

治疗大B细胞淋巴瘤首个靶向CD-19抗体偶联药物——Loncastuximab Tesirine-lpyl

刘悦,张海英*

北京大学人民医院 药剂科,北京 100044

【摘要】 Loncastuximab Tesirine-lpyl(商品名 Zynlonta)是靶向CD-19的抗体偶联药物。2021年4月23日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准抗体偶联药物 Loncastuximab Tesirine-lpyl 用于治疗复发/难治性大B细胞淋巴瘤,并正在开发用于治疗非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病。本文从药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量等方面对 Loncastuximab Tesirine-lpyl 进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

【关键词】 Loncastuximab Tesirine-lpyl; 抗体偶联药物; 大B细胞淋巴瘤

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0010-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.003

The first anti-CD19 antibody-drug conjugate for the treatment of large B cell lymphoma—Loncastuximab Tesirine-lpyl

LIU Yue, ZHANG Hai-ying*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

随着对肿瘤生物学不断地深入理解,抗肿瘤药物的研发也朝着更精准的靶向治疗方向发展。抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)因其将抗体选择性与药物细胞毒性合二为一的特点,成为快速发展的一种药物类型^[1]。ADC结构特殊,由靶向特异性抗原的单克隆抗体药物和小分子具有细胞毒的药物通过连接子偶联而成,除了具有传统小分子化疗的强大杀伤效应,还具有抗体药物的肿瘤靶向性。ADC的结构一般含有人源化/人单克隆抗体,可裂解/不可裂解化学连接子和一个小分子细胞毒药物负载。抗体和细胞毒药物通过连接子偶联。每个部分的特性都与ADC分子的稳定性、细胞毒性、药物代谢动力学和抗肿瘤活性紧密相关^[1]。

Loncastuximab Tesirine-lpyl(商品名 Zynlonta)为粉针剂,10 mg/瓶,是由瑞士ADC Therapeutic公司研发用于治疗大B细胞淋巴瘤的ADC。2021年4

月23日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)首次批准 Loncastuximab Tesirine-lpyl 用于治疗既往接受过2种或以上系统治疗的复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma, R/R DLBCL),包括非特指型弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma not otherwise specified, DLBCL-NOS)、起源于低级别淋巴瘤DLBCL、高级别B细胞淋巴瘤。本文从药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量等方面对 Loncastuximab Tesirine-lpyl 进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

1 药理作用及作用机制

ADC一般是通过与目标细胞表面抗原受体相结合形成一个复合物,通过胞吞进入细胞内,复合物被

*通信作者:张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

运输到溶酶体内处理,细胞毒药物被释放到细胞内与目标物结合,诱导细胞死亡。

CD19仅表达于B细胞表面,因此成为治疗B细胞恶性肿瘤的热门靶点^[2-3]。Loncastuximab Tesirine-Ipyl是靶向CD19的ADC,是由人源化抗CD-19抗体与一种吡咯并苯二氮草二聚体细胞毒烷化剂(SG3199)通过蛋白酶可裂解的缬氨酸-丙氨酸接头偶联而成。连接到接头上的SG3199被命名为SG3249,也称为Tesirine。Loncastuximab Tesirine-Ipyl的相对分子质量约为 151×10^3 ,平均2.3个SG3249分子连接到每个抗体分子上,抗体分子来源于哺乳动物(中国仓鼠卵巢)细胞,小分子成分通过化学合成产生^[2],其化学结构式见图1。

Loncastuximab Tesirine-Ipyl与B细胞表面上的CD19结合后,Loncastuximab Tesirine-Ipyl被内化,然后通过蛋白水解裂解释放SG3199。释放的SG3199与DNA小沟结合,并形成高度细胞毒性的DNA链间交联,从而破坏复制等必要的DNA代谢过程,进而诱导细胞死亡^[4]。

