裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：莫 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23205
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：　台中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：　中華民國112年07月25日

發文字號：　112 裕字-第001249號

主　　旨：　本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Darzalex Concentrate for solution for infusion 20mg/ml，兆科注射劑20毫克/毫升(衛部菌疫輸字第001056號)(100mg/5ml、400mg/20ml)」中文仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說　　明：

一、 本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Darzalex Concentrate for solution for infusion 20mg/ml，兆科注射劑20毫克/毫升(衛部菌疫輸字第001056號)(100mg/5ml、400mg/20ml)」，仿單版號變更為v2202，變更內容如下，並請參閱新版仿單。

原核准版號	新版版號	內碼(PCC code)	變更內容
2201	2202	385511	更新以下仿單段落，其餘詳細變更內容請參閱追蹤版仿單 5.1.1 輸注相關反應 8.2.1 免疫原性 12.1　新診斷多發性骨髓瘤 14　病人使用須知

二、 上述變更事宜，預計自2023年7月下旬起之訂貨將陸續變更為新版仿單之批號(100mg/5ml自批號MJS4151、400mg/20ml自批號MKS1L11)。

三、 特此通知 貴院，懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、新版中文仿單、追蹤版仿單

裕利股份有限公司
負責人：凱珀斯

janssen

兆科®注射劑 20毫克/毫升

Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml

衛部菌疫輸字第001056號

本藥限由醫師使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Daratumumab 是一種會與 CD38 抗原結合的免疫球蛋白 G1κ (IgG1κ)人類單株抗體。本品係透過重組 DNA 技術在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中製造而得。Daratumumab 的分子量約為 148 kDa。DARZALEX® (daratumumab)注射劑為無色至淡黃色且不含防腐劑的靜脈輸注用溶液，單劑小瓶裝。其 pH 值為 5.5。其包裝規格如下：

注射劑：

- 100 毫克/5 毫升(20 毫克/毫升)，單劑小瓶裝。
- 400 毫克/20 毫升(20 毫克/毫升)，單劑小瓶裝。

1.2 賦形劑

每支 DARZALEX® 20 毫升單劑小瓶含有 400 毫克 daratumumab、glacial acetic acid (3.7 毫克)、mannitol (510 毫克)、polysorbate 20 (8 毫克)、sodium acetate trihydrate (59.3 毫克)、sodium chloride (70.1 毫克)及注射用水(USP)。

每支 DARZALEX® 5 毫升單劑小瓶含有 100 毫克 daratumumab、glacial acetic acid (0.9 毫克)、mannitol(127.5 毫克)、polysorbate 20 (2 毫克)、sodium acetate trihydrate (14.8 毫克)、sodium chloride (17.5 毫克)及注射用水(USP)。

1.3 劑型

注射液劑

1.4 藥品外觀

DARZALEX®為無色至淡黃色且不含防腐劑的溶液。

2 適應症

適用於下列多發性骨髓瘤成人病人：

- 與 lenalidomide 加 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人，以及先前曾接受至少一種療法治療的病人。
- 與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。
- 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療適合接受自體幹細胞移植的新診斷病人。
- 與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先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。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。
- 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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 重要用藥須知

- 應投予輸注前用藥與輸注後用藥*[參見用法及用量(3.1.3)]*。
- 僅可於使用 0.9%氯化鈉注射液(USP)稀釋後靜脈輸注給藥*[參見調製方式(3.2)]*。
- DARZALEX®應由健康照護人員給藥，如果發生輸注相關反應，應立即啟用緊急設備，並採取適當的醫療支持措施*[參見警語及注意事項(5.1.1)]*。
- 開始使用 DARZALEX®之前應對病人進行血型鑑定與篩檢*[參見警語及注意事項(5.1.2)]*。

3.1.2 建議劑量

<u>單一療法及與 Lenalidomide (D-Rd)或 Pomalidomide (D-Pd)及 Dexamethasone 併用</u>

表 1 中的 DARZALEX®投藥時程適用於下列合併療法(4 週週期療法)與單一療法：

- 與 lenalidomide 及低劑量 dexamethasone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)之新診斷病人以及先前曾接受至少一種療法治療之多發性骨髓瘤病人的合併療法
- 與 pomalidomide 及低劑量 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少兩種療法治療之多發性骨髓瘤病人的合併療法
- 單一療法，用於治療先前曾接受治療且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發型/難治型多發性骨髓瘤病人

DARZALEX®的建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥：

表 1： 與 Lenalidomide 或 Pomalidomide (4 週週期)及低劑量 Dexamethasone 併用及採單一療法時的 DARZALEX®投藥時程

週次	投藥時程
第 1 至 8 週	每週一次(共 8 劑)
第 9 至 24 週 [a]	每 2 週一次(共 8 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 [b]	每 4 週一次

[a] 於第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑

[b] 於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX®併用之藥物的投藥指示，請參見*臨床試驗資料(12)*與製造廠商的處方資訊。

<u>與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone 併用(D-VMP)</u>

表 2 中的 DARZALEX®投藥時程適用於與 bortezomib、melphalan 及 prednisone (6 週週期療法)併用，治療不適合接受 ASCT 之新診斷多發性骨髓瘤病人的合併療法：

DARZALEX®的建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥。

表 2： 與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone ([VMP]，6 週週期)併用時的 DARZALEX®投藥時程

週次	投藥時程
第 1 至 6 週	每週一次(共 6 劑)
第 7 至 54 週 [a]	每 3 週一次(共 16 劑)
自第 55 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 [b]	每 4 週一次

a 於第 7 週投予每 3 週一次投藥時程的第一劑
b 於第 55 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於併用藥物與 DARZALEX®併用時的投藥指示，*請參見臨床研究(12.1)*。

<u>與 Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone 併用(D-VTd)</u>
表 3 中的 DARZALEX®投藥時程適用於與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone (4 週週期療法)併用，治療適合接受 ASCT 之新診斷多發性骨髓瘤病人的合併療法：
DARZALEX®的建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥：

表 3： 與 Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone ([VTd]，4 週週期)併用時的 DARZALEX®投藥時程

治療期	週次	投藥時程
引導期	第 1 至 8 週	每週一次(共 8 劑)
	第 9 至 16 週 [a]	每 2 週一次(共 4 劑)
停藥並進行高劑量化學治療與 ASCT		
鞏固期	第 1 至 8 週 [b]	每 2 週一次(共 4 劑)

a 於第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑
b 於 ASCT 後重新開始治療的第 1 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑

關於併用藥物與 DARZALEX®併用時的投藥指示，請參見*臨床試驗資料(12.1)*與製造廠商的處方資訊。

<u>與 Bortezomib 及 Dexamethasone 併用(D-Vd)</u>
表 4 中的 DARZALEX®投藥時程適用於與 bortezomib 及 dexamethasone (3 週週期)併用，治療先前曾接受至少一種療法之多發性骨髓瘤病人的合併療法。
DARZALEX®的建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，並應依照下列投藥時程靜脈輸注給藥。

表 4： 與 Bortezomib 及 Dexamethasone 併用時的 DARZALEX®投藥時程(3 週週期)

週次	投藥時程
第 1 至 9 週	每週一次(共 9 劑)
第 10 至 24 週 [a]	每 3 週一次(共 5 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 [b]	每 4 週一次

a 於第 10 週投予每 3 週一次投藥時程的第一劑
b 於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX®併用之藥物的投藥指示，請參見*臨床試驗資料(12.2)*與製造廠商的處方資訊。

<u>與 Carfilzomib 及 Dexamethasone 併用(DKd)</u>
與 carfilzomib 及 dexamethasone (4 週週期)併用於治療復發型/頑固型多發性骨髓瘤病人時，DARZALEX®的建議劑量如表 5 所示。

表 5： 與 Carfilzomib 及 Dexamethasone 併用時的 DARZALEX®投藥時程(4 週週期)

週次	DARZALEX®的劑量 [c]	投藥時程
第 1 週	8 毫克/公斤	第 1 天和第 2 天(共 2 劑)
第 2 至 8 週	16 毫克/公斤	每週一次(共 7 劑)
第 9 至 24 週 [a]	16 毫克/公斤	每 2 週一次(共 8 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止 [b]	16 毫克/公斤	每 4 週一次

a 於第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑
b 於第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑
c 根據實際體重

關於與 DARZALEX®併用之藥物的投藥指示，請參見*臨床試驗資料(12.1)*與製造廠商的處方資訊。

<u>輸注速率</u>
依照表 6 所述的輸注速率靜脈投予 DARZALEX®。只有在未出現輸注相關反應的情況下，才可考慮逐步提高輸注速率。
依單一療法或合併療法投予 DARZALEX®時，可將準備於第 1 天投予的建議劑量 16 毫克/公斤分成連續兩天給藥，亦即分別於第 1 天與第 2 天投予一劑 8 毫克/公斤的劑量。

表 6： 投予 DARZALEX® (16 毫克/公斤)時的輸注速率

	稀釋體積	初始速率 (第 1 小時)	速率增幅 [a]	最大速率
第 1 週輸注				
選擇 1 (單劑輸注)				
第 1 週第 1 天(16 毫克/公斤)	1000 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
選擇 2 (分劑輸注)				
第 1 週第 1 天(8 毫克/公斤)	500 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
第 1 週第 2 天(8 毫克/公斤)	500 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
第 2 週(16 毫克/公斤)[b]	500 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
自第 3 週開始(16 毫克/公斤)[c]	500 毫升	100 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時

a 只有在未出現輸注相關反應的情況下，才可考慮逐步提高輸注速率。
b 只有在前一週未出現任何輸注相關反應的情況下，才可採用 500 毫升的稀釋體積來投予 16 毫克/公斤的劑量。否則皆應採用 1000 毫升的稀釋體積。
c 只有在前次輸注期間未出現任何輸注相關反應的情況下，後續輸注(即自第 3 週開始)才可採用修改的初始速率(100 毫升/小時)。否則應繼續遵循表中所指示的第 2 週輸注速率。

<u>漏打 DARZALEX®</u>
如果漏打一劑 DARZALEX®，應儘快施打該劑藥物，並調整投藥時程，維持相同的治療間隔。

3.1.3 建議的併用藥物
<u>輸注前用藥</u>
每次輸注 DARZALEX®前 1 小時至 3 小時都應投予下列輸注前用藥：

- 皮質類固醇(長效型或中效型)
  單一療法：
  靜脈注射 methylprednisolone 100 毫克(或等效藥物)。在第二次輸注之後，應考慮將此劑量降低至口服或靜脈注射 60 毫克(或等效藥物)。
  合併療法：
  口服或靜脈投予 dexamethasone 20 毫克(或等效藥物)。

當使用 dexamethasone 做為背景治療的皮質類固醇時，在輸注 DARZALEX®之日所投予的背景治療用 dexamethasone 劑量可視為輸注前用藥*[參見臨床試驗資料(12)]*。
當病人已使用 dexamethasone (或等效藥物)做為輸注前用藥時，在輸注 DARZALEX®之日切勿投予背景治療用的皮質類固醇(如 prednisone)。

- 口服 acetaminophen 650 毫克至 1,000 毫克
- 口服或靜脈注射 diphenhydramine 25 毫克至 50 毫克或(等效藥物)。

<u>輸注後用藥</u>
應投予輸注後用藥：
單一療法：
自投予 DARZALEX®後次日開始，連續 2 天口服投予 methylprednisolone 20 毫克(或等效劑量的中效型或長效型皮質類固醇)。
合併療法：
應考慮於輸注 DARZALEX®後次日開始口服投予劑量低於或等於 20 毫克的 methylprednisolone (或等效劑量的中效型或長效型皮質類固醇)。
如果在輸注 DARZALEX®後次日所投予的背景治療藥物中即含有皮質類固醇(如 dexamethasone、prednisone)，或許不須再投予額外的皮質類固醇*[參見臨床試驗資料(12)]*。

對有慢性阻塞性肺病病史的病人，應考慮處方短效型或長效型支氣管擴張劑及吸入性皮質類固醇。在最初 4 次輸注 DARZALEX®之後，如果病人未出現任何重大輸注相關反應，應考慮停用這些額外的輸注後用藥。

<u>預防帶狀皰疹病毒再活化</u>
應於開始使用 DARZALEX®治療後的 1 週內開始施行抗病毒預防療法，以防帶狀皰疹再活化，治療結束後亦應持續施行 3 個月*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。

3.1.4 針對不良反應調整劑量
目前並無降低 DARZALEX®之劑量方面的建議。如果發生骨髓抑制，應考慮暫時停用 DARZALEX®，讓血球計數得以恢復正常*[參見警語及注意事項(5.1.3, 5.1.4)]*。
關於與 DARZALEX®併用之藥物的資料，請參見製造廠商的處方資訊。

<u>輸注相關反應</u>
如果發生任何等級/嚴重度的輸注相關反應，應立即中斷輸注 DARZALEX®並控制症狀。輸注相關反應的進一步處置可能須降低輸注速率或停止使用 DARZALEX®治療，概述如下*[參見警語及注意事項(5.1.1)]*。

- 第 1-2 級(輕至中度)：一旦反應症狀消退，可重新開始輸注，但輸注速率不可超過反應發生時之速率的一半。如果病人未出現任何進一步的反應症狀，或可以臨床上適當的增幅與間隔重新開始提高輸注速率，最多可提高至 200 毫升/小時的最大速率(表 6)。
- 第 3 級(重度)：一旦反應症狀消退，可考慮重新開始輸注，但輸注速率不可超過反應發生時之速率的一半。如果病人未出現其他症狀，可依表 6 所述的增幅與間隔重新開始提高輸注速率。如果再度發生第 3 級症狀，可重複進行上述步驟。但若三度發生第 3 級或更高等級的輸注相關反應，則應永久停用 DARZALEX®。
- 第 4 級(危及生命)：永久停用 DARZALEX®。

