

弥漫大B细胞淋巴瘤治疗新药格菲妥单抗^Δ

郑丽^{1*}, 张凯华², 孙雪林^{3#} (1. 中国航天科工集团七三一医院药学部, 北京 100074; 2. 中国航天科工集团七三一医院胸外科, 北京 100074; 3. 北京医院药学部, 北京 100730)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)24-3064-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.20



摘要 弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种来源于成熟B细胞的恶性肿瘤,目前其临床治疗以化学治疗为主,但仍有部分患者会在治疗后复发或进展为难治性DLBCL。2023年6月15日,美国FDA批准抗CD3/CD20双特异性单克隆抗体格菲妥单抗上市,为既往接受过二线或二线上系统治疗后复发或进展为难治性DLBCL的患者提供了新的治疗方案。本文对格菲妥单抗的药理作用、临床研究、安全性及用法用量等进行了简要概述。格菲妥单抗主要通过促进T细胞的活化和增殖,激活T细胞释放肿瘤细胞杀伤蛋白,进而介导B细胞的裂解而发挥治疗DLBCL的作用。临床研究显示,格菲妥单抗对复发或难治性DLBCL具有较好的完全缓解率和客观缓解率,其常见不良反应包括轻/中度细胞因子释放综合征、肌肉骨骼疼痛、皮疹和疲劳,未见明显的药物相互作用。

关键词 格菲妥单抗;弥漫大B细胞淋巴瘤;抗CD3/CD20双特异性单克隆抗体;药理作用;临床研究;安全性

Glofitamab for diffuse large B cell lymphoma

ZHENG Li¹, ZHANG Kaihua², SUN Xuelin³ (1. Dept. of Pharmacy, China Aerospace Science & Industry Corporation 731 Hospital, Beijing 100074, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, China Aerospace Science & Industry Corporation 731 Hospital, Beijing 100074, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

ABSTRACT Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is a malignant tumor derived from mature B cells. Currently, chemotherapy is still the main clinical treatment. However, some patients experience recurrence or refractory conditions after treatment. On June 15, 2023, the FDA approved the marketing of glofitamab, a CD3/CD20 bispecific monoclonal antibody, to provide the new treatment plan for patients with recurrent or refractory DLBCL after receiving 2-line or above systemic treatment. This article reviews pharmacological effects, clinical studies, safety, usage and dosage of glofitamab. Glofitamab mainly plays a therapeutic role in DLBCL by promoting the activation and proliferation of T cells, activating T cells to release tumor cell-killing proteins, and mediating the lysis of B cells. Clinical studies have shown that glofitamab has a better complete and objective response rate for recurrent or refractory DLBCL. Common adverse reactions caused by glofitamab include mild/moderate cytokine release syndrome, musculoskeletal pain, rash, fatigue, and so on, without significant drug interactions.

KEYWORDS glofitamab; diffuse large B cell lymphoma; CD3/CD20 bispecific monoclonal antibody; pharmacological effects; clinical study; safety

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一种来源于成熟B细胞的异质性、侵

袭性肿瘤,属于常见的非霍奇金淋巴瘤的一个亚类,占有非霍奇金淋巴瘤的35%~40%^[1],且发病率逐年增长^[2]。DLBCL在临床特征、形态学特点、免疫表型和遗传学等方面均表现出异质性^[3],其现阶段临床治疗以化学治疗为主。据统计,约60%的DLBCL患者采用标准化疗,然而其中30%~40%的患者会在治疗后复发或进展为难治性DLBCL^[4]。因此,探索治疗复发或难治性DLBCL的新药和新型治疗方案尤为重要。

^Δ基金项目 中央高水平医院临床科研业务费专项(No.BJ-2023-200);国家重点研发计划(No.2020YFC2009001)

*第一作者 主管药师,博士。研究方向:循证医学与医学信息学、指南和共识的制作与评价、抗肿瘤药物管理。E-mail: zhenglis1270755@163.com

