

常見適應症 (藥物於 2013 年 FDA 允許上市)

- 慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia)
 - 與 chlorambucil 並用於未曾治療過的慢性淋巴性白血病。
 - FDA 於 2013 年核准適應症
 - Pivotal trial: Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of previously untreated CLL in combination with chlorambucil NEJM 2014; 370:1101-10	781 pts with previously untreated CLL and a score higher than 6 on the Cumulative Illness Rating Scale 分成四組比較 1. Obinutuzumab-Chlorambucil (238 pts) vs. Chlorambucil Alone (118 pts); 2. Rituximab-Chlorambucil (233 pts) vs. Chlorambucil Alone (118 pts); 3. Obinutuzumab-	(obinutuzumab-chlorambucil or rituximab-chlorambucil) vs chlorambucil monotherapy (PFS 26.7 vs 11.1 months P<0.001); rituximab-chlorambucil vs. chlorambucil (16.3 vs 11.1 months, P<0.001) obinutuzumab-chlorambucil vs	six 28-day cycles Obinutuzumab IV 1000 mg on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and on day 1 of cycles 2 -6

	Chlorambucil (333 pts) vs. Rituximab- Chlorambucil (330 pts)	chlorambucil prolonged overall survival (P=0.002) obinutuzumab- chlorambucil vs chlorambucil, CR (20.7% vs. 7.0%) ADR : Obinutuzumab/chlo ambucil vs Rituximab- Chlorambucil infusion-related reactions (20% vs. 4%), neutropenia (33% vs. 28%) infection (12% vs. 14%)	
--	--	---	--

➤ 濾泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma)

- 未曾治療：於第二期大型腫瘤、第三期或第四期先與化療並用，達到部分緩解的病人接著進行單獨治療。
- ✓ FDA 於 2017 年核准適應症
- ✓ Pivotal trial: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
<p>Treatment of previously untreated stage II bulky, stage III, or stage IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy, followed by obinutuzumab monotherapy in patients achieving at least a partial remission</p> <p>NEJM 2017; 377:1331-44</p>	<p>Pts : 1202, 601 pts in obinutuzumab-based and 601 pts in rituximab-based chemotherapy</p> <p>median follow-up 34.5 months (0-54.5)</p>	<p>3-year PFS 80.0% (obinutuzumab)vs. 73.3% (rituximab, p=0.001)</p> <p>Response rates were similar: 88.5% vs. 86.9%</p> <p>AE of grade 3 to 5 were more frequent 74.6% vs. 67.8%</p> <p>As were serious AE 46.1% vs. 39.9%</p> <p>AE resulting in death were similar 4% vs. 3.4%</p> <p>infusion-related events 59.3% vs. 48.9%, p< 0.001</p> <p>Death 5.8% vs. 7.7%</p>	<p>obinutuzumab 1000 mg on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and on day 1 of subsequent cycles</p> <p>total 6-8 cycles, depending on the chemotherapy regimen</p> <p>Pts with CR or PR at the end of induction therapy received maintenance treatment with the same antibody at a dose of 1000 mg of obinutuzumab Q2 months for 2 years or until disease progression or withdrawal from the trial</p>

- 治療失敗/復發：病人使用含 rituximab 的療程治療失敗或復發時，先與 bendamustine 並用，接著進行單獨治療。
 - FDA 於 2016 年核准適應症
 - Pivotal trial: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Treatment of follicular lymphoma in combination with bendamustine followed by obinutuzumab monotherapy in patients who relapsed after or are refractory to a rituximab-containing regimen With CD20(+) Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-1093.	Pts :396, 194 pts in obinutuzumab plus bendamustine and 202 pts in bendamustine monotherapy median follow-up time of 21.9 months (IQR 12.1–31.0) in obinutuzumab plus bendamustine and 20.3 months (9.5–29.7) in the bendamustine monotherapy group	PFS: not reached in obinutuzumab plus bendamustine vs. 14.9 months in bendamustine monotherapy, p= 0.0001 Grade 3–5 AE 68% vs. 62% Serious AE 38% vs. 33% Deaths due to AE 6% vs. 6%	obinutuzumab 1000 mg IV on days 1, 8, and 15 of cycle 1 and day 1 of cycles 2–6, plus bendamustine 90 mg/m ² IV on days 1 and 2 of cycles 1–6. If no evidence of progression following induction, Give obinutuzumab maintenance therapy as 1000 mg IV every 2 months for 2 years, or until disease progression.