3.2 調製方式
<u>準備工作</u>
DARZALEX®僅供單劑使用。
應依下列指示以無菌技術製備輸注溶液：

- 依據病人的實際體重計算所需要的劑量(毫克)、DARZALEX®溶液的總體積(毫升)、以及所需要的 DARZALEX®瓶數。
- 確認 DARZALEX®溶液為無色至淡黃色。如果出現不透明微粒、變色現象或其他微粒異物，切勿使用。
- 自輸注袋/輸注容器中移除體積與所需要之 DARZALEX®溶液體積相等的 0.9%氯化鈉注射液(USP)。
- 依表 6 的指示抽取所需要的 DARZALEX®溶液量，將其加入裝有 0.9%氯化鈉注射液(USP)的輸注袋/輸注容器中，稀釋至適當的體積*[參見用法及用量(3.1.2)]*。輸注袋/輸注容器的材質必須為聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)或聚烯烴混和物(PP+PE)。應於適當的無菌條件下進行稀釋。任何殘留於藥瓶中未使用的部份都應予以丟棄。
- 輕輕翻轉輸注袋/輸注容器，使溶液混和均勻。切勿振搖。
- 投予注射用藥之前，在溶液與容器許可的情況下，應目視檢查是否有微粒物質及變色的現象。稀釋後的溶液可能會產生極微小、半透明至白色的蛋白微粒，因為 daratumumab 是一種蛋白質。如果發現肉眼可見的不透明微粒、變色現象或微粒異物，切勿使用。
- 由於 DARZALEX®並不含防腐劑，因此，在 15°C 至 25°C (59°F 至 77°F)的室溫及室內光線下，稀釋後的溶液應立即使用。稀釋後的溶液在室溫下最多可保存 15 小時(包含輸注時間)。
- 若未立即使用，在投藥之前，稀釋後的溶液在冷藏於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)並避光的情況下最多可存放 24 小時。切勿冷凍。

<u>投藥</u>

- 如果是存放在冰箱中，應先讓溶液達到室溫。應使用裝有流量調節器及管線內置式、無菌、無熱源、低蛋白結合性、聚醚碸(PES)製之過濾器(孔徑 0.22 微米或 0.2 微米)的輸注套組靜脈輸注稀釋後的溶液。投藥套組的材質必須為聚胺酯(PU)、聚丁二烯(PBD)、PVC、PP 或 PE。
- 切勿保存任何未用完的輸注溶液供再度使用。任何未用完的產品或廢棄材料都應遵照當地的規定處理。
- 切勿將 DARZALEX®與其他藥物透過同一靜脈輸注管線同時輸注。

4 禁忌
DARZALEX®禁止用於對 daratumumab 或產品的任何組成成分曾發生嚴重過敏反應病史的病人(例如：全身性過敏性反應)*[參見警語及注意事項(5.1.1)]*。

5 警語及注意事項
5.1 警語/注意事項
5.1.1 輸注相關反應
DARZALEX®可能會引發嚴重和/或危急的輸注相關反應，包含過敏反應。這些反應可能是危及生命的並且曾通報發生致命的結果*[參見副作用/不良反應(8.3)]*。
在臨床試驗中(單一療法與併用：N=2,066)，第 1 週(16 毫克/公斤)輸注期間有 37%的病人發生輸注相關反應，第 2 週輸注期間有 2%，在後續輸注期間累計有 6%。只有不到 1%的病人在第 2 週輸注或後續輸注期間發生第 3/4 級輸注相關反應。開始發生的中位時間為 1.5 小時(範圍：0 至 73 小時)。因發生輸注相關反應而改變輸注時程的發生率為 36%。第 1 週、第 2 週及後續輸注的中位輸注時間(16 毫克/公斤)分別約為 7、4 及 3 小時。幾乎所有的反應都是在 DARZALEX®輸注期間或輸注完成後 4 小時內發生。在臨床試驗中，在採用輸注後用藥之前，曾有於輸注後 48 小時發生輸注相關反應的報告。
曾有發生嚴重輸注反應的報告，包括支氣管痙攣、缺氧、呼吸困難、高血壓、心跳過速、頭痛、咽喉水腫、肺水腫及眼部不良反應，包括脈絡膜積液、急性近視和急性閉角型青光眼。徵兆與症狀可能包括呼吸症狀，如鼻充血、咳嗽、喉嚨痛、以及寒顫、嘔吐及噁心。較不常見的徵兆

與症狀包括喘鳴、過敏性鼻炎、發燒、胸部不適、搔癢、低血壓及視力模糊*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。
因進行 ASCT 而中斷投予 DARZALEX® (CASSIOPEIA) 3.75 個月(中位數；範圍：2.4 至 6.9 個月)之後，當重新開始使用 DARZALEX®時，ASCT 後第一次輸注的輸注相關反應發生率為 11%。重新開始治療時所採用的輸注速率/稀釋體積即為因進行 ASCT 而中斷投藥前最後一次輸注 DARZALEX®所採用的輸注速率/稀釋體積。ASCT 後重新開始使用 DARZALEX®，第 2 週或後續輸注時所發生之輸注相關反應的症狀與嚴重度(第 3 或 4 級：<1%)大致都和先前之研究中所通報的結果相同。
在研究 EQUULEUS 中，接受合併療法治療的病人(n=97)是以分成兩天給藥的方式投予第 1 週的第一個 16 毫克/公斤劑量，亦即分別於第 1 天與第 2 天投予 8 毫克/公斤。任何等級之輸注相關反應的發生率為 42%，有 36%的病人於第 1 週的第 1 天發生輸注相關反應，4%於第 1 週的第 2 天發生輸注相關反應，並有 8%於後續輸注期間發生輸注相關反應。開始發生輸注相關反應的中位時間為 1.8 小時(範圍：0.1 至 5.4 小時)。因發生輸注相關反應而中斷輸注的發生率為 30%。第 1 週第 1 天的中位輸注時間為 4.2 小時，第 1 週第 2 天為 4.2 小時，後續輸注則為 3.4 小時。
應使用抗組織胺劑、解熱劑和皮質類固醇對病人進行輸注前投藥*[參見用法及用量(3.1.3)]*。在整個輸注期間應經常監視病人的狀況。如果發生任何嚴重度的輸注反應，應中斷輸注 DARZALEX®，並視需要進行醫療處置。如果發生過敏反應或危及生命(第 4 級)的反應，應永久停止使用 DARZALEX®治療並使其適當急救。對發生第 1、2 或 3 級反應的病人，重新開始輸注時應降低輸注速率*[參見用法及用量(3.1.4)]*。
為降低發生延遲性輸注相關反應的風險，所有病人在輸注 DARZALEX®後都應投予口服皮質類固醇*[參見用法及用量(3.1.3)]*。對有慢性阻塞性肺病病史的病人，可能須額外投予輸注後用藥，以控制呼吸併發症。對慢性阻塞性肺病人者，應考慮處方短效型或長效型支氣管擴張劑及吸入性皮質類固醇*[參見用法及用量(3.1.3)]*。
DARZALEX®輸注曾發生眼部不良反應，包括急性近視和由於纖毛脈絡膜積液導致的前房角變窄，並可能導致眼內壓增加或青光眼。如果發生眼部症狀，停止 DARZALEX®輸注並在重新開始 DARZALEX®之前立即尋求眼科評估。

5.1.2 干擾血清試驗
Daratumumab 會與紅血球(RBCs)上的 CD38 結合，從而導致間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)呈陽性反應。在最後一次輸注之後，daratumumab 所造成的間接抗球蛋白試驗陽性結果可能會持續達 6 個月。Daratumumab 與 RBCs 結合會遮蔽對病人血清中對抗次要抗原之抗體的檢測結果[1] *[參見參考文獻(15)]*。病人之 ABO 與 Rh 血型的鑑定並不會受到影響*[參見交互作用(7.1)]*。應告知輸血中心這種對血清試驗的干擾，並告知血庫病人曾接受 DARZALEX®治療。應在開始使用 DARZALEX®之前對病人進行血型鑑定與篩檢*[參見用法及用量(3.1.1)]*。

5.1.3 嗜中性白血球減少症
DARZALEX®可能會增強背景治療藥物所引發的嗜中性白血球減少症*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。
治療期間應根據背景治療藥物之製造廠商的處方資訊定期監測全血球計數。應監視嗜中性白血球減少症病人是否出現感染的徵兆。應考慮暫時停用 DARZALEX®，直到嗜中性白血球恢復正常。

5.1.4 血小板減少症
DARZALEX®可能會增強背景治療藥物所引發的血小板減少症*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。
治療期間應根據背景治療藥物之製造廠商的處方資訊定期監測全血球計數。應考慮暫時停用 DARZALEX®，直到血小板恢復正常。

5.1.5 干擾完全療效反應的測定
Daratumumab 是一種人類 IgG κ 單株抗體，並且在臨床上用以監測內生性 M 蛋白的血清蛋白電泳(SPE)分析及免疫固定(IFE)分析中都可檢出*[參見交互作用(7.1)]*。對某些帶有 IgG κ 骨髓瘤蛋白的病人，這種干擾會影響完全療效反應與疾病惡化的測定。

5.1.6 B 型肝炎病毒再活化
B 型肝炎病毒再活化(包含致命性案例)曾被通報發生於使用 DARZALEX®治療的病人。所有病人都應於開始 DARZALEX®治療前執行 B 型肝炎病毒檢測。
證實屬於 B 型肝炎病毒血清學陽性的病人，應於 DARZALEX®治療期間及治療結束後至少六個月監測 B 型肝炎病毒再活化的臨床及實驗室檢驗的徵兆。依據現行臨床指引處置病人。依照臨床指示，考慮諮詢肝炎疾病專家。
在使用DARZALEX®治療時發生B型肝炎病毒再活化的病人，暫停DARZALEX®及其伴隨的類固醇療程及化學治療，並開始適當的治療。對B型肝炎再活化已被充分控制的病人重新開始 DARZALEX®的治療，應與具備B型肝炎病毒治療專業的醫師討論。

5.1.7 胚胎-胎兒毒性
根據其作用機制，對孕婦投予DARZALEX®可能會導致胎兒傷害。DARZALEX®可能會導致胎兒免疫細胞流失及骨質密度降低。應告知孕婦胎兒可能面臨的風險。應囑咐具生育能力的女性，在使用DARZALEX®治療期間及使用最後一劑藥物後3個月內應採取有效的避孕措施*[參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]*。
DARZALEX®與 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 併用的療法禁用於孕婦，因為 lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 可能會導致出生缺陷及未出生的嬰兒死亡。請參閱 lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 之處方資訊中關於懷孕期間之使用的說明。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

<u>風險摘要</u>
對孕婦投予 DARZALEX®可能會導致胎兒傷害。Daratumumab 產品之相關風險的評估乃是以其作用機制及目標抗原 CD38 基因剔除動物模型試驗的資料為基礎*(參見試驗資料)*。目前並無任何對孕婦使用 DARZALEX®的資料可據以評估發生重大出生缺陷、流產或母體或胎兒不良結果的藥物相關風險。目前尚未進行過動物生殖研究。
目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷及流產的估計背景風險。所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷及流產的估計背景風險分別為 2%至 4%及 15%至 20%。
將 DARZALEX®與 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 併用的療法禁用於孕婦，因為 lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 可能會導致出生缺陷及未出生的嬰兒死亡。Lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 都僅可透過 REMS 計劃取得。請參閱 lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 之處方資訊中關於懷孕期間之使用的說明。

<u>臨床顧慮</u>
胎兒/新生兒不良反應
免疫球蛋白 G1 (IgG1)單株抗體會移行通過胎盤。根據其作用機制，DARZALEX®可能會導致胎兒 CD38 陽性免疫細胞流失及骨質密度降低。對曾經暴露於 DARZALEX®的新生兒與嬰兒，應延後接種活性疫苗，直到血液學評估完成。

<u>試驗資料</u>
動物試驗資料

經基因改造移除所有 CD38 表現的小鼠(CD38 基因剔除小鼠)在出生時有骨質密度降低的現象，但在 5 個月大時即恢復正常。採用 CD38 基因剔除動物模型所進行之研究的資料也顯示，CD38 涉及調節體液免疫反應(小鼠)、胎兒-母體免疫耐受性(小鼠)、以及早期胚胎發育(蛙)。

6.2 哺乳

風險摘要

在 daratumumab 是否會出現於人類的乳汁中、對餵哺母乳之嬰兒的影響、或對乳汁生成的影響方面，目前並無任何資料。母體免疫球蛋白 G 已知會出現於人類的乳汁中。已發表的資料指出，乳汁中的抗體並不會大量進入新生兒及嬰兒的循環中。由於將 DARZALEX®與 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 合併投予時，餵哺母乳的嬰兒可能會發生嚴重的不良反應，因此應囑咐婦女在使用 DARZALEX®治療期間不要餵哺母乳。更多資訊請參閱 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 的處方資訊。

6.3 有生育能力的女性與男性

對孕婦投予 DARZALEX®可能會導致胎兒傷害*[參見特殊族群注意事項(6.1)]*。

驗孕

在開始治療具生育能力的女性之前，如果要將 DARZALEX®與 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 併用，請先參閱 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 之仿單中關於驗孕要求的說明。

避孕

應囑咐具生育能力的婦女，在使用 DARZALEX®治療期間及使用最後一劑藥物後 3 個月內應採取有效的避孕措施。此外，請參閱 lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 之仿單中關於額外避孕建議的說明。

6.4 小兒

DARZALEX®用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

6.5 老年人

在 2,459 位接受建議劑量之 DARZALEX®治療的病人中，有 38%為 65 至 74 歲，並有 15%為 75 歲以上。在這些病人與較年輕的病人之間，並未發現任何有效性方面的整體性差異。老年病人中的嚴重不良反應發生率要高於較年輕的病人*[參見副作用/不良反應(8.2)]*。在復發型與難治型多發性骨髓瘤病人中(n=1,213)，較常發生於 65 歲以上之病人的嚴重不良反應為肺炎與敗血症。在研究 CANDOR 的 DKd 組中，65 歲以上的病人有 14%發生致命性不良反應，未滿 65 歲的病人則有 6%。在不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤病人中(n=710)，較常發生於 75 歲以上之病人的嚴重不良反應為肺炎。

7 交互作用

7.1 Daratumumab 對實驗室試驗的影響

干擾間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)

