

美国 FDA 同意君实生物开展 tificemalimab (抗 BTLA 单抗) 联合特瑞普利单抗治疗局限期小细胞肺癌患者的 III 期临床研究

北京时间 2023 年 6 月 28 日, 君实生物 (1877.HK, 688180.SH) 宣布, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已于近日同意公司开展抗 BTLA 单抗 tificemalimab (产品代号: TAB004/JS004) 联合特瑞普利单抗作为局限期小细胞肺癌 (LS-SCLC) 放化疗后未进展患者的巩固治疗的随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心 III 期临床研究。

肺癌是目前我国发病率和死亡率均排名首位的恶性肿瘤¹, 按细胞类型大致分为非小细胞肺癌 (NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)。其中, SCLC 是肺癌中侵袭性最强的亚型², 约占所有肺癌病例的 15%-20%³, 具有进展迅速、早期转移、预后差等特点⁴。SCLC 分为局限期 (LS-SCLC) 和广泛期 (ES-SCLC), 其中, LS-SCLC 约占三分之一⁵。对于无法手术或拒绝手术的 LS-SCLC 患者, 同步放化疗 (CRT) 为标准治疗 (SOC)。但是这类患者即便接受标准同步放化疗, 预后仍较差, 中位无进展生存期 (PFS) 约为 13.5 个月, 中位总生存期 (OS) 在 16-24 个月, 5 年生存率仅 15%-26%^{6, 7}。LS-SCLC 的治疗仍然存在巨大的未满足治疗需求, 临床亟需探索疗效更优、耐受性良好的方案。

君实生物计划于近期启动一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心 III 期临床研究, 旨在评估 tificemalimab 联合特瑞普利单抗对比特瑞普利单抗单药及对比安慰剂用于 CRT 后未进展 LS-SCLC 患者的巩固治疗的疗效和安全性。**该研究为 BTLA 靶点药物首个确证性研究**, 将由山东第一医科大学附属肿瘤医院院长于金明院士担任主要研究者, 计划在中国、美国、欧洲等地入组 756 例患者。

君实生物全球研发总裁邹建军博士表示: “近年来, 肿瘤免疫 (I-O) 治疗发展迅速, 尤其在肺癌领域已成为晚期 NSCLC 的一线治疗 SOC。而对于侵袭性更强的 SCLC, 免疫治疗的研究进展较为缓慢, **全球范围内尚无任何免疫检查点抑制剂获批用于 LS-SCLC**。Tificemalimab 作为君实生物首款自主研发的 ‘全球新’ (first-in-class) 产品, 有望与我们 I-O 管线上的基石类药物特瑞普利单抗强强联合, 提升患者对免疫治疗的反应, 扩大可能受益人群的范围, 为 LS-SCLC 人群的治疗格局带来新突破!”

【参考文献】

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 Feb 4.
2. 张爽等.小细胞肺癌个体化治疗进展[J].中国肿瘤临床,2017,44(12):571-576.
3. Gaspar LE, et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. Clin Lung Cancer. 2012 Mar;13(2):115-22.
4. Pesch B, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer. 2012 Sep 1;131(5):1210-9.

5. Thatcher N, et al. Management of small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 2:ii235-9.
6. Faivre-Finn C, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1116-1125.
7. Stinchcombe TE, et al. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. Oncologist. 2010;15(2):187-95.

—— 完 ——

1. 本材料旨在传递前沿信息，无意向您做任何产品的推广，不作为临床用药指导。
2. 若您想了解具体疾病诊疗信息，请遵从医疗卫生专业人士的意见与指导。

关于 tificemalimab (TAB004/JS004)

Tificemalimab (TAB004/JS004) 是君实生物自主研发的全球首个进入临床开发阶段 (first-in-human) 的抗肿瘤重组人源化抗 BTLA (B 和 T 淋巴细胞衰减因子) 单克隆抗体。目前，tificemalimab 已获准进入 III 期临床研究阶段，另有多项联合特瑞普利单抗的 Ib/II 临床研究正在中国和美国同步开展中，覆盖多个瘤种。

Tificemalimab 所针对的 BTLA 靶点于 2003 年发现，为 CD28 受体家族成员¹。它具有单个 IgSF V 细胞外域，其序列与其他 CD28 家族分子 (例如 PD-1 和 CTLA-4) 具有相似性。

