≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加≥ 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≥ 0.5 g/dL。</u> ii. <u>Urine M-protein 需增加≥ 0.2 gm/24Hr，且需較前一線治療中的最低值增加$\geq 25\%$。</u> iii. <u>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$\geq 25\%$。</u> iv. <u>新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。</u> v. <u>Plasmacytoma 體積增加$\geq 50\%$。</u> vi. <u>周邊血液中漿細胞比例$\geq 20\%$或漿細胞絕對值≥ 2000 cells/μL。</u> II. <u>出現下列任一臨床症狀：</u> i. <u>新產生的 bone lesion(s)或 plasmacytoma；且須經病理切片證實。</u> ii. <u>Plasmacytoma 體積增加$\geq 50\%$。</u> iii. <u>高血鈣(corrected serum calcium > 11.0 mg/dL 或 2.75 mmol/L)。</u> iv. <u>貧血(Hemoglobin 下降幅度≥ 2 gm/dL 且無其他原因可以解釋)。</u> v. <u>腎功能惡化(eGFR 需下降幅度$\geq 25\%$)，且無其他原因可以解釋。</u> vi. <u>出現其他 end-organ dysfunctions。</u> (2) <u>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 4 個療程為限。</u> (3) <u>每人終生以 8 個療程為上限。</u>
建議療程	selinexor 與 bortezomib 及 dexamethasone 併用，selinexor 建議劑量為每週的第 1 天口服給予 100 mg，每五週為一個療程。併用藥劑量如下： • bortezomib：每週的第 1 天皮下注射 1.3 mg/m^2，總共給藥 4 週，之後休息 1 週。 • dexamethasone：每週的第 1、2 天口服給予 20 mg。 持續治療，直到疾病變嚴重或副作用無法忍受為止。
建議者自評是否屬	■非突破創新新藥

突破創新新藥	☐ 突破創新新藥
健保是否還有給付 其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：根據建議者建議給付用法與範圍，本案藥品治療組合「合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone」之臨床地位至少涵蓋多發性骨髓瘤第三線以及第四線治療。本報告綜合考量我國具藥品許可證與相關適應症之藥品、WHO/ATC code、臨床指引建議、健保收載情形、相對療效實證資料，適當之參考治療組合為合併 carfilzomib, dexamethasone、合併 pomalidomide, dexamethasone、合併 ixazomib, lenalidomide, dexamethasone。因此，本報告認為本案藥品之參考品可為 carfilzomib 或 ixazomib，如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

療效相關證據主要來自一項第三期隨機對照試驗，評估合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd)與合併 bortezomib, dexamethasone (Vd)相比，用於治療先前有接受過 1 至 3 線治療的多發性骨髓瘤病人之臨床效益。

受試族群	共納入 402 位受試者，年齡中位數為 67 歲；其中男性約占 57%、49%病人先前接受過一線治療、先前曾接受過造血幹細胞移植比例約為 35%；分別有 32%與 19%受試者先前接受過 2 線、3 線治療；兩組基礎期特徵分布相似。		
資料截止日：110 年 2 月（標註*表示資料截止日為 109 年 2 月）			
療效指標	XVd 組(N=195)	Vd 組(N=207)	
無惡化存活期追蹤時間中位數,月¶	13.5	24.5	
無惡化存活期中位數,月	13.2	9.5	
HR (95% CI)	0.71 (0.54 至 0.93), p=0.0064		
整體存活追蹤時間中位數,月	28.71	28.65	
整體存活中位數,月	36.7 (30.19 至無法評估)	32.7 (27.83 至無法評估)	
HR (95% CI)	0.88 (0.63 至 1.22), p=0.2152		
值得留意的 PFS 次族群分析結果（中位數月 [95% CI]）			
t(14;16)*	4.57	11.89	1.46 (0.45

			至 4.80)
HR (95% CI)*	1.46 (0.45 至 4.80)		
曾接受 2 至 3 線*	11.76 (7.39 至 NR)	9.43 (6.83 至 9.69)	0.70 (0.48 至 1.01)
HR (95% CI)*	0.70 (0.48 至 1.01)		
lenalidomide 治療失敗	10.2	7.1	0.52 (0.31 至 0.88)
HR (95% CI)	0.52 (0.31 至 0.88)		
值得留意的 OS 次族群分析結果（中位數月 [95% CI]）			
t(14;16)*	15.18	NR	
HR (95% CI)*	2.03 (0.54 至 7.59)		
曾接受 2 至 3 線*	NR (20.44 至 NR)	NR (24.84 至 NR)	
HR (95% CI)*	NR		
lenalidomide 治療失敗	NR	NR	
HR (95% CI)	NR		
安全性（資料截止日為 109 年 2 月止）			
1. XVd 組在血小板低下、貧血、嗜中性白血球低下三項不良事件中，任何等級，與 3 或 4 級之發生比例皆高於 Vd 組。			
2. 嚴重不良事件（serious adverse events）在 XVd 組有 101 位（52%），Vd 組有 77 位（38%），肺炎為最常見的 SAE（兩組皆為 12%）；XVd 組在感染部分發生人數比例較 Vd 組高（135 人[69%] vs. 119 人[58%]），進一步分析後發現 XVd 組發生 1 至 2 級上呼吸道感染、鼻咽癌或尿道感染比例較高。			
3. XVd 組有 41(21%)位病人及 Vd 組有 32(16%)位病人因為 TEAEs 的關係而停止試驗治療。XVd 組停止試驗藥物最常見的原因為周邊神經病變（5%）、疲倦（4%）、噁心（3%）、嘔吐（2%）、喪失食慾（2%）、血小板低下（2%）；Vd 組則為周邊神經病變（7%）。因不良事件而停止試驗治療之病人中，XVd 組有 19 人（46%）是大於 70 歲，而 Vd 組則是有 16 人（50%）。			
生活品質			
以 QLQ-C30 與 QLQ-CIPN20 兩項問卷調查後，XVd 組相較於 Vd 組有			

更少的感覺與疼痛相關的症狀，且達統計上顯著差異；但卻傾向會惡化自律神經症狀與角色功能，且前者達統計上顯著差異。

¶根據 PBAC 評估報告，兩組的 PFS 追蹤時間中位數有顯著差異，可能是兩組在設限 (censoring) 情形不平衡。XVd 組 77 人 (39.5%) 和 Vd 組 48 人 (23.2%) 在發生 PFS 事件之前停止治療而設限。

CI: confidence interval, 信賴區間; QLQ-CIPN20: chemotherapy induced Peripheral Neuropathy, 化療引起的周邊神經病變; HR: hazard ratio, 風險比; OR: odds ratio, 勝算比; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30, 30 項目生活品質問卷; XVd: 合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd: 合併 bortezomib, dexamethasone; PFS: progression-free survival, 無惡化存活期; OS: overall survival, 整體存活; NR: not reached, 未到達。

在間接比較方面，一項網絡統合分析結果 (Dolph et. al. 2021) 則顯示 XVd 在三線治療中，XVd 之 PFS 位列第 12，但與前 11 名比較時皆未達統計上顯著差異；OS 亦無顯著差異。基於方法學上限制如作者未報告各研究之偏誤風險、BOSTON 試驗 OS 資料尚未成熟等，解讀時須謹慎。

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故本報告摘錄加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 評估報告所收集的病友觀點；另彙整自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，摘要如下以供參考。

- (一) 病友認為控制與多發性骨髓瘤相關的感染、腎臟問題、活動能力和神經病變症狀極為重要。接受 Vd 治療的病人表示無法忍受疲倦、腹瀉和噁心，而可忍受血小板減少症和貧血。對於新的治療，病友期望可以增加有效性、生活品質、治療的可及性、可控制或減少副作用，以及可支持與溝通的照護團隊，另外，病友亦提及減少至醫療院所的次數可以提升生活品質。病友團體認為 XVd 可提供新治療選擇。
- (二) 截至 113 年 12 月 1 日為止，共收集到 1 筆由癌症希望金會以問卷方式收集到的 1 名病友的意見。該名病友目前使用的藥品包含 daratumumab、lenalidomide、dexamethasone，以及其他症狀治療或併發症預防藥品。病友認為目前治療有一定效果，然而即使進行運動、服用類固醇和止痛藥品，體力衰弱及疼痛問題仍無法有效緩解。生活品質方面，病友指出疾病使其疼痛、四肢麻木、皮膚乾癢、起疹、體力變差，進而導致疲倦、虛弱。病友期待新藥可改善疼痛、疲倦、體力不佳、失眠、水腫等症狀。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH 於 111 年 8 月公告的醫療科技評估報告中，pERC 建議有條件給付 XVd 於曾接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。CADTH 校正相關參數重新分析，顯示 XVd 相較於 Vd 的 ICER 值為 10,884,623 加幣/QALY gained；若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 selinexor 需降價 93% 才具成本效益，並且沒有證據可給予 XVd 相較於其他治療組合具有較高價格

之正當性，為確保成本效益，XVd 價格不應高於現行治療多發性骨髓瘤之參考品的最低治療成本。

(二) 澳洲 PBAC 分別於民國 110 年 7 月、民國 111 年 3 月及同年 11 月公告相關醫療科技評估報告，在最近一次的醫療科技評估報告中表示，PBAC 認為雖無法確定 XVd 的療效是否不劣於 Kd，但此不劣性之宣稱尚可被接受；基於修正後的 XVd 相較於 Kd 的最低成本分析(CMA)結果足夠保守處理 XVd 相較於 Kd 不劣性的不確定性，若 selinexor 支付價格以重新提交的 CMA 為基礎訂定，在納入 carfilzomib 的機密有效價格與調整 carfilzomib 每週使用次數計算權重後，XVd 可被視為具有成本效益，故建議收載 XVd 用於曾接受過至少 1 種治療之復發及/或頑固型多發性骨髓瘤病人。

(三) 英國 NICE 於民國 113 年 5 月公告一份醫療科技評估報告，委員會經評估認為可接受之 ICER 值為 20,000 英鎊/QALY gained，EAG 執行的基礎分析顯示在第二線與 Kd 相比、在第三線與 FVd 相比，XVd 有較低的成本與 QALY(每失去 1 個 QALY，節省超過 30,000 英鎊)，但在第三線與 NRd 相比，XVd 是具有劣勢的選擇(QALY 較低且成本較高)，故 NICE 建議需在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下，建議收載 XVd 作為以下多發性骨髓瘤成人之治療：

- 之前僅接受過第一線治療且同時對 daratumumab 及 lenalidomide 具有抗性，或
- 之前僅接受過 0.41 億元至 0.69 億元二線治療，且對 lenalidomide 具有抗性

六、財務衝擊：

(一) 本報告認為未來 XVd 如何取代各藥品組合具有不確定性，在基礎分析，建議者本次申請本品之藥品組合 XVd 用於多發性骨髓瘤之治療，預估未來五年(民國 114 年至民國 118 年)本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年 2.47 億元，合計併用藥品之 XVd 年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元；合計其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，建議者預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.24 億元至第五年增加 0.16 億元。

(二) 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但藥費計算未採用最新健保支付價，因此本報告以最新健保支付價推估後，被取代藥費估計低於建議者之預估；另考量未來 XVd 如何取代各藥品組合具有不確定性，本報告執行敏感度分析，假設情境一、XVd 僅部分取代 Kd、Pd，及情境二 XVd 僅部分取代 Pd。

(三) 建議者與本報告之未來五年(114 年至 118 年)財務影響推估結果彙整如後表。

基礎分析	建議者	本報告
本品使用人數	100 人至 180 人 第 3 線：70 人至 130 人 第 4 線：40 人至 50 人	100 人至 180 人 第 3 線：70 人至 130 人 第 4 線：40 人至 50 人
本品年度藥費	1.47 億元至 2.47 億元	1.47 億元至 2.47 億元
XVd 年度藥費	1.91 億元至 3.21 億元	1.91 億元至 3.21 億元
藥費財務影響	0.24 億元至 0.16 億元	0.27 億元至 0.26 億元
敏感度分析		
情境一、假設 XVd 僅部分取代 Kd、Pd 之藥費財務影響	-	0.29 億元至 0.46 億元
情境二、假設 XVd 僅部分取代 Pd 之藥費財務影響	-	0.41 億元至 0.69 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者根據民國 113 年 7 月份藥品專家諮詢會議之初核結果，更新本品建議支付價及財務影響評估。本報告依建議者更新之本品建議支付價格，及最新健保給付規定調整取代藥品治療組合後，預估未來五年 XVd 使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，XVd 年度藥費約為第一年 1.36 億元至第五年 2.29 億元，其中本品年度藥費約為第一年 0.92 億元至第五年 1.55 億元，合計其他藥品組合計算新情境之年度藥費，再扣除原情境之年度藥費後，推估對健保財務影響約為第一年節省 0.75 億元至第五年節省 1.24 億元。



表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	保必歐 XPOVIO®(與 bortezomib 及 dexamethasone 併用；XVd)	凱博斯 Kyprolis®(與 dexamethasone 併用；Kd)	鉑美特 POMALYST®(與 dexamethasone 併用；Pd)	免瘤諾 NINLARO®(與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用；NRd)
主成分/含量	selinexor；20 mg	carfilzomib；30 mg	pomalidomide；1 mg、2 mg、3 mg、4 mg	ixazomib；3 mg、4 mg
劑型/包裝	膜衣錠；鋁箔泡殼包裝	凍晶注射劑；玻璃小瓶裝	膠囊劑；鋁箔盒裝	膠囊劑；鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	L01XX66	L01XG02	L04AX06	L01XG03
主管機關許可適應症 ^b	1. 多發性骨髓瘤： (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。 (2)與 dexamethasone 併用可用	與下列藥物併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤成年病人： • Lenalidomide 和 dexamethasone；或 • Dexamethasone；或 • 靜脈注射劑型 Daratumumab	POMALYST 與 bortezomib 及 dexamethasone 合併使用適用於治療先前曾接受至少一種治療(包括 lenalidomide)的多發性骨髓瘤成人病人。 POMALYST 是一種 thalidomide 類似物，與 dexamethasone 合併使用，核准用於患有多發性骨髓瘤的	NINLARO 核准用於^c： • 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。 • 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。

^b 灰字表示健保尚未給付之用法。^c 適應症係依據無惡化存活時間加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

	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至少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。 2. 瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL): (略)。	和 dexamethasone; 或 皮下注射劑型 Daratumumab 和 dexamethasone。	病人, 且之前接受過含 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)。	多發性骨髓瘤成年病人未接受幹細胞移植的維持治療。
健保給付條件 (僅擷取本案相關適應症內容)	擬訂中	- 與 dexamethasone 合併使用於先前曾接受含 bortezomib 及 lenalidomide 兩種治療後無法耐受或惡化之病患, 且須具有良好日常體能狀態 (ECOG < 2) 及足夠腎功能 (CrCl ≥ 50 ml/minute) 的多發性骨髓瘤成年患者。 (略, 詳見附錄一)。 - 需經事前審查核准後使用: - 初次申請以 4 個療程(每療程為 4 週)為限(略)。	- 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)。 - 需經事前審查核准後使用: - 初次申請以 3 個療程為限(略, 詳見附錄一)。 (略)。	- 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: - 體能不適合(unfit)化療標靶注射治療者。 - 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。 (略, 詳見附錄一)。

		(2)(略)。 (3)每人終生以 10 個療程為上限。 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。 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。	3. 每人終生以 6 個療程為上限。 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。 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。	3. 需經事前審查核准後使用： (1)初次申請以 4 個療程為限(略) (2)後續每次申請以 4 個療程（每療程為 4 週）為限，(略) (3)每人終生以 12 個療程為上限。 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。 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。
健保給付價	擬訂中	12,458 / 30 mg	8,662 / 4 mg	36,050 / 4 mg
仿單建議劑量與用法	selinexor 併用 bortezomib 與 dexamethasone (XVd)：	carfilzomib 併用 dexamethasone (Kd)：	pomalidomide 併用 dexamethasone (Pd)：	ixazomib 合併 lenalidomide 及 dexamethasone (NRd)：

(僅擷取本案相關適應症內容)	selinexor 建議劑量為每週的第 1 天口服給予 100 mg，直到疾病變嚴重或副作用無法忍受為止。 併用藥劑量如下： - 每週的第 1 天皮下注射 bortezomib 1.3 mg/m²，總共給藥 4 週，之後休息 1 週。 - 每週的第 1&2 天口服給予 dexamethasone 20 mg。	在每 28 天用藥療程的第 1、2、8、9、15 和 16 天給予靜脈輸注 carfilzomib 與 dexamethasone 併用，輸注時間 30 分鐘，直到疾病惡化或出現無法承受的毒性為止。 第 1 個療程的第 1、2 天給予 carfilzomib 的建議起始劑量為 20 mg/m²，若病人可以耐受此劑量，則在第 1 個療程的第 8 天增加劑量至 56 mg/m²。	pomalidomide 的建議起始劑量為每 28 天治療週期之第 1-21 天使用，每日一次，每天口服 4 毫克，直到疾病惡化為止。 dexamethasone 的建議劑量為，在每個 28 天治療週期的第 1 天、第 8 天、第 15 天和第 22 天，每日一次口服 40 毫克。	ixazomib 的建議起始劑量為 4 mg，每週一次口服，於 28 天療程的第 1 天、第 8 天及第 15 天服用。 lenalidomide 的建議起始劑量為 25 mg，於 28 天療程的第 1 至 21 天每日口服。 dexamethasone 的建議起始劑量為 40 mg，於 28 天療程的第 1、8、15 及 22 天口服。
療程	持續治療，直到疾病變嚴重或副作用無法忍受為止。	持續治療，直到疾病惡化或出現無法承受的毒性為止。	持續治療，直到疾病惡化為止。	持續治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
每療程花費	擬訂中	每人總療程藥費 2,218,324 元 - 合計 dexamethasone 藥費 - 總療程參考健保給付療程上限	每人總療程藥費 1,091,892 元 - 合計 dexamethasone 藥費 - 總療程參考健保給付療程上限 - pomalidomide 已有學名藥上市，按 POMALYST® 計算	每人總療程藥費 2,254,848 元 - 合計 dexamethasone 藥費 - 總療程參考健保給付療程上限 - lenalidomide 已有學名藥上市，按 Revlimid® 藥費計算
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗（head-to-head comparison）				

具間接比較 (indirect comparison)	✓	✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：臨床治療地位相近	✓	✓	✓

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。



表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 111 年 8 月公告，建議有條件給付合併 <u>selinexor, bortezomib, dexamethasone</u> (XVd) 用於治療「先前已接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人」。主要建議給付條件如下： - 起始條件： - 限 18 歲以上成人病人，且須符合下列所有條件： - 病理組織診斷為多發性骨髓瘤。 - 先前至少接受過 1 種治療。 - 續用條件： - 當病人對 XVd 有治療反應且可耐受時，應予以續用： - 治療反應定義係根據國際骨髓瘤研究小組 (IMWG) 標準，達疾病穩定 (SD) 或更佳。 - 應在治療初期每 4 至 5 週評估病人的治療反應，後續由醫師自行斟酌每 2 至 3 個月評估。 - 價格條件：降價。XVd 的價格不應超過已給付的替代方案。 【建議給付理由】 根據 BOSTON 隨機對照試驗，對於已接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人，接受 XVd 治療與 Vd 相比在無惡化存活期 (PFS) 方面具有統計顯著和臨床意義的改善；兩組之間的健康相關生活品質 (HRQoL) 沒有顯著差異。由於 XVd 的給藥方式部分為口服，且已被證明可改善 PFS，因此可滿足病人在額外的治療選擇方面的部分需求。
PBAC (澳洲)	於民國 111 年 11 月公告，建議給付 XVd 用於治療「先前已接受過至少 1 種治療的復發性多發性骨髓瘤成年病人」，建議給付條件如下： - 病人須符合以下所有臨床條件： - 經病理組織診斷為多發性骨髓瘤。 - 限用於合併 <u>selinexor, bortezomib, dexamethasone</u> (XVd)；或合併 <u>selinexor, dexamethasone</u> (Xd)。 - 先前已接受至少一種治療失敗。 - 病人在接受 selinexor 治療期間不得出現疾病惡化。 - 行政建議： - 澳洲廠商需依特殊價格協議 (Special Pricing Arrangement) 供貨。

	【建議給付理由】 多發性骨髓瘤是異質性疾病，包括不同藥物類別的多種治療選擇具有臨床需求。PBAC 認為，由於試驗之間的傳遞性（transitivity）議題以及間接比較估計值的信賴區間（CIs）過寬，XVd 不劣效（non-inferiority）於 Kd 的宣稱是不確定的；然而，PBAC 認為不太可能再獲得更多的數據證實兩者的相對療效不劣性，且 XVd 將使用在相對小的利基族群（niche population），因此 PBAC 接受不劣性之宣稱，並認為澳洲廠商再次修訂後的最低成本分析（cost-minimization analysis）足夠保守，可解決不劣性宣稱的不確定性。
NICE（英國）	於民國 113 年 5 月公告，建議給付 XVd 作為多發性骨髓瘤成人病人的治療選擇之一，建議給付條件如下： 1. 病人先前僅接受過 1 線治療，且 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗；<u>或</u> 2. 病人先前僅接受過 2 線治療，且 lenalidomide 治療失敗。 3. 英國廠商須依商業協議（commercial arrangement）簽訂的折扣提供藥品。 【建議給付理由】 英國廠商將 XVd 的治療地位定位於(1)daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗的第 2 線治療；以及(2)第 3 線治療，比許可適應症的適用族群更窄。間接比較 XVd 於不同線別的相關參考品時，治療之間在 PFS 及 OS 皆未有顯著差異，但分析結果具有高度不確定性。 XVd 與第 2 線的參考品合併 <u>carfilzomib, dexamethasone</u>（Kd）及第 3 線的合併 <u>panobinostat, bortezomib, dexamethasone</u>（FVd）相比的成本效益估計值落在英國國民健康服務體系（NHS）資源使用之成本效益標準；但與第 3 線的合併 <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u>（NRd）相比，XVd 的成本效益估計值高於 NICE 認為 NHS 資源可接受的程度，因此，NICE 僅建議 XVd 作為 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗的第 2 線治療，或作為 lenalidomide 治療失敗的第 3 線治療。

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

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

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

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

【保必歐膜衣錠】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 113 年 12 月 14 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，讀者不宜自行引伸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）為起源於漿細胞（plasma cell）的惡性腫瘤，導致由惡性漿細胞分泌的 M 蛋白^d單株性增殖和堆積[1]，屬慢性且無法治癒的疾病。疾病診斷依據國際骨髓瘤研究小組（International Myeloma Working Group, IMWG）診斷標準（詳見附錄二）[2]。多數病人在診斷時有蝕骨性病灶（osteolytic bone lesions），伴有高血鈣（hypercalcaemia）、腎功能不全（renal dysfunction）、貧血（anemia）和骨頭痠痛或骨折（bone disease）等 CRAB 症狀[1, 2]。

根據 IMWG 於 2015 年修訂的國際分期系統（Revised International Staging System, R-ISS），可將多發性骨髓瘤分為第 I、II、III 期，其中，第 III 期疾病惡化或復發的風險較高（定義詳見附錄三）。R-ISS 分期系統納入血清 β_2 微球蛋白、白蛋白、乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase）以及高風險細胞遺傳異常^e（high-risk

^d M 蛋白為評估多發性骨髓瘤治療反應和疾病惡化的替代指標（surrogate marker）[1]，又稱骨髓瘤蛋白（myeloma protein）或副蛋白（paraprotein）。

^e 包括 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)等，詳見附錄三。

cytogenetic abnormalities)，以利疾病分期及評估病人的預後[3]。

多發性骨髓瘤的治療目標為控制疾病和緩解症狀，以延長病人存活期及維持良好的生活品質[1]。根據美國國家癌症資訊網（National Cancer Comprehensive Network, NCCN）2024 年第 3 版治療指引建議，多發性骨髓瘤之標準治療為三合一療法（triplet regimen），包含 2 種不同的藥品類別加上類固醇；若病人體能狀態較差，可先使用 2 種藥品，待體能狀態改善後再加上第 3 種[4]。三合一療法通常由表三的 3 大類藥品所組成，亦可為其他組合方式，例如以傳統化療藥品^f取代免疫調節劑等[5]。

表三、多發性骨髓瘤三合一療法常見組合

常見組合	藥理機轉類別		常見藥品(學名)	商品名	縮寫
標靶治療 (target therapy)	蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitor, PI)		bortezomib	Velcade	V
			carfilzomib	Kyprolis	K
			ixazomib	Ninlaro	N
	單株抗體 (monoclonal antibody)	抗 CD38	daratumumab	Darzalex	D
			isatuximab	Sarclisa	S
		抗 SLAMF7	elotuzumab	Empliciti	E
	細胞核輸出蛋白抑制劑 (exportin 1 [XPO1] inhibitor)		selinexor (本案藥品)	XPOVIO	X
	CAR-T 細胞療法 (chimeric antigen receptor T cell therapy)		ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	—
			idecabtagene vicleucel	Abecma	—
			teclistamab	Tecvayli	—
免疫調節劑 (immunomodulatory drug, IMiD)	雙特異性抗體 (bispecific antibody)		elranatamab	Elrexio	—
			lenalidomide	Revlimid	R
			thalidomide	Thalomid	T
	類固醇		pomalidomide	Pomalyst	P
			dexamethasone	Decadron	d

