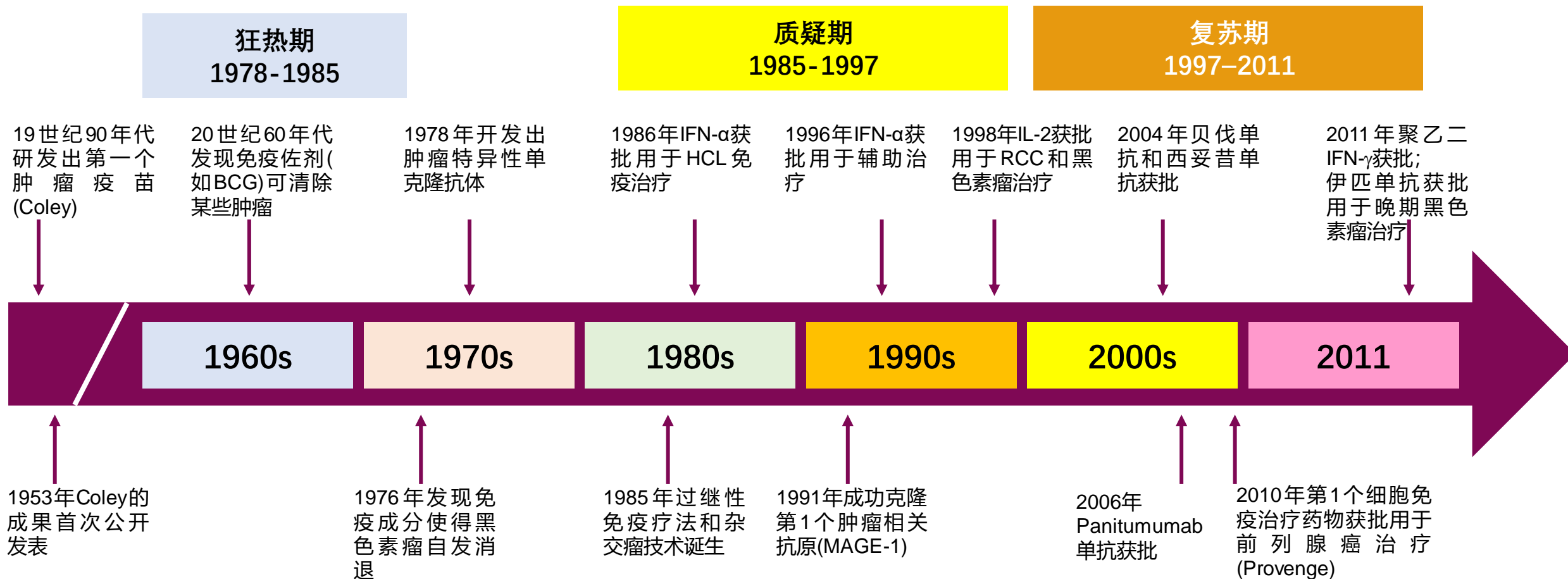




肺癌领域免疫治疗盘点

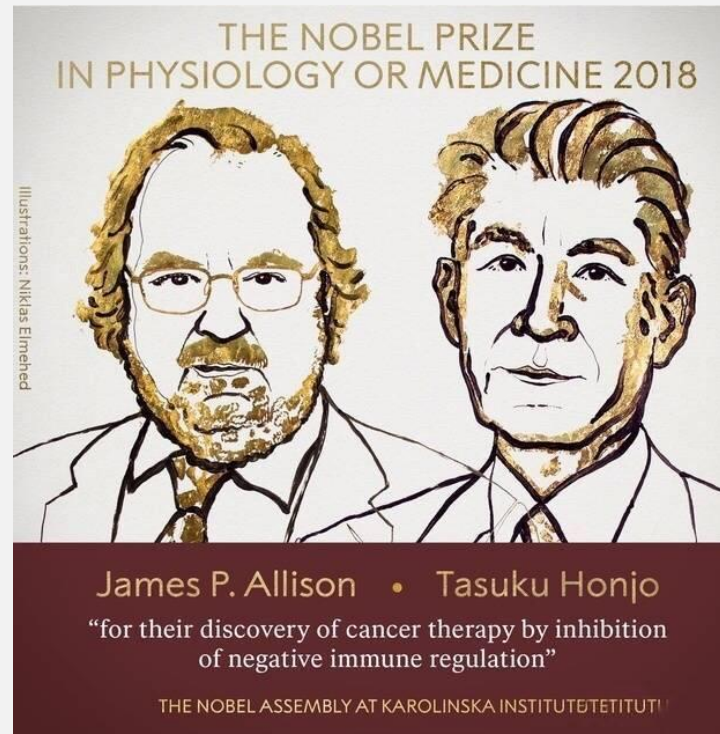
百年肿瘤免疫治疗研发之路：曲折而艰辛



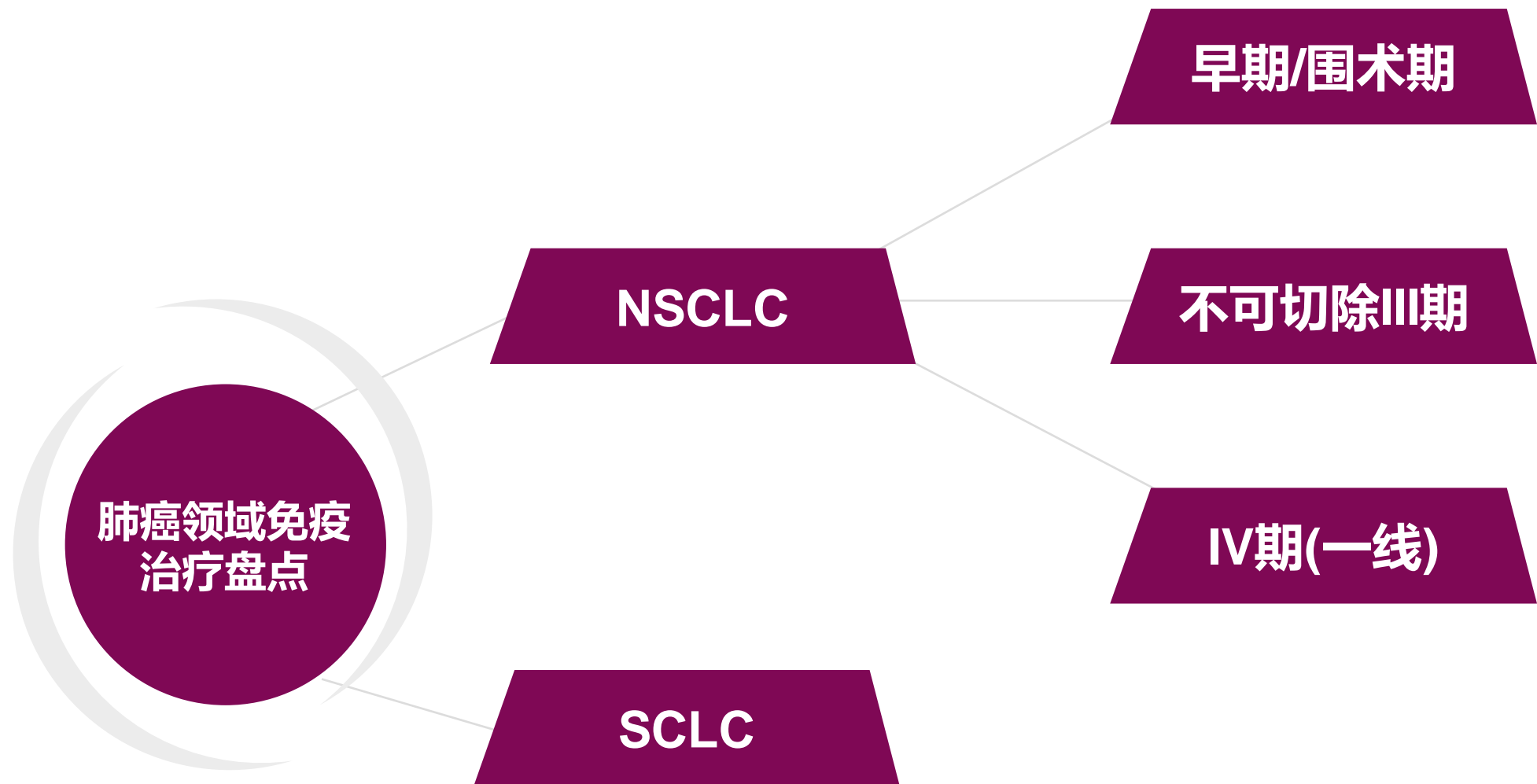
肿瘤免疫治疗研发转折点：“长尾”效应的发现 → 爆发期

2016 ADVANCE OF THE YEAR: CANCER IMMUNOTHERAPY

2017 ADVANCE OF THE YEAR: IMMUNOTHERAPY 2.0: EXPANDING USE AND REFINING PATIENT SELECTION



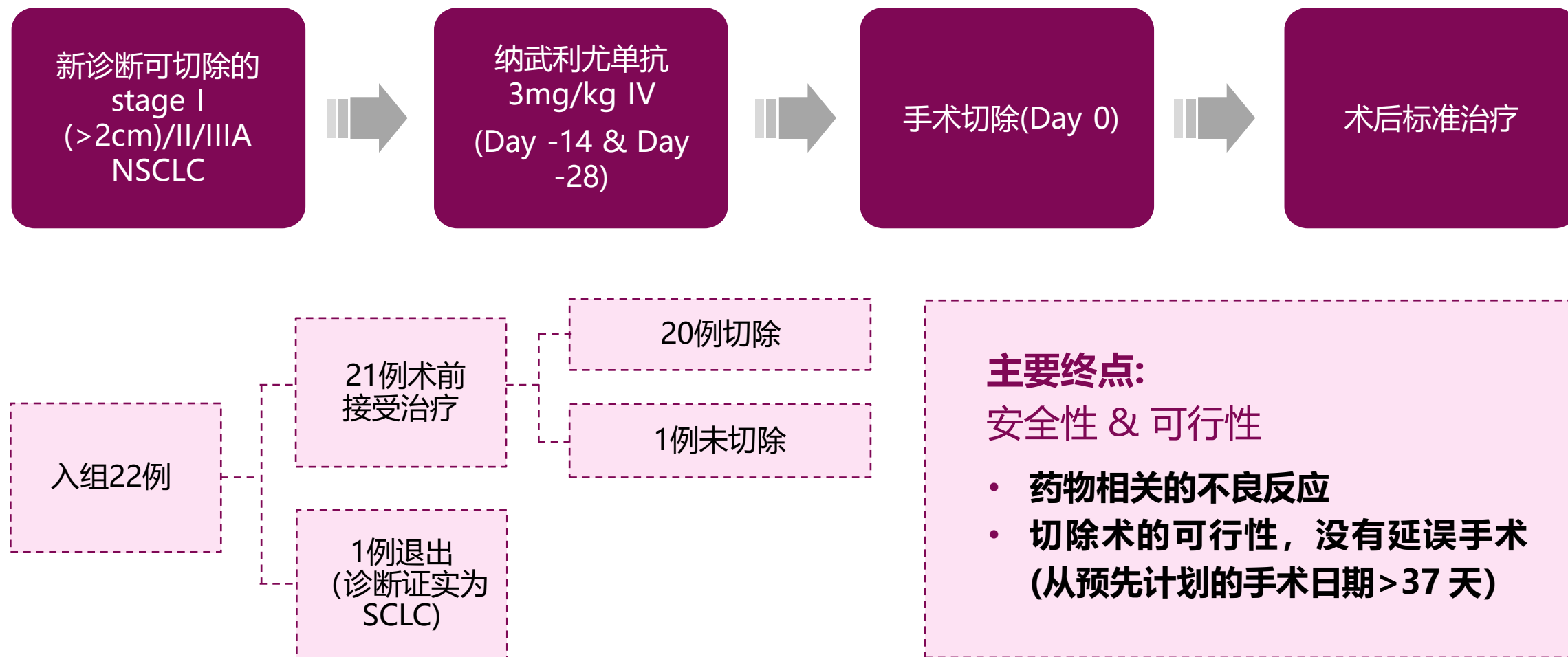
肺癌领域免疫治疗盘点





早期/围术期NSCLC盘点

CheckMate 159: 纳武利尤单抗新辅助治疗曙光初现



纳武利尤单抗未影响或延期手术，安全性好

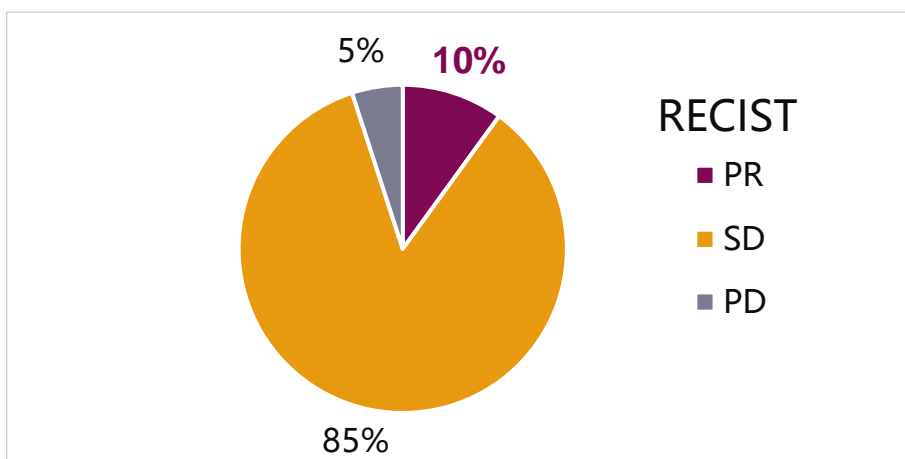
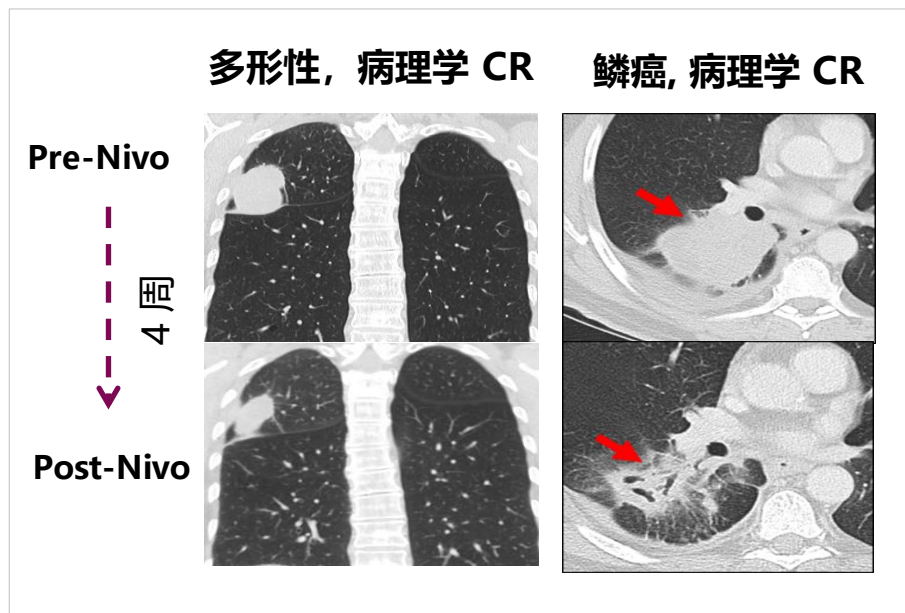
患者特征	N=21
年龄，岁，中位值(范围)	67 (55-84)
男性/女性	10/11
腺癌	13
多形性癌	2
鳞癌	6
临床分期(AJCC 第7版)	
IA/IB	4
IIA	5
IIB	5
IIIA	7
吸烟状态	
从不吸烟	3
既往/当前吸烟	18

- 术后中位随访时间是12 个月
- *由于发烧和肺炎，1名患者的纳武利尤单抗第2次剂量被暂停; 手术未被延迟

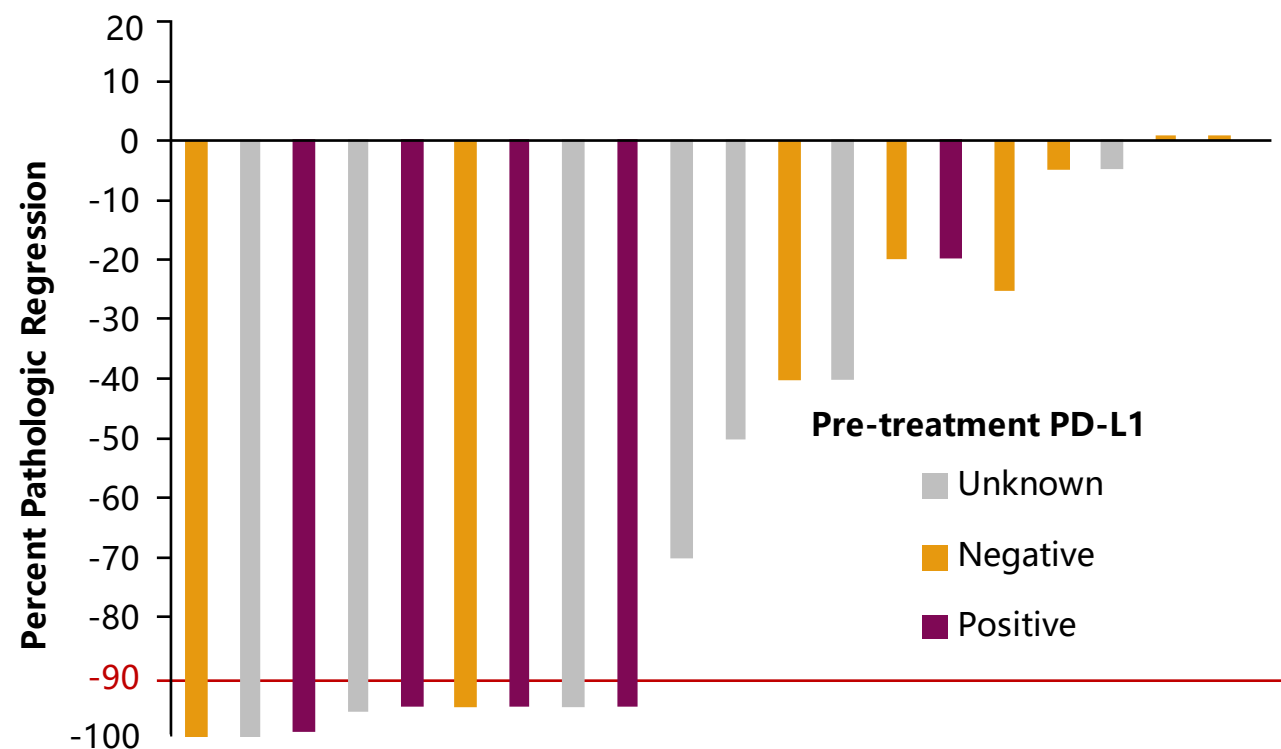
药物相关不良事件 N=22 (所有接受治疗患者)	任何等级 N(%)	3-4级 N(%)
发热	1* (5)	0
皮肤干燥	1 (5)	0
胃肠道:		
腹痛	1 (5)	0
厌食/味觉障碍	3 (14)	0
呕吐/腹泻	2 (10)	0
肝功能试验异常	1 (5)	0
肺炎	0	1* (5)
输液反应	1 (5)	0
中枢神经系统(谵妄)	1 (5)	0

- 纳武利尤单抗没有延迟或干扰任何患者的手术
- 手术后安全期死亡一人被认为与研究药物无关（创伤性摔倒的后遗症）

影像学缓解与病理学缓解不一致：10% vs. 43%



病理学缓解



- 术后中位随访时间为12个月
- 在9/21例中观察到MPR * (**43%** [95%CI: 24%-63%])
- 治疗前PD-L1阳性 (≥1%膜染色[Dako 28-8]) 与MPR无关

CheckMate 159 2019ASCO更新数据

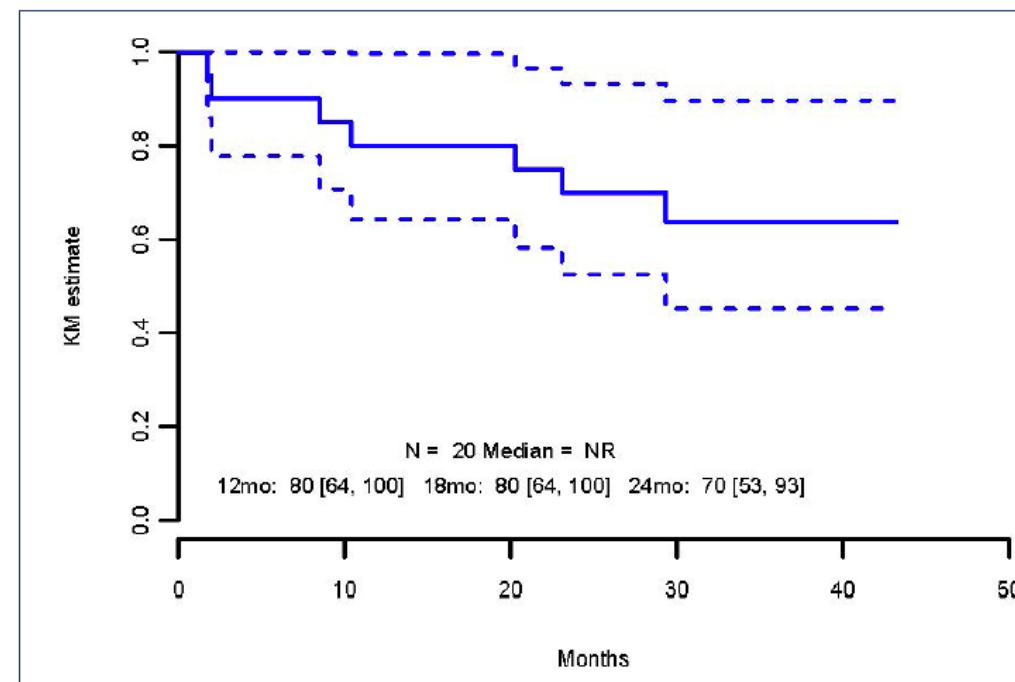
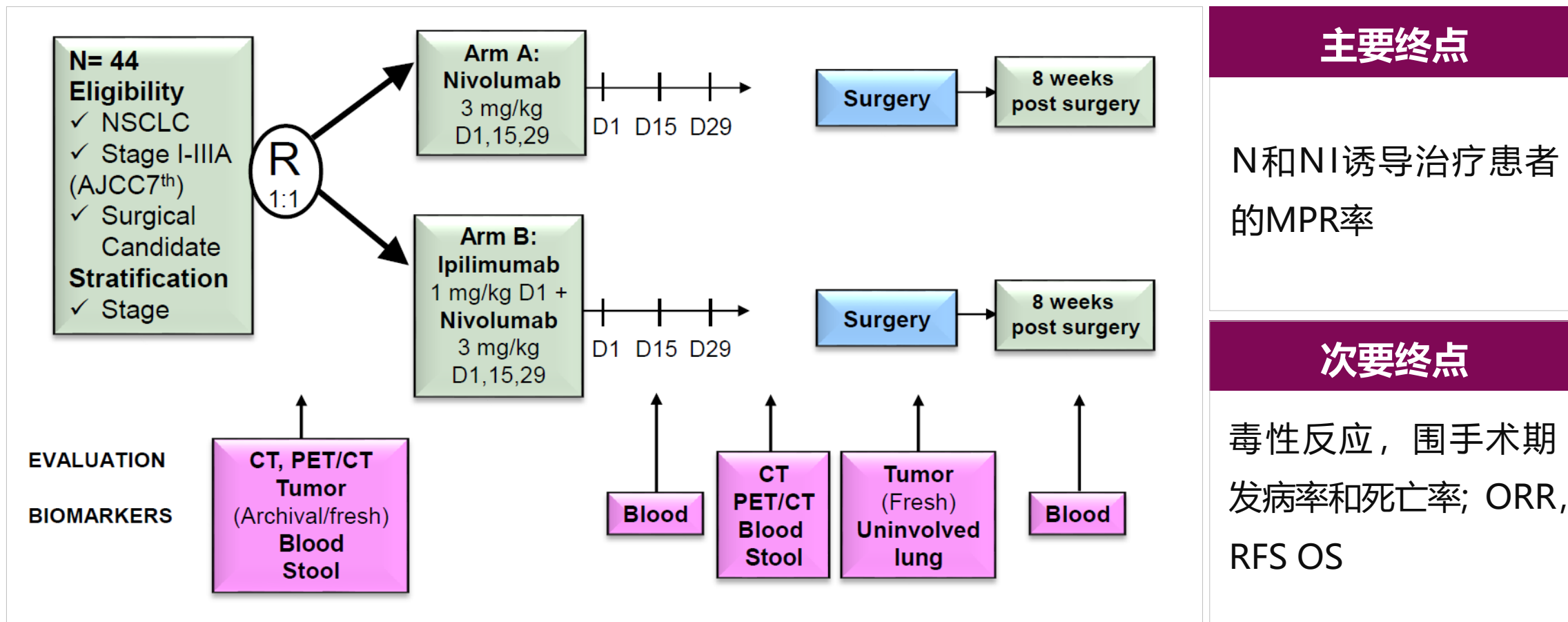


Figure 1. Kaplan-Meier Curve for Recurrence Free Survival

- 随访34.6个月，中位无复发生存（RFS）尚未达到；MPR患者的疾病复发率低于no-MPR患者；外周ctDNA清除和肿瘤特异性T细胞扩增可以作为Biomarker预示疗效；

NEOSTAR: IO单药/IO+IO新辅助治疗

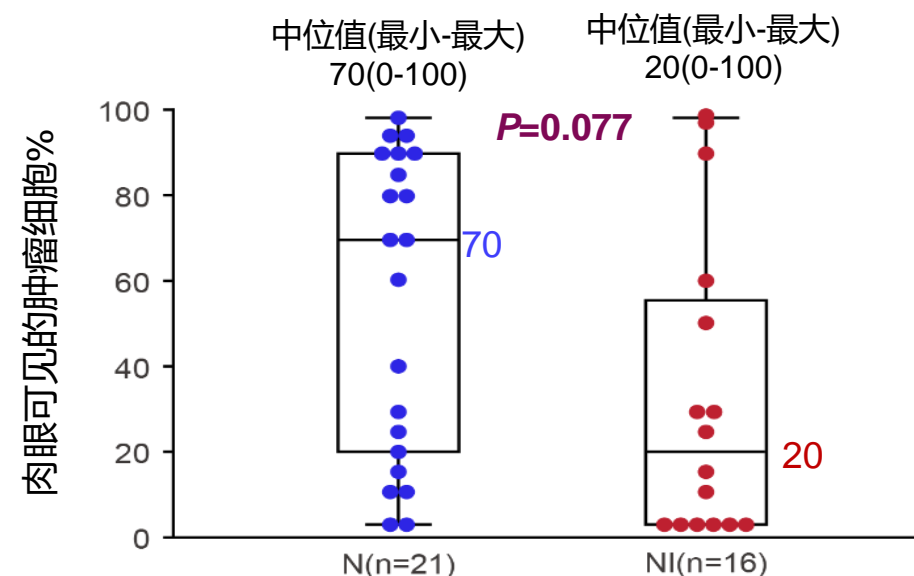
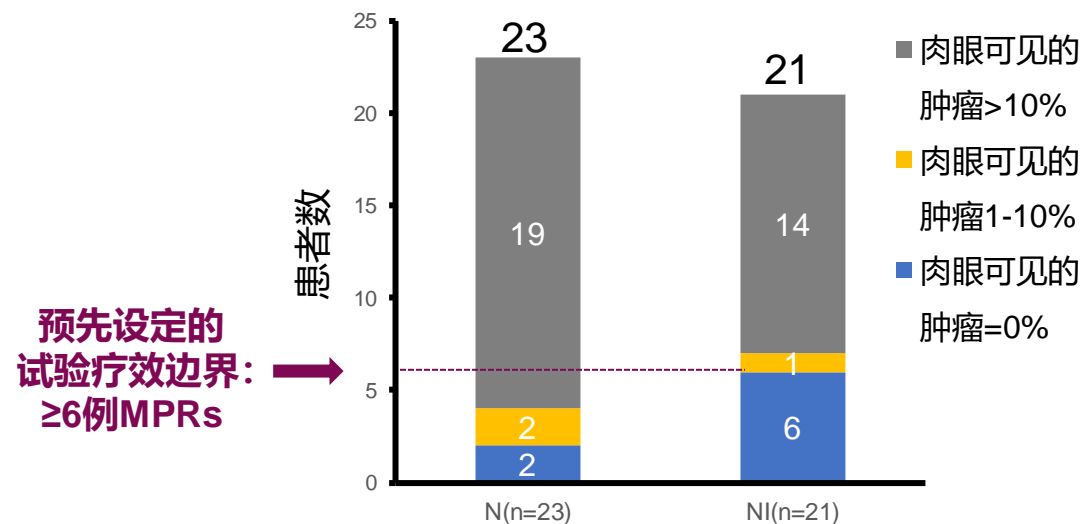
对未经治疗的I-III A期NSCLC进行免疫检查点抑制剂诱导治疗以适于手术切除的II期研究