Daratumumab 會與 RBCs 上的 CD38 結合，因此會干擾相容性試驗，包括抗體篩檢與交叉配血試驗。Daratumumab 之干擾的緩解方法包括使用 dithiothreitol (DTT)處理試劑 RBCs，以中斷 daratumumab 的結合作用*[參見參考文獻(15)]*，或是進行基因型檢測。由於 Kell 血型系統對 DTT 處理也很敏感，因此，在使用經 DTT 處理的 RBCs 排除或確認異體抗體之後，應提供 K 陰性血液。

如果須緊急輸血，應依照當地的血庫常規給予非交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBCs。

干擾血清蛋白電泳試驗與免疫固定試驗

Daratumumab 在用以監測疾病單株免疫球蛋白(M 蛋白)的血清蛋白電泳(SPE)分析及免疫固定(IFE)分析中都可檢出。帶有 IgG κ 骨髓瘤蛋白之病人的 SPE 與 IFE 分析結果可能會呈現偽陽性，從而影響依據國際骨髓瘤工作小組(IMWG)標準進行初步完全療效反應評估的結果。對達到持續性極佳部份療效反應的病人，當懷疑 daratumumab 造成干擾時，則考慮使用 daratumumab 專一性的 IFE 測定法，使 daratumumab 從病人血清中任何剩餘的內源性 M 蛋白分開，以促進完全療效反應的決定。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重要不良反應在本仿單的其他段落有詳細的說明：

- 輸注相關反應*[參見警語及注意事項(5.1.1)]*。
- 嗜中性白血球減少症*[參見警語及注意事項(5.1.3)]*。
- 血小板減少症*[參見警語及注意事項(5.1.4)]*。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

下述安全性資料係反映 2,459 位多發性骨髓瘤病人使用 DARZALEX® (16 毫克/公斤)治療的結果，包括 2,303 位接受 DARZALEX®合併背景療法治療的病人，以及 156 位接受 DARZALEX®單一療法治療的病人。在這個整合的安全性分析族群中，最常見的不良反應(≥20%)為上呼吸道感染、嗜中性白血球減少症、輸注相關反應、血小板減少症、腹瀉、便秘、貧血、周邊感覺神經病變、疲倦、周邊水腫、噁心、咳嗽、發燒、呼吸困難、以及無力。

不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤

與 Lenalidomide 及 Dexamethasone (DRd)合併治療

研究 MAIA 曾針對 DARZALEX®與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.1)]*。表 7 中的不良反應係反映 daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd)使用 DARZALEX®中位治療期為 25.3 個月(範圍：0.1 至 40.44 個月)及 lenalidomide-dexamethasone (Rd)為 21.3 個月(範圍：0.03 至 40.64 個月)的結果。

在 DRd 組中的發生率較 Rd 組高出至少 2%的嚴重不良反應包括肺炎(DRd 15% vs Rd 8%)、支氣管炎(DRd 4% vs Rd 2%)及脫水(DRd 2% vs Rd <1%)。

表 7：　在研究 MAIA 中，DRd 組有≥10%之病人通報且發生率高出至少 5%的不良反應

身體系統 不良反應	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
胃腸道疾患						
腹瀉	57	7	0	46	4	0
便秘	41	1	<1	36	<1	0
噁心	32	1	0	23	1	0
嘔吐	17	1	0	12	<1	0
感染						
上呼吸道感染[a]	52	2	<1	36	2	<1
支氣管炎[b]	29	3	0	21	1	0
肺炎[c]	26	14	1	14	7	1
泌尿道感染	18	2	0	10	2	0
全身性疾患與投藥部位症狀						

輸注相關反應[d]	41	2	<1	0	0	0
周邊水腫[e]	41	2	0	33	1	0
疲倦	40	8	0	28	4	0
無力	32	4	0	25	3	<1
發燒	23	2	0	18	2	0
寒顫	13	0	0	2	0	0
肌肉骨骼與結締組織疾患						
背痛	34	3	<1	26	3	<1
肌肉痙攣	29	1	0	22	1	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患						
呼吸困難[f]	32	3	<1	20	1	0
咳嗽[g]	30	<1	0	18	0	0
神經系統疾患						
周邊感覺神經病變	24	1	0	15	0	0
頭痛	19	1	0	11	0	0
感覺異常	16	0	0	8	0	0
代謝與營養疾患						
食慾降低	22	1	0	15	<1	<1
高血糖	14	6	1	8	3	1
低血鈣	14	1	<1	9	1	1
血管疾患						
高血壓[h]	13	6	<1	7	4	0

關鍵字：D=daratumumab，Rd=lenalidomide-dexamethasone

[a] 急性鼻竇炎，細菌性鼻炎、喉炎、間質肺炎病毒感染、鼻咽炎、口咽念珠菌病、咽炎、呼吸道融合病毒感染、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻竇炎、扁桃腺炎、氣管炎、上呼吸道感染、病毒性咽炎、病毒性鼻炎、病毒性上呼吸道感染

[b] 細支氣管炎、支氣管炎、病毒性支氣管炎、呼吸道融合病毒性細支氣管炎、氣管支氣管炎

[c] 非典型肺炎、支氣管肺麴菌病、肺部感染、肺囊蟲感染、肺囊蟲肺炎、肺炎、吸入性肺炎、肺炎鏈球菌性肺炎、病毒性肺炎、肺黴菌病

[d] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語。

[e] 全身水腫、重力性水腫、水腫、周邊水腫、周邊腫脹

[f] 呼吸困難、運動性呼吸困難

[g] 咳嗽、帶痰咳嗽

[h] 血壓升高、高血壓

在治療期間較基礎期惡化的實驗室檢驗異常列於表 8。

表 8： 在研究 MAIA 中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
白血球減少症	90	30	5	82	20	4
嗜中性白血球減少症	91	39	17	77	28	11
淋巴球減少症	84	41	11	75	36	6
血小板減少症	67	6	3	58	7	4
貧血	47	13	0	57	24	0

關鍵字：D=daratumumab，Rd=lenalidomide-dexamethasone

與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone 合併治療

研究 ALCYONE 曾針對 DARZALEX®與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.1)]*。表 9 中的不良反應係反映 daratumumab、bortezomib、melphalan 加 prednisone (D-VMP)組使用 DARZALEX®中位治療期間 14.7 個月(範圍：0 至 25.8 個月)及 VMP 組中位數治療期間 12 個月(範圍：0.1 至 14.9 個月)的結果。

在 D-VMP 組中的發生率較 VMP 組高出至少 2%的嚴重不良反應包括肺炎(D-VMP 11% vs VMP 4%)、上呼吸道感染(D-VMP 5% vs VMP 1%)、以及肺水腫(D-VMP 2% vs VMP 0%)。

表 9： 在研究 ALCYONE 中，D-VMP 組有≥10%之病人通報且發生率高出至少 5%的不良反應

身體系統 不良反應	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
感染						
上呼吸道感染[a]	48	5	0	28	3	0
肺炎[b]	16	12	< 1	6	5	< 1
全身性疾患與投藥部位症狀						
輸注相關反應[c]	28	4	1	0	0	0
周邊水腫[d]	21	1	< 1	14	1	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患						
咳嗽[e]	16	< 1	0	8	< 1	0
呼吸困難[f]	13	2	1	5	1	0
血管疾患						
高血壓[g]	10	4	< 1	3	2	0

關鍵字：D=daratumumab，VMP=bortezomib-melphalan-prednisone

[a] 上呼吸道感染、支氣管炎、細菌性支氣管炎、會厭炎、喉炎、細菌性喉炎、間質肺炎病毒感染、鼻咽炎、口咽念珠菌病、咽炎、鏈球菌性咽炎、呼吸道融合病毒感染、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、氣管炎、氣管支氣管炎、病毒性咽炎、病毒性鼻炎、病毒性上呼吸道感染。

[b] 肺炎、肺部感染、吸入性肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、肺炎鏈球菌性肺炎、病毒性肺炎、以及肺部敗血症

[c] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語。

[d] 周邊水腫、全身水腫、周邊腫脹

[e] 咳嗽、帶痰咳嗽

[f] 呼吸困難、運動性呼吸困難

[g] 高血壓、血壓升高

在治療期間較基礎期惡化的實驗室檢驗異常列於表 10。

表 10： 在研究 ALCYONE 中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
血小板減少症	88	27	11	88	26	16
嗜中性白血球減少症	86	34	10	87	32	11
淋巴球減少症	85	46	12	83	44	9
貧血	47	18	0	50	21	0

關鍵字：D=daratumumab，VMP=bortezomib-melphalan-prednisone

適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤

與 Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone 合併治療(DVTd)

CASSIOPEIA 研究曾針對 DARZALEX®與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.1)]*。表 11 中的不良反應係反映使用 DARZALEX®治療至移植後第 100 天的結果*[參見臨床試驗資料(12.1)]*。在 DVTd 組中，引導治療/ASCT/鞏固治療的中位治療時間為 8.9 個月(範圍：7.0 至 12.0 個月)，VTd 組則為 8.7 個月(範圍：6.4 至 11.5 個月)。在 DVTd 中的發生率較 VTd 高出 2%的嚴重不良反應為支氣管炎(DVTd 2% vs VTd <1%)與肺炎(DVTd 6% vs VTd 4%)。

表 11：　在研究 CASSIOPEIA 中，DVTd 組有≥10%之病人通報且發生率高出至少 5%的不良反應

身體系統 不良反應	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
全身性疾患與投藥部位症狀						
輸注相關反應[a]	35	3	<1	0	0	0
發燒	26	2	<1	21	2	0
胃腸道疾患						
噁心	30	4	0	24	2	<1
嘔吐	16	2	0	10	2	0
感染						
上呼吸道感染[b]	27	1	0	17	1	0
支氣管炎[c]	20	1	0	13	1	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患						
咳嗽[d]	17	0	0	9	0	0
血管疾患						
高血壓	10	4	0	5	2	0

關鍵字：D=daratumumab，VTd=bortezomib-thalidomide -dexamethasone。

[a] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語

[b] 喉炎、病毒性喉炎、間質肺炎病毒感染、鼻咽炎、口咽念珠菌病、咽炎、呼吸道融合病毒感染、呼吸道感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻竇炎、扁桃腺炎、氣管炎、上呼吸道感染、病毒性咽炎、病毒性鼻炎、病毒性上呼吸道感染

[c] 細支氣管炎、支氣管炎、慢性支氣管炎、呼吸道融合病毒性支氣管炎、氣管支氣管炎

[d] 咳嗽、帶痰咳嗽

註：血液學實驗室相關毒性反應被排除於外，並另外列於下表

表 12：　在研究 CASSIOPEIA 中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
淋巴球減少症	95	44	15	91	37	10
白血球減少症	82	14	10	57	6	9
血小板減少症	81	9	5	58	8	3
嗜中性白血球減少症	63	19	14	41	10	9
貧血	36	4	0	35	5	0

關鍵字：D=daratumumab，VTd=bortezomib-thalidomide -dexamethasone。

<u>復發型/難治型多發性骨髓瘤</u>

與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療

POLLUX 研究曾針對 DARZALEX®與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.2)]*。表 13 中的不良反應係反映 daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd)使用 DARZALEX®中位數治療期間 13.1 個月(範圍：0 至 20.7 個月)及 lenalidomide-dexamethasone(Rd)治療 12.3 個月(範圍：0.2 至 20.1 個月)的結果。

DRd 組中有 49%的病人發生嚴重不良反應，Rd 組則有 42%。在 DRd 組中的發生率較 Rd 組高出至少 2%的嚴重不良反應包括肺炎(DRd 12% vs Rd 10%)、上呼吸道感染(DRd 7% vs Rd 4%)、流行性感冒及發燒(皆為 DRd 3% vs Rd 1%)。

在 DRd 組中有 7% (n=19)的病人因發生不良反應而停止治療，在 Rd 組中則有 8% (n=22)。

表 13：　在研究 POLLUX 中，DRd 組有≥10%之病人通報且發生率高出至少 5%的不良反應

不良反應	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
感染						
上呼吸道感染[a]	65	6	< 1	51	4	0
全身性疾患與投藥部位症狀						
輸注相關反應[b]	48	5	0	0	0	0
疲倦	35	6	< 1	28	2	0
發燒	20	2	0	11	1	0
胃腸道疾患						
腹瀉	43	5	0	25	3	0
噁心	24	1	0	14	0	0
嘔吐	17	1	0	5	1	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患						
咳嗽[c]	30	0	0	15	0	0
呼吸困難[d]	21	3	< 1	12	1	0
肌肉骨骼與結締組織疾患						
肌肉痙攣	26	1	0	19	2	0
神經系統疾患						
頭痛	13	0	0	7	0	0

關鍵字：D=daratumumab，Rd=lenalidomide-dexamethasone

[a] 上呼吸道感染、支氣管炎、鼻竇炎、病毒性呼吸道感染、鼻炎、咽炎、呼吸道感染、間質肺炎病毒感染、氣管支氣管炎、病毒性上呼吸道感染、喉炎、呼吸道融合病毒感染、葡萄球菌性咽炎、扁桃腺炎、病毒性咽炎、急性鼻竇炎、鼻咽炎、細支氣管炎、病毒性支氣管炎、鏈球菌性咽炎、氣管炎、細菌性上呼吸道感染、細菌性支氣管炎、會厭炎、病毒性喉炎、口咽念珠菌病、呼吸道念珠菌病、病毒性鼻炎、急性扁桃腺炎、鼻病毒感染

[b] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語

[c] 咳嗽、帶痰咳嗽、過敏性咳嗽

[d] 呼吸困難、運動性呼吸困難

在治療期間較基礎期惡化的實驗室檢驗異常列於表 14。

表 14：　在研究 POLLUX 中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	所有等級	第 3 級	第 4 級	所有等級	第 3 級	第 4 級

	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
淋巴球減少症	95	42	10	87	32	6
嗜中性白血球減少症	92	36	17	87	32	8
血小板減少症	73	7	6	67	10	5
貧血	52	13	0	57	19	0

