

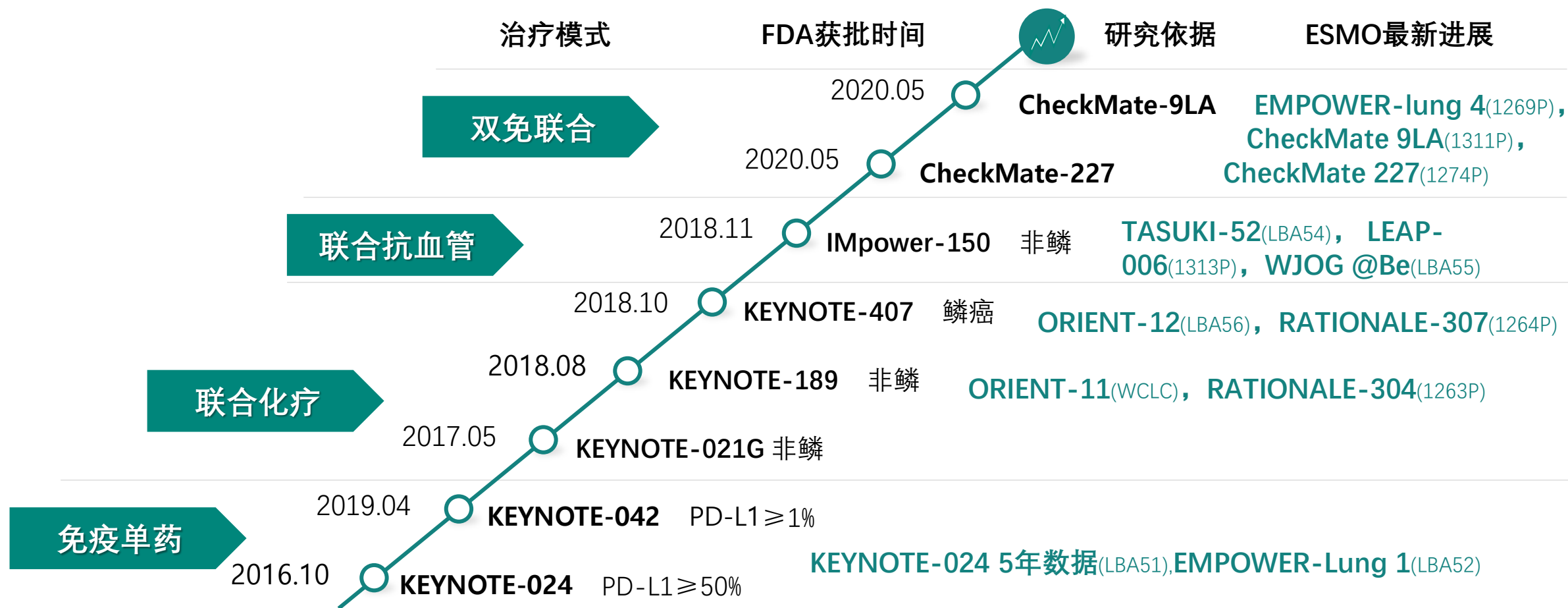


山东省肿瘤医院
山东省肿瘤防治研究院

晚期NSCLC的免疫治疗

山东省肿瘤医院
胸部放疗五病区 韩丹

NSCLC免疫治疗历程



帕博利珠单抗目前在中国大陆地区已获批肺癌适应症为：①PD-L1 TPS≥1%的EGFR、ALK阴性的局部晚期或转移性NSCLC一线单药治疗；②联合培美曲塞/铂类适用于EGFR、ALK阴性的转移性非鳞NSCLC一线治疗；③联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状NSCLC患者的一线治疗。阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷获批用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗。纳武利尤单抗在中国大陆地区已获批肺癌适应症为晚期NSCLC二线单药治疗；信迪利单抗、替雷利珠单抗尚未在中国大陆获批肺癌适应症；伊匹单抗、cemiplimab尚未在中国大陆获批上市

PART 1

免疫单药

KEYNOTE-024: 首个报道晚期NSCLC一线免疫治疗5年OS生存的III期研究

2016年首次惊艳亮相ESMO，引发学术“地震”

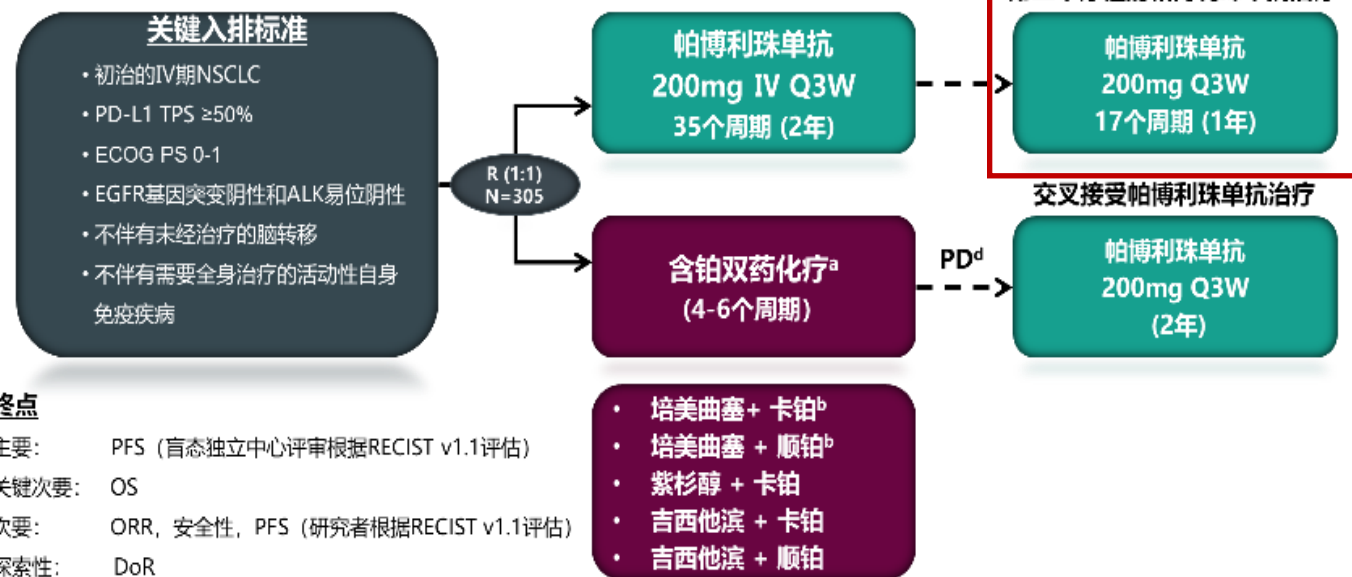
- 免疫治疗进军NSCLC一线治疗的里程碑
- 开创NSCLC免疫治疗新格局
- 《N Engl J Med》同步发表

2020年ESMO发布5年研究数据

- 5年生存率**31.9%**，离“长生存”目标更近
- 第一次实现单一药物战胜双药甚至三药组合，“去化疗”成为可能
- 首次将PD-L1 $\geq 50\%$ 引入一线，助力“精准化”治疗

研究设计

随机、开放标签、对照、III期研究



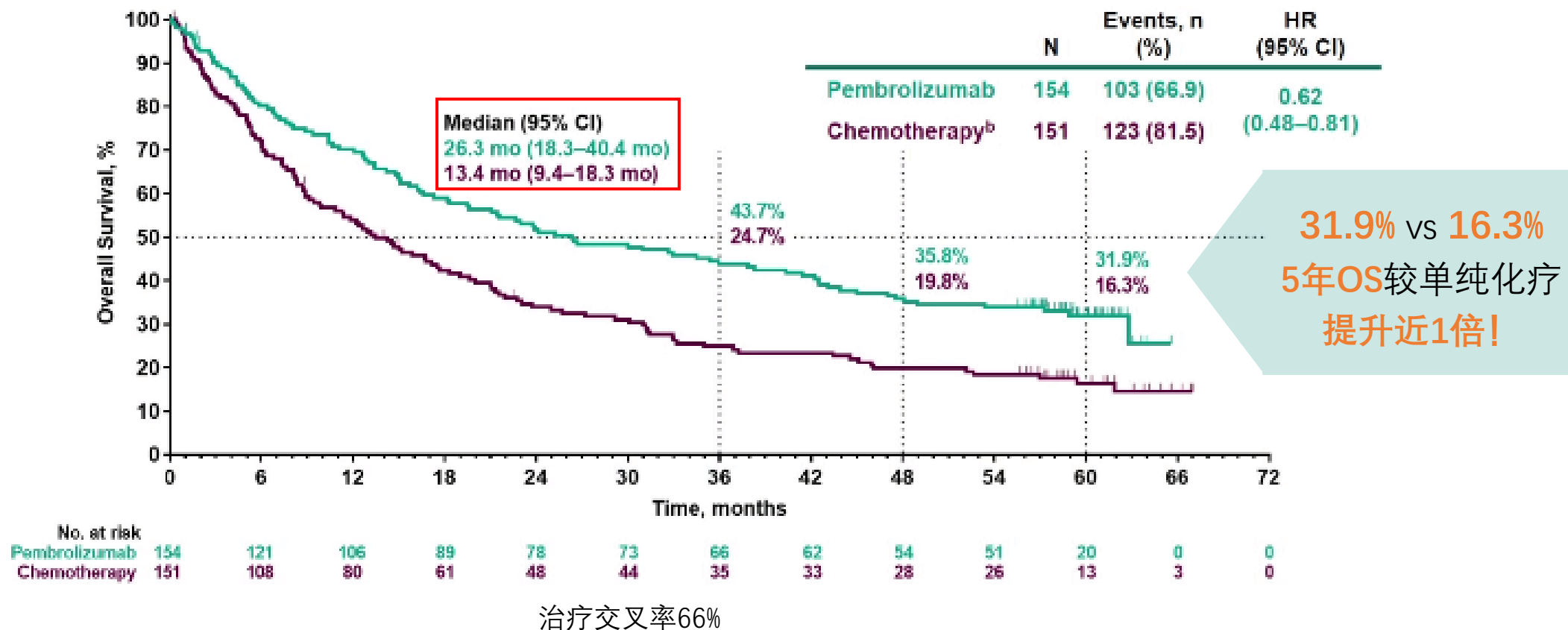
KEYNOTE-024是免疫治疗进军NSCLC一线治疗的**里程碑**，**首个单药**治疗改变驱动基因阴性晚期NSCLC患者的**总生存**研究，其结果奠定了免疫治疗单药用于PD-L1高表达 NSCLC患者的**标准治疗地位**

KEYNOTE-024: 患者基线特征

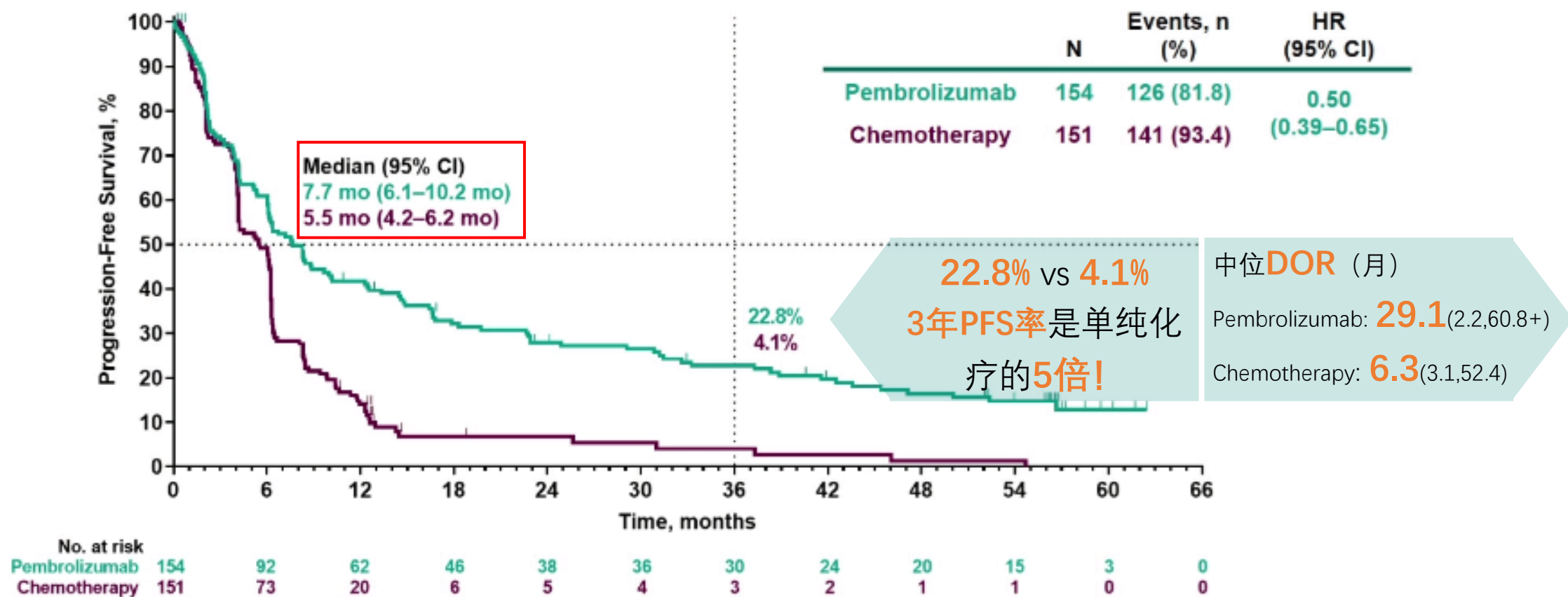
| 特征 | 帕博利珠单抗 N=154 | 化疗 N=151 | 接受35个周期(2年)的帕博利珠单抗治疗 N=39 ^a | 接受第二个疗程的帕博利珠单抗治疗 N=12 ^b |
|---------------|-----------------|------------------------|---|---------------------------------------|
| 年龄, 年, 中位(范围) | 64.5 (33-90) | 66.0 (38-85) | 61.0 (43-80) | 60.0 (43-77) |
| 男性 | 92 (59.7) | 95 (62.9) | 25 (64.1) | 8 (66.7) |
| ECOG PS 1 | 99 (64.3) | 98 (64.9) | 23 (59.0) | 9 (75.0) |
| 于东亚地区入组 | 21 (13.6) | 19 (12.6) | 8 (20.5) | 3 (25.0) |
| 组织学病理分型-鳞癌 | 29 (18.8) | 27 (17.9) ^c | 2 (5.1) | 1 (8.3) |
| 现在/曾经吸烟 | 149 (96.8) | 132 (87.4) | 37 (94.9) | 12 (100.0) |
| 治疗脑转移 | 18 (11.7) | 10 (6.6) | 9 (23.1) | 1 (8.3) |
| 既往接受过新辅助治疗 | 3 (1.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 既往接受过辅助治疗 | 6 (3.9) | 3 (2.0) | 0 | 0 |

KEYNOTE-024: 帕博利珠单抗单药治疗5年OS率达31.9%，较单纯化疗提升近1倍

中位随访时间：59.9个月



KEYNOTE-024: 帕博利珠单抗单药治疗3年PFS率是单纯化疗的5倍



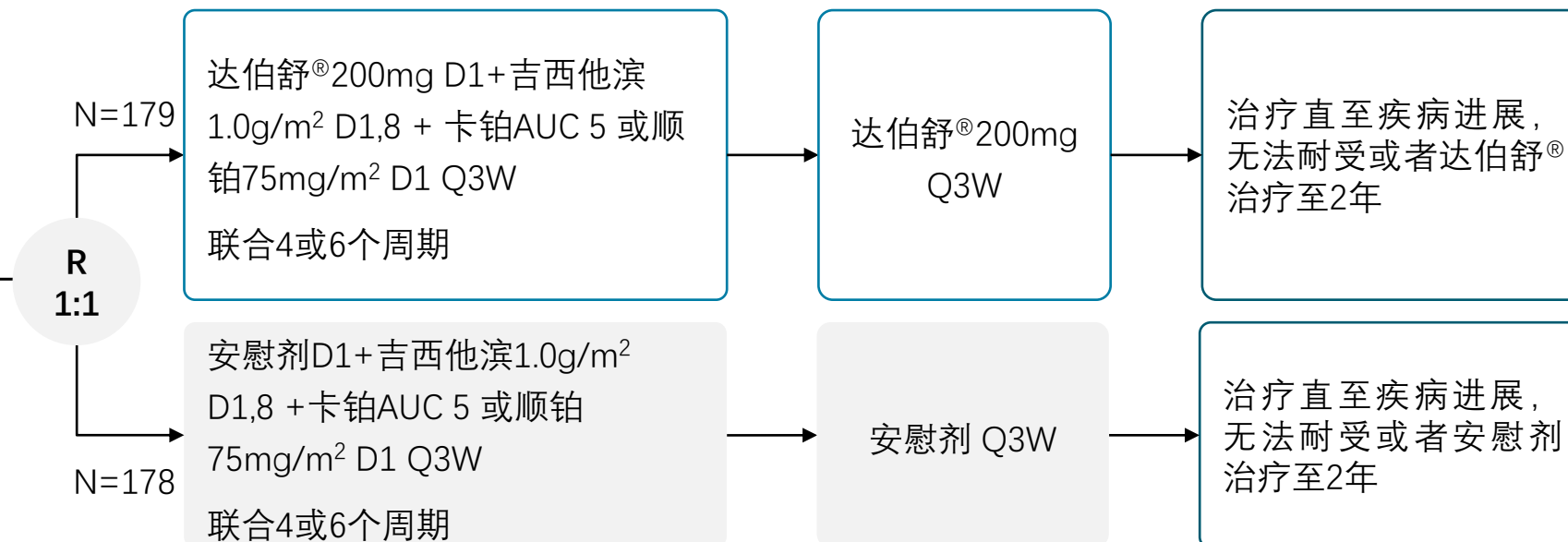
PART 2

免疫联合化疗

ORIENT12: 达伯舒®—线鳞状NSCLC的注册临床研究

这是一项随机、双盲、III期临床研究

- 未经系统性治疗的鳞状NSCLC（无法手术切除或局部治疗的IIIB/C期，或IV期）
- 18-75岁
- ECOG PS 0或1分
- 至少一个RECIST（V1.1）可测量病灶
- 可提供PD-L1检测的组织样本



