

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：林小姐

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：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年08月10日

發文字號：111 裕字-第001222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)」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)」仿單變更，詳情如下表：

包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	批號	預計市場供 貨時間
仿單	V2101	V2201	38551H	安全性資訊及依TFDA公告更新仿單格式；詳情請參閱追蹤修訂版仿單(附件二)	MAS4037 (DARZALEX 100MG VIAL TAIW.)	2022年9月下旬起
					MBS2H06 (DARZALEX 1X400MG VIAL TAIW.)	2022年10月上旬起

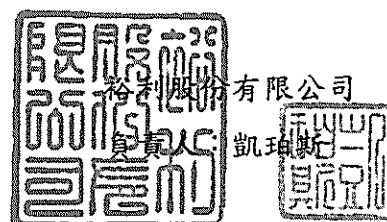
二、除上開變更項目之外，新、舊包裝之「兆科®注射劑 20毫克/毫升 (Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)」其劑型、劑量與施打方式、衛福部核准字號(衛部菌疫輸字第001056號)、健保碼(KC01056221、KC01056238)皆相同。

三、上開變更事宜業已生效，將於預計市場供貨時間起陸續提供新包裝之產品，

特此通知貴院。懇請貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：

- 一、原廠公文
- 二、衛福部核准函
- 三、追蹤版仿單



嬌生股份有限公司 函



公司地址：台北市中山區民生東路三段2號10及11樓
傳真：(02) 2593-9100
電話：(02) 2593-9888

105台北市松山區南京東路四段126號10樓

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 111年 8月 5日

發文字號：(一一一)台嬌字第0212號

主旨：函告本公司產品「兆科®注射劑 20毫克/毫升 (Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)」仿單變更事宜，煩請 貴公司代為發函至各醫院，函文如下：

「

主旨：函告嬌生股份有限公司產品「兆科®注射劑 20毫克/毫升 (Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說明：

一、 嬌生股份有限公司產品兆科®注射劑 20毫克/毫升 (Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)仿單變更，詳情如下表：

二、

包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	批號	預計市場供貨時間
仿單	V2101	V2201	38551H	安全性資訊及依TFDA公告更新仿單格式；詳情請參閱追蹤修訂版仿單(附件二)	MAS4037 (DARZALEX 100MG VIAL TAIW.)	2022年9月下旬起
					MBS2H06 (DARZALEX 1X400MG VIAL TAIW.)	2022年10月上旬起

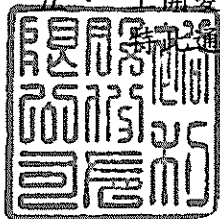
三、 隨函檢附相關附件如下：

(一) 衛福部核准函(附件一)；

(二) 新版中文仿單(附件二)。

四、 除上開變更項目之外，新、舊包裝之「兆科®注射劑 20毫克/毫升 (Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml)」其劑型、劑量與施打方式、衛服部核准字號 (衛部菌疫輸字第001056號)、健保碼 (KC01056221、KC01056238)皆相同。

五、 上開變更事宜業已生效，將於預計市場供貨時間起陸續提供新包裝之產品，



特此通知 貴院。懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

負責人田中美由紀

嬌生股份有限公司

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：02-27877421

傳真：

電子郵件：

104



台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國111年4月21日

發文字號：衛授食字第1106029263號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「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)仿單變更一案(案號：1106029263)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

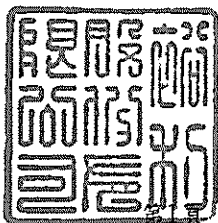
說明：

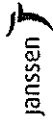
- 一、復貴公司110年10月15日(110)台嬌登字第451號藥品變更登記申請書及111年4月14日(111)台嬌登字第144號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人彭宜靖聯絡，電話：(02)8170-6000#510，E-mail: ycpeng904@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司

副本：

部長陳時中





兆科®注射劑 20毫克/毫升

Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml

衛部核准輸字第001056號

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Daratumumab 是一種含重 CD38 抗原結合的單株抗體，其 G1c 人類單體抗體。本品係透過重組 DNA 技術在中國食肉細胞中製造而得。Daratumumab 的分子重量約為 148 kDa。Darzalex® (daratumumab) 注射劑為無色至淡黃色且不含防腐劑的透明溶液，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)、polyorbate 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)、polyorbate 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。其包裝規格如下：

400 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。

2. 適應症與用法

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，治療不適接受自體幹細胞移植的新診斷病人。

- 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用，治療不適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。此適應症係依據臨牀反應率加遠核准，此適應症仍常執行確切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

- 應於輸注前用藥與輸注後用藥[參見用法及用量(3.1.2)]。
- 僅可於使用 0.9% 氯化鈉注射液(USP)稀釋後靜脈輸注給藥[參見製劑及用法事項(5.1.2)]。
- DARZALEX® 應由健康照護人員給藥，如果發生輸注相關反應，應立即停用緊急設備，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

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

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，請參見臨床研究試驗資料(2.1.4)與製造廠商的官方資訊。

與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone 併用(D-VMP)

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。

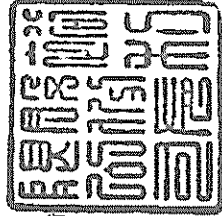


表 2： 與 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone (VMP)，6 週週期)併用時的 DARZALEX® 投藥時程

