

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

本藥須由醫師處方使用
衛部藥輸字第 028366 號

藥品完整處方資訊

1 適應症與用法

1.1 多發性骨腫瘤

• 與 bortezomib 及 dexamethasone 併用可用於治療先前已接受過至少 1 種療法的多發性骨腫瘤成年病人。

• 與 dexamethasone 併用可用於治療發覺難治性多發性骨腫瘤 (RRMM) 成年病人；病人先前必須曾接受過至少 4 種療法，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 單抗體治療，結果均治療失敗。

1.2 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)
在每週 1 次接受 XPOVIO 治療前已接受過至少 1 種療法的多發性骨腫瘤成年病人。
• 與 dexamethasone 併用可用於治療發覺難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (包括濾泡性淋巴瘤轉型之 DLBCL) 成年病人。
此適應症係依據腫瘤療效反應率加速核准【請參見 臨床試驗 (14.2)】。此適應症仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2 劑量與用法

2.1 多發性骨腫瘤的建議劑量

併用 bortezomib 與 dexamethasone (SvD)

XPOVIO 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。

詳細的劑量資訊請【參見 臨床試驗 (14.1)】以及 bortezomib 與 dexamethasone 藥品仿單的劑量資訊。

併用 dexamethasone (Sd)

XPOVIO 建議劑量為每週的第 1 天與第 3 天各口服給予 80 mg，直到疾病變嚴重或副作用無法忍受為止。每次服用 XPOVIO 時，同時給予 dexamethasone 20 mg。

詳細的 dexamethasone 給藥劑量請參考該藥仿單的處方資訊。

2.2 瀰漫性大 B-細胞淋巴瘤的建議劑量

XPOVIO 建議劑量為每週的第 1 天與第 3 天各口服給予 60 mg，直到疾病變嚴重或副作用無法忍受為止。

2.3 安全性監測建議

依據臨床指示在基礎期與治療期間進行各種監測，包括全血球計數 (CBC) 含白血球分類計數、標準血液生化檢查、體重、營養狀態、體液狀態等。在治療開始的頭 3 個月要更頻繁地進行監測【參見 警告與注意事項 (5.1, 5.2, 5.3 和 5.4)】。評估是否需要因應副作用問題而調整 XPOVIO 劑量【參見 劑量與用法 (2.5)】。

2.4 併用治療建議

建議病人在整個療程中，保持足夠的液體與熱量攝取。對於有脫水風險的病人，應考慮以靜脈注射補充水分【參見 警告與注意事項 (5.3, 5.4)】。給予預防性止吐劑。XPOVIO 給藥前以及給藥期間給予 5-HT3 拮抗劑以及其他抗噁心藥物【參見 警告與注意事項 (5.3)】。

2.5 因應副作用調整劑量

表 1 列出 XPOVIO 劑量調降步驟。

表 1：因應副作用之 XPOVIO 劑量調降步驟

| | 多發性骨腫瘤併用 bortezomib 與 dexamethasone (SvD) | 多發性骨腫瘤併用 dexamethasone (Sd) | 瀰漫性大 B-細胞淋巴瘤 |
|----------------|---|--|--|
| 開始劑量建議 | 每週 1 次，每次 100 mg | 每週的第 1 天和第 3 天，各給予 80 mg (每週總共 160 mg) | 每週的第 1 天和第 3 天，各給予 60 mg (每週總共 120 mg) |
| 第 1 次調降 | 每週 1 次，每次 80 mg | 每週 1 次，每次 100 mg | 每週的第 1 天和第 3 天，各給與 40 mg (每週總共 80 mg) |
| 第 2 次調降 | 每週 1 次，每次 60 mg | 每週 1 次，每次 80 mg | 每週 1 次，每次 60 mg |
| 第 3 次調降 | 每週 1 次，每次 40 mg | 每週 1 次，每次 60 mg | 每週 1 次，每次 40 mg |
| 第 4 次調降 | 永久停藥 | 永久停藥 | 永久停藥 |

表 2 和表 3 分別列出發性骨腫瘤與瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 病人出現血液方面副作用時，建議的劑量調整法。表 4 為出現非血液方面副作用時之建議劑量調整法。

表 2：多發性骨腫瘤病人因應血液方面副作用而進行的 XPOVIO 劑量調整準則。

| 副作用 | 發生情形 | 如何調整 |
|---|------|--|
| 血小板低下 【參見 警告與注意事項 (5.1)】 | | |
| 血小板計數 25,000 到 < 75,000/mL | 任何時候 | • 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 |
| 血小板計數 25,000 至 < 75,000/mL，同時有出血情形 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <p>• 出血問題解決後，恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。</p> <ul style="list-style-type: none">依據臨床準則，必要時進行血小板輸血。 |
| 血小板計數 < 25,000/mL | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到血小板計數恢復到至少 50,000/mL 以上。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 嗜中性白血球低下 【參見 警告與注意事項 (5.2)】 | | |
| 絕對嗜中性球計數為 0.5 至 1 x 10 ⁹ /L，體溫正常 | 任何時候 | • 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 |
| 絕對嗜中性球計數 < 0.5 x 10 ⁹ /L 或嗜中性球低下合併發燒 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到嗜中性球計數恢復到 1 x 10⁹/L 或超過 1 x 10⁹/L。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 貧血 | | |
| 血色素 < 8 g/dL | 任何時候 | • 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 <ul style="list-style-type: none">根據臨床準則進行輸血。 |
| 出現危及生命狀況 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到血色素恢復到 8 g/dL 或超過 8 g/dL。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 根據臨床準則進行輸血。 |

