



西南证券
SOUTHWEST SECURITIES

2019CSCO年会调研报告

肿瘤免疫治疗如火如荼，国产创新药企渐成梯度

www.swsc.com.cn

西南证券研究发展中心
朱国广/陈铁林/张林飞/李秋颖
2019年9月

观点概要

- 第二十二届全国临床肿瘤学大会暨2019年中国临床肿瘤学会(CSCO)学术年会于9月18日在厦门国际会议中心隆重召开，本次大会共有3.6万余名代表参会交流，并继续设置新药临床试验数据专场、药品监管审评政策专场，给企业一线研发人员、临床一线专家学者、资本市场一二级投资人带来了诸多帮助和启迪。**本次大会以“创新精准研究、探索智慧医疗”为主题，我们认为本次大会有如下看点：**
- **一如既往火爆的肿瘤免疫治疗专场和相关卫星会：**恒瑞医药、君实生物、信达生物、百济神州、誉衡药业、基石药业、康宁杰瑞、康方生物等企业勇立潮头。本次大会更多聚焦在适应症拓展、药物联用方案，甚至双特异性抗体的临床数据和治疗优势。
 - **步入收获期的国产生物类似物：**复宏汉霖、齐鲁制药、信达生物，相继发布旗下利妥昔、曲妥珠、贝伐珠等单抗类似物的临床试验数据，NMPA对于生物类似物的指导原则和审评程序也越发清晰，未来几年包括科伦药业、华兰生物、百奥泰、海正药业等玩家的生物类似物将陆续迎来收获期。
 - **肺癌靶向用药尤其是EGFR-TKI的焦点讨论：**一二三代EGFR-TKI的先后顺次之争、对于TKI耐药机制和解决方案的激烈讨论、A+T治疗方案给抗血管生成药物带来“又一春”、国产EGFR-TKI梯队包揽一二三代渐成气候、ALK/ROS1/c-MET等靶点用药临床数据更新
 - **伴随诊断和转化医学研究逐步渗透：**随着肿瘤靶向用药尤其是I-O治疗的兴起，临床研究和药物开发也愈加重视伴随诊断产品的实际应用和数据挖掘，转化医学研究助力伴随诊断逐步渗透
 - **AI与智慧医疗走进临床研究：**CSCO年会第二次设置智慧医疗专场，针对AI在大数据、二代测序、临床研究、辅助诊疗等各个领域的应用和进展进行了汇报展示，未来以IBM Watson为代表的优秀产品将会推动IT界和医疗界的深度融合和共同发展。
- 限于篇幅，我们本文仅对**部分药企重点品种的临床进展**作以梳理和介绍。

恒瑞医药：卡瑞利珠单抗（“艾瑞卡”，SHR-1210）

➤ 药物背景

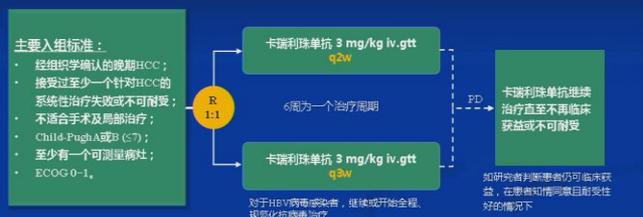
- 卡瑞利珠单抗是恒瑞医药开发的PD-1单抗，于2019年5月以复发/难治性霍奇金淋巴瘤的适应症获批上市，成为国产第三家上市的PD-1单抗。

➤ 临床研究

- 卡瑞利珠单抗治疗既往系统性治疗失败的国人晚期肝细胞癌的全球多中心II期临床注册试验，NCT02989922
- ✓ 研究表明：即使在患者基线状况更差的情况下，卡瑞利珠单抗表现出与其他PD-1单抗可比的疗效（ORR：14.7% VS 14.3-18.3%）、6个月的生存获益（6个月的OS率74.4% VS 77.9-82.0%）、中位总生存期（13.8 VS 12.9-15.1），且2周给药和3周给药方式无明显差异。
- ✓ 截至2018.11.16，中位随访时间12.5个月，大部分获得缓解的患者仍在持续缓解中【BICR 18/32（56.3%）】，缓解开始时间较早（BICR 中位TTR为2个月），显示出持久的抗肿瘤活性。
- ✓ 安全性方面，所有含着3-4级TRAE发生率21.7%，其中有2例患者因TRAE致死。RCCEP（皮肤反应性毛细血管增生症）发生率66.8%，大多数患者为1-2级反应，绝大多数发生在皮肤，少数在口腔、眼部、鼻腔。

06:35 二线治疗中国晚期HCC II期临床试验设计

一项前瞻性、两种给药方式、开放标签的、多中心II期注册试验（NCT02989922）



主要入组标准：
 • 经组织学确认的晚期HCC；
 • 接受过至少一个针对HCC的系统性治疗失败或不可耐受；
 • 不适合手术及局部治疗；
 • Child-Pugh A或B (≤7)；
 • 至少有一个可测量病灶；
 • ECOG 0-1。

主要研究终点：
 - 盲态独立中心评审（BICR）委员会确认的客观缓解率（ORR）
 - 6个月OS率

2019年 CSCO 年会 厦门



04:15 主要疗效终点

	BICR评估		
	所有患者 (N=217)	q2w组 (N=109)	q3w组 (N=108)
ORR, n (%) 95% CI	32 (14.7) 10.3-20.2	13 (11.9) 6.5-19.5	19 (17.6) 10.9-26.1
6个月OS率, % (95% CI)	74.4 (68.0-79.7)	75.9 (66.6-82.9)	73.0 (63.6-80.4)

2019年 CSCO 年会 厦门

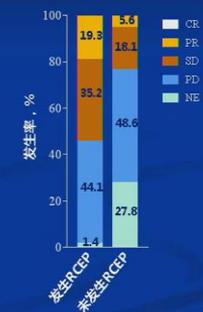


02:03 RCCEP发生及其与疗效的相关性

- 217例患者中，共145例（66.8%）报告了RCCEP事件
- 大多数患者（144例，66.4%）为1-2级，只有1例为3级
- 多始发于治疗第1周期内：
 - 第1周期：106（48.8%）
 - 第2周期及以后：39（18.0%）
- 绝大多数发生在皮肤，极少数合并其他部位的RCCEP：
 - 口腔：3（1.4%）
 - 眼部：2（0.9%）
 - 鼻腔：2（0.9%）
- *未出现食管、胃、肠粘膜部位的RCCEP，无消化道出血风险
- RCCEP发生与ORR呈正相关

	ORR, n (%; 95% CI)	P
发生RCCEP	28 (19.3, 13.2-26.7)	0.0075
未发生RCCEP	4 (5.6, 1.5-13.6)	

RCCEP：反应性毛细血管增生症



2019年 CSCO 年会 厦门

恒瑞医药：卡瑞利珠单抗（“艾瑞卡”，SHR-1210）

➤ 临床研究

- **卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗用于晚期食管鳞癌一线治疗的II期研究，NCT03603756**
- ✓ 研究表明：数据截至2019.08.23，入组的30例患者平均年龄为61.5岁，其中80%（24例患者）为晚期状态，客观缓解率ORR为80%（24/30），疾病控制率DCR为96.7%（29/30）。中位随访时间为9.73个月，中位PFS约为6.85个月，中位OS和中位DoR尚未达到。
- ✓ 安全性方面，约有83.3%（25例患者）发生中性粒细胞减少症，约为60%（18例患者）发生白细胞减少症。

联合的免疫治疗：EC 1L

SHR-1210联合阿帕替尼和化疗用于晚期食管鳞癌一线治疗的II期临床研究

N=30

主要入组标准

- 18-70岁
- 组织学确诊的转移性食管鳞癌
- 未经历过系统治疗
- ECOG PS 评分0-1
- 足够的器官功能

SHR-1210
200mg iv
Q2W
阿帕替尼 po
QD
紫杉醇脂质体
Q2W
奈达铂 Q2W

治疗直至：

- 疾病进展
- 不可耐受的毒性
- 死亡或者患者退出研究

ClinicalTrials.gov, NCT03603756

- 主要研究终点：PFS
- 次要研究终点：ORR、OS

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和化疗一线治疗晚期食管鳞癌

基线特征		研究治疗的近期疗效	
	患者例数 (%)		患者例数 (%)
年龄[中位数 (范围)]	61.5 (43-70)	最佳总体缓解	
性别		完全缓解	5 (16.7)
男性	23 (76.7)	部分缓解	19 (63.3)
女性	7 (23.3)	疾病稳定	5 (16.7)
ECOG 体能状态评分		疾病进展	1 (3.3)
0	25 (83.3)	客观缓解	24 (80.0)
1	5 (16.7)	疾病控制	29 (96.7)
先前治疗			
手术	9 (30.0)		
放疗	4 (13.3)		
病变范围			
不可切除的局部晚期	5 (16.7)		
不可切除的局部复发	1 (3.3)		
远处转移	24 (80.0)		

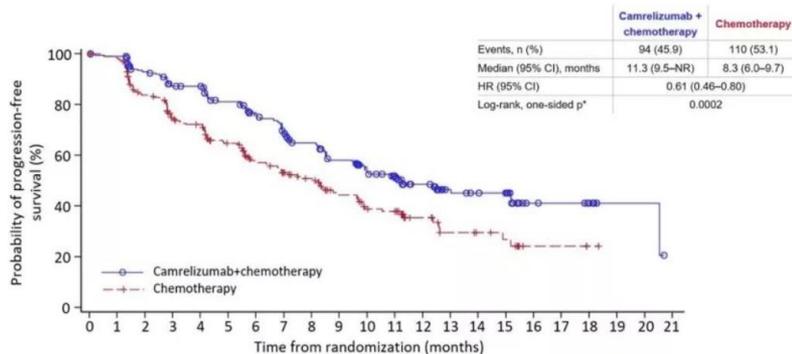
数据截止时间：2019年8月23日；尚未公开发表

恒瑞医药：卡瑞利珠单抗（“艾瑞卡”，SHR-1210）

➤ 临床研究

- 卡瑞利珠单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）一线治疗晚期/转移性EGFR-/ALK-非鳞状非小细胞肺癌III期研究，NCT03134872
- ✓ 该研究将2017/5/12-2018/6/6期间入组的419例非鳞状NSCLC患者按照1：1随机分组，分别给予4-6个周期的化疗（卡铂 5AUC、培美曲塞500mg/m²）±卡瑞利珠单抗，之后使用培美曲塞±卡瑞利珠单抗维持治疗，直到疾病进展或出现不可耐受。对于化疗组中证实病情进展的患者，允许交叉使用卡瑞利珠单抗治疗。主要终点为独立数据监测委员会评估的PFS，次要终点包括ORR、DCR、DOR和OS。
- ✓ 中期分析表明：卡瑞利珠单抗联合培美曲塞/卡铂一线治疗EGFR和ALK阴性晚期非鳞NSCLC患者显示出显著的临床疗效，PFS: 11.3月 vs . 8.3月(HR 0.61 [0.46-0.80], p=0.0002); ORR: 60.0% vs 39.1% (p<0.0001); OS: NR vs 20.9月(p=0.0272)。
- ✓ 安全性方面，约66.3%患者发生3-4级TRAE，其中有5例患者导致死亡。皮肤RCEP发生率约77.6%，未观察到新的毒性。

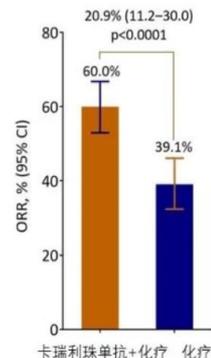
主要终点：BIRC评估的PFS



Patients at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Camrelizumab+chemotherapy	205	201	180	165	163	146	131	117	106	91	76	68	50	32	29	27	11	10	8	2	2	0
Chemotherapy	207	198	162	136	129	108	87	76	67	50	40	38	22	14	12	10	3	3	1	0	0	0

基于BICR的缓解率

	卡瑞利珠单抗+化疗 (n=205)	化疗 (n=207)	单侧 p
ORR, n (%; 95% CI)	123 (60.0%; 53.0–66.8)	81 (39.1%; 32.4–46.1)	<0.0001
DCR, n (%; 95% CI)	179 (87.3%; 82.0–91.6)	154 (74.4%; 67.9–80.2)	0.0005
总体最佳疗效, n (%)			
CR	2 (1.0)	2 (1.0)	..
PR	121 (59.0)	79 (38.2)	..
SD	56 (27.3)	73 (35.3)*	..
PD	17 (8.3)	35 (16.9)	..
未评估/未知	9 (4.4)	18 (8.7)	..
中位DoR (95% CI), 月	17.6 (11.6–NR)	9.9 (8.5–13.8)	0.0356



恒瑞医药：阿帕替尼（“艾坦”）

➤ 药物背景

- 爱德程医药科技有限公司 (Advenchen Laboratories) 早期开放了YN968D1 (阿帕替尼, apatinib), 2005年国内权益卖给了恒瑞医药、2008年海外权益卖给了LSK BioPharma。阿帕替尼为小分子多靶点TKI: 靶向VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR- β 、C-KIT、FGFR1和FLT3。

➤ 临床研究

- 阿帕替尼二线及以上治疗广泛期小细胞肺癌的非随机开放多中心研究
- ✓ 研究表明, 阿帕替尼二线及以上治疗广泛期小细胞肺癌的mPFS为6.18个月, 二线治疗时的mPFS为6.48个月, OS尚未达到。ORR为19.35%, DCR为83.87%。主要的不良反应为高血压、手足皮肤反应、乏力等。

阿帕替尼二线及以上治疗广泛期小细胞肺癌
的非随机开放多中心研究

09:34

研究设计

牵头单位及主要研究者: 无锡市第四人民医院 华东 教授



研究设计流程图:

```

    graph LR
      A["一线及以上标准化疗失败的  
广泛期小细胞肺癌患者  
(n=60)"] --> B["阿帕替尼: 500 mg qd  
治疗中患者出现严重毒  
性反应, 可调整为  
250mg qd"]
      B --> C["疾病进展  
或符合  
终止标准"]
      C --> D["随访至死亡"]
      D --> E["80%  
死亡事件  
进行统计  
分析"]
    
```

主要评价指标:

- 无进展生存期 (PFS)

次要评价指标:

- 总生存期 (OS)、疾病控制率 (DCR) 与客观缓解率 (ORR) (依据RECIST 标准 1.1版), 疗效预测分子标志物

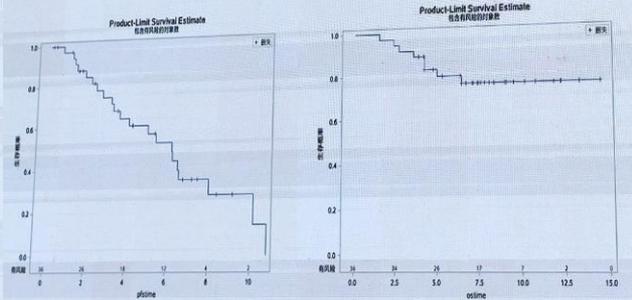
IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer
September 7-10, 2019 | Barcelona, Spain

