

## 君實生物在第 64 屆美國血液學會（ASH）年會公佈抗 BTLA 單抗 tificemalimab 治療復發或難治性淋巴瘤的研究結果

- 目前初步研究結果顯示，*tificemalimab* 在所有評估劑量中均具有良好的耐受性，*tificemalimab* 聯合特瑞普利單抗在復發或難治性淋巴瘤患者中的臨床活性值得進一步評估，聯合劑量擴展部分的試驗仍在進行中。
- 本次更新結果發現，在 28 例接受 *tificemalimab* 聯合特瑞普利單抗治療的可評估復發或難治性淋巴瘤患者中，儘管 85% 患者曾接受抗 PD-1 抗體治療後進展，但仍獲得 39.3% 的 ORR 和 85.7% 的 DCR，且該組中所有獲得緩解的患者中位 DoR 仍未成熟。

北京時間 2022 年 12 月 11 日，君實生物（1877.HK，688180.SH）宣佈，由公司自主研發的全球首個進入臨床階段的抗腫瘤抗 BTLA 單抗 *tificemalimab*（TAB004/JS004）在 2022 年第 64 屆美國血液學會（ASH）年會上以壁報形式（#1613）更新了其在復發或難治性淋巴瘤患者中進行的 I 期臨床試驗初步資料。

北京大學腫瘤醫院的宋玉琴教授表示：“如今，PD-1 抑制劑已廣泛應用在淋巴瘤尤其是復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤（R/R cHL）治療領域，然而一旦失敗便無標準治療，臨床亟需新的治療手段。通過研究，我們發現這類患者在接受 *tificemalimab* 與特瑞普利單抗聯合治療後有望再次獲益，並且也觀察到這一療法與其他免疫檢查點抑制劑的類似之處，一旦起效可能為患者帶來長期生存。期待 *tificemalimab* 在後續研究中的表現，為更多淋巴瘤患者帶來新選擇！”

君實生物全球研發總裁鄒建軍博士表示：“作為一款‘全球新’藥物，*tificemalimab* 在早期臨床試驗中顯示出的安全性和療效令人期待。特別是此次 ASH 年會上發表的更新資料，更突顯出 *tificemalimab* 與特瑞普利單抗的雙免疫療法治療對於抗 PD-1 單抗耐藥的復發或難治性淋巴瘤患者頗具前景，值得進一步評估。此外，我們在實體瘤患者中也看到了這項聯合方案突出的安全性和有效性，期待在後續開展的研究中得到進一步驗證。”

今年 6 月，*tificemalimab* 在美國臨床腫瘤學會（ASCO）年會上首次展示了用於淋巴瘤與實體瘤治療的早期臨床成果，成為 BTLA 靶點藥物在腫瘤領域重要的里程碑事件。本次在 ASH 年會上公佈的是其淋巴瘤研究的更新結果。這項單臂、開放標籤、多中心、劑量遞增 I 期研究（NCT04477772），首次評估了 *tificemalimab* 單藥或聯合特瑞普利單抗（抗 PD-1 單抗）在復發或難治性淋巴瘤患者中的安全性和有效性。主要研究者是來自哈爾濱血液病腫瘤研究所的馬軍教授和北京大學腫瘤醫院的朱軍教授，由宋玉琴教授作為研究展示作者。

截至 2022 年 10 月 26 日，研究共納入 63 例復發或難治性淋巴瘤患者，包括 43 例霍奇金淋巴瘤（HL）患者和 20 例非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者。其中，單藥治療組 25 人，包括單藥劑量遞增部分 9 人，單藥劑量擴展部分 16 人，聯合治療組 38 人，包括聯

合劑量遞增部分 6 人，聯合劑量擴展部分 32 人。納入患者先前治療線的中位數為 4，其中 73%（46 例）的患者曾接受過抗 PD-1/L1 抗體治療。

在安全性和耐受性方面，截至資料截至日，研究在單藥治療和聯合治療的劑量遞增部分均未觀察到劑量限制性毒性（DLT）。並且，聯合治療組的免疫相關不良事件（irAE）特徵與特瑞普利單抗單藥治療時一致，在聯合治療佇列中未發現新的安全信號。

在臨床抗腫瘤活性方面，截至資料截至日（中位元隨訪時間 29.1 周），在單藥治療組的 25 例可評估患者中觀察到 1 例（濾泡性淋巴瘤）部分緩解（PR）和 7 例疾病穩定（SD）。在聯合治療組的 28 例可評估患者中，85.7%（24 例）為接受抗 PD-1 抗體治療後進展的患者，觀察到 1 例完全緩解（CR）、10 例 PR 和 13 例 SD，客觀緩解率（ORR）達到 39.3%，疾病控制率（DCR）達到 85.7%。聯合治療組中所有緩解患者（CR/PR）中位持續緩解時間仍未成熟。

