

从ASCO会议梳理全球药物研发进展 ——肝癌

西南证券研究发展中心

2020年6月

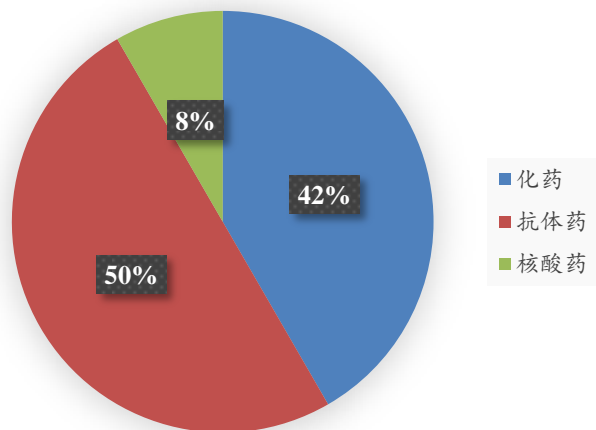
分析师：杜向阳
执业证号：1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxy@swsc.com.cn

ASCO肝癌研发总结

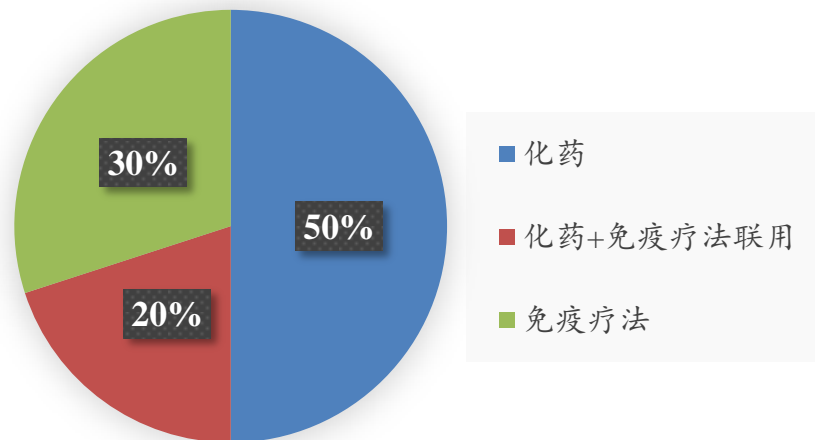
- ◆ 肝癌的药物研发以抗体类药物为主，其中PD-1/PD-L1¹和CTLA-4²是抗体研发的主要靶点。化药研发则以VEGFR³和BRAF⁴蛋白为主要研究靶点。
- ◆ 在一线治疗研发药物中，罗氏的阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联用，最有希望成为海外肝癌一线治疗方案，泽璟制药（多纳非尼）有望成为国内一线。此外，我国自主研发的PD-1抑制剂派安普利单抗（康方生物）和安罗替尼（正大天晴）联合用药方案已经步入Ib/II期研究阶段，其安全性较好，对肝癌患者也有不错疗效；在二线治疗研发药物中，恒瑞医药的阿帕替尼能显著提升肝癌患者总生存期(OS)，有望成为新的肝癌二线疗法。
- ◆ 肝癌治疗中首次迎来核酸类药物。目前研究显示核酸药MTL-CEBPA安全性较好，其疗后续效值得期待。
- ◆ 投资建议：建议重点关注恒瑞医药（阿帕替尼）、泽璟制药（多纳非尼）、中国生物制药和康方生物（安罗替尼+派安普利单抗）等；其中阿帕替尼二线治疗肝癌适应症于2月19日申报上市，多纳非尼已于3月20日提交新药上市申请。
- ◆ 风险提示：临床研究进展不达预期。

