

# 治疗晚期NSCLC 3个EGFR-TKI药物比较分析

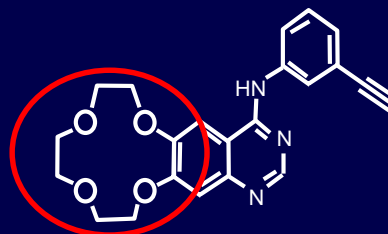
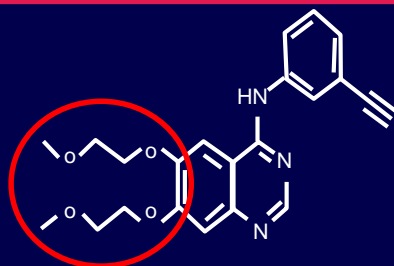
---

# 目 录

---

- 化学结构
- 药代动力学
- 临床疗效
- 其他方面的比较

## 药物结构与分子量/分子式:



通用名称	厄洛替尼 (Erlotinib)	埃克替尼 (Icotinib)	吉非替尼 (Gefitinat)
商品名	特罗凯	凯美纳	易瑞沙
生产厂家	罗氏	贝达	阿斯利康
分子式	$C_{22}H_{23}N_3O_4HCl$	$C_{22}H_{21}N_3O_4HCl$	$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$
分子量	429.90	427.88	446.90
上市时间	2004年	2011年	2003年

三药有相同的喹唑啉母环，埃克替尼与厄洛替尼的差别仅在侧链的开环与闭环，厄洛替尼于2004年上市，埃克替尼于2011年上市。

# 目 录

---

- 化学结构
- 药代动力学
- 临床疗效
- 其他方面的比较

# EGFR激酶的抑制水平&人体血药浓度:

分子水平: EGFR激酶抑制

62nM ( 25ng/ml) 100%抑制

细胞水平: EGFR激酶抑制

250nM (100ng/ml) 100%抑制

厄洛替尼欧美人体稳态血药浓度 (150mg Qd) : 2500nM (1000ng/ml)

埃克替尼中国人体稳态血药浓度 (125mg Tid) : 2500nM (1000ng/ml)

吉非替尼欧美人体稳态血药浓度 (300mg Qd) : 750nM (300ng/ml)

血药浓度与药效的关系呈线性相关, 随着血药浓度增加, 药效也逐渐增强<sup>1</sup>  
达到同样血药浓度厄洛替尼剂量为150mg, 埃克替尼为375mg, 吉非替尼为  
1000mg

# 药代动力学比较

	厄洛替尼 <sup>2,4</sup>	埃克替尼 <sup>1,2</sup>	吉非替尼 <sup>2,3</sup>
给药方法	150mg qd	125mg tid	250mg qd
达峰时间 (小时)	4	0.5-4	3-7
半衰期 (小时)	36.2	6	41-48
峰/谷浓度 (ng/ml)	1737/1168	2050/995	378/330
达稳态时间 (天)	7-8	7-11	7-10
血浆蛋白结合率(%)	93	98.5	90
蓄积效应	无	无	有
主要代谢途径	CYP3A4	CYP2C19/CYP3A4	CYP3A4

厄洛替尼半衰期是埃克替尼的6倍，每天仅需服药一次，埃克替尼每天需服用三次。推荐剂量下，厄洛替尼治疗浓度是吉非替尼的4倍，并优于埃克替尼，谷底浓度也最高。埃克替尼峰谷浓度波动大，血药浓度不稳定

1. Zhejiang Beta Pharma Data on file.

2. MIMS annual 中国药品手册年刊 中国版 2011/2012 第15版.

3. Ranson M, et al. Journal of Clinical Oncology 2002; 20(9):2240-2250.

4. Hidalgo M, et al. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(137-3279).

# 生物利用度的影响：厄洛替尼VS吉非替尼

Pharmacokinetic parameters of the individual tyrosine kinase inhibitors.

Name	F (%)	Protein binding (%)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (μg h/mL)	V <sub>d</sub> /F (L)	Cl/F (L/h)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	Reference
Imatinib	98	~95	2-4	18	40.1	295	11.8	1215.8	[15,26,34]
Gefitinib	60	~91	3-7	48	5.6	1400	35.7	60	[36,39,153]
Erlotinib	60-100	~93	4	36.2	26.5	232	5.3	1168	[40,41]
Sorafenib	Unknown	~99.5	3	25-48	143.4	Unknown	Unknown	Unknown	[46,47]
Sunitinib	Unknown	~95	6-12	40-60	1.11	2230	34-62	44	[49,93]
Dasatinib	Unknown	~96	0.5-6	3-5	Unknown	2505	Unknown	Unknown	[51]
Lapatinib	Unknown	>99	3-4	24	14.3-36.2	>2200	Unknown	300	[53,79,154,155]
Nilotinib	Unknown	~98	3	17	36.0	579	29.1	900.2	[57,156]

Abbreviations: F, absolute bioavailability; T<sub>max</sub>, time to peak concentration; t<sub>1/2</sub>, elimination half life; AUC, area under the concentration-time curve; V<sub>d</sub>/F, apparent volume of distribution; Cl/F, apparent oral clearance; C<sub>trough</sub>, trough concentration.

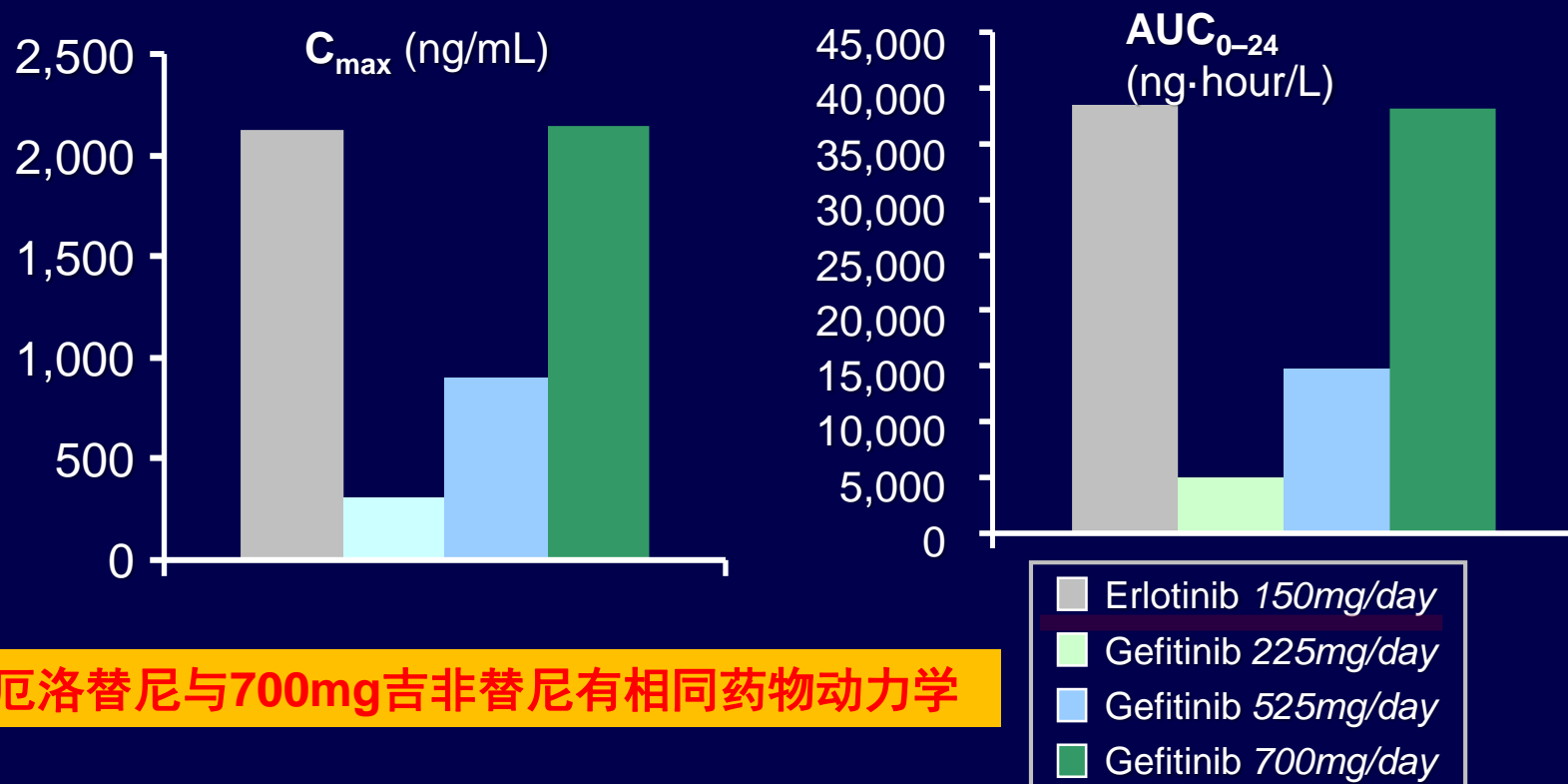
厄洛替尼较吉非替尼生物利用度高(F值)