表 3：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤病人因應血液方面副作用而進行的 XPOVIO 劑量調降準則

| 副作用 | 發生情形 | 如何調整 |
|---|-------|---|
| 血小板低下 【參見 警告與注意事項 (5.1)】 | | |
| 血小板計數 50,000 到 < 75,000/mL | 任何時候 | • 暫停一次 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">恢復 XPOVIO 給藥，不必調降劑量。 |
| 血小板計數 25,000 至 < 50,000/mL，無出血情形 | 第 1 次 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到血小板計數恢復到 50,000/mL 或超過 50,000/mL。 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 |
| 血小板計數 25,000 至 < 50,000/mL，同時有出血情形 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到血小板計數恢復到 50,000/mL 或超過 50,000/mL。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 依據臨床準則，必要時進行血小板輸血。 |
| 嗜中性白血球低下 【參見 警告與注意事項 (5.2)】 | | |
| 絕對嗜中性球計數為 0.5 至 1 x 10 ⁹ /L，體溫正常 | 反覆發生 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到嗜中性球計數恢復到 1 x 10⁹/L 或超過 1 x 10⁹/L。 依據臨床準則給予生長因子。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 絕對嗜中性球計數 < 0.5 x 10 ⁹ /L 或嗜中性球低下合併發燒 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到嗜中性球計數恢復到 1 x 10⁹/L 或超過 1 x 10⁹/L。 依據臨床準則給予生長因子。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 貧血 | | |
| 血色素 < 8 g/dL | 任何時候 | • 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 <ul style="list-style-type: none">根據臨床準則進行輸血。 |
| 出現危及生命狀況 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測，直到血色素恢復到 8 g/dL 或超過 8 g/dL。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 根據臨床準則進行輸血。 |

表 4：因應非血液方面副作用而進行的 XPOVIO 劑量調整準則

| 副作用 | 發生情形 | 如何調整 |
|--|-------|--|
| 噁心與嘔吐 【參見 警告與注意事項 (5.3)】 | | |
| 1 級或 2 級噁心 (進食減少，但無明顯體重減輕、脫水或營養不良) | 任何時候 | • XPOVIO 繼續給藥並開始加上止嘔藥。 |
| 1 級或 2 級嘔吐 (每天 5 次或 5 次以上) | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到噁心或嘔吐緩解到 2 級或 2 級以下是回到基線狀態。 開始加上止嘔藥。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 3 級噁心 (口服攝入熱量或流質不足) 或 3 級或 3 級以上嘔吐 (每天 6 次或超過 6 次) | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO 並且啟動支持性照護。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到噁心或嘔吐緩解到 2 級或 2 級以下。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 腹瀉 【參見 警告與注意事項 (5.3)】 | | |
| 2 級 (比起基線時期，排便每天增加 4 到 6 次) | 第 1 次 | • 維持 XPOVIO 用藥並啟動支持性照護。 |
| 第 2 次以及後續 | 第 2 次 | • 調降 1 階 XPOVIO 劑量【參見 表】。 |
| 3 級或超過 3 級 (比起基線時期，排便每天增加 7 次或超過 7 次，需要住院) | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO 並且啟動支持性照護。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到腹瀉緩解到 2 級或 2 級以下。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 體重減輕與厭食 【參見 警告與注意事項 (5.3)】 | | |
| 體重減少 10% 至 < 20% 或厭食伴隨明顯體重減輕或營養不良 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO 並且啟動支持性照護。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到體重恢復到基線體重的 90% 以上。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 低血鈉症 【參見 警告與注意事項 (5.4)】 | | |
| 血鈉濃度為 130 mmol/L 或 < 130 mmol/L | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO，進行評估並提供支持性照護。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到血鈉濃度回到 130 mmol/L 以上。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 疲勞 | | |
| 2 級疲勞持續 > 7 天或 3 級疲勞 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到疲勞緩解到 1 級或回到基線狀態。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| 眼睛毒性 【參見 警告與注意事項 (5.8)】 | | |
| 2 級，不包括白內障 | 任何時候 | • 執行眼科檢查。 <ul style="list-style-type: none">暫時停用 XPOVIO 並提供支持性照護。 持續監測直到眼眩症狀恢復到 1 級或回到基線狀態。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |
| ≥ 3 級，不包括白內障 | 任何時候 | • 永久停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">執行眼科檢查。 |
| 其他非血液方面副作用 【參見 警告與注意事項 (5.6)】 | | |
| 3 級或 4 級 | 任何時候 | • 暫時停用 XPOVIO。 <ul style="list-style-type: none">持續監測直到恢復至 2 級或 2 級以下。 恢復 XPOVIO 給藥，但須調降 1 階劑量【參見 表】。 |

2.6 用法

XPOVIO 劑量應在服藥日擇一固定時間點 (大約約) 服用，並且配水整粒吞服。請勿打碎，嚼碎或切割製藥。

若錯過或延遲了一次劑量的 XPOVIO，請指示病人等到下次排定的服藥日服用當次劑量即可。若病人吐掉一次劑量的 XPOVIO，不可再次服藥，應等到下次排定的服藥日服用當次劑量。

3 劑型與力價

錠劑：20 mg、藍色、圓形、雙凸的膜衣錠，一面有“K20”凹陷字樣，另一面無任何刻印。

4 禁忌

5 警告與注意事項

5.1 血小板低下

XPOVIO 可能造成危及生命的血小板低下，並可能導致出血。血小板低下是調整劑量的主要原因【參見 副作用 (6.1)】。報告指出在每週 1 次，每次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人中 (BOSTON 試驗，195 人)，有 92% 病人出現血小板低下，43% 病人出現嚴重的 (3-4 級) 血小板低下。所有等級的血小板低下，初次發作的中位數時間為 22 天，3 級或 4 級的血小板低下則為 43 天。出現血小板低下的病人中有 16% 發生出血，其中有 4% 病人發生嚴重上明顯出血 (≥ 3 級出血)，2% 病人發生致命性出血，2% 病人因血小板低下而永久停用 XPOVIO。

研究報告指出在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 的多發性骨腫瘤病人 (STORM 試驗，202 人) 中，有 74% 病人出現血小板低下的副作用，61% 病人出現嚴重的 (3-4 級) 血小板低下。首次發作的中位數時間為 22 天。出現血小板低下病人中有 23% 發生出血，5% 病人發生嚴重床上顯著出血，< 1% 病人發生致命性出血。在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 60 mg 的 DLBCL 病人 (SADAL 試驗，134 人) 中，86% 病人出現血小板減少或惡化，其中 49% 病人為 3-4 級血小板減少 (4 級，18%)，對於所有級別的血小板低下，初次發作的中位數時間為 28 天；3 級或 4 級血小板低下，初次發作的中位數時間則為 33 天。在基線時和整個治療過程中監測血小板計數。在開始治療的頭三個月要更頻繁地進行監測。依據臨床需要在醫院內進行血小板輸注和/或其他治療。監測病人是否有出血病徵與症狀，並立即進行評估。根據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。