2019WCLC OA03.01

主要研究终点

09:00

主要研究终点: PFS为6.18月



mPFS为6.18月 (95%CI: 3.26-7.99), 其中二线治疗患者的mPFS为6.48月 (95%CI: 2.14-10.76); OS未达到

2019WCLC OA03.01

* 以上数据截止于2019/3/24, 本次分析共纳入36位患者作为研究样本。

次要研究终点

08:36

次要研究终点 -- ORR*, DCR**

疗效评价	例数	比例 (%)
PR	6	19.35
SD	20	64.52
PD	5	16.13
ORR*	6	19.35
DCR**	26	83.87

*客观缓解率 (ORR): CR+PR **疾病控制率 (DCR): CR+PR+SD

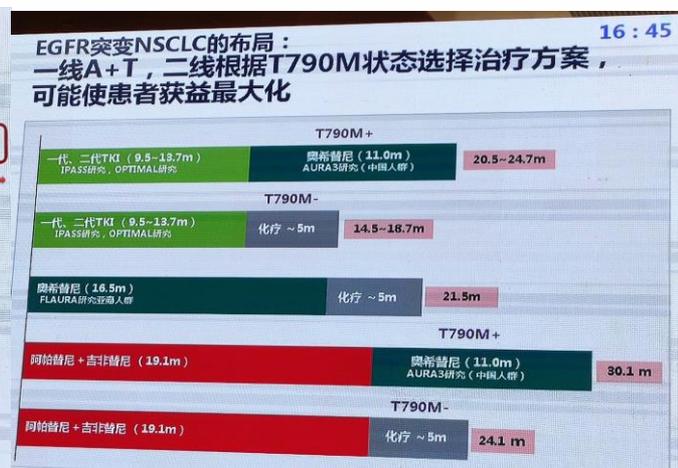
2019WCLC OA03.01

* 以上数据截止于2019/3/24, 本次分析共纳入36位患者作为研究样本。

恒瑞医药：阿帕替尼（“艾坦”）

➤ 临床研究

- 阿帕替尼+吉非替尼一线治疗EGFR阳性NSCLC的I期临床研究, NCT02824458
- ✓ 该研究目前共入组13例患者, 其中1例退组、1例发生SAE、11例发生不良反应; 临床疗效上ORR约为83.4%, DCR约为91.7%。500mg组的mPFS约为19.2个月, 250mg组的mPFS约为13.4个月, 且PFS在两个剂量组上均有延长趋势。针对EGFR-TKI存在的耐药问题, 一线A+T (抗血管生成+抗EGFR治疗), 二线根据T790M状态选择治疗方案, 可能使患者获益最大化。



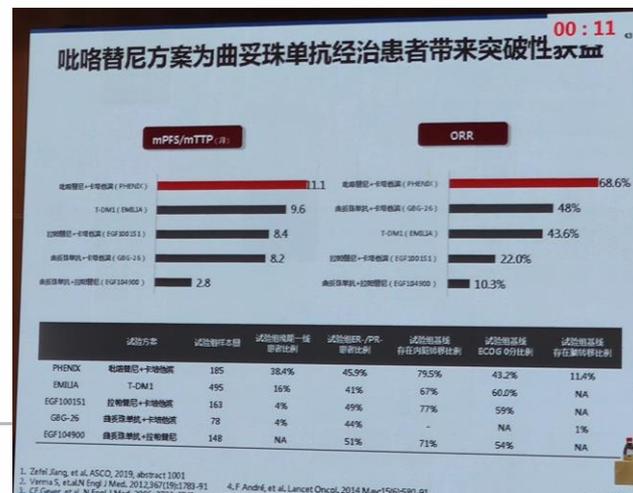
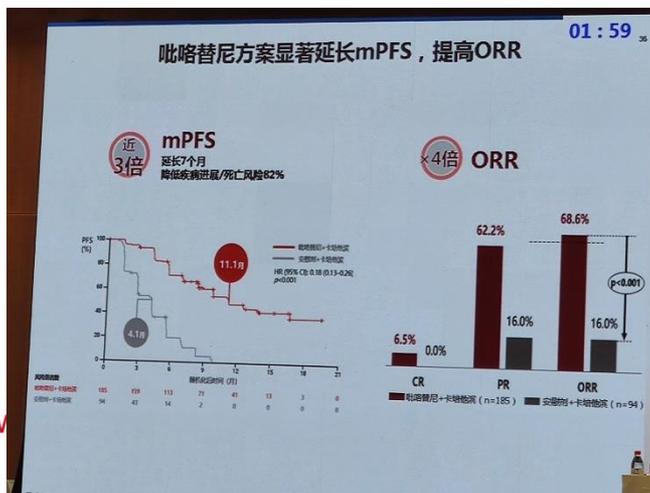
恒瑞医药：吡咯替尼（“艾瑞妮”）

➤ 药物背景

- 曲妥珠单抗于2003年在中国获批上市，2014年调查数据显示曲妥珠渗透率达到20.6%，2017年渗透率达到72.9%（华东地区13家医院的真实世界数据）。小分子TKI药物胞内抗Her2，是对胞外大分子抗体治疗的良好补充，但是传统抗Her2 TKI的疗效不尽如人意（拉帕替尼仅有晚期二线适应症、来那替尼仅有延长辅助适应症）。吡咯替尼是一个三靶点（Her1、Her2、Her4）、小分子、不可逆的酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。

➤ 临床研究

- 拉帕替尼联合卡培他滨方案对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗Her2阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性，II期
- ✓ 研究表明：吡咯替尼组mPFS显著优于拉帕替尼组（18.1m VS 7.0m, $P < 0.0001$ ），吡咯替尼组ORR显著优于拉帕替尼组（78.5% VS 57.1%, $P = 0.01$ ），吡咯替尼组mOS尚未达到，相比拉帕替尼有延长趋势（NR VS 29.9m, $P = 0.18$ ）
- 吡咯替尼联合卡培他滨对比安慰剂联合卡培他滨治疗既往使用过曲妥珠单抗和紫杉醇药物的Her2阳性转移性乳腺癌，III期
- ✓ 研究表明：超过60%的入组患者为抗Her2晚期二线及以上，吡咯替尼组mPFS延长将近3倍（11.1m VS 4.1m），吡咯替尼组ORR提升将近4倍（68.6% VS 16.0%）。基线有脑转移患者，吡咯替尼方案可延长其mPFS近3个月。



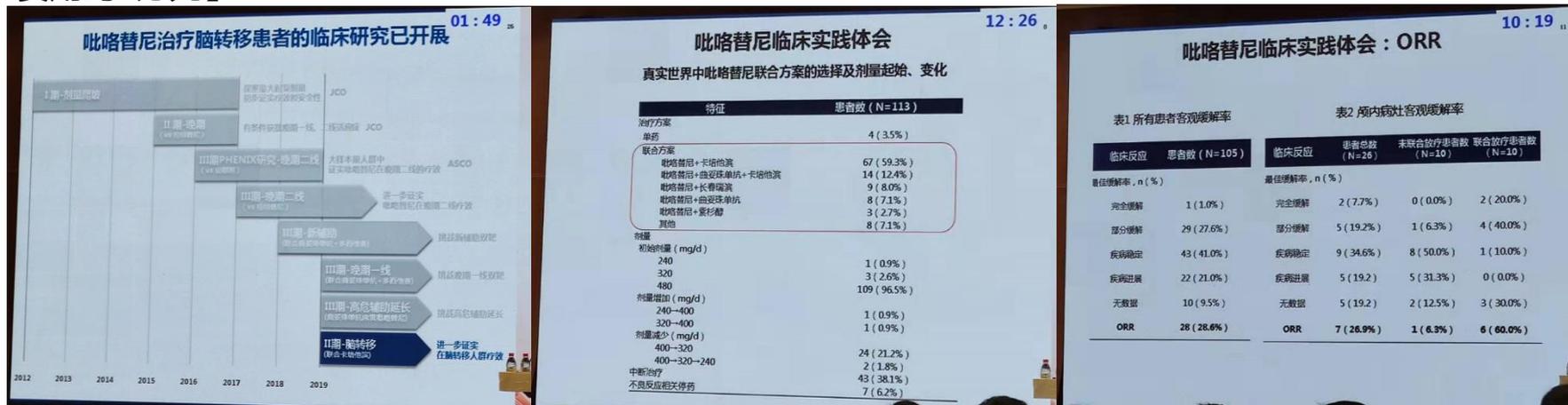
恒瑞医药：吡咯替尼（“艾瑞妮”）

➤ 临床研究

- II期临床试验数据报产，有条件获批获批晚期一线、二线适应症；III期Phenix研究用于晚期二线治疗（VS 安慰剂），已经完成并发表于2019ASCO；III期用于晚期二线治疗（VS 拉帕替尼），正在进行；III用于新辅助（联合曲妥珠单抗+多西他赛），挑战新辅助双靶（Perjeta+Herceptin），正在进行；III期用于晚期一线（联合曲妥珠单抗+多西他赛），挑战一线双靶，正在进行；III期用于高危辅助延长（曲妥珠单抗序贯吡咯替尼），正在进行；II期用于脑转移患者（联合卡培他滨），正在进行。
- 真实世界研究数据：复旦大学附属肿瘤医院的王碧芸教授，分享艾瑞妮上市一周年临床实践体会（样本患者105例），所有患者ORR为28.6%，脑转移患者联合放疗的ORR可达60%；治疗实践中，联合方案占比约96.5%，需要减少剂量的患者占比约23%。

➤ 市场相关

- 恒瑞吡咯替尼于2018年8月获批上市，是国内第二个以II期临床实验数据申报生产的品种（首个为微芯生物的西达苯胺）。2018年度销售额约为2亿元【赫赛汀销售额约34亿元】，2019H1销售达成约2.4亿元，下半年看医保目录谈判纳入及后续联用赫赛汀的三期临床。【吡咯替尼月费用2.5万元，3+3赠药 VS 赫赛汀月费用约1万元】



恒瑞医药：硫培非格司亭（“艾多”）

➤ 药物背景

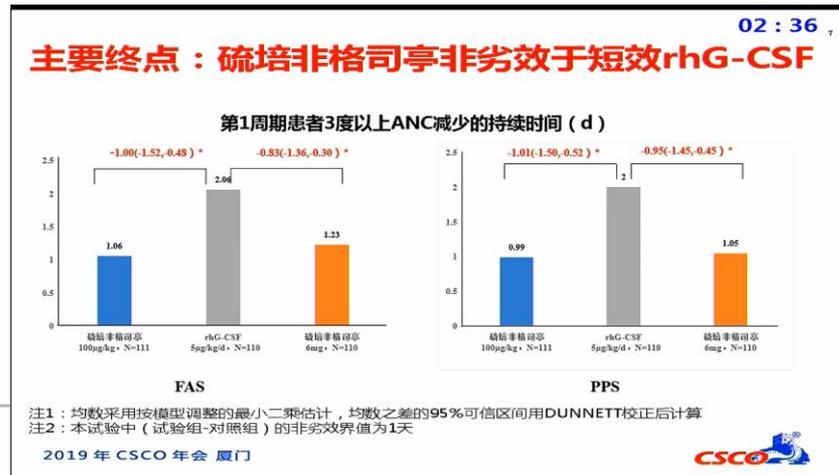
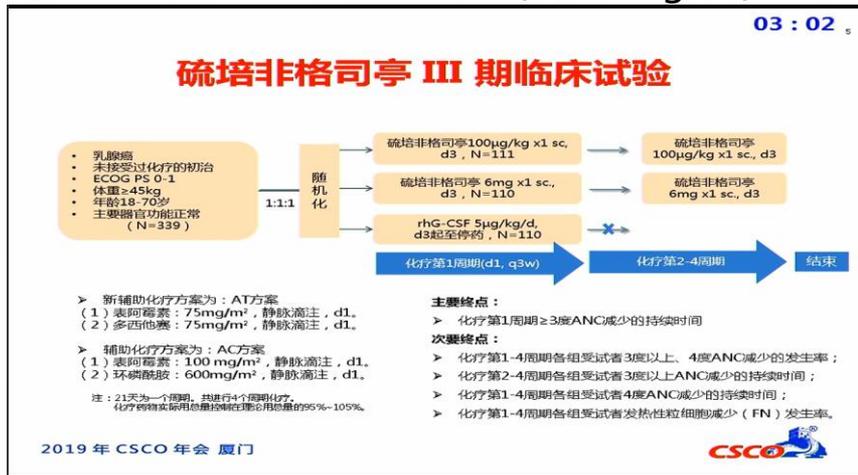
- 粒细胞集落刺激因子（G-CSF）是国内外临床指南首推的用于放化疗相关中性粒细胞减少症治疗药物，包括短效和长效两种类型。短效G-CSF在每个化疗周期内需要每日给药1~2次，长效G-CSF主要通过聚乙二醇修饰来制备，在一个化疗周期中往往只需给药1次。

➤ 临床研究

- 预防乳腺癌化疗后中性粒细胞减少的多中心、随机、对照、III期临床研究
- ✓ 研究表明：硫培非格司亭非劣效甚至优于短效rhG-CSF，3度以上ANC减少的持续时间：硫培非格司亭两组优于rhG-CSF（1.06、1.23 vs 2.06天）。固定剂量应用方便效果佳；多周期应用有更好的获益，第2-4周期3度以上栗缺发生率进一步下降。具有很好的安全性，最常见不良反应为疼痛（约12.6%）和血红蛋白下降（约12.6%）。

➤ 市场相关

- 恒瑞医药的硫培非格司亭于2018年5月获批，2019年4月起主动在辽宁、安徽、江苏等省份降价（6800元/支降为3680元/支）。2018年度销售额约为1.5亿元，2019H1销售达成约1.4亿元，石药/齐鲁/恒瑞价格分别为1690元/1705元/1840元（折成3mg/支）



君实生物：特瑞普利单抗（拓益）

➤ 药物背景

- 特瑞普利单抗是首个国产以PD-1为靶点的单抗药物，于2018年12月获批上市，适应症为治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤。拓益自2016年初开始临床研发，至今已在中、美等多国开展了覆盖14个瘤种的30多项临床研究，积极探索本品在鼻咽癌、尿路上皮癌、肺癌、胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等适应证的疗效。

➤ 临床研究

- 特瑞普利单抗用于标准治疗失败后的晚期尿路上皮癌的II期临床研究（POLARIS-03研究）
- ✓ 研究表明：截至2019年9月5日，在106例可评估患者中，特瑞普利单抗总体人群的客观缓解率(ORR)为26.4%，疾病控制率(DCR)为50.9%，平均起效时间为9.03周。其中，PD-L1表达阳性患者免疫治疗有效率高达42.4%，是目前国内外PD-1/PD-L1单药治疗公开数据中最高的。