时量曲线下面积(AUC)是表示药物吸收入血液循环量的最好指标。

厄洛替尼的AUC是吉非替尼的5倍

# 药物动力学比较 (每日剂量)

- $C_{\max}$  和AUC剂量比
- 重复每日给药并不影响药物蓄积
- 厄洛替尼在每日口服150mg时有最高血浆浓度



150mg厄洛替尼与700mg吉非替尼有相同药物动力学



# IC50值比较

不同水平	厄洛替尼 <sup>#</sup>	埃克替尼	吉非替尼 <sup>#</sup>
分子水平 (IC50)	2.5nM	5nM	27nM
细胞水平 (IC50)	20nM	50nM	80-90nM
细胞生长 (IC50)	1μM	1μM	8.8μM
动物水平 (60mg/kg)	56%	52%	38%

IC50是指被抑制一半时抑制剂的浓度，这里的反应可以是酶催化反应，抗原抗体反应等。在凋亡方面，可以理解为一定浓度的某种药物诱导肿瘤细胞凋亡50%，该浓度称为50%抑制浓度，即凋亡细胞与全部细胞数之比等于50%时所对应的浓度。IC50值可以用来衡量药物诱导凋亡的能力，即诱导能力越强，该数值越低，当然也可以反向说明某种细胞对药物的耐受程度。

**厄洛替尼IC50值最低，诱导能力最强，作用最好**

# 药代动力学小结

---

- **厄洛替尼服用剂量少，人体稳态血药浓度高，有助于获得更好的临床疗效**
  - ✓ 推荐剂量下厄洛替尼治疗浓度是吉非替尼的4倍，并优于埃克替尼
  - ✓ 厄洛替尼、吉非替尼半衰期是埃克替尼的6倍，每天仅需服药一次
  - ✓ 埃克替尼每天需服用三次
- **厄洛替尼较吉非替尼生物利用度高**
  - ✓ 厄洛替尼的AUC是吉非替尼的5倍
  - ✓ 150mg厄洛替尼与700mg吉非替尼有相同药物动力学
- **厄洛替尼IC50值最低，诱导能力最强，疗效作用更好**

# 目 录

---

- 化学结构
- 药代动力学
- 临床疗效
- 其他方面的比较

# 临床研究的比较

	厄洛替尼	埃克替尼	吉非替尼
一线治疗	OPTIMAL		IPASS
	EURTAC		NEJ002
	TORCH		WJTOG 3405
	FIET		First-SIGNAL
	CALGB30406		
	SLCG		
维持治疗	SATURN		INFORM
二线治疗	BR.21	ICOGEN	ISEL
	TITAN		INTEREST
			V-15-32

厄洛替尼一线，二线，维持等研究多，埃克替尼仅有二线 ICOGEN 研究，且目前该研究尚未全文发表，亦无第三方评价，资料可靠性无法保证！

---

# 在突变人群 厄洛替尼和吉非替尼的比较

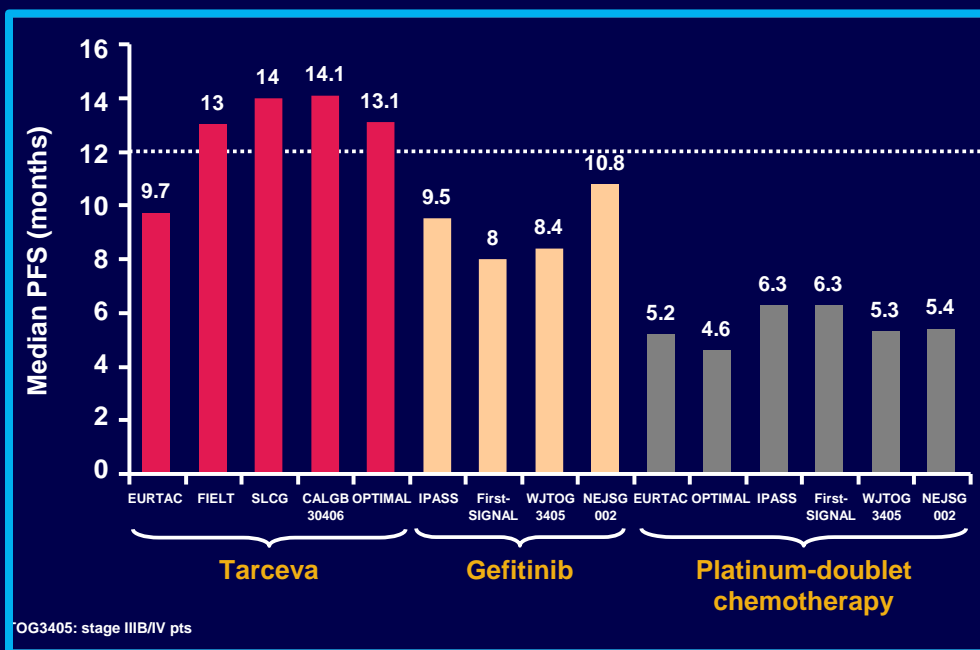


# Tarceva is the only EGFR TKI to extend PFS beyond 12 months in a phase III trial

Across major studies in *EGFR* Mut+ NSCLC, median PFS was consistently longer with Tarceva than with gefitinib

Only Tarceva has produced a median PFS of >12 months in a phase III trial

All data to be updated



Accompanying text:

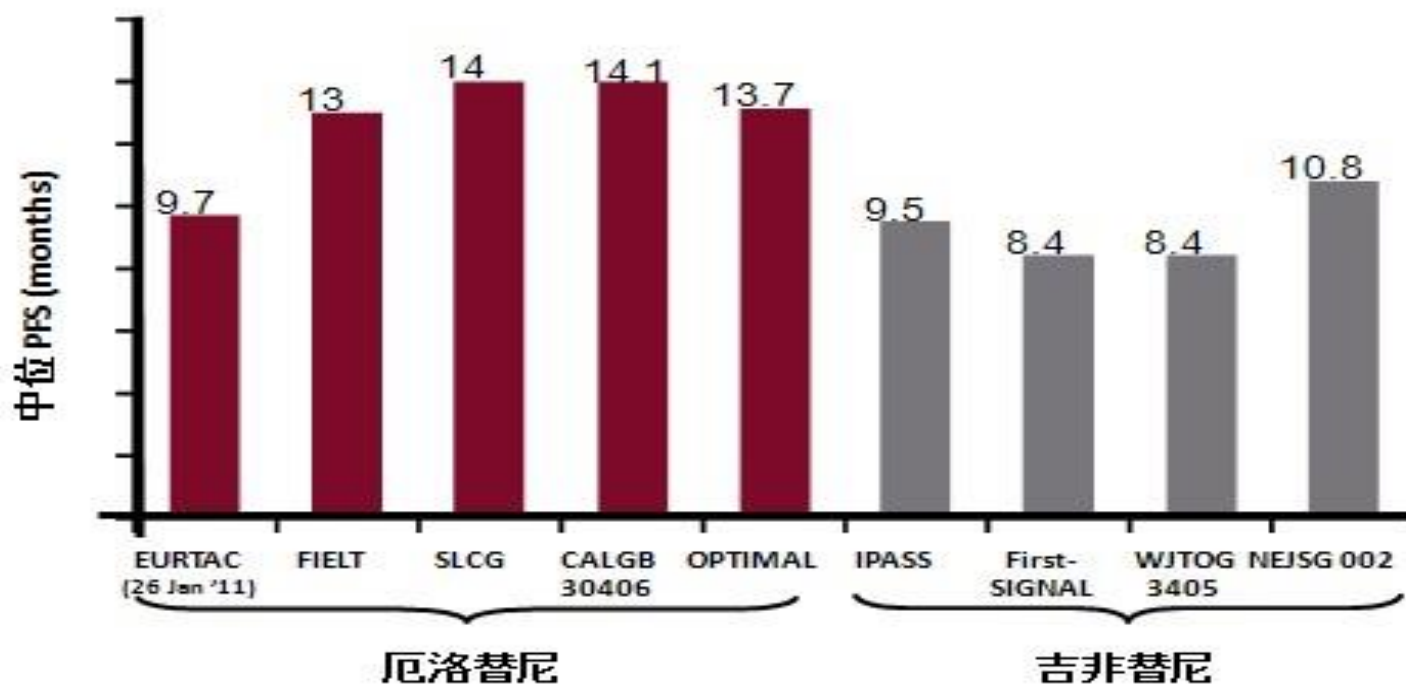
## Median PFS for studies of EGFR TKIs in *EGFR* Mut+ NSCLC

