

科研项目支持协议

本《科研项目支持协议》（以下简称“本协议”）由以下双方于生效日（定义见本协议第15条）签订。

签约方：

百济神州（北京）生物科技有限公司，其地址位于北京市昌平区中关村生命科学园科学园路30院1号楼1-2层（以下简称“百济神州”或“甲方”）；

和

北京肿瘤防治研究会，其主要办公地址为北京北京市丰台区大成路6号院1号楼20层2008（以下简称“乙方”）。

百济神州和乙方以下合称“双方”，单称“一方”。

鉴于：

- （1）百济神州系依据中华人民共和国法律设立并合法存续的公司，以鼓励和支持中国医药事业发展和进步作为其社会责任；
- （2）本研究的研究者为杨林，其任职并执业的医院为中国医学科学院肿瘤医院（以下简称“研究中心”），工作地址为北京市朝阳区潘家园南里17号；
- （3）研究者已就一项名为“替雷利珠单抗联合化疗一线治疗Her-2阴性晚期胃癌的回顾性研究”的医学研究（以下简称“本研究”或“研究”）向乙方提交立项申请，并将立项申请的复件提交至百济神州（见本协议【附件三】）；
- （4）乙方已经同意研究者的立项申请，并有意对本研究提供支持；
- （5）本研究应在研究中心进行，本研究将涉及使用研究中心的工作人员和资源，以支持研究者实施和管理本研究，为开展本研究，乙方和研究者已取得研究中心的支持与同意；
- （6）乙方及研究者应承担本协议进一步详细规定的应由本研究的发起人/申办者承担的所有法律责任；
- （7）如本协议【附件一】的请求函（以下简称“《支持请求》”）及作为本协议【附件二】的研究计划及费用明细（以下简称“《项目计划书》”）所示，乙方近期已与百济神州进行接洽并征询百济神州是否有意为本研究提供支持，并进一步完善了百济神州所提供之支持及项目的细节；
- （8）百济神州希望向乙方按照本协议的规定提供仅供研究者用于进行本研究的支持；
- （9）双方特此签订本协议对百济神州就本研究所提供的支持以及研究者开展本研究进行规定。

因此，双方达成如下协议：

1. 一般规定

- 1.1 如下述条款所作出的进一步的规定，以研究者得以进行本研究为目的，百济神州特此同意根据本协议所规定的条款和条件，给予乙方支持。

此项提供给乙方的财务支持（以下简称“**研究支持**”或“**财务支持**”）旨在使研究者有能力进行本研究百济神州拟提供之研究支持的具体内容见本协议第2条。

- 1.2 乙方应确保百济神州在此提供的研究支持仅限用于研究者开展本研究，并监督研究的开展符合本协议要求。此外，乙方和研究者陈述、承诺并同意，百济神州在本协议项下应付的或以其它形式提供的所有款项，系为研究者开展本研究相关工作所实际且合理需要的费用，并未按照任何推荐或业务的数量或价值予以确定。乙方及研究者或其授权代表将维持使用和处置资金的完整和准确的记录。

- 1.3 乙方应当（1）自研究开始之日起按年向百济神州提交年度报告，提交年度报告的时间最迟不应晚于上一年度届满后的【六（6）个月】（以下简称“**年度报告**”），及（2）在研究结束后的【六（6）个月】内向百济神州提供一份最终报告（以下简称“**结算报告**”，与年度报告一起，统称为“**报告**”）。此外，如果研究实际开展的时间不满【十二（12）个月】，则乙方只需提交结算报告。报告应列明百济神州根据本协议提供给该研究的财务支持的使用及支出情况，但不得包括任何涉及利用人类遗传资源（包括人类遗传资源材料及人类遗传资源信息）的信息。乙方应按照百济神州提供的及不时修改的报告模板及要求向百济神州提供报告。

- 1.4 双方同意：当本协议达成时，百济神州无义务启动和/或实施本研究；并且，根据法律规定和其他在中国适用的法规实施本研究的责任，完全由乙方和研究者承担。

任何与本研究相关的活动将由乙方和/或研究者承担责任。并且，无论本研究是否属于法规（定义见下文第1.5条）所界定的临床试验，法规所规定的申办者的职责均应由乙方和/或研究者承担。百济神州不应担任，也绝不应被认为担任本研究的申办者。

乙方知晓并同意，其不得以研究者不承担责任为由要求百济神州承担任何责任。

- 1.5 乙方应督促研究者在自己的完全控制下不受百济神州任何影响地独立实施本研究。乙方和/或研究者须承担适用于中国的相关法律法规项下的全部职责，包括但不限于（如适用）《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》、《药物临床试验机构资格认定办法》和《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》（以下统称“**法规**”）规定的一切有关申办者的职责。

特别是，无论本研究是否属于法规所定义的临床试验，乙方应督促研究者独立、完全地负责发起、申请、组织、监察、稽查本研究，包括但不限于：

- （1） 编制研究方案，说明在研究方案实施、数据管理、统计分析、结果报告、发表论文等方面的职责；

- (2) 向相关伦理委员会递交批准或授权的申请（包括对研究方案进行修订的申请），和/或在法规要求时，向根据适用法律有权对本研究实施监管和/或有权将法规适用于本研究及其附随事项的中国政府机构、行政机关或行业组织提交上述申请，包括但不限于向有权限的监管机构递交本研究的申请，（在有相关要求时）将百济神州向本研究提供支持的情况通知上述机构，以及根据法规的要求向核发研究中心所持医疗机构执业许可证的卫生行政部门完成本研究的备案；
 - (3) 根据方案自行负责其他任何研究相关的医药产品的采购、存储和使用，并确保应当严格遵守全部适用法律、法规及规定处理和存储所有研究用药品（如适用）；
 - (4) 在取得监管机关（如被要求）和主管伦理委员会的批准后，根据适用的研究方案组织本研究；
 - (5) 在适用的情况下，在知情同意书中明确告知患者：1）本研究之研究用药品是仅为医学研究之目的而生产、供应与使用的，不得以任何方式用于商业目的，2）患者不会因研究用药品的使用而被收取任何种类的费用，3）与本研究有关的一切责任均应由乙方和/或研究者承担，且4）研究资助的提供方对于患者因参与本研究而发生的任何及一切的索赔均不承担责任；
 - (6) 遵守适用的数据保密和保护立法（包括但不限于，向中国主管申请机关递交的任何通知或申请获取处理有关患者个人资料的授权）；和
 - (7) 根据法规要求，向主管监管机关支付递交任何通知或申请的费用。
- 1.6 如按照法规要求本研究须经主管伦理委员会批准，则在百济神州提出要求时，乙方应督促研究者立即向百济神州提供上述伦理委员对本研究所做之批准的复件。
- 1.7 乙方声明与保证：研究者和研究中心拥有所有必备的资格、批准、执照、经验、能力和资源（包括人员和设备），能以专业、准确、高效和快捷的方式实施本研究。
- 乙方应确保并督促研究者及研究中心确保在本研究期间：
- (1) 始终保持开展本研究所需的一切资源以确保本研究的顺利进行；
 - (2) 以严格符合法规、研究方案及其他适用规定（包括说明书与标签上的指示）的方式妥善地储存、运输、发放、使用及处置研究用药品（如适用）；
 - (3) 任何参与本研究的人员均经过充分培训，使其得以根据法规规定履行与本研究相关的职责。
- 1.8 乙方应与研究者及研究中心积极协调沟通并根据适用的规定签署必要的文件以明确各自的明确各自的权利、义务及责任分担，从而确保本协议下的研究支持以符合适用法律法规的方式得以支出及利用。