肝癌治疗药物研发分布

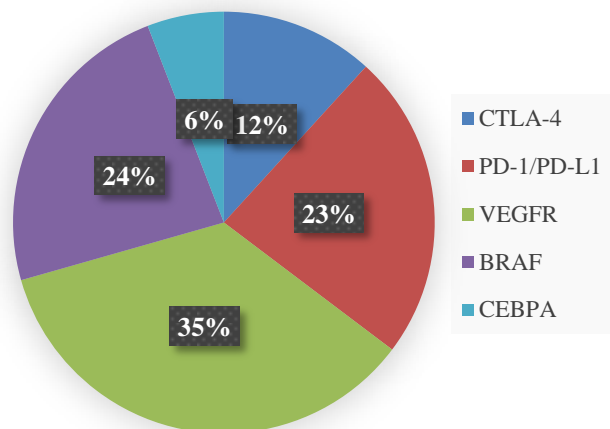
肝癌治疗的药物研发以抗体药为主



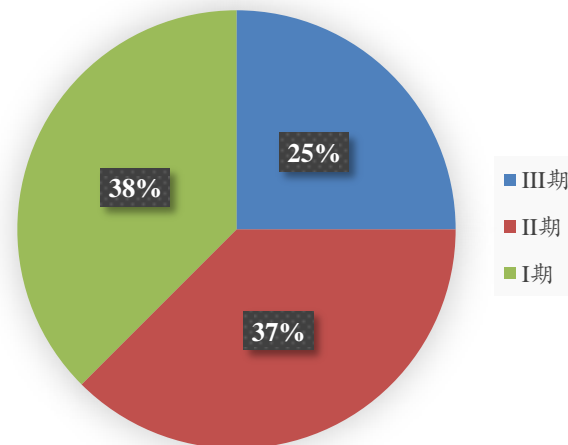
肝癌的临床治疗方式以化药为主



肝癌治疗主要靶点：PD-1/PD-L1（抗体研究）和VEGFR（化药研究）



临床I期和II期的肝癌药物研究较多



恒瑞医药（阿帕替尼）、泽璟制药（多纳非尼）肝癌已申报上市

临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组药物	对照组药物	治疗阶段	研发公司	结论
III期对照研究	NCT02329860	4507	阿帕替尼	安慰剂	二线治疗	恒瑞医药	阿帕替尼能够显著增加肝癌患者的总生存期(OS)和无进展生存时间(PFS)水平,并且能够被病人接受,安全性较好。
III期对照研究	NCT03434379	4596	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼	一线治疗	罗氏	对于不可切除型肝癌患者,使用阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联用比索拉非尼单药疗效更好。
II/III对照研究	NCT02645981	4506	多纳非尼	索拉非尼	一线治疗	泽璟制药	相比索拉非尼,多纳非尼显著改善了总生存期(OS),并且毒副作用较小,患者耐受度较高。多纳非尼是一个潜在的用于晚期肝癌一线治疗的药。
II期对照研究	NCT03222076	4599	纳武单抗+伊匹单抗	纳武单抗	二线治疗	百时美施贵宝	研究达到了主要研究终点指标,说明给肝癌患者以纳武单抗+伊匹单抗联用的方案是可行的。
II期对照研究	NCT02519348	4508	Tremelimumab	度伐鲁单抗	一线治疗	阿斯利康	Tremelimumab 300mg + 度伐鲁单抗联合用药的安全性、疗效最好,正在进行将该方案作为肝癌患者一线治疗方案的测试。
II期对照研究	NCT03838796	4580	经动脉化疗栓塞+仑伐替尼	经动脉化疗栓塞	一线治疗	卫材株式会社	相比单独的经导管动脉化疗栓塞术,经导管动脉化疗栓塞术与仑伐替尼的联合治疗能增加患者无病生存期时间,该药物安全有效。
II期单臂研究	ChiCTR-OOC-17014182	4574	肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞	-	-	赛诺菲 阿斯利康	对肝癌患者使用肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞有一定的疗效且副作用在安全范围内可接受。
II期单臂研究	NCT03033446	4590	Y90-放射性栓塞+纳武单抗联合治疗	-	二线治疗	百时美施贵宝	纳武单抗联合Y90-放射性栓塞治疗对亚洲晚期肝癌患者安全有效。
I期单臂研究	NCT04172571	4592	派安普利单抗+安罗替尼	-	一线治疗	康方生物 正大天晴	派安普利单抗和安罗替尼联合使用安全有效,它俩联用有望作为肝癌一线治疗。
I期对照研究	NCT02716012	4601	MTL-CEBPA和索拉非尼同时服用	服用MTL-CEBPA后服用索拉非尼	-	MiNA Therapeutics	新药MTL-CEBPA的安全性较好,能与索拉非尼联用用于肝癌患者治疗。
I期单臂研究	NCT03006926	4519	仑伐替尼+帕博利珠单抗	-	一线治疗	卫材株式会社	仑伐替尼+帕博利珠单抗有很好的治疗效果,并且安全可靠。

阿替利珠单抗和贝伐珠单抗有望成为肝癌一线新选择。多纳非尼和阿帕替尼有望成为国内肝癌一、二线治疗新药。

一线治疗药物研发

临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组	对照组	治疗阶段	研发公司	研究可比关键数据				
							OS 试验 vs 对照	PFS 试验 vs 对照	OS HR	ORR 试验 vs 对照	3级以上不良 反应率
III期 对照研究	NCT03434379	4596	阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗	索拉非尼	一线治疗	罗氏	NE vs 13.2m (数据来源 ESMO2019)	6.8 vs 4.3 (数据来源 ESMO2019)	0.58 (p=0.0006)	27% vs 12% (p<0.0001)	61.1% vs 60.9% (数据来 源ESMO2019)
II/III期 对照研究	NCT02645981	4506	多纳非尼	索拉非尼	一线治疗	泽璟制药	12.1m vs 10.3m	3.7m vs 3.6m	0.831 (p=0.0363)	4.6% vs 2.7% (p=0.248)	57.4% vs 67.5%
II期 对照研究	NCT02519348	4508	Tremelimumab	度伐鲁单抗	一线治疗	阿斯利康	18.7m vs 11.7m	-	-	22.7% vs 9.6%	35.1% vs 17.8%
Ib/II期 单臂研究	NCT04172571	4592	派安普利单抗+ 安罗替尼	-	一线治疗	康方生物 正大天晴	-	-	-	24%	9.7%
Ib期 单臂研究	NCT03006926	4519	仑伐替尼+ 帕博利珠单抗	-	一线治疗	卫材株式 会社	22m	8.6m	-	36%	85%