随机分层因素

- 分期（IIIB/IIIC期 vs IV期）
- 铂类（顺铂 vs 卡铂）
- PD-L1表达水平（TPS < 1% vs ≥ 1%）

IRRC评估的疾病进展

达伯舒®200mg Q3W
至疾病进展，无法耐受，或者治疗至2年



主要研究终点:

独立影像评估委员会（IRRC）评估的无进展生存期（PFS）



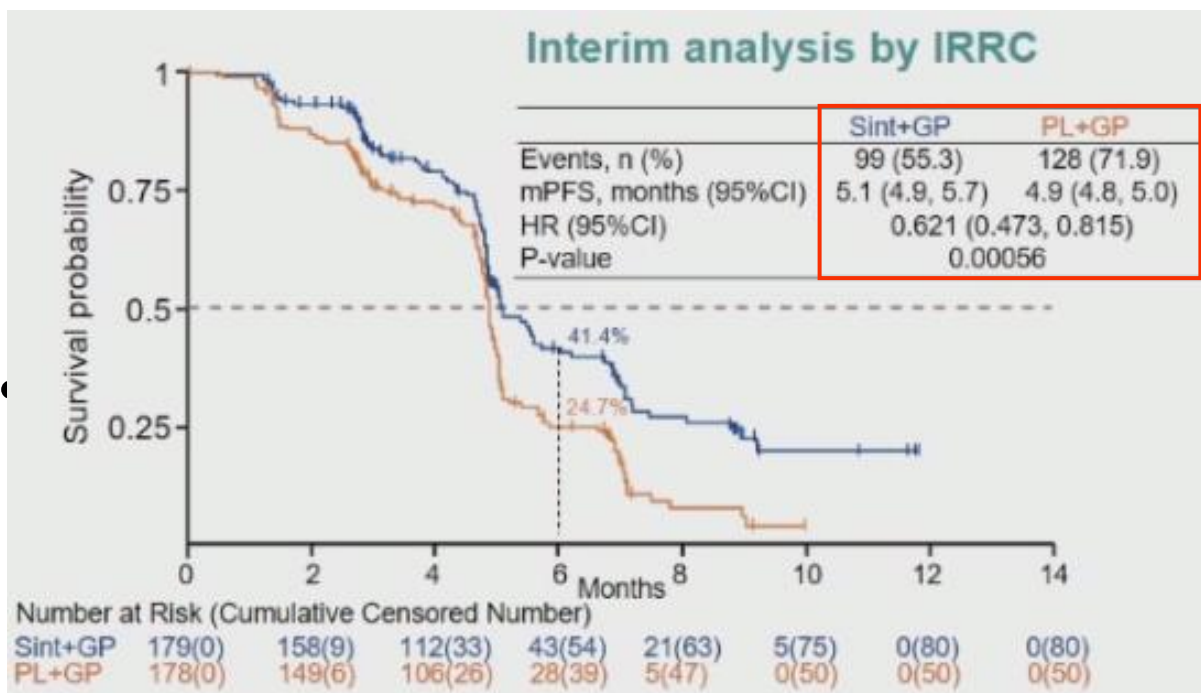
次要研究终点:

总生存期（OS），客观缓解率（ORR），缓解持续时间（DOR）和安全性

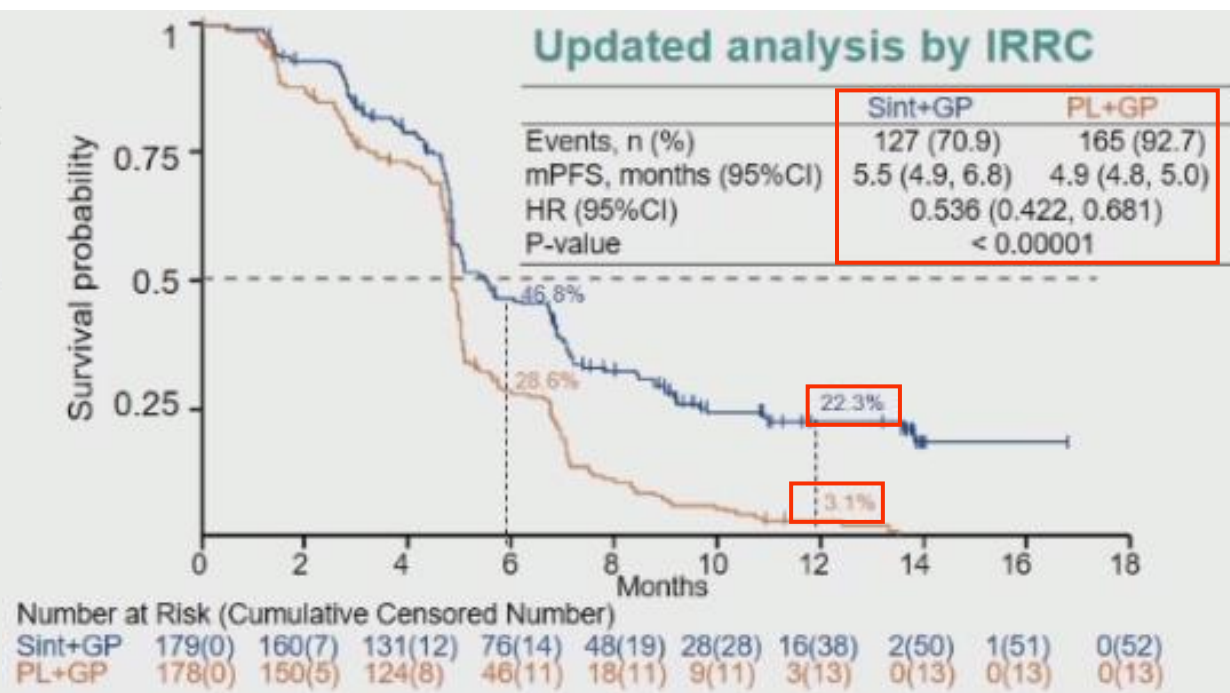
ORIENT-12: 主要研究终点 PFS

最新分析结果显示，在鳞状NSCLC患者中，信迪利单抗联合GP方案化疗一线治疗的中位PFS为**5.5个月**，安慰剂联合化疗为4.9个月，HR为**0.536** (0.422-0.681)， $p < 0.00001$ ；12个月PFS率分别为**22.3%**和3.1%

PFS中期分析结果



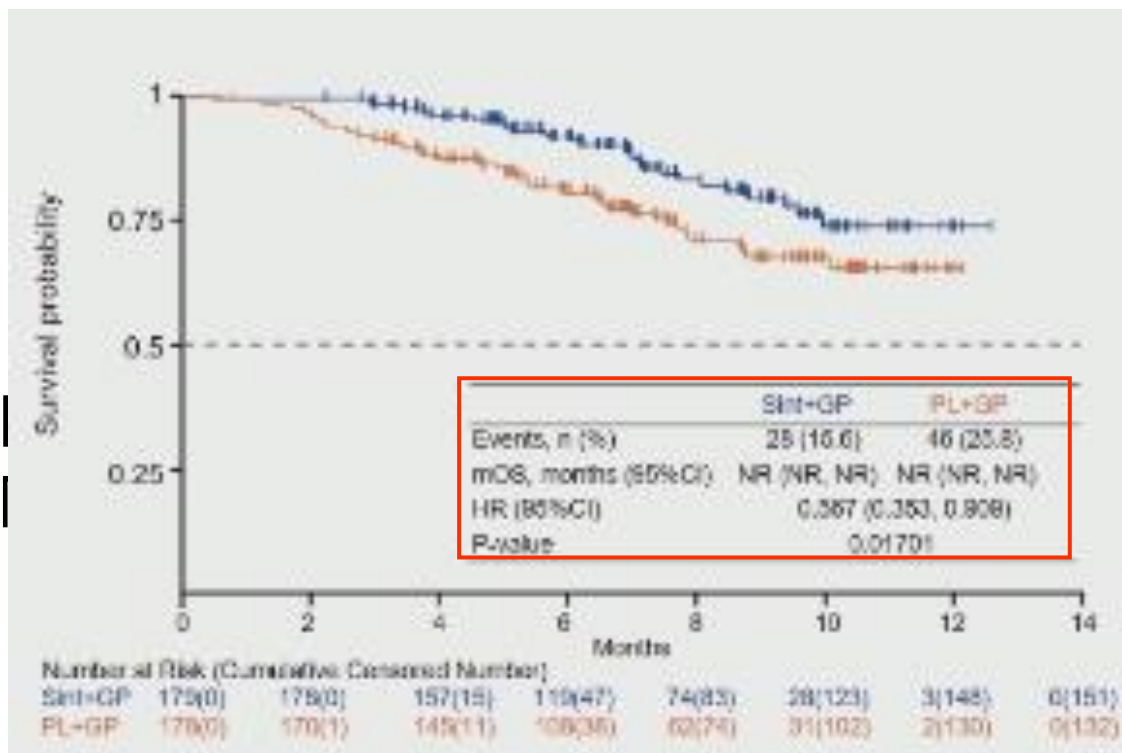
PFS最新分析结果



ORIENT-12研究结果：OS与ORR

在鳞状NSCLC患者中，信迪利单抗/安慰剂联合抗联合GP方案化疗一线治疗的中位OS尚未达到，信迪利单抗联合化疗的**ORR 44.7%**，安慰剂联合化疗则为35.4%

OS中期分析结果

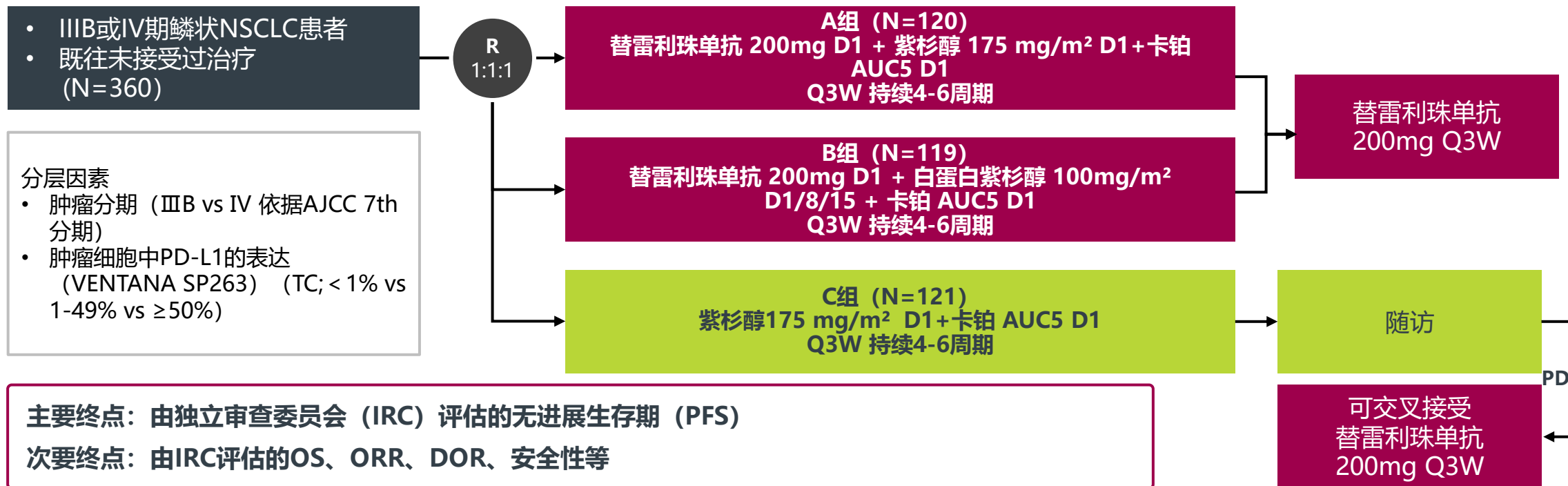


IRRC评估的ORR

| | Sint + GP (N=179) | PL + GP (N=178) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Best of response – no. (%) | | |
| CR | 1 (0.6) | 0 |
| PR | 79 (44.1) | 63 (35.4) |
| SD | 74 (41.3) | 80 (44.9) |
| PD | 18 (10.1) | 25 (14.0) |
| ORR, % (95%CI) | 44.7 (37.3, 52.3) | 35.4 (28.4, 42.9) |
| DCR, % (95%CI) | 86.0 (80.1, 90.8) | 80.3 (73.7, 85.9) |

RATIONALE 307: 替雷利珠单抗一线联合治疗鳞状NSCLC的III期研究

- RATIONALE 307研究：一项随机、开放、多中心III期临床研究，旨在评价替雷利珠单抗联合紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇及卡铂用于既往未接受治疗的局部晚期或转移性鳞状NSCLC患者的有效性和安全性



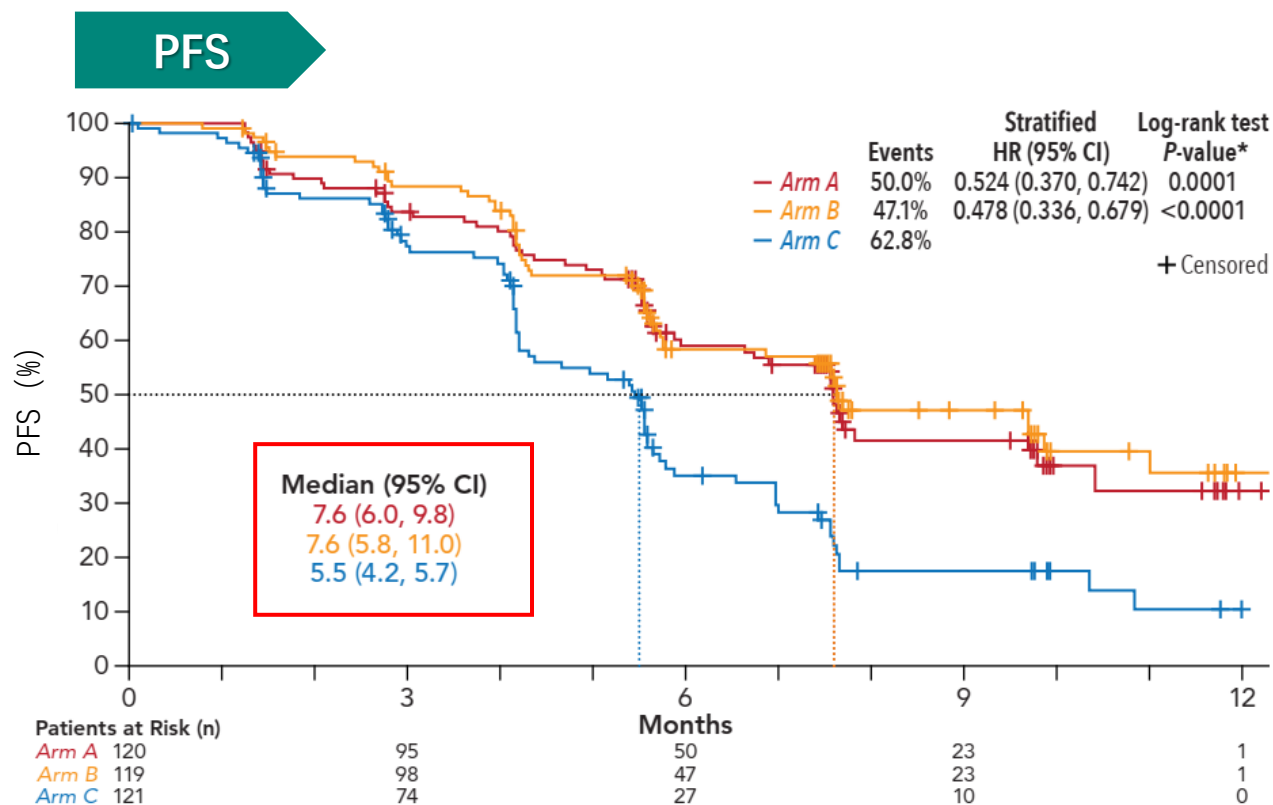
研究设计的特点

RATIONALE 307研究创新的设计了两个研究组，分别是替雷利珠单抗联合传统紫杉醇/卡铂及白蛋白紫杉醇/卡铂队列，同时验证了替雷利珠单抗与两种化疗方案联合，都有良好的安全性及耐受性