#通信作者 副主任药师,博士。研究方向:老年慢病管理、药物警戒与合理用药、指南和共识的制作与评价。E-mail: sx11220@163.com

2023年6月15日,美国FDA批准抗分化抗原(cluster of differentiation, CD)3/CD20双特异性单克隆抗体格菲妥单抗(glofitamab, 商品名 Columvi)上市,用于治疗复发或难治性DLBCL。该药对复发或难治性DLBCL患者表现出深度、持久的缓解效果。为方便医务工作者和患者更好地了解该药物,本文就其药理作用、药动学特征、临床疗效、安全性、药物相互作用及用法用量等方面进行简要概述,以期临床用药提供参考。

1 药理作用

格菲妥单抗是一种具有免疫球蛋白G₁(immunoglobulin G₁, IgG₁)类结构的2:1型抗CD3/CD20双特异性抗体,包括1个CD3结合结构域和2个CD20结合结构域。其结构一侧的Fab臂是CD20结合位点,另一侧则由一个抗CD20的Fab臂和一个抗CD3的Fab臂头尾相接,这种结构增加了CD20的结合价,并促进了表达CD20的B细胞和表达CD3的T细胞间紧密免疫突触的形成,进而导致T细胞的活化和增殖,并激活T细胞释放肿瘤细胞杀伤蛋白,最终通过促进T细胞介导B细胞的裂解而发挥治疗DLBCL的作用^[5]。临床前研究显示,相较于1:1型药物(一侧Fab臂为CD20结合位点,另一侧为CD3结合位点),格菲妥单抗体外肿瘤细胞的杀伤水平提高了约40倍;其特殊的结构特征使得该药对既往或同时服用靶向CD20单克隆抗体药物的患者依然有效,同时有利于仍需继续服用靶向CD20单克隆抗体药物的复发性肿瘤患者^[6]。亦有研究表明,格菲妥单抗除了能诱导肿瘤内固有T细胞群的扩增外,还能促进外周血中T细胞的增殖^[7]。另外,格菲妥单抗在DLBCL模型小鼠中也表现出了明显的体内抗肿瘤活性^[8]。

2 药动学特征

在0.005~30 mg剂量范围内,格菲妥单抗达峰浓度(C_{max})可随稳态药-时曲线下面积(AUC)成比例增加。静脉输注结束时,可达最大血药浓度,随后药-时曲线呈双指数下降。群体药动学模型评估结果表明,格菲妥单抗的中心分布容积为3.33 L,外周分布容积为2.18 L,终末半衰期为7.6 d,清除率为0.617 L/d^[9]。尽管其具体的清除途径尚未明确,但作为一种抗体,格菲妥单抗大概率是通过分解代谢途径代谢为小肽后被机体清除。

研究指出,患者年龄(21~90岁)、体重(31~148 kg)、性别、轻中度肾功能不全[肌酐清除率(creatinine clearance rate, CLcr)30~90 mL/min]和轻度肝功能损害(总胆红素为1~1.5倍正常值上限或谷草转氨酶超过正常值上限)对格菲妥单抗的药动学参数无明显影响,而种族、民族、严重肾功能损害(CLcr 15~30 mL/min)、终末期肾病(CLcr<15 mL/min)或中重度肝功能损害(总

胆红素超过1.5倍正常值上限)对格菲妥单抗药动学参数的影响尚不清楚^[8]。

3 临床疗效

一项开放、多中心、多队列的I/II期单臂临床试验NP30179(NCT03075696)结果表明,在复发或难治性DLBCL患者中,格菲妥单抗单药治疗的疗程长短与患者应答率相关^[9]。该II期临床试验纳入的患者年龄均在18岁及以上,且均为既往接受过二线或二线以上治疗后复发或进展为难治性DLBCL的患者(155例),其中60%的患者既往至少接受过3次标准化疗。该研究结果表明,在中位随访时间12.6个月时,这些患者的完全缓解率达39%(60例),达到完全缓解的中位时间为42 d;既往接受过嵌合抗原受体T细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)的患者(52例)和未接受过CAR-T的患者(103例)的治疗效果基本一致,两组分别有35%和42%的患者达到完全应答($P>0.05$);复发DLBCL患者(23例)的完全缓解率达70%,而难治性DLBCL患者(132例)的完全缓解率为34%^[9]。该试验中,纳入患者客观缓解的中位持续时间为18.4个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.9个月,中位总生存期(overall survival, OS)为11.5个月;在其中一组包含了108例患者的关键队列中,有35%的患者在中位随访9.0个月时获得完全缓解^[9]。

