

Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา

ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ

เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

บทคัดย่อ Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC-daratumumab) จัดเป็น human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายเจาะจงในการยับยั้ง CD38 โดยในปัจจุบันได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมาที่ถูกวินิจฉัยเป็นครั้งแรกและในผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ เพื่อลดระยะเวลาการบริหารยา รวมถึงอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยา (Infusion related reaction: IRRs) จากผลการศึกษาระหว่าง SC-daratumumab กับ daratumumab ในรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (IV-daratumumab) พบว่า SC-daratumumab มีระยะเวลาการบริหารยาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ามัธยฐานของการได้รับยาครั้งแรกเท่ากับ 3 ถึง 5 นาที เทียบกับ 7 ชั่วโมง ตามลำดับ) มีปริมาตรการให้ยาต่อครั้งที่น้อยกว่า (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 15 มิลลิลิตร เทียบกับ 500 ถึง 1000 มิลลิลิตร ตามลำดับ) และมีอุบัติการณ์การเกิด IRRs ที่น้อยกว่า (ค่ามัธยฐานของการได้รับยาครั้งแรกน้อยกว่าร้อยละ 10 เทียบกับ ร้อยละ 50) ดังนั้นจากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่า SC-daratumumab ไม่ได้ด้อยไปกว่า IV daratumumab ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:151-167)
คำสำคัญ: daratumumab มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 8/9/2564, วันที่แก้ไข 27/9/2564, วันที่ตอบรับบทความ 8/11/2564

Subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma

by **Natchanon Sathapanapitagkit, Chaloeangkit Leksakorn**

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Subcutaneous daratumumab is a human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody targeting CD38. Currently, it is FDA-registered to treat multiple myeloma (MM) as both newly diagnosed MM and relapsed refractory MM. This treatment aims to decrease drug administration duration and reduce the incidence of high infusion-related reactions (IRRs) when administered intravenously daratumumab (IV-daratumumab). SC-daratumumab has a significantly shorter period of administration (SC vs. IV: median 1st dose 3–5 minutes vs. 7 hours), lower volume of administration (SC vs. IV: median 15 mL vs. 500–1000 mL), and lower risk of IRRs (SC vs. IV: median 1th dose less than 10% vs. 50%). In conclusion, SC-daratumumab is non-inferior to IV-daratumumab. (*Thai Cancer J* 2021;41:151-167)

Keywords : daratumumab, subcutaneous, multiple myeloma

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีไมเอโลมา (Multiple myeloma; MM) จัดเป็นโรคมะเร็งโลหิตวิทยา ที่พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ในไขกระดูกมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ และส่งผลให้มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ (Myeloma protein; M-protein) ตามมาในกระแสเลือด จากรายงานอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีไมเอโลมาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบร้อยละ 1.8 ของมะเร็งทั้งหมด และร้อยละ 18 ของมะเร็งโลหิตวิทยา¹ โดยมีมาตรฐานการมีชีวิตรอด (median overall survival) อยู่ที่ 6 ปี ทั้งนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 10 ปีหรือมากกว่านั้นได้² ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งให้มียาอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น ซึ่งส่งผลโดยตรงกับสถานพยาบาลที่ทำการรักษา จำเป็นต้องเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วย รวมถึงใช้ทรัพยากรต่าง ๆ เพิ่มขึ้นเพื่อรักษามะเร็งจนกว่าโรคจะกำเริบ (disease progression) หรือไม่สามารถทน

ต่อการรักษาได้ โดยระยะเวลาการบริหารยาที่นานขึ้นนั้น ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ และเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ โดยเฉพาะในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส COVID-19 ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงควรมุ่งเน้นในการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้มากที่สุด ขณะเดียวกันผลข้างเคียงจากการรักษาควรน้อยที่สุด บนพื้นฐานการบริหารยาที่สะดวกและปลอดภัยต่อผู้ป่วยเป็นสำคัญ

CD38 คือ glycoprotein ที่พบอยู่บนผิวของเซลล์มัลติโพลีไมเอโลมา (plasma cell) และยังพบบน lymphoid, myeloid cell รวมถึง non-hematopoietic tissue ต่าง ๆ โดยมีหน้าที่สำคัญในการยึดเกาะ (adhesion), ส่งสัญญาณ (cell signaling) และควบคุมปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์³ (intracellular calcium mobilization) นอกจากนี้ยังพบว่า monocyte, natural killer cell (NK cell) และ osteoclast progenitors ก็มี CD38 บนผิวเซลล์เช่นกัน และมีส่วนสำคัญในกระบวนการรื้อถอนของ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลอมาอีกด้วย⁴ จะเห็นได้ว่าการมีอยู่ของ CD38 บนผิวเซลล์ภูมิคุ้มกันหลายชนิด ย่อมเกิดภาวะกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) หลังทำการรักษาด้วยยาที่มีเป้าหมายยับยั้ง CD38 อย่างแน่นอน และส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน จากการกดการทำงานของ NK cell จากที่กล่าวมาข้างต้น⁵ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโดยมีเป้าหมายยับยั้ง CD38 เช่น monoclonal antibodies, radio-immunotherapies, bispecific antibodies targeting (CD38 และ CD3 antigen) และ chimeric antigen receptor (CAR) ที่เฉพาะเจาะจงต่อ CD38⁶ โดยขณะนี้ มีเพียง daratumumab และ isatuximab ซึ่งเป็น monoclonal antibodies ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และจากที่กล่าวมาข้างต้น เพื่อลดระยะเวลาในการบริหารยา จึงมีการพัฒนา daratumumab ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC-daratumumab) สำหรับเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีอำนาจความสะดวกและลดการใช้ทรัพยากรทั้งต่อผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์

ดังนั้นวัตถุประสงค์ของบทความนี้จึงต้องการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ daratumumab รูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับรูปแบบบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

กลไกการออกฤทธิ์

Daratumumab เป็น human immuno globulin G1 kappa monoclonal antibody⁷ ที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อ CD38 โดยมีผลทั้งต่อเซลล์มัลติโบลอมาทั้งทางตรงและทางอ้อม และยังเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ได้จากหลายกลไกการออก

