

Anti-CD19 抗體療法的發展歷史¹

- CD19 抗原於 1983 年被發現，在幾乎所有不同成熟階段的 B 細胞上均有表現，但表現量不如 CD20 多。早期 anti-CD19 抗體的開發效果有限，因此科學家開始尋求效力更強的療法。
- 2014 年，首個針對 CD19 與 CD3 的雙特異性抗體 (bispecific antibody) blinatumomab 被 FDA 核准，用於復發或難治性的 B-ALL。這也是歷史上首個 bispecific T cell engager (BiTE)。透過雙特異性抗體連結癌細胞與免疫細胞，可達到更強的治療效果。
- 2017 年，首個針對 CD19 的 CAR-T 療法 tisagenlecleucel 被 FDA 核准，用於復發或難治性的 B-ALL。
- 2020 年，首個針對 CD19 的單株抗體 tafasitamab 才被 FDA 核准上市，用於復發或難治性的 DLBCL 治療。此單株抗體的 Fc 區域經過特別改造，以增加對 Fc 受體的親和力；另一方面，其 Fab 區域對 CD19 的親和力也相當強，能大幅提升抗體依賴性細胞介導的細胞毒殺 (ADCC) 與細胞介導的吞噬作用 (ADCP)。
- 2021 年，首個針對 CD19 的抗體藥物複合體 (ADC, antibody-drug conjugate) loncastuximab tesirine 亦被 FDA 核准，用於復發或難治性的 DLBCL 治療。

常見適應症^{2,3} (FDA 於 2021 年 4 月加速核准上市)

- 復發型或難治型 (relapsed or refractory) 的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 與高惡性 B 細胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma) 且先前已接受至少兩線全身性療法之成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Adult pts with R/R large B-cell lymphoma after ≥ 2 lines of systemic therapy, including DLBCL NOS, DLBCL arising from low grade lymphoma,	Multicenter, open-label, single-arm phase II trial. Pts aged ≥18 years, investigator-defined R/R DLBCL (including DLBCL NOS, HGBCL with MYC and BCL2 and/or BCL6	(Median f/u: 7.8 months, long-term analysis: 35 months) ORR: 48.3%; CR: 24.8% mDOR: 13.4 months mPFS: 4.9 months mOS: 9.5 months Among patients who achieved a CR: 24-months PFS: 68%,	Loncastuximab tesirine 0.15 mg/kg for the first 2 cycles, followed by 0.075 mg/kg for subsequent cycles for up to 1 year or until disease relapse or progression.

and high-grade B-cell lymphoma. (LOTIS-2 trial, NCT03589469) Ref: Haematologica . 2024 Apr 1;109(4): 1184-1193.	rearrangements with rearrangements, and primary mediastinal B-cell lymphoma) after 2 or more prior systemic therapies.	24-months OS: 73% TEAE leading to discontinuation: 24.8%	
---	--	---	--

試驗評論：

- LOTIS-2 試驗收案族群為已重度治療的復發/難治 DLBCL 患者中，該組群的預後較差。長期追蹤分析顯示 Loncastuximab tesirine 在試驗中單獨使用能達到約一半之 ORR (48.3%)、CR 24.8%、中位 DOR 13.4 個月、mOS 9.5 個月、mPFS 則為 4.9 個月。然相較於第三線首選療法的 CAR-T 或雙特異性抗體 (BiAb) 之高反應率 (約 6 成至 8 成)，本試驗的療效 PFS 與 OS 較短，均不及一年。故 NCCN 指引目前列此藥三線療法之次要替代性選擇。安全性方面，因副作用而需停藥比率高達 24%，其中以 PBD 相關副作用為主，如肝指數上升、水腫等。

- CR: complete remission; DLBCL: diffuse large B cell lymphoma; HGBCL: high grade B cell lymphoma; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; NOS: not otherwise specified; ORR: overall response rate; Pt: patients; R/R: relapsed and refractory; TEAE: treatment-related adverse events.