In the OPTIMAL study, which was performed in China, Tarceva produced a median PFS of 13.1 months; this is consistent with other studies of Tarceva in this disease, and greater than that observed with gefitinib

Rosell, et al. *Lancet Oncol* 2012; De Greve, et al. *ASCO* 2011; Rosell, et al. *NEJM* 2009; Janne, et al. *J Clin Oncol* 2012; Zhou, et al. *Lancet Oncol* 2011; Mok, et al. *NEJM* 2009; Han, et al. *J Clin Oncol* 2012; Mitsudomi, et al. *Lancet Oncol* 2010; Maemondo, et al. *N Engl J Med* 2009

[Link to supporting info →](#)

# 厄洛替尼 vs 吉非替尼：一线临床研究

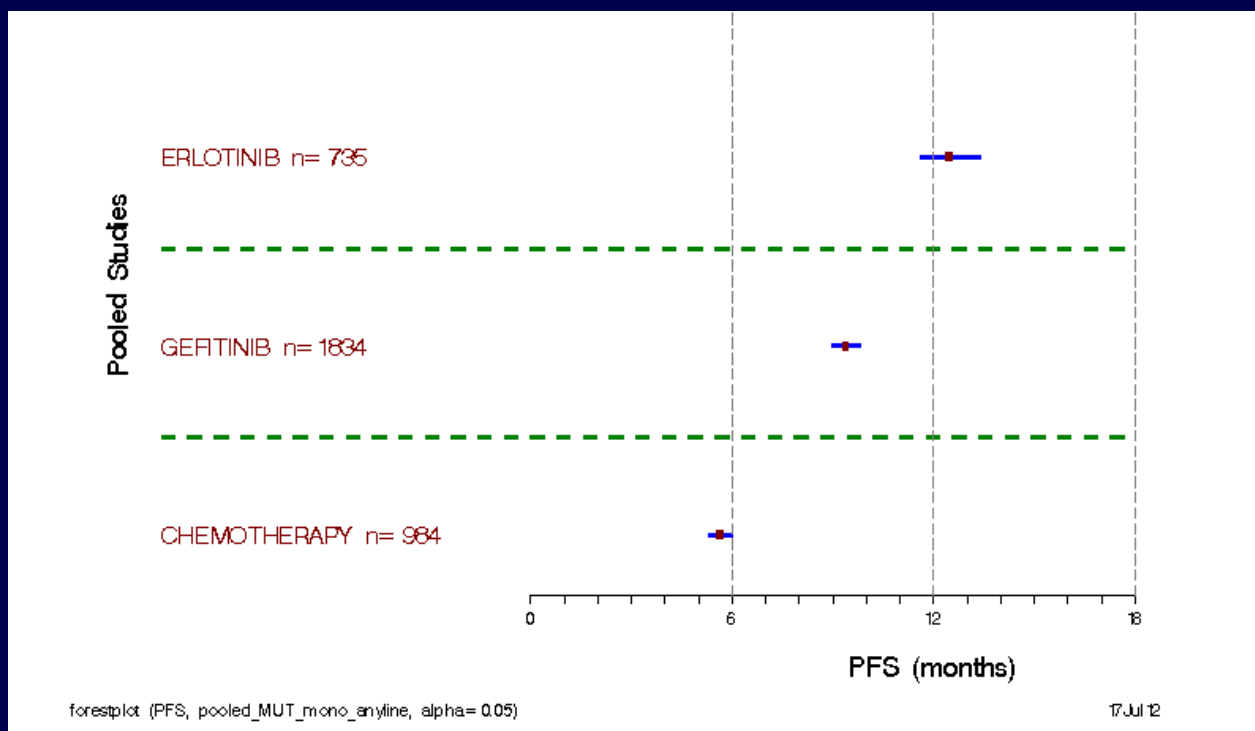


厄洛替尼较吉非替尼在一线治疗晚期NSCLC患者上有优势。  
埃克替尼并无相关一线研究



# A pooled analysis showed that Tarceva produces longest PFS in *EGFR* Mut+

A pooled analysis of data from over 90 published studies confirmed that median PFS is longer with Tarceva than with gefitinib in *EGFR* Mut+ NSCLC



Accompanying text:

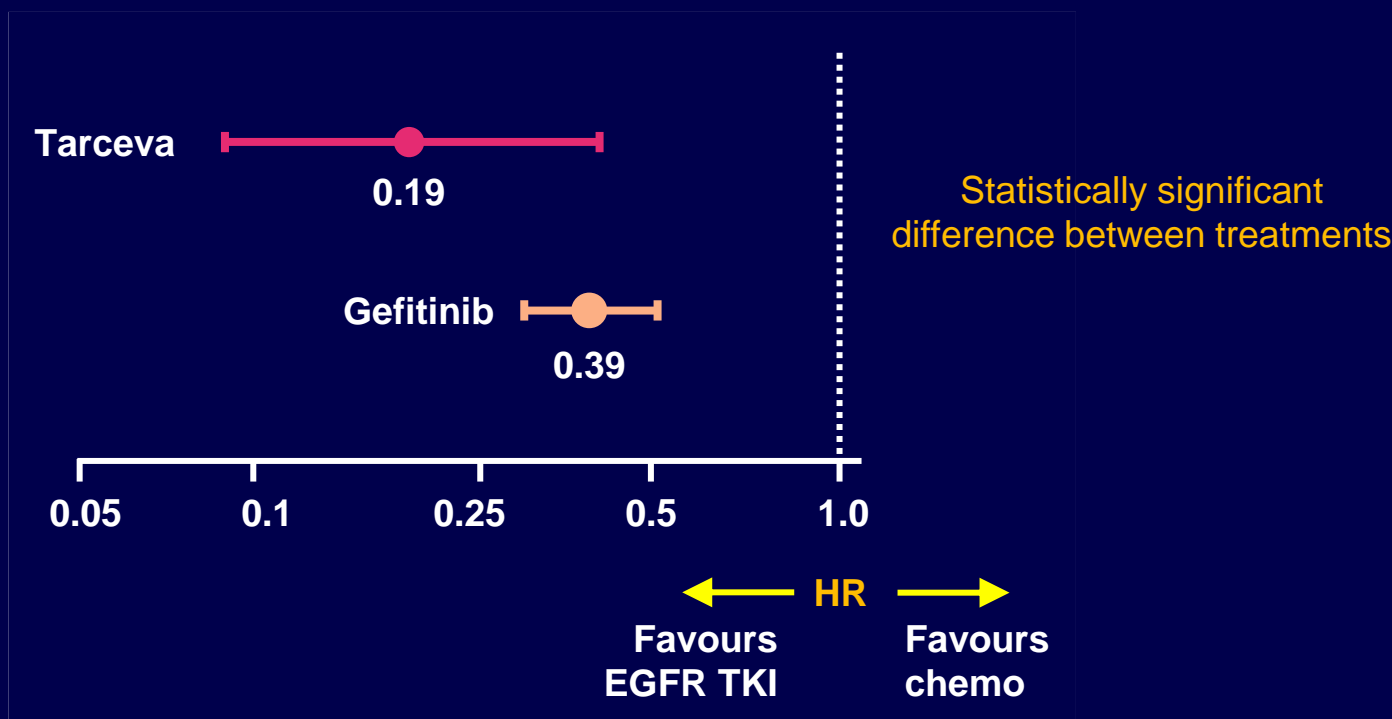
Median PFS from pooled analysis of studies with *EGFR* TKIs and chemotherapy in *EGFR* Mut+ NSCLC  
Paz-Ares, et al. ESMO 2012

Supporting info



# Meta-analysis confirms longer PFS with Tarceva vs gefitinib

A meta-analysis of PFS in 8 randomised, controlled trials, showed a significant difference in the benefit over chemotherapy provided by Tarceva vs gefitinib in *EGFR* Mut+ NSCLC (any line of therapy)



