

常見適應症 (於 2015 年 11 月 FDA 核可上市)

多發性骨髓瘤 (新診斷) :

- 在符合自體幹細胞移植條件的成人中治療新診斷的多發性骨髓瘤 (聯合 bortezomib, thalidomide, and dexamethasone)。
- 治療不適合自體幹細胞移植的成人新診斷的多發性骨髓瘤 (聯合 bortezomib, melphalan, and prednisone)。
- 治療不適合自體幹細胞移植的成人新診斷的多發性骨髓瘤 (與 lenalidomide and dexamethasone 聯合使用)。

多發性骨髓瘤 (復發/難治性) :

- 治療至少接受過 1 次方案治療的成人復發性或難治性多發性骨髓瘤 (與 dexamethasone and lenalidomide 聯合使用)。
- 治療至少接受過 1 次既往治療的成人復發性或難治性多發性骨髓瘤 (聯合 dexamethasone and bortezomib)。
- 治療接受過 1 至 3 次治療方案的復發或難治性多發性骨髓瘤 (與 dexamethasone and carfilzomib 聯合使用)。
- 治療至少接受過 2 種療法 (包括 lenalidomide 和 a proteasome inhibitor) 的成人復發或難治性多發性骨髓瘤 (聯合 dexamethasone and pomalidomide)。
- 治療復發或難治性多發性骨髓瘤 (作為單一療法)，至少接受過 3 種先前的治療，包括 proteasome inhibitor 和 immunomodulatory agent，或者 proteasome inhibitor 和 immunomodulatory agent 兩者都無效。

藥師文獻總評:

- Daratumumab 是首個 FDA 核准的 CD38 的單株抗體。針對剛復發的病人，daratumumab 並用二線療法如 Rd、Vd 或是 Kd，也能達到加成的效果。目前在第一線的合併療法，daratumumab 也取得相當不錯的成績，相較於 triplet regimen 能達到更深層的效果。對新被診斷的病人，若符合移植的標準，NCCN 仍建議在一線療法後接受骨髓殲滅性化療合併自體幹細胞移植以達到癌症的清除。若不符合移植標準，如較年長或共病症較多的病人，較建議可並用 daratumumab 能達到更深層清癌效果的。2015 年的二期研究 SIRIUS，於第四線復發的多發性骨髓瘤病人上單用 daratumumab，依然有不錯的總反應率(ORR)及半年以上的 DOR (median duration of response,反應持續時間中位數)。
- 安全性方面，除了最常見的輸注反應以外，最主要的副作用為血液毒性。而輸注反應，雖然在首次施打後的發生率高達六至七成，但發生兩次以上(包含)的比率只占所有病人的 5%，相當低；且大多數輸注反應都是相對容易控制及預防的副作用。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
For patients with newly diagnosed MM.			
Untreated MM pts, ineligible for autologous HCT, in combination with VMP.	<p>ALCYONE, open-label phase 3 RCT</p> <p>706 pts with median time since diagnosis of 0.8 months.</p> <p>(Daratumumab with VMP vs VMP) (1:1)</p> <p>Ref: N Engl J Med 2018;378:518-28.</p>	<p>Median f/u: 16.5 months.</p> <p>18-months PFS: 71.6% vs 50.2%. *</p> <p>ORR: 90.9% vs 73.9%. *</p> <p>mOS: NE in either group.</p> <p>TRAEs leading to discontinuation: 4.9% vs 9.3%.</p>	<p>1. Daratumumab 16 mg/kg IVF QW for 4 weeks , then Q3W IVF for 8 cycles, then Q4W thereafter. with VMP.</p> <p>2. VMP : bortezomib 1.3 mg/m2 BIW SC on W1, 2, 4, 5 of cycle 1, then QW SC on W1, 2, 4, 5 of cycle 1, and melphalan 9 mg/m2 PO QD on D1 to D4 and prednisolone 60 ,mg/m2 PO QD on D1 to D4.</p>
Untreated MM pts, eligible for autologous HCT, in combination with VTd.	<p>CASSIOPEIA, open-label phase III RCT.</p> <p>1085 pts (age ≤ 65 y/o) with median time since diagnosis of 0.9 months.</p> <p>(1:1)</p> <p>(Daratumumab with VTd vs VTd)</p> <p>Ref: Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.</p>	<p>Median f/u: 18.8 months.</p> <p>Results on 100 days after autologous HCT.</p> <p>sCR: 29% vs 20%. *</p> <p>mPFS: NE in either group.</p> <p>TRAEs leading to discontinuation: 7% vs 8%.</p>	<p>1. Daratumumab 16 mg/kg IVF QW for 4 weeks, then IVF Q2W. (4 induction cycles, 2 post-transplant consolidation cycles), with VTd.</p> <p>2. VTd. bortezomib 1.3 mg/m2 on D1, 4, 8, 11 of each 28-days cycles, thalidomide 100 mg PO QD, and dexamethasone 40 mg on D1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 of cycle 1;</p>