二线治疗药物研发

临床阶段	临床研究编号	ASCO编号	试验组药物	对照组药物	治疗阶段	研发公司	研究关键数据
III期 对照研究	NCT02329860	4507	阿帕替尼	安慰剂	二线治疗	恒瑞医药	阿帕替尼用药261人，OS 8.7m vs 6.8m，OS HR为0.785(p=0.0476)，ORR为10.7% vs 1.5%。3级以上不良反应率：高血压 27.6% vs 1.3%；手足综合征17.9% vs 0；血小板减少 13.2% vs 0.8%
II期 对照研究	NCT03222076	4599	纳武单抗+ 伊匹单抗	纳武单抗	二线治疗	百时美施贵宝	联合用药组共计14人，尚未给出药效数据；>3级别不良反应率：35.71%

肝癌单抗研发以PD-L1/PD-1、CTLA-4为主要靶点，小分子以VEGFR和BRAF为靶点

化学小分子药物

药物名称	研发公司	药物靶点	药物研究阶段	备注
索拉菲尼	拜耳	VEGFR、BRAF等	已上市	肝癌一线治疗药物（NCCN & CSCO）
仑伐替尼	卫材株式会社	VEGFR1/2/3等	已上市	肝癌一线治疗药物（NCCN & CSCO）
阿帕替尼	恒瑞医药	VEGF2	III期	或成为新的二线治疗用药
多纳非尼	泽璟制药	VEGFR、BRAF 等多靶点	II/III期	或成为新一线治疗用药
安罗替尼	正大天晴	VEGFR、PDGFR、 FGFR等多靶点	Ib/II期	和派安普利单抗联用或成为新的一线治疗用药

抗体大分子药物

药物名称	研发公司	药物靶点	药物研究阶段	备注
纳武单抗	百时美施贵宝	PD-1	已上市	肝癌二线治疗药物（NCCN）
帕博利珠单抗	默沙东	PD-1	已上市	肝癌二线治疗药物（NCCN）
阿替利珠单抗	罗氏	PD-L1	III期（非小细胞肺癌 适应症中国获批上市）	与贝伐珠单抗联用或成为新的肝癌一线治疗用药 （中国优先审评审批）
伊匹单抗	百时美施贵宝	CTLA-4	II期	联合纳武单抗进行肝癌二线治疗； 获得FDA优先审评资格
Tremelimumab	阿斯利康	CTLA-4	II期	和度伐鲁单抗联合使用或成为新的一线治疗用药
度伐鲁单抗	阿斯利康	PD-L1	II期	和Tremelimumab联合使用或成为新的一线治疗用药
派安普利单抗	康方生物	PD-1	Ib/II期	和安罗替尼联用或成为新的一线治疗用药

新型核酸类药物

药物名称	研发公司	药物靶点	药物研究阶段	备注
MTL-CEBPA	MiNA Therapeutics	CEBPA	Ib期	First in class类别的药物，新型核酸类药物，小激活RNA （small activating RNA）

肝癌药物的荟萃、回顾性分析研究

荟萃/回顾性分析研究重要结论：

- 在肝癌患者一线治疗中，阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合用药（均为罗氏旗下药物）比索拉非尼单药有更好的临床疗效，其联合疗法或成为新的一线治疗方案。
- 目前肝癌的诊断评价有mRECIST和RECIST1.1两种标准。目前临床上大多采用RECIST 1.1标准评价化疗药物的有效性。该回顾性研究指出mRECIST标准或比RECIST 1.1更适用于肝癌患者病情的诊断评价。

研究方式	ASCO 编号	试验组药物	对照组药物	研发公司	结论
荟萃分析研究	4584	纳武单抗	-	百时美施贵宝	相比有肝脏损伤的晚期肝癌患者而言，没有肝损伤的患者对纳武单抗治疗不太敏感。
荟萃分析研究	4585	阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗	索拉非尼	罗氏	相比索拉非尼单药治疗，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合用药对肝癌患者的治疗效果更好
回顾性研究	4594	仑伐替尼	-	卫材株式会社	不可切除型肝癌患者使用仑伐替尼治疗8周后其血液中血管表皮生长因子（VEGF）含量若显著降低，那么其无进展生存时间(PFS)也得到提升，VEGF或能成为生物标记物。
回顾性研究	4595	mRECIST诊断标准	RECIST 1.1 诊断标准	-	mRECIST比RECIST 1.1诊断标准更好。使用mRECIST诊断标准的肝癌患者，其临床科报告范围和客观缓解率均比RECIST1.1标准更高。
探索性 数据分析	4644	雷莫芦单抗	安慰剂	礼来	雷莫芦单抗安全性好、副作用少，对肝癌患者有生存获益（但需要考虑样本数目的局限性）。

