

日本 PMDA 同意君實生物開展 tificemalimab 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 2024 年 4 月 1 日，君實生物（1877.HK，688180.SH）宣佈，日本藥品和醫療器械管理局（PMDA）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，約佔所有肺癌病例的 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 約佔三分之一⁵。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。

JUSTAR-001 研究（NCT06095583）是由君實生物發起的一項隨機、雙盲、安慰劑對照、全球多中心 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同步放化療後未進展 LS-SCLC 患者的鞏固治療的療效和安全性。該研究為 BTLA 靶點藥物全球首個確證性研究，由山東第一醫科大學附屬腫瘤醫院于金明院士擔任全球主要研究者，計畫在中國、美國、歐洲等全球 17 個國家和地區的超過 180 家研究中心開展，招募約 756 例受試者。

2023 年 11 月，JUSTAR-001 研究成功召開全球啟動會，正式啟動該研究項目。截至目前，中國大陸、中國臺灣、美國、日本、格魯吉亞、土耳其監管機構均已批准該研究的開展，研究已完成中國、美國、歐洲三地的首例受試者入組（FPI）及首次給藥，正在持續入組中。

【參考文獻】

1. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/160-china-fact-sheet.pdf>.
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 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, 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-IIIIB 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 月和 2024 年 1 月，澳大利亞藥品管理局（TGA）和新加坡衛生科學局（HSA）分別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，其中 TGA 授予 1 項孤兒藥資格認定，HSA 授予 1 項優先審評認定。

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。

新聞稿



官方網站: www.junshipharma.com

官方微信: 君實生物