在体外实验中,Loncastuximab Tesirine-Ipyl在不同细胞系中均表现出 IC_{50} 与细胞表面CD19密度的相关性($P < 0.05$),CD19密度越高,Loncastuximab Tesirine-Ipyl表现出的细胞毒性越强,而这一趋势在分离出的SG3199的体外实验中并不存在,SG3199对所有细胞均表现出有效的细胞毒性。动物实验中,Loncastuximab Tesirine-Ipyl延长了2种表达CD19的Burkitt淋巴瘤模型小鼠生存期,并在高剂量组表现出更强的作用^[4]。

2 药物代谢动力学

Loncastuximab Tesirine-Ipyl推荐用法是每3周

为1个给药周期,在每个周期的第1天静脉滴注给药1次。前2个周期中,给药剂量为0.150 mg/kg,第3个周期开始,每个周期给药剂量为0.075 mg/kg。在第2次给药后,Loncastuximab Tesirine-Ipyl的 C_{max} 和 AUC_t 分别为2911 ng/mL和21 665 ng·d·mL⁻¹。按推荐方案给药,在第1次给药210 d后达到稳态,稳态 C_{max} 为1776 ng/mL, AUC_t 为16 882 ng·d·mL⁻¹。平均分布容积为7.11 L,单次给药后平均清除率为0.499 L/d,达稳态时清除率为0.275 L/d。稳态下的平均半衰期为20.8 d^[3]。Loncastuximab Tesirine-Ipyl的单克隆抗体部分通过分解代谢途径代谢成小肽。小分子细胞毒药物SG3199在体外由CYP3A4/5代谢。尚未在人类中研究SG3199的主要排泄途径,预计SG3199通过肾脏排泄的量微乎其微^[3]。

3 临床疗效评价

LOTIS-1为Loncastuximab Tesirine-Ipyl治疗复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤(relapsed/refractory diffuse B cell non-Hodgkin's lymphoma, R/R B-NHL)的开放标签I期试验[NCT02669017]^[5],在3个国家的11个中心开展(2016年3月至2018年5月)。第一部分试验主要目标是评估Loncastuximab Tesirine-Ipyl在R/R B-NHL患者中的安全性和耐受性,并确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)和推荐剂量;第二部分的主要目标是评估推荐剂量下Loncastuximab Tesirine-Ipyl的安全性和耐受性,并评估其临床活性、药物代谢动力学和免疫原性。试验纳入对既定治疗不耐受、既定治疗失败或没有其他治疗选项的组织学诊断为R/R B-NHL的成人患者。排除了目前有其他治疗选择的患者、活动性移植宿主病患者、骨髓异常增生或髓系白血病患者、活动性自

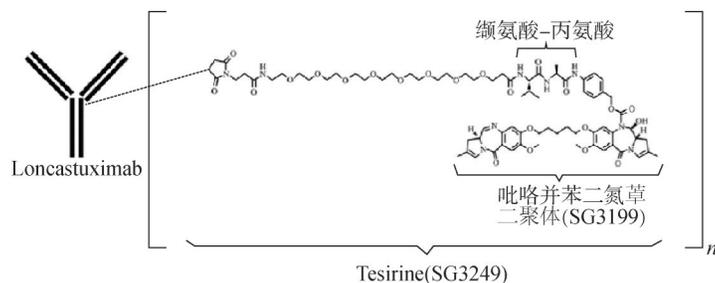


图1 Loncastuximab Tesirine-Ipyl的化学结构式

身免疫疾病患者等人群。LOTIS-1 试验最终纳入 183 例患者,其中 DLBCL 139 例(76%),套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)15 例(8.2%),滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)14 例(7.7%),其他组织学类型的 B-NHL 15 例(8.2%)。患者每 3 周 1 次(每个 21 d 周期的第 1 天)接受静脉输注 Loncastuximab Tesirine-Ipyl 60 min 以上。在第一部分试验中,88 例患者每 3 周接受 15~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 Loncastuximab Tesirine-Ipyl。第二部分试验中,根据部分 1 中安全性、有效性和药物代谢动力学数据,有 26 例患者接受每 3 周 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 Loncastuximab Tesirine-Ipyl,69 例患者接受每 3 周 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 Loncastuximab Tesirine-Ipyl,其中 4 例患者在第 2 个周期降低了给药剂量。患者接受 Loncastuximab Tesirine-Ipyl 治疗直到疾病进展或出现不可耐受毒性反应。根据 LOTIS-1 试验的安全性评估结果,试验条件下的给药剂量和方式未达到最大耐受剂量,试验的主要终点是安全的。试验的抗肿瘤活性评估结果显示,在可评估的 B-NHL 患者中,总缓解率为 45.6%,包括 26.7% 的完全缓解患者和 18.9% 的部分缓解患者。