2. 百济神州的财务支持

- 2.1 百济神州应向乙方提供乙方就本研究所需的财务支持，总额为人民币RMB¥ 400,000.00元。除非双方另有书面约定，否则百济神州应将前述财务支持付至乙方在百济神州财务系统中注册的唯一账号。乙方需要变更该等注册账号的，应最迟不晚于百济神州付款日到期前10个工作日以本协议下所要求的方式通知百济神州，否则百济神州有权仍然按照原账号付款且应被视为已向乙方适当履行完毕了付款义务。
- 2.2 百济神州应按以下规定分期支付财务支持：
- (1) 在双方签署本协议且本研究通过研究中心伦理委员会审核后，百济神州支付财务支持的30%；
 - (2) 在收到中期报告后，百济神州支付财务支持的40%；
 - (3) 在收到终期报告后，百济神州支付财务支持的剩余部分。
- 2.3 乙方应自收到百济神州按照本协议第2.2条支付的款项后最晚三十（30）天内，向百济神州寄送税务增值税专用发票或财政部门统一监制其他合法收据（以下统称“发票”）。为避免歧义，乙方应自行负责缴纳任何与接受财务支持有关的税负。
- 2.4 百济神州不保证财务支持足够用于研究者完全实施本研究。百济神州也不负责作为唯一的财务支持者对本研究提供全部资金，或随时要求成为唯一的、排他的本研究财务支持者。因此，百济神州没有义务支付超过财务支持的任何额外金额。
- 2.5 百济神州承认并同意在收到事先书面通知的情况下，研究者可以就本研究寻求或接受第三方提供的财务支持。
- 2.6 除非经甲方另行事先书面同意或乙方与研究中心另有书面约定，否则，（1）当研究者、研究中心及研究中心其他参与研究的人员之外的第三方机构为本研究提供货物或服务时，乙方应直接向该等第三方机构支付相应的费用并妥善保存全部必要的支持性备查文件，且（2）对于研究者及研究中心其他参与研究的人员所提供的劳务，乙方应当事先与上述人员依法签署与附件【四】不存在实质性差异的劳务协议，并以该等协议为基础向上述人员支付相应的劳务费。乙方应当确保仅在上述人员各自的相关劳务已妥善完成，并收到其各自签署并提交的对相关劳务已完成的签字确认书面文件之后，方可向该等人员支付相应的劳务费，且乙方应当对前述书面文件进行妥善留存。

3. 保证和陈述

- 3.1 乙方和研究者保证，已就签署和履行本协议以及开展本项目取得了所有必要的批准和同意（如适用）。研究支持已按照相关规定经乙方和研究者财务部门、业务部门以及监察部门进行了审核和批准。
- 3.2 本协议项下提供给乙方的研究支持是基于乙方将根据科学价值来挑选和开展本研究，并符合百济神州对为研究活动提供支持的相关的产业、监管和职业指南的理解。
- 3.3 乙方承诺，研究者按照【附件二】《项目计划书》所述的方案执行项目，按方案设定的日程按时完成各阶段任务，并及时与乙方和百济神州沟通项目进展情况。

- 3.4 乙方和研究者对于研究支持的利用，应严格遵循本协议的约定，符合研究的需要。乙方和研究者将谨慎勤勉安全地使用百济神州的研究支持，不挪用、私分、侵占研究支持；其在利用研究支持的过程中，将遵从经济、节约原则。
- 3.5 如因乙方单方面原因取消全部或部分研究项目，乙方应当在决定取消全部或部分研究项目的5个工作日内，以书面形式通知百济神州。百济神州有权根据本协议第9条的规定解除本协议。乙方应督促研究者根据百济神州的指示就全部已付款项对百济神州做出补偿（包括全额退还预付款及其他已付款项）或与百济神州共同协商其它解决方案。
- 3.6 乙方和研究者陈述、保证并承诺，没有且不会采取过任何不道德或不正当行为，包括任何可能令百济神州或其附属公司（或人员）因乙方和研究者触犯任何法律法规（例如适用的反商业贿赂法律法规）而牵扯入任何法律诉讼、罚款或损失任何税收优惠的行为。特别是，乙方和研究者不得向适用反商业贿赂法律法规所规定的政府官员或任何其他人士、实体或机构，为以下目的而直接或间接地提供或支付任何有价值的财物：
- （1） 为百济神州赢得或获取业务；
 - （2） 为不当影响某行为或决定而使百济神州受益；和/或
 - （3） 为百济神州赢得不当优势。

乙方和研究者陈述、保证并承诺，对反映相关交易和付款的情况将保留准确和透明的记录。如乙方和研究者违反本条或乙方和研究者有理由相信其可能违反本条的规定，乙方和研究者应立即书面通知百济神州并与百济神州合作对事实情况进行调查和记录。

除因百济神州故意或重大过失外，因该等不道德或不正当行为而产生的本活动一切不利后果，包括但不限于处罚、索赔、诉讼、仲裁或其他法律程序，均应由乙方和研究者自行承担。

乙方和研究者在此声明：提供给乙方的研究支持完全遵守了适用的反贿赂/反腐败法律，包括但不限于《中国反不正当竞争法》、《国家工商行政管理局关于禁止商业贿赂行为的暂行规定》、《美国海外反腐败法》等；包括没有义务使用或推荐百济神州或百济神州任何关联公司（以下简称“百济神州集团”）的任何产品；没有以可能在本协议有效期内乙方/研究者和百济神州集团之间以前的或将来的商业关系为任何形式的条件，也没有以任何乙方和/或研究者已经做出的或可能做出的与百济神州和/或百济神州集团有关的商业或其他决定为条件。

“关联公司”是指，就百济神州而言、任何其他通过一个或多个媒介直接或间接控制、被百济神州控制或与百济神州处于共同控制之下的实体。“控制”一词是指直接或间接拥有权力，指示或能影响百济神州或任何上述提到的乙方的管理层和政策，而不论是否通过有投票权的证券所有权、合同或其他安排来实现。

对本节的违反将被视为构成对本协议的实质性违反，百济神州将有权立即终止本协议。

- 3.7 各方一致陈述、保证并承诺，提供本协议项下的研究支持完全不以使用或推荐百济神州集团任何产品为义务，也不以任何在乙方或研究者和百济神州集团之间事前存在的或将

来的商业关系为条件，并且也不以任何乙方已经做出的或将会作出的与百济神州和/或百济神州集团有关的商业或其他决定为条件。

- 3.8 乙方将对本研究进行安排并就本研究独立承担全部责任，且将独立地实施和管理本研究，并遵守任何适用的法律规定和其他法规。
- 3.9 乙方陈述、保证并承诺将确保研究者，乙方及其受托人、管理人员和董事、研究者和参与机构、助理研究者和其他研究人员：
- (1) 不存在任何乙方和研究者履行本协议或本协议下所约定义务相违背的其他合同义务或限制；
 - (2) 其在百济神州中或研究的结果中不存在任何可能影响其独立判断的财务或其它利益；
 - (3) 未曾也不会被监管机构核查吊销其开发或批准某种药物或生物制品的资格或禁止其从事该等活动的，或被监管机构取消其临床研究者资格或检验机构资质的，或处于进行中的取消资格的程序中；
 - (4) 不存在正在接受政府调查的情形；或
 - (5) 不存在被判处与医疗事项或服务相关的刑事罪名，或被调查或正受到该等刑事指控。

在研究期间和研究完成或提前结束后的两（2）年内，如果乙方、其受托人、管理人员或董事、研究者和参与机构、助理研究者或其他研究人员发生前述情况，或者，如果尽乙方所知，正在受到与前述相关的法律行动、诉讼、争议、调查或程序的威胁，乙方应立即通知百济神州。

- 3.10 本协议下，乙方和研究者向百济神州提供的任何文件、报告、信息、材料或数据中均不得包括任何涉及利用人类遗传资源（包括人类遗传资源材料及人类遗传资源信息）的信息。乙方、研究者和研究中心应当自行决定是否将本研究提交中国人类遗传资源管理办公室（“遗传办”）审批，百济神州对此决定不作任何干预。

4. 责任与赔偿

- 4.1 对于直接因下列事项引起的任何责任、索赔、行动或诉讼（包括合理的律师费），乙方应为百济神州，其管理人员和任何代理人以及雇员进行赔偿，为之辩护，并使之免受损害：
- (1) 乙方或研究者违反法规、本协议；或
 - (2) 乙方（包括研究者）及其管理人员、代理人或雇员，在履行本协议的过程中发生的任何故意不当行为、过失行为或不作为。

但是，乙方不保护百济神州免于承担因百济神州或其管理人员、代理人或雇员的过失或故意不当行为引起的索赔。

4.2 对于因任何受偿人与实施本研究或履行本协议有关的过失或故意不当行为或不作为引起的任何损失或损害，百济神州在此没有承担赔偿责任的义务。

4.3 赔偿方仅在受偿方满足下列条件时方对受偿方负有补偿义务：

- (1) 受偿方在收到任何索赔或诉讼通知后十（10）天内通知赔偿方；
- (2) 受偿方允许赔偿方及其律师处理和控制在对该等索赔或诉讼的抗辩；
- (3) 受偿方在抗辩过程中提供充分合作和协助。