Nivo+Ipi MPR: 44%

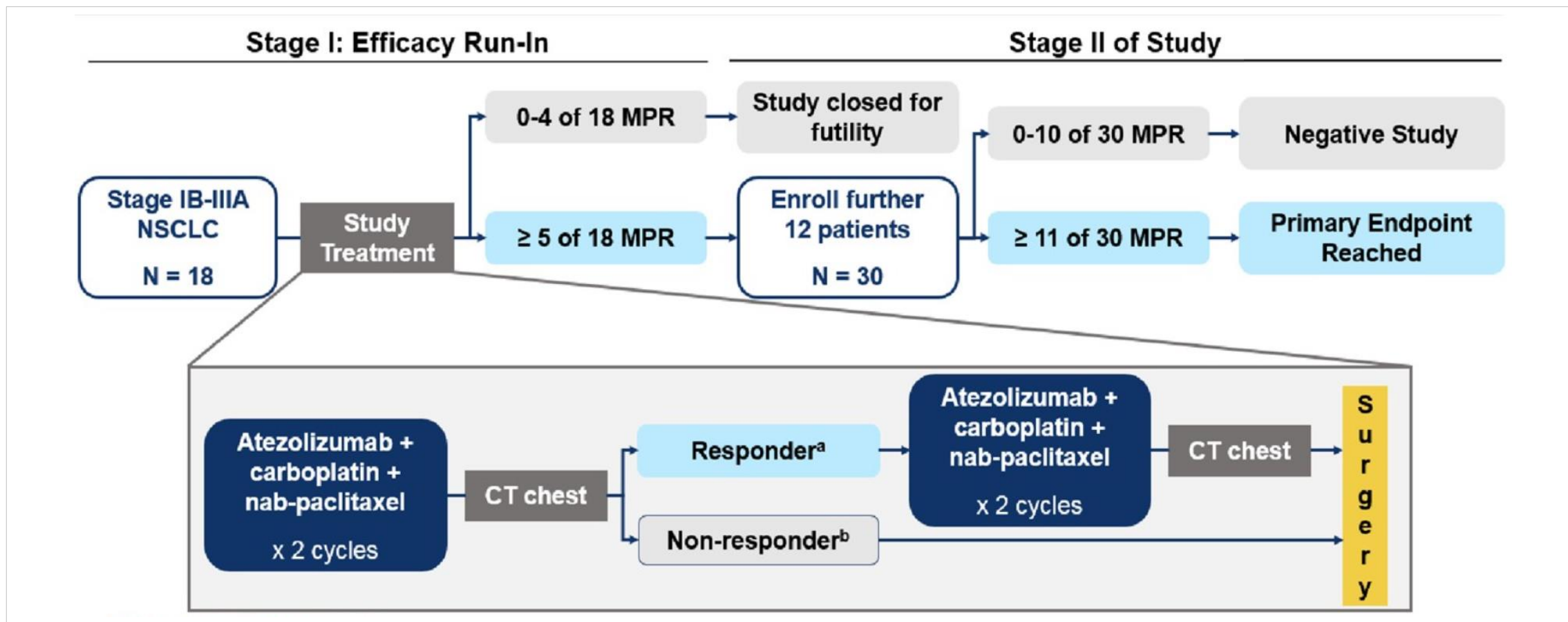
总体ITT 切除+未切除*	总体 n=44	N n=23	NI n=21
MPR+ pCR	11(25%)	4(17%) (95%CI: 5%, 39%)	7(33%) (95%CI: 15%, 57%)
肉眼可见的肿 瘤=0%(pCR)	8(18%)	2(9%)	6(29%)
肉眼可见的肿 瘤=1-10%	3(7%)	2(9%)	1(5%)

试验中经评估 可切除的	总体 n=37	N n=21	NI n=16
MPR+pCR	11(30%)	4(19%)	7(44%)
肉眼可见的肿 瘤=0% (pCR)	8(22%)	2(10%)	6(38%)
肉眼可见的肿 瘤=1-10%	3(8%)	2(10%)	1(6%)



Atezolizumab+化疗作为新辅助治疗

Atezolizumab+白蛋白紫杉醇和卡铂(MAC)在可切除的非小细胞肺癌(NSCLC)中新辅助治疗的单臂II期研究¹



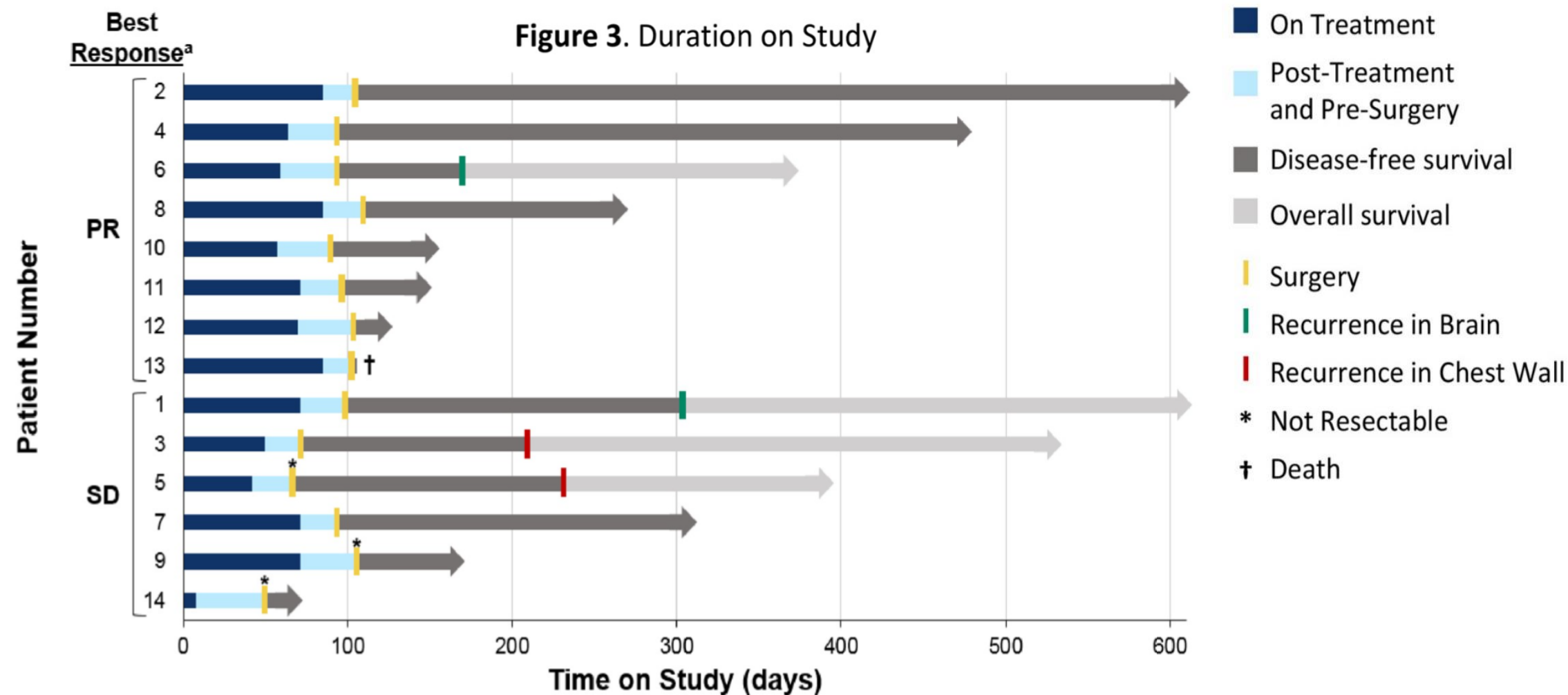
MPR, 主要病理学缓解

^a应答者是指患者疾病得到控制（定义为CR, PR或SD） ^b无应答者将PD作为其最佳反应

部分数据仍在持续进行中

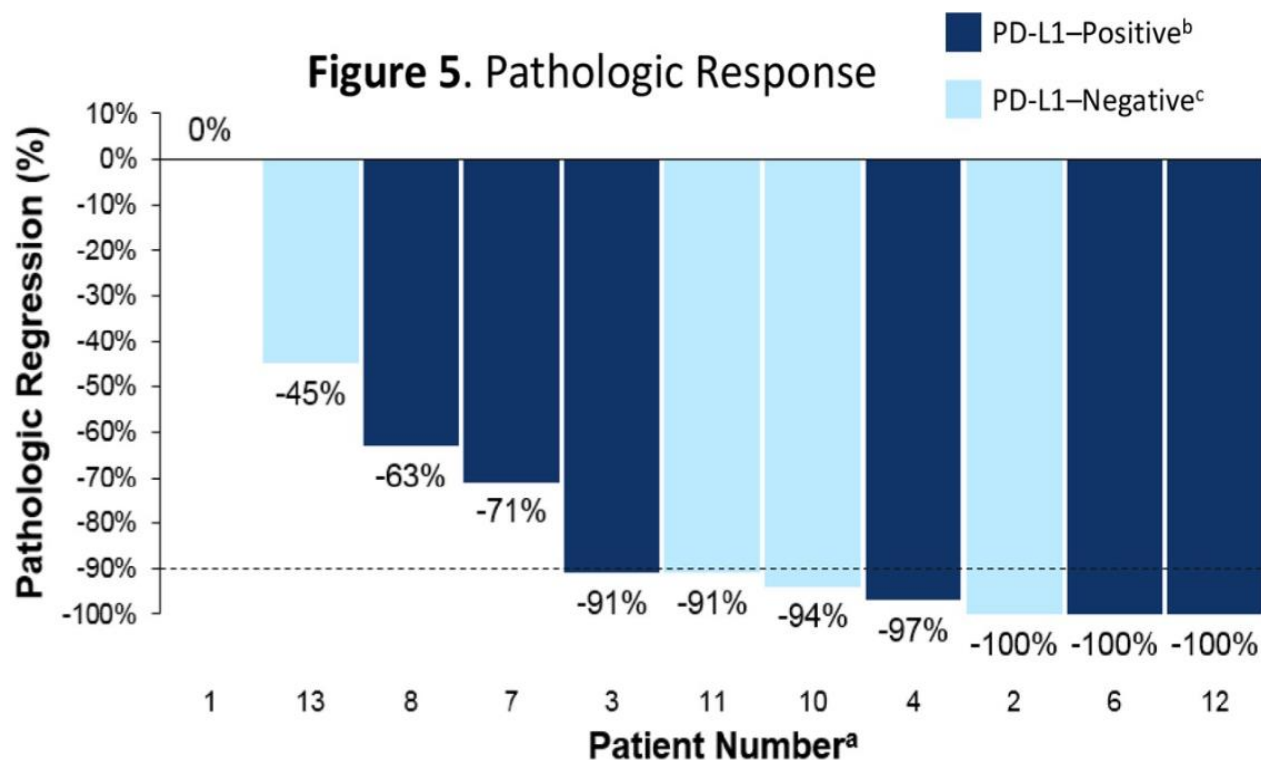
1.Catherine A, et al. Neoadjuvant atezolizumab+ chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer(NSCLC). 2018 ASCO

影像学缓解: 57%



^a 由于早期进行了手术，患者3和14仅在第2周期后进行了扫描，患者13因与研究药物无关的术后并发症导致死亡

MPR: 50%



Best Radiological Response (%)	-9%	-41%	-40%	-13%	-15%	-41%	-34%	-40%	-45%	-52%	-37%
--------------------------------	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

50%

7/14例患者达到MPR (50%)

21.4%

3例达到CR (21.4%)

78.6%

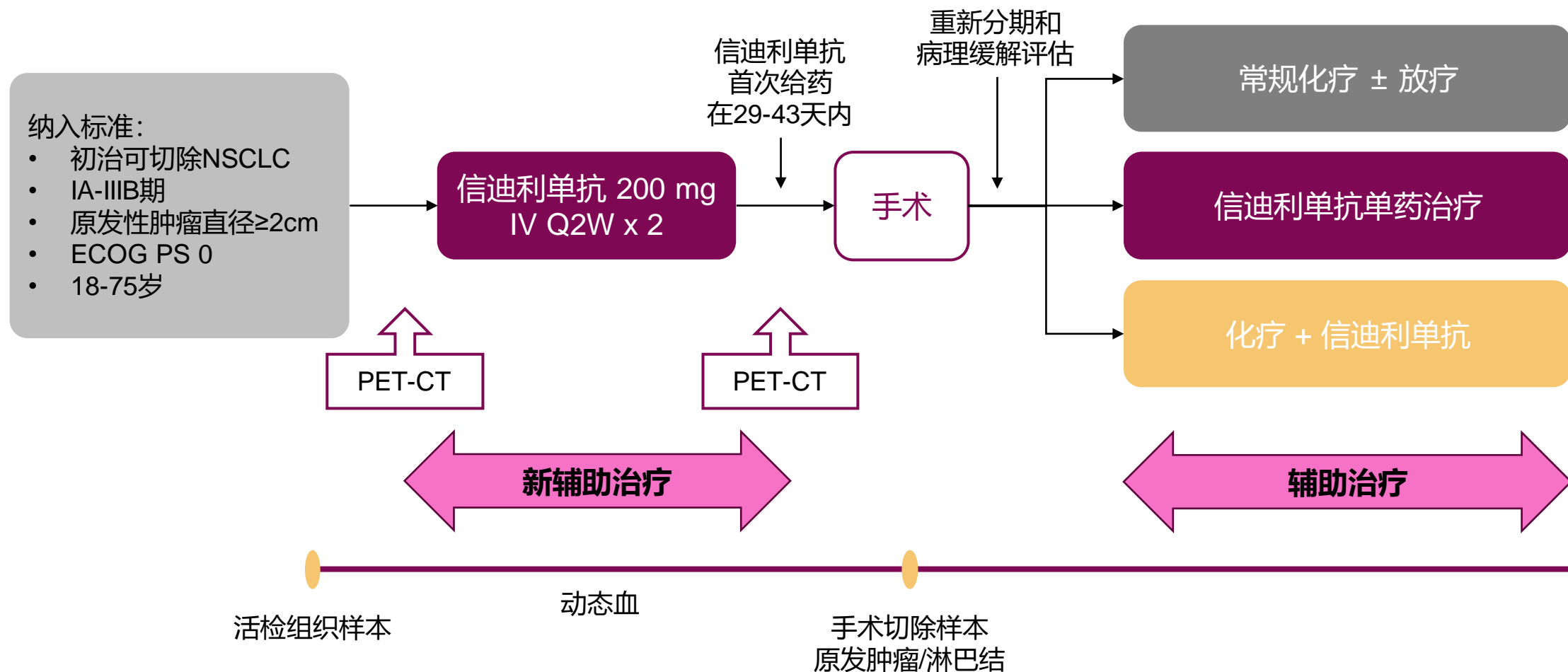
11/14例(78.6%) 患者成功接受了手术治疗

^a 患者5, 9, 和 14在手术时发现不可手术切除; 这些患者的最佳影像学响应分别为-21%, - 29%和-26%

^b PD-L1阳性= PD-L1 > 1%.^c PD-L1阴性= PD-L1 < 1%

信迪利单抗成为国内首个在国际舞台上展示肺癌新辅助治疗研究结果的抗PD-1抗体

单纯新辅助治疗



- **主要终点:** 不良事件 (信迪利单抗首次给药后90天内或术后30天内)、手术并发症和无手术延迟率
- **次要终点:** 客观缓解率(ORR)、主要病理缓解(MPR)、疾病无生存率(DFS)

信迪利单抗新辅助治疗方案具有良好的疗效和安全性

影像学缓解 (N=40)	
CR	0
PR	8 (20.0%)
SD	28 (70.0%)
PD	4 (10.0%)
ORR	20.0% (95% CI: 9.1%-35.6%)

病理学缓解 (N=37)	
MPR	15 (40.5%) 95% CI: 30.2%-66.9%
pCR	6 (16.2%) 95% CI: 6.2%-32.0%

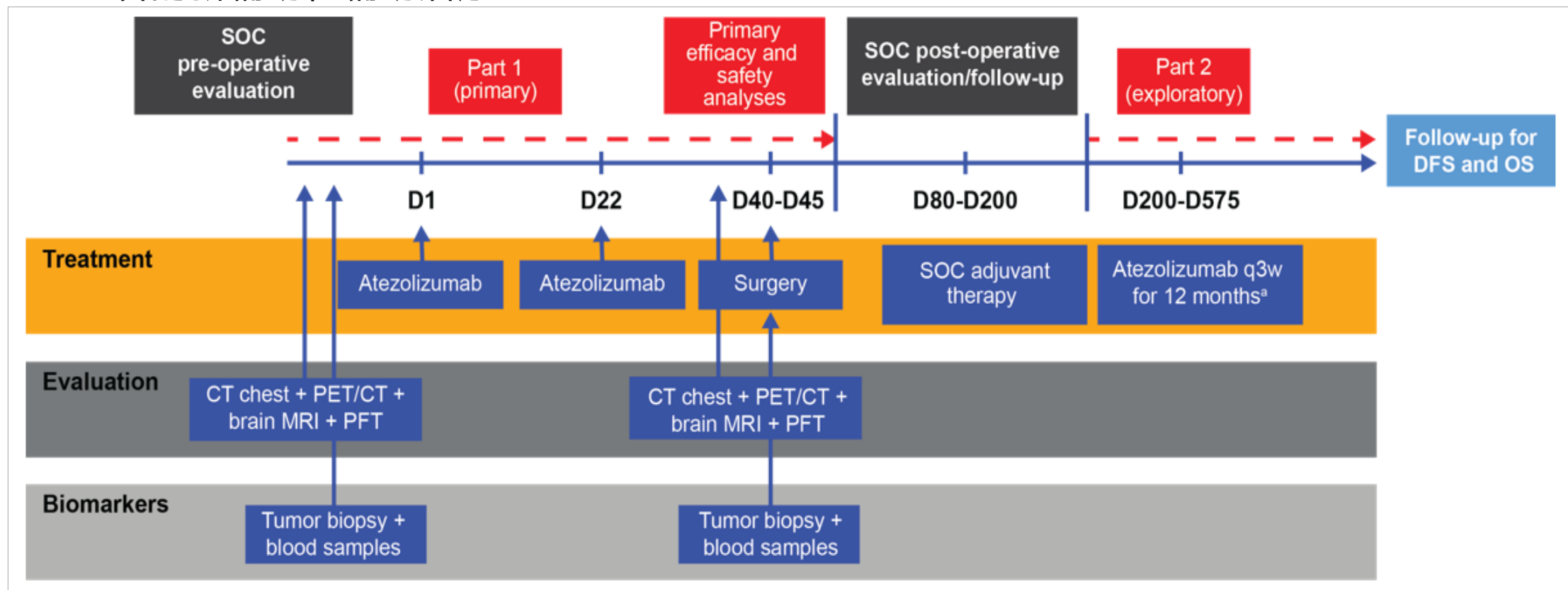
- 影像学评估中，无患者达到完全缓解(CR)，影像学客观缓解率为20%
- 在37例可做病理缓解分析的患者中，主要病理缓解率高达40.5%，病理完全缓解率达16.2%

AEs, n (%)	所有等级	≥3级
所有新辅助治疗TRAEs	21 (52.5)	4 (10.0)
乏力	7 (17.5)	0
甲状腺功能减退	7 (17.5)	0
发热	6 (15.0)	0
γ-谷氨酸转氨酶升高	4 (10.0)	1 (2.5)
甲状腺功能亢进	3 (7.5)	0
血碱性磷酸酶升高	3 (7.5)	0
肺炎	2 (5.0)	2 (5.0)
血肌酐磷酸激酶升高	2 (5.0)	1 (2.5)
肺部感染	1 (2.5)	1 (2.5)
低钠血症	1 (2.5)	1 (2.5)

- 新辅助治疗相关性肺炎的两种SAEs分别为G3和G5
- 无手术延迟率为82.5%，两次手术延迟均因G2 TRAE
- 4例患者(10.0%)出现手术并发症，分别为咯血(G1)、术后切口感染(G2)、疼痛(G1)、发热(G2)

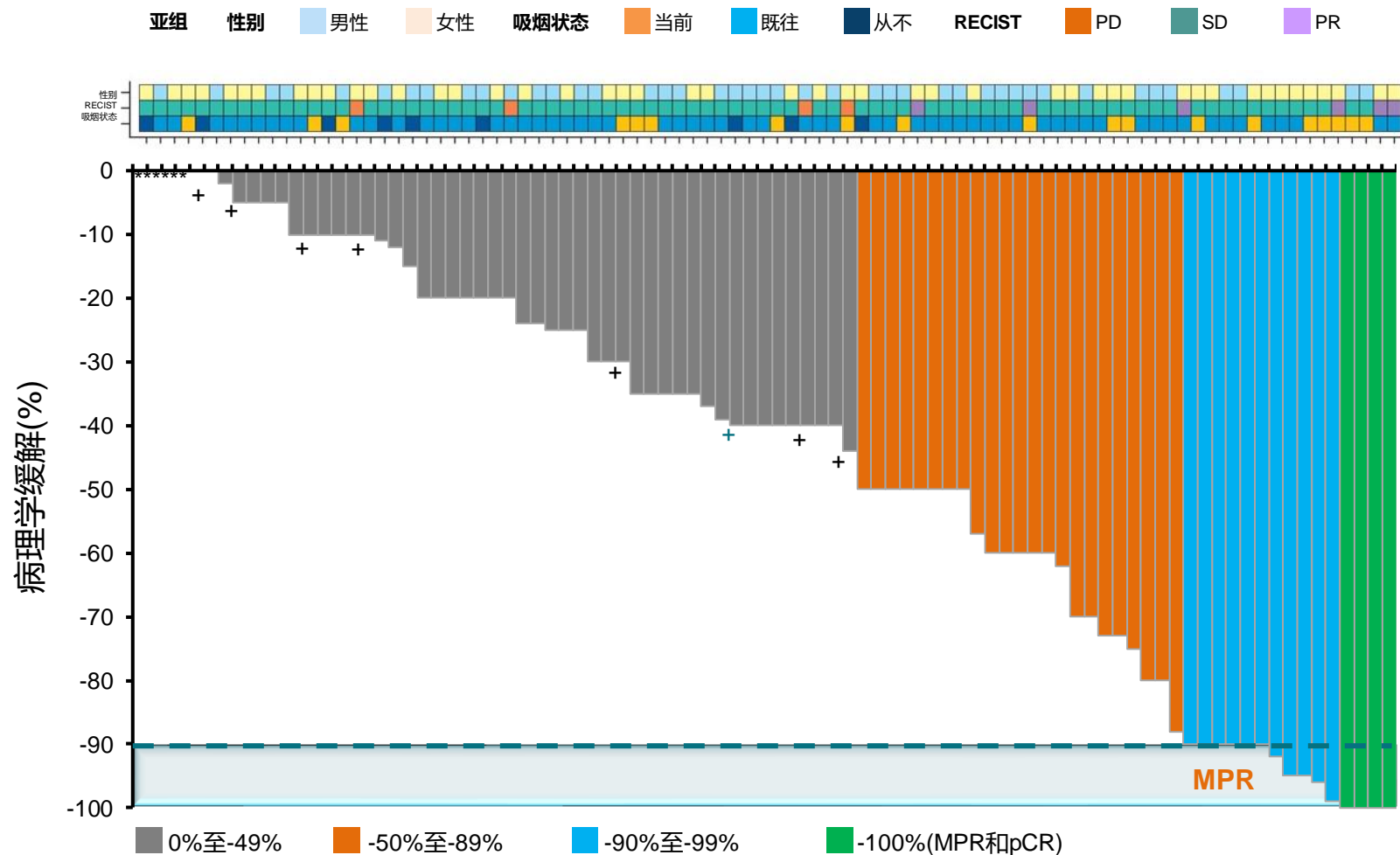
LCMC3: Atezolizumab新辅助免疫治疗

- ◆ 一项2期，开放标签，单臂，研究Atezolizumab作为IB/II期或IIIA期可切除NSCLC的未治疗患者的新辅助和辅助治疗



- **主要终点:** 主要病理学缓解(MPR)
- **次要终点:** ORR (per RECIST v1.1), ORR in PD-L1+ and PD-L1- patients, AEs

Atezo MPR: 19%



病理学缓解定义为肉眼可见肿瘤细胞的%，最低-100%；pCR：病理学完全缓解

^a 1例EGFR+患者中止手术；*无法评估病理学缓解情况；+EGFR+；+ALK+

按计划进行手术的患者(n=90)

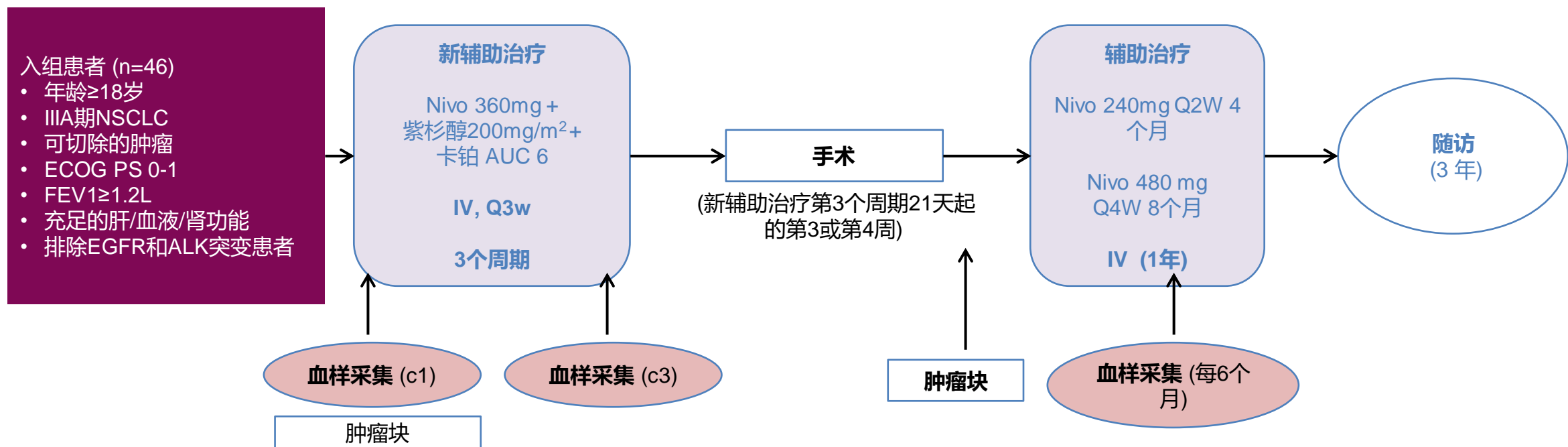
- PR: 6(7%); SD: 80(89%); PD: 4(4%)
- 3/8例EGFR/ALK+患者的病理学缓解率在40%-50%之间

主要疗效评估人群(n=77)

- **MPR: 15/77例(19%; 95% CI: 11%-30%)**
- **pCR: 4/77例(5%)患者**
- 38/77例(49%)患者的病理学缓解率≥50%

NADIM: 纳武利尤单抗+化疗新辅助免疫治疗

- ◆ 一项II期、单臂、开放性、多中心研究



- ◆ 主要终点: 24个月PFS
- ◆ 次要终点: 分期降期率、完全切除率和缓解率; 毒性; 至进展时间和3年OS; 手术结局、术中和术后并发症; 探索其他生物标志物的表达; 评估PD-L1表达是否是ORR的预测生物标志物; 评估PD-L1+ (≥1%)人群的PFS

Nivo+Chemo MPR: 85.36%

- 93%的患者(95%CI 81-100%)可观察到肿瘤降期
- 未发现术中并发症，也无术后死亡事件发生，7例患者发生术后并发症

新辅助治疗后临床缓解 (ITT)

完全缓解 (CR)	3 (6.5%)
部分缓解 (PR)	33 (72%)
疾病稳定 (SD)	8 (17.5%)

新辅助治疗后病理学缓解

	N (%)	95% CI
主要病理学缓解 (MPR)	35 (85.36%)	71-95%
完全病理学缓解	25 (71.4%)	54-87%
部分缓解	6 (14.6%)	-

术后并发症发生率

	N (%)
心律失常	1 (14.3)
漏气	1 (14.3)
呼吸道感染	3 (42.9)
术后疼痛	1 (14.3)
反复发作的神经麻痹	1 (14.3)
血小板减少	1 (14.3)
术后肺炎	1 (14.3)
左侧肢体蜂窝织炎	1 (14.3)
房颤	1 (14.3)

NADIM：安全性良好

等级	毒性事件									
	1级		2级		3级		4级		总计	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
贫血	5	11.1	2	4.4	0	0.0	0	0.0	7	15.6
发热性中性粒细胞减少症	0	0.0	0	0.0	1	2.2	0	0.0	1	2.2
中性粒细胞减少症	0	0.0	1	2.2	2	4.4	1	2.2	4	8.9
血小板减少症	2	4.4	1	2.2	0	0.0	0	0.0	3	6.7
疲劳	12	26.7	6	13.3	1	2.2	0	0.0	19	42.2
脱发	2	4.4	11	24.4	0	0.0	0	0.0	14	31.1
恶心	11	24.4	1	2.2	0	0.0	0	0.0	12	26.7
关节痛	8	17.8	1	2.2	0	0.0	0	0.0	9	20.0
腹泻	6	13.3	2	4.4	0	0.0	0	0.0	8	17.8
食欲下降	7	15.6	0	0.0	1	2.2	0	0.0	8	17.8
呕吐	3	6.7	3	6.7	0	0.0	0	0.0	6	13.3
肌痛	4	8.9	2	4.4	0	0.0	0	0.0	6	13.3
便秘	3	6.7	2	4.4	0	0.0	0	0.0	5	11.1
瘙痒	4	8.9	1	2.2	0	0.0	0	0.0	5	11.1