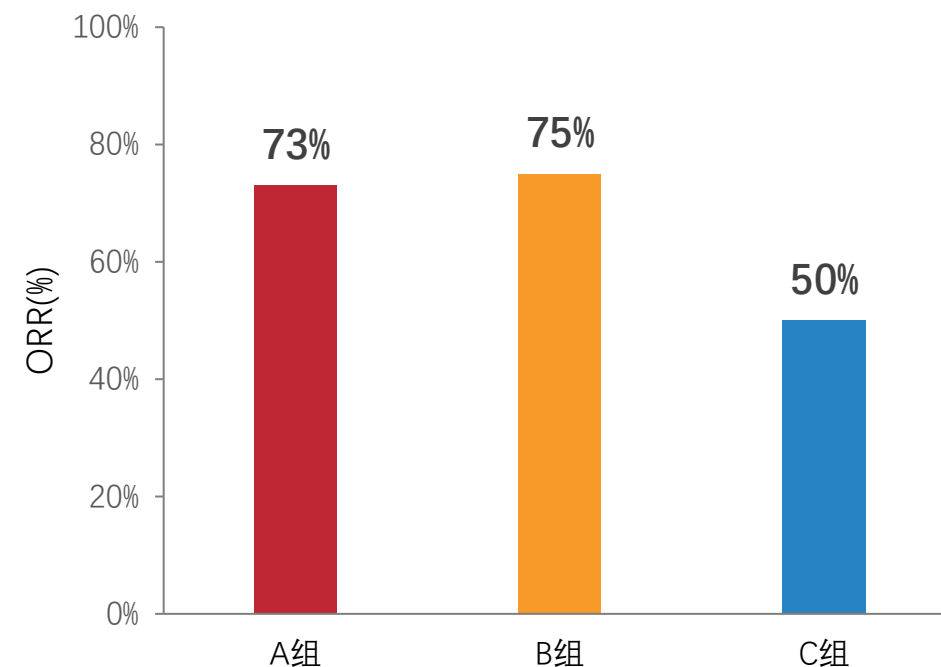
1. 2020 ASCO ABS 9554
2. 2020 ESMO ABS 1264P

RATIONALE-307研究结果：PFS与ORR

在鳞状NSCLC患者中，替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂（A组）治疗的mPFS为**7.6个月**，替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂（B组）治疗的mPFS为**7.6个月**，紫杉醇+卡铂的mPFS为5.5个月，A组 vs C组的HR为**0.524**(0.370-0.742)， $p=0.0001$ ，B组 vs C组的HR为**0.478**(0.336-0.679)， $p < 0.0001$ ；三组的ORR分别为**73%**，**75%**和50%；OS尚未达到

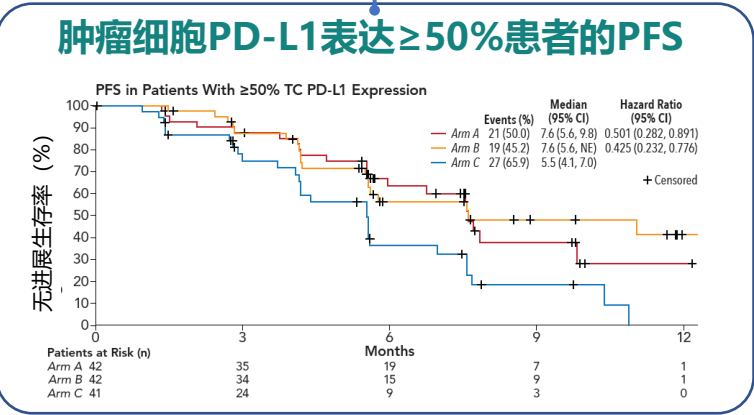
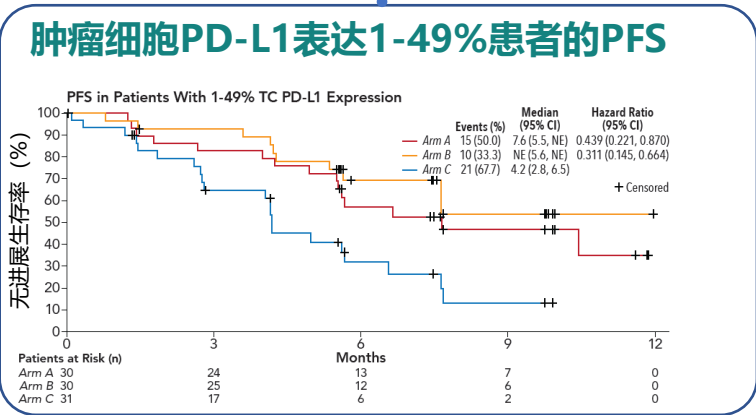
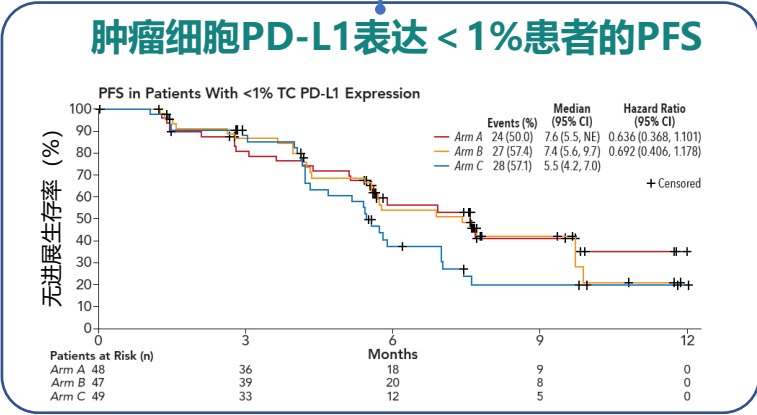
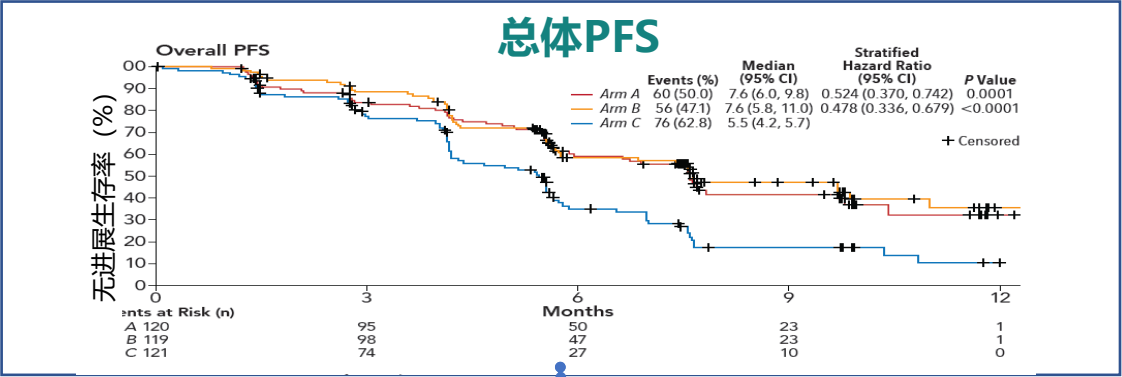


ORR



A组： 替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂； **B组：** 替雷利珠单抗+白蛋白紫杉醇+卡铂； **C组：** 紫杉醇+卡铂

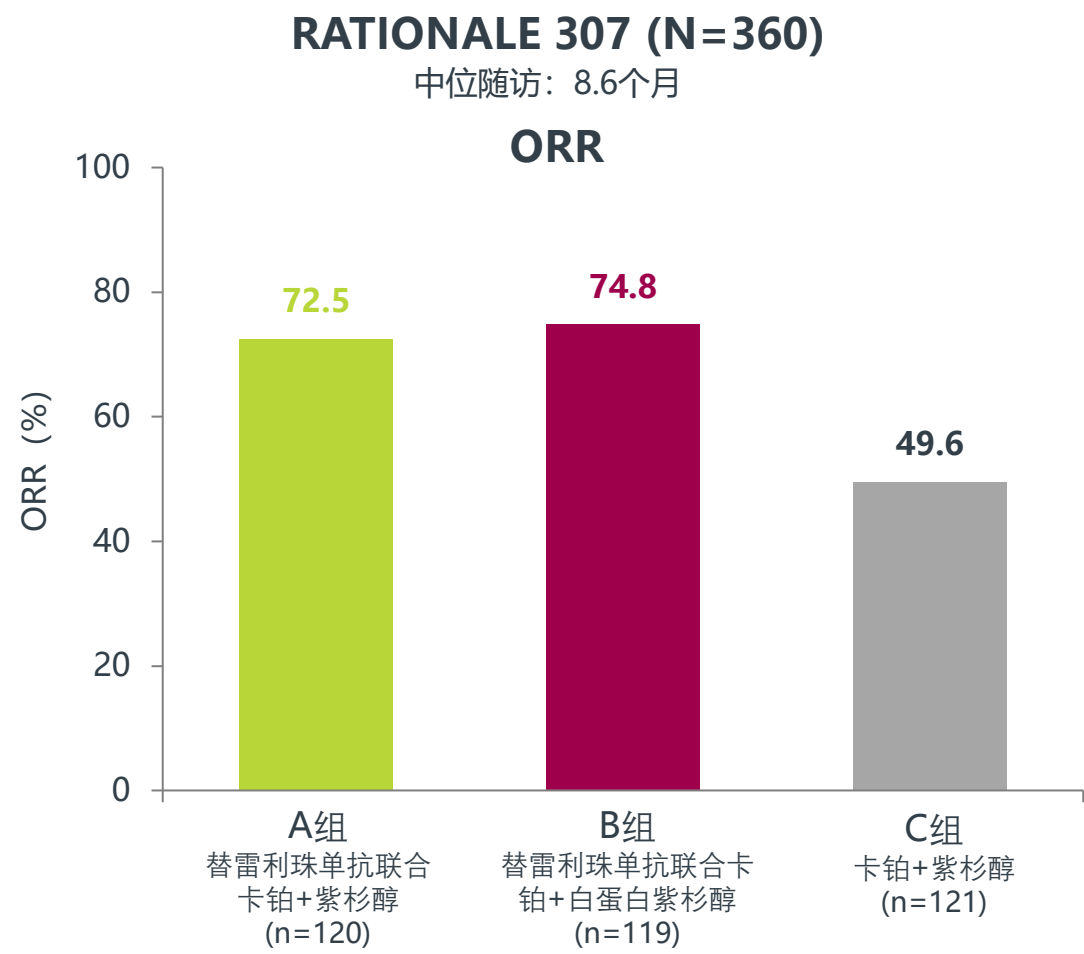
RATIONALE 307: 无论PD-L1表达如何, 替雷利珠单抗联合两种化疗方案PFS均可显著获益



- A组和B组的总体中位PFS分别为7.6个月(95%CI: 6.0、9.8)和7.6个月(95%CI: 5.8、11.0), 均显著长于C组的中位PFS(5.5个月[95%CI: 4.2、5.7])
- 无论肿瘤细胞PD-L1表达如何, 替雷利珠单抗联合两种化疗方案PFS均有改善

1. 2020 ASCO ABS 9554
2. 2020 ESMO Poster 1264P

RATIONALE 307: 替雷利珠单抗联合两种化疗方案近75%的患者达到客观缓解, 对比化疗组不到50%的缓解率, 获益患者增加50%

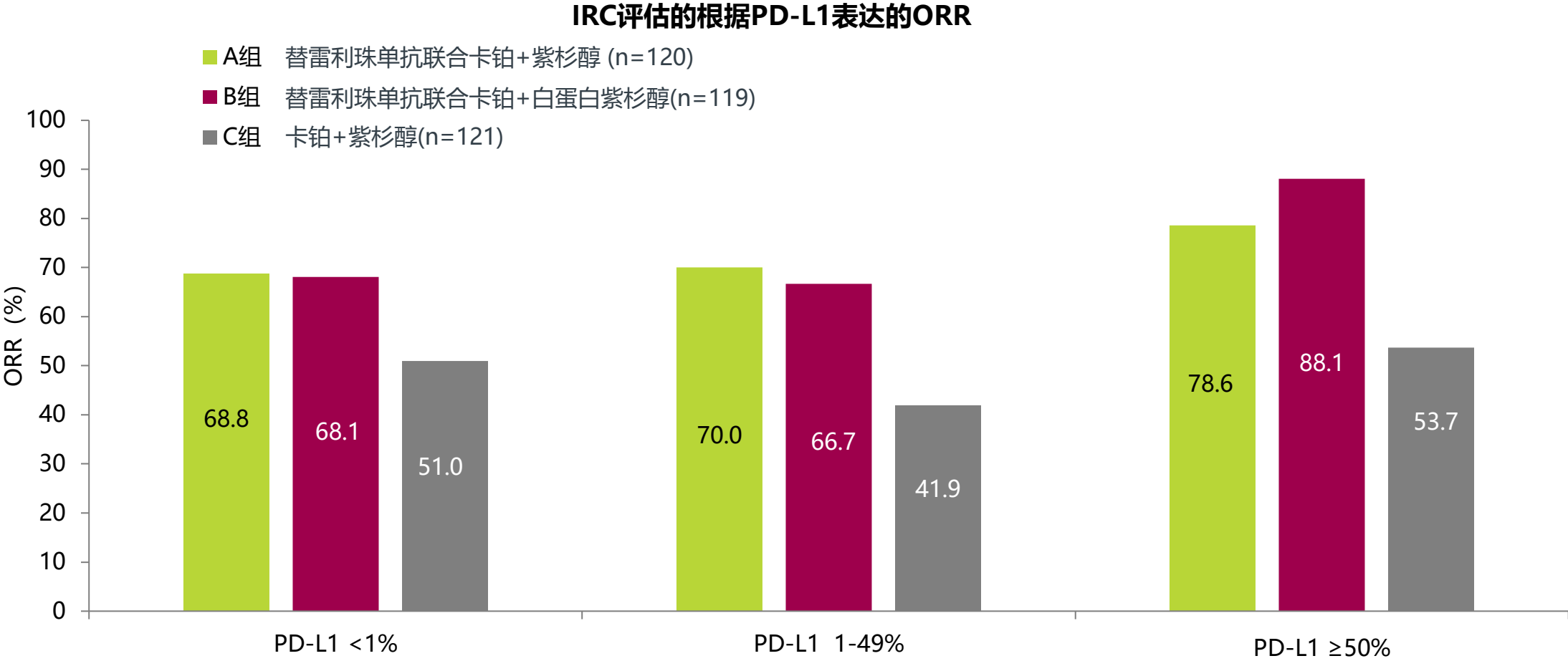


| | | A组 替雷利珠单抗+ 紫杉醇+卡铂 (n=120) | B组 替雷利珠单抗+ 白紫+卡铂 (n=119) | C组 紫杉醇+卡铂 (n=121) |
|-----------------|-------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| BOR, n (%) | CR | 5 (4) | 3 (3) | 1 (<1) |
| | PR | 82 (68) | 86 (72) | 59 (49) |
| | SD | 18 (15) | 19 (16) | 36 (30) |
| | 无CR/ 无PD | 0 | 0 | 1 (<1) |
| | PD | 12 (10) | 5 (4) | 11 (9) |
| | NE/丢失 | 3 (3) | 6 (5) | 13 (11) |
| ORR, % (95% CI) | | 73 (63.6, 80.3) | 75 (66.0, 82.3) | 50 (40.4, 58.8) |

ORR=CR+PR

1. 2020 ASCO ABS 9554
2. 2020 ESMO Poster 1264P

2020 ESMO更新：无论PD-L1表达如何，替雷利珠单抗联合两种化疗方案均可显著提高患者的ORR



免疫联合化疗治疗鳞状NSCLC多项研究数据汇总

| 研究 | KEYNOTE-407 全球数据 ¹ | KEYNOTE-407 中国患者 ² | ORIENT-12 ³ | RATIONALE-307 ⁴ |
|--------|---|--|---------------------------|--|
| 患者数 | 559 | 125 | 357 | 360 |
| 主要终点 | OS, PFS 允许组内交叉 | OS, PFS 允许组内交叉 | PFS 允许组内交叉 | PFS 允许组内交叉 |
| 中位OS | 17.1 Pembro+化疗 vs. 11.6 化疗 (HR=0.71) | 17.3 Pembro+化疗 vs. 12.6 化疗 (HR=0.44) | NR, NR (HR=0.567) | NR, NR, NR |
| OS率 | 64.7% vs. 49.6%12个月 37.5% vs. 30.6% 24个月 | 79% vs. 55%12个月 | - | - |
| 中位PFS | 8.0 vs. 5.1 (HR=0.57) | 8.3 vs. 4.2 (HR=0.32) | 5.5 vs. 4.9 (HR=0.536) | 7.6 Tisle+PC vs. 5.5 PC (HR=0.524) 7.6 Tisle+nab-PC vs. 5.5 PC (HR=0.478) |
| ORR(%) | 62.6% vs. 38.4% | 78.5% vs. 41.7% | 44.7 %vs. 35.4% | 73% Tisle+PC vs. 75% Tisle+nab-PC vs. 50% PC |
| 中位DOR | 8.8 vs. 4.9 | 8.9 vs. 3.5 | - | 8.2 vs. 8.6 vs. 4.2 |

1. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol . 2020 Jun 26;S1556-0864(20)30500-1. 2. Cheng Y et al. Presented at ESMO Asia Congress 2019. LBA20. 3.Presented by Caicun Zhou at 2020 European Society for Medical Oncology. LBA#56. 4. Presented by Jie Wang at 2020 European Society for Medical Oncology. Poster # 1264.