* mPFS: median progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival RCT :Randomized controlled trial , ADR : adverse drug reaction,

簡介註解:

Obinutuzumab is a unique, third-generation, fully humanized glycoengineered IgG₁ type II anti-CD20 monoclonal antibody. 比過去第一代 Rituximab 雖有更加的反應效果，但副作用有更強如輸注反應、感染機率。

Table 1

Features of Type I and II monoclonal antibodies

Type I monoclonal antibodies	Type II monoclonal antibodies
Intertetramer binding	Intratetramer binding
<ul style="list-style-type: none"> • Localization of CD20 onto lipid rafts • High complement-dependent cytotoxicity induction • Binding to class I epitope • No homotypic adhesion • Caspase-dependent induction of cell death by apoptosis • Full CD20-binding capacity • CD20 modulation • Examples: rituximab, ofatumumab 	<ul style="list-style-type: none"> • No localization of CD20 onto lipid rafts • Low complement-dependent cytotoxicity induction • Binding to class II epitope • Strong homotypic adhesion • Inducing non-caspase-dependent direct cell death • Half-maximal CD20 binding at saturating conditions • Less or no CD20 modulation • Examples: obinutuzumab, tositumomab

作用機轉

標靶藥物。人體的專一性免疫系統包含 B 細胞與 T 細胞，其中抗原 CD20 表現在未成熟及成熟的 B 細胞表面。Obinutuzumab 是人類化的抗 CD20 單株抗體，與 B 細胞表面的 CD20 結合後活化補體依賴、抗體依賴的細胞毒性、及抗體依賴的細胞吞噬作用，導致癌細胞凋亡。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (有 10-30% 的病人會發生嘔吐)。
- 抑制血球生長程度：嗜中性白血球減少(單獨治療 13-20%；合併治療 37-84%)、貧血(12-39%)、白血球減少(84-92%)、淋巴球減少(單獨治療 5-23%；合併治療 80-97%)、血小板減少(14-68%)。

注意事項及常見副作用

1. 皮膚系統：搔癢(2%)、皮疹(單獨治療 \geq 10%；合併治療 17%)。
2. 內分泌系統：高血鉀(20-33%)、高血鈉(16%)、高尿酸(28%)、低白蛋白(23-33%)、低血鈣(32-39%)、低血鉀(14%)、低血鈉(26%)、低血磷(36-41%)。電解質可能因癌細胞的變化造成電解質波動。醫師會抽血監測，適時補充電解質。
3. 胃腸道消化系統：便秘(8-32%)、腹瀉(單獨治療 \geq 10%；合併治療 10-30%)、喪失食慾(14%)。
4. 泌尿生殖系統：泌尿道感染(單獨治療 \geq 10%；合併治療 5-13%)。
5. 肝臟系統：高膽紅素(21%)、ALT 上升(28-50%)、ALP 上升(18-27%)、AST 上升(27-44%)。停藥後，可恢復。
6. 感染：皰疹感染(單獨治療 13%；合併治療 18%)、感染(38-82%)。
7. 神經系統：疲憊 (單獨治療 \geq 10%；合併治療 40%)、頭痛 (18%)、失眠 (15%)。
8. 骨骼肌肉系統：關節痛(12-16%)、肌肉骨骼症狀(包含肌肉骨骼疼痛，單獨治療 20%；合併治療 18-54%)。骨骼肌肉疼痛，可服用普拿疼緩解疼痛。
9. 腎臟系統：肌酸酐上升(30%)。多補充水分。
10. 呼吸系統：咳嗽(單獨治療 23%；合併治療 10-35%)、肺炎(14%)、呼吸道感染(單獨治療 \geq 10%；合併治療 14%)、上呼吸道感染(單獨治療 40%；合併治療 36-50%)。