未经赔偿方事先书面同意，受偿方不得就任何该等索赔或诉讼做出和解或妥协。

4.4 无论何种情况下，百济神州不得被视为法规规定的本研究的“申办者”，亦不得被要求承担因本研究而产生的任何索赔（包括但不限于患者因参与本研究而遭受之损害所引起的索赔）。

5. 知识产权

5.1 为避免歧义，任何乙方或百济神州在本协议的生效日或以前拥有或被许可的知识产权和类似性质的权利（包括但不限于任何版权、专利或专利许可）仍归该一方所有。

5.2 双方就下述内容达成一致：

- (1) 本研究过程中生成的所有病例报告表和其他资料（例如，数据库、音频、视频、书面、印刷或图形材料所含的任何信息），属于乙方、研究中心和/或研究者的财产。并且，乙方和/或研究者不得，且应促使、研究中心避免将上述病例报告表和其他资料用作任何商业用途。
- (2) 乙方在此授权，且应促使研究中心/研究者授权百济神州以及百济神州集团使用、传播或参考乙方和/或研究者享有版权的已公开的任何与前述资料有关的科学、医学和其他发表文章的复制件。该授权在全球适用且免费。如果发表的数据的版权已经由乙方和/或研究者转让给所发表的期刊，或者归属于该期刊，则百济神州应寻求法规规定的适当的版权许可，乙方应为任何百济神州希望获得的版权许可的申请提供所有必要的协助。
- (3) 乙方和/或研究者拥有在本协议下所产生的知识产权。乙方和/或研究者针对本研究所产生的知识产权，以普通许可的方式授予百济神州及其关联方在全球范围内免费使用的权利。

5.3 百济神州有权为研究、教育、药物监测和向主管机关提交之目的，使用乙方或研究者根据本协议第1.3条和第8条提供的任何信息。

6. 保密信息

- 6.1 在本协议期间内以及在其终止后七（7）年内，任一方不得为本协议之外的任何目的向任何第三方披露或使用任何专有或保密信息，包括本协议的存在和条款、技术诀窍、和任何其他根据本协议由一方披露给另一方的被指明为在实施本研究时生成的保密信息，以及任一方其他的、任何形式的、书面的、口头的或电子的技术、商业或其他性质的专有信息和由此衍生的信息（以下简称“**保密信息**”）。
- 6.2 未经拥有并提供相关保密信息的一方事先书面同意，任一方不应发表或展示任何全部或部分使用保密信息的作品。
- 6.3 任一方应将获取任何保密信息的权利仅限于必须获取该信息以确保本协议履行的经授权的人员（以下简称“**获授权人员**”），前提是上述一方应：
- （1） 在披露前通知获授权人员该保密信息的保密性质；
 - （2） 从获授权人员处取得可执行的承诺，承诺按照至少与本协议条款强度和约束力等同的条款，对保密信息保密；及
 - （3） 在任何时候对获授权人员遵守第6条规定的义务的情况负责。
- 6.4 本第6条不适用于以下情况：
- （1） 保密信息非因保密信息接受者违反本协议的原因而为公众获悉；
 - （2） 保密信息在向一方披露前，已被接受一方正当地获知、占有或控制而不受任何保密义务限制；
 - （3） 保密信息根据法规必须向主管的监管机关进行披露；或
 - （4） 保密信息根据法律必须进行披露；但在该等披露前，接受者应1）立即以书面形式通知百济神州关于此被要求的披露，以便百济神州能寻求保护令或以其他途径避免披露或对披露提出异议，以及2）在法律允许范围内，对百济神州采取的该等行动提供合理的合作。

7. 发表

- 7.1 如适用，乙方应督促研究者根据适用法规（例如《国际医学期刊编辑委员会对生物医学期刊投稿的统一要求》）发表其研究结果。
- 7.2 乙方应督促研究者确保百济神州对本研究的部分支持以法律允许的方式在所有发表中得到体现，并应就相关内容与百济神州进行事先协商。为免歧义，在法律法规允许的前提下，乙方和研究者在拟进行任何与本研究相关的发表之前，应当将其发表意向提前告知百济神州。
- 7.3 乙方和研究者同意百济神州使用本研究的已公开资料，用于医疗信息和发表。百济神州给予乙方和研究者在任何发表前被咨询的权利。

8. 安全-不良事件

8.1 定义

8.1.1 不良事件

不良事件定义为受试者发生的任何不利的医学事件，与使用药物在时间顺序上有关联性，但是不一定与药物的使用有因果关系。因此，不良事件可能是与研究药物使用有时序关系的任何不利的、非预期的症状、体征（如：异常的检查结果）或疾病（新出现的或加重的），无论其是否与该药物有因果关系。

8.1.2 严重不良事件

SAE是指在任何剂量下发生的符合以下描述的任何不利的医学事件：

- 导致死亡。
- 危及生命。

注：“严重”不良事件定义中的“危及生命”指受试者在事件发生时有死亡的风险。它并不是指假定在更严重的情况下可能导致死亡的事件。

- 需要住院或延长住院时间。

注：一般而言，住院表示受试者已经被留在（通常至少是一整夜）医院或急诊室以便进行并不适合在医生办公室或门诊进行的观察和/或治疗。

- 导致残疾/失能。

注：术语“残疾”是指个人执行日常生活功能的能力遭到严重破坏。这一定义并不包括医学意义相对较小的事件，例如没有并发症的头痛、恶心、呕吐、腹泻、流行性感 冒和意外创伤（如踝关节扭伤）等可能干扰或妨碍日常生活功能但并无重大破坏的事件。

- 导致先天异常或出生缺陷。
- 重要的医学事件（可能为患者带来风险或可能需要医疗/外科干预才能防止上述结果之一发生）

8.2 不良事件报告的收集和报告

研究者应根据研究方案的要求对安全性报告进行收集和记录。研究者应根据研究方案和相关法规要求向百济神州、卫生监管部门和/或伦理委员会报告来自该研究的安全性报告。

研究者应在获知严重不良事件（SAE）及妊娠事件24小时内，通过电子邮件发送至百济神州药物警戒部门。研究者应协助百济神州对严重不良事件和妊娠报告做尽职调查，并将获得的随访信息提供至百济神州药物警戒部门。

报告方式：BeigeneClinicalTrialPVG.sm@ppdi.com

9. 终止

- 9.1 如（乙方和百济神州之间的）任何一方违反了法规或本协议，且违约方未能在收到守约方发出的通知后十五（15）天内对该违反行为进行纠正，则守约方有权终止本协议。乙方知晓并同意，研究者违反本协议之约定将被视为乙方违反本协议之约定。

9.2 如发生以下情形，百济神州可终止本协议：

- (1) 乙方未能满足本协议第1.5条和/或1.6条规定的要求；
- (2) 本研究未能在本协议生效后六（6）个月内开始。

9.3 本协议无论出于任何原因终止时，乙方应：

- (1) 督促研究者立即停止选择患者加入研究，并确定合适的方式以结束开展研究的程序，并决定如何管理已经参与研究的患者；
- (2) 就百济神州所提供的资助金额使用情况，向百济神州提供准确说明；
- (3) 向百济神州返还任何已由百济神州支付但尚未使用的财务支持。对于乙方实际已经发生的工作，在乙方向百济神州提供适当书面证明或其他百济神州认可的证明的前提下，双方可善意协商酌情减少应予返还的乙方管理费，但是（1）减少的部分最多不得超过本协议下的乙方管理费总额的5%，且（2）如本协议终止系基于可归因于乙方的原因（包括但不限于乙方的故意不当行为、重大过失等）所致，则该等情况下百济神州有权要求乙方全额返还乙方管理费；
- (4) 根据上文第1.3条向百济神州提供报告（无论部分或全部）及任何发表草稿。

9.4 保留

下述条款（也包括旨在本协议到期或终止后仍有效力的本协议任何其他条款，无论明示或默示）在本协议到期或终止后仍然有效：第1.2条、第1.4条和1.5条、第3.6-3.8条、第4条到第8条、第9.4条、第10条和第17条。