關鍵字：D=daratumumab，Rd=lenalidomide-dexamethasone。

與 Bortezomib 及 Dexamethasone 合併治療

CASTOR 研究曾針對 DARZALEX®與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.2)]*。表 15 中的不良反應係反映 daratumumab-bortezomib-dexamethasone (DVd)使用 DARZALEX®中位治療期間為 6.5 個月(範圍：0 至 14.8 個月)及 bortezomib-dexamethasone(Vd)組為 5.2 個月(範圍：0.2 至 8.0 個月)的結果。

DVd 組中有 42%的病人發生嚴重不良反應，Vd 組則有 34%。在 DVd 組中的發生率較 Vd 組高出至少 2%的嚴重不良反應包括上呼吸道感染(DVd 5% vs Vd 2%)，腹瀉及心房纖維顫動(皆為 DVd 2% vs Vd 0%)。

在 DVd 組中有 7% (n=18)的病人因發生不良反應而停止治療，在 Vd 組中則有 9% (n=22)。

表 15： 在研究 CASTOR 中，DVd 組有≥10%之病人通報且發生率高出至少 5%的不良反應

不良反應	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
神經系統疾患						
周邊感覺神經病變	47	5	0	38	6	< 1
全身性疾患與投藥部位症狀						
輸注相關反應 [a]	45	9	0	0	0	0
周邊水腫 [b]	22	1	0	13	0	0
發燒	16	1	0	11	1	0
感染						
上呼吸道感染 [c]	44	6	0	30	3	< 1
胃腸道疾患						
腹瀉	32	3	< 1	22	1	0
嘔吐	11	0	0	4	0	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患						
咳嗽 [d]	27	0	0	14	0	0
呼吸困難 [e]	21	4	0	11	1	0

關鍵字：D=daratumumab，Vd=bortezomib-dexamethasone。

a 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語

b 周邊水腫、水腫、全身水腫、周邊腫脹

c 上呼吸道感染、支氣管炎、鼻竇炎、病毒性呼吸道感染、鼻炎、咽炎、呼吸道感染、間質肺炎病毒感染、氣管支氣管炎、病毒性上呼吸道感染、喉炎、呼吸道融合病毒感染、葡萄球菌性咽炎、扁桃腺炎、病毒性咽炎、急性鼻竇炎、鼻咽炎、細支氣管炎、病毒性支氣管炎、鏈球菌性咽炎、氣管炎、細菌性上呼吸道感染、細菌性支氣管炎、會厭炎、病毒性喉炎、口咽念珠菌病、呼吸道念珠菌病、病毒性鼻炎、急性扁桃腺炎、鼻病毒感染

d 咳嗽、帶痰咳嗽、過敏性咳嗽

e 呼吸困難、運動性呼吸困難

在治療期間惡化的實驗室檢驗異常列於表 16。

表 16： 在研究 CASTOR 中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
血小板減少症	90	28	19	85	22	13
淋巴球減少症	89	41	7	81	24	3
嗜中性白血球減少症	58	12	3	40	5	< 1
貧血	48	13	0	56	14	0

關鍵字：D=daratumumab，Vd=bortezomib-dexamethasone。

與每週兩次(20/56 毫克/米^2)的 Carfilzomib 及 Dexamethasone 合併治療

CANDOR 研究曾針對 DARZALEX®與每週兩次之 carfilzomib 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.2)]*。表 17 中的不良反應係反映 daratumumab-carfilzomib-dexamethasone (DKd)組使用 DARZALEX®中位治療期間 16.1 個月(範圍：0.1 至 23.7 個月)及 carfilzomib-dexamethasone group (Kd)組中位治療期間 9.3 個月(範圍：0.1 至 22.4 個月)的結果。

有 56%接受 DARZALEX®合併 Kd 治療的病人和 46%接受 Kd 治療的病人發生嚴重不良反應。DKd 組比起 Kd 組最頻繁報告的嚴重不良反應為肺炎 (14% 比 9%)、發燒 (4.2% 比 2.0%)、流感 (3.9% 比 1.3%) 敗血症 (3.9% 比 1.3%)、貧血 (2.3% 比 0.7%)、支氣管炎 (1.9% 比 0%) 和腹瀉 (1.6% 比 0%)。DKd 組在任何研究治療最後一劑 30 天內發生的致命性不良反應在 308 位病人中有 10%，Kd 組在 153 位病人中有 5%。最頻繁的致命性不良反應 (DKd 比 Kd) 為感染 4.5% 比 2.6%。

有 9%的病人因發生不良反應而永久停用 DARZALEX®。導致永久停用 DARZALEX®的不良反應(>1%)包括肺炎。

有 18%的病人於投予任何劑次之 DARZALEX®當天或次日發生輸注相關反應，並有 12%於投予第一劑 DARZALEX®當天或次日發生輸注相關反應。

表 17：在研究 CANDOR 中，接受 DARZALEX®合併 Carfilzomib 及 Dexamethasone (DKd) 治療之病人中的不良反應(≥15%)

不良反應	DKd (N=308)		Kd (N=153)	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
全身性疾患與投藥部位症狀				
輸注相關反應 [a]	41	12	28	5
疲倦 [b]	32	11	28	8
發燒	20	1.9	15	0.7
感染				
呼吸道感染 [c]	40 [g]	7	29	3.3
肺炎	18 [g]	13	12	9
支氣管炎	17	2.6	12	1.3
血液與淋巴系統疾患				
血小板減少症 [d]	37	25	30	16
貧血 [e]	33	17	31	14
胃腸道疾患				
腹瀉	32	3.9	14	0.7
噁心	18	0	13	0.7
血管疾患				

高血壓	31	18	28	13
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽[f]	21	0	21	0
呼吸困難	20	3.9	22	2.6
精神疾患				
失眠	18	3.9	11	2
肌肉骨骼與結締組織疾患				
背痛	16	1.9	10	1.3

關鍵字：D=daratumumab；Kd=carfilzomib-dexamethasone

[a] 輸注相關反應的發生率係以於投予 DKd 或 Kd 後 1 天內所發生的一群輸注反應相關症狀(包括高血壓、發燒、皮疹、肌痛、低血壓、血壓升高、蕁麻疹、急性腎損傷、支氣管痙攣、臉部水腫、過敏、暈厥、喘鳴、眼睛癢、眼瞼水腫、腎衰竭、臉部腫脹)為基礎。

[b] 疲倦包括疲倦及無力。

[c] 呼吸道感染包括呼吸道感染、下呼吸道感染、上呼吸道感染及病毒性上呼吸道感染。

[d] 血小板減少症包括血小板計數降低及血小板減少症。

[e] 貧血包括貧血、血容比降低及血紅素降低。

[f] 咳嗽包括帶痰咳嗽與咳嗽。

[g] 包括致命性不良反應。

發生頻率<15%的不良反應

- **血液與淋巴系統疾患**：嗜中性白血球減少症、淋巴球減少症、白血球減少症、發燒性嗜中性白血球減少症
- **心臟疾患**：心房纖維顫動
- **胃腸道疾患**：嘔吐、便秘
- **全身性疾患與投藥部位症狀**：周邊水腫、無力、發冷
- **感染**：流行性感冒、尿道感染、敗血症、敗血性休克
- **代謝與營養疾患**：食慾降低、高血糖、低血鈣、脫水
- **肌肉骨骼與結締組織疾患**：肌肉痙攣、關節痛、肌肉骨骼性胸痛
- **神經系統疾患**：頭痛、暈眩、周邊感覺神經病變、感覺異常、可逆性後腦病變症候群
- **呼吸道、胸腔與縱膈疾患**：肺水腫
- **皮膚與皮下組織疾患**：皮疹、搔癢

與每週一次(20/70 毫克/米 ²) 的 Carfilzomib 及 Dexamethasone 合併治療

EQUULEUS 研究曾針對 DARZALEX®與每週一次之 carfilzomib 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估*[參見臨床試驗資料(12.2)]*。表 18 中的不良反應係反映使用中位治療期間 19.8 個月(範圍：0.3 至 34.5 個月)的結果。

48% 的病人回報有嚴重不良反應。回報最頻繁的嚴重不良反應為肺炎 (4.7%)、上呼吸道感染 (4.7%)、基底細胞癌 (4.7%)、流感 (3.5%)、一般身體健康惡化 (3.5%) 及高血鈣 (3.5%)。有 3.5% 的病人死於任何研究藥物最後一劑的 30 天內發生的致命性不良反應，包括一般身體健康惡化、繼發於肺部麴菌病的多器官衰竭，以及疾病惡化。

有 8%的病人因發生不良反應而永久停用 DARZALEX®。並無任何不良反應導致超過一位病人永久停用 DARZALEX®。

有 44%的病人於投予任何劑次之 DARZALEX®當天或次日發生輸注相關反應。在將第一劑 DARZALEX®分成兩劑使用的病人中，分別有 36%和 4%於投予的第一天和第二天發生輸注相關反應。

表 18：在 EQUULEUS 研究中，接受 DARZALEX®合併 Carfilzomib 及 Dexamethasone 治療之病人中的不良反應(≥15%)

不良反應	DKd (85 人)	
	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
血液與淋巴系統問題		
血小板低下[a]	68	32
貧血[b]	52	21
嗜中性球低下[c]	31	21
淋巴球低下[d]	29	25
一般性問題與注射部位問題		
疲勞[e]	54	18
輸注相關反應[f]	53	12
發燒	37	1.2
感染		
呼吸道感染[g]	53	3.5
支氣管炎	19	0
鼻咽炎	18	0
流感	17	3.5
胃腸問題		
噁心	42	1.2
嘔吐	40	1.2
腹瀉	38	2.4
便秘	17	0
呼吸道、胸腔與縱膈腔問題		
呼吸困難	35	3.5
咳嗽[h]	33	0
血管問題		
高血壓	33	20
精神問題		
失眠	33	4.7
神經系統問題		
頭痛	27	1.2
肌肉骨骼與結締組織問題		
背痛	25	0
肢體疼痛	15	0

關鍵字：D =daratumumab；Kd = Kyprolis 及 dexamethasone

[a] 血小板低下包括血小板減少和血小板低下。

[b] 貧血包括貧血、血球容積比減少及血紅素減少。

[c] 嗜中性球低下包括嗜中性球計數減少及嗜中性球低下。

[d] 淋巴球低下包括淋巴球減少及淋巴球低下。

[e] 疲勞包括疲勞和無力。

[f] 輸注相關反應的發生率是依據給予 DKd 後 1 天內發生的輸注反應相關的一群症狀 (包括高血壓、發燒、皮疹、肌肉痛、低血壓、血壓上升、蕁麻疹、急性腎損傷、支氣管痙攣、臉部水腫、過敏、昏迷 (syncope)、喘鳴、眼睛搔癢、眼瞼水腫、腎衰竭、臉部腫脹) 而來。

[g] 呼吸道感染包括呼吸道感染、下呼吸道感染、上呼吸道感染、病毒性上呼吸道感染。

[h] 咳嗽包括咳嗽有痰及咳嗽。

發生頻率<15%的不良反應

- **血液與淋巴系統疾患**：白血球減少症、發燒性嗜中性白血球減少症

- **心臟疾患**：心房纖維顫動
- **胃腸道疾患**：胰臟炎
- **全身性疾患與投藥部位症狀**：周邊水腫、發冷
- **感染**：肺炎、尿道感染、敗血症、敗血性休克
- **代謝與營養疾患**：食慾降低、高血糖、脫水、低血鈣
- **肌肉骨骼與結締組織疾患**：肌肉痙攣、肌肉骨骼性胸痛、關節痛
- **神經系統疾患**：暈眩、感覺異常、周邊感覺神經病變
- **皮膚與皮下組織疾患**：搔癢、皮疹

與 Pomalidomide 及 Dexamethasone 合併治療

EQUULEUS 研究曾針對 DARZALEX®與 pomalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估 *[參見臨床試驗資料(12.2)]*。表 19 中的不良反應係反映使用 DARZALEX®、pomalidomide 及 dexamethasone (DPd)中位治療期間為 6 個月(範圍：0.03 至 16.9 個月)的結果。

整體嚴重不良反應發生率為 49%。有≥5%之病人通報的嚴重不良反應為肺炎(7%)。有 13%的病人因發生不良反應而停藥。

表 19： 在 EQUULEUS 研究中，發生率≥10%的不良反應

不良反應	DPd (N=103)		
	所有等級 (%)	**第 3 級 (%)**	**第 4 級 (%)**
全身性疾患與投藥部位症狀			
疲倦	50	10	0
輸注相關反應[a]	50	4	0
發燒	25	1	0
寒顫	20	0	0
周邊水腫[b]	17	4	0
無力	15	0	0
非心臟性胸痛	15	0	0
疼痛	11	0	0
感染			
上呼吸道感染[c]	50	4	1
肺炎[d]	15	8	2
呼吸道、胸腔與縱膈疾患			
咳嗽[e]	43	1	0
呼吸困難[f]	33	6	1
鼻充血	16	0	0
胃腸道疾患			
腹瀉	38	3	0
便秘	33	0	0
噁心	30	0	0
嘔吐	21	2	0
肌肉骨骼與結締組織疾患			
肌肉痙攣	26	1	0
背痛	25	6	0
關節痛	22	2	0
四肢疼痛	15	0	0
骨骼疼痛	13	4	0
肌肉骨骼性胸痛	13	2	0
精神疾患			
失眠	23	2	0
焦慮	13	0	0
神經系統疾患			
暈眩	21	2	0
顫抖	19	3	0
頭痛	17	0	0
代謝與營養疾患			
低血鉀	16	3	0
高血糖	13	5	1
食慾降低	11	0	0

關鍵字：D=daratumumab，Pd=pomalidomide-dexamethasone

[a] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語

[b] 水腫、周邊水腫、周邊腫脹

[c] 急性扁桃腺炎、支氣管炎、喉炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道融合病毒感染、鼻炎、鼻竇炎、扁桃腺炎、上呼吸道感染

[d] 肺部感染、肺炎、吸入性肺炎

[e] 咳嗽、帶痰咳嗽、過敏性咳嗽

[f] 呼吸困難、運動性呼吸困難

在治療期間惡化的實驗室檢驗異常列於表 20。

表 20： 在 EQUULEUS 研究中，於治療期間出現的血液學實驗室檢驗異常

	DPd (N=103)		
	所有等級 (%)	**第3級 (%)**	**第4級 (%)**
嗜中性白血球減少症	95	36	46
淋巴球減少症	94	45	26
血小板減少症	75	10	10
貧血	57	30	0

