

百泽安®·晚期肝癌二线治疗首选方案

同肝共泽
全面可及

百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录

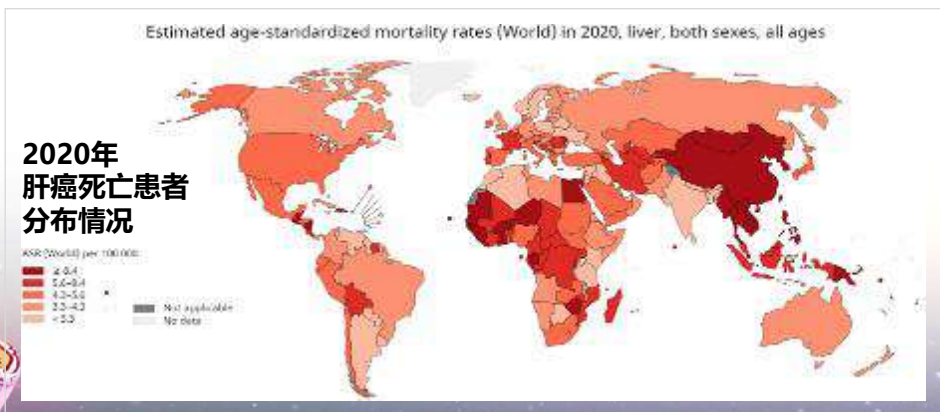
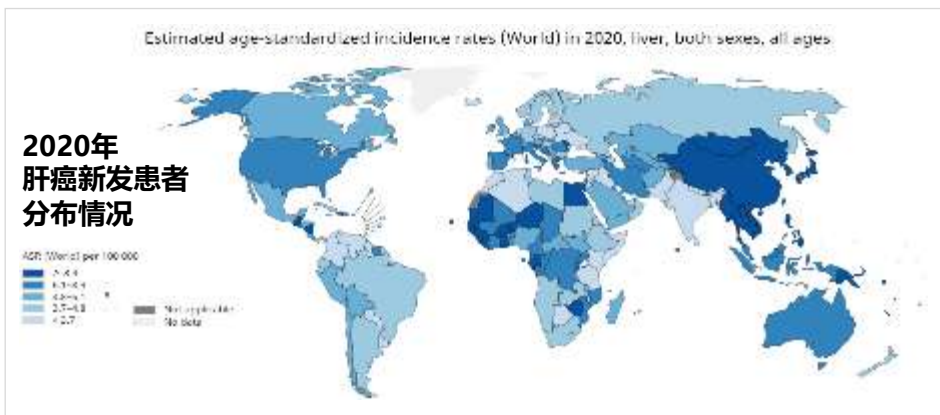
执行日期:2022年1月1日