BTLA 在 T 和 B 淋巴细胞以及树突状细胞亚群上表达。BTLA 与其配体 HVEM (Herpes virus entry mediator, 疱疹病毒侵入介质) 的相互作用于 2005 年被发现，HVEM 是在造血系统中广泛表达的 TNF 受体，被确定为 BTLA 的配体²。

BTLA 是一种免疫球蛋白相关性膜蛋白，其蛋白结构类似于跨膜受体 CTLA-4 和 PD-1。在正常生理情况下，BTLA 与其配体 HVEM 结合后，可以抑制淋巴细胞的过度活化，防止免疫系统对自身的损伤²。

Tificemalimab 通过结合 BTLA，阻断 HVEM-BTLA 的相互作用，从而阻断 BTLA 介导的抑制性信号通路，最终达到激活肿瘤特异淋巴细胞的作用。

【参考文献】

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-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.

关于特瑞普利单抗注射液（拓益®）

特瑞普利单抗注射液（拓益®）作为我国批准上市的首个国产以PD-1为靶点的单抗药物，获得国家科技重大专项项目支持，并荣膺国家专利领域最高奖项“中国专利金奖”。

特瑞普利单抗至今已在全球（包括中国、美国、东南亚及欧洲等地）开展了覆盖超过15个适应症的40多项由公司发起的临床研究。正在进行或已完成的关键注册临床研究在多个瘤种范围内评估特瑞普利单抗的安全性及疗效，包括肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、肾癌及皮肤癌等。

截至目前，特瑞普利单抗已在中国获批6项适应症：用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗（2018年12月）；用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发/转移性鼻咽癌患者的治疗（2021年2月）；用于含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗12个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗（2021年4月）；联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗（2021年11月）；联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或远处转移性食管鳞癌患者的一线治疗（2022年5月）；联合培美曲塞和铂类用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗（2022年9月）。2020年12月，特瑞普利单抗首次通过国家医保谈判，目前已有3项适应症纳入《2022年药品目录》，是国家医保目录中唯一用于治疗黑色素瘤的抗PD-1单抗药物。

在国际化布局方面，特瑞普利单抗已在黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、软组织肉瘤、食管癌、小细胞肺癌领域获得美国食品药品监督管理局（FDA）授予2项突破性疗法认定、1项快速通道认定、1项优先审评认定和5项孤儿药资格认定。

目前，特瑞普利单抗联合吉西他滨/顺铂作为晚期复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗和单药用于复发或转移性鼻咽癌含铂治疗后的二线及以上治疗的生物制品许可申请（BLA）正在接受FDA审评。2022年12月和2023年2月，欧洲药品管理局（EMA）和英国药品和保健品管理局（MHRA）分别受理了特瑞普利单抗联合顺铂和吉西他滨用于局部复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗以及联合紫杉醇和顺铂用于不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞癌患者的一线治疗的上市许可申请（MAA）。

关于君实生物

君实生物（688180.SH, 1877.HK）成立于2012年12月，是一家以创新为驱动，致力于创新疗法的发现、开发和商业化的生物制药公司。公司具有由超过50项在研产品组成的丰富的研发管线，覆盖五大治疗领域，包括恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、慢性代谢类疾病、神经系统类疾病以及感染性疾病。

凭借蛋白质工程核心平台技术，君实生物身处国际大分子药物研发前沿，获得了首个国产抗 PD-1 单抗国家药品监督管理局（NMPA）上市批准、国产抗 PCSK9 单抗 NMPA 临床申请批准、全球首个治疗肿瘤抗 BTLA 阻断抗体在中国 NMPA 和美国 FDA 的临床申请批准，目前正在中美两地开展多项 Ib/II 期临床试验。

自 2020 年疫情爆发之初，君实生物迅速反应，与国内外科研机构及企业携手抗疫，利用技术积累快速开发了多款治疗 COVID-19 的创新药物，积极承担中国制药企业的社会责任。其中包括：国内首个进入临床阶段并参与全球抗疫的新冠病毒中和抗体埃特司韦单抗（JS016）于 2021 年在超过 15 个国家和地区获得紧急使用授权，新型口服核苷类抗新冠病毒药物民得维®（VV116/JT001）已在中国和乌兹别克斯坦获得批准，以及其他多种类型药物，持续为全球抗疫贡献中国力量。

目前君实生物在全球拥有约 3000 名员工，分布在美国旧金山和马里兰，中国上海、苏州、北京、广州等。

官方网站：www.junshipharma.com

官方微信：君实生物

