

美國 FDA 同意君實生物開展 tificemalimab (抗 BTLA 單抗) 聯合特瑞普利單 抗治療局限期小細胞肺癌患者的 III 期臨床研究

北京時間 2023 年 6 月 28 日，君實生物 (1877.HK, 688180.SH) 宣佈，美國食品藥品監督管理局 (FDA) 已於近日同意公司開展抗 BTLA 單抗 tificemalimab (產品代號：TAB004/JS004) 聯合特瑞普利單抗作為局限期小細胞肺癌 (LS-SCLC) 放化療後未進展患者的鞏固治療的隨機、雙盲、安慰劑對照、國際多中心 III 期臨床研究。

肺癌是目前我國發病率和死亡率均排名首位的惡性腫瘤¹，按細胞類型大致分為非小細胞肺癌 (NSCLC) 和小細胞肺癌 (SCLC)。其中，SCLC 是肺癌中侵襲性最強的亞型²，約占所有肺癌病例的 15%-20%³，具有進展迅速、早期轉移、預後差等特點⁴。SCLC 分為局限期 (LS-SCLC) 和廣泛期 (ES-SCLC)，其中，LS-SCLC 約占三分之一⁵。對於無法手術或拒絕手術的 LS-SCLC 患者，同步放化療 (CRT) 為標準治療 (SOC)。但是這類患者即便接受標準同步放化療，預後仍較差，中位無進展生存期 (PFS) 約為 13.5 個月，中位總生存期 (OS) 在 16-24 個月，5 年生存率僅 15%-26%^{6, 7}。LS-SCLC 的治療仍然存在巨大的未滿足治療需求，臨床亟需探索療效更優、耐受性良好的方案。

君實生物計畫於近期啟動一項隨機、雙盲、安慰劑對照、國際多中心 III 期臨床研究，旨在評估 tificemalimab 聯合特瑞普利單抗對比特瑞普利單抗單藥及對比安慰劑用於 CRT 後未進展 LS-SCLC 患者的鞏固治療的療效和安全性。**該研究為 BTLA 靶點藥物首個確證性研究**，將由山東第一醫科大學附屬腫瘤醫院院長于金明院士擔任主要研究者，計畫在中國、美國、歐洲等地入組 756 例患者。

君實生物全球研發總裁鄒建軍博士表示：“近年來，腫瘤免疫 (I-O) 治療發展迅速，尤其在肺癌領域已成為晚期 NSCLC 的一線治療 SOC。而對於侵襲性更強的 SCLC，免疫治療的研究進展較為緩慢，**全球範圍內尚無任何免疫檢查點抑制劑獲批用於 LS-SCLC**。Tificemalimab 作為君實生物首款自主研發的‘全球新’ (first-in-class) 產品，有望與我們 I-O 管線上的基石類藥物特瑞普利單抗強強聯合，提升患者對免疫治療的反應，擴大可能受益人群的範圍，為 LS-SCLC 人群的治療格局帶來新突破！”

【參考文獻】

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. 張爽等.小細胞肺癌個體化治療進展[J].中國腫瘤臨床,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 已獲准進入 III 期臨床研究階段，另有多項聯合特瑞普利單抗的 Ib/II 期臨床研究正在中國和美國同步開展中，覆蓋多個瘤種。

Tificemalimab 所針對的 BTLA 靶點於 2003 年發現，為 CD28 受體家族成員¹。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, 皰疹病毒侵入介質) 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²。

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²。

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-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.

關於特瑞普利單抗注射液（拓益®）

特瑞普利單抗注射液（拓益®）作為我國批准上市的首個國產以 PD-1 為靶點的單抗藥物，獲得國家科技重大專項專案支持，並榮膺國家專利領域最高獎項“中國專利金獎”。

特瑞普利單抗至今已在全球（包括中國、美國、東南亞及歐洲等地）開展了覆蓋超過 15 個適應症的 40 多項由公司發起的臨床研究。正在進行或已完成的關鍵註冊臨床研究在多個癌種範圍內評估特瑞普利單抗的安全性及療效，包括肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、腎癌及皮膚癌等。

截至目前，特瑞普利單抗已在中國獲批 6 項適應症：用於既往接受全身系統治療失敗的不可切除或轉移性黑色素瘤的治療（2018 年 12 月）；用於既往接受過二線及以上系統治療失敗的復發/轉移性鼻咽癌患者的治療（2021 年 2 月）；用於含鉑化療失敗包括新輔助或輔助化療 12 個月內進展的局部晚期或轉移性尿路上皮癌的治療（2021 年 4 月）；聯合順鉑和吉西他濱用於局部復發或轉移性鼻咽癌患者的一線治療（2021 年 11 月）；聯合紫杉醇和順鉑用於不可切除局部晚期/復發或遠處轉移性食管鱗癌患者的一線治療（2022 年 5 月）；聯合培美曲塞和鉑類用於表皮生長因數受體（EGFR）基因突變陰性和間變性淋巴瘤激酶（ALK）陰性、不可手術切除的局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的一線治療（2022 年 9 月）。2020 年 12 月，特瑞普利單抗首次通過國家醫保談判，目前已有 3 項適應症納入《2022 年藥品目錄》，是國家醫保目錄中唯一用於治療黑色素瘤的抗 PD-1 單抗藥物。

在國際化佈局方面，特瑞普利單抗已在黏膜黑色素瘤、鼻咽癌、軟組織肉瘤、食管癌、小細胞肺癌領域獲得美國食品藥品監督管理局（FDA）授予 2 項突破性療法認定、1 項快速通道認定、1 項優先審評認定和 5 項孤兒藥資格認定。

目前，特瑞普利單抗聯合吉西他濱/順鉑作為晚期復發或轉移性鼻咽癌患者的一線治療和單藥用於復發或轉移性鼻咽癌含鉑治療後的二線及以上治療的生物製品許可申請（BLA）正在接受 FDA 審評。2022 年 12 月和 2023 年 2 月，歐洲藥品管理局（EMA）和英國藥品和保健品管理局（MHRA）分別受理了特瑞普利單抗聯合順鉑和吉西他濱用於局部復發或轉移性鼻咽癌患者的一線治療以及聯合紫杉醇和順鉑用於不可切除局部晚期/復發或轉移性食管鱗癌患者的一線治療的上市許可申請（MAA）。

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 單抗國家藥品監督管理局（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民得維®（VV116/JT001）已在中國和烏茲別克斯坦獲得批准，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約 3000 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

官方微信：君實生物