5.2 嗜中性白血球低下

XPOVIO 可能造成危及生命的嗜中性白血球低下，因而增加感染風險【參見 副作用 (6.1)】。報告指出在每週 1 次，每次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人中 (BOSTON 試驗，195 人)，有 48% 病人出現嗜中性球低下，而 12% 病人出現嚴重的 (3-4 級) 嗜中性球低下。所有級別的嗜中性球低下中，初次發作的中位數時間為 23 天，3 級或 4 級的嗜中性球低下則為 40 天。< 1% 病人出現嗜中性球低下合併發燒。研究報告指出在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 的多發性骨腫瘤病人 (STORM 試驗，202 人) 中，有 34% 病人出現嗜中性球低下的副作用，21% 病人出現嚴重 (3-4 級) 嗜中性球低下。首次發作的中位數時間為 25 天。3% 病人出現嗜中性球低下合併發燒。在 DLBCL 病人 (SADAL 試驗，134 人) 中，有 21% 病人出現 3 級嗜中性球低下，9% 病人為 4 級嗜中性球低下。初次發生 3 級或 4 級嗜中性球低下的中位數時間為 32 天。3% 病人出現嗜中性球低下合併發燒。

在基線時與整個治療過程中做包含白血球分類的全血球計數檢驗。在開始治療的頭三個月要更頻繁地進行監測。監測病人是否同時有感染病徵與症狀，並立即進行評估。考慮給予支持性措施，包括抗菌劑和生長因子 (如 G-CSF)。根據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。

5.3 胃腸道毒性

XPOVIO 會造成嚴重的胃腸道毒性【參見 副作用 (6.1)】。在 DLBCL 病人 (134 人) 中，80% 病人出現胃腸道毒性，其中 13% 為 3 級或 4 級。

噁心/嘔吐

在每週 1 次接受 XPOVIO 治療的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，88% 病人同時使用預防性止吐劑，結果有 50% 病人出現噁心，另 8% 病人有 3 級噁心報告。首次發作的中位數時間為 6 天。據報告有 21% 的病人出現嘔吐，且 4.1% 為 3 級嘔吐。首次發作的中位數時間為 8 天，3.1% 病人因噁心而永久停藥，2.1% 病人因嘔吐而永久停藥。

在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (STORM，202 人) 中，病人同時使用預防性止吐劑，結果有 72% 病人出現噁心副作用，另 9% 病人有 3 級噁心報告。噁心首次發作的中位數時間為 3 天。41% 病人出現嘔吐，4% 病人報告有 3 級嘔吐。首次發作的中位數時間為 5 天。

在 DLBCL 病人 (SADAL，134 人) 中，病人同時使用預防性止吐劑，結果有 57% 病人出現噁心，另 6% 病人有 3 級噁心報告。28% 病人出現嘔吐，1.5% 病人報告有 3 級嘔吐。噁心首次發作的中位數時間為 3 天，嘔吐則是 7 天。

提供預防性止吐藥。在使用 XPOVIO 治療前和治療期間，應給予 5-HT3 受體拮抗劑和其他止嘔藥。根據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。按照臨床指示給予靜脈輸液以防止脫水並補充電解質。

腹瀉
每週 1 次接受 XPOVIO 治療的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，有 32% 病人出現腹瀉，6% 病人報告有 3 級腹瀉。首次發作的中位數時間為 50 天。4% 病人因腹瀉而永久停藥。每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (STORM，202 人) 中，有 44% 病人出現腹瀉副作用。6% 病人報告有 3 級腹瀉。腹瀉發作的中位數時間為 15 天。
在使用 XPOVIO 治療的 DLBCL 病人 (SADAL，134 人) 中，有 37% 病人發生腹瀉，3% 病人出現 3 級腹瀉。首次發生副作用的中位數時間為 12 天。

根據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。提供標準的止瀉藥。根據臨床指示給予靜脈輸液以防止脫水並補充電解質。

厭食/體重減輕
在每週 1 次接受 XPOVIO 100 mg 的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，有 35% 病人出現厭食，3.6% 病人報告有 3 級厭食。厭食副作用首次發作的中位數時間為 35 天，2.1% 病人因厭食而永久停藥。有 26% 病人報告體重減輕，2.1% 病人出現 3 級體重減輕。體重減輕首次發作的中位數時間為 58 天。1% 病人因體重減輕而永久停藥。

在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 的多發性骨腫瘤 (STORM，202 人) 中，53% 病人報告有厭食副作用，5% 病人出現 3 級厭食。厭食症發作的中位數時間為 8 天，47% 病人有體重減輕的副作用。使用 XPOVIO 治療的病人中，有 1% 發生 3 級體重減輕。體重減輕的中位數時間為 15 天。
在以 XPOVIO 治療的 DLBCL 病人 (SADAL，134 人) 中，有 37% 病人出現厭食副作用，3.7% 病人出現 3 級厭食。30% 病人出現體重減輕 (1-2 級) 的副作用。
在基線時期和整個治療過程中監測體重、營養狀態和體液狀況。在開始治療的頭三個月要更頻繁地進行監測。根據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。根據臨床指示提供營養支持，體液和電解質補充。