研究结论：

- 这是首项评估新辅助CT-IO治疗IIIA期NSCLC的多中心研究
- 新辅助纳武利尤单抗+化疗在可切除IIIA期NSCLC患者中获得较高的CPR率，这是既往从未见过的，并且根据RECIST标准无法令人质疑

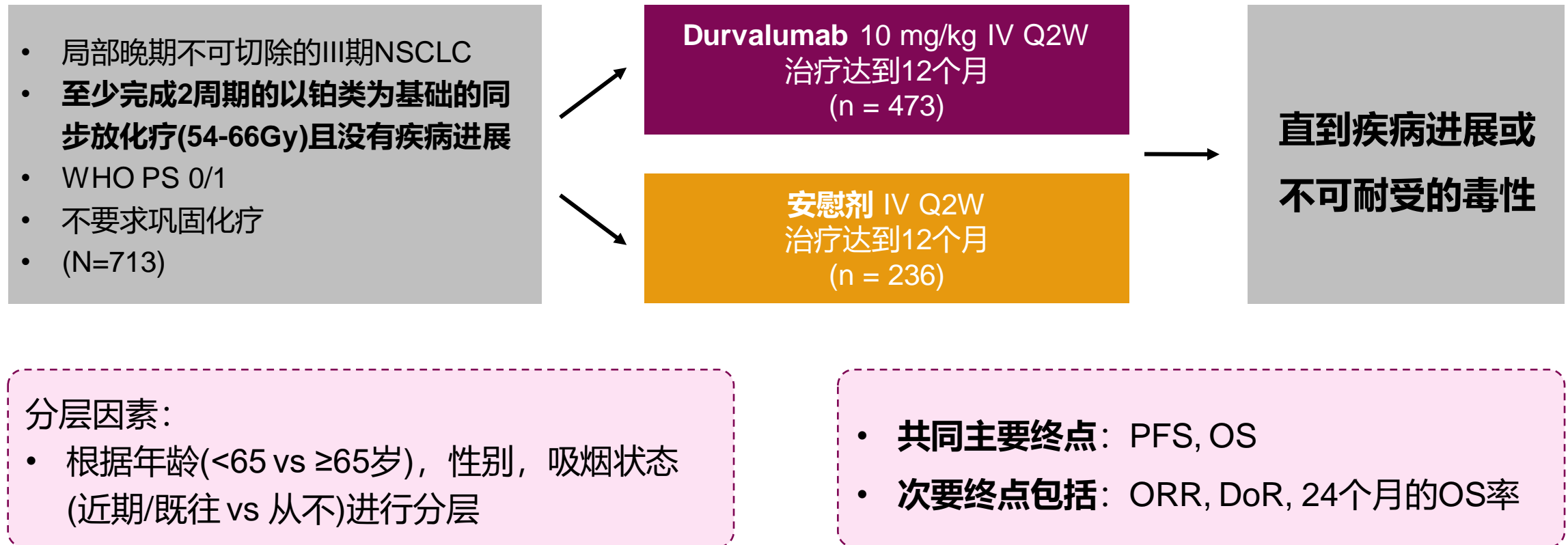


不可切除III期进展



免疫治疗第一次在III期NSCLC的探索： PACIFIC研究(太平洋风暴)

◆ 随机对照的国际III期临床研究



Durvalumab——首个在不可切除III期NSCLC同步放化疗后维持治疗取得阳性结果的药物

PACIFIC研究(n=713)对比Durvalumab或安慰剂在不可切除III期NSCLC同步放化疗后的维持治疗，每2周一次直到12个月¹

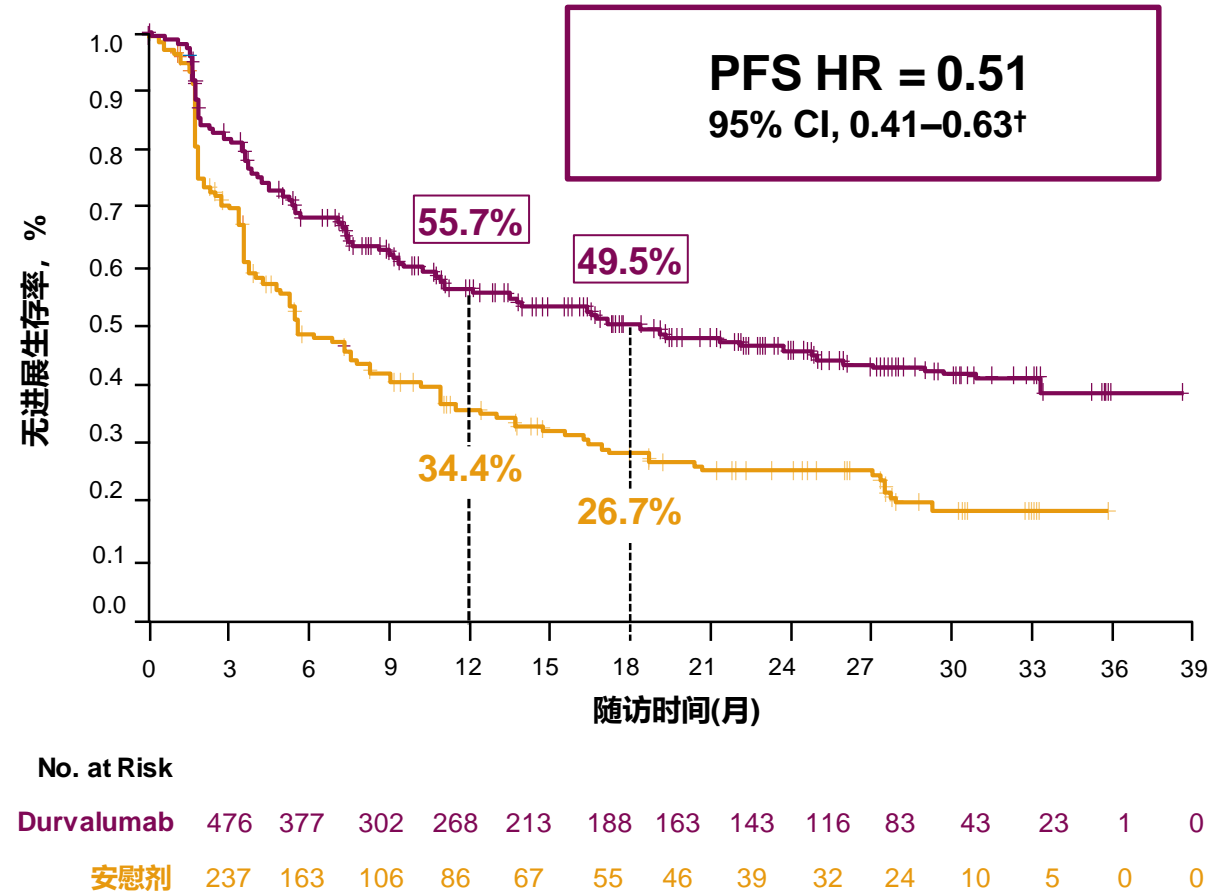
中位PFS(共同主要终点)

Durvalumab vs 安慰剂

16.8 vs 5.6个月

HR 0.52 (95% CI: 0.42 to 0.65), $P < 0.001$ ¹

2018年2月16日：FDA批准Durvalumab作为不可切除III期NSCLC同步放化疗后的维持治疗^{2,3}



*中位随访时间为 25.2 个月 (0.2–43.1个月)

*2 mg/kg body weight

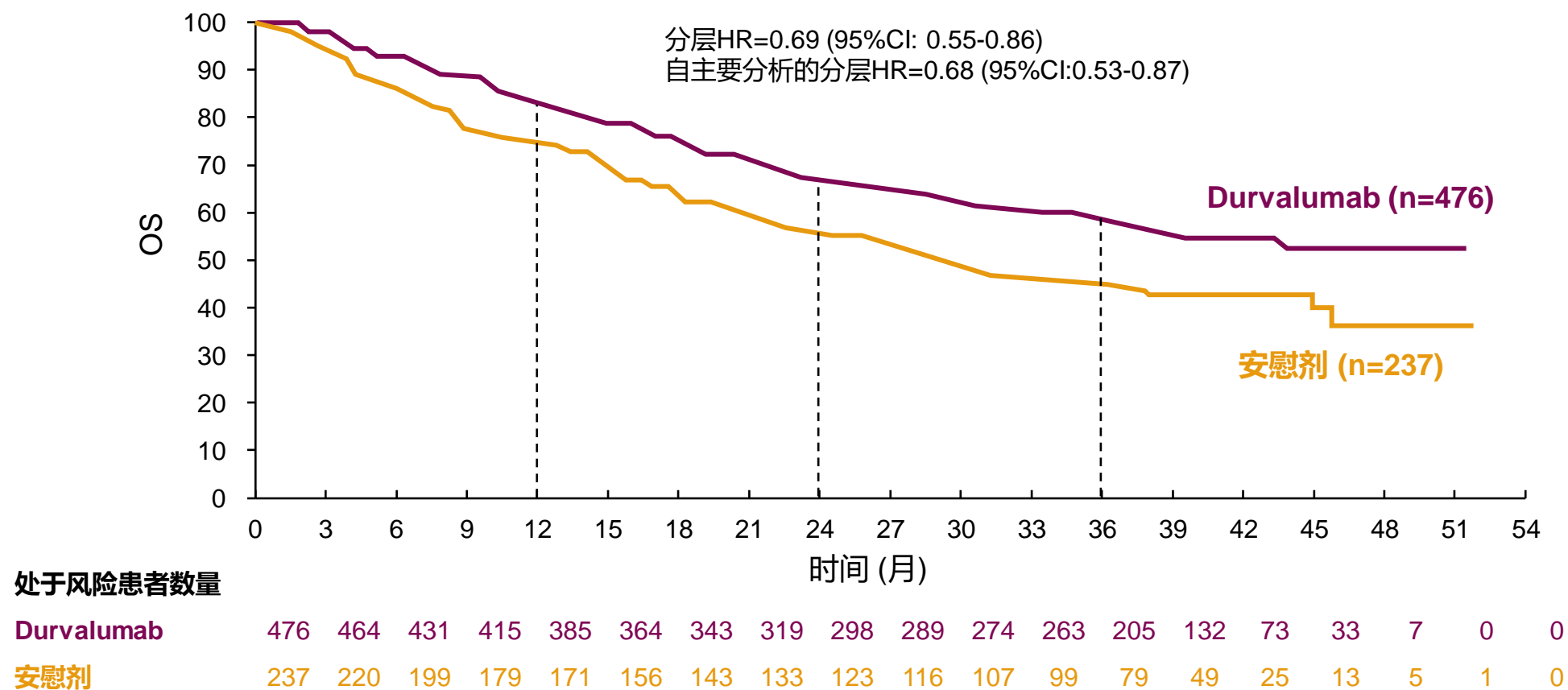
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mPFS = median PFS; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival

1. Antonia SJ, et al. N Engl J Med. 2017;377(20):1919–1929; 2. FDA Press Release:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm597217.htm>, accessed 20 February 2018; 3. US Prescribing Information, IMFINZI February 2018

2019 ASCO: PACIFIC研究3年OS率——57%

	事件数/患者 (%)	12月OS (95% CI), %	24月OS (95% CI), %	36月OS (95% CI), %	中位OS (95% CI), 月
Durvalumab	210/476 (44.1)	83.1 (79.4-86.2)	66.3 (61.8-70.4)	57.0 (52.3-61.4)	NR (38.4-NR)
安慰剂	134/237 (56.5)	74.6 (68.5-79.7)	55.3 (48.6-61.4)	43.5 (37.0-49.9)	29.1 (22.1-35.1)



PACIFIC方案抗肿瘤活性良好

根据BICR结果	Durvalumab (n = 443)	Placebo (n = 213)	治疗效果 (对照组为安慰剂)
ORR, n (%)	126 (28.4)	34 (16.0)	RR: 1.78 (95% CI: 1.27-2.51) P < 0.001
最佳总体缓解* n (%)			
▪ CR	6 (1.4)	1 (0.5)	
▪ PR	120 (27.1)	33 (15.5)	
▪ SD	233 (52.6)	119 (55.9)	
▪ PD	73 (16.5)	59 (27.7)	
▪ NE	10 (2.3)	1 (0.5)	
中位DoR, 月 (95% CI)	NR	13.8 (6.0-NR)	HR: 0.43 (95% CI: 0.22-0.84)
数据截止时间持续缓解, %			
▪ 第12个月	72.8	56.1	
▪ 第18个月	72.8	46.8	

2019 ESMO: PACIFIC方案首次在真实世界中的探索，疗效得到认证

- ◆ 在首个真实世界数据报道中，共分析了591例接受Durvalumab巩固治疗的不可切除局部晚期NSCLC的法国患者队列，这些患者均接受过同步放化疗后未发生进展

疗效指标, n (%)	PD-L1≥1 (%)	PD-L1<1 (%)	PD-L1未知	总体
疾病控制率	128 (74)	80 (70)	59 (81)	267 (74)
疾病进展	37 (22)	31 (27)	10 (14)	78 (22)
不可评估	7 (4)	4 (3)	1 (1)	12 (3)
不可用	0	0	3 (4)	3 (1)
总体	172	115	73	360

PACIFIC方案，安全性良好

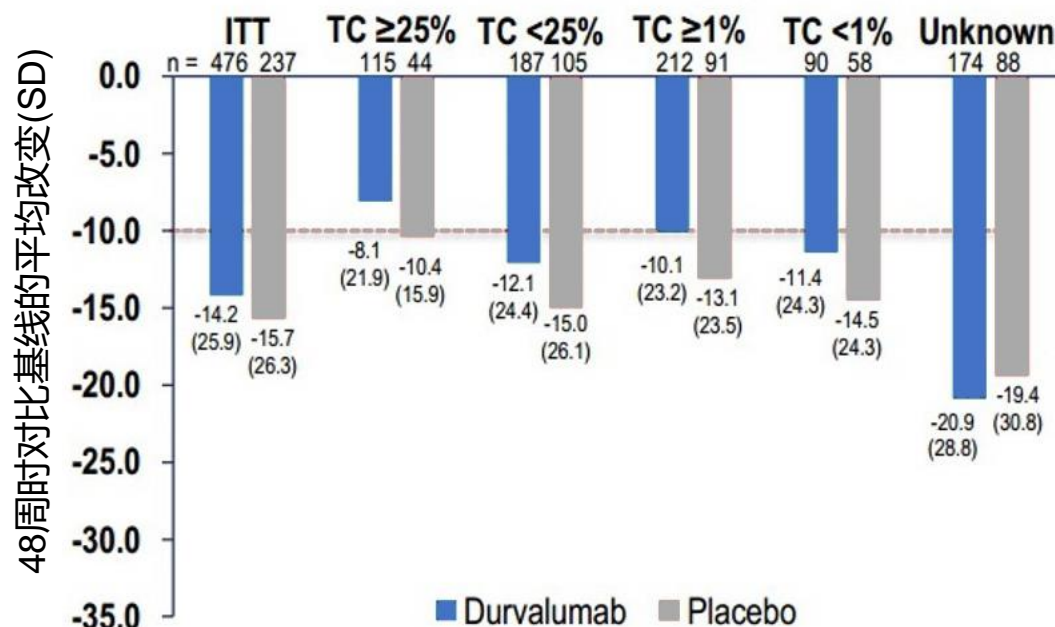
任何原因导致发生率≥10%的AEs, n (%)	Durvalumab (n = 475)		Placebo (n = 234)	
	任何级别	3/4级	任何级别	3/4级
任何原因导致	460 (96.8)	142 (29.9)	222 (94.9)	61 (26.1)
咳嗽	168 (35.4)	2 (0.4)	59 (25.2)	1 (0.4)
肺炎/放射性肺炎*	161 (33.9)	16 (3.4)	58 (24.8)	6 (2.6)
乏力	113 (23.8)	1 (0.2)	48 (20.5)	3 (1.3)
呼吸困难	106 (22.3)	7 (1.5)	56 (23.9)	6 (2.6)
腹泻	87 (18.3)	3 (0.6)	44 (18.8)	3 (1.3)
发热	70 (14.7)	1 (0.2)	21 (9.0)	0
食欲减退	68 (14.3)	1 (0.2)	30 (12.8)	2 (0.9)
恶心	66 (13.9)	0	31 (13.2)	0

其他的不良事件包括：肺炎，关节痛，瘙痒，皮疹，上呼吸道感染，便秘，甲状腺功能减退，头痛，无力，背痛，肌痛，贫血
任何导致5级AE：Durvalumab,n=21(4.4%)；安慰剂, n=13 (5.6%)

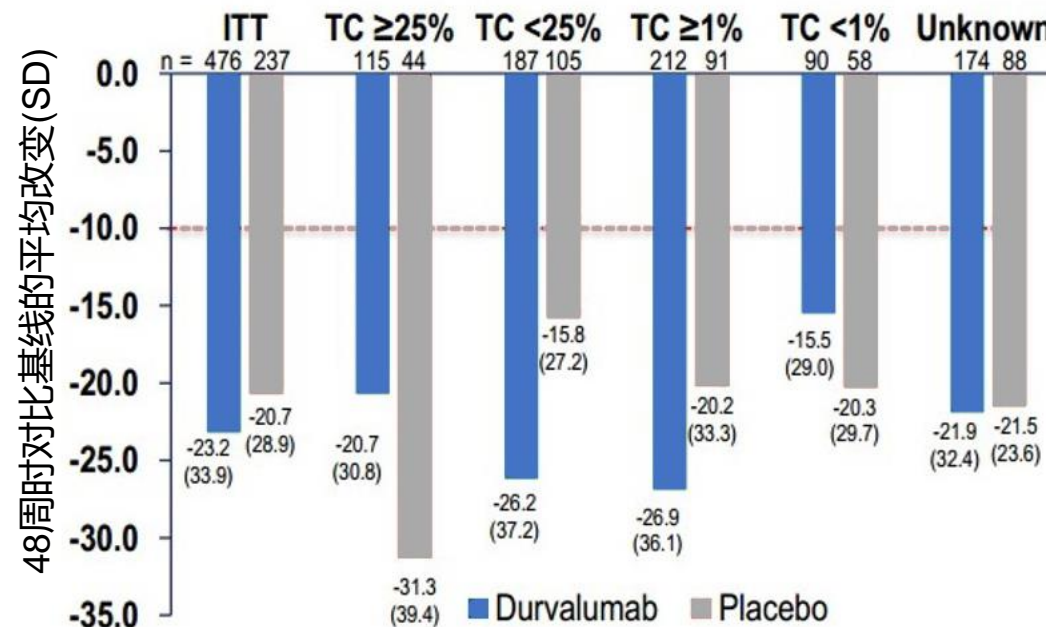
2019 ELCC: Durvalumab不影响PRO

- 与ITT人群相似的是，在大多数PD-L1亚组中，Durvalumab组和安慰剂组的吞咽困难和脱发都出现了有临床意义的改善，在第48周，两组患者的症状都有类似程度的改善

吞咽困难



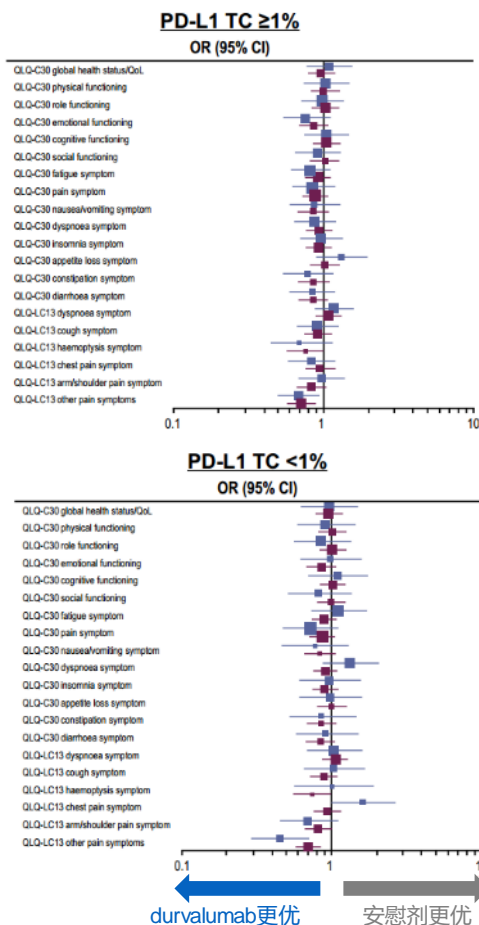
脱发



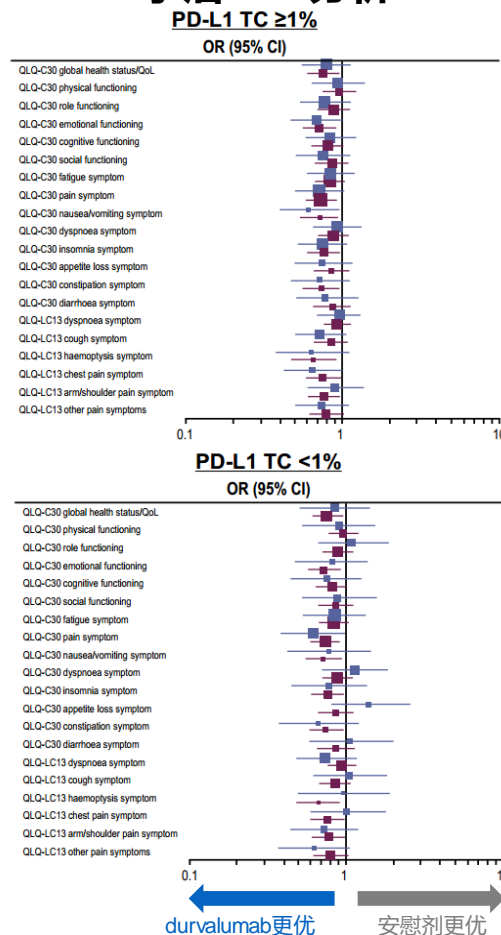
2019 ELCC: PACIFIC方案的TTD和症状改善率更优

- 预先设定和事后设定的功能和症状至恶化时间(TTD)以及改善率分析显示, 与安慰剂相比, Durvalumab在TTD和改善率上更具有优势

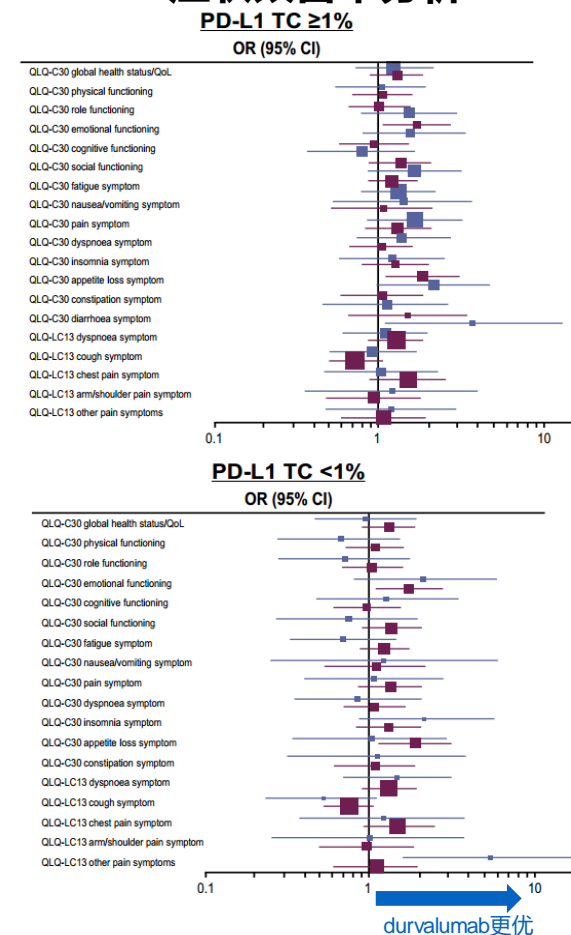
预先设定的TTD分析



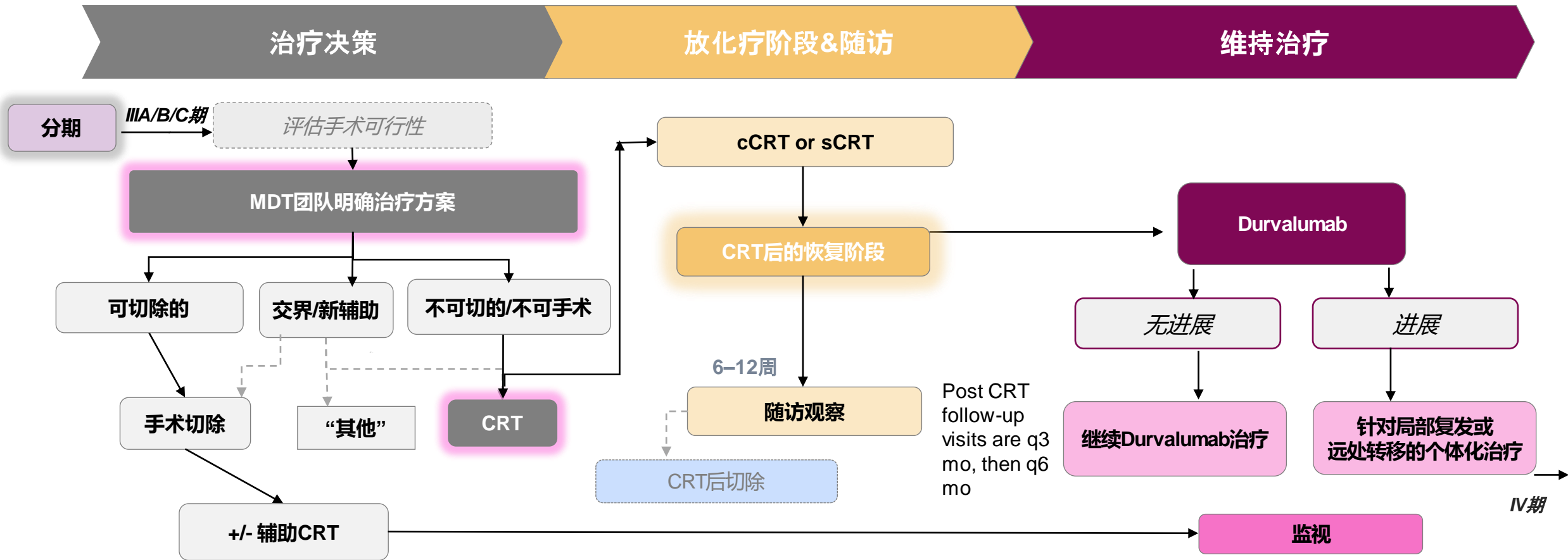
事后TTD分析



症状改善率分析



PACIFIC方案 (根治性放化疗+ Duvarlumab): III期不可切除NSCLC的新标准



基于PACIFIC模式，免疫治疗联合放化疗的策略探讨

模式1

同步放化疗

免疫治疗巩固

Consolidation: CRT→IO

模式2

同步放化疗+免疫治疗

免疫治疗维持

Maintenance: CRT+IO→IO

模式3

诱导化疗→同步放化疗+免疫

免疫治疗维持

Maintenance: C→CRT+IO→IO

模式4

免疫治疗诱导→同步放化疗

免疫治疗维持

Maintenance: IO→CRT→IO

不可切除的III期NSCLC同步放化疗后帕博利珠单抗巩固治疗的2期临床试验

- 不可切除的III期NSCLC
- ECOG PS 0-1
- 无自身免疫性疾病或需要应用激素或免疫抑制剂控制的慢性疾病
- 无需激素控制的肺炎或间质性肺炎病史

同步放化疗

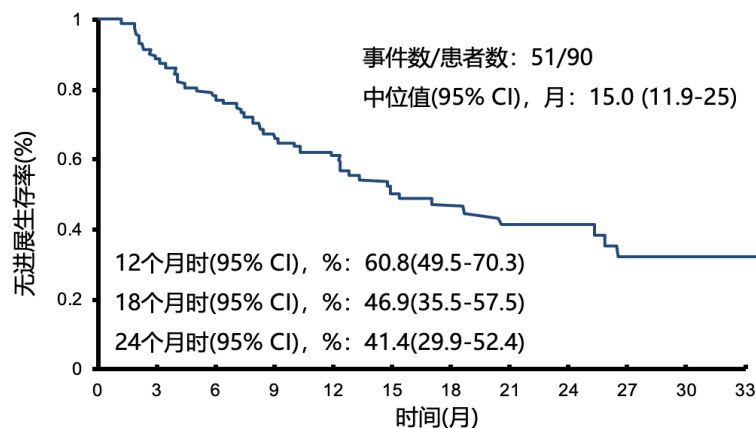
疾病未进展

帕博利珠单抗 200 mg IV Q3W 12个月

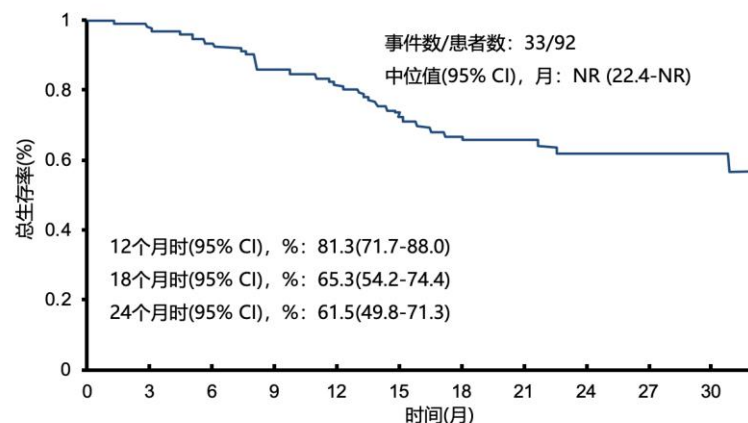
(N = 93)

- 主要终点: TMDD (至出现转移或死亡事件的时间)
- 次要终点: PFS、OS和毒性

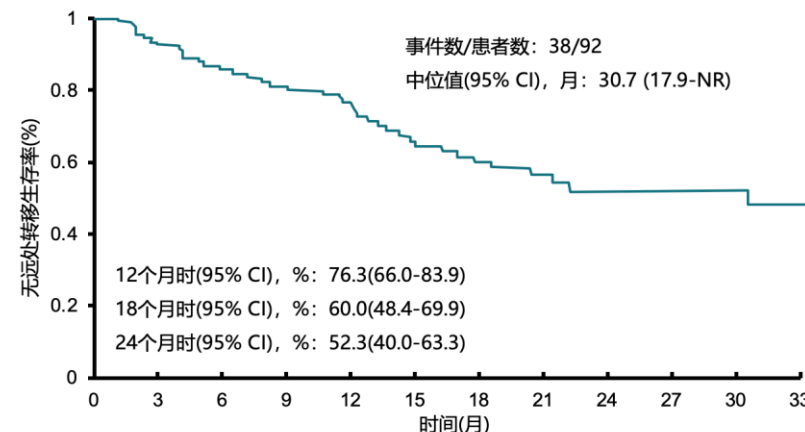
PFS



OS



至死亡或远处转移



Durvalumab巩固治疗经铂类放化疗后无进展的局部晚期、不可切除NSCLC 随机双盲安慰剂对照的III期临床研究

Ongoing!