關鍵字：D=daratumumab，Pd=pomalidomide-dexamethasone

單一療法

有三項開放性臨床試驗曾針對 156 位復發型與難治型多發性骨髓瘤成人病人評估 DARZALEX® 的安全性。病人都接受 DARZALEX® 16毫克/公斤的治療。中位曝藥期間為3.3個月(範圍：0.03 至 20.04 個月)。

有 51 位(33%)病人通報發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應為肺炎(6%)、整體健康狀態惡化(3%)、以及發燒(3%)。

有 24 位(15%)病人因發生不良反應而延遲治療，其中以感染最為常見。有 6 位(4%)病人因發生不良反應而停止治療。

有至少 10%之病人發生的不良反應如表 21 所示。表 22 所述為通報率≥10%的第 3-4 級實驗室檢驗異常。

表 21： 在使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤治療之多發性骨髓瘤病人中的發生率≥10%的不良反應

不良反應	DARZALEX® (N=156)		
	所有等級 (%)	第 3 級 (%)	第 4 級 (%)
全身性疾患與投藥部位症狀			
輸注相關反應[a]	48	3	0
疲倦	39	2	0
發燒	21	1	0
寒顫	10	0	0
胃腸道疾患			
噁心	27	0	0
腹瀉	16	1	0
便秘	15	0	0
嘔吐	14	0	0
肌肉骨骼與結締組織疾患			
背痛	23	2	0
關節痛	17	0	0
四肢疼痛	15	1	0
肌肉骨骼性胸痛	12	1	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患			
咳嗽	21	0	0
鼻充血	17	0	0
呼吸困難	15	1	0
感染			
上呼吸道感染	20	1	0
鼻咽炎	15	0	0
肺炎[b]	11	6	0
代謝與營養疾患			
食慾降低	15	1	0
神經系統疾患			
頭痛	12	1	0
血管疾患			
高血壓	10	5	0

[a] 輸注相關反應包含多項被研究人員認定為與輸注相關的反應術語。
[b] 肺炎也包含鏈球菌性肺炎與大葉性肺炎等術語。

表 22： 於治療期間出現的第 3-4 級實驗室檢驗異常(≥10%)

	Daratumumab 16 毫克/公斤(N=156)		
	所有等級(%)	第 3 級(%)	第 4 級(%)
淋巴球減少症	72	30	10
嗜中性白血球減少症	60	17	3
血小板減少症	48	10	8
貧血	45	19	0

帶狀皰疹病毒再活化
在某些 DARZALEX®臨床試驗中，曾建議對病人進行預防性治療，以防發生帶狀皰疹病毒再活化。在單一療法的研究中，有 3%病人通報發生帶狀皰疹。在合併療法研究中，有 2-5%接受 DARZALEX®治療的病人通報發生帶狀皰疹。

感染
第 3 或 4 級感染的通報情形如下：
- 復發型/難治型病人研究：DVd：21% vs. Vd：19%；DRd：28% vs. Rd：23%；DPd：28%；DKd[a]：37%，Kd[a]：29%；DKd[b]：21%
  [a] 每週兩次投予 carfilzomib 20/56 毫克/米 ^{2}
  [b] 每週一次投予 carfilzomib 20/70 毫克/米 ^{2}
- 新診斷病人研究：D-VMP：23%，VMP：15%；DRd：32%，Rd：23%；DVTd：22%；VTd：20%

在各項研究中，肺炎是最常見於報告的重度(第 3 或 4 級)感染。在活性藥物對照研究中，有 1-4%的病人因發生感染而停止治療。
致命性感染(第 5 級)的通報情形如下：
- 復發型/難治型病人研究：DVd：1%，Vd：2%；DRd：2%，Rd：1%；DPd：2%；DKd[a]：5%，Kd[a]：3%；DKd[b]：0%
  [a] 每週兩次投予 carfilzomib 20/56 毫克/米 ^{2}
  [b] 每週一次投予 carfilzomib 20/70 毫克/米 ^{2}
- 新診斷病人研究：D-VMP：1%，VMP：1%；DRd：2%，Rd：2%；DVTd：0%，VTd：0%

致命性感染的病例通常並不常見，且在含 DARZALEX®療法組與活性藥物對照組中的發生率大致相當。致命性感染主要為肺炎及敗血症所致。

B 型肝炎病毒再活化
在臨床試驗接受 DARZALEX®治療的病人中，少於 1%的病人被通報有 B 型肝炎病毒再活化的情形(包含致命性案例)。

其他臨床試驗經驗
曾在投予 daratumumab 後通報下列不良反應：

神經系統疾病：暈厥

8.2.1 免疫原性
和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品可能具有免疫原性。抗體生成的檢測極為倚賴分析方法的敏感度與特異性。此外，在一種分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及基礎疾病。因此，將下述研究中的抗體發生率和其他研究或其他 daratumumab 產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。
在針對多發性骨髓瘤病人使用 DARZALEX® (單一療法或合併療法)治療的臨床試驗中，0.35% (6/1,713)的病人有治療中出現的抗 daratumumab 抗體。其中 4 名病人的中和抗體檢測呈陽性。

8.3 上市後經驗

下述藥物不良反應為 daratumumab 在全球上市後使用期間所確認的。由於這些不良反應是來自一個未知樣本數族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率或建立與曝露藥物間的因果關係。

免疫系統疾患：過敏性反應、IRR(包括死亡)

胃腸道疾患：胰臟炎

感染：巨細胞病毒、李斯特菌症

9 過量

症狀與徵兆

在臨床研究中沒有藥物過量的經驗。在一項臨床研究中，靜脈給藥劑量高達 24 mg/kg 時尚未達到最大耐受劑量。

治療

沒有已知的針對 DARZALEX®過量的特定解毒劑。在藥物過量的情況下，應監測病人是否有任何不良反應的徵兆與症狀，並立即進行適當的症狀治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

CD38是一種表現於造血細胞(包括多發性骨髓瘤及其他細胞類型和組織)表面的穿膜醣蛋白(48KDa)，且具有多種功能，如接受體媒介性黏附作用、傳訊、以及調節環化酶與水解酶的活性。Daratumumab是一種會與CD38結合的IgG1κ人類單株抗體(mAb)，並且會直接透過Fc所媒介的交叉連結作用誘發細胞凋亡，以及透過補體依賴性細胞毒性作用(CDC)、抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用(ADCC)及抗體依賴性細胞的吞噬作用(ADCP)產生免疫媒介性腫瘤細胞溶解作用，從而抑制表現CD38之腫瘤細胞的生長。部份由骨髓衍生而來的抑制性細胞(CD38+MDSCs)、調節性T細胞(CD38+T_{regs})及B細胞(CD38+B_{regs})會因daratumumab而減少。

10.2 藥效藥理特性

NK細胞會表現CD38，並且對daratumumab所媒介的細胞溶解作用具有敏感性。曾在使用DARZALEX®治療時觀察到周邊全血與骨髓中之總NK細胞(CD16+CD56+)及活化NK細胞(CD16+$CD56^{dim}$)的絕對計數與百分比降低的現象。

暴露量-反應關係

目前尚未完全闡明 DARZALEX®暴露量-反應關係及藥效學時程。

心臟電生理學

DARZALEX®是一種大型蛋白質，因此發生直接離子通路交互作用的可能性極低。在非臨床試驗或臨床試驗的資料中，並無任何證據顯示 DARZALEX®可能會延遲心室再極化的時間。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對 daratumumab 進行過致癌性或基因毒性研究。目前尚未進行過評估 daratumumab 對生殖能力或發育之可能影響或確認其對雄性或雌性生育力之可能影響的動物研究。

11 藥物動力學特性

在 1 至 24 毫克/公斤(核准建議劑量的 0.06 至 1.5 倍) (單一療法)或 1 至 16 毫克/公斤(核准建議劑量的 0.06 至 1 倍) (合併療法)的劑量範圍內，daratumumab 的濃度時間曲線下面積(AUC)的增加模式高於劑量比例關係。

依單一療法或合併療法投予核准建議劑量的 DARZALEX®之後，每週一次之投藥時程結束時的平均血清最高濃度(C_{max})值要比投予第一劑後高出約 2.7 至 3 倍。依單一療法投予 DARZALEX®時，每週一次之投藥時程結束時的低谷血清濃度(C_{min})平均值±標準偏差(SD)為 573±332 μg/mL，依合併療法投予 DARZALEX®時則為 502±196 至 607±231 μg/mL。將第一劑分成兩次給藥會導致第一天的 PK 概況不同於單次給藥；不過，在第 1 週第 2 天投予第二個分開劑量之後，預測及所觀察到的 C_{max} 與 C_{min} 濃度都大致相當。

依單一療法投予 DARZALEX®時，daratumumab 會在進入每 4 週一次之投藥階段約 5 個月後(第 21 次輸注前)達到穩定狀態。在穩定狀態下，daratumumab 之 C_{max} 的蓄積比率平均值±SD 為 1.6±0.5。

分佈

依單一療法投予核准劑量之後，daratumumab 的分佈體積為 4.7±1.3 升，依合併療法投予核准劑量之後則為 4.4±1.5 升。

排除

Daratumumab 的廓清率會隨劑量增加及多次投藥而降低。依單一療法投予 DARZALEX®的核准建議劑量之後，線性廓清率的平均值±SD 約為 171.4±95.3 毫升/天，與線性廓清率相關之估計終端半衰期的平均值±SD 為 18±9 天。依合併療法投予 DARZALEX®時的終端半衰期大致相同。

特定族群

依單一療法或合併療法投藥之後，在依據性別、年齡(31 至 93 歲)、輕度[總膽紅素為正常值上限(ULN)的 1 至 1.5 倍，或天冬胺酸轉胺酶(AST) >ULN]及中度(總膽紅素為 1.5 至 3 倍 ULN，且 AST 為任意值)肝功能不全、或腎功能不全[肌酸酐廓清率(CLcr)為 15-89 毫升/分鐘]所進行的分析中，並未發現上述因素對 daratumumab 藥物動力學的差異具有臨床顯著的影響。目前並不確知重度(總膽紅素>3 倍 ULN，且 AST 為任意值)肝功能不全對 daratumumab 之藥物動力學的影響。

體重

Daratumumab 的中央分佈體積與廓清率會隨體重增加而升高。

12 臨床試驗資料

12.1 新診斷多發性骨髓瘤

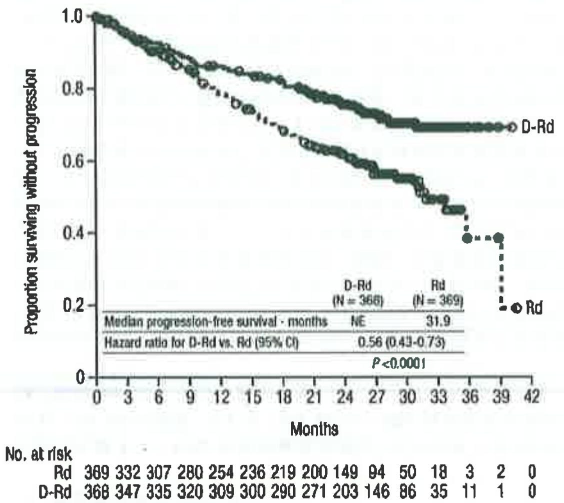
與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療不適合接受自體幹細胞移植的病人

研究 MAIA (NCT02252172)是一項針對不適合接受自體幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤病人比較使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 lenalidomide 加低劑量 dexamethasone (DRd)治療與使用 lenalidomide 加低劑量 dexamethasone (Rd)治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性試驗。Lenalidomide (在重複 28 天[4 週]週期的第 1-21 天，每天一次口服 25 毫克)係與低劑量的口服或靜脈注射用 dexamethasone 40 毫克/週(對>75 歲或身體質量指數[BMI]<18.5 的病人，則將劑量降低至 20 毫克/週)合併投予。在輸注 DARZALEX®的日子，將此 dexamethasone 劑量當作輸注前用藥給藥。兩組皆持續治療至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 737 位病人接受隨機分組：有 368 位被分配至 DRd 組，有 369 位被分配至 Rd 組。兩個治療組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。病人的中位年齡為 73 歲(範圍：45 至 90 歲)，有 44%的病人為≥75 歲。52%病人為男性，92% 為白人，4% 為黑人或非裔美國人、1% 為亞洲人，3%病人通報為西班牙裔或拉丁裔。有 34%之病人的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)活動能力分數為 0，有 50%之病人的 ECOG 活動能力分數為 1，並有 17%之病人的 ECOG 活動能力分數為≥2。有 27%的病人屬於國際分期系統(ISS)第 I 期，有 43%屬於 ISS 第 II 期，並有 29%屬於 ISS 第 III 期疾病。療效的評估指標為以國際骨髓瘤工作小組(IMWG)之標準為依據的無惡化存活時間(PFS)。

研究 MAIA 顯示，DRd 組中的無惡化存活時間(PFS)有較 Rd 組改善的現象；DRd 組並未達到中位 PFS，Rd 組的中位 PFS 則為 31.9 個月(風險比率[HR]=0.56；95% CI：0.43，0.73；p<0.0001)，這表示在使用 DRd 治療的病人中，疾病惡化或死亡的風險降低了 44%。

圖 1：　研究 MAIA 的 PFS Kaplan-Meier 曲線



研究 MAIA 的其他療效相關結果如表 23 所示。

追蹤 56 個月(中位數)之後，研究 MAIA 結果顯示 DRd 組的整體存活時間(OS)有較 Rd 組改善的現象(HR=0.68；95% CI：0.53，0.86；p=0.0013)，這表示在 DRd 組接受治療的病人中，死亡的風險降低了 32%。兩組皆未達到中位 OS。