本材料仅供医疗卫生专业人士参考

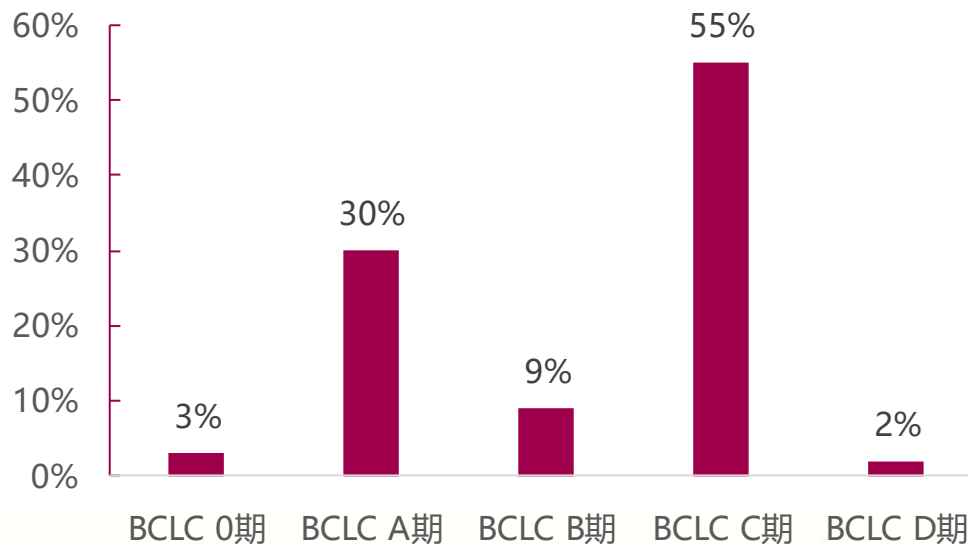
全球近一半新发肝癌患者和死亡患者在中国，大部分患者确诊时已是中晚期

2020年肝癌新发患者全球91万，中国占比45%
肝癌死亡患者全球83万，中国占比47%

大部分患者在确诊时已是中晚期



患者诊断时BCLC分期



BRIDGE研究：从2005年1月到2012年9月收集参加该研究的研究中心中新诊断的HCC患者

同肝共泽
全面可及

百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录
执行日期：2022年1月1日

指南推荐系统治疗作为中晚期肝癌患者标准治疗手段之一

卫健委《原发性肝癌诊疗指南（2022版）》 中国肝癌临床分期及治疗路线图

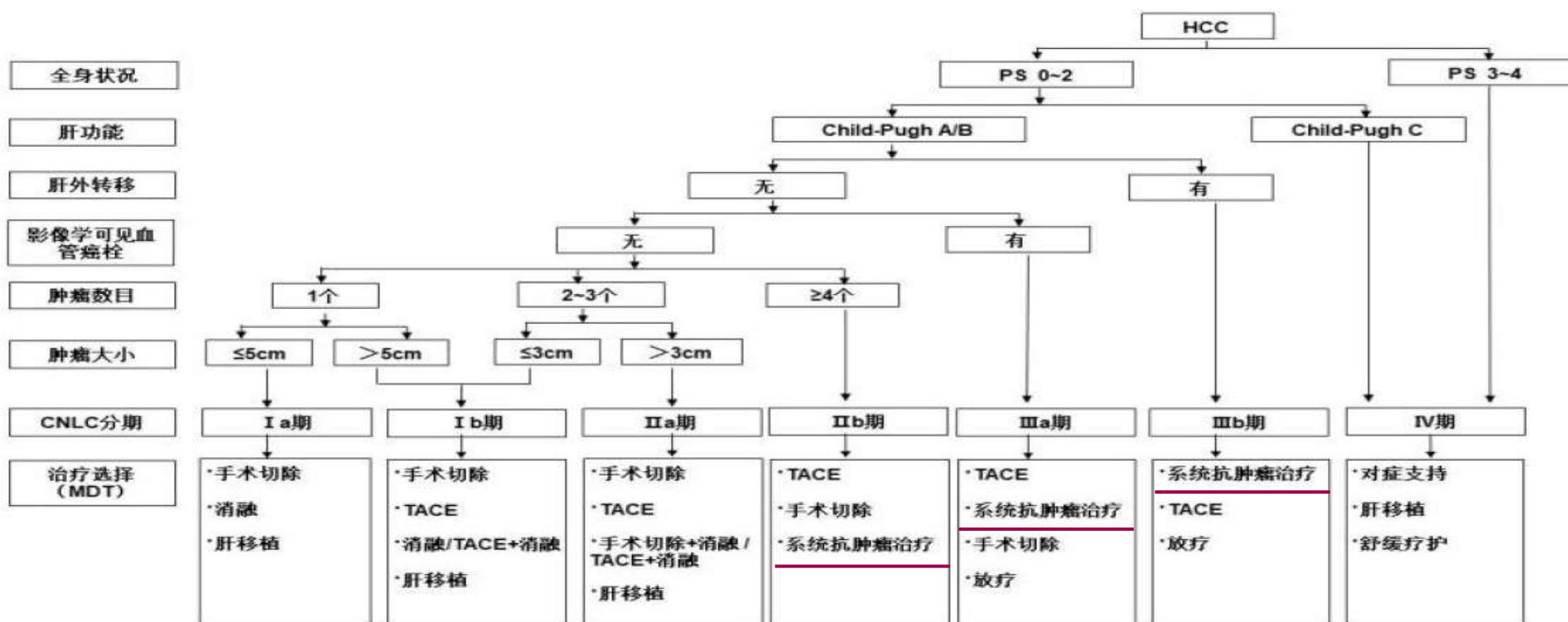
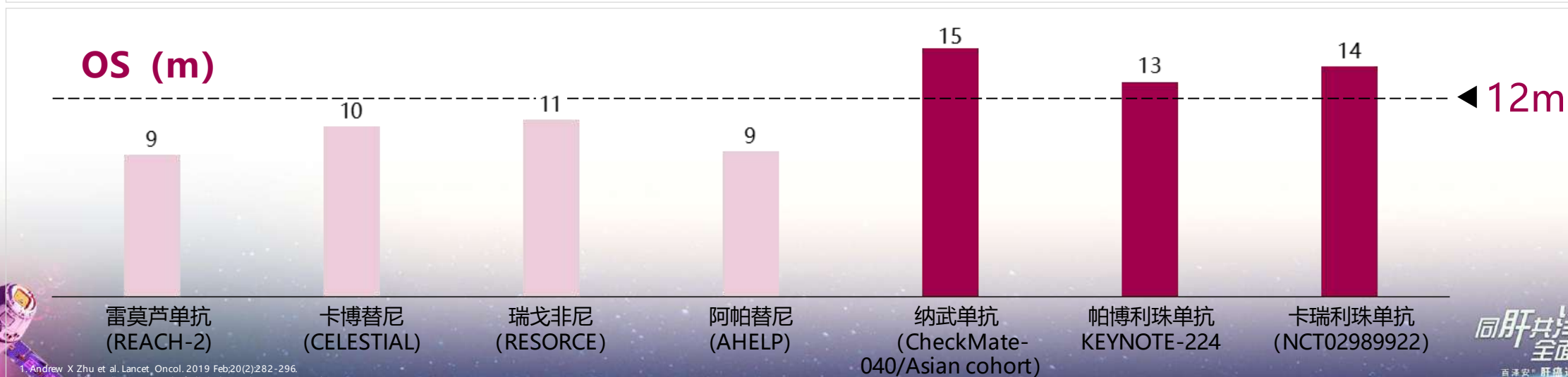
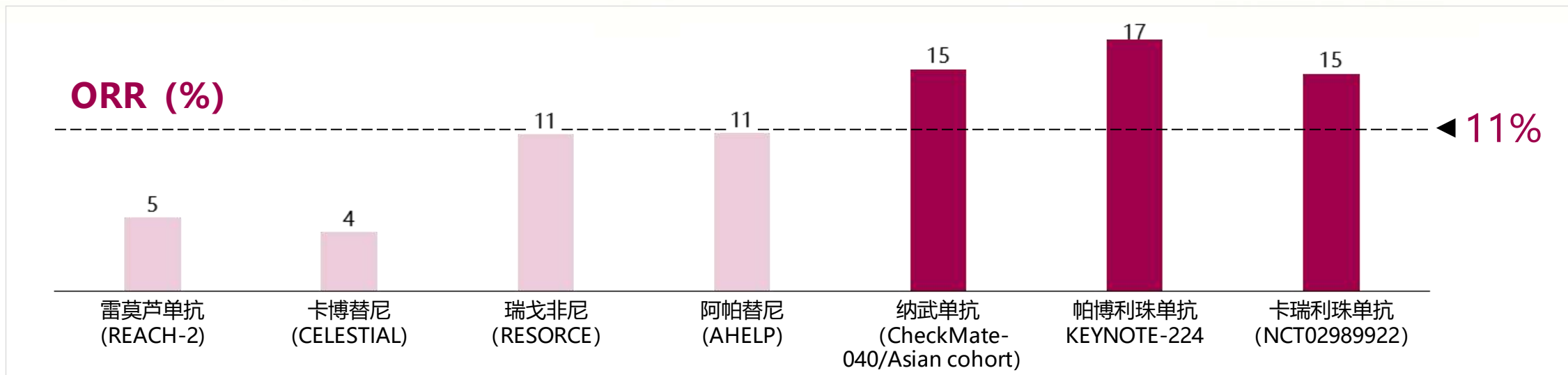


图 3 中国肝癌临床分期与治疗路线图

不可切除肝癌二线治疗：相比TKI，免疫疗效有更优的趋势



1. Andrew X Zhu et al. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):282-296.
2. GK Abou-Alfa et al. 2018 Journal of Clinical Oncology 36(4 suppl):207-207
3. Jordi Bruix et al. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
4. Shukui Qin, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;6(7):559-568.
5. Thomas Yau et al. J Hepatol. 2019 Sep;71(3):543-552.
6. Andrew X Zhu et al. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):940-952.
7. Shukui Qin et al. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):571-580.

国内外指南均推荐免疫治疗作为不可切除肝癌二线标准治疗手段之一



1.NCCN HCC 2021V2

3.中国临床肿瘤学会.2020

5.Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline.2020

7.AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. 2018

9.基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识.中华肝胆外科杂志, 2021,27 (4)

11.JM Llovet et al. NATURE REVIEWS.2021,7:6

2.原发性肝癌诊疗规范. 2019.

4.ESMO. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. 2021

6.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.2018

8.中国肝癌多学科综合治疗专家共识.《中国医学前沿杂志》2020,12 (12).

10.肝癌转化治疗中国专家共识.中国实用外科杂志,2021,41(6):618-632.