灰底字為我國未上市或健保未給付於本案相關適應症之藥品，詳細給付規定請參考附錄一。

新診斷病人的第 1 線治療（primary therapy）選擇可根據病人是否適合造血幹細胞移植而定，若病人適合造血幹細胞移植，第 1 線治療（又稱前導治療[induction therapy]）應選用不含易引起骨髓毒性的藥品（如烷化劑[alkylating agents]及亞硝基尿素類[nitrosoureas]），以利幹細胞採集[4, 5]。針對本案目標族群

^f 如 cisplatin、cyclophosphamide、doxorubicin、etoposide、melphalan 等。

「先前已接受過至少 2 種療法的多發性骨髓瘤成年病人(即本案藥品組合作為第 3 線以上治療)」,治療選擇取決於曾接受的治療藥品類別及治療反應^g(定義詳見附錄四)、病人偏好、共病症(comorbidity)、細胞遺傳特徵(cytogenetic profile)等[7],並應優先選擇未曾接受或至少 6 個月內未使用的藥品或藥品類別[4]。

NCCN 治療指引對於第 1 線治療、前線復發階段(曾接受 1 至 3 線治療)、後線復發階段(曾接受 3 線以上治療)的建議治療選擇詳見附錄五[4];其中,NCCN 建議使用本案藥品組合「合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone(XVd)」作為「曾接受 1 至 3 線治療且 lenalidomide 治療失敗(lenalidomide-refractory)」的首選治療選擇^h之一,建議等級為 category 1ⁱ。歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology, ESMO)治療指引對於第 2 線治療及 3 線以上治療選擇建議詳見附錄六[8];其中,針對本案目標族群,ESMO 建議使用 XVd 作為「第 3 線以上且病人對 lenalidomide 治療失敗但對蛋白酶體抑制劑敏感(sensitive)」的治療選擇^j之一,證據等級 I,建議等級 A^k。

根據我國癌症登記年報,漿細胞瘤^l於 2021 年新發個案數為 765 人,新發個案中,男性 425 人,略多於女性(性別比 1.43);首次診斷年齡中位數約為 69 歲,死亡個案的年齡中位數則約為 74 歲,屬好發於高齡之疾病[9]。針對高齡且相對虛弱的族群選擇治療藥品時,除了考量治療反應外,亦應考慮高齡者常見的共病症、多重藥品使用、不良反應事件等議題,同時亦需考慮多發性骨髓瘤伴有 CRAB 症狀的改善。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 selinexor 經由阻斷細胞核輸出蛋白 1(XPO1),可逆性抑制腫瘤抑制蛋白(tumor suppressor proteins, TSPs)、生長調節因子和致癌蛋白 mRNA 的細胞核輸出。Selinexor 抑制 XPO1 會使得 TSPs 蓄積在細胞核中、減少幾種致癌蛋

^g 以 IMWG 制定的反應標準評估[6],可分為嚴格的完全反應(stringent complete response, sCR)、完全反應(complete response, CR)、很好的部分反應(very good partial response, VGPR)、部分反應(partial response, PR)、最小反應(minimal response, MR)、疾病穩定(stable disease, SD)及疾病惡化(progressive disease, PD)等,詳細定義請見附錄四。

^h 其他「曾接受 1 至 3 線治療且 lenalidomide 治療失敗」的首選治療包括建議等級 category 1 的 DVd、DKd、SKd、PVd,以及建議等級 category 2A 的 KPd、EPd 等,詳見附錄五。

ⁱ 建議等級 category 1 為基於高級別證據,NCCN 專家小組有一致共識認為介入是適當的。

^j 其他建議用於「第 3 線以上且病人對 lenalidomide 治療失敗但對蛋白酶體抑制劑敏感」的治療包括[證據等級 I, 建議等級 A]的 DVd、DKd、SKd、SPd、VenVd,以及[II, B]的 DPd、EPd 等,詳見附錄六。

^k 證據等級 I:證據來自至少一項設計良好的大型隨機對照試驗(低潛在偏差),或納入無異質性且良好執行隨機對照試驗的統合分析研究;建議等級 A:強烈建議,具有強烈的療效證據及顯著的臨床效益。

^l 國際疾病分類第 10 版(ICD-10)代碼為 C90,屬多發性骨髓瘤及惡性漿細胞腫瘤分類,包含多發性骨髓瘤、漿細胞白血病(plasma cell leukemia)、髓外漿細胞瘤(extramedullary plasmacytoma)和孤立性漿細胞瘤(solitary plasmacytoma)。

白（如 c-myc 和 cyclin D1），並造成細胞週期停滯和癌細胞凋亡[10]。

本案藥品於我國取得之核准適應症有「多發性骨髓瘤」與「瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤」。其中，多發性骨髓瘤包含兩種不同用法與臨床地位如下：

- 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。
- 與 dexamethasone 併用可用於治療復發或難治性^m多發性骨髓瘤（RRMM）成年病人；病人先前必須曾接受過至少 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ⁿ。

此次臺灣德琪醫藥股份有限公司（以下簡稱建議者）建議本案藥品納入健保給付於「與 bortezomib 及 dexamethasone 併用可用於治療先前已接受過至少 2 種療法的多發性骨髓瘤成年病人」，針對此適應症，藥品仿單建議療程為每週的第 1 天口服給予 100 mg，每五週為一個療程^o。建議者提出之給付規定建議病人須具有良好日常體能狀態（ECOG^p < 2），且每人終生以 8 個療程為上限（詳見本報告摘要部分）。

查詢本案藥品的 WHO/ATC 分類碼為 L01XX66[11]。ATC 前 5 碼 L01XX 類別為其他抗腫瘤藥（other antineoplastic agents），此分類共包含 37 種成分，其中本品、afibercept、anagrelide、arsenic trioxide、asparaginase、celecoxib、eribulin、estramustine、lurbinectedin、mitotane、pegaspargase、sotorasib、tagraxofusp 及 venetoclax 共 14 種藥品成分已於本國上市，僅本案藥品於我國取得多發性骨髓瘤相關之許可適應症。

於 2024 年 4 月 25 日止，以「多發性骨髓瘤」查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥許可證查詢》網頁[12]，並設定註銷狀態為「未註銷」時，共搜尋到 82 筆資料。經去除重複的有效主成分及原料藥，並排除預防骨轉移發生骨骼事件的 zoledronic acid 和 denosumab、治療症狀性貧血的 epoetin beta、免疫球蛋白 G 替代用藥 immunoglobulin human、用於造血幹細胞移植前之調理療法（conditioning regimen）的 busulfan、及造血幹細胞驅動劑 plerixafor 後，共 13 項藥品成分核有多發性骨髓瘤許可適應症，包含單株抗體 daratumumab、elotuzumab、isatuximab；

^m 根據 IMWG 定義，復發性（relapsed）定義為曾接受過治療但疾病惡化；難治性（refractory，又譯為「頑固型」或「治療失敗」）為對治療無反應，或在最後一次治療後 60 天內惡化。

ⁿ 針對「曾接受過至少 4 線療法」相關適應症，selinexor 的建議劑量為每週的第 1 天與第 3 天各口服給予 80 mg，與此次建議適應症之用法用量不同。

^o 併用藥品為每週的第 1 天皮下注射 bortezomib 1.3 mg/m²，總共給藥 4 週，之後休息 1 週；每週的第 1、2 天口服給予 dexamethasone 20 mg。治療持續至疾病變嚴重或無法忍受副作用。

^p 為美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數（Eastern Cooperative Oncology Group），分數越小體能狀態越好。

免疫調節劑 (IMiDs) thalidomide、lenalidomide、pomalidomide；蛋白酶體抑制劑 (PIs) bortezomib、carfilzomib、ixazomib；XPO1 抑制劑 selinexor (本案藥品)；雙特异性抗體 teclistamab，以及化療藥品 doxorubicin (liposome)、melphalan。參考 NCCN 治療指引，可使用於多發性骨髓瘤之藥品成分除前述搜尋結果之外，尚包括化療藥品 cisplatin、cyclophosphamide、etoposide 等。

經查詢健保用藥品項查詢網頁[13]及健保公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容[14]，上述藥品中，除了本案藥品、elotuzumab 和 teclistamab 外，其餘皆已收載為健保給付品項；進一步查詢健保給付規定，共有 8 項藥品訂定多發性骨髓瘤相關之給付規定，包含 bortezomib、carfilzomib、daratumumab、isatuximab、ixazomib、lenalidomide、pomalidomide 和 thalidomide，健保給付規定內容詳如附錄一。根據目前的健保給付規定，健保給付多發性骨髓瘤之可能路徑如表四及附錄七所示。

綜上，本報告彙整前述與本案藥品具有相近治療地位之藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表五。值得注意的是，由於多發性骨髓瘤的標準治療為三合一療法，包含 2 種不同的藥品類別加上類固醇，在考量與本案藥品組合具有相近治療地位之藥品時，應以合併療法作為療效參考品；另需考量本案藥品的併用藥品 bortezomib 是否於前線治療或與本案藥品合併治療期間，因療程上限而無法獲得給付。

表四、健保給付多發性骨髓瘤藥品治療可能的路徑* (詳見附錄七)

第 1 線	適合自體幹細胞移植者	不適合自體幹細胞移植者		
	VT(c)d、V(c/a)d 等	VRd、VT(c)d、R(c)d、V(c)d 等		
第 2 線	高風險細胞遺傳異常	視 V 或 R 治療失敗選擇		
	NRd [†]	DRd [§]	SKd	DVd
第 3、4 線(本案適應症)	DVd、SKd、Kd [‡] 、Pd [‡]	NRd ^{†§} 、Kd [‡] 、Pd [‡]	NRd [†] 、Pd [‡]	NRd [†] 、Kd [‡] 、Pd [‡]

* 根據國際治療指引，治療選擇取決於曾接受的治療藥品類別及治療反應、病人偏好、共病症、細胞遺傳特徵等，並應優先選擇未曾接受或至少 6 個月內未使用的藥品或藥品類別。

† 根據現行給付條件，NRd 於第 2 線治療使用需具高風險細胞遺傳異常；第 3 線以上不需。NRd 限用於先前已接受至少 1 種治療失敗且(1)體能不適合化療標靶注射治療，或(2)曾接受 V 治療失敗，但有嚴重心血管共病無法接受 K 治療 (詳見附錄一)。

‡ 根據現行給付條件，Kd 治療前需用過含 V 和 R 之治療後無法耐受或惡化；Pd 需用過含 V 和 R 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 60 天內發生疾病惡化。

§ D 的給付上限為 22 次輸注，於 DRd 組合時使用約 12 個療程，而 R 的給付上限為 24 個療程，若 DRd 治療達 D 的輸注次數上限且 R 尚有剩餘療程可用，則於第 4 線治療時可考慮再次挑戰使用 (如 NRd)。

縮寫全稱：a=doxorubicin；c=cyclophosphamide；D=daratumumab；d=dexamethasone；K=carfilzomib；N=ixazomib；P=pomalidomide；R=lenalidomide；S=isatuximab；T=thalidomide；V=bortezomib。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅擷取多發性骨髓瘤第3線以上治療之相關許可適應症，按ATC分類碼排序）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
L01AA 氮芥類似物(nitrogen mustard analogues)				
L01AA01 Cyclophosphamide	防止腫瘤復發。	糖衣錠； 注射劑	50 mg, 200 mg, 500 mg	已納入健保給付。
L01AA03 Melphalan	多發性骨髓瘤。	膜衣錠； 凍晶乾燥 注射劑	2 mg；50 mg	已納入健保給付。
L01CB 鬼臼毒素衍生物(podophyllotoxin derivatives)				
L01CB01 Etoposide	抗癌症。	軟膠囊劑 ；注射劑	50 mg；20 mg/mL	已納入健保給付。
L01DB 蒽環類藥品(anthracycline and related substances)				
L01DB01 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；注射 劑	10 mg；2 mg/mL	• 健保已給付注射劑，未另訂給付條件。 • 微脂粒(liposome)劑型尚未給付於本案相關適應症(詳見附錄一)。
L01FC CD38 抑制劑(CD38 [clusters of differentiation 38] inhibitors)				
L01FC01 Daratumumab	適用於下列多發性骨髓瘤成人病人： • 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的病人。 • 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先	注射液劑	20 mg/mL	• 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

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
	前曾接受至少一種療法治療的病人。 • 與 carfilzomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受一至三種療法治療的復發型或頑固型多發性骨髓瘤病人。 • 與 pomalidomide 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法(包括 lenalidomide 與一種蛋白酶體抑制劑)治療的病人。 • 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發型或頑固型病人。			良好日常體能狀態(ECOG < 2)者。 • 每位病人終生限給付 22 次輸注。 • 除 lenalidomide 或 bortezomib 外，不得與其他蛋白酶體抑制劑或免疫調節劑併用。 • 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(詳見附錄一)。
L01FC02 Isatuximab	• 與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用，適用於先前曾接受過至少 2 種治療(包括 lenalidomide 及一種蛋白酶體抑制劑)的多發性骨髓瘤成年病人。 • 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。 • 每位病人終生限給付 26 次輸注。 • 除 carfilzomib 外，本案藥品不得與其他蛋白酶體抑制劑或免疫調節劑併用。 • 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

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
				使用(詳見附錄一)。
L01FX 其他單株抗體及抗體藥品複合體(other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates)				
L01FX08 Elotuzumab	- 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。 - 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 mg	健保尚未收載。
L01FX24 Teclistamab	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 anti-CD38 mAb)的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人*。	注射液劑	10 、 90 mg/mL	健保尚未收載。
L01XG 蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitors, PIs)				
L01XG01 Bortezomib	可合併其他癌症治療藥品使用於未接受過治療的多發性骨髓瘤病人及曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓瘤病人。	凍晶注射劑	3.5 mg	- 合併其他癌症治療藥品用於多發性骨髓瘤病人。 - 每人終生以 16 個療程為上限(詳見附錄一)。
L01XG02 Carfilzomib	與下列藥物併用，治療之前曾用過 1 到 3 種療法之復發型或頑固型多發性骨髓瘤成年病人： lenalidomide 和 dexamethasone；或	凍晶注射劑	30 mg	與 dexamethasone 合併用於先前曾接受含 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及足夠

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
	• dexamethasone；或 • 靜脈注射劑型 daratumumab 和 dexamethasone；或 • 皮下注射劑型 daratumumab 和 dexamethasone。			腎功能的多發性骨髓瘤成年患者。 • 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。 • 不得與其他蛋白酶體抑制劑或免疫調節劑併用。 • 每人終生以 10 個療程為上限(詳見附錄一)。
L01XG03 Ixazomib	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。	膠囊劑	3、4 mg	• 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。 • 不得與其他蛋白酶體抑制劑或免疫調節劑併用。 • 每人終生以 12 個療程為上限(詳見附錄一)。
L01XA 含鉑類化療 (platinum compounds)				
L01XA01 Cisplatin	抗惡性腫瘍劑。	注射劑	1 mg/mL	已納入健保給付。
L01XX 其他抗腫瘤藥(other antineoplastic agents)				
L01XX66 Selinexor (本案藥品)	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。 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	膜衣錠	20 mg	建議健保收載中。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件摘要
	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 anti-CD38 mAb 治療，結果均治療失敗。			
L04AX 其他免疫抑制劑(other immunosuppressants, IMiDs)				
L04AX02 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	同許可適應症。
L04AX04 Lenalidomide	與 dexamethasone 合併使用可治療先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤病人。	膠囊劑	5、10、15、 20、25 mg	- 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。 - 每人終生至多給付 24 個療程為限(每療程為 4 週)(詳見附錄一)。
L04AX06 Pomalidomide	Pomalidomide 是一種 thalidomide 類似物，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。 - 每人終生以 6 個療程為上限。 - 不得與其他蛋白酶體抑制劑或免疫調節劑併用(詳見附錄一)。

* 此適應症係依據腫瘤整體反應率加速核准，此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 8 月公告評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 7 月、2022 年 3 月及 2022 年 11 月公告評估報告。
NICE (英國)	於 2024 年 5 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 5 月 16 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 4 月收訖。
註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。	

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [15]

於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「selinexor」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2022 年 8 月公告[15]，重點摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

CADTH 於 2022 年 8 月公告**建議有條件給付**合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd) 用於治療「先前已接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人」。建議給付條件如下：

(1) 起始條件：

- A. 限 18 歲以上成人病人，且須符合下列所有條件：
 - (a) 病理組織診斷為多發性骨髓瘤。
 - (b) 先前至少接受過 1 種治療。

(2) 續用條件：

- A. 當病人對 XVd 有治療反應且可耐受時，應予以續用：

- (a) 治療反應定義係根據 IMWG 標準，達疾病穩定 (SD) 或更佳。
- B. 應在治療初期每 4 至 5 週評估病人的治療反應，後續由醫師自行斟酌每 2 至 3 個月評估。

(3) 處方條件：

- A. XVd 僅由具有以下所有專業知識和經驗的臨床醫師開立處方：
 - (a) 多發性骨髓瘤病人的處置。
 - (b) 與 selinexor 相關的所有不良反應。
- B. Selinexor 僅在與 bortezomib 和 dexamethasone 併用時開立處方與給付。

(4) 價格條件：降價。XVd 的價格不應超過已給付的替代方案。

2. 建議給付理由

根據 BOSTON 隨機對照試驗，對於已接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人，接受 XVd 治療與 Vd 相比在無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 方面具有統計顯著和臨床意義的改善；兩組之間的健康相關生活品質 (Health-related quality of life, HRQoL) 沒有顯著差異。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) 總結，由於 XVd 的給藥方式部分為口服，且已被證明可改善 PFS，可提供額外的治療選擇，故可滿足病人的部分需求。

經濟評估的部分，由於分析模型的侷限性、缺乏 XVd 與大部分參考品的直接比較性證據，以及疾病惡化後的後續治療相關之不確定性，使得 XVd 的成本效益分析具有高度不確定性。根據 CADTH 執行的探索性分析，selinexor 需降價 93% 方能與 Vd 相比的 ICER 值^q達到加幣 50,000/QALY^r gained；若 XVd 有持續的整體存活 (overall survival, OS) 效益，降價 81% 或許可達到成本效益。由於沒有足夠的證據證明 XVd 與其他加拿大已給付的治療相比可提供額外的臨床效益，因此，XVd 的價格不應超過目前已給付的替代方案。

3. 參考品

CADTH 執行評估時，XVd 的相關參考品^s包括 DVd、DRd、K(c)d、KRd、Pd、PVd、V(c)d、Rd 等，然而，臨床專家表示 Vd 並非第 2 或第 3 線標準治療，且 BOSTON 試驗的比較品 Vd 每周給藥 2 次的用法於臨床實務並不常見。pERC 同意臨床專家的觀點，Vd 並非合適的參考品，且 Vd 通常是三合一療法組成的

^q ICER 為遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio) 的縮寫。

^r QALY 為經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year) 的縮寫。

^s 可參考當時 CADTH 提出加拿大已給付藥品可能的路徑[16]。加拿大給付的第 1 線治療通常使用 lenalidomide-based 療法，故含 lenalidomide 在內的療法並非合適的參考品；第 2 線治療通常使用 daratumumab-based 療法，但不適合幹細胞移植者可能提前至第 1 線使用，這些病人在疾病復發後不會接受 daratumumab-based 療法[15]。

一部分，很少單獨使用。

4. 相對療效及安全性相關考量

- (1) BOSTON 試驗中，分別有 69 位 XVd 組與 116 位 Vd 組的病人接受後續治療，且兩組間後續治療使用的藥品類別存在不相稱的差異；此外，對照組被允許轉換組別治療，而 Vd 組的病人若後續使用 selinexor-based 療法也會出現 selinexor 相關的不良事件，因此，XVd 組與 Vd 組間 selinexor 相關不良事件的差異很有可能被低估。由於所有受試者後續仍可使用多線、不同治療組合，OS 結果亦會受後續治療影響，但偏差情形難以預測。
- (2) XVd 組相較於 Vd 組因病人退出試驗而停止治療的比例較高，加拿大廠商（FORUS Therapeutics Inc.）澄清病人退出的可能原因包括發生不良事件^t、後勤問題、健康狀況變差或進入臨終關懷等。pERC 認為病人退出試驗的不平衡可能是提供資訊之設限^u（informative censoring）的來源，也可能影響其他療效指標的分析結果，包括至停止治療的時間（time to treatment discontinuation, TTD）；通常較長的 PFS 會使 TTD 變長，但在 BOSTON 試驗未觀察到此情形，XVd 組的 TTD 中位數反而較 Vd 組短（7.10 個月 vs. 7.95 個月）。pERC 認為 XVd 組因不良事件或毒性停止治療較 Vd 組高，顯示 XVd 毒性較 Vd 組高。
- (3) 安全性方面，雖然 XVd 與 Vd 相比的血小板減少症（thrombocytopenia）、腸胃道毒性（如腹瀉、噁心和嘔吐）、食慾和體重下降，以及眼部毒性（如白內障）的發生率較高，但 pERC 認為這些不良事件（adverse events）可透過支持性護理、監測和降低藥品劑量處理。
- (4) 由於缺乏 XVd 與大部分參考品的直接比較性證據，使得 XVd 與相關參考品的相對療效仍有不確定性。pERC 討論加拿大廠商執行的間接比較研究以及 3 篇已發表的文獻（分別為 Dolph et. al.^v[17]、Arcuri et. al.^w[18]與 Botta et.