研究设计

II期单臂、多中心临床研究

组织病理学确诊的无法接受手术完全切除的局部进展或转移性尿路上皮癌患者

- ✓ 既往接受过至少一线全身化疗后出现疾病进展或不能耐受；
- ✓ ECOG 0-1;
- ✓ 至少具有一个RECIST1.1标准规定的可测量病灶；

N=150例

特瑞普利单抗
3 mg/kg
Q2W;

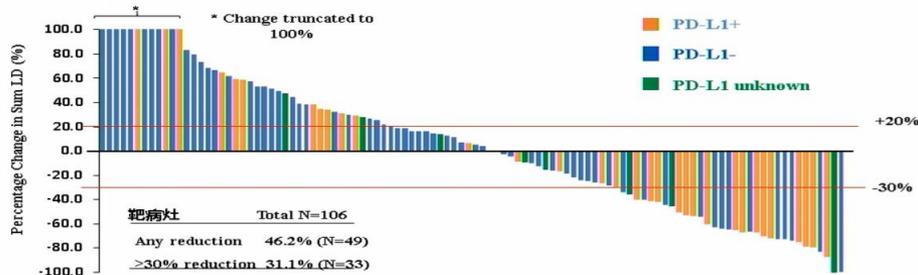
第一年每8周，
第二年每12周，
第三年及之后每
16周接受一次肿
瘤疗效评估；
直至出现疾病进
展，不可接受毒
性或研究结束

安全性与
生存随访

主要研究终点：ORR（IRC评估）
次要研究终点：DoR, PFS, OS，安全性
免疫原性、PK

初步临床疗效

截至2019年9月5日，疗效可评估（研究者依据RECIST v1.1标准）受试者106例，其中经确认的CR2例，PR26例，SD 26例，ORR为26.4%（28/106），DCR为50.9%（54/106）
PD-L1+ 人群：ORR 42.4%（14/33）；PD-L1-人群：ORR 16.9%（11/65）



数据截止时间：2019年9月5日

PD-L1阳性定义为任何强度膜染色阳性肿瘤细胞数量 ≥1%

君实生物：特瑞普利单抗（拓益）

➤ 临床研究

- 特瑞普利单抗联合培美曲塞、卡铂治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展后的II期、多中心临床研究
- 研究表明：研究纳入40例患者，客观缓解率（ORR）为50%，疾病控制率（DCR）达到87.5%；中位缓解持续时间（DoR）7.0个月；整体人群的中位无进展生存期（PFS）为7.0个月。亚组分析看到PD-L1阳性患者，ORR为60%，中位PFS达到8.2个月。相比既往单纯化疗30%左右的ORR和4个月左右的PFS，免疫联合化疗治疗能起到协同作用，使疗效大大提高，为EGFR突变NSCLC患者提供了新的治疗思路。

研究设计

06 : 36



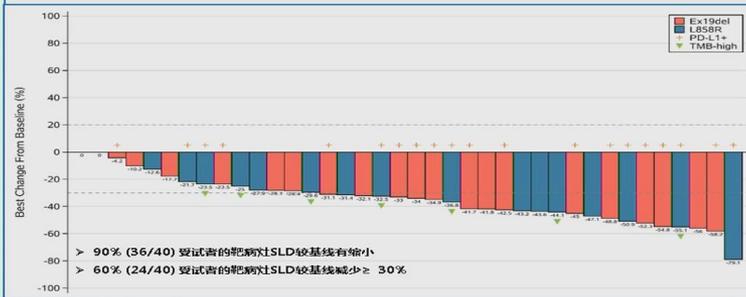
^a特瑞普利单抗: 360 mg或240 mg IV q3w
^b卡铂: AUC 5 IV q3w
^c培美曲塞: 500 mg/m² IV q3w

- 主要终点：研究者依据RECIST v1.1评估的第12周的肿瘤客观缓解率（ORR）
- 次要终点：安全性、ORR、DOR、DCR、TTR、PFS、OS、PK及免疫原性
- 基于RECIST v1.1每6周进行一次肿瘤评估，直至疾病进展

有效性结果-ITT人群

05 : 12

- 基于RECIST v1.1的第12周ORR : 32.5%
- 基于RECIST v1.1的总体ORR: 50.0% (95% CI, 33.8% to 66.2%)
- 最佳总体缓解: 20例 PR, 15例 SD (包含1例 uPR)
- DCR: 87.5% (95% CI, 73.2% to 95.8%) ; 中位 DOR: 7.0个月



康宁杰瑞：PD-L1/CTLA-4双抗（KN046）

➤ 药物背景

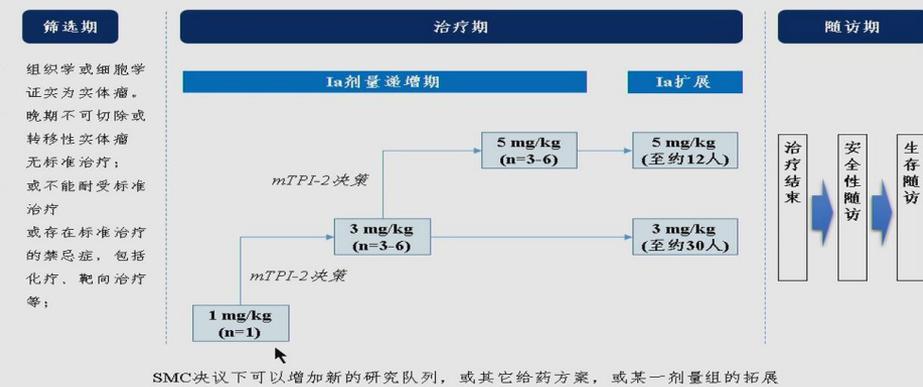
- KN046是康宁杰瑞公司开发的新一代PD-L1/CTLA-4双特异性阻断剂，KN046与PD-L1的亲合力是CTLA-4的24倍，与CTLA-4的结合部位比Ipilimumab更安全，具有PD-1/PD-L1阻断、CTLA-4阻断和完整Fc段功能，在体外实验中KN046对IL2的释放活性为PD-L1单抗和CTLA-4单抗联合的10倍。2018年6月在澳洲启动首个I期临床研究，预计2021年报产。

➤ 临床研究

- **KN046在中国晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性、药代动力学以及抗肿瘤活性的初步数据总结**
- ✓ 研究结果表明：ORR为12.2%，DCR为67.3%。KN046在晚期实体瘤患者、尤其是鼻咽癌患者中观察到良好的抗肿瘤活性，超过50%患者持久临床获益。另外，KN046人体安全性/耐受性良好，未观察到长期给药毒性。2019年4月针对晚期NSCLC适应症的II期临床研究启动，计划入组149人，于全国10-15家中心进行。

KN046-CHN-001研究设计

06 : 36



有效性总结

03 : 02

疗效可评价人群 (N=49) : 全部人群

	1 mg/kg Q2W (N = 1)	3 mg/kg Q2W (N = 29)	5 mg/kg Q2W (N = 10)	300 mg Q3W (N = 3)	5 mg/kg Q3W (N = 6)	合计 (N = 49)
ORR	0	6 (20.7%)	0	0	0	6 (12.2%)
DCR (CR+PR+SD)	0	17 (58.6%)	8 (80%)	2 (66.7%)	6 (100%)	33 (67.3%)
CR	0	0	0	0	0	0
PR	0	6 (20.7%)	0	0	0	6 (12.2%)
SD	0	11 (37.9%)	8 (80%)	2 (66.7%)	6 (100%)	27 (55.1%)
PD	1 (100%)	12 (41.4%)	2 (20%)	1 (33.3%)	0	16 (32.7%)

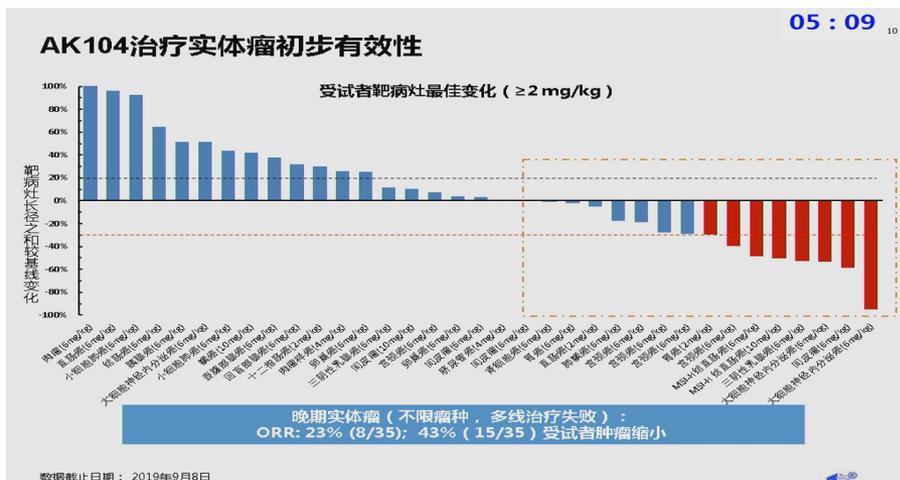
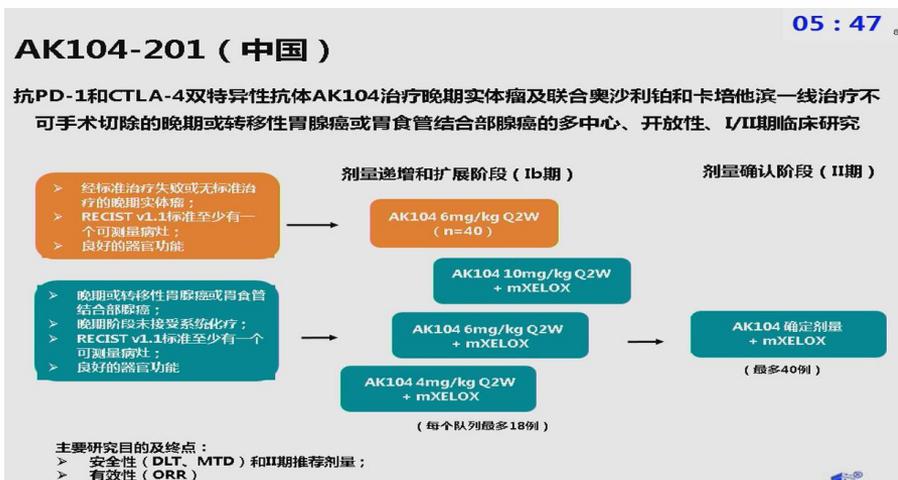
康方生物：PD-L1/CTLA-4双抗（AK104）

➤ 药物背景

- AK104是新一代的抗肿瘤免疫治疗药物，是康方生物利用康方独特的Tetrabody双抗平台自主研发，全球首个进入临床试验的PD-1/CTLA-4双特异抗体。目前，AK104已在澳洲完成Ia期剂量爬坡临床研究，在中国已启动Ib/II期临床试验。

➤ 临床研究

- PD-1和CTLA-4双特异抗体AK104治疗晚期实体瘤及联合奥沙利铂和卡培他滨一线治疗晚期或者转移性胃腺癌或胃食管腺癌的I/II期临床研究
- ✓ 临床研究显示PD-1和CTLA-4单抗联用疗效前景良好，但是联用后的增强了毒副作用。AK104是由中山康方自主研发的BsAb，该抗体通过工程构建，弱化了毒性。澳大利亚已经完成了AK104的临床一期研究，该研究显示在10mg/kg的最高剂量下依然安全。国内的AK104-201研究表明：可评估的35例患者中，ORR达到23%，约有43%的患者肿瘤缩小。



正大天晴：安罗替尼（“福可维”，AL3818）

➤ 药物背景

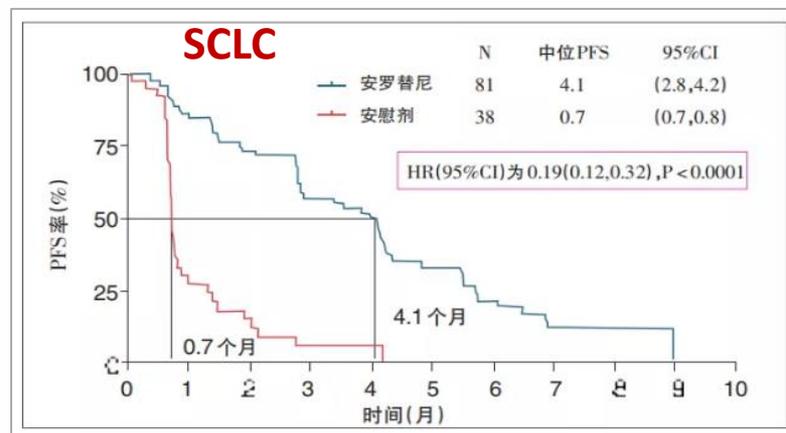
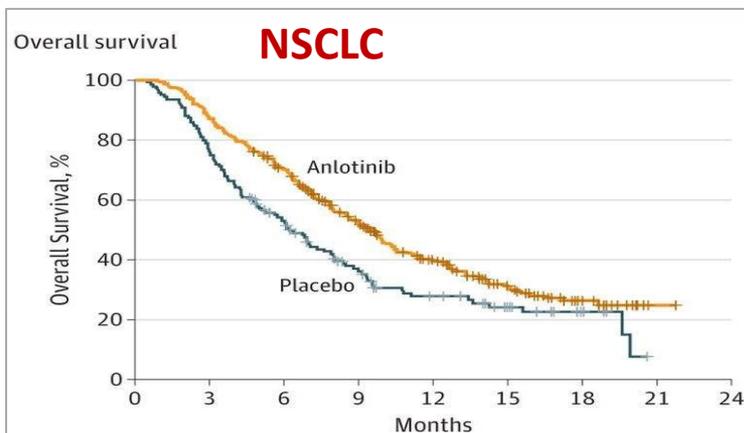
- 安罗替尼是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能有效作用于 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等靶点，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。已经获批3项适应症，分别为晚期或转移性非小细胞肺癌、软组织肉瘤、三线治疗小细胞肺癌。

➤ 市场相关

- 正大天晴的安罗替尼于2018年5月以三线治疗非小细胞肺癌获批，2018年10月医保谈判纳入，2018年度销售额约为12亿元，2019年全年销售目标为28-30亿元，2019H1销售额约为13亿元。

➤ 临床研究 - 肺癌

- **安罗替尼对比安慰剂用于晚期非小细胞肺癌三线及三线以上治疗的随机、双盲、多中心III期临床研究**
- ✓ 结果显示：安罗替尼组的OS达9.6个月，显著长于安慰剂组的6.3个月，并且PFS、ORR和DCR均显著优于对照组，且安全性良好。
- **安罗替尼对比安慰剂三线及三线以上治疗小细胞肺癌的随机II期临床研究**
- ✓ 结果显示：安罗替尼组小细胞肺癌患者PFS显著延长了3.4个月，DCR达71.6%。2019版的《CSCO原发性肺癌诊疗指南》中，安罗替尼在IV期无驱动基因、非鳞癌非小细胞肺癌三线治疗获得 I 级推荐（1类证据）以及在小细胞肺癌三线及以上治疗获得II级推荐（2A类证据）。



