

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性和即時的治療效果。
2. 漸進式劑量增加 (Step-Up Dosing) : 為了減少細胞激素釋放症候群 (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，病人通常需在醫院監測以應對可能的輸注相關反應 (IRRs) 或 CRS。

藥物發展史 : 研究首次確定 DLL3 是一種在神經內分泌腫瘤中過度表達的細胞表面蛋白。

Tarlatamab 是一種雙特異性 T 細胞接合免疫療法，能夠引導患者的 T 細胞攻擊表達 delta-like ligand 3 (DLL3) 的癌細胞，與主要組織相容性複合體 (MHC) I 類無關。Tarlatamab 同時結合癌細胞上的 DLL3 和 T 細胞上的 CD3，導致 T 細胞介導的癌細胞溶解。DLL3 是一種抑制 Notch 信號傳導的蛋白，通常在正常細胞內部定位，但在小細胞肺癌細胞表面異常表達。DLL3 在 85% 至 94% 的小細胞肺癌患者有所表達，使其成為小細胞肺癌治療中的潛在靶點。

小細胞肺癌是一種侵襲性疾病，預後差。儘管大多數廣泛期小細胞肺癌患者對初始治療有反應，但通常在幾個月內會復發。第二線治療選擇有限，反應持續時間短 (3.6 到 5.3 個月)，整體生存期很少超過 8 個月。

- 適應症 (於 2024 年 5 月 FDA 允許上市) 用於有表達 DLL3 的成人復發或難治性小細胞肺癌 (SCLC) 病人

US FDA	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
--------	-----------	------	------

適應症			
Tarlatamab for Pts with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer Tarlatamab. NEJM 2023;389:2063-2075	DeLLphi-301 (Phase II, open-label, multicenter, . Pts : 220 10-mg vs 100mg	10 mg vs 100mg ORR : 40% vs 32% DOR (6 months in 59%). Objective responses at the time of data cutoff 55% vs 57% (100-mg group) . mPFS : 4.9 months (10 mg) vs 3.9 months (100-mg) OS at 9 months : 68% vs 66% ADR : cytokine-release syndrome (CRS) : 51%(10-mg) vs 61% (100-mg), decreased appetite : 29% vs 44%), and pyrexia (35% vs 33%). CRS occurred primarily during treatment cycle 1, and events in most of the patients were grade 1 or 2 in severity.	1 mg of tarlatamab on day 1C1 (cycle 1), after which they received the target dose of either 10 mg or 100 mg on day 8 and day 15 of cycle 1 and every 2 weeks thereafter in 28-day cycles (two doses per cycle) until disease progression occurred. An 8-mg dose of dexamethasone IV before tarlatamab was given on day 1 and day 8 of cycle 1, and prophylactic hydration (1 liter NaCl) was administered intravenously after each dose in cycle 1.

➤ PFS: progression-free survival; AE: adverse events. CR: Complete response Duration of Response (DOR), ORR : overall response rate .

作用機轉

Tarlatamab 是一種雙特異性 T 細胞接合劑，其作用方式為：

結合 DLL3：抗體的一個臂膀結合到 DLL3，該蛋白主要在小細胞肺癌腫瘤細胞上表達。另一個臂部與 T 細胞上的 CD3 結合。這種橋接使 T 細胞與腫瘤細胞緊密接觸，觸發 T 細胞活化及隨後對表達 DLL3 的腫瘤細胞進行細胞毒性攻擊。

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：貧血 27%；3/4 級：6%；嗜中性球減少 (12%；3/4 級：6%)；血小板低少 (33%；3/4 級：3%)；淋巴細胞減少 (84%；3/4 級：57%)、延長的部分凝血活酶時間 (3/4 級：5%)