12.《原发性肝癌诊疗指南》2022版,国家卫健委发布

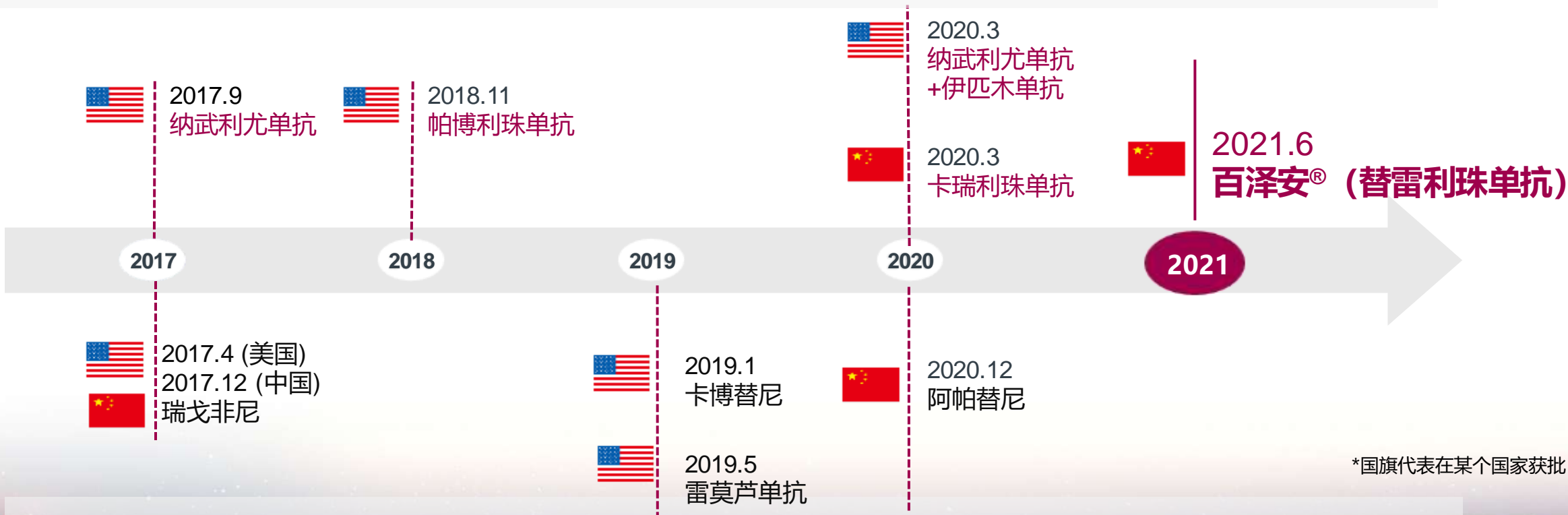
同肝共泽
全面可及

百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录

执行日期:2022年1月1日

2021年6月，百泽安®（替雷利珠单抗）获NMPA批准用于治疗至少经过一种全身治疗的肝细胞癌（HCC）患者

获批的二线免疫治疗药物



获批的二线靶向治疗药物

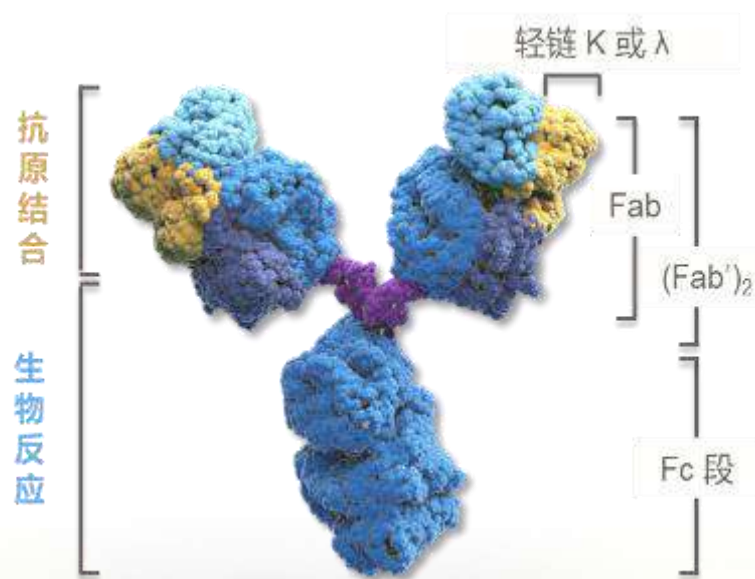
1. Sorafenib-FDA Approval Letter.
4. Lenvatinib-FDA Approval Letter.
7. <https://mp.weixin.qq.com/s/qqn0B-BFz43ZAZ2Hgv3aA>

2. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)原发性肝癌诊疗指南 (2020).
5. <https://www.eisai.com.cn/cn/newsDetails.php?id=262>
8. https://med.sina.com/article_detail_103_2_94411.html

3. <https://www.eisai.com.cn/cn/newsDetails.php?id=261>
6. Atezolizumab+Bevacizumab-FDA Approval Letter.
9. <https://www.nmpa.gov.cn/zfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20210622215839168.html?type=pc&m=>

结构优化-百泽安®药学特征解读

百泽安®（替雷利珠单抗）：一个与众不同的PD-1抗体



替雷利珠单抗

百泽安®独特的四大药学优势

Fab段：彻底持久阻断^{1,2}



替雷利珠单抗抗体Fab段与PD-1结合位点面大，更**彻底阻断PD-1与PD-L1结合**，且PD-1上解离的速率慢，**与PD-1的亲合力更高**

Fc段：有效避免ADCP效应³⁻⁵



替雷利珠单抗通过**Fc段改造去除了与FcγR的结合能力**，进而**消除了抗体依赖的细胞介导的吞噬作用（ADCP效应）**，**避免T细胞数量减少而影响抗肿瘤疗效**

半衰期长⁶



替雷利珠单抗终末半衰期约为**26天**，达到同类药物**最高范围**

抗肿瘤活性强⁷



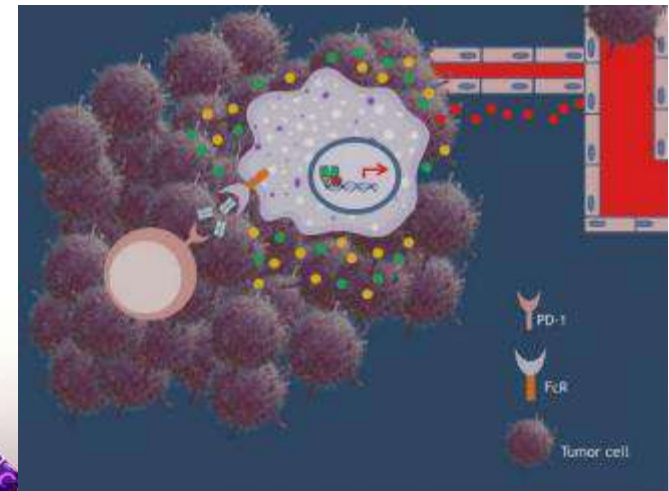
替雷利珠单抗的**IC50、EC50值达到同类药物最低范围**，炎症因子释放强，促进T细胞活化，抗肿瘤活性强

