

常見適應症 (藥物於 2014 年 FDA 允許上市)

Blinatumomab 的發展歷史

1. 發現與研發 (1990 年代)

概念創新：Blinatumomab 屬於一種新型藥物類別，稱為 雙特异性 T 細胞接合抗體 (BiTEs)，其目的是透過結合 T 細胞與腫瘤細胞來啟動免疫系統。

作用機制：該分子設計用於結合 CD19 (在 B 細胞惡性腫瘤中表達的一種蛋白) 和 CD3 (T 細胞上的一種蛋白)，以激活 T 細胞介導的 B 細胞殺傷。

早期研究：德國生物技術公司 Micromet Inc. 透過分子生物學創新，開發了 BiTE，包括 Blinatumomab。

2. 臨床前研發 (2000 年代初期)

靶點驗證：臨床前研究顯示，Blinatumomab 能有效指導 T 細胞消滅 CD19 陽性的 B 細胞，展現出高度的效力與特异性。

3. 臨床開發

第一階段試驗 (2006-2010)：

初步人體試驗測試了 Blinatumomab 用於治療復發/難治性 (R/R) 非霍奇金淋巴瘤與急性淋巴性白血病 (ALL)。結果顯示該藥物具有可控的安全性及在 CD19 陽性細胞中的良好活性。

在 2012：全球生物製藥公司 Amgen 以 11.6 億美元收購了 Micromet，獲得 Blinatumomab 的研發權。Amgen 推進了臨床開發並擴大了試驗規模及生產能力。

4. FDA 核准適應症

- 2014 年 (加速核准) : 基於 MT103-211 試驗 的結果 , Blinatumomab 獲得了用於 費城染色體陰性 R/R 前驅 B 細胞淋巴白血症 的加速核准。這是首個 BiTE 抗體獲得 FDA 核准。

2016 年 (完全核准) : 在額外臨床試驗和確認性證據後 , Blinatumomab 獲得了此適應症的完全核准。用於治療復發或難治性前驅 B 細胞 淋巴白血病 , 適用於成人和兒童 , 包括費城染色體陽性 (Ph+) 的病人。

- 2018 年 (MRD 陽性 ALL 的加速核准) : FDA 核准 Blinatumomab 用於成人和兒童 第一或第二完全緩解 (CR) 但最小殘留病灶 (MRD $\geq 0.1\%$) 的治療。此核准基於 BLAST 試驗 的結果。

2023 年 (MRD 陽性 ALL 的完全核准) : Blinatumomab 獲得了用於治療 MRD 陽性 ($\geq 0.1\%$) ALL 的完全核准 , 治療首次或第二次完全緩解的成人和兒科 前驅 B 細胞 ALL 病人。

- 2024 年 (新診斷 ALL 鞏固期治療核准) : 基於 E1910 試驗 的結果 , FDA 核准 Blinatumomab 整合至費城染色體陰性 CD19 陽性的前驅期 B 細胞 ALL 成人 and 兒科病人的誘導後鞏固治療方案。適用於多階段化療的鞏固期 , 不論是否有 MRD。

