·综 述·

Loncastuximab tesirine-lpyl 的临床研究进展

汪 璐[1]，任 燕[1]，丁子文[1]，张婧妍[2]，袁宜耘[2]，王俊龙[2*]，倪 娜[1*]
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：Loncastuximab tesirine-lpyl 于 2021 年 4 月 23 日获得 FDA 加速批准上市，是首个获批的 CD19 靶向吡咯并苯二氮杂䓬（pyrrolobenzodiazepine，PBD）二聚体的抗体偶联药物，用于治疗已接受过两种或多种系统疗法的复发性 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者。该文主要综述了 loncastuximab tesirine-lpyl 在 B 细胞来源的恶性肿瘤中的临床研究进展，为复发性 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者三线及以上治疗提供新的用药参考。

关键词：CD19；Loncastuximab tesirine-lpyl；抗体偶联药物；大 B 细胞淋巴瘤
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0200-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.017

Clinical research progress of Loncastuximab tesirine-lpyl

WANG Lu[1], REN Yan[1], DING Ziwen[1], ZHANG Jingyan[2], YUAN Yiyun[2], WANG Junlong[2*], NI Na[1*]
(*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China)

Abstract: Loncastuximab tesirine-lpyl was approved by FDA on April 23, 2021. It is the first approved CD19 antibody coupled drug targeting pyrrolobenzodiazepine（PBD）dimer for the treatment of adult patients with recurrent or refractory large B-cell lymphoma who have received two or more systemic therapies. This paper mainly reviewed the clinical research progress of loncastuximab tesirine-lpyl in B-cell-derived malignant tumors, in order to provide a new reference for the clinical treatment of adult patients with recurrent or refractory large B-cell lymphoma.

Key words: CD19; loncastuximab tesirine-lpyl; ADC; large B-cell lymphoma

Loncastuximab tesirine-lpyl 是由 ADC Therapeutics 公司研发的一种抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC），能将靶向 CD19 的人源化单克隆抗体通过组织蛋白酶可裂解的缬氨酸连接子，随机偶联至吡咯并苯二氮杂䓬（pyrrolobenzodiazepine，PBD）二聚体[1]。2021 年 4 月 23 日，美国 FDA 加速审批通过了其上市，用于治疗已接受过两种或多种系统疗法的复发性 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括非特指型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）、源自低级别淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤[2-3]。Loncastuximab tesirine-lpyl 是首款也是唯一一款获得 FDA 批准的 CD19 靶向 ADC 药物。目前在中国国家药品监督管理局药品审评中心，Loncastuximab tesirine-lpyl 也已经注册登记了一项临床研究，具有良好的市场前景，为复发性 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者带来了更多用药选择，填补了 CD19 靶向 ADC 药物的空白。

人类 CD19 抗原已被临床验证为多种方法的治疗靶点[4-6]，包括裸抗体和双特异性抗体、ADC 和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（chimeric antigen

收稿日期：2021-09-22
作者简介：汪璐，硕士研究生，研究方向：抗肿瘤药物的临床药学研究。
通信作者：王俊龙，硕士，研究方向：药物临床研究。
倪娜，副研究员，研究方向：抗肿瘤药物的临床药学研究。

receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）[7-8]。不同于 CAT-T 会产生高昂治疗费用 [9]，也不同于普通单、双抗药物疗法不能精确作用于肿瘤细胞，ADC 具有更强的靶向性、更小的不良反应和更强的肿瘤杀伤效果。本文主要综述了新型 CD19 靶向 ADC—Loncastuximab tesirine-lpyl 在 B 细胞来源的恶性肿瘤中的临床研究进展。

1 Loncastuximab tesirine-lpyl 作用机制

人类 CD19 抗原是免疫球蛋白超家族中的一种 95-kd 跨膜糖蛋白，参与 B 细胞增殖、分化、激活和抗体产生过程，还能促进 B 细胞抗原受体（B-cell receptor，BCR）信号转导，在 B 细胞恶性肿瘤中普遍表达，被认为是 B 细胞最可靠的表面生物标志物 [10-11]，且 CD19 与补体受体 CD21、四跨膜蛋白 CD81 一起，是成熟 B 细胞表面上多分子复合物的主要信号传导分子 [12-13]，在维持体液、抗原诱导反应和耐受诱导之间的平衡中起着关键作用 [14]，这些特性使得 CD19 成为治疗 B 细胞恶性肿瘤的理想靶点之一 [15]。