5.4 低血鈉

XPOVIO 可能導致嚴重或危及生命的低血鈉症【參見 副作用 (6.1)】。在每週 1 次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，根據報告有 58% 病人出現低血鈉症，14% 病人有 3-4 級低血鈉症。所有級別的低血鈉症首次發作的中位數時間為 21 天，3 或 4 級低血鈉症首次出現的中位數時間為 22 天。在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (STORM，202 人) 中，有 39% 病人出現低血鈉副作用，22% 病人報告有 3 或 4 級低血鈉症。首次出現的中位數時間為 8 天。在罹患 DLBCL 病人 (SADAL，134 人) 中，接受 XPOVIO 治療的病人發生低血鈉症的比例為 62%，有 16% 病人出現 3 級低血鈉症。這些案例大約有 63% 的低血鈉症是涵蓋在胃腸道毒性中，如噁心、嘔吐、腹瀉、脫水和厭食。在基線時期和整個治療過程中監測血鈉濃度。在治療開始的頭兩個月要更頻繁地進行監測。因同時存在高血鈉血症 (血鈉 > 150 mEq/L) 和高血鈉副蛋白而須矯正血鈉濃度。根據臨床指示評估病人脫水狀況並處理低血鈉問題，包括給予等滲量注射生理食鹽水和/或補充鹽錠並進行飲食審查。依據副作用的嚴重程度暫時停藥、調降劑量或永久停藥【參見 劑量與用法 (2.5)】。

5.5 嚴重感染

XPOVIO 可能導致嚴重和致命的感染。這些感染大多與 3 級或 3 級以上的嗜中性球低下無關【參見 副作用 (6.1)】。

在每週 1 次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，有 69% 病人得到各種程度的感染。根據報告 32% 病人的感染 ≥ 3 級，3.1% 病人因感染致死。所有 ≥ 3 級的感染中最常見的是肺炎 (14%)，其次是敗血症 (4.1%) 和上呼吸道感染 (3.6%)。在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (STORM，202 人) 中，有 52% 病人得到各種程度的感染。根據報告有 25% 病人的感染 ≥ 3 級，在最後一次治療後的 30 天內，有 4% 病人死於感染。各種程度的上呼吸道感染發生率為 21%，肺炎為 13%，敗血症為 6%。所有 ≥ 3 級的感染中最常見的是肺炎 (9%)，其次是敗血症 (6%)。發生肺炎的中位數時間為 54 天，敗血症為 42 天。

以 DLBCL 病人所作的試驗 (SADAL，134 人) 中，有 25% 病人得到 3 級或 3 級以上的感染，21% 病人出現感染相關性嚴重副作用；49% 病人發生各種程度的感染 (最常見的感染為上呼吸道感染或下呼吸道感染)。所有 ≥ 3 級的感染中最常見的是下呼吸道感染 (9%)，包括 6% 肺炎，其次是敗血症 (6%)。發生 ≥ 3 級感染的中位數時間為 42 天。使用 XPOVIO 後曾有出現非典型感染報告，包括 (但不限於) 真菌性肺炎和腺病毒病毒感染。監測感染的病徵和症狀，進行評估並立即治療。

5.6 神經毒性

XPOVIO 可能導致危及生命的神經毒性【參見 副作用 (6.1)】。在每週 1 次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (BOSTON，195 人) 中，有 26% 病人發生神經方面的副作用 (不包括周邊神經病變) 包括頭暈、暈厥、意識障礙、眩暈、健忘症和精神狀態改變 (包括譫妄和意識混亂)，3.6% 病人出現 3 到 4 級的嚴重反應。這些副作用伴首次出現的中位數時間為 29 天。2.1% 病人因神經系統副作用而永久停藥。在每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 治療的多發性骨腫瘤病人 (STORM，202 人) 中，有 30% 病人發生神經方面的副作用，包括頭暈、暈厥、意識障礙和精神狀態變化 (包括譫妄和混亂狀態)，9% 病人出現嚴重反應 (3-4 級)。這類副作用首次出現的中位數時間為 15 天。以 DLBCL 病人所作的試驗 (SADAL，134 人) 中，有 25% 病人發生神經系統副作用，以 XPOVIO 治療的病人有 6% 發生嚴重反應 (3-4 級)。最常見的表現是頭暈 (16%) 和精神狀態改變 (11%)，包括混亂，認知障礙、嗜睡、幻覺、譫妄和意識受損。2.2% 病人發生昏厥。副作用伴首次出現的中位數時間為 28 天。所有出現此類神經副作用的病人中，有 68% 病人的副作用得以恢復，恢復的中位數時間為 14 天。

在 XPOVIO 治療期間同時使用會引起頭暈或改變精神狀態的藥物，可能增加神經毒性之危險性。提醒病人在神經毒性完全解除前，應避免駕駛或從事具危險性的工作或活動，例如操作機械等。使體液酸化。血色素濃度與併用藥物達到最佳化，以免頭暈惡化或精神狀態改變。視情況採取預防跌倒措施。

5.7 胚胎與胎兒毒性

根據動物實驗數據及本藥品的藥理作用機轉，孕婦服用 XPOVIO 會對胎兒造成傷害。對懷胎動物在胎兒器官生成期給予 selinexor (劑量暴露低於臨床建議劑量) 會導致胎兒結構異常和生長變化。應告知孕婦本藥對胎兒的潛在危險。建議具有受孕能力的女性病人和擁有具受孕能力伴侶的男性病人，在 XPOVIO 治療期間和最後一次給藥後 1 週內使用可靠的避孕方法【參見 特定族群 (8.1, 8.3)】。

5.8 白內障

曾在 XPOVIO 治療期間出現新發白內障或原有白內障出現惡化【參見 副作用 (6.1)】。在每週 1 次接受 XPOVIO 100 mg 治療的多發性骨腫瘤病人試驗 (BOSTON，195 人) 中，有 2.2% 病人出現需要給予臨床治療的新發白內障或惡化的白內障。新發白內障的中位數時間為 228 天，已有白內障病人在 XPOVIO 治療後白內障惡化的中位數時間為 237 天。此類白內障的治療通常需要手術切除。

5.9 MARCH 試驗提供之警告與注意事項資料

MARCH 試驗為一項於中國開展的 STORM 研究的橋接研究，研究人群為每週 2 次，每次接受 XPOVIO 80 mg 的多發性骨腫瘤病人 (82 人，中國人)。研究報告資料顯示：