- 局部晚期、不可切除NSCLC
- 接受同步或序贯放化疗
- **基于铂类同步或序贯放化疗后无进展**
- 既往未接触过任何抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2抗体，不包括治疗性抗癌疫苗
- WHO PS 0-1

随机 1:1

Durvalumab 1500 mg Q4W IV
(n = 180)

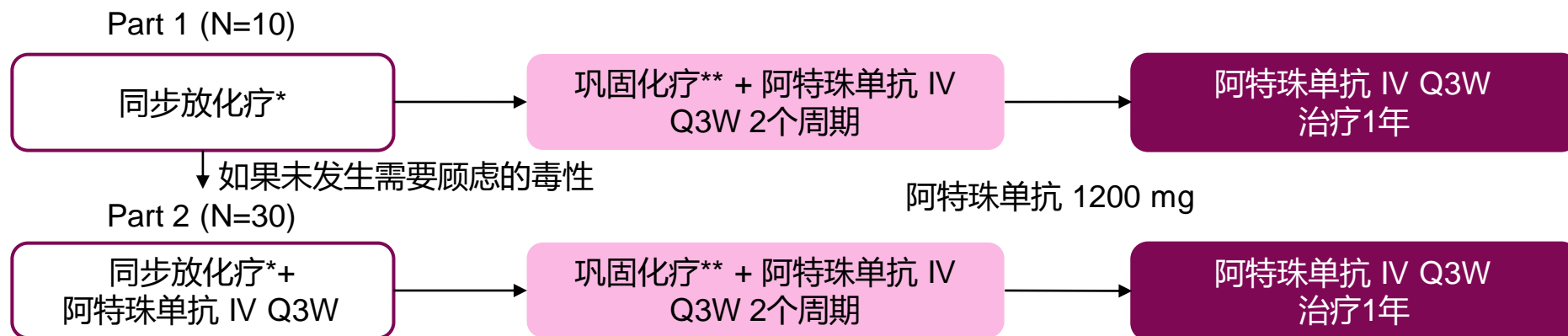
安慰剂 1500 mg Q4W IV
(n = 180)

临床进展或
经确认的
放射学进展

主要终点: PFS

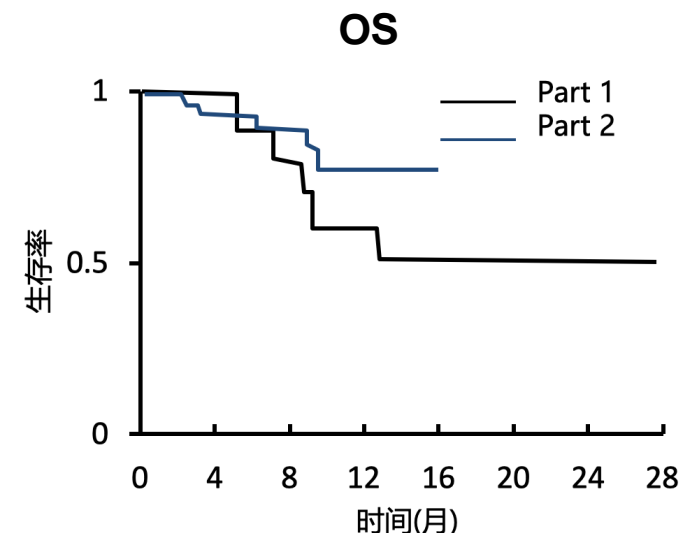
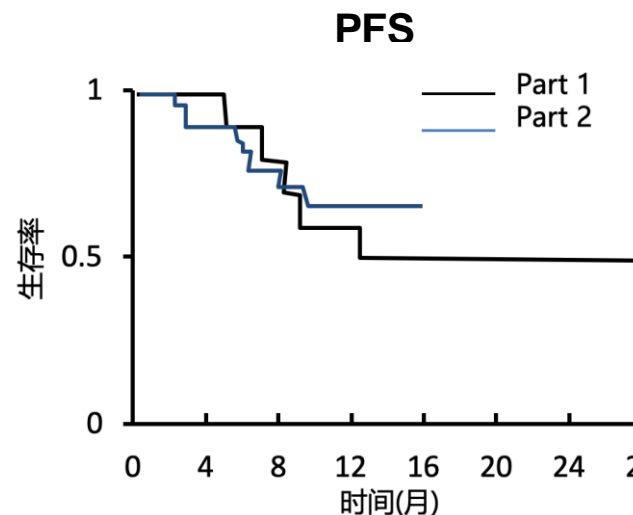
次要终点: OS、24个月OS率、ORR、DOR、PFS2、TTDM、安全性

阿特珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期NSCLC的II期试验



- 主要终点：阿特珠单抗联合CRT的安全性
- 次要终点：1年PFS，≥3级放射性肺炎的发生率，预后相关的生物标志物

队列	mPFS	1年PFS	mOS	1年OS
Part 1	20.1个月	60%	20.1个月	60%
Part 2	NR	66%	NR	77%

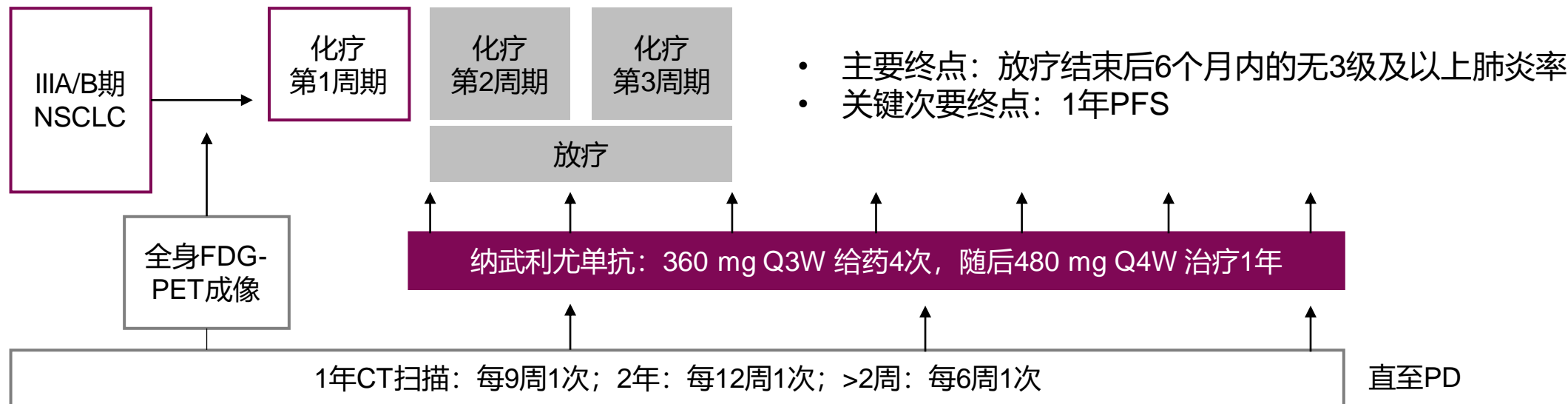


*一周一次，PC方案(卡铂+紫杉)，联合同步放疗 (60-66 Gy/30-33 fx)

**卡铂AUC 6.0和紫杉醇 200mg/m² IV 每3周1次，治疗2个周期

Liu S, et al. Presented at WCLC 2018. #OA01.06.

局部晚期不可切除NSCLC患者放化疗→放疗同步纳武利尤单抗的安全性评价的II期研究



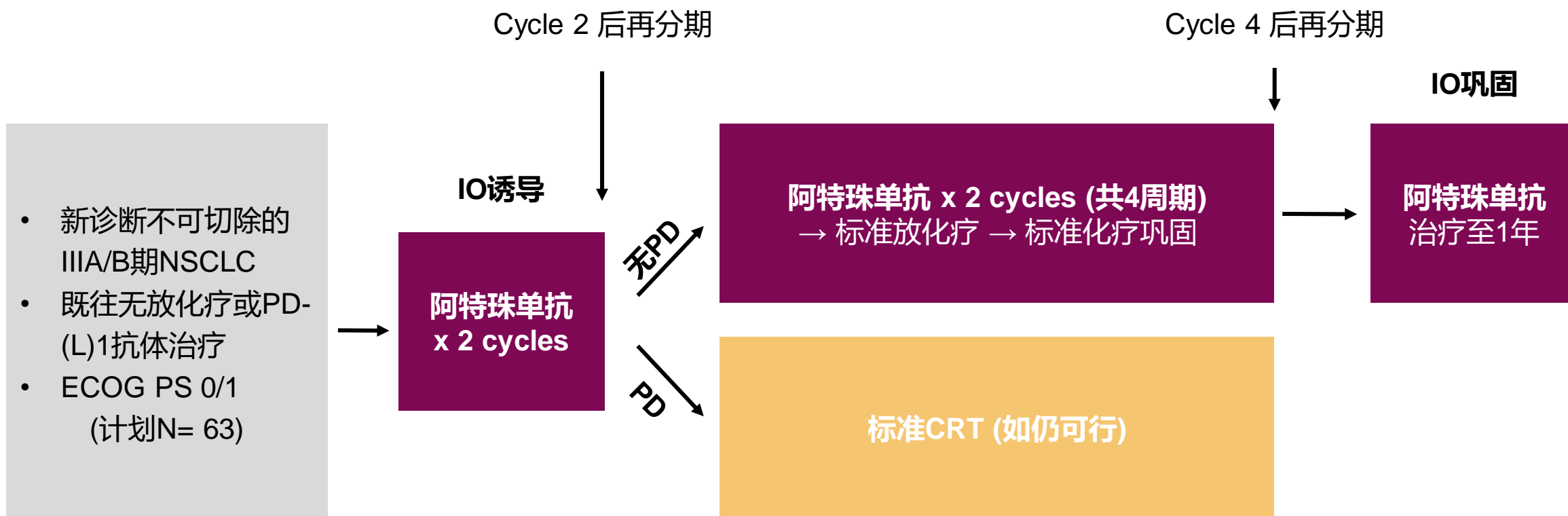
AEs	1/2级(177/376)	3级(43/50)	4级(15/15)	5级(3/3)	SAE
血液和淋巴系统疾病					
贫血	21(36.2%)	3(5.2%)	-	-	1 G3
中性粒细胞计数减少	7(12.1%)	4(6.9%)	9(15.5%)	-	2 G4
发热性中性粒细胞减少	-	5(8.6%)	1(1.7%)	-	5 G3/1 G4
代谢及营养类疾病					
低钠血症	1(1.7%)	1(1.7%)	-	-	1 G3
胃肠系统疾病					
恶心	17(29.3%)	1(1.7%)	-	-	1 G2/1 G3
吞咽困难	14(24.1%)	1(1.7%)	-	-	-
食管炎	9(15.5%)	3(5.2%)	-	-	1 G3
小肠结肠炎	-	1(1.7%)	-	-	1 G3
食管瘘	-	-	-	1(1.7%)	1 G3
全身性疾病及给药部位各种反应					
疲劳	21(36.2%)	3(5.2%)	-	-	-
疼痛	9(15.5%)	1(1.7%)	-	-	1 G3
发热	8(13.8%)	1(1.7%)	-	-	3 G2
不适	3(5.2%)	-	-	-	2 G2

AEs	1/2级(177/376)	3级(43/50)	4级(15/15)	5级(3/3)	SAE
感染及侵袭					
支气管感染	6(10.3%)	1(1.7%)	-	-	1 G3
肺部感染	4(6.9%)	-	-	-	1 G2
导管相关感染	-	1(1.7%)	-	-	1 G3
败血症	-	-	1(1.7%)	-	1 G4
神经系统疾病					
中风	-	1(1.7%)	-	2(3.4%)	1 G3/2 G5
呼吸系统、胸及纵隔疾病					
呼吸困难	11(19.0%)	1(1.7%)	-	-	1 G2/1 G3
肺炎	13(22.4%)	6(10.3%)	-	-	2 G2/6 G3
咳嗽	18(31.0%)	-	-	-	-
肺纤维化	-	1(1.7%)	-	-	1 G3
呼吸功能不全	1(1.7%)	-	-	-	1 G2
心脏疾病					
心脏衰竭	1(1.7%)	-	-	-	1 G2
心包炎	1(1.7%)	-	-	-	1 G2

- 安全队列58例患者
 - 接受纳武利尤单抗治疗的周期数为8(1-17)
 - 52(89.7%)发生AE
 - 24(41.4%)发生SAE
- 最常见的AE:
 - 疲乏: N=24(41%)
 - 贫血: N=24(41%), 其中1例SAE
 - 恶心: N=18(31%), 其中2例SAE

同步放化疗+阿特珠单抗诱导/维持治疗不可切除III期NSCLC

Ongoing!



Durvalumab联合同步放化疗治疗局部晚期NSCLC 随机双盲安慰剂对照的III期临床研究

Ongoing!

- III期NSCLC(推荐行PET/CT, 头颅MRI)
 - 所有病理类型
 - ECOG PS 0-1
- 分层因素:
- 年龄≤65岁 vs. >65岁
 - IIIA期 vs. IIIB/C期

随机 2:1

Durvalumab* + CRT
(n = 200)

SD+PR+CR患者

Durvalumab

安慰剂 + CRT
(n = 100)

安慰剂

* 固定剂量: 1500 mg Q4W

主要终点: PFS、ORR
次要终点: OS



IV期(一线)NSCLC盘点

KEYNOTE-024: 奠定高度选择人群(PD-L1 \geq 50%)IO单药的应用

免疫单药

N=305

主要入组标准

- 晚期或转移性, 未治疗的IV期NSCLC
- PD-L1 \geq 50%
- 无EGFR敏感突变和ALK阳性
- ECOG PS \leq 1

R

Pembrolizumab
200 mg Q3W

治疗至疾病进展, 不能耐受的毒性, 研究者决定, 或者完成35个周期的治疗

研究者决定的含铂化疗
4-6个周期

主要研究终点: PFS

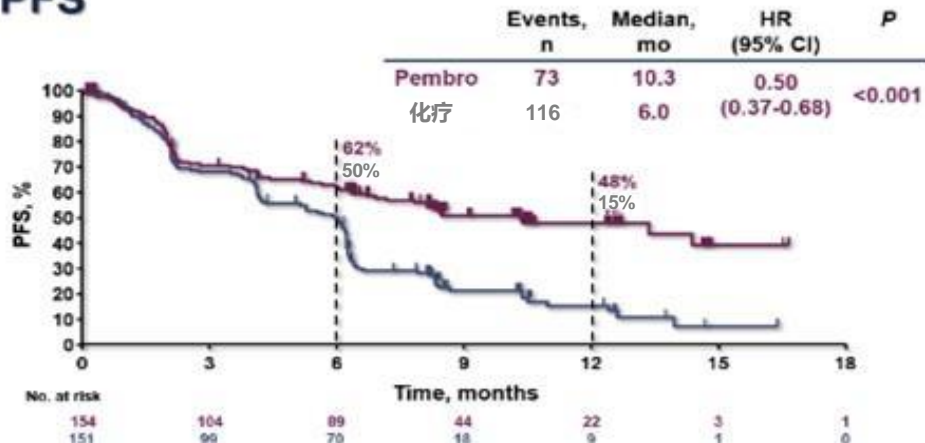
次要研究终点: ORR, OS, 安全性, 耐受性

探索性研究终点: DoR, PFS2

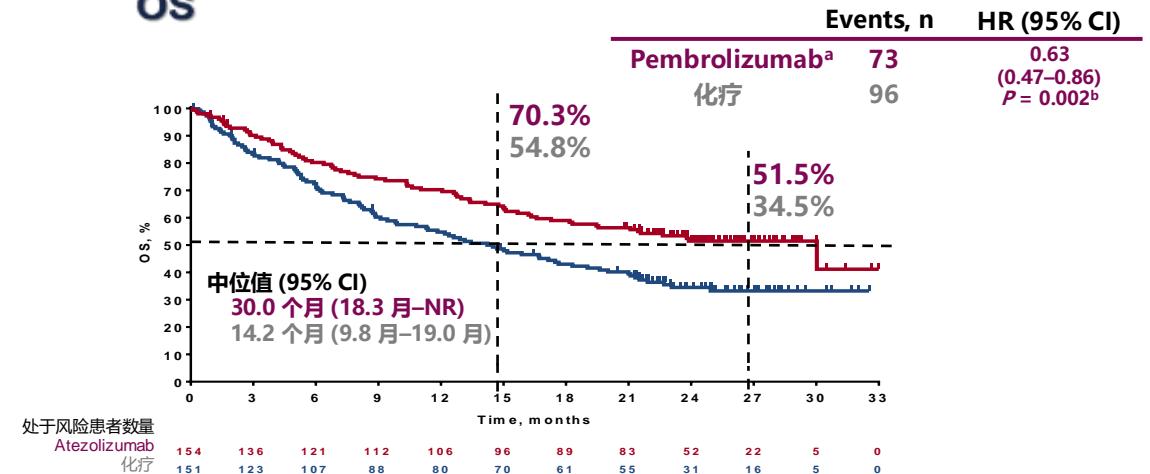
PD

Pembrolizumab
200 mg Q3W

PFS



OS



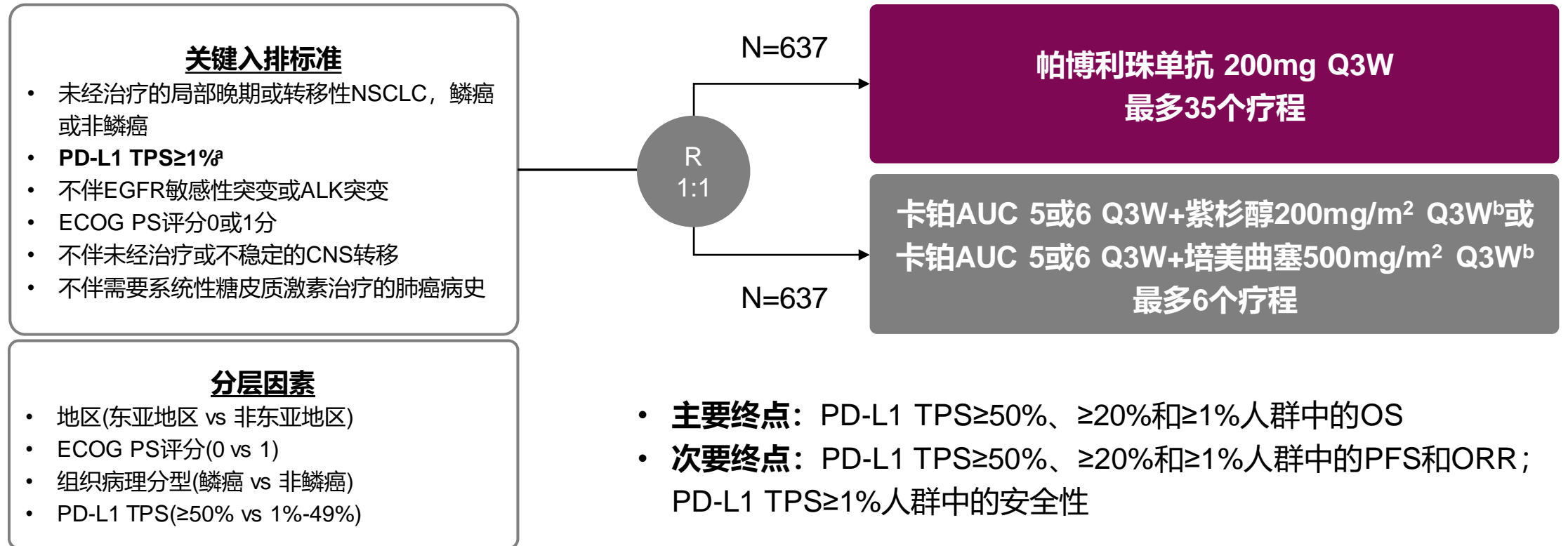
研究者决定的化疗包括: 卡铂 AUC 5/6 IV Q3W or 顺铂 75 mg/m² IV Q3W + 培美曲塞 500 mg/m² IV Q3W or gemcitabine 1250 mg/m² IV Q3W or 卡铂 AUC5/6 IV Q3W + paclitaxel 200 mg/m² IV Q3W.

PFS2: 随机开始到二线治疗后肿瘤进展或任何原因的死亡

1. Reck Martin, et al. ESMO 2016. 2. Julie Brahmer, et al. ASCO 2017. 3. Julie Brahmer, et al. WCLC 2017

KEYNOTE-042: 帕博利珠单抗单药治疗中国患者临床获益优于化疗

- ◆ KEYNOTE-042研究设计：在既往未经治疗的PD-L1表达 $\geq 1\%$ 、EGFR基因突变阴性和ALK阴性的晚期NSCLC患者中的III期、随机、开放标签、对照、多中心试验



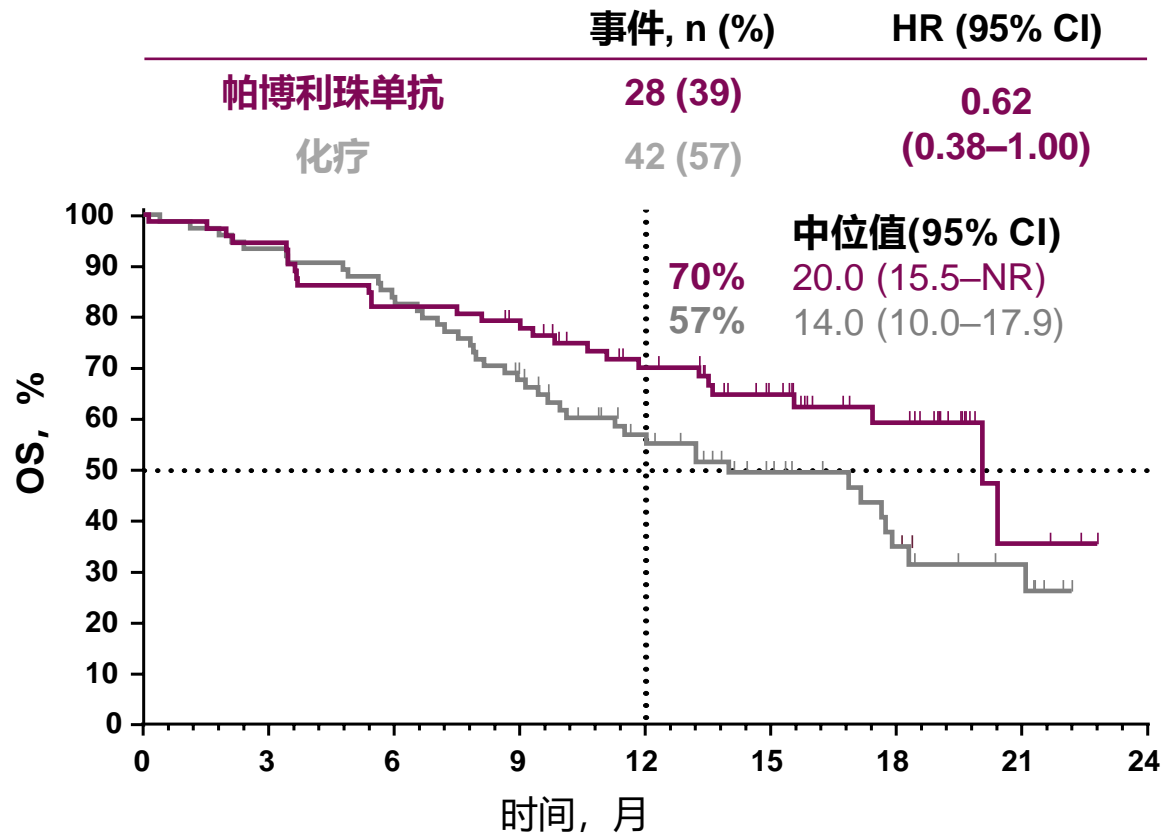
^a使用PD-L1免疫组染色22C3 pharmDx(试剂盒)评估肿瘤细胞中PD-L1染色的百分比；^b非鳞癌患者可选择且强烈建议选择培美曲塞

ECOG PS：东部肿瘤协作组体能状态评分；AUC：曲线下面积；Q3W：每3周一次；OS：总生存期；PFS：无进展生存期；ORR：客观缓解率

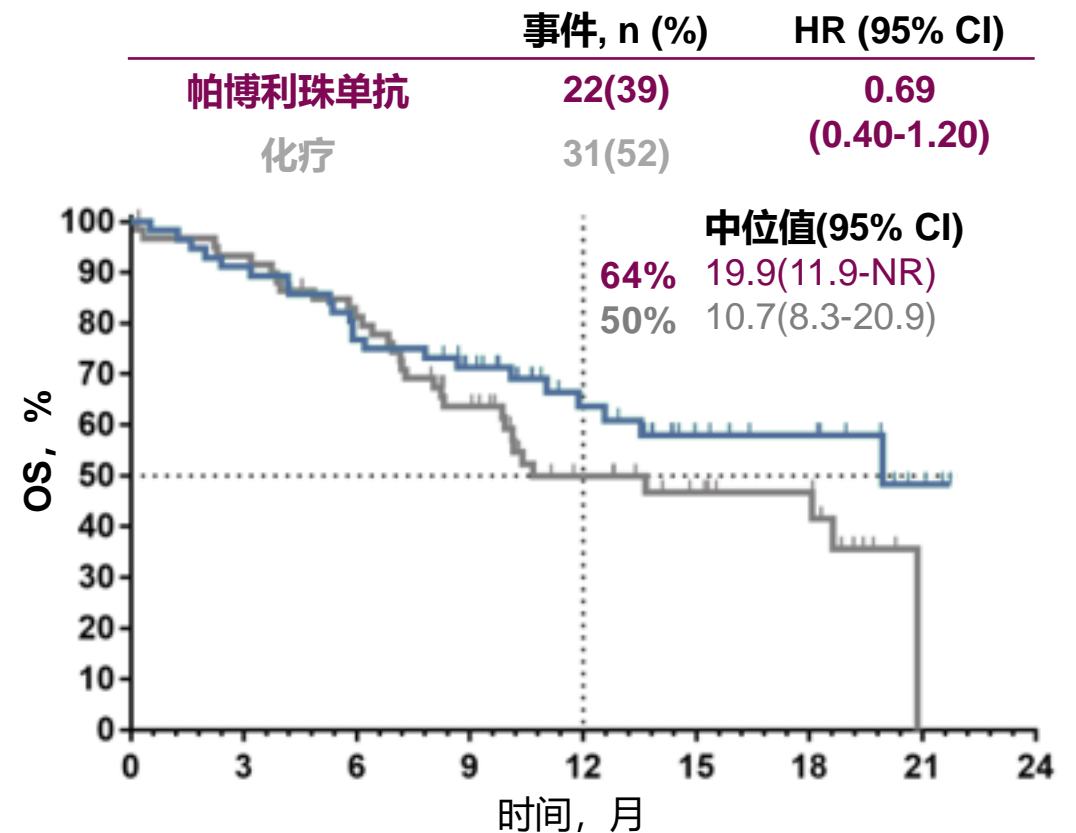
帕博利珠单抗单药一线治疗中国PD-L1 $\geq 50\%$ 患者的OS 优于化疗，但在PD-L1 1-49%患者中无显著获益

- 帕博利珠单抗单药在PD-L1阳性患者中的获益由PD-L1 $\geq 50\%$ 驱动，随PD-L1表达水平下降，OS获益逐渐降低且PD-L1 1%-49%亚组的获益仍有待评估