仅罗列数据，不做对比

ORIENT-11: 信迪利单抗+化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC

随机、双盲、对照、III期临床研究

研究设计

关键入组标准

- 初治非鳞癌NSCLC (IIIB/C期, 不适合手术或局部治疗, IV期)
- 无EGFR或ALK基因改变
- ECOG PS 0 或1
- 提供用于PD-L1评估的样本

分层因素:

- 性别(男性 vs. 女性)
- 铂类 (顺铂 vs. 卡铂), 和
- PD-L1表达 (TPS<1% vs ≥1%)

R
(2:1)

信迪利单抗200mg +
培美曲塞500 mg/m² +
顺铂75 mg/m²或
卡铂AUC5
Q3W, 4个周期

信迪利单抗200mg
Q3W
, 最多24个月 +
培美曲塞500 mg/m²
Q3W

安慰剂+
培美曲塞500 mg/m² +
顺铂75 mg/m² 或
卡铂 AUC5
Q3W, 用4个周期

安慰剂Q3W, 最多24
个月 +
培美曲塞500 mg/m²
Q3W

交叉
信迪利单抗200mg Q3W,
最多24个月

终点

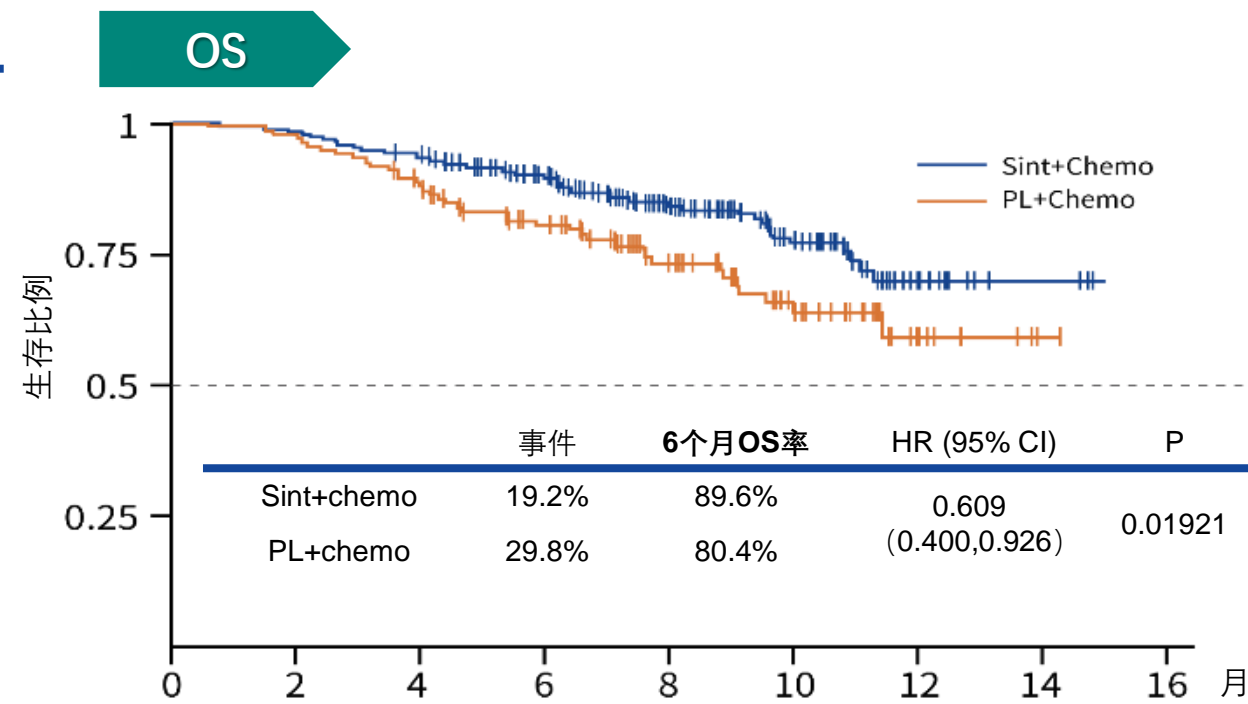
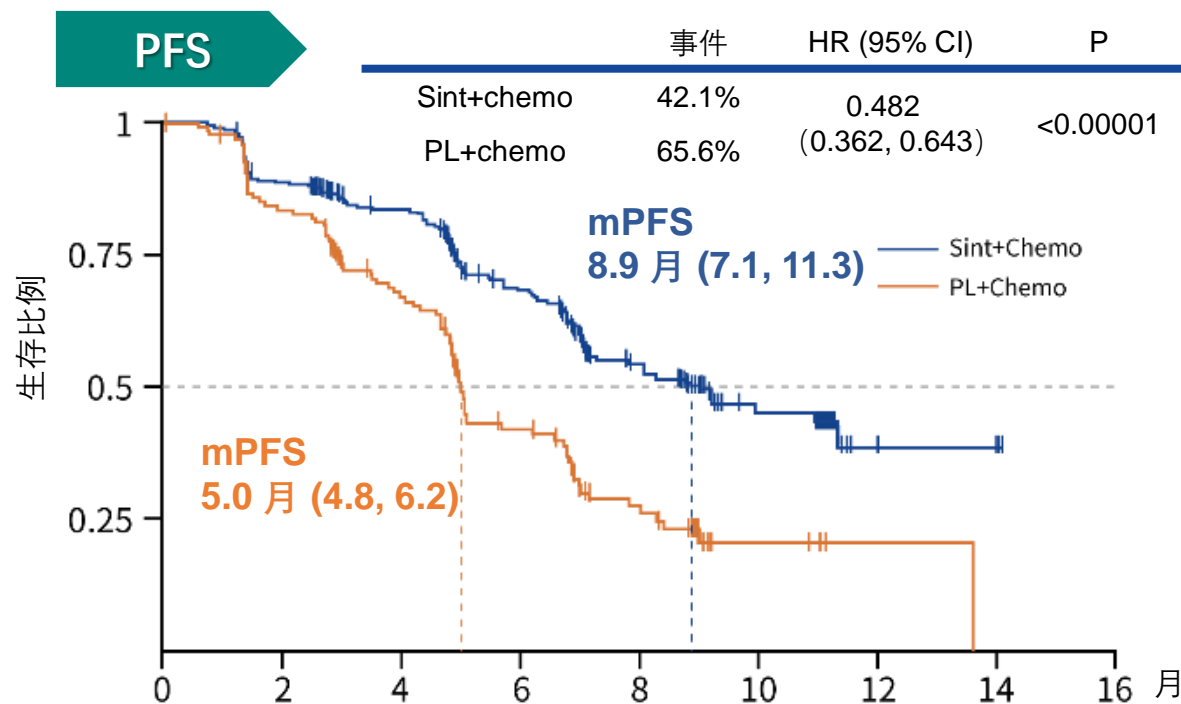
- 主要终点: 独立放射学审查委员会(IRRC)评估的PFS
- 次要终点: 缓解率、缓解持续时间、至缓解时间和安全性

分析人群

- 疗效: 意向分析人群 (ITT)
- 安全性: 所有接受≥1次剂量的研究药物

ORIENT-11研究结果：PFS和OS

在非鳞NSCLC患者中，信迪利单抗联合化疗一线治疗的中位PFS为**8.9个月**，安慰剂联合化疗为5.0个月，HR为**0.482**(0.362, 0.643)， $p < 0.00001$ ；6个月OS率分别为**89.6%**和80.4%，HR为**0.609** (0.400,0.926)， $p=0.01921$



风险患者数(累积删失数量)

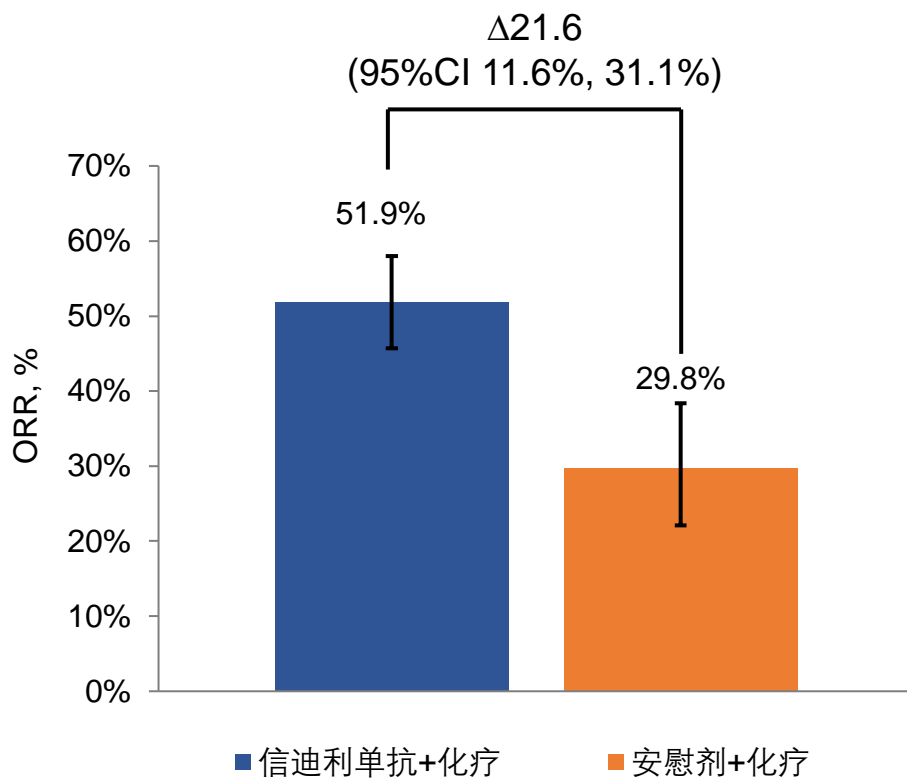
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| Sint+Chemo | 266(0) | 231(6) | 202(22) | 143(46) | 63(101) | 25(131) | 3(151) | 3(151) | 0(154) | Sint+Chemo | 266(0) | 262(0) | 248(1) | 206(33) | 134(93) | 72(147) | 18(197) | 3(212) | 0(215) |
| PL+Chemo | 131(0) | 106(4) | 77(13) | 42(21) | 19(31) | 4(42) | 1(45) | 0(45) | 0(45) | PL+Chemo | 131(0) | 128(0) | 113(2) | 92(14) | 61(38) | 33(60) | 8(84) | 1(91) | 0(92) |

风险患者数 (累积删失数量)

ORIENT-11研究结果: ORR

在非鳞NSCLC患者中, 信迪利单抗联合化疗一线治疗的ORR为**51.9%**, 安慰剂联合化疗为29.8%; 中位DOR分别为未达到和5.5个月

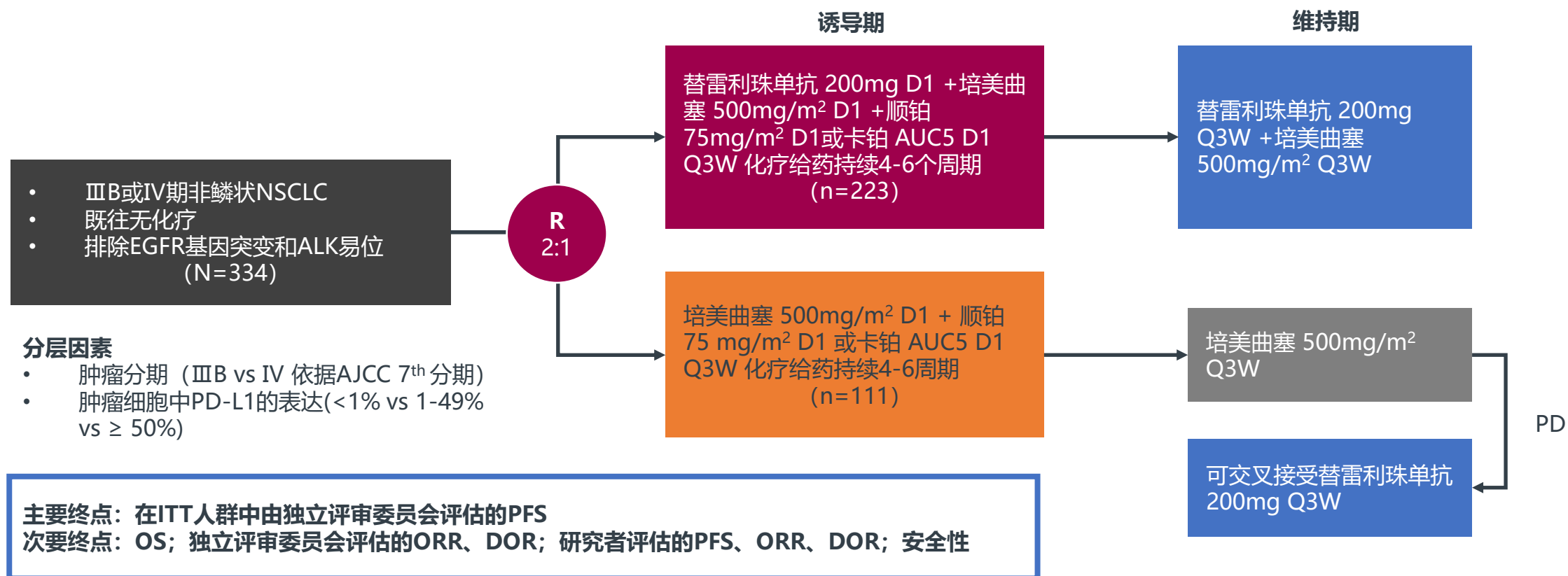
ORR



| 缓解率, n(%) | 信迪利单抗+化疗 (N=266) | 安慰剂+化疗 (N=131) |
|----------------|-----------------------------|----------------------|
| CR | 3 (1.1%) | 0 |
| PR | 135 (50.8%) | 39 (29.8%) |
| SD | 93(35.0%) | 60 (45.8%) |
| PD | 27 (10.2%) | 25 (19.1%) |
| ORR, % (95%CI) | 51.9% (45.7%, 58.0%) | 29.8% (22.1%, 38.4%) |
| DCR, % (95%CI) | 86.8% (82.2%, 90.7%) | 75.6% (67.3%, 82.7%) |
| 缓解持续时间,月 | 信迪利单抗+化疗 (N=266) | 安慰剂+化疗 (N=131) |
| 中位 (95%CI) | NR (8.0, NR) | 5.5 (4.1, 10.9) |
| 至缓解时间, mo | 信迪利单抗+化疗 (N=266) | 安慰剂+化疗 (N=131) |
| 中位 (95%CI) | 1.5 (1.2, 7.0) | 2.6 (1.2, 5.1) |

RATIONALE-304: 替雷利珠单抗+化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC

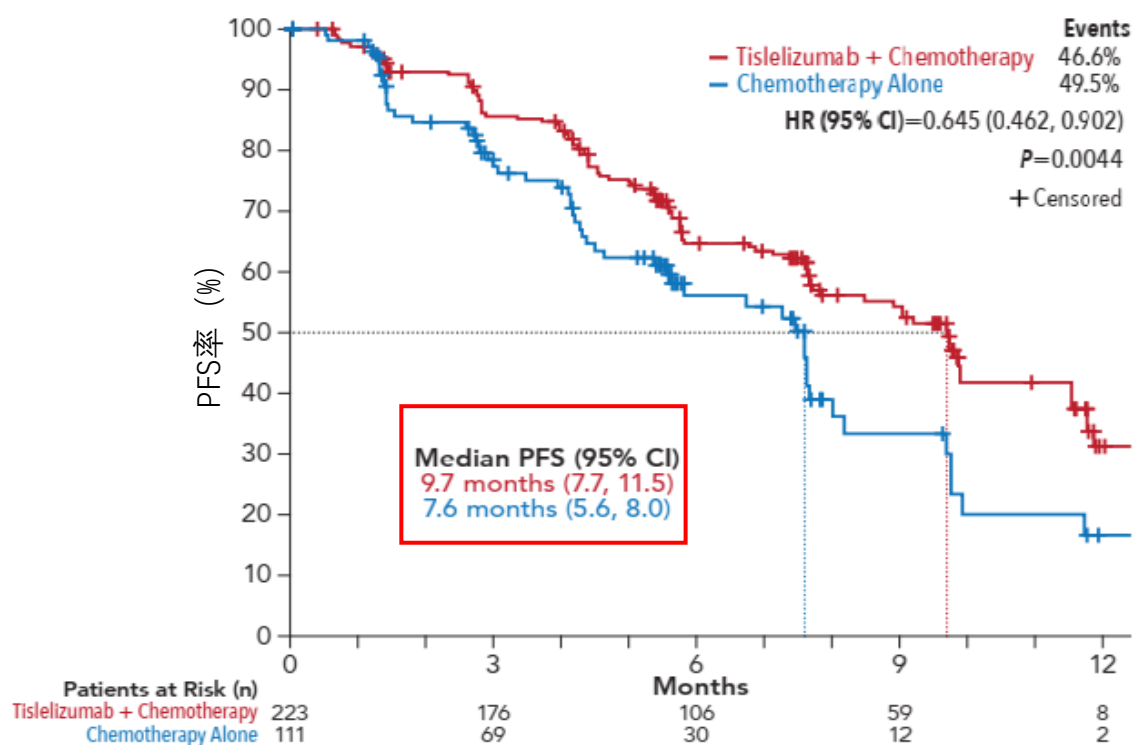
- RATIONALE 304研究是一项探索替雷利珠单抗联合培美曲塞+铂类对比培美曲塞+铂类一线治疗晚期非鳞状NSCLC的疗效和安全性的III期、多中心、随机、开放研究，共入组334例患者



