



西南证券

SOUTHWEST SECURITIES

# 从CSCO会议梳理国内药物研发进展 --肝胆胰腺癌

西南证券研究发展中心

2020年10月

分析师：杜向阳

执业证号：S1250520030002

电话：021-68416017

邮箱：duxu@swsc.com.cn

# CSCO肝胆胰腺癌研发总结

- ◆ 肝癌药物的研发以抗体类药物为主，其中PD-1/PD-L1<sup>1</sup>和KIT是抗体研发的主要靶点。化药研发则