同肝共泽
全面可及

百泽安®作为唯一成功Fc段改造的PD-1抗体，降低超进展风险

超进展（HPD）的必要和充分条件:

- 较多的肿瘤浸润 PD-1+ T-细胞
- 较多的肿瘤浸润巨噬细胞
- 能结合巨噬细胞 FcγR的PD-1 抗体



Russo et al, 2018, Clinical Cancer Research

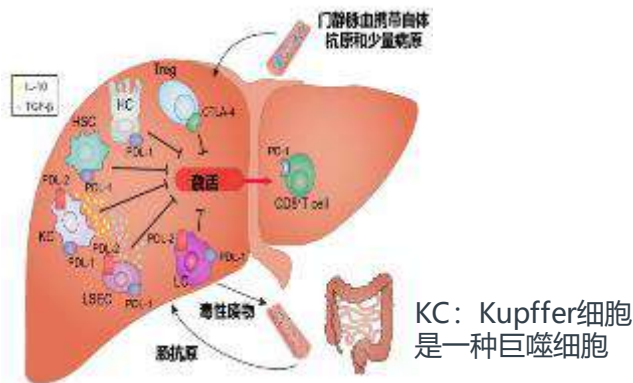
肿瘤类型	已报道免疫检查点抗体超进展数据				百泽安 已有超进展数据	
	超进展 人数	总病人数	超进展 百分比	参考文献	超进展 /总人数	超进展 百分比
非小细胞肺癌	164	1008	16.3%	1-4	2/95	2.1%
尿路上皮癌	12	101	11.9	5	1/35	2.9%
肾细胞癌	1	102	1.0	5	0/33	0
肝癌	24	189	12.7%	6	1/62	↓1.6%
头颈部鳞癌	40	245	16.3%	7、8	0/20	0
胃癌	23	96	24.0%	9、10	3/71	4.2%

[1] Ferrara R et al. 2018 JAMA Oncol 4:1543. [2] Lo Russo G et al. 2019 Clin Cancer Res 25:989. [3] Tunalı I et al. 2019 Lung Cancer 129:75. [4] Kim CG et al. 2019 Ann Oncol 30:1104. [5] Hwang I et al. 2019 Clin Genitourinary Cancer 18:e122. [6] Kim CG et al. 2020 J Hepatol Aug 15 published online. [7] Karabajakian A et al. 2020 Oncotart. [8] Park JH et al. 2020 J Cancer Res Clin Oncol. [9] Sasaki A et al. 2019 Gastric Cancer 22:793. [10] Aoki M et al. 2019 ESMO Open 4:000488. [*] 数据来自 Rationale-001 和 Rationale-102.

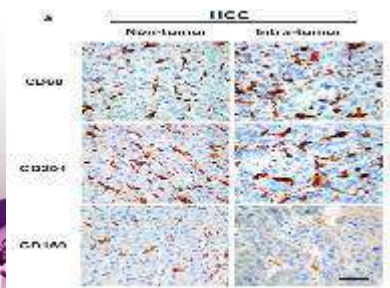
百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录
执行日期:2022年1月1日

百泽安®在巨噬细胞数量较多的肿瘤（如肝癌）中潜在具有更好的抗瘤活性

肝脏是富含巨噬细胞的脏器

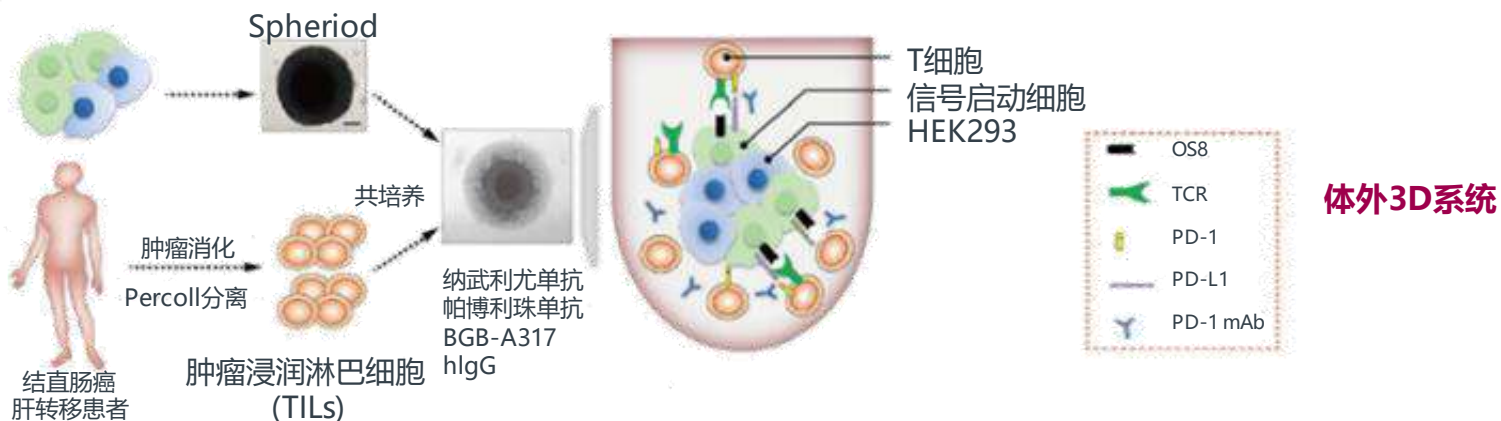


无论是肿瘤间区域或非肿瘤组织区域肝细胞癌都富含巨噬细胞



Seki et al. Clinical and Developmental Immunology (2011) 1:11
Li et al. J Transl Med (2017) 15:37 Xiaoran Wu, et al. 2017 AACR Abr.5626

2017年AACR上报导的一项体外试验证明： 百泽安不能诱导ADCP，在富含巨噬细胞的结肠癌肝转移组织中，具有更好的抗瘤效应

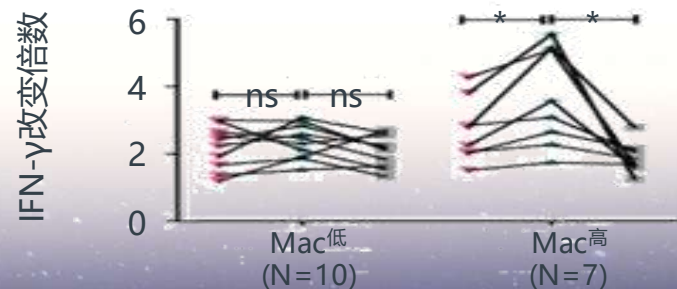


研究假设：T细胞被激活会进行细胞增殖，同时分泌IFN-γ，通过测量IFN-γ浓度的变化，可以间接反应T细胞被激活的情况

- 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)
- 纳武利尤单抗 (Nivolumab)
- BGB-A317