ASCO肝癌研究摘要目录1（按编号排序）

ASCO 试验编号	试验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
4506	多纳非尼	索拉非尼	泽璟制药	相比索拉非尼，多纳非尼显著改善了总生存期(OS)，并且毒副作用较小，患者耐受度较高。多纳非尼是一个潜在的用于晚期肝癌一线治疗的药。
4507	阿帕替尼	安慰剂	恒瑞医药	阿帕替尼能够显著增加肝癌患者的总生存期(OS)和无进展生存时间(PFS)水平，并且能够被病人接受，安全性较好。
4508	Tremelimumab	度伐鲁单抗	阿斯利康	Tremelimumab 300mg + 度伐鲁单抗联合用药的安全性、疗效最好，正在进行将该方案作为肝癌患者一线治疗方案的测试。
4519	仑伐替尼+帕博利珠单抗	-	卫材株式会社	仑伐替尼+帕博利珠单抗有很好的治疗效果，并且安全可靠。
4574	肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞	-	奥沙利铂：赛诺菲 雷替曲塞：阿斯利康	对肝癌患者使用肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞有一定的疗效且副作用在安全范围内可接受。
4580	TACE+仑伐替尼	TACE	卫材株式会社	相比单独的经导管动脉化疗栓塞术，经导管动脉化疗栓塞术与仑伐替尼的联合治疗能增加患者无病生存期(DFS)时间，该药物安全有效。
4584	纳武单抗	-	百时美施贵宝	相比有肝脏损伤的晚期肝癌患者而言，没有肝损伤的患者对纳武单抗治疗不太敏感。
4585	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗	索拉非尼	阿替利珠单抗：罗氏 贝伐珠单抗：罗氏	相比单药治疗，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合用药对肝癌患者的治疗效果更好

ASCO肝癌研究摘要目录2（按编号排序）

ASCO 试验编号	试验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
4590	Y90-放射性栓塞 +纳武单抗联合 治疗	-	百时美施贵宝	纳武单抗联合Y90-放射性栓塞治疗对亚洲晚期肝癌患者安全有效。
4592	派安普利单抗+ 安罗替尼	-	派安普利单抗：康方 生物 安罗替尼：正大天晴	派安普利单抗和安罗替尼联合使用安全有效，它俩联用有希望作为肝癌一线治疗。
4594	仑伐替尼	-	卫材株式会社	不可切除型肝癌患者使用仑伐替尼治疗8周后其血液中VEGF含量如果显著降低，对应的无进展生存时间(PFS)也得到提升。VEGF或能成为生物标记物。
4595	mRECIST 诊断标准	RECIST 1.1 诊断标准	-	mRECIST比RECIST 1.1更好，患者的CRR和客观缓解率(ORR)更高
4596	阿替利珠单抗+ 贝伐珠单抗	索拉非尼	阿替利珠单抗：罗氏 贝伐珠单抗：罗氏	对于不可切除型肝癌患者，使用阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联用比索拉非尼单药疗效更好。
4599	纳武单抗(O药)+ 伊匹单抗	纳武单抗	百时美施贵宝	研究达到了主要研究终点指标，说明给肝癌患者以纳武单抗+伊匹单抗联用的方案是可行的。
4601	MTL-CEBPA和 索拉非尼同时服 用	服用MTL- CEBPA后 服用索拉非 尼	MiNA Therapeutics	新药MTL-CEBPA的安全性较好，能与索拉非尼联用。
4644	雷莫芦单抗	安慰剂	礼来	雷莫芦单抗安全、副作用少，对患者有生存获益（但需要考虑样本数目的局限性）。

4506: II/III期对照实验；索拉非尼和多纳非尼作为晚期肝癌患者一线疗法治疗的随机对照研究

用药方案	多纳非尼（试验组）	索拉非尼（对照组）
研制公司	泽璟制药	拜耳
药物靶点	多种蛋白激酶(¹ VEGFR、 ² BRAF等)	多种蛋白激酶（VEGFR、BRAF等）
作用机制	可通过阻断VEGFR等介导的细胞信号传导通路抑制肿瘤细胞的增殖	抑制VEGFR家族蛋白或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶BRAF来抑制肿瘤
实验方法	每天接受2次多纳非尼（每次0.2g）治疗	每天接受2次索拉非尼（0.4g）治疗
患者数量	328	331
主要研究终点指标		
总生存期 (OS) (95% CI)	12.1	10.3
风险比 (HR) (95% CI)	0.831 (0.699–0.988)	
P值	0.0363	
次要研究终点指标		
治疗意向 (intention-to-treat, ITT)	12.0	10.1
风险比 (HR) (95% CI)	0.839 (0.706–0.996)	
P值	0.0446	
无进展生存时间(PFS) (95% CI)	3.7	3.6
P值	0.2824	
客观缓解率 (ORR) (95% CI)	4.6%	2.7%
P值	0.2448	
疾病控制率 (DCR) (95% CI)	30.8%	28.7%
P值	0.5532	
不良反应率 (AE)	57.4%	67.5%
严重不良反应率	16.5%	20.2%
P值	0.2307	