正大天晴：安罗替尼（“福可维”，AL3818）

➤ 临床研究 – 软组织肉瘤

- 2018年6月，安罗替尼治疗转移性软组织肉瘤的II期临床研究（NCT01878448）继2016年入选ASCO口头报告后，正式发表于Clinical Cancer Research杂志。结果显示：治疗12周后的疾病无进展生存率（PFR）达57.23%，对多种软组织肉瘤亚型均有疗效，尤其是对腺泡状软组织肉瘤和滑膜肉瘤，ORR分别为46.15%和12.77%。
- 2018年6月，安罗替尼对比安慰剂治疗经蒽环类药物治疗后进展的复发/转移软组织肉瘤患者的一项多中心、随机、双盲临床研究ALTER0203（注册号NCT02449343）。结果显示：安罗替尼较安慰剂显著延长患者的中位PFS（6.27个月VS 1.47个月），并降低疾病进展风险67%，提高了患者的ORR和DCR。
- 《CSCO软组织肉瘤诊疗指南》（2019）：安罗替尼在晚期或不可切除软组织肉瘤二线治疗获得III级推荐（2B类证据），其中在腺泡状软组织肉瘤一线治疗获得II级推荐（2B类证据）。

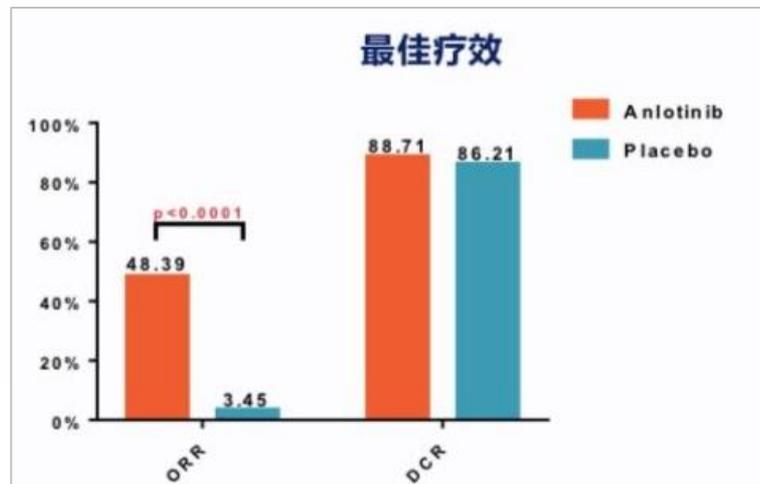
Case (n)	RR%	PFR _{12w} %	N	ORR%	DCR%	PFR _{12w} %		
Overall	166	11.45	57.23	患者总体	166	11.45%	73.49%	57.23%
SS	47	12.77	63.83	滑膜肉瘤	47	12.77%	68.09%	68.83%
leiomyosarcoma	26	7.69	69.23	平滑肌肉瘤	26	7.69%	84.62%	69.23%
fibrosarcoma	18	11.11	61.11	纤维肉瘤	18	11.11%	83.33%	61.11%
MFH	19	5.26	47.37	恶性纤维组织细胞瘤	19	5.26%	68.42%	47.37%
liposarcoma	13	7.69	53.83	脂肪肉瘤	13	7.69%	76.92%	53.83%
ASPS	13	46.15	76.92	腺泡状软组织肉瘤	13	46.15%	100%	76.92%
others	30	3.33	33.33	其他类型	30	3.33%	56.67%	33.33%

正大天晴：安罗替尼（“福可维”，AL3818）

➤ 临床研究 - 甲状腺髓样癌

● 安罗替尼用于治疗局部晚期或转移性甲状腺髓样癌的多中心、随机、双盲、安慰剂对照IIb期临床

- ✓ 自2015年9月—2018年9月，共计在全国15个研究中心入组91例合格的患者，按照2:1的比例随机入组安罗替尼组（62例）和安慰剂组（29例）。主要研究终点是无进展生存期（PFS），次要研究终点包括客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、总生存期（OS）等
- ✓ 主要结论：安罗替尼组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 20.67 个月和 11.07 个月，二者差异显著（ $P = 0.029$ ）。安罗替尼组与安慰剂组的 ORR 分别为 48.39%和 3.45%，二者差异显著（ $P < 0.0001$ ）。两组的 DCR 分别为 88.71%和 86.21%，无统计学差异。两组的 OS 数据均未成熟，数据仍需跟进。
- ✓ II期和IIb期试验均证明安罗替尼对于晚期或复发性甲状腺髓样癌患者具有较好的长期和短期疗效。在PFS提高倍数、治疗响应率方面均优于凡德他尼。由于国内暂无凡德他尼和卡博替尼供应，这项试验数据将支持安罗替尼成为国内晚期甲状腺髓样癌患者首个药物治疗手段。



最佳疗效	安罗替尼(A)	安慰剂(B)	两组率差
ORR (%)	30(48.39%)	1(3.45%)	44.94%
ORR 95% CI	(35.95%, 60.83%)	(0.00%, 10.09%)	(30.84%, 59.04%)
DCR (%)	55(88.71%)	25(86.21%)	2.50%
DCR 95% CI	(80.83%, 96.59%)	(73.66%, 98.76%)	(-12.31%, 17.32%)

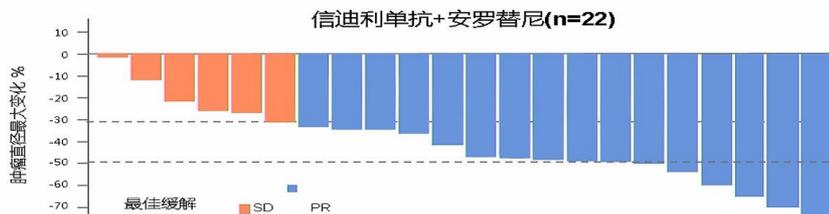
正大天晴：安罗替尼（“福可维”，AL3818）

➤ 临床研究 – 联合信迪利单抗治疗NSCLC

- 信迪利单抗是一种抗PD-1单克隆抗体，在晚期NSCLC中具有抗肿瘤活性，信迪利单抗一线治疗晚期NSCLC患者的ORR>60%。安罗替尼是一种针对肿瘤血管生成和增殖的多靶点TKI，2018年5月，安罗替尼被批准用于晚期NSCLC的三线治疗。
- 本次试验共入组22名晚期NSCLC初治患者，所有患者均接受信迪利单抗（每3周的第一天静脉注射一次，每次200mg）+安罗替尼（每3周的第1~14天每天一次，每次12mg）治疗，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。
- 试验结果表明：1) 所有患者的ORR为72.7%，其中16%例患者被证明为PR；所有患者的DCR为100%，81.8%的患者在数据截止时仍在接受治疗；2) PD-L1表达≥50%的患者的ORR为75%，PD-L1表达为1%~49%的患者的ORR为60%，PD-L1表达<1%的患者的ORR为75%；3) TMB≥10Mut/Mb的患者的ORR为85.7%，TMB<10 Mut/Mb的患者的ORR为63.6%；5) 所有患者中，达到6个月PFS的患者比例为93.8%。

主要研究终点：ORR

- 总计16/22例患者确认PR，ORR达到**72.7%** (49.8%, 89.3%)
- DCR达到**100%** (84.6%, 100%)



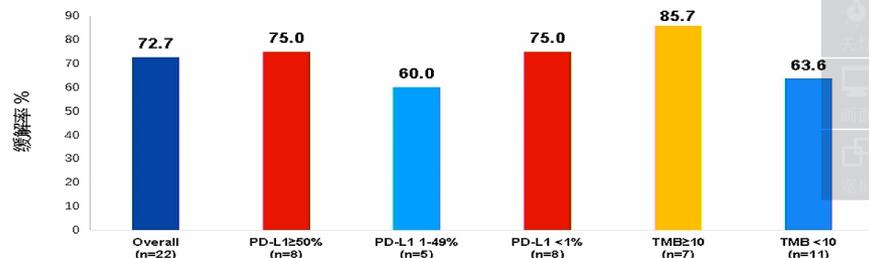
数据截止时间2019年7月3日，所有患者至少接受过一次肿瘤评估
所有PR均经过再次评价确认疗效

2019年 CSCO 年会 厦门



ORR：生物标志物亚组分析

- 无论PD-L1或TMB的表达如何，所有亚组患者均达到较高的缓解率



21例患者获得PD-L1表达状态，18例患者获得 TMB状态

2019年 CSCO 年会 厦门



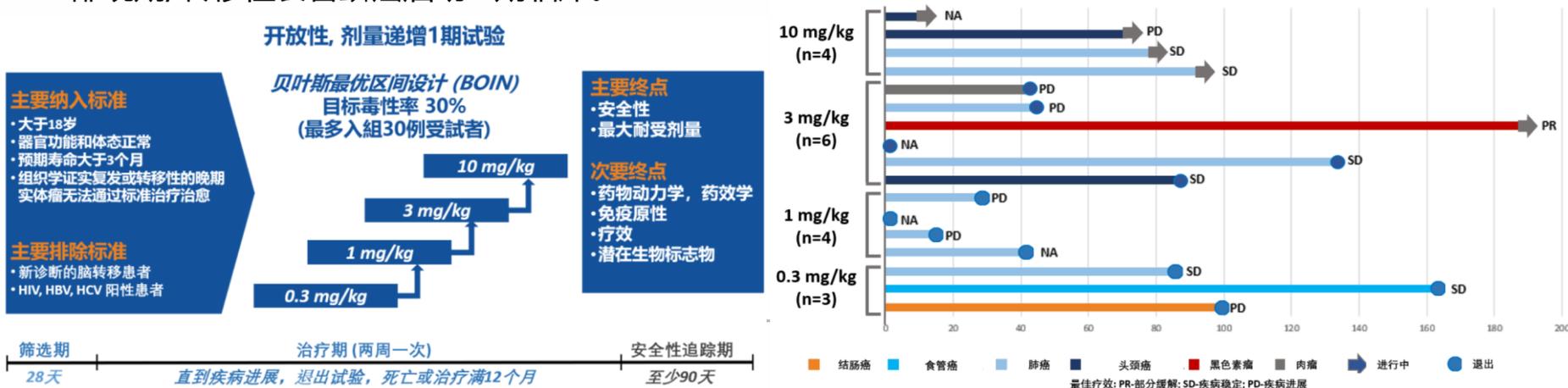
复宏汉霖：PD-1单抗 (HLX10)

➤ 药物背景

- HLX10是复宏汉霖控股子公司台湾汉霖自主开发的PD-1单抗，2017年9月起相继获得美国、中国台湾、中国大陆批准进行临床试验，单药现已进入2期临床试验阶段，正进一步探索其用于治疗慢性乙肝的可能性。

➤ 临床研究

- **临床研究 – HLX10在晚期或转移性实体瘤治疗的多中心剂量探索试验，I期**
- ✓ 患者招募于2018年初开展，截至2019年7月31日，共17例患者接受了不同剂量的HLX10治疗。在13例接受疗效评估的患者中，6例患者（2例来自0.3 mg/kg剂量组，2例来自3 mg/kg剂量组，2例来自10 mg/kg剂量组）观测到疾病稳定，1例观测到部分缓解（来自3 mg/kg剂量组）。各剂量组均未发现输注反应。大于2级的不良事件包括急性胰腺炎、淀粉酶升高、脂肪酶升高、高血糖症、心肌炎、血小板减少症、淋巴细胞减少症、急性胆管炎、急性肝炎、脓毒症、免疫介导性不良反应。
- **其他研究**
- ✓ 2019年9月，HLX10联合HLX04 (VEGF单抗) 用于治疗晚期肝细胞癌（即晚期实体瘤之一）启动II期临床；2019年9月，HLX10联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌启动III期临床；2019年8月，HLX10联合化疗一线治疗晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌启动III期临床；2019年7月，HLX10联合化疗一线治疗局部晚期/转移性食管鳞癌启动III期临床。



复宏汉霖：利妥昔单抗类似物（“汉利康”，HLX01）

➤ 药物背景

- HLX01复宏汉霖自主研发的首个单克隆抗体生物类似药，主要适用于非霍奇金淋巴瘤（NHL）、类风湿性关节炎（RA）的治疗，其原研药于1997年获得美国FDA批准，是第一个用于肿瘤治疗的单克隆抗体药物。2000年该品种以商品名美罗华®进口中国销售，适应症为NHL。

➤ 临床研究

● HLX01 III期临床试验

- ✓ 该试验是在初治CD20阳性弥漫型大B非霍奇金淋巴瘤的患者中开展的一项随机、双盲、平行对照的多中心（33家）临床研究，比较了HLX01和美罗华®联合CHOP化疗方案的疗效、安全性、免疫原性、药代动力学。该项研究中，402名受试者（男/女性患者数目分别为182/220，约1/3患者年龄>60，中位年龄~55岁，其中约3/4为II/III期弥漫型大B细胞淋巴瘤患者）被随机分配至2个治疗组，最终的PPS集分析显示，HLX01组ORR达到94.1%（VS美罗华92.8%），达到预设标准。