			40 mg on D1, 2 and 20 mg on D8, 9, 15, 16 of cycle 2, then 20 mg on D1, 2, 8, 9, 15, 16 of cycle 3~6.
Untreated MM pts, ineligible for autologous HCT, in combination with Rd.	<p>MAIA, open-label phase 3 RCT.</p> <p>737 pts with median time since diagnosis of 0.9 months.</p> <p>(1:1)</p> <p>(Daratumumab with Rd vs Rd)</p> <p>Ref: N Engl J Med 2019;380:2104-15.</p>	<p>Median f/u: 28 months.</p> <p>30-months PFS: 70.6% vs 55.6%. *</p> <p>ORR: % 92.9 vs 81.3%. *</p> <p>mOS: NE in either group.</p> <p>MRD negativity: 24.2% vs 7.3% *</p> <p>TRAEs leading to discontinuation: 7.4% vs 16.2%.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Daratumumab 16 mg/kg QW IVF for 8 weeks, then Q2W for 16 weeks, then Q4W thereafter, with Rd. 2. Rd : lenalidomide 25 mg PO QD D1 to D21 and dexamethasone 40 mg PO QW in each cycle.
For patients with R/R MM.			
MM pts received at least 3 prior lines of therapy, or double refractory to PIs and IMiDs.	<p>SIRIUS, phase II single-arm.</p> <p>106 pts with median of 5 prior lines of therapy. 80% pts have received autologous HCT.</p>	<p>Median f/u: 9.3 months.</p> <p>ORR: 29.2%.</p> <p>mTOR: 1.0 months</p> <p>mDOR: 7.4 months.</p> <p>mPFS: 3.7 months.</p>	16 mg/kg QW IVF for 8 weeks, then Q2W for 16 weeks, then Q4W thereafter. (mono-therapy)

	Ref: Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551-1560.	mOS: 17.5 months. TRAEs leading to discontinuation: 0%.	
MM pts received at least 1 prior line of therapy, in combination with Vd.	CASTOR , phase III open-label RCT. 498 pts with median of 2 prior lines of therapy. 61.5% pts have received autologous HCT. (1:1) (Daratumumab with Vd vs placebo with Vd) Ref: NEJM 2016;375:754-66.	Median f/u: 7.4 months. 12-months PFS: 60.7% vs 26.9%. * ORR: 82.9% vs 63.2%. * MRD negativity: 14% vs 3%. TRAEs leading to discontinuation: 7.4% vs 9.3%.	1. Daratumumab 16 mg/kg QW IVF for 9 weeks, then Q3W for 15 weeks, then Q4W thereafter. with Vd. 2. Vd : 8 cycles of bortezomib (1.3 mg/m ² D1, 4, 8, 11 in each 21-days cycles) and dexamethasone (20 mg PO on D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in each 21-days cycles).
MM pts received at least 1 prior line of therapy, in combination with Rd.	POLLUX , phase III open-label RCT. 569 pts with median of 1 prior lines of therapy. 63.2% pts have received Autologous HCT.	Median f/u: 13.5 months. 12-months PFS: 83.2% vs 60.1%. * ORR: 92.9% vs 76.4%. * MRD negativity: 22.4% vs 4.6%.	1. Daratumumab 16 mg/kg QW IVF for 8 weeks, then Q2W for 16 weeks, then Q4W thereafter. with Rd. 2. Rd : lenalidomide 25 mg PO QD D1 to D21 and dexamethasone 40 mg PO QW in each cycle.

