新藥介紹：Rituximab, Biosimilar (Truxima®)

新竹國泰 藥劑科 黃詩媛/黃婉婷 藥師

一、前言

Truxima®是 Rituximab 的第一個生物相似藥，臨床療效與不良反應以原藥廠的試驗為主。其核可的適應症有：非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)、慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)、類風濕性關節炎、(Rheumatoid arthritis,RA)、肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)和顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)，以及尋常性天疱瘡(Pemphigus Vulgaris, PV)等 5 種[1.2]。

本文將介紹本院新進的生物相似藥品 Rituximab, Biosimilar (Truxima®)。

二、成份

本藥品為濃縮輸注液，外觀呈透明、無色液體，內含 Rituximab 成份 500 mg，每毫升濃縮液含 Rituximab 10 mg，商品名為 Truxima®，中文藥名為妥利希瑪®[1]。

三、治療用途

Truxima®用於非何杰金氏淋巴瘤(NHL)病人，於以下幾種條件時可使用，分別為：(1)復發或對化學療法有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(2)併用 CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(3)併用 CHOP (Rituximab、Cyclophosphamide、Doxorubicin、Vincristine、Prednisolone）或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性的瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，(4)濾泡性淋巴瘤病人對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。

對於慢性淋巴球性白血病(CLL)的病人，Truxima® 與 Fludarabine 及 Cyclophosphamide 併用，可做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病的病人第一線用藥；若與化學療法併用，可做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病人的治療用藥。

用於類風濕性關節炎(RA)病人，主要包含兩種條件，兩者皆需與 Methotrexate 併用，第一種情況是需曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法但效果不彰或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人；另一種情況是經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展[4]。

成人之肉芽腫性血管炎(GPA) 與顯微多發性血管炎(MPA)，以及中度至重度的尋常性天疱瘡(PV)也可使用 Truxima®，這三種適應症皆需併用葡萄糖皮質素(Glucocorticoids)[4.5]。

四、作用機轉

Rituximab 是嫁接(chimeric)的鼠/人類單株抗體，與位於 pre B 及成熟 B 淋巴細胞的抗原 CD20 結合，啟動免疫反應促成 B 細胞的溶解。細胞溶解可能透過補體依賴的細胞毒殺作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗體依賴的細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)及誘導細胞凋亡(apoptosis)。另外，原開發廠之體外研究顯示，Rituximab 可使對有些化學治療劑的細胞毒殺作用產生抗藥性的人類 B 細胞淋巴瘤株變敏感[1.2]。

五、藥物動力學

針對不同的適應症，藥物的吸收與排除時間也有所不同：(1)用於非何杰金氏淋巴瘤，約第三週開始發揮療效，可直至六至九個月，半衰期 6 至 52 天；最高血中濃度從第一次輸注後的平均 243 μg/ml(16-582 μg/ml)，升高到第八次輸注後的 550 μg/ml(171-1177 μg/ml)。(2)用於慢性淋巴球性白血病的半衰期約為 14 至 62 天；在第五次投予 500 mg/m2 劑量後，最高血中濃度平均為 408 μg/ml(97-764 μg/ml)。(3)用於類風濕性關節炎，約第二週開始發揮療效，至少可作用六個月，半衰期 5 至 78 天、平均廓清率(CrCl)0.335 L/day，分佈體積(Vd)則約 3.1 L。(4)用於肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管，兩次輸注之後可開始發揮療效；半衰期 11 至 52 天、平均廓清率(CrCl)為 0.312 L/day，分佈體積(Vd)為 4.50 L。尋常性天疱瘡的半衰期則約 22 天[2]。

六、劑量及用法

肉芽腫性血管炎、顯微多發性血管炎，和低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤起始治療的 Truxima®單一療法，建議劑量皆為 375 mg/平方公尺(m^2)體表面積(BSA)，每週一劑，共四週。

當 Truxima®與 CVP 化學療法併用治療非何杰金氏淋巴瘤時，建議劑量為每個週期 375 mg/ m^2，在靜脈注射 CVP 的葡萄糖皮質素之後，僅需在每一個化療週期的第一天給予，共進行 8 個週期(21 天/週期)。

用於慢性淋巴球性白血病，於第一個治療週期的第 1 天投予 375 mg/ m^2，接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 mg/ m^2，每 28 天為一週期，共需進行 6 個週期，應於 Truxima®輸注之後再施行化學療法。

用於類風濕性關節炎與尋常性天疱瘡，起始劑量為 1g，每 2 週一次，共 2 劑。類風濕性關節炎的維持劑量為 1g，每 2 週一次，打完 2 劑後可改為每 24 週給藥一次，尋常性天疱瘡的維持劑量同樣為每 2 週一次 1g，不過在第 12 個月後才可改為每次 500 mg，每 24 週一次。兩者皆可依臨床評估調整用藥，但不得早於 16 週/次[1,2]。