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(4412.1)。

與 Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone 併用(D-VTd)

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)
併發症進行高劑量化學治療與 ASCT		
某國期	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，請參見臨床研究試驗資料(4412.1)與製造廠商的處方資訊。

與 Bortezomib 及 Dexamethasone 併用(D-Vd)

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，請參見臨床研究試驗資料(4412.2)與製造廠商的處方資訊。

與 Carfilizomib 及 Dexamethasone 併用(DKd)

與 carfilizomib 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 Carfilizomib 及 Dexamethasone 併用時的 DARZALEX®投藥時程(4 週週期)

週次	DARZALEX®的劑量 ^a	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

。根據實際體重

關於與 DARZALEX®併用之藥物的投藥指示，請參見臨床研究試驗資料(4412.1)與製造廠商的處方資訊。

輸注速率

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，可將單劑於第 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 只有在首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示的第 2 週輸注速率。

施打 DARZALEX®

如果施打一劑 DARZALEX®，應儘快施打緩劑藥物，並調整投藥時程，維持相同的治療間隔。

2.3——3.1.3 建議的併用藥物

輸注前用藥

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：

- 口服或靜脈注射 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[®] 之日所給予的背景治療用 dexamethasone 劑量可視為輸注前用藥(參見臨床研究試驗資料[4.12])。
- 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(等效藥物)。

輸注後用藥

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(參見臨床研究試驗資料[4.12])。

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。

預防帶狀疱疹發作

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，以防帶狀疱疹再活化，治療結束後亦應持續施行 3 個月(參見副作用/不良反應[2.6+])。

2.4—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(參見實驗室及注意事項[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。

輸注相關反應

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(參見實驗室及注意事項[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。

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[®]。

2.2 調製方式

2.2.5—準備工作與投藥

準備工作

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[參見用法用量(3.1.2+)]。輸注袋/輸注容器的材質必須為聚氯乙烷(PVC)、聚丙烷(PP)、聚乙烷(PE)或聚碳酸酯和物(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。切勿搖擺。
- 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。

投藥

- 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、聚醚醚(PE)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醚醚(PE)、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。

3. 劑型與含量規格

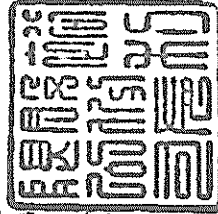
DARZALEX[®] 為無色至淡黃色且不含防腐劑的溶液。其包裝規格如下：

注射劑：

- 100 毫克/50 毫升(20 毫克/毫升)——單劑十瓶裝
- 400 毫克/200 毫升(80 毫克/毫升)——單劑十瓶裝

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(參見過敏性反應)[參見副作用及注意事項(5.1.1)-(5.1.7)]。



5.5 特殊警語及注意事項

4+5.1 警語/注意事項

5.1—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已見於普通藥性致命的結果[參見副作用/不良反應(3.3)]。

在臨床試驗中單一療法與合併療法併用：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72.873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、咽喉水腫及肺水腫。徵兆與症狀可能包括呼吸困難、鼻塞充血、咳嗽、喉嚨痛、以及寒顫、嘔吐及噁心。較不常見的症狀包括喘鳴、過敏性鼻炎、發燒、胸部不適、喉痛及低血壓[參見副作用/不良反應(2.6-4)]。

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述結果相同。

在研究EQUILIBRIUS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週的輸注發生輸注相關反應，49%於第1週內第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(3.1.3-3.3)]。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®，並視需要進行醫務處置。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(3.1.4-3.4)]。

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(3.1.3-3.3)]。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(3.1.3-3.3)]。

5.2—5.1.2 干擾血球試驗

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試劑)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，[參見參攷文獻(15)]。病人之ABO與Rh血型的鑑定並不會受到影響[參見藥物交互作用(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輸血[參見用法及用量(3.1.1)]。

5.3—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(2.6-4)]。

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。

5.4—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(2.6-4)]。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。

5.5—5.1.5 干擾完全療法反應的測定

Daratumumab是一種人類IgG R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[參見藥物交互作用(7.1)]。對某些帶有IgG R骨髓瘤蛋白的病人，這種干擾可能會影響完全療法反應與疾病惡化的測定。

5.6—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。所有病人應於開始DARZALEX®治療前執行B型肝炎病毒檢測。

進食屬於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®及其伴隨的類固醇治療及化學治療，並開始適當的治療。對B型肝炎再活化已獲充分控制的病人重新開始DARZALEX®的治療，應與具備B型肝炎病毒治療專家的醫師討論。

5.7—5.1.7 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髓密度降低。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[參見避孕措施及受孕注意事項(6.1, 8.6.3)]。

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

風險摘要

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其以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，在經過臨床確證的懷孕人口中，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。

感染、病毒性呼吸道感染、鼻炎、鼻窦炎、扁桃腺炎、气管炎、支气管炎、病毒性肺炎。

肺炎、肺部感染、吸入性肺炎、细菌性肺炎、肺炎链球菌性肺炎、肺炎克雷伯菌性肺炎、肺炎支原体肺炎、病毒性肺炎、肺脓肿、肺坏疽、肺梗死、肺出血、肺水肿、肺萎陷、肺纤维化、肺硬化、肺钙化、肺囊肿、肺肿瘤、肺癌。