10. 数据保护

10.1 乙方和研究者应确保本协议项下提供给百济神州的任何个人资料：

- (1) 系合法采集并提供给百济神州；且
- (2) 可由百济神州合法地用于本协议中所提及的目的。

为免歧义，本条项下的“个人资料”不包括本研究涉及的属于人类遗传资源或与之有关的任何资料或信息。

10.2 当报告有关本协议规定的本研究的信息时，乙方和研究者应确保提供的数据均应根据适用的资料保护立法进行全面匿名处理。

10.3 乙方应督促研究者将确保知情同意书和类似的文件（如与知情同意书分开签署）（每一份，“同意文件”）中明确，与研究有关的患者受保护医疗信息及/或其他个人信息（统称“个人信息”）将可能被披露及使用的范围，并且该等同意文件应符合适用的有关伦理及个人信息保护的规定。

11. 本研究所涉人员

双方应确保其人员根据本协议履行其与执行本协议相关的义务。

12. 转让

未经其他方事先书面同意，任何一方不得将本协议转让给第三方。

13. 通知

- 13.1 本协议项下双方之间任何通知应以书面形式作出，并通过专人、挂号或登记邮件或电子邮件递交至如下地址，或收件人以书面形式指示的任何其他地址。

如致百济神州： 百济神州（北京）生物科技有限公司
北京市朝阳区建外大街SK大厦37F
收件人：刘同友 高级医学联络官
电话：13810093021
电子邮件：tongyou.liu@beigene.com

如致乙方： 北京肿瘤防治研究会
(包括致研究者) 北京北京市丰台区大成路6号院1号楼20层2008
收件人：李岩松主任
电话：010-68107198
电子邮件：captra@163.com

- 13.2 本协议项下任何通知如系根据上文第13.1条发出，则在相关一方收到时视为已送达。

14. 知情权

- 14.1 百济神州有权征询、了解乙方和研究者使用研究支持的情况。如果百济神州以书面方式进行征询的，乙方和研究者应在收到百济神州书面征询后的5个工作日内，将研究支持的使用情况如实地书面报告给百济神州，并且百济神州应对乙方和研究者报告是否认可给予书面回应。如果百济神州对于乙方和研究者报告不予认可，乙方和研究者应尽最大努力向百济神州就不予认可的事项予以充分的说明，并与百济神州友好协商解决相关事项。若在开始协商之后30天内协商失败或者未果，百济神州可以要求乙方和研究者对活动进行独立审计，乙方和研究者应当开展独立审计。
- 14.2 乙方和研究者理解百济神州将按照适用法律法规（包括行业守则）的要求就百济神州或代表百济神州进行的资金划拨，向适格政府机关或行业协会披露包括财务数据在内的相关信息，例如服务报酬、招待赞助费用等。乙方和研究者确认并理解，在百济神州或代表百济神州的其它主体完成付款后最多两（2）年的期间内，该等信息可由百济神州和/或适格政府机关或行业协会向公众进行披露。乙方和研究者同意在经百济神州要求后，向百济神州提供百济神州所要求的相关文件、信息、材料或数据，以协助百济神州满足适用法律法规和行业准则的相关要求。

- 14.3 乙方应维持完整，准确并为日常会计程序认可的日常商业账户。自研究发生之日起的7年内，乙方应保存该帐目，且应配合百济神州或百济神州雇佣的独立第三方就与研究相关的账目进行审查和审计。

15. 期限

本协议自其经双方授权代表签署并加盖各自公章或合同章且经研究者在签字页“研究者确认”一栏签字之日（“生效日”）起生效，直至各方完全履行完毕其在本协议下的义务为止。乙方知晓并同意，研究者未完成本协议约定之义务将被视为乙方未完成本协议约定之义务。

16. 协议修订

本协议的任何修改必须以书面形式进行，并经双方同意及签署。

17. 排他管辖权和准据法

本协议以及因本协议引起的一切争议和/或索赔应由中国法（为本协议目的，不含香港、澳门和台湾地区）解释且受其管辖，冲突法规则除外。

凡因本协议引起的或与本协议相关的任何争议，均应排他的受乙方在中国的住所地有管辖权的法院管辖。

18. 约尾条款

- 18.1 乙方是独立缔约方，因此，乙方、乙方的雇员或研究者均无权获得适用于百济神州雇员的任何福利。任何一方均无权以任何目的作为另一方的代理人，也不会代表另一方就任何事项订立任何合同，或作出任何保证或声明。一方不会受另一方的行为或举动的约束。
- 18.2 未经另一方事先书面同意，一方不得在任何形式的广告、推广或媒体宣传或任何新闻中使用另一方的名称，除非是适用的证券交易所或上市主管部门的法律、法规或规范要求的。乙方和研究者同意不就财务分析师的任何与研究或研究药品相关的问询作出回复。
- 18.3 乙方和研究者确认，百济神州及其关联方需遵守国家和地方的关于信息披露的法规以及某些透明度政策，包括向政府及公众提供关于财务的报告或报告其与医疗服务提供者的关系。乙方和研究者同意，百济神州及其关联方可能全权自行决定披露关于本协议和研究的信息，包括根据本协议进行的任何价值转移。乙方和研究者同意为披露目的提供百济神州所合理要求的信息。若乙方或研究者负有独立义务披露关于研究的特定信息，包括关于本协议下从百济神州或其关联方的价值转移，乙方和研究者将及时准确的进行要求的披露。
- 18.4 本协议，包括其附件，构成双方就本协议主旨事项的完整协议，替代所有之前有关本协议主旨的书面或口头的协议。非经研究者和百济神州及乙方各自的授权代表书面签署的形式，本协议不得被修订或修改。
- 18.5 本协议的每一条款各自独立并可与其他条款分割。任何条款不会因为其他条款被有权乙方认为全部或部分无效或不可执行，而因此不可执行。如果该等机关认为本协议的某个

条款全部或部分无效或不可执行，在适用法律允许的范围内，该条款将以最符合双方意图、并最能体现该无效或不可执行条款初衷的方式，进行修改和解释。

- 18.6 一方对其在本协议项下权利的迟延履行，或对任何特定违约或事项的弃权，将不会构成该方对其未来行使其在本协议项下权利的放弃，除非在适用情况下，弃权一方的授权代表就某一特定时间段的某一特定事项明确签署了一份书面的弃权。为免歧义，研究者的任何该等弃权必须有一份其签署的书面文件予以证明，或，若该等弃权是由百济神州或乙方作出的，则应当由其授权的工作人员签署该等弃权文件。
- 18.7 本协议由双方共同准备，因此不应作出针对某一方不利的解释。本协议所含标题仅为方便阅读所设，不构成本协议的一部分，并且不应用于理解本协议。本协议使用的“包括”均应被认为指“包括但不限于”。
- 18.8 本协议一式三（3）份，乙方、研究者和百济神州各执一（1）份。

[本页余下部分刻意留白，下接签字页]

北京肿瘤防治研究会

签署:

姓名:

职务:

日期:



百济神州（北京）生物科技有限公司

签署:

姓名:

职务:

日期:

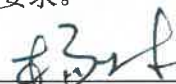


研究者确认:

本人已阅读本协议之全部内容，充分了解并清楚知晓该协议下研究者的全部责任与义务，愿意遵守本协议的各项要求。

研究者签字:

日期:


2022-3-2

附件一
支持请求

附件二
项目计划书

附件三
立项申请

附件四 劳务协议模板

劳务协议

甲 方： 北京肿瘤防治研究会

乙 方： 杨林

甲方委托乙方在“替雷利珠单抗联合化疗一线治疗 Her-2 阴性晚期胃癌的回顾性研究”（以下简称“**本研究**”）中于 中国医学科学院肿瘤医院 肿瘤内科提供劳务。为明确双方义务及权利，经双方协商达成以下协议（以下简称“**本协议**”）：