ฤทธิ์ ได้แก่ 1) complement-dependent cytotoxicity (CDC), 2) antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), 3) antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), 4) เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) ผ่านทาง FcR mediated cross linking ของ daratumumab กับ CD38 receptor และ 5) depletion of immunosuppression CD38+regulatory T-cell ส่งผลเพิ่ม immune-active helper และ cytotoxic T-cell⁸ โดยจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อใช้ daratumumab ร่วมกับ immunomodulating agent: lenalidomide หรือ proteasome inhibitor: bortezomib หรือ alkylating agent: cyclophosphamide มีผลเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ (synergistic effect)^{9,10}

การพัฒนา daratumumab ในรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (Intravenous formulation)

ในปัจจุบัน IV-daratumumab มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2015 สำหรับใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ในการรักษาผู้ป่วย relapse/refractory multiple myeloma (RRMM) โดยอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 1 ของ GEN501¹¹ และการศึกษาระยะที่ 2 ของ SIRIUS¹² ซึ่งจากการศึกษาของ GEN501 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 104 ราย โดยได้รับ daratumumab ขนาด 16 mg/kg จำนวน 72 ราย พบอัตราการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 36 และมีมัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (median progression free survival; PFS) อยู่ที่ 5.6 เดือน และจากการศึกษาของ SIRIUS ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย RRMM จำนวน 106 ราย โดยทุกคนได้รับ

daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 29 และมีมัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (median progression free survival; PFS) อยู่ที่ 3.7 เดือน นอกจากนี้ daratumumab ยังได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษาผู้ป่วย newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)¹³ ทั้งที่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้และไม่สามารถทำได้ และสามารถทำการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่น (novel treatment agent) ได้ในทุกลำดับขั้นการรักษา

การบริหารยา daratumumab นั้นโดยทั่วไปจะให้ทุกสัปดาห์ ในช่วงสัปดาห์ที่ 1 ถึง 8 และทุก 2 สัปดาห์ ในช่วงสัปดาห์ที่ 9 ถึง 24 จากนั้นทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งพบผลข้างเคียงจากการให้ยาก่อนข้างน้อย โดยมากพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา (hematologic toxicity) ที่มีความรุนแรงระดับ 1 หรือ 2 การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ไอ เพลีย คลื่นไส้ และปวดหลัง ขณะที่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยา (infusion related reaction; IRRs) ได้สูง¹⁴ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการหลั่งของไซโตไคน์ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงต่าง ๆ เช่น sinus pressure ที่ความรุนแรงระดับ 1 ถึง 2 เจ็บคอ แน่นหน้าอก ไอ แสบร้อนบริเวณคอหอย จาม เจ็บหน้าอก เป็นต้น¹⁵ ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิด IRRs อยู่ในช่วงร้อยละ 28 ถึง 50 โดยสามารถพบได้เมื่อทำการให้ IV-daratumumab ทั้งรูปแบบยาเดี่ยวและร่วมกับยาชนิดอื่น โดยทั่วไป IRRs มักพบได้บ่อยในการได้รับยาครั้งแรก และพบได้ลดลงเมื่อได้รับยาหลังจากรอบที่ 3 ไปแล้ว¹⁶ ทั้งนี้เพื่อป้องกันและลดอุบัติการณ์การเกิด IRRs จึงมีคำแนะนำให้ Pre-infusion medication ก่อนการบริหารยาทุกครั้ง เช่น

montelukast, corticosteroids, paracetamol, famotidine, diphenhydramine และกำหนดอัตราการให้ยาช้า ๆ ในครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับ¹⁵⁻¹⁷ โดยมีมัธยฐานของระยะเวลาที่บริหารในการรับยาครั้งแรกอยู่ที่ 7 ชั่วโมง และในครั้งที่สองอยู่ที่ 4.3 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง ในครั้งถัด ๆ ไป¹⁸ จากข้อมูลล่าสุดการบริหารแบบรวดเร็วภายใน 90 นาที (rapid infusion) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาอย่างน้อยสองครั้งไปแล้ว^{19,20}

การพัฒนา ยา daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous formulation)

การบริหารยาที่มีลักษณะเป็น monoclonal antibodies ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้น มีข้อดีหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ เช่น สามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อ เนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่ายและรวดเร็วกว่า ทำให้สะดวกต่อผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะสามารถลดค่าใช้จ่ายโดยรวม ทั้งตัวผู้ป่วยเองที่ลดระยะเวลาการเดินทางจากบ้านเพื่อเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล อีกทั้งบุคลากรทางการแพทย์ยังใช้เวชภัณฑ์สำหรับบริหารยาได้อย่างคุ้มค่าอีกด้วย²¹ และจากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น นับตั้งแต่ ค.ศ. 2008 เป็นต้นมา จึงมีการพัฒนา monoclonal antibodies ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แล้วถึงร้อยละ 36²² อย่างไรก็ตาม การพัฒนารูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีข้อจำกัดหลายประการ โดยเฉพาะความสามารถในการผ่านชั้น subcutaneous connective tissue ที่มี hyaluronic acid เป็นองค์ประกอบ ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการกระจายตัวและการดูดซึมยาเป็นอย่างมาก อีกทั้งยังเป็นข้อจำกัดของปริมาณยาที่สามารถฉีดได้ในแต่ละ

ครั้ง ซึ่งฉีดได้เพียง 1 ถึง 2 มิลลิลิตรเท่านั้น²³ ฉะนั้นจึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบเอนไซม์ injectable recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20; ENHANZE drug delivery technology) ซึ่งเป็น endoglycosidase ที่ออกฤทธิ์สลาย glycosaminoglycan hyaluronan บริเวณชั้นใต้ผิวหนังแบบชั่วคราว (reversible) โดย glycosaminoglycan hyaluronan สามารถสร้างกลับเป็นปกติได้ใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง ซึ่งจากการสลายดังกล่าว ส่งผลให้เกิดการเพิ่มปริมาณการเคลื่อนที่ของยา การกระจายตัวได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงสามารถดูดซึมยาได้ในปริมาณที่มากขึ้น และรวดเร็ว^{24,25} โดย