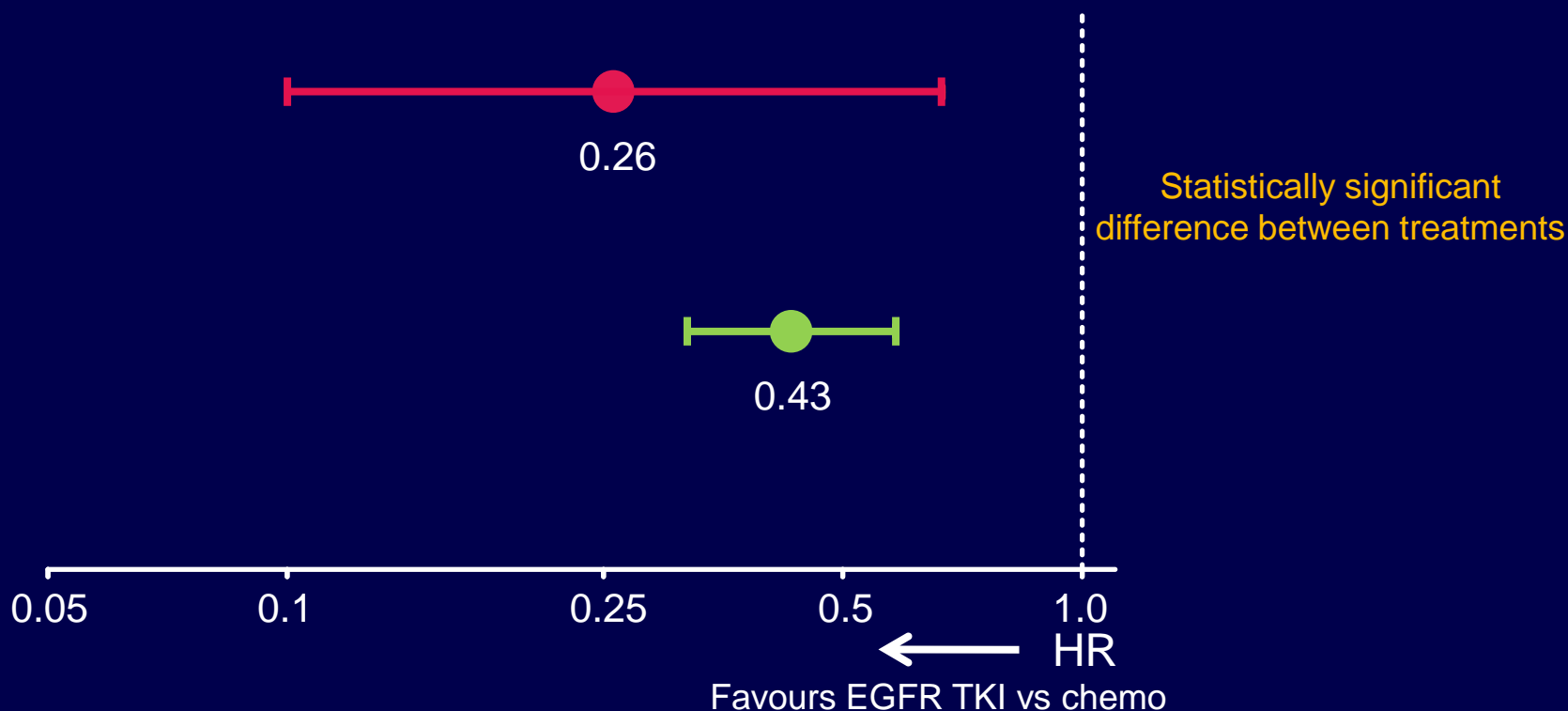
Accompanying text:

Meta-analysis of PFS in 8 randomised, controlled studies including patients with *EGFR* Mut+ NSCLC (mixed line)  
Petrelli, et al. Clin Lung Cancer 2012

Supporting info

# Meta-analysis confirms longer PFS with Tarceva vs gefitinib

A meta-analysis of PFS in 6 randomised, controlled trials, showed a significant difference in the benefit over chemotherapy provided by first-line Tarceva vs gefitinib in *EGFR* Mut+ NSCLC



Accompanying text:

Meta-analysis of PFS in 6 randomised, controlled studies including patients with *EGFR* Mut+ NSCLC (first-line)  
Gao, et al. Int J Cancer 2011

Supporting info



# Tarceva has a similar tolerability profile to gefitinib in *EGFR* Mut+ NSCLC

In phase III trials including Asian patients with *EGFR* Mut+ NSCLC, the tolerability profiles of Tarceva and gefitinib were very similar

Study	EGFR TKI	Rash, % All (grade ≥3)	Diarrhoea, % All (grade ≥3)
NEJSG 002	Gefitinib	71 (5)	34 (1)
WJTOG30405	Gefitinib	74 (2)	47 (1)
OPTIMAL	Tarceva	73 (2)	25 (1)

Accompanying text:

Incidence of rash and diarrhoea in phase III studies including Asian patients with *EGFR* Mut+ NSCLC (mixed line)

Maemondo, et al. N Engl J Med 2010; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010; Zhou, et al. Lancet Oncol 2011