11. 發燒(9-19%)、輸注相關反應(單獨治療 8-9%；合併治療 66-72%；第一次給藥 37-65%；非第一次給藥≤23%)。多發生在第一次輸注。

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

- 腎功能不全者劑量調整：無需調整劑量。
- 肝功能不全劑量調整：無需調整劑量。
- 副作用劑量調整

副作用	嚴重程度	劑量調整
白血球低下	第三或第四級	考慮暫停治療並且使用 G-CSF，嚴重且超過一週者，應使用預防性抗生素至嚴重程度降為第一或第二級，應考慮給予抗病毒、抗黴菌藥物。
血小板低下		考慮暫停治療，可能須輸注血小板。
其他血球低下		考慮暫停治療。
過敏反應	任何	輸注期間或輸注後若懷疑有過敏反應，暫停輸注並永久停藥。
輸注反應	輕微或中度(第一或第二級)	降低輸注速率或暫停輸注並給予症狀治療，症狀緩解後重新給藥，若沒有輸注反應發生，可調回原本的輸注速率。
	重度(第三級)	暫停輸注並給予症狀治療。

		<p>標準輸注速率：症狀緩解後重新開始輸注，速率不高於發生輸注反應時的 50%。若沒有輸注反應發生，可調回原本的輸注速率。在 CLL 的病人可在給藥 1 小時後把速率調至最多 25 mg/hr。若重新給藥後發生≥第三級的輸注反應應永久停藥。</p> <p>輸注速率 90 分鐘(濾泡性淋巴瘤)：症狀緩解後重新開始輸注，速率不高於發生輸注反應時的 50%，且不超過 400 mg/hr。後續輸注可給予標準輸注速率。若重新給藥後發生≥第三級的輸注反應應永久停藥。</p>
	危及生命 (第四級)	立即停藥並給予症狀治療，應永久停藥。
感染	任何	考慮暫停給藥 (若病人正在感染期間不可給藥)。
進行性多灶性白質 腦病	懷疑	停藥並考慮停止或減低其他並用之化療藥 或免疫抑制劑。
腫瘤溶解症候群	任何	校正離子、支持性療法(包含洗腎)。
病毒性肝炎	任何	停藥(包含並用藥品)並給予抗病毒藥物。
其他毒性	≥第二級	考慮暫停治療。

CTCAE 評估				
	1 級	2 級	3 級	4 級
貧血 Anemia (Hgb)	<正常最低範圍 10 g/dL	8 to <10 g/dL	<8 g/dL	危及生命，需要馬上介入處理
白血球低下 WBC	<正常最低範圍 - 3,000/mm ³	<3,000 - 2,000/mm ³	<2000- 1,000/mm ³	<1000/mm ³
中性球低下 Neutrophils (ANC)	<正常最低範圍 - 1,500/mm ³	1,000 to <1,500/mm ³	500 to <1,000/mm ³	<500/mm ³
血小板 Platelets	<正常最低範圍 75,000/mm ³	50,000 to <75,000/mm ³	25,000 to <50,000/mm ³	<25,000/mm ³
Infusion-related reaction (輸注引起反應)	輕微;可停藥或不必停藥。	需介入處理;對治療馬上有反應。;預防藥物短於 24 小時。	需延長輸注時間 (治療非一開始有反應);或一開始治療有反應，隨後又再發;需住院	危及生命;需要緊急處理