輸出相關反應包含多項被研究人員認為與輸注相關的反應術語。
周邊水腫、全身水腫、周邊腫脹

咳嗽、帶痰咳嗽
呼吸困難、運動性呼吸困難

高血壓、血壓升高

治療期間較基礎期惡化的實驗室檢驗異常常列於表 10。

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 (%)
小根減少症	27	11	88
中性白血球減少症	34	10	87
巴	46	12	83
球減少症	18	0	50
血	47	0	21
			0
			44
			9
			32
			11
			26
			16

关键字：D=daratumumab，VMP=bortezomib-melphalan-prednisone

接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤

Bortezomib、Thalidomide 及 Dexamethasone 合併治療(DVTd)

ACOSPIOPEIA 研究曾針對 DARZALEX[®] 與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估 [參見臨床研究經驗資料 (4.2.1)]。表 11 中的不良反應係反映使用 DARZALEX[®] 治療第 100 天的結果 [參見臨床研究經驗資料 (4.2.1)]。在 DVTD 組中，引發治療/ASCT/VTD 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 12.0 個月)。

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%)。

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

體系病 良反應	DYTD (N=536)		VTd (N=538)		第4級 (%)	第3級 (%)	第2級 (%)	第1級 (%)
	所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	所有等級 (%)				
身性疾患與投照部位疾患								
輸注相關反應 ^a	35	3	<1	0	0	0	0	0
發熱	26	2	<1	21	2	0	0	0
嘔吐疾患								
噁心	30	4	0	24	2	<1	0	0
嘔吐	16	2	0	10	2	0	0	0
染								
上呼吸感染 ^b	27	1	0	17	1	0	0	0
支氣管炎 ^c	20	1	0	13	1	0	0	0
吸道、胸腔與縱膈疾患								
咳嗽 ^d	17	0	0	9	0	0	0	0

13

患疾血管

高血壓	10	4	0	5	2	0
-----	----	---	---	---	---	---

关键词：D=daratumumab，VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone。

¹¹ 輸注相關反應包含多項據研究人員認定為與輸注相關的反應術語[illegible]

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)			
	所有等级 (%)	第3级 (%)	第4级 (%)	所有等级 (%)	第3级 (%)	第4级 (%)
淋巴细胞减少症	95	44	15	91	37	10
白细胞减少症	82	14	10	57	6	9
血小板减少症	81	9	5	58	8	3
中性粒细胞减少症	63	19	14	41	10	9
贫血	36	4	0	35	5	0

缩写: D=daratumumab, VTd=bortezomib-thalidomide-dexamethasone。

買發型性/難治型性多發性骨髓瘤

與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療

見臨床試驗登記表[4122]。表 13 中的不良反應係反映 daratumumab-lenalidomide-dexamethasone (DRd) 使用 DARZALEX® 與 lenalidomide 及 dexamethasone 併用的安全性進行評估。表 13 中的不良反應發生率係根據 13.1 個月(範圍: 0 至 20.7 個月)及 12.3 個月(範圍: 0.2 至 20.1 個月)的觀察結果。

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%)、進行性感冒及發燒 (皆為 DRd 3% vs Rd 1%)。

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

不良反應	DR ₁ (N=283) 所有等級 (%)	第3級 (%)	第4級 (%)	Rd (N=281) 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
全身性疾患與投機部位症狀						
輸注相關反應 ^b	48	5	0	0	0	0
疲倦	35	6	<1	28	2	0
發熱	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

14

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 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%的病人於接受任何劑次之 DARZALEX[®]當天或次日發生輸注相關反應，並有 12%於接受第一劑 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 (%)	所有等級 (%)	第 3 或 4 級 (%)
全身性感染與投藥部位症狀						
輸注相關反應 ^a	41	12	28	5		
發燒 ^b	32	11	28	8		
發燒	20	1.9	15	0.7		
感染						
呼吸道感染 ^c	40 ^d	7	29	3.3		
肺炎	18 ^e	13	12	9		
支氣管炎	17	2.6	12	1.3		
血液與淋巴系統疾病						
血小板減少症 ^d	37	25	30	16		
貧血 ^e	33	17	31	14		
胃腸道疾病						
腹瀉	32	3.9	14	0.7		
噁心	18	0	13	0.7		
血管疾病						
高血壓	31	18	28	13		
呼吸道、胸腔與縱膈膜病						
咳嗽 ^f	21	0	21	0		
呼吸困難	20	3.9	22	2.6		
精神疾病						
失眠	18	3.9	11	2		
肌肉骨骼與結締組織疾病						
背痛	16	1.9	10	1.3		

附註字：D=dantumumab；Kd=carfilzomib-dexamethasone

- ^a 輸注相關反應的發生率係以於接受 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、其脈疹、急性腎損傷、支氣管肺炎、腹瀉水腫、過敏、暈厥、嗜睡、眼瞼水腫、腎衰竭、面部腫脹)為基礎。
- ^b 發燒包括疲勞及無力。
- ^c 呼吸道感染包括呼吸或咳嗽、下呼吸感染、上呼吸感染及病毒性上呼吸感染。
- ^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