Loncastuximab tesirine-lpyl 是由 PBD 二聚体作为高效的 DNA 小沟链间交联剂构成的新型 CD19 靶向 ADC，它能被表达 CD19 的 B 细胞胞吞并运输到溶酶体内，释放 PBD 二聚体，导致持续 36 h 的 DNA 交联，阻断 DNA 链间分离，从而破坏 DNA 的必要代谢过程，杀灭肿瘤细胞，显示出高度靶向的细胞毒性和抗肿瘤活性 [16-17]。PBD 二聚体不同于传统的 DNA 交联剂（如氮芥和铂类药物）[18]，因为它们中间交联不会扭曲 DNA 结构，保护它们免受 DNA 修复机制的影响，并保持生物活性，具有最大限度地提高疗效同时最小化全身毒性的潜力 [19]，并可避免累积性周围神经病变 [20]。PBD 二聚体在 ADC 药物领域引入了一种新的药物作用机制 [21-24]，利用了与微管蛋白抑制剂类别完全不同的细胞靶标，以及不同的 DNA 损伤模式。此外，传统的偶联物如他汀类药物、美登木素和刺孢霉素结构复杂，而 PBD 二聚体可以通过简便且可扩展的合成路线进行制备，在药物生产方面具有极大优势 [25]。

2 Loncastuximab tesirine-lpyl 的药代动力学研究

Loncastuximab tesirine-lpyl 的药代动力学研究结果显示，其给药剂量范围为 15 ～ 200 μg/kg（以三周为一周期给药），血药浓度随给药剂量增加而增加，且当给药剂量达到 150 μg/kg 剂量后，给药第一周期的 PBD 结合抗体平均药峰浓度（peak concentration，C_{max}）为 2 995 μg/L，而第二周期上升至 3 155 μg/L，另药 - 时曲线下面积（area under the curve，AUC）也从 15 245 μg·day·L^{-1} 上升到 22 823 μg·day·L^{-1}，清除率从 0.8 L/d 下降到 0.5 L/d。PBD 结合抗体在第一周期的平均半衰期为 7.2 d，在第二周期的平均半衰期为 12.5 d[26]。表明与第一周期相比，多周期治疗可能会在患者体内产生蓄积，在之后的临床研究中应着重考虑药物的蓄积问题。

3 Loncastuximab tesirine-lpyl 的临床研究

一项在 12 个国际多研究中心对治疗复发性 / 难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）患者开展的开放、单臂、I 期研究分为 Ia 期和 Ib 期，Ia 期研究的主要目的是探究 loncastuximab tesirine-lpyl 的安全性和耐受性，以确定最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）和 Ib 期研究的推荐剂量；次要目标是评估临床活性［包括总体反应率（overall response rate，ORR）、反应持续时间（duration of response，DOR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）］。Ia 期剂量递增研究采用经典的“3 ＋ 3”实验设计，共纳入 88 例患者（DLBCL 患者 63 例，占比 71.6%），这些受试者的美国东部肿瘤协作组（eastern cooperative oncology group，ECOG）评分≤ 2 分，分别进入了 4 个剂量组（反应终点数据）：≤ 90 μg/kg，120 μg/kg，150 μg/kg，200 μg/kg，以三周为一个周期进行给药，其中 86 例受试者接受了肿瘤评估，实验结果如表 1 所示。总的 DOR 为 5.5 个月，中位 PFS 和 OS 分别为 4.8 个月和 11.6 个月，中位有效时间为 6.1 周（4.4 ～ 24.0 周），证明了 loncastuximab tesirine-lpyl 在 NHL 患者中较高的单药抗肿瘤活性和可接受的安全性。同时实验结果也显示，给药剂量为 200 μg/kg 时，受试者