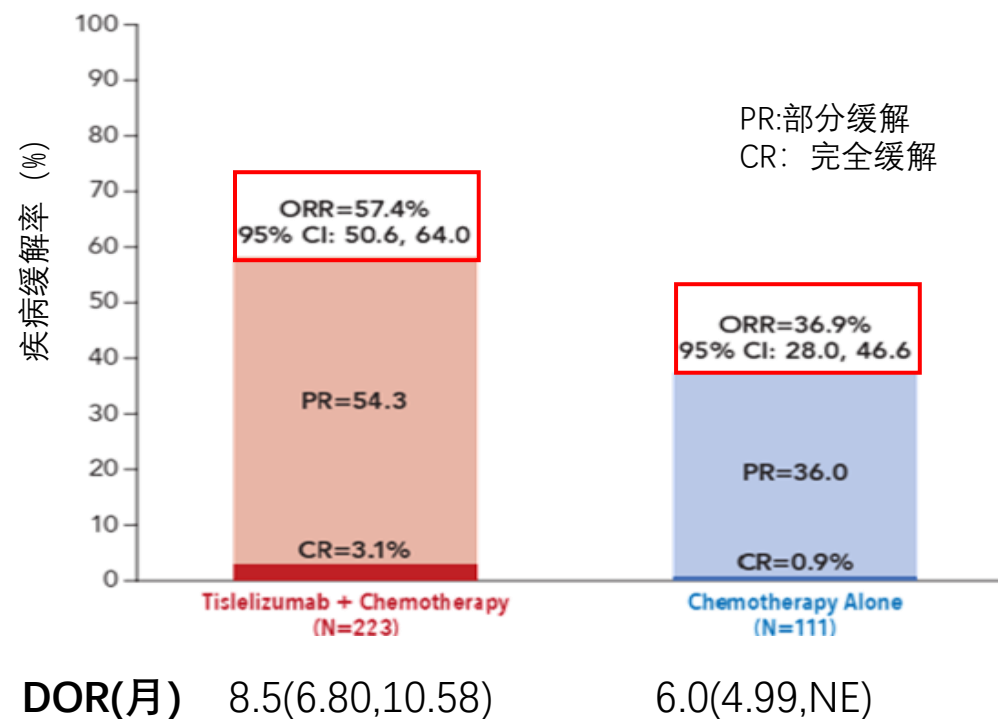
RATIONALE-304: PFS和ORR

在非鳞NSCLC患者中，替雷利珠单抗+化疗的mPFS为**9.7个月**，单纯化疗的mPFS为7.6个月，HR为**0.645**(0.462-0.902)， $p=0.0044$ ；ORR分别为**57.4%**和36.9%；DOR分别为**8.5个月**和6.0个月；OS尚未达到

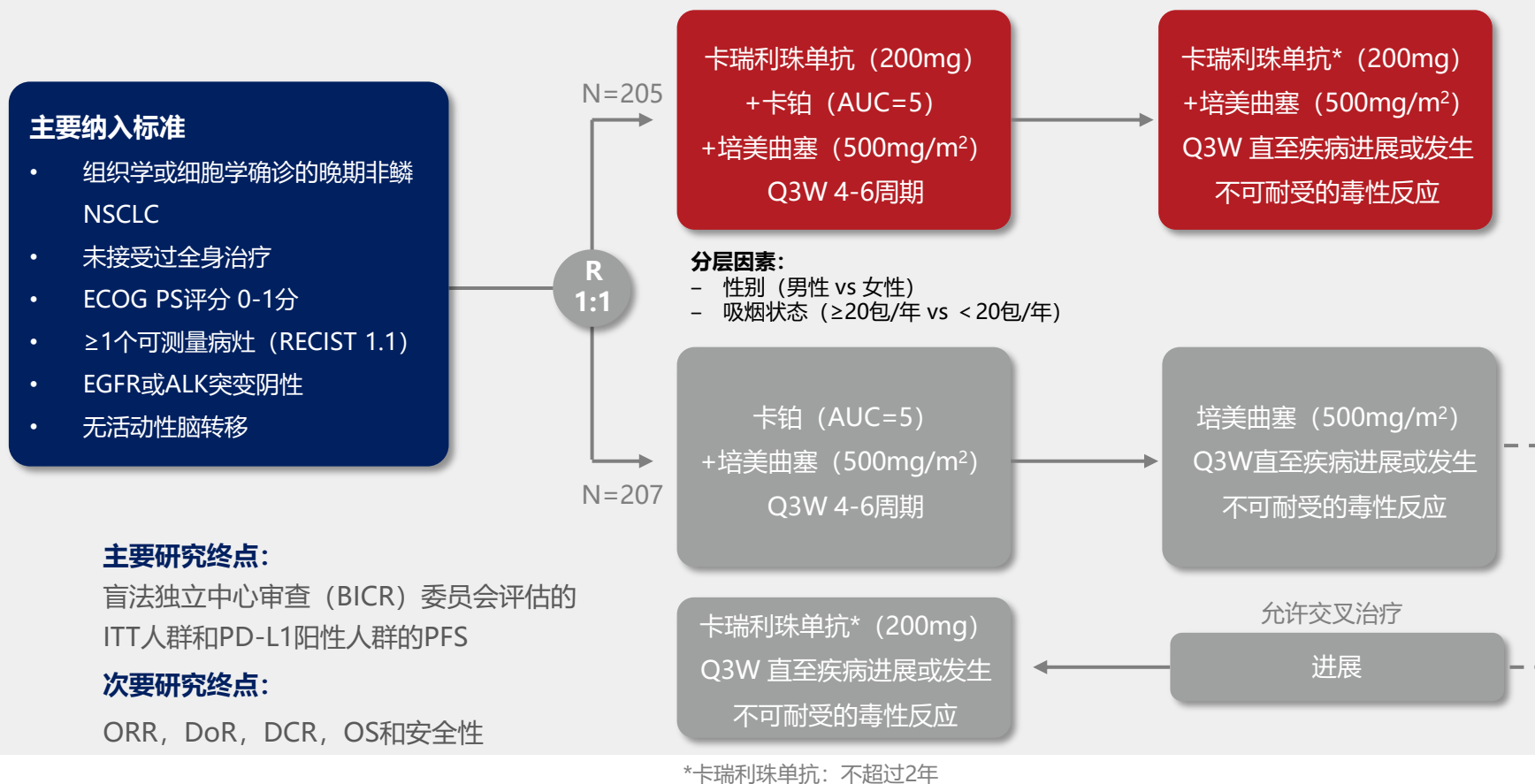
PFS



ORR

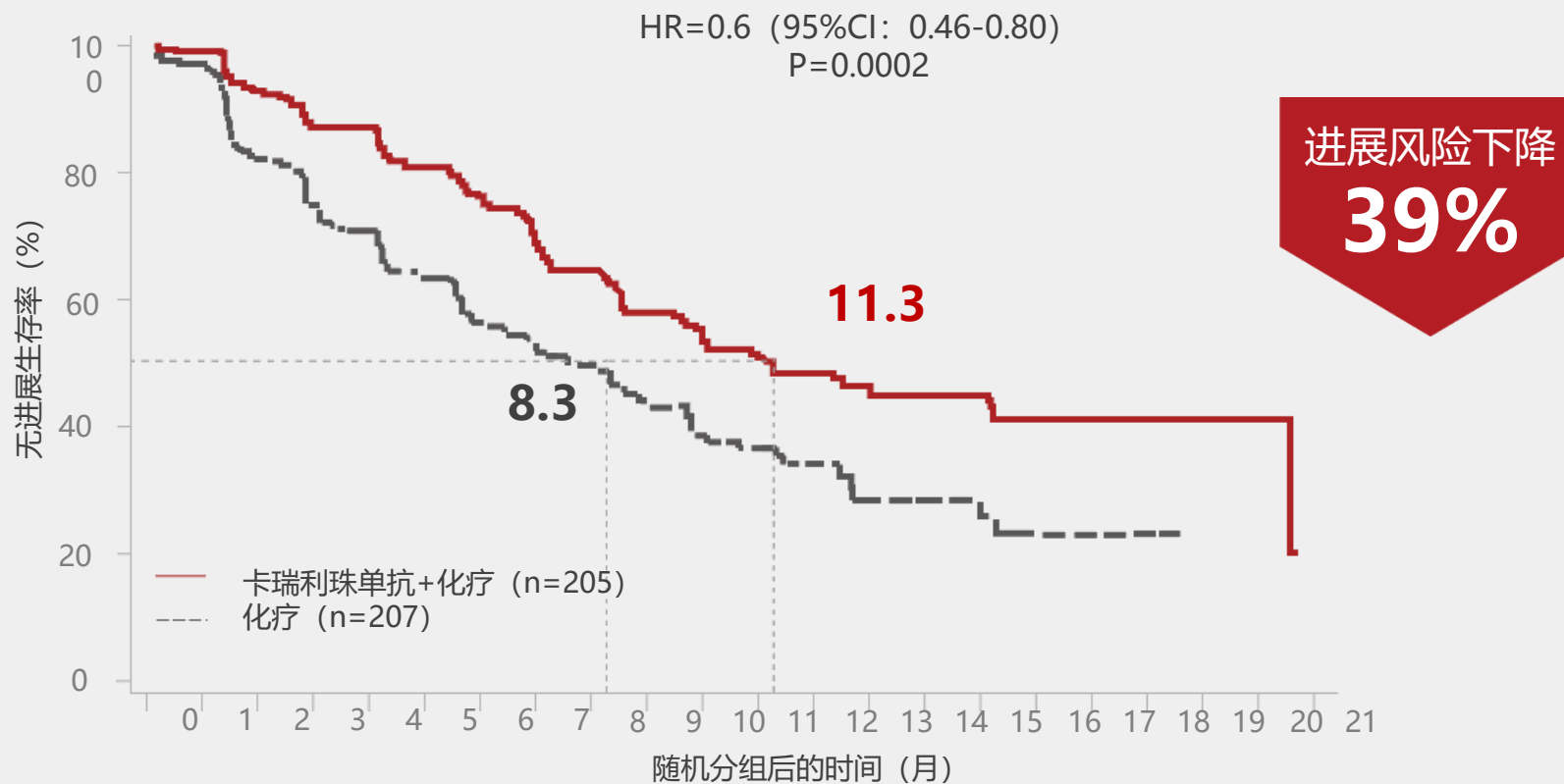


Camel研究



艾瑞卡联合化疗一线治疗mPFS达11.3个月，显著优于单纯化疗

卡瑞利珠单抗+化疗 vs 单纯化疗： mPFS(中位无进展生存期)11.3个月 vs 8.3个月



免疫联合化疗治疗非鳞NSCLC多项研究数据汇总

| 研究 | KEYNOTE-189 ¹ | ORIENT-11 ² | RATIONALE-304 ³ | IMpower130 ⁴ | Camel ⁵ |
|--------|--|------------------------------------|---|--|--|
| 患者数 | 616 | 397 | 334 | 724 | 412 |
| 主要终点 | OS, PFS 允许组内交叉 | PFS 允许组内交叉 | PFS 允许组内交叉 | OS, PFS(WT人群) 允许组内交叉 | PFS 允许组内交叉 |
| 中位OS | 22.0 Pembro+化疗 vs. 10.6 化疗 (HR=0.56) | - | NR, NR | 18.6 atezo+化疗 vs. 13.9 化疗 (HR=0.79) | NR camre+化疗 vs. 20.9 化疗 (HR=0.72) |
| OS率 | 69.8% vs. 48.0% 12个月 45.7% vs. 27.3% 24个月 | 89.6% Sinti+化疗 vs. 80.4% 化疗 6个月 | - | 63.1% vs. 55.5% 12个月 39.6% vs. 30.0% 24个月 | - |
| 中位PFS | 9.0 vs. 4.9 (HR=0.49) | 8.9 vs. 5.0 (HR=0.482) | 9.7 Tisle+化疗 vs. 7.6化疗 (HR=0.645) | 7.0 vs. 5.5 (HR=0.64) | ITT: 11.3 vs. 8.3 (HR=0.61) PD-L1阳性: 15.2 vs.9.9(HR=0.58) |
| ORR(%) | 48.3% vs. 19.9% | 51.9% vs. 29.8% | 57.4% vs. 36.9% | 49.2% vs. 31.9% | 60.0% vs. 39.1% |
| 中位DOR | 12.4 vs. 7.1 | NR vs. 5.5 | 8.5 vs. 6.0 | 8.4 vs. 6.1 | 17.6 vs. 9.9 |

仅罗列数据，不做对比

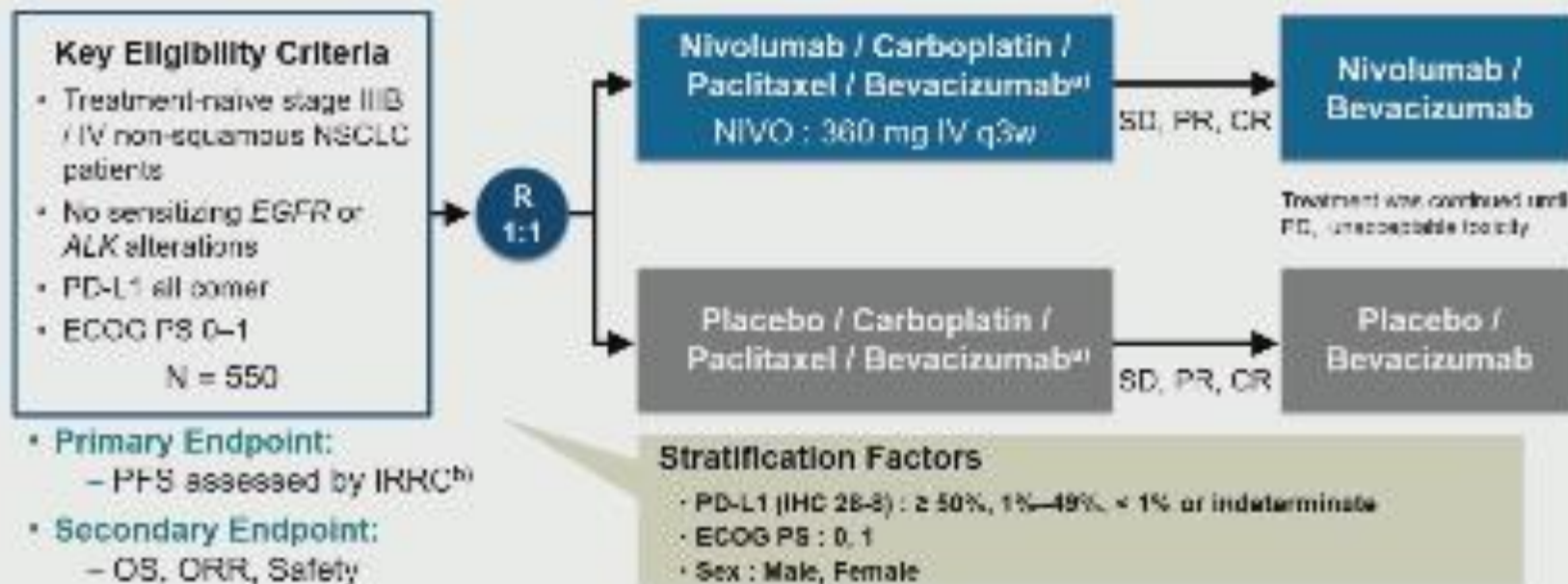
1. Presented by Delvys Rodriguez-Abreu at 2020 American Society annual meeting. Poster # 9582. 2. Presented by Li Zhang at 2020 World Conference on Lung Cancer. Abstract # 1329. 3. Presented by Shun Lu at 2020 European Society for Medical Oncology. Poster # 1263. 4. Howard West, et al. Lancet Oncol, 2019.20(7):924-937. 5. Caicun Zhou. et al. 2019 WCLC Abstract OA 04.03.