	(1:1) (Daratumumab with Rd vs Rd) Ref: N Engl J Med 2016;375:1319-31.	TRAEs leading to discontinuation: 6.7% vs 8.2%.	
MM pts received at least 2 prior lines of therapy, in combination with Pd.	EQUULEUS , phase 1b single-arm study. 103 pts with median of 4 prior lines of therapy. 74% pts have received autologous HCT. Ref: Blood. 2017 Aug 24;130(8):974-981.	Median f/u: 13.1 months. ORR: 60%. mPFS: 7.1 months. mOS: 17.5 months. TRAEs leading to discontinuation: 16%	Daratumumab 16 mg/kg QW IVF for 8 weeks, then Q2W for 16 weeks, then Q4W thereafter, plus pomalidomide 4 mg PO QD on D1 to D21, plus dexamethasone 40 mg PO QW in each 28 days cycle.
MM pts, at least 1 prior line of therapy combination with Kd.	CANDOR , phase 3 open-label RCT 466 pts with median of 2 prior lines of therapy. 58% pts have received autologous HCT. (Daratumumab with Kd vs Kd) (2:1) Ref: Lancet. 2020 Jul 18;396(10245):186-197.	Median f/u: 16.9 months. mPFS: NE vs 15.8 months. * ORR: 84% vs 75% * MRD negativity: 12% vs 4% * TRAEs leading to discontinuation: 22% vs 25%.	1. Daratumumab 8 mg/kg IVF on D1 & D2, then 16 mg/kg QW IVF for 7 weeks, then Q2W for 16 weeks, then Q4W thereafter with Kd. 2. Kd : carfilzomib 20 mg/m ² IVF on D1, D2, then 57 mg/m ² IVF BIW, and dexamethasone 40 mg PO QW in each 28 days-cycle.

- C/T: chemotherapy; EFS: event-free survival; f/u: following-up period; HCT: hematopoietic cell transplantation; PIs : Proteasome inhibitors ; IMiDs: immunomodulatory drugs; MM: multiple myeloma; mDOR: median duration of response; mOS: median overall survival; mTOR: median time to response; NE: not estimable; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; Pd: pomalidomide with dexamethasone; PIs: proteasome inhibitors; RCT: randomized controlled trial; Rd: lenalidomide with dexamethasone. R/R: relapse or refractory; sCR: stringent complete response. Vd: bortezomib with dexamethasone. VMP: brotezomib, melphalan and prednisolone; VTd: brotezomib, thalidomide, and dexamethasone; TRAEs: treatment-related adverse events. y/o: years-old.

“*” symbolizes statistically significant.

Study	Phase	Number of Patients	Median Previous Line	Regimen	ORR	Median PFS (Months)	Median OS (Months)
RELAPSED PATIENTS							
GEN501 + SIRIUS POOLED [28]	II	148	5	Daratumum ab single agent	31.1%	4	20.1
POLLUX [29]	III	569	1	Dara-Rd vs. Rd	92.9% vs. 76.4%	NR vs. 17.5	1-year OS 92.1% vs. 86.8%
CASTOR [30,31]	III	498	2	Dara-Vd vs. Vd	83.8% vs. 63.2%	16.7 vs. 7.1	NA
NCT019989 71 [32]	II	103	4	Dara-Poma-dex	60%	8.8	17.5
NCT019989 71 [33]	Ib	85	2	Dara-Kd	84%	1-year PFS 74%	1-year OS 82%
NEWLY DIAGNOSED PATIENTS							
ALCYONE [11]	III	706 TNE	-	Dara-VMP vs. VMP	90.9% vs. 73.9%	NR vs. 18.1	NA
MAIA [38]	III	737 TNE	-	Dara-Rd vs. Rd	92.9% vs. 81.3%	NR vs. 31.9	NA