Loncastuximab Tesirine-Ipyl 在 2018 年 8 月开始进行开放标签单臂疗法临床 II 期试验 LOTIS-2 [NCT03589469]^[6],纳入的患者人群为 R/R DLBCL 患者。LOTIS-2 试验在 4 个国家的 28 个中心开展。患者纳入标准为既往至少经过 2 次系统治疗后的 R/R DLBCL 成年患者。这些患者肝转氨酶,包括 γ -谷氨酰转氨酶(γ glutamyl transferase, GGT)不高于正常上限的 2.5 倍,总胆红素不高于正常上限的 1.5 倍,肌酐清除率不小于 60 mL/min。排除标准为具有大肿块和活跃中枢神经系统淋巴瘤的患者^[5]。本研究共纳入 145 例患者,中位年龄为 66 岁(范围 23~94 岁),男性 59%,94% 的患者 ECOG(用于评价一般健康状况和对治疗耐受能力的指标,0~5 分,0 分表示活动能力完全正常)表现状态为 0~1 分。诊断为 DLBCL-NOS 的患者比例为 88%(包括 20% 由低度淋巴瘤引起的 DLBCL),高级别 B 细胞淋巴瘤比例为 8%。145 例患者均接受 Loncastuximab Tesirine-Ipyl 0.15 mg/kg,每 3 周静脉滴注给药 1 次(每个 21 d 给药周期的第 1 天)。给药 2 次后,剂量调整为每 3 周静脉滴注 0.075 mg/kg。每次静脉滴注时间不低于 30 min。接受治

疗时间为 1 年,或直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。试验的主要抗肿瘤活性终点指标是总缓解率;次要抗肿瘤活性终点指标是缓解持续时间、完全缓解率、无复发生存期、无进展生存期和总生存期。在试验纳入的 145 例患者中,70 例患者达到完全缓解或部分缓解,总缓解率为 48.3%,完全缓解率 24.1%,部分缓解率 24.1%。中位缓解持续时间为 10.3 个月(完全缓解 13.4 个月,部分缓解 5.7 个月);中位无进展生存期为 4.9 个月;中位总生存期为 9.9 个月;中位无复发生存期为 13.4 个月。试验结果提示了 Loncastuximab Tesirine-Ipyl 显著的单药抗肿瘤活性和良好的耐受性,FDA 批准 Loncastuximab Tesirine-Ipyl 上市正是基于此项临床试验的数据。

4 安全性评价

来自 LOTIS-1 和 LOTIS-2 试验的汇总数据显示, Loncastuximab Tesirine-Ipyl 最常见(>20%)的不良反应包括血小板减少、GGT 升高、中性粒细胞减少、贫血、高血糖、转氨酶升高、疲劳、低白蛋白血症、皮疹、水肿、恶心和肌肉骨骼疼痛^[3]。

根据 LOTIS-1 试验的安全性数据,183 例患者中有 98.9% 的患者至少发生过 1 次治疗期间不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)。血液学 TEAE 最为常见,包括血小板减少、中性粒细胞减少和贫血。最常见的非血液学 TEAE 依次是疲劳(42.6%)、恶心(32.2%)、外周水肿(31.7%)和 GGT 升高(31.1%)。98 例(57.4%)患者报告了皮肤或指甲相关毒性,包括皮疹(24.6%)、红斑(11.5%)、瘙痒(10.9%)和斑丘疹(10.4%),皮疹最常见于暴露在阳光下的区域,一般为轻度至中度且可逆。141 例患者(77%)报告了 3 级及以上的 TEAE,最常见的是血液学或肝脏检查异常和低钾血症^[5]。