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。

4. 預防性用藥：通常需要使用預防性藥物，如類固醇、抗組胺藥及退燒藥，以預防或處理輸注相關反應和 CRS。

US FDA 適應症	試驗設計/ 適用病人	試驗結果	用法劑量
B-cell acute lymphoblastic leukemia, Relapsed or refractory, CD19 (+) disease NEJM 2017; 376:836-847	405 pts blinatumomab (271 pts) or chemotherapy (134 ps), 376 pts received at least one dose. mOS : 7.7 (blinatumomab group) vs 4.0 months (chemotherapy) P=0.01).	CR : (34% vs. 16%, P<0.001) and with respect to CR with full, partial, or incomplete hematologic recovery (44% vs. 25%, P<0.001). Blinatumomab vs chemotherapy EFS : (6-month estimates, 31% vs. 12%; P<0.001), mDOR (7.3 vs. 4.6 months). A total of 24% underwent allogeneic stem-cell transplantation. ADR \geq grade 3, (87% vs 92% chemotherapy group.)	\geq 45 kg (continuous IV infusion) Induction cycle 1: 9 mcg/day IV on days 1-7 and 28 mcg/day IV on days 8- 28, followed by 2 wks of no treatment \geq 45 kg Induction cycle 2: 28 mcg/day on days 1-28 followed by 2 wks of no treatment \geq 45 kg Consolidation cycles 3 - 5: 28 mcg/day days 1 - 28 followed by 2 wks of no treatment \geq 45 kg Continued therapy cycles 6- 9: 28 mcg/day on days 1 - 28 followed by 8 wks of no treatment
Treatment of adult and pediatric patients with B-cell precursor ALL in first or second complete remission with MRD \geq 0.1% Clin Cancer Res (2019) 25 (2): 473–477	BLAST; NCT01207388) Pts: 86 >3 chemotherapy blocks of standard ALL therapy (e.g., induction, intensification, and consolidation), were in morphologic CR	Single-arm trial with 86 pts in CR1 or CR2 with MRD \geq 0.1% MRD Response Rate: CR1: 85.2% ; CR2: 72.0% Relapse-Free Survival (RFS): CR1: 35.2 months; CR2: 12.3 months ADR : pyrexia, infusion-related reactions, headache, infections, tremor, and chills.	Continuous intravenous infusion over 4 weeks, followed by a 2-week treatment-free interval. 15 μ g/m ² /day (equivalent to the recommended dosage of 28 μ g/day for patients > 45 kg) 每次前導性或鞏固性治療的療程包含四週的連續輸注加上兩週的無治療期間，在臨床試驗當中，病人可以在第一次治療

			後任何時間點進行移植。
adult and pediatric patients >1 month with CD19 (+) Philadelphia chromosome (-) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in the consolidation phase of multiphase chemotherapy.	RCT phase 3 Pt: 224 (age 30-70) randomized 1:1) BCR: ABL1 (-) indicating fusion) who had MRD (-) <0.01% after induction and intensification chemotherapy to receive 4 cycles of blinatumomab in addition to 4 cycles of consolidation chemotherapy or to receive 4 cycles of consolidation chemotherapy alone. NEJM 2024;391:320-333	Adding Blinatumomab+chemotherapy vs chemotherapy The 3-year OS : 84.8% vs 69% The hazard ratio [HR] for OS was 0.42 . In a later analysis the 5-year OS : 82.4 % vs 62.5 % The hazard ratio : 0.44	two cycles of blinatumomab at a dose of 28 µg per day for 4 weeks with a 2-week interval between cycles, followed by four cycles of chemotherapy and two additional cycles of blinatumomab

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

作用機轉

標靶藥物。人的血液當中有兩種專一性的免疫細胞，分別是 B 細胞及 T 細胞，B 細胞的表面有一種抗原為 CD19、T 細胞的表面有一種抗原是 CD3，百利妥為一種雙極性的標靶藥，一端可以結合內生性 T 細胞的 CD19，另一端可以結合惡性 B 細胞的 CD3，當兩細胞透過百利妥結合後，活化後的 T 細胞會攻擊惡性的 B 細胞。

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)
- 骨髓抑制程度：嗜中性白血球減少(80%)、嗜中性球低下合併發燒($\geq 2\%$)、貧血(24-25%)、白血球減少(15-31%)、血小板低下(10-21%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管：心律不整 (12-14%)、水腫 (18%)，高血壓 (成人8%；嬰幼兒/青少年26%)、低血壓 (14%)。如有以上症狀或病史，請心臟科醫師進一步評估，並且追蹤。
2. 皮膚系統：皮疹(12-16%)。
3. 內分泌系統：體重上升 (成人6-10%；嬰幼兒/青少年17%)
4. 肝臟系統：血清轉氨酶上升 (9-15%)
5. 過敏反應：細胞激素釋放症候群 (7-15%)
6. 中樞神經系統：失語 (12%)、寒顫 (28%)、頭痛 (23-39%)、失眠 (18%)、神經毒性 (65%)。
7. 骨骼肌肉系統：背痛 (12%)、顫抖 (11%)。普拿疼可以緩解肌肉或骨頭不適。
8. 呼吸系統：咳嗽 (13%)。若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
9. 其他：發燒 (55-91%)、輸注有關的反應 (30-77%，例如：低血壓、過敏反應、支氣管痙攣、血管水腫)、感染 (28-39%，包含細菌感染 (14%)、真菌感染 (10%)、病毒感染 (11%))