一项格菲妥单抗用于中国30例复发或难治性DLBCL患者的I期临床研究(NCT04657302)结果表明,在中位随访时间10个月时,患者的完全缓解率达52%,达到完全缓解的中位时间为43 d,客观缓解率为63%,中位PFS为8个月,中位OS为11个月^[10]。

一项I b/II期剂量递增和扩展研究(NCT03533283)的初步结果显示,格菲妥单抗联合托珠单抗在复发或难治性DLBCL患者中显示出良好的疗效。该研究共纳入59例患者,在3.7个月的中位随访期内,有51%的患者获得完全缓解,客观缓解率达80%^[11]。

在一项多中心剂量探索I b期试验NP40126(NCT03467373)中,难治性DLBCL的患者在联用格菲妥单抗和利妥昔单抗的基础上再联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松化疗(R-CHOP方案),同样也获得了较高的反应率。该研究共纳入56例患者,其中46例患者完成了疗效评估,结果显示,在中位随访时间5.6个月时,患者的完全缓解率达76.1%,客观缓解率为93.5%^[12]。

除上述研究外,现阶段已经注册的格菲妥单抗用于复发或难治性DLBCL的临床试验见表1。

表1 现阶段已注册的格菲妥单抗用于复发或难治性DLBCL的临床试验

临床试验号	患者类型	试验阶段	试验类型	试验中所用药物	参与国家	试验状态
NCT03075696(NP30179)	复发/难治DLBCL	I/II期	单臂研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗	多国	进行中
NCT04657302	复发DLBCL	I期	单臂研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗	中国	进行中
NCT04408638	复发DLBCL	II期	对照研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗 vs. 利妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂	多国	招募中
NCT05335018	复发DLBCL	III期	单臂研究	格菲妥单抗+poseltinib+来那度胺	韩国	招募中
NCT05364424	复发DLBCL	II期	单臂研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗+利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷	美国	招募中
NCT04313608	复发DLBCL	I期	对照研究	格菲妥单抗+吉西他滨+奥沙利铂 vs. 莫妥珠单抗+吉西他滨+奥沙利铂	澳大利亚	已完成
NCT04889716	复发DLBCL	II期	对照研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗 vs. 莫妥珠单抗	美国	招募中
NCT03467373(NP40126)	难治性DLBCL	Ib期	剂量对照研究	格菲妥单抗+奥妥珠单抗+维泊妥珠单抗+托珠单抗+利妥昔单抗+R-CHOP方案	澳大利亚、加拿大、丹麦、法国、德国、意大利、西班牙、英国、美国	进行中
NCT04980222	难治性DLBCL	II期	单臂研究	格菲妥单抗+托珠单抗+利妥昔单抗+R-CHOP方案	丹麦、法国、荷兰、波兰、西班牙、美国	招募中
NCT04914741	难治性DLBCL	I/II期	对照研究	格菲妥单抗+利妥昔单抗+R-CHOP方案 vs. 格菲妥单抗+利妥昔单抗+泼尼松+环磷酰胺+多柔比星+维泊妥珠单抗	澳大利亚	招募中
NCT0533283	复发/难治性DLBCL	Ib/II期	对照研究	格菲妥单抗+阿替利珠单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗 vs. 格菲妥单抗+维泊妥珠单抗+奥妥珠单抗+托珠单抗 vs. 格菲妥单抗+奥妥珠单抗+89Zr-Df-IAB2M2C	美国、比利时、丹麦、以色列、意大利、西班牙、英国	招募中