注意事項及常見副作用

- 常見副作用為疲勞 (51%；包括無力)，神經毒性。
- 其他各系統副作用如下：

- 中樞神經方面副作用：疲勞（51%；包括無力），神經毒性（47%；包括譫妄[2%]，頭暈[7%]，頭痛[14%]，免疫引起細胞相關神經毒性綜合症[ICANS：9%]，失眠[6%]，肌無力[4%]，周邊神經病變[7%]，昏厥[2%]）
- 神經肌肉與骨骼副作用：肌肉骨骼疼痛（30%）
- 代謝及內分泌方面副作用：內分泌與代謝：血清鎂降低（33%），血清鉀降低（50%），血清鈉降低（68%），血清鈉增加（26%）尿酸增加（3/4 級：10%）
- 腸胃道方面副作用：便秘（30%）、食慾減退（34%）、味覺障礙（36%）、噁心（22%；3/4 級：2%）
- 肝臟副作用：血清丙氨酸氨基轉移酶增加（GPT, 42%），血清鹼性磷酸酶增加（22%），血清天冬氨酸氨基轉移酶增加（GOT 44%），血清膽紅素增加（15%）
- 免疫副作用：超敏感性：細胞激素釋放症候群 (55%)、
- 感染：（41%；包括念珠菌病[3%]、機會性感染、肺炎[9%]、呼吸道感染[3%]、尿道感染[10%]）
- 腎臟副作用：血清肌酸酐增加（29%）。
- 呼吸系統：咳嗽（17%），呼吸困難（17%）
- 細胞激素釋放症候群（CRS）：的臨床徵兆/症狀包括發熱、低血壓、疲勞、心跳過速、頭痛、缺氧、噁心和嘔吐。潛在的危及生命的 CRS 併發症可能包括心臟功能障礙、急性呼吸窘迫綜合症、神經毒性、腎臟和/或肝臟衰竭，以及播散性血管內凝血。為了降低 CRS 的風險，應遵循建議的逐步劑量，並在第 1 周期的輸注前後給予 dexamethasone。在具備監測/處理 CRS 能力的適當醫療機構中進行給藥。
- 免疫反應細胞相關神經毒性症候群（ICANS）：意識混亂、意識水平下降、定向障礙、嗜睡、無精打采和思維緩慢。頭痛、周邊神經病、眩暈、失眠、肌肉無力、譫妄、昏厥和神經毒性。

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。tarlatamab 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。
 - 末期腎病 (eGFR <15 mL/min)：對 tarlatamab 藥物動力學的影響尚不清楚。
- 肝功能不全調整：給藥前，無調整相關建議。

- 治療後，三級 ALT、AST 或膽紅素升高：在改善至 ≤ 1 級之前，暫停使用 tarlatamab。根據劑量延遲後重新啟動 tarlatamab 的建議進行操作。
- 治療後，四級 ALT、AST 或膽紅素升高：永久停用 tarlatamab。
- 治療後，AST 或 ALT 超過正常上限的 3 倍，總膽紅素超過正常上限的 2 倍，且無其他原因：永久停用 tarlatamab。

➤ 對其他不良反應，建議 Tarlatamab 劑量調整

不良反應	嚴重級別	處理
血液毒性	嗜中性球低下， 3 級或 4 級	在恢復至 ≤ 2 級之前，暫停使用 tarlatamab。考慮施用 G-CSF。 如果在 3 週內未恢復至 ≤ 2 級，則永久停用 tarlatamab。
	低嗜中性球合併發燒	在嗜中性球恢復至 ≤ 2 級且發燒消退之前，暫停使用 tarlatamab。
	Hemoglobin <8 g/dL	在 Hb ≥ 8 g/dL 之前暫停使用 tarlatamab。
	血小板減少症， 3 級或 4 級	在血小板恢復至 ≤ 2 級且沒有出血證據之前，暫停使用 tarlatamab。 如果在 3 週內未恢復至 ≤ 2 級，則永久停用 tarlatamab。
過敏性	任何級別	根據嚴重程度，暫停 tarlatamab 或考慮永久停止 tarlatamab。根據臨床需要進行處理。
感染	所有級別	根據臨床準則進行處理。在感染解決之前，暫停使用 tarlatamab 於逐步增加階段。
	3 級	在治療階段，直到感染改善至 ≤ 1 級時，暫停使用 tarlatamab。

不良反應	嚴重級別	處理
其他不良反應	3、4 級	<p>在恢復至≤1 級或基礎值 之前，暫停使用 tarlatamab。</p> <p>如果不良反應在 28 天內未能緩解，考慮永久停止使用 tarlatamab。</p> <p>4 級則考慮永久停止使用 tarlatamab。</p>