PD-L1 $\geq 50\%$



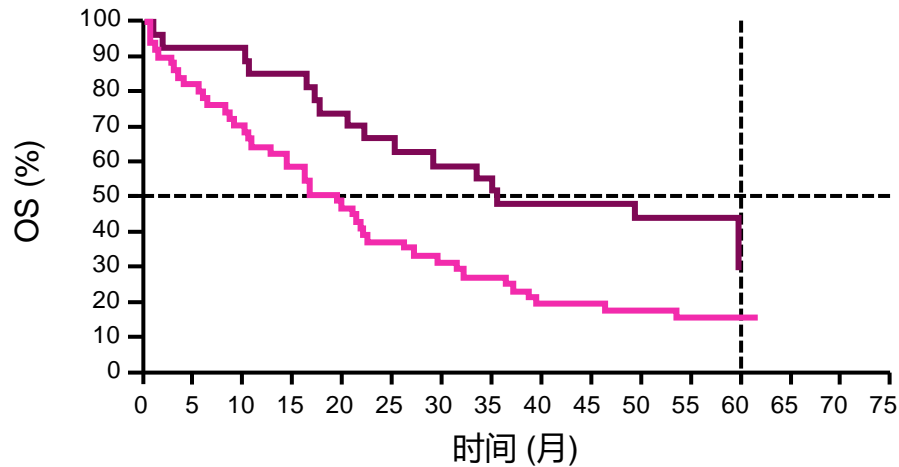
PD-L1 1%-49%



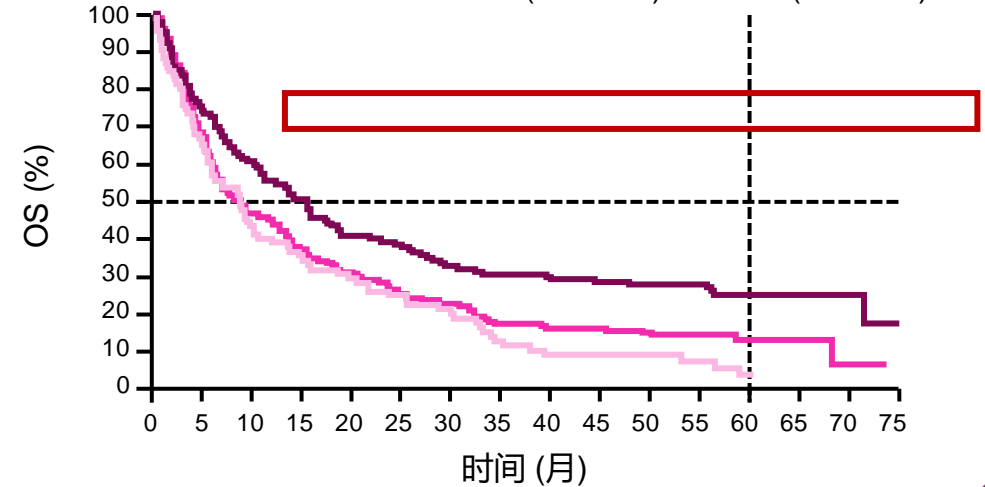
KEYNOTE-001: 帕博利珠单抗治疗PD-L1高表达患者的5年OS更长

- 一项多中心IB期临床研究，旨在评估帕博利珠单抗治疗晚期肿瘤的有效性和安全性，共入组患者550例，其中初治患者101例，复治患者449例，更新了OS 5年生存数据

初治患者*	事件 n/N	中位OS, 月 (95% CI)	5年OS R, % (95% CI)
TPS ≥50%	17/27	35.4 (20.3-63.5)	29.6 (7.7-56.1)
TPS 1-49%	43/52	19.5 (10.7-26.3)	15.7 (7.3-26.9)



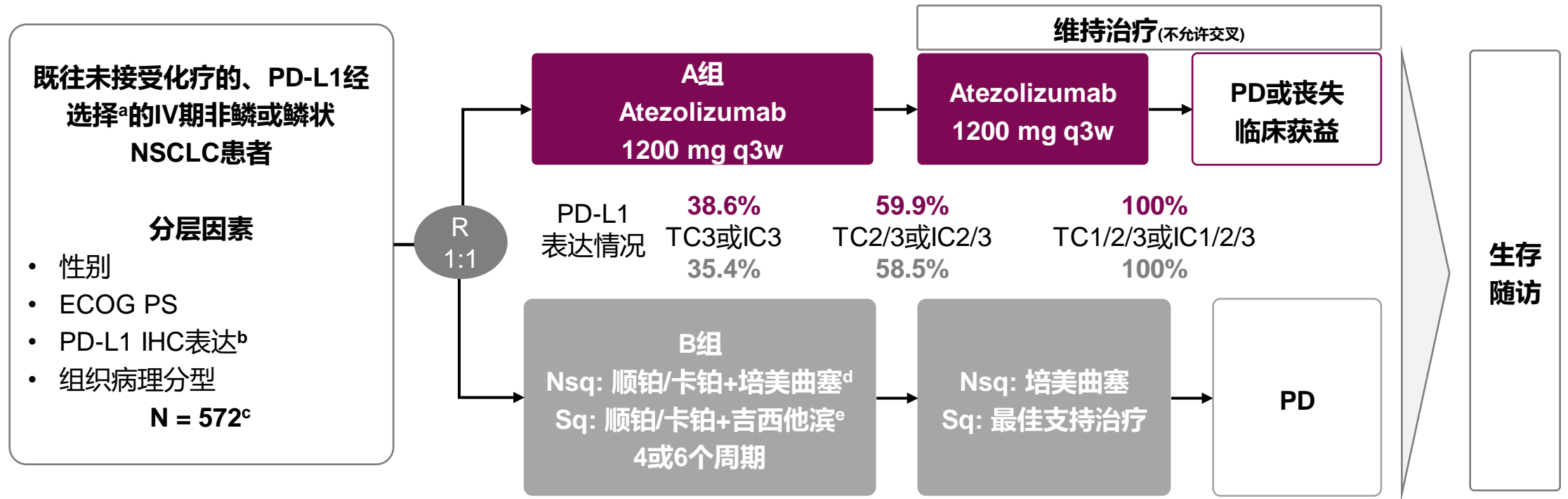
复治患者	事件 n/N	中位OS, 月 (95% CI)	5年OS R, % (95% CI)
TPS ≥50%	104/138	15.4 (10.6-18.8)	25.0 (18.0-32.5)
TPS 1-49%	146/168	8.5 (6.0-12.6)	12.6 (7.9-18.5)
TPS <1%	83/90	8.6 (5.5-10.6)	3.5 (0.7-10.0)



- 初治患者，帕博利珠单抗一线5年生存率23.2%，PD-L1高表达人群生存率为29.6%
- 经治患者，帕博利珠单抗后线用药5年生存率15.5%，PD-L1高表达人群生存率为25%

* 初治患者中，仅入组了PD-L1 TPS≥1%的患者

IMpower110中期分析: 再次验证了PD-L1高表达人群可以从免疫单药治疗获益



- ◆ **主要终点: WT人群的OS**
- ◆ **关键次要终点: 研究者评估的PFS、ORR和DOR(根据RECIST v1.1标准)**

注: ^a TC或IC中PD-L1表达 $\geq 1\%$ (VENTANA SP142 IHC assay).

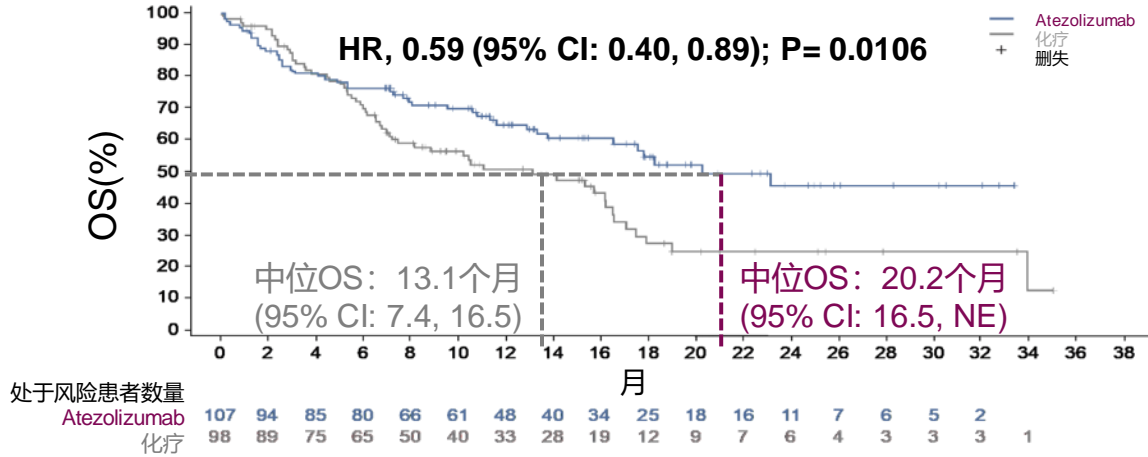
^b TC1/2/3和任意IC vs TC0和IC1/2/3. ^c WT人群包括554例患者. ^d 顺铂75mg/m²或卡铂曲线下面积(AUC)6 + 培美曲塞500 mg/m² IV q3w.

^e 顺铂75 mg/m² + 吉西他滨 1250 mg/m²或卡铂AUC 5 + 吉西他滨 1000 mg/m² IV q3w. ^f WT人群排除了EGFR+ 和/或 ALK+ NSCLC患者
IC, 肿瘤浸润免疫细胞; IHC, 免疫组化; nsq, 非鳞状; PD, 疾病进展; q3w, 每3周一次; R, 随机; sq, 鳞状; TC, 肿瘤细胞; WT, 野生型.

Atezolizumab使PD-L1高表达人群死亡风险降低41%

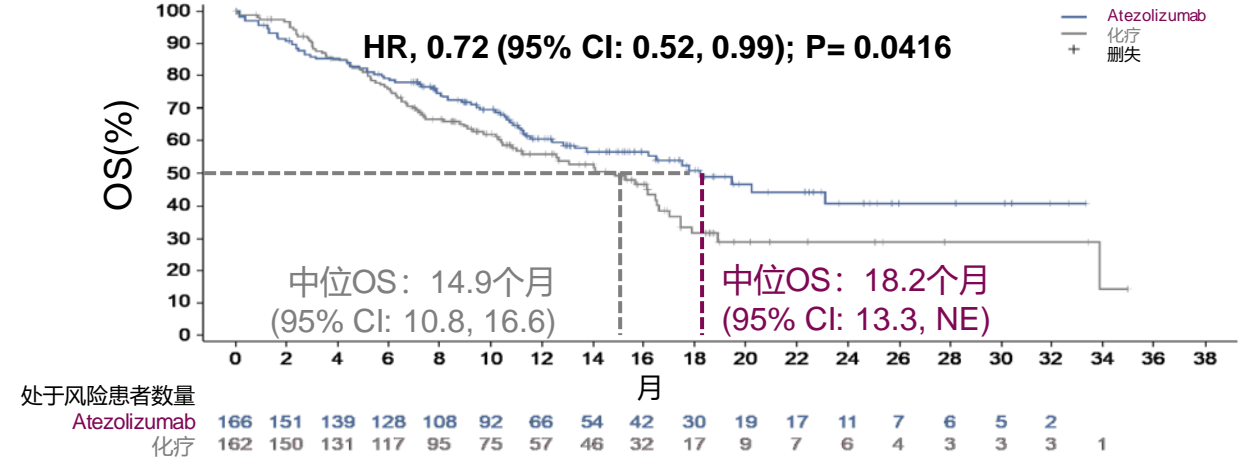
TC3或IC3人群:

Atezolizumab vs 化疗显著延长OS, **死亡风险降低41%**



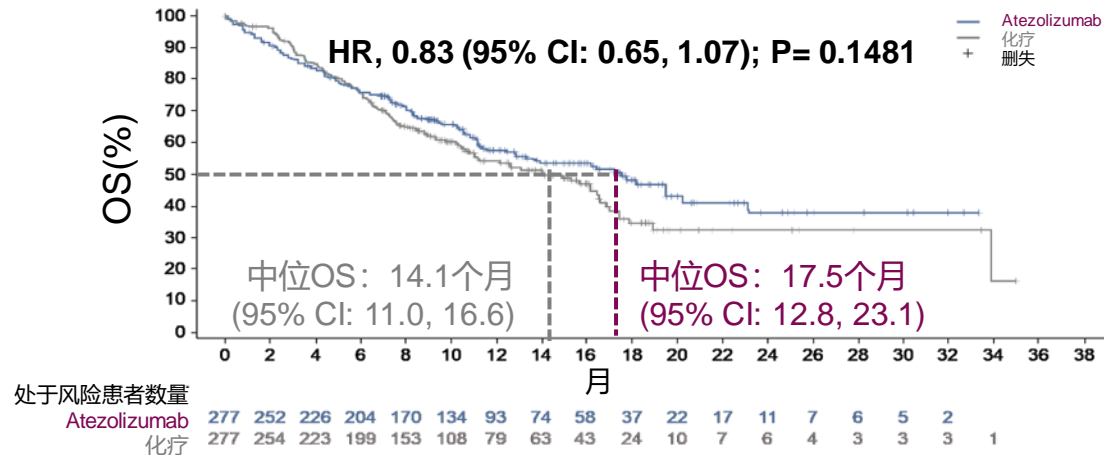
TC2/3或IC2/3人群:

Atezolizumab vs 化疗死亡风险降低28%



TC1/2/3或IC1/2/3人群:

Atezolizumab vs 化疗OS呈延长趋势, 但无统计学差异

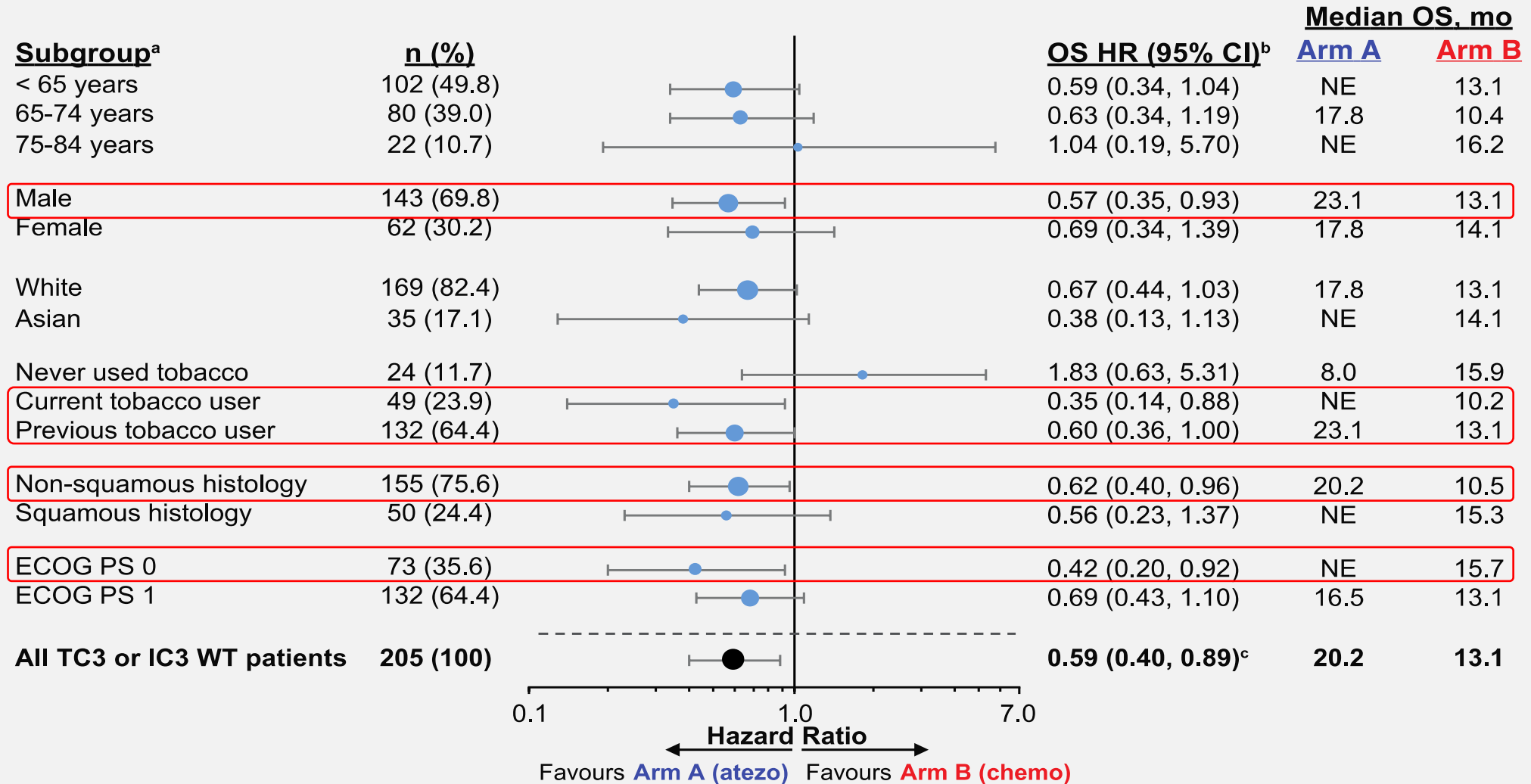


PD-L1表达定义:

- TC3或IC3: TCs中PD-L1表达 $\geq 50\%$ (TC3)或ICs中PD-L1表达占肿瘤面积的比例 $\geq 10\%$ (IC3);
- TC2/3或IC2/3: TCs中PD-L1表达 $\geq 5\%$ (TC2/3)或ICs中PD-L1表达占肿瘤面积的比例 $\geq 5\%$ (IC2/3);
- TC1/2/3或IC1/2/3: TCs中PD-L1表达 $\geq 1\%$ (TC1/2/3)或ICs中PD-L1表达占肿瘤面积的比例 $\geq 1\%$ (IC1/2/3)

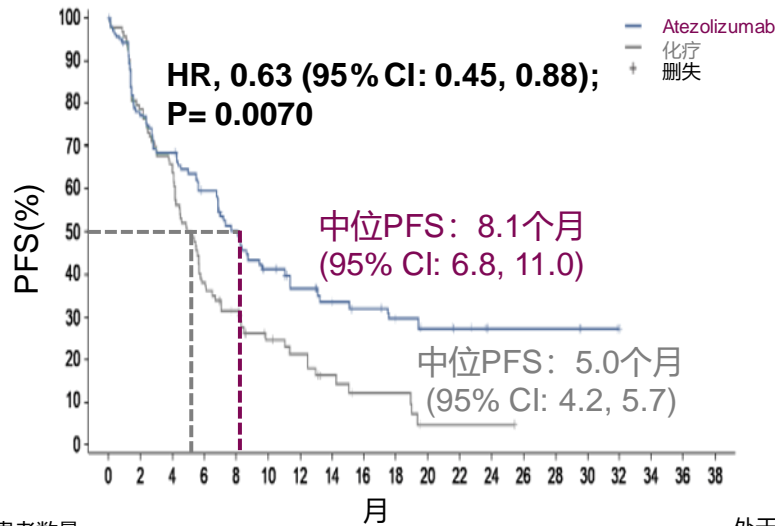
PD-L1高表达人群中，Atezolizumab在各亚组OS获益一致

在PD-L1高表达人群中，Atezolizumab在各亚组的获益总体一致
在男性、当前/既往吸烟者、非鳞NSCLC及ECOG PS 0分亚组人群中，OS获益显著



Atezolizumab单药治疗PD-L1表达阳性患者的PFS获益显著

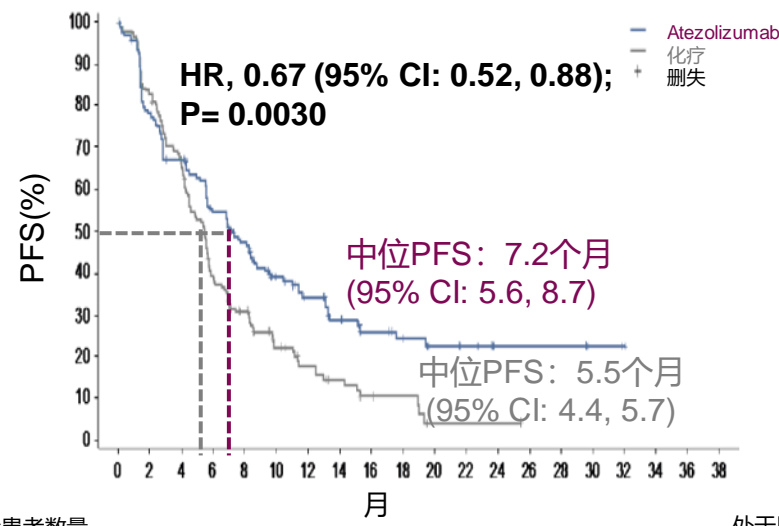
TC3或IC3人群
Atezolizumab vs 化疗
疾病进展风险降低37%



处于风险患者数量

Atezolizumab	107	82	72	60	45	31	25	21	16	13	10	8	4	4	4	2
化疗	98	74	62	36	26	16	13	8	5	5	1	1	1			

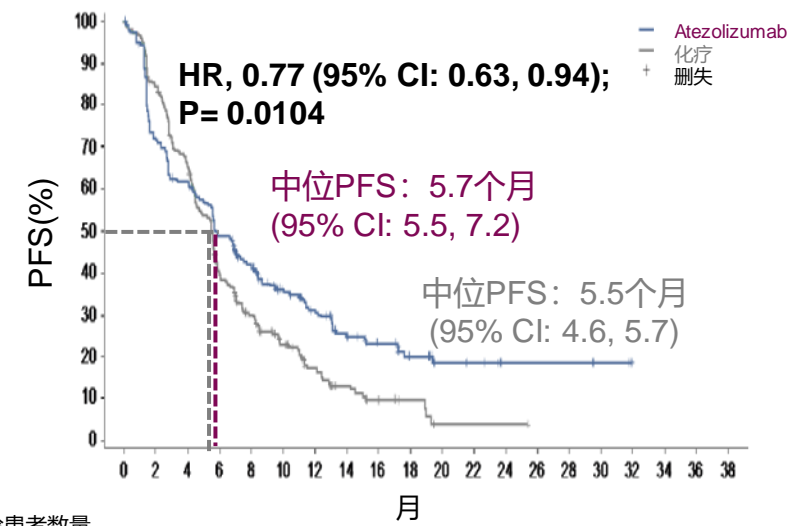
TC2/3或IC2/3人群
Atezolizumab vs 化疗
疾病进展风险降低33%



处于风险患者数量

Atezolizumab	166	128	109	86	66	43	34	25	18	13	10	8	4	4	4	2
化疗	162	127	101	57	40	23	16	11	6	5	1	1	1			

TC1/2/3或IC1/2/3人群
Atezolizumab vs 化疗
疾病进展风险降低23%

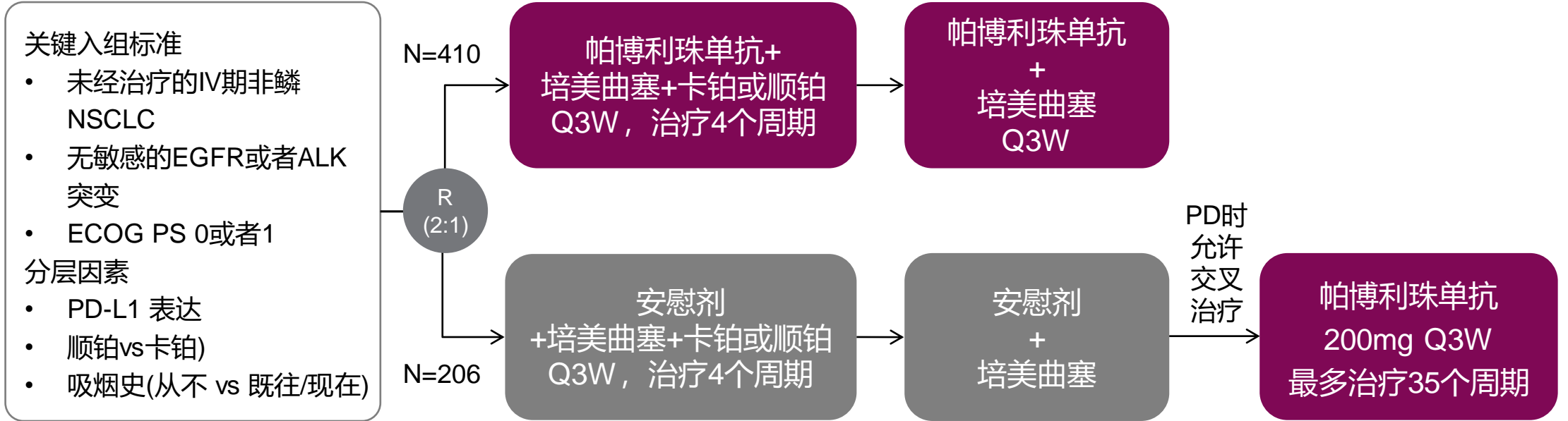


处于风险患者数量

Atezolizumab	277	198	168	129	98	61	48	34	25	17	10	8	4	4	4	2
化疗	277	220	170	100	67	41	25	15	8	5	1	1	1			

Atezolizumab 是首个在PD-L1高表达晚期NSCLC人群中一线单药优于化疗的PD-L1抗体

KEYNOTE-189: 帕博利珠单抗+化疗方案在各PD-L1亚组人群中均可观察到获益



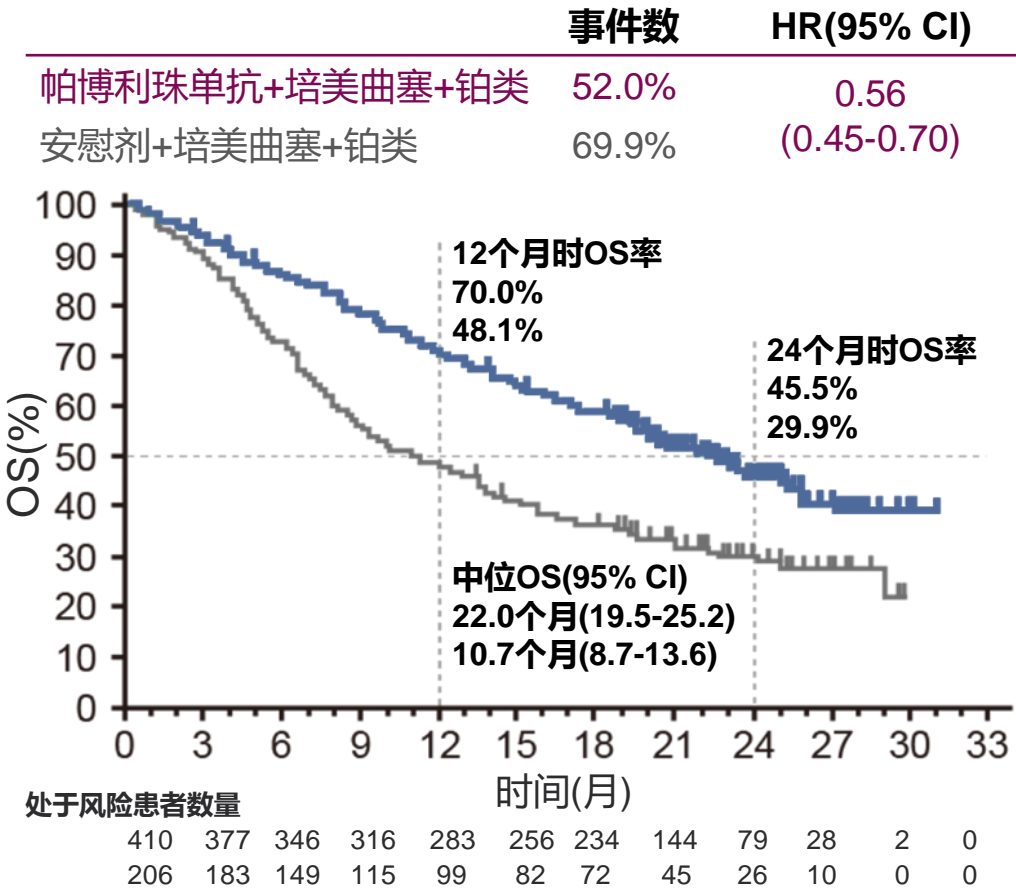
PFS2分析的原理(根据EMA)

