

## 兩度登頂 JAMA 主刊！君實生物特瑞普利單抗建立肺癌圍手術期治療新模式

當地時間 2024 年 1 月 16 日，由上海交通大學醫學院附屬胸科醫院陸舜教授牽頭開展的特瑞普利單抗聯合化療用於可切除非小細胞肺癌（NSCLC）圍手術期治療的 III 期研究（NEOTORCH）獲國際頂尖權威期刊《美國醫學會雜誌》（*Journal of the American Medical Association, JAMA*，影響因數：120.7）發表，成為全球首個登頂 JAMA 主刊的肺癌圍手術期（涵蓋新輔助和輔助）免疫治療研究，樹立肺癌圍手術期治療新標杆。本文的通訊作者是陸舜教授，共同第一作者是陸舜教授，南昌大學第一附屬醫院張偉教授，湖南省腫瘤醫院鄔麟教授、王文祥教授，以及同濟大學附屬上海市肺科醫院張鵬教授。

Research

JAMA | Original Investigation

### Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer The Neotorch Randomized Clinical Trial

Shun Lu, MD; Wei Zhang, PhD; Lin Wu, PhD; Wenxiang Wang, PhD; Peng Zhang, PhD; and the Neotorch Investigators

來源：JAMA 官網

NEOTORCH 研究（NCT04158440）是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的 III 期臨床研究，旨在比較特瑞普利單抗或安慰劑聯合化療用於可切除 II-III 期 NSCLC 患者圍手術期治療的療效和安全性。作為全球首個抗 PD-1 單抗用於 NSCLC 圍手術期（涵蓋新輔助和輔助治療）治療達到無事件生存期（EFS）陽性結果的 III 期臨床研究，NEOTORCH 在 2023 年美國臨床腫瘤學會（ASCO）全體大會系列 4 月會議以及 ASCO 年會上公佈了 III 期 NSCLC 患者的 EFS 期中分析結果，獲得國際學者的廣泛關注。此次再獲全球排名 TOP4 的 SCI 學術期刊 JAMA 發表，也讓特瑞普利單抗成為首個兩度登頂 JAMA 主刊的國產 PD-(L)1 抑制劑。

NEOTORCH 研究主要研究者陸舜教授表示：“不論是臨床診療水準還是臨床科研能力，我們已經由此前的‘跟跑者’逐漸轉變為‘同行者’甚至在一些方面成為‘領跑者’。越來越多的中國創新方案紮根中國，走向世界，並最終改變全球治療標準。此次 NEOTORCH 獲得 JAMA 發表是一個起點，中國原創的‘3+1+13’圍術期治療模式具有最高循證醫學價值，必將為患者建立新的治療標準，為中國乃至全球肺癌診療格局帶來變革。”

作為目前納入中國最大樣本可切除 III 期 NSCLC 患者的圍手術期前瞻性 III 期臨床研究，NEOTORCH 共納入 404 例 III 期 NSCLC 患者（特瑞普利單抗聯合化療組 202 例，安慰劑聯合化療組 202 例），以 1:1 的比例隨機接受特瑞普利單抗或安慰劑聯合化療術前 3 週期及術後 1 週期圍手術治療，隨後接受特瑞普利單抗或安慰劑鞏固治療 13 週期（即：“3+1+13”治療模式）。

截至 2022 年 11 月 30 日（中位隨訪 18.3 個月），研究結果顯示，與單獨化療相比，特瑞普利單抗聯合化療圍手術期治療後特瑞普利單抗單藥鞏固治療，可顯著延長可切除 III 期 NSCLC 患者的 EFS，明顯提高主要病理緩解（MPR）和完全病理緩解（pCR）率。無論腫瘤分期（IIIA 期或 IIIB 期）、組織亞型（鱗癌或非鱗癌）及 PD-L1 表達如何，EFS 均可獲益，同時 OS 也顯示出明顯的獲益趨勢，安全性可預期、可管理。

- 與單純化療相比，特瑞普利單抗聯合化療顯著延長患者的 EFS（研究者評估的中位 EFS 為：尚未成熟 vs. 15.1 個月），將疾病復發、進展或死亡風險降低 60%（HR=0.40；95%CI: 0.28-0.57），雙側 P<0.001。
- 特瑞普利單抗聯合化療組的 MPR 率明顯更優，是安慰劑聯合化療組的 6 倍（盲態獨立中心病理[BIPR]評估的 MPR 率分別為 48.5% vs. 8.4%）。同時，特瑞普利單抗聯合化療組的 pCR 率也較安慰劑聯合化療組提高了 25 倍（BIPR 評估的 pCR 率分別為 24.8% vs. 1.0%）。
- 特瑞普利單抗聯合化療顯著改善患者的無病生存期（DFS），將疾病復發或死亡風險降低 50%（HR=0.50；95%CI: 0.33-0.76），並且特瑞普利單抗組有明顯的 OS 獲益趨勢（中位 OS 分別為：尚未達到 vs. 30.4 個月，HR=0.62[95% CI: 0.38-1.00]）。
- 聯合特瑞普利單抗後的新輔助治療為更多患者帶來了根治性手術切除的機會，手術切除率分別為 82.2% vs. 73.3%，其中特瑞普利單抗組有 95.8% 的患者實現 R0 切除。
- 兩組治療期間出現的不良事件（TEAE）發生率相似，未發現新的安全性信號。