七、懷孕與授乳

已知免疫球蛋白 IgG 會穿過胎盤屏障。目前尚無足夠且控制良好的孕婦研究資料，不過在懷孕期間接觸過 Rituximab 之母親所生下的嬰兒中，曾有一些發生暫時性 B 細胞耗竭及淋巴球減少症的報告。因此除非可能的效益超過潛在的風險，否則不可對孕婦投予 Truxima®[1]。

對於侵襲性淋巴瘤病人，可以在妊娠中期和晚期給予 Rituximab，但應避免在預計分娩後 3 週內使用。治療期間以及最後一次服用 Rituximab 後 6 個月內不建議母乳哺育[2]。

八、臨床治療地位

Rituximab 和其他用於相同適應症的藥品做比較，在低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤的病人，Rituximab 能作為復發或常規化療難治性的單一治療。對於先前未經治療的病人，也可與第一線化療 CVP 合併使用。當合併使用後，完全或部分緩解的患者，可使用 Rituximab 作為單一藥物維持治療。CHOP 添加 Rituximab (R-CHOP)作為一線治療，可顯著改善 2 年總生存率(OS)和無事件生存率(EFS)。先前未經治療的瀰漫性大 B 細胞、CD 20 陽性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤病人，Rituximab 可與 CHOP 或其他 Anthracycline 的化療藥合併使用。Rituximab 添加治療與單獨 Anthracycline 類藥物治療相比，可顯著改善 3 年 EFS、OS 和無惡化存活期(PFS)。在 ACVBP 中添加 Rituximab 作為一線治療，也可顯著改善 66 歲以下患者的 3 年 EFS 和 PFS[2,3]。

與 Cyclophosphamide(FC)相比，用於慢性淋巴球性白血病，Rituximab 合併 Fludarabine、Cyclophosphamide(FCR) 可顯著改善慢性淋巴球性白血病患者晚期無惡化存活期、總存

活期、總緩解率(ORR)和完全緩解(CR)。

和 Cyclophosphamide/azathioprine 相比，用於肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎，Rituximab 合併類固醇治療，在 6、12 和 18 個月時保持完全緩解的比例較高，且可顯著提高 60 個月時的無復發生存率。

除此之外，在健保規範中，Riuximab 用於類風濕性關節炎與尋常性天疱瘡也有一些給付限制。類風濕性關節炎之成人治療，需經過事前審查，使用 DAS28 評估，且必需曾接受抗腫瘤壞死因子(Etanercept、Adalimumab 或 Golimumab)治療失敗，同時需與 MTX 併用(過敏或無法使用者除外)。尋常性天疱瘡則必須用於治療中度至重度尋常性天疱瘡的成人病人，且與葡萄糖皮質素併用，由 PDAI 指數評估且 Prednisolone 連續治療 6 週仍未能控制疾病者。

九、臨床研究

Rituximab 是能與 CD20 結合的單株抗體，用於多種與免疫失調相關的疾病，Truxima® 生物相似藥也能發揮與原廠藥相似的功效，可作為臨床上的另一種選擇，並降低醫療成本。

Truxima®在臨床開發過程中，對於低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤、風濕性關節炎患者進行了三期隨機對照試驗，使用 TNF inhibitor 效果不佳的 RA 病人，改用此藥與 Methotrexate 併用，對比原藥廠(歐洲的 MabThera®、美洲的 Rituxan®)與 Methotrexate 併用，在 48 週的治療期間內，療效、藥物動力學、免疫原性和安全性皆相似。在 48 週至 72 週的治療，有一項試驗是由原藥廠轉換為 Truxima®，其療效、免疫原性和安全性，相較於另外三組：MabThera®持續使用 72 週、Rituxan®持續使用 72 週、Truxima®持續使用 72 週，沒有顯著差異[6]。

Truxima®用於非何杰金氏淋巴瘤，依據 Rituximab 原開發藥廠的樞紐數據實驗-一項開放性、多中心三期試驗，針對有復發性或難治性、低度或濾泡性 B 細胞 NHL 的患者進行研究，這些患者每週靜脈輸注 375 mg/m^2 Rituximab，共 4 劑。排除腫瘤塊> 10 cm 或週邊血中淋巴球> 5000/μL 的患者，64% (25/39) 得到緩解，ORR 為 48%、CRR 6%，估計疾病發展到惡化時間(Time to progression，TTP) 的中位數為 13 個月。

根據 M39021 藥品試驗數據，用於先前未經治療的低度或濾泡性之 CD20 陽性的 B 細胞 NHL：一項開放性、多中心三期隨機對照試驗，將 322 名先前未經治療的濾泡性 NHL 患者 1:1 隨機分配到兩組，接受最多 8 個為期 3 週的單獨 CVP 化療，與每個週期第 1 天合併使用 Rituximab 375 mg/m^2 (R -CVP)。結果顯示中位數反應時間分別為 14.7 個月、33.6 個月，PFS 分別為 1.4 年、2.4 年[1]。