- 旨在评估维持治疗的疗效
- 旨在评估交叉治疗对OS的影响
- 旨在评估治疗阳性或阴性结果是否影响后线治疗的疗效

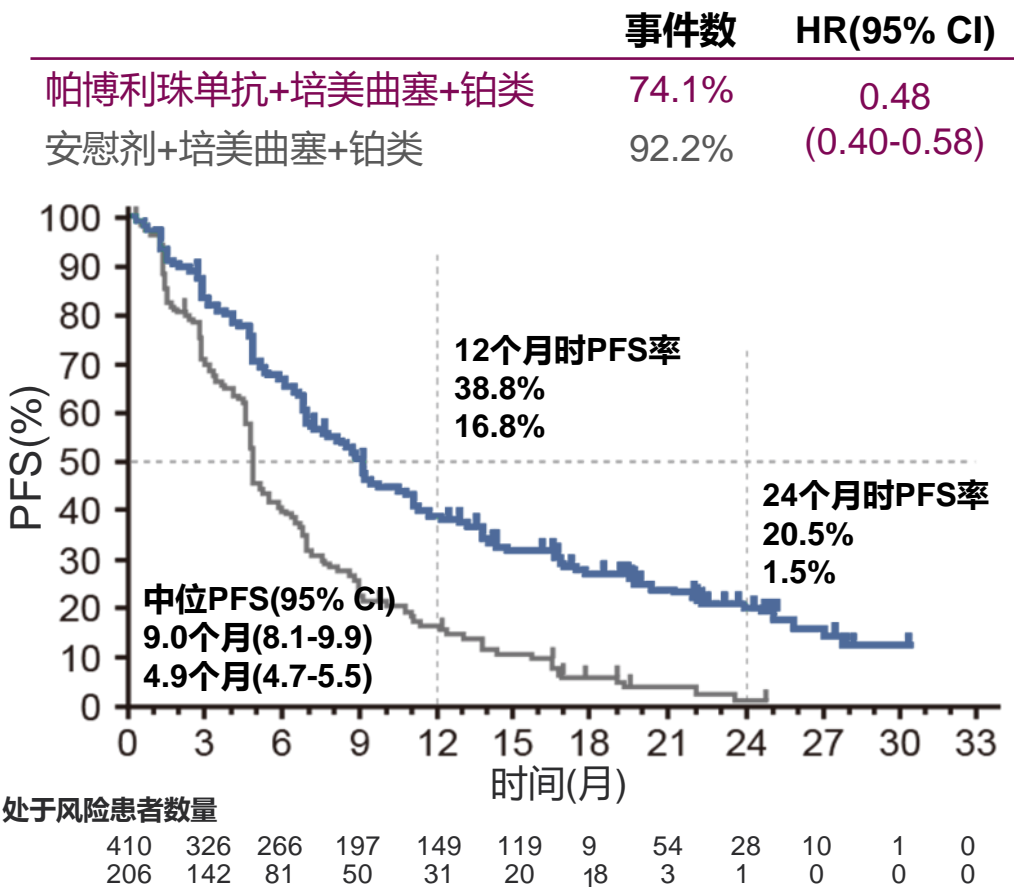


帕博利珠单抗+化疗一线治疗的PFS及OS获益显著

总体人群(ITT)中OS的KM曲线



总体人群(ITT)中PFS的KM曲线

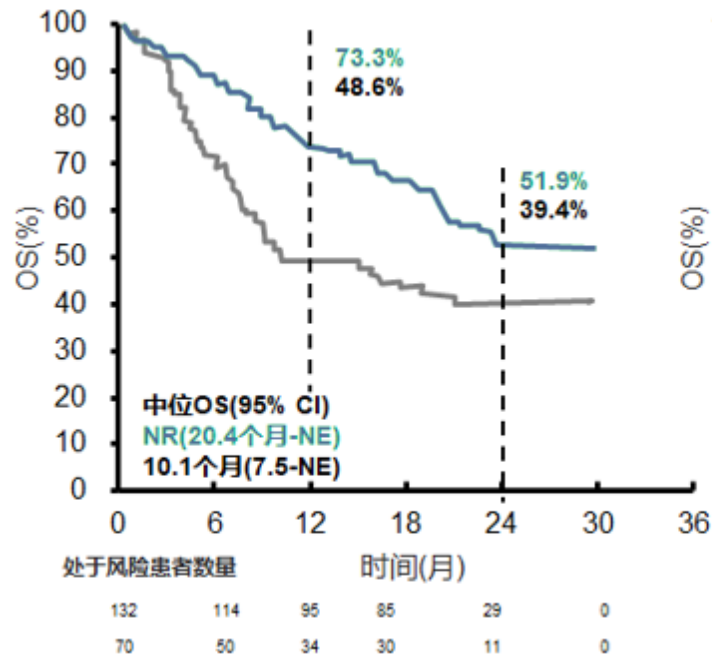


帕博利珠单抗+化疗一线治疗各PD-L1亚组的OS均获益显著 但随PD-L1表达水平下降，中位生存期越短

免疫+化疗
(非鳞癌)

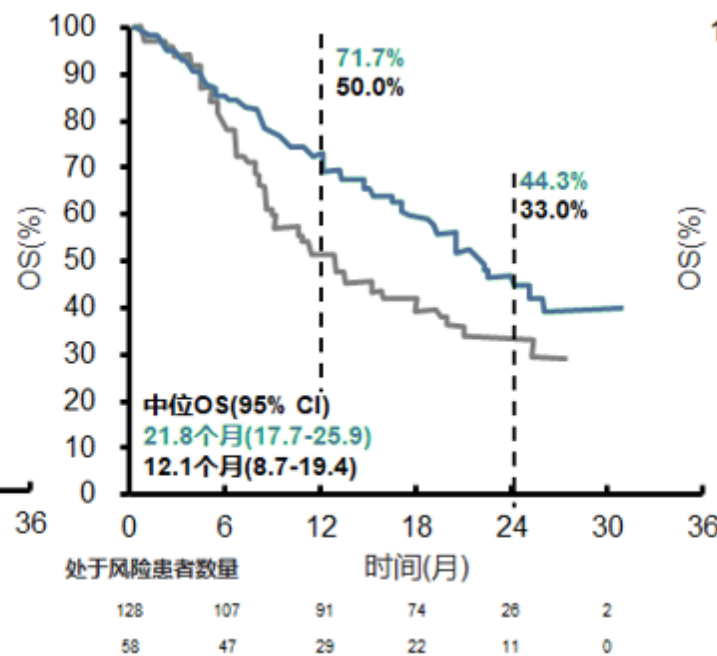
TPS \geq 50%

	事件数	HR(95% CI)
帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类	43.9%	0.59 (0.39-0.88)
安慰剂+培美曲塞+铂类	60.0%	



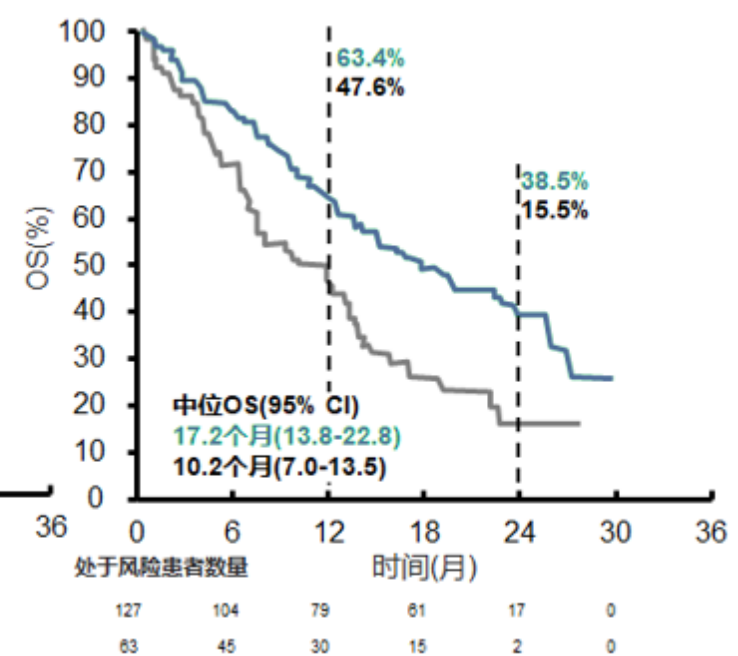
TPS 1-49%

	事件数	HR(95% CI)
帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类	52.3%	0.62 (0.42-0.92)
安慰剂+培美曲塞+铂类	69.0%	



TPS<1%

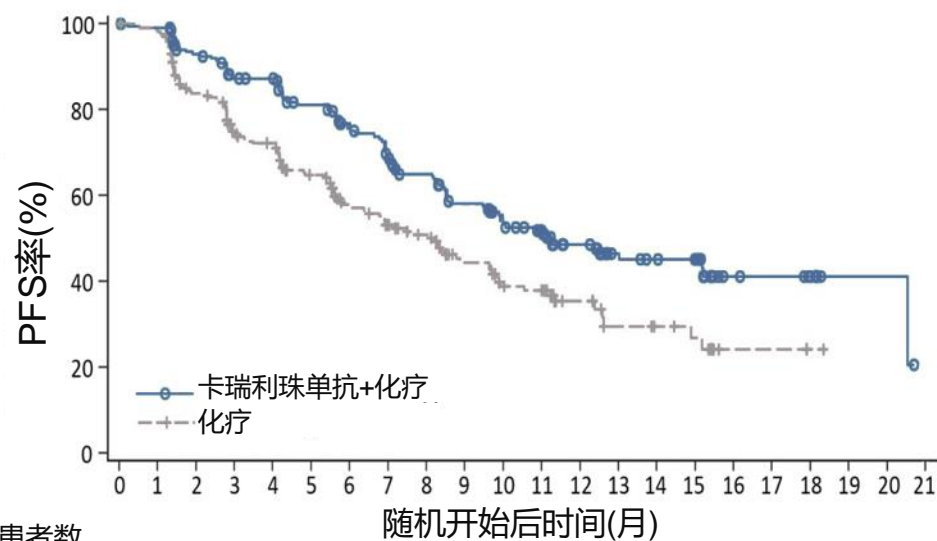
	事件数	HR(95% CI)
帕博利珠单抗+培美曲塞+铂类	59.1%	0.52 (0.36-0.74)
安慰剂+培美曲塞+铂类	81.0%	



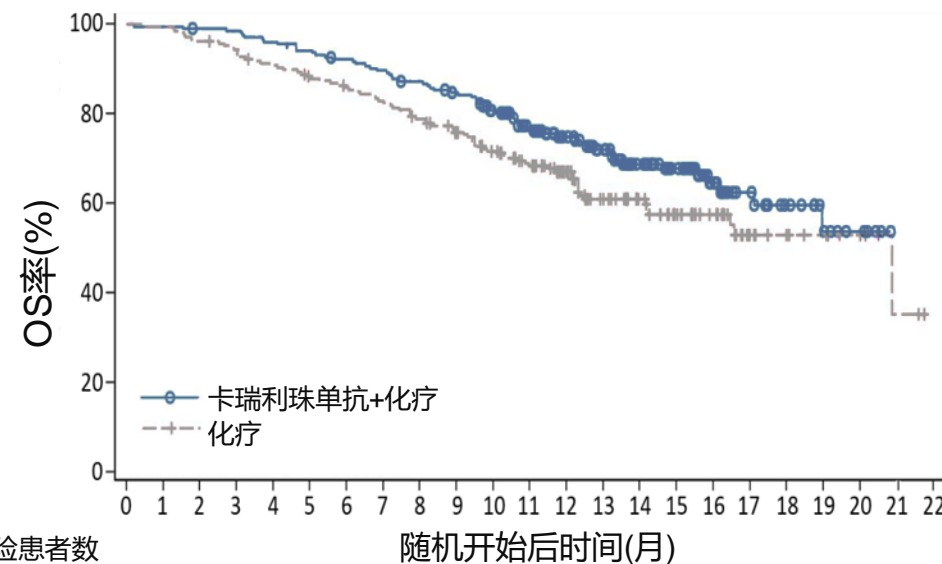
卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC PFS(BIRC评估)/OS显著优于化疗

免疫+化疗
(非鳞癌)

	卡瑞利珠单抗 +化疗	化疗
事件, n (%)	94 (45.9)	110 (53.1)
中位值(95% CI), 月	11.3 (9.5–NR)	8.3 (6.0–9.7)
HR(95% CI)	0.61 (0.46–0.80)	
Log-rank, 单侧P*	0.0002	



	卡瑞利珠单抗 +化疗	化疗
事件, n(%)	63 (30.7)	79 (38.2)
中位值(95% CI), 月	NR (17.1–NR)	20.9 (14.2–NR)
HR(95% CI)	0.72 (0.52–1.01)	
Log-rank, 单侧P*	0.0272	

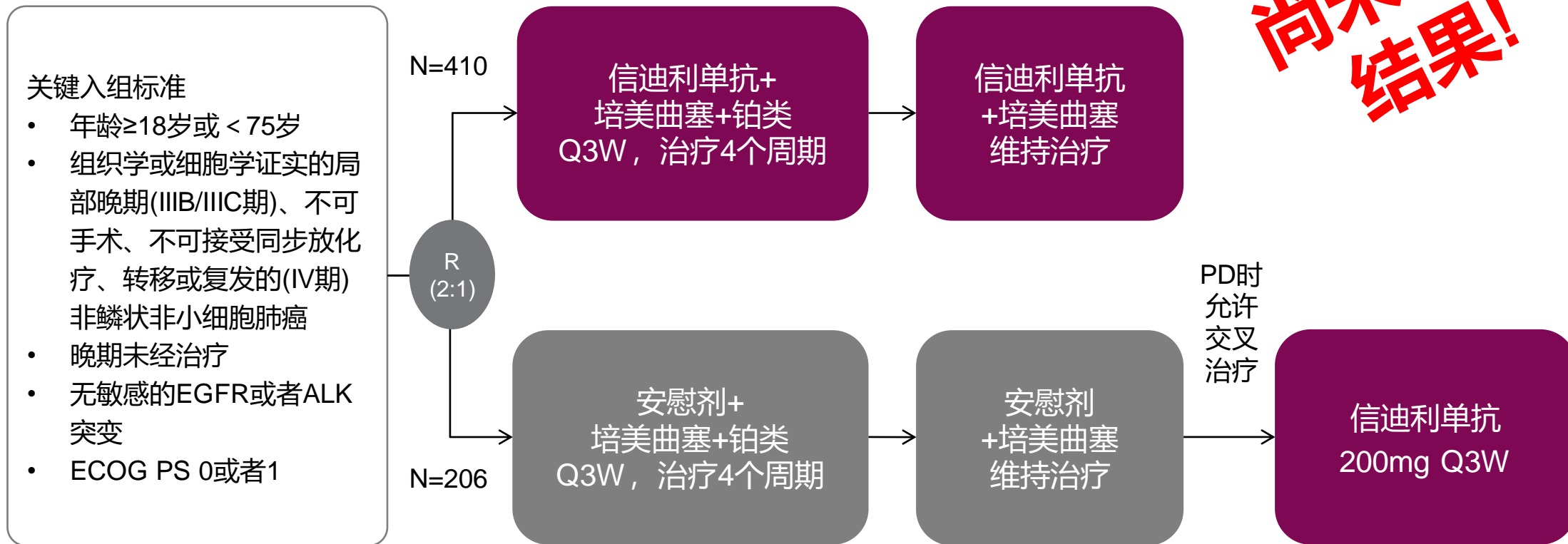


卡瑞利珠单抗联合培美曲塞/卡铂可成为晚期非鳞NSCLC患者一线治疗的新选择

ORIENT-11: 信迪利单抗联合培美曲塞和铂类用于晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗

免疫+化疗
(非鳞癌)

尚未公布
结果!



- 主要终点: PFS
- 次要终点: OS、ORR、DCR、TTR、DOR、TRAE

BGB-A317-206：替雷利珠单抗联合化疗一线治疗多队列晚期肺癌



BGB-A317-206：替雷利珠单抗联合化疗方案改善了不同组织类型晚期肺癌患者的PFS和ORR

	NSQ 替雷利珠单抗+培美曲塞 +顺铂/卡铂 (n = 16)	SQ-A 替雷利珠单抗+紫杉 醇+顺铂/卡铂 (n = 15)	SQ-B 替雷利珠单抗+吉西 他滨+顺铂/卡铂 (n = 6)	SCLC 替雷利珠单抗+依托泊 苷+顺铂/卡铂 (n = 17)
中位随访时间, 月 (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)
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)
ORR, % (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)
DCR, % (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)
至首次缓解中位时间, 周 (范围)	12.0 (5, 19)	5.9 (6, 12)	5.7 (6, 7)	6.0 (6, 13)
中位PFS, 月 (95% CI)	9.0 (4.27, NR)	7.0 (5.52, NR)	NR (4.27, NR)	6.9 (4.90, 10.09)
中位OS, 月 (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)

KEYNOTE-407: 帕博利珠单抗联合紫杉醇铂类化疗用于晚期肺鳞癌一线治疗

免疫+化疗
(鳞癌)

关键入组标准:

- 未经治疗的经病理确认的IV期 鳞状非小细胞肺癌
- ECOG PS评分 0或1分
- 可提供病理标本供PD-L1 评估
- 没有发生有症状的脑转移
- 没有需要全身性激素治疗控制的肺炎

R
1:1

帕博利珠单抗 200mg Q3W+
卡铂 AUC 6 Q3W+紫杉醇
200mg/m² Q3W 或白蛋白-紫杉醇
100mg/m² Q1W
4周期 (每3周方案)

帕博利珠单抗 200mg
Q3W
最多31个周期

安慰剂 (生理盐水) Q3W+ 卡铂
AUC 6 Q3W+紫杉醇 200mg/m²
Q3W 或白蛋白-紫杉醇
100mg/m² Q1W
4周期 (每3周方案)

安慰剂 (生理盐水)
Q3W
最多31个周期

选择性交叉入组至
帕博利珠单抗 200mg
Q3W
最多35个周期

分层因素:

- PD-L1表达水平 (TPS < 1% vs ≥1%)
- 紫杉烷的选择 (紫杉醇vs白蛋白紫杉醇)
- 地理区域 (亚裔或其他人种)

研究终点:

- **主要终点:** PFS (根据RECIST v1.1标准, 独立评审委员会评估)、OS
- **次要终点:** ORR、DoR (根据RECIST v1.1标准), 安全性

BICR: 独立评审委员会盲法评估, PD需要独立评审委员会盲法评估并且保证安全性可控
肿瘤的PD-L1表达情况通过PD-L1 IHC 22C3 诊断平台检测

对照组患者在联合治疗或单药治疗期间均可以交叉入组至免疫治疗组

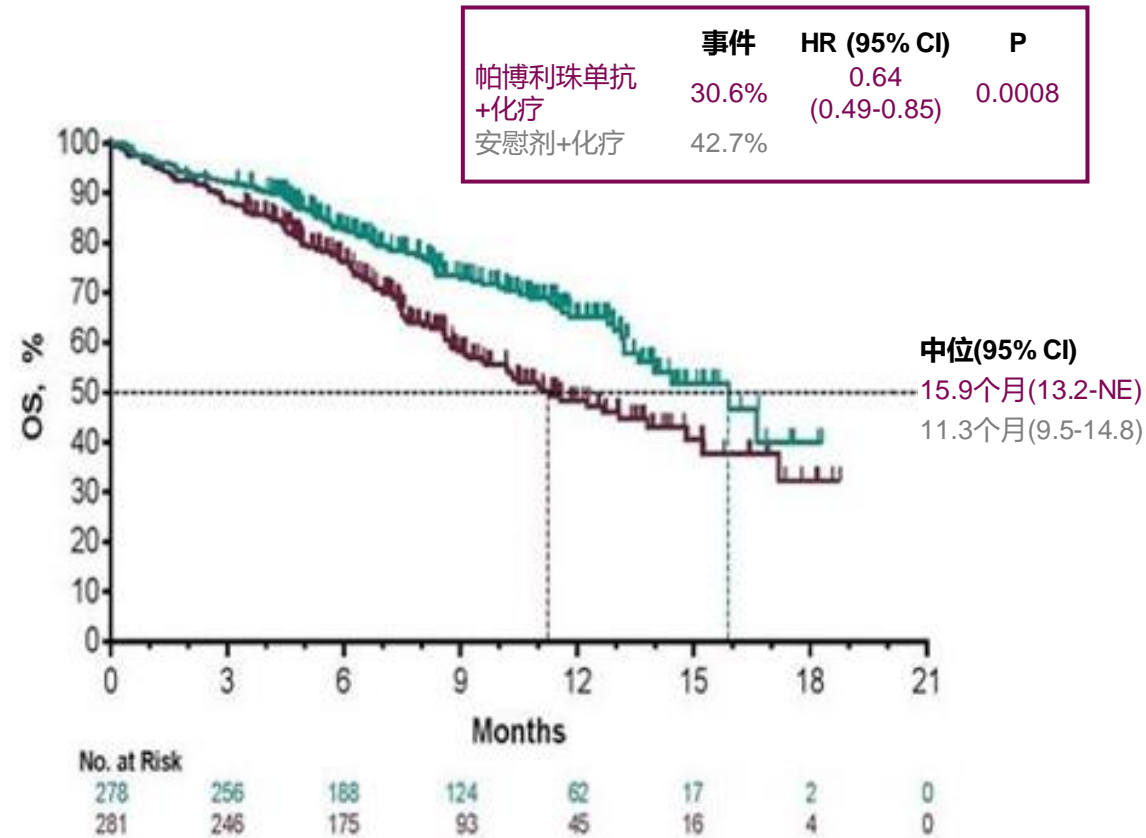
Luis Paz-Ares presented at 2018 ASCO

L. Paz-Ares et al. N Engl J Med 2018;379:2040-51.

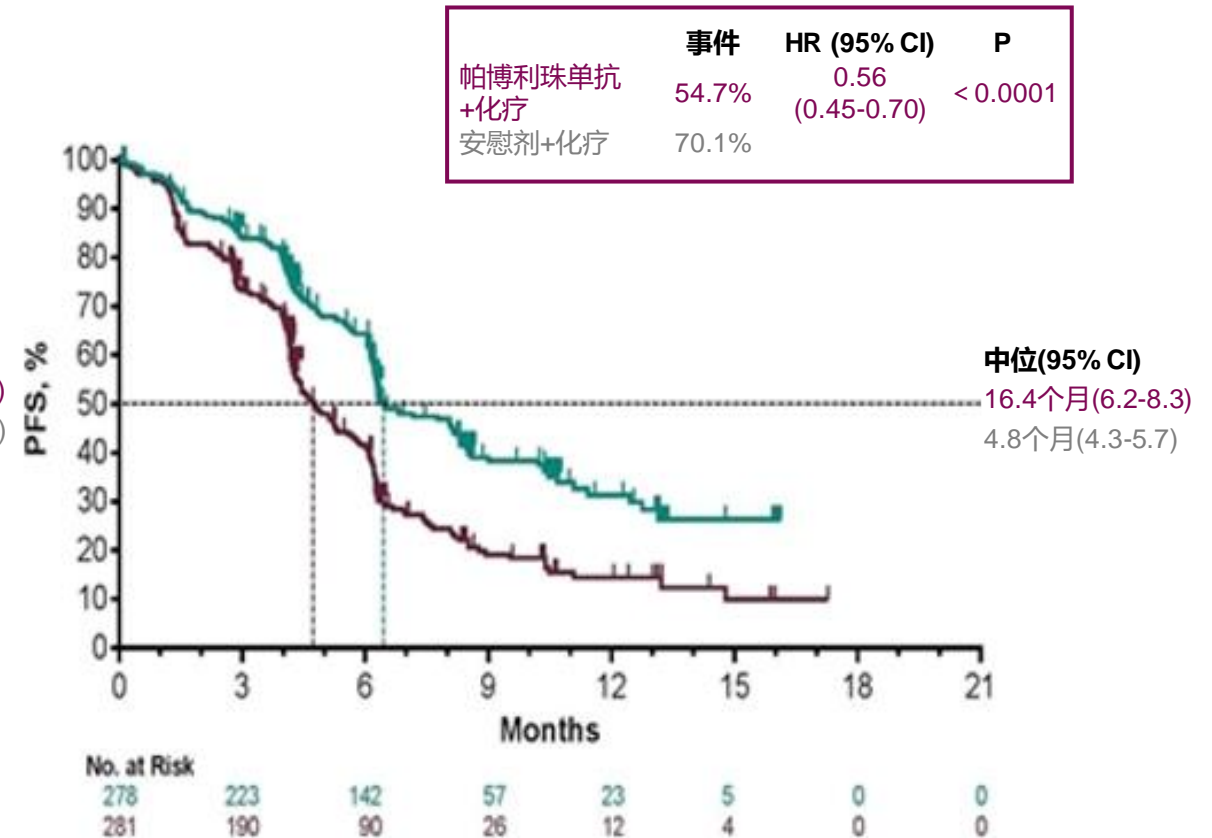
KEYNOTE-407: 帕博利珠单抗联合化疗显著改善鳞癌患者的PFS和OS

免疫+化疗
(鳞癌)

ITT人群(IA2分析)



ITT人群(IA2分析)

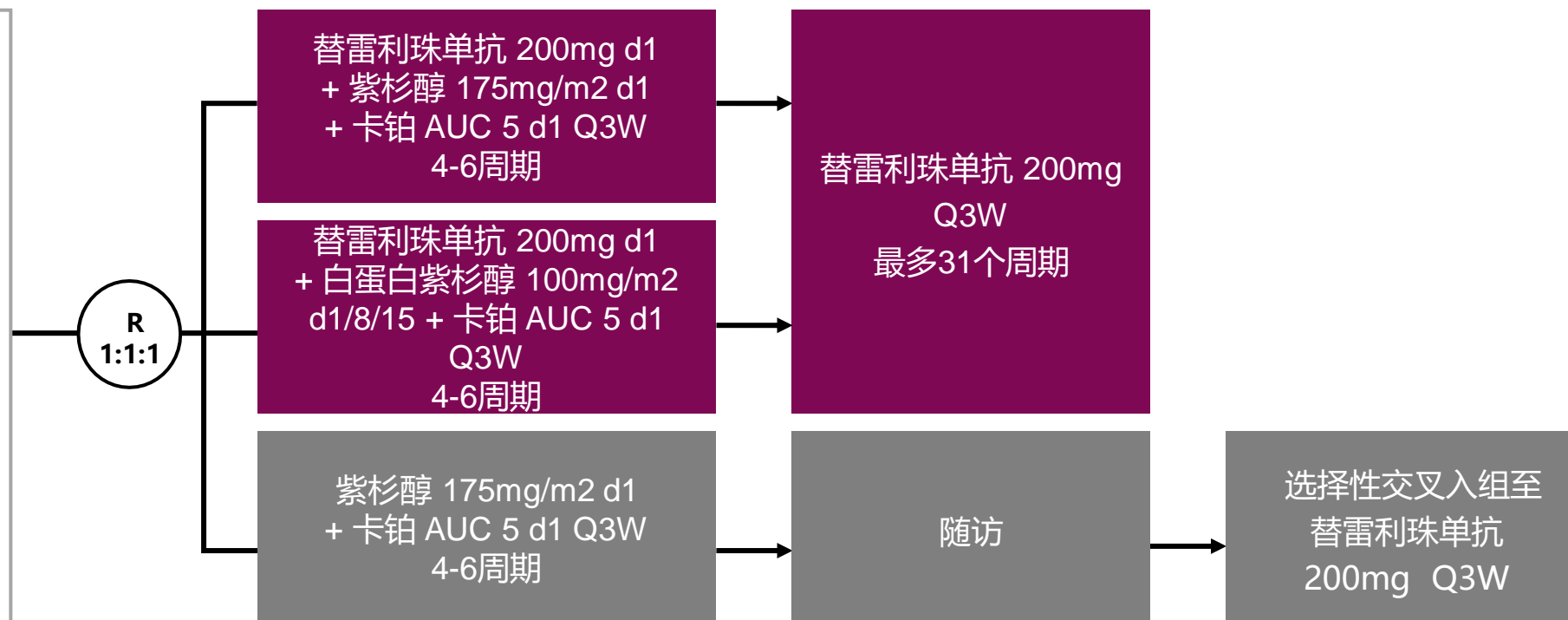


BGB-A317-307: 替雷利珠单抗联合化疗用于IIIB或IV期鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗

免疫+化疗
(鳞癌)

关键入组标准:

- IIIB或IV期 鳞状非小细胞肺癌
- 既往无化疗
(N = 360)



分层因素:

- PD-L1表达水平 (< 1% vs 1-49% vs ≥50%)
- 肿瘤分期 (IIIB vs IV期)

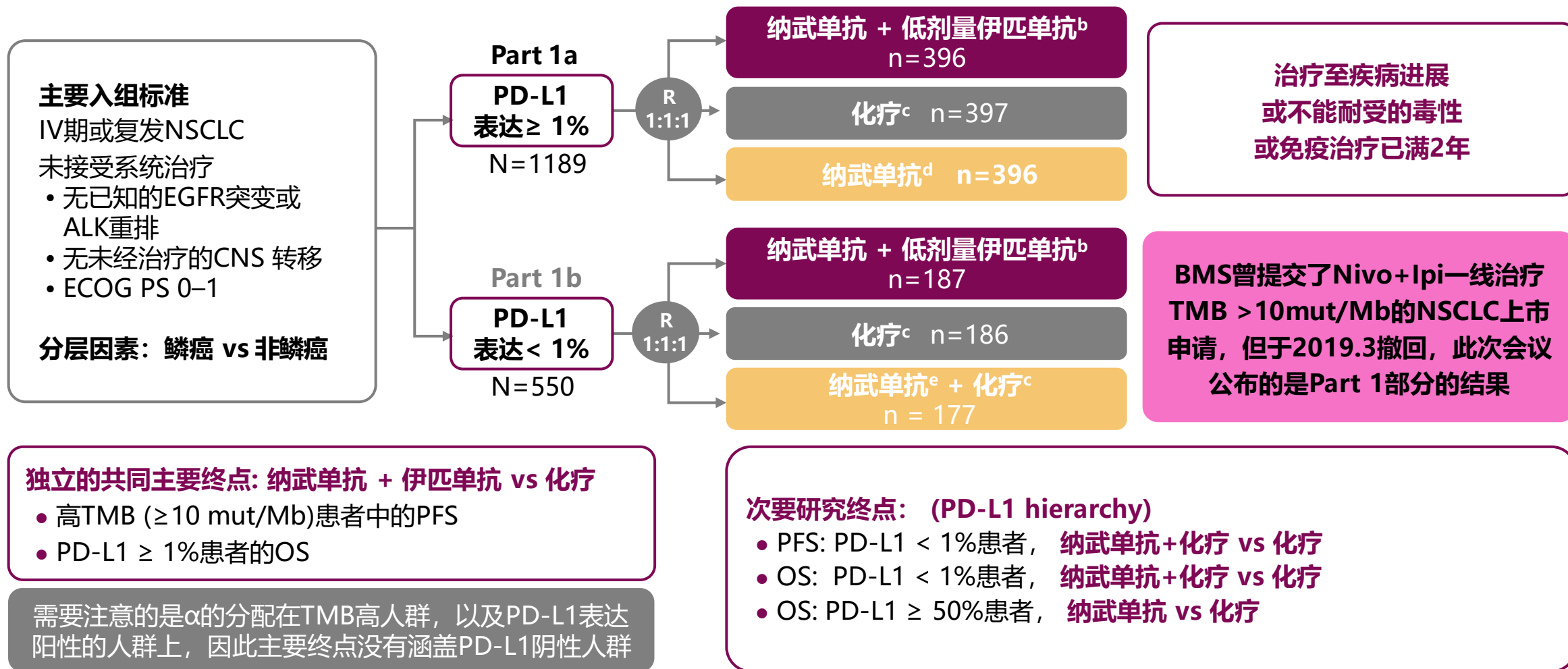
研究终点:

- **主要终点:** PFS
- **次要终点:** OS、ORR、 DoR

BGB-A317-307: 2种试验方案均显著延长PFS

	A组(n=120) 替雷利珠单抗联合 紫杉醇+卡铂	B组(n=119) 替雷利珠单抗联合 白蛋白紫杉醇+卡铂	C组(n=121) 紫杉醇+卡铂
中位PFS, 月(95% CI)	7.6 (6.0-9.8)	7.6 (5.8-11.0)	5.5 (4.2-5.7)
PFS HR (95% CI)	0.52 (0.4-0.7) P= 0.0001	0.48 (0.3-0.7) P <0.0001	NA
ORR, % (95% CI)	72.5 (63.6, 80.3)	74.8 (66.0, 82.3)	49.6 (40.4, 58.8)
中位DoR, 月(95% CI)	8.2 (5.0, NE)	8.6 (6.3, NE)	4.2 (2.8, 4.9)

CheckMate 227 Part 1: 研究设计^a



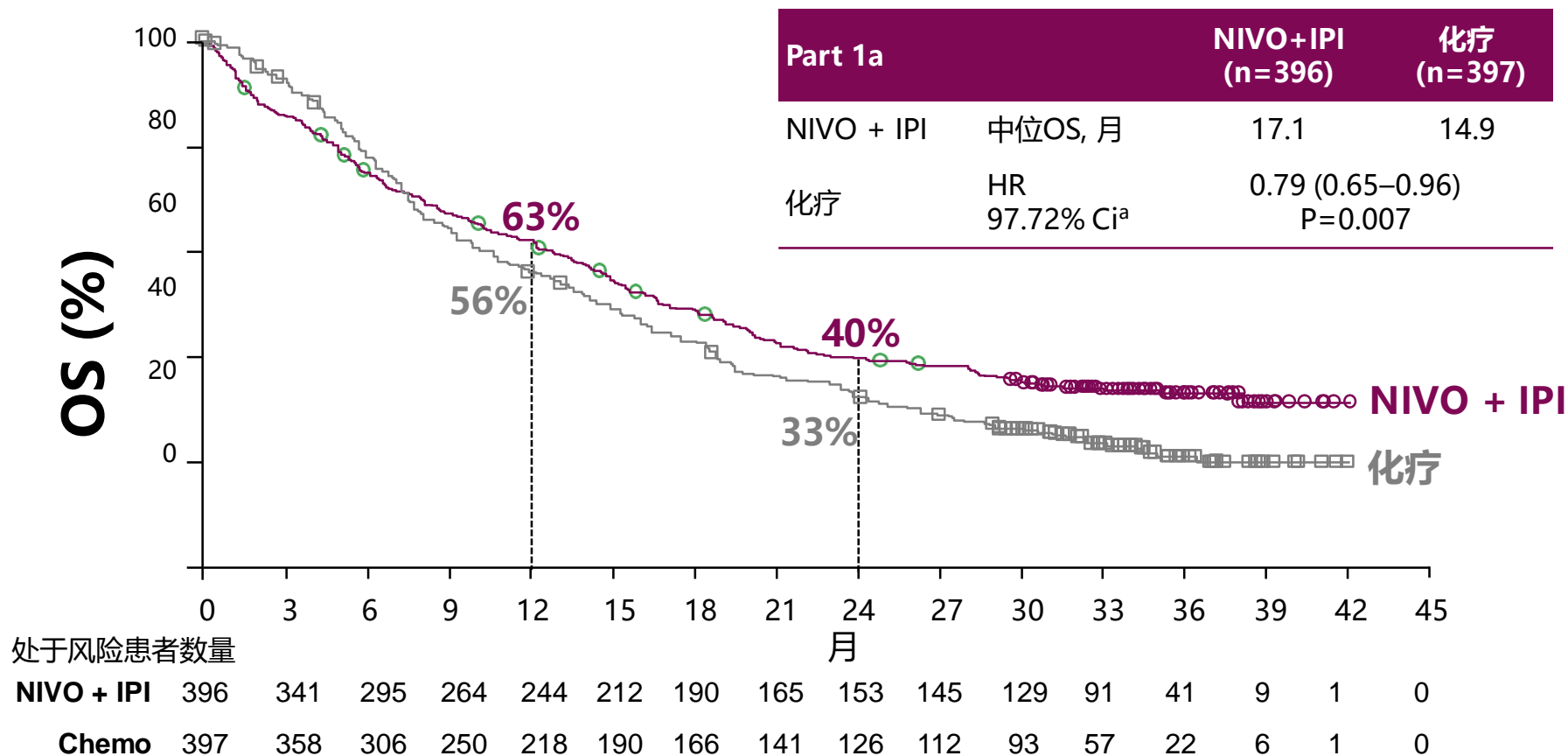
数据库锁定: 2019年7月2日; 主要终点至少随访29.3个月

^aNCT02477826; ^bNIVO (3 mg/kg Q2W) + IPI (1 mg/kg Q6W); ^c非鳞癌: 培美曲塞+顺铂或卡铂, Q3W, ≤ 4 周期, 化疗组可选择继续以培美曲塞维持, 纳武单抗联合化疗组可选择继续纳武单抗联合培美曲塞维持; 鳞癌: 吉西他滨+顺铂或卡铂, Q3W, ≤ 4 周期; ^dNIVO (240 mg Q2W); ^eNIVO (360 mg Q3W); ^f 2018年1月24日数据锁定进行TMB 主要终点分析; α值设置为0.025; ^g总的α值为0.025 (最终分析为0.023)

Solange Peters, et al. 2019 ESMO Abstract LBA4_PR.

CheckMate-227主要研究终点: PD-L1 \geq 1%患者, Nivo+IPI vs 化疗显著延长患者OS

- PD-L1 \geq 1%的患者中, Nivo+IPI联合治疗较化疗显著改善患者的OS (17.1 vs 14.9, HR=0.79, P=0.007)

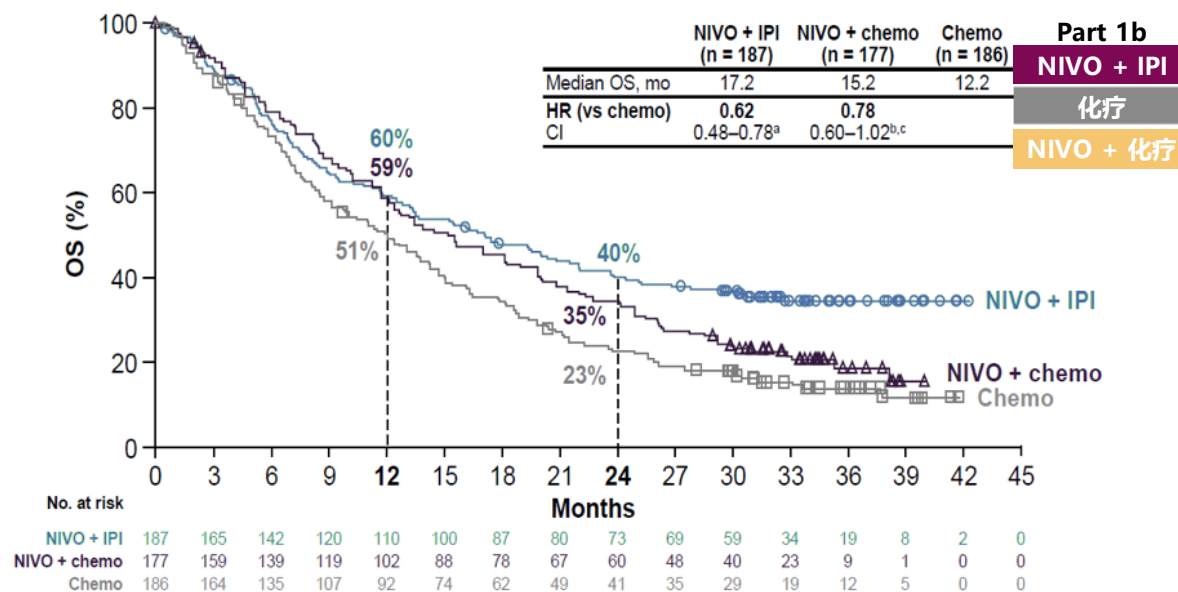


主要终点至少随访: 29.3 个月.

双免疫联合组剂量: NIVO(3mg/kg Q2W)+IPI(1mg/kg Q6W); 接受后续系统治疗的患者比例: 双免疫联合组35%, 化疗组 54%; 后续接受免疫治疗患者比例分别为 6%, 43%
^a95% CI, 0.67–0.94.

CheckMate-227 探索性分析： Nivo+IPI相较于化疗能够显著延长NSCLC患者的OS

PD-L1 < 1%患者
NIVO+IPI、NIVO+化疗 vs 化疗的OS

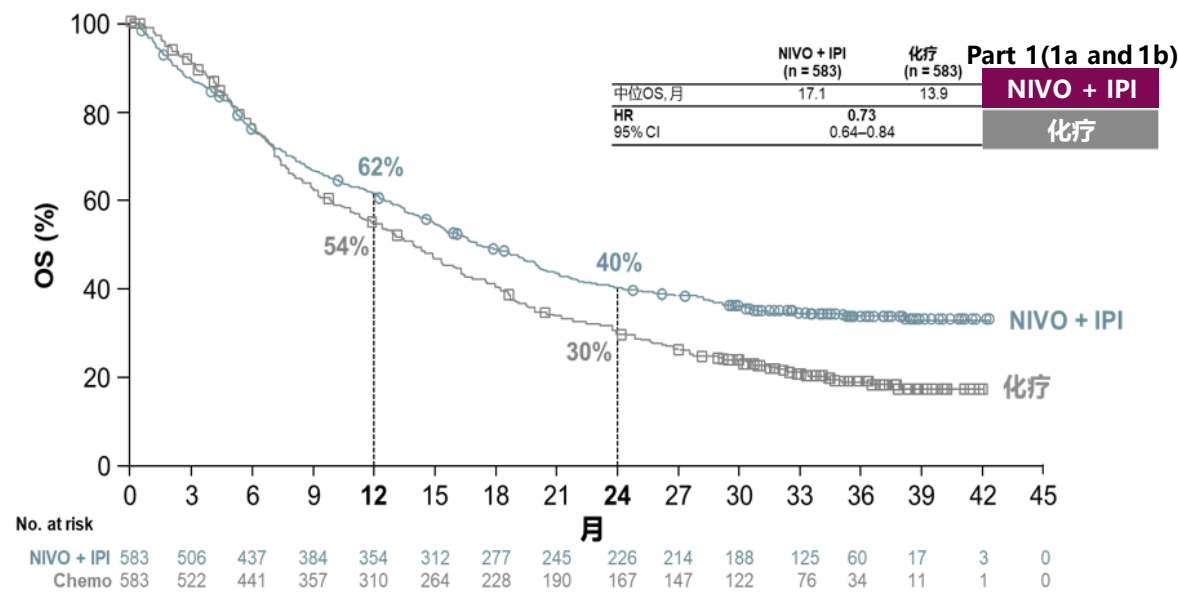


PD-L1 < 1%的患者

- NIVO+IPI 较化疗显著延长患者的OS(HR=0.62)

剂量：NIVO (3 mg/kg Q2W) + IPI (1 mg/kg Q6W), and NIVO (360 mg Q3W) 联合化疗. 后续接受系统治疗患者比例：NIVO + IPI组44%，NIVO + 化疗组 41%，化疗组53%；后续接受免疫治疗的患者比例分别为4%，4%，36%。95% CI；^b97.72% CI；^cP = 0.0352.

所有随机患者(无论PD-L1表达)
NIVO+IPI vs 化疗的OS



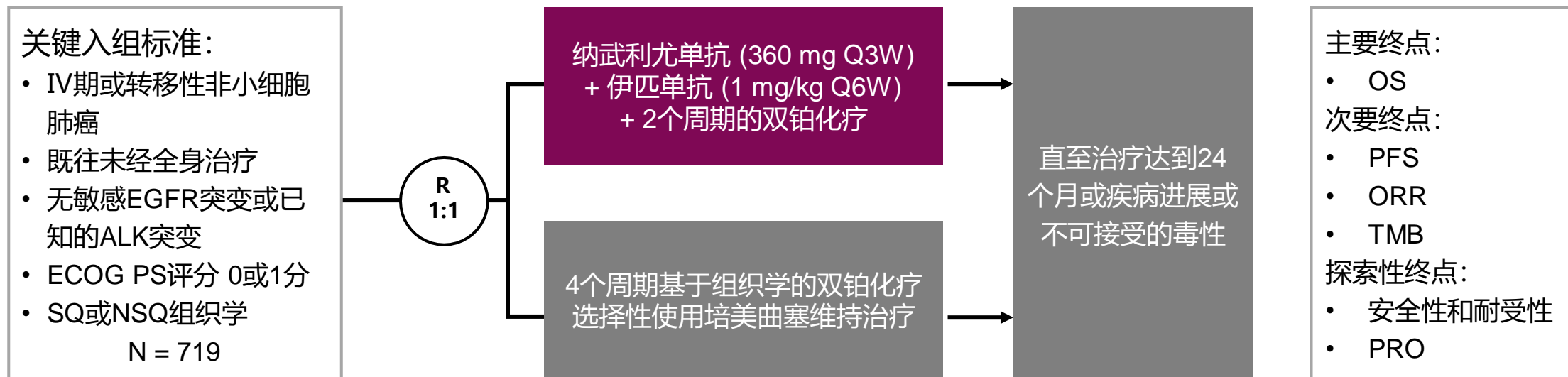
所有人群：

- NIVO+IPI 方案的2年生存率在PD-L1 ≥ 1%与 < 1%的人群中均为40%

接受后续系统治疗的患者比例：NIVO + IPI组38%，化疗组54%；接受后续免疫治疗的患者分别为5%、41%

CheckMate-9LA：双免疫联合双铂化疗用于转移性NSCLC的一线治疗

双免疫治疗



基于组织学的化疗方案：

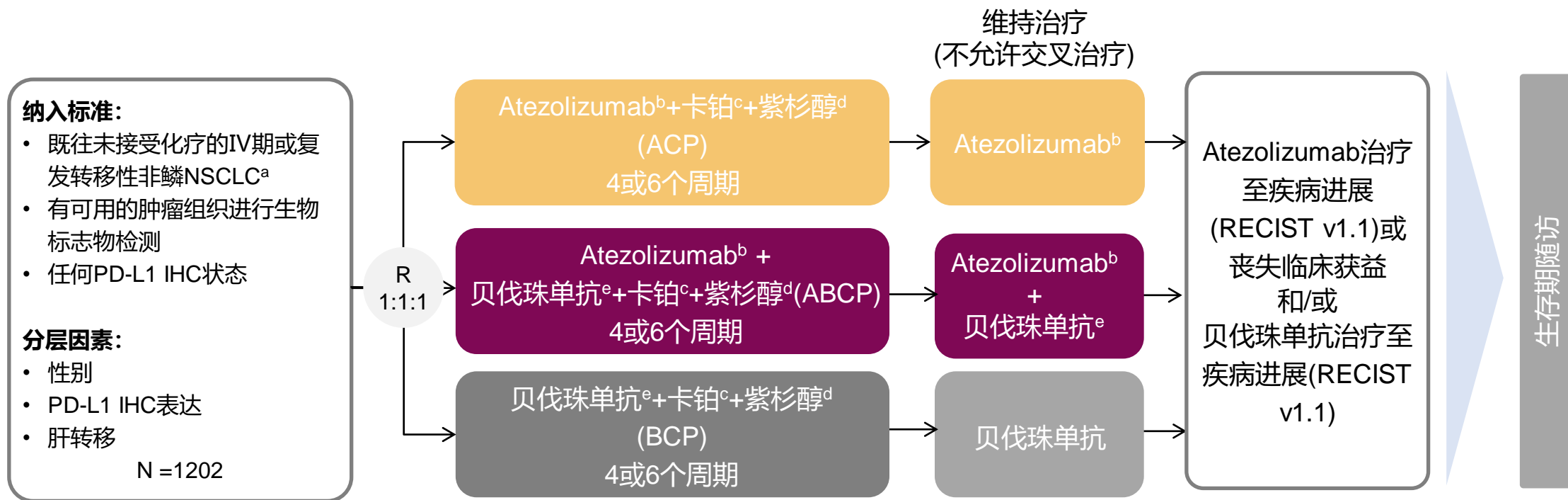
- SQ：卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 200mg/m²
- NSQ：卡铂 AUC 5或6 + 培美曲塞 500 mg/m² 或 顺铂 75 mg/m² + 培美曲塞 500 mg/m²

- 两组患者基线特征均衡，中期分析(至少随访8.1个月)显示，相比单纯化疗，O+Y+2周期化疗组能够显著延长患者的OS(HR=0.69, 96.71%CI: 0.55 ~ 0.87, P=0.0006)，降低31%的死亡风险。同时也可以观察到PFS和ORR的明显获益
- 继续延长随访时间(至少12.7个月)显示：与单用化疗相比，联合治疗组能够为患者带来更长的OS，中位OS分别为15.6 vs 10.9个月(HR=0.66, 95%CI: 0.55 ~ 0.80)。1年的OS率分别为63%和47%
- 安全性方面，3~4级治疗相关不良事件的发生率两组相似，O+Y+2周期化疗联合治疗组为47%，化疗组为38%

IMpower150: 首个证实ABCP方案在肝转移/EGFR突变亚组中有显著PFS和OS获益的III期研究

免疫+化疗+
抗血管生成药物

- IMpower150(NCT02366143)是一项随机、开放标签、国际性、III期研究,旨在评估atezolizumab+卡铂+紫杉醇(ACP)或atezolizumab+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇(ABCP) vs 贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇(BCP)用于未接受过化疗的转移性非鳞NSCLC患者的疗效和安全性
- 意向治疗(ITT)人群纳入1202例患者;基线时伴肝转移是一种不良预后因子,因此,作为分层因素进行亚组分析



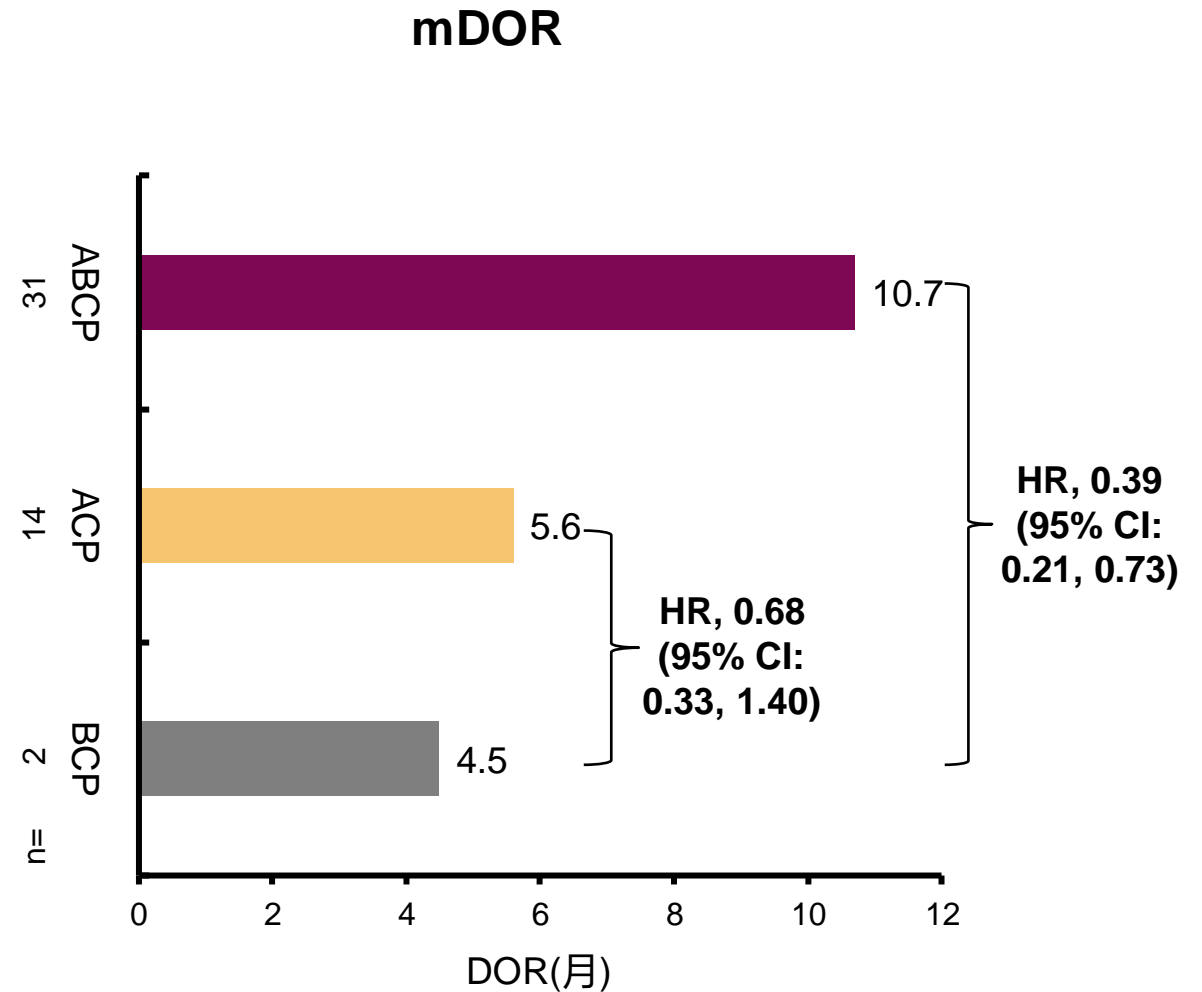
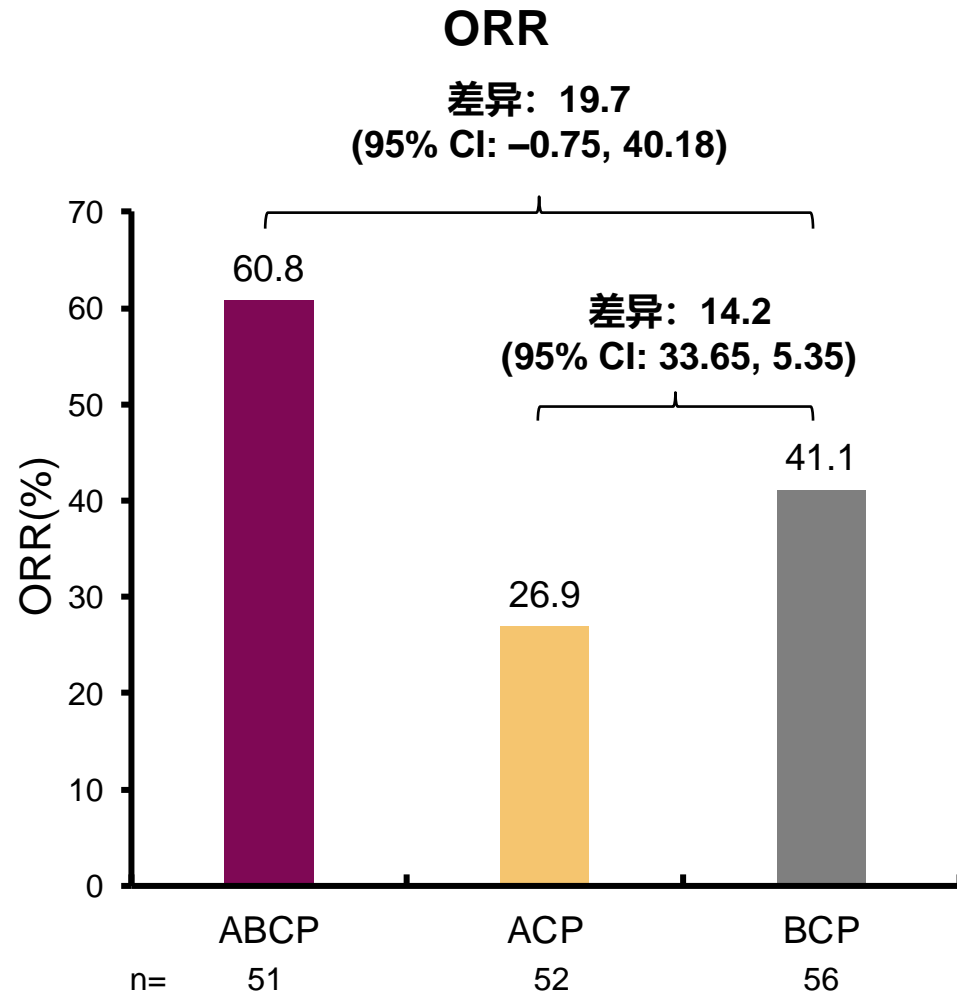
IHC: 免疫组化; IV: 静脉注射; PD: 疾病进展; q3w: 每3周1次; R: 随机; RECIST: 实体瘤疗效评估标准

a.敏感性EGFR突变或ALK重排的患者必须接受一种或多种获批的靶向治疗后发生疾病进展或不耐受; 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