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 骨髓抑制：可能發生嚴重且危及性命的白血球低下，此情形可能是晚發型(≥ 28 天)且也有可能持續超過 28 天，當病人發生第三級或以上的白血球低下時應考慮給予白血球生長素。可能發生嚴重且危及性命的血小板低下，有致死性出血的案例，考慮暫停使用抗血小板、抗凝血劑或其他可能增加出血藥品的藥物。
- B 肝復發：此機轉藥品可能造成 B 肝復發，可能導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡，可能發生在 HbsAg 陽性、HBsAg 陰性但 anti-HBc 陽性的病人。若病人 B 肝復發，是否應停止使用 obinutuzumab 尚不確定，已治療完成的病人重新使用 obinutuzumab 前，應與 B 肝治療的專家討論。
- 過敏/血清病：早發症狀包含呼吸困難、氣管痙攣、低血壓、蕁麻疹、心搏過速；晚發症狀(血清病)包含胸痛、廣泛性關節疼痛、發燒。通常與輸注反應難以區分，但過敏一般不會在開始輸注時發生，通常是曾經暴露過才會發生。
- 感染：可能造成細菌、真菌或病毒感染，有嚴重或致死的病例通報，obinutuzumab 與 bendamustine 並用有較高的比率(相較於 CHOP、CVP)發生第三至第五級的感染，有重複或慢性感染病史的病人風險亦較高。
- 輸注反應：可能造成嚴重且危及生命的輸注反應，症狀包含：氣管痙攣、呼吸困難、胸部不適、心搏過速、咽喉不適、哮喘、咽喉水腫、潮紅、紅疹、高血壓、低血壓、發燒、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、疲憊及發冷，輸注反應通常發生在第一次給藥且在 24 小時之內，給予預防性用藥並在給藥期間(前 12 小時至後 1 小時)停止服用高血壓用藥。
- 進行性多灶性白質腦病：可能導致死亡，此疾病與 John Cunningham 病毒感染有關，病人的神經學症狀惡化時應考慮此疾病並積極評估。
- 腫瘤溶解症候群：病人腫瘤負擔較重、循環淋巴球 $> 25,000/\text{mm}^3$ 或腎功能損傷有較高的風險，可能造成急性腎衰竭、高血鉀、低血鈣、高尿酸血症、高血磷。

藥物交互作用

- 併用 Brentuximab vedotin 與 bleomycin 為使用禁忌，因會引致肺毒性。
- 同時併用 brentuximab vedotin 及強效 CYP3A4/P-gp 抑制劑，可能提高嗜中性白血球減少症的發生率。管理：盡可能避免同時使用。如果合併使用，監測毒性。
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全血球計數、腎功能、離子、尿酸(高風險病人初始治療時)。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗體(anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體(anti-HBs)、total Ig 或 IgG。若有慢性感染或過去有感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 輸注期間監測是否有輸注反應的徵兆或症狀，若病人有已知的心臟或肺臟疾病，在輸注期間及輸注後應進行更密集的監測。
- 監測體液。
- 監測是否有因血小板低下造成的出血徵兆或症狀。
- 監測感染、過敏、及腫瘤溶解症候群。
- 監測是否有進行性多灶性白質腦病的徵兆或症狀(局部神經學損傷：半癱、視野缺陷、認知受損、失語、運動失調、腦神經缺陷)，以 MRI、腰椎穿刺評估並會診神經科。

機轉

Obinutuzumab IGG2 是一種單株抗體，可鎖定表現在前驅 B 淋巴球與成熟 B 淋巴球表面的 CD20 抗原。當結合至 CD20 時，obinutuzumab 會藉由(1)免疫作用細胞參與、(2)直接活化細胞內死亡訊息傳遞途徑(直接細胞死亡)及/或(3)活化補體串聯反應，來調控 B 細胞溶解作用。免疫作用細胞的機轉包括抗體依賴性細胞毒性(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