PART 3

免疫联合抗血管

TASUKI-52: 纳武单抗+贝伐珠单抗+化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC

随机、双盲、III期临床研究

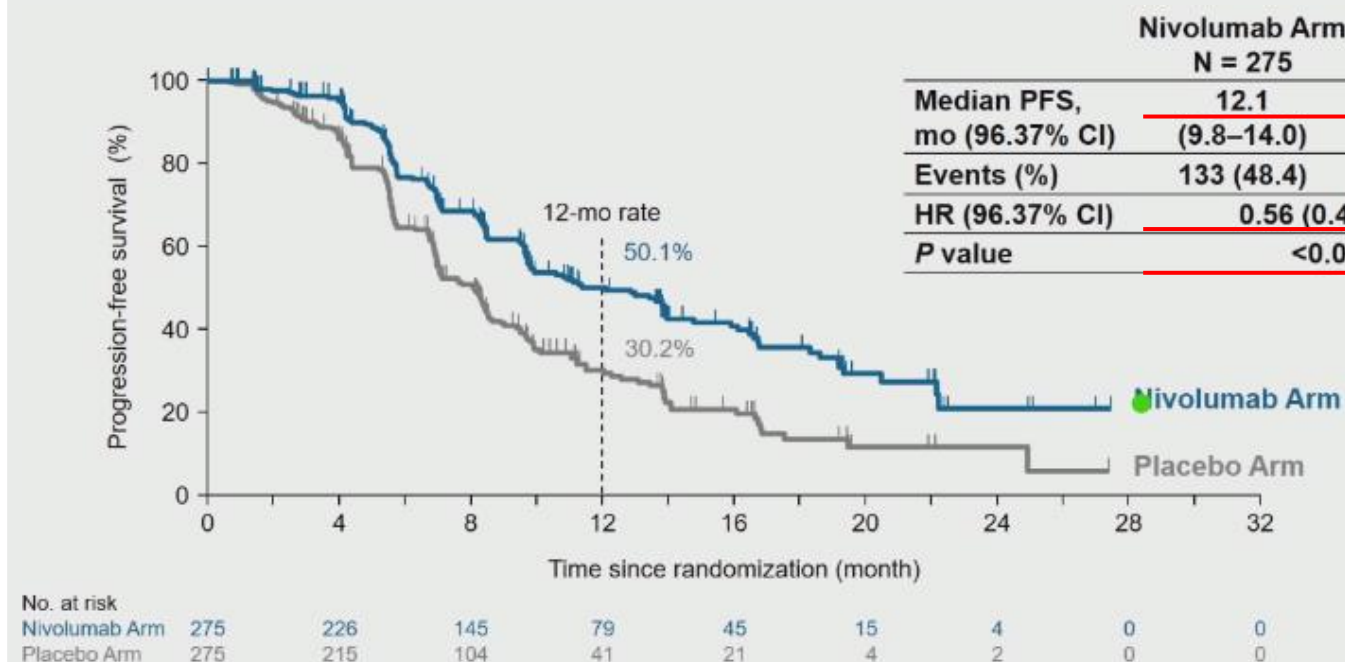


a) Carboplatin (AUC 6), paclitaxel (200 mg/m²), and bevacizumab (15 mg/kg) every 3 weeks for up to 6 cycles; b) Independent Radiograph Review Committee

TASUKI-52研究结果：PFS/ORR/DOR

在非鳞NSCLC患者中，纳武利尤单抗+贝伐珠单抗+化疗的mPFS为**12.1个月**，安慰剂+贝伐珠单抗+化疗的mPFS为8.1个月，HR为**0.56**(0.43-0.71)， $p < 0.0001$ ；ORR分别为**61.5%**和50.5%；中位DOR分别为**11.0个月**和7.0个月；

纳武利尤单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇四药联用治疗NSCLC的PFS、ORR及DOR结果

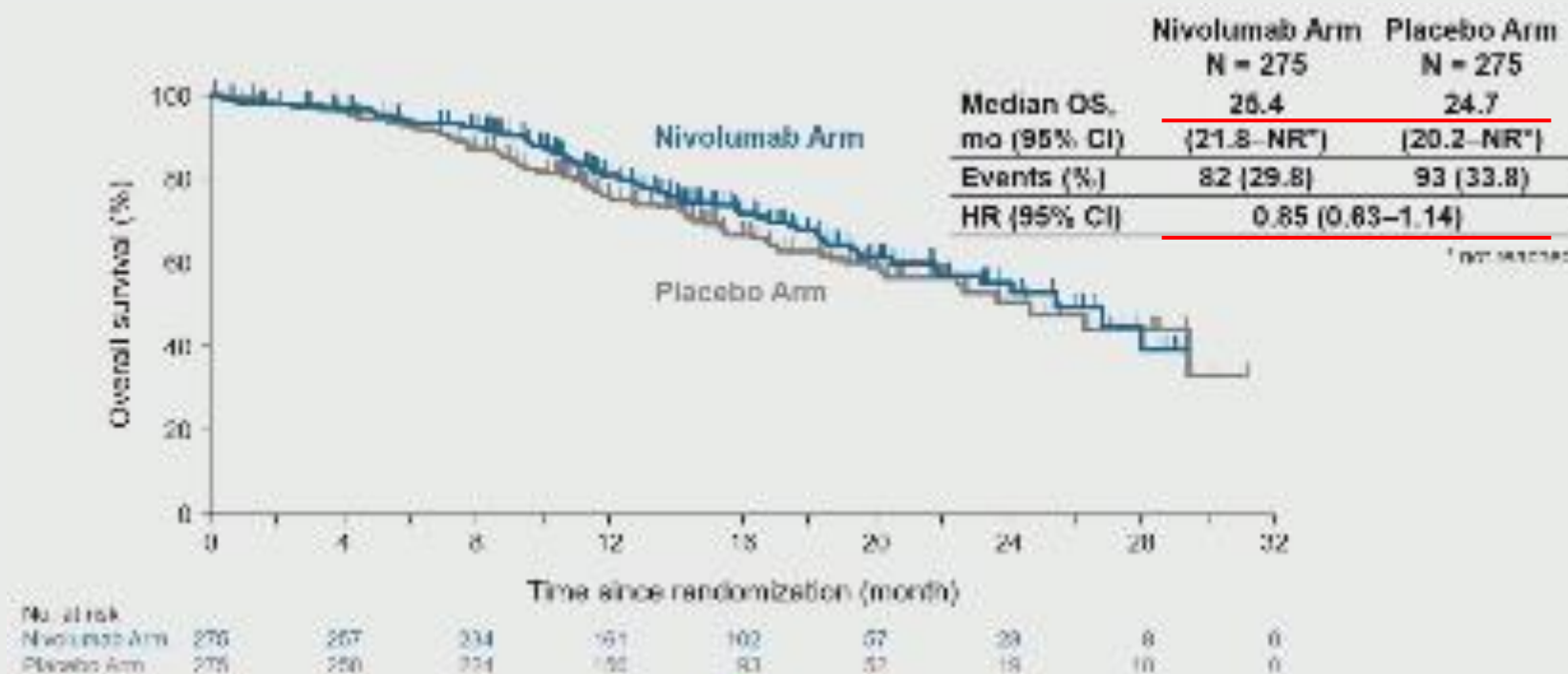


| | | |
|--------------|----------------------------|-------------------------|
| | 纳武利尤单抗+贝伐珠单抗+化疗 (n=275) | 安慰剂+贝伐珠单抗+化疗 (n=275) |
| ORR,n(%) | 169(61.5) | 139(50.5) |
| 中位DOR (月) | 11.0 (1.1,25.8) | 7.0 (1.2,26.0) |

TASUKI-52研究结果：期中分析 OS

在非鳞NSCLC患者中，纳武利尤单抗+贝伐珠单抗+化疗的中位OS为**25.4个月**，安慰剂+贝伐珠单抗+化疗的中位OS为24.7个月，HR为**0.85(0.63-1.14)**

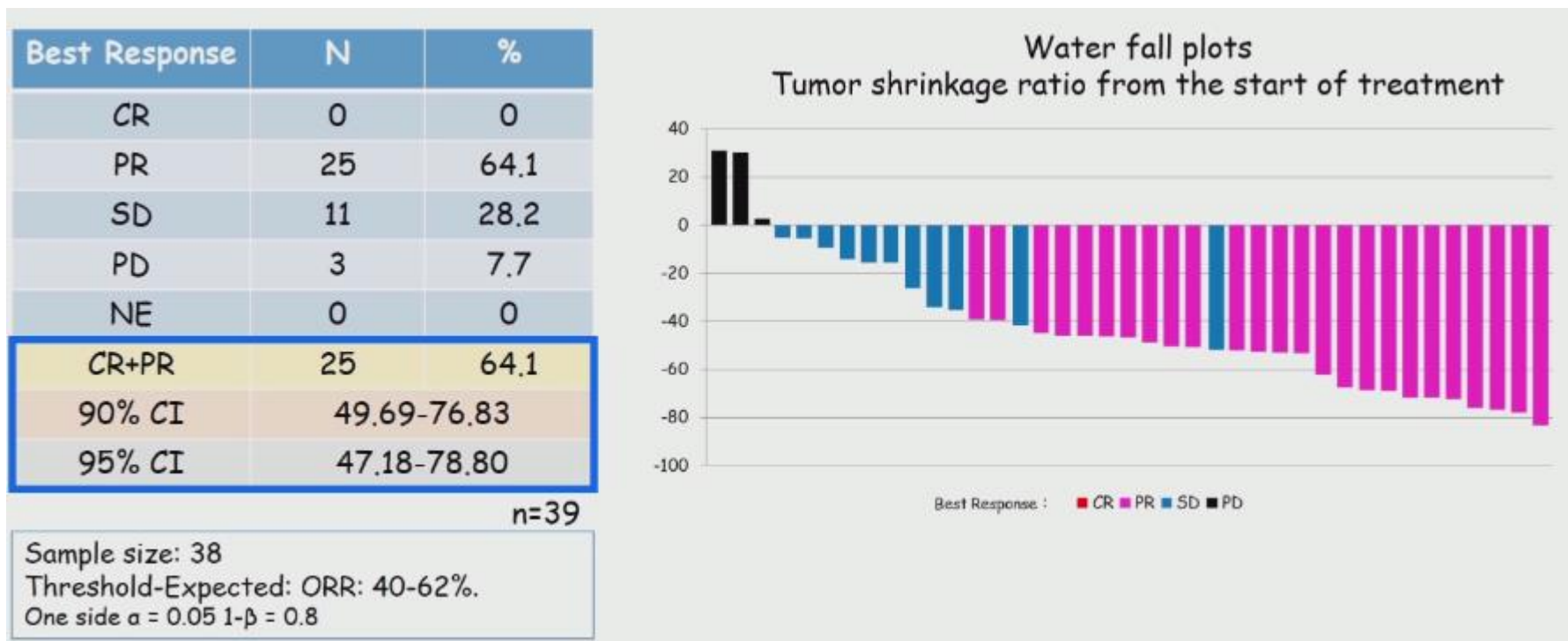
纳武利尤单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇四药联用治疗NSCLC的OS结果



WJOG @Be study: 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗治疗PD-L1高表达非鳞

阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗PD-L1高表达非鳞NSCLC患者ORR为**64.1%**，中位PFS为**15.9个月**，中位DOR为10.4个月

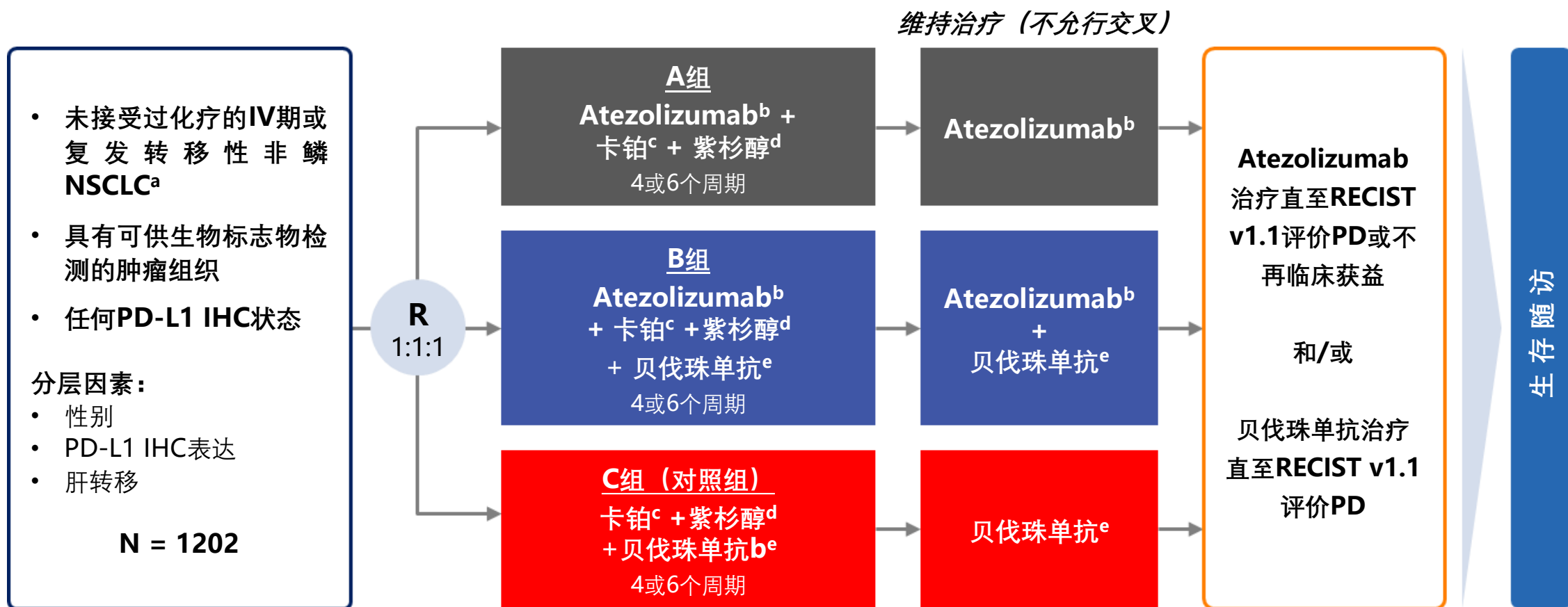
主要终点结果—IRC评估的ORR



| | |
|-----------|--------------|
| | 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 |
| mPFS (月) | 15.9 |
| 1年PFS率 | 54.9% |
| 1年OS率 | 70.6% |
| 中位DOR (月) | 10.4 |

WJOG @Be study是一项单臂、II期临床研究，纳入39例PD-L1高表达的晚期非鳞NSCLC患者，患者接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗（每3周给药一次，直至2年或至疾病进展或无法耐受），评估两者联用的疗效和安全性，主要终点为IRC评估的ORR，次要终点为PFS，DOR，OS和安全性。

IMpower-150: 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗一线治疗非鳞NSCLC



^a 具有敏感EGFR突变或ALK易位的患者必须在一个或多个已批准靶向药物治疗疾病进展或不能耐受之后；^b Atezolizumab：1200 mg IV q3w；^c 卡铂：AUC 6 IV q3w；^d 紫杉醇：200 mg/m² IV q3w；^e 贝伐珠单抗：15 mg/kg IV q3w

基线特征： 各组间患者基线特征平衡

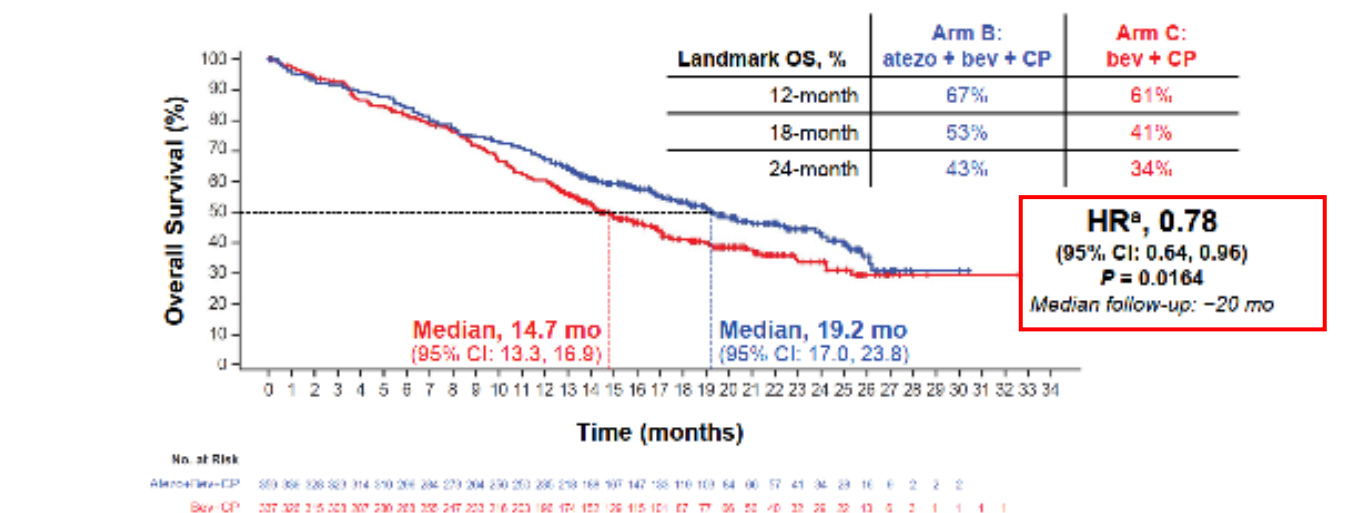
| 基线特征 | A组: Atezo + CP (N = 402) | B组: Atezo + Bev + CP (N = 400) | C组 (对照组): Bev + CP (N = 400) |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 中位年龄 (范围) , 岁 | 63 (32-85) | 63 (31-89) | 63 (31-90) |
| 性别, 男, n (%) | 241 (60%) | 240 (60%) | 239 (60%) |
| ECOG PS评分, 0分, n (%) | 180 (45%) | 159 (40%) | 179 (45%) |
| 吸烟史, n (%) 现吸烟或曾吸烟 从不吸烟 | 98 (24%) 227 (57%) 77 (19%) | 90 (23%) 228 (57%) 82 (21%) | 92 (23%) 231 (58%) 77 (19%) |
| 肝转移, 是, n (%) | 53 (13%) | 53 (13%) | 57 (14%) |
| EGFR 突变, 阳性, n (%) | 46 (11%) | 35 (9%) | 45 (11%) |
| ALK重排, 阳性, n (%) | 9 (2%) | 13 (3%) | 21 (5%) |
| Teff基因标签表达, 高, n (%) ^a | 177 (44%) | 166 (42%) | 148 (37%) |
| KRAS检测 KRAS 突变, 阳性, n (%) | 124 36 (29%) | 106 47 (44%) | 115 38 (33%) |
| PD-L1表达, n (%) ^b TC2/3或IC2/3 TC1/2/3或IC1/2/3 TC0和IC0 | 137 (34%) 213 (53%) 188 (47%) | 140 (35%) 209 (52%) 191 (48%) | 133 (33%) 195 (49%) 205 (51%) |

