

日本 PMDA 同意君实生物开展 tificemalimab 联合特瑞普利单抗治疗局限性小细胞肺癌患者的 III 期临床研究

北京时间 2024 年 4 月 1 日，君实生物（1877.HK，688180.SH）宣布，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）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性小细胞肺癌（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 分为局限性（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。

JUSTAR-001 研究（NCT06095583）是由君实生物发起的一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心 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同步放化疗后未进展 LS-SCLC 患者的巩固治疗的疗效和安全性。该研究为 BTLA 靶点药物全球首个确证性研究，由山东第一医科大学附属肿瘤医院于金明院士担任全球主要研究者，计划在中国、美国、欧洲等全球 17 个国家和地区的超过 180 家研究中心开展，招募约 756 例受试者。

2023 年 11 月，JUSTAR-001 研究成功召开全球启动会，正式启动该研究项目。截至目前，中国大陆、中国台湾、美国、日本、格鲁吉亚、土耳其监管机构均已批准该研究的开展，研究已完成中国、美国、欧洲三地的首例受试者入组（FPI）及首次给药，正在持续入组中。

【参考文献】

1. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/160-china-fact-sheet.pdf>.
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 7 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）；联合化疗围手术期治疗，继之本品单药作为辅助治疗，用于可切除 IIIA-IIIB 期非小细胞肺癌的成人患者（2023 年 12 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 6 项获批适应症纳入《国家医保目录（2023 年）》，是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，特瑞普利单抗已作为首款鼻咽癌药物在美国获得批准，其在黏膜黑色素瘤、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。

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）。2023 年 11 月和 2024 年 1 月，澳大利亚药品管理局（TGA）和新加坡卫生科学局（HSA）分别受理了特瑞普利单抗联合顺铂/吉西他滨作为转移性或复发性局部晚期鼻咽癌成人患者的一线治疗，以及作为单药治疗既往含铂治疗过程中或治疗后疾病进展的复发性、不可切除或转移性鼻咽癌的成人患者的上市许可申请，其中 TGA 授予 1 项孤儿药资格认定，HSA 授予 1 项优先审评认定。

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。依托全球一体化源头创新研发能力，公司已构建起涵盖超过 50 款创新药物的多层次产品管线，覆盖恶性肿瘤、自身免疫、慢性代谢类、神经系统、感染性疾病五大治疗领域，已有 4 款产品在国内或海外上

新闻稿



市，包括我国首个自主研发、在中美两国获批上市的 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗（拓益®），临床开发阶段的药物超过 30 款。疫情期间，君实生物还参与开发了埃特司韦单抗、民得维®等多款预防和治疗新冠的创新药物，积极承担本土创新药企的责任。

君实生物以“打造世界一流、值得信赖的生物源创药普惠患者”为使命，立足中国，布局全球。目前，公司在全球拥有约 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