基於 NEOTORCH 取得的卓越成果，2023 年 12 月，國家藥品監督管理局（NMPA）正式批准特瑞普利單抗聯合化療圍手術期治療，繼之特瑞普利單抗單藥作為輔助治療，用於可切除 IIIA-IIIB 期 NSCLC 的成人患者，成為我國首個獲批的肺癌圍手術期療法。

君實生物總經理兼首席執行官鄒建軍博士表示：“此次 NEOTORCH 的重要研究成果獲得 JAMA 發表，體現了國際學術界對特瑞普利單抗及全球首創的‘3+1+13’肺癌圍手術期免疫治療模式的高度認可。我們期待，特瑞普利單抗能夠引領我國肺癌圍手術期治療進入免疫新時代，推動腫瘤治療的‘慢病化’進程。君實生物也將持續創新，為患者帶來更多更好的創新療法選擇！”

#### 【參考文獻】

1. Lu S, Zhang W, et al. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Jan 16;331(3):201-211.

## 關於 NEOTORCH 研究

NEOTORCH 研究 (NCT04158440) 是一項隨機、雙盲、安慰劑對照的 III 期臨床研究，旨在比較特瑞普利單抗或安慰劑聯合化療用於可切除 II-III 期 NSCLC 患者圍手術期治療的療效和安全性。研究共納入 501 例 II-III 期 NSCLC 患者，以 1:1 的比例隨機接受特瑞普利單抗 (240mg) 或安慰劑聯合化療術前 3 週期及術後 1 週期圍手術治療 (鱗癌患者化療方案為紫杉類+鉑類，非鱗癌患者化療方案為培美曲塞+鉑類)，隨後接受特瑞普利單抗 (240mg) 或安慰劑鞏固治療 13 週期。研究按照疾病分期 (II 期 vs. IIIA 期 vs. IIIB 期)、PD-L1 表達狀態 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  或無法評估)、擬手術方式 (全肺切除術 vs. 肺葉切除術) 和組織學分型 (鱗癌 vs. 非鱗癌) 進行分層。主要終點為研究者評估的 III 期及 II-III 期患者的 EFS、BIPR 評估的 III 期及 II-III 期患者的 MPR。次要終點包括 OS、獨立評審委員會 (IRC) 評估的 EFS、pCR、DFS 和安全性等。

## 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瘤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 7 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)；聯合化療圍手術期治療，繼之本品單藥作為輔助治療，用於可切除 IIIA-III B 期非小細胞肺癌的成人患者 (2023 年 12 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 6 項獲批適應症納入《國家醫保目錄 (2023 年)》，是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，特瑞普利單抗已作為首款鼻咽癌藥物在美國獲得批准，其在黏膜黑色素瘤、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。

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)。2023 年 11 月，澳大利亞藥品管理局 (TGA) 受理了特瑞普利單抗聯合順鉑/吉西他濱作為轉移性或復發性局部晚期鼻咽癌成人患者的一

線治療，以及作為單藥治療既往含鉑治療過程中或治療後疾病進展的復發性、不可切除或轉移性鼻咽癌的成人患者的上市許可申請，特瑞普利單抗治療鼻咽癌獲得 TGA 授予孤兒藥資格認定。

## 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。依託全球一體化源頭創新研發能力，公司已構建起涵蓋超過 50 款創新藥物的多層次產品管線，覆蓋惡性腫瘤、自身免疫、慢性代謝類、神經系統、感染性疾病五大治療領域，已有 4 款產品在國內或海外上市，包括我國首個自主研發、在中美兩國獲批上市的 PD-1 抑制劑特瑞普利單抗（拓益®），臨床開發階段的藥物超過 30 款。疫情期間，君實生物還參與開發了埃特司韋單抗、民得維®等多款預防和治療新冠的創新藥物，積極承擔本土創新藥企的責任。

君實生物以“打造世界一流、值得信賴的生物源創藥普惠患者”為使命，立足中國，佈局全球。目前，公司在全球擁有約 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](http://www.junshipharma.com)

官方微信：君實生物