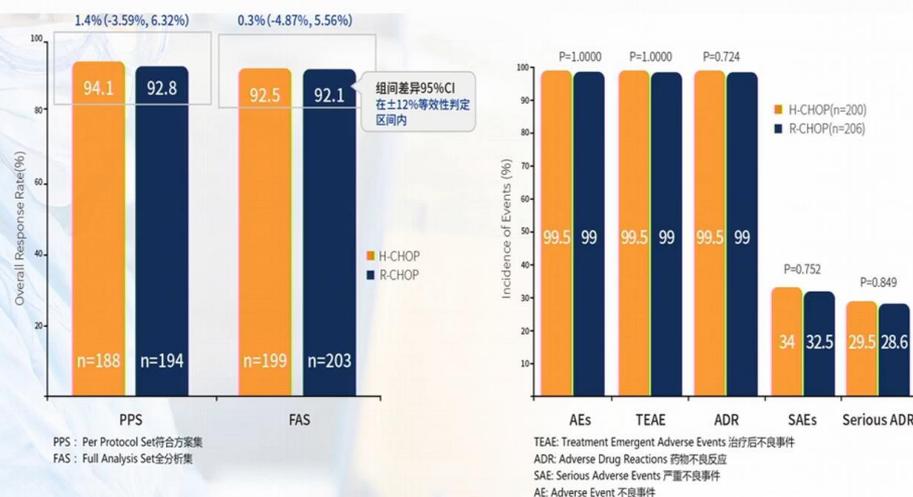
2003-2015年中国淋巴瘤16903例

23 : 51



汉利康® 与原研药有相似的疗效和安全性

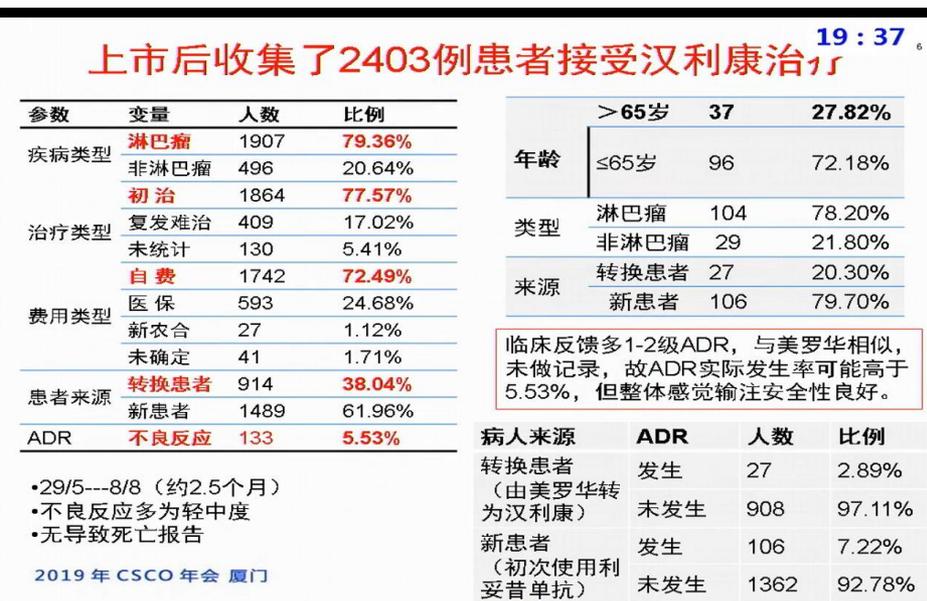
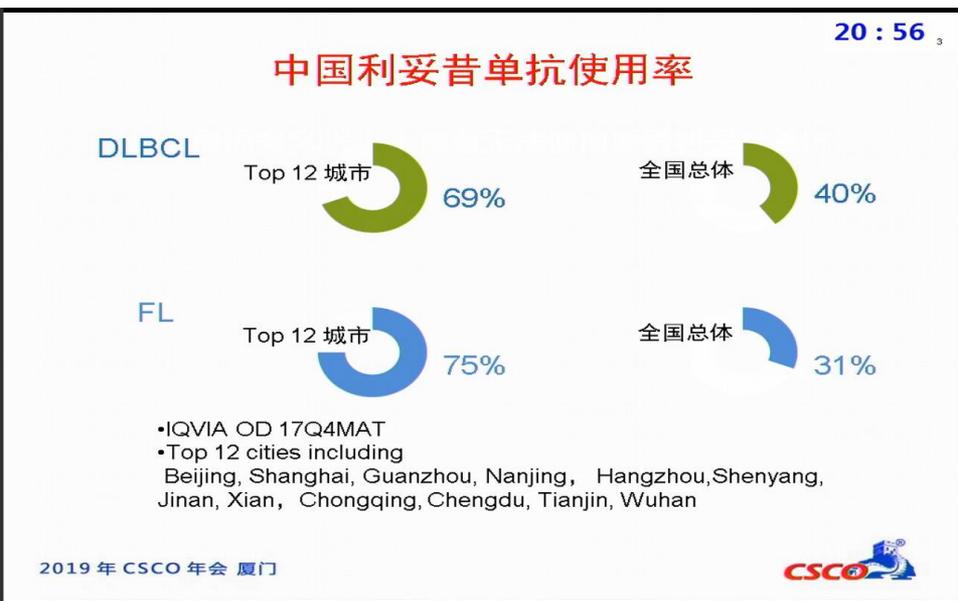
19 : 52



复宏汉霖：利妥昔单抗类似物（“汉利康”，HLX01）

市场相关

- 目前国内对于利妥昔单抗的使用率差异较大，对于DLBCL适应症，TOP12城市使用率约69%，全国总体约40%，其中北京大学肿瘤医院使用比例约80%；对于FL适应症，TOP12城市使用率约75%，全国总体约31%。
- 复宏汉霖的“汉利康”于2019年2月获批，5月开出首张处方。上市后（统计5月29号至8月8号）收集2403例患者使用情况，约有38%的患者由原研美罗华转换过来。约72%的患者自费治疗，约21%的患者用于非淋巴瘤适应症（比如类风湿）。不良反应比例约5.53%，多为1-2级ADR，与原研美罗华类似。



复宏汉霖：曲妥珠单抗类似物 (HLX02)

药物背景

- HLX02为国内首个进行国际多中心3期临床研究的生物类似药，先前证实了HLX02与不同来源的原研曲妥珠单抗（国内市售和欧洲市售）达到药代动力学生物等效，安全性相似的HLX02 1期临床试验(NCT02581748)结果已经相继在CSCO-2018上口头报告和ESMO-ASIA-2018上壁报展示。

临床研究

- 《HLX02与原研赫赛汀基于药代动力学、安全性和免疫原性的等效性全球临床评估》（数据截至2018.11.27）
- 包括中国、菲律宾、波兰、乌克兰共89个医学中心，共有649例患者入组。1期临床试验表明药代动力学呈现剂量正相关性，达到PK生物等效；药物耐受性良好，安全性相似。3期临床试验主要终点为ORR，ITT组HLX02的ORR为71.0%，赫赛汀的ORR为71.4%，组间差异满足要求。

市场相关

- HLX02是中国首个开展国际临床试验的国产曲妥珠单抗类似物，也是首个在欧盟递交上市申请并获受理的国产生物类似物。2019年4月已向NMPA滚动递交NDA，7月纳入优先审评；6月获得欧盟EMA上市受理。

HLX02-BC01: 试验设计

HLX02-BC01: Study Design

04 : 06

一项双盲、随机化、国际多中心的3期临床研究
A Double-Blind, Randomized, Multicenter, International Phase 3 Clinical Trial

1.1 随机
Randomization

未经治疗的复发性或转移性HER2阳性乳腺癌患者
Untreated patients with recurrent or metastatic HER2+ breast cancer
(n=649)
NCT03084237
EudraCT: 2016-000206-10

HLX02+
多西他赛 (docetaxel) q3w

分层: 种族; 雌激素/孕激素受体状态; 是否接受过赫赛汀®新辅助治疗
Stratified: Ethnicity; ER/PgR status; Prior neo/adjuvant therapy with trastuzumab

欧洲市售赫赛汀®(EU-Herceptin®)+
多西他赛 (docetaxel) q3w

主要疗效终点
Primary Endpoint
ORR_{24week}
24周内最佳客观缓解率
从首次评估至第24周达到CR或PR的最佳缓解患者比例

次要疗效终点
Secondary Endpoints

- CBR 临床获益率
- DCR 疾病控制率
- DoR 持续缓解时间
- PFS 无进展生存期
- OS 总生存期

筛选期: 28天
Screening Period: 28 days

治疗期: 最多12个月
Treatment Period: Up to 12 Months

安全性和生存率随访: 最多36个月
Follow-Up of Safety and Overall Survival Rate - Up to 36 Months

研究单位
Investigational Sites

89家中心 (中国, 乌克兰, 菲律宾, 波兰)
89 centers (China, Ukraine, Philippines and Poland)

主要研究目的
Primary Objective

通过比较24周内 (8个治疗周期) 的最佳客观缓解率(ORR_{24w})来判定 HLX02和欧洲市售赫赛汀®疗效的相似性
Comparing the best overall response rate at week 24 (ORR_{24w}) after 8 treatment cycles between HLX02 and EU-Herceptin®

次要研究目的
Secondary Objectives

比较HLX02和欧洲市售赫赛汀®+多西他赛的安全性、耐受性
Comparing safety and tolerability of docetaxel with HLX02 or EU-Herceptin®

Abbreviations: CR, 完全缓解; PR, 部分缓解; q3w, 每三周一给药

Source: HLX02-BC01 Interim CSR

HLX02-BC01-pp-201909-001(CN)

HLX02-BC01: 主要疗效终点ORR₂₄

HLX02-BC01: Primary Endpoint of ORR₂₄

01 : 40

CIR*评估的ORR₂₄

Center Image Review Evaluation of ORR₂₄

*CIR=独立中心影像阅片



- 24周内ORR组间差异 95%置信区间在(-13.5%, +13.5%) 等效区间内
- The 95% confidence interval of the difference between ORR₂₄ groups was within the equivalence margin (-13.5%, +13.5%)
- HLX02和赫赛汀®疗效等效性成立
- The efficacy equivalence was established between HLX02 and Herceptin®

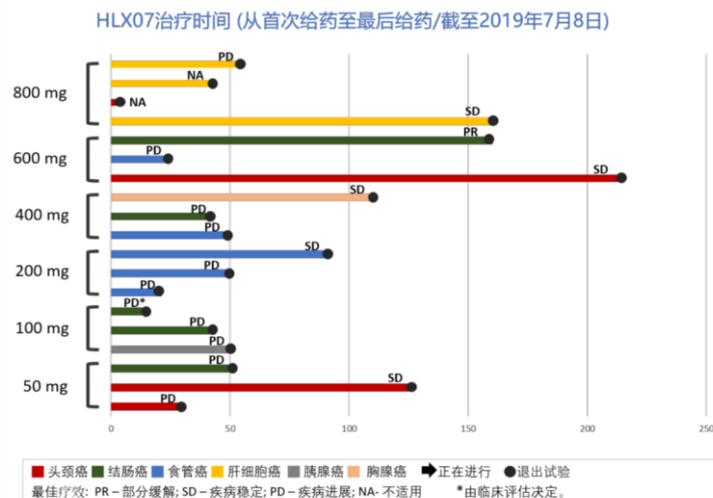
复宏汉霖：改良型抗EGFR单抗（HLX07）

➤ 药物背景

- HLX07通过作用于EGFR靶点发挥其肿瘤抑制作用，临床前研究显示相较于国内已获批的EGFR抑制剂西妥昔单抗，改良了其抗体结合片段（Fab）的HLX07具有更好的免疫原性及更强的抗体结合能力。

➤ 临床研究

- **HLX07在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特性和初步疗效的开放性1期试验**
- 该1期试验为HLX07首次开展的临床研究，主要在中国台湾地区进行，研究主要纳入经标准治疗失败的晚期实体瘤患者，接受HLX07从50 mg qwd到800 mg qwd的剂量爬坡试验。试验共入组患者19例，其中男性患者占84.2%，中位年龄为58岁。在17例可评估的患者中，观测到1例部分缓解（PR），5例疾病稳定。HLX07显示出良好的安全耐受性。6个剂量组中均未发现明显的、超出预期的不良事件。直至最高剂量组（800mg剂量组），试验中均未出现剂量限制性毒性（DLT），也未达到最大耐受剂量（MTD）。基于该试验结果，将600 mg qwd作为2期临床试验的推荐剂量，目前2期临床试验正在进行中。



齐鲁制药：贝伐珠单抗类似物（“安可达”，QL1101）

➤ 药物背景

- VEGF是一种血管生成过程中重要的因子，在多数人类肿瘤的内皮细胞中过度病理表达。抗VEGF抗体，可以高亲和力地选择性结合VEGF，通过阻断VEGF与其血管内皮细胞表面上的受体结合，通过抗血管生成达到抗肿瘤的治疗效果。贝伐珠单抗（VEGF单抗，原研罗氏，商品名Avastin）在全球覆盖7大瘤种、10个适应症，目前在中国已经获批的适应症为：肺癌、结直肠癌，预计2020年会获批卵巢癌。

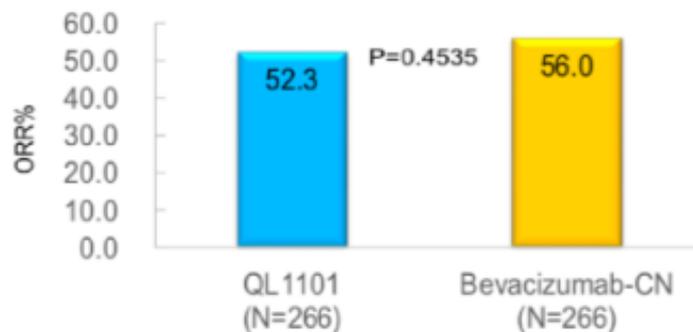
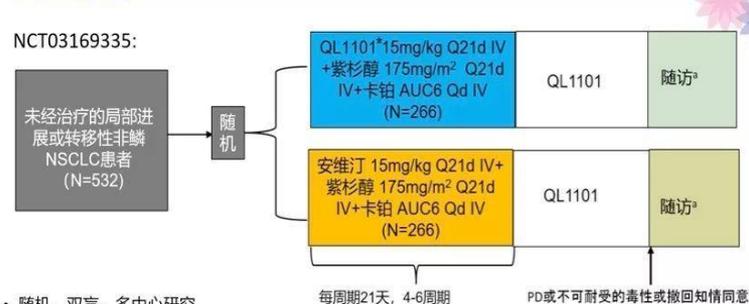
➤ 临床研究

- 随机、双盲、多中心，贝伐珠单抗生物类似药QL1101与原研Avastin进行头对头比较（数据截至2018.06.23）
- ✓ 一共纳入了532名未经治疗的非鳞非小细胞肺癌患者，从主要研究结果18周ORR来看，疗效经独立审核委员会评估后，QL1101组为52.3%，Avastin组为56%， $p=0.4535$ ，90%CI Risk ratio=0.933 (0.818-1.064)，两组没有统计学差异，且完全落在预设的统计学等效边界 (0.75-1.33) 内。这说明，QL1101完全符合CFDA生物类似药审评标准。

➤ 市场相关

- 齐鲁制药的“安可达”于2011年项目启动，虽然从医院伦理批准时间、临床试验登记时间、首例患者入组时间来看，齐鲁制药均略晚于信达生物，但是在2018年7月国内首家申报生产并获得优先审评。

研究设计



WWW

- 主要终点：18周的ORR，RECIST1.1评估
- 次要终点：安全性，PFS，OS，DOR和免疫原性
- 此次数据分析时研究仍在进行中（数据截止2018年6月23日）