十、藥物安全性

在原開發藥廠臨床試驗使用 Rituximab 的病人當中，特定嚴重藥物不良反應包含：(1)輸注反應、(2)腫瘤溶解症候群(TLS)、(3)嚴重黏膜皮膚反應、(4)B 型肝炎病毒(HBV)再活化，以及(5)進行性多發性腦白質病。慢性淋巴球性白血病與被套細胞淋巴瘤的病人是特別容易發生輸注反應的病人，通常在第一次輸注 Rituximab 後 30 分鐘至 2 小時內出現，因此在第一次靜脈輸注期間必須嚴密監測，並降低靜脈輸注速率，也應考慮 TLS 預防治療。此外，在開始治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc，並進行 HBV 感染之篩檢。對於有感染過 HBV 的病人應進行 HBV 監測及考慮抗病毒治療。而治療 NHL 和 CLL 病人在出現神經症狀時，應考慮發生多發性腦白質病的可能性。若出現嚴重黏膜皮膚反應、B 型肝炎病毒(HBV)再活化的病人，應立即停止使用 Rituximab[1]。

根據原開發廠的臨床試驗及上市後研究數據，以下是在原開發廠藥品之臨床試驗中接受 Rituximab 單一療法 (N=356) 或以 Rituximab 進行維持治療(N=671)之低惡度或濾泡淋巴瘤病人中的藥物不良反應，包含：搔癢（約 14%）、噁心 (23%)、貧血（約 35%）、淋巴球減少症（48%）、疲倦（26%）、頭痛（19%）、發燒（53%）、發抖（33%），較嚴重

則可能心臟休克、低血壓(10%)、貧血 (3%)、白血球減少症 (4%)、淋巴球減少 (40%)、嗜中性白血球減少症(約 6%)、全血球減少症、血小板減少症(2%)、支氣管痙攣(8%)、肺部毒性(18%)、血管性水腫(11%)、傳染病(19%~37%)。若醫師評估可繼續進行治療者，可搭配使用藥物緩解症狀[1,2]。

風險溝通表方面，Rituximab 因其抑制 B 淋巴細胞表面 CD20 抗原使 B 細胞凋亡，可能增加病人發生 COVID-19 重症風險並延長感染時程，食藥署在 2022 年 5 月已發佈風險溝通表[7]。

十一、院內同類藥比較

相較於院內其他的單株抗體藥物，Rituximab 可用於許多適應症，而機轉相似的 Obinutuzumab (Gazyva®)，是新一代抗 CD20 單株抗體，克服 Rituximab 的抗藥性問題，並可更有效地誘導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)與抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。但在臨床上需要使用的累積劑量較 Rituximab 多、較多不良反應，價格也較昂貴。因此，Obinutuzumab 適用於(1)與 Chlorambucil 併用、先前未曾接受過治療，且具有共併症而不適合接受含 Fludarabine 治療的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病人；(2)先前未曾接受過治療的濾泡性淋巴瘤(FL)患者，可與化療藥物併用作為誘導治療，並續以 Gazyva®單藥維持治療；(3)曾接受含 Rituximab 治療無效或復發的濾泡性淋巴瘤(FL)患者，也可以 Gazyva®併用 Bendamustine 維持治療[8]。

本院已有 Riuximab 成分藥品─Mabthera®，兩者皆為 500 mg/vial，Truxima®作為生物相似藥品，作用機轉、衛福部核可的適應症與用法，皆與 Mabthera®相同。而療效、安全性、品質與參考藥品 Mabthera®皆無臨床上有意義的差異，因此可做為治療的另一種選擇，讓需要自費使用 Rituximab 治療的患者，多一種用藥選擇的機會，減輕病人經濟上的負擔，並享有相同品質、療效及安全的用藥保障[6,9]。

十二、結語

Rituximab 原廠藥物在國內已有多種許可的適應症，生物相似藥品的出現，可能對於已對原 Rituximab 藥物無效的病人發揮療效，亦能作為較經濟的選擇。

十三、參考文獻

1. 廠商資料：Truxima(R), Rituximab inj. Celltrion, 韓國, 2019.
2. Rituximab-abbs. In: Truxima® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com/ (cited: 11/11/2023).
3. Freedman AS. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
4. Merkel PA. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
5. Hertl M. Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/search / (cited: 11/18/2023).
6. Choi D, Lee S, Kim S, & Yoon S. A

Developer's Perspective on Clinical Evidence and Benefits for Rituximab Biosimilar Uptake, with a Focus on CT-P10. Clin Drug Investig 2022; 42: 285-300.

7. TFDA:含 Rituximab 成分藥品安全資訊風險溝通表. Taiwan Food and Drug Administration. Available from URL: https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571. As accessed December 14, 2023.

8. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. Br J Haematol 2018; 1: 29-45.

9. Ogura M, Sancho JM, Cho SG et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Haematol 2018, 5(11): e543-e553.