Mac^低: CD45⁺CD68⁺细胞 < 22.8%
Mac^高: CD45⁺CD68⁺细胞 > 22.8%

平均			平均		
2.20	2.36	2.08	3.30	3.85	2.09



同肝共泽
全面可及

百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录
执行日期: 2022年1月1日

强效安全-百泽安®临床数据解读



百泽安®治疗肝癌的既往研究数据汇总

研究	研究类型	样本量/例	患者类型	ORR	DoR	PFS	OS
RATIONALE 001	I期	50	二线: 16 三线及后线: 32	二线: 18.8% 三线及后线: 9.4%	15.7m	NR	NR
RATIONALE 102	I/II期	20	不可切除HCC	17%	NR	4m	NR
CLCS亚组数据	RWS	127	不可切除HCC	17%	NR	NR	NR



数据来源文献: 1.Deva S, et al. Presented at 2018 ESMO-IO.
 2.Desai J, et al. J Immunother Cancer. 2020 Jun;8(1):e000453.
 4.沈琳. 2019 CSCO年会口头汇报 5.Shen L, et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000437. 5.Shen L, et al. 2020 ESMO 552P

3.RATIONALE 001 study data on file
 6.秦叔達, 2020CSCO年会



RATIONALE 208: 百泽安®二线及后线单药治疗不可切除肝癌的注册临床研究

该研究是迄今为止，针对不可切除肝癌二线及后线治疗，**样本量最大的、全球、多中心、II期研究**
验证百泽安®作为二线及二线以上治疗用于不可切除肝细胞癌患者的有效性和安全性
共**入组亚洲和欧洲的8个国家和地区共249例HCC患者，其中中国患者122例**

入组标准:

- 晚期HCC
- 既往至少接受过1次全身治疗*
- Child-Pugh A
- BCLC B/C期
- ECOG PS 0或1

替雷利珠单抗 200 mg
IV Q3W

直至出现不可耐受的毒性，退出知情同意，或根据研究者的意见患者已不再获益

随访

安全性随访: 最后一次给药后30天(±7天)
生存期随访: 安全性随访后每3个月/次 (±14天)

前18周中每6周进行影像学评估，随后每9周

*至少需要入组100例既往接受过1次全身治疗的患者；至少需要入组100例既往接受过≥2次全身治疗的患者

- 主要终点: 独立评估委员会 (IRC) 评价的ORR
- 次要终点: 研究者评价的ORR, IRC和研究者评价的DoR、PFS、DCR、CBR, OS, 患者生活质量QoL, 以及安全性和耐受性

RATIONALE 208: 入组患者年龄大, 二线及后线患者比例高, 肝外转移比例高

		全组(N=249)	既往接受过1次治疗 (n=138)	既往接受过≥2次治疗 (n=111)
中位年龄, 岁 (范围)		62 (28, 90)	63.5 (28, 90)	60 (28, 82)
地区, n (%)	中国大陆与中国台湾	122 (49.0)	72 (52.2)	50 (45.0)
	欧洲	127 (51.0)	66 (47.8)	61 (55.0)
ECOG PS, n (%)	0	129 (51.8)	70 (50.7)	59 (53.2)
	1	120 (48.2)	68 (49.3)	52 (46.8)
BCLC分期, n (%)	B	24 (9.6)	14 (10.1)	10 (9.0)
	C	225 (90.4)	124 (89.9)	101 (91.0)
Child-Pugh, n (%)	A	248 (99.6) ^a	138 (100)	110 (99.1) ^a
肝外扩散, n (%)		200 (80.3)	113 (81.9)	87 (78.4)
大血管侵犯, n (%)		45 (18.1)	22 (15.9)	23 (20.7)
PD-L1表达, n (%) ^b	阳性 (TC ≥1%)	15 (6.0)	10 (7.2)	5 (4.5)
	阴性 (TC 0%)	143 (57.4)	84 (60.9)	59 (53.2)
	未知	91 (36.5)	44 (31.9)	47 (42.3)
基线甲胎蛋白, mg/L, n (%)	>400	112 (45.0) ^c	53 (38.4) ^c	59 (53.2)
HCC病因, n (%)	乙肝	128 (51.4) ^d	72 (52.2)	56 (50.5)
	丙肝	36 (14.5)	21 (15.2)	15 (13.5)
	非病毒	90 (36.1)	46 (33.3)	44 (39.6)
中位研究随访持续时间 (月) (范围)		12.4 (0.1, 21.4)	13.3 (0.1, 21.4)	11.9 (0.7, 20.2)

数据截止日: 2020年2月27日。a1例患者研究入组时为Child-Pugh B期; bPD-L1表达经Ventana SP263检测方法得到的免疫组化结果由中心进行评估; c1例患者基线甲胎蛋白数据缺失; d5例患者同时存在乙肝/丙肝感染(既往接受过1次治疗组1例; 既往接受过≥2次治疗组4例); BCLC, 巴塞罗那临床肝癌分期; ECOG PS, 东部肿瘤协作组体力状态评分; HCC, 肝细胞癌; PD-L1, 程序死亡配体1; TC, 肿瘤细胞
1. Michel D, Ghassan A, et al. 2021 WCGI:O-1

相比其他PD-1单抗，RATIONALE 208研究基线更差

	百泽安® ¹	帕博利珠单抗 ²		卡瑞利珠单抗 ³			纳武利尤单抗 ⁴		
	总人群	总人群		总人群	Q2W	Q3W	总人群	亚洲人群	
患者数	249	278		217	109	108	182		85
中国	49%	亚太 (除日本)	24.1%	100%	100%	100%	中国	27%	53%
欧洲	51%	欧洲	34.5%				亚洲其他	23%	47%
		日本	14.4%				白人	48%	0
		美国	7.6%				黑人	2%	0
		其他	19.4%						
中位年龄(范围)	62(28-90)		67(18-91)	49(41-59)	48(41-56)	50(42-61)	63(19-81)		62(22-81)
男性患者比例	87.1%		81.3%	90%	90%	91%	76%		76%
ECOG 0分	51.8%		58.3%	21%	17%	26%	NA		NA
ECOG 1分	48.2%		41.7%	79%	83%	74%			
二线患者比例	55.4%		100%	74%	79%	69%	77%		65%
三线及后线患者比例	44.6%		0%	23%	18%	28%	23%		35%
乙肝病史	51.4%		25.9%	83%	82%	85%	32%		55%
丙肝病史	14.5%		15.5%	NA	NA	NA	18%		16%
BCLC C期	90.4%		79.9%	95%	94%	95%	89%		94%
BCLC B期	9.6%		20.1%	5%	6%	5%	9%		6%
肝外转移	80.3%		70.1%	82%	83%	81%	71%		82%