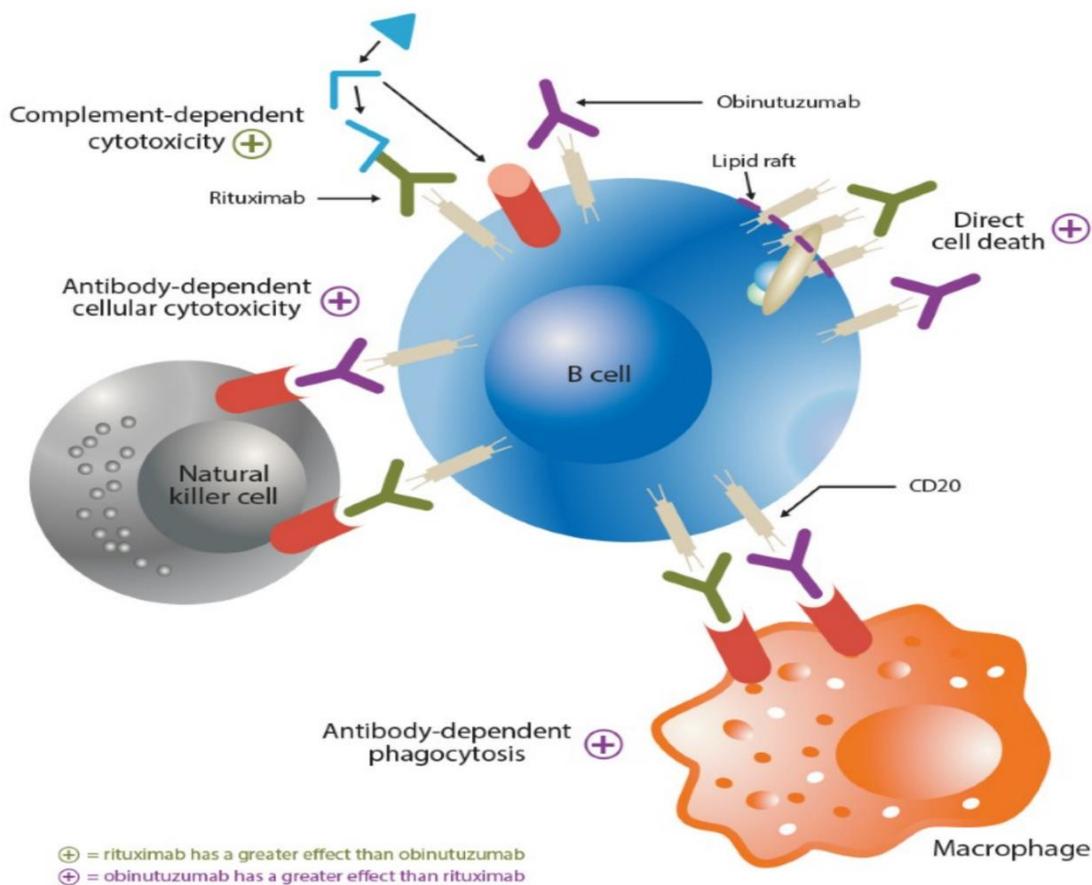


Figure 1: Differences in the proposed mechanisms of action of rituximab and obinutuzumab. Rituximab is a type I antibody that functions by the stabilisation of CD20 on lipid rafts, resulting in strong complement-dependent cytotoxicity. Obinutuzumab is a glycoengineered type II antibody that leaves CD20 distributed across the surface of the B cell and has much lower complement-dependent cytotoxicity, but greater antibody-dependent cellular cytotoxicity, antibody-dependent phagocytosis and direct cell death.

(Reference: <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00278-8>)

藥師小叮嚀

1. 輸注反應：可能造成嚴重並威脅生命的輸注反應，症狀包含：氣管痙攣、呼吸困難、胸部不適、心博過速、咽喉不適、哮喘、咽喉水腫、潮紅、紅疹、高血壓、低血壓、發燒、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、疲憊及發冷。輸注反應通常發生在第一次給藥且在 24 小時之內，給予預防性用藥並在給藥期間(前 12 小時至後 1 小時)。如果發生低血壓，需暫時停用高血壓藥物。
2. 本藥會使免疫功能變差，如發生皮疹、呼吸困難、非輸注反應發燒、小便疼痛等感染症狀，請馬上告知醫護人員。
3. 接種疫苗：不建議在給藥期間接種活性減毒疫苗，其安全性及效力尚不明確。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人應採有效避孕措施、並建議停藥六個月後才可以哺乳。
5. 副作用等級 3/4 即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
6. 臨床監測項目：血球計數、腎功能檢驗、電解質、尿酸。