LOTIS-2 Trial: Loncastuximab tesirine in R/R Large B-cell Lymphoma (PIOS Overview)

1. STUDY DESIGN: Multicenter, open-label, single-arm phase II trial

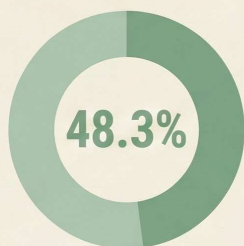
2. PATIENT POPULATION: Adults ≥ 18 yrs with R/R Large B-cell Lymphoma after ≥ 2 prior systemic therapies (incl. DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL)



3. INTERVENTION (IV): Loncastuximab tesirine

Dosing: 0.15 mg/kg (Cycles 1-2) then 0.075 mg/kg (subsequent cycles) up to 1 year or progression

4. PRIMARY OUTCOME: Overall Response Rate (ORR)



5. SECONDARY OUTCOMES - 1



mDOR: 13.4 months

mPFS: 4.9 months

mOS: 9.5 months



TEAE leading to discontinuation: 24.8%

6. SECONDARY OUTCOMES - 2 (Among Patients with CR)

24-months
PFS: 68%

24-months
OS: 73%

致吐性及骨髓方面副作用⁴

- 致吐性：低度致吐性 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：血小板低下 (58% ; 3/4 級 : 17%)、嗜中性球減少 (52% ; 3/4 級 : 30%) ; 血紅素下降 (51% ; 3/4 級 : 10%)

注意事項及常見副作用⁴

- 常見副作用 (≥20%) 包括：血小板低下、GGT 上升、嗜中性白血球低下、貧血、高血糖、肝指數上升、疲累、白蛋白低下、皮疹、水腫、噁心、骨骼肌肉疼痛。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 全身性副作用：疲累 (38% ; 3/4 級：1%)、水腫 (28% ; 3/4 級：3%)
 2. 皮膚方面副作用：皮疹 (30% ; 3/4 級：2%)、搔癢 (12%)、光敏感性 (10% ; 3/4 級：2%)、色素沉澱 (4%)
 3. 腸胃道方面副作用：噁心 (23%)、腹瀉 (17% ; 3/4 級：2%)、腹痛 (14% ; 3/4 級：3%)、嘔吐 (13%)、便秘 (12%)
 4. 骨骼肌肉與軟組織方面：骨骼肌肉疼痛 (23% ; 3/4 級：1%)
 5. 代謝性副作用：食慾下降 (15%)
 6. 心血管方面副作用：心包膜積水 (3%)
 7. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (13% ; 3/4 級：1%)、肋膜積水 (10% ; 3/4 級：2%)
 8. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (10% ; 3/4 級：<1%)、肺炎 (5%)、白血球低下發燒 (3%)、敗血症 (2%)
 9. 實驗室數值異常：GGT 上升 (57% ; 3/4 級：21%)、血糖上升 (48% ; 3/4 級：8%)、AST 上升 (41% ; 3/4 級：<1%)、白蛋白上升 (37% ; 3/4 級：<1%)、ALT 上升 (34% ; 3/4 級：3%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁴

- 本藥經溶解與稀釋後由輸注方式給藥，每次輸注時間為 30 分鐘，每 3 週輸注一次。
- **劑量**：前兩週期 0.15 mg/kg IV Q3W；第三週期以後 0.075 mg/kg IV Q3W。
- **Premedication**：除非有禁忌症，否則應於 loncastuximab tesirine 給藥的前一天 (Day -1) 開始，每日兩次口服或靜脈注射 dexamethasone 4 mg，連續使用 3 天 (Day -1、Day 1、Day 2)。若未於給藥的前一天開始給予 Dexamethasone，則應於給予 ZYNLONTA 前至少 2 小時開始使用。

劑量調整⁴

- **腎功能不全調整**：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~90 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於重度腎功能不全與末期腎病變病人 (CLcr: ≤ 29 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- **肝功能不全調整**：
 - 對於輕度肝功能不全病人 (T-bil 小於正常上限值且 AST 大於正常上限值或 T-bil 為 1~1.5 倍正常上限值與任何 AST 數值)：無須調整劑量。
 - 對於中度 (T-bil 為 1.5~3 倍正常上限值與任何 AST 數值) 或重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 3 倍正常上限值與任何 AST 數值)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- **對不良反應的調整與處理**：