Study	Phase	Number of Patients	Median Previous Line	Regimen	ORR	Median PFS (Months)	Median OS (Months)
CASSIOPEIA [39]	III	1085 TE	-	Dara-VTd vs. VTd		≥CR 39% vs. 26%	NA
GRIFFIN [40]	II	207 TE	-	Dara-VRd vs VRd		51.5% vs. 42.3%	NA

ORR : overall response rate; PFS : progression-free survival; OS : overall survival; Dara, daratumumab; IV, bortezomib; C, cyclophosphamide; d, dex, dexamethasone; T, thalidomide; R, lenalidomide; K, carfilzomib; Poma, pomalidomide; M, melphalan; P, prednisone; NR, not reached; NA, not yet available; TNE, transplant ineligible; TE, transplant eligible; CR, complete response. Reference : Cancers 2020, 12, 15; doi:10.3390/cancers12010015

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低風險 (10~30%的病人會發生噁心或嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 (45% ; 3/4 級：19%)、血小板低下 (48% ; 3/4 級：18%)、白血球低下 (60% ; 3/4 級：20%)。

注意事項及常見副作用

- 常見副作用 (>20%)為輸注相關反應、噁心、發燒、咳嗽、以及上呼吸道感染。嚴重副作用 (3/4 級)以輸注相關反應及肺炎為主。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：高血壓 (10% ; 3/4 級：5%)。
 2. 中樞神經方面副作用：頭痛 (12% ; 3/4 級：1%)。
 3. 代謝及內分泌方面副作用：食慾降低 (15% ; 3/4 級：1%)。
 4. 腸胃道方面副作用：噁心 (27%)、腹瀉 (16% ; 3/4 級：1%)、便秘 (15%)、嘔吐 (14%)。
 5. 血液方面副作用：淋巴球低下 (72% ; 3/4 級：30%)、白血球低下 (60% ; 3/4 級：20%)、血小板低下 (48% ; 3/4 級：18%)、貧血 (45% ; 3/4 級：19%)。

6. 免疫或感染相關副作用：輸注相關反應 (48% ; 3/4 級 : 3%)、上呼吸道感染 (20% ; 3/4 級 : 1%)、鼻咽炎 (15%)、肺炎 (11% ; 3/4 級 : 6%)。
7. 骨骼肌肉方面副作用：背痛 (23% ; 3/4 級 : 2%)、關節痛 (17%)、四肢疼痛 (15% ; 3/4 級 : 1%)、胸腔骨骼肌疼痛 (12% ; 3/4 級 : 1%)。
8. 呼吸系統副作用：咳嗽 (21%)、鼻塞 (17%)、呼吸困難 (15% ; 3/4 級 : 1%)。
9. 其他副作用：疲累感 (39% ; 3/4 級 : 2%)、冷顫 (10%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能調整：仿單無建議之調整劑量。
藥物動力學研究顯示，daratumumab 在不同腎功能的病人中 (Creatinine clearance 15~89 mL/min)，其藥物清除率並無顯著差異。
- 肝功能不全：仿單無建議之調整劑量。
藥物動力學研究顯示，daratumumab 在的肝功能輕度或中度受損的病人，其藥物清除率並無顯著差異。
- 依據副作用調整：
 - 若有血液毒性的發生，則須按照嚴重程度考量是否暫停用藥。(如第三點-不良反應相關的處理)
 - 若發生輸注相關反應 (infusion-related reactions)，則無論嚴重程度高低，皆須立即暫停用藥。詳細的流速調整以及建議的症狀治療用藥見第三點-不良反應相關的處理。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