^t XVd 組與 Vd 組因不良事件而停止治療的病人約佔 16.9% vs. 11.3%。

^u 加拿大廠商執行多種敏感度分析以支持 XVd 與 Vd 組相比的 PFS 結果。值得注意的是，當停止治療被定義為事件時，XVd 組與 Vd 組相比的 PFS 未達顯著改善（HR= 0.95，95% CI 為 0.76 至 1.19）。

^v pERC 認為此文獻與加拿大廠商提交的間接比較研究所使用的方法與結果相似，為分析結果的一致性提供支持性證據。此文獻將已接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人分為接受第 2 線治療及第 3 線以上治療之次族群，與加拿大廠商提交的間接比較研究同樣納入回溯性配對病例對照研究（分析結果詳見本報告「電子資料庫相關文獻」章節）。

^w 此間接比較共納入 18 項第 III 期試驗，目標族群為過去曾經接受過治療，後續接受之治療以 lenalidomide 或 bortezomib（單獨治療或合併類固醇）作為對照組之試驗。該研究事先假設 lenalidomide 與 bortezomib 之療效相當，作為整個網絡統合分析的共同對照組，其中，6 項試驗以 lenalidomide 作為對照組；9 項以 bortezomib 作為對照組。作者後續又納入包含 2 項以 pomalidomide 及 1 項以 carfilzomib 作為對照組之試驗，並於敏感性分析時將 IMiD-based（lenalidomide 或 pomalidomide）治療與 PI-based（bortezomib 或 carfilzomib）治療分為 2 組作為共同對照組進行分析。作者結論為敏感度分析結果支持 2 組的療效相當；然而，CADTH 諮詢的臨床專家並不認同 Rd 與 Vd 療效相當之假設，亦不認同 Kd 和 Pd 的療效相當，因此，CADTH 認為此間接比較研究的比較性分析是不適當的。

al.^x[19])，認為各間接比較所納入之研究設計及病人特徵皆存在高度異質性，且作者未報告是否試圖校正受試者轉換組別 (crossover)。此外，由於加拿大第 1 線主要為 lenalidomide-based 療法，第 2 線治療選擇會因第 1 線的治療反應而定；但加拿大廠商執行的間接比較研究並未針對此族群進行分析。

- (5) Dolph et. al.間接比較結果[17]顯示第 2 線治療的 PFS 療效指標中，XVd 與其他組合相比無明顯差異，其中，表現較好的治療組合^y為 DVd、DRd 和 Kd 等；OS 方面各組間則無明顯差異。而在第 3 線以上的治療中，DRd、DVd、Kd 和 PVd 等在 PFS 有較好的表現；而 DVd、DKd 和 Kd 在 OS 有較好的表現，但 XVd 與其他治療組合相比無明顯差異。

5. 臨床實務相關考量

- (1) 根據 BOSTON 試驗的納入條件，病人先前曾使用過 bortezomib 或其他 PI 藥品仍應獲允許使用 XVd 治療，但須符合以下所有條件：
 - A. 先前接受 bortezomib 治療時治療反應須達到部分反應 (PR) 以上，且最後一次的 PI 治療 (單獨或合併治療) 須至少達到 PR。
 - B. 病人先前未因 bortezomib 相關的 3 級以上毒性而停止治療。
 - C. 接受第一次 XVd 治療前與先前的 PI 治療須間隔至少 6 個月。
- (2) 對於伴隨有漿細胞白血病和全身性輕鏈類澱粉沉積症 (systemic light chain amyloidosis) 而被排除在 BOSTON 試驗外的病人，臨床實務上還是會接受治療，且可能受益於 XVd，故此族群應獲允許使用 XVd 治療。
- (3) pERC 指出，一些治療方案需要靜脈注射 (如 daratumumab、carfilzomib) 和皮下注射 (如 bortezomib)，而 selinexor 屬於病人期待的口服療法，亦可減少因注射而需至醫院就醫的次數，從而提升病人的生活品質；然而，XVd 併用的 bortezomib 仍需至醫院透過皮下注射給藥。
- (4) BOSTON 試驗設計將 XVd 置於第 2 線以上治療；臨床專家同意此觀點，但認為 XVd 更可能使用在第 3 線以上治療。此外，加拿大廠商提供之間接比較結果也傾向優先使用其他治療組合 (例如含 daratumumab 的治療組合)。pERC 同意臨床專家的觀點，XVd 可作為第 2 線以上治療，但可能會優先選擇其他治療組合。pERC 指出，若 DRd 給付在不適合幹細胞移植者的第 1 線治療時，則 XVd 可能為此族群的第 2 線治療。
- (5) 雖然 BOSTON 試驗的 HRQoL 是探索性分析，但結果顯示 XVd 組和 Vd 組的病人之間沒有差異；然而，pERC 指出 XVd 組在視力模糊的評分較高，顯

^x 共納入 6 項第 III 期試驗，目標族群為曾使用 lenalidomide 治療，後續接受非 lenalidomide-based 治療者 (如 DKd、DVd、Kd、PVd、SKd、Vd、XVd，約有 45% 病人為第 2 線治療，未報告治療線別分布)，共 1,615 人；其中 984 人曾經 lenalidomide 治療失敗。分析結果顯示，曾經以 lenalidomide 治療者的 PFS 結果以 DKd、DVd 及 SKd 表現最佳，顯著優於 Kd、PVd、Vd，略優於 XVd (未達統計顯著)；於 lenalidomide 治療失敗者亦顯示相同的趨勢。

^y 由於 CADTH 的相關比較品未有 DKd、NRd 和 PVd 等治療組合，故於 CADTH 的評估報告中未呈現相關結果 (Dolph et. al.之分析結果詳見本報告「電子資料庫相關文獻」章節)。

示症狀負擔較大。鑑於 XVd 組的白內障發生率較高，因此需要監測視力。

(二) PBAC（澳洲）[20-22]

於 PBAC 網頁鍵入關鍵字「selinexor」，查獲 3 份與本案相關之評估報告分別於 2021 年 7 月^z[20]、2022 年 3 月^{aa}[21]及 2022 年 11 月[22]公告，本報告綜合摘述如後。

1. 給付建議及給付條件

PBAC 於 2022 年 11 月公告**建議給付合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd)** 用於治療「先前已接受過至少 1 種治療的復發性或難治性多發性骨髓瘤成年病人」，建議給付條件如下：

(1) 病人須符合以下所有臨床條件：

- A. 經病理組織診斷為多發性骨髓瘤。
- B. 限用於合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd)；或合併 selinexor, dexamethasone (Xd)。
- C. 先前已接受至少一種治療失敗。
- D. 病人在接受 selinexor 治療期間不得出現疾病惡化（參見附錄四）。

(2) 行政建議：

- A. 澳洲廠商需依特殊價格協議（Special Pricing Arrangement）供貨。

2. 建議給付理由

多發性骨髓瘤是異質性疾病，包括不同藥品類別的多種治療選擇具有臨床需求。PBAC 認為，由於試驗之間的傳遞性（transitivity）議題以及間接比較估計值的信賴區間（confidence intervals, CIs）過寬，XVd 不劣效（non-inferiority）於 Kd 的宣稱是不確定的；然而，PBAC 認為不太可能再獲得更多的數據證實兩者的相對療效不劣性，且 XVd 將使用在相對小的利基族群（niche population），因此 PBAC

^z 澳洲廠商首次建議提出主要參考品為 Vd，使用成本效用分析（cost-utility analysis）；次要參考品為 Kd，假設 XVd 不劣效於 Kd，使用最低成本分析；當時委員會認為 XVd 最有可能取代 Kd、Rd、Pd 以及 bortezomib-based 療法（包括 Vd）。PBAC 總結，澳洲廠商宣稱 XVd 相較於 Vd 在 PFS 部分具有優勢是合理的，但缺乏證據支持 OS 方面較有優勢之宣稱；而在安全性方面，PBAS 認為 XVd 劣於 Vd。由於 XVd 的效益可能被高估，且澳洲廠商應用了不太可能發生的取代假設，財務影響估計值被低估，因此不建議給付[20]。

^{aa} 澳洲廠商的主要參考品改為 Kd，同樣使用最低成本分析；PBAC 指出國際治療指引偏好三合一療法，並認為澳洲藥品給付清單的三合一療法（如 ERd、PVd）可能成為相關參考品。PBAC 指出，XVd 與 Vd 直接比較之 BOSTON 試驗 OS 的數據仍不成熟，且無法顯示 XVd 比 Vd 還有其他效益；相形之下，Kd 比 Vd 之 ENDEAVOR 試驗顯示在 OS 方面具明顯改善效果。由於無法證明 XVd 與 Kd 的不劣性，PBAC 認為缺乏足夠資訊支持兩者的最低成本分析[21]。

接受不劣性之宣稱，並認為澳洲廠商再次修訂後的最低成本分析（cost-minimization analysis）足夠保守，可解決不劣性宣稱的不確定性。

3. 參考品

澳洲廠商（Antengene Pty. Ltd.）提出主要參考品為 Kd，PBAC 認為合理，並認為第 2 線至第 4 線的相關參考品^{bb}包含 ERd、PVd、KRd、Vd、Kd 和 Pd。

4. 相對療效與安全性相關考量

- (1) 針對 BOSTON 試驗，PBAC 認為該試驗具有低偏誤風險（low risk of bias）。雖然澳洲廠商於 2022 年 3 月會議中提交的資料使用兩階段估計方式（two-stage estimation method）校正 Vd 組轉換使用 XVd^{cc}的影響（風險比[hazard ratio, HR]為 0.77，95% CI 為 0.52 至 1.14），但並未論證此方式之正確性，亦未呈現使用其他替代方式校正的結果，因此無法評估此校正是否適當。由於未校正的 OS 結果與校正後分析結果皆未達統計上顯著差異，PBAC 認為此部分仍有不確定性。
- (2) 由於缺乏 XVd 與主要參考品 Kd 的直接比較性證據，澳洲廠商提供比較 XVd 和 Vd 的 BOSTON 試驗（使用病人層級資料），以及比較 Kd 和 Vd 的 ENDEAVOR 試驗^{dd}，以 Vd 作為共同參考品，進行 XVd 與 Kd 的間接比較分析。因試驗的 OS 資料尚不成熟且易受轉換組別的影響，澳洲廠商於間接比較分析僅提供 PFS 和安全性的比較性結果。
 - A. 間接比較分析中，以治療意向（intention-to-treat, ITT）族群進行比較之 PFS 結果顯示，XVd 相較於 Kd 的 HR 在不同配對或校正模型間^{ee}相似，約在 1.08 至 1.32 之間，皆未達統計上顯著差異。
 - B. 次族群包括排除印度受試者^{ff}的 ITT 族群、曾接受至少 2 種療法者（即

^{bb} PBAC 於 2022 年 3 月會議中指出國際治療指引偏好三合一療法，並認為澳洲藥品給付清單（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）的三合一療法如 ERd、PVd 很可能成為相關參考品。2022 年 11 月會議中，澳洲廠商在次委員會會議前的廠商回應（Pre-Sub-Committee Response, PSCR）指出，由於 ERd 和 PVd 是在與 Kd 相比的最低成本分析之下列入 PBS 清單，基於不劣性之宣稱，若 XVd 不劣效於 Vd，亦可推論 XVd 不劣效於 ERd 和 PVd。對於澳洲廠商於 PSCR 之宣稱，PBAC 的經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）指出，XVd 不劣效於 ERd 和 PVd 之宣稱是不確定的，且不確定安全性方面 XVd 是否不劣於 ERd 和 PVd。

^{cc} 澳洲廠商提供的資料截止日（data cut-off）為 2020 年 2 月，Vd 組治療失敗後轉用 XVd 或 Xd 之比例為 36%（XVd 佔 30.4%；Xd 佔 5.3%）。

^{dd} 比較合併 carfilzomib, dexamethasone（Kd）與合併 bortezomib, dexamethasone（Vd）用於治療曾經接受 1 至 3 線治療之多發性骨髓瘤病人的開放式作業、第 III 期隨機對照試驗。

^{ee} 包括未校正之模型（採用 Boston 試驗的統計分析方式、Boston 試驗病人層級資料與 ENDEAVOR 試驗配對）、使用多變項分析（以 ECOG 及年齡校正）之模型，以及使用模擬治療比較（simulated treatment comparison，以 ECOG 及年齡校正）之模型。

^{ff} BOSTON 試驗有 43 人（10.7%）來自印度，而 ENDEAVOR 試驗則無。印度受試者接受 XVd 治療後因治療中出現不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE）而死亡的比例與 Vd 組和其他國家相比過高。根據澳洲廠商提交的資料，導致印度 XVd 組受試者死亡的事件是感染

本案目標族群)，以及曾接受至少 2 種療法並排除印度受試者。次族群分析結果與 ITT 族群的結果一致，但在曾接受至少 2 種療法者次族群的不同配對或校正模型中，一些模型^{gg}的間接比較估計值對 XVd 組有利；PBAC 認為，此次族群分析結果支持 XVd 作為第 3 線以上治療之考量。

- C. 儘管間接比較結果顯示 XVd 與 Kd 相比的 PFS 結果未達統計顯著差異，但 ESC 指出，在兩試驗的 Vd 組於 PFS 結果相似之下（BOSTON 試驗 9.5 個月 vs. ENDEAVOR 試驗 9.4 個月），XVd 和 Kd 的 PFS 中位數有很大的差異（13.2 個月 vs. 18.7 個月）。
 - D. 由於間接比較分析的估計值 95% CIs 過寬，且澳洲廠商並未事先定義不劣性之 95% CI 值上限，因此，PBAC 認為間接比較及次族群分析結果皆應謹慎解釋。此外，BOSTON 試驗及 ENDEAVOR 試驗進行的時間相差 5 年，且 Vd 組給藥方式^{hh}不同，加上兩試驗於 PFS 及 OS 的追蹤時間中位數ⁱⁱ差異頗大等，使 PBAC 對傳遞性的假設是否成立有所顧慮。
- (3) 安全性方面，BOSTON 試驗中，XVd 組與 Vd 組相比有顯著較高的血小板減少症、疲勞、嗜中性白血球減少症、噁心、腹瀉、白內障和腹瀉的發生風險；而在 ENDEAVOR 試驗中，Kd 組與 Vd 組相比有顯著較高的貧血、發燒、高血壓、呼吸困難和心臟衰竭的發生風險。
- A. 以 Vd 組作為共同參考品之未校正的間接比較安全性分析結果顯示，在任何不良事件、嚴重不良事件、導致停藥的不良事件和導致死亡的不良事件方面，XVd 和 Kd 之間沒有統計上的顯著差異；在 ≥ 3 級的 TEAE 方面，XVd 與 Kd 相比的高血壓和呼吸困難發生率顯著較低，而在疲勞、腹瀉和血小板減少症的發生率則顯著較高。
 - B. PBAC 認為，XVd 和 Kd 在相對安全性方面的不劣性宣稱是合理的，且 XVd 與 Kd 有不同的安全性表現；然而，未校正的間接比較安全性分析亦有傳遞性假設相關疑慮。

5. 臨床實務相關考量

- (1) PBAC 認為 PBS 應獨立列出 selinexor，以允許其作為 2 線以上治療（無論是否併用 bortezomib），由醫師根據臨床判斷為病人開立適當的治療方案（XVd

（敗血症和肺炎），適當的護理很可能可以避免。考量到死亡事件影響到 PFS 結果，澳洲廠商額外分析排除印度受試者的結果。

^{gg} 包括曾接受至少 2 種療法者使用模擬治療比較的模型，以及曾接受至少 2 種療法並排除印度受試者使用未校正（配對法）、多變項分析，以及模擬治療比較之模型。

^{hh} BOSTON 試驗的前 8 個療程每周給藥 2 次，之後改每周給藥 1 次；而 ENDEAVOR 試驗整個治療期間每周給藥 2 次。

ⁱⁱ 於 ENDEAVOR 試驗的 OS 追蹤時間中位數，Kd 組為 44.3 個月，Vd 組為 43.7 個月（資料截止為 2017 年 7 月）；Kd 組的 PFS 追蹤時間中位數為 11.9 個月，Vd 組為 11.1 個月（資料截止日為 2014 年 11 月）。PBAC 指出，BOSTON 試驗的 PFS 追蹤時間中位數長於 ENDEAVOR 試驗，而 OS 追蹤時間中位數短於 ENDEAVOR 試驗。

或 Xd^{jj}) 與對應的劑量^{kk}。PBAC 預估在臨床實務中，大多數 selinexor 將使用在 3 線和 4 線治療中，少數在 5 線以上。

- (2) PBAC 認為 XVd 使用於多發性骨髓瘤病人的比例相對較小，但 XVd 的目標族群很難定義；對於高風險^{ll}的利基族群，尤其是不適合 IMiD 者，由於 PBS 給付的三合一療法皆含有 IMiD，XVd 很可能是有用的治療選擇^{mmm}。

(三) NICE (英國) [24]

於 NICE 網頁鍵入關鍵字「selinexor」，查獲 1 份與本案相關之評估報告於 2024 年 5 月公告[24]，重點摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

NICE 於 2024 年 5 月公告**建議給付合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd)** 作為多發性骨髓瘤成人病人的治療選擇之一，建議給付條件如下：

- (1) 病人先前僅接受過 1 線治療，且 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗；或
- (2) 病人先前僅接受過 2 線治療，且 lenalidomide 治療失敗。
- (3) 英國廠商須依商業協議 (commercial arrangement) 簽訂的折扣提供藥品。

2. 建議給付理由

英國廠商將 XVd 的治療地位定位於(1)daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗的第 2 線治療；以及(2)第 3 線治療，比許可適應症的適用族群更窄。雖然 XVd 與 Vd 之間具有直接比較性證據，但 Vd 不被 NICE 視為第 2 或第 3 線治療，且 XVd 若僅作為第 2 或第 3 線治療時，與 Vd 相比於 PFS 方面並非全然有統計顯著差異；於 OS 方面則皆未有顯著差異。間接比較 XVd 於不同線別的相關參考品時，治療之間在 PFS 及 OS 皆未有顯著差異，但分析結果具有高度不確定性。

^{jj} PBAC 於 2022 年 3 月建議給付合併 selinexor, dexamethasone (Xd) 用於治療「復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人；病人先前必須曾接受過至少 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」[23]。

^{kk} 根據澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 核可的仿單，使用 XVd 時，建議 selinexor 的起始劑量為每周一次 100 mg (因不良事件而需降低劑量者為 40 至 80 mg)；於 Xd 的起始劑量為每周一次 160 mg (需降低劑量者為 60 至 100 mg)。

^{ll} 包括高風險細胞遺傳異常及髓外疾病。

^{mmm} 澳洲廠商曾舉辦聽證會，根據與會的臨床醫師表示，XVd 將適用於患有高風險疾病或特定情形的病人 (例如 IMiD 治療失敗、心臟病或疾病涉及中樞神經)；次族群分析亦顯示，無論病人的年齡、虛弱程度和腎功能，XVd 的療效結果皆一致。

經濟評估的部分，XVd 與第 2 線的 Kd 及第 3 線的 FVd^{mm}相比的成本效益估計值落在英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）資源使用之成本效益標準；但與第 3 線的 NRd 相比，XVd 的成本效益估計值高於 NICE 認為 NHS 資源可接受的程度，因此，NICE 僅建議 XVd 作為 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗的第 2 線治療，或作為 lenalidomide 治療失敗的第 3 線治療。

3. 參考品

- (1) 作為 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗的第 2 線治療時，參考品為 Kd。
- (2) 作為第 3 線治療時，若病人：
 - A. 對 lenalidomide 敏感，相關參考品為 NRd；
 - B. lenalidomide 治療失敗，相關參考品為 FVd。

4. 相對療效與安全性相關考量

- (1) NICE 委員會僅評估 Boston 試驗中，接受第 2 線及第 3 線治療的次族群（分別佔 49%及 32%）。針對 Boston 試驗分析結果於 NHS 臨床實務是否有足夠代表性（representative）的議題，委員會指出，Boston 試驗第 2 線次族群的平均年齡為 67 歲；第 3 線為 65 歲，比 NHS 臨床上首次診斷的平均年齡 75 歲還年輕，且 Boston 試驗未設計統計檢定力（power）以檢測 XVd 與 Vd 於次族群的差異，比較品 Vd 亦不被視為合適參考品。委員會指出，Boston 試驗次族群中有 68%未曾接受過 lenalidomide 治療，而 NHS 的大部分病人於前線即使用過，前述試驗與 NHS 臨床實務的差異，可能導致分析結果於 NHS 使用的外推性（generalisability）存在不確定性。
 - A. 在 Boston 試驗第 2 線次族群中，PFS 有統計顯著改善（XVd vs. Vd 的 PFS 中位數為 21 vs. 11 個月；HR 為 0.62，95% CI 為 0.41 至 0.95），但 OS 沒有顯著差異（HR 為 0.91，95% CI 為 0.57 至 1.45）。
 - B. 在第 3 線次族群中，PFS 與 OS 皆無統計顯著差異（PFS 的 HR 為 0.75，95% CI 為 0.46 至 1.22；OS 的 HR 為 0.61，95% CI 為 0.32 至 1.17）。
- (2) 英國廠商使用 Markov chain Monte Carlo simulations 對不同參考品分別進行貝氏網絡統合分析（Bayesian network meta-analyses），外部評估小組（external assessment group, EAG）認為英國廠商評估第 2 線 Kd 以及第 3 線 FVd 的網絡統合分析是適當的，但第 3 線與 NRd 比較的網絡統合分析具有高偏誤風險。
 - A. NRd 的網絡使用無定錨配對校正間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparison, MAIC）進行 Pd（於 ICARIA-MM^{oo}試驗）和 Vd（BOSTON 試驗）的成對比較、於網絡中重複使用 BOSTON 試驗

^{mm} 合併 panobinostat, bortezomib, dexamethasone。panobinostat 商品名 Farydak，為一種組蛋白去乙醯酶抑制劑（histone deacetylase inhibitor），於我國尚未取得藥品許可證。

^{oo} 為多國多中心、開放式作業之第 III 期隨機對照試驗，比較 SPd 與 Pd 於至少接受過 2 種治療的復發或難治性多發性骨髓瘤病人。

的 Vd 組資料估計 HR 值、PFS 和 OS 的成對比較可能違反比例風險假設 (proportional hazards assumption)、納入的試驗間存在顯著異質性，且未校正受試者轉換組別。委員會同意 EAG 的意見，雖然 NRd 的無定錨 MAIC 具有侷限性，尤其是未校正後續治療很可能影響 OS 結果，但由於方法學受限，無定錨 MAIC 仍是比較 XVd 和 NRd 的首選方式。

- B. 在第 2 線的網絡統合分析中，Kd 與 XVd 相比於 PFS 與 OS 皆無統計顯著差異 (PFS 的 HR 為 0.73，95% CI 為 0.31 至 1.67；OS 的 HR 為 0.89，95% CI 為 0.32 至 2.45)。
 - C. 在第 3 線的網絡統合分析中，NRd 與 XVd 相比於 PFS 及 OS 無統計顯著差異 (PFS 的 HR 為 0.66，95% CI 為 0.34 至 1.28；OS 的 HR 為 1.29，95% CI 為 0.63 至 2.64)；而 FVd 與 XVd 相比亦無統計顯著差異 (PFS 的 HR 為 0.80，95% CI 為 0.26 至 2.28；OS 的 HR 為 1.24，95% CI 為 0.45 至 3.46)。
- (3) 臨床專家強調多發性骨髓瘤的異質性和後續治療的順序，且 BOSTON 試驗納入多數對 bortezomib 等 PI 藥品敏感的病人，分析結果於 NHS 臨床實務的代表性有限。臨床專家指出，由於潛在的生物學差異，如腫瘤細胞的再選殖 (subclones)，病人過去曾接受 lenalidomide 的程度可能是試驗之間差異的重要原因。委員會針對前述相對療效分析結果指出，整體而言，XVd 的 PFS 結果比第 2 線和第 3 線的參考品差，但不具有統計意義。由於間接比較的結果信賴區間很寬，結果的不確定性很高。
5. 臨床實務相關考量
- (1) 針對 XVd 於英國的臨床治療地位，臨床專家認為大多數無法進行幹細胞移植者的第 1 線治療為 DRd，而第 2 線 Kd 為 DRd 治療失敗的唯一治療選擇。臨床專家考慮如共病症、個人偏好和給藥的難易度，carfilzomib 與心臟毒性相關，經由靜脈輸注給藥；selinexor 是口服劑，會引起腸胃道副作用，而併用藥品 bortezomib 是皮下注射藥品，給藥時間較短。
 - (2) 臨床專家認為多數病人於第 3 線選擇治療時，已在前線對 lenalidomide 治療失敗，故此族群的治療選擇有限。FVd 為 lenalidomide 治療失敗的治療選擇之一，但由於 panobinostat 的毒性，臨床上並不常用。雖然 selinexor 亦有相當程度的毒性，但近期的真實世界數據顯示，降低 selinexor 的劑量可以減少腸胃道副作用和血小板減少症，並可能具有相同程度的臨床效益。

(四) 其他實證資料

- 1. 其他醫療科技評估組織
- (1) SMC (蘇格蘭) [25]

至 2024 年 5 月 16 日止，於 SMC 網頁鍵入關鍵字「selinexor」，查獲一份與本案相關之評議尚在進行中[25]，SMC 會議日期及正式評估報告發表日皆尚未公告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	復發或難治性多發性骨髓瘤成年病人 感興趣之次族群：接受第 3 線以上治療者
Intervention	合併 <u>selinexor, bortezomib, dexamethasone</u> (XVd)
Comparator	不含 selinexor 的治療
Outcome	XVd 之相對臨床療效或安全性
Study design	第 III 期臨床試驗（phase III clinical trial）、系統性文獻回顧及統合分析（systemic review and meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 13 日止，以「selinexor」、「多發性骨髓瘤」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄八。

(2) 搜尋結果

2024 年 5 月 13 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 73 筆資料；PubMed 得到 179 筆資料；Embase 得到 763 筆資料。排除重複之文獻後共得到 801 筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不符的文獻、登錄於臨床試驗相關平台之資訊後，最後納入一項 XVd 治療多發性骨髓瘤之第 III 期開放式作業隨機對照試驗 BOSTON 共 9 篇期刊文獻（包含療效及安全性分析結果[26]、周邊神經病變相關症狀等病人通報結果（patient-reported outcomes, PROs）[27]，以及次族群分析結果如年齡及虛弱[28]、細胞遺傳異常[29]、腎功能不全[30]、不同前線治療類別[31]、不同前線治療類別之後續追蹤結果[32]、曾接受抗 CD38 單株抗體治療[33]、降低劑量[34]）及 17 篇相關研討會摘要（包括初步分析結果[35]、周邊神經病變相關症狀等 PROs[36]，以及次族群分析結果如年齡及虛弱[37, 38]、細胞遺傳異常[39, 40]、有 *RAS* 基因突變者[41, 42]、歐洲和英

國次族群[43]、不同前線治療類別[44]、不同前線治療類別之後續追蹤結果[45,46]、曾接受 PI 治療[47]、曾經 lenalidomide 治療失敗者[48-50]、降低劑量[51])，進行相對療效及相對安全性探討。本報告亦查獲 4 篇系統性文獻回顧及網絡統合分析 (network meta-analysis) 之期刊文獻[17-19, 52]及 2 篇研討會摘要^{PP}[53, 54]，間接比較本案藥品組合與其他不同療法的相對療效及安全性。

重點摘述本次文獻回顧納入之研究設計及結果如後：

A. BOSTON 試驗 (NCT03110562) [22, 26-51]

(a) 研究設計[26]

BOSTON 試驗為多國多中心、開放式作業之第III期隨機分派試驗，旨在比較 XVd 與 Vd 於曾接受 1 至 3 線治療之復發或難治性多發性骨髓瘤成人病人的療效與安全性。試驗由 Karyopharm Therapeutics Inc 資助，起始日為 2017 年 5 月，試驗完成日為 2023 年 9 月。

主要納入條件為 18 歲以上、根據 IMWG 標準患有可測量的多發性骨髓瘤，且在最近一次治療有疾病惡化或復發的紀錄、過去曾接受 1 至 3 線治療，且有良好日常體能狀態 (ECOG $\leq$ 2) 及良好的肝、腎和造血功能^{qq}；若病人曾接受含 PI 藥品的治療組合，治療反應需至少達到部分反應 (PR)、與最後一次 PI 治療至少間隔 6 個月，且先前未因 bortezomib 相關的 3 級以上毒性而停止治療。試驗排除伴隨有漿細胞白血病、全身性輕鏈類澱粉沉積症、多發性骨髓瘤涉及中樞神經、2 級以上周邊神經病變，以及預期餘命低於 4 個月的病人。