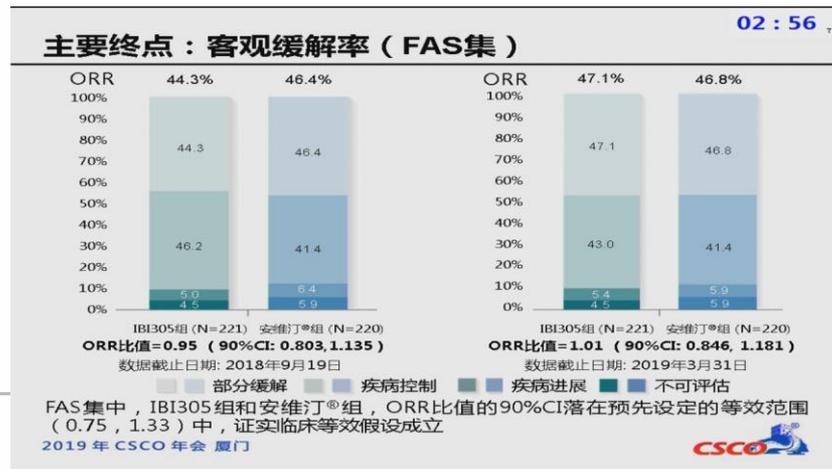
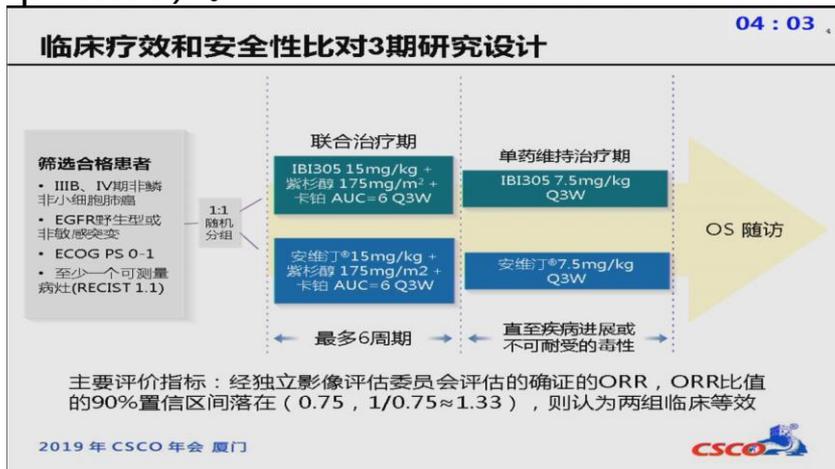
信达生物：贝伐珠单抗类似物 (IBI305)

➤ 药物背景

- VEGF是一种血管生成过程中重要的因子，在多数人类肿瘤的内皮细胞中过度病理表达。抗VEGF抗体，可以高亲和力地选择性结合VEGF，通过阻断VEGF与其血管内皮细胞表面上的受体结合，通过抗血管生成达到抗肿瘤的治疗效果。贝伐珠单抗 (VEGF单抗，原研罗氏，商品名Avastin) 在全球覆盖7大瘤种、10个适应症，目前在中国已经获批的适应症为：肺癌、结直肠癌，预计2020年会获批卵巢癌。IBI305为信达生物研发的贝伐珠单抗生物类似药，2019年1月29日，国家药品监督管理局 (NMPA) 受理了IBI305的新药上市申请 (NDA)，并将其纳入优先审评。

➤ 临床研究

- 比较IBI305或贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的随机、双盲3期研究
- ✓ 该研究共有450例患者入组，其中IBI305组 (n=224) 和参照药贝伐珠单抗 (RBv) 组 (n=226)。截至2019年03月31日，全分析集(FAS)集中，经中心影像评估的更新客观缓解率 (ORR) 分别为47.1%和46.8%，ORR比值为1.01 (90%CI: 0.846, 1.181)，落在研究方案规定的等效性界值 (0.75, 1.33) 中。截至2019年5月22日，结果显示IBI305和RBv组由研究者评估的中位PFS分别为7.3个月和7.5个月，无统计学差异 (p=0.893)。



信达生物：利妥昔单抗类似物（IBI301）

➤ 药物背景

- IBI301是信达生物制药和礼来制药联合开发的利妥昔单抗生物类似药，国家药品监督管理局（NMPA）已于2019年6月26日受理IBI301的新药上市申请（NDA），并将其纳入优先审评。

➤ 临床研究

- 比较IBI301与利妥昔单抗注射液在CD20阳性B细胞淋巴瘤受试者中的药代动力学及安全性的多中心、随机、双盲、平行对照、I期临床研究（CTR20160770）
 - ✓ 研究共入组181例受试者，IBI301组89例，原研药组92例。IBI301组与原研药组的主要PK指标（AUC_{0-inf}）达到了等效，几何均数比值及90% CI均落在预设的等效范围80.00%~125.00%内。
- 比较IBI301联合CHOP（I-CHOP）与原研药利妥昔单抗注射液联合CHOP（R-CHOP）在弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）初治患者中疗效及安全性的多中心、随机、双盲、平行对照、III期临床研究（CTR20160493）
 - ✓ 该研究共入组420例受试者，每组各210例。数据截止日为2019年1月18日。全分析集中，IBI301组和原研药组经中心影像评估的ORR分别为89.9%和93.8%。本研究达到了主要研究终点，证实IBI301与原研药利妥昔单抗用于DLBCL初治患者的临床疗效等效，且安全性相似。

和记黄埔：呋喹替尼（“爱优特”，HMPL-013）

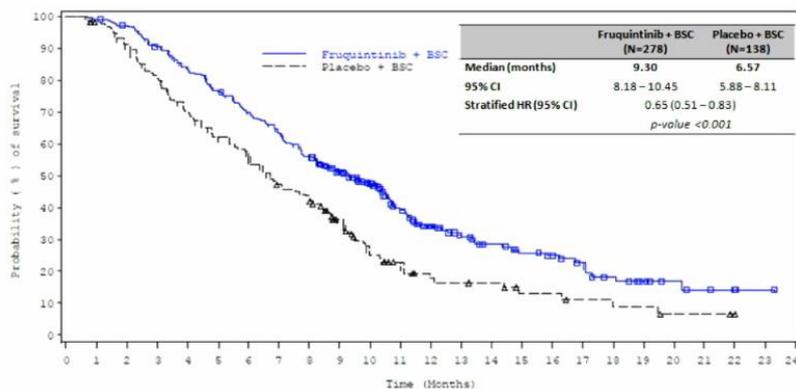
➤ 药物背景

- 呋喹替尼是首个独立由中国人发明、中国医生研究、中国企业研发的一类靶向血管细胞内皮生长因子受体（VEGFR）小分子抑制剂抗癌药。2018年9月5日，国家药品监督管理局批准其用于结直肠癌。呋喹替尼2018年度销售额（共销售5周）约为170万美金，2019H1销售额约为1140万美金，2019年4月首次被纳入CSCO结直肠癌诊疗指南，成为转移性结直肠癌（mCRC）IA级三线治疗推荐方案。

➤ 临床研究

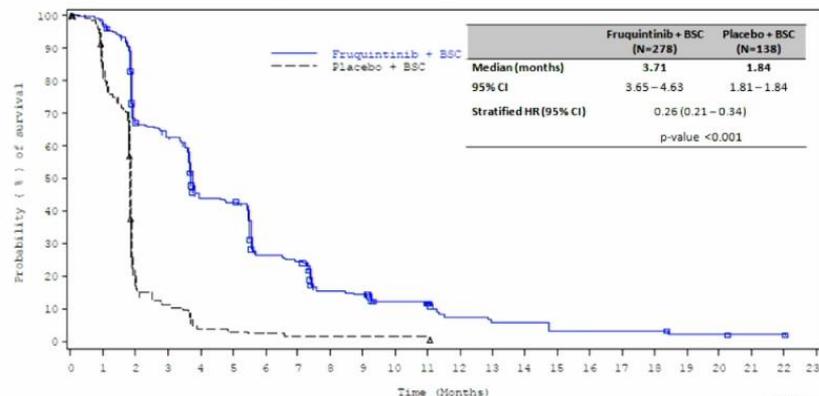
- 呋喹替尼用于三线及以上治疗转移性结直肠癌（mCRC）的随机、双盲、安慰剂对照的中国多中心III期临床研究FRESCO
- ✓ 该研究在中国的28家医院进行。共入组416例至少接受过二线标准化疗并失败的mCRC患者，按2：1随机分组。结果显示，呋喹替尼显著延长总生存（中位OS；9.3个月 vs 6.6个月，HR 0.65， $P < 0.001$ ）和无进展生存（中位PFS；3.7个月 vs 1.8个月，HR = 0.26， $P < 0.001$ ），安全性良好可控。
- ✓ 手足皮肤反应（HFSR）亚组的回顾研究分析，结果显示：报告HFSR的患者，无论OS还是PFS，均较未报告HFSR者显著更优。表明出现HFSR不是坏事，反而可能预测患者服药后的疗效更好，因此，治疗期间出现HFSR可能作为呋喹替尼的疗效预测标志物。
- ✓ FRESCO研究中肝转移亚组的生存分析，肝转移患者亚组的OS、PFS、ORR和DCR均以呋喹替尼组更好，这与FRESCO总体人群的结果一致；且无论患者是否伴有肺转移、既往靶向治疗和K-RAS状态如何，OS均以呋

两治疗组总生存期(OS)--ITT



2017 ASCO oral presentation

两治疗组无进展生存期(PFS)--ITT



2017 ASCO oral presentation

和记黄埔：索凡替尼 (HMPL-012)

➤ 药物背景

- 索凡替尼主要用于治疗神经内分泌瘤，它可以通过抑制抑制VEGFR和FGFR来抑制血管生成。而且，索凡替尼还可以抑制集落刺激因子-1受体 (CSF-1R)，借此调节肿瘤相关巨噬细胞，促进机体对肿瘤细胞的免疫反应。

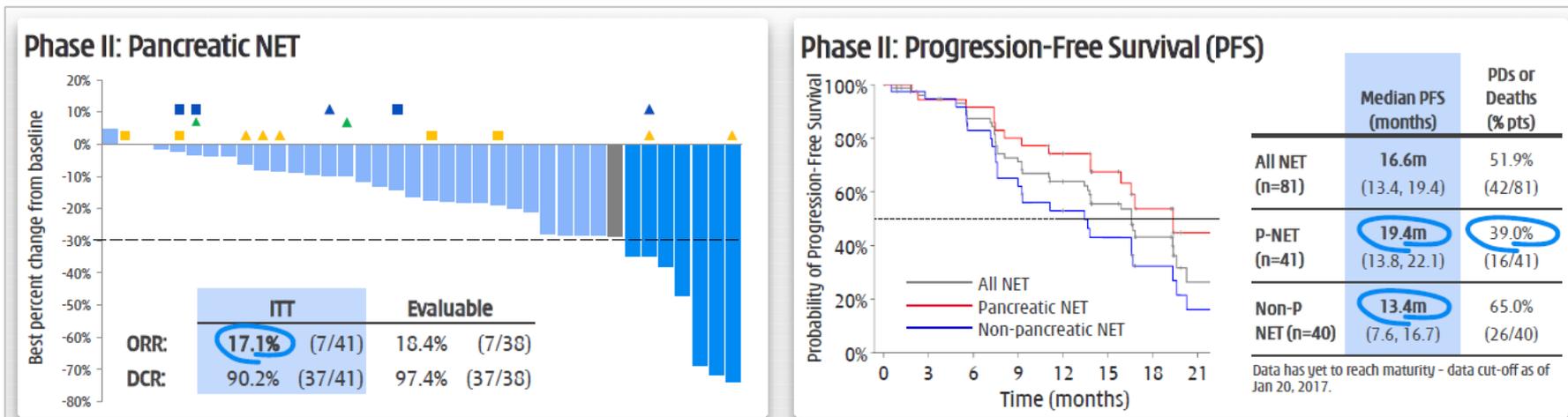
➤ 临床研究

● 治疗晚期非胰腺神经内分泌瘤的III期关键性研究SANET-ep

- ✓ 独立数据监察委员会对SANET-ep数据预先设定的中期分析表明，索凡替尼已经成功达到PFS的预设主要疗效终点，2019年6月提前终止研究，III期具体数据将在欧洲肿瘤内科学会年会 (ESMO) 以口头报告的形式发布。之前II期临床试验表明，针对所有ITT患者mPFS达到16.6个月，其中胰腺NET组为19.4个月，非胰腺NET组为13.4个月。

➤ 市场相关

- 和黄中国医药科技将与国家药品监督管理局 (NMPA) 进行提交新药上市申请前的会议，以进一步讨论索凡替尼就该适应症提交新药上市申请的准备工作。国内神经内分泌瘤发病率约每年6.8万人，目前国内获批治疗该类疾病的药物为舒尼替尼、依维莫司、奥曲肽，合计市场规模约10亿元人民币。



和记黄埔：沃利替尼 (AZD6094/HMPL-504)

➤ 药物背景

- 沃利替尼是一款高选择性的c-Met口服抑制剂，尤其是对携带c-Met基因扩增或c-Met 蛋白过度表达等异常的肿瘤具有显著的抑制作用，在临床研究中，沃利替尼未显示出肾毒性。该药用于治疗乳头状肾细胞癌（在全球范围）的研究处于临床III期。2017年3月，沃利替尼还获得了FDA突破性疗法资格，用于治疗胃癌、乳头状肾细胞癌以及非小细胞肺癌。

➤ 临床研究

- **沃利替尼治疗MET外显子14跳变非小细胞肺癌患者的II期研究**
- ✓ 该研究始于2017年，是一项在中国开展的多中心临床试验，旨在评估“沃利替尼”治疗具有MET外显子14跳变的肺肉瘤样癌或其他类型非小细胞肺癌患者中的疗效和安全性。经基因检测确定为携带MET外显子14跳变的患者，每日一次口服“沃利替尼”直至疾病进展。截至今年4月，可评价的36名病人ORR达到了52.8% (19/36)，DCR率达到了94.4% (34/36)，对颅内病灶控制良好，不良事件通常是1-2级。中位随访时间是8.3个月，中位PFS尚未达到。

03 : 54

沃利替尼治疗MET外显子14跳变肺癌患者的II期研究 (NCT02897479)

研究人群：

- 无法切除或远处转移肺肉瘤样癌(PSC)或其他NSCLC
- MET外显子14跳变阳性且EGFR/ALK/ROS1突变阴性
- 化疗失败或临床上不适合化疗
- 未接受过MET抑制剂治疗

沃利替尼治疗：

600mg (体重≥50kg), 或400mg (体重<50kg) 口服, 每天一次, 21天为一个治疗周期

研究者进行肿瘤评估 (RECIST 1.1)

1年内：每6周评估
1年后：每12周评估
(同时中心影像进行独立肿瘤评估)

治疗直到疾病进展或毒性不可耐受

主要终点：

- 客观缓解率ORR (RECIST v1.1)

次要终点：

- 疾病控制率(DCR)
- 缓解期(DoR)
- 起效时间(TTR)
- 无进展生存期(PFS)
- 6个月的PFS率
- 总生存期(OS)
- 安全性和耐受性

- 无效假设ORR ≤30%, 备择假设 > 30%, 90%的把握度排除无效假设；若真实的ORR是55%, 样本量估算为至少50例疗效可评估患者
- 肿瘤评估由研究者进行，随后中心影像进行独立肿瘤评估

2019年CSCO年会 厦门



6

01 : 45

最佳肿瘤评价 (疗效可评价集 N=36)