- 血液與淋巴系統疾病：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
- 全身性感染與投藥部位症狀：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、可逆性後腦病變候群
- 呼吸道、胸腔與縱膈膜疾患：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[參見臨床試驗研究(4.12.2)]。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、繼發於肺部感染的前後器官衰竭，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% 的病人於接受任何劑次之 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%於接受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		

不良反應	DKd (85人)	
	所有等級 (%)	第3或4級 (%)
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 ^a	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、皮膚、肌肉痛、低血壓、血壓上升、荨麻疹、急性腎損傷、支氣管痙攣、腹部水腫、過敏、昏迷 (syncope)、喘鳴、眼睛搔癢、眼瞼水腫、腎衰竭、面部腫脹) 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：心房顫動
- 胃腸道疾患：腹瀉
- 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：眩暈、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 [參見臨床研究試驗報告 (4.1.2.2)]。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、胸腔與縱膈腔疾患			
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			
眩暈	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、咽喉炎、鼻咽炎、喉炎、鼻膜炎、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結果列於表 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

第一療法

有三項開放性臨床試驗曾針對 156 位復發型性與難治型性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。中位觀察期間為 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 (%)
全身性疾患與注射部位症狀			
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/繼發性感染病人研究：DVI^a：21% vs. Vd：19%；DRd：273% vs. Rd：23%；DRd：28%；DKd^b：37%；Kd^b：29%；DKd^b：21%
 - ^a 每週兩次投予 carfilizomib 20/56 毫克/米²
 - ^b 每週一次投予 carfilizomib 20/70 毫克/米²
- 新診斷病人研究：D-VMP：23%；VMP：15%；DRd：32%；Vd：2%；DRd：1%；DRd：2%；22%；Vd：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/繼發性感染病人研究：DVI^a：1%；Vd：2%；DRd：2%；Rd：1%；DRd：2%；DKd^b：5%；Kd^b：3%；DKd^b：0%
 - ^a 每週兩次投予 carfilizomib 20/56 毫克/米²
 - ^b 每週一次投予 carfilizomib 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)。

其他臨床試驗總覽

單次皮下注射平 daratumumab 和 hyaluronidase 後通報下列不良反應：

神經系統疾病：坐麻

6.2—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，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，111 位可評估的單一療法組病人在抗 daratumumab 抗體試驗中皆未呈陽性反應，在 1,383 位可評估的合併療法組病人中則有 2 位病人呈陽性反應。有 1 位接受 DARZALEX[®] 合併療法治療的病人出現短暫的中和性抗 daratumumab 抗體。不過，在高 daratumumab 濃度下，此分析法在檢測抗 daratumumab 抗體方面有其局限。因此，可能並無法可靠確認抗體生成的發生率。

4.18.3.6.3——上市後用藥經驗

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：腹瀉

感染：巨細胞病毒、李斯特菌症

7——藥物交互作用

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，包括抗體凝集試驗和交叉配血試驗。Daratumumab 之干擾的解釋方法包括使用 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 血型系統與 DTT 處理也很快，因此，在使用經 DTT 處理的 RBCs 排除或確認具體抗體之後，應提供 K 陰性血液。

如果須緊急輸血，應按照當地的血庫標準，而非交叉反應血的 ABO/RhD 相容-RBC。

干擾血清蛋白电泳試驗或免疫固定試驗

Daratumumab 在用以監測血清蛋白电泳(血清白蛋白(AI)蛋白)的血清蛋白电泳(SPE)分析及免疫固定(IFE)分析中都可檢出一帶。若 IgG 非特異性蛋白之病人，SPE 與 IFE 分析結果可能呈現偽陽性，從而影響血液腫瘤工作小組(IMWG)標準進行初步完全體液反應評估的結果。若達到持續性假性假陽性反應的病人，當檢出 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 AI 蛋白分離，以促進完全血液反應的決定。

8——特定族群之使用

8.1——懷孕

風險摘要

懷孕婦女服用 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 基因剔除動物模型型試驗的資料為基礎(參見試驗資料)。目前並無任何動物試驗使用 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。所有的懷孕婦女在出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床試驗的懷孕人口中，發生重大出生缺陷及流產的估計背景風險分別為 2%-4% 及 15%-20%。

將 DARZALEX[®] 與 lenalidomide 或 pomalidomide 併用的療法基於孕婦，因為 lenalidomide 或 pomalidomide 可能令孕婦發生缺陷出生缺陷及流產的風險。lenalidomide 或 pomalidomide 及 thalidomide 都可使通過 RIMS 計劃取得。請參閱 thalidomide 或 pomalidomide 及 thalidomide 之處方資訊中關於懷孕期間之使用的說明。

臨床觀察

胎兒樣本不良反應

免疫球蛋白 G (IgG) 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 陽性免疫細胞減少，是非骨髓衰竭。對骨髓衰竭患者，DARZALEX[®] 的發生兒與嬰兒，應延後接種活性疫苗，直到血液學評估完成。

試驗資料

藥物破產資料

經基因改造移除所有 CD38 表現的小鼠 (CD38 基因剔除小鼠) 在出生時有骨髓過度降低的現象，但在 5 個月大時恢復正常。採用 CD38 基因剔除動物模型所進行之研究的資料也顯示，CD38 骨髓期骨髓衰竭小鼠 (小鼠) 胎兒骨髓免疫耐受性 (小鼠) 以及早期胚胎發育 (小鼠)。