会产生明显的蓄积毒性，故推荐将 150 mg/kg 剂量作为Ⅱ期研究的初始剂量[26]。

表 1 Loncastuximab tesirine-lpyl 治疗复发性 / 难治性 B 细胞 NHL I 期临床研究

Table 1 Loncastuximab tesirine-lpyl in the treatment of relapsed/refractory B cell NHL phase I clinical trial

反应终点数据	剂量/μg·kg^{-1}			
	90（n=17）	120（n=16）	150（n=19）	200（n=34）
CR[1)]/例	3	6	7	15
PR[2)]/例	2	3	5	2
疾病稳定/例	4	4	1	2
疾病进展/个月	8	3	6	12
总体反应率/%	29.41	56.25	63.16	50.00

注：[1)] 完全缓解；[2)] 部分缓解

Note: [1)]complete response; [2)]partial response

根据 I 期的研究结果，在美国、英国、意大利和瑞士等地的 28 家医院开展了一项对复发性 / 难治性 DLBCL 患者的开放、单臂、Ⅱ期研究，研究共纳入了 145 例 ECOG 评分为 0 至 1 分，年满 18 岁的患者，其中男性占比 59%，90% 患者是高加索人。在每周期的 D1 静脉注射 150 μg/kg 的 loncastuximab tesirine-lpyl，以三周为一个周期，进行两个周期的治疗。达到 CR 或 PR 的为 70 例（ORR 48.3%），其中 CR 为 35 例、PR 为 35 例。中位缓解期为 10.3 个月，CR 期为 13.4 个月，PR 期为 5.7 个月，中位 PFS 为 4.9 个月，中位 OS 为 9.9 个月，中位无复发生存期为 13.4 个月[27]。该项研究结果证明了 loncastuximab tesirine-lpyl 对复发性 / 难治性 DLBCL 患者的良好疗效。2021 年 4 月 23 日，正是依据此次研究结果，ADC Therapeutics 公司的 loncastuximab tesirine-lpyl 获得了美国 FDA 加速批准上市。

Depaus 等在美国开展了一项评估 loncastuximab tesirine-lpyl 联合依鲁替尼（ibrutinib）治疗复发性 / 难治性 DLBCL 或套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）患者的 I 期临床研究，截至 2021 年 3 月 1 日，共纳入了 30 例 DLBCL 患者，其中 24 例为非生发中心 B 细胞淋巴瘤（non germinal center B-cell-like lymphoma，Non-GCB）DLBCL 患者，6 例为生发中心 B 细胞淋巴瘤（germinal center B-cell-like lymphoma，GCB）DLBCL 患者和 7 例 MCL 患者。在 Ia 期剂量递增研究结束后，确定了 MTD 剂量每三周给药一次 loncastuximab tesirine-lpyl 60 μg/kg，持续两个周期，口服依鲁替尼 560 mg/d，研究结果显示，所有患者的 ORR 为 62.2%（在 Non-GCB DLBCL 患者中，ORR 为 66.7%；在 GCB DLBCL 患者中，ORR 仅为 16.7%；在 MCL 患者中，ORR 为 85.7%。在患者中最常见的、≥ 3 级治疗后出现的不良事件为贫血（10.8%）、中性粒细胞减少（10.8%）、血小板减少（5.4%）和疲劳（5.4%），均在不良反应可接受范围内[28]，有力地证明了 loncastuximab tesirine-lpyl 联合依鲁替尼对 Non-GCB DLBCL 和 MCL 患者具有良好的抗肿瘤活性和可控制的毒性。