研究者评价 (根据RECIST 1.1)	PSC (n=13)	其他NSCLC (n=23)	总计 (n=36)
最佳肿瘤评价, n (%)			
PR	6 (46.2)	13 (56.5)*	19 (52.8)*
SD	6 (46.2)	9 (39.1)	15 (41.7)
PD	1 (7.7)	1 (4.3)	2 (5.6)
Interim ORR in EES, % (95% CI)	46.2 (19.2-74.9)	56.5 (34.5-76.8)†	52.8 (35.5-69.6)†
Interim DCR in EES, % (95% CI)	92.3 (64.0-99.8)	95.7 (78.1-99.9)	94.4 (81.3-99.3)

疗效可评价集(EES) (N=36)：基线有可测量病灶（根据RECIST 1.1标准），并且在用药后至少有一次充分肿瘤评估（按RECIST 1.1标准可以进行评价）结果的患者。

14例患者未进入疗效可评价集：

- N=9, 新入组患者尚未进行过肿瘤评估
- N=5, 患者终止治疗前无充分的肿瘤评估

2019年CSCO年会 厦门

数据截止日期：2019年4月10日

* 2例患者在初次疗效评估结果为PR (6周)，PR尚待下一次肿瘤评估确认；
† ORR分析中纳入了已确认的PR和2例尚待确认的PR



10

贝达药业：恩沙替尼 (X-396)

➤ 药物背景

- 盐酸恩沙替尼是一种新型强效、高选择性的新一代ALK抑制剂，是贝达药业和控股子公司Xcovery共同开发的全新的、拥有完全自主知识产权的创新药，用于接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的ALK阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者提供新的治疗。2018年12月，恩沙替尼的药品注册申请获得国家药监局受理。2019年2月纳入优先审批程序。同时，盐酸恩沙替尼开展了多项临床研究，其中一线治疗ALK阳性NSCLC患者的全球多中心III期临床试验正在顺利推进中。

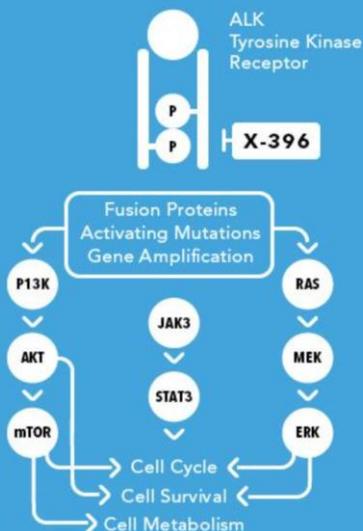
➤ 临床研究

- 评价X-396胶囊治疗克唑替尼耐药的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌患者疗效和安全性的II期单臂、多中心临床研究
- ✓ 该研究结果显示，盐酸恩沙替尼对克唑替尼耐药的ALK阳性非小细胞肺癌患者（NSCLC）具有良好的疗效和安全性。在疗效性方面，恩沙替尼整体ORR为52.6%，疾病控制率为87.8%，中位PFS为11.2个月，颅内ORR为71.4%，颅内病灶控制率达95.2%。

ALK Signaling Pathways

ALK Data

- Clinically validated target
- Significantly more patent than leading ALK inhibitor
- Can potentially overcome resistance to competitive ALK compound



截至2018年9月中旬 截至2019年5月底

整体ORR	48.7%	52.6%
疾病控制率	87.8%	87.8%
中位PFS	9.7个月	11.2个月
颅内ORR	66.7%	71.4%
颅内疾病控制率	92.8%	95.2%

百济神州：替雷利珠单抗 (Tislelizumab, BGB-A317)

➤ 药物背景

- 替雷利珠单抗 (BGB-A317) 是一种创新的人源化 IgG4 单克隆抗体，替雷利珠单抗与PD-1的结合表位与帕博利珠单抗和纳武利尤单抗不同，并且与前两者相比其与PD-1的解离率分别降低了约100倍和50倍，展示替雷利珠单抗与PD-1更高的亲和力。同时，替雷利珠单抗的Fc段经过基因工程修饰，可以最大限度地减少与巨噬细胞上Fc受体的结合，从而消除抗体依赖的吞噬作用 (ADCP效应)，这可能是减少T细胞耗竭和抗PD-1治疗耐药性的潜在机制。

➤ 临床研究

- 一项评估替雷利珠单抗联合化疗一线治疗中国晚期肺癌患者的疗效、安全性与药代动力学的开放标签、多队列、II期临床研究 (BGB-A317-206研究)，NCT03432598
- ✓ 该研究结果显示，从2017年7月起入组，截至2019年2月25日，供纳入54例患者，中位治疗时间为9.6个月，14例 (25.9%) 患者目前仍在接受治疗。客观缓解率：在66.7%患者 (n=36) 中观察到确认的客观缓解率，中位起效时间为6.0周 (范围：5 ~ 19)；无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)：根据更长的随访时间 (数据截止时间2019年6月30日)，各队列患者的中位PFS分别为：非鳞NSCLC队列：9.0个月；鳞状NSCLC队列A：7.0个月；鳞状NSCLC队列B：未达到；小细胞肺癌队列：6.9个月。小细胞肺癌队列中位OS 15.6个月，其余队列中位OS尚未达到。

	NSQ Tislelizumab+ 培美曲塞+P (n=16)	SQ-A Tislelizumab+ 紫杉醇+P (n=15)	SQ-B Tislelizumab+ 吉西他滨+P (n=6)	SCLC Tislelizumab+ 依托泊苷+P (n=17)
缓解 BOR, n (%)				
CR	0	0	0	0
PR	7 (43.8)	12 (80.0)	4 (66.7)	13 (76.5)
SD	8 (50.0)	2 (13.3)	1 (16.7)	2 (11.8)
PD	1 (6.3)	0	0	1 (5.9)
缺失	0	1 (6.7)	1 (16.7)	1 (5.9)
确认的客观缓解率, % (95% CI)	43.8 (19.8, 70.1)	80.0 (51.9, 95.7)	66.7 (22.3, 95.7)	76.5 (50.1, 93.2)
疾病控制率, (95% CI)	93.8 (69.8, 99.8)	93.3 (68.1, 99.8)	83.3 (35.9, 99.6)	88.2 (63.6, 98.5)
至首次缓解的时间 (周), 中位数 (范围)	12.0 (5, 19)	5.9 (6, 12)	5.7 (6, 7)	6.0 (6, 13)

	NSQ Tislelizumab+ 培美曲塞+P (n=16)	SQ-A Tislelizumab+ 紫杉醇+P (n=15)	SQ-B Tislelizumab+吉西 他滨+P (n=6)	SCLC Tislelizumab+ 依托泊苷+P (n=17)
随访时间 (月), 中位数 (95% CI)	17.4 (16.07, 18.10)	18.3 (16.23, 19.48)	18.1 (0.33, 19.45)	15.3 (12.52, 16.92)
PFS (月), 中位数 (95% CI)	9.0 (4.27, NR)	7.0 (5.52, NR)	NR (4.27, NR)	6.9 (4.90, 10.09)
OS (月), 中位数 (95% CI)	NR (13.31, NR)	NR (15.44, NR)	NR (8.25, NR)	15.6 (11.79, NR)
12个月PFS率, % (95% CI)	41 (15, 65)	39 (15, 64)	50 (6, 84)	25 (8, 48)
12个月OS率, % (95% CI)	88 (59, 97)	93 (61, 99)	80 (20, 97)	76 (47, 90)

缩略语：CI, 置信区间; NR, 未报告; NSCLC, 非小细胞肺癌; NSQ, 非鳞状NSCLC; P, 铂; SCLC, 小细胞肺癌; SQ-A, 鳞状NSCLC队列A; SQ-B, 鳞状NSCLC队列B。

缩略语：BOR, 最佳总体缓解; CI, 置信区间; CR, 完全缓解; NSCLC, 非小细胞肺癌; NSQ, 非鳞状NSCLC; PD, 疾病进展; PD-L1, 程序性细胞死亡配体-1; P, 铂剂治疗; PR, 部分缓解; SCLC, 小细胞肺癌; SD, 疾病稳定; SQ-A, 鳞状NSCLC队列A; SQ-B, 鳞状NSCLC队列B。

百济神州：替雷利珠单抗 (Tislelizumab, BGB-A317)

➤ 临床研究

- 替雷利珠单抗三线治疗难治或复发经典霍奇金淋巴瘤的单臂、多中心、中国关键注册研究 (BGB-A317-203研究), II期
- ✓ 结果显示, 替雷利珠单抗有良好的耐受性, 安全性特征则与其他同类抗PD-1单克隆抗体相似, 不良事件的发生总体可控, 对ASCT失败或不适合ASCT的复发/难治性cHL疗效显著。总体缓解率87%, 完全缓解率63%。截至2018年11月26日, 中位缓解持续时间和无进展生存期均尚未达到。
- 替雷利珠单抗联合化疗用于治疗中国食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者 (BGB-A317-205研究), II期
- ✓ 结果显示, ESCC患者的ORR率约为46.7%, DCR率为80.0%, 中位缓解时间为12.8个月, 中位随访时间为13.0个月, 中位总生存期尚未达到, 中位无进展生存期为10.4个月, 一线治疗晚期食管鳞癌的III期临床研究正在开展 (NCT03783442)

05 : 22

独立审查委员会 (IRC) 评估总缓解率

最佳疗效*, n (%)	N=70
ORR (CR+PR), n (%) [95% CI]†	61 (87.1) [77, 93.9]
CR	44 (62.9)
PR	17 (24.3)
SD	3 (4.3)
PD	5 (7.1)
在基线后首次疗效评估前死亡‡	1 (1.4)

*疗效评估标准: Lugano 2014

† 单侧 Clopper-Pearson 95% 置信区间

‡ 该患者死于疾病进展, 与研究药物无关

2019年CSCO年会 厦门



4

Responses to Tislelizumab Plus Chemotherapy, 05 : 38 Patients With ESCC

- The objective response rate (ORR) for patients with ESCC was 46.7%; 7 of 15 patients had confirmed partial response
 - No patients had progressive disease; 3 were missing a post-baseline radiographic assessment

	ESCC (N=15)
BOR per RECIST v1.1, confirmed	
Complete response (CR), n (%)	0
Partial response (PR), n (%)	7 (46.7)
Stable disease (SD), n (%)	5 (33.3)
Progressive disease (PD), n (%)	0
Missing/Not evaluable, n (%)	3 (20.0)
Median time to response, weeks (IQR)	10.0 (9.1-10.1)
ORR (CR+PR), % (95% CI)	46.7 (21.3-73.4)
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	80.0 (51.9-95.7)

Disease assessment by radiographic imaging was performed every 9 weeks during first 12 months and every 12 weeks thereafter.
Abbreviations: BOR, best overall response; CI, confidence interval; DCR, disease control rate; IQR, interquartile range; ORR, objective response rate; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

2019年CSCO年会 厦门



Data cut-off: 31 Mar 2019

百济神州：替雷利珠单抗 (Tislelizumab, BGB-A317)

➤ 临床研究

- 替雷利珠单抗用于治疗中国非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者以及鼻咽癌 (NPC) 患者的III临床研究
- ✓ 研究显示, NSCLC患者的ORR约为18%, mPFS约为4个月, NPC患者的ORR约为43%, mPFS约为10.4个月, 两者均未达到mOS。
- 替雷利珠单抗在晚期实体瘤患者中的I/II期研究 (BGB-A317-102研究)
- ✓ 客观缓解率ORR: 黑色素瘤、尿路上皮癌、肾细胞癌患者分别为15%、14%、10%, 均为部分缓解;
- ✓ 中位总生存期mOS: 黑色素瘤、尿路上皮癌患者分别为11.3个月、4.3个月, 肾细胞癌患者尚未达到mOS。

替雷利珠单抗在非小细胞肺癌和鼻咽癌中的有效性 00 : 41

	NSCLC (N=56)	NPC (N=21)
BOR根据RECIST 1.1版 (经确证)		
完全缓解 (CR), n (%)	0	0
部分缓解 (PR), n (%)	10 (18)	9 (43)
疾病稳定 (SD), n (%)	21 (38)	9 (43)
疾病进展 (PD), n (%)	21 (38)	3 (14)
缺失/不可评价, n (%)	4 (7)	0
ORR (CR+PR), % (95% CI)	18 (9-30)	43 (22-66)
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	55 (42-69)	86 (64-97)
CBR (CR, PR, 持久性SD)*	52 (38-65)	81 (58-95)

- 不论PD-L1表达状态^a, 在非小细胞肺癌和鼻咽癌中均观察到肿瘤缓解

	非小细胞肺癌 (N=56)			鼻咽癌 (N=21)		
	PD-L1 ⁺ (n=24)	PD-L1 ⁻ (n=31)	未知 (n=1)	PD-L1 ⁺ (n=16)	PD-L1 ⁻ (n=4)	未知 (n=1)
ORR, % (95% CI)	17 (5-37)	19 (8-38)	0	50 (25-75)	25 (1-81)	0
DCR, % (95% CI)	50 (29-71)	58 (39-76)	100 (3-100)	88 (62-98)	75 (19-99)	100 (3-100)

^aPD-L1阳性定义为使用VENTANA™ PD-L1 (SP263) 检测时≥10%的肿瘤细胞有任何强度的PD-L1膜染色。

在前12个月内, 通过放射学影像每9周进行一次疾病评估, 此后每12周进行一次。

缩略语: BOR, 最佳总体缓解; CI, 置信区间; CBR, 临床获益率; DCR, 疾病控制率; ORR, 客观缓解率; RECIST, 实体瘤疗效评价标准。

2019年CSCO年会 厦门



数据截止时间: 2018年12月1日

WWW.SWSC.COM.CN

替雷利珠单抗的治疗效果 02 : 04

	黑色素瘤 (N=34)	尿路上皮癌 (N=22)	肾细胞癌 (N=21)
BOR根据RECIST 1.1评估 (经确证)			
完全缓解 (CR), n (%)	0	0	0
部分缓解 (PR), n (%)	5 (15)	3 (14)	2 (10)
疾病稳定 (SD), n (%)	8 (24)	6 (27)	9 (43)
疾病进展 (PD), n (%)	17 (50)	5 (23)	7 (33)
缺失/不可评价, n (%)	4 (12)	8 (36)	3 (14)
ORR (CR+PR), % (95% CI)	15 (5-31)	14 (3-35)	10 (1-30)
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	38 (22-56)	41 (21-64)	52 (30-74)
CBR (CR, PR, 持久性SD)*	35 (20-54)	27 (11-50)	52 (30-74)