IC: 肿瘤浸润免疫细胞; TC: 肿瘤细胞。^a Teff基因标签高表达 界值 为 ≥ -1.91 . ^b A组1例患者PD-L1 IHC表达未知。TC2/3或IC2/3: TC或IC PD-L1+ $\geq 5\%$; TC1/2/3或IC1/2/3: TC或IC PD-L1+ $\geq 1\%$; TC0和IC0: TC 和IC PD-L1+ $< 1\%$ 。数据截止日期: 2017年9月15日。

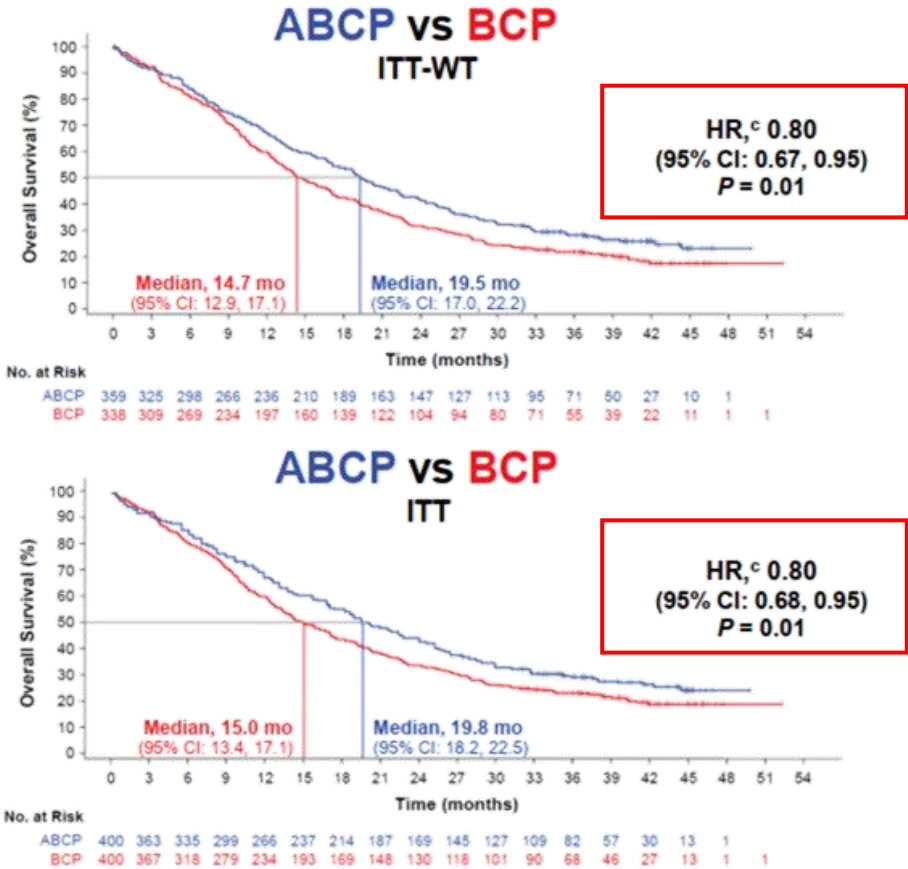
IMpower-150: 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗一线治疗非鳞NSCLC

2018 ASCO

2020 AACR



Statistically significant and clinically meaningful OS benefit with atezolizumab + bevacizumab + chemotherapy vs bevacizumab + chemotherapy was observed



A组: 阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇; **B组:** 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇; **C组:** 贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇

1. Mark A. Socinski et al 2018 ASCO . 2. Mark A. Socinski et al 2020 American Association for Cancer Research . Abstract CT216.

免疫联合抗血管治疗研究数据汇总

| 研究 | TASUKI-52 ¹ | LEAP-006 ² | WJOG @Be study ³ | IMpower-150 ⁴ |
|--------|--|-----------------------|-----------------------------|--|
| 患者数 | 550 | Part 1: 13 | 39 | 1202 |
| 主要终点 | PFS 不允许组内交叉 | Part 1: 安全性和耐受性 | ORR | PFS (ITT-WT、Teff-high WT) , OS (ITT-WT) 不允许组内交叉 |
| 人群选择 | 非鳞癌 | 非鳞癌 | PD-L1≥50%非鳞癌 | 非鳞癌 |
| 中位OS | 25.4 Nivo+bev vs. 24.7 安慰剂+bev (HR=0.85) | - | - | 19.2 atezo+bev+化疗vs. 14.7 bev+化疗 (HR=0.78) |
| OS率 | - | - | - | 67% vs. 61% 12个月 53% vs. 41% 18个月 43% vs. 34% 24个月 |
| 中位PFS | 12.1 vs. 8.1 (HR=0.56) | - | 15.9 | 8.3 vs. 6.8 (HR=0.59) |
| ORR(%) | 61.5% vs. 50.5% | 69.2% Pembro+lenva | 64.1% atezo+bev | 56% vs. 41% |
| 中位DOR | 11.0 vs. 7.0 | - | - | 11.5 vs. 6.0 |

仅罗列数据，不做对比

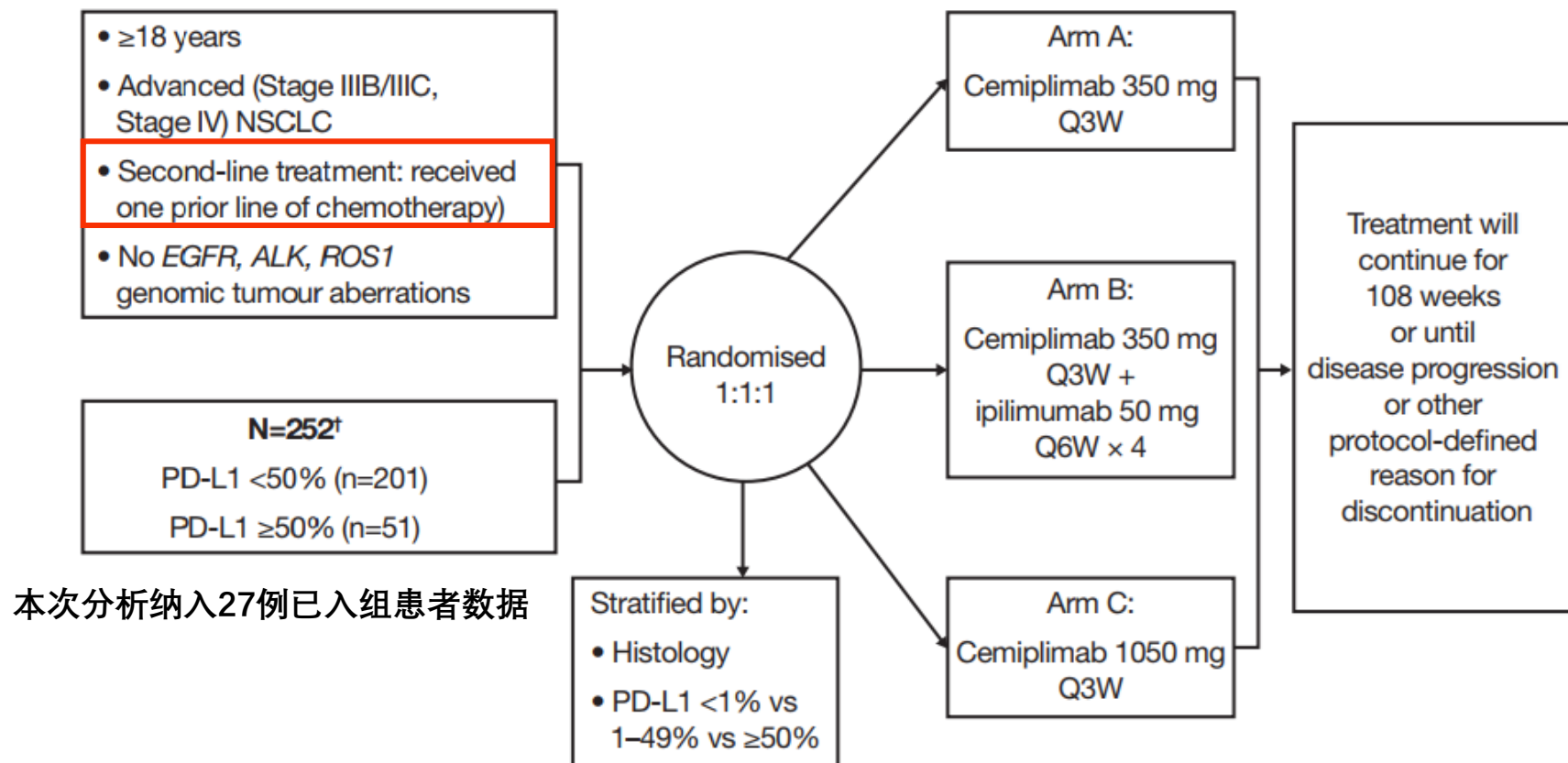
1.Jong-Seok Lee at 2020 European Society for Medical Oncology. LBA#54.2. M. Nishio at 2020 European Society for Medical Oncology. Poster # 1313. 3. Takashi Seto at 2020 European Society for Medical Oncology. LBA#55. 4. Mark A. Socinskiat 2018 ASCO .

PART 4

双免联合

EMPOWER-lung 4: Cemiplimab+伊匹木单抗二线治疗NSCLC

开放标签、随机、II期研究



[†]Planned patient enrollment.
Q6W, every 6 weeks.

EMPOWER-lung 4研究结果: ORR

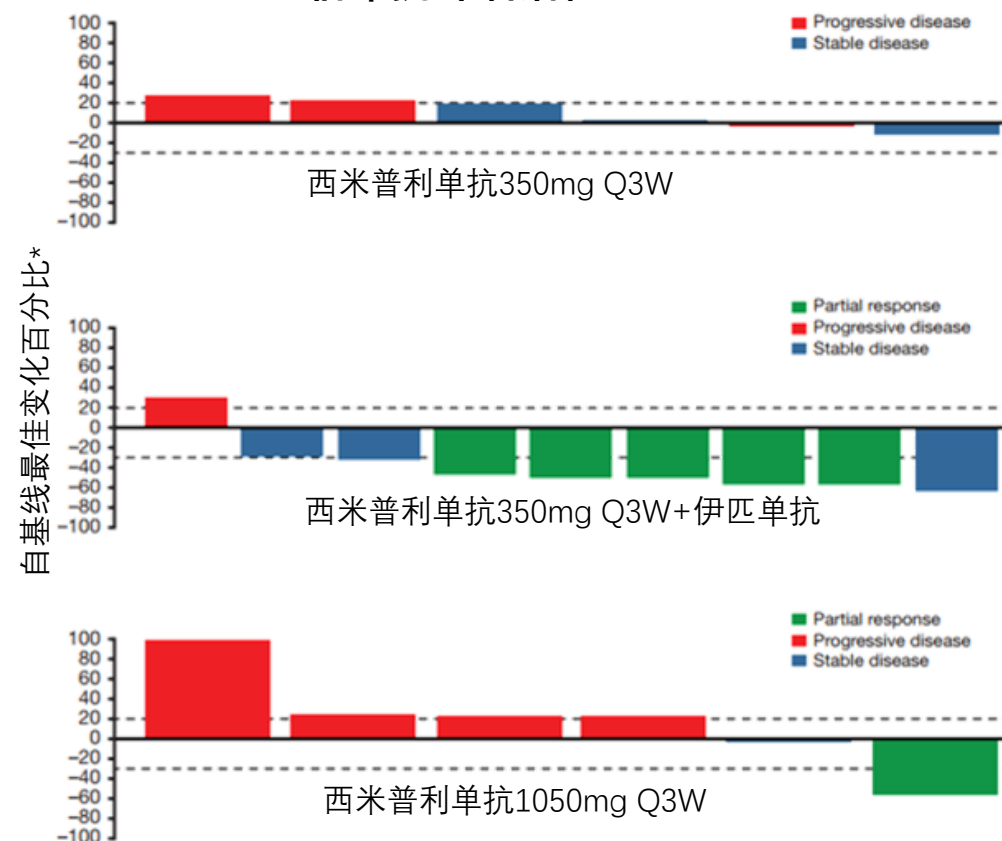
Cemiplimab+伊匹单抗联合二线治疗的ORR高于Cemiplimab单抗标准剂量或高剂量治疗 (**45.5%** vs 0% vs 11.1%)

ICR评估的缓解率

| | Cemiplimab 350 mg Q3W (n=8) | Cemiplimab 350 mg Q3W plus ipilimumab 50 mg (Q6W x 4) (n=11) | Cemiplimab 1050 mg Q3W (n=9) |
|--|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| Best overall tumour response, n (%) | | | |
| CR | 0 | 0 | 0 |
| PR | 0 | 5 (45.5) | 1 (11.1) |
| Stable disease | 3 (37.5) | 3 (27.3) | 1 (11.1) |
| Non-complete response/non-partial disease | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| Progressive disease | 5 (62.5) | 1 (9.1) | 5 (55.6) |
| Not evaluable | 0 | 1 (9.1) | 2 (22.2) |
| ORR % (95% CI) | 0 (0.0–36.9) | 45.5 (16.7–76.6) | 11.1 (0.3–48.2) |
| ORR by PD-L1 status, n (%) | | | |
| <1 | 0 | 4 (36.4) | 1 (11.1) |
| 1–49 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| ≥50 | 0 | 0 | 0 |
| ORR by histology, n (%) | | | |
| Non-squamous | 0 | 4 (36.4) | 1 (11.1) |
| Squamous | 0 | 1 (9.1) | 0 |

CI, confidence interval.