8.2 授乳

風險摘要

在 daratumumab 是否會出現於人類的乳汁中，對無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 已知會出現在人類的乳汁中，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 或 pomalidomide 或 thalidomide 合併投予時，經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[®] 治療期間不要哺哺母乳。更多資訊請參閱 lenalidomide 或 pomalidomide 或 thalidomide 的處方資訊。

8.3 具生育能力的女性與男性

對孕婦及予 DARZALEX[®] 可能會導致胎兒傷害 (參見安全資料之使用說明)。

懷孕

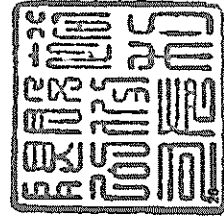
在開始治療具生育能力的女性之前，如果要將 DARZALEX[®] 與 lenalidomide 或 pomalidomide 或 thalidomide 併用，請先參閱 lenalidomide 或 pomalidomide 或 thalidomide 之仿單中關於懷孕要求的說明。

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 或 pomalidomide 或 thalidomide 之仿單中關於額外避孕措施的說明。

8.4 兒童之使用

DARZALEX[®] 用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。



8.5 老年人之使用

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 (含) 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 (參見不

良反應 (6.1))。在復發性與難治性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

11 性狀說明

Daratumumab 是一種會與 CD38 抗原結合的免疫球蛋白 G1c (IgG1c) 人類單株抗體。本品係透過重組 DNA 技術在中間宿主細胞中製造而得。Daratumumab 的分子重量約為 148 kDa。

DARZALEX[®] (daratumumab) 注射劑為無色至淡黃色且不含防腐劑的帶懸浮液用溶液。單劑小瓶裝，其 pH 值為 5.5。

每支 DARZALEX[®] 20 毫升單劑小瓶含有 400 毫克 daratumumab、glucitol-acetic-acid (3.7 毫克)、mannitol (51.0 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、glucitol-acetic-acid (0.9 毫克)、mannitol (27.5 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)。

9 適量

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，並立即進行適當的臨床治療。

10 藥理特性

4.5 作用機轉

10.1

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

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)表面的穿膜蛋白(48KDa)，且具有多種功能，如接受細胞媒介性黏附作用、傳遞、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)，並且會直接或間接透過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_{reg})及B細胞(CD38+B_{reg})會因daratumumab而減少。

10.2 藥效學特性

10.2.2 藥效學

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 非臨床毒理學

10.3.1.1 致毒性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對daratumumab進行過致毒性或基因毒性研究。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。

10.3.1.2 藥物動力學特性

在1至24毫克/公斤(批准建議劑量的0.06至1.5倍)(單一療法)或1至16毫克/公斤(批准建議劑量的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批准建議劑量的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，在第一週第2天投予第二個分期劑量之後，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。

全血

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

排除

Daratumumab的藥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，線性藥清率的平均值±SD約為171.4±95.3 毫升/天，與線性藥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)、程度[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[肌酸酐清除率(C_{Cr})為15-89 毫升/分鐘]所進行的分析中，並未發現上述因素對daratumumab藥物動力學的影響具有臨床顯著的影響。目前並不確定中度[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的中央分佈體積與血清率會隨體重增加而升高。

10.3.2 非臨床毒理學

10.3.2.1 致突變性-生育力損害

目前尚未針對daratumumab進行過致毒性或基因毒性研究。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。

10.3.2.2 臨床研究試驗資料

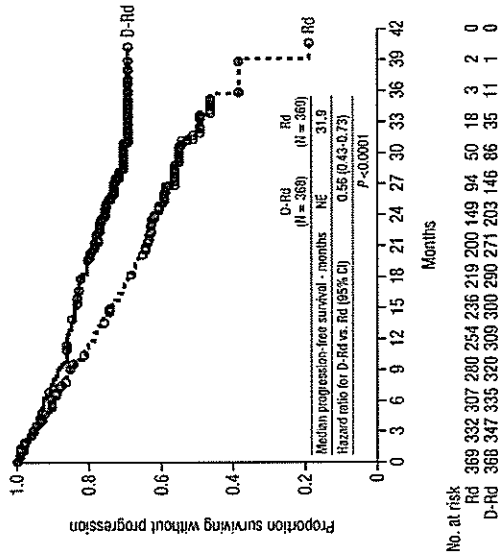
10.3.2.2.1 新診斷多發性骨髓瘤

與Lenalidomide及Dexamethasone合併治療不適接受自體幹細胞移植之新診斷多發性骨髓瘤病人研究MAIA (NCT02252172)是一項針對不適接受自體幹細胞移植加低劑量dexamethasone (DRD)治療與比較使用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)依與低劑量的口服或靜脈注射用dexamethasone 40毫克/週(劑>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。大部份病人為白人(92%)、男性(52%)，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%。