• 87.8% 病人出現血小板低下副作用，51.2% 病人出現出血。
• 72% 病人出現嗜中性球低下的副作用，41.5% 病人出現嚴重 (3-4 級) 嗜中性球低下，1.2% 病人出現嗜中性球低下合併發燒。
• 86.6% 病人同時使用止吐劑，結果有 78% 病人出現噁心副作用，7.3% 病人出現 3 級噁心。50% 病人出現嘔吐，7.3% 病人報告 3 級嘔吐。首次發作的中位數時間為 2 天。
• 63.4% 病人報告有厭食副作用，3.7% 病人出現 3 級厭食。65.9% 病人有體重減輕的副作用，無任何使用 XPOVIO 治療的病人發生 3 級體重減輕。
• 54.9% 的病人出 各種程度的感染，36.6% 病人的感染 ≥ 3 級。在最後一次治療後的 30 天內，有 3.7% 病人死於感染。各種程度的肺部感染的發生率為 30.5%，上呼吸道感染為 19.5%，敗血症為 4.2%。所有 ≥ 3 級的感染中最常見的是肺部感染 (26.8%)，其次是上呼吸道感染 (2.4%)。

6 副作用

以下各種臨床上的顯著副作用分別詳述於仿單其他章節內：

• 血小板低下【參見 警告

| | | | |
|-----------------------|-----------|------------|--|
| 胃腸道問題 | | | |
| 噁心 | 57 | 6 | |
| 腹瀉 | 37 | 3.0 | |
| 便秘 | 29 | 1.5 | |
| 嘔吐 | 28 | 1.5 | |
| 腹瀉 ^a | 10 | 0 | |
| 代謝與營養問題 | | | |
| 食慾減退 ^a | 37 | 3.7 | |
| 體重減輕 | 30 | 0 | |
| 呼吸問題 | | | |
| 咳嗽 ^a | 18 | 0 | |
| 呼吸困難 ^a | 10 | 1.5 | |
| 感染問題 | | | |
| 上呼吸道感染 ^b | 17 | 1.5 | |
| 肺炎 | 10 | 6 | |
| 尿道炎感染 ^a | 10 | 3 | |
| 神經系統問題 | | | |
| 頭暈 ^a | 16 | 0.7 | |
| 味覺異常 ^a | 13 | 0 | |
| 精神狀態改變 ^a | 11 | 3.7 | |
| 週邊感覺神經病變 ^a | 10 | 0 | |
| 骨骼肌問題 | | | |
| “骨節肌疼痛” | 15 | 2.2 | |
| 血管問題 | | | |
| 低血壓 | 13 | 3.0 | |
| 出血 ^a | 10 | 0.7 | |
| 眼睛問題 | | | |
| 視力模糊 ^a | 11 | 0.7 | |

^a 疲勞包括疲勞與無力。^b 水腫包括水腫、腫脹、臉部腫脹、周邊水腫、周邊腫脹、急性肺水腫。^c 腹瀉包括腹瀉、療程後腹瀉、腸胃炎。^d 腹痛包括腹痛、上腹痛、腹部不適、上腹部不適。^e 食慾減退包括食慾減退與攝取過少。^f 咳嗽包括咳嗽與咳嗽帶痰。^g 呼吸困難包括呼吸困難與出力時呼吸困難。^h 上呼吸道感染包括上呼吸道感染、鼻窦炎、鼻咽炎、咽炎、鼻炎、病毒性上呼吸道感染。ⁱ 尿路感染包括尿路感染和特定類型的尿路感染。^j 頭暈包括頭暈和眩暈。^k 味覺障礙包括味覺障礙、味覺遲鈍、喪失味覺。^l 精神狀態變化包括意識混亂、健忘、認知障礙、幻覺、譫妄、嗜睡、意識受損、記憶力減退。^m 週邊神經病變包括周邊神經病變、周邊感覺神經病變、感覺障礙、感覺異常、神經痛。ⁿ 骨骼肌痛包括骨節痛、背痛、胸部骨節痛、頸部痛、四肢痛、骨頭痛。^o 出血包括出血、血腫、血尿、鼻血、血、直腸出血、注射部位血腫、硬膜下血腫、上消化道出血、角膜炎出血。^p 視力模糊包括視力模糊、視力變差、視力缺失。

病人接受 XPOVIO 治療後，出現臨床相關的不良反應 (<10%) 包括：

- 受傷：跌倒 (8%)
- 代謝與營養問題：脫水 (7%)
- 神經問題：頭暈 (4.5%)、昏厥 (2.2%)
- 感染：敗血症 (6%)、疱疹病毒感染 (3%)
- 眼睛問題：白內障 (3.7%)
- 血液與淋巴問題：嗜中性白血球低下合併發燒 (3%)
- 心臟問題：心衰竭 (3%)

表 9 總結了 SADAL 試驗中特定的新出現或惡化的實驗室檢驗異常。≥ 15% 病人出現 3 至 4 級檢驗異常包括血小板低下、淋巴球低下、嗜中性粒低下、嗜血和低血鈉。≥ 5% 病人出現 4 級檢驗異常包括血小板低下 (18%)、淋巴球低下 (5%) 和嗜中性粒低下 (9%)。

表 9：參與 SADAL 試驗的 DLBCL 病人在接受 XPOVIO 治療後，其特定實驗室檢驗異常 (≥15%) 結果比基線時惡化

| 檢驗異常 | 每週 2 次，每次 XPOVIO 60 mg | |
|--------------------|------------------------|------------|
| | 所有級別 (%) | 3級或 4級 (%) |
| 血液問題 | | |
| 血小板數減少 | 86 | 49 |
| 血色素減少 | 82 | 25 |
| 淋巴球數減少 | 63 | 37 |
| 嗜中性粒數減少 | 58 | 31 |
| 生化檢驗 | | |
| 鈉濃度降低 | 62 | 16 |
| 葡萄糖濃度升高 | 57^a | 5 |
| 肌酸酐濃度升高 | 47 | 3.9 |
| 磷濃度降低 | 34 | 11 |
| 鎂濃度降低 | 30 | 2.6 |
| 鈣濃度降低 | 30 | 0.9 |
| 鉀濃度升高 | 26 | 3.9 |
| 鉀濃度降低 | 23 | 7 |
| CK 升高 ^b | 21 | 1.9 |
| 肝功能 | | |
| ALT 增加 | 29 | 0.8 |
| 白蛋白降低 | 25 | 0 |
| AST 增加 | 24 | 3.1 |
| 膽紅素增加 | 16 | 1.6 |