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของ rHuPH20 ได้แก่ SC-trastuzumab และ SC-rituximab²⁴

เภสัชจลนศาสตร์ของ Subcutaneous daratumumab

จากการนำ rHuPH20 มาเป็นส่วนประกอบของ SC-daratumumab สำหรับลดระยะเวลาในการบริหารยา รวมถึงลดอุบัติการณ์ของ IRRs ในผู้ป่วย โดยมีข้อแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง SC-daratumumab และ IV- daratumumab ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง SC-daratumumab และ IV- daratumumab^{18,26}

	SC-daratumumab	IV- daratumumab
ชีวประสิทธิผล (bioavailability)	ร้อยละ 69	-
ค่าครึ่งชีวิต (half-life)	20 วัน	18 ± 9 วัน
ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด(time to peak)	ประมาณ 3 วัน	-
ปริมาตรกระจายตัวของยา (volume of distribution: Vd)	5.2 ลิตร (central) 3.8 ลิตร (peripheral)	4.7 ± 1.3 ลิตร (central)
ปริมาณการขจัดยาต่อวัน (clearance)	119 มิลลิลิตรต่อวัน	171.4 ± 95.3 มิลลิลิตรต่อวัน

ผลการศึกษาทางคลินิกของ Subcutaneous daratumumab

จากการศึกษาของ PAVO, COLUMBA และ PLEIADES ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ SC-daratumumab โดยการศึกษาของ PAVO (MMY1004) ซึ่งเป็นการศึกษาแรก มีลักษณะเป็น open-label multicenter phase Ib trial ได้ทำการศึกษายาเดี่ยว SC-daratumumab ในผู้ป่วย RRMM ที่ไม่เคยได้รับยากลับ anti-CD38 มาก่อน (anti-CD38 naive) และได้ผ่านการรักษามาอย่างน้อย 2 ลำดับการรักษา (≥2 line of therapy) ซึ่งประกอบไปด้วย

immunomodulatory drug (IMiD) และ proteasome inhibitors (PI) โดยได้ประเมินความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของยา SC-daratumumab เป็นผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) ซึ่งแบ่งการศึกษาเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ศึกษา dose-escalation และส่วนที่ 2 ศึกษา dose-expansion โดยในส่วนที่ 1 ได้ทำการศึกษา dose escalation ของ mix-and-deliver SC-daratumumab formulation (daratumumab + rHuPH20) ที่บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแบบปริมาณคงที่ (fixed doses) ผ่านทาง syringe pump ระหว่าง 1,200 มิลลิกรัม + rHuPH20

30,000 ยูนิต ปริมาตรรวม 60 มิลลิลิตร นาน 20 นาที (เทียบเท่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 75 กิโลกรัม) หรือ 1,800 มิลลิกรัม + rHuPH20 45,000 ยูนิต ปริมาตรรวม 90 มิลลิลิตร นาน 30 นาที (เทียบเท่ากับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 24 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 75 กิโลกรัม) และในผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ pre-infusion medication ได้แก่ acetaminophen, diphenhydramine, montelukast และ methylprednisolone เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด IRRs โดยทำการบริหารยา ทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงรอบการรักษา (cycle) ที่ 1 ถึง 2 จากนั้นทุก 2 สัปดาห์ ในรอบการรักษาที่ 3 ถึง 6 และหลังจากนั้นจะบริหารยาทุก 4 สัปดาห์ ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 7 เป็นต้นไปจนกว่าโรคจะกำเริบหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ จากการศึกษา พบผู้ป่วย 53 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม จำนวน 8 ราย และ 1,800 มิลลิกรัม จำนวน 45 ราย โดยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม ได้หยุดการรักษาจำนวน 1 รายเนื่องจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ และโรคกำเริบจำนวน 5 ราย สำหรับในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม ได้หยุดการรักษาจำนวน 37 ราย (ร้อยละ 82) ซึ่งแบ่งเป็นสาเหตุที่เกิดจากโรคกำเริบจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 67) และเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 2)

จากการประเมินความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดในเลือด (pK trough concentration: C_{trough}) ก่อนการให้ยาในวันแรกของการรักษารอบการรักษาที่ 3 (C3D1) ซึ่งสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา daratumumab พบว่าในกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 1,200 มิลลิกรัม และ 1,800 มิลลิกรัม มีความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดในเลือดเท่ากับ 543.9 ไมโครกรัมต่อ

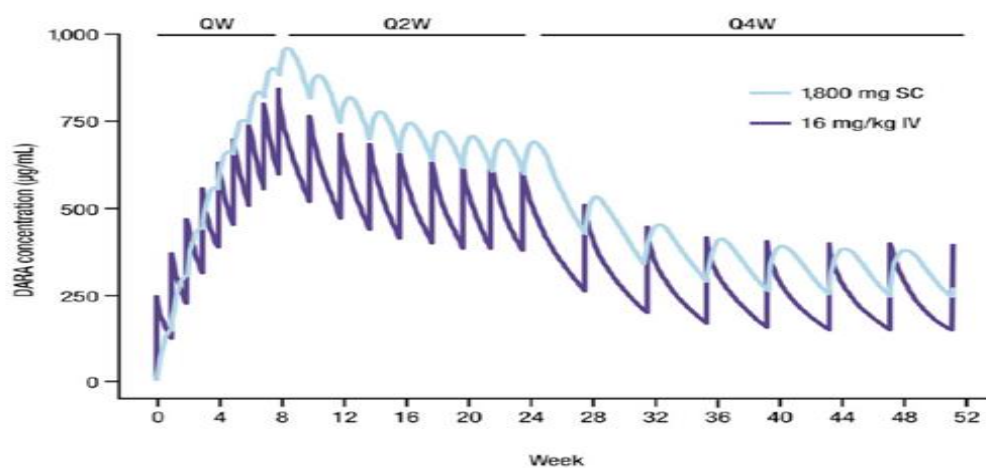
มิลลิลิตร และ 744.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับขนาดยา 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่บริหารยาทางหลอดเลือดดำทั้งในการศึกษาของ SIRIUS (573.49 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และ GEN501 (617.17 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)^{11,12,14,27} โดยจะเห็นว่า SC-daratumumab มีความแปรผันระหว่างความเข้มข้นสูงสุดกับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือด (Peak to trough fluctuation) น้อยกว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pK model) พบร้อยละ 88 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม และร้อยละ 73 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม มีระดับยาในเลือด 274 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีประสิทธิภาพการรักษา^{14,28}