图 1：研究 MAIA 的 PFS Kaplan-Meier 曲线



研究 MAIA 的其他疗效相关结果如表 23 所示。

表 23：研究 MAIA 的其他疗效相关结果^a

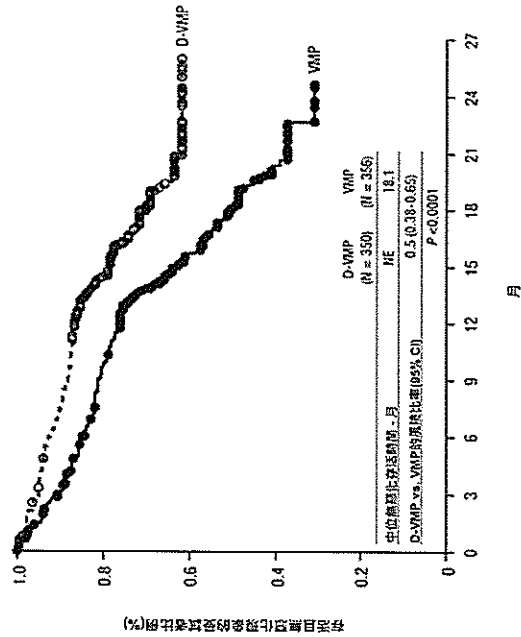
基线疗效反应 (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	DRd (N=368)	Rd (N=369)
p 值 ^b	<0.0001	
最佳完全疗效反应 (sCR)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
完全疗效反应 (CR)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
最佳部分疗效反应 (VGPR)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
部分疗效反应 (PR)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR 或更佳 (sCR + CR)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
p 值 ^b	<0.0001	
VGPR 或更佳 (sCR + CR + VGPR)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
p 值 ^b	<0.0001	
MRD 阴性率 ^{a, c} n(%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
p 值 ^d	<0.0001	
达到 CR 或更佳疗效反应之病人中的 MRD 阴性率 ^a		
CR 或更佳的病人数	N=175	N=92
MRD 阴性率 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=微量残留病；CI=信区间
^a 以意图治疗族群为基础
^b Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验法的 p 值。
^c 采用一修改世代序分析(GIonoSEQ)，并以 10⁻⁵ 为阈值。
^d 费雪精确检验法的 p 值。

在疗效反应者中，DRd 组达到疗效反应的中位时间为 1.05 个月(范围：0.2 至 12.1 个月)，Rd 组则为 1.05 个月(范围：0.3 至 15.3 个月)。DRd 组并未达到疗效反应中位持续时间，Rd 组则为 34.7 个月(95% CI：30.8，无法估算)。

与 Bortezomib、Melphalan 及 Prednisone (VMP) 合併治疗不适合接受自体干细胞移植的病人研究 ALCYONE (NCT02195479) 是一项针对不适合接受自体干细胞移植之新诊断多发性骨髓瘤病人比较使用 DARZALEX[®] 16 毫克/公斤合併 bortezomib、melphalan 加 prednisone (D-VMP) 治疗使用 VMP 治疗之结果的随机、随视、活性药物对照性试验。Bortezomib 的给药方式为在第一至第六个 6 週週期的第 1、2、4、5 週每週两次皮下(SC)注射 1.3 毫克/米² 体表面积的剂量(週期 1；共 8 剂)，然后在后续的第 8 个 6 週週期的第 1、2、4、5 週每週一次(週期 2-9；每週期 4 剂)。口服 Melphalan 9 毫克/米² 及 prednisone 60 毫克/米² 的给药方式是 9 个 6 週週期的第 1 至 4 天。持续使用 DARZALEX[®] 至出现疾病恶化的现象或无法接受的毒性反应为止。共有 706 位病人接受随机分组：有 350 位被分配至 D-VMP 组，有 356 位被分配至 VMP 组。两个治疗组的基线人口与疾病特征都大致相当。病人的中位年龄为 71 岁(范围：40-93 岁)，并有 30% 为 ≥75 岁。病人大部份为白人(85%)、女性(54%)，有 25% 之病人的 ECOG 活动能力分数为 0，有 50% 之病人的 ECOG 活动能力分数为 1，并有 25% 之病人的 ECOG 活动能力分数为 2。有 19% 的病人属于 ISS 第一期，有 42% 属于 ISS 第二期，并有 38% 属于 ISS 第三期疾病。疗效评估指标为以 IMWG 之标准为依据的 PFS，以及整体存活时间(OS)。研究 ALCYONE 显示，D-VMP 组中的 PFS 有较 VMP 组改善的现象(HR=0.50；95% CI：0.38，0.65；p<0.0001)，这表示在使用 D-VMP 治疗的病人中，疾病恶化或死亡的風險降低了 50%。追蹤 40 个月(中位数)之后，D-VMP 组的中位 PFS 为 36.4 个月(95% CI：32.1，45.9)，VMP 组则为 19.3 个月(95% CI：18.0，20.4)。