结论：相比索拉非尼，多纳非尼显著改善了总生存期(OS)，并且毒副作用较小，患者耐受度较高。多纳非尼是一个潜在的用于晚期肝癌一线治疗的药。

1. VEGFR:血管内皮生长因子受体
2. BRAF: 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1

4507: III期随机对照双盲实验；评价阿帕替尼对晚期肝癌患者的安全性、有效性

用药方案	阿帕替尼（试验组）	安慰剂（对照组）
研制公司	恒瑞医药	-
药物靶点	血管内皮生长因子受体2（VEGF2）	-
作用机制	阿帕替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，可选择性抑制VEGF2从而抑制癌细胞的血管生成。	-
实验方法	每日口服750mg的阿帕替尼	接受安慰剂治疗
患者数量	261	132
主要研究终点指标		
总生存期(OS) (95% CI)	8.7 (7.5-9.8)	6.8 (5.7-9.1)
风险比 (HR) (95% CI)	0.785 (0.617-0.998)	
P值	0.0476	
次要研究终点指标		
无进展生存时间(PFS) (95% CI)	4.5 (3.9-4.7)	1.9 (1.9-2.0)
风险比 (HR) (95% CI)	0.471 (0.369-0.601)	
P值	p<0.0001	
客观缓解率 (ORR) (95% CI)	10.7% (7.2-15.1%)	1.5% (0.2-5.4%)
治疗相关不良反应人数 (不良反应率)	250(97.3%)	92(70.8%)

结论：阿帕替尼能够显著增加肝癌患者的总生存期(OS)和无进展生存时间(PFS)水平，并且能够被病人接受，安全性较好。

4508: II期研究, 评价Tremelimumab抗体和杜伐鲁单抗联用对晚期肝癌患者的疗效

用药方案	¹ T药300mg+D药 (试验组)	T药75mg+D药 (试验组)	T药550mg (试验组)	² D药 (对照组)
研制公司	Tremelimumab (T药): 阿斯利康			阿斯利康
药物靶点	细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 蛋白			程序性死亡受体-配体1 (PD-L1)
作用机制	Tremelimumab和D药属于免疫检查点阻断剂, 能够与各自的靶蛋白相结合, 阻断癌细胞的免疫逃逸功能, 促进T细胞将癌细胞消灭			
实验方法	免疫检查位点未突变的晚期肝癌患者接受索拉非尼治疗后无效后, 被随机分配进各个组别之中。 A组: T药 300mg + D药 1500mg; B组: T药 75mg+D药1500mg; C组: 单独给D药1500mg, D组: 单独给T药 550mg; 上述组别病人均每4周给药1次。			
患者数量	75	84	69	104
主要研究终点				
3/4级不良反应率(AEs)	35.1%	24.4%	42%	17.8%
严重不良反应率	13.5%	11%	21.7%	10.9%
5级不良反应人数	0	1	0	3
因不良反应导致的实验中断率	10.8%	6.1%	11.6%	7.9%
次要研究终点				
总生存期(OS) (95% CI)	18.7 (10.8-NR)	11.3 (8.4-14.6)	17.1 (10.9-NR)	11.7 (8.5-16.9)
客观缓解率 (ORR) (95% CI)	22.7 (13.8-33.8)	9.5 (4.2-17.9)	7.2 (2.4-16.1)	9.6 (4.7-17.0)
缓解持续时间 (DOR)	未达到	13.2	24	14.8

结论: T药300mg+D药的治疗方法的安全性、疗效最好。T药300mg+D药正在进行作为肝癌患者一线治疗方案的测试。

4519: Ib期临床实验；研究仑伐替尼和帕博利珠单抗联用对肝癌患者的安全有效性

用药方案	仑伐替尼（主要研究药物）+ 帕博利珠单抗
研制公司	卫材株式会社
药物靶点	¹ VEGFR1, VEGFR2和VEGFR3
作用机制	仑伐替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，可同时抑制血管内皮生长因子受体1/2/3（VEGF1/2/3），从而抑制癌细胞的血管生成
实验方法	体重大于60kg的HCC病人每天服用12mg仑伐替尼，小于60kg的病人每天服用8mg。患者每21天注射帕博利珠单抗200mg。
患者数量	100
主要研究终点	
客观缓解率（ORR）（95% CI）	36%（26.6–46.2%）
>3级用药相关不良反应（TRAEs）	85%
次要研究终点	
治疗时期中位数	7.9
总生存期(OS) (95% CI)	22.0（20.4–无法估计）
无进展生存时间(PFS) (95% CI)	8.6（7.1–9.7）

结论：仑伐替尼+帕博利珠单抗联用对肝癌患者有很好的治疗效果，并且安全可靠。

4574: II期单臂研究，研究肝动脉灌注【奥沙利铂+雷替曲塞 (Raltitrexed)】对不可切除肝细胞癌患者的疗效

用药方案	肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞
研制公司	奥沙利铂：赛诺菲 雷替曲塞：阿斯利康
药物靶点	奥沙利铂：DNA分子（无选择性） 雷替曲塞：胸苷酸合酶
作用机制	奥沙利铂以DNA为靶作用部位，抑制一切DNA的复制和转录； 雷替曲塞主要通过抑制胸苷酸合酶，进而抑制DNA复制。
实验方法	给不可切除肝癌患者每三周进行一次肝动脉灌注奥沙利铂 (100 mg/m ² for 4 hours) 和雷替曲塞 (3 mg/m ² for 1 hour)，一旦出现疾病进展则停止。
患者类型	不可切除肝细胞癌(转移性肝癌)
患者数量	39
主要研究终点指标	
客观缓解率（客观缓解率 ORR）	51.40%
次要研究终点指标	
部分有效人数	17
疾病稳定人数	13
总有效人数	18
疾病控制人数	31