---

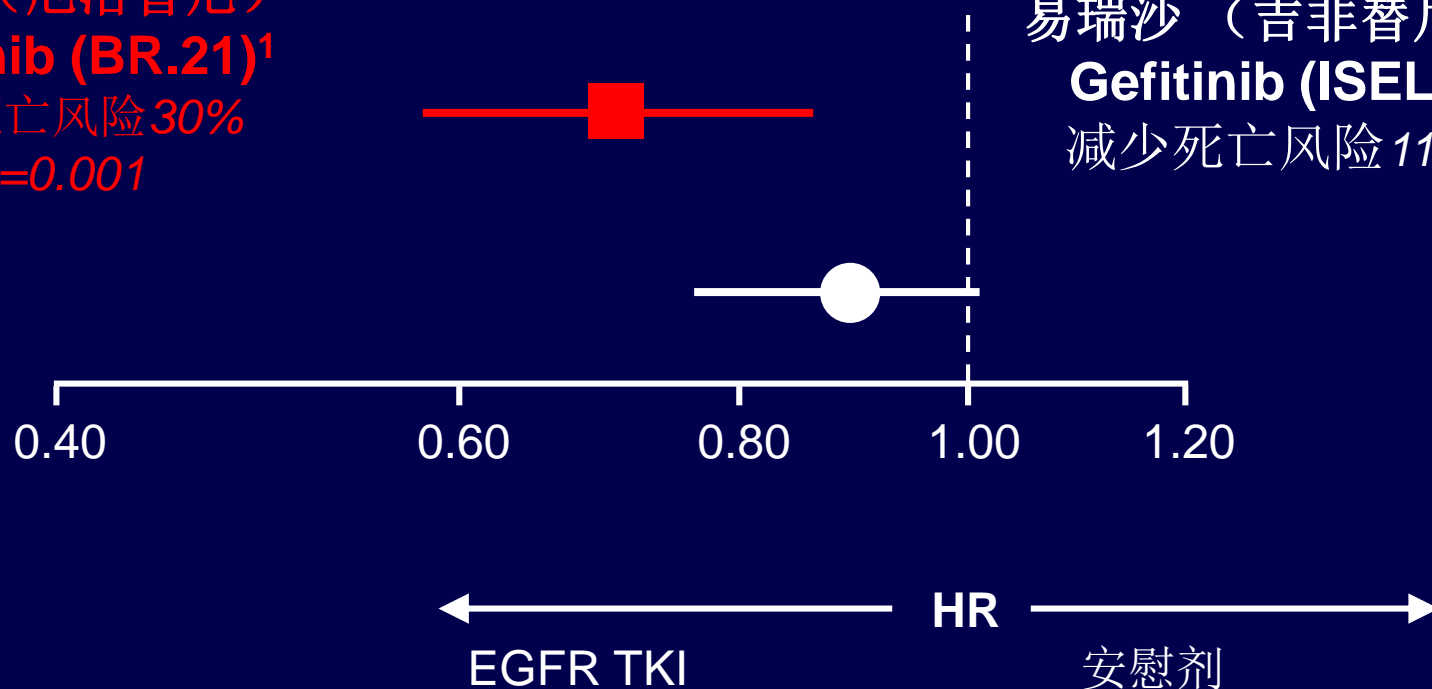
# 在二线人群 厄洛替尼和吉非替尼的比较

# BR.21 vs ISEL :

## 亚裔人群以安慰剂为对照组的研究

特罗凯（厄洛替尼）  
**Erlotinib (BR.21)<sup>1</sup>**  
减少死亡风险30%  
 $p=0.001$

易瑞沙（吉非替尼）  
**Gefitinib (ISEL)<sup>2</sup>**  
减少死亡风险11%

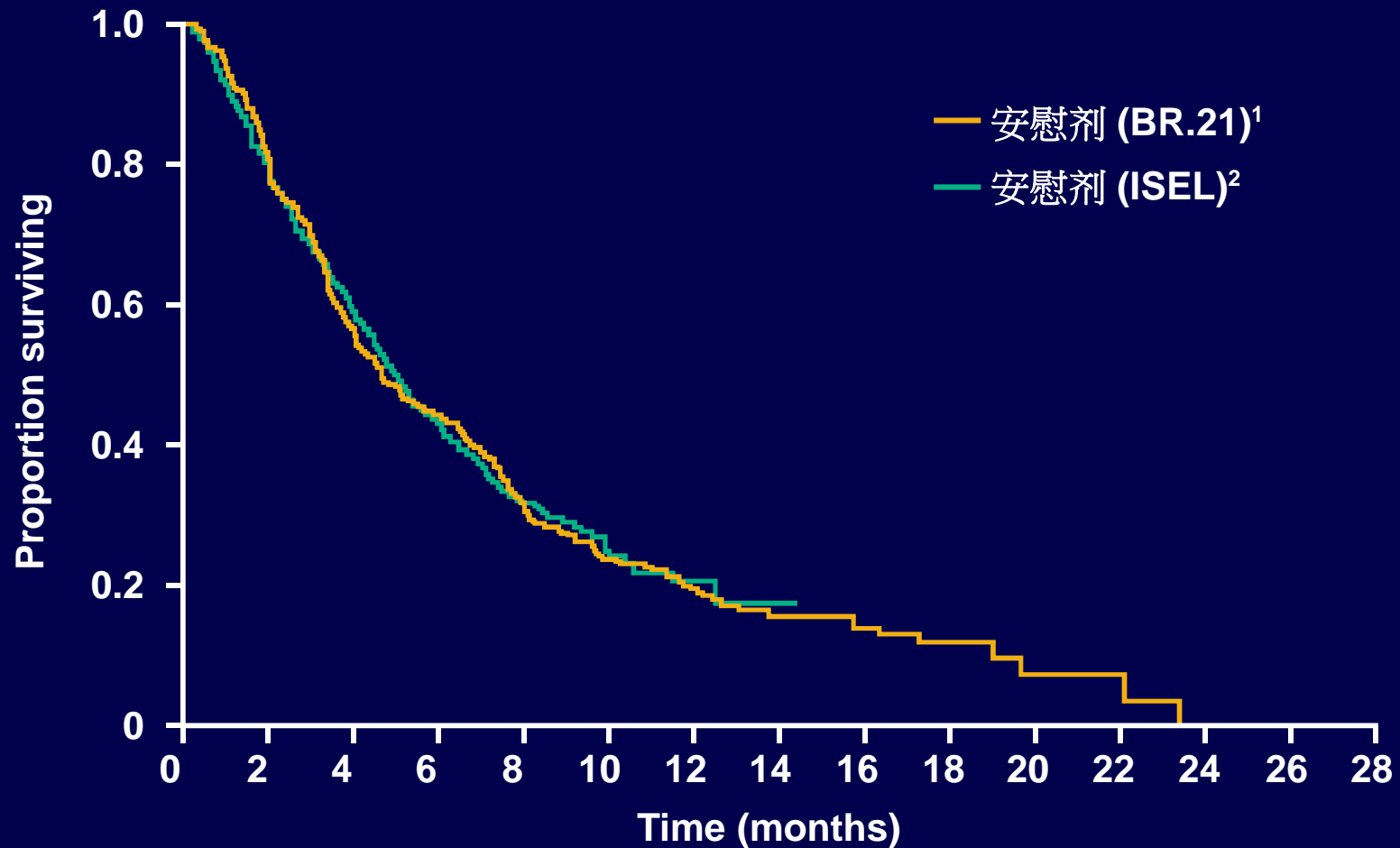


厄洛替尼较吉非替尼生存获益更明显

<sup>1</sup>Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32

<sup>2</sup>Thatcher N, et al. Lancet 2005;366:1527-37

# BR.21 and ISEL对照组群的存活曲线显示 它们是相似的组群



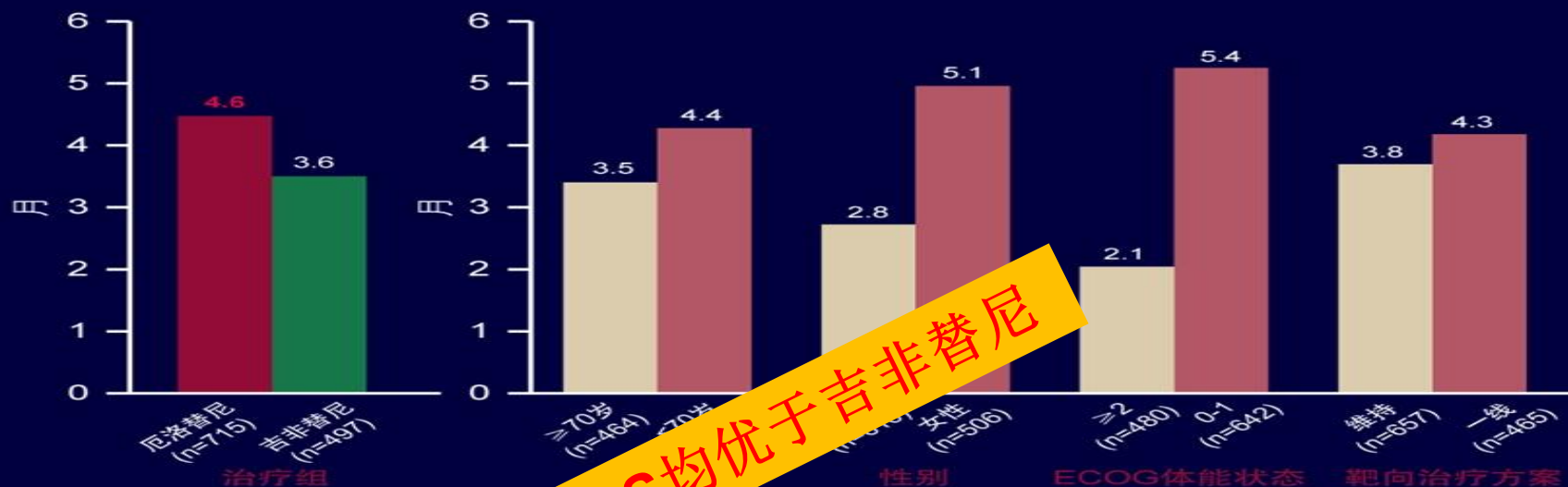
<sup>1</sup>Shepherd FA, et al. *N Engl J Med* 2005;353:123–32