➤ 輸注相關反應：

仿單建議，輸注 daratumumab 前以及輸注後，皆建議給予預防性藥品，如下表。

給藥時機	預防輸注相關反應之藥品
Daratumumab 輸注前的 1~3 小時	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類固醇 (建議給予中長效的)。 單方：第一次輸注給予 methylprednisolone 100 mg IV。若為第二次輸注則可考慮降為 60 mg IV or PO。 若療程中有 dexamethasone，則可提前給 dexamethasone 20 mg IV or PO，當次不用額外加給類固醇。 若療程中有 prednisolone，則於 daratumumab 給藥前建議改用 dexamethasone 作為替代。 ■ Acetaminophen 650~1000 mg PO。 ■ Diphenhydramine 25~50 mg IV or PO，或換等效劑量的抗組織胺。
Daratumumab 輸注後的兩天 內	<ul style="list-style-type: none"> ■ 類固醇。 單方：第一次輸注給予 methylprednisolone 100 mg IV。若為第二次輸注則可考慮降為 60 mg IV or PO。 若療程中有 dexamethasone 或 prednisolone，當次不用額外加給預防性類固醇。

若發生輸注相關反應，無論嚴重程度高低，皆須立即停藥，並給予適切的支持性療法。

副作用與表現	處理
--------	----

第一、二級輸注相關反應 (輕微至中度)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 立即暫停用藥，直到症狀緩解。 ■ 若症狀完全緩解，重新給藥時輸注速率須調降為原先的 1/2 或更慢。若給藥後未發生輸注相關反應，則可緩慢提升流速，最快的上限為 200 mL/hr。
第三級輸注相關反應 (重度)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 立即暫停用藥，直到症狀緩解。 ■ 若症狀完全緩解，重新給藥時輸注速率須調降為原先的 1/2 或更慢。若給藥後第二次發生三級的輸注相關反應，則重複上述步驟，待症狀緩解後減緩流速給藥。 ■ 若重新給藥後發生第三次的三級的輸注相關反應，則永久停藥。
第四級輸注相關反應 (危及生命)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停藥。

➤ **其他非血液相關毒性：**

針對各項血液毒性，仿單並沒有給予應停藥的確切臨界值，仍以實務上的臨床判斷為主。

副作用與表現	處理
嗜中性白血球低下	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若發生則密切關注感染相關症狀與跡象。 ■ 可考慮暫停用藥，直到 ANC 恢復正常後再給藥。
血小板低下	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若發生則密切關注感染相關症狀與跡象。 ■ 可考慮暫停用藥，直到 Plt 恢復正常後再給藥。

ANC: absolute neutrophil count; Plt: platelet count。

➤ **胚胎毒性：**

根據 daratumumab 的動物研究，此藥可能會減損胎兒免疫細胞，並可能影響骨骼的發育。然而目前尚未有 daratumumab 使用於孕婦的經驗，其安全性仍未知，仿單建議有生育可能的女性，在停藥後的三個月內皆須實施有效的避孕措施。

➤ **泌乳的考量：**

目前尚未有 daratumumab 於乳汁分泌的資料，雖已有研究證實 IgG 就算會透過乳汁分泌，也不會進入到嬰兒的血液循環中；然而由於多發性骨髓瘤的治療常需配合免疫調節類藥品使用，而此類藥品則有明確的致畸胎性，因此建議用藥期間禁止哺乳。

➤ **疫苗施打：**

- 針對使用 daratumumab 的病人，仿單未給予任何施打疫苗的建議或禁令。2019 年的小型研究顯示，daratumumab 施打與否並不會影響常見疫苗的效力，如：PCV13、PPV23、Haemophilus influenza vaccine、以及 seasonal influenza vaccine。因此若病人於治療期間免疫力的狀況允許，不須因 daratumumab 而影響施打疫苗的時程。
- 另一方面 daratumumab 的施打會增加 HBV 及 VZV 再活化的風險。然而多發性骨髓瘤病人若「未」處於緩解期 (remission)，受治療藥品影響下仍處於免疫力低下的狀態。根據 2020 年 European Myeloma Network 針對疫苗施打的建議，此期間應避免活性減毒疫苗的施打。