- 不论PD-L1表达状态^a均观察到肿瘤缓解

	黑色素瘤 (N=34)			尿路上皮癌 (N=22)			肾细胞癌 (N=21)		
	PD-L1 ⁺ (n=4)	PD-L1 ⁻ (n=26)	未知 (n=4)	PD-L1 ⁺ (n=5)	PD-L1 ⁻ (n=16)	未知 (n=1)	PD-L1 ⁺ (n=2)	PD-L1 ⁻ (n=18)	未知 (n=1)
ORR % (95% CI)	0	15 (4-35)	25 (1-81)	20 (1-72)	13 (2-38)	0	0	11 (1-35)	0
DCR % (95% CI)	25 (1-81)	39 (20-59)	50 (7-93)	20 (1-72)	50 (25-75)	0	100 (16-100)	50 (26-74)	0

^aPD-L1阳性定义为使用VENTANA™ PD-L1 (SP263) 检测时≥10%的肿瘤细胞有任何强度的PD-L1膜染色。

在前12个月内, 通过放射学影像每9周进行一次疾病评估, 此后每12周进行一次。

缩略语: BOR, 最佳总体缓解; CI, 置信区间; ORR, 客观缓解率; RCC, 肾细胞癌; RECIST, 实体瘤缓解评价标准; UC, 尿路上皮癌。

2019年CSCO年会 厦门



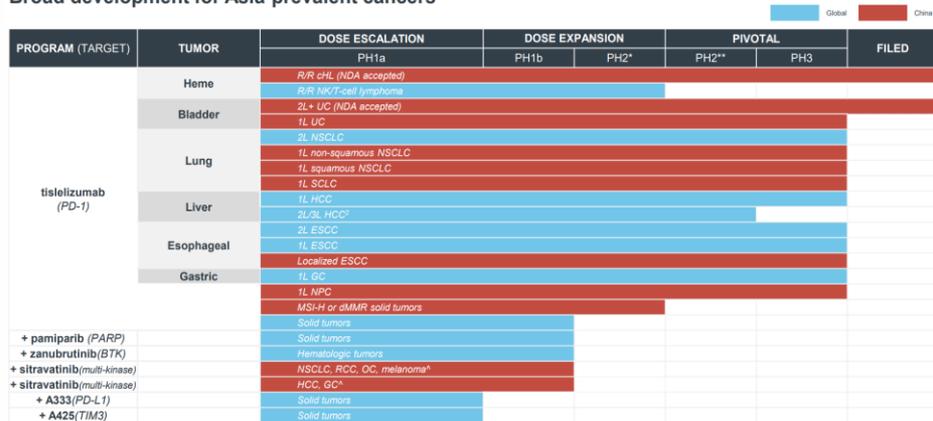
数据截止时间: 2018年12月1日

百济神州：替雷利珠单抗 (Tislelizumab, BGB-A317)

➤ 临床研究

- 替雷利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗复发或转移鼻咽癌的在研III期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究 (BGB-A317-309研究) , NCT03924986
- ✓ 该研究在中国30个研究中心展开, 纳入约 256例复发或转移鼻咽癌患者, 研究于2019年04月入组第1例患者, 入组患者按照1:1的比例随机分配, 替雷利珠单抗为200mg静脉给药、每3周一次。目前该项III期研究正在进行中。

Tislelizumab Clinical Program Broad development for Asia-prevalent cancers



- More than 2,950 patients¹ enrolled over 3 years across tislelizumab program, including combination trials
- Broad development global program with additional Ph3/potential registration-enabling trials planned in lung, gastric, liver, and esophageal cancers

*Some indications will not require a non-pivotal Ph2 clinical trial prior to beginning pivotal Ph2 or 3 clinical trials. **Confirmatory clinical trials post-approval are required for accelerated approvals. ¹Trials conducted in the APAC region. ²As of June 2019. ³Global study and potentially registration-enabling in certain countries.



Tislelizumab Response Data in Disease-Specific Cohorts

Tumor Type	Gastric Cancer	Esophageal Cancer	Head & Neck SCC	Ovarian Cancer	Hepatocellular Carcinoma	Urothelial Cancer	NSCLC	MSI-H / dMMR	NPC
Source	ESMO-IO 2018 ¹	ESMO-IO 2018 ¹	ESMO 2017 ²	ESMO 2017 ³	ESMO-IO 2018 ¹	ESMO-IO 2018 ⁴	ESMO-IO 2018 ¹	CSCO 2018 ⁵	ASCO 2019 ⁶
Median Treatment Duration	--	--	104 days (30-339)	71 days (29-540)	--	4.1 mo (0.7-26.3)	--	2.2 mo (0.69-11.1)	7.5 mo (2.1-15.8)
Median Follow-up Time	4.9 mo (0.9-25.4)	5.2 mo (0.2-22.7)	--	--	10.8 mo (0.7-31.6)	--	11.2 mo (0.5-25.9)	4.4 mo (0.1-10.7)	11.7 mo (4.9-15.7)
Median Duration of Response	8.5 mo	NR	--	--	15.7 mo	18.7 mo (6.2-18.7)	NR	--	8.3 mo
Evaluable Patients	N=54	N=54	N=17	N=50	N=49	N=17	N=46	N=14	N=21
CR (Confirmed)	--	1	--	--	--	1	--	--	--
PR	7	5	3	2	6	4	6	4	9
SD	9	14	6	20	19	3	23	4	9
Patients Remaining on Treatment*	3	3	3	6	5	2	7	9	9

- Objective responses observed with limited follow-up in multiple disease-specific cohorts. NR = Not reached

Sources: 1. Ph1A/1B data as of August 31, 2018, presented at the ESMO Immuno-Oncology 2018 Congress (Sanjeev et al); 2. Ph1 data as of June 9, 2017, presented at the ESMO 2017 Congress (Horvath et al, Abstract 389P); 3. Ph1 data as of June 9, 2017, presented at the ESMO 2017 Congress (Meniawy et al, Abstract 388P); 4. Ph1/2 data as of August 31, 2018, presented at the ESMO Immuno-Oncology 2018 Congress (Shahneen et al); 5. Ph1 data as of May 11, 2018, presented at CSCO 2018; 6. Ph1/2 as of December 1, 2018, presented at ASCO 2019 (Wang et al); * At time of data cutoff.



百济神州：泽布替尼 (BGB-3111)

➤ 药物背景

- 泽布替尼是由百济神州历时7年开发的高选择性BTK抑制剂，与依布替尼相比具有高度选择性和极好的口服生物利用度。2018年8月、10月，百济神州分别向中国NMPA提交了r/r MCL适应症和r/r CLL/SLL适应症的上市申请；2019年8月，美国FDA受理其上市申请并授予优先审评资格，适应症为先前至少经过一项治疗的套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者。

➤ 临床研究

- **新一代BTK抑制剂泽布替尼单药治疗中国R/R MCL患者的II期研究**
- ✓ 该研究共入组86例患者，中位随访时间达到18.4个月，ORR达到83.7%，CR达到77.9%，研究者评估的mPFS达到19.1个月。安全性方面，≥3级TEAE为41.9% (VS.依布替尼RAY研究相应比例为75%)
- **泽布替尼单药治疗处治和复发/难治CLL/SLL的疗效 (AU003研究)**
- ✓ 初治CLL/SLL患者 (16例) 的ORR达到100%，复发/难治患者 (50例) 的ORR为92%，整体患者 (62例) 的ORR为94%。中位随访时间约为10.3个月，终止治疗的患者比例仅为3% (VS.依布替尼相应比例41%)

Zanubrutinib Clinical Program

PROGRAM (TARGET)	DOSE ESCALATION		DOSE EXPANSION		PIVOTAL		FILED
	PH1a	PH1b	PH2*	PH2**	PH3		
zanubrutinib (BGB-3111, BTK)	R/R CLL/SLL (NDA Accepted)						
	R/R MCL (NDA accepted)						
	WM: zanubrutinib vs. ibrutinib, ASPEN						
	TN CLL/SLL: zanubrutinib vs. BR, SEQUOIA						
	R/R CLL/SLL: zanubrutinib vs. ibrutinib, ALPINE						
	Planned: 1L MCL: zanubrutinib + R vs. BR						
	R/R MZL ¹						
	R/R WM						
	R/R DLBCL						
	B-cell malignancies						
+ GAZYVA® (CD20)	R/R FL: zanubrutinib + GAZYVA® vs. GAZYVA®						
	B-cell malignancies						
+ GAZYVA® + venetoclax (CD20 + BCL2)	TN CLL/SLL						
	Hematological tumors						
+ tislelizumab (PD-1)	R/R CLL/SLL or B-cell malignancies						
+ ME-401 (PI3K delta)	R/R CLL/SLL or B-cell malignancies						

More than 1,450 patients³ treated with zanubrutinib across program, including combination trials.

Zanubrutinib Responses Across Additional B-Cell Malignancies

	MZL	MCL	MCL	FL	FL	DLBCL
Source	ASH 2017 ¹	ICML 2019 ³	China pivotal data ASH2018 ²	ASH 2017 ¹	CSCO 2018 ⁴	ASH 2017 ¹
n	9	48	85	17	26	26
Follow-up (med)	7.0 mo	16.7 mo	35.9 wk	7.8 mo	9.5 mo	4.2 mo
Prior Lines (med)	2 (1-8)	1 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-8)	3 (1-9)	2 (1-10)
ORR	78%	85%	84%	41%	42%	31%
CR	0	29%*	59%**	18%	8%	15%
VGPR	--	--	--	--	--	--
PR/PR-L	78%	56%	25%	24%	35%	15%
MR	--	--	--	--	--	--

- Despite relatively early follow-up, responses were observed in multiple B-cell malignancies
- Consistency across tumor types suggests that zanubrutinib is a highly active BTK inhibitor

1. Some indications will not require a non-pivotal Ph2 clinical trial prior to beginning pivotal Ph2 or Ph3 clinical trials. 2. Confirmatory clinical trials post approval are required for accelerated approvals. 3. as of August 7, 2019. 4. global study and potentially registration-enabling in certain countries. DLBCL: Diffuse Large B-cell Lymphoma

泽璟制药：奥卡替尼 (ZG0418)

➤ 药物背景

- 奥卡替尼是苏州泽璟制药研发的一种基于塞瑞替尼分子结构、氘代修饰而来的全新ALK/ROS1抑制剂，临床前数据显示其具有较塞瑞替尼更好的药代动力学特征及更强的透过血脑屏障能力。

➤ 临床研究

- 奥卡替尼治疗ALK阳性或ROS1阳性晚期非小细胞肺癌剂量递增I期临床研究初步数据分析
- ✓ 截至2019年7月1日共入组7例患者，药代动力学（连续用药21天）显示达峰时间基本4-6小时，其中300mg餐后剂量组的Cmax达到849ng/mL，基本接近塞瑞替尼450mg随餐剂量组的数据（917ng/mL），说明氘代修饰后有更好的血浆暴露量。有效性分析，7例患者由4例确认达到PR，2例达到PD，1例达到SD。安全性方面，共报告78个不良反应（其中2个3级反应），常见不良反应为肝酶升高、血清肌酐升高、大便隐血阳性等。

截止7月1日的肿瘤评估概况

剂量组	入组号	ALK/ROS1	周期	靶病灶总径	较基线%	颅内病灶	较基线%	评价	PR确认
200mg 空腹	201	ROS1	基线	36.6		--			
			C2/C4/C6(200mg)	35.6/34/30.8	-2.7/-7.1/-15.9%	--	--	SD	确认
			C8/C10(300mg)	23.7/18.7	-35.3/-48.9%	--	--	PR	
			C12	16.3	-54.2%	--	--	左乳新病灶PD	
300mg 空腹	301	ALK	基线	34.8		14.4			
			C2/C4(300mg)	18.9/18.3	-45.7/-47.4%	6.8/6.5	-52.8/-54.9%	PR	确认
			C6(400mg)	14.3	-58.9%	3.7	-74.3%	PR	
			C8/C10(400mg)	15.9/16.3	+11.2/+14.0%	4.8/4.5	+29.7/+21.6%	PR	
300mg 餐后	311	ALK	基线	10.9		10.9			
			C2/C4/C6	5/5/5	-54.1/-54.1/-54.1%	5/5/5	-54.1/-54.1/-54.1%	PR	确认
	312	ALK	基线	19.6		--			
			C2/C4	9.5/8.2	-51.5/-58.2%	--	--	PR	
400mg 空腹	401	ALK	基线	115.4		41.6			
			C2	50.5	-56.2%	28.4	-31.7%	PR	PR后 PD
			C4	66.8	+32.3%	34	+19.7%	PD	
			基线	15.6		--	--		
402	ALK	C2/C4	11.9/11.7	-23.7/-25%	--	--	SD	未PR	

安全性数据

与药物相关AE发生占比（截止19.7.1）



上海艾力斯：艾氟替尼 (AST2818)

➤ 药物背景

- 甲磺酸艾氟替尼 (AST2818) 是上海艾力斯自主研发的不可逆、选择性的第三代EGFR-TKI，对EGFR T790M+耐药突变及EGFR敏感突变具有显著的抑制活性。

➤ 临床研究

- **艾氟替尼I/II期扩组研究 (ALSC002) , NCT03127449**
- 目前艾氟替尼已经开展了8项临床研究，其中针对晚期2/3线T790M突变阳性患者有效性和安全性研究的I期爬坡研究、I/II扩组研究、IIb期研究已处于收尾阶段，针对EGFR敏感突变的一线三期临床双盲研究正在如火如荼的入组阶段。
- 其中I/II期扩组研究共入组116人，末例入组时间为2018年8月8日，目前67.2%已经出组。客观缓解率方面，扩展剂量组中20mg即显示疗效，40-160mg剂量组的ORR为77.8% (IRC评估)，对脑转移可能有效。中位无进展生存期方面，80mg剂量组mPFS可达338天 (IRC评估)，超过11个月。整天安全性较好，胃肠道和皮肤不良反应较轻，可能有肝脏和骨髓抑制方面不良反应，可能有QT间期延长风险，但均在可接受范围内。

剂量(mg)	IRC评价(ORR)	IRC评价(DCR)	IRC评价(CBR)
	扩组(N=116)	扩组(N=116)	扩组(N=116)
40	83.3%(5/6)	83.3%(5/6)	83.3%(5/6)
80	77.8%(35/45)	84.4%(38/45)	77.8%(35/45)
160	78.0%(39/50)	82.0%(41/50)	78.0%(39/50)
240	66.7%(10/15)	80%(12/15)	73.3%(11/15)
合计(ORR)	76.7%(89/116)	---	---
合计(DCR)	---	82.8%(96/116)	---
合计(CBR)	---	90.5%(105/116)*	---
合计(CBR)	---	---	77.6%(90/116)

本研究方案规定DCR=CR+PR+SD>=12周；参照AZ0291的DCR计算方法，*为DCR=CR+PR+SD>=6周所得结果

剂量(mg)	IRC 评价	研究者评价
	扩组	扩组
40	148.5(83~167), N=4	252.0 (84~421), N=5
80	338.0(17~338), N=16	336.0(17~342), N=18
160	NA(3~293), N=14	NA(3~294), N=17
240	NA(43~168), N=5	NA(85~210), N=4
合计	338.0 (3~338), N=39	302.0 (3~421), N=44