符合上述條件的病人以 1:1 隨機分派^{rr}至 XVd 組或 Vd 組，劑量療程及試驗設計如圖一所示。所有受試者在第一次使用試驗藥品前皆給予預防性用藥 5-hydroxytryptamine (5-HT) 8 mg 避免噁心嘔吐，若需要，受試者可在每個療程的第 1、2 天每天 2 至 3 次使用 5-HT。試驗期間允許使用支持性治療 (如 olanzapine、megestrol acetate、methylphenidate、血小板生成素刺激劑^{ss}或輸血)。若獨立審查委員會 (independent review committee) 確認疾病惡化，且病人可繼續接受 bortezomib 治療，則 Vd 組的病人可轉換使用 XVd 治療。

^{PP} 由於研討會摘要未能取得其研究方法，故本報告於後不多加討論。

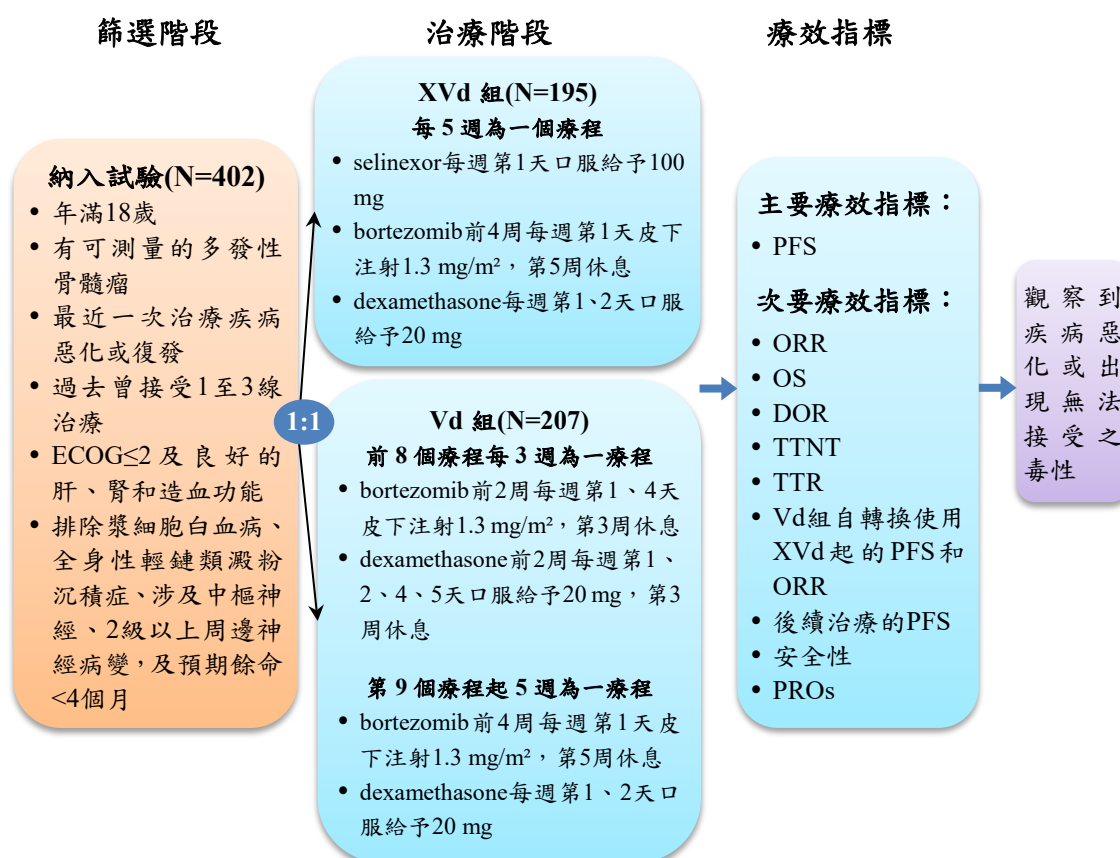
^{qq} 肝功能：總膽紅素 (bilirubin) <1.5 倍正常值上限，以及天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate transaminase, AST) 和丙胺酸轉胺酶 (alanine transaminase, ALT) <2 倍正常值上限；腎功能：肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) $\geq$ 20 mL/min；造血功能：白血球 $\geq$ 1,500/mm³、絕對嗜中性白血球 (absolute neutrophil count, ANC) $>$ 1,000/ μ L、血紅素 $\geq$ 8.5 g/dL，以及血小板 $>$ 75,000/ μ L。

^{rr} 依病人先前是否接受過 PI 治療 (有 vs. 無)、接受過的治療線別 (1 線 vs. 2 線以上)、R-ISS 分期 (第III期 vs. 第I至II期) 進行分層。

^{ss} 如 eltrombopag 及 romiplostim。

主要療效指標為 ITT 族群之 PFS，定義為自隨機分派起至疾病惡化或任何原因死亡的時間（根據 IMWG 制定的治療反應標準，詳見附錄四）。事先定義的次要療效指標包括整體反應率^{tt}（ORR）、OS、反應持續時間^{uu}（duration of response, DOR）、Vd 組自轉換使用 XVd 起的 PFS 和 ORR、後續治療的 PFS、至下一線治療的時間（time to next treatment, TTNT）、至發生反應的時間^{vv}（time to response, TTR）、≥2 級的周邊神經病變事件發生率、安全性和耐受性（評估接受至少一劑試驗藥品的所有受試者），以及周邊神經病變等病人通報結果（PROs）。

試驗規劃 2 次期中分析，分別設定在約發生 30% PFS 事件與 75% PFS 事件時進行；PFS 事件依樣本數計算假設^{ww}，最終分析時需有 267 個 PFS 事件，以在第 2 次期中分析時檢定試驗藥品的療效無益（futility）或優越性（superiority）。



ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數(Eastern Cooperative Oncology Group); DOR=反應持續時間(duration of response); ORR=整體反應率(overall response rate); OS=整體存活(overall survival); PFS=無惡化存活期(progression-free survival); TTNT=至下一線治療的時間(time to next treatment); TTR=至發生反應的時間(time to response); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd=合併 bortezomib, dexamethasone; PROs=病人通報結果

圖一 BOSTON 試驗設計[26]

^{tt} 定義為治療反應達部分反應或更佳（≥PR）。

^{uu} 定義為自達≥PR 反應起至疾病惡化或任何原因死亡的時間。

^{vv} 定義為自隨機分派起至達≥PR 反應的時間。

^{ww} 以型一錯誤為單邊 0.025、檢定力 80%、PFS 中位數在 XVd 組假設為 13.5 個月、Vd 組假設為 9.4 個月、招募 15 個月、追蹤 18 個月條件計算。

(b) 病人基期特徵[26]

於 2017 年 6 月 6 日至 2019 年 2 月 5 日期間共篩選 457 位病人，共有 402 位病人符合納入條件並接受隨機分派，其中 195 人分配至 XVd 組，207 人^{xx}分配至 Vd 組。ITT 族群的年齡中位數為 67 歲、75 歲以上的受試者約占 2 成，男性約占 57%、分別有 32%及 19%的受試者先前接受過 2 線及 3 線治療、先前曾接受過造血幹細胞移植比例約為 35%、近 7 成的病人曾接受 bortezomib 治療。整體而言，兩組基礎期特徵分布相似，詳細資料如表六。

表六、受試者基期特徵[26]

基期特徵	XVd 組(N=195)	Vd 組(N=207)
年齡中位數,歲(IQR)	66 (59 至 72)	67 (61 至 74)
男性, n (%)	115 (59%)	115 (56%)
ECOG 分數, n (%)		
0	69 (35%)	77 (37%)
1	106 (54%)	114 (55%)
2	20 (10%)	16 (8%)
細胞遺傳異常*, n (%)		
del(17p)	21 (11%)	16 (8%)
t(14;16)	7 (4%)	11 (5%)
t(4;14)	22 (11%)	28 (14%)
1q21 增加	80 (41%)	71 (34%)
上述任一	97 (50%)	95 (46%)
在篩選階段時 R-ISS 分期, n (%)		
第 I 至 II 期	173 (89%)	177 (86%)
第 III 期	12 (6%)	16 (8%)
從診斷到納入試驗的時間		
中位數,年(IQR)	3.8 (2.5 至 5.4)	3.6 (2.1 至 5.6)
先前接受治療數, n (%)		
1 線	99 (51%)	99 (48%)
2 線	65 (33%)	64 (31%)
3 線	31 (16%)	44 (21%)
先前接受過的治療, n (%)		
幹細胞移植	76 (39%)	63 (30%)
bortezomib	134 (69%)	145 (70%)
carfilzomib	20 (10%)	21 (10%)

^{xx} Vd 組有 3 人未接受任何劑量的試驗藥品，故未納入評估安全性結果。

基期特徵	XVd 組(N=195)	Vd 組(N=207)
ixazomib	6 (3%)	3 (1%)
daratumumab	11 (6%)	6 (3%)
lenalidomide	77 (39%)	77 (37%)
pomalidomide	11 (6%)	7 (3%)

* 中央實驗室以螢光原位雜合技術(fluorescence in-situ hybridization, FISH)測定。

縮寫全稱：ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態分數(Eastern Cooperative Oncology Group); IQR=四分位距(interquartile range); R-ISS=於 2015 年修訂的國際分期系統(Revised-International Staging System); 1q21=1 號染色體長臂 q21 位置; del(17p)=17 號染色體短臂缺失; t(4;14)=4 號染色體的一部分與 14 號染色體易位; t(14;16)=14 號染色體的一部分與 16 號染色體易位

(c) 療效分析結果

I. ITT 族群主要分析結果[26]

主要療效指標 PFS^{yy}方面，XVd 組相較於 Vd 組具有統計顯著改善。在事先定義的次要療效指標中，ORR、TTNT 方面，XVd 組統計上顯著優於 Vd 組；DOR 與 OS 呈現 XVd 較佳但未達統計顯著差異；TTR 在兩組則無明顯差異；後續治療的 PFS 中位數方面，XVd 組（69 人）、Vd 組（42 人）、Vd 組轉換至 XVd 組（31 人）之下一線治療的 PFS 分別為 6.60 個月（95% CI 5.39 至 9.43）、8.84 個月（95% CI 5.78 至無法評估）、3.88 個月（95% CI 2.79 至無法評估）；而在 Vd 組自轉換使用 XVd 起（63 人）的 PFS 和 ORR 方面，PFS 中位數為 3.91 個月（95% CI 3.48 至 6.93），ORR 為 19.0%（95% CI 10.2 至 30.9）。在其他探索性指標方面，達到很好的部分反應或更佳（ $\geq$ VGPR）的比例，XVd 組顯著優於 Vd 組。前述療效指標結果重點整理於表七。

表七、ITT 族群療效指標結果整理[22, 26]

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日[26]		截至 2021 年 2 月[22]	
相對療效結果	XVd 組 (N=195)	Vd 組 (N=207)	XVd 組 (N=195)	Vd 組 (N=207)
主要療效指標				
PFS 追蹤時間中位數,月 [¶]	13.2	16.5	13.5	24.5
PFS 中位數,月 (95% CI)	13.93 (11.73 至無法評估)	9.46 (8.11 至 10.78)	13.2	9.5
HR [†] (95% CI)	0.70 (0.53 至 0.93), p=0.0075*		0.71 (0.54 至 0.93), p=0.0064	
次要療效指標				
OS 追蹤時間中	17.3	17.5	28.71	28.65

^{yy} 截至 2020 年 2 月 18 日，XVd 組 37 人及 Vd 組 36 人仍在接受治療。受試者停止治療的主要原因是發生疾病惡化，兩組分別為 67 人（34%）及 107 人（52%）。

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日[26]		截至 2021 年 2 月[22]	
相對療效結果	XVd 組 (N=195)	Vd 組 (N=207)	XVd 組 (N=195)	Vd 組 (N=207)
位數,月(IQR)				
OS 中位數,月 (95% CI)	未到達	25 (23.5 至無法評估)	36.7 (30.19 至無法評估)	32.7 (27.83 至無法評估)
HR [†] (95% CI)	0.84 (0.57 至 1.23), p=0.1852		0.88 (0.63 至 1.22), p=0.2152	
ORR, % (95% CI)	76.4 (69.8 至 82.2)	62.3 (55.3 至 68.9)	76.9 (70.4 至 82.6)	63.3 (56.3 至 69.9)
OR [*] (95% CI)	1.96 (1.3 至 3.1), p=0.0012		1.94 (1.25 至 3.03), p=0.0016	
DOR 中位數,月 (95% CI)	20.3 (12.5 至無法評估)	12.9 (9.3 至 15.8)	—	—
HR [†] (95% CI)	0.81 (0.56 至 1.17), p=0.1364		—	—
TTR 中位數,月 (IQR)	1.1 (0.8 至 1.6)	1.4 (0.8 至 1.6)	—	—
TTNT 中位數,月	16.1 (13.9 至無法評估)	10.8 (9.8 至 13.4)	—	—
HR [†] (95% CI)	0.66 (0.50 至 0.86), p=0.001			—
探索性療效指標				
≥VGPR, % (95% CI)	44.6 (37.5 至 51.9)	32.4 (26.0 至 39.2)	—	—
OR (95% CI)	1.66 (1.1 至 2.5)		—	—

粗體字表示兩組之間具有統計上顯著差異。

¶ 根據 PBAC 評估報告，兩組的 PFS 追蹤時間中位數有顯著差異，可能是兩組在設限(censoring)情形不平衡。XVd 組 77 人 (39.5%) 和 Vd 組 48 人 (23.2%) 在發生 PFS 事件之前停止治療而設限。

* 使用 stratified log-rank test 檢定兩組之間的差異。

† 使用 stratified Cox proportional hazards model，試驗藥品為單一變項。

‡ 使用 stratified Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 test 檢定。

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval); DOR=反應持續時間(duration of response); HR=風險比(hazard ratio); IQR=四分位距(interquartile range); ORR=整體反應率(overall response rate); OR=勝算比(odds ratio); OS=整體存活(overall survival); PFS=無惡化存活期(progression-free survival); TTNT=至下一線治療的時間(time to next treatment); TTR=至發生反應的時間(time to response); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd=合併 bortezomib, dexamethasone; VGPR=很好的部分反應(very good partial response)

II. 次族群分析結果

(i) 針對病人基期特徵分析之次族群分析結果[28-30, 37-43]

BOSTON 試驗針對病人基期特徵分析之次族群包括年齡及虛弱族群[28, 37, 38]、細胞遺傳異常[29, 39, 40]、腎功能不全[30]、有 *RAS* 基因突變者[41, 42]及歐

洲和英國次族群[43]，主要結果整理如表八。整體而言，無論受試者的年齡、虛弱程度、細胞遺傳異常狀態^{zz}、腎功能不全、*RAS* 基因突變等，多未觀察到與 ITT 族群結果有明顯差異。由於次族群分析的估計值 95% CIs 很寬，且多為事後分析，結果應謹慎解釋。

表八、針對病人基期特徵分析之次族群分析主要結果[28-30, 37-43]

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
PFS 中位數,月(95% CI)			
ITT 族群	13.93 (11.73 至 NR)	9.46 (8.11 至 10.78)	0.70 (0.53 至 0.93)
<65 歲	12.22 (6.97 至 16.62)	9.43 (6.51 至 13.60)	0.74 (0.49 至 1.11)
≥65 歲	21.03 (12.91 至 NR)	9.46 (7.62 至 12.55)	0.55 (0.37 至 0.83)
非虛弱族群	13.24 (11.76 至 NR)	9.43 (8.11 至 10.87)	0.66 (0.47 至 0.93)
虛弱族群	13.93 (7.95 至 NR)	9.46 (5.19 至 15.24)	0.69 (0.40 至 1.17)
del17p	12.22	5.91	0.38 (0.16 至 0.86)
t(4;14)	13.24	8.33	0.70 (0.32 至 1.52)
t(14;16)	4.57	11.89	1.46 (0.45 至 4.80)
1q21 增加	12.91	8.15	0.63 (0.34 至 1.17)
CrCl <40 mL/min	7.62	4.30	0.62, p=0.129
CrCl 40~60 mL/min	16.62	7.62	0.49, p=0.028
CrCl >60 mL/min	13.24	9.66	0.71, p=0.019
<i>RAS</i> 基因突變	12.9	6.7	0.48 (0.24 至 0.97)
OS 中位數,月(95% CI)			
ITT 族群	NR	25 (23.5 至 NR)	0.84 (0.57 至 1.23)
<65 歲	NR (20.11 至 NR)	NR (NR 至 NR)	1.32 (0.69 至 2.55)
≥65 歲	NR (NR 至 NR)	24.84 (21.22 至 NR)	0.63 (0.39 至 1.02)
非虛弱族群	NR (NR 至 NR)	NR (24.84 至 NR)	0.96 (0.59 至 1.56)
虛弱族群	NR (18.27 至 NR)	23.49 (15.15 至 NR)	0.62 (0.34 至 1.14)
del17p	22.21	21.22	0.43 (0.16 至 1.16)
t(4;14)	NR	23.49	0.62 (0.23 至 1.65)
t(14;16)	15.18	NR	2.03 (0.54 至 7.59)
1q21 增加	27.43	23.49	0.85 (0.41 至 1.76)
CrCl <40 mL/min	NR	19.06	0.74 (0.29 至 1.88)
CrCl 40~60 mL/min	NR	21.22	0.55 (0.23 至 1.29)
CrCl >60 mL/min	NR	24.97	0.97, p=0.446

^{zz} 細胞遺傳異常狀態中，帶有 t(14;16)的次族群在 XVd 組的相對療效表現有較 Vd 差的趨勢。考量此次族群的樣本數極少，結果應謹慎解釋。

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
<i>RAS</i> 基因突變	NR	NR	0.57 (0.23 至 1.41)
ORR 至 % (95% CI)			
ITT 族群	76.4 (69.8 至 82.2)	62.3 (55.3 至 68.9)	1.96 (1.3 至 3.1)
<65 歲	76.7	58.7	2.33 (1.18 至 4.59)
≥65 歲	76.1	64.4	1.77 (1.00 至 3.11)
非虛弱族群	79.8	62.9	2.33 (1.35 至 4.04)
虛弱族群	69.7	60.9	1.48 (0.71 至 3.05)
del17p	76.2	37.5	5.33 (1.28 至 22.19)
t(4;14)	90.9	74.1	3.50 (0.65 至 18.95)
t(14;16)	85.7	54.5	5.00 (0.44 至 56.62)
1q21 增加	76.7	61.5	2.06 (0.79 至 5.37)
CrCl <40 mL/min	81.0	53.8	3.64, p=0.027
CrCl 40~60 mL/min	80.0	59.1	2.77, p=0.024
CrCl >60 mL/min	74.8	65.0	1.60, p=0.037
DOR 中位數,月(95% CI)			
ITT 族群	20.3 (12.5 至 NR)	12.9 (9.3 至 15.8)	0.81 (0.56 至 1.17)
<65 歲	14.00 (10.38 至 NR)	12.68 (8.18 至 NR)	0.84 (0.50 至 1.42)
≥65 歲	NR (13.83 至 NR)	12.88 (8.64 至 NR)	0.63 (0.37 至 1.06)
非虛弱族群	20.27 (12.22 至 NR)	12.22 (8.25 至 NR)	0.75 (0.49 至 1.14)
虛弱族群	13.83 (10.38 至 NR)	14.46 (11.56 至 NR)	0.89 (0.44 至 1.82)
del17p	14.75	6.82	0.43 (0.13 至 1.40)
t(4;14)	12.55	8.90	0.82 (0.35 至 1.89)
t(14;16)	3.71	NR	3.26 (0.69 至 15.36)
1q21 增加	15.34	12.68	0.84 (0.39 至 1.81)
CrCl <40 mL/min	20.27	NR	1.32, p=0.660
CrCl 40~60 mL/min	NR	12.58	0.69, p=0.211
CrCl >60 mL/min	15.34	12.68	0.71, p=0.053
TTNT 中位數,月			
ITT 族群	16.1 (13.9 至 NR)	10.8 (9.8 至 13.4)	0.66 (0.50 至 0.86)
<65 歲	15.34 (8.61 至 NR)	10.38 (8.80 至 15.87)	0.69 (0.46 至 1.03)
≥65 歲	18.23 (13.93 至 NR)	11.73 (9.36 至 14.55)	0.60 (0.42 至 0.86)
非虛弱族群	16.92 (14.03 至 NR)	10.81 (9.92 至 13.14)	0.61 (0.44 至 0.84)
虛弱族群	13.93 (8.54 至 NR)	13.14 (7.23 至 16.89)	0.75 (0.47 至 1.21)
del17p	14.78	7.62	0.30 (0.12 至 0.75)
t(4;14)	14.13	12.25	0.76 (0.35 至 1.63)

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
t(14;16)	6.93	13.04	1.40 (0.47 至 4.20)
1q21 增加	14.06	7.87	0.57 (0.33 至 1.01)
CrCl <40 mL/min	NR	19.06	0.65, p=0.137
CrCl 40~60 mL/min	NR	20.93	0.56, p=0.040
CrCl >60 mL/min	15.34	10.97	0.67, p=0.007
≥VGPR, % (95% CI)			
ITT 族群	44.6 (37.5 至 51.9)	32.4 (26.0 至 39.2)	1.66 (1.1 至 2.5)
<65 歲	46.5	34.7	1.64 (0.87 至 3.10)
≥65 歲	43.1	31.1	1.68 (0.99 至 2.86)
非虛弱族群	48.8	33.6	1.89 (1.16 至 3.08)
虛弱族群	36.4	29.7	1.35 (0.65 至 2.82)
CrCl <40 mL/min	38.1	26.9	1.67, p=0.210
CrCl 40~60 mL/min	48.6	27.3	2.52, p=0.053
CrCl >60 mL/min	44.6	35.0	1.49, p=0.053

粗體字表示兩組之間具有統計上顯著差異。

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval); DOR=反應持續時間(duration of response); CrCl=肌酸酐清除率(creatinine clearance); HR=風險比(hazard ratio); ITT=治療意向族群(intention to treat); NR=未到達(not reached); ORR=整體反應率(overall response rate); OR=勝算比(odds ratio); OS=整體存活(overall survival); PFS=無惡化存活期(progression-free survival); TTNT=至下一線治療的時間(time to next treatment); TTR=至發生反應的時間(time to response); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd=合併 bortezomib, dexamethasone; VGPR=很好的部分反應(very good partial response)

(ii) 針對前線治療類別分析之次族群分析結果[31-33, 44-50]

BOSTON 試驗針對前線治療類別分析之次族群包括不同前線治療類別[31, 44, 47-50]及後續追蹤結果[32, 45, 46]、曾接受抗 CD38 單株抗體治療^{aaa}[33]，主要結果整理如表九。整體而言，無論受試者的前線治療類別及前線治療線別等，皆未觀察到與 ITT 族群結果有明顯差異。針對本案目標族群（曾接受 2 至 3 線治療），XVd 組與 Vd 組的 PFS 結果未達統計顯著，且已公開的 OS 結果未成熟，無法比較兩組於 OS 的效益。由於次族群分析的估計值 95% CIs 很寬，且多為事後分析，結果應謹慎解釋。

表九、針對前線治療類別分析之次族群分析主要結果[28-30, 37-43]

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日 (標示*為截至 2021 年 2 月)		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
PFS 中位數,月(95% CI)			