นอกจากนี้พบอัตราการตอบสนองโดยรวม (Overall response rate; ORR) ในกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม ร้อยละ 25 และในกลุ่มที่ได้รับ 1,800 มิลลิกรัม ร้อยละ 42.2 โดยอัตราการตอบสนองทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม นั้น เป็นแบบ partial response (PR) ที่มีมัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนองอยู่ที่ 6.4 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ SIRIUS ที่มีอัตราการตอบสนองโดยรวมของ IV- daratumumab ร้อยละ 29.2 โดยได้ทำการศึกษาจากกลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ PAVO¹² ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบ complete response (CR) ร้อยละ 8.9, very good partial response (VGPR) ร้อยละ 11.1 และ PR ร้อยละ 22 โดยมีมัธยฐานระยะเวลาการตอบสนองที่ 14.2 เดือน²⁷

สำหรับการศึกษาของ PAVO ในส่วนที่ 2 ได้ทำการศึกษา dose expansion พบว่าผู้ป่วย 25 ราย

ได้รับ pre-mix formulation ของ daratumumab 1,800 มิลลิกรัม ร่วมกับ rHuPH20 30000 ยูนิต โดยทำการบริหารยาในปริมาตรที่น้อยกว่า คือ 15 มิลลิลิตร นาน 3-5 นาที ผ่าน handheld syringe ซึ่ง pre-mix formulation นั้นให้ผลลัพธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์คล้ายกับ mix-and-deliver formulation ที่ได้ทำการศึกษาไปแล้วในส่วนที่ 1 ทั้งนี้จากผลการศึกษาคงอัตราการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น โดยพบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 52 ที่มีระยะเวลากลับการตอบสนองที่ 15.7 เดือน และมีมรร

ฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (PFS) 12 เดือน ซึ่งนานกว่าที่พบในการศึกษาของ SIRIUS (3.7 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญ^{12, 29} และจากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PAVO สามารถสรุปได้ว่า SC-daratumumab มีอัตราการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดช้ากว่า IV-daratumumab และพบ maximum C_{trough} มีค่าใกล้เคียงหรือสูงกว่า โดยไม่ว่าจะเป็นการให้ทุกสัปดาห์หรือทุก 4 สัปดาห์ พบ C_{max} ใกล้เคียงกัน ขณะที่เมื่อให้ทุก 2 สัปดาห์พบ C_{max} ของ SC-daratumumab มีค่าสูงกว่า ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างมรรฐานความเข้มข้นต่อระยะเวลา ของ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม กับ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม²⁹

QW: weekly, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SC: subcutaneous, IV: intravenous, DARA: daratumumab

จากผลการศึกษาของ PAVO และ SIRIUS ที่กล่าวมาข้างต้นนั้น ทำให้มีการศึกษาระยะที่ 3 ของ COLUMBA เกิดขึ้น โดยมีลักษณะการทดสอบที่แสดงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) เปรียบเทียบระหว่าง SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม (ตามการศึกษาของ PAVO) กับ conventional IV-daratumumab (ตามการศึกษาของ SIRIUS) ในผู้ป่วย RRMM ที่เคยได้รับการรักษา ก่อนหน้าอย่างน้อย 3 ลำดับขั้นการรักษา โดยประกอบไปด้วย IMiD และ PI หรือหลังใช้ทั้ง IMiD

และ PI แล้วไม่ได้ผล โดยทำการประเมินผู้ป่วย RRMM ทั้งหมด 522 ราย ที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม anti-CD38 มาก่อน ซึ่งแบ่งกลุ่มผู้ป่วยในสัดส่วน 1:1 ออกเป็น 2 กลุ่ม ระหว่างได้รับ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม ร่วมกับ rHuPH20 2,000 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ทุก 28 วันต่อรอบการรักษา โดยทำการบริหารยา ทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงรอบการรักษาที่ 1 ถึง 2 (28 วันต่อ 1 รอบการรักษา) จากนั้นทุก 2 สัปดาห์ในรอบการรักษาที่ 3 ถึง

6 และหลังจากนั้นจะบริหารยาทุก 4 สัปดาห์ ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 7 เป็นต้นไป โดย SC-daratumumab ใช้ระยะเวลาในการบริหารยาประมาณ 5 นาทีในแต่ละรอบการรักษา และทำการวัดผลลัพธ์หลักในรูปแบบของผลลัพธ์หลักร่วม (co-primary endpoints) ระหว่างอัตราการตอบสนองโดยรวม ($\geq$ PR) และความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือด (maximum C_{trough}) ซึ่งวัดก่อนการให้ยาในรอบการรักษาที่ 3 (C3D1) โดยกำหนดให้ผลลัพธ์หลักร่วมที่ได้นั้นให้ผลไม่ด้อยกว่าระหว่าง 2 กลุ่มเปรียบเทียบ ก็ต่อเมื่อเกิด 60% retention ของอัตราการตอบสนองโดยรวม และความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือด เป็น lower bound of 90% confidence interval สำหรับอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric means ratio) ต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 โดยวัดผลลัพธ์รอง ได้แก่ IRRs, PFS และ อัตราการรอดชีวิต (OS) ที่ 6 เดือน³⁰ จากผลการศึกษาพบอัตราการตอบสนองโดยรวมของกลุ่มที่ได้ IV-daratumumab ร้อยละ 37.1 และ SC-daratumumab ร้อยละ 41.1 ซึ่งไม่แตกต่างกัน และยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้ผลลัพธ์อย่างน้อย VGPR ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (IV-daratumumab ร้อยละ 17 และ SC-daratumumab ร้อยละ 19) และสำหรับความเข้มข้นของยาที่สูงสุดในกระแสเลือด (peak concentration) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab มีค่าต่ำกว่า IV-daratumumab ที่ 72 ชั่วโมงหลังเริ่มบริหารยา โดยพบมีขบวนการของความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือดในกลุ่มที่ได้ SC-daratumumab มีค่าเท่ากับ 593 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ IV-daratumumab เท่ากับ 522 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ IV-daratumumab เล็กน้อย