结论：对肝癌患者使用肝动脉灌注奥沙利铂+雷替曲塞有一定的疗效且副作用在安全范围内可接受。

4580: II期对照实验；研究仑伐替尼和经导管动脉化疗栓塞术联用对肝癌患者的安全有效性

患者处理	¹ TACE+仑伐替尼（试验组）	TACE（对照组）
研制公司	卫材株式会社	-
药物靶点	² VEGFR1, VEGFR2和VEGFR3	-
作用机制	仑伐替尼是一种酪氨酸多激酶抑制剂，可同时抑制血管内皮生长因子受体1/2/3（VEGF1/2/3），从而抑制癌细胞的血管生成	-
实验方法	每天给与肝癌患者仑伐替尼(体重<60kg 给与 8mg； 体重>60kg给与12 mg)	-
患者数量	45	45
主要研究终点指标		
无病生存期（DFS）	12, 95% CI 8.0-NA	8.0, 95% CI 6.0-12.0
风险比（HR）	0.5, 95% CI 0.3-1.0	

结论：相比单独的经导管动脉化疗栓塞术，经导管动脉化疗栓塞术与仑伐替尼的联合治疗能增加肝癌患者无病生存期（DFS）时间，该药物安全有效。

4584: 利用荟萃分析III期临床实验中纳武单抗对晚期肝癌患者的功效

用药方案	纳武单抗
研制公司	百时美施贵宝
药物靶点	程序性死亡受体1 (PD-1)
作用机制	纳武单抗属于免疫检查点阻断剂, 能够与PD-1结合 阻断癌细胞的免疫逃逸功能, 促进T细胞将癌细胞消灭。
实验方法	纳入261名接受过纳武单抗治疗的晚期肝癌患者, 分析了超过80项临床病理学因子, 评价这些因素对生存期的影响
患者数量	261
主要研究终点指标	
无进展生存时间(PFS)	2.3; 95% CI, 1.8-2.8
总生存期(OS)	6.3; 95% CI, 5.0-8.2
客观缓解率 (ORR)	15%

结论: 相比有肝脏损伤的晚期肝癌患者而言, 没有肝损伤的患者对纳武单抗治疗不太敏感。

4585: 利用荟萃分析研究【阿替利珠单抗和贝伐珠单抗】联用、索拉非尼、纳武单抗单药对肝癌患者的疗效

用药方案	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 (试验组)	索拉非尼 (对照组)	纳武单抗 (对照组)
研制公司	阿替利珠单抗: 罗氏 贝伐珠单抗: 罗氏	拜耳	百时美施贵宝
药物靶点	阿替利珠单抗: ¹ PD-L1 贝伐珠单抗: ² VEGF	多种蛋白激酶 (如VEGFR、 ³ BRAF等)	程序性死亡受体1(PD-1)
作用机制	贝伐珠单抗: 和VEGF从而抑制 肿瘤血管生成。阿替利珠单抗: 作用机制同纳武单抗。	抑制VEGFR家族蛋白或丝氨酸/苏 氨酸蛋白激酶BRAF来抑制肿瘤	纳武单抗属于免疫检查点阻断剂, 能够与PD-1结合, 阻断癌细胞的 免疫逃逸功能, 促进T细胞将癌细 胞消灭。
实验方法	荟萃分析研究了55项已有临床研究, 对总生存期(OS)、无进展生存时间(PFS)等指标进行了分析		
患者数量	-	-	-
主要研究终点指标			
无进展生存时间(PFS) 风险比 (HR, 对照组vs试验组)	0.91 (相对索拉菲尼); 0.63 (相对纳武单抗)		
针对无进展生存时间(PFS)指 标, 试验组更好的概率	61.5% (相对索拉菲尼); 85.5% (相对纳武单抗)		
总生存期(OS) 风险比 (HR, 对照组vs试验组)	0.63 (相对索拉菲尼); 0.68 (相对纳武单抗)		
针对总生存期(OS)指标, 试 验组更好的概率	93.7% (相对索拉菲尼); 90.3% (相对纳武单抗)		

结论: 相比索拉菲尼或纳武单抗单药治疗, 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联合用药对肝癌患者的治疗效果更好。