1. Michel D, Ghassan A, et al. 2021 WCGI:O-2

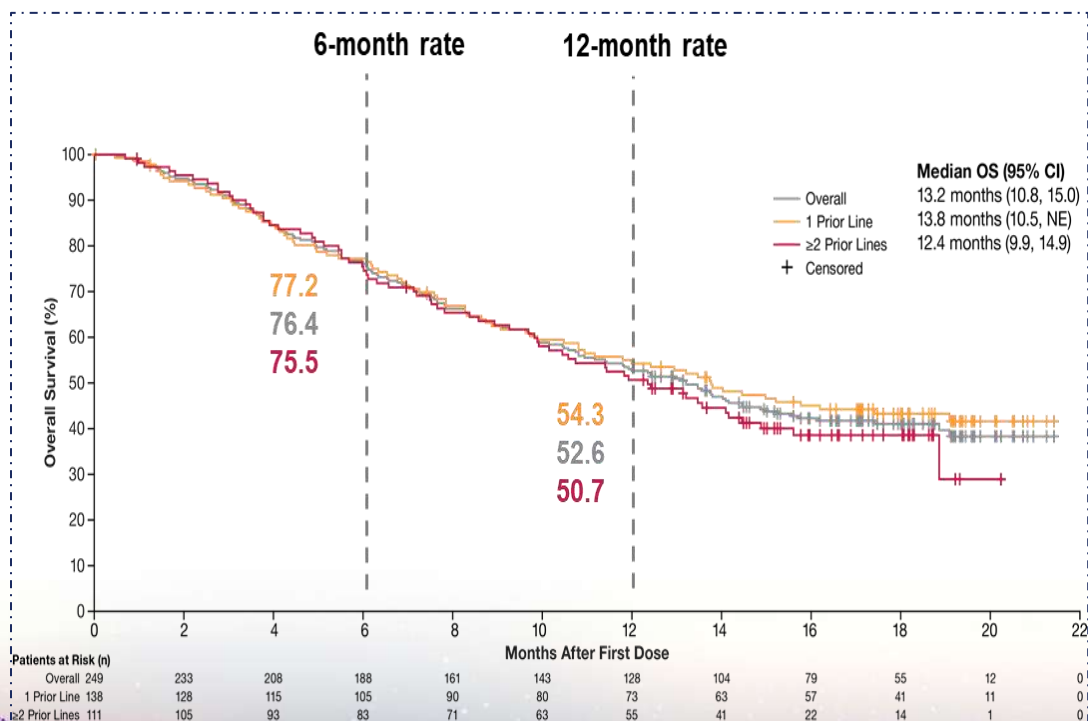
2. Qin SK, et al. Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): 571-580.

3. Finn RS, et al. J Clin Oncol. 2020 Jan 20;38(3):193-202.

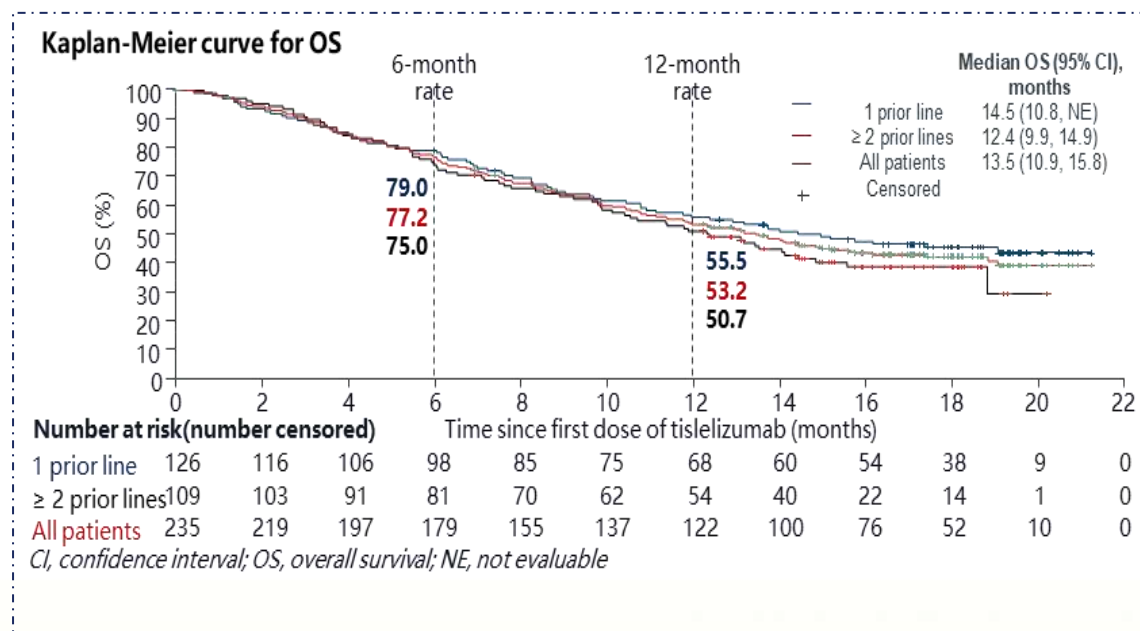
4. Thomas Yau, et al. J Hepatol. 2019 Sep; 71(3): 543-552

RATIONALE 208: 二线中位OS达13.8个月, 其中经过TKI (索拉非尼/仑伐替尼) 治疗的患者中位OS为14.5个月

总体人群: 中位OS达13.2个月, 其中二线中位OS13.8月



其中TKI经治的患者: 二线中位OS 14.5月



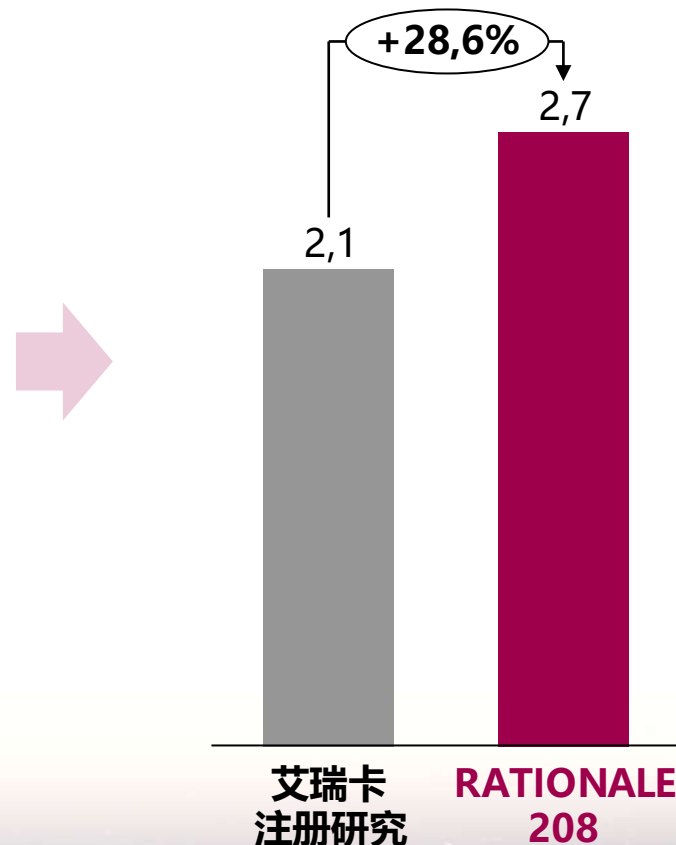
截至2020年2月, 共有249名患者入选, 其中235名患者之前接受过索拉非尼/仑伐替尼治疗, 这些患者的中位随访时间为12.5个月