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
嗜中性白血球低下	ANC < 1*10 ⁹ /L	➤ 暫停用藥，直到 ANC ≥ 1*10 ⁹ /L。
血小板低下	Plt < 50000 /mcL	➤ 暫停用藥，直到 Plt ≥ 50000 /mcL
水腫或積水	第 2 級或以上	➤ 暫停用藥，直到恢復至一級或以下。
其他不良反應	第 3 級或以上	➤ 暫停用藥，直到恢復至一級或以下。

- 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁴

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
水腫與積水	周邊水腫、腹水、肋膜腔積水、心包膜積水、呼吸困難、胸痛、腹脹	➤ 三級以上 (含) 水腫 (包含周邊水腫與腹水)：3%；三級以上 (含) 肋膜積水：3%。 ➤ 監測：建議追蹤新的水腫或肋膜積水相關症狀惡化情形。一旦懷疑立即進行影像性診斷。並按照嚴重程度與臨床狀況處置。
骨髓抑制	嗜中性白血球低下、血小板低下、貧血	➤ 三級以上 (含) 嗜中性白血球低下 32%、血小板低下 20%、貧血 12%。第四級嗜中性白血球低下 21%、血小板低下 7%。白血球低下發燒 3%。 ➤ 監測：治療期間持續監測全血球計數。血球低下時須考慮劑量調整或暫停用藥，必要時須使用 G-CSF 支持性療法。
感染	危及生命或嚴重感染	➤ 三級以上 (含) 感染：10%，致死率：2%。最常見嚴重感染為肺炎與敗血症。 ➤ 建議監測感染症狀。三級或四級感染需暫停用藥直到感染緩解。
皮膚不良反應	皮疹、搔癢、光敏感性、皮膚色素沉澱	➤ 三級以上 (含) 皮膚不良反應發生率：4% ➤ 建議盡可能避免陽光直射包括玻璃反射，盡可能做好全身性物理性防曬或使用防曬乳。 ➤ 一旦皮膚不良反應發生，考慮照會皮膚科醫師。

➤ 對胎兒的影響：

基於藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間與停藥後 9 個月內均需做好避孕措施；對於具生育可能女性之男性伴侶，服藥期間與停藥後 6 個月內均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據，基於本藥含有部分化療藥品之效果。建議服藥期間至停藥後 3 個月內須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用⁴

- 本藥之抗體部分主要經蛋白酶代謝成小肽；而小分子化療藥品 SG3199 則主要經 CYP3A4/5 代謝。

- 本藥與小分子化療藥品 SG3199 尚未有與其他藥品之臨床上顯著交互作用。

臨床監測項目⁴

- 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。
- 肝指數：治療前監測 AST/ALT/T-bil 基準值，並於治療期間常規監測。
- 水腫與積水：治療期間監測周邊水腫、腹脹或胸悶呼吸困難等症狀。
- 皮膚不良反應：治療期間監測皮疹、搔癢與光敏感性。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{1, 5}

CD19 的生理功能與表現：

- CD19 為 B 細胞上的跨膜蛋白，它在 B 細胞發育、活化和信號傳導中扮演關鍵角色。其中包括作為 B 細胞抗原受體 (BCR) 的共受體，整合多種信號途徑，調節 B 細胞的免疫反應。CD19 在從前 B 細胞 (pre-B cells) 直至成熟 B 細胞和漿母細胞都有表現，直到成熟漿細胞階段時其表現量才消失或降低。