Figure 2:　研究 MAIA 的 OS Kaplan-Meier 曲線

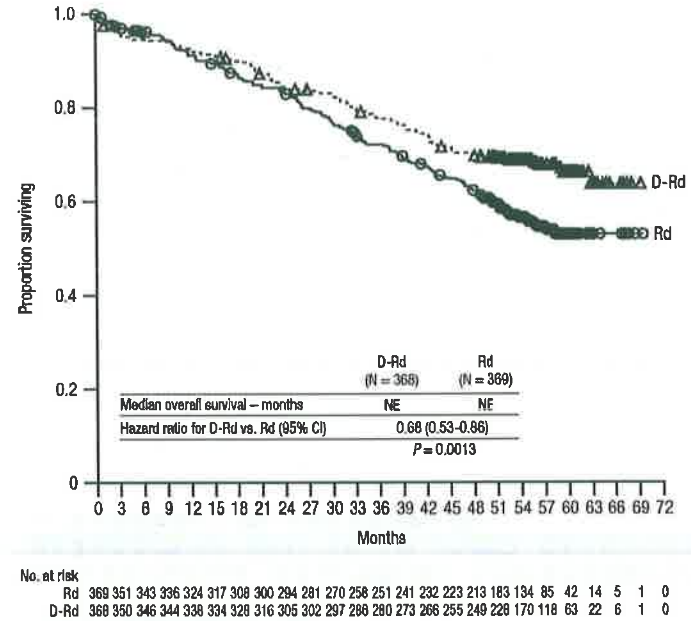


表 23：　研究 MAIA 的其他療效相關結果[a]

	DRd (N=368)	Rd (N=369)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (92.9%)	300 (81.3%)
p 值[b]	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
完全療效反應(CR)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
極佳部份療效反應(VGPR)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
部份療效反應(PR)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR 或更佳(sCR + CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
p 值[b]	<0.0001	
VGPR 或更佳(sCR + CR + VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
p 值[b]	<0.0001	
MRD 陰性率[a,c] n(%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
p 值[d]	<0.0001	
達到 CR 或更佳療效反應之病人中的 MRD 陰性率[c]		
CR 或更佳的病人數	N=175	N=92
MRD 陰性率 n(%)	89 (50.9%)	27 (29.3%)
95% CI (%)	(43.2%, 58.5%)	(20.3%, 39.8%)

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone；Rd=lenalidomide-dexamethasone；MRD=微量殘留疾病；CI=信賴區間

[a] 以意圖治療族群為基礎

[b] Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

[c] 採用一種次世代定序分析(clonoSEQ)，並以 10^{-5} 為閾值。

[d] 費雪精確檢定法的 p 值。

在療效反應者中，DRd 組達到療效反應的中位時間為 1.05 個月(範圍：0.2 至 12.1 個月)，Rd 組則為 1.05 個月(範圍：0.3 至 15.3 個月)。DRd 組並未達到療效反應中位持續時間，Rd 組則為 34.7 個月(95% CI：30.8，無法估算)。

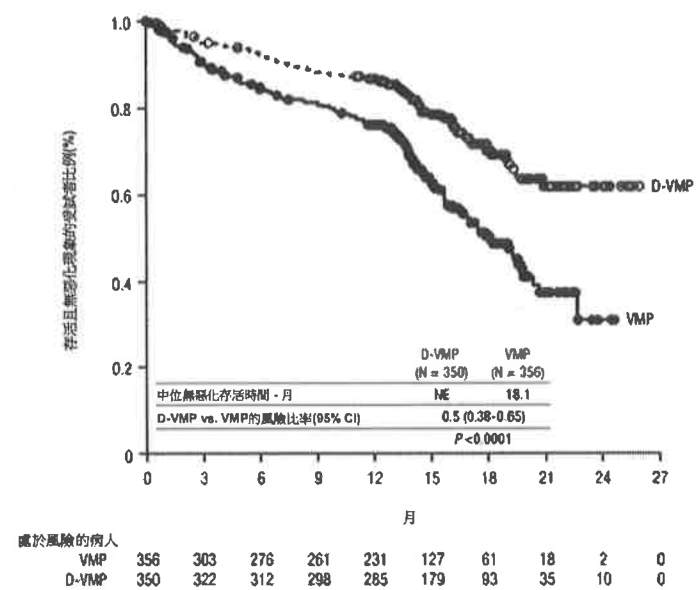
<u>與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone (VMP)合併治療不適合接受自體幹細胞移植的病人</u>

研究 ALCYONE (NCT02195479)是一項針對不適合接受自體幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤病人比較使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 bortezomib、melphalan 加 prednisone (D-VMP)治療與使用 VMP 治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性試驗。Bortezomib 的給藥方式為在第一個 6 週週期的第 1、2、4、5 週每週兩次皮下(SC)注射 1.3 毫克/米^{2}體表面積的劑量(週期 1；共 8 劑)，然後在後續的 8 個 6 週週期的第 1、2、4、5 週每週投藥一次(週期 2-9；每週期 4 劑)。口服 Melphalan 9 毫克/米^{2}及 prednisone 60 毫克/米^{2}的給藥方式是 9 個 6 週週期的第 1 至 4 天。持續使用 DARZALEX®至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 706 位病人接受隨機分組：有 350 位被分配至 D-VMP 組，有 356 位被分配至 VMP 組。兩個治療組的基礎人口與疾病特徵都大致相當。病人的中位年齡為 71 歲(範圍：40-93 歲)，並有 30%為≥75 歲。病人大部份為白人(85%)、女性(54%)，有 25%之病人的 ECOG 活動能力分數為 0，有 50%之病人的 ECOG 活動能力分數為 1，並有 25%之病人的 ECOG 活動能力分數為 2。有 19%的病人屬於 ISS 第 I 期，有 42%屬於 ISS 第 II 期，並有 38%屬於 ISS 第 III 期疾病。療效的評估指標為以 IMWG 之標準為依據的 PFS，以及整體存活時間(OS)。

研究 ALCYONE 顯示，D-VMP 組中的 PFS 有較 VMP 組改善的現象(HR=0.50；95% CI：0.38，0.65；p<0.0001)，這表示在使用 D-VMP 治療的病人中，疾病惡化或死亡的風險降低了 50%。追蹤 40 個月(中位數)之後，D-VMP 組中的中位 PFS 為 36.4 個月(95% CI：32.1，45.9)，VMP 組則為 19.3 個月(95% CI：18.0，20.4)。

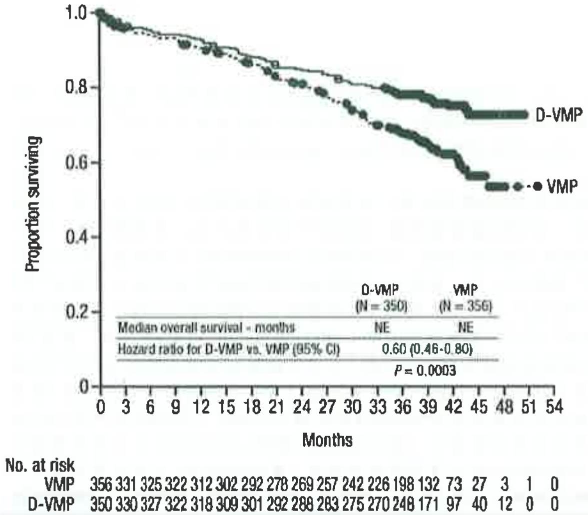
圖 3：　研究 ALCYONE 的 PFS Kaplan-Meier 曲線[a]



[a] PFS 的中位追蹤時間為 16.5 個月

追蹤 40 個月(中位數)之後，研究 ALCYONE 顯示，D-VMP 組中的整體存活時間(OS)有較 VMP 組改善的現象(HR=0.60；95% CI：0.46，0.80；p=0.0003)，這表示在 D-VMP 組接受治療的病人中，死亡的風險降低了 40%。兩組皆未達到中位 OS。

圖 4：　研究 ALCYONE 的 OS Kaplan-Meier 曲線



研究 ALCYONE 的其他療效相關結果如表 24 所示。

表 24：　研究 ALCYONE 的其他療效相關結果

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	318 (90.9%)	263 (73.9%)
p 值[b]	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	63 (18.0%)	25 (7.0%)
完全療效反應(CR)	86 (24.6%)	62 (17.4%)
極佳部份療效反應(VGPR)	100 (28.6%)	90 (25.3%)
部份療效反應(PR)	69 (19.7%)	86 (24.2%)
MRD 陰性率[a,c] n (%)	78 (22.3)	22 (6.2)
95% CI (%)	(18.0, 27.0)	(3.9, 9.2)
p 值[d]	<0.0001	
達到 CR 或更佳療效反應之病人中的 MRD 陰性率[c]		
CR 或更佳的病人數	N=149	N=87
MRD 陰性率 n(%)	74 (49.7%)	22 (25.3%)
95% CI (%)	(41.4, 58.0)	(16.6, 35.7)

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone；VMP=bortezomib-melphalan-prednisone；MRD=微量殘留疾病；CI=信賴區間。

[a] 以意圖治療族群為基礎

[b] Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

[c] 採用一種次世代定序分析(clonoSEQ)，並以 10^{-5} 為閾值。

[d] 費雪精確檢定法的 p 值。

在療效反應者中，D-VMP 組達到療效反應的中位時間為 0.79 個月(範圍：0.4 至 15.5 個月)，VMP 組則為 0.82 個月(範圍：0.7 至 12.6 個月)。D-VMP 組並未達到療效反應中位持續時間，VMP 組則為 21.3 個月(範圍：0.5+，23.7+)。

__與 Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone 合併治療適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的病人__

研究 CASSIOPEIA (NCT02541383)是一項針對適合接受 ASCT 之新診斷多發性骨髓瘤病人比較使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 bortezomib、thalidomide 加 dexamethasone (DVTd)與使用 bortezomib、thalidomide 加 dexamethasone (VTd)進行引導治療與鞏固治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性試驗。鞏固期的治療係於 ASCT 後至少 30 天，當病人已充分恢復且植入成功時開始進行。這項試驗的對象僅限 65 歲(含)以下的病人。

Bortezomib 的給藥方式為在重複 28 天(4 週)之引導治療週期(週期 1-4)及週期 4 後進行 ASCT 之後的 2 個鞏固治療週期(週期 5 和 6)中，連續 2 週每週兩次(第 1、4、8 和 11 天)皮下(SC)注射或靜脈(IV)注射 1.3 毫克/米^{2}體表面積的劑量。Thalidomide 的給藥方式為於這 6 個 bortezomib 週期中每天口服投予 100 毫克。Dexamethasone (口服或靜脈注射)的給藥方式為於週期 1 和 2 的第 1、2、8、9、15、16、22 及 23 天投予 40 毫克，於週期 3-4 的第 1-2 天投予 40 毫克，並於後續投藥日(第 8、9、15、16 天)投予 20 毫克。於週期 5 和 6 的第 1、2、8、9、15、16 天投予 dexamethasone 20 毫克。在輸注 DARZALEX®的日子，Dexamethasone 以靜脈注射投予並當作輸注前用藥給藥。

共有 1,085 位病人接受隨機分組：有 543 位被分配至 DVTd 組，有 542 位被分配至 VTd 組。兩個治療組的基礎人口與疾病特徵都大致相當。病人的中位年齡為 58 歲(範圍：22 至 65 歲)。病人大部份為男性(59%)，有 48%之病人的 ECOG 活動能力分數為 0，有 42%之病人的 ECOG 活動能力分數為 1，並有 10%之病人的 ECOG 活動能力分數為 2。有 40%的病人屬於 ISS 第 I 期，有 45%屬於 ISS 第 II 期，並有 15%屬於 ISS 第 III 期疾病。

療效的評估為移植後第 100 天的嚴格完全療效反應(sCR)率、移植後第 100 天的完全療效反應(CR)率、以及無惡化存活期(PFS)。

表 25：　研究 CASSIOPEIA 的移植後第 100 天的療效相關結果

	DVTd (N=543)	VTd (N=542)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	503 (92.6%)	487 (89.9%)
嚴格完全療效反應(sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)
p 值[b]	0.0010	
完全療效反應(CR)	54 (9.9%)	31 (5.7%)
極佳部份療效反應(VGPR)	242 (44.6%)	282 (52.0%)
部份療效反應(PR)	50 (9.2%)	64 (11.8%)

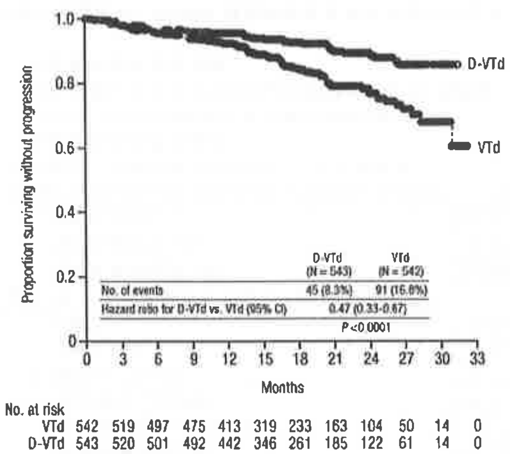
D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone；VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone

[a] 以意圖治療族群為基礎

[b] Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

研究 CASSIOPEIA 顯示，DVTd 組中的 PFS 有較 VTd 組改善的現象；在中位追蹤時間為 18.8 個月時，兩組皆未達到中位 PFS。和僅使用 VTd 治療相比較，使用 DVTd 治療可使疾病惡化或死亡的風險降低 53% (HR=0.47；95% CI：0.33，0.67；p<0.0001)。

圖 5： 研究 CASSIOPEIA 的 PFS Kaplan-Meier 曲線[a]



[a] 根據期中分析的結果，且 PFS 的邊界有交叉的現象。

12.2 復發型/難治型多發性骨髓瘤

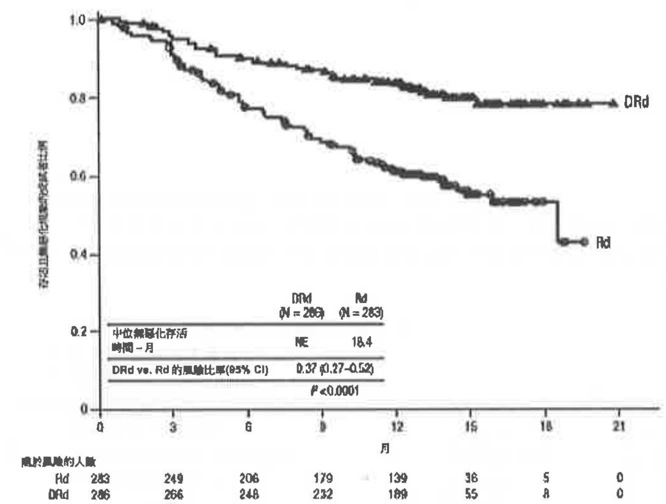
<u>與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療</u>