一项开放、单臂、I 期临床研究纳入了 35 例成人复发性 / 难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）患者，来评估 loncastuximab tesirine-lpyl 在这些患者中的安全性、耐受性、药代动力学、免疫原性和初步临床疗效。大多数患者（30/35）接受了 15 ～ 150 μg/kg 剂量的 loncastuximab tesirine-lpyl 每三周给药一次的治疗；5 例患者接受了 50 μg/kg 的 loncastuximab tesirine-lpyl 每周给药一次的治疗。在 30、120 和 150 μg/kg 的每三周给药一次的剂量方案中各有 1 例患者获得 CR，虽然在复发性 / 难治性 B-ALL 患者中使用 loncastuximab tesirine-lpyl 观察到的反应显示出初步疗效，但总体疗效不如 DLBCL（CR 率，40.2%），且低于 FDA 已批准用于复发性 / 难治性 B-ALL 患者的其他新药的反应率，如博纳吐单抗（blinatumomab）（CR 率，44%），奥英妥珠单抗（inotuzumab ozogamicin）（CR 率，44%）[29]。且在前期进行的临床研究结果显示，loncastuximab tesirine-lpyl 对 DLBCL 患者疗效更好，因此申办方决定将该药物在治疗复发性 / 难治性 B-ALL 患者这一适应证的研究在剂量递增阶段终止。

在临床治疗中，淋巴瘤患者标准免疫化疗药

物为利妥昔单抗（rituximab），为了评估利妥昔单抗联合吉西他滨、奥沙利铂（R-GEMOX）方案与 loncastuximab tesirine-lpyl 联合利妥昔单抗（Lonca-R）方案的疗效差距，将在国际多个中心开展Ⅲ期、开放、双臂临床研究，研究将分为两个部分，Ⅲ a 部分将 20 例复发性 / 难治性 DLBCL 患者的 Lonca-R 联用治疗的安全性数据与 loncastuximab tesirine-lpyl 作为单药疗法的安全性数据进行比较，若未观察到单药疗法毒性显著增加，则继续开展Ⅲ b 部分研究，计划纳入 330 例患者，将会以 1 ∶ 1 随机分配接受 R-GEMOX 或 Lonca-R 给药方案，每三周为一个周期，在每周期的 D1 静脉给药，使用 PFS 的主要终点来评估 R-GEMOX 与 Lonca-R 的疗效 [30]。该项研究仍在招募患者中，期待获得不错的研究结果。

4 Loncastuximab tesirine-lpyl 的不良反应

有研究表明，loncastuximab tesirine-lpyl 会对雄性动物的生殖功能造成损伤，因其在靶细胞中形成的细胞毒性 DNA 交联将持续 36 h 以上并不可修复，而且 PBD 二聚体是一种基因毒性化合物，可能会对妊娠女性的胚胎造成损害，故上述临床研究均未纳入妊娠女性患者。提示在 loncastuximab tesirine-lpyl 末次给药后，建议使用 6 ～ 9 个月有效避孕措施 [1-2]。

在上述国际多研究中心对（R/R）B 细胞 NHL 患者开展的开放、单臂、Ia 期临床研究的结果显示：88 例患者中有 87 例（98.9%）至少发生过一次不良事件，其中不良事件等级≥ 3 级的患者有 65 例（73.9%），最常见的不良事件包括血液系统异常（血小板减少、中性粒细胞减少和贫血）、疲劳、水肿、肝功能异常（γ- 谷氨酰转移酶水平升高）、恶心、皮疹和呼吸困难。Loncastuximab tesirine-lpyl 的不良反应是周围性水肿、心包或胸腔积液等，这些不良反应通常发生在给药几个周期后，造成这种不良反应的机制尚不清楚，可能与血管损伤有关 [26]。这些证据提示后期临床研究中可将地塞米松作为给药前用药，并结合使用螺内酯进行治疗。此外，loncastuximab tesirine-lpyl 的不良反应中亦可见疲劳和皮疹，且皮疹在阳光曝晒地区最为明显，暗示患者在服药后应适当减少阳光直射，以控制该不良反应的发生。

5 结语

综上所述，loncastuximab tesirine-lpyl 在复发性 / 难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者中具有较高的单药抗肿瘤活性和可接受的安全性，目前适应证为 MCL、ALL 和滤泡性淋巴瘤的临床研究仍在进行。Loncastuximab tesirine-lpyl 的获批上市，填补了 CD19 靶向 ADC 药物的空白，为 CD19 靶点创新药的研发提供了一种新的研究思路，同时为经 CAR-T 细胞疗法后预后较差、病情进展迅速的肿瘤患者带来了新的希望，期待该药造福更多的肿瘤患者。

参考文献：

[1] Zammarchi F , Corbett S , Adams L , *et al*. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies[J]. Blood, 2018, 131(10): 1094-1105

[2] Lee A. Loncastuximab tesirine: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1229-1233.