1. Michel D, Ghassan A, et al. 2021 WCGI: O-1

2. Ghassan K, Abou-Alfa, et al 2021 ESMO WCGI: Oral-1

RATIONALE 208：尽管整体人群基线差，中位PFS高达2.7个月

IRC评估结果	全组 (N=249)
事件数, n (%)	198 (79.5)
疾病进展	187 (75.1)
死亡	11 (4.4)
删失患者数, n (%)	51 (20.5)
中位PFS (95%CI), 月 ^a	2.7 (1.4, 2.8)
中位随访时间 (95%CI), 月 ^b	16.4 (14.3, 16.6)



- 研究者评估的PFS与IRC评估结果相似

数据截止日：2020年2月27日。

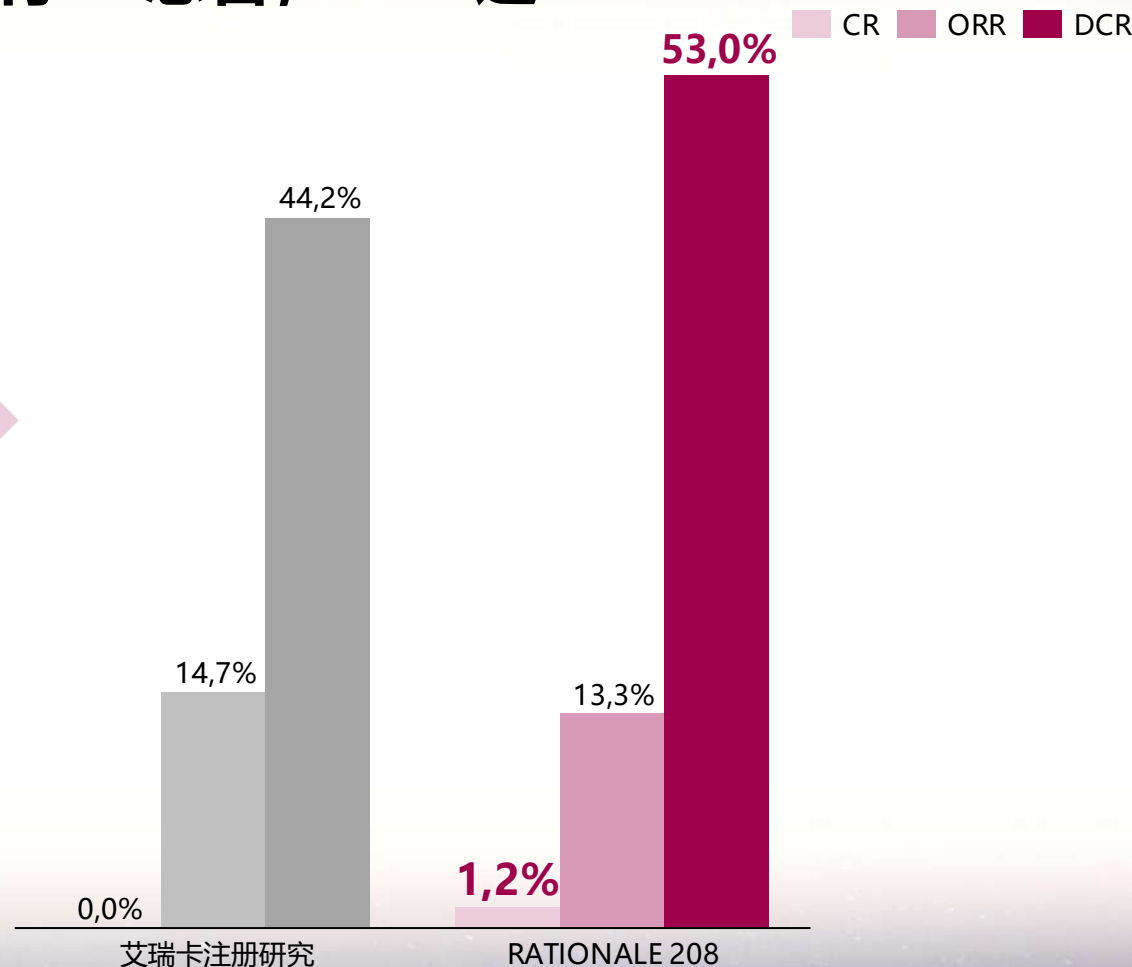
a采用Kaplan-Meier方法评估中位数且采用Brookmeyer & Crowley方法评估95%CI, 置信区间; IRC, 独立评估委员会; PFS, 无进展生存

1. Michel D, Ghassan A, et al. 2021 WCGI:O-1

b采用逆向Kaplan-Meier计算随访

RATIONALE 208: 尽管整体人群基线差, 仍有CR患者, DCR达53%

	全组 (N=249)
ORR (CR+PR), % (95%CI)	13.3 (9.3, 18.1)
CR, n (%)	3 (1.2)
PR, n (%)	30 (12.0)
SD, n (%)	97 (39.0)
PD, n (%)	107 (43.0)
无法评估, n (%) ^a	10 (4.0)
DCR (CR+PR+SD), % (95%CI)	53.0 (46.6, 59.3)
CBR (CR+PR+SD ≥24周), % (95%CI)	24.1 (18.9, 29.9)
缓解持续≥12个月, % (95%CI) ^b	79.2 (59.3, 90.2)



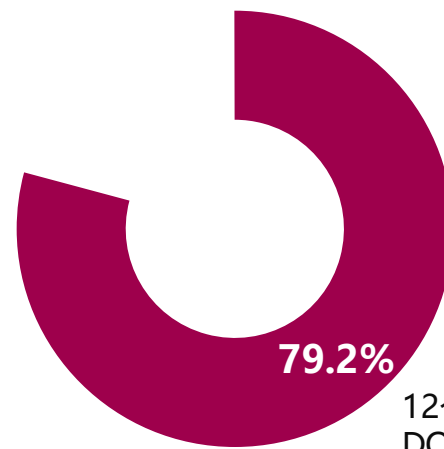
研究者评估的抗肿瘤活性与IRC评估结果相似

数据截止日: 2020年2月27日。a没有基线后评估或一次无法评估的基线后评估; b在获得CR或PR患者中根据Kaplan-Meier评估
CBR, 临床获益率; CI, 置信区间; CR, 完全缓解; DCR, 疾病控制率; IRC, 独立评估委员会; ORR, 客观缓解率; PD, 疾病进展; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定
1. Michel D, Ghassan A, et al. 2021 WCGI:O-1