在 LOTIS-2 试验中,145 例患者有 143 例(99%)报告了至少 1 次 TEAE。最常见的 3 级及以上的 TEAE 是中性粒细胞减少(26%)、血小板减少(18%)和 GGT 升高(17%)。有 57 例(39%)患者报告了至少 1 次的严重 TEAE,评定其中 22 例与给药相关。最常见的 TEAE 是发热性中性粒细胞减少(3%)、贫血(1%)、胸腔积液(1%)、非心脏性胸痛(1%)和心包积液(1%)。

49%的患者因不良反应而出现给药中断,其中≥5%的患者是因GGT升高、中性粒细胞减少、血小板减少和水肿而中断治疗。8%的患者因不良反应而减少用药剂量,其中包括≥4%的患者是因GGT升高而需要减量。19%的患者因不良反应需要永久终止给药,其中≥2%的患者是因GGT升高、水肿和积液而终止治疗^[6]。

Loncastuximab Tesirine-Ipyl没有在孕妇中使用的临床数据,也未进行生殖毒性的动物实验,但Loncastuximab Tesirine-Ipyl的细胞毒成分SG3199可交联DNA,具有遗传毒性并影响活跃分裂的细胞,表明它可能会有胚胎毒性和致畸性。在动物实验中,Loncastuximab Tesirine-Ipyl会损伤男性生殖功能,且在后续12周停药期内损伤不可逆,故建议育龄男女在用药期间及最后1次用药后6~9个月内避孕^[3]。

5 用法与用量

注射用Loncastuximab Tesirine-Ipyl为冻干粉针,规格为10 mg/瓶,需用2.2 mL注射用无菌水重新配制后,最终浓度为5 mg/mL,pH值约为6.0,进行静脉滴注^[3]。

Loncastuximab Tesirine-Ipyl的推荐剂量为0.15 mg/kg,每3周静脉滴注1次,连续用2次,之后给药剂量为0.075 mg/kg,每3周静脉滴注1次。每次静脉滴注时间需要在30 min以上^[3]。

给药前给予地塞米松可降低给药期间水肿或胸腔积液的发生率^[5]。在无禁忌情况下,推荐从给予Loncastuximab Tesirine-Ipyl前1天开始,先给予地塞米松4 mg,口服或静脉注射均可,每日2次,连续3 d。如未在给药前1天使用地塞米松,至少应在当日给药前2 min给予地塞米松^[3]。

如果因Loncastuximab Tesirine-Ipyl相关毒性而延迟给药超过3周,后续将Loncastuximab Tesirine-Ipyl的给药剂量减少50%。剂量减少后如果毒性不良反应再次发生,需考虑停药^[3]。

6 药物相互作用

目前并无证据显示Loncastuximab Tesirine-Ipyl与其他药物或化合物有明确相互作用。根据体外试验的结果,对于细胞色素P450(CYP)酶系,临床使用

浓度时,Loncastuximab Tesirine-Ipyl分子中的细胞毒烷化剂SG3199在未结合状态下不抑制CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1或CYP3A4/5。对于转运蛋白系统,SG3199是P-糖蛋白(P-gp)的底物,但不是乳腺癌抗性蛋白(BCRP)、有机阴离子转运多肽(OATP)1B1或有机阳离子转运蛋白(OCT)1的底物。临床使用浓度下,未结合的SG3199不抑制P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有机阴离子转运蛋白(OAT)1、OAT3、OCT2、OCT1、多抗菌挤出蛋白(MATE)1、MATE2-K或胆盐输出泵(BSEP)^[3]。

7 药物研究最新进展

2021年4月23日,Loncastuximab Tesirine-Ipyl在美国首次获批治疗既往接受过2种及以上治疗方案后的R/R DLBCL成年患者。

Loncastuximab Tesirine-Ipyl治疗R/R DLBCL的II期临床试验LOTIS-2[NCT03589469]仍在进行中(已停止招募),该试验于2018年8月开始,目前试验数据更新至2021年7月,预计2023年1月结束^[7]。