<sup>2</sup>Thatcher N, et al. *Lancet* 2005;366:1527–37

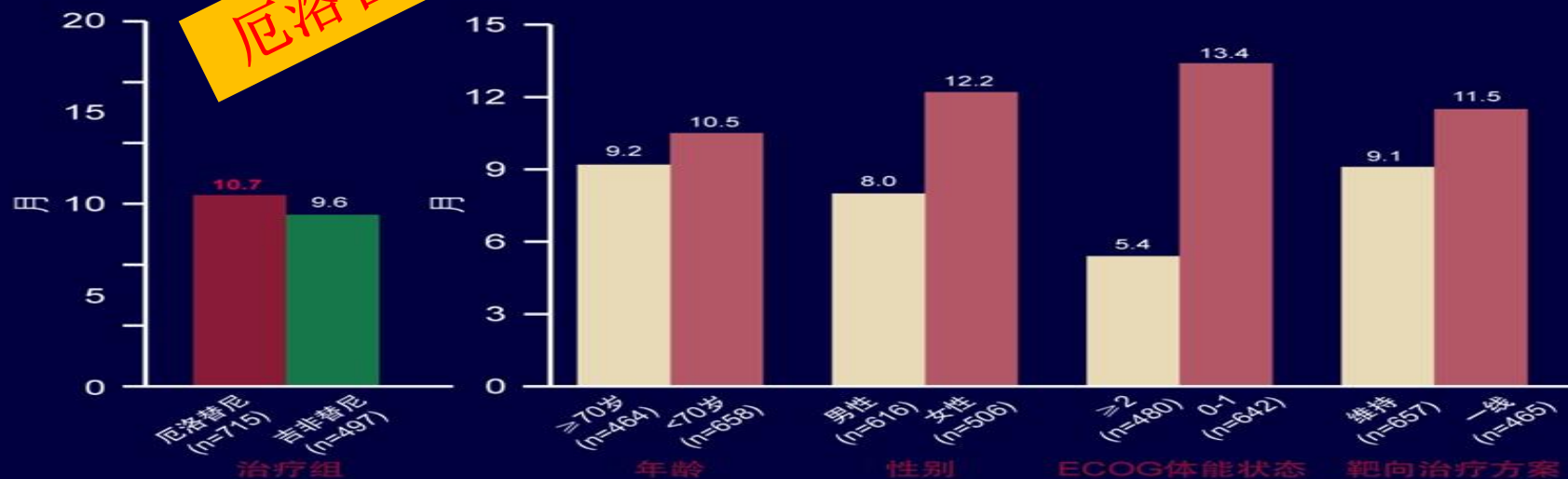
---

# 在未检测人群 厄洛替尼和吉非替尼的比较

# 台湾研究: 特罗凯各亚组PFS

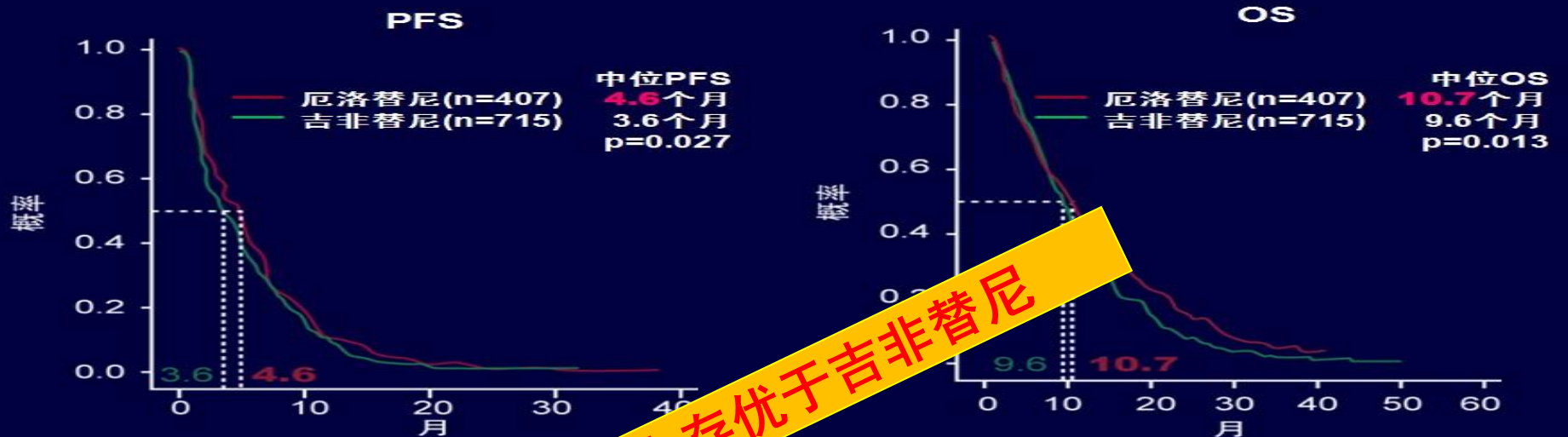


# 台湾研究: 特罗凯各亚组OS

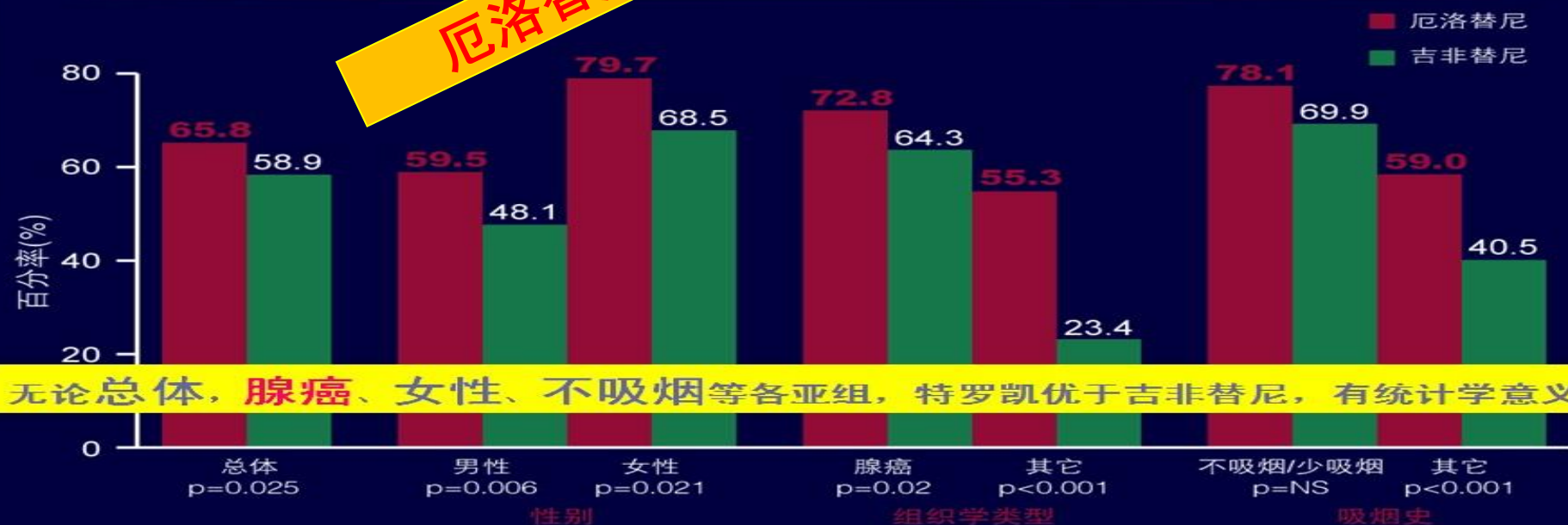




# 台湾研究: 特罗凯生存优于吉非替尼



Wen-Chien Fan, et al. J Thorac Oncol. 2010, 5



无论总体, 腺癌、女性、不吸烟等各亚组, 特罗凯优于吉非替尼, 有统计学意义

Wen-Chien Fan, et al. J Thorac Oncol. 2010, 5

# 台湾晚期非小细胞肺癌易瑞沙与特罗凯的比较 — 多中心逆溯型研究

Total:	1122	Female	45%
		Never/light smoker	53%
		Adenocarcinoma	77%
		Stage IV	79%
		Chemo-naive	41%

	Gefitinib	Erlotinib*	<i>P</i>
N	715	407	
ORR	34.4%	35.6%	0.68
DCR	58.9%	65.6%	0.02
PFS	3.6 <i>m</i>	4.6 <i>m</i>	

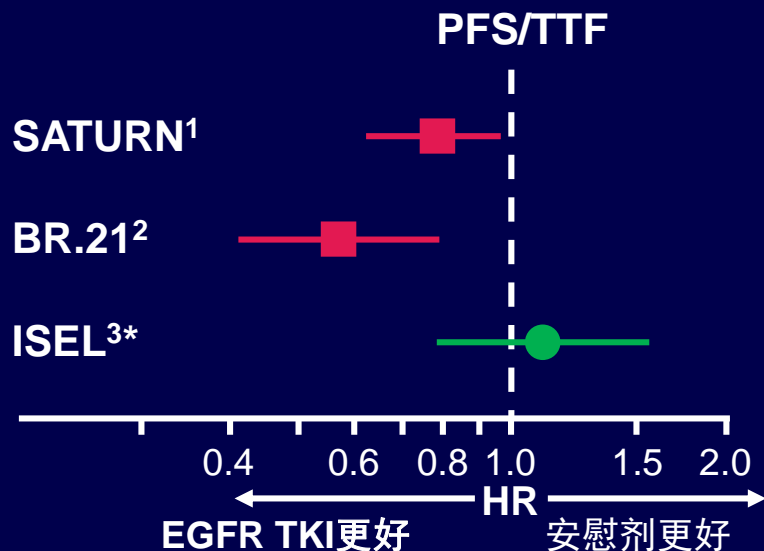
\* Erlotinib group: more male, smoker and non-adenocarcinoma.

厄洛替尼生存优于吉非替尼

---

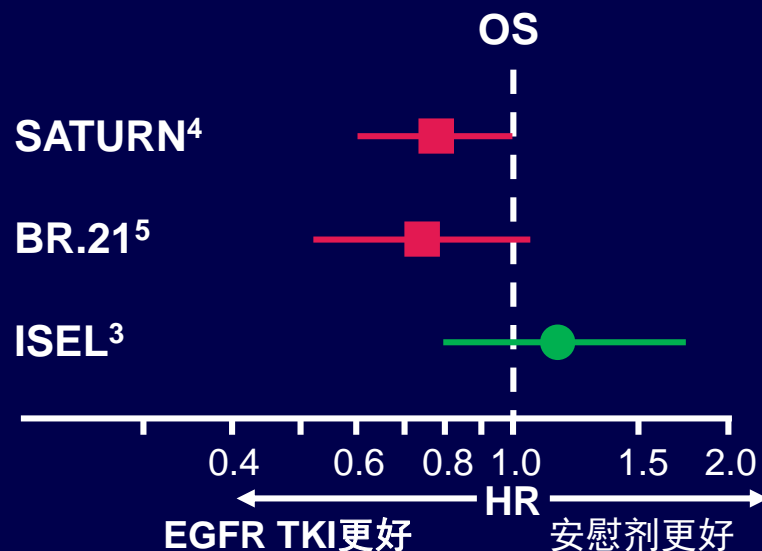
# 在野生人群 厄洛替尼和吉非替尼的比较

# EGFR野生型：厄洛替尼vs吉非替尼



**BR.21和SATURN**  
(特罗凯® vs 安慰剂)<sup>1,2,4,5</sup>

**特罗凯®治疗PFS和OS获益明确**



**ISEL (吉非替尼 vs 安慰剂)<sup>3</sup>**

**TTF或OS没有获益**  
接受安慰剂治疗的患者  
疗效比吉非替尼好

\*TTF = 至治疗失败时间

**EGFR野生型患者厄洛替尼疗效明确**

1. Cappuzzo et al. 2009; 2. Roche, data on file; 3. Gefitinib SmPC

4. Cappuzzo et al. 2009; 5. Zhu et al. 2008

# 在EGFR野生型患者中TKI和化疗的疗效比较

	TAILOR (Phase III in Italy)		DELTA (Phase III in Japan)		C-TONG0806 (Phase II in China)	
	Erl N=109	Doc N=110	Erl N=109	Doc N=89	Gef N=81	Pem N=76
PFS(m), HR(95%CI), p value	2.4	3.4	1.3	2.9	1.6	4.8
	0.69(95% CI 0.52-0.93), p=0.014		1.44(95% CI 1.08-1.92), p=0.013		0.51 (95% CI 0.36-0.73), p<0.001	
OS(m), HR(95%CI), p value	NR	NR	9.0	9.2	NR	NR
	-		0.98(95% CI 0.69-1.39), p=0.914		-	
ORR, (%)	2.2	13.9	NR	NR	14.7	13.3
	p=0.004		-		p=0.814	
DCR, (%)	41.5	22.8	NR	NR	32	61.3
	p=0.007		-		p<0.001	