RATIONALE 208: 12个月DoR率: 79.2%

—近80%客观缓解患者持续缓解时间超过1年

RATIONALE 208研究关键有效性结果 (IRC评估, RECIST 1.1版)	
有效性结果	全分析人群 (N=249)
缓解持续时间 (DoR)	
事件数 (%)	7/33 (21.2)
中位数 (月) (95%CI)	NE (14.0, NE)
6个月DoR率 (%) (95%CI)	90.4 (73.1, 96.8)
12个月DoR率 (%) (95%CI)	79.2 (59.3, 90.2)



12个月DOR率:
DOR时间达到12个月的患者比例

随机入组之日

患者第一次达到CR或者PR的时间

DoR: 患者从首次达到CR或者PR之日起, 至治疗失败或死亡的时间

PFS: 患者从随机之日起, 至治疗失败或不可耐受或死亡的时间

12个月DoR率: 79.2%

定义: 获得CR或PR患者中, 有将近80%患者的持续缓解时间超过1年

意义: 百泽安®一旦起效, 不易耐药, 抗肿瘤作用稳定而持久

百泽安® ≥ 3级TRAE发生率仅为14.5%，低于同类产品，且没有死亡事件发生

	替雷利珠单抗 (N=249)	帕博利珠单抗 (N=278)	卡瑞利珠单抗 (N=217)	纳武利尤单抗 (N=182)
治疗相关不良事件, n (%)	158 (63.5)	171 (61.3)	NR	143 (78.6)
≥3级	36 (14.5)	54 (19.4)	47 (21.7)	34 (18.7)
严重	17 (6.8)	NR	24(11.1)	NK
导致治疗终止	12 (4.8)	48 (17.2)	8 (3.7)	NK
导致死亡	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)

数据截止日：2020年2月27日。

^a排除因疾病进展死亡事件

百泽安®：截至目前**唯一**凭借国际多中心注册临床研究验证、在国内获批用于治疗至少经过一种全身治疗的肝细胞癌（HCC）患者适应症

百泽安®：用于治疗至少经过一种全身治疗的肝细胞癌（HCC）患者

艾瑞卡：既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利伯系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗



VS



大海

大江

*非头对头对比，卡瑞利珠单抗说明书(修改日期2020年3月3日)，替雷利珠单抗说明书(修改日期2021年6月22日)

百泽安®肝癌适应症

(用于治疗至少经过一种全身治疗的肝细胞癌 (HCC) 患者)

正式纳入国家医保目录

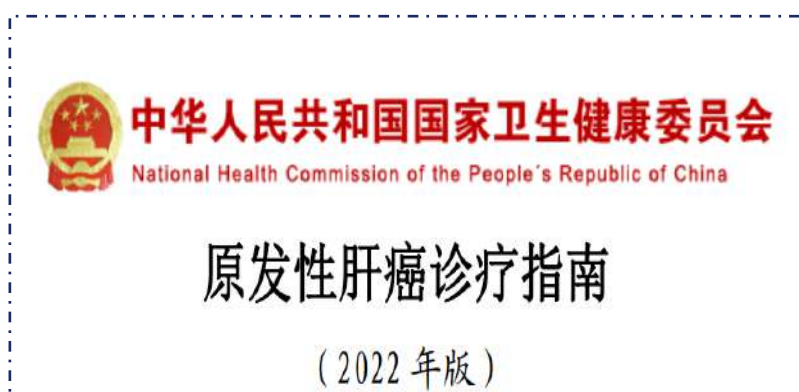
唯一不限定经治方案，均可医保报销的PD-1抑制剂



百泽安®被权威指南/共识推荐用于晚期肝细胞癌的治疗



证据等级 B, 推荐强度 I



证据等级 3, 推荐强度 B



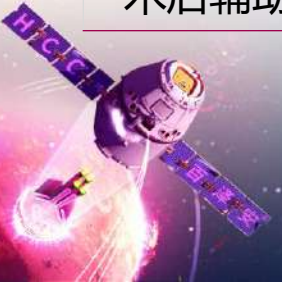
证据级别 IIb, 证据等级 A

原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)
基于免疫节点抑制剂的肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识 (2021 版)
肝细胞癌免疫治疗中国专家共识 (2021 版)

同肝共泽
全面可及
百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录
执行日期: 2022 年 1 月 1 日

百泽安®在肝癌领域有多项联合治疗研究正在进行，研究结果值得期待

治疗策略	研究ID	研究分期	人群	研究治疗方案	状态
单药	RATIONALE-001	IA/IB期	多种晚期后线实体瘤	替雷利珠单抗	已公布
	RATIONALE-102	I/II期		替雷利珠单抗	已公布
	RATIONALE-208	II期	晚期HCC二线及以上	替雷利珠单抗	已公布
	RATIONALE-301	III期	晚期HCC一线	替雷利珠单抗 vs 索拉非尼	进行中
联合治疗	BGB-900-104	I/II期	多种晚期后线实体瘤	替雷利珠单抗 + Sitravatinib	已公布
	BGB-A317-211	II期	晚期HCC一线	替雷利珠单抗 + 仑伐替尼	进行中
	NCT04183088	II期	晚期HCC一线	替雷利珠单抗 + 瑞戈非尼	进行中
	AdvanTIG-206	II期	晚期HCC一线	替雷利珠单抗 + Ociperlimab+贝伐类似物	进行中
术后辅助	BGB-A317-2008	II期 (IIT)	HCC术后高危复发	TACE → 替雷利珠单抗	进行中



总结



百泽安®（替雷利珠单抗）是截至目前唯一凭借国际多中心注册临床研究验证、在国内获批晚期肝癌适应症，唯一不限定经治方案，均可医保报销的PD-1单抗



相比其他PD-1抑制剂，百泽安®（替雷利珠单抗）基线情况不甚理想，但展现出具有可比性的综合疗效

- ✓ 深度缓解：国内获批肝癌二线治疗适应症的PD-1单抗中，CR率最高
- ✓ 持续缓解：近80%客观缓解患者持续缓解时间超过1年（12个月DoR率达到79.2%）
- ✓ 长期生存：TKI经治的患者：二线中位OS 14.5月



百泽安®（替雷利珠单抗）治疗经治晚期HCC患者呈现出良好的安全性

- ✓ ≥3级治疗相关不良事件发生率低：替雷利珠单抗 14.5%↓ vs. 卡瑞利珠单抗 21.7% vs. 帕博利珠单抗 19.4%
- ✓ 严重相关不良事件发生率低：替雷利珠单抗 6.8%↓ vs. 卡瑞利珠单抗 11.1%
- ✓ 没有死亡事件发生：替雷利珠单抗 0%↓ vs. 卡瑞利珠单抗 0.9% vs. 帕博利珠单抗 0.4%



百泽安®（替雷利珠单抗）在肝癌领域有多项联合治疗研究正在进行，研究结果值得期待



同肝共泽 全面可及

百泽安® 肝癌适应症
成功进入国家医保目录

执行日期:2022年1月1日