^a 至少有一次治療後檢驗值的病人數 (107 到 128 之間) 為分母來計算比率。

^b 未禁食

^c CK 值增加與肌病變或肌肉痛無關。

8 特定族群

8.1 孕婦

風險摘要
根據動物實驗結果及其藥理作用機轉【參見 *臨床藥理學* (12.1)】，孕婦使用 XPOVIO 可能造成胎兒傷害。尚無用於孕婦的數據可得知藥物相關風險。動物生殖實驗中，對懷孕大鼠在胎兒器官生成期給予 **selinexor** 的數量暴露低於臨床建議劑量會導致胎兒結構異常和生長變化【參見 *實驗數據*】。應告知孕婦本藥對胎兒有潛在風險。

未知特定族群之主要出生缺陷和流產的估計背景風險。只要懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良後果的背景風險。在美國一般族群中，臨床確認的懷孕主要出生缺陷和流產的估計背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

實驗數據

動物實驗數據
動物實驗數據
在胚胎-胎兒發育實驗中，使懷孕大鼠在胎兒器官生成期每天口服 **selinexor** 0、0.25、0.75 或 2 mg/kg，比對照組，實驗組 [劑量為 0.75 mg/kg (大約為人類建議劑量下所得 [AUC] 的 0.08 倍)] 會造成骨化不完全或延遲、骨齡異常以及胎兒體重減輕。當劑量達到 2 mg/kg 時，出現各種畸形，包括小眼症、胎兒水腫、腎錯位和殘存動脈幹。

8.2 哺乳

風險摘要
沒有關於人乳中是否有 **selinexor** 或其代謝物、或是 **selinexor** 是否會影響以母乳餵養之嬰兒或產奶量的實驗數據。由於藥物可能使母乳餵養之嬰兒出現嚴重不良反應，建議女性病人在 XPOVIO 治療期間以及最後一次給藥後 1 週內不要餵哺乳。

8.3 具生育力之女性與男性病人
孕婦服用 XPOVIO 可能會造成胎兒傷害【參見 *特定族群* (8.1)】。

驗孕
可能懷孕的女性病人在開始使用 XPOVIO 之前，應先驗孕【參見 *特定族群* (8.1)】。

避孕

女性病人
建議可能懷孕的女性病人在 XPOVIO 治療期間以及最後一次給藥後 1 週內，做到確實避孕。

男性病人
若男性病人之伴侶具生育力，病人應在 XPOVIO 治療期間以及最後一次給藥後 1 週內，做到確實避孕。

不孕

女性與男性
動物實驗結果顯示 XPOVIO 可能損害具生育力之男性與女性病人的生育力【參見 *非臨床毒性* (13.1)】。

8.4 兒科病人
未知 XPOVIO 用於兒科病人是否安全可靠。

8.5 老年病人

在 BOSTON 試驗裡接受 XPOVIO 併用 bortezomib + dexamethasone 治療的 195 例多發性骨腫瘤病人中，56% 年齡 ≥ 65 歲，而 ≥ 75 歲的病人有 17%。這些病人與年輕病人間未觀察到總體療效差異。比起年輕病人，≥ 65 歲的病人因不良反應而停藥的機率較高 (28% 比 13%)。嚴重不良反應的發生率也比較高 (56% 比 47%)。在 STORM 試驗裡接受 XPOVIO 治療的 202 例多發性骨腫瘤病人中，49% 病人年齡 ≥ 65 歲，而 11% 年齡 ≥ 75 歲。65 歲以上 (包括 75 歲以上) 病人與年輕病人之間未觀察到總體療效差異。比起年輕病人，≥ 75 歲的病人因不良反應而停藥的機率較高 (44% 比 27%)。嚴重不良反應的機率也比較高 (70% 比 58%)，且致命性不良反應發生率也比較高 (17% 比 9%)。

在 SADAL 試驗裡接受 XPOVIO 治療的 134 例 DLBCL 病人中，有 61% 年齡 ≥ 65 歲，而 25% 年齡 ≥ 75 歲。以 XPOVIO 治療後發或難治性 DLBCL 病人的臨床試驗中，≥ 65 歲的病人參與試驗的人數不足以判斷老年病人對藥物反應是否有別於年輕病人。

11 性狀

Selinexor 為一種核輸出抑制剂。化學式為 (2Z)-3-[3-[3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl]-1H-1,2,4-triazol-yl]-N⁻-(pyrazin-2-yl) prop-2-enehydrazide。白色至灰白色粉末，分子式為 C₁₇H₁₄F₉N₃O，分子量为 443.31 g/mol。分子結構如下：



每粒 XPOVIO 含主成分 selinexor 20 mg。XPOVIO 錠劑為藍色、圓形、雙凸的膜衣錠，一面有“K20”凹陷字樣，另一面無任何刻印。非活性成分包括膠狀二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鈉、微晶纖維素，Opadry 200 透明膜衣，Opadry II 藍色膜衣，聚維酮 K30 和月桂基硫酸鈉。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

在非臨床試驗中，selinexor 經由阻斷輸出蛋白 1 (XPO1) 可逆地抑制腫瘤抑制蛋白 (TSPs)、生長調節因子和致癌蛋白 mRNA 的核輸出。selinexor 對 XPO1 的抑制使得 TSPs 蓄積在細胞核中，減少了幾種致癌蛋白 (如 c-myc 和 cyclin D1)，並造成細胞週期停滯和癌細胞凋亡。selinexor 在多發性骨腫瘤細胞中具有體外促凋亡活性，在多發性骨腫瘤和瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的小鼠異種移植模型中顯示出抗腫瘤活性。XPOVIO 併用 bortezomib 或 dexamethasone 對多發性骨腫瘤的體外實驗，已證實有協同的細胞毒性作用，並在小鼠異種移植多發性骨腫瘤模型 (包括那些已對蛋白酶體抑制劑產生抗藥性的腫瘤細胞) 的體內實驗中能增強抗腫瘤活性。