^{aaa} 由於此篇文獻僅提供 selinexor-based 三合一療法（含 XVd）的療效，未有與 Vd 相比的相對療效結果，故此處未呈現結果。

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日 (標示*為截至 2021 年 2 月)		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
ITT 族群	13.93 (11.73 至 NR)	9.46 (8.11 至 10.78)	0.70 (0.53 至 0.93)
曾接受 1 線治療*	21.0	10.7	0.62 (0.41 至 0.95)
曾接受 2 至 3 線	11.76 (7.39 至 NR)	9.43 (6.83 至 9.69)	0.70 (0.48 至 1.01)
未曾接受 lenalidomide	16.62 (12.98 至 NR)	10.61 (8.44 至 15.41)	0.66 (0.45 至 0.96)
曾接受 lenalidomide	9.59 (6.70 至 NR)	7.23 (4.93 至 9.69)	0.63 (0.41 至 0.97)
lenalidomide 治療失敗*	10.2	7.1	0.52 (0.31 至 0.88)
未曾接受 PI*	29.5	9.7	0.29 (0.14 至 0.63)
未曾接受 bortezomib*	29.5	9.7	0.35 (0.18 至 0.68)
曾接受 PI	11.73 (7.95 至 15.21)	9.43 (7.06 至 10.71)	0.78 (0.58 至 1.06)
IMiD 治療失敗	13.93 (6.70 至 NR)	8.44 (5.78 至 9.56)	0.58 (0.38 至 0.88)
幹細胞移植	16.56 (9.59 至 NR)	9.43 (5.91 至 10.87)	0.55 (0.34 至 0.90)
未接受幹細胞移植	13.24 (10.18 至 NR)	9.56 (8.11 至 13.60)	0.72 (0.51 至 1.03)
OS 中位數,月(95% CI)			
ITT 族群	未到達	25 (23.5 至 NR)	0.84 (0.57 至 1.23)
曾接受 1 線治療*	NR	32.8	0.91 (0.57 至 1.45)
曾接受 2 至 3 線	NR (20.44 至 NR)	NR (24.84 至 NR)	NR
未曾接受 lenalidomide	NR (NR 至 NR)	NR (24.97 至 NR)	NR
曾接受 lenalidomide	NR (16.92 至 NR)	23.49 (23.49 至 NR)	NR
lenalidomide 治療失敗*	NR	NR	0.54 (0.25 至 1.20)
未曾接受 PI*	26.7	18.6	0.53 (0.30 至 0.95)
未曾接受 bortezomib*	NR	NR	0.56 (0.27 至 1.15)
曾接受 PI	NR (NR 至 NR)	24.97 (21.22 至 NR)	NR
IMiD 治療失敗	21.39 (20.44 至 NR)	24.84 (23.49 至 NR)	NR
幹細胞移植	NR (NR 至 NR)	24.84 (21.22 至 NR)	NR
未接受幹細胞移植	NR (21.39 至 NR)	24.97 (23.49 至 NR)	NR
ORR 至 % (95% CI)			
ITT 族群	76.4 (69.8 至 82.2)	62.3 (55.3 至 68.9)	1.96 (1.3 至 3.1)
曾接受 1 線治療	80.8 (71.7 至 88.0)	65.7 (55.4 至 74.9)	2.20 (1.15 至 4.22)
曾接受 2 至 3 線	71.9 (61.8 至 80.6)	59.3 (49.4 至 68.6)	1.76 (0.98 至 3.16)
未曾接受 lenalidomide	82.2 (74.1 至 88.6)	67.7 (58.9 至 75.6)	2.20 (1.21 至 4.00)
曾接受 lenalidomide	67.5 (55.9 至 77.8)	53.2 (41.5 至 64.7)	1.83 (0.95 至 3.51)
未曾接受 PI	74.5 (59.7 至 86.1)	70.8 (55.9 至 83.0)	1.20 (0.49 至 2.97)
曾接受 PI	77.0 (69.4 至 83.5)	59.7 (51.7 至 67.4)	2.26 (1.37 至 3.71)
IMiD 治療失敗	68.9 (57.1 至 79.2)	55.8 (44.7 至 66.5)	1.76 (0.92 至 3.37)
幹細胞移植	81.6 (71.0 至 89.5)	60.3 (47.2 至 72.4)	2.91 (1.35 至 6.29)

資料截止日	截至 2020 年 2 月 18 日 (標示*為截至 2021 年 2 月)		
相對療效結果	XVd 組	Vd 組	HR/OR (95% CI)
未接受幹細胞移植	73.1 (64.2 至 80.8)	63.2 (54.8 至 71.1)	1.58 (0.93 至 2.69)
≥VGPR 至% (95% CI)			
ITT 族群	44.6 (37.5 至 51.9)	32.4 (26.0 至 39.2)	1.66 (1.1 至 2.5)
曾接受 1 線治療	52.5 (42.2 至 62.7)	29.3 (20.6 至 39.3)	2.67 (1.49 至 4.80)
曾接受 2 至 3 線	36.5 (26.9 至 46.9)	35.2 (26.2 至 45.0)	1.06 (0.60 至 1.88)
未曾接受 lenalidomide	50.0 (40.7 至 59.3)	35.4 (27.2 至 44.2)	1.83 (1.10 至 3.04)
曾接受 lenalidomide	36.4 (25.7 至 48.1)	27.3 (17.7 至 38.6)	1.52 (0.77 至 3.02)
未曾接受 PI	53.2 (38.1 至 67.9)	41.7 (27.6 至 56.8)	1.59 (0.71 至 3.58)
曾接受 PI	41.9 (33.8 至 50.3)	29.6 (22.6 至 37.3)	1.72 (1.07 至 2.75)
IMiD 治療失敗	43.2 (31.8 至 55.3)	31.4 (21.8 至 42.3)	1.66 (0.87 至 3.18)
幹細胞移植	46.1 (34.5 至 57.9)	33.3 (22.0 至 46.3)	1.71 (0.86 至 3.41)
未接受幹細胞移植	43.7 (34.6 至 53.1)	31.9 (24.4 至 40.2)	1.65 (1.00 至 2.74)

粗體字表示兩組之間具有統計上顯著差異。

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval); HR=風險比(hazard ratio); IMiD=免疫調節劑(immunomodulatory imide drug); ITT=治療意向族群(intention to treat); NR=未到達(not reached); ORR=整體反應率(overall response rate); OR=勝算比(odds ratio); OS=整體存活(overall survival); PI=蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor); PFS=無惡化存活期(progression-free survival); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd=合併 bortezomib, dexamethasone; VGPR=很好的部分反應(very good partial response)

(iii) 針對試驗期間曾經降低劑量之次族群分析結果[34, 51]

針對 Boston 試驗期間曾經降低劑量之次族群分析[34, 51]，作者結論為，分析結果顯示適當降低劑量與療效、降低不良事件發生率和改善生活品質有關。本報告經檢視後，認為降低 selinexor 劑量改善療效的宣稱可能與使用試驗藥品治療的持續時間延長有關；然而，受限於已公開的資訊有限，結果應謹慎解釋。

表十、針對試驗期間 XVd 組曾經降低劑量之次族群分析主要結果[34, 51]

療效指標	曾經降低劑量者(N = 126)	未曾降低劑量者(N = 69)
試驗藥品治療持續時間中位數,周	34.5	20.0
PFS 追蹤時間中位數,月	14.1	10.6
PFS 中位數,月(95% CI)	16.6 (12.9 至 NE)	9.2 (6.8 至 15.5)
ORR 至% (95% CI)	81.7 (73.9 至 88.1)	66.7 (54.3 至 77.6)
≥VGPR 至% (95% CI)	51.6 (42.5 至 60.6)	31.9 (21.2 至 44.2)
DOR 中位數,月(95% CI)	NR (13.8 至 NE)	12.0 (8.3 至 NE)
TTNT 中位數,月	22.6 (14.6 至 NE)	10.5 (6.3 至 18.2)

縮寫全稱：CI=信賴區間(confidence interval); DOR=反應持續時間(duration of response); NE=無法評估(not evaluable); NR=未到達(not reached); ORR=整體反應率(overall response rate); PFS=無惡化存活期(progression-free survival)

free survival); TTNT=至下一線治療的時間(time to next treatment); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; VGPR=很好的部分反應(very good partial response)

(d) 安全性分析結果[26]

完整的安全性結果資料擷取日為 2020 年 2 月 8 日。兩組間最常見的 3 至 4 級 TEAEs (在任一組發生率 $\geq 10\%$) 為血小板低下症、貧血、肺炎以及疲勞，而以上在 XVd 組別的發生率均高於 Vd 組；其中，發生 3 至 4 級的血小板低下症且與 3 級以上臨床有關的出血事件有：XVd 組 2 人 (1%) 流鼻血，1 人 (1%) 上部腸胃道出血以及 1 人 (1%) 腦出血，而 Vd 組則有 1 人發生流鼻血、1 人發生血尿。在 3 至 4 級的不良事件中，不到 10% 的病人發生噁心、腹瀉、體重下降、食慾不振、乏力、白內障、嘔吐與嗜中性白血球低下症，但發生率在 XVd 組皆高於 Vd 組，差異大於 4%。兩組間安全性比較結果如表十一。在各級別的周邊神經病變的發生率方面，XVd 組明顯低於 Vd 組 (62 [32%] vs. 96 [47%]; OR 0.52 [95% CI 0.34 至 0.79], $p=0.0010$)。

嚴重不良事件(serious adverse events, SAE)方面，在 XVd 組有 101 人 (52%)，Vd 組有 77 人 (38%)，其中，肺炎為最常見的 SAE (兩組皆為 12%)；不良事件導致死亡的發生率則兩組相當 (XVd 組 12 人 [6%] vs Vd 組 11 人 [5%])。另外，XVd 組在感染部分發生人數比例較 Vd 組高 (135 人 [69%] vs. 119 人 [58%])，進一步分析後，發現 XVd 組發生 1 至 2 級上呼吸道感染、鼻咽癌或尿道感染比例較高。在敗血症方面，XVd 組明顯較 Vd 組高 (4% vs. 1%)，而 XVd 組發生敗血症之 4 人受試者都在印度，且發生時間皆於進入研究早期。當排除印度受試者再分析敗血症發生情形時，兩組並未有明顯差異。

XVd 組有 41 (21%) 人病人及 Vd 組有 32 (16%) 人病人因為 TEAEs 而停止試驗治療；XVd 組停止試驗治療的中位數時間為 194 天 (IQR 100 至 332)，Vd 組則為 184 天 (106 至 276)。XVd 組停止試驗藥品最常見的原因為周邊神經病變 (5%)、疲倦 (4%)、噁心 (3%)、嘔吐 (2%)、喪失食慾 (2%)、血小板低下 (2%)；Vd 組則為周邊神經病變 (7%)。因不良事件而停止試驗治療之病人中，XVd 組有 19 人 (46%) 是大於 70 歲，而 Vd 組則是有 16 人 (50%)。

表十一、BOSTON 試驗安全性數據摘要[26]

事件	XVd 組 (N=195)		Vd 組 (N=204)*	
事件數(%)	任一等級 [†]	3 或 4 級	任一等級 [‡]	3 或 4 級
血小板低下症	117 (60%)	77 (39%)	55 (27%)	35 (17%)
貧血	71 (36%)	31 (16%)	47 (23%)	20 (10%)
嗜中性白血球低下症	29 (15%)	17 (9%)	12 (6%)	7 (3%)
疲倦	82 (42%)	26 (13%)	37 (18%)	2 (1%)
噁心	98 (50%)	15 (8%)	20 (10%)	0

腹瀉	63 (32%)	12 (6%)	51 (25%)	1 (<1%)
周邊神經病變 [§]	63 (32%)	9 (5%)	96 (47%)	18 (9%)
降低食慾	69 (35%)	7 (4%)	11 (5%)	0
體重減輕	51 (26%)	4 (2%)	25 (12%)	2 (1%)
乏力	48 (25%)	16 (8%)	27 (13%)	9 (4%)
肺炎	35 (18%)	24 (12%)	34 (17%)	21 (10%)
白內障	42 (22%)	17 (9%)	13 (6%)	3 (1%)
嘔吐	40 (21%)	8 (4%)	9 (4%)	0
支氣管炎	24 (12%)	3 (2%)	20 (10%)	1 (<1%)
上呼吸道感染	35 (18%)	5 (3%)	30 (15%)	1 (<1%)

* 有 3 位受試者沒有接受任何試驗藥品的治療，故被排除在安全性族群之外，未納入此分析。

† 包含 4 個等級 5 的事件：3 件(2%)肺炎以及 1 件(1%)支氣管炎。

‡ 包含 4 個等級 5 的事件：3 件(1%)肺炎以及 1 件(<1%)貧血。

§ 包含高級 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)術語“周邊神經病變(peripheral neuropathies, NEC)”。

(e) 病人通報結果 (PROs) [27, 36]

BOSTON 試驗針對病人生活品質評估採用歐洲癌症治療與研究組織 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 所發展的 30 項目癌症生活品質核心問卷^{bbb} (Quality of Life Questionnaire Core 30, QLQ-C30) 以及評估病人對化療引起的周邊神經病變 (Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy, CIPN) 相關症狀與功能限制的 EORTC QLQ-CIPN20^{ccc}問卷，評估結果如表十二。整體而言，XVd 組相較於 Vd 組有更少的知覺及疼痛相關的症狀，但卻有可能會惡化自律神經、角色功能及整體健康狀態。

表十二、從基期至第 106 天之病人通報結果[27, 36]

評估構面	XVd 組(N=191)	Vd 組(N=197)	兩組差值(95% CI)	p 值
	最小平方調整平均變化(SE)			
QLQ-CIPN20				
感覺	1.59 (1.312)	6.93 (1.265)	−5.34 (−8.39 至 −2.29)	<0.001
運動	3.07 (1.247)	4.88 (1.203)	−1.81 (−4.72 至 1.10)	0.223
自律神經	12.39 (1.815)	7.40 (1.746)	4.99 (0.73 至 9.25)	0.022
QLQ-C30				

^{bbb} QLQ-C30 問卷包含五種功能面向：生理功能 (physical function)、角色功能 (role function)、情緒功能、社會功能、認知功能；疲勞、噁心嘔吐、整體生活品質三項症狀構面；以及評估其他症狀之單一症狀、單一題目構面。解釋時會將各構面轉換為 0 至 100 分，整體健康狀態及功能與生活品質是分數愈高愈好，症狀與單項症狀題目則是愈高分症狀愈嚴重。

^{ccc} QLQ-CIPN20 特別針對化療引起之周邊神經病變症狀與功能，分為知覺 (sensory, 9 題)、運動 (motor, 8 題)、自律神經 (autonomic, 3 題) 三構面；每題分數介於 1 至 4 分，分數愈高表示影響愈嚴重。

疼痛	-4.40 (1.994)	2.18 (1.928)	-6.58 (-11.36 至 -1.80)	0.007
生理功能	-3.37 (1.671)	-5.59 (1.612)	2.22 (-1.66 至 6.11)	0.262
角色功能	-9.03 (2.284)	-7.09 (2.213)	-1.93 (-7.38 至 3.52)	0.487
整體健康狀態	-3.45 (1.614)	-3.13 (1.544)	-0.32 (-4.15 至 3.50)	0.868

第 106 天為兩組共同擁有的訪視時間(XVd 組的 cycle 4 與 Vd 組的 cycle 6)。統計方式使用重複測量混合模型 (mixed effects repeat measure models)。

縮寫全稱：CIPN=化療引起的周邊神經病變(chemotherapy induced peripheral neuropathy); QLQ-C30=30 項目癌症生活品質核心問卷(Quality of Life Questionnaire Core 30); SE=標準誤差(standard error); XVd=合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone; Vd=合併 bortezomib, dexamethasone

B. 系統性文獻回顧暨網絡統合分析[17-19, 52]

(a) Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (Dolph et. al.) [17]

I. 研究設計

此文獻以貝式網絡統合分析，Vd 作為共同對照組 (unanchor)，將已接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤病人分為接受第 2 線治療及第 3 線以上治療之次族群，並納入 1 篇回溯性配對病例對照研究，以評估 XVd 與其他療法的在第 2 線治療及第 3 線以上治療次族群的相對療效 (PFS、OS 及 ORR)，以 SUCRA 值 (surface under the cumulative ranking curve) 排名。本研究作者未說明研究出資者，但作者單位為 Karyopharm Therapeutics。

II. 研究結果

本報告僅擷取本案目標臨床地位(第 3 線以上治療)之相對療效結果，其中，PFS 共納入 24 項研究探討；OS 共納入 22 項研究；ORR 共納入 27 項研究。在第 3 線以上治療，XVd 與 Vd 相比的 PFS 估計值 (HR 0.74; 95% CI 0.50 至 1.08) 在 24 個治療組合中排名第 12，前 11 名^{ddd}與 XVd 相比無統計上顯著差異；XVd 的 OS 估計值 (HR 0.95; 95% CI 0.56 至 1.60) 在 22 個治療組合中排名第 11，前 10 名^{eee}亦與 XVd 相比無統計上顯著差異；XVd 的 ORR 估計值 (RR 1.15; 95% CI 1.00 至 1.70) 在 25 個治療組合中排名第 8，前 7 名^{fff}與 XVd 相比無統計上顯著差異。

此研究有諸多研究限制，例如：個別比較組合間研究數量有限，且一些試驗納入的樣本數過少、BOSTON 試驗的 OS 資料未成熟，研究間異質性的問題，皆有可能造成網絡統合分析的不確定性；此外，此作者並未報告納入研究偏誤風險

^{ddd} PFS 前 11 名依序為 DKd、DRd、FVd、DVd、VenVd、**Kd**、**NRd**、PVd、EPd、EVd、ERd。

^{eee} OS 前 10 名依序為 DVd、**NRd**、DKd、ERd、KRd、EPd、**Kd**、SPd、Rd、合併 vorinostat, bortezomib。

^{fff} ORR 前 7 名依序為 PVd、DVd、DKd、DRd、VenVd、PVd、**Kd**。

評估情形，亦未報告此研究贊助情形及利益衝突。本報告認為，此研究可提供 XVd 在先前已接受治療的多發性骨髓瘤之臨床地位提供部分參考。

- (b) Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis (Arcuri et. al.) [18]

I. 研究設計

此文獻納入過去曾接受過治療，後續治療以 lenalidomide 或 bortezomib（單獨治療或合併類固醇）作為對照組之第III期試驗共 18 項。該研究事先假設 lenalidomide 與 bortezomib 之療效相當，作為整個網絡統合分析的共同對照組，其中，6 項試驗以 lenalidomide 作為對照組；9 項以 bortezomib 作為對照組。藥品之間以 P-score^{ggg} 排名，作者聲明此研究無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

II. 研究結果

此文獻在 PFS 結果方面，daratumumab 三合一療法具有最好的療效，selinexor 在 15 種療法當中 P-score 排名第 9；OS 的結果則顯示 isatuximab、daratumumab 及 liposomal doxorubicin 的表現較好，其次為 carfilzomib、elotuzumab 和高劑量的化療，elinexor 在 15 種療法當中 P-score 排名第 8。

此研究納入之試驗線別各有不同、亦不清楚納入研究資料成熟程度，特別是 OS；其次，作者將 lenalidomide 為基礎療法與 bortezomib 為基礎療法視為相同療法，作為各研究間共同對照組，為須特別留意之假設；第三，此間接比較亦未考量對照組在疾病惡化後轉換至治療組情形。本報告認為，此研究對於提供 XVd 在先前已接受治療的多發性骨髓瘤之臨床地位的參考價值有限。

- (c) Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens (Botta et. al.) [19]

I. 研究設計

此文獻納入曾經以 lenalidomide 治療，後續接受 7 種非 lenalidomide-based 治療（DKd、DVd、Kd、PVd、SKd、Vd、XVd）的 6 項第III期試驗，以評估治療之間的 PFS 表現。分析工具為統計軟體 R 及其套件 netmeta^{hhh}，以 P-score 排名。

^{ggg} P-score 代表一種療法優於其他療法的確定程度，範圍 0 到 1 分，分數越高表示療效優於其他的可能性越高，為 Frequentist Methods 排名治療的方式，類似採貝氏方法評估的 SUCRA 值。

^{hhh} 該套件採用 Frequentist Lu and Ades model (Frequentist Methods)。

II. 研究結果

此文獻納入的病人約有 45% 為第 2 線治療（未報告治療線別分布），共 1,615 人；其中 984 人曾經 lenalidomide 治療失敗。分析結果顯示，曾經以 lenalidomide 治療者的 PFS 結果以 DKd、DVd 及 SKd 表現最佳，顯著優於 Kd、PVd、Vd，略優於 XVd（未達統計顯著）；於 lenalidomide 治療失敗者亦顯示相同的趨勢。

此研究納入之試驗線別各有不同，且未說明系統性文獻回顧過程與研究納入排除之方法，也沒有對異質性進行不論是統計上或描述上的呈現，亦未報告此研究贊助情形（僅提及未有利益衝突）。本報告認為，此研究對於提供 XVd 在先前已接受治療的多發性骨髓瘤之臨床地位的參考價值有限。

(d) Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis[52]

I. 研究設計

此文獻納入治療復發型多發性骨髓瘤的新療法（含 lenalidomide、pomalidomide、carfilzomib、ixazomib、vorinostat、panobinostat、elotuzumab、daratumumab、isatuximab、selinexor 及 venetoclax 成分）進行比較，共納入 22 項第 II/III 期試驗共 13 類ⁱⁱⁱ療法，以評估治療之間的 ORR 表現，並以 SUCRA 值排名。作者聲明此研究無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

II. 研究結果

分析結果顯示，daratumumab-和 isatuximab-based 三合一療法於 ORR 表現最優，隨後依序為 carfilzomib、elotuzumab、venetoclax、selinexor、ixazomib、vorinostat、pomalidomide、panobinostat、lenalidomide。

此研究納入之試驗線別各有不同，作者把藥品分類，前提為同一大類的藥品療效相當，但並未呈現同一類療法的 ORR 分布情形，且僅呈現 ORR 表現。本報告認為，此研究對於提供 XVd 在先前已接受治療的多發性骨髓瘤之臨床地位的參考價值有限。

ⁱⁱⁱ 作者分類如後：(1) dexamethasone；(2) bortezomib：V(d)；(3) lenalidomide：Rd；(4) pomalidomide：P(V)d；(5) carfilzomib：K(R)d；(6) ixazomib：NRd；(7) vorinostat：合併 vorinostat, bortezomib；(8) panobinostat：FVd；(9) elotuzumab：ERd、EPd 及 EVd；(10) daratumumab：DVd、DKd、DRd 及 DPd；(11) isatuximab：SKd 及 SPd；(12) selinexor：XVd；(13) venetoclax：VenVd。

(二) 建議者提供之資料

建議者建議給付本案藥品組合 XVd 用於「先前已接受過至少 2 種療法的多發性骨髓瘤成年病人」，並提供全民健康保險給付申請公文一份以及附件共 61 項，其中與療效較為相關的資料包括 BOSTON 試驗療效及安全性分析結果[26]、病人通報結果[27]、9 篇次族群分析研究[27-31, 33, 34, 50, 51]，以及 2 篇網絡統合分析研究[17, 19]，前述資料中，與本案相關之文獻的相關重點皆已於前述，故此處不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議給付本案藥品 selinexor 於「與 bortezomib 及 dexamethasone 併用可用於治療先前已接受過至少 2 種療法的多發性骨髓瘤成年病人」，比主管機關許可適應症的適用族群更窄，且進一步限縮每位病人以 8 個療程為上限。針對本案目標族群，參考 NCCN^{jjj}及 ESMO^{kkk}治療指引，皆建議使用本案藥品組合作為「第 3 線以上且病人對 lenalidomide 治療失敗但對蛋白酶體抑制劑敏感 (sensitive)」的首選治療選擇之一。

針對本案藥品組合 XVd 之建議目標族群，假設病人尚未對前線藥品達健保給付之上限，則目前我國可選擇之第 3 線以上治療包含 K(c)d、P(c)d 及 NRd。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆已建議給付本案藥品組合合併 selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd) 作為多發性骨髓瘤成年病人的治療選擇，於後彙整各組織之給付決策重點。

1. CADTH 針對 2 線以上治療提出的相關參考品包括 DRd、DVd、K(c)d、KRd、P(V)d、V(c)d、Rd；PBAC 則提出相關參考品如 ERd、K(R)d、Pd、PVd 和 Vd；NICE 針對第 2 線的參考品為 Kd、第 3 線則有 NRd、FVd。三國皆認為 BOSTON 試驗使用的對照品 Vd 並非合適的參考品；而間接比較 XVd 於相關參考品時，雖然治療之間在 PFS 及 OS 皆未有顯著差異，但分析結果具有高度不確定性。
2. 在給付條件方面，CADTH 建議限於先前至少接受過 1 種治療者，須達疾病穩定方能續用，且 XVd 的價格不應超過已給付的替代方案；PBAC 亦建議限於先前至少接受過 1 種治療者，在接受 selinexor 治療期間不得出現疾病惡化，且廠商需依特殊價格協議供貨；NICE 則建議 XVd 限用於僅接受過 1 線治療，且 daratumumab 和 lenalidomide 治療失敗，或病人先前僅接受過 2 線治療，且 lenalidomide 治療失敗，且廠商須依商業協議簽訂的折扣提供藥品。

^{jjj} 其他「曾接受 1 至 3 線治療且 lenalidomide 治療失敗」的首選治療包括 DVd、DKd、SKd、PVd，以及建議等級 KPd、EPd 等，詳見附錄五。

^{kkk} 其他建議用於「第 3 線以上且病人對 lenalidomide 治療失敗但對蛋白酶體抑制劑敏感」的治療包括的 DVd、DKd、SKd、SPd、VenVd，以及 DPd、EPd 等，詳見附錄六。

(三) 相對臨床療效與安全性

1. BOSTON 試驗

BOSTON 試驗納入接受過至少 1 至 3 線治療之 RRMM 病人，比較 XVd (195 人) 與 Vd (207 人) 的臨床效益。截至 2021 年 2 月之數據，針對主要療效指標 PFS，XVd 組的中位數時間為 13.2 個月，Vd 組為 9.5 個月，HR 為 0.71 (95% CI 0.54 至 0.93, $p=0.0064$)。針對次要療效指標 ORR，XVd 組亦顯著高於 Vd 組 (76.9% vs. 63.3%)，OR 為 1.94 (95% CI 1.25 至 3.03)；OS 結果方面，XVd 組略高於 Vd 組，OS 中位數分別為 36.7 個月及 32.7 個月，但不具統計學上的差異，且亦受後續治療影響。而針對本案目標族群，無論 PFS、OS、ORR 等療效指標，次族群分析結果皆與 ITT 族群相似，未觀察到明顯統計上差異。

安全性方面在兩組間最常見 ($\geq 10\%$) 的 3 至 4 級 TEAEs 為血小板低下症、貧血、肺炎以及疲勞，且 XVd 組別的發生率均高於 Vd 組。其他不良事件包含噁心、腹瀉、體重下降、食慾不振、乏力、白內障、嘔吐與嗜中性白血球低下症之發生率方面，XVd 組皆高於 Vd 組至少 4%。病人通報結果方面，XVd 組相較於 Vd 組有更少的知覺與疼痛相關的症狀，但卻會惡化自律神經、角色功能及整體健康狀態相關的症狀。