1. 权利与义务

- 1.1 乙方应当持有，且在本协议期限内都将持有安全、妥善及合法履行本协议规定劳务内容所需的所有适当的资质、执照和批准。
- 1.2 乙方陈述并保证：（1）乙方在本协议下提供劳务已取得必要的批准且不会对其正常执业造成影响；（2）乙方签署本协议、提供本协议规定的劳务及收取相应的劳务费在目前和未来均不会导致乙方违反任何法律法规或其受雇的任何机构或实体的任何政策或程序；（3）其具备根据行业通行的专业标准提供本协议项下服务所需的专业知识；（4）其将根据行业惯常的专业标准以专业娴熟的方式履行服务；（5）其将遵守履行服务适用的所有法律、规定、法规和准则；及（6）其将遵守适用于提供附件所述服务的所有法律、规定、法规和准则。
- 1.3 乙方应当按照本协议约定的条款与条件完成甲方委托的工作内容。基于乙方提供的工作内容，甲方应按照本协议约定在乙方的劳务完成后支付相应的劳务费。
- 1.4 甲乙双方均应按照中国相关法律法规的规定，履行其各自在本协议下依据法律规定应当履行的与依法纳税相关的责任与义务，包括但不限于由甲方对乙方应缴的个人所得税履行代扣代缴义务，及应纳税人以合法的方式缴纳应缴的增值税。
- 1.5 甲方双方一致确认本协议项下的劳务费是合理的，并且反映所提供服务的公平市场价值。劳务费的提供完全不构成开出、供应、管理、推荐、购买、使用或出售任何商业产品的义务或诱导，且不得以任何方式构成与商业实体或商业产品相关的任何业务机会或乙方就此作出或未来可能作出其他决定的条件。
- 1.6 甲乙双方陈述并保证，其将遵守一切有关反贿赂及反腐败（《反贿赂法》）的适用法律、法令、法规和准则，包括但不限于美国《反海外腐败法》。
- 1.7 甲方不得为以下之目的直接或间接向任何政府官员或《反贿赂法》中规定的其他人员、实体或机构，提供或支付有价值的物品：

1.7.1 为任何商业实体获得或维持业务；

1.7.2 不当地影响某一行为或决定而使商业实体获益；和/或

1.7.3 为商业实体谋取不当利益。

1.8 甲乙双方承诺保留准确透明的记录以反映交易与记录。若任何一方有任何理由相信另一方可能违反本条款，应当立即以书面形式告知另一方并与 另一方协作对该事实情况进行调查和书面记录。

1.9 对第 1.5-1.8 条的违反视为对本协议的实质性违反，守约方有权立即终止本协议。

2. 劳务及付款

2.1 乙方应提供之劳务的范围、劳务内容及计费标准见本协议《附件一》。

2.2 乙方在按本协议要求提供劳务后，应按照本协议附件一的要求妥善填写《劳务确认表第一联》及《劳务确认表第二联》，并由本人在《劳务确认表第二联》相应位置签字并注明签字日期，之后该第二联的原件交还甲方存档。

2.3 甲方在收到乙方提供的《劳务确认表第二联》后经审查无异议的，按本协议约定的方式向乙方支付相应的劳务费。

2.4 甲方将劳务费以银行转账形式支付至下方乙方银行账户：

账户信息：

姓 名：杨林；联系方式：136 8101 5148

身份证号码：510102196911136183

开户银行（包括支行信息）：工商银行北京崇文夕照寺支行

账 号：9558800200113329821

3. 协议的提前终止和终止后的影响

3.1 如乙方违反本协议第 1.1 条和第 1.2 条约定，甲方有权经书面通知后立即提前终止本协议。

3.2 因本协议签署时依据的客观情况发生重大变化，致使本协议无法履行的，经任何一方书面通知后可提前终止本协议。

3.3 任何一方单方面解除本协议的，应当提前 30 日以书面方式通知另一方，经双方协商后终止本协议。

3.4 本协议提前终止后，乙方应当（1）向甲方指定的人员清晰交接与本协议下工作相关的事务；（2）乙方应立即停止于本协议下以甲方名义从事的活动。

4. 法律适用和争议解决

4.1 本协议的订立、效力、解释、履行、终止和争议的解决均适用中国法律。

4.2 因本协议而引起的或与本协议有关的一切争议，应当通过友好协商解决。如协商不成，任何一方可随时将该争议提交该方所在地有管辖权的法院通过诉讼途径解决。

5. 各方一致同意：对于（1）本协议，（2）各方之间的所有往来通讯，以及（3）一方向其他方提供的或从其他方收到的所有信息及其他材料（统称“**保密信息**”），除非披露保密信息的一方另行指示或法律另有规定，否则接收保密的各方应对保密信息应予以保密。

6. 乙方在任何情况下均不得出让、让与、转让或以其他方式转移其在本协议项下的任何权利或委任其在本协议项下的任何职责。此外，乙方亦不得向第三方分包或让与任何部分本协议项下的服务。当乙方获知其无法完成任何方面的服务时，应尽快告知甲方，并提交任何关于分包服务的书面请求，明确且详尽地描述需分包的服务内容，及接受乙方分包的第三方详情。尽管存在前述规定，乙方应始终对分包商的行为负责，并保证该等分包商遵守本协议条款。

7. 协议自甲方加盖公章且经乙方签字之日起生效，直至双方完全履行完毕其在本协议下的义务为止。

8. 本协议一式两份，甲、乙双方各执一份，具有同等效力。

甲方：_____
（盖章）
签字：_____
日期：2022.3.5

乙方：_____
（签字）
日期：2022-3-2

《劳务协议》附件一

【此处应以表格的方式列明乙方（1）提供服务的明细（如具体的访视、所需填写的问卷表格、所需计量采集的数据、所需填写的评估等）、（2）计价单位（如以每个病例为基础计算）、（3）单位价格（如每例病例的劳务费所对应的金额）、（4）总价等信息】

《劳务协议》附件二

《劳务确认表》

说明：本附件中的《劳务确认表》一式两份，第一联由乙方自行留存，第二联应在乙方按照《劳务协议》的要求提供完毕全部劳务后由其本人在签字处签名并注明签字日期，并将该第二联的原件交由甲方存档。

《劳务确认表第一联》（乙方留存）

项目编号	劳务内容
	已完成的工作内容所对应的患者例数：【】例 针对每位患者开展的具体工作内容如下：
1	患者病例资料收集
2	
3	
4	
5	

-----裁剪线-----

《劳务确认表第二联》（交甲方存档）

项目编号	劳务内容
	已完成的工作内容所对应的患者例数：【】例。 针对每位患者开展的具体工作内容如下：
1	患者病例资料收集
2	
3	
4	
5	

本人确认已经按照《劳务协议》的要求如实、完整地提供了上表中所载明的各项劳务。

本人签字：_____

签字日期：_____



替雷利珠单抗联合化疗一线治疗 HER-2 阴性晚期胃癌的回顾性研究

资助申请函

百济神州（北京）生物科技有限公司：

北京肿瘤防治研究基金会是北京市民政局管理下的一级学会。

胃癌是常见消化道恶性肿瘤，发病率和死亡率均居恶性肿瘤前列。世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）公布的 2020 年全球最新癌症数据显示，2020 年中国癌症新发病例 457 万例，其中胃癌 48 万，2020 年中国癌症死亡人数 300 万，其中胃癌 37 万。胃癌占据我国消化道恶性肿瘤发病率之首，其发病人数占全球的 50%，中国每年胃癌死亡病例占全球同期胃癌总死亡数的 40%以上[2]，严重威胁国民健康。胃癌早期几乎没有任何特异性症状，被确诊时，85%处于中晚期，临床分期在 III 期以下的中晚期胃癌，即使接受外科手术、放化疗、免疫治疗、中医中药等多种方式治疗，患者的 5 年生存率仍不到 30%，晚期胃癌的五年存活率更是低于 10%。当前亟需探索疗效确切且安全的治疗方式，提高胃癌患者的生存率。

目前针对胃癌的药物治疗主要包括化疗药物、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂。但传统化疗药物已进入瓶颈期，靶向药物选择尚为有限，免疫治疗单药疗效不佳。同时，胃癌的高度异质性带来晚期胃癌药物精准治疗的困境，近些年，专家、学者们在不断探索新的抗肿瘤药物及新的精准治疗策略，以满足临床需求。对于 HER2 阴性的晚期胃癌，随着数项临床研究结果的陆续公示，免疫治疗联合化疗的疗效也逐渐得到肯定。

本研究拟回顾性收集中国医学科学院肿瘤医院 60 例既往接受替雷利珠单抗联合化疗治疗 HER-2 阴性晚期胃癌的病例资料，分析其疗效和安全性。同时，分析患者外周血 ctDNA 及细胞因子状态等数据，探索疗效预测与评估的生物标志物。

希望贵公司秉承一贯的高度社会责任感，支持我会积极推动我国肿瘤学事业的蓬勃发展，提供 40 万资金资助。

一、基金会付款账户信息如下：

开户名称：北京肿瘤防治研究会



开户账户：0200149009100116821

开户银行：工商银行北京岳各庄支行

行号：102100000474

二、联系方式：

联系人：李岩松

联系电话：



项目类别	编号

课题研究项目申请书

项目名称：替雷利珠单抗联合化疗一线治疗 HER-2 阴性晚期胃癌的回顾性研究

申请者：杨林

所在单位及科室：中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科

通讯地址：北京市朝阳区潘家园南里 17 号

邮政编码：100021

联系电话：[REDACTED]