图 2：研究 ALCYONE 的 PFS Kaplan-Meier 曲线^a



處於風險的病人

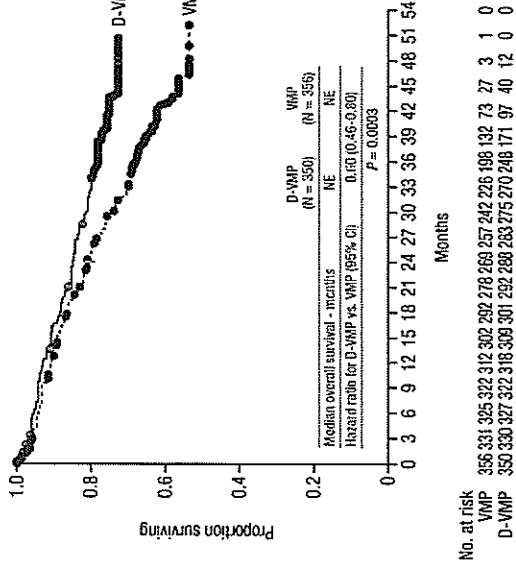
VMP

D-VMP

^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。

图 3：研究 ALCYONE 的 OS Kaplan-Meier 曲线



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 ^b	<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

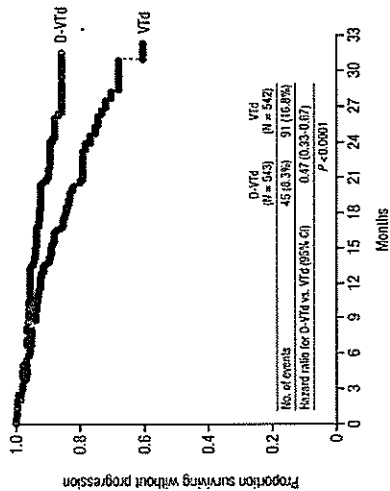
^b Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定法的 p 值。

^c 採用一種次世代分析(clonoSEQ)，並以 10⁻⁵ 為閾值。

^d 費雲赫確檢定法的 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+)。

圖 4：研究 CASSIOPEIA 的 PFS Kaplan-Meier 曲線*



No. at risk
D-VTd 542 519 497 475 413 319 233 183 104 50 14 0
VTd 543 520 501 492 442 346 261 185 122 61 14 0

* 根據期中分析的結果，且 PFS 的邊界有交叉的現象。

4.12.2 復發型性/難治型性多發性骨髓瘤與 Lenalidomide 及 Dexamethasone 合併治療

試驗 POLLUX (NCT02076009) 是一項針對先前曾接受至少一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) 與低劑量的口服或靜脈注射用 dexamethasone 40 毫克/週(對 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劑量的劑量。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% 的病人先前曾接受自體幹細胞移植。在基礎期時，有 27% 的病人對最後一種治療呈現抗拒性。有 18% 的病人僅對 PI 呈現抗拒性，並有 21% 對 bortezomib 呈現抗拒性。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)。

與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone 合併治療適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 及 dexamethasone (DVTd) 與使用 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone (VTd) 進行引誘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)之引誘治療週期(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)皮下注射或靜脈注射 1.3 毫克/米² 體表面積的劑量。Thalidomide 的給藥方式為於週期 1 和 2 的第四期中每天口服投予 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 及 22 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)。

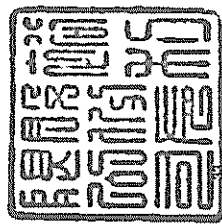
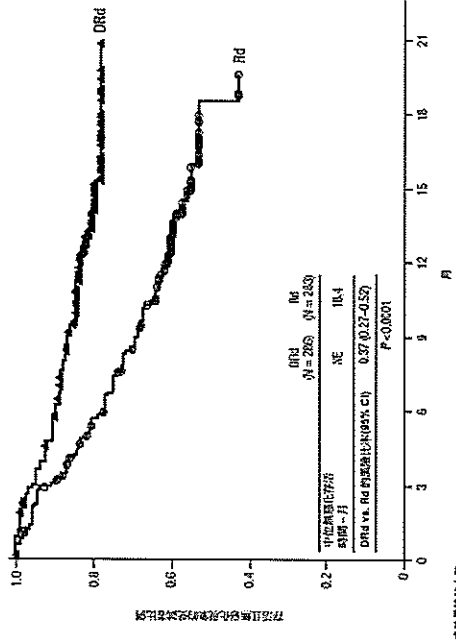


圖 5：研究 POLLUX 的 PFS Kaplan-Meier 曲線^a



^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%)
最佳部份療效反應 (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 以意向治療群為基礎

^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。

與 Bortezomib 及 Dexamethasone 合併治療

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 注射給法的方式授予 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 天口服授予一劑 20 毫克的劑量(於 3 週 bortezomib 週期中的 2 週授予 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，並於輸注後次日授予劑量的劑量。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 毫克位為 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 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)。

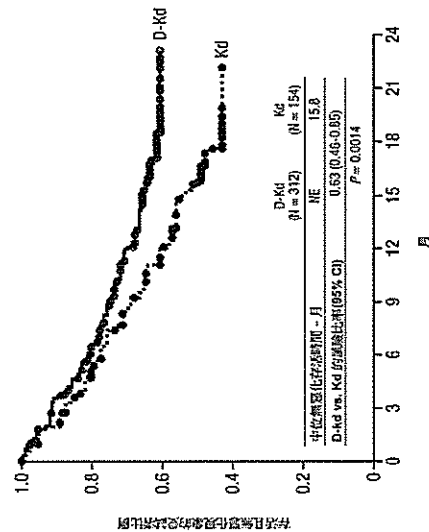
圖 6：研究 CASTOR 的 PFS Kaplan-Meier 曲線^a

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臟病。精選期依據 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 的日子都可靜脈投予 dexamethasone 分割給藥。而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% 的 ≥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 lenalidomide 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。