凡發生 4 級的不良反應，永久停止使用 tarlatamab

➤ Tarlatamab 靜脈注射劑量計劃

每個週期長度為 28 天。在逐步增加劑量的計劃後，繼續進行直到疾病進展或不可接受的毒性。如果 tarlatamab 療法被延遲，請遵循重新開始 tarlatamab 的建議

劑量計劃	Day 日	Tarlatamab 劑量 ^c
<ul style="list-style-type: none"> 在 tarlatamab 第 1 週期的第 1, 8 天輸注前 1 小時內靜脈注射 dexamethasone 8 mg (或等效劑量。) 在第一週期第 1, 8, 15 天，於 tarlatamab 輸注完成後在 4 到 5 小時內進行 Normal Saline 1 升靜脈注射， 	Day 1	1 mg
	Day 8	10 mg ^b
	Day 15 天	10 mg
週期 2 及以後	Day 1 and 15 第 1 天和第 15 天	10 mg

➤ 出現 Cytokine release syndrome(CRS)調整：

CRS grade	CRS 的處置
Grade 1 發燒≥ 38°C	<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 tocilizumab ➤ 下次重新 tarlatamab 輸注開始監測至 24 小時 (給於 dexamethasone)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grade 2 <p>發燒≥ 38°C 及/或 不需使用升壓劑之低血壓 及/或 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 tocilizumab (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 tocilizumab (Grade 2 考慮給予)
<p>Grade 3</p> <p>發燒≥ 38°C 及/或 需要使用升壓劑(可用或不用血管加壓素)之低血壓 及/或 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≥ 38°C 及/或需要使用多種升壓劑(不含血管加壓素)之低血壓 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</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 Tartalamab 並治療症狀 ➤ 給予皮質類固醇 c ➤ 給予 tocilizumab

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：Tarlatamab 最常見的副作用為 CRS，其他針對嚴重感染、神經毒性副作用的處理如下：

副作用	處理
細胞激素釋放症候群	➤ 包括嚴重或危及生命的反應，可能會在使用

	<p>tarlatamab 時發生。超過一半的接受 tarlatamab 治療的患者出現了 CRS，包括 1 級和 2 級，以及少數 3 級和 4 級 CRS 事件。近四分之一的患者出現了反覆的 CRS (包括 1 級和 2 級的反覆 CRS)。大多數 CRS 事件 (43%) 發生在第一次給藥後；29% 的 CRS 病例發生在第二次給藥後，還有一些病例發生在第三次給藥或之後。≥2 級 CRS 的發作中位時間 (從最近一次給藥) 為 14.6 小時 (範圍：2 到 566 小時)。CRS 的臨床徵兆/症狀包括發熱、低血壓、疲勞、心跳過速、頭痛、缺氧、噁心和嘔吐。潛在的危及生命的 CRS 併發症可能包括心臟功能障礙、急性呼吸窘迫症候群、神經毒性、腎臟和/或肝臟衰竭，以及播散性血管內凝血。為了降低 CRS 的風險，應遵循建議的逐步劑量，並在第 1 周期的輸注前後給予 dexamethasone。在具備監測/管理 CRS 能力的適當醫療機構中進行給藥。</p>
<p>血球細胞減少症</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tarlatamab 可能會引起血球細胞減少症 (包括嗜中性球低下、血小板減少症和貧血)。在三分之一的 tarlatamab 患者中出現了血小板減少症，其中 3 級或 4 級血小板減少症在少數患者中發生。3 級或 4 級血小板減少症的中位發作時間為 50 天 (範圍：3 到 420 天)。已報告嗜中性球低下，包括 3 級或 4 級，中位發作時間為 29.5 天 (範圍：2 到 213 天)。使用 tarlatamab 時，發生嗜中性球低下合併發燒情況很少。貧血 (血紅素減少) 在超過一半的 tarlatamab 治療患者中發生，包括一些 3 級或 4 級事件。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
<p>感染</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tarlatamab 可能會引起嚴重感染，包括危及生命和致命的感染。在合併的安全性評估，接受 Tarlatamab 治療的病人有不到一半出現感染 (包括機會性感染)。最常見的感染包括 COVID-19 (主要在 COVID-19 大流行期間報告)、尿路感染、肺炎、呼吸道感染和念珠菌感染。