传真：

电子邮箱：linyang@cicams.ac.cn

申请日期：2021 年 11 月 25 日



一、基本信息:

项目信息	中文题目	替雷利珠单抗联合化疗一线治疗HER-2阴性晚期胃癌的观察性研究									
	英文题目	An observational study of tislelizumab combined with first-line chemotherapy in the treatment of HER-2 negative advanced gastric cancer									
	学科1	肿瘤内科				学科2		肿瘤学			
	申请经费	万	起止年月			2021年11月		至	2024年11月		
申请者信息	姓名	杨林	性别	■	出生年月		■	民族	汉		
	学位	博士	职称	主任医师		职 务		无			
	身份证号	■				主要研究领域		消化道肿瘤			
	电话	■		手机号码		■					
	电子邮箱	linyang@cicams.ac.cn									
项目摘要：											
基于胃癌采用抗PD-1单抗单药免疫治疗疗效不佳。目前对于占比约85%的HER2阴性晚期胃癌，免疫治疗联合化疗的疗效逐渐得到肯定。替雷利珠单抗因Fc段的改造、Fab段存在与PD-1结合的特有表位以及半衰期长的特点，较其他PD-1单抗在抗肿瘤作用上更有优势。替雷利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的Ⅱ期RATIONALE 205研究取得了良好结果。本研究将回顾性分析我院应用替雷利珠单抗联合化疗一线治疗HER-2阴性晚期胃癌的疗效和安全性。此外，目前尚缺乏有关替雷利珠单抗联合化疗治疗胃癌的预测性生物标志物的研究数据。本研究将收集患者外周血ctDNA及细胞因子状态等数据，探索与疗效预测与评估相关的生物标志物。											
关键词			免疫治疗，晚期，胃癌								

二、项目组成员

编号	姓 名	出生年月	性别	职称	学位	身份证号	单位名称	电话	项目分工	研究工作时间（月）
1	杨林						中国医学科学院肿瘤医院		研究方案设计、患者入组、质量控制	10个月
2	马晓婷						中国医学科学院肿瘤医院		研究方案设计、患者入组、药物治	10个月
3	刘秀						中国医学科学院肿瘤医院		研究方案设计、患者入组、质量控	10个月
4	欧凯						中国医学科学院肿瘤医院		患者入组、围术期管理及随访	10个月

注：项目组成员不包括项目申请者

三、立题依据

(包括国内外研究现状、研究意义、拟解决的关键问题,附主要参考文献目录)

1. 研究背景

胃癌是常见消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率均居恶性肿瘤前列。世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)公布的2020年全球最新癌症数据显示,2020年中国癌症新发病例457万例,其中胃癌48万,2020年中国癌症死亡人数300万,其中胃癌37万^[1]。胃癌占据我国消化道恶性肿瘤发病率之首,其发病人数占全球的50%,中国每年胃癌死亡病例占全球同期胃癌总死亡数的40%以上^[2],严重威胁国民健康。胃癌早期几乎没有任何特异性症状,被确诊时,85%处于中晚期,临床分期在III期以下的中晚期胃癌,即使接受外科手术、放化疗、免疫治疗、中医中药等多种方式治疗,患者的5年生存率仍不到30%,晚期胃癌的五年存活率更是低于10%。当前亟需探索疗效确切且安全的治疗方式,提高胃癌患者的生存率。

目前针对胃癌的药物治疗主要包括化疗药物、分子靶向药物和免疫检查点抑制剂。但传统化疗药物已进入瓶颈期,靶向药物选择尚为有限,免疫治疗单药疗效不佳。同时,胃癌的高度异质性带来晚期胃癌药物精准治疗的困境,近些年,专家、学者们在不断探索新的抗肿瘤药物及新的精准治疗策略,以满足临床需求。

人类表皮生长因子受体2(HER-2)是第一个胃癌靶向治疗成功的靶点,对于HER-2阳性人群,TOGA研究^[3]证实曲妥珠单抗联合化疗一线治疗可使HER-2阳性晚期胃癌患者OS超过1年,ORR从34.5%提高到47.3%,成为胃癌靶向治疗的里程碑。免疫治疗时代的来临为HER-2阳性胃癌治疗带来了新的机遇,KEYNOTE-811研究^[4]发现,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗可以将HER-2阳性晚期胃癌患者ORR提升至74.4%,2021年5月,美国FDA加速批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于HER-2阳性晚期胃癌的一线治疗。然而HER-2阳性胃癌仅约占全部胃癌的15%左右,尚有85%左右的患者HER-2阴性。

对于HER2阴性的晚期胃癌,随着数项临床研究结果的陆续公示,免疫治疗联合化疗的疗效也逐渐得到肯定。3项大型III期随机对照研究对比了PD-1单抗联合化疗与单纯化疗的疗效^[5],分别为:①KEYNOTE-062研究,该研究结果显示在PD-L1 CPS $\geq$ 1患者中,化疗(卡培他滨或5-FU+顺铂)联合帕博利珠单抗对比单纯化疗可显著延长患者生存。②CheckMate-649研究,该研究结果显示,在PD-L1 CPS $\geq$ 5的主要终点人群中,纳武利尤单抗联合化疗(FOLFOX或XELOX)较单纯化疗的OS更优(mOS为14.4个月vs.11.1个月,HR 0.71, $P < 0.0001$),在CPS $\geq$ 1和所有随机患者的次要终点中也可以显示生存获益。联合治疗在CPS $\geq$ 1和所有随机患者中均可带来PFS的获益趋势,且在CPS $\geq$ 5患者中具有统计学意义(mPFS为7.7个月vs.6.0个月,HR 0.68, $P < 0.0001$)。③亚洲的ATTRACTION-4研究,该研究未以PD-L1表达作为入组筛选标准,在全人群中,纳武利尤单抗联合SOX或XELOX较单纯化疗,PFS显著改善,分别为10.45个月vs.8.34个月,HR 0.68,联合治疗的ORR显著高于化疗组,57.5%vs.47.8%, $P = 0.0088$ 。两者OS相近,分别为17.45个月vs.17.15个月,HR 0.90。基于不同的免疫检查点抑制剂、不同化疗方案、不同PD-L1 CPS评分、不同的终点指标等,这些研究从多维度剖析并确证了PD-1单抗联合化疗治疗晚期胃癌的疗效。2021年CSCO I级推荐在PD-L1 CPS $\geq$ 5的晚期HER-2阴性胃癌一线治疗中,推荐纳武利尤单抗联合FOLFOX或XELOX(1A类),III级推荐PD-L1 CPS $\geq$ 1的晚期HER-2阴性胃癌一线治疗中,推荐帕博利珠单抗单药(1b类),肯定了免疫治疗或免疫联合化疗在晚期胃癌HER-2阴性的地位。

同为免疫检查点抑制剂的替雷利珠单抗,是一款人源化IgG4 PD-1抑制剂,是目前唯一一款经过Fc段改造的PD-1抑制剂,避免了ADCP效应,从而减少T细胞的消耗,使

其发挥更强的抗肿瘤作用。除 Fc 段独特改造外,替雷利珠单抗与 PD-1 结合的 Fab 段具有特有结合表位,在 PD-1 上的结合面与 PD-L1 大范围重叠,可最大程度发挥持久阻断作用。同时,替雷利珠单抗半衰期强,IC50 (半数抑制浓度)和 EC50 (半数效应浓度)均达同类药物最低范围,其抗肿瘤作用更强。

替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期胃癌同样取得了较好的研究结果,RATIONALE 205 研究^[6]是一项替雷利珠单抗联合标准化疗一线治疗晚期胃/胃食管结合部腺癌和食管鳞状细胞癌患者的疗效与安全性的临床研究。研究共纳入胃癌/胃食管结合部腺癌患者 15 例,一线治疗方案采用替雷利珠单抗联合卡培他滨和奥沙利铂 (XELOX) 方案。结果显示,患者 ORR 达到 46.7%,mPFS 为 6.1 个月,6 个月时的 OS 率达到 85%,12 个月时的 OS 率达到 62%,15.4 个月的中位随访期内 mOS 未达到。