試驗 POLLUX (NCT02076009)是一項針對先前曾接受至少 1 種療法治療的多發性骨髓瘤病人比較使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 lenalidomide 與低劑量 dexamethasone (DRd)治療和使用 lenalidomide 與低劑量 dexamethasone (Rd)治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性試驗。Lenalidomide (在重複 28 天[4 週]週期的第 1-21 天，每天一次口服 25 毫克)係與低劑量的口服或靜脈注射用 dexamethasone 40 毫克/週(對>75 歲或 BMI<18.5 的病人，則將劑量降低至 20 毫克/週)合併投予。在輸注 DARZALEX®的日子，將 20 毫克 dexamethasone 當作輸注前用藥給藥，並於輸注後次日投予剩餘的劑量。對使用降低劑量之 dexamethasone 的病人，則將全部 20 毫克的劑量都當作 DARZALEX®的輸注前用藥給藥。依據製造廠商的處方資訊調整 lenalidomide 與 dexamethasone 的劑量。兩組皆持續治療至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 569 位病人接受隨機分組；有 286 位被分配至 DRd 組，有 283 位被分配至 Rd 組。DARZALEX®組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。病人的中位年齡為 65 歲(範圍：34 至 89 歲)，有 11%為≥75 歲，有 59%為男性；有 69%為白人，18%為亞洲人，3%為非裔美國人。病人先前曾接受之治療的中位數為 1 種。有 63%的病人先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。大部份病人(86%)先前都曾接受 PI 治療，有 55%的病人先前曾接受免疫調節劑治療，包括 18%先前曾接受 lenalidomide 治療的病人，並有 44%的病人先前曾接受 PI 與免疫調節劑的治療。在基礎期時，有 27%的病人對最後一種治療呈現頑抗性。有 18%的病人僅對 PI 呈現頑抗性，並有 21%對 bortezomib 呈現頑抗性。病人療效的評估指標為以 IMWG 之標準為依據的 PFS。

研究 POLLUX 顯示，DRd 組中的 PFS 有較 Rd 組改善的現象(HR=0.37；95% CI：0.27，0.52；p<0.0001)，這表示在使用 DRd 治療的病人中，疾病惡化或死亡的風險降低了 63%。追蹤 55 個月(中位數)之後，DRd 組中的中位 PFS 為 45.0 個月(95% CI：34.1，53.9)，Rd 組則為 17.5 個月(95% CI：13.9，20.8)。

圖 6： 研究 POLLUX 的 PFS Kaplan-Meier 曲線[a]



[a] PFS 的中位追蹤時間為 13.5 個月

研究 POLLUX 的其他療效相關結果如表 26 所示。

表 26： 研究 POLLUX 的其他療效相關結果[a]

病人	DRd (N=286)	Rd (N=283)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR)	261 (91.3%)	211 (74.6%)
p 值[b]	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	51 (17.8%)	20 (7.1%)
完全療效反應(CR)	70 (24.5%)	33 (11.7%)
極佳部份療效反應(VGPR)	92 (32.2%)	69 (24.4%)
部份療效反應(PR)	48 (16.8%)	89 (31.4%)

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone；Rd=lenalidomide-dexamethasone

[a] 以意圖治療族群為基礎

[b] Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

在療效反應者中，DRd 組達到療效反應的中位時間為 1 個月(範圍：0.9 至 13 個月)，Rd 組則為 1.1 個月(範圍：0.9 至 10 個月)。DRd 組並未達到療效反應中位持續時間(範圍：1+至 19.8+個月)，Rd 組則為 17.4 個月(範圍：1.4 至 18.5+個月)。

在 13.5 個月(中位數)的追蹤期間，一共觀察到 75 個死亡病例；其中有 30 例屬於 DRd 組，45 例屬於 Rd 組。

<u>與 Bortezomib 及 Dexamethasone 合併治療</u>

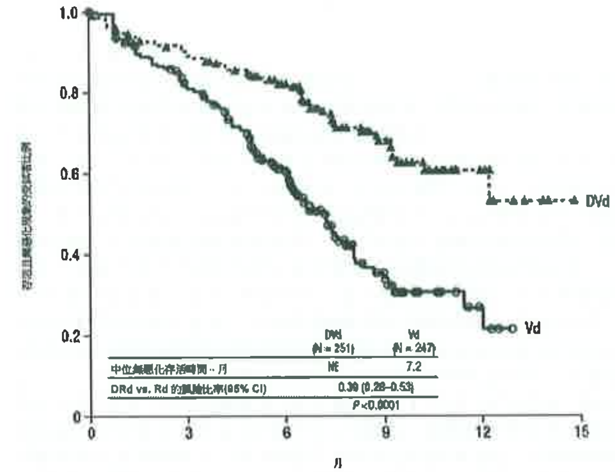
研究 CASTOR 是一項針對先前曾接受至少一種療法治療之多發性骨髓瘤病人比較使用 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 bortezomib 與 dexamethasone (DVd)治療和使用 bortezomib 與 dexamethasone (Vd)治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照性第 3 期試驗。Bortezomib 的給藥方式為在重複的 21 天(3 週)治療週期中，連續 2 週每週 2 次(第 1、4、8 及第 11 天)以 SC 注射

或 IV 注射的方式投予 1.3 毫克/米^{2}體表面積的劑量，共進行 8 個週期。在 8 個 bortezomib 週期中，dexamethasone 係於每個週期的第 1、2、4、5、8、9、11 及第 12 天口服投予一劑 20 毫克的劑量(於 3 週 bortezomib 週期中的 2 週投予 80 毫克/週)；對>75 歲、BMI<18.5、糖尿病控制不良或先前曾無法耐受類固醇治療的病人，則將劑量降低至 20 毫克/週。在輸注 DARZALEX®的日子，將 20 毫克 dexamethasone 當作輸注前用藥給藥，並於輸注後次日投予剩餘的劑量。對使用降低劑量之 dexamethasone 的病人，則將全部 20 毫克的劑量都當作 DARZALEX®的輸注前用藥給藥。在兩個治療組中，bortezomib 與 dexamethasone 都是持續給藥 8 個 3 週週期；而 DARZALEX®則是持續給藥至出現疾病惡化的現象為止。不過，在 DVd 組中會持續使用 dexamethasone 20 毫克做為 DARZALEX®的輸注前用藥。依據製造廠商的處方資訊調整 bortezomib 與 dexamethasone 的劑量。

共有 498 位病人接受隨機分組；有 251 位被分配至 DVd 組，有 247 位被分配至 Vd 組。DARZALEX®組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。病人的中位年齡為 64 歲(範圍：30 至 88 歲)；有 12%為≥75 歲，有 57%為男性；有 87%為白人，5%為亞洲人，4%為非裔美國人。病人先前曾接受之治療的中位數為 2 種，並有 61%的病人先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。有 69%的病人先前曾接受 PI 治療(66%接受 bortezomib 治療)，有 76%的病人先前曾接受免疫調節劑治療(42%接受 lenalidomide 治療)。在基礎期時，有 32%的病人對最後一種治療呈現頑抗性，對於病人先前接受任何特定的治療出現頑抗性的比例，在總體上來說與治療組平衡良好。有 33%的病人僅對免疫調節劑呈現頑抗性，分別有 24%的 DVd 組病人與 33%的 Vd 組病人對 lenalidomide 呈現頑抗性。病人療效的評估指標為以 IMWG 之標準為依據的 PFS。

研究 CASTOR 顯示，DVd 組中的 PFS 有較 Vd 組改善的現象(HR=0.39；95% CI：0.28，0.53；p<0.0001)，這表示在使用 DVd 治療的病人中，疾病惡化或死亡的風險較 Vd 組降低了 61%。追蹤 50 個月(中位數)之後，DVd 組中的中位 PFS 為 16.7 個月(95% CI：13.1，19.4)，Vd 組則為 7.1 個月(95% CI：6.2，7.7)。

圖 7：　研究 CASTOR 的 PFS Kaplan-Meier 曲線[a]



處於風險的人數

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

[a] PFS 的中位追蹤時間為 7.4 個月

研究 CASTOR 的其他療效相關結果如表 27 所示。

表 27：　研究 CASTOR 的其他療效相關結果[a]

病人	DVd (N=251)	Vd (N=247)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR)	199 (79.3%)	148 (59.9%)
P 值[b]	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	11 (4.4%)	5 (2.0%)
完全療效反應(CR)	35 (13.9%)	16 (6.5%)
極佳部份療效反應(VGPR)	96 (38.2%)	47 (19.0%)
部份療效反應(PR)	57 (22.7%)	80 (32.4%)

DVd=daratumumab-bortezomib-dexamethasone；Vd=bortezomib-dexamethasone

[a] 以意圖治療族群為基礎

[b] Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

在療效反應者中，DVd 組達到療效反應的中位時間為 0.8 個月(範圍：0.7 至 4 個月)，Vd 組則為 1.5 個月(範圍：0.7 至 5 個月)。DVd 組並未達到療效反應中位持續時間(範圍：1.4+至 14.1+個月)，Vd 組則為 7.9 個月(範圍：1.4+至 12+個月)。

在 7.4 個月(中位數)的追蹤期間，一共觀察到 65 個死亡病例；其中有 29 例屬於 DVd 組，36 例屬於 Vd 組。

<u>與每週兩次(20/56 毫克/米^2)的 Carfilzomib 及 Dexamethasone 合併治療</u>

CANDOR 為一隨機分配、開放標記的多中心試驗，評估參與試驗的複發型及頑固型多發性骨髓瘤病人，其曾接受過 1 到 3 線治療，病人評估使用 DARZALEX®合併每週兩次之 carfilzomib 與 dexamethasone (DKd)治療之結果並和使用每週兩次之 carfilzomib 與 dexamethasone (Kd)治療相比較。試驗收案排除有下列問題的病人：過去 2 年內已知有中度或嚴重持續氣喘，已知有慢

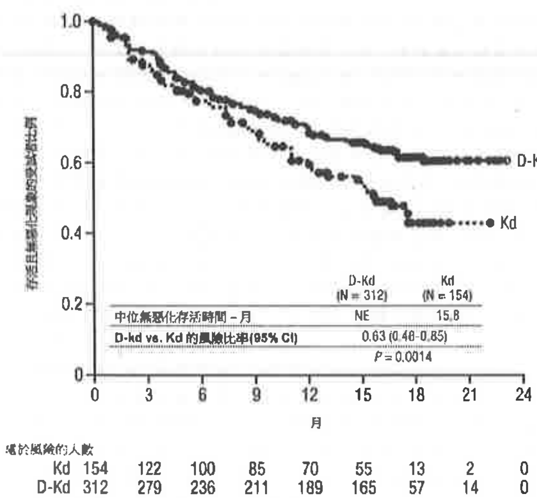
性阻塞性肺病 (COPD) 且 FEV1 < 正常預測值的 50%，以及進行性鬱血性心衰竭。篩選期依據 ISS (第 1 期或第 2 期比第 3 期)、先前是否曾接受蛋白酶抑制劑治療 (是或否)、先前曾接受第幾線治療 (1 或 ≥ 2)，或先前曾接受分化抗原群 38 (CD 38) 抗體治療 (是或否) 進行隨機分配的分層。

DARZALEX®係於週期 1 的第 1 和第 2 天靜脈投予一劑 8 毫克/公斤的劑量。然後於週期 1 的第 8、15 及 22 天；週期 2 的第 1、8、15 及 22 天；週期 3 至 6 的第 1 和第 15 天；以及每個 28 天週期的第 1 天靜脈投予一劑 16 毫克/公斤的 DARZALEX®，直到出現疾病惡化的現象為止。Carfilzomib 係於週期 1 的第 1 和第 2 天靜脈投予一劑 20 毫克/米 ^{2} 的劑量；於週期 1 的第 8、9、15 及 16 天投予一劑 56 毫克/米 ^{2} 的劑量；之後於每個 28 天週期的第 1、2、8、9、15 及 16 天投予一劑 56 毫克/米 ^{2} 的劑量。Dexamethasone 係於第 1、2、8、9、15 及 16 天口服或靜脈投予 20 毫克，然後於每個 28 天週期的第 22 天口服或靜脈投予 40 毫克。對>75 歲並使用降低劑量(20 毫克)之 dexamethasone 的病人，則將全部 20 毫克的劑量都當作 DARZALEX®的輸注前用藥，於投予 DARZALEX®的日子給藥。在兩個試驗組中，在投予 carfilzomib 的日子都可將 dexamethasone 分劑給藥。兩組都持續治療至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

共有 466 位病人接受隨機分組；有 312 位被分配至 DKd 組，有 154 位被分配至 Kd 組。兩組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。中位年齡為 64 歲(範圍：29 至 84 歲)，有 9%為≥75 歲，有 58%為男性；有 79%為白人，14%為亞洲人，2%為黑人。病人先前曾接受的治療線數之中位數為 2，並有 58%的病人先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。大部份病人(92%)先前都曾接受 PI 治療，其中有 34%對含有 PI 的療法呈現頑抗性。有 42%的病人先前曾接受 lenalidomide 治療，其中有 33%對含有 lenalidomide 的療法呈現頑抗性。

療效的評估指標為由 IRC 依據 IMWG 反應標準進行評估的 PFS。療效相關結果如圖 8 所示。研究 CANDOR 顯示，DKd 組中的 PFS 有較 Kd 組改善的現象；DKd 組並未達到中位 PFS，Kd 組的中位 PFS 則為 15.8 個月(風險比率[HR]=0.63；95% CI：0.46，0.85；p=0.0014)，這表示在使用 DKd 治療的病人中，疾病惡化或死亡的風險較 Kd 組降低了 37%。