值得注意的是，由於 BOSTON 試驗納入的受試者中，僅有部分次族群符合本案建議目標族群，且對照組 Vd 並非我國現行健保給付第 3 線以上常用之標準治療，故以此作為本案療效參考品的相對療效證據之參考價值有限。

2. 網絡統合分析間接比較結果

Dolph et. al. 之研究採用 Vd 作為共同對照組，針對多發性骨髓瘤的第 2 線治療組合，或第 3 線以上的治療組合進行網絡統合分析。第 3 線以上的 PFS 和 OS 結果，XVd 與其他治療組合無顯著差異。然而，此研究具有諸多研究限制須注意，包含作者未報告各研究之偏誤風險、BOSTON 試驗 OS 資料尚未成熟等；但仍能為 XVd 在先前已接受治療的多發性骨髓瘤之臨床地位提供參考。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

1. 加拿大病友團體 (Myeloma Canada) 從 2021 年 1 月至 2022 年 1 月透過線上問卷的形式收集病友意見，病友認為控制與多發性骨髓瘤相關的感染、腎臟問題、活動能力和神經病變症狀極為重要。接受 Vd 治療的病人表示對疲倦、腹瀉和噁心感到“完全不能忍受”，可忍受的副作用包含血小板減少症和貧血。

對於新的治療，病友期望可以增加有效性、生活品質、治療的可及性、可控制的副作用（例如感染、嘔吐、疼痛等），以及可支持與溝通的照護團隊，另外，病友亦提及減少至醫療院所的次數可以提升生活品質。

2. PBAC 蒐集到的病友團體意見（Myeloma Australia、Leukaemia Foundation、Myeloma Australia's Medical and Scientific Advisory Group）表示，根據 BOSTON 臨床試驗，XVd 可提高治療反應及減少周邊神經病變的比例，對復發或難治性多發性骨髓瘤病人而言是個重要的替代治療選擇。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2022 年 8 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2021 年 7 月、2022 年 3 月、2022 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 5 月 15 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 5 月 15 日止查無公告之評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 2 項成本效益研究文獻。

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. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

CADTH 於 2022 年 8 月發布一份評估報告，專家審查委員會(pCODR expert review committee, pERC)建議有條件給付 selinexor 與 bortezomib,dexamethasone 併用(XVd)於曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。CADTH 認為 XVd 可延後疾病惡化，並提供口服的治療選擇，但因模型方法的選擇、缺少與大部分參考品的直接比較、疾病惡化後之後續治療的不確定性等限制，導致成本效益結果具有高度不確定性。根據 CADTH 重新分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，selinexor 需降價 93%才可使 XVd 具有成本效益。此外，由於並無充分證據指出 XVd 相較於其他已給付之治療組合可提供額外的臨床效益，故

XVd 的價格不應高於現行其他治療的成本。

廠商提交一份成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)，目標族群為曾接受過至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人，介入策略為 XVd，比較策略包括 Vd(合併 bortezomib, dexamethasone)、PVd (合併 pomalidomide, bortezomib, dexamethasone)、Kcd(合併 carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone)、Kd(合併 carfilzomib, dexamethasone)、Vcd(合併 cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone)、DVD (合併 daratumumab, bortezomib, dexamethasone)、DRd(合併 daratumumab, lenalidomide, dexamethasone)、Rd(合併 lenalidomide, dexamethasone)、KRd(合併 carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone)及標準治療(假設為前述治療組合之平均加權)。研究採用分割存活模型(partitioned survival model, PSM)，分析期間設定 20 年，以加拿大公共經費健康照護付費者(Canadian publicly funded health care payer)為評估觀點。模型中的主要參數來自 BOSTON 臨床試驗及網絡統合分析(network meta-analysis, NMA)。

CADTH 認為廠商提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- (1) 由於缺乏與大部分參考品的直接比較證據及廠商提供的 NMA 存在高度不確定性，XVd 在 PFS、OS 的相對療效具有高度不確定性。
- (2) XVd 相較於 Vd 是否可改善 OS 具有高度不確定性，雖然廠商模型預測 XVd 相較於 Vd 可增加 0.86 個生命年，但未能被 BOSTON 試驗結果所支持。另外的不確定性來自用於長期外推治療效果的參數外推曲線選擇。
- (3) 未將疾病惡化後之後續治療對健康結果(如 OS)的影響納入模型考量，此與臨床專家意見及提供予 CADTH 的證據不一致。
- (4) CADTH 諮詢的臨床專家指出廠商採用的後續治療與臨床實務不一致。
- (5) 模型將停止治療率與 PFS 分開模擬，亦即假設這些參數沒有關聯，但 XVd 應使用至疾病惡化或無法接受之毒性。CADTH 指出相較於其他治療，廠商在 XVd 採用較高的停藥率，代表 XVd 的耐受性或效果較差。
- (6) 臨床試驗中 XVd 相較於 Vd 在健康相關生活品質的相對效果具有不確定性。此外，廠商對有治療反應者給予額外的反應效益可能導致重複計算，因病人於無惡化狀態已設定較高的效用值。
- (7) 相對劑量強度(Relative Dose Intensity, RDI)被用於降低藥品成本，然而 RDI 與藥品成本的直接連結可能不成立，且用於產生 RDI 的方法也不適當，其忽略了接受較高劑量的病人。
- (8) 廠商在基礎分析納入的部分治療組合(如包含 lenalidomide 的 DRd、Rd、KRd)不太可能用於二線(含)以後之治療，而其他相關治療組合，如 SKd(合併 isatuximab, carfilzomib, dexamethasone)、SPd(合併 isatuximab, pomalidomide, dexamethasone)則未納入廠商的模型。
- (9) 廠商模型缺乏彈性而難以依曾接受的治療類型(如具 lenalidomide 抗性患者)、

次族群(如是否可接受移植)評估 XVd 的成本效益，由於各次族群在參考品及預後存在相當大的異質性，增加了分析不確定性且可能干擾 OS 的解讀。

由於 CADTH 無法校正部分限制，如缺乏穩健的比較數據、後續治療對 OS 影響的不確定性、XVd 在各次族群的成本效益，CADTH 僅能針對 XVd 相對於 Vd 的成本效益執行探索性的重新分析，如校正 bortezomib 價格、假設 XVd 與 Vd 的 OS 相同、採用 BOSTON 試驗的 PFS 估計、PFS 與 OS 採用其他參數分布(parametric distributions)、採用 BOSTON 試驗的健康狀態效用值、移除反應效益效用值、假設病人在所有藥品接受全劑量治療。CADTH 重新分析顯示 XVd 相較於 Vd 的遞增成本效益比值(Incremental cost effectiveness ratio, ICER)為 10,884,623 加幣/QALY gained，因前述限制，此結果只能視為探索性質。在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，selinexor 至少需降價 93%才可使 XVd 具成本效益。由於沒有證據可給予 XVd 相較於其他治療組合具有較高價格之正當性，為確保成本效益，XVd 價格不應高於現行治療多發性骨髓瘤之參考品的最低治療成本。

2. PBAC (澳洲)

PBAC分別於2021年7月、2022年3月、2022年11月召開會議。

(1) 2021年7月會議 [20]

PBAC不建議收載selinexor與**bortezomib, dexamethasone**併用 (XVd) 用於治療復發及/或頑固型多發性骨髓瘤，指出與**bortezomib, dexamethasone**併用(Xd，主要參考品)相比，XVd在部分病人可提供PFS效益，但OS尚未成熟且難以解讀；並認為經濟模型高估XVd相對於Xd的效益，導致低估ICER值。此外，PBAC認為XVd與**carfilzomib, dexamethasone**併用(Kd，次要參考品)之間接比較並未支持其不劣性，故XVd與Kd的最低成本分析(cost minimization analysis, CMA)不具參考價值。

(2) 2022年3月會議 [21]

PBAC仍不建議收載XVd用於治療復發及/或頑固型多發性骨髓瘤，指出廠商再次送件提供PFS的額外分析，但PBAC認為XVd與Kd的療效不劣性主張並未得到充分支持。PBAC亦指出OS數據仍不成熟且XVd與Xd相比時未呈現明顯效益；相反的，Kd相對於Xd之OS呈現明顯的改善。由於不劣性未被證明，PBAC認為XVd與Kd的CMA不具參考價值。

(3) 2022年11月會議 [22]

PBAC建議收載XVd用於曾接受過至少1種治療之復發及/或頑固型多發性骨

髓瘤病人，並指出多發性骨髓瘤為異質性疾病，臨床上需要多種治療方案，應讓醫師能夠根據臨床判斷，選擇以XVd或Xd作為二線以後的治療方案。雖然因各臨床試驗間的遞移性問題及間接估計值的信賴區間寬廣，XVd相較於Kd的不劣性具有不確定性，但由於進一步資料不太可能提高不劣性主張的確定性，且XVd將被用於較小的族群，故PBAC接受該不劣性主張。PBAC認為修正後的CMA足夠保守以處理XVd相較於Kd不劣性的不確定性，若selinexor支付價格以重新提交的CMA為基礎訂定，在納入carfilzomib的機密有效價格與調整carfilzomib每週使用次數計算權重後，XVd可被視為具有成本效益。

3. NICE（英國）[24]

NICE 於 2024 年 5 月公告一份評估報告，在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下，建議收載 XVd 作為以下多發性骨髓瘤成人之治療：

- 之前僅接受過一線治療，且同時對 daratumumab 及 lenalidomide 具有抗性，或
- 之前僅接受過二線治療，且對 lenalidomide 具有抗性。

針對同時對 daratumumab 及 lenalidomide 具有抗性者，Kd 是 XVd 在第二線治療的參考品。而在第三線治療，對 lenalidomide 仍敏感者，NRd 為偏好之治療；對 lenalidomide 具有抗性者，FVd 為治療選擇。XVd 於臨床試驗中僅與 Vd 進行直接比較，然而 Vd 並非第二、三線的治療選項，又試驗顯示 XVd 僅在第二線的 PFS 優於 Vd，並未於第三線觀察到；且不論在第二、三線，XVd 相較於 Vd 並未增加 OS。另外，XVd 在第二線與 Kd 相比、在第三線與 NRd 或 FVd 相比，均只有間接比較，其顯示這些治療在 PFS 與 OS 並無統計上顯著差異，然而此結果具有高度不確定性。成本效益方面，在第二線與 Kd 相比、在第三線與 FVd 相比，XVd 之成本效益估計落在 NICE 認為於英國國民健康服務(National Health Service, NHS)資源使用下可接受範圍內，故建議收載；而在第三線與 NRd 相比，XVd 之成本效益估計超過 NICE 認為在 NHS 資源使用下可接受的範圍，故未建議收載。

廠商提供之經濟模型採用 PSM，共三個健康狀態：無疾病惡化(包括接受及未接受治療)、疾病惡化、死亡；在各健康狀態的機率是以外推之 PFS、OS、接受治療時間(time on treatment)曲線計算。病人在模型中的起始狀態為無疾病惡化且接受第二或三線治療，評估期間為 35 年，循環週期為 1 週。針對廠商提供之模型，委員會對部分設定提出意見。首先，由於違反比例風險假設(proportional hazard assumption)，委員會認為 PFS、OS、接受治療時間應獨立進行外推(independently fitted model)。而針對參考品之 PFS 及 OS 外推，廠商以 XVd 曲線為基礎並參考間接比較進行估計，但委員會認為以 Vd 曲線為基礎更合適。第二，廠商設定各治療具有不同的 OS，但委員會認為在第二、三線治療，並未有證據顯示 XVd 相對於其他參考品具有 OS 效益，故認為各治療具有相同 OS 之假設更

合適。第三，廠商參考 BOSTON 試驗之後續治療進行加權平均，再以 NHS 給付之治療進行校正，以計算後續治療成本；經過外部評估小組(external assessment group, EAG)之模擬、參考臨床專家意見與會議討論，委員會認為不同治療間的後續治療成本設定相同是合適的假設。第四，廠商使用累積不良事件率估計每週不良事件發生率，並隨著時間假設固定的發生率，然而此設定有利於 PFS 較短的治療，如 selinexor，故委員會認為以第 1 週期發生一次性不良事件進行模擬最為合適。最後，廠商採用 BOSTON 試驗數據並轉換成各健康狀態之效用值，並假設不會因為不同治療組合、治療線別、不良事件數據而有差異，EAG 同樣參考 BOSTON 試驗數據但將不同治療線別視為共變項，依治療線別模擬健康狀態之效用值，委員會認為 EAG 的設定較為合適。

委員會經評估認為可接受之 ICER 值為 20,000 英鎊/QALY gained，EAG 執行的基礎分析顯示在第二線與 Kd 相比、在第三線與 FVd 相比，XVd 有較低的成本與 QALY(每失去 1 個 QALY，節省超過 30,000 英鎊)，但在第三線與 NRd 相比，XVd 是具有劣勢的選擇(QALY 較低且成本較高)。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2024 年 5 月 15 日止，查無相關之醫療科技評估報告公告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	multiple myeloma
Intervention	selinexor
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis,

	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies
--	---

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 4 月 25 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄九。

(2) 搜尋結果

本報告獲得 2 篇文獻，相關內容摘要如下。

Dolph 等人[55]於 2021 年發表一項 XVd 用於曾接受過治療之多發性骨髓瘤病人的成本效益研究。以美國商業支付者為評估觀點，介入策略為 XVd，比較策略為 Vd，模型採用 PSM，健康狀態包括無疾病惡化且接受治療、無疾病惡化且未接受治療、惡化後、死亡，評估期間為終生，週期為 1 週，成本及效果以每年 3%折現。療效參數包括 PFS 及 OS，來自 BOSTON 臨床試驗，成本納入藥費、給藥費用、不良事件處理費用、常規醫療費用、臨終相關費用等；效用值來自 BOSTON 臨床試驗與已發表文獻。研究結果顯示 XVd 相較於 Vd 的 ICER 為 475,430 美元/QALY gained。單因子敏感度分析顯示對折現率與效用值的變化較敏感，ICER 值介於 396,551 至 556,825 美元/QALY gained；而根據機率性敏感度分析，50%成本效益機率中點接近 470,000 美元/QALY gained，敏感度分析結果之差異不大，故支持研究結果的穩健性。此外，探索性分析顯示 XVd 相較於 Rd、PVd、以及 KPd 具有較高的 QALY 與較低的成本，相比之下為具有優勢的新口服治療選擇。

Patel 等人[56]於 2021 年發表一項 XVd 用於曾接受一線治療之多發性骨髓瘤病人的成本效益研究。以美國支付者為評估觀點，介入策略為 XVd，比較策略為 Vd，採用馬可夫模型，健康狀態包括接受 XVd 或 Vd 治療、接受 DKd 治療、接受 Pd 治療、最佳支持性療法、死亡，評估期間為終生，週期為 1 個月，成本及效果以每年 3%折現。療效參數取自各藥品之臨床試驗數據，成本則納入藥費、給藥費用、不良事件處理費用、常規醫療費用、臨終相關費用等；效用值來自已發表文獻。研究結果顯示 XVd 相較於 Vd 的 ICER 值為 487,361 美元/QALY gained，在願付閾值為 150,000 美元/QALY gained 下，XVd 相較於 Vd 不太可能具有成本效益。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 2 篇成本效益研究文獻，均已納入上述電子資料庫搜尋的文章中，故不再重複描述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

2021 年之癌症登記年報顯示我國多發性骨髓瘤(漿細胞瘤，ICD-10：C90)新發人數為 765 人，年齡標準化發生率男性為每 10 萬人口 2.09，女性為每 10 萬人口 1.46。2021 年死因為漿細胞瘤者共計 462 人，年齡標準化死亡率為男性每 10 萬人口 1.18，女性每 10 萬人口 0.82 (使用 2000 年世界標準化人口為標準人口)。2021 年新發病人之首次療程中，77.65%接受標靶治療、72.81%接受免疫治療、34.12%接受化學治療、15.69%接受骨髓/幹細胞移植，僅 7.84%初診斷病人未申報治療紀錄[9]。

(二) 核價參考品之建議

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

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為「L01XX66」[11]，屬「L01XX：Other antineoplastic agents」。同屬此分類的藥品成分共 37 項，其中未有於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[12]，設定「多發性骨髓瘤、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的成分有 doxorubicin、thalidomide、melphalan、cyclophosphamide、busulfan、lenalidomide、bortezomib、pomalidomide、carfilzomib、ixazomib、elotuzumab、daratumumab、isatuximab、teclistamab、talquetamab 等 15 種。而就本次建議給付適應症，若本品作為第三線(含)以上治療，目前健保具有相近給付條件(第九節抗腫瘤藥物)之藥品成分為 carfilzomib、pomalidomide、ixazomib，給付之藥品組合為 Kd、Pd、NRd。此外，在臨床實證方面，XVd 與 Vd 有進行直接(head-to-head)比較之 BOSTON 臨床試驗[26]。

參考我國多發性骨髓瘤之藥品健保給付規定及本品之建議給付條件，XVd 作為三線以上之治療，具有相近治療地位之藥品組合為 Kd、Pd、NRd，故建議以 carfilzomib、pomalidomide、ixazomib 作為核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

依建議者提供之財務影響分析，若將本品以藥品組合 XVd 給付於治療多發性骨髓瘤，預估未來五年(2025 年至 2029 年)本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年 2.47 億元，合計併用藥費後之 XVd 年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元；合計其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，對健保整體之財務影響約為第一年 0.24 億元至第五年 0.16 億元。此外，建議者另提供 MEA 保密還款方案，基於商業機密考量，本報告僅呈現還款前財務影響之評估。

(1) 臨床地位

建議者指出 XVd 將取代現行多發性骨髓瘤之第三、四線治療部分市場，主要被取代藥品為 Kd 及 Pd。

(2) 目標族群人數推估

建議者參考 2017 年至 2021 年癌症登記年報之漿細胞瘤新發人數，以複合成長率進行推估；並以 2021 年「未有首次治療申報紀錄」比率反推接受第一線治療比率為 92.2%，推估 2020 年至 2024 年接受第一線治療之多發性骨髓瘤人數約為第一年 690 人至第五年 780 人。建議者接著參考 Ninlaro[®] 醫療科技評估報告，假設一線治療後未達反應者在三年後進入二線的治療比率為 62%，預估 2023 年至 2027 年接受第二線治療的人數約為第一年 430 人至第五年 490 人。第二線治療後，建議者參考 Ninlaro[®]、Kyprolis[®] 醫療科技評估報告、專家意見，設定 70% 的病人會在兩年後惡化並接受第三線治療，預估 2025 年至 2029 年接受第三線治療的人數約為第一年 300 人至第五年 340 人。最後，建議者參考 Xpovio[®] 醫療科技評估報告，假設接受第三線治療者，有 40% 會於當年度進入第四線治療，預估未來五年(2025 年至 2029 年)接受第四線治療的人數約為第一年 120 人至第五年 140 人。合計第三線及第四線治療人數，建議者預估未來五年目標族群人數約為第一年 420 人至第五年 480 人。

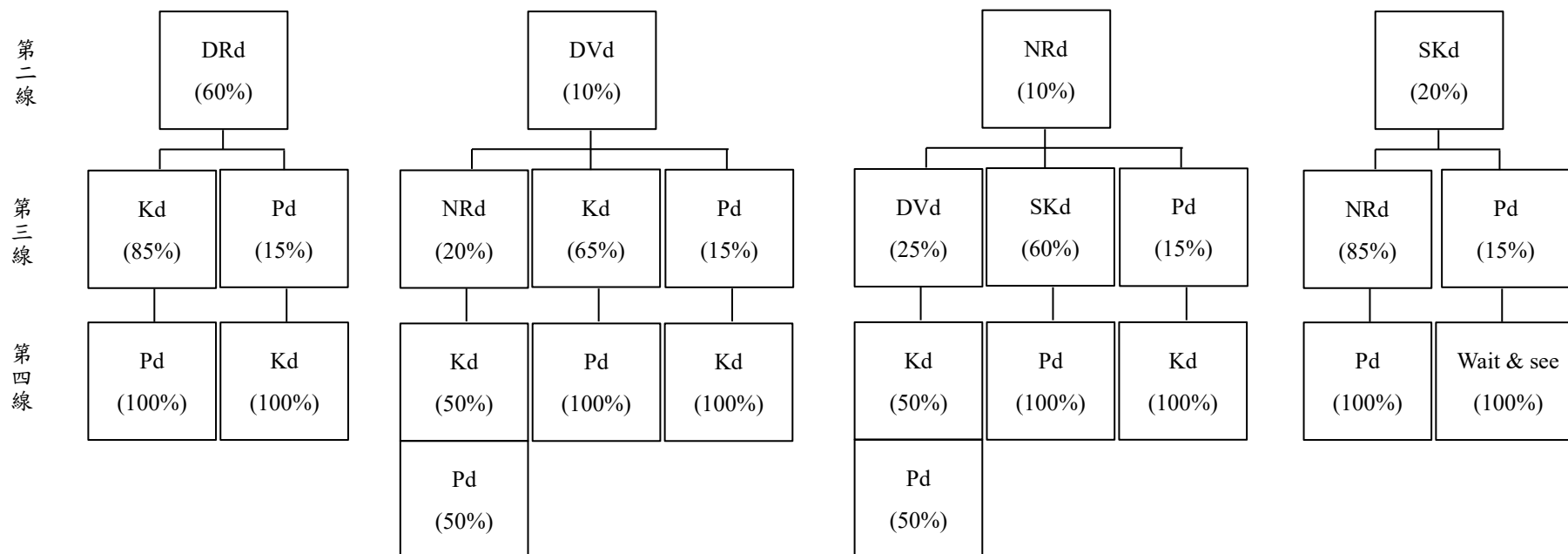
(3) 本品使用人數推估

參考建議給付條件，建議者設定 XVd 將使用於第三、四線治療，XVd 納入健保給付前後之各藥品組合市占率，參見圖二、圖三，以此預估未來五年 XVd 使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，說明如下。

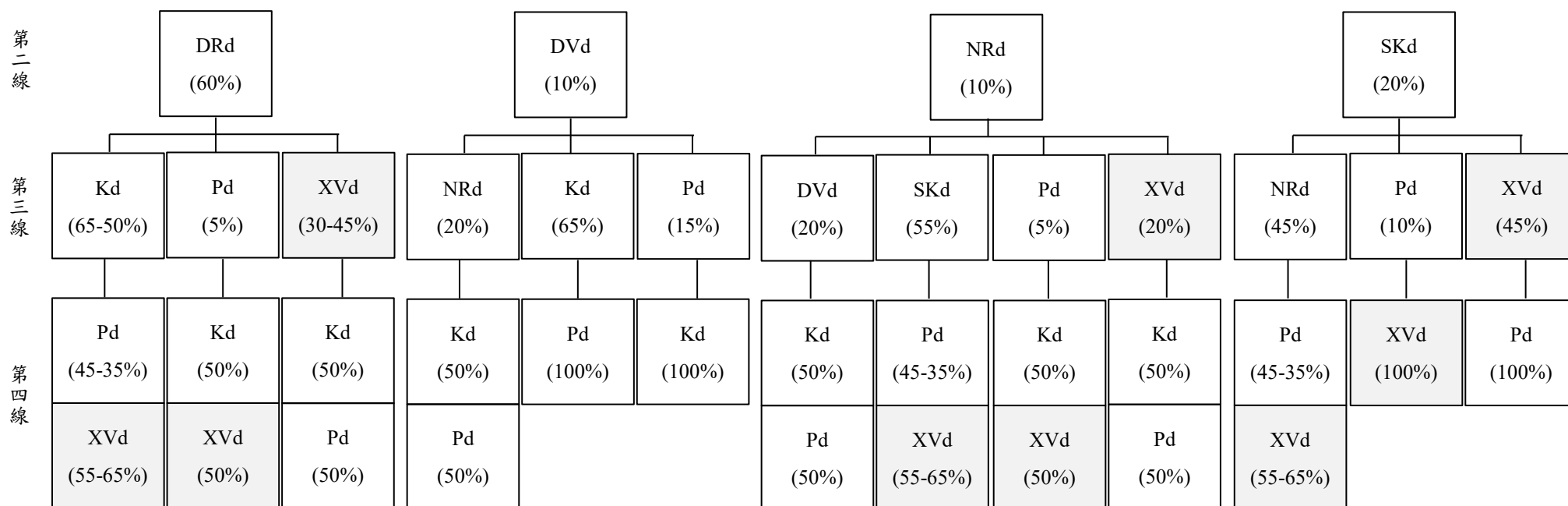
第三線治療部分，建議者設定第二線使用 DVd 者，第三線不會使用 XVd；而第二線使用 DRd、NRd、SKd 者，則 XVd 於第三線治療之未來五年市占率分別為 30%至 45%、20%至 20%、45%至 45%，參見圖三；以此預估未來五年第三