4 安全性

NP30179研究汇总了使用格菲妥单抗的154例复发或难治性DLBCL的患者的安全性数据。上述患者的中位治疗周期为5个周期(105 d),且有30%的患者接受了全治疗周期(12个周期,252 d)。结果显示,在接受格菲妥单抗治疗的患者中,有48%的患者出现了严重不良反应,发生率≥2%的不良反应包括3级和4级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、新型冠状病毒感染、脓毒症、肿瘤复发。其中,5%的患者出现了致死性不良反应,分别为新型冠状病毒感染(3.4%)、脓毒症(1.4%)、谵妄(0.6%);7%的患者因感染、谵妄、中性粒细胞减少和严重的CRS导致永久停用格菲妥单抗;19%的患者因中性粒细胞减少和血小板减少等不良反应中断治疗^[8]。

该研究统计显示,格菲妥单抗常见的不良反应(发生率≥20%)包括轻/中度CRS、肌肉骨骼疼痛、皮疹和疲劳。常见的实验室检查异常(发生率≥20%)有淋巴细胞计数降低、磷酸盐水平降低、中性粒细胞计数降低、尿酸升高、纤维蛋白原降低等;发生率<10%的临床相关不良反应包括输液相关反应、周围神经病变、肺炎、精神状态改变、呕吐、肿瘤溶解综合征、发热性中性粒细胞减少症、上呼吸道感染、败血症、带状疱疹感染、消化道出血、震颤和脊髓炎等^[8]。

轻/中度CRS包括发热(占有CRS患者的99%)、心动过速(27%)和低血压(24%),该不良反应的发生与格菲妥单抗前3次给药有关,一般出现在用药的前2个周期^[9]。38%的患者使用格菲妥单抗后会继发感染,其中3级及以上感染发生率达15%,较常见的感染为新型冠状病毒感染/新型冠状病毒肺炎(发生率为9%,其中3级及以上发生率为6%)和败血症(发生率为4%,均为3级及以上)^[7]。NCT03075696研究中,发生感染相关死亡

7例,分别死于新型冠状病毒感染/新型冠状病毒肺炎(5例)和脓毒症(2例)^[9]。

5 药物相互作用

格菲妥单抗可引起细胞因子释放,因而可能会抑制细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)的活性,导致CYP底物暴露增加。因此,当格菲妥单抗与某些浓度稍有变化即可引发严重不良反应的CYP底物联用时,临床应密切监测这些CYP底物的毒性或血药浓度^[8]。

6 用法用量及特殊人群用药

格菲妥单抗药品说明书推荐疗程为12个周期,每个周期21 d,静脉输注。在第1个周期第1天,应静脉滴注奥妥珠单抗50 mg/h,再以50 mg/h的速度递增,最高可至400 mg/h。预处理完成后,于第1个周期第8天开始按照表2的输注方案给予格菲妥单抗^[8]。

表2 格菲妥单抗的给药方案

治疗周期	给药时间	剂量及输注时长
第1周期	第1天	奥妥珠单抗(预处理)
	第8天	2.5 mg, 4 h
	第15天	10 mg, 4 h
第2周期	第1天	30 mg, 4 h
第3~12周期	第1天	30 mg, 2 h

鉴于格菲妥单抗的作用机制,其可能会对胎儿造成伤害,亦可能会在乳汁中分泌,但目前未见有与该药相关的动物生殖和发育毒性研究,也未见该药是否存在于人乳中的相关数据。因此,建议临床应关注该药对胎儿的潜在影响,同时建议哺乳期女性在使用本品治疗期间和末次使用本品后1个月内禁止母乳喂养^[8]。