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：
 - CrCl ≥ 30 mL/min：無需劑量調整。
 - CrCl < 30 mL/min：沒資料。

- 肝功能不全劑量調整：若轉氨酶超過五倍正常值上限或膽紅素超過三倍正常值上限應暫停治療。

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 細胞素釋放症候群：細胞激素釋放症候群為一種可能威脅生命的症狀，通常在給藥後兩天發生，表現為發燒、頭痛、噁心、虛弱、低血壓、血清轉氨酶上升、膽紅素上升、瀰漫性血管內凝血。這些症狀可能和輸注反應、毛細管滲漏症候群、巨噬細胞活化症候群、噬血球性組織球增生症等疾病的症狀重疊，因此應請病人注意相關症狀。

副作用	第一級	第二級	第三級	第四級
cytokine release syndrome 細胞激素釋放症候群	發燒伴隨有或沒有全身症狀	對輸液有反應的低血壓；缺氧對 <40% 氧氣有反應	使用 1 線升壓劑控制低血壓；缺氧對 ≥40% 氧氣有反應	危及生命；需要升壓劑或呼吸器
定義：由細胞素釋放引起的以發燒、呼吸急促、頭痛、心搏過速、低血壓、皮疹和/或缺氧為表徵的疾病。 引申註釋：還考慮是否其他器官功能障礙，包括經神毒性：如幻覺或意識混亂；神經系統疾病：癲癇發作、語言障礙、震顫或頭痛。				

副作用	處理
細胞激素釋放症候群	<ul style="list-style-type: none"> ■ 若停藥不超過七天，持續本次療程一共 28 天的治療（應加上停藥前及停藥後天數）。 ■ 若停藥超過七天，開始新的療程。 ■ 第三級副作用：暫停 blinatumomab、給予類固醇、重新開始用藥時應以低劑量給予。 ✓ 類固醇：dexamethasone 8 mg 或 5 mg/m² (若小於 45 公斤)，每八小時靜脈注射或口服給予最多三天，之後四天調降劑量至停藥。 ✓ 重新給藥：blinatumomab 9 mcg/day 或 5 mcg/m² (若小於 45 公斤)，若副作用在七天內沒有再次發生，可增加至 28 mcg/day 或 5 mcg/m² (若小於 45 公斤)。 ■ 第四級副作用：永久停藥並給予類固醇 (療程同上)。 ■ 在嚴重或危及生命的情況下可考慮給與 tocilizumab。

- 神經毒性：在臨床試驗當中，神經毒性發生在超過 2/3 的病人身上，這些神經相關的副作用可能相當嚴重並危及生命，平均發生時間為給藥後兩週，表現為頭痛、顫抖，也有可能發生更嚴重的腦病變、痙攣、語言障礙、意識轉變、混亂、失去方向感、及平衡失調。病人可能在治療期間失去意識，因此應避免駕駛或操作危險器具。通常停藥後症狀會改善。

副作用	處理
神經毒性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第三級副作用：暫停 blinatumomab ≥ 三天並直到副作用等級 ≤ 1。重新給藥時從 9 mcg/day 或 5 mcg/m² (若小於 45 公斤)，若副作用在七天內沒有再次發生，可增加至 28 mcg/day 或 5 mcg/m² (若小於 45 公斤)。若副作用再次發生或超過七天才恢復則應永久停藥 ■ 第四級副作用：永久停藥。 ■ 癲癇：若發生超過一次以上應永久停藥。

- 肝毒性：短暫的肝臟酵素上升可能會發生，平均發生時間在 3-19 天。

- 白血球低下：暫停 blinatumomab。
- 胰臟炎、腫瘤溶解症候群：可能須暫停使用 blinatumomab。
- 感染：臨床試驗中約有四分之一的 ALL 病人發生嚴重感染，如敗血症、肺炎、菌血症、機會性感染和導管相關感染（可能危及生命或致命）。酌情考慮預防性使用抗生素。如果發生感染要及時治療。
- 腦白質病變：腦白質病變（如 MRI 所示）的報導，特別是在那些先前接受過顱內放療和抗白血病化療（例如，大劑量 methotrexate、鞘內注射 cytarabine）的病人。