- 多个临床试验显示，在二线EGFR野生型患者中，化疗疗效优于TKI药物

---

# 在脑转移人群 厄洛替尼和吉非替尼的比较

# 脑脊液浓度&渗透率：厄洛替尼vs吉非替尼

**Table 2** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations and response of the central nervous system metastases

EGFR-TKI	Case	Plasma concentration	CSF concentration	Penetration rate (%)	CNS response
Gefitinib	1	234 ng/ml (524 nM)	1.7 ng/ml (3.8 nM)	0.73	
	2	364 ng/ml (814 nM)	1.7 ng/ml (3.8 nM)	0.47	Partial response
	3	452 ng/ml (1,011 nM)	4.8 ng/ml (10.7 nM)	1.07	NE
	4	430 ng/ml (962 nM)	6.1 ng/ml (13.6 nM)	1.42	NE
	5	238 ng/ml (533 nM)	2.7 ng/ml (6.0 nM)	1.13	Stable disease
	6	181 ng/ml (405 nM)	2.6 ng/ml (5.8 nM)	1.44	NE
	14	471 ng/ml (1,054 nM)	6.6 ng/ml (14.8 nM)	1.39	
	15	235 ng/ml (526 nM)	3.2 ng/ml (7.2 nM)	1.35	Stable disease
	Mean ± SD	326 ± 116 ng/ml (729 ± 260 nM)	3.7 ± 1.9 ng/ml (8.2 ± 4.3 nM)	1.13 ± 0.36	1/3
Erlotinib	7	716 ng/ml (1,666 nM)	22.9 ng/ml (53.3 nM)	3.20	Partial response <sup>a</sup>
	8	463 ng/ml (1,077 nM)	14.3 ng/ml (33.3 nM)	3.09	Partial response
	9	1134 ng/ml (2,638 nM)	33.3 ng/ml (77.5 nM)	2.94	NE
	10	508 ng/ml (1,182 nM)	15.8 ng/ml (36.8 nM)	3.11	Stable disease
	11	3361 ng/ml (7,818 nM)	58.6 ng/ml (136.3 nM)	1.74	Progressive disease <sup>b</sup>
	12	482 ng/ml (1,121 nM)	11.5 ng/ml (26.8 nM)	2.39	Partial response
	13	1802 ng/ml (4,192 nM)	52.5 ng/ml (122.1 nM)	2.91	NE
	14	728 ng/ml (1,693 nM)	20.5 ng/ml (47.7 nM)	2.82	Progressive disease
	15	1069 ng/ml (2,487 nM)	29.3 ng/ml (68.2 nM)	2.74	Partial response <sup>c</sup>
	Mean ± SD	1140 ± 937 ng/ml (2652 ± 2178 nM)	28.7 ± 16.8 ng/ml (66.9 ± 39.0 nM)	2.77 ± 0.45	4/7

CNS central nervous system, CSF cerebrospinal fluid, EGFR-TKI epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, NE not evaluated, SD standard deviation

<sup>a</sup> Although case 7 could not receive the brain magnetic resonance imaging, her symptoms, performance, and CSF cytology improved following the initiation of erlotinib treatment

<sup>b</sup> Although case 11 could not receive the brain MRI, her symptoms, PS, and CSF cytology got worsened in spite of erlotinib treatment

<sup>c</sup> Case 15 had clear response of leptomeningeal metastases with erlotinib treatment, designated by RECIST as noncomplete response/nonprogressive disease

**P=0.0008**

**P<0.0001**

**厄洛替尼的脑脊液浓度及渗透率均优于吉非替尼，适用于脑转移患者**

# CTONG0803研究： 厄洛替尼二线治疗晚期无症状脑转移NSCLC

---

- CTONG0803研究结果显示厄洛替尼二线治疗晚期无症状脑转移NSCLC患者安全有效,患者可耐受毒性作用。
- 受试人群中位PFS为10.1个月（95%CI 8.97~13.966），总体ORR为56.3%。

厄洛替尼适用晚期脑转移患者，目前吉非替尼及埃克替尼无此方面研究



---

# 埃克替尼的临床数据

# ICOGEN试验患者基线条件

## ■ 基线数据均衡性:

表 2-8 两组间受试者的化疗情况 (FAS) 的比较分析 (统计报告 7.2.9.1)

指标		组别		合计 (%) (N=395)	组间比较 P 值
		埃克替尼组 (%) (N=199)	吉非替尼组 (%) (N=196)		
化疗史	是	199(100.0)	196(100.0)	395(100.0)	NA
	总数	199(100.0)	196(100.0)	395(100.0)	
化疗方案个数	1个	126(63.3)	107(54.6)	233(59.0)	0.0733
	2个	72(36.2)	89(45.4)	161(40.8)	
	3个	1(0.5)	-	1(0.3)	
	总数	199(100.0)	196(100.0)	395(100.0)	
既往化疗	完全缓解	3 ( 1.5%)	5 ( 2.6%)	8 ( 2.0%)	z=-0.3400 p=0.7338
最佳疗效	部分缓解	35 ( 17.6%)	36 ( 18.4%)	71 ( 18.0%)	
	稳定	69 ( 34.7%)	67 ( 34.2%)	136 ( 34.4%)	
	进展	80 ( 40.2%)	75 ( 38.3%)	155 ( 39.2%)	
	未评价	12 ( 6.0%)	13 ( 6.6%)	25 ( 6.3%)	
	Total	199(100.0%)	196(100.0%)	395(100.0%)	

\*组间比较采用 Fisher's 精确概率法

吉非替尼组中既往化疗方案个数多的患者较多，试验结果可能不利于吉非替尼

# ICOGEN试验： 埃克替尼vs吉非替尼III期临床双盲对照试验

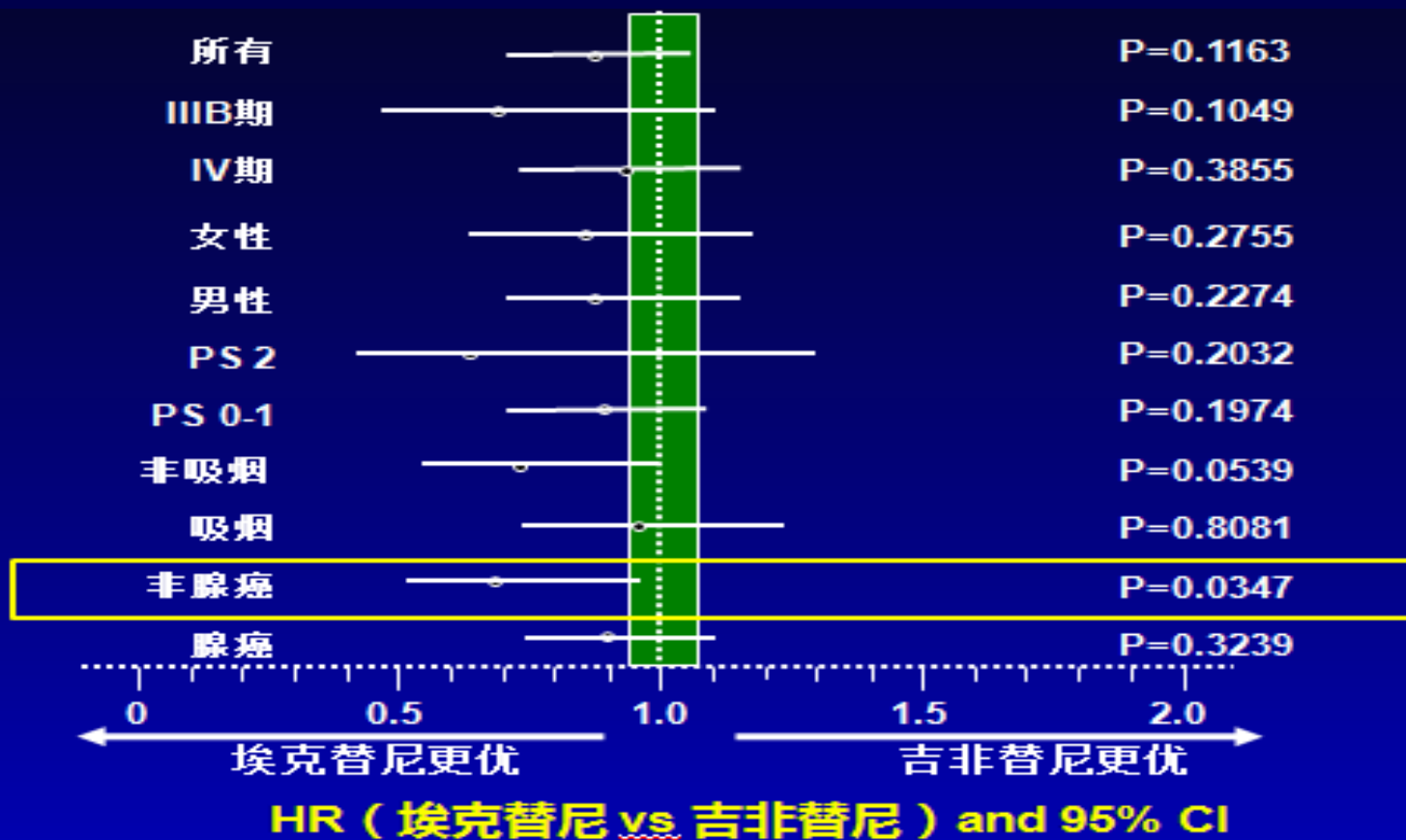
	PFS (m)			ORR (%)			DC R (%)	OS (m)			TTP (m) *	一年总生存 (%)	AE (%)	
	FAS	突变	野生	FAS	突变	野生		总体	突变	野生			总AE*	腹泻*
凯美纳 n=200	4.5	6.6	2.4	27.6	59	5.1	75.4	13.3	20.9	7.8	5.1	58.8	60.5	18.5
易瑞沙 n=199	3.4	5.3	2.2	27.2	61	3.1	74.9	13.9	20.2	6.9	3.6	58.2	70.4	27.6