—— 完 ——

1. 本材料旨在傳遞前沿資訊，無意向您做任何產品的推廣，不作為臨床用藥指導。
2. 若您想瞭解具體疾病診療資訊，請遵從醫療衛生專業人士的意見與指導。

## 關於 tificemalimab（TAB004/JS004）

Tificemalimab（TAB004/JS004）是君實生物自主研發的全球首個進入臨床開發階段（first-in-human）的抗腫瘤重組人源化抗 BTLA（B 和 T 淋巴細胞衰減因數）單克隆抗體。目前，tificemalimab 已進入 Ib/II 期臨床研究階段，多項聯合特瑞普利單抗的臨床研究正在中國和美國同步開展中，覆蓋多個癌種。

Tificemalimab 所針對的 BTLA 靶點於 2003 年發現，為 CD28 受體家族成員<sup>1</sup>。它具有單個 IgSF V 細胞外域，其序列與其他 CD28 家族分子（例如 PD-1 和 CTLA-4）具有相似性。

BTLA 在 T 和 B 淋巴細胞以及樹突狀細胞亞群上表達。BTLA 與其配體 HVEM（Herpes virus entry mediator，疱疹病毒侵入介質）的相互作用於 2005 年被發現，HVEM 是在造血系統中廣泛表達的 TNF 受體，被確定為 BTLA 的配體<sup>2</sup>。

BTLA 是一種免疫球蛋白相關性膜蛋白，其蛋白結構類似於跨膜受體 CTLA-4 和 PD-1。在正常生理情況下，BTLA 與其配體 HVEM 結合後，可以抑制淋巴細胞的過度活化，防止免疫系統對自身的損傷<sup>2</sup>。

Tificemalimab 通過結合 BTLA，阻斷 HVEM-BTLA 的相互作用，從而阻斷 BTLA 介導的抑制性信號通路，最終達到啟動腫瘤特異淋巴細胞的作用。

### 【參考文獻】

[1] Watanabe, N., Gavrieli, M., Sedy, J.R., Yang, J., Fallarino, F., Loftin, S.K., Hurchla, M.A., Zimmerman, N., Sim, J., Zang, X., et al. (2003). BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-

# 新聞稿



4 and PD-1. Nat Immunol 4, 670-679.

[2] Sedy, J.R., Gavrieli, M., Potter, K.G., Hurchla, M.A., Lindsley, R.C., Hildner, K., Scheu, S., Pfeffer, K., Ware, C.F., Murphy, T.L., et al. (2005). B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. Nat Immunol 6, 90-98.

## 關於君實生物

君實生物（688180.SH，1877.HK）成立於2012年12月，是一家以創新為驅動，致力於創新療法的發現、開發和商業化的生物製藥公司。公司具有由超過50項在研產品組成的豐富的研發管線，覆蓋五大治療領域，包括惡性腫瘤、自身免疫系統疾病、慢性代謝類疾病、神經系統類疾病以及感染性疾病。

憑藉蛋白質工程核心平臺技術，君實生物身處國際大分子藥物研發前沿，獲得了首個國產抗PD-1單抗NMPA上市批准、國產抗PCSK9單抗NMPA臨床申請批准、全球首個治療腫瘤抗BTLA阻斷抗體在中國NMPA和美國FDA的臨床申請批准，目前正在中美兩地開展多項Ib/II期臨床試驗。

自2020年疫情爆發之初，君實生物迅速反應，與國內外科研機構及企業攜手抗疫，利用技術積累快速開發了多款治療COVID-19的創新藥物，積極承擔中國製藥企業的社會責任。其中包括：國內首個進入臨床階段並參與全球抗疫的新冠病毒中和抗體埃特司韋單抗（JS016）於2021年在超過15個國家和地區獲得緊急使用授權，新型口服核苷類抗新冠病毒藥物VV116（JT001）已進入國際多中心III期註冊臨床研究階段，以及其他多種類型藥物，持續為全球抗疫貢獻中國力量。

目前君實生物在全球擁有超過3100名員工，分佈在美國三藩市和馬里蘭，中國上海、蘇州、北京、廣州等。

官方網站：[www.junshipharma.com](http://www.junshipharma.com)

官方微信：君實生物