BCP联合Atezolizumab 可显著改善伴肝转移患者的ORR和DOR

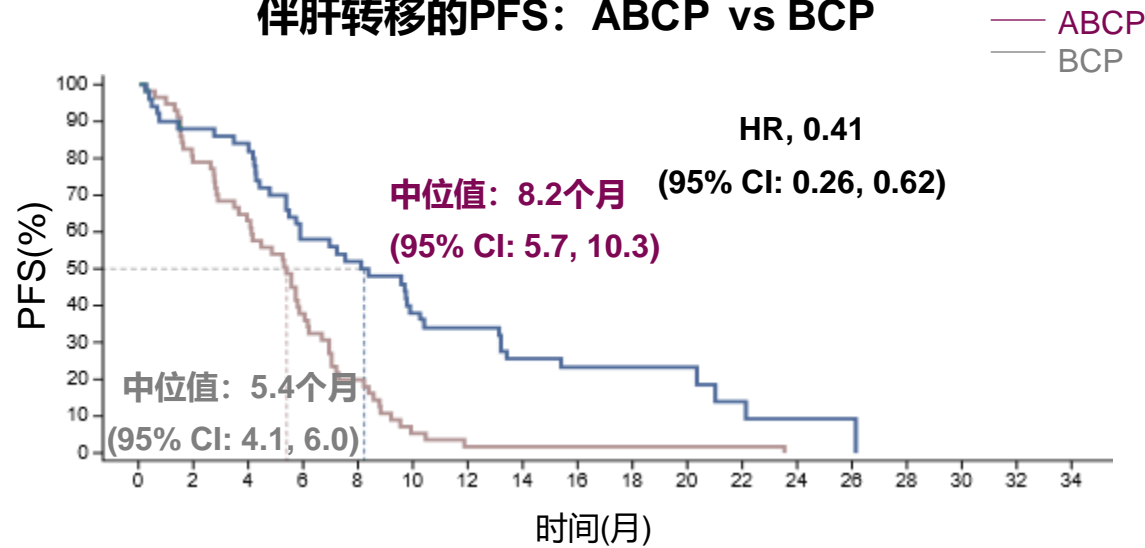
免疫+化疗+
抗血管生成药物

- 与BCP方案相比，ABCP方案治疗伴肝转移的患者均显示更高的ORR和更持久的DOR

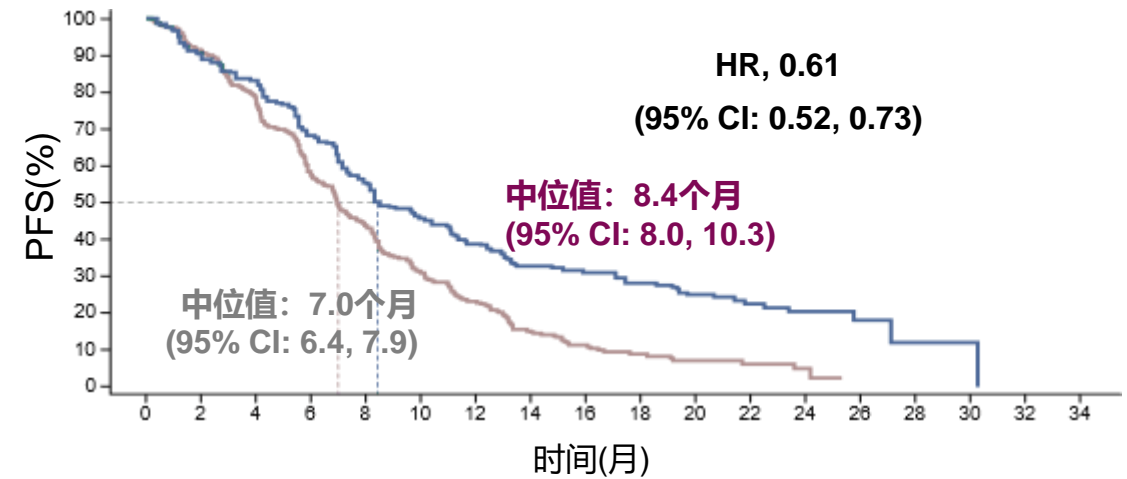


BCP联合Atezolizumab可显著改善伴肝转移患者的PFS/OS

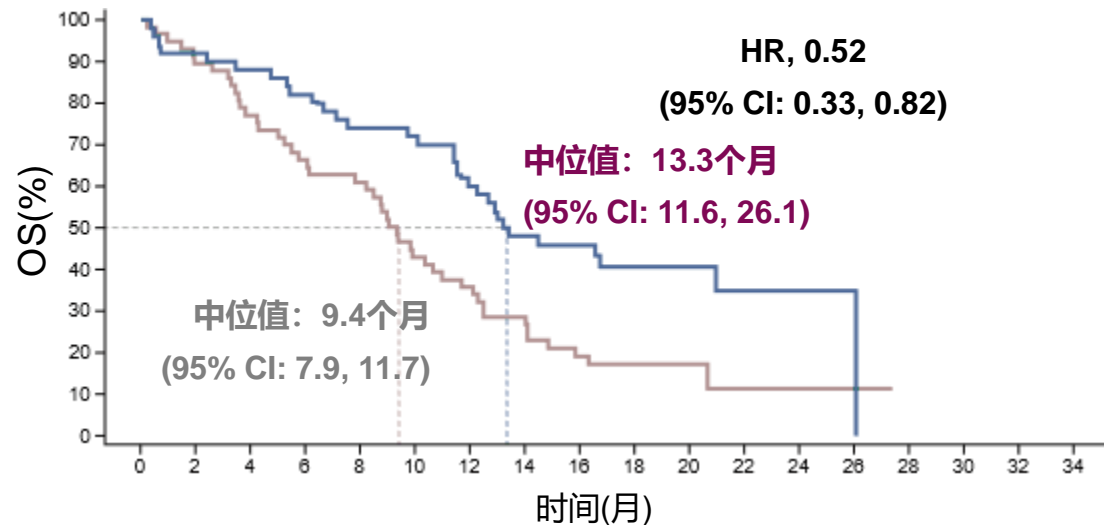
伴肝转移的PFS: ABCP vs BCP



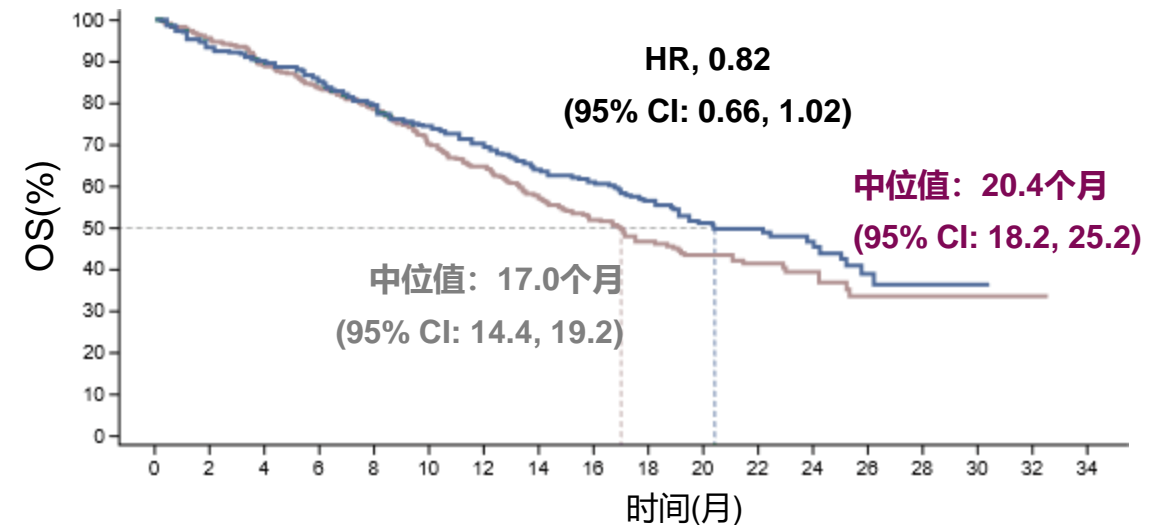
未伴肝转移的PFS: ABCP vs BCP



伴肝转移的OS: ABCP vs BCP



未伴肝转移的OS: ABCP vs BCP

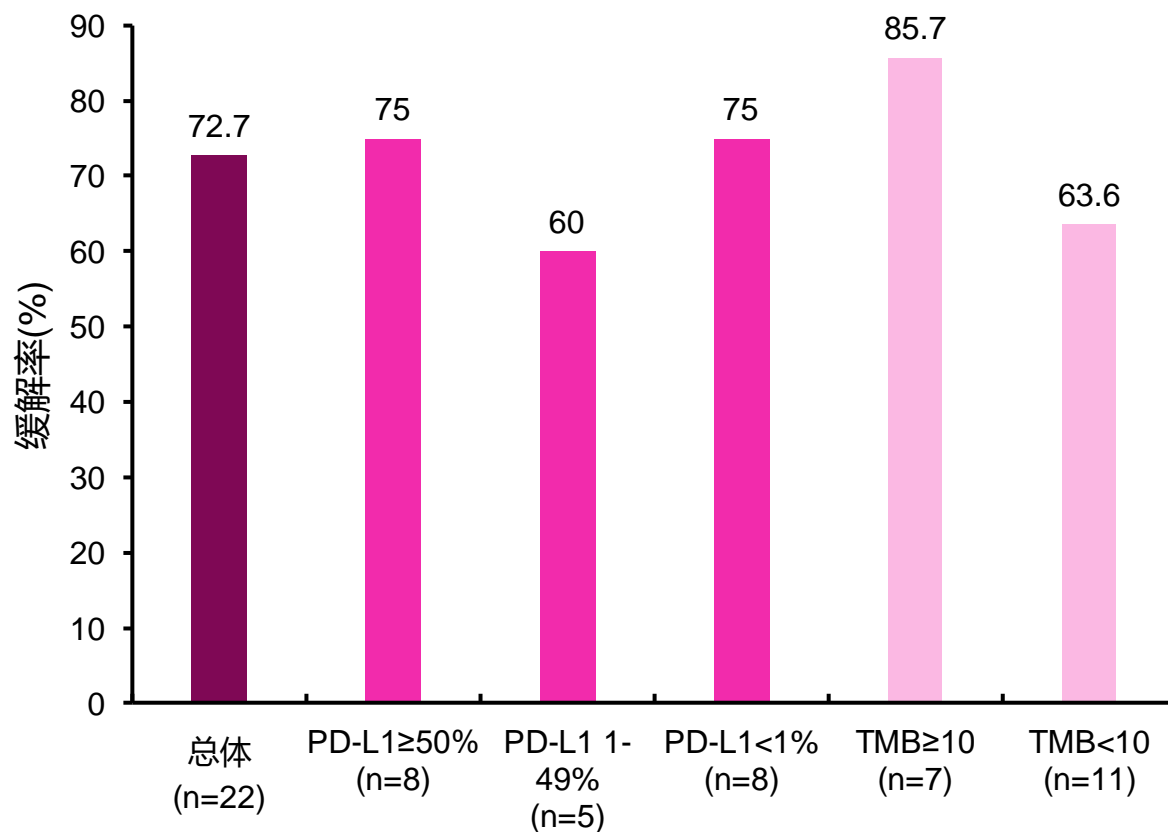


I期研究：信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗晚期NSCLC 初步显示一定抗肿瘤活性，仍需开展大型III期对照研究证实

免疫+抗血管
生成药物

- N=27?
- 总体人群的ORR为72.7%，DCR为100%
- PFS数据还不成熟，6个月的PFS率为93.8%

总体人群及生物标志物可评估人群的ORR



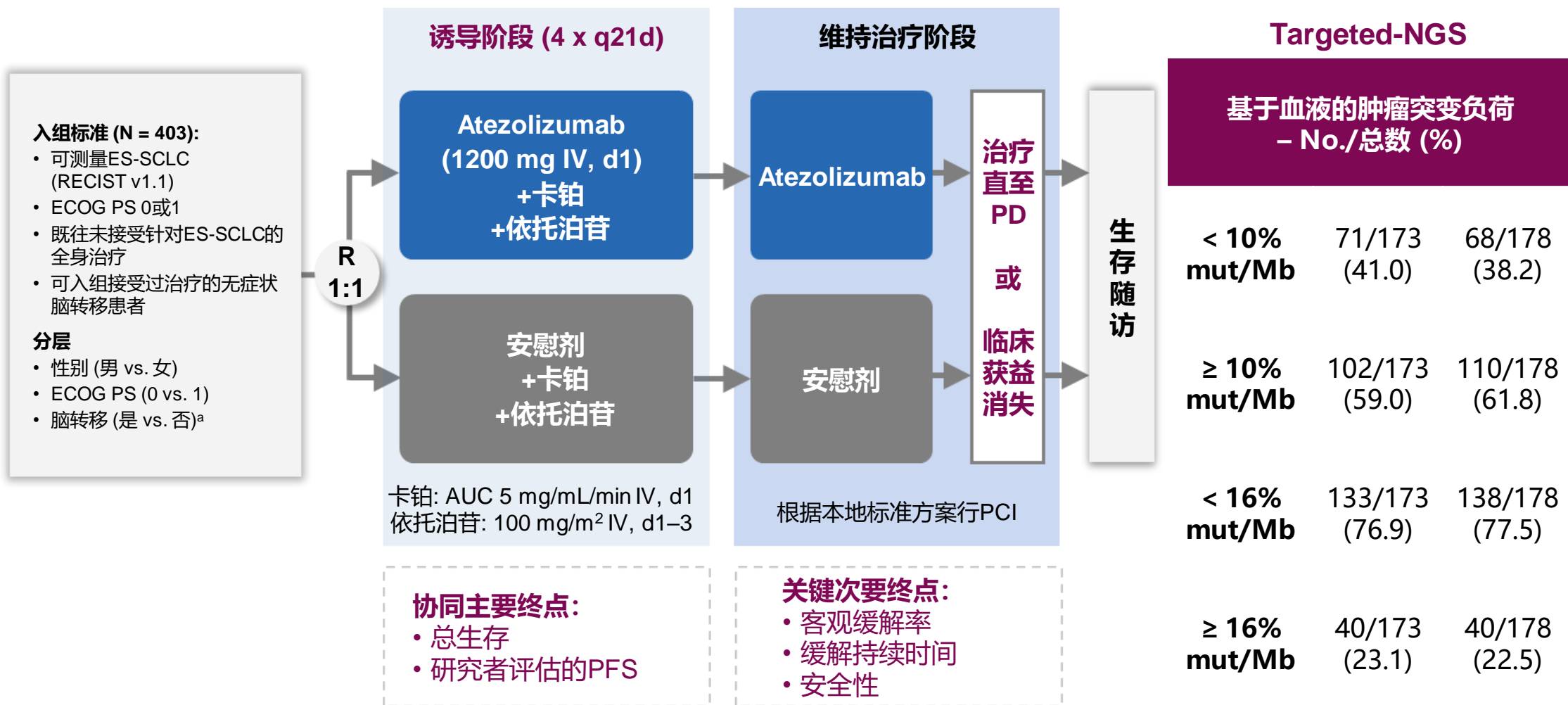
- ≥3级TRAE发生率为27.3%，且大部分TRAE为安罗替尼相关，包括高血压、蛋白尿等

信迪利单抗+安罗替尼			
中位治疗持续时间, m(范围)	6.4(3.5-9.5)		
全因AEs, n(%)	22	100%	
≥3级全因AEs	8	36.4%	
治疗相关的AEs, n(%)	22	100%	
≥3级治疗相关的AEs	6	27.3%	
导致剂量调整或中断的AEs, n(%)	7	31.8%	
导致停药的AEs, n(%)	1	4.5%	
导致死亡的AEs, n(%)	1	4.5%	
不良事件	3级, n(%)	4级, n(%)	5级, n(%)
手足综合征	1(4.5)	0	0
高血压	1(4.5)	0	0
皮疹	1(4.5)	0	0
免疫相关肺炎	0	0	1(4.5)
蛋白尿	1(4.5)	0	0
心包积液	1(4.5)	0	0



SCLC盘点

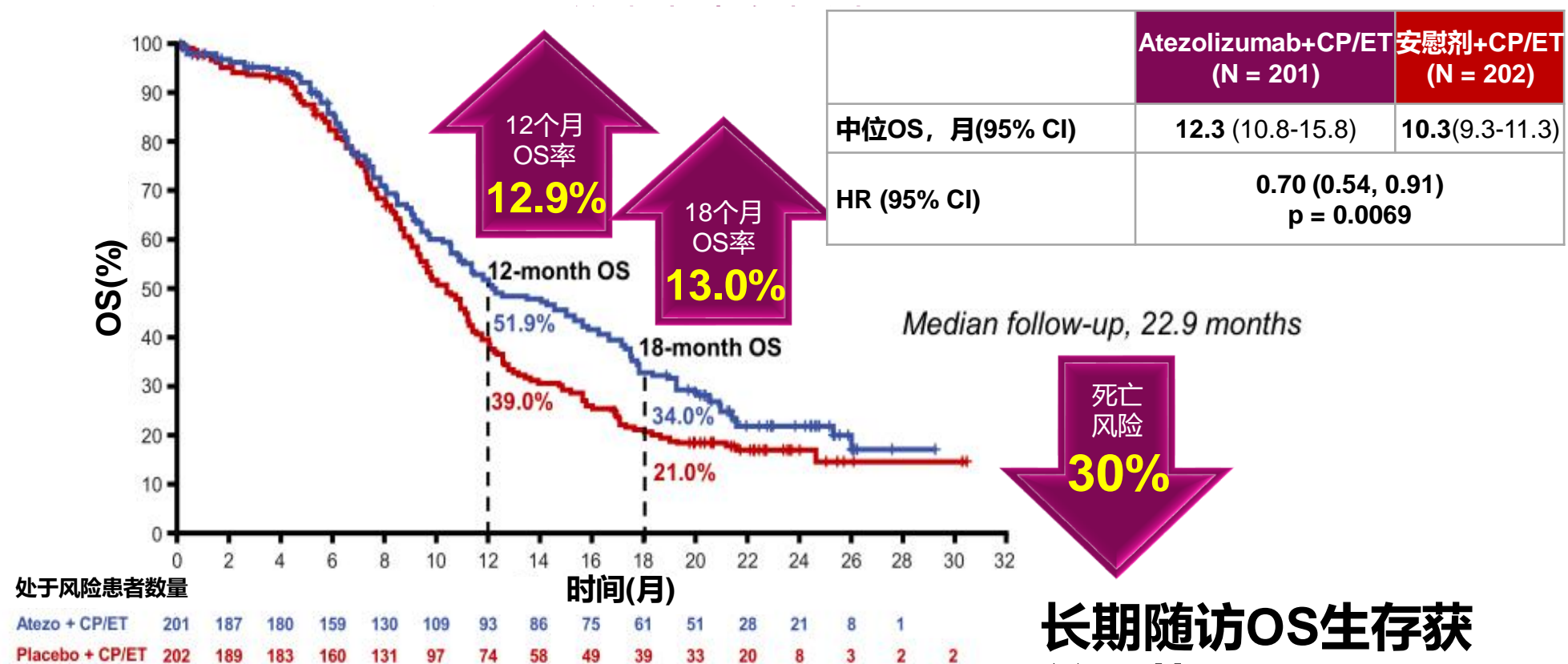
IMpower 133: 唯一在ES-SCLC一线治疗中达到PFS/OS双终点的免疫联合治疗方案



Atezo联合化疗显著延长ES-SCLC的OS

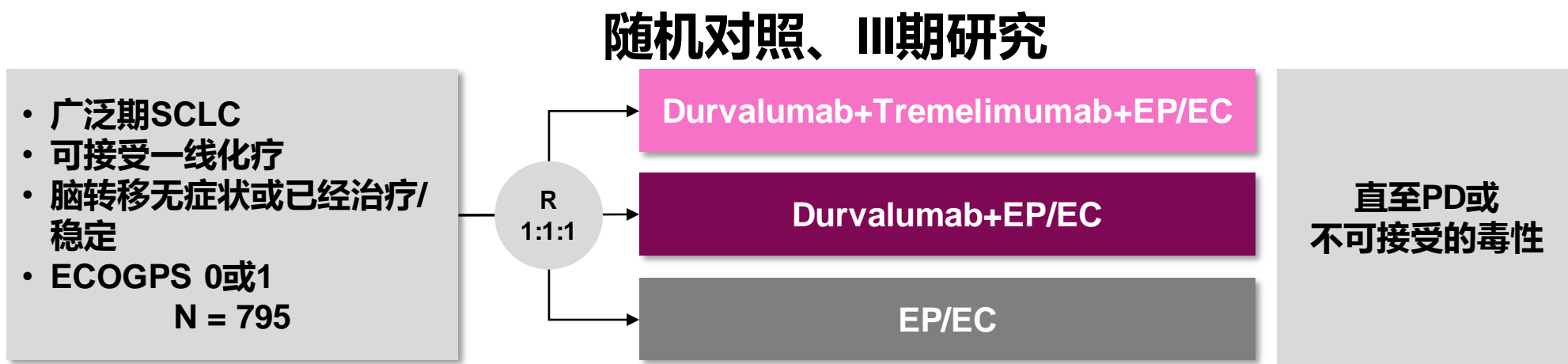
随访22.9个月，Atezolizumab + CP/ET一线治疗ES-SCLC的OS持续改善

- ◆ 中位OS: 12.3个月; HR: 0.76; 95% CI: 0.60-0.95



长期随访OS生存获益显著
超过1/3患者在18个月时仍然存活

CASPIAN研究: Durvalumab±Tremelimumab+EP方案 一线治疗ES-SCLC



- 主要终点: OS
- 次要终点: 6、12、18个月ORR, 6、12个月OS, PFS, QoL
- 其它终点: 安全性和耐受性



**FDA Grants Durvalumab Orphan
Drug Status in Small Cell Lung
Cancer**

**2019年7月12日, FDA已授予Durvalumab治疗小细胞肺癌(SCLC)
的孤儿药资格**

Durvalumab+EP方案显示出卓越的抗肿瘤活性

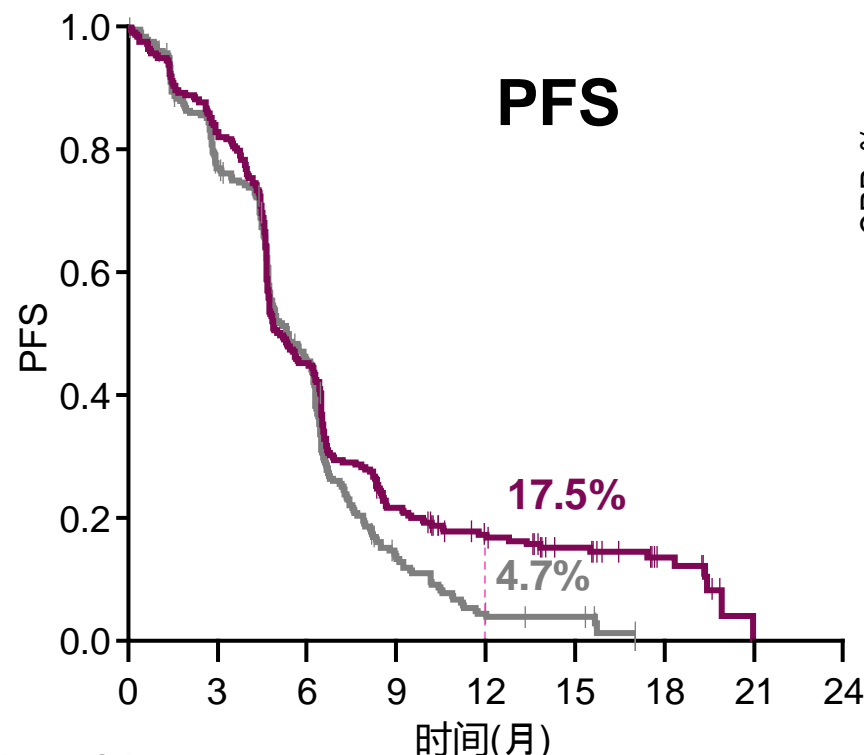
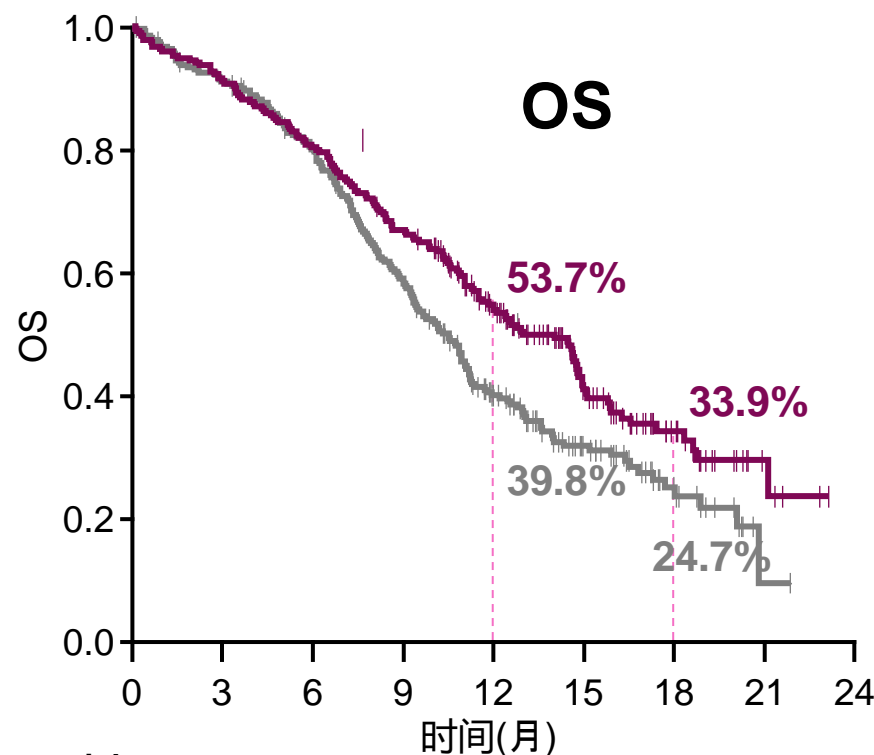
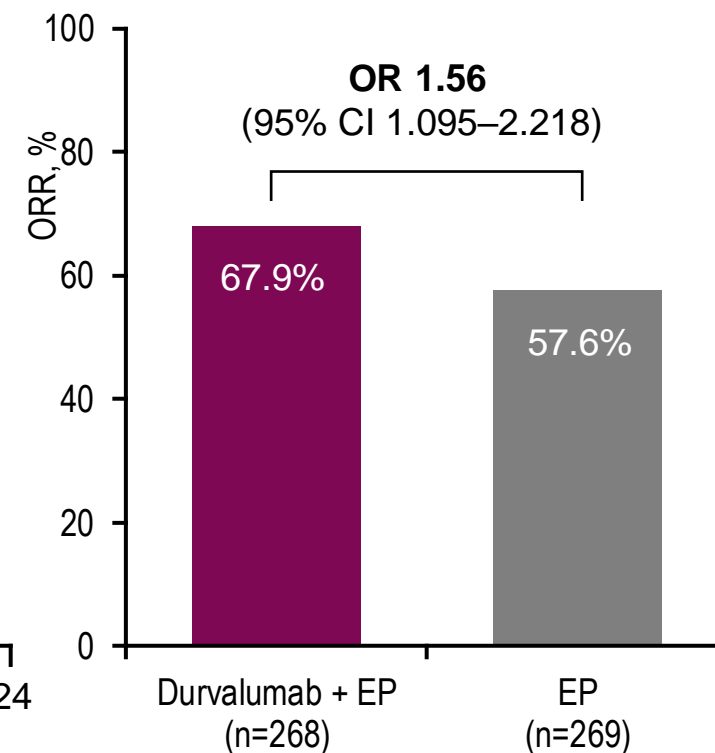
	Durvalumab + EP	EP
事件, n/N (%)	155/268 (57.8)	181/269 (67.3)
mOS, 月(95% CI)	13.0 (11.5–14.8)	10.3 (9.3–11.2)
HR (95% CI)	0.73 (0.591–0.909)	
P值	0.0047	

	Durvalumab + EP	EP
事件, n/N (%)	226/268 (84.3)	233/269 (86.6)
mPFS,月(95% CI)	5.1 (4.7–6.2)	5.4 (4.8–6.2)
HR (95% CI)	0.78 (0.645–0.936)	

12个月时持续缓解率为
22.7% vs **6.3%**

ORR

OR 1.56
(95% CI 1.095–2.218)

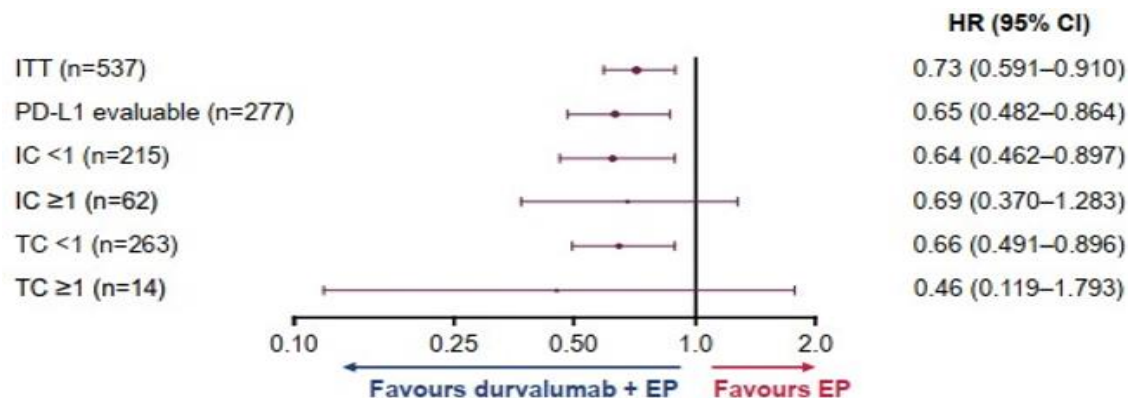


时间(月)									时间(月)										
No. at risk									No. at risk										
D + EP	268	244	214	177	116	57	25	5	0	D + EP	268	220	119	54	34	22	10	0	0
	EP	269	242	209	153	82	44	17			1	EP	269	194	109	30	9	7	0

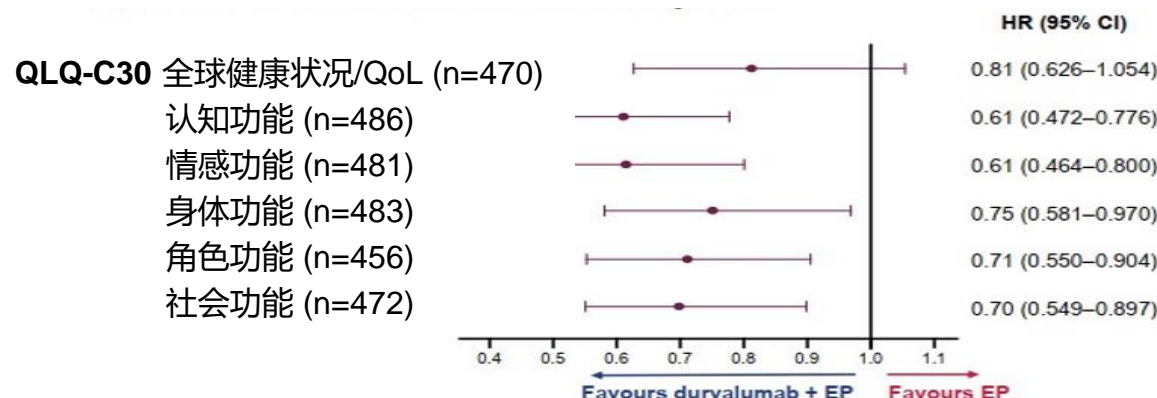
Durvalumab+EP方案在不影响QoL的同时延长了至恶化时间

- 将PD-L1表达作为连续变量进行评估，并未发现PD-L1表达对两组患者OS获益存在影响(分别为P = 0.54, P=0.23)
- 所有PRO亚组中，联合治疗的TTD均更长，HR支持Durvalumab+EP一线用于ES-SCLC
- 两组患者的进展模式类似，较少患者在首次进展时出现新病灶，两组中脑部/CNS转移的新发率也类似

基于PD-L1表达的OS



至恶化时间



	Durvalumab + EP (n = 268)	EP (n = 269)		Durvalumab + EP (n = 268)	EP (n = 269)
总进展事件, n (%)	226 (84.3)	233 (86.6)	新病灶, n (%)	111 (41.4)	127 (47.2)
RECIST定义的进展, n (%)	192 (71.6)	194 (72.1)	肺部	23 (8.6)	41 (15.2)
靶病灶	115 (42.9)	106 (39.4)	脑部/CNS	31 (11.6)	31 (11.5)
非靶病灶	66 (24.6)	61 (22.7)	肝脏	15 (5.6)	24 (8.9)
新病灶	111 (41.4)	127 (47.2)	骨	12 (4.5)	19 (7.1)
无进展死亡, n (%)	34 (12.7)	39 (14.5)	区域淋巴结	15 (5.6)	12 (4.5)