線使用 XVd 的人數約為第一年 70 人至第五年 130 人。

第四線治療部分，建議者設定第二線使用 DRd、NRd 且第三線使用 Pd 者，XVd 於第四線治療之未來五年市占率為 50%；若第二線使用 SKd 且第三線使用 NRd、第二線使用 DRd 且第三線使用 Kd、第二線使用 NRd 且第三線使用 SKd，則 XVd 於第四線治療之未來五年市占率為 55%至 65%；若病人於第二線使用 SKd 且第三線使用 Pd，則 XVd 於第四線治療之未來五年市占率為 100%，參見圖三；預估未來五年第四線使用 XVd 的人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。



圖二、建議者設定原情境(XVd 納入健保給付前)未來五年各藥品組合之治療線別與市占率



圖三、建議者設定新情境(XVd 納入健保給付後)未來五年各藥品組合之治療線別與市占率

(4) 原情境年度藥費推估

建議者將第二至四線治療納入評估，預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 24.60 億元至第五年 28.14 億元，說明如下。

- A. 第二線治療：建議者假設病人體重 60 kg，體表面積 1.6 m²，並依據各藥品仿單建議劑量、健保給付療程數上限、健保支付價，估計 DRd、DVd、NRd、SKd 之每人藥費分別約為 355 萬元、301 萬元、242 萬元、461 萬元。建議者指出依健保給付規定，NRd 在第二線僅能用於高風險細胞遺傳異常的病人，臨床上主要採用抗 CD38 單株抗體藥物，並以 DRd 治療為主，再參考 Sarclisa 醫療科技評估報告之 SKd 市占率假設，設定 DRd、DVd、NRd、SKd 市占率分別為 60%、10%、10%、20%，預估未來五年第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 16.29 億元至第五年 18.69 億元。
- B. 第三線治療：建議者指出考慮健保給付療程數上限、臨床常處方的治療組合、藥品作用機轉等因素，設定第二線使用 DRd 者，第三線治療之 Kd、Pd 市占率分別為 85%、15%；第二線使用 DVd 者，第三線治療之 NRd、Kd、Pd 市占率分別為 20%、65%、15%；第二線使用 NRd 者，第三線治療之 DVd、SKd、Pd 市占率分別為 25%、60%、15%；第二線使用 SKd 者，第三線治療之 NRd、Pd 市占率分別為 85%、15%，參見圖二。按各藥品仿單建議劑量、健保給付療程數上限、健保支付價，估計 DVd、NRd、SKd 之每人藥費如前所述，而 Kd、Pd 之每人藥費分別約為 229 萬元、109 萬元，預估未來五年第三線治療之原情境年度藥費約為第一年 6.75 億元至第五年 7.79 億元。
- C. 第四線治療：建議者指出第四線治療會受到第二、三線的治療選擇所影響，相關治療組合與市占率參見圖二，以此預估未來五年第四線治療之原情境年度藥費約為第一年 1.56 億元至第五年 1.66 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

建議者預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年 2.47 億元，加上併用藥費之 XVd 藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元，合計其他藥品組合年度藥費後，新情境年度藥費約為第一年 24.84 億元至第五年 28.30 億元，說明如下。

- A. 第二線治療：由於 XVd 將使用於第三、四線治療，故第二線治療之新情境年度藥費同原情境，約為第一年 16.29 億元至第五年 18.69 億元。
- B. 第三線治療：建議者設定 XVd 納入健保給付後，第二線使用 DRd 者，未來五年第三線治療之 XVd、Kd、Pd 市占率分別為 30%至 45%、65%至 50%、

5%至 5%；第二線使用 DVd 者，第三線治療之各藥品組合市占率同原情境；第二線接受 NRd 治療者，未來五年第三線治療之 XVd、DVd、SKd、Pd 市占率分別為 20%、20%、55%、5%；第二線使用 SKd 者，未來五年第三線治療之 XVd、NRd、Pd 市占率分別為 45%、45%、10%，參見圖三。建議者依據仿單建議劑量、建議給付療程上限、本品建議價，推估本品年度藥費約為第一年 0.97 億元至第五年 1.83 億元；合計併用藥費估計 XVd 每人藥費約為 183 萬元，預估 XVd 年度藥費約為第一年 1.26 億元至第五年 2.38 億元，合計其他藥品組合之年度藥費後，預估未來五年第三線治療之新情境年度藥費約為第一年 6.70 億元至第五年 7.47 億元。

- C. 第四線治療：第四線治療會受到第二、三線的治療選擇所影響，建議者設定之相關治療組合與市占率參見圖三，推估本品年度藥費約為第一年 0.49 億元至第五年 0.63 億元，XVd 年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 0.82 億元，合計其他藥品組合之年度藥費後，預估未來五年第四線治療之新情境年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.14 億元。

(6) 財務影響

建議者將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，建議者預估未來五年(2025 年至 2029 年)第三線治療的財務影響約為第一年節省 0.05 億元至第五年節省 0.32 億元，第四線治療的財務影響約為第一年增加 0.28 億元至第五年增加 0.48 億元，合計三、四線治療之財務影響約為第一年增加 0.24 億元至第五年增加 0.16 億元。

2. 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但藥費計算未採用最新健保支付價，以及 XVd 未來如何取代各藥品組合亦具有不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

(1) 臨床地位

建議者指出 XVd 將部份取代現行多發性骨髓瘤之第三、四線治療市場，主要被取代藥品為 Kd 及 Pd，本報告認為應屬合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者依據 2017 年至 2021 年癌症登記年報，以複合成長率預估多發性骨髓瘤新發人數，並以 2021 年「未有首次治療申報紀錄」病人百分比反推接受第一線治療人數；接著，設定接受第一線治療有 62%病人會於三年後惡化至第二線治

療，而接受第二線治療者有 70%於兩年後進入第三線治療，接受第三線治療者則有 40%會於當年度進入第四線治療。本報告參考本中心完成之 Xpovio 醫療科技評估報告，認為建議者上述設定尚可接受，合計第三線及第四線治療人數，預估未來五年(2025 年至 2029 年)目標族群人數約為第一年 420 人至第五年 480 人。

(3) 本品使用人數推估

本報告預估未來五年 XVd 使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，說明如後。

第三線治療部分，本報告認為建議者之 XVd 市占率假設在兩個情境具有不確定性。首先，建議者考量本品為新機轉藥物及少數病人無法耐受抗 CD38 單株抗體藥物，設定「第二線使用 NRd 者，XVd 於第三線會少部分取代 DVd、SKd」；其次，建議者指出 XVd 及 NRd 均為三種藥物治療組合，設定「第二線使用 SKd 者，XVd 於第三線治療會取代 NRd 之 50%市場」，參見圖二及圖三。本報告參考 PBAC、NICE 評估報告之參考品設定、經諮詢之臨床專家表示 XVd 較可能直接取代 Pd，認為建議者設定 DVd、SKd、NRd 在第三線會被 XVd 部分取代，有高估 XVd 市占率之可能。本報告考量後線藥品組合預期會受到前線藥品組合之影響，且 XVd 與其他藥品組合之未來使用情況亦有不確定性，使 XVd 市占率具有高度不確定性，故本報告暫依建議者設定之市占率，並後續執行敏感度分析，預估未來五年第三線接受 XVd 治療的人數約為第一年 70 人至第五年 130 人。

第四線治療部分，本報告認為建議者設定 XVd 部分取代 Kd、Pd 尚可接受，預估未來五年第四線接受 XVd 治療的人數約為第一年 40 人至第五年 50 人。

(4) 原情境年度藥費推估

本報告參考建議者之評估架構，將第二至四線治療納入評估，預估未來五年原情境年度藥費約為第一年 22.89 億元至第五年 26.13 億元，說明如下。

- A. 第二線治療：本報告認為建議者依據各藥品建議劑量與健保給付之療程數估計各藥品組合之療程劑量尚屬合理，然而，建議者引用之健保支付價並非現行最新價格，本報告更新健保支付價(2024 年 5 月 2 日查詢)估計 DRd、DVd、NRd、SKd 之每人藥費分別約為 328 萬元、275 萬元、225 萬元、407 萬元。針對市占率假設，本報告認為尚可接受，預估未來五年第二線治療之原情境年度藥費約為第一年 14.89 億元至第五年 17.08 億元。
- B. 第三線治療：本報告認為建議者設定之各藥品組合市占率尚可接受，僅更新健保支付價，估計 DVd、NRd、SKd 之每人藥費如前所述，而 Kd、Pd 之每人藥費分別約為 222 萬元、109 萬元，預估未來五年第三線治療之原情境年

度藥費約為第一年 6.46 億元至第五年 7.41 億元。

- C. 第四線治療：本報告認為建議者設定之各藥品組合市占率尚可接受，僅更新健保支付價，預估未來五年第四線治療之原情境年度藥費約為第一年 1.55 億元至第五年 1.64 億元。

(5) 新情境年度藥費推估

本報告預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年 2.47 億元，加上併用藥費之 XVd 藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元，合計其他藥品組合年度藥費後，新情境年度藥費約為第一年 23.17 億元至第五年 26.40 億元，說明如下。

- A. 第二線治療：由於 XVd 將使用於第三、四線治療，故第二線治療之新情境年度藥費同原情境，約為第一年 14.89 億元至第五年 17.08 億元。
- B. 第三線治療：參考建議者之設定，僅更新健保支付價，推估本品年度藥費約為第一年 0.97 億元至第五年 1.83 億元，XVd 年度藥費約為第一年 1.26 億元至第五年 2.38 億元，合計其他藥品組合之年度藥費後，預估未來五年第三線治療之新情境年度藥費約為第一年 6.45 億元至第五年 7.20 億元。
- C. 第四線治療：參考建議者之設定，僅更新健保支付價，推估本品年度藥費約為第一年 0.49 億元至第五年 0.63 億元，XVd 年度藥費約為第一年 0.64 億元至第五年 0.82 億元，合計其他藥品組合之年度藥費後，預估未來五年第四線治療之新情境年度藥費約為第一年 1.83 億元至第五年 2.12 億元。

(6) 財務影響

將新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，本報告預估未來五年(2025 年至 2029 年)第三線治療的財務影響約為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.21 億元，第四線治療的財務影響約為第一年增加 0.28 億元至第五年增加 0.48 億元，合計三、四線治療之財務影響約為第一年增加 0.27 億元至第五年增加 0.26 億元。

本報告與建議者之財務影響評估差異為各藥品之健保支付價，本報告更新健保支付價後，被取代藥費估計低於建議者之預估，財務影響較大。

(7) 敏感度分析

本報告認為未來 XVd 如何取代各藥品組合具有不確定性，故以以下兩個情境執行敏感度分析。

A. 情境一：僅取代 Kd、Pd

本報告以建議者設定之各藥品組合治療線別與市占率為基礎，假設 XVd 僅部分取代 Kd、Pd，第二線使用 DRd 或 DVd 者，第三線治療之市占率參考建議者之設定；第二線接受 NRd 治療者，第三線治療之 XVd、DVd、SKd、Pd 市占率分別為 7.5%、25%、60%、7.5%；第二線接受 SKd 治療者，第三線治療之 XVd、NRd、Pd 市占率分別為 7.5%、85%、7.5%，預估未來五年本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 150 人，本品年度藥費約為第一年 1.42 億元至第五年 2.14 億元，XVd 年度藥費約為第一年 1.85 億元至第五年 2.78 億元，合計其他藥品組合年度藥費計算新情境年度藥費，並扣除可取代之原情境年度藥費後，財務影響約為第一年 0.29 億元至第五年 0.46 億元。

B. 情境二：僅取代 Pd

本報告以情境一之市占率為基礎，進一步假設 XVd 僅部分取代 Pd，第二線使用 DRd 者，第三線治療之 XVd、Kd、Pd 市占率設定為 7.5%、85%、7.5%；第二線接受 DRd 或 NRd 治療、第三線治療接受 Pd 治療者，Kd 市占率為 100%，預估未來五年本品使用人數約為第一年 60 人至第五年 90 人，本品年度藥費約為第一年 0.85 億元至第五年 1.27 億元，XVd 年度藥費約為第一年 1.10 億元至第五年 1.65 億元，合計其他藥品組合年度藥費計算新情境年度藥費，並扣除可取代之原情境年度藥費後，財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.69 億元。

由敏感度分析可見未來 XVd 取代之藥品組合預期會對財務評估造成影響，主要原因為各藥品組合之療程費用差異，參考建議劑量與健保規定之療程數上限，本報告估計 XVd、DVd、SKd、NRd、Kd、Pd 之每人藥費分別約為 183 萬元、275 萬元、407 萬元、225 萬元、222 萬元、109 萬元，由於基礎分析設定 XVd 可部分取代 DVd、SKd、NRd，故取代藥費估計較高，財務影響較低；當敏感度分析設定 XVd 僅可取代 Kd、Pd，甚至僅能取代 Pd 時，財務影響即會提高。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH：pERC 建議有條件給付 XVd 於曾接受至少 1 種治療的多發性骨髓瘤成年病人。CADTH 認為 XVd 可延後疾病惡化，並提供口服的治療選擇，但因部分限制導致成本效益結果具有高度不確定性。根據 CADTH 之重新分析(探索性質)，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付閾值下，selinexor 需降價 93%才可使 XVd 具有成本效益。此外，由於缺乏充分證據指出 XVd 相較於其他已給付之治療組合可提供額外的臨床效益，故 XVd 的價格不應高於現行其他治療的成本。
2. 澳洲 PBAC：建議收載 XVd 用於曾接受至少 1 種治療之復發及/或頑固型多發性骨髓瘤病人，並指出多發性骨髓瘤在臨床上需要多種治療方案，應讓醫師根據臨床判斷，選擇以 Xd 或 XVd 作為二線以後的治療。PBAC 指出廠商修正後的 CMA 足夠保守以處理 XVd 相較於 Kd 不劣性的不確定性，若 selinexor 支付價格以重新提交的 CMA 為基礎訂定，在納入 carfilzomib 的機密有效價格與調整 carfilzomib 每週使用次數的計算權重後，XVd 可被視為具有成本效益。
3. 英國 NICE：在廠商依據商業協議(commercial arrangement)提供藥品下，建議收載 XVd 作為以下多發性骨髓瘤成人之治療：「之前僅接受過一線治療，且同時對 daratumumab 及 lenalidomide 具有抗性」，或「之前僅接受過二線治療，且對 lenalidomide 具有抗性」。NICE 指出在第二線與 Kd 相比、在第三線與 FVd 相比，XVd 之成本效益估計落在 NICE 認為於英國 NHS 資源使用下可接受的範圍內，故建議收載；而在第三線與 NRd 相比，XVd 之成本效益估計超過 NICE 認為在 NHS 資源使用下可接受的範圍，故未建議收載。

(二) 財務影響

1. 建議者本次申請本品之藥品組合 XVd 用於多發性骨髓瘤之治療，預估未來五年(2025 年至 2029 年)本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年 2.47 億元，合計併用藥品之 XVd 年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元；合計其他藥品組合年度藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，建議者預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.24 億元至第五年增加 0.16 億元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但藥費計算未採用最新健保支付價。本報告經校正相關參數重新估計後，預估未來五年本品使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，本品年度藥費約為第一年 1.47 億元至第五年

2.47 億元，XVd 年度藥費約為第一年 1.91 億元至第五年 3.21 億元，合計其他藥品組合藥費，再扣除可取代之原情境年度藥費後，本報告預估未來五年財務影響約為第一年增加 0.27 億元至第五年增加 0.26 億元。

3. 本報告認為未來 XVd 如何取代各藥品組合具有不確定性，故執行敏感度分析。本報告以建議者設定各藥品組合之治療線別與市占率為基礎，假設 XVd 僅部分取代 Kd、Pd，預估未來五年財務影響約為第一年 0.29 億元至第五年 0.46 億元。本報告進一步假設 XVd 僅部分取代 Pd 進行估計，預估未來五年財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.69 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者根據 2024 年 7 月份藥品專家諮詢會議之初核結果，更新本品建議支付價格及財務影響評估。本報告依建議者更新之本品建議支付價格，及依最新健保給付規定調整取代藥品治療組合，預估未來五年 XVd 使用人數約為第一年 100 人至第五年 180 人，XVd 年度藥費約為第一年 1.36 億元至第五年 2.29 億元，其中本品年度藥費約為第一年 0.92 億元至第五年 1.55 億元，合計其他藥品組合計算新情境之年度藥費，再扣除原情境之年度藥費後，推估對健保財務影響約為第一年節省 0.75 億元至第五年節省 1.24 億元。

參考資料

1. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2020.
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. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology* 2015; 33(26): 2863.
4. Multiple Myeloma (Version 3.2024). National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Published 2024. Accessed April 23, 2024.
5. Multiple Myeloma-Guidelines for Patients. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/myeloma-patient.pdf>. Published 2023. Accessed April 23, 2024.
6. 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.
7. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology* 2021; 22(3): e105-e118.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(3): 309-322.
9. 中華民國 110 年癌症登記報告 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=17639>. Published 2023. Accessed April 23, 2024.
10. 保必歐膜衣錠 20 毫克 [仿單電子檔]. 臺灣德琪醫藥股份有限公司. https://mcp.fda.gov.tw/insert/pdfcasefile/i_08d51b97-e060-4e9f-8a72-1372d01e6326. Published 2022. Accessed April 25, 2024.
11. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed April 25, 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 April 23, 2024.
13. 健保用藥品項網路查詢服務。<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>.
Published 2024. Accessed April 23, 2024.
14. 全民健康保險藥品給付規定（113.04.22 更新）。衛生福利部中央健康保險署。
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>.
Published 2024. Accessed April 23, 2024.
15. CADTH Reimbursement Recommendation - Selinexor (Xpovio). Canadian Agency for
Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0276%20Xpovio%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation_KT_KAS_KT_GP-meta.pdf. Published 2022.
Accessed May 3, 2024.
16. CADTH Provisional Funding Algorithms - Multiple Myeloma (MM). Canadian Agency
for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/PH0014%20Rapid%20Algorithm%20Report%20Multiple%20Myeloma.pdf>. Published 2022. Accessed May 3, 2024.
17. Dolph M, Tremblay G, Gilligan AM, Leong H. Network Meta-Analysis of Once
Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple
Myeloma. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2021; 8(2): 26-35.
18. Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the
bortezomib and lenalidomide era: A systematic review and network meta-analysis.
Annals of Hematology 2021; 100(3): 725-734.
19. Botta C, Martino EA, Conticello C, et al. Treatment of Lenalidomide Exposed or
Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing
Regimens. *Frontiers in Oncology* 2021; 11.
20. Public Summary Document - Selinexor (Xpovio®) - July 2021 PBAC Meeting [XVd].
Australian Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/selinexor-RRMM-psd-july-2021.pdf>. Published 2021. Accessed May 9, 2024.
21. Public Summary Document - Selinexor (Xpovio®) - March 2022 PBAC Meeting [XVd].
Australian Department of Health and Aged Care.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/selinexor-rr-mm-psd-march-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 9, 2024.

22. Public Summary Document - Selinexor (Xpovio[®]) - November 2022 PBAC Meeting [XVd]. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/selinexor-psd-11-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 9, 2024.
23. Public Summary Document - Selinexor (Xpovio[®]) - March 2022 PBAC Meeting [Xd]. Australian Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/selinexor-tcrpr-mm-pds-march-2022.pdf>. Published 2022. Accessed May 9, 2024.
24. Selinexor with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [TA974]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta974>. Published 2024. Accessed May 16, 2024.
25. Medicines advice - selinexor (Nexpovio) [SMC2674]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selinexor-nexpovio-full-smc2674/>. Published 2024. Accessed May 17, 2024.
26. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10262): 1563-1573.
27. Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, et al. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. *American Journal of Hematology* 2021; 96(10): E383-e386.
28. Auner HW, Gavriatopoulou M, Delimpasi S, et al. Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2021; 96(6): 708-718.
29. Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by cytogenetic risk. *American Journal of Hematology* 2021; 96(9): 1120-1130.
30. Delimpasi S, Mateos MV, Auner HW, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal

- impairment: subgroup analysis from the BOSTON study. *American Journal of Hematology* 2022; 97(3): E83-E86.
31. Mateos MV, Gavriatopoulou M, Facon T, et al. Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology* 2021; 14(1): 59.
 32. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et al. Impact of prior treatment on selinexor, bortezomib, dexamethasone outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up subgroup analysis of the BOSTON trial. *European Journal of Haematology* 2024.
 33. Schiller GJ, Lipe BC, Bahlis NJ, et al. Selinexor-Based Triplet Regimens in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibodies. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2023; 23(9): e286-e296.e284.
 34. Jagannath S, Delimpasi S, Grosicki S, et al. Association of Selinexor Dose Reductions With Clinical Outcomes in the BOSTON Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2023; 23(12): 917-923.e913.
 35. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Simonova M, et al. Weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone (SVd) versus twice weekly bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with multiple myeloma (MM) after one to three prior therapies: Initial results of the phase III BOSTON study. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15).
 36. Sanchez L, Leleu X, Beaumont J, et al. Peripheral Neuropathy Symptoms, Pain and Functioning in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone. *Blood* 2020; 136: 39-41.
 37. Auner HW, Gavriatopoulou M, Delimpasi S, et al. Once Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Age and Frailty Subgroup Analyses from the Phase 3 Boston Study. *Blood* 2020; 136: 17-18.
 38. Facon T, Auner HW, Gavriatopoulou M, et al. Survival among older patients with previously treated multiple myeloma treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone (XVd) in the BOSTON study. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
 39. Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Once Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: High-Risk Cytogenetic Risk Planned Subgroup Analyses from the Phase 3 Boston Study. *Blood* 2020; 136: 35-36.

40. Bahlis NJ, Richard S, White DJ, et al. Effects of Cytogenetic Risk on Outcomes in Multiple Myeloma Treated with Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone (XVd). *Blood* 2021; 138: 1634.
41. Walker C, Li S, Chai Y, et al. Effects of selinexor on previously treated multiple myeloma (mm) with ras-mutations. *Hemasphere* 2021; 5(SUPPL 2): 452.
42. Walker CJ, Li S, Chai Y, et al. Effects of weekly selinexor, bortezomib, dexamethasone (XVd) versus standard twice weekly bortezomib and dexamethasone (Vd) on RAS-mutated previously treated multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).
43. Benjamin R, Garg M, Basu S, et al. Outcomes of Patients (pts) with Previously Treated Multiple Myeloma (MM) from European Countries and the United Kingdom, Treated with Selinexor, Bortezomib and Dexamethasone (XVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd): a Post Hoc Analysis from the BOSTON Trial. *British Journal of Haematology* 2022; 197(SUPPL 1): 127-128.
44. Mateos M, Jagannath S, Delimpasi S, et al. Impact of Prior Therapies on the Safety and Efficacy of Once Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone Compared with Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from the Boston Study. *Blood* 2020; 136: 50-52.
45. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma (MM): updated results of BOSTON trial by prior therapies. *Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 176.
46. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, et al. Efficacy, survival and safety of selinexor, bortezomib and dexamethasone (SVd) in patients with lenalidomide refractory multiple myeloma: subgroup data from the BOSTON Trial. *Oncology Research and Treatment* 2023; 46: 235.
47. Mateos M, Gavriatopoulou M, Facon T, et al. Effect of Prior Treatment with Proteasome Inhibitors on the Efficacy and Safety of Once-Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone in Comparison with Twice-Weekly Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Subgroup Analysis from the Boston Study. *Blood* 2020; 136: 48-50.
48. Leleu X, Mateos MV, Jagannath S, et al. Effects of refractory status to lenalidomide on safety and efficacy of selinexor, bortezomib, and dexamethasone (XVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with previously treated multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 SUPPL).

49. Leleu X, Mateos MV, Jagannath S, et al. Efficacy and safety of selinexor, bortezomib, and dexamethasone based on refractory status to lenalidomide in patients with previously treated multiple myeloma: A post-hoc analysis of the boston study. *HemaSphere* 2021; 5(SUPPL 2): 456-457.
50. Mateos M-V, Engelhardt M, Leleu X, et al. P886: EFFICACY, SURVIVAL AND SAFETY OF SELINEXOR, BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (SVD) IN PATIENTS WITH LENALIDOMIDE-REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP DATA FROM THE BOSTON TRIAL. *HemaSphere* 2023; 7(S3): e1470834.
51. Jagannath S, Facon T, Badros AZ, et al. Clinical Outcomes in Patients (Pts) with Dose Reduction of Selinexor in Combination with Bortezomib, and Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma from the Boston Study. *Blood* 2021; 138: 3793.
52. Chen H, Chen H, Zhou Y, et al. Comparative efficacy of novel-drugs combined therapeutic regimens on relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Hematology* 2023; 28(1): 2225342.
53. Dolph M, Tremblay G, Gilligan A, Leong H. PCN28 Network Meta-Analysis (NMA) of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVD) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM). *Value in Health* 2021; 24: S23.
54. Kastritis E, Harvey R, Cranmer H, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: relative Efficacy for Patients Who Are Lenalidomide-Refractory. *Blood* 2023; 142: 7424.
55. Dolph M, Tremblay G, Leong H. Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (XVd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(11): 1309-1325.
56. Patel KK, Parker T, Di M, Bar N, Huntington SF, Giri S. Cost-effectiveness of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(11): 2777-2784.