[3] Hartley JA. The development of pyrrolobenzodiazepines as antitumour agents[J]. Expert Opin Investig Drugs. 2011, 20(6): 733-744.

[4] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, *et al*. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1250-1260.

[5] Marcus R, Davies A, Ando K, *et al*. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1331-1344.

[6] Thielen FW, Büyükkaramikli NC, Riemsma R, *et al*. Obinutuzumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of patients with advanced follicular lymphoma: an evidence review group evaluation of the NICE single technology appraisal[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(8): 975-984.

[7] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, *et al*. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. Lancet, 2015, 385(9967): 517-528.

[8] Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(5): 999-1006.

[9] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, *et al*. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 836-847.

[10] Haas KM, Tedder TF. Role of the CD19 and CD21/35 receptor complex in innate immunity, host defense and autoimmunity[J]. Adv Exp Med Biol, 2005, 560: 125-139.

[11] Tedder TF. CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(10): 572-577.

[12] Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy[J]. Leuk Lymphoma, 1995, 18(5-6): 385-397.

[13] Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy[J]. MAbs, 2012, 4(5): 571-577.

[14] Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy[J]. Exp Hematol Oncol, 2012, 1(1): 36.

[15] Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, *et al*. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(26): 4010-4016.

[16] Tiberghien AC, Levy JN, Masterson LA, *et al*. Design and synthesis of tesirine, a clinical antibody-drug conjugate pyrrolobenzodiazepine dimer payload[J]. ACS Med Chem Lett, 2016, 7(11): 983-987.

[17] Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates: an emerging class of cancer treatment[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 362-367.

[18] Gerber HP, Kung-Sutherland M, Stone I, *et al*. Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and -resistant lymphomas[J]. Blood, 2009, 113(18): 4352-4361.

[19] Gerber HP, Senter PD, Grewal IS. Antibody drug-conjugates targeting the tumor vasculature: current and future developments[J]. Mabs, 2009, 1(3): 247-253.

[20] Nademanee A, Sureda A, Stiff P, *et al*. Safety analysis of brentuximab vedotin from the phase III AETHERA trial in hodgkin lymphoma in the post-transplant consolidation setting[J].Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(11): 2354-2359.

[21] Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, *et al*. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open label, phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 42-51.

[22] Puzanov I, Lee W, Chen AP, *et al*. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of SJG-136, a novel DNA sequence selective minor groove cross-linking agent, in advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11): 3794-3802.

[23] Phillips T, Barr PM, Park SI, *et al*. A phase 1 trial of SGN-CD70A in patients with CD70-positive diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. Invest New Drugs, 2018, 37(2): 297-306.

[24] Stein EM, Walter RB, Erba HP, *et al*. A phase 1 trial of vadastuximab talirine as monotherapy in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2018, 131(4): 387-396.

[25] Tiberghien AC, Howard PW, Goundry WRF, *et al*. An alternative focus for route design for the synthesis of antibody-drug conjugate payloads[J]. J Org Chem, 2019, 84(8): 4830-4836.

[26] Kahl BS, Hamadani M, Radford J, *et al*. A phase I study of adct-402(loncastuximab tesirine), a novel pyrrolobenzodiazepine-based antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(23): 6986-6994.

[27] Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, *et al*. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 790-800.

[28] Depaus J, Wagner-Johnston N, Zinzani PL, *et al*. Clinical activity of loncastuximab tesirine plus ibrutinib in non-hodgkin lymphoma: updated lotis 3 phase 1 results[J]. Hematol Oncol, 2021, 39(s2): 325-327.

[29] Jain N, Stock W, Zeidan A, *et al*. Loncastuximab tesirine, an anti-CD19 antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Adv, 2020, 4(3): 449-457.

[30] Carlo-Stella C, Linhares Y, Gandhi MD, *et al*. Phase 3 randomized study of loncastuximab tesirine plus rituximab versus immunochemotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): LOTIS-5[J]. Hematol Oncol, 2021, 39(s2): 7574.

(编辑：史琦琪)