

君实生物在第 64 届美国血液学会 (ASH) 年会公布抗 BTLA 单抗 tifcemalimab 治疗复发或难治性淋巴瘤的研究结果

- 目前初步研究结果显示, *tifcemalimab* 在所有评估剂量中均具有良好的耐受性, *tifcemalimab* 联合特瑞普利单抗在复发或难治性淋巴瘤患者中的临床活性值得进一步评估, 联合剂量扩展部分的试验仍在进行中。
- 本次更新结果发现, 在 28 例接受 *tifcemalimab* 联合特瑞普利单抗治疗的可评估复发或难治性淋巴瘤患者中, 尽管 85% 患者曾接受抗 PD-1 抗体治疗后进展, 但仍获得 39.3% 的 ORR 和 85.7% 的 DCR, 且该组中所有获得缓解的患者中位 DoR 仍未成熟。

北京时间 2022 年 12 月 11 日, 君实生物 (1877.HK, 688180.SH) 宣布, 由公司自主研发的全球首个进入临床阶段的抗肿瘤抗 BTLA 单抗 *tifcemalimab* (TAB004/JS004) 在 2022 年第 64 届美国血液学会 (ASH) 年会上以壁报形式 (#1613) 更新了其在复发或难治性淋巴瘤患者中进行的 I 期临床试验初步数据。

北京大学肿瘤医院的宋玉琴教授表示: “如今, PD-1 抑制剂已广泛应用在淋巴瘤尤其是复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (R/R cHL) 治疗领域, 然而一旦失败便无标准治疗, 临床亟需新的治疗手段。通过研究, 我们发现这类患者在接受 *tifcemalimab* 与特瑞普利单抗联合治疗后有望再次获益, 并且也观察到这一疗法与其他免疫检查点抑制剂的类似之处, 一旦起效可能为患者带来长期生存。期待 *tifcemalimab* 在后续研究中的表现, 为更多淋巴瘤患者带来新选择!”

君实生物全球研发总裁邹建军博士表示: “作为一款 ‘全球新’ 药物, *tifcemalimab* 在早期临床试验中显示出的安全性和疗效令人期待。特别是此次 ASH 年会上发表的更新数据, 更突显出 *tifcemalimab* 与特瑞普利单抗的双免疫疗法治疗对于抗 PD-1 单抗耐药的复发或难治性淋巴瘤患者颇具前景, 值得进一步评估。此外, 我们在实体瘤患者中也看到了这项联合方案突出的安全性和有效性, 期待在后续开展的研究中得到进一步验证。”

今年 6 月, *tifcemalimab* 在美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上首次展示了用于淋巴瘤与实体瘤治疗的早期临床成果, 成为 BTLA 靶点药物在肿瘤领域重要的里程碑事件。本次在 ASH 年会上公布的是其淋巴瘤研究的更新结果。这项单臂、开放标签、多中心、剂量递增 I 期研究 (NCT04477772), 首次评估了 *tifcemalimab* 单药或联合特瑞普利单抗 (抗 PD-1 单抗) 在复发或难治性淋巴瘤患者中的安全性和有效性。主要研究者是来自哈尔滨血液病肿瘤研究所的马军教授和北京大学肿瘤医院的朱军教授, 由宋玉琴教授作为研究展示作者。

截至 2022 年 10 月 26 日, 研究共纳入 63 例复发或难治性淋巴瘤患者, 包括 43 例

霍奇金淋巴瘤 (HL) 患者和 20 例非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者。其中, 单药治疗组 25 人, 包括单药剂量递增部分 9 人, 单药剂量扩展部分 16 人, 联合治疗组 38 人, 包括联合剂量递增部分 6 人, 联合剂量扩展部分 32 人。纳入患者先前治疗线的中位数为 4, 其中 73% (46 例) 的患者曾接受过抗 PD-1/L1 抗体治疗。

在安全性和耐受性方面, 截至数据截至日, 研究在单药治疗和联合治疗的剂量递增部分均未观察到剂量限制性毒性 (DLT)。并且, 联合治疗组的免疫相关不良事件 (irAE) 特征与特瑞普利单抗单药治疗时一致, 在联合治疗队列中未发现新的安全信号。

在临床抗肿瘤活性方面, 截至数据截至日 (中位随访时间 29.1 周), 在单药治疗组的 25 例可评估患者中观察到 1 例 (滤泡性淋巴瘤) 部分缓解 (PR) 和 7 例疾病稳定 (SD)。在联合治疗组的 28 例可评估患者中, 85.7% (24 例) 为接受抗 PD-1 抗体治疗后进展的患者, 观察到 1 例完全缓解 (CR)、10 例 PR 和 13 例 SD, 客观缓解率 (ORR) 达到 39.3%, 疾病控制率 (DCR) 达到 85.7%。联合治疗组中所有缓解患者 (CR/PR) 中位持续缓解时间仍未成熟。

—— 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 已进入 Ib/II 期临床研究阶段, 多项联合特瑞普利单抗的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 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 VV116 (JT001) 已进入国际多中心 III 期注册临床研究阶段，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超过 3100 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