肝毒性	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tarlatamab 可能會引起肝毒性。常見有 ALT 和/或 AST 升高；少數為 3 級或 4 級。也有報告顯示膽紅素水平升高，包括一些 3 級或 4 級。轉氨酶升高可能會伴隨或不伴隨同時發生的 CRS。
神經毒性（包括免疫作用細胞相關神經毒性症候群 (ICANS)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 可能會在使用 tarlatamab 時發生，包括嚴重或危及生命的反應。幾乎一半的 tarlatamab 治療患者出現了神經毒性（包括 ICANS），其中一些為 3 級事件。最常見的神經毒性包括頭痛、周邊神經病、眩暈、失眠、肌肉無力、譫妄、昏厥和神經毒性。大多數患者在第 2 個療程的第 1 天後經歷了 ICANS。在少數患者中，1、8 和 15 天的輸注後觀察到 2 級或更高級別的 ICANS。ICANS 的中位發作時間（從第一次 tarlatamab 劑量開始計算）為 29.5 天（範圍：1 至 154 天）。ICANS 可能在 tarlatamab 給藥後幾週內發生。ICANS 的中位解決時間為 33 天（範圍：1 至 93 天）。ICANS 的發作可以與 CRS 同時發生、在 CRS 解決後發生，或在沒有 CRS 的情況下發生。少數患者出現了反復的 ICANS。Tarlatamab 增加了神經不良反應和 ICANS 的風險，導致意識水平下降。經歷神經症狀的病人應避免駕駛和從事危險職業或活動，例如操作重型或潛在危險的機械，直到神經症狀消失。

ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

➤ 對胎兒的影響：

在治療期間及最後一次服用 tarlatamab 後的 2 個月內，可能懷孕的患者應使用有效的避孕措施。

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。

➤ 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,

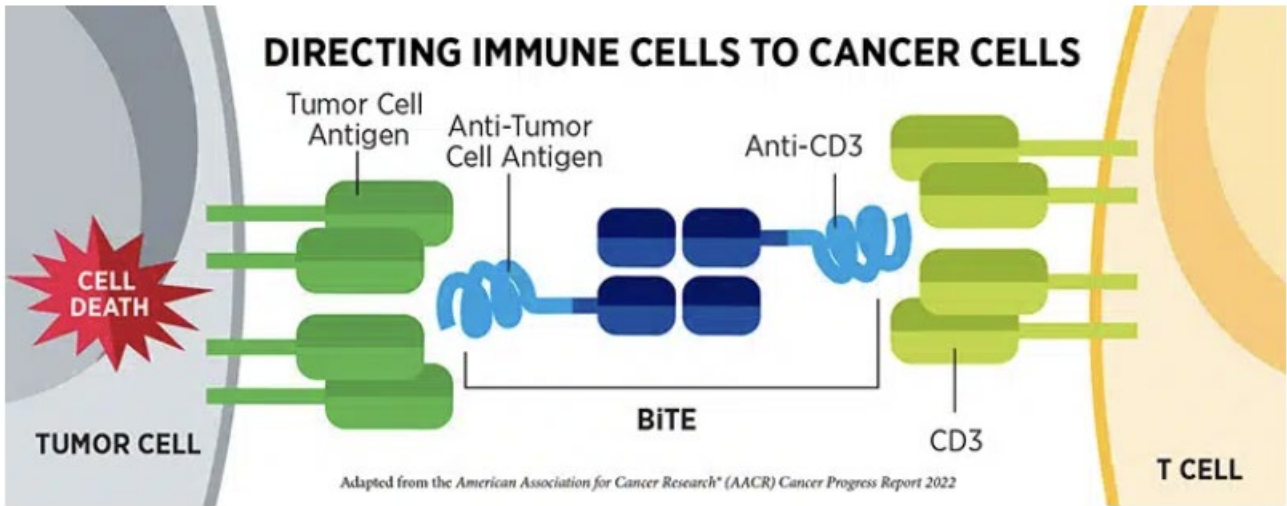
	Filgotinib, Ritlecitinib, Ruxolitinib (Topical), Tacrolimus (Topical), Tertomotide, Tofacitinib, Upadacitinib
疫苗	<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG Products, Chikungunya Vaccine (Live) ➤ Dengue Tetravalent Vaccine (Live) ➤ Mumps-Rubella- or Varicella-Containing Live Vaccines ➤ Poliovirus Vaccine (Live/Trivalent/Oral), Yellow Fever Vaccine, Zoster Vaccine (Live/Attenuated)
抗病毒藥物	➤ Brivudine, Fexinidazole
抗生素	➤ 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