12.2 藥物藥效學

selinexor 暴露的增加跟劑量調整以及某些不良反應的可能性增加有關。

心臟電生理學

給予已接受過深度治療的血癌病人多次劑量的 XPOVIO [最高可達 175 mg (此為核可建議劑量的 1.75 倍)]，評估 XPOVIO 對 QTc 間期的影響。結果顯示 XPOVIO 在治療劑量下對 QTc 間期影響不大 (即不大於 20 ms)。

12.3 藥物動力學

當 selinexor 的劑量範圍從 3 mg/m² 至 85 mg/m² (依據 1.7 m² 體表面積計算，相當於最高核可建議劑量的 0.05 至 1.44 倍) 時，其 C_{max} 與 AUC 隨劑量成比例地增加。當其在血中濃度達到穩定狀態時，並未看到其臨床相關性的蓄積。

表 10 列出血癌病人使用單次劑量 XPOVIO 後，selinexor 的血中 C_{max} 值與 AUC_{0-∞} 值。

| 平均 (SD) | XPOVIO 劑量 | | |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|
| | 60 mg | 80 mg | 100 mg |
| C _{max} (ng/mL) | 442 (188) | 680 (114) | 693 (201) |
| AUC _{0-∞} (ng · h/mL) | 4,096 (1,185) | 5,386 (1,116) | 6,998 (818) |

吸收

口服 XPOVIO 後 4 小時內，selinexor 達到最高血中濃度 C_{max}。

食物的影響

同時攝取高脂餐 (800 至 1,000 cal，約 50% 的膳食總熱量來自脂肪) 對臨床上的 selinexor 藥動力學影響不大。

分布

癌症病人之 selinexor 擬似分布體積為 133 L。selinexor 蛋白質結合率為 95%。

排泄

給予單次劑量 XPOVIO 後，平均半衰期為 6 到 8 小時。癌症病人之 selinexor 擬似總清除率為 18.6 L/h。

代謝

selinexor 由 CYP3A4、多種 UDP-葡萄糖醛酸轉移酶 (UGT) 和穀胱甘肽轉移酶 (GST) 進行代謝。

特定族群

年齡 (18 至 94 歲)、性別、體重 (36 至 168 kg)、種族、輕度至重度腎功能不全 (CL_{cr}: 15 至 89 mL/min，以 Cockcroft-Gault 方程式估算) 和疾病類型 (非 DLBCL 之淋巴瘤，實體瘤，DLBCL) 對 selinexor 藥動學的影響無臨床上顯著差異。本期腎病 (CL_{cr} <15 mL/min) 或血液透析對 selinexor 藥動學的影響未知。輕度肝功能不全對 selinexor 藥動學無臨床上顯著的影響。中度和重度肝功能不全對 selinexor 藥動學的影響未知。

藥品交互作用試驗

臨床試驗

Acetaminophen：併用 acetaminophen (每日劑量最多 1,000 mg) 對 selinexor 藥動學無臨床上顯著的影響。

Clarithromycin (強效 CYP3A4 抑制剂)：併用 clarithromycin (每日劑量最多 1,000 mg) 對 selinexor 藥動學無臨床上顯著的影響。

體外實驗

CYP3A4 酵素：selinexor 不會抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4/5。selinexor 不是 CYP3A4、CYP1A2 或 CYP2B6 的誘導劑。

非 CYP 酵素系統：selinexor 是 UGTs 與 GSTs 的受質。

運輸蛋白系統：selinexor 會抑制 OATP1B3，但不會抑制其他溶質載體 (SLC) 運輸蛋白。

selinexor 不是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OATI、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 或 MATE2-K 的受質。

13 非臨床毒理學

13.1 致毒性、致突變性、生育力損害

尚未使用 selinexor 進行致毒性實驗。selinexor 在細菌回復突變 (Ames) 體外試驗中無致突變性，在人淋巴細胞的體外細胞遺傳學試驗或大鼠體內微核試驗中也沒有致突變性。
尚未使用 selinexor 對動物進行生育力研究。在重複劑量的口服毒性試驗中，給予大鼠和猴子 selinexor 最多 13 週。使用 ≥ 1 mg/kg 劑量的大鼠出現卵巢和睾丸的精子、精細胞和生殖細胞減少，≥ 2 mg/kg 劑量的大鼠有卵巢卵泡減少情形，≥ 1.5 mg/kg 劑量的猴子則有睾丸單細胞壞死問題。這些劑量濃度產生的全身暴露大約相當於人類建議劑量 80 mg 下的全身暴露 (AUC_{0-∞}) 的 0.11、0.23 和 0.53 倍。

14 臨床試驗

14.1 復發或難治性多發性骨腫瘤

XPOVIO 併用 bortezomib + dexamethasone (SVd) 在 BOSTON (編號 NCT03110562) 臨床試驗中評估了 XPOVIO 併用 bortezomib + dexamethasone 療效。BOSTON 是一項隨機分配、標識開放與活性藥對照的全球性試驗。受試者為之前曾接受過 1 至 3 種抗 MM 療法 of 成年病人。病人在進入試驗前可以先使用 bortezomib 或其他 PI 進行治療。此試驗排除有 ≥ 2 個周邊神經病變之病人。

病人隨機分組，分別給予下列兩種療法：

- 【SVd 組】：每 35 天為 1 個週期，每週 1 次 (第 1、8、15、22 與 29 天) 口服 XPOVIO 100 mg，在第 1、8、15 與 22 天時併用每週 1 次皮下注射 bortezomib 1.3 mg/m²，另外在第 1、2、8、9、15、16、22、23、29 與 30 天時加上每週 2 次，每次口服 dexamethasone 20 mg。

- 【Vd 組】：頭 8 個週期 (每 21 天為 1 個週期) 時，每週 2 次 (第 1、4、8 與 11 天)，每次皮下注射 bortezomib 1.3 mg/m²，加上每週 4 次 (第 1、2、4、5、8、9、11 與 12 天)，每次口服 dexamethasone 20 mg，8 個週期後，改 35 天為 1 個週期，每週 1 次 (第 1、8、15 與 22 天) 皮下注射 bortezomib 1.3 mg/m²，加上每週 2 次 (第 1、2、8、9、15、16、22、23、29 與 30 天) 每次口服 dexamethasone 20 mg。