由于目前暂无儿童用药数据,因此不建议儿童使用本品。65岁及以上老年人用药的有效性与65岁以下人群无明显差异,可按推荐剂量用药^[8]。

7 结语

目前,来自154例复发或难治性DLBCL患者使用本品的安全性数据提示,格菲妥单抗的常见不良反应为轻/

中度 CRS、肌肉骨骼疼痛、皮疹、疲劳、淋巴细胞计数降低、磷酸盐水平降低、中性粒细胞计数降低、尿酸升高和纤维蛋白原降低,临床使用时应注意监测上述不良反应。值得注意的是,采用奥妥珠单抗预处理之后,再使用格菲妥单抗剂量递增的方法,很少患者会因不耐受而停药。与 CAR-T 相比,该药的 CRS 和神经毒性发生率显著降低^[13-14]。但其上市后的有效性和安全性仍有待进一步评价。格菲妥单抗明显提高了复发或难治性 DLBCL 患者的完全缓解率和客观缓解率,临床有效性得到肯定。

此外,格菲妥单抗作为一种新型双特异性单克隆抗体,其双重靶向作用可激活 T 细胞释放肿瘤细胞杀伤蛋白,并使 T 细胞增殖、靠近 B 细胞,导致癌变 B 细胞快速分解,从而达到治疗 DLBCL 的目的^[15]。因 T 细胞耗竭状态与格菲妥单抗耐药具有正相关性,通过激活相同的作用靶点(如 4-1BB)而促进 T 细胞的增殖和活化将有望进一步提高该药的临床疗效^[16]。基于该研究思路,格菲妥单抗与 4-1BB 配体特异性抗体 RO7227166 的联合使用为临床治疗难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤提供了新方向,相关的临床试验研究(NCT04077723)正在进行中。

参考文献

[1] DUNLEAVY K, ERDMANN T, LENZ G. Targeting the B-cell receptor pathway in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65:41-46.

[2] 佟丹江. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的流行病学分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(8):46-47.

TONG D J. Epidemiological analysis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2016, 10(8):46-47.

[3] SEHN L H, GASCOYNE R D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity[J]. *Blood*, 2015, 125(1):22-32.

[4] GOLDFINGER M, COOPER D L. lenalidomide in DLBCL: are we past the cell of origin?[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2021, 19(5):320-325.

[5] MINSON A, DICKINSON M. Glofitamab CD20-TCB bispecific antibody[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(13):3098-3108.

[6] SUROWKA M, SCHAEFER W, KLEIN C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins[J]. *mAbs*, 2021, 13(1):1967714.

[7] CREMASCO F, MENIETTI E, SPEZIALE D, et al.

Cross-linking of T cell to B cell lymphoma by the T cell bispecific antibody CD20-TCB induces IFN γ /CXCL10-dependent peripheral T cell recruitment in humanized murine model[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1):e0241091.

[8] FDA. Glofitamab-gxbm (Columvi) prescribing information [EB/OL]. (2023-06-15)[2023-07-21]. https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf.

[9] DICKINSON M J, CARLO-STELLA C, MORSCHHAUSER F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24):2220-2231.

[10] SONG Y Q, ZHANG H L, HUANG H Q, et al. Glofitamab monotherapy demonstrates high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and ≥ 2 prior therapies[J]. *Blood*, 2022, 140(supplement 1):12050-12051.

[11] HUTCHINGS M, SUREDA A, TEROL M J, et al. Glofitamab (glofit) in combination with polatuzumab vedotin (pola): phase I b/II preliminary data support manageable safety and encouraging efficacy in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1):525.

[12] TOPP M S, TANI M, DICKINSON M, et al. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates and a favorable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from a phase I b study[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1):1775-1777.

[13] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12):1404-1419.

[14] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1507-1517.

[15] BACAC M, COLOMBETTI S, HERTER S, et al. CD20-TCB with obinutuzumab pretreatment as next-generation treatment of hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19):4785-4797.

[16] SANCHEZ-PAULETE A R, LABIANO S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Deciphering CD137(4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(3):513-522.

(收稿日期:2023-07-21 修回日期:2023-11-01)
(编辑:孙冰)