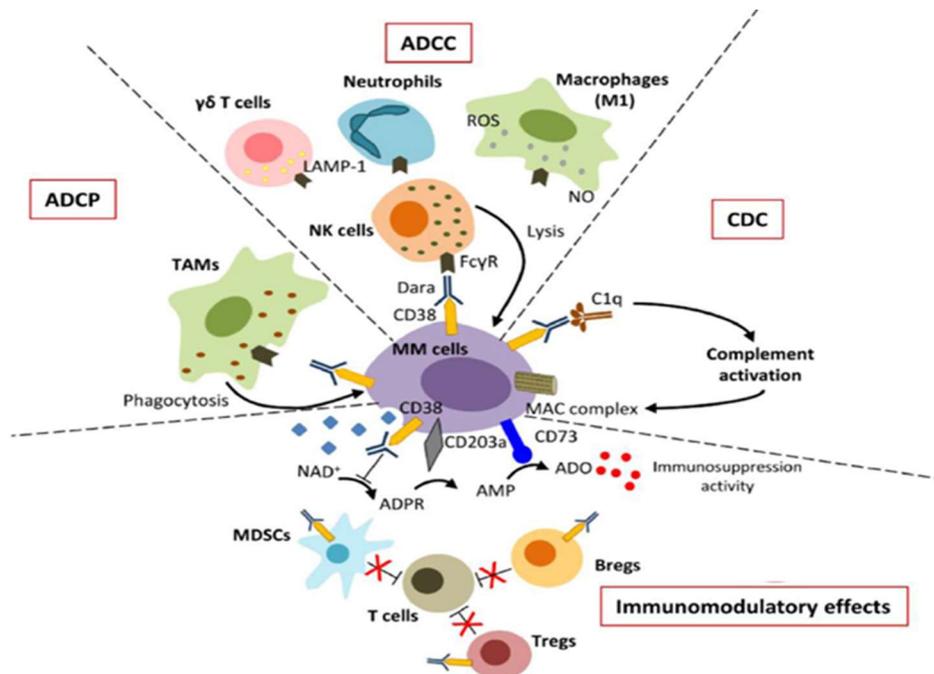
藥物交互作用

- 目前並未發現任何臨床上顯著的藥物交互作用。

臨床監測項目

- 根據臨床需要定期監測全血球計數及白血球分類、血小板計數、血紅素。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗體 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 在治療開始之前(在具生育能力的女性中)驗證妊娠狀態。

機轉



- CD38 為常見於 plasma cell 上的穿膜蛋白，具有受體及膜上酵素的功能。作為受體的 CD38 能與 CD31 結合，使 plasma cell 能穿過血管內皮壁，同時達到活化增生的效果。另一方面，在正常的骨髓細胞或是淋巴細胞如 regulatory T cell 依然有少量的 CD38 表現，這部份則被認為與免疫抑制相關。
- Daratumumab 為針對 CD38 的全人源單株抗體，能透過與 Fc receptors 的結合達到抗體常見的三項機轉。包括-ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity)、ADCP (antibody-dependent cell-mediated phagocytosis)、CDC (complement-dependent cytotoxicity)，進而達到殺死多發性骨髓瘤細胞。
- 另一方面 daratumumab 能抑制非 plasma cell 的 CD38+細胞，達到免疫調節的效果，並增加 CD8+ T cells 的比率進而增加抗癌療效。

Ref: E. Hill, C. Morrison and D. Kazandjian / Seminars in Oncology 49 (2022) 48–59.

藥師小叮嚀

1. 此藥品常見的副作用為輸注相關反應。因為身體可能將輸注的藥品視為外來物質，並引起相對應的免疫反應。輸注藥品前，會給您預防輸注反應的藥品，能有效降低此類副作用的發生。若輸注相關反應仍舊發生，透過停藥及給予治療藥品的方式，這些副作用大多是能有效控制。
2. 若輸注完藥品後數小時或數天內有發生以下情形，請立刻通知您的醫師，並立即前往就診。

搔癢、紅疹。	瘀血。
鼻塞或流鼻水。	昏睡或頭暈無力。
喉嚨刺激或咳嗽。	全身打冷顫。
呼吸急促或呼吸困難。	

3. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育。若女性有生育的可能或計畫，必須在服藥期間以及停藥後的 3 個月內都做好避孕措施。目前此藥品於乳汁的分泌狀況未知，若有哺乳的考量需與您的醫師討論。
4. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
5. 臨床監測：白血球計數。