藥物交互作用

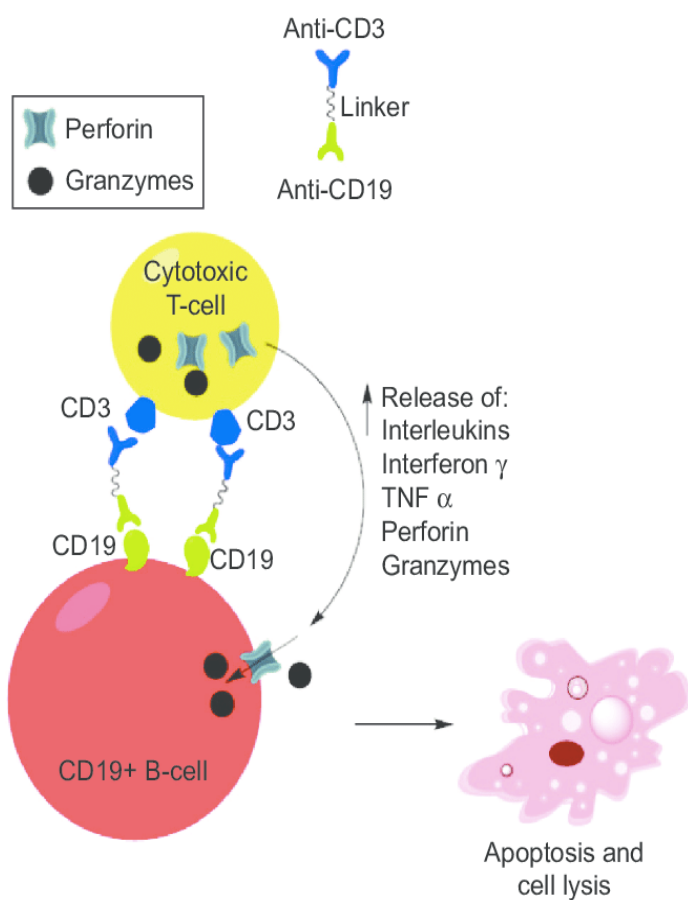
- 存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用資料庫以取得更多詳細訊息。

臨床監測項目

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝功能檢驗 (AST, ALT, GGT, total bilirubin)：檢查基礎值並常規追蹤。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗 (anti-HBc)、乙型肝炎表面抗體 (anti-HBs)。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。
- 治療前評估妊娠狀態（在具有生殖潛力的女性中）。
- 監測細胞激素釋放症候群、輸注反應、神經毒性、感染、胰臟炎、腫瘤溶解症候群等症狀。

機轉

Blinatumomab



Blinatumomab 是一種鼠源化的雙極性抗體，與惡性 B 細胞的 CD19 及人體 T 細胞的 CD3 結合，人體 T 細胞經活化後調控 T 細胞與腫瘤細胞間突觸的形成、增加細胞黏附分子、產生細胞溶蝕蛋白(cytolytic proteins)、釋出發炎性細胞激素、T 細胞增生而使 CD19+ 的細胞再導向裂解。圖片取自：Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults

藥師小叮嚀

1. 細胞激素釋放症候群為一種可能威脅生命的症狀，通常在給藥後兩天發生，若有類似的症狀請告知醫師：發燒、頭痛、噁心、虛弱、低血壓、肝指數(血清轉氨酶上升、膽紅素上升)、易出血。
2. 醫療人員會評估 細胞激素釋放症候群 Cytokine Release Syndrome (CRS) (通常發生時間: 開始治療後 2-3 天 (但可能在幾小時內，也可能延後到 10-15 天)。通常持續時間: 7-8 天，根據藥物會有差異。
3. 若有以下相關的症狀請馬上告知醫護人員，平均發生時間為給藥後兩週，表現為頭痛、顫抖，也有可能發生更嚴重的腦病變、痙攣、語言障礙、意識轉變、混亂、失去方向感、及平衡失調，請避免在治療期間駕駛、進行危險工作或操作大型危險器具。醫療人員會免疫作用細胞相關神經毒性症候群。
4. 接種疫苗：自給藥前兩週到最後一次治療後免疫恢復期間，應避免接種活性減毒疫苗。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於服藥期間至停藥後 48 小時，應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 婦女使用此藥時不可以哺乳，須等待至停藥 48 小時後才可進行哺乳。
7. 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。
8. 臨床監測項目：血球計數、肝功能檢驗 (AST, ALT, GGT, total bilirubin)、意識、血壓、體溫變化。