临床抗肿瘤活性

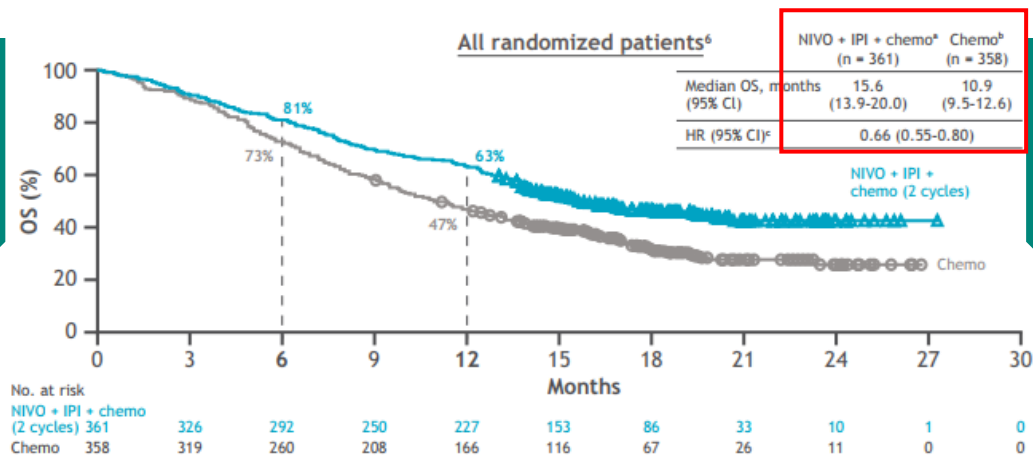


*患者靶病灶直径总和较基线的最佳变化百分比

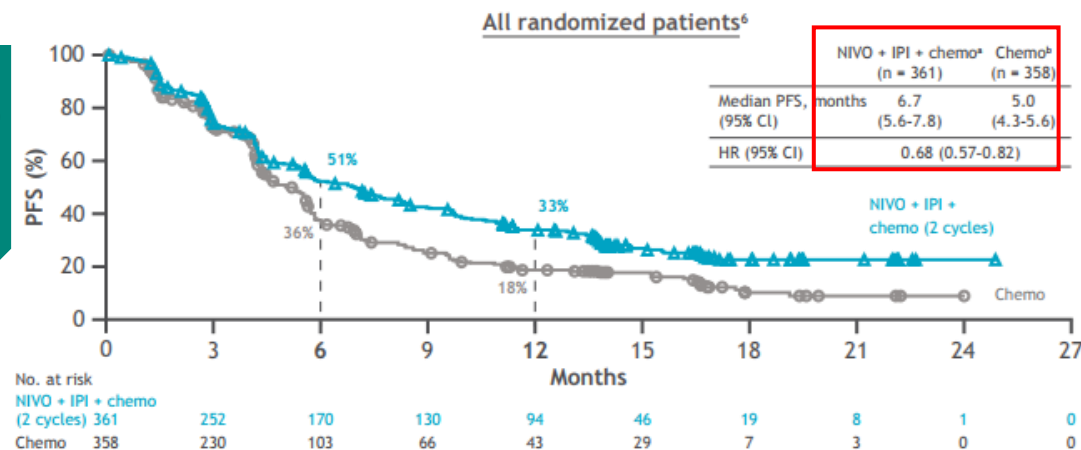
CheckMate 9LA: 纳武利尤单抗+伊匹木单抗2周期化疗模式

纳武利尤单抗+伊匹木单抗+化疗（2周期）一线治疗亚洲患者改善OS与PFS优于单纯化疗（4周期），与全球数据保持一致

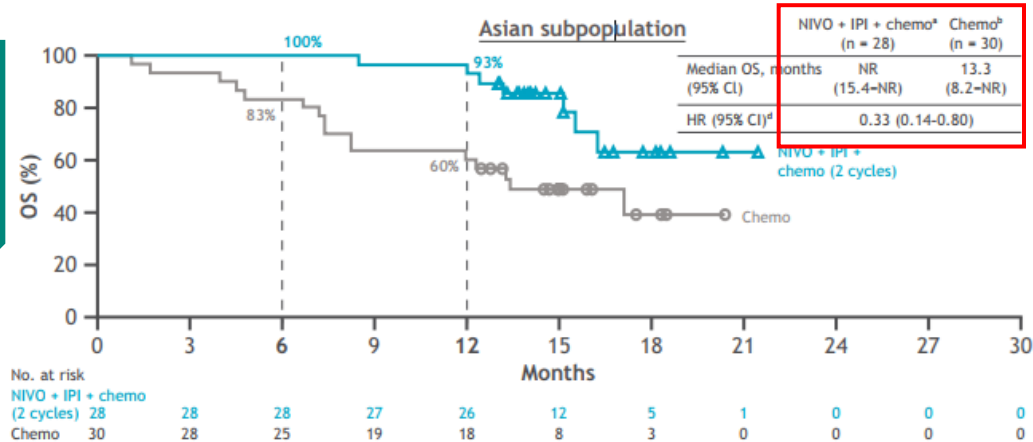
OS
全球患者



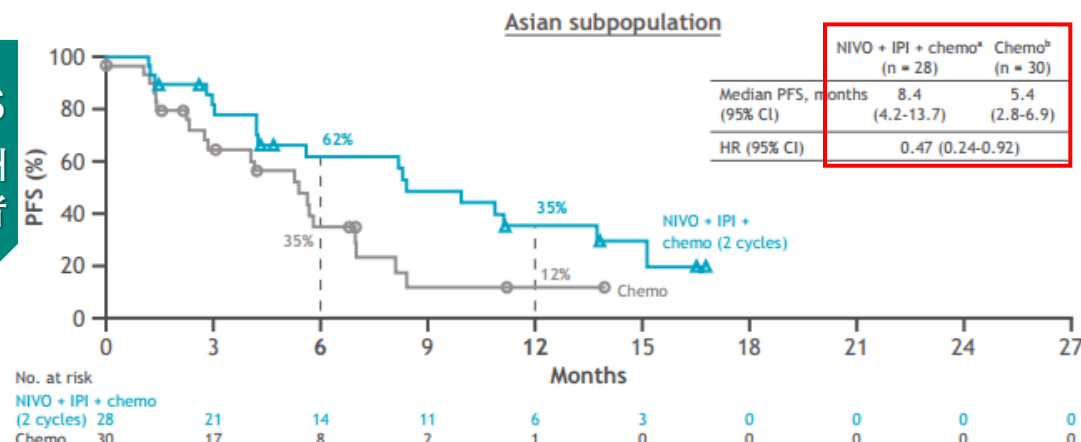
PFS
全球患者



OS
亚洲患者



PFS
亚洲患者



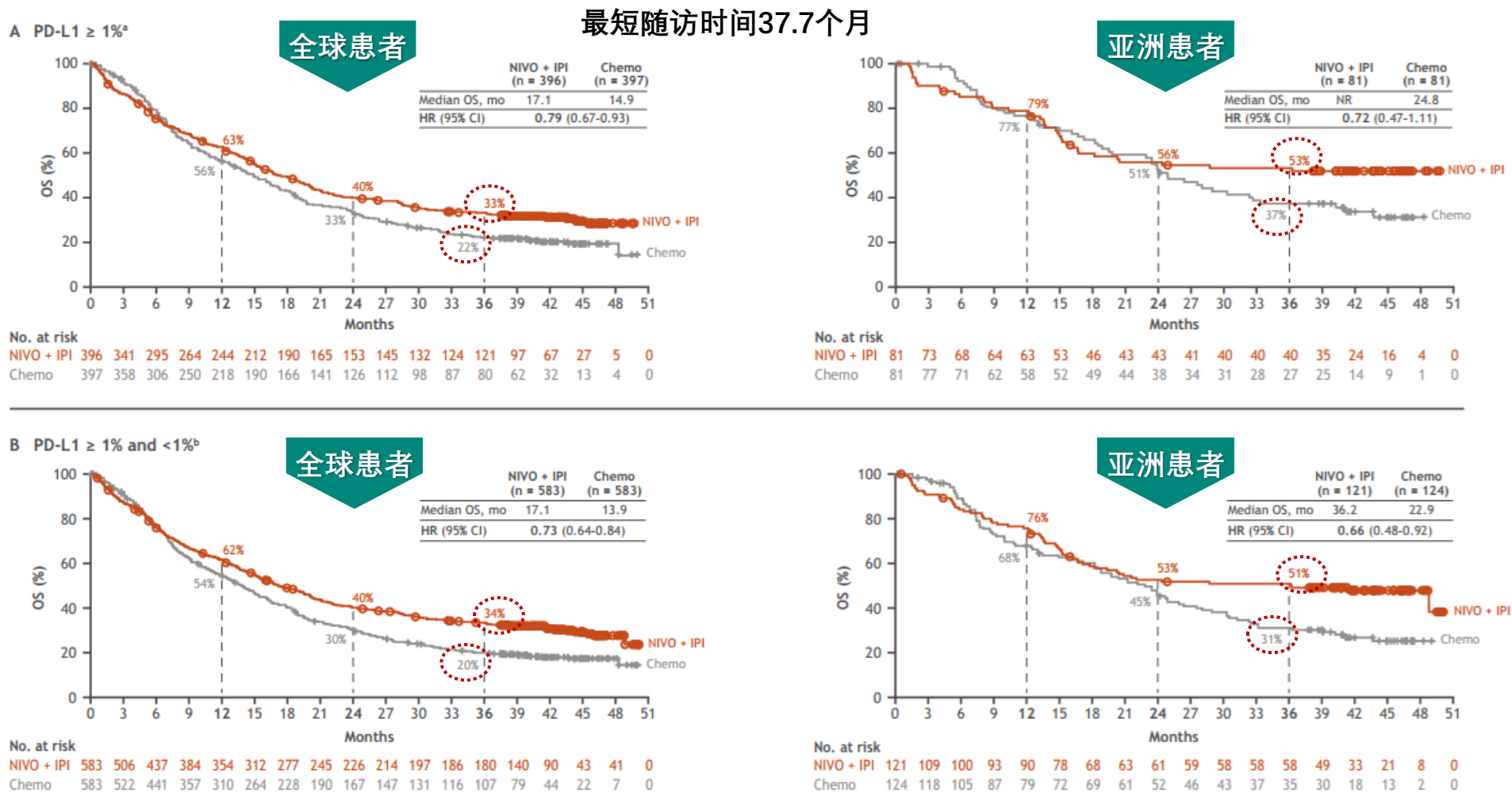
CheckMate 9LA: 纳武利尤单抗+伊匹木单抗2周期化疗模式

纳武利尤单抗+伊匹单抗+化疗（2周期）一线治疗亚洲患者ORR为**57%**（全球患者为38%），单纯化疗（4周期）ORR为23%，中位DOR分别为**7.0**个月和4.4个月

| | All randomized patients ^a | | Asian subpopulation | |
|---|--|---------------------------------|---|--------------------------------|
| | NIVO + IPI + chemo ^b (n = 361) | Chemo ^c (n = 358) | NIVO + IPI + chemo ^b (n = 28) | Chemo ^c (n = 30) |
| ORR, n (%) | 138 (38) | 89 (25) | 16 (57) | 7 (23) |
| Best overall response, ^d n (%) | | | | |
| Complete response | 8 (2) | 4 (1) | 2 (7) | 0 |
| Partial response | 130 (36) | 85 (24) | 14 (50) | 7 (23) |
| Stable disease | 164 (45) | 185 (52) | 9 (32) | 16 (53) |
| Progressive disease | 32 (9) | 45 (13) | 3 (11) | 5 (17) |
| Disease control rate, n (%) | 302 (84) | 274 (77) | 25 (89) | 23 (77) |
| Time to response, median (range), months | 2.6 (1.1-19.3) | 1.5 (1.2-11.0) | 1.5 (1.2-9.5) | 2.8 (1.2-5.4) |
| DOR, median (95% CI), months | 11.3 (8.5-NR) | 5.6 (4.4-7.5) | 7.0 (2.8-11.0) | 4.4 (2.8-NR) |

CheckMate 227: 纳武单抗+伊匹单抗一线治疗晚期NSCLC

纳武单抗+伊匹单抗治疗3年OS超过30%，亚洲患者更高



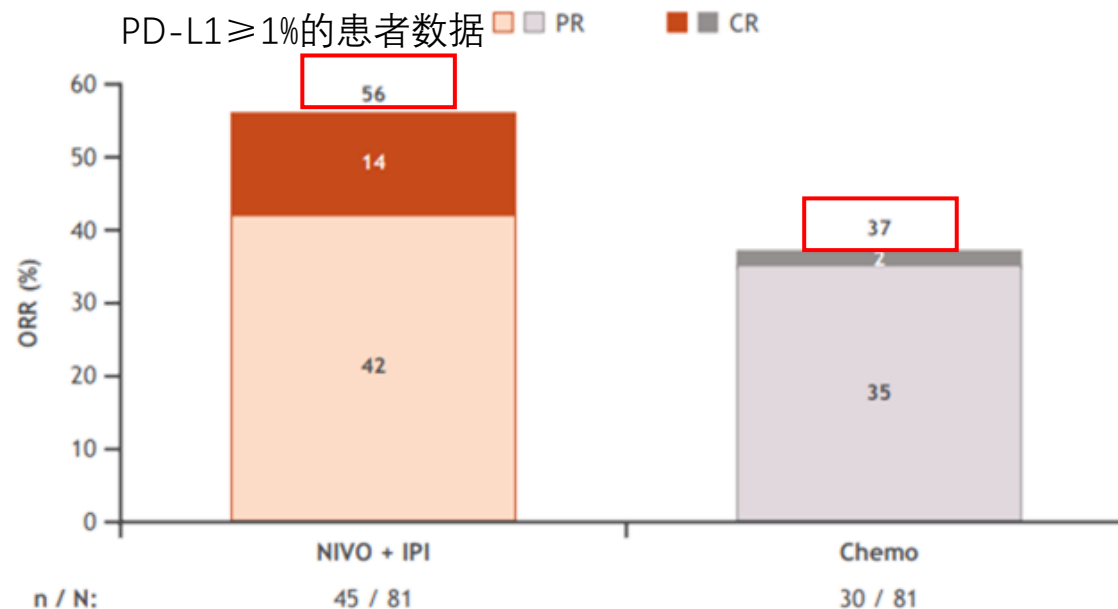
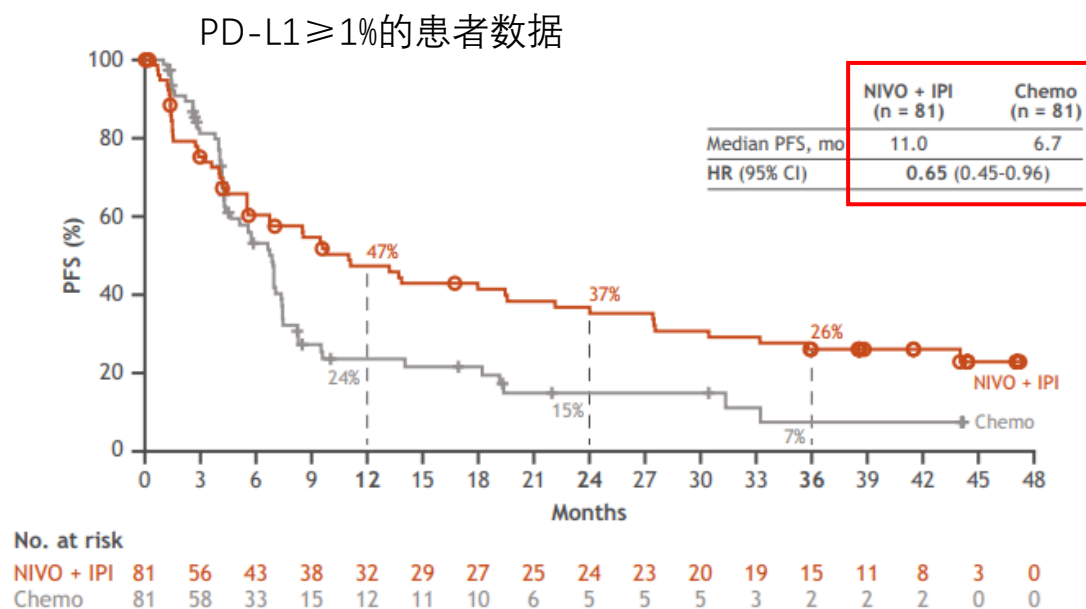
CheckMate 227: 纳武单抗+伊匹单抗一线治疗晚期NSCLC

纳武单抗联合伊匹单抗用于PD-L1 \geq 1%的亚洲患者，中位PFS为**11.0个月**，化疗组为6.7个月，HR为**0.65**(0.45-0.96)，ORR分别为**56%**和37%

亚洲患者PFS

最短随访时间37.7个月

亚洲患者ORR



晚期NSCLC四种免疫治疗模式对比

| 模式 | 免疫单药 | | 免疫联合化疗 | | 免疫联合抗血管 | 双免联合 |
|--------|--|---|--|--|--|--|
| 研究 | KEYNOTE-024 ¹ | KEYNOTE-042 ² | KEYNOTE-189 ³ | KEYNOTE-407 ⁴ | IMpower-150 ⁵ | CheckMate 227 ⁶ |
| 患者数 | 305 | 1274 | 616 | 559 | 1202 | 1189 |
| 主要终点 | PFS 允许组内交叉 | OS(PD-L1≥50%, ≥20%, ≥1%) 不允许组内交叉 | OS, PFS, 允许组内交叉 | OS, PFS 允许组内交叉 | PFS (ITT-WT、Teff-high WT) , OS (ITT-WT) 不 允许组内交叉 | PFS (TMB≥1mut/Mb), OS(PD-L1≥1%) 不允许组内交叉 |
| 中位OS | 26.3 Pembro vs. 13.4 化疗 (HR=0.62) | 16.4 Pembro vs. 12.1 化疗 (HR=0.82) | 22.0 Pembro+化疗 vs. 10.6 化疗 (HR=0.56) | 17.1 Pembro+化疗 vs. 11.6 化疗 (HR=0.71) | 19.2 atezo+bev+化疗vs. 14.7 bev+化疗 (HR=0.78) | 17.1Nivo+Ipi vs. 13.9 化疗 (HR=0.73) |
| OS率 | 51.7% vs. 34.2% 24个月 31.9% vs. 16.3% 60个月 | 39% vs. 28% 24个月 | 45.7% vs. 27.3% 24个月 | 37.5% vs.30.6% 24个月 | 43% vs. 34% 24个月 | 40% vs. 33% 24个月 33% vs. 22% 36个月 |
| 中位PFS | 7.7 vs. 5.5 (HR=0.50) | 7.1 vs. 6.4 (HR=0.81) | 9.0 vs. 4.9 (HR=0.49) | 8.0 vs. 5.1 (HR=0.57) | 8.3 vs. 6.8 (HR=0.59) | 5.1 vs. 5.6 (HR=0.81) |
| ORR(%) | 46.1% vs. 31.1% | 27.2% vs. 26.5% | 48.3% vs. 19.9% | 62.6% vs. 38.4% | 56% vs. 41% | 33.1% vs. 27.8% (PD-L1≥1%) |
| 中位DOR | 29.1 vs. 6.3 | 20.2 vs. 10.8 | 12.4 vs. 7.1 | 8.8 vs. 4.9 | 11.5 vs. 6.0 | 23.2 vs. 6.7 (PD-L1≥1%) |

仅罗列数据，不做对比

1.Presented by Julie R. Brahmer at 2020 European Society for Medical Oncology. LBA#51. 2. Mok TSK, et al. Lancet. 2019 May 4;393(10183)1819-1830. 3. Presented by Delvys Rodriguez-Abreu at 2020 American Society annual meeting. Poster # 9582. 4. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol . 2020 Jun 26;S1556-0864(20)30500-1. 5. Presented by Mark A. Socinskiat 2018 ASCO . Presented By Suresh Ramalingam at 2020 ASCO. Abstract#9500.