Anti-CD19 抗體藥物複合體 ADC 的機制：

- Loncastuximab tesirine 為抗體藥物複合體，前端的抗體為 anti-CD19 mAb，並以蛋白酶敏感可切割連結物 (protease-sensitive cleavable linker) 與負載物 (payload) 鍵結。
- **Payload 機制**。其負載物 tesirine 為一種 PBD (pyrrolobenzodiazepines) 化合物 SG3199 之 dimer。SG3199 為強效 DNA alkylating agent，作用機制為進入 DNA 的 minor groove，並導致 DNA 交叉連結 (DNA-cross linking) 而破壞其結構。PBD 此類負載物具有三項優點：首先，不會改變 DNA 構型，因此也能抑制 DNA 修補機能；其次，對多重抗藥性基因的癌細胞亦有療效；最後是半衰期短，能有效降低對非標靶細胞的毒性。
- **Bystander effect**。基於 cleavable linker 的性質，以及脂溶性高的負載物，此藥具有 bystander effect，能在標靶一個細胞的同時，將化療藥擴散到周圍細胞，產生殺傷效果。

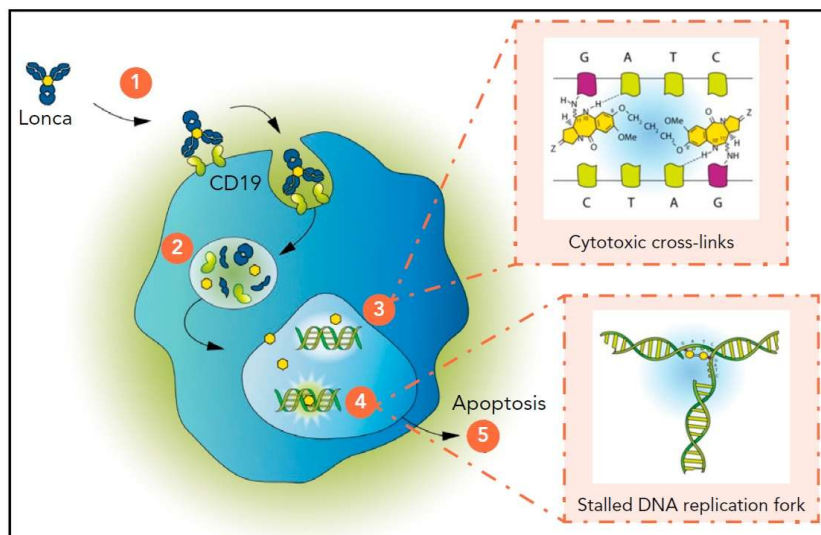


Figure 1. Mechanism of action of PBD-ADCs (loncastuximab tesirine [Lonca]).

藥師小叮嚀

1. 本藥經靜脈注射，注射前與注射後須服用預防性類固醇以降低輸注不良反應，請按照醫師、藥師指示服用類固醇。
2. 本藥可能會造成皮膚對紫外線的敏感性，建議盡可能避免陽光直射包括玻璃反射以及人工光源 (如日曬機)，並做好全身性物理性防曬 (著長袖長褲與遮陽帽) 或使用防曬乳。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

發燒、打冷顫、虛弱、類流感症狀

血便、黑便、咳血、血尿、瘀血久久不止

周邊水腫、體重急遽增加、呼吸急促或困難

5. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，女性病人服藥期間與停藥後的 9 個月內都須執行避孕措施；男性病人則為服藥期間與停藥後的 6 個月內。
6. 此藥對於母親乳汁的與對嬰兒的影響未知。服藥期間與停藥後的 3 個月內都須避免哺乳。
7. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目：全血球計數、肝指數、水腫症狀、皮膚不良反應、感染症狀。

References:

1. Zinzani PL, Minotti G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(1):177-190.
2. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica*. 2024;109(4):1184-1193. Published 2024 Apr 1.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 3.2025. Published August 18, 2025. Accessed November 28, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>
4. ZYNLONTA (loncastuximab tesirine-lpyl) Prescribing Information. ADC Therapeutics America, Inc.; revised 10/2022. Accessed November 28, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761196s004s005lbl.pdf.
5. Calabretta E, Hamadani M, Zinzani PL, Caimi P, Carlo-Stella C. The antibody-drug conjugate loncastuximab tesirine for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;140(4):303-308.