基于 RATIONALE 205 较好的研究结果,百济神州进一步开展了一项全球性随机双盲的大型 III 期临床研究,旨在比较替雷利珠单抗+氟尿嘧啶和铂类与安慰剂+氟尿嘧啶和铂类一线治疗局部晚期或转移性胃/胃食管交界处腺癌患者的疗效和安全性,目前尚在研究中,临床试验登记号: NCT03777657。

至此,对于晚期胃癌患者中 85% HER-2 阴性患者,纳武利尤单抗联合化疗已写入 2021CSCO 指南。基于抗 PD-1 单抗的免疫治疗在晚期胃癌无论 HER-2 阳性或阴性的患者中,联合靶向、化疗取得的良好作用,以及替雷利珠单抗联合化疗在晚期胃癌/胃食管结合部腺癌的初步疗效,推测替雷利珠单抗联合化疗对 HER-2 阴性晚期胃癌患者可能带来进一步的生存获益。

另外,目前尚缺乏替雷利珠单抗联合化疗治疗胃癌的预测性生物标志物的研究数据。循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 是由肿瘤细胞通过凋亡、坏死等方式释放到血液循环中的 DNA 片段,携带了肿瘤细胞特异的遗传信息^[7]。ctDNA 在体内的半衰期很短,能够实时反应患者体内肿瘤的特征信息,并且采样无创便捷,因此 ctDNA 检测已经广泛用于肿瘤临床诊疗的分子诊断、用药指导、疗效预测及预后评估^[7]。在肿瘤与免疫系统的相互作用中,涉及各种细胞因子、趋化因子等蛋白信号的相互作用,比如肿瘤相关的巨噬细胞通过分泌 CXCR-2、CXCL10、CCL2-5、VEGF、TNF α 、IL8 等因子促进血管生成^[8]。因此检测外周循环中细胞因子的表达也被广泛用于肿瘤临床治疗的疗效预测及预后评估^[9]。

本研究拟回顾性分析替雷利珠单抗联合化疗对于 HER-2 阴性晚期胃癌的疗效和安全性。同时,本研究将回顾性收集患者外周血 ctDNA 及细胞因子状态等数据,探索疗效预测与评估的生物标志物。

参考文献:

- [1] Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. Retrieved Dec 16, 2020
- [2] Freddie Bray BSc, Jacques Ferlay ME, Isabelle Soerjomataram MD, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians,2018,68(6)
- [3] Yung-Jue Bang, Eric Van Cutsem, Andrea Feyereislova, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. The Lancet,2010,376(9742)
- [4] H. Chung, Y. Bang, C. Fuchs, S. Qin, et al. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study[J]. Annals of

Oncology,2019,30(Supl.4)

[5] 中国胃癌诊疗指南, 2021,中国临床肿瘤协会 (CSCO)

[6] Xu Jianming, Bai Yuxian, Xu Nong, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma[J]. Clinical cancer research,2020,26(17)

[7] C Alix-Panabières, Schwarzenbach H , Pantel K . Circulating tumor cells and circulating tumor DNA.[J]. Annual Review of Medicine, 2012, 63(1):199-215.

[8] Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. Clin Cancer Res 2019;25:5449-57.

[9] Lindgaard SC, Sztupinski Z, Maag E, et al. Circulating Protein Biomarkers for Use in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Identification. Clin Cancer Res 2021;27:2592-603.

四、研究目标与研究内容

1 研究目的

本研究为一项单中心、回顾性临床研究，旨在评估替雷利珠单抗联合化疗一线治疗HER-2 阴性晚期胃癌的疗效和安全性。

2 研究内容

本研究拟纳入我院 2020 年 11 月 1 日至 2021 年 11 月 1 日收治的 60 例一线采用替雷利珠单抗联合化疗治疗的 HER-2 阴性晚期胃癌患者，收集患者的临床病理资料、血化验、影像资料等，评估的主要终点为 PFS 和 OS，次要终点为 ORR 和安全性等。同时收集患者的 ctDNA 和外周细胞因子状态以及基线时肿瘤组织的二代测序等数据，用于疗效相关生物标志物的探索。

五、研究方案（包括研究对象、研究方法、技术路线、统计方法等）

1 研究对象

本研究共纳入 60 例符合入排标准的胃癌患者。

2 受试者选择

入组标准:

1. 经组织病理学确诊的初治无法手术（局部晚期或转移性）或术后复发的胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者，既往未接受针对晚期胃癌的任何抗肿瘤治疗；
2. 胃癌组织病理免疫组化或 FISH 检测提示 Her-2 阴性；
3. 年龄 18~70 岁，性别不限；
4. 术后复发距离新辅助/辅助化疗结束时间>6 个月；
5. 如患者接受新辅助/辅助治疗出现毒副反应，需从既往治疗毒副反应中恢复至 ≤1 级；
6. 按照 RECIST 评价标准，至少有一个可评估病灶。预期生存时间 ≥3 个月；
7. ECOG 评分 ≤2 分；
8. 主要脏器功能基本正常，血象（7 天内）：血红蛋白 ≥90g/L，白细胞 ≥4.0 × 10⁹/L，中性粒细胞 ≥2.0 × 10⁹/L，血小板 ≥100.0 × 10⁹/L。总胆红素 ≤1.0 UNL，肌酐 ≤1.0 × UNL，ASAT / ALAT ≤2.5 × UNL。肝转移者：ASAT /ALAT ≤5 × UNL；
9. 心电图 / 心脏功能等检查基本正常；

排除标准:

1. 患有胃未分化癌或胃食管结合部鳞癌等其他病理类型恶性肿瘤；
2. 针对初治无法手术或术后复发的胃腺癌或胃食管结合部腺癌进行过抗肿瘤治疗，包括但不限于化疗、靶向治疗、免疫治疗等（胸腺肽、中药治疗除外）；
3. 合并胃癌以外的其他原发性恶性肿瘤者，已治愈的皮肤基底细胞癌和宫颈原位癌除外；
4. 单纯或合并脑转移者；
5. 入组前 6 个月内出现过胃肠道穿孔或胃肠道瘘；
6. 同时罹患包括严重心脏病在内的其它重要脏器疾病的患者；
7. 合并严重并发症，如难以控制的中-大量腹水、活动性消化道大出血、消化道穿孔、胃肠梗阻等；
8. 合并难以控制的高血压、高血糖、COPD 等慢性疾病的患者；
9. 合并需要抗生素全身抗感染、活动性肝炎、活动性肺结核等疾病者；

3 治疗方案（具体治疗方案，包括用法、用量、周期、使用顺序等）

替雷利珠单抗：200mg，iv，d1，21 天为一周期，至疾病进展或出现不可耐受毒副反应；
化疗：由医师选择的以铂类为基础的两药联合方案。

4 研究终点（主要终点、次要终点）

主要终点：PFS；OS

次要终点：安全性、有可测量病灶患者的 ORR、DCR、DOR。

5 统计分析

采用 SAS 软件进行处理。研究数据采用描述性统计方法。使用描述性统计值对人口统

计学和基线特征、有效性、安全性等数据进行分析。计量资料行 t 检验；计数资料行 χ^2 检验；等级资料的比较采用秩和检验。列表汇总 ORR、DCR 和 AEs，包括发生例数和百分比。ORR 为完全缓解（CR）+PR 病例占可评价病例的百分数，DCR 为 CR+PR+疾病稳定（SD）病例占可评价病例的百分数。生存分析采用 Kaplan-Meier 法估算随时间推移的事件发生率，提供中位数及 95% 置信区间（CI）。采用 Log-Rank 法进行亚组分析。研究因素对生存或风险率的影响采用 Fisher's exact 检验、COX 分析、ROC 分析等统计分析方法。无进展生存时间（PFS）定义为从开始化疗日至影像学证实的疾病进展，或无证据证实疾病进展前任何原因导致的死亡。生存时间（OS）定义为从开始化疗日至任何原因导致的死亡。

六、可行性分析

（包括对研究基础、工作条件、政策法规等方面进行分析）

1. 研究基础：本项目的负责人为国家癌症中心中国医学科学院肿瘤内科主任医师、博士生导师，专业方向为消化道肿瘤的内科治疗以及抗肿瘤新药临床研究。擅长胃、结直肠、肝胆胰脾等恶性肿瘤的内科治疗及多学科综合治疗，有丰富的临床、科研和教学经验，能处理肿瘤内科急症及疑难杂症，已发表了与本课题相关论文十余篇，并承担其他国家重点研发计划、北京市科技计划等科研项目，作为分中心主要研究者承担多项全国多中心临床研究，曾获华夏医学科技奖一等奖、获科学技术进步奖一等奖。近 5 年以第一作者或通信作者发表论文 20 篇。
2. 工作条件：中国医学科学院肿瘤医院是国家肿瘤临床医学研究中心、国家肿瘤规范化诊治质控中心、国家食品药品监督管理局认证的国家药物临床研究中心所在地，是集医教研防于一体，全方位开展肿瘤相关基础研究和临床诊治的国家标志性肿瘤专科医院。我院牵头或参与大量恶性肿瘤的临床前及临床研究，促成了多种新药的研发、上市以及医疗技术水平的推进和提升，不断改善肿瘤患者的生存获益。我国在研究各流程各步骤都有专业人员实施、质控，各科室分工精细，有续合作，具有开展临床研究的软实力。
3. 政策法规法规方面：尽管目前 HER 阴性晚期胃癌的免疫治疗尚未被列入国内临床指南推荐，但是本研究已通过所在单位伦理委员会审批，并且遵循 GCP 管理规范实施。因此，本研究在政策法规法规方面亦是可行的。

七、特色与创新性

中国是胃癌高发国家之一。由于缺乏早期无创性筛查技术，临床病例一旦确诊则多已属于局部晚期或晚期肿瘤。如何提升晚期胃癌患者的长期生存是我国胃癌领域亟待解决的

问题之一。胃癌采用抗 PD-1 单抗单药免疫治疗疗效不佳。目前对于占比约 85% 的 HER2 阴性晚期胃癌，免疫治疗联合化疗的疗效逐渐得到肯定。替雷利珠单抗因 Fc 段的改造、Fab 段存在与 PD-1 结合的特有表位以及半衰期长的特点，较其他 PD-1 单抗在抗肿瘤作用上更有优势。替雷利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胃癌的 II 期 RATIONALE 205 研究取得了良好结果，III 期确证研究正在进行当中。此外，目前尚缺乏有关替雷利珠单抗联合化疗治疗胃癌的预测性生物标志物的研究数据。本研究将收集患者外周血 ctDNA 及细胞因子状态等数据，探索与疗效预测与评估相关的生物标志物，具有国际领先的创新性。

八、研究进度与考核指标

时间（年、月）	研究内容	考核指标
2021 年 11 月 ~ 2022 年 11 月	筛选入组	完成所有患者的血液标本收集
2022 年 12 月 ~ 2023 年 11 月	生存随访及 ctDNA、细胞因子测定	完成数据收集整理
2024 年 12 月 ~ 2024 年 11 月	研究总结和文章撰写	总结研究成果并且以论文形式发表

九、研究预期产出

（包括人才培养、学科建设、论文、专著、技术规范、专利、成果、新项目、社会效益和经济效益等）

通过本研究将为我国广大晚期胃癌患者探索新的综合治疗模式提供高水平的循证医学证据以指导临床实践。最终成果将以 SCI 论文形式发表，并分享给社会，可能推动我国医药卫生产业新技术研发发展。

十、申请者及研究组主要成员研究经历

（包括与本项目有关的科研项目承担情况、论文发表情况等）

一、担任课题负责人的科研项目（近三年）：

- 2021 年 5 月 ~ 2024 年 5 月，一项在患有不可切除的局部晚期或转移性 HER2 阳性胃食管腺癌受试者（GEA）的受试者中评估 Zanidatamab 联合化疗，联合或不联合替雷利珠

单抗疗效的随机、多中心、III 期研究

- 2021 年 10 月 ~ 2024 年 9 月，呋喹替尼联合白蛋白结合型紫杉醇二线治疗经含抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗失败的局部晚期/ 转移性胃或胃食管结合部癌（GC/GEJC）的单臂、开放性、II 期临床研究
- 2020 年 3 月 ~ 2022 年 10 月，盐酸安罗替尼胶囊联合 AK105 注射液对比标准化疗二线治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌的随机、开放、阳性对照、多中心 III 期临床试验

二、相关论文发表情况

1. Lu X, Liu J, Cui P, Liu T, Piao C, Xu X, Zhang Q, Xiao M, Liu X, Wang Y, Yang L. Co-inhibition of TIGIT, PD1, and Tim3 reverses dysfunction of Wilms tumor protein-1 (WT1)-specific CD8+ T lymphocytes after dendritic cell vaccination in gastric cancer. *Am J Cancer Res*. 2018 Aug 1;8(8):1564-1575.
2. Sun Y, Yang L, Wang C, Zhao D, Cai J, Li W, Zhang W, Huang J, Zhou A. Prognostic factors associated with locally advanced gastric cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection. *Oncotarget*. 2017 Sep 6;8(43):75186-75194.
3. Wang G, Zhao J, Song Y, Zhang W, Sun Y, Zhou A, Huang J, Du F, Yang L. Phase II study of adjuvant chemotherapy with S1 plus oxaliplatin for Chinese patients with gastric cancer. *BMC Cancer*. 2018 May 9;18(1):547.
4. Yang L, Zou S, Shu C, Song Y, Sun YK, Zhang W, Zhou A, Yuan X, Yang Y, Hu S. CYP2A6 Polymorphisms Associate with Outcomes of S-1 Plus Oxaliplatin Chemotherapy in Chinese Gastric Cancer Patients. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017 Aug;15(4):255-262.
5. Yang L, Yang Y, Qin Q, Zhou A, Zhao J, Wang J, Shu C, Yuan X, Hu S. Evaluation of the optimal dosage of S-1 in adjuvant SOX chemotherapy for gastric cancer. *Oncol Lett*. 2015 Mar;9(3):1451-1457.
6. Yang L, Yang Y, Qin Q, Zhou A, Zhao J, Wang J, Shu C, Yuan X, Hu S. Dose-finding study on adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin for gastric cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014 Jan;2(1):93-98.
7. Yang L, Song Y, Zhou AP, Qin Q, Chi Y, Huang J, Wang JW. A phase II trial of oxaliplatin plus S-1 as a first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(18):3470-4.

十一、经费预算

(金额单位: 万元)

药品			
替雷利珠单抗注射液	无		与研究者签协议
资金			
科 目	经费 (万)		备注 (计算依据和说明)
1、科研业务费	4		
(1) 临床观察/测试/分析费	3	用于给予病例资料收集人员的劳务费用。	临床病例资料收集费: 500*60 例=30000 元
(2) 出版/文献/信息传播费	1	发表 SCI 论文润色及稿费	SCI 文章的撰写及版面费
(3) 资料印刷费			
(4) 其它			
2、实验材料及检测费	30		
(1) 材料/试剂/药品购置费			
(2) 测试检测/分析费	30	探索疗效预测与评估的生物标志物	外周血 ctDNA 及细胞因子检测: 5000*60 例=300000 元
3、仪器设备费			
(1) 购置 (5 万元以下设备)			

(2) 租赁			
4、合作、外协费			
5、培训费（进修、学习）			
6、人员费			
专家咨询、论证费			
7、患者保险费			
8、管理费	6	管理费	15%管理费
合 计	40		

十二、申请者承诺：

申请者承诺：

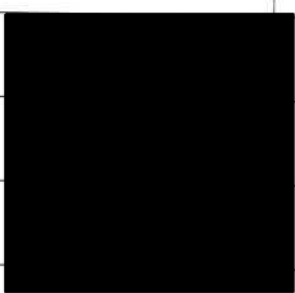
我保证申请书内容的真实性。如果获得资助，我将履行项目负责人职责，严格遵守北京医学奖励基金会的有关规定，按照本申请书所述，切实保证研究工作时间，认真开展工作，按时报送有关材料。若填报失实和违反规定，本人将承担外全部责任。

签字： 

日期： 2022-3-2

项目组主要成员承诺：

我保证申请书内容的真实性。如果获得基金资助，我将履行项目负责人职责，严格遵守北京医学奖励基金会的有关规定，切实保证研究工作时间，加强合作、信息资源共享，认真开展工作，及时向项目负责人报送有关材料。若个人信息失实、执行项目中违反规定，本人将承担外全部责任。

编号	姓名	工作单位名称	开户行	帐号	签字
1	杨林	中国医学科学院肿瘤医院			
2	马晓婷	中国医学科学院肿瘤医院	中国工商银行北京广安门支行		
3	刘秀	中国医学科学院肿瘤医院	中国工商银行崇文体育馆路支行		
4	欧凯	中国医学科学院肿瘤医院	中国工商银行中关村东升路支行		