此外,目前还有3项正在招募中Loncastuximab Tesirine-Ipyl治疗淋巴瘤的临床试验。LOTIS-3是评价Loncastuximab Tesirine-Ipyl联合伊布替尼治疗DLBCL或MCL的I/II期临床试验,试验于2018年12月开始,预计2023年4月结束^[8]。LOTIS-5[NCT04384484]是Loncastuximab Tesirine-Ipyl治疗R/R DLBCL的III期临床试验,主要评价Loncastuximab Tesirine-Ipyl联合利妥昔单抗比标准化疗方案治疗R/R DLBCL,试验开始于2020年9月,预计2028年6月结束^[9]。LOTIS-6[NCT04699461]是评价Loncastuximab Tesirine-Ipyl对比Idealisib治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤(R/R follicular lymphoma, R/R FL)的II期临床试验,预计2021年9月开始,2024年10月结束^[10]。

另外,Loncastuximab Tesirine-Ipyl还有3项未展开招募的临床试验已宣布将于2021年开始。临床试验[NCT04998669]是评价Loncastuximab Tesirine-Ipyl联合利妥昔单抗治疗R/R FL的II期临床试验,预计2021年9月开始,2027年4月结束^[11]。LOTIS-7[NCT04970901]是Loncastuximab Tesirine-Ipyl联

合其他4种抗癌药物治疗R/R B-NHL的安全性和抗癌活性研究I期临床试验,预计2021年9月开始,2026年2月结束^[12]。LOTIS-8[NCT04974996]是评价Loncastuximab Tesirine-Ipyl联合R-CHOP化疗方案用于一线治疗DLBCL的I期临床试验,预计2021年9月开始,2027年5月结束^[13]。

综上所述,Loncastuximab Tesirine-Ipyl是第一个靶向CD-19的ADC,具有显著的单药抗肿瘤活性和较好的安全性,给药方便,适用于多线治疗失败的R/R DLBCL患者,包括不适合HCT或CAR-T细胞治疗的患者。FDA对Loncastuximab Tesirine-Ipyl的批准不仅对于淋巴瘤患者是令人振奋的进步,对于ADC的发展同样是一个突破。目前,已有多项已经开展或即将开展的临床试验,用以研究Loncastuximab Tesirine-Ipyl单药或联合其他药物治疗各种类型淋巴瘤,相信随着试验的开展及数据的公布,Loncastuximab Tesirine-Ipyl会给更多的淋巴瘤患者的治疗带来新的选择。

【参考文献】

[1] Jabbour E, Paul S, Kantarjian H. The clinical development of antibody-drug conjugates—lessons from leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(7):418-433.
[2] Therapeutics S AADC. ZYNLONTA™ (loncastuximab tesirine-*lpyl*) [EB/OL]. [2021-08-17]. <https://adctherapeutics.com/>.
[3] Lee A. Loncastuximab tesirine: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(10):1229-1233.

[4] 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.
[5] Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(19):2634-2645.
[6] Caimi P F, Ai W, Alderuccio J P, 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.
[7] ClinicalTrials.gov.NCT03589469 [EB/OL]. (2021-07-29) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.
[8] Janakiram M, Depaus J, Wagner-Johnston N, et al. ABCL-339: clinical activity of loncastuximab tesirine (Lonca) plus ibrutinib in non-Hodgkin Lymphoma: updated LOTIS-3 phase 1 results [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 21(Suppl):S392.
[9] ClinicalTrials.gov.NCT04384484 [EB/OL]. (2021-05-21) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.
[10] ClinicalTrials.gov.NCT04699461 [EB/OL]. (2021-01-07) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.
[11] ClinicalTrials.gov.NCT04998669 [EB/OL]. (2021-08-10) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.
[12] ClinicalTrials.gov.NCT04970901 [EB/OL]. (2021-07-21) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.
[13] ClinicalTrials.gov.NCT04974996 [EB/OL]. (2021-07-23) [2021-08-17]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=loncastuximab+tesirine&cntry=&state=&city=&dist=>.

收稿日期:2021-09-10 本文编辑:郭美晨