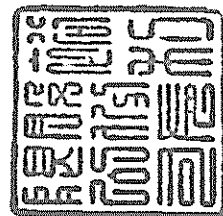
療效的評估指標為由 IRC 依據 IMWG 反應標準進行評估的 PFS。療效相關結果如圖 7 所示。研究 CANDOR 顯示，DKd 組中的 PFS 有較 Kd 組改善的現象；DKd 組並未達到中位 PFS，Kd 組的中位 PFS 則為 15.8 個月 (風險比率 [HR] = 0.63；95% CI：0.46，0.85；p=0.0014)，這表示在使

圖 7：研究 CANDOR 的 PFS Kaplan-Meier 曲線



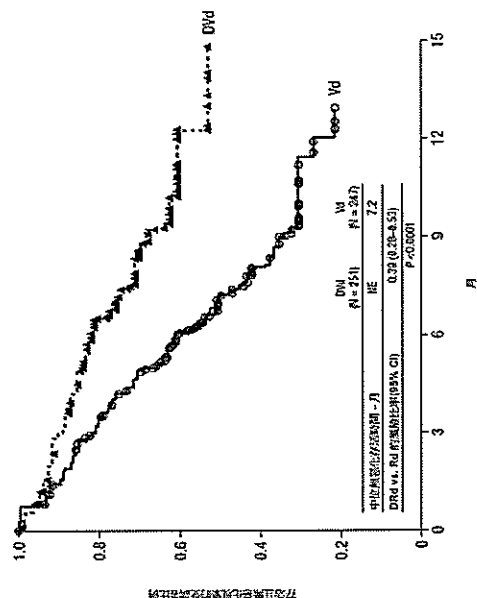
事件數/總人數	DKd	Kd
15.8 個月時	122 / 312	154 / 154

研究 CANDOR 的其他療效相關結果如表 28 所示。



與週期兩次 (20/56 毫克/米²) 的 Carfilzomib 及 Dexamethasone 合併治療

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) 治療之結果並使用每週兩次之 carfilzomib 與 dexamethasone (Kd) 治療相比較。試驗結果排除有下列問題的病人：過去 2 年內已知有中或嚴重持續性氣喘，已知有慢



事件數/總人數

研究 CANDOR 的其他療效相關結果如表 27 所示。

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。

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 ^a	<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。

表 28：研究 CANDOR 的其他療效相關結果(意圖治療族群)

整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	DKd (N=312)	Kd (N=154)
95% CI (%)	263 (84%) (80, 88)	115 (75%) (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 ^c	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)。

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

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急性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心臟病、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 和第 2 的週期 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 的週期 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

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

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)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

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

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急性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%) 和 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

整體療效反應率(ORR)	N=106
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
最佳部份療效反應(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 種不同之腫瘤減輕療法治療的復發型性或難治型性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，並授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)。

45——參考文獻

1. Chapuy, G, 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>}, 713-16——包裝規格與操作及儲存

13.1 包裝

46+1 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

46+2 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。

81447——病人諮詢使用須知

輸注相關反應

應隨時病人，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、鼻塞或頭暈並腳腫、心跳過速、胸痛不適、喘息、呼吸短促或呼吸困難、發熱(參見警語及注意事項[5.1])。

中性白血球減少症

應隨時病人，如果出現發燒的現象，應與他們的醫療護理人員聯絡(參見警語及注意事項[5.1.3])。

血小板減少症

應隨時病人，如果出現瘀傷或出血的徵兆，應與他們的醫療護理人員聯絡(參見警語及注意事項[5.1.4])。

干擾實驗室檢驗

應隨時病人，應告知他們的醫療護理人員(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])。

B 型肝炎病毒再活化

應隨時病人，如果他們曾經感染或可能感染 B 型肝炎，應告知健康護理人員。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(參見[4.2])。

胚胎-胎兒毒性

應告知孕婦胎兒可能面臨的風險。應隨時具有生育能力的女性，如果已知或懷疑懷孕，應告知她們的健康護理人員(參見警語及注意事項[5.1.6])、特定亞族群之使用注意事項[8.1, 8.3.3])。應隨時具有生育能力的女性，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(參見特定亞族群之使用注意事項[8.1, 8.3])。

應告知病人，lenalidomide 或 pomalidomide 可能會導致胎兒傷害，並且在懷孕、受孕、捐血、捐精、以及精子傳播方面有其特定的要求。Lenalidomide、pomalidomide 及 thalidomide 都儘可透過 REMS 計劃取得(參見特殊之族群之使用[8.1, 8.3.3])。

15. 其他

15.1 參考文獻

1. Chapuy, G, 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>}, 713-16

製造廠

主成分製造廠：

- (1) Biogen Inc. (Stages 1-5b)
- (2) Junssen 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

[+00-毫克/5-毫升包裝及400-毫克/20-毫升包裝]-+

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

版本：USPI Mar2021-Jul2021 + CCDS 19Jan2020 (HBV reactivation) _v240+y2201_240+2201