- 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。
- 監測 CRS (CRS 的徵兆/症狀可能包括發燒、缺氧、寒顫、低血壓、心動過速、頭痛和轉氨酶升高) 以及神經毒性徵兆/症狀 (包括 ICANS)。考慮進行實驗室檢測以監測播散性血管內凝血、血液學參數，以及肺、心臟、腎臟和肝臟功能。監測細胞減少症、過敏和/或感染的徵兆/症狀 (在治療前和治療期間)。
- 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)。

機轉

Tarlatamab 是一種雙特异性 T 細胞接合劑 (BiTE) 治療，能夠引導 T 細胞攻擊表達 delta-like ligand 3 (DLL3) 的癌細胞，與主要組織相容性複合體 (MHC) I 類無關。DLL3 是一種抑制 Notch 信號傳導的蛋白，通常在正常細胞內部定位，但在小細胞肺癌細胞表面異常表達，使其成為小細胞肺癌的理想靶點。Tarlatamab 由 2 個單鏈可變片段 (scFv) 結合域組成，通過一個靈活的肽鏈連接，其中一個結合於包括腫瘤細胞在內的細胞表面的 DLL3 抗原，另一個則結合於 T 細胞上的 CD3，導致 T 細胞活化、炎性細胞因子的釋放以及對表達 DLL3 的細胞的溶解。



Tarlatamab-dlle is a bispecific T-cell engager that binds DLL3 on cancer cells and CD3 on T cells.
 Tarlatamab-dlle 是一種雙特异性 T 細胞接合劑，能夠結合癌細胞上的 DLL3 和 T 細胞上的 CD3。

1. 根據建議的逐步劑量計劃進行給藥，以減少細胞激素釋放症候群 (CRS) 的發生率和嚴重性。在第一個療程中，應在第一個療程輸注前/後給予建議的 dexamethasone，以降低 CRS 的風險。在所有劑量的輸注期間，在適當的醫療環境中監測病人。監測在第 1 週期的第 1 天和第 8 天輸注後的 48 小時內。在第 1 週期的第 15 天輸注和第 2 週期的第 1 天和第 15 天輸注後，觀察病人 tarlatamab 輸注後 6 到 8 小時。在第 3 和第 4 週期的第 1 天和第 15 天輸注後，監測 tarlatamab 輸注後 3 到 4 小時，而在第 5 週期及以後，則在 tarlatamab 輸注後監測 2 小時。如果出現 ≥ 2 級的細胞激素釋放症候群 (CRS)、免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 則需要延長監測。對於經歷 ≥ 2 級 CRS 的病人，應進行持續的心臟監測和脈搏血氧測量；嚴重或危及生命的 CRS 需要加強監測 (例如，住進加護病房)。
2. 病人應在第一個療程第 1 天和第 8 天輸注開始後的 48 小時內，確保每次 tarlatamab 劑量之前充分補充水分。(在第 1 天和第 8 天輸注時需要 dexamethasone 以防止 CRS，後來的療程不建議給類固醇，除非發生 CRS)。
3. 漸進式劑量增加(Step-Up Dosing): 為了減少細胞激素釋放症候群(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。
4. 初始劑量需住院監測：在開始幾次給藥期間，通常需在醫院監測以應對可能的輸注相關反應 (IRRs)或細胞激素釋放症候群。
5. 此藥每個治療週期為 28 天，每兩週給藥一次，請定期回診施打。若治療期間發現有 CRS 症狀出現，請立即與您的醫師聯繫。
6. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
7. 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。
8. 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 2 個月內都須執行避孕措施。
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 (在治療前、給藥前與根據臨床需要)；肝指數和膽紅素 (在治療前、給藥前及根據臨床需要)。在治療前確認懷孕狀態 (對於可能懷孕的患者)。