จากการศึกษาของ PAVO ขณะที่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ IV-daratumumab โดยพบอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต ระหว่าง SC-daratumumab เทียบกับ IV-daratumumab ของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดในกระแสเลือดโดยวัดก่อนรอบการรักษาที่ 3 มีค่าร้อยละ 107.93 (CI 95.74-121.67%) ดังนั้นจะเห็นว่าผลลัพธ์หลักร่วมนั้นตรงตามเงื่อนไขที่กำหนดข้างต้น สรุปได้ว่าการใช้ SC-daratumumab นั้นไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab³⁰

จากการวิเคราะห์ผลลัพธ์รอง (secondary endpoints) พบว่าระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบในกลุ่มที่ได้รับ IV-daratumumab เท่ากับ 6.1 เดือน และกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab เท่ากับ 5.6 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังพบอัตราการมีชีวิตรอดที่ 6 เดือน ไม่แตกต่างระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน (IV-daratumumab ร้อยละ 83, SC-daratumumab ร้อยละ 88)³⁰ และเมื่อวิเคราะห์อัตราการตอบสนอง (response rate; RR) ในแต่ละกลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยพิจารณาจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทำให้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 กิโลกรัม 2) กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 65 ถึง 85 กิโลกรัม และ 3) กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัม ซึ่งเมื่อนำกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 65 ถึง 85 กิโลกรัมมาเป็นตัวเปรียบเทียบนั้น พบว่ามีขบวนการของความเข้มข้นของยา daratumumab ในกลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 กิโลกรัมมีค่าสูงกว่าถึงร้อยละ 60 ขณะที่กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัมมีค่าต่ำกว่าอยู่ร้อยละ 80 ทั้งนี้หากพิจารณาความเข้มข้นของยา daratumumab ในกระแสเลือดจะพบว่าทั้งสามกลุ่มนั้นอยู่ในช่วงของดัชนีการรักษา คือมากกว่า 236 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อีกทั้งอัตราการตอบสนอง

ระหว่าง IV-daratumumab และ SC-daratumumab ก็ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มย่อย ดังนี้ กลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวมจากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 38 และ SC-daratumumab ร้อยละ 44 กลุ่มที่มีน้ำหนักระหว่าง 65 ถึง 85 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวม จากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 39 และ SC-daratumumab ร้อยละ 37 และในกลุ่มสุดท้ายคือกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวม จากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 33 และ SC-daratumumab ร้อยละ 44³¹

จากการศึกษาล่าสุดของ PLEIADES ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label) ระยะที่ 2 ทำการศึกษา SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม (flat dose) ให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานอื่น ๆ ในการรักษา NDMM โดยพบผู้ป่วย 67 ราย สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ซึ่งจะได้รับการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ bortezomib, lenalidomide และ dexamethasone (VRd) ขณะที่ในผู้ป่วยจำนวน 67 รายที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น จะทำการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ bortezomib, melphalan และ prednisolone (VMP) และสำหรับผู้ป่วย RRMM จำนวน 65 รายที่การรูดหน้าของโรคจากการรักษาอย่างน้อย 1 ลำดับการรักษา (≥ 1 line of therapy) จะได้รับการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ lenalidomide และ dexamethasone (Rd)

สำหรับกลุ่มผู้ป่วย NDMM ที่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษากับการให้ IV-

daratumumab ร่วมกับ VRd ได้โดยหลังจากที่ให้การรักษาในระยะแรก (induction) ผ่านไป 4 รอบการรักษาแล้วนั้น การศึกษาของ GRIFFIN พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 94 และการตอบสนองอย่างน้อย very good partial response (VGPR) ร้อยละ 56³² ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ PLEIADES ที่พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 97 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 71.6 หลังจากที่ได้ให้การรักษาในระยะแรกผ่านไป 4 รอบการรักษา และหลังจากเสร็จสิ้นการศึกษาเมื่อวันที่ 8 กรกฎาคม ค.ศ. 2019 พบผู้ป่วย 2 รายที่ต้องหยุด SC-daratumumab เนื่องจากผลข้างเคียงที่ไม่สามารถทนได้³³ ดังนั้นจากข้อมูลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าการให้ยา SC-daratumumab ไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab และสำหรับกลุ่มผู้ป่วย NDMM ที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น ได้ทำการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาของ ALCYONE ที่ให้การรักษาด้วย IV-daratumumab ร่วมกับ VMP ซึ่งพบ อัตราการตอบสนองโดยรวม ของ SC-daratumumab ร้อยละ 89 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 64.2³³ ซึ่งไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ ALCYONE ที่พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 90.9 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 73^{13,34} และสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่สาม คือผู้ป่วย RRMM จำนวน 65 รายที่ได้รับ SC-daratumumab ร่วมกับ Rd นั้น ได้ทำการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาของ POLLUX ที่ทำการรักษาด้วย IV-daratumumab ร่วมกับ Rd ซึ่งพบอัตราการตอบสนองโดยรวม ของ SC-daratumumab ร้อยละ 93.8 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 64.6 ซึ่งไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ POLLUX ที่พบอัตรา

การตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 92.9 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 44⁵

อาการไม่พึงประสงค์ของ Subcutaneous daratumumab

จากการศึกษาของ PAVO ได้รายงานความปลอดภัยของมัชฐานระยะเวลาในการรักษา ที่ 2.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม และ 5.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมากที่สุด (มากกว่าร้อยละ 25) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 37.5) การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 37.5) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 37.5) ความอยากอาหารลดลง (ร้อยละ 37.5) ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 33.3) โดยพบอาการอ่อนเพลีย (ร้อยละ 25) และความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 25) ที่มีความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 จำนวนมากกว่า 1 ราย และสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบอาการข้างเคียงทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 33.3) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 17.8) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (ร้อยละ 17.8) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 15.6) และผลข้างเคียงระบบอื่น ๆ ที่พบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 25) ได้แก่ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 26.7) ไข้ (ร้อยละ 26.7) และท้องเสีย (ร้อยละ 26.7) โดยภาวะโลหิตจางเป็นอาการข้างเคียงที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปที่พบได้บ่อยมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม ซึ่งพบถึง 8 ราย หรือร้อยละ 15.6 นอกจากนี้พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (ร้อยละ 11.1) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 8.9) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 6.7) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 6.7) ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3

ขึ้นไป จำนวนมากกว่า 2 ราย ทั้งนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 50) และในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 31.1) โดยพบ 1 รายจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม และ 3 รายจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม มีอาการไข้ที่ความรุนแรงระดับ 2 และการติดเชื้อ influenza A, B การติดเชื้อที่ปอด รวมถึงอาการหายใจลำบากและอาการปวดกล้ามเนื้ออก ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับยา²⁷

สำหรับอุบัติการณ์ของ IRRs ในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab นั้นพบว่าต่ำกว่า IV-daratumumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 12.5) จากกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม และ 11 ราย (ร้อยละ 24.4) จากกลุ่มที่ได้รับ 1,800 มิลลิกรัม โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ หนาวสั่น (ร้อยละ 8.9) ไข้ (ร้อยละ 6.7) ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 4.4) คัน (ร้อยละ 4.4) และ paresthesia (ร้อยละ 4.4) ซึ่งพบเพียง 2 ราย (อย่างละ 1 รายจากแต่ละกลุ่ม) ที่เกิด IRRs ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป และพบเพียง 2 ราย ที่เกิด IRRs ทันทีตั้งแต่เริ่มบริหารยาในครั้งแรก อย่างไรก็ตามในทั้ง 2 ราย สามารถให้ยาผ่านไปได้อย่างดีในการให้ยาใหม่ครั้งที่ 3 โดย IRRs ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเกิดขึ้นภายใน 6 ชั่วโมง (60 นาทีแรก พบร้อยละ 31, 60-120 นาที พบร้อยละ 3, 120-180 นาที พบร้อยละ 9, 180-240 นาที พบร้อยละ 13, 240-300 นาที พบร้อยละ 31 และ 300-360 นาที พบร้อยละ 16) หลังจากเริ่มบริหารยาและสามารถป้องกันอุบัติการณ์ที่ได้จากการใช้ยาในกลุ่ม antihistamine, corticosteroid หรือ bronchodilator²⁷

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ SC-daratumumab และ IV-daratumumab ในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	ระยะ	ประชากร	ยาที่ให้ ร่วมกัน	ขนาดยา (มิลลิกรัม)	จำนวน ประชากร (คน)	มาตรฐาน จำนวนลำดับ การรักษา ก่อนหน้า (ช่วง)	ปริมาณยา (มิลลิลิตร)	ระยะเวลา (นาทีก)	IRR (%)	ORR (%)	การศึกษา เปรียบเทียบ (IV-daratumumab)	จำนวน ประชากร (คน)	มาตรฐาน จำนวนลำดับ การรักษา ก่อนหน้า (ช่วง)	IRR (%)	ORR (%)
PAVO ^{28,29}	Ib	RRMM	ชาเดี่ยว	1,200	8	5 (2-10)	60	20	12.5	42	GEN501 ^{+,11}	42	4 (2-12)	71	36
				1,800	42	4 (2-11)	90	30	26.2	25					
				1,800*	25	3 (2-9)	15	3-5	16	52					
COLUMBA ³⁰	III	RRMM	ชาเดี่ยว	1,800	263	4 (2-12)	15	5	12.7	41.1	COLUMBA ³⁰	259	4 (1-15)	35	37
											SIRIUS ¹²	106	5 (2-14)	42	29
PLEIADES ³³	II	NDMM	VMP	1,800	67	N/A	15	5	7.5	89.6	ALCYONE ³⁴	350	N/A	28	91
		NDMM	RVd	1,800	67	N/A				97 ^{\$}	GRIFFIN ^{§, 32}	99	N/A	42	94
		RRMM	Rd	1,800	65	1 (1-5)				93.8	POLLUX ³⁵	286	1 (1-11)	48	93

RRMM: Relapse/refractory multiple myeloma, NDMM: Newly diagnosed multiple myeloma, IRR: Infusion related reaction, ORR: Overall response rate,

VMP: bortezomib/melphalan/prednisone, RVd: lenalidomide/bortezomib/dexamethasone, Rd: lenalidomide/dexamethasone, IV: intravenous, SC: subcutaneous, N/A: Not applicable

* ส่วนที่ 2 จากการศึกษาของ PAVO ใช้รูปแบบ pre-mix formulation ของ daratumumab

+ ทำการศึกษา IV-daratumumab เฉพาะขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

