·综述·

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以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 Li[1], ZHANG Kaihua[2], SUN Xuelin[3] (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，占所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：sxl1220@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，以期为临床用药提供参考。

1 药理作用

格菲妥单抗是一种具有免疫球蛋白G_1（immunoglobulin G1，IgG_1）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[8]。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Ⅰb/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Ⅰb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	多国家	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	多国家	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
NCT03533283	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-IAB22M2C	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(占所有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级及以上的感染发生率达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 IFNγ/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.accessdata.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 Ⅰb/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 Ⅰb 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）