4590: II期单臂研究；放射性栓塞+纳武单抗联合疗法对亚洲晚期肝癌患者的疗效

用药方案	Y90-放射性栓塞+纳武单抗联合治疗
研制公司	百时美施贵宝
药物靶点	程序性死亡受体1 (PD1)
作用机制	纳武单抗属于免疫检查点阻断剂,能够与PD-1结合,阻断癌细胞的免疫逃逸功能,促进T细胞将癌细胞消灭。
实验方法	患者在进行Y90-放射性栓塞 (RE) 治疗后用O药240mg, 3周后进行RE治疗, 以后每两周1次。
患者数量	36
主要研究终点指标	
疾病控制率 (DCR)	58.3%
无进展生存时间(PFS)	4.6 (95% CI: 2.3 - 8.4)
总生存期(OS)	15.1(95%CI: 7.8- N)
6月无进展生存时间(PFS)率	44.2% (95% CI: 27.3% - 59.9%)
12月无进展生存时间(PFS)率	26.1% (95% CI: 11.2% - 43.8%)
客观缓解率 (ORR)	31% (95% CI: 16.4 - 48.1%)

结论：纳武单抗联合Y90-放射性栓塞治疗对亚洲晚期肝癌患者安全有效。

4592: Ib/II期单臂研究；研究派安普利单抗和安罗替尼联用作为肝癌一线疗法的安全有效性

用药方案	派安普利单抗 + 安罗替尼
研制公司	派安普利单抗：康方生物 安罗替尼：正大天晴
药物靶点	派安普利单抗：PD-1 安罗替尼：多靶点酪氨酸激酶抑制剂
作用机制	派安普利单抗能与PD-1结合，阻断癌细胞的免疫逃逸功能，促进T细胞将癌细胞消灭。 安罗替尼能与多种酪氨酸激酶结合，抑制肿瘤细胞生长增殖。
实验方法	患者每三周使用1次200mg 派安普利单抗；每天使用8mg安罗替尼 (每使用两周，停用1周)
患者数量	25
主要研究终点指标	
客观缓解率 (ORR)	24%
次要研究终点指标	
疾病控制率(疾病控制率 (DCR))	84%
缓解持续时间(缓解持续时间 (DOR))	1.4~6.9月
疾病进展时间(TTP)	63%；95% CI: 38% to 81%

结论：派安普利单抗和安罗替尼联合使用安全有效，它俩联用有希望作为肝癌一线治疗。

4594: 回顾性研究，仑伐替尼对不可切除型肝癌患者的疗效以及用药后患者血浆中VEGF含量的变化

用药方案	仑伐替尼
研制公司	卫材株式会社
药物靶点	血管内皮生长因子受体1/2/3 (VEGFR1/2/3)
作用机制	仑伐替尼是一种酪氨酸多激酶抑制剂，可同时抑制血管内皮生长因子受体1/2/3 (VEGFR1/2/3) 从而抑制癌细胞的血管生成
实验方法	46名不可切除型肝癌患者给药乐伐替尼8周后检测其血浆中VEGF和AFP蛋白的浓度跟踪患者总生存期(OS)、无进展生存时间(PFS)、客观缓解率 (ORR) 等指标。
患者数量	46
主要研究终点指标	
总生存期(OS)	未达到
次要研究终点指标	
无进展生存时间(PFS)	5.9
客观缓解率 (ORR)	43.5%
疾病控制率(疾病控制率 (DCR))	82.6%
其他指标	
患者生存期	低VEGF 7.1 月 vs 高VEGF 5.0月
p值	0.014

结论：不可切除型肝癌患者使用仑伐替尼治疗8周后其血液中血管表皮生长因子 (VEGF) 含量若显著降低，那么其无进展生存时间(PFS)也得到提升，VEGF或能成为生物标记物。

4595: 临床III期回顾性研究；比较mRECIST和RECIST 1.1评价标准对晚期肝癌患者的疗效差异

检测手段	mRECIST (试验组)	RECIST 1.1 (对照组)
实验方案	回顾分析了多中心III期临床实验,比较不同方法下患者的各类临床终点指标的差异	
患者数量	1682	
完全响应(CR)	111	46
部分响应(PR)	1497	966
疾病平稳(SD)	1994	2661
疾病进展(PD)	2509	2457
无法评估(NE)	48	29
客观缓解率 (ORR)	26.1%	16.41%
完全响应比率(CRR)	1.8%	0.7%

结论：本研究对比了mRECIST 和 RECIST 1.1 标准对晚期肝癌患者治疗效果。mRECIST 更看重用CT/MRI等方式检测活性癌组织大小，而RECIST 1.1看重利用形态学检测肿瘤大小而非肿瘤活性。研究发现：mRECIST比RECIST 1.1更好，患者的CRR和客观缓解率（ORR）更高。

4596: III期双臂研究；比较阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联用与索拉非尼对不可切除型肝癌患者的疗效