圖 8：　　研究 CANDOR 的 PFS Kaplan-Meier 曲線



研究 CANDOR 的其他療效相關結果如表 28 所示。

表 28：　　研究 CANDOR 的其他療效相關結果(意圖治療族群)

	DKd (N=312)	Kd (N=154)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	263 (84%)	115 (75%)
95% CI (%)	(80, 88)	(67, 81)
p 值 [a] (單邊分析)	0.0040	
完全療效反應(CR)	89 (28%)	16 (10%)
極佳部份療效反應(VGPR)	127 (41%)	59 (38%)
部份療效反應(PR)	47 (15%)	40 (26%)
第 12 個月的 MRD [-] CR 比率 n(%) [b]	39 (12%)	2 (1.3%)
95% CI (%)	(9, 17)	(0.2, 4.6)
p 值 [a] (單邊分析)	<0.0001	
MRD [-] CR [b]	43 (14%)	5 (3.2%)

DKd=daratumumab-carfilzomib-dexamethasone；Kd=carfilzomib-dexamethasone；MRD [-] CR=微量殘留疾病；CI=信賴區間

[a] 分層 Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值

[b] MRD[-]CR (10^{-5} 層級)的定義為達到以 IMWG-URC 為依據的 CR，以及以次世代定序分析(ClonoSEQ)進行評估的 MRD[-]狀態

DKd 組達到療效反應的中位時間為 1 個月(範圍：1 至 14 個月)，Kd 組則為 1 個月(範圍：1 至 10 個月)。DKd 組並未達到療效反應中位持續時間，Kd 組則為 16.6 個月(95% CI：13.9，無法估算)。

<u>與每週一次(20/70 毫克/米 ^{2})的 Carfilzomib 及 Dexamethasone 合併治療</u>

研究 EQUULEUS (NCT01998971)是一項針對先前曾接受至少 1 至 3 種療法治療之復發型或難治型多發性骨髓瘤病人評估使用 DARZALEX®合併每週一次之 carfilzomib 與 dexamethasone 治療之結果的開放性、多群組試驗。下列病人都被排除於試驗之外：已知過去 2 年內患有中度或重度持續性氣喘、已知患有慢性阻塞性肺病(COPD)且 FEV1<50%預期正常值、或患有活動性充血性心臟衰竭(定義為紐約心臟協會第 III-IV 級)。

有 10 位病人是於週期 1 的第 1 天靜脈投予一劑 16 毫克/公斤的 DARZALEX®，其餘病人則是於週期 1 的第 1 和第 2 天靜脈投予一劑 8 毫克/公斤的 DARZALEX®。之後再於週期 1 的第 8、15 及 22 天；週期 2 的第 1、8、15 及 22 天；週期 3 至 6 的第 1 和第 15 天；以及剩餘之每個 28 天週期的第 1 天靜脈投予一劑 16 毫克/公斤的 DARZALEX®。Carfilzomib 為每週一次靜脈給藥，並於週期 1 的第 1 天投予 20 毫克/米 ^{2} 的劑量，然後將劑量提高至 70 毫克/米 ^{2}，並於週期 1 的第 8 和第 15 天，以及後續每個 28 天週期的第 1、8 及 15 天給藥。於週期 1 和 2 的第 1、2、8、9、15、16、22 及 23 天口服或靜脈投予 dexamethasone 20 毫克；於週期 3 至 6 的第 1、2、15 及 16 天口服或靜脈投予 dexamethasone 20 毫克，並於第 8 和第 22 天投予 40 毫克的劑量；於週期 7 和後續週期的第 1 和第 2 天口服或靜脈投予 dexamethasone 20 毫克，並於第 8、15 及 22 天投予 40 毫克的劑量。對>75 歲的病人，第一週之後皆每週一次口服或靜脈投予 dexamethasone 20 毫克。持續治療至出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性反應為止。

EQUULEUS 試驗共收錄 85 位病人。病人的中位年齡為 66 歲(範圍：38 至 85 歲)，有 9%為≥75 歲；有 54%為男性；有 80%為白人，3.5%為黑人，3.5%為亞洲人。研究中的病人先前曾接受之治療線數的中位數為 2。有 73%的病人先前曾接受 ASCT。所有病人先前都曾接受 bortezomib 治療，並有 95%的病人先前曾接受 lenalidomide 治療。有 59%的病人對 lenalidomide 呈現頑抗性，並有 29%的病人對 PI 和 IMiD 皆呈現頑抗性。

療效相關結果係以採用 IMWG 標準的整體療效反應率為依據。療效相關結果如表 29 所示。達到療效反應的中位時間為 0.95 個月(範圍：0.9，14.3)。療效反應的中位持續時間為 28 個月(95% CI：20.5，無法估算)。

表 29： 研究 EQUULEUS 的療效相關結果

	N=85
整體療效反應率(ORR) 95% CI (%)	69 (81%) (71, 89)
嚴格完全療效反應(sCR)	18 (21%)
完全療效反應(CR)	12 (14%)
極佳部份療效反應(VGPR)	28 (33%)
部份療效反應(PR)	11 (13%)

ORR=sCR+CR+VGPR+PR
CI=信賴區間

與 Pomalidomide 及 Dexamethasone 合併治療

研究 EQUULEUS (NCT01998971)是一項開放性試驗，在這項試驗中，有 103 位先前曾接受 PI 與免疫調節劑治療的多發性骨髓瘤病人接受 DARZALEX® 16 毫克/公斤合併 pomalidomide 及低劑量 dexamethasone 的治療，直到出現疾病惡化的現象為止。Pomalidomide (在重複 28 天[4 週]週期的第 1-21 天，每天一次口服 4 毫克)係與低劑量的口服或靜脈注射用 dexamethasone 40 毫克/週(對>75 歲或 BMI<18.5 的病人，則將劑量降低至 20 毫克/週)合併投予。在輸注 DARZALEX® 的日子，將 20 毫克 dexamethasone 當作輸注前用藥給藥，並於輸注後次日投予剩餘的劑量。對使用降低劑量之 dexamethasone 的病人，則將全部 20 毫克的劑量都當作 DARZALEX®的輸注前用藥給藥。

病人的中位年齡為 64 歲(範圍：35 至 86 歲)，有 8%的病人為≥75 歲。此研究中的病人先前曾接受之治療的中位數為 4 種。有 74%的病人先前曾接受 ASCT。有 98%的病人先前曾接受 bortezomib 治療，並有 33%的病人先前曾接受 carfilzomib 治療。所有的病人先前都曾接受 lenalidomide 治療，並有 98%的病人先前曾接受合併使用 bortezomib 與 lenalidomide 治療。有 89%的病人對 lenalidomide 呈現頑抗性，並有 71%對 bortezomib 呈現頑抗性；有 64%的病人對 bortezomib 與 lenalidomide 呈現頑抗性。

療效相關結果的依據為獨立審查委員會利用 IMWG 標準進行判定的整體療效反應率(參見表 30)。

表 30： 研究 EQUULEUS 的療效相關結果

	N=103
整體療效反應率(ORR) 95% CI (%)	61 (59.2%) (49.1, 68.8)
嚴格完全療效反應(sCR)	8 (7.8%)
完全療效反應(CR)	6 (5.8%)
極佳部份療效反應(VGPR)	29 (28.2%)
部份療效反應(PR)	18 (17.5%)

ORR = sCR+CR+VGPR+PR
CI=信賴區間

達到療效反應的中位時間為 1 個月(範圍：0.9 至 2.8 個月)。療效反應的中位持續時間為 13.6 個月(範圍：0.9+至 14.6+個月)。

單一療法

研究 SIRIUS (NCT01985126)是一項針對先前曾接受至少 3 種療法(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)治療或對蛋白酶體抑制劑與免疫調節劑呈現雙重頑抗性的復發型或難治型多發性骨髓瘤病人評估 DARZALEX®單一療法之療效的開放性試驗。106 位病人都接受 DARZALEX® 16 毫克/公斤的治療，並投予輸注前用藥與輸注後用藥。持續治療至出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。

病人的中位年齡為 63.5 歲(範圍：31 至 84 歲)，病人有 49%為男性，並有 79%為白人。病人先前曾接受之治療的中位數為 5 種。有 80%的病人先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。先前的治療包括 bortezomib (99%)、lenalidomide (99%)、pomalidomide (63%)和 carfilzomib (50%)。在基礎期時，有 97%的病人對最後一種治療呈現頑抗性，有 95%對蛋白酶體抑制劑(PI)與免疫調節劑皆呈現頑抗性，並有 77%對烷化劑呈現頑抗性。

療效相關結果的評估依據為獨立審查委員會利用 IMWG 標準進行判定的整體療效反應率(參見表 31)。

表 31： 研究 SIRIUS 的療效相關結果

	N=106
整體療效反應率(ORR) 95% CI (%)	31 (29.2) (20.8, 38.9)
嚴格完全療效反應(sCR)	3 (2.8)
完全療效反應(CR)	0
極佳部份療效反應(VGPR)	10 (9.4)
部份療效反應(PR)	18 (17.0)

ORR=sCR+CR+VGPR+PR
CI=信賴區間

達到療效反應的中位時間為 1 個月(範圍：0.9 至 5.6 個月)。療效反應的中位持續時間為 7.4 個月(範圍：1.2 至 13.1+個月)。

研究 GEN501 (NCT00574288)是一項針對先前曾接受至少 2 種不同之腫瘤減積療法治療的復發型或難治型多發性骨髓瘤病人評估 DARZALEX®單一療法之療效的開放性劑量遞增試驗。42 位病人都接受 DARZALEX® 16 毫克/公斤的治療，並投予輸注前用藥與輸注後用藥。持續治療至出現無法接受的毒性反應或疾病惡化的現象為止。

病人的中位年齡為 64 歲(範圍：44 至 76 歲)，有 64%為男性，並有 76%為白人。研究中的病人先前曾接受之治療的中位數為 4 種。有 74%的病人先前曾接受 ASCT。先前的治療包括 bortezomib (100%)、lenalidomide (95%)、pomalidomide (36%)和 carfilzomib (19%)。在基礎期時，有 76%的病人對最後一種治療呈現頑抗性，有 64%的病人對 PI 與免疫調節劑皆呈現頑抗性，並有 60%的病人對烷化劑呈現頑抗性。

整體療效反應率為 36% (95% CI：21.6，52.0%)，有 1 例達到 CR，有 3 例達到 VGPR。達到療效反應的中位時間為 1 個月(範圍：0.5 至 3.2 個月)。療效反應的中位持續時間無法估算(範圍：2.2 至 13.1+個月)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

包裝規格

DARZALEX®為無色至淡黃色且不含防腐劑的靜脈輸注用溶液，其包裝規格如下：
NDC 57894-502-05 為 100 毫克/5 毫升單劑小瓶裝
NDC 57894-502-20 為 400 毫克/20 毫升單劑小瓶裝

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

貯存與安定性

請存放於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)的冰箱中。
切勿冷凍或振搖。請避免光線照射。本品不含任何防腐劑。

14 病人使用須知

<u>輸注相關反應</u>

應囑咐病人，如果出現下列任何輸注相關反應的徵兆或症狀，應立即就醫診治：搔癢、流鼻水或鼻塞；發燒、寒顫、噁心、嘔吐、喉嚨痛、咳嗽、頭痛、暈眩或頭重腳輕、心跳過速、胸部不適、喘息、呼吸短促或呼吸困難、瘙癢及視力模糊*[參見警語及注意事項(5.1.1)]*。

<u>嗜中性白血球減少症</u>

應囑咐病人，如果出現發燒的現象，應與他們的健康照護人員聯絡*[參見警語及注意事項(5.1.3)]*。

<u>血小板減少症</u>

應囑咐病人，如果出現瘀傷或出血的徵兆，應與他們的健康照護人員聯絡*[參見警語及注意事項(5.1.4)]*。

<u>干擾實驗室檢驗</u>

應囑咐病人，準備輸血時，應告知他們的健康照護人員(包括輸血中心的人員)他們正在使用DARZALEX® *[參見警語及注意事項(5.1.2)]*。

應告知病人，對有些病人，DARZALEX®會影響某些用以測定完全療效反應之試驗的結果，因此可能須進行額外的試驗來評估療效反應*[參見警語及注意事項(5.1.5)]*。

<u>B 型肝炎病毒再活化</u>

應囑咐病人，如果他們曾經感染或可能感染 B 型肝炎，應告知健康照護人員。DARZALEX®可能會造成 B 型肝炎病毒再活化*[參見警語及注意事項(5.1.6)及副作用/不良反應(8.2)]* 。

<u>胚胎-胎兒毒性</u>

應告知孕婦胎兒可能面臨的風險。應囑咐具生育能力的女性，如果已知或懷疑懷孕，應告知她們的健康照護人員*[參見警語及注意事項(5.1.6)、特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]*。

應囑咐具生育能力的女性，在使用 DARZALEX®治療期間及使用最後一劑藥物後 3 個月內應避免懷孕*[參見特殊族群注意事項(8.1, 8.3)]*。

應告知病人，lenalidomide、pomalidomide 或 thalidomide 可能會導致胎兒傷害，並且在避孕、驗孕、捐血、捐精、以及精子傳播方面有特定的要求。Lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 都僅可透過 REMS 計劃取得*[參見特殊族群之使用(6.1, 6.3)]*。

15. 其他

15.1 參考文獻

1. Chapuy, CI, RT Nicholson, MD Aguad, et al., 2015, Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing, Transfusion, 55:1545-1554 (accessible at http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf).

15.2 版本

USPI Mar2022 + CCDS 19Jan2020_v2202

製造廠

主成分製造廠：
(1) Biogen Inc. (Stages 1-5b)
(2) Janssen Sciences Ireland UC (Stages 6-11)

廠址：
(1) 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709-4627, USA
(2) Barnahely, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

製造廠：
(1) Cilag A.G.
(2) Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
廠址：
(1) Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland
(2) Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
包裝廠：Cilag A.G.
廠址：Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

藥商

藥商：嬌生股份有限公司
地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓
電話：0800-211-688

2202