附錄

附錄一、與本案相關的健保給付規定

9.14. Doxorubicin hydrochloride liposome injection(如 Lipo-Dox、Caelyx): (91/3/1、93/8/1、93/11/1、99/10/1)

限用於下列適應症:(99/10/1)

1. 用於治療曾接受第一線含 platinum 及 paclitaxel 化學治療而失敗者或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。(91/3/1)
2. 用於治療 CD4 數量低下 (<200 CD4 lymphocyte/mm³) 和粘膜、皮膚或內臟有病變的 AIDS related Kaposi's Sarcoma 的病人。(91/3/1)
3. 用於單一治療有心臟疾病風險考量之轉移性乳癌患者。(93/11/1)

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 ≥ 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 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 ≥ 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)

9.33. Thalidomide (如 Thado): (98/7/1)

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

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(略)。
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) 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 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 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 ≥ 0.5 g/dL。
 - II.Urine M-protein 需增加 ≥ 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 ≥ 2000 cells/ μ 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 ≥ 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。
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)

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 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 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 ≥ 0.5 g/dL。
- ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 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 ≥ 2000 cells/ μ 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 ≥ 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)

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(CrCl ≥ 50 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 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 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 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 ≥ 0.5 g/dL。

- ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 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 ≥ 2000 cells/ μ 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 ≥ 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)

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 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 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 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 ≥ 0.5 g/dL。
 - ii. Urine M-protein 需增加 ≥ 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 ≥ 2000 cells/ μL 。

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 ≥ 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)

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 ≥ 5 g/dL，血清 M 蛋白需增加 ≥ 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 ≥ 0.5 g/dL。

ii.Urine M-protein 需增加 ≥ 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 ≥ 2000 cells/ μL 。

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 $\geq 2\text{gm/dL}$ 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)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)
- 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 $\geq 5\text{ g/dL}$ ，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：
 - 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 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)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。

附錄二、IMWG 制定的診斷標準

多發性骨髓瘤定義：

單株性*骨髓漿細胞(clonal bone marrow plasma cells)≥10%，或檢體證實骨頭或髓外漿細胞瘤，以及下列任一項或多項骨髓瘤事件：

- 可歸因於潛在的漿細胞增殖性疾病的器官衰竭(end-organ damage)證據，特別是：
 1. 高血鈣：血鈣大於正常值之上限 1 mg/dL (>0.25 mmol/L)或絕對值>11 mg/dL (>2.75 mmol/L)
 2. 腎功能不全：肌酸酐清除濾<40 mL/min[†]或血清肌酸酐> 2 mg/dL (>177 μmol/L)
 3. 貧血：血色素低於正常值下限>20 g/L，或血色素值<100 g/L
 4. 骨頭病灶：X 光、電腦斷層或正子電腦斷層掃描出現≥1 個蝕骨性病灶[‡]
- 下列任一項或多項腫瘤相關生物指標
 1. 單株性骨髓漿細胞≥60%
 2. 涉及的(involved)游離型輕鏈與未涉及的游離型輕鏈的比值[§]≥100
 3. 核磁共振發現>1 局部病灶(大小須≥5 mm)

* 確認是否具有單株性，應透過流式細胞技術 (flow cytometry)、(immunohistochemistry) 或免疫螢光染色 (immunofluorescence) 顯示之 κ 輕鏈及 λ 輕鏈判定。

[†] 透過已驗證的公式測量或估計。

[‡] 或骨髓中的單株性漿細胞少於 10%，則需要有一處以上的骨頭病灶才能與孤立性漿細胞瘤區分。

[§] 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。涉及的游離輕鏈必須≥100 mg/L。

附錄三、IMWG 制定的多發性骨髓瘤國際分期系統及 NCCN 治療指引惡化或復發之高風險因子

分期	International Staging System (ISS)	2015 年修訂後的 Revised-ISS (R-ISS)
I	血清 β_2 微球蛋白 < 3.5 mg/L 及血清白蛋白 ≥ 3.5 g/dL	ISS 第 I 期，標準風險之細胞遺傳異常*且血清 LDH $\leq$ 正常值的上限
II	不屬於 ISS 第 I 期或第 III 期	不屬於 R-ISS 第 I 期或第 III 期
III	血清 β_2 微球蛋白 ≥ 5.5 mg/L	ISS 第 III 期，高風險細胞遺傳異常*或血清 LDH 大於正常值上限

* 分為高風險(high risk)及標準風險(standard risk)，測定方式為細胞間期螢光原位雜合技術(interphase fluorescence in situ hybridization, iFISH)。高風險細胞遺傳異常包括 del(17p)及/或 t(4;14)及/或 t(14;16)，如下表；標準風險則是指沒有高風險細胞遺傳異常。

LDH=乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)

多發性骨髓瘤惡化或復發的高風險因子(擷取自 NCCN 治療指引 2024 年第 3 版)

新診斷多發性骨髓瘤	復發性多發性骨髓瘤
- R-ISS 第 III 期 - 髓外疾病 - 循環漿細胞*(circulating plasma cells) - 細胞遺傳異常(cytogenetic abnormalities) ■ del(1p32) ■ t(4;14) ■ t(14;16) ■ t(14;20) ■ del(17p)/17 號染色體單體(monosomy 17)/ TP53 基因突變 ■ 1q21 增加(gain)/1q21 擴增† (amplification) ■ MYC 基因易位(translocation) - 高風險基因表達特徵	- 接受骨髓幹細胞移植和維持療法後 2 年內即復發。 - 接受非骨髓幹細胞移植療法後 18 個月內即復發。 - 後天性 1q 增加/擴增和/或 del(17p)/ TP53 基因突變。 - 復發時有髓外疾病。

* 定義為周邊血液循環中的漿細胞 $\geq 5\%$ 。

† 單獨出現 1q21 增加/擴增不被認為是惡化或復發的高風險因子。

1q21=1 號染色體長臂 q21 位置；del(1p32)= 1 號染色體短臂 p32 位置缺失；del(17p)=17 號染色體短臂缺失；t(4;14)=4 號染色體的一部分與 14 號染色體易位；t(14;16)=14 號染色體的一部分與 16 號染色體易位

附錄四、IMWG 制定的治療反應標準*

腫瘤反應類別	反應標準
嚴格的完全反應 (stringent complete response, sCR)	下欄的完全反應(CR)定義，再加上 • 正常的游離型輕鏈(FLC)比值[†]；和 • 以免疫組織化學染色(IHC)檢查骨髓檢體未有單株性漿細胞[‡](在≥100 個漿細胞之下，κ/λ 比值在 κ 和 λ 的病人分別為≤4:1 及≥1:2)
完全反應 ^a (complete response, CR)*	• 血清或尿液免疫固定電泳(IFE)陰性；和 • 軟組織漿細胞瘤(soft tissue plasmacytomas)消失；和 • 骨髓穿刺檢查(bone marrow aspirates)漿細胞<5%
很好的部分反應 (very good partial response, VGPR)*	• 血清或尿液 M 蛋白之 IFE 陽性，但蛋白質電泳陰性；或 • 血清 M 蛋白降低≥90%且 24 小時尿液 M 蛋白<100 mg
部分反應 (partial response, PR)	• 血清 M 蛋白降低≥50%，且 24 小時尿液 M 蛋白降低≥90% 或達到<200mg； • 若無法檢測血清及尿液 M 蛋白，需要涉及和未涉及[§]的 FLC 濃度相差≥50%，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≥30%之下，漿細胞需減少≥50%，以代替 M 蛋白之標準。 • 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≥50%。
最小反應(minimal response, MR)	• 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%。 • 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≥50%。
疾病穩定 (stable disease, SD)	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。 • 不符合 sCR、CR、VGPR、PR、MR 或疾病惡化的標準
疾病惡化 (progressive)	符合以下任一項或多項標準： • 在以下任一項標準中，從最低的反应值增加 25%：

^a 完全反應與病人的總體存活期 (overall survival) 之延長相關，且可能受傳統方式無法檢測的最小殘餘疾病 (minimal residual disease, MRD) 影響，因此 IMWG 於 2016 年發布的反應標準新增等位基因特異性寡核苷酸-定量聚合酶鏈反應 (allele-specific oligonucleotide-quantitative polymerase chain reaction, ASO-qPCR) 和次世代基因定序 (next-generation sequencing, NGS) 等更靈敏的方法來檢測 MRD。

腫瘤反應類別	反應標準
disease, PD)	- 血清 M 蛋白(增加的絕對值必須≥ 0.5 g/dL)；若最低的 M 蛋白≥ 5 g/dL，則血清 M 蛋白增加≥ 1 g/dL； - 尿液 M 蛋白(增加的絕對值必須≥ 200 mg/24 h)； - 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> 10 mg/dL)； - 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$\geq 10\%$，與基期狀態無關)； - 出現新病灶，> 1 個病灶的 SPD 最低值增加$\geq 50\%$，或先前短軸> 1 cm 的病灶之最長直徑增加$\geq 50\%$； - 若循環漿細胞(circulating plasma cells)為唯一的疾病測量標準，則需增加$\geq 50\%$ (每 μL 至少 200 個細胞)
臨床復發 (clinical relapse)	需滿足以下一項或多項標準： - 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[¶]。 - 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)； - 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≥ 1 cm)； - 高血鈣(> 11 mg/dL)； - 血紅素減少≥ 2 g/dL，與治療或其他非骨髓瘤相關病症無關； - 從治療開始血清肌酐酸(serum creatinine)升高≥ 2 mg/dL，並可歸因於骨髓瘤； - 血清 M 蛋白相關的血液高度黏稠症候群(hyperviscosity syndrome)

* 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。

‡ κ 輕鏈及 λ 輕鏈為抗體的 2 種輕鏈，可根據 κ/λ 比值定義單株漿細胞存在與否。 κ/λ 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 κ/λ 比值為 $> 4:1$ 或 $< 1:2$ 。

§ κ/λ FLC 比值 < 0.26 通常定義為 λ FLC； > 1.65 定義為 κ FLC。若 FLC 比值 > 1.65 ，則認為 κ 是涉及的游離型輕鏈(involved FLC)； λ 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。

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

附錄五、NCCN 治療指引(2024 年第 3 版)對於骨髓瘤的治療選擇建議(按照建議等級及字首排序)

治療選擇	適合造血幹細胞移植的病人	不適合造血幹細胞移植的病人
第 1 線治療(primary therapy)		
首選	• <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> [VRd] (category 1) • <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u>[‡] [KRd]	• <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> [VRd] (category 1) • <u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone</u> [DRd] (category 1)
其他推薦	• <u>daratumumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> [DVRd]	• <u>daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone</u> (category 1) • <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u>[‡] [KRd] • <u>daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone</u>
特定情形有效	• <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>[*] [Vcd] • <u>bortezomib, doxorubicin, dexamethasone</u> [Vad] • <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>^{*†‡} [Kcd] • <u>daratumumab, bortezomib, thalidomide, dexamethasone</u> [DVTd] • <u>daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> • <u>daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u>[‡] [DKRd] • <u>dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, bortezomib</u>[†] [VTd-pace] • <u>isatuximab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> [SRVd]	• <u>lenalidomide, 低劑量 dexamethasone</u> [Rd] (category 1) • <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>[*] [Vcd] • <u>bortezomib, dexamethasone</u> [Vd] • <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> [VRd-lite]於虛弱病人 • <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>^{†‡} [Kcd] • <u>lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u> [Rcd]
維持療法(maintenance therapy)		
首選	• <u>lenalidomide</u> (category 1)	• <u>lenalidomide</u> (category 1)
其他推薦	• <u>bortezomib</u>	• <u>bortezomib</u>
特定情形有效	• <u>bortezomib, lenalidomide</u> [Vd] • <u>carfilzomib, lenalidomide</u> [Kd] • <u>daratumumab ± lenalidomide</u> • <u>ixazomib</u> (category 2B)	• <u>bortezomib, lenalidomide</u> [Vd] • <u>ixazomib</u> (category 2B)

灰底字為我國未上市或未給付於本案相關適應症之藥品。建議等級 category 1 為基於高級別證據，介入是適當的；category 2A 為基於較低級別的證據，介入是適當的。

* 病人若急性腎功能不全或無法使用合併蛋白酶體抑制劑(PI), lenalidomide, dexamethasone 的首選治療，可在腎功能改善後改用 PI, lenalidomide, dexamethasone。

† 病人若腎功能不全和/或週邊神經病變的治療選擇。

‡ 特定病人可使用 ixazomib 替代 carfilzomib。

§ 一般保留用於侵襲性(aggressive)多發性骨髓瘤。

前線復發階段(曾接受 1 至 3 線治療)*		
治療選擇	bortezomib 治療失敗(bortezomib-refractory) [†]	lenalidomide 治療失敗(lenalidomide-refractory) [†]
首選	• <u>carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone</u> [KRd] (category 1) • <u>daratumumab, carfilzomib, dexamethasone</u> [DKd] (category 1) • <u>daratumumab, lenalidomide, dexamethasone</u> [DRd] (category 1) • <u>isatuximab, carfilzomib, dexamethasone</u> [SKd] (category 1) • <u>carfilzomib, pomalidomide, dexamethasone</u> [KPd] 接受過 1 線治療包含 lenalidomide 和一種蛋白酶體抑制劑(PI) ◇ <u>daratumumab, pomalidomide, dexamethasone</u> [DPd] (category 1) 接受過 2 線治療包含 lenalidomide 和一種 PI ◇ <u>isatuximab, pomalidomide, dexamethasone</u> [SPd] (category 1)	• <u>daratumumab, bortezomib, dexamethasone</u> [DVd] (category 1) • <u>daratumumab, carfilzomib, dexamethasone</u> [DKd] (category 1) • <u>isatuximab, carfilzomib, dexamethasone</u> [SKd] (category 1) • <u>pomalidomide, bortezomib, dexamethasone</u> [PVd] (category 1) • <u>selinexor, bortezomib, dexamethasone</u> [XVd] (category 1) 本案藥品 • <u>carfilzomib, pomalidomide, dexamethasone</u> [KPd] • <u>elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone</u> [EPd] 接受過 1 線治療包含 lenalidomide 和一種蛋白酶體抑制劑(PI) ◇ <u>daratumumab, pomalidomide, dexamethasone</u> [DPd] (category 1) 接受過 2 線治療包含 lenalidomide 和一種 PI ◇ <u>isatuximab, pomalidomide, dexamethasone</u> [SPd] (category 1) 接受過 2 線治療包含一種免疫調節劑(IMiD)和一種 PI，且在完成最後一次療程後的 60 天內惡化 ◇ <u>ixazomib, pomalidomide, dexamethasone</u> [NPd]
其他推薦 [‡]	• <u>carfilzomib (每周 2 次), dexamethasone</u> [Kd] (category 1) • <u>elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone</u> [ERd] (category 1) • <u>ixazomib, lenalidomide, dexamethasone</u>[§] [NRd] (category 1) • <u>bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> [Vcd] • <u>bortezomib, lenalidomide, dexamethasone</u> [VRd] • <u>carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> [Kcd] • <u>daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u> [DVcd] • <u>elotuzumab, bortezomib, dexamethasone</u> [EVd] • <u>ixazomib, cyclophosphamide, dexamethasone</u>[§] [Ncd] • <u>lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone</u> [Rcd]	

	接受過 2 線治療包含一種 IMiD 和一種 PI，且在完成最後一次療程後的 60 天內惡化 ◇ <u>pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone [Pcd]</u>
特定情形有效‡	• <u>bortezomib, dexamethasone [Vd]</u> (category 1) • <u>bortezomib, liposomal doxorubicin, dexamethasone</u> (category 1) • <u>lenalidomide, dexamethasone [Rd]</u> (category 1) • <u>carfilzomib, thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone [KTcd]</u> • <u>carfilzomib (每周 1 次), dexamethasone [Kd]</u> • <u>selinexor, carfilzomib, dexamethasone [XKd]</u> • <u>selinexor, daratumumab, dexamethasone [XDd]</u> • <u>venetoclax, dexamethasone [VenVd] ± daratumumab 或 PI</u>，只用於 t(11;14)病人 接受過 2 線治療包含一種 IMiD 和一種 PI，且在完成最後一次療程後的 60 天內惡化 ◇ <u>pomalidomide, dexamethasone [Pd]</u> (category 1) ◇ <u>selinexor, pomalidomide, dexamethasone [XPd]</u> 侵襲性(<i>aggressive</i>)多發性骨髓瘤 ◇ <u>dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin [dcep]</u> ◇ <u>dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide [dT-pace] ± bortezomib [VTd-pace]</u> 接受過 3 線治療包含一種 PI 和一種 IMiD，或對 PI 和 IMiD 兩種藥物治療皆失敗 ◇ <u>daratumumab [D]</u>

灰底字為我國未獲得藥品許可證、未取得相關適應症或用法，或未給付於本案相關適應症之藥品。建議等級 category 1 為基於高級別證據，介入是適當的；category 2A 為基於較低級別的證據，介入是適當的。除非另有說明，否則所有建議均為 category 2A。

IMiD=免疫調節劑(immunomodulatory imide drug); PI=蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)。

* 若復發時間與治療間隔>6 個月，可嘗試重複使用第 1 線治療。前線治療(1 至 3 線治療)亦可於病程後期使用，應嘗試未曾使用或前一線未使用的藥物或藥物類別。

† 對於抗 CD38 單株抗體治療失敗的病人，若有其他未曾接受過的藥物，應考慮不含抗 CD38 單株抗體的療法。

‡ 對於類固醇不耐受的病人，可考慮使用 lenalidomide 或 pomalidomide 單獨治療。

§ ixazomib 健保給付對象需符合(1)體能不適合化療標靶注射治療；或(2)曾接受 bortezomib 治療失敗，但有嚴重心血管共病無法接受 carfilzomib 治療。

治療選擇	後線復發階段 (曾接受 3 線以上治療)*
首選	先前曾接受至少 4 線治療，包含 1 種 PI、1 種 IMiD 和 1 種抗 CD38 單株抗體[†] • CAR-T 細胞療法： ◇ ciltacabtagene autoleucel ◇ idecabtagene vicleucel • 雙特異性抗體： ◇ elranatamab ◇ talquetamab ◇ teclistamab
其他推薦	• bendamustine[‡] • bendamustine, bortezomib, dexamethasone[‡] • bendamustine, carfilzomib, dexamethasone[‡] • bendamustine, lenalidomide, dexamethasone[‡] • 高劑量或分次使用 cyclophosphamide 先前曾接受至少 4 線治療，且對 2 種 PIs、2 種 IMiDs 和 1 種抗 CD38 單株抗體治療失敗(refractory) ◇ selinexor, dexamethasone [Xd]
特定情形有效	先前曾接受至少 4 線治療，包含 1 種 PI、1 種 IMiD 和 1 種抗 CD38 單株抗體 • belantamab mafodotin (若可從恩慈療法[compassionate use]取得)

灰底字為我國未獲得藥品許可證、未取得相關適應症或用法，或未給付於本案相關適應症之藥品。建議等級 category 1 為基於高級別證據，介入是適當的；category 2A 為基於較低級別的證據，介入是適當的。除非另有說明，否則所有建議均為 category 2A。

IMiD=免疫調節劑(immunomodulatory imide drug); PI=蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor)。

* 前線治療(1 至 3 線治療)亦可於病程後期使用，應嘗試未曾使用或前一線未使用的藥物或藥物類別。

[†] 病人可以接受不只一種 B 細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)標靶治療，但治療的最佳順序尚不清楚。

[‡] bendamustine 會影響用於 CAR-T 細胞療法的 T 細胞採集。

附錄六、ESMO 治療指引(2021 年)對於骨髓瘤的治療選擇建議

第 2 線治療選擇建議							
第 1 線接受過 VRd 治療後				第 1 線接受過 DRd 之後*		第 1 線接受過 DVmp 或 DVTd 後*	
對 R 敏感	R 治療失敗	對 V 敏感	R 和 V 治療失敗	對 R 敏感	R 治療失敗	對 V 敏感	V 治療失敗
KRd [I, A] DRd [I, A] ERd [I, A] PVd [I, A] DKd [I, A] SKd [I, A] NRd [I, A] XVd [I, A]	PVd [I, A] DKd [I, A] SKd [I, A] XVd [I, A]	KRd [I, A] DRd [I, A] ERd [I, A] PVd [I, A] DKd [I, A] DVd [I, A] SKd [I, A] XVd [I, A] VenVd [†] [I, A]	DKd [I, A] SKd [I, A]	PVd Kd ERd KRd NRd XVd VenVd [†]	PVd Kd XVd VenVd [†]	ERd KRd NRd VRd XVd Kd VenVd [†]	ERd
第 3 線以上治療選擇建議							
R 和 V 治療失敗		R 治療失敗但對 PI 敏感		替代方案(非首選)		三類藥物治療失敗(IMiDs、PIs 和抗 CD38 單株抗體)	
DKd [I, A] SPd [I, A] EPd [II, B] SKd [I, A] DPd [II, B]		DKd [I, A] SPd [I, A] EPd [II, B] SKd [I, A] DPd [II, B] DVd [I, A] XVd [I, A] (本案藥品組合) VenVd [‡] [I, A]		Pcd [II, B] D [I, A]		Xd [II, B] Belantamab mafodotin [II, B]	
						臨床試驗	

灰底字為我國未獲得藥品許可證、未取得相關適應症或用法，或未給付於本案相關適應症之藥品。

c=cyclophosphamide; D=daratumumab; d=dexamethasone; E=elotuzumab; IMiD=免疫調節劑(immunomodulatory imide drug); K=carfilzomib; m=melphalan; N=ixazomib; p=prednisone; P=pomalidomide; PI=蛋白酶體抑制劑(proteasome inhibitor); R=lenalidomide; S=isatuximab; T=thalidomide; V=bortezomib; Ven=venetoclax; X=selinexor。

* 病人在每月使用 daratumumab (D)時發生惡化稱之為 D 治療失敗；第 1 線治療使用 D (健保尚未給付此用法) 後復發的治療建議皆為專家共識，目前無相關試驗對此情況評估。

† 病人有 t(11;14)。

‡ 病人有 t(11;14)或 BCL2 基因過度表達。

附錄七、本案藥品組合(XVd)納入健保給付多發性骨髓瘤藥物治療後，健保給付的可能選擇

	V 治療失敗						R 治療失敗				高風險細胞遺傳異常						V 或 R 治療失敗														
第 2 線	DRd*						DVd†				NRd						SKd														
第 3 線	Kd		Pd		XVd		NRd	Kd	Pd	DVd	SKd	Pd	Kd	XVd	NRd	Pd	XVd														
第 4 線	NRd*	Pd	XVd	NRd*	Kd	XVd	NRd*	Kd	Pd	Kd	Pd	NRd	Pd	NRd	Kd	Kd	Pd	Pd	XVd	Kd	XVd	Pd	XVd	Kd	Pd	Pd	XVd	NRd	XVd	NRd	Pd

灰底字為本案藥品組合，現行給付條件及藥品療程或輸注次數上限請參考附錄一。根據國際治療指引，治療選擇取決於曾接受的治療藥物類別及治療反應、病人偏好、共病症、細胞遺傳特徵等，並應優先選擇未曾接受或至少 6 個月內未使用的藥物或藥物類別。

* D 的給付上限為 22 次輸注，於 DRd 組合時使用約 12 個療程，而 R 的給付上限為 24 個療程，若 DRd 治療達 D 的輸注次數上限且 R 尚有剩餘療程可用，則於第 4 線治療時可考慮再次挑戰使用(如 NRd)。

† D 的給付上限為 22 次輸注，於 DVd 組合時使用約 16 個療程，而 V 的給付上限為 16 個療程，若 DVd 治療達 D 的輸注次數上限，此時應已無 V 的剩餘療程可使用，故後線治療未出現本案藥品組合 XVd。

縮寫全稱：D=daratumumab; d=dexamethasone; K=carfilzomib; N=ixazomib; P=pomalidomide; R=lenalidomide; S=isatuximab; V=bortezomib; X=selinexor。

附錄八、療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane Library （搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止）		
#1	multiple myeloma	6,593
#2	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2,454
#3	selinexor	170
#4	(#1 OR #2) AND #3	73
PubMed （搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止）		
#1	multiple myeloma OR Kahler disease OR myelomatosis OR plasma cell myeloma	65,768
#2	selinexor OR KPT-330	524
#3	#1 AND #2	179
EMBASE （搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止）		
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' OR 'kahler disease'/exp OR 'kahler disease' OR 'myelomatosis'/exp OR 'myelomatosis' OR 'plasma cell myeloma'/exp OR 'plasma cell myeloma'	117,905
#2	'selinexor'/exp OR 'selinexor' OR 'KPT-330'	2,015
#3	#1 AND #2	763

附錄九、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2024.4.25	1	multiple myeloma	64,235
		2	selinexor	496
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	675,641
		4	#1 AND #2 AND #3	8
EMBASE	2024.4.25	1	multiple myeloma	120,344
		2	selinexor	1,953
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	419,557
		4	#1 AND #2 AND #3	20
Cochrane Library	2024.4.25	1	multiple myeloma	6,555
		2	selinexor	168
		3	cost-consequence analysis OR cost-benefit analysis OR cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-minimization analysis OR cost studies	47,739
		4	#1 AND #2 AND #3	5
CRD	2024.4.25	1	selinexor	0
INAHTA	2024.4.25	1	selinexor	3