用药方案	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（试验组）	索拉非尼（对照组）
研制公司	阿替利珠单抗：罗氏 贝伐珠单抗：罗氏	拜耳
药物靶点	阿替利珠单抗： ¹ PD-L1 贝伐珠单抗： ² VEGF	多种蛋白激酶（如VEGFR、 ³ BRAF）
作用机制	贝伐珠单抗：和VEGF结合，主要抑制肿瘤血管生成。Atezolimab：与PD-1结合，阻断癌细胞的免疫逃逸功能，促进T细胞将癌细胞消灭。	抑制VEGFR家族蛋白或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶BRAF来抑制肿瘤
实验方法	阿替利珠单抗（1200mg）+贝伐珠单抗（15mg/kg）治疗，每3周1次	索拉非尼 400mg/次，每日两次。
患者数量	336	165
主要研究终点指标		
总生存期(OS) 风险比 (HR)	0.58 (95%CI:0.42,0.79)	
p-value	p=0.0006	
无进展生存时间(PFS) 风险比 (HR)	0.59 (95%CI:0.47,0.76)	
p-value	P<0.0001	
次要研究终点指标		
客观缓解率 (ORR) (RECIST 标准)	27%	12%
p-value	P<0.0001	
客观缓解率 (ORR) (RECIST 1.1标准)	33%	13%
p-value	P<0.0001	
完全响应(CR)	18	0

结论：对于不可切除型肝癌患者，使用阿替利珠单抗+贝伐珠单抗联用比索拉非尼单药疗效更好。

4599: II期双臂研究；研究对比纳武单抗联合伊匹单抗联合用药和纳武单抗单药治疗的安全性

用药方案	纳武单抗(O药) (对照组)	纳武单抗(O药)+伊匹单抗 (试验组)
研制公司	百时美施贵宝	百时美施贵宝
药物靶点	程序性死亡受体1 (PD-1)	细胞毒T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4)
作用机制	纳武单抗属于免疫检查点阻断剂, 能够与PD-1结合, 阻断癌细胞的免疫逃逸功能, 促进T细胞将癌细胞消灭。	伊匹单抗属于另一种免疫检查点阻断剂, 能够与CTLA-4蛋白结合, 阻断癌细胞的免疫逃逸功能, 促进T细胞将癌细胞消灭。
用药方法	患者每两周给与一次O药注射 (240mg), 共注射三次	患者在O药注射的基础上, 第一天给与伊匹单抗注射 (1mg/kg)
患者数量	13	14
主要研究终点指标		
安全性/耐受性 (>3级毒性)	1	5
安全性/耐受性 (>4级毒性)	0	0
次要研究终点		
病理完全响应 (PCR)	2	3

结论：研究达到了主要研究终点指标，说明给肝癌患者以纳武单抗+伊匹单抗联用的方案是可行的。

4601: Ib期对照研究；研究骨髓分化剂MTL-CEBPA和索拉非尼联用对肝癌患者的安全性

用药方案	MTL-CEBPA和 索拉非尼同时服用（试验组）	服用MTL-CEBPA后 服用索拉非尼（对照组）
研制公司	MiNA Therapeutics	
药物靶点	CCAAT/增强子结合蛋白 α	
作用机制	MTL-CEBPA能够激活CCAAT/增强子结合蛋白 α 的功能，促进肝脏相关功能恢复到正常状态。	
用药方法	肝癌患者每周接受1-2次MTL-CEBPA治疗，剂量为90-130mg/m ² 同时，每天使用2次400mg的索拉非尼。	
患者数量	12	14
主要研究终点指标		
安全性和耐受性		
脸潮红	4	0
AST升高	4	2
ALT升高	2	1
疲劳	5	0
贫血	2	2
腹泻	3	0

结论：MTL-CEBPA的安全性较好，能与索拉非尼联用于肝癌治疗。

4644: 探索性数据分析, 对比雷莫芦单抗疗法和安慰剂对肝癌患者的疗效

用药方案	雷莫芦单抗 (试验组)	安慰剂 (对照组)
研制公司	礼来	-
药物靶点	内皮生长因子受体2 (VEGFR2)	-
作用机制	雷莫芦单抗是一种人源化抗体, 可选择性与血管内皮生长因子受体2 (VEGF2) 结合从而抑制该蛋白功能, 并进一步抑制癌细胞的血管生成, 阻止癌细胞生长增殖。	-
用药方法	接受过索拉非尼治疗的患者随机分组, 每两周给与1次雷莫芦单抗 (8mg/kg) 或安慰剂治疗。最后将 α -胎假球蛋白(AFP)>400mg/kg的患者进行Meta分析, 比对各组的总生存期(OS)、无进展生存时间(PFS)。	
患者数量	316	226
主要研究终点指标		
总生存期(OS)	8.1	5.0
风险比 (HR)	0.69 (95% CI: 0.57, 0.84)	
无进展生存时间(PFS)	2.8	1.5
风险比 (HR)	0.57 (95% CI: 0.47, 0.69)	

结论: 雷莫芦单抗安全、副作用少, 对肝癌患者有生存获益 (但需要考虑样本数目的局限性)。

分析师：杜向阳
执业证号：1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

本报告根据ASCO公开数据整理，如果有遗漏或偏差欢迎与我们交流讨论。

风险提示：临床研究进展不达预期。

西南证券投资评级说明

公司评级

买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下

行业评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数-5%以下

分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	杨博睿	销售经理	021-68415861	13166156063	ybz@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	高妍琳	销售经理	15810809511	15810809511	gyl@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tl@swsc.com.cn
	陈霄（广州）	销售经理	15521010968	15521010968	chenxiao@swsc.com.cn