§ ผ่านการรักษาในระยะ induction มาแล้ว 4 รอบ

ตารางที่ 3 แสดงแผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab^{18,26}

3.1 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ lenalidomide หรือ pomalidomide + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา) หรือในรูปแบบยาเดี่ยว		
สัปดาห์ที่ 1-8		ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 9-24		ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ		ทุก 4 สัปดาห์
3.2 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + melphalan + prednisone (6 สัปดาห์/รอบการรักษา)		
สัปดาห์ที่ 1-6		ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 6 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 7-54		ทุก 3 สัปดาห์ (ทั้งหมด 16 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 55 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ		ทุก 4 สัปดาห์
3.3 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + thalidomide + dexamethasone (VTd) (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)		
Induction	สัปดาห์ที่ 1-8	ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
	สัปดาห์ที่ 9-16	ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 4 ครั้ง)
พักการรักษาเพื่อนำผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูก		
Consolidation	สัปดาห์ที่ 1-8	ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 4 ครั้ง)
3.4 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + dexamethasone (3 สัปดาห์/รอบการรักษา)		
สัปดาห์ที่ 1-9		ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 9 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 10-24		ทุก 3 สัปดาห์ (ทั้งหมด 5 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ		ทุก 4 สัปดาห์
3.5 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)		
สัปดาห์ที่ 1-8		ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 9-24		ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบหรือสูงสุด 2 ปี		ทุก 4 สัปดาห์
3.6 แผนการรักษาด้วย IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ carfilzomib + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)		
สัปดาห์ที่ 1	8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	วันที่ 1 และ 2 (ทั้งหมด 2 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 2-8	16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม	ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 7 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 9-24		ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)
สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ		ทุก 4 สัปดาห์

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบชนิดและขนาดยาที่ใช้เป็น Pre-medication และ Post-medication ของ IV-daratumumab และ SC-daratumumab^{18,26}

Pre-medication	
	IV-daratumumab SC-daratumumab
Antipyretic	- paracetamol (PO) ขนาด 650-1,000 มิลลิกรัม
Antihistamine	- diphenhydramine (PO/IV) 25-50 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า)
Corticosteroids	» กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) » กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)
	- methylprednisolone - methylprednisolone
	ครั้งแรก: 100 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (IV) ครั้งแรก: 100 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)
	ครั้งถัดไป: 60 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV) ครั้งถัดไป: 60 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)
Corticosteroids	» กรณีใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น (combination)
	- dexamethasone 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)
	• หาก dexamethasone เป็นส่วนประกอบในสูตรยาที่ต้องให้ในวันเดียวกันอยู่แล้ว ไม่แนะนำให้ซ้ำ
	อีก และไม่แนะนำให้ corticosteroids อื่นๆ เช่น prednisolone ซ้ำอีกกรณีที่ทำให้ dexamethasone เป็น premedication แล้วในวันเดียวกัน
Post-medication	
Corticosteroids	1) กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)
	- methylprednisolone (PO) 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) ในรูปแบบการออกฤทธิ์ปานกลางหรือนาน ติดต่อกัน 2 วัน โดยเริ่มวันถัดไปจากที่ให้ SC-daratumumab
	2) กรณีใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น (combination)
	- methylprednisolone (PO) $\leq$ 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) ในรูปแบบการออกฤทธิ์ปานกลางหรือนาน จำนวน 1 วัน โดยเริ่มวันถัดไปจากที่ให้ SC-daratumumab
	• หาก dexamethasone หรือ prednisolone เป็นส่วนประกอบในสูตรยาที่ต้องให้ในวันถัดมาอยู่แล้ว ไม่แนะนำให้ซ้ำอีก
	» กรณีไม่พบ major systemic administration related reaction หลังให้ยาผ่านไป 3 ครั้ง
	- หยุดให้ corticosteroids ได้ (ยกเว้นกรณีที่ corticosteroids เป็นส่วนประกอบในสูตรการรักษาหลัก)
Corticosteroids	» กรณีมีประวัติเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)
	- พิจารณาให้ ยาขยายหลอดลม (short and long acting bronchodilators) ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดสูด ในการให้ยา 4 ครั้งแรก และหยุดให้เมื่อไม่พบ major systemic administration related reaction

ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ COLUMBA ที่พบอาการข้างเคียงที่มีระดับความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 3 ขึ้นไป พบในกลุ่ม IV-daratumumab ร้อยละ 5.4 และ SC-daratumumab ร้อยละ 1.5 ซึ่งไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab นั้นพบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ที่มีระดับความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 3 ขึ้นไปสูงกว่า (IV-daratumumab ร้อยละ 8 และ SC-daratumumab ร้อยละ 13) โดยจะเห็นได้ว่าความปลอดภัยในการบริหารยาทั้งสองรูปแบบนั้นไม่แตกต่างกันและผู้ป่วยยังสามารถทนต่อการบริหารยาได้ทั้งสองรูปแบบ ขณะที่ SC-daratumumab ใช้ระยะเวลาในการบริหารยาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีกว่า

โดยสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ SC-daratumumab และ IV-daratumumab ของแต่ละการศึกษาไว้ในตารางที่ 2 และจากการศึกษาทั้งหมดทำให้ SC-daratumumab ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ในการรักษาผู้ป่วย NDMM ที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ โดยให้ร่วมกับ bortezomib, melphalan และ prednisolone และใช้เป็นยาเดี่ยว หรือร่วมกับ lenalidomide และ dexamethasone หรือร่วมกับ bortezomib และ dexamethasone ในผู้ป่วย RRMM ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม ค.ศ. 2020 และขึ้นทะเบียนโดยคณะกรรมการความปลอดภัยขององค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) เมื่อวันที่ 4 มิถุนายน ค.ศ. 2020 นอกจากนี้ยังได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการองค์การอาหารและยาของประเทศ

ไทยแล้ว ตั้งแต่วันที่ 2 มิถุนายน ค.ศ. 2021

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา daratumumab ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิกิโมา

แนะนำให้ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม/30,000 ยูนิต (daratumumab 1,800 มิลลิกรัม + hyaluronidase 30,000 ยูนิต) ปริมาตร 15 มิลลิลิตร บริหารโดยใช้ syringe โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง นาน 3-5 นาที²⁶ โดยแผนการบริหารยา SC-daratumumab ได้แสดงรายละเอียดไว้ดังตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.1-3.5) และแนะนำให้ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม¹⁸ ตามแผนการบริหารยาที่แสดงไว้ในตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.1-3.4) ยกเว้นกรณีที่ต้องใช้ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในวันที่ 1 และ 2 ของสัปดาห์แรก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.6) โดยก่อนการบริหาร daratumumab ในแต่ละรอบการรักษา นั้น จำเป็นต้องให้ standard pre-medication ก่อนประมาณ 1-3 ชั่วโมง และพิจารณาให้ post-medication หลังบริหารยาเสร็จ ซึ่งรายละเอียดได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

แนวทางการพิจารณาเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยาจาก IV-daratumumab เป็น SC-daratumumab

จากข้อมูลพบว่า SC-daratumumab นั้น มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab ขณะที่อุบัติการณ์การเกิด IRRs น้อยกว่า และการบริหารยาสะดวกกว่า โดยมีระยะเวลาการบริหารที่สั้นกว่า (3-5 นาที) และปริมาตรต่อครั้งน้อยกว่า (15 มิลลิลิตร) ฉะนั้นอาจพิจารณาให้ SC-daratumumab ในผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์โดยตรง เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับ IV-daratumumab แล้วไม่สามารถทนต่อการเกิด IRRs ได้ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคไตที่จำเป็นต้องจำกัดปริมาณสารน้ำ ผู้ป่วยที่ไม่สะดวกในการรับยา

แบบผู้ป่วยใน รวมถึงผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมาก ที่คำนวณขนาดยาสำหรับให้แบบ IV-daratumumab แล้ว มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าการให้แบบ flat dose SC-daratumumab เป็นต้น โดยการให้ SC-daratumumab สามารถให้ได้ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 1 โดยไม่จำเป็นต้องให้ IV-daratumumab มาก่อน และหากต้องการเปลี่ยนจากการให้ IV-daratumumab มาเป็น SC-daratumumab ก็สามารถเปลี่ยนได้เลยเช่นกัน

สรุป

SC-daratumumab จัดเป็น human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายออกฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้ง CD38 โดยในปัจจุบันได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยุโรป รวมถึงประเทศไทย ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมาที่ถูกรักษาเป็นครั้งแรกและในผู้ป่วยที่พบกลับมาเป็นซ้ำ โดยมีขนาดบรรจุ 1,800 มิลลิกรัม (Flat dose) ปริมาตร 15 มิลลิลิตร จากการศึกษาว่า SC-daratumumab มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา ไม่ได้ด้อยไปกว่า IV-daratumumab ขณะที่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยาได้ต่ำกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการได้รับยามากขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาการบริหารยาที่สั้นลง ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดการใช้ทรัพยากร และลดระยะเวลาในการเดินทางไปกลับระหว่างบ้านกับสถานพยาบาลอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan; 70:7-30.

2. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014 Nov 13;124:3043-51.
3. De Weers M, Tai Y-T, Van Der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol.* 2011;186:1840-8.
4. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:482-8.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319-31.
6. Morandi F, Horenstein AL, Costa F, Giuliani N, Pistoia V, Malavasi F. CD38: a target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2018;9:2722.
7. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2016;9 :51.
8. Jansen JM, Boross P, Overdijk MB, Lammerts JJ, Parren PW, Keusen JH. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *Am Soc Hematology;* 2012
9. Van Der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, Bakker JM, Wittebol S, Parren PW, et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody

- daratumumab. *Haematologica*. 2011;96:284-90.
10. Naicker S, Rigalou A, McEllistim C, Natoni A, Chiu C, Sasser K, et al. Patient data supports the rationale of low dose cyclophosphamide to potentiate the anti-myeloma activity of daratumumab through augmentation of macrophage-induced ADCC. *Blood* 2017;130:121.
 11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-19.
 12. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387:1551-60.
 13. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 ;378:518-28.
 14. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:37-44.
 15. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 ;378:518-28.
 16. Reece DE, Phillips MJ. Infusion Reactions With Monoclonal Antibody Therapy in Myeloma: Learning From Experience. *J Oncol Pract*. 2018;14:425-6.
 17. Chari A, Mark TM, Krishnan A, Stockerl-Goldstein K, Usmani S, Londheet A, et al. Use of montelukast to reduce infusion reactions in an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:2142.
 18. Janssen. DAZALEX® (daratumumab) Product Information 2021.
 19. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018;32:2495.
 20. Gordon L, Chang M, Lafeuille M-H, Romdhani H, Paramasivam F, Maiese EM, et al. Real-World Utilization and Safety of Daratumumab Rapid Infusion Administered in a Community Setting: A Retrospective Observational Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8:187-195.
 21. Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol*. 2019 ;15:3267- 81.
 22. Viola M, Sequeira J, Seica R, Veiga F, Serra J, Santos AC, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there?. *J Control Release*. 2018;286:301-14.
 23. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv*. 2019;26:98-106.
 24. Bookbinder L, Hofer A, Haller M, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial

- transport of therapeutics. *J Control Release*. 2006;114:230-41.
25. Kang DW, Jadin L, Nekoroski T, Drake FH, Zepeda ML. Recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) facilitates subcutaneous infusions of large volumes of immunoglobulin in a swine model. *Drug Deliv Transl Res*. 2012 ;2:254-64.
 26. Janssen. DAZALEX FASPRO® (daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection Product Information 2021.
 27. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, van de Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2019;134:668-77.
 28. Clemens PL, Xu S, Luo M, Chari A, Usmani SZ, Mateos MV, et al. Pharmacokinetics (pK) of Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM): Primary Clinical Pharmacology Analysis of the Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study (PAVO). *Blood*. 2018;132:2006.
 29. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Don NW, Kaufman JL, Moreau P, et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematol*. 2019;106:1725-32.
 30. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:370-80.
 31. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Efficacy and safety of the randomized, open-label, non inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *J Clin Oncol*. 2019; 37:8005.
 32. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, borte zomib, and dexamethasone for trans plant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936-45.
 33. Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, Ming Q, Carson R, Moreau P, et al. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19:16-7.
 34. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 ;395:132-141.
 35. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.