突变和野生：指EGFR突变型和野生型

\*指有统计学显著意义

埃克替尼PFS不劣于吉非替尼，OS相似，不良反应较少  
埃克替尼与吉非替尼临床疗效相似

# ICOGEN试验： 埃克替尼非腺癌疗效优于吉非替尼



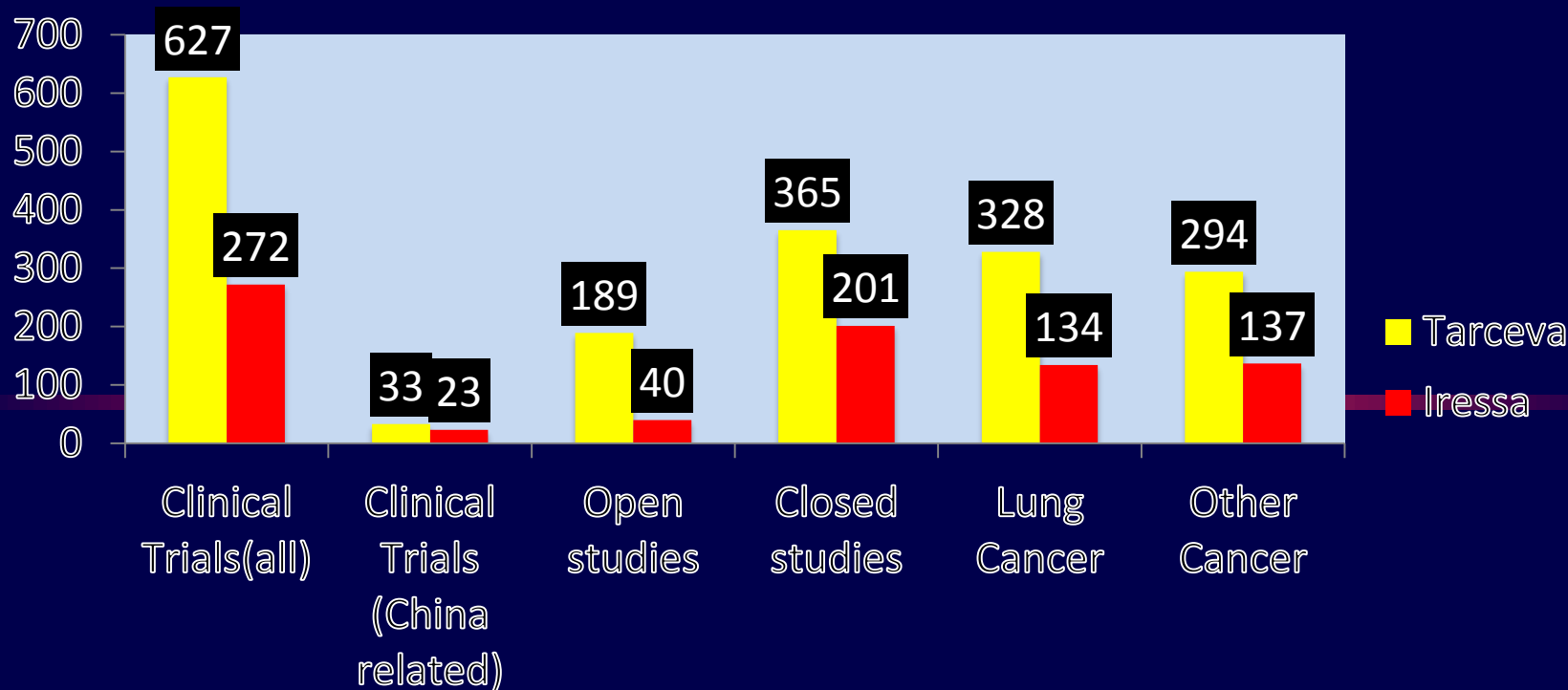
埃克替尼可在非腺癌患者中尝试

# 目 录

---

- 化学结构
- 药代动力学
- 临床疗效
- 其他方面的比较

# 3个药物的临床实验数量



厄洛替尼临床实验数量是吉非替尼2倍，结论更全面可靠  
埃克替尼仅有二线 **ICOGEN**研究

Unknown Status has been excluded in Open/Closed studies and Lung/Other Cancer

Source: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

# 3个TKI药物价格比较

	特罗凯	易瑞沙	埃克替尼
标准价格	19800	16500	13200
价格比例	100%	83%	67%
进入PAP需要时间	4个月	5个月	6个月??
进PAP所需费用	79200	82500	79200??
PAP价格比例	100%	100%	80%

\*赠药情况有更新，凯美纳情况不不清楚。

**考虑到PAP项目：**

- 1-吉非替尼和特罗凯的价格一样，特罗凯提前一个月进入赠药项目；
- 2-埃克替尼增药情况不清楚

# 3个公司的比较

	罗氏	阿斯利康	浙江贝达
公司性质	全球性企业 肿瘤领域的全球领导者	全球企业	国内高新企业
研发能力	基因泰克有着业界最好的研发部门	研发后继乏力	目前没有其他药物
肺癌 后续产品线	Avastin, Metmab, BRAF 抑制剂等等多个药物在研发中	多个药物失败， 目前没有新产品	--

罗氏是肿瘤领域的领导者，后续产品丰富，未来对肺癌的治疗还有一系列产品。



# 总结

- **临床数据：**

- 厄洛替尼临床研究众多，临床应用广泛；
- 吉非替尼的临床研究数量远少于厄洛替尼；
- 埃克替尼目前只有一个国内III期临床，疗效和安全性有待确认。

- **药物特性：**

- 埃克替尼半衰期短，需要每日三次服药，体内浓度差异大
- 厄洛替尼在IC50值，24小时AUC等指标上均优于吉非替尼

- **临床疗效：**

- 在EGFR M+的人群或不吸烟腺癌患者中，厄洛替尼疗效优于吉非替尼；
- 埃克替尼疗效和吉非替尼类似。

- **适应症：**

- 厄洛替尼在一线，维持，二/三线均有临床数据支持，被FDA，EU和SFDA均批准；
- 吉非替尼目前没有被FDA批准
- 埃克替尼目前仅在中国有二线适应症

- **其他：**

- 吉非替尼和厄洛替尼价格相同，但是晚一个月获得赠药，
- 埃克替尼赠药情况不是很清楚，浙江地区有医保

---

**BACKUP SLIDES!**

# “Super TKI” – Tarceva

---



*Power to add more time*



# 肿瘤资讯

关注肿瘤领域新进展  
提供肿瘤专业信息

新浪微博：@肿瘤资讯

微信公众帐号：肿瘤资讯

## 【肿瘤资讯微信公众帐号添加办法】

- 1 - 搜索微信号：oncology\_news;
- 2 - 查找公众帐号：肿瘤资讯;
- 3 - 扫描右侧的二维码。



CSCO官方指定新媒体合作平台