兩組各自持續治療至病情惡化或出現難以忍受的毒性為止。隨機分層是依據之前是否曾接受過蛋白酶體抑制劑療法、之前共接受幾次療法 (1 次或超過 1 次) 以及依照國際分期系統 (RISS) 和地區的疾病等級 (III 級比 I 級或 II 級)。一旦確定病情惡化 (PD)，Vd 組病人可以改成 XPOVIO 併用 bortezomib + dexamethasone (SVd) 治療組合或以 35 天為 1 個週期，在第 1、8、15、22 與 29 天時口服 XPOVIO 100 mg，另外在第 1、2、8、9、15、16、22、23、29 與 30 天時口服 dexamethasone 20 mg。

共有 402 位病人被隨機分配為 SVd 組 (195 人) 與 Vd 組 (207 人)。

表 11 與表 12 分別為基線時之人口統計學與疾病特性摘要。

| 表 11：基線時之人口統計學摘要 (BOSTON 試驗) | | |
|------------------------------|---------------|--------------|
| 特性 | SVd 組 (195 人) | Vd 組 (207 人) |
| 中位數年齡，歲 (範圍) | 66 (40, 87) | 67 (38, 90) |
| 年齡分布，人數 (%) | | |
| < 65 歲 | 86 (44) | 75 (36) |
| 65 - 74 歲 | 75 (38) | 85 (41) |
| ≥ 75 歲 | 34 (17) | 47 (23) |
| 性別，人數 (%) | | |
| 男性 | 115 (59) | 115 (56) |
| 女性 | 80 (41) | 92 (44) |
| 種族，人數 (%) | | |
| 白種人 | 161 (83) | 165 (80) |
| 黑人或非裔美國人 | 4 (2) | 7 (3) |
| 亞洲人種 | 25 (13) | 25 (12) |
| 其他 | 0 | 1 (0.5) |
| 無資料 | 5 (3) | 9 (4) |

| 表 12：疾病特性 (BOSTON 試驗) | | |
|-----------------------|---------------|--------------|
| 參數 | SVd 組 (195 人) | Vd 組 (207 人) |

| | | |
|----------------------------------|-----------------|------------------|
| 從診斷到隨機分配的中位數時間 (年) (範圍) | 3.81 (0.4,23.0) | 3.59 (0.4, 22.0) |
| ECOG 日常體能狀態評分，人數 (%) | | |
| 0-1 | 175 (90) | 191 (92) |
| ≥ 2 | 20 (10) | 16 (8) |
| 肌酸酐廓清率 (mL/min)，人數 (%) | | |
| < 30 | 3 (1.5) | 10 (5) |
| 30 至 59 | 53 (27) | 60 (29) |
| ≥ 60 | 139 (71) | 137 (66) |
| 基線時依照國際分期系統修訂版之期別，人數 (%) | | |
| I | 56 (29) | 52 (25) |
| II | 117 (60) | 125 (60) |
| III | 12 (6) | 16 (8) |
| 不清楚 | 10 (5) | 14 (7) |
| 進入試驗前曾做過治療次數，人數 (%) | | |
| 1 | 99 (51) | 99 (48) |
| 2 | 65 (33) | 64 (31) |
| 3 | 31 (16) | 44 (21) |
| 過往治療所用之療法，人數 (%) | | |
| 幹細胞移植 | 76 (39) | 63 (30) |
| Lenalidomide | 77 (39) | 77 (37) |
| Pomalidomide | 11 (6) | 7 (3) |
| bortezomib | 134 (69) | 145 (70) |
| Carfilzomib | 20 (10) | 21 (10) |
| Daratumumab | 11 (6) | 6 (3) |
| 過往治療最後 1 次結束起算的中位數時間 (週)，(範圍) | 48 (1, 1088) | 42 (2, 405) |
| 已知高風險細胞遺傳異常 ^a ，人數 (%) | 97 (50) | 95 (46) |

^a 包括任一種 del (17p)/p53, t (4;16), t (4;14), 1q21。

由一個獨立審核委員會 (IRC) 依據疾病無惡化存活期 (PFS) 來評估療效，而 PFS 則由國際骨髓瘤工作小組 (IMWG) 制定標準。

表 13 和 圖 1 是關於治療前計畫之 PFS 中期分析的療效結果。

| 表 13：由 IRC 評估多發性骨腫瘤之療效結果 (BOSTON 試驗) | | |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|
| 疾病無惡化存活期 (PFS) ^a | SVd 組 (195 人) | Vd 組 (207 人) |
| 風險比 [95% CI] | | 0.70 [0.53, 0.93] |
| 單尾 p ^b 值 | | 0.0075 |
| 中位數 PFS (月) [95% CI] | 13.9 (11.7, 未達到) | 9.5 (7.6, 10.8) |
| 整體療效反應率 (ORR) ^c ，人數 (%) | 149 (76.4) | 129 (62.3) |
| 95% CI | (69.8, 82.2) | (55.3, 68.9) |
| 單尾 p ^b 值 | | 0.0012 |
| 嚴格完全療效反應率 (sCR) | 19 (10) | 13 (6) |
| 完全療效反應率 (CR) | 14 (7) | 9 (4) |
| 極佳部分療效反應率 (VGPR) | 54 (28) | 45 (22) |
| 部分療效反應率 (PR) | 62 (32) | 62 (30) |
| ≥ VGPR 療效反應率 ^d ，人數 (%) | 87 (44.6) | 67 (32.4) |
| 95% CI | (37.5, 51.9) | (26.0, 39.2) |
| 單尾 p ^b 值 | | 0.0082 |

^a 風險比是根據分層 Cox's 成比例風險回歸模型，根據分層 log-rank 檢檢得到 p-值。在進行分析時，中位數追蹤時間為 15.1 個月。

^b 統計意義的事前計畫 PFS 中期分析界限定義為 p 值 < 0.