

雙特異性抗體給藥的共同特徵

雙特異性抗體 (bsAbs) 是一類創新的治療藥物，能同時靶向兩種不同的抗原或表位。儘管其設計和作用機制各異，但在給藥方式上通常具有以下共同特徵：

1. 靜脈輸注 (IV Infusion) : 大多數雙特異性抗體通過靜脈輸注給藥，因為其分子結構較大且複雜，這樣可以確保最佳的生物利用度和即時的治療效果。
2. 漸進式劑量增加 (Step-Up Dosing) : 為了減少細胞因子釋放綜合症 (CRS) 等不良反應，通常採用漸進式劑量增加方案：初始劑量較低。隨後逐漸增加劑量，直至達到治療劑量。初始劑量的輸注時間可能較長 (如 2-6 小時)，以減少輸注相關反應的風險。耐受性建立後，後續劑量的輸注時間可能縮短。
3. 初始劑量需住院監測：在首次幾次給藥期間，患者通常需在醫院監測以應對可能的輸注相關反應 (IRRs) 或 CRS。

常見適應症 (於 2023 年 6 月 FDA 允許上市)

➤ 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma)

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
relapsed or refractory DLBCL, NOS or Large B cell lymphoma arising from follicular lymphoma, after 2 or more lines of systemic therapy.	Phase I-II, open-label, multicenter, single-arm trial. Pts: 132 Ref: NEJM2022;387:2220-2231. Trial name: NP30179	ORR: 56%, with 43% achieving CR. Median DOR: 18.4 months. ADR: CRS: 70% (Grade ≥3: 4.1%); ICANS: 4.8%; Serious infections: 16%; Tumor flare: 12%	(21-Day Treatment Cycles) Cycle 1,D1: Obinutuzumab 1,000 mg Cycle 1,D8: Glofitamab 2.5 mg IVF 4 hrs Cycle 1,D15: Glofitamab 10 mg IVF 4 hrs Cycle 2,D1: Glofitamab 30 mg IVF 4 hrs

			Cycle 3-12,D1: Glofitamab 30 mg IVF 2 hrs (12 cycles total)
--	--	--	---

➤ DLBCL, NOS :diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified; LBCL: large B-cell lymphoma; pts: patients; PFS: progression-free survival; AE: adverse events. CR: Complete response Duration of Response (DOR), ORR : overall response rate

“*” denotes statistically significant.

作用機轉

Glofitamab-gxbm 是一種雙特異性抗體，能夠結合表達在 B 細胞表面的 CD20 和表達在 T 細胞表面的 CD3 受體。Glofitamab-gxbm 促使 T 細胞的活化和增殖，細胞因子的分泌，以及對有表達 CD20 的 B 細胞的裂解。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：微致吐風險 (< 10%)
- 抑制血球生長程度：血紅素下降 (72% ; 3~4 級 : 8%)，中性粒細胞下降 (56% ; 3~4 級 : 26%)，血小板計數下降 (56% ; 3~4 級 : 8%)，血清纖維蛋白原下降 (84% ; 3~4 級 : 21%)，淋巴細胞減少症 (90% ; 3~4 級 : 83%)，腫瘤加劇 (12% ; 3~4 級 : 3%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用為細胞激素釋放症候群(CRS)、腫瘤加劇(Tumor flare)、淋巴細胞減少症。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 心臟血管方面副作用：水腫(10%)
 2. 皮膚方面副作用：皮疹 (20%)
 3. 神經方面副作用：疲勞(20%)、頭暈(≤7%)、頭痛(10%)、免疫效應細胞相關神經毒性 ICANS(5%)、精神狀態改變(5%)、週邊神經病變(8%)、眩暈(≤7%)、震顫
 4. 肌肉骨骼方面副作用：肌肉骨骼疼痛(21%)、脊髓炎

5. 代謝及內分泌方面副作用：血清鈣降低(48%)、血清磷降低(69%)、血清鉀降低(32%)、血清鈉降低(49%)、低尿酸血症(23%)
6. 腸胃道方面副作用：便秘(14%)、腹瀉(14%)、腹痛(10%)、腸胃出血、噁心(10%)、嘔吐
7. 呼吸道方面副作用：肺炎、上呼吸道感染
8. 肝臟方面副作用： γ -谷氨酰轉移酶增加(33%)
9. 感染：嚴重感染(16%；包括敗血症[4%])、帶狀皰疹感染
10. 細胞激素釋放症候群(70%)、發燒(16%)、發燒性嗜中性白血球減少症(3%)、腫瘤溶解綜合症、輸液相關反應

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：

無調整相關建議。藥物動力學研究顯示，在腎功能較差(creatinine clearance 90-30 mL/min)組別與正常腎功能(creatinine clearance \geq 90 mL/min)組別的 glofitamab 藥物動力學並無顯著差異；而 creatinine clearance < 30 mL/min 的病人則無相關資料。

➤ 肝功能不全調整：

無調整相關建議。藥物動力學研究顯示，在輕度肝功能不全(總膽紅素>1 至 1.5 倍 ULN 或 AST>ULN)的病人的 glofitamab 藥物動力學並無顯著差異；然而在中度或重度肝功能不全(總膽紅素>1.5 倍 ULN 和任何 AST)病人上則無相關資料。

➤ 依據血液學檢驗異常調整：

血液學檢驗異常	調整劑量
ANC <500/mm ³	➤ 待 ANC 恢復至 500/mm ³ 以上再給藥。
Plt <50,000/mm ³	➤ 待 Plt 恢復至 50,000/mm ³ 以上再給藥。

- ANC: absolute neutrophil count; Plt: platelet.
- 細胞激素釋放症候群(CRS): 是一種過度的生理反應，可導致內源性 T 細胞及/或其他免疫作用細胞的活化或參與。在使用 glofitamab 的情況下，內源性 T 細胞活化或參與可能發生全身細胞激素過量，這可能導致嚴重和危及生命的事件。CRS 的徵象與症狀包含：開始發燒(體溫 ≥ 38°C)、低血壓、畏寒、心博過速、缺氧、頭痛、噁心、疲倦、腹痛、ALT 上升、AST 上升、總膽紅素上升、終端器官功能障礙
- 復發性或難治性的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)病人的 glofitamab 單藥治療劑量遞增療程

治療週期(每個治療週期為 21 天)		Columvi 劑量	輸注時間
第 1 週期 (前置治療及劑量遞增)	第 1 天	Obinutuzumab 1000 mg 前置治療 ^a	4 小時 ^b
	第 8 天	2.5 mg	
	第 15 天	10 mg	
第 2 週期	第 1 天	30 mg	2 小時 ^c
第 3 週期至第 12 週期	第 1 天	30 mg	

a: 接受 obinutuzumab 是為了耗竭循環中與淋巴組織中的 B 細胞，進而降低 CRS 的風險。應以 50 mg/h 的速率靜脈輸注給藥，並可每 30 分鐘以 50 mg/h 的幅度遞增，最高至 400 mg/h。

b: 先前 Columvi 劑量中有發生 CRS 的病人，輸注時間最多可延長為 8 小時。

c: 由主治醫師判斷是否先前輸注耐受性良好。若病人在先前劑量有發生 CRS，輸注時間應維持在 4 小時

- 出現 Cytokine release syndrome(CRS)調整：

CRS grade	CRS 的處置
<p>Grade 1</p> <p>發燒$\geq 38^{\circ}\text{C}$</p>	<p>若 CRS 發生在輸注時：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 中斷輸注，並治療症狀 ➢ 症狀緩解時以較慢的速率重新開始輸注 ➢ 若症狀復發，則停止目前的輸注 <p>若 CRS 發生在輸注後：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 治療症狀 <p>若 CRS 在症狀性處置後仍持續超過 48 小時：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 考慮給予皮質類固醇 ➢ 考慮給予 tocilizumabd
<p>➢ Grade 2</p> <p>發燒$\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>及/或</p> <p>不需使用升壓劑之低血壓</p> <p>及/或</p> <p>需要以鼻導管或吹氣方式提供低流量氧氣之缺氧</p>	<p>若 CRS 發生在輸注時：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 停止目前輸注並治療症狀 ➢ 給予皮質類固醇 ➢ 給予 tocilizumabd(Grade 2 考慮給予) <p>若 CRS 發生在輸注後：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 治療症狀 ➢ 給予皮質類固醇 ➢ 給予 tocilizumabd(Grade 2 考慮給予)
<p>Grade 3</p> <p>發燒$\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>及/或</p> <p>需要使用升壓劑(可用或不用血管加壓素)之低血壓</p> <p>及/或</p> <p>需要以鼻導管、氧氣罩、非再吸入型面罩或 Venturi 面罩提供高流量氧氣之缺氧</p>	
<p>Grade 4</p> <p>發燒$\geq 38^{\circ}\text{C}$</p> <p>及/或</p> <p>需要使用多種升壓劑(不含血管加壓素)之低血壓</p>	<p>若 CRS 發生在輸注時及輸注後：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 永久停用 Columvi 並治療症狀 ➢ 給予皮質類固醇 c ➢ 給予 tocilizumab

及/或 需要以正壓提供氧氣(如：持續性正壓呼吸器[CPAP]、雙向正壓呼吸器[BiPAP]、插管及機械式呼吸輔助)之缺氧	
---	--

CPAP: continuous positive airway pressure; BiPAP: bilevel positive airway pressure.

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 針對副作用的劑量調整：Glofitamab 最常見的副作用為 CRS，其他針對嚴重感染、Tumor flare、神經毒性副作用的處理如下：

副作用	處理
嚴重感染	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 感染期間暫停用藥，待痊癒後再開始給藥。 ➤ 對於 grade 4 感染，請考慮永久停藥
腫瘤加劇(Tumor flare)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tumor flare 期間暫停用藥，待消退後再開始給藥。 ➤ 考慮給予 antihistamines 及 corticosteroids
神經毒性 (包括 ICANS)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grade 1: 繼續使用並監測神經毒性症狀 ➤ Grade 2: 給予支持性療法，待神經毒性症狀改善至 Grade 1 或 baseline 再恢復用藥 ➤ Grade 3: 給予支持性療法，待神經毒性症狀改善至 Grade 1 或 baseline 至少 7 天再恢復用藥。若 Grade 3 症狀持續超過 7 天，請考慮永久停用 glofitamab ➤ Grade 4: 給予支持性療法並永久停用 glofitamab

ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

- 腫瘤加劇(tumor flare): 使用 glofitamab 後所通報的腫瘤加劇不良事件涉及頭頸部的淋巴結(表現為疼痛)與涉及胸部的淋巴結(會因胸腔積液而產生呼吸困難

的症狀)。大部分的腫瘤加劇事件(發生於第 1 週期，且第 2 週期之後並無腫瘤加劇事件通報)。其發生時間中位數為 2 天(範圍：1 至 16 天)，而持續時間中位數為 3.5 天(範圍：1 至 35 天)

➤ 對胎兒的影響：

根據作用機轉，glofitamab 可能對胎兒造成傷害。由於資料不全，UpToDate 建議懷孕期間禁用此藥，若有生產計畫則須停藥 1 個月以上，期限前都必須做好避孕措施。

根據作用機轉及動物研究顯示 glofitamab 會引起 T 細胞活化和細胞因子釋放，因此可能會導致流產。此外，glofitamab 可能會導致暴露於此藥物的胎兒出現 B 細胞減少。人類免疫球蛋白 G (IgG) 已知會穿過胎盤，因此 glofitamab 有可能透過母體進到胎兒體內。建議女性注意對胎兒的潛在風險。在美國一般人群中，臨床認可的致畸胎性和流產的估計背景風險分別為 2~4% 和 15~20%。

➤ 對哺乳的影響：

Glofitamab 目前尚未研究於人類乳汁上。由於資料不全，且大多抗體有藉由乳汁分泌給嬰兒之情形以及動物研究顯示 glofitamab 可能會導致暴露於此藥物的胎兒出現 B 細胞減少，因此仿單建議用藥期間及接受最後一次劑量後的 1 個月內禁止哺乳。

藥物交互作用

➤ 學理上 glofitamab 會引起細胞因子的釋放，會抑制 CYP450 酵素的活性，可能使主要經 CYP450 酵素代謝的藥物濃度上升。開始用藥或停藥期間，須密切注意受 CYP450 酵素影響之藥物反應，特別是治療區間 (Therapeutic window) 狹窄的藥物。

➤ UpToDate 中列出 Risk X(Avoid combination)禁止併用的藥物為：

分類	藥物
免疫調節劑	➤ Abrocitinib, Baricitinib, Deucravacitinib, Etrasimod, Filgotinib, Ritlecitinib, Ruxolitinib (Topical), Tacrolimus (Topical), Tertomotide, Tofacitinib, Upadacitinib

疫苗	<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG Products, Chikungunya Vaccine (Live) ➤ Dengue Tetravalent Vaccine (Live) ➤ Mumps-Rubella- or Varicella-Containing Live Vaccines ➤ Poliovirus Vaccine (Live/Trivalent/Oral), Yellow Fever Vaccine, Zoster Vaccine (Live/Attenuated)
抗病毒藥物	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Brivudine, Fexinidazole
抗生素	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chloramphenicol (Systemic)
抗腫瘤藥物	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cladribine, Natalizumab ➤ Nadofaragene Firadenovec ➤ Talimogene Laherparepvec

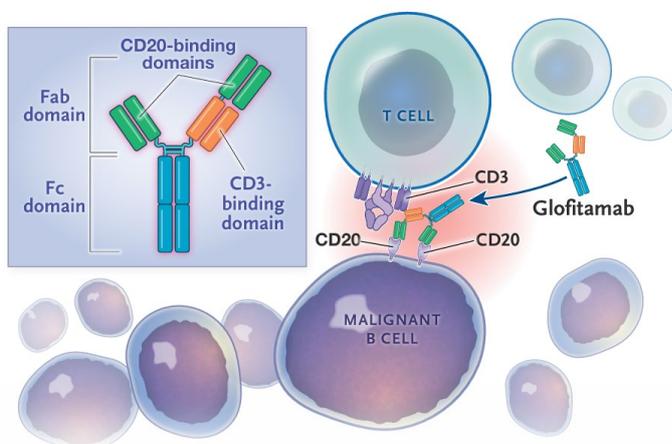
臨床監測項目

- CBC (ANC、Plt)、B 型肝炎(HBsAg、Anti-HBs、Anti-HBc、HBeAg)。
- CRS、神經毒性、感染、Tumor flare、tumor lysis syndrome 相關副作用、過敏或輸注相關反應。

機轉

- Glofitamab 為一種雙特异性 T 細胞結合抗體，具有兩價 CD20 及單價 CD3，可將腫瘤與 T 細胞及 B 細胞聚合。Glofitamab 與 B 細胞表面表達的 CD20 和 T 細胞表面表達的 CD3 受體結合，導致 T 細胞活化和增殖、細胞激素分泌以及使有表現出 CD20 的 B 細胞裂解。

➤ Reference: N Engl J Med 2022;387:2220-2231.



藥師小叮嚀

1. 漸進式劑量增加 (Step-Up Dosing) : 為了減少細胞因子釋放綜合症 (CRS) 等不良反應，通常採用漸進式劑量增加方案：初始劑量較低。隨後逐漸增加劑量，直至達到治療劑量。初始劑量的輸注時間可能較長 (如 2–6 小時) ，以減少輸注相關反應的風險。耐受性建立後，後續劑量的輸注時間可能縮短。
2. 初始劑量需住院監測：在首次幾次給藥期間，患者通常需在醫院監測以應對可能的輸注相關反應 (IRRs) 或 CRS 。
3. 此藥每個治療週期為 21 天，一週給藥一次，請定期回診施打，若治療期間發現有以下
的症狀出現，請立即與您的醫師聯繫。使用此藥可能會出現細胞激素釋放症候群的副作用。
 - 發燒 (攝氏 38 度或更高)、低血壓、畏寒、心博過速、缺氧、頭痛、噁心、疲倦、腹痛。
4. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
5. 治療期間不可施打活性疫苗，且施打疫苗前須向您的醫師確認時程與合宜性。
6. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，並於停藥後的一個月內都須執行避孕措施。
7. 目前仍未知此藥是否能透過乳汁分泌，用藥期間及停藥後的一個月內請避免哺乳。
8. 使用此藥可能造成血球低下、低血小板(可能瘀青)或低白血球而容易感染，請盡量避免受傷與生病，並經常洗手保持好的衛生習慣。遠離感染、感冒或流感的人。
9. 副作用等級 3/4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
10. 臨床監測項目：全血球計數、CRS、神經毒性、感染、腫瘤變化、腫瘤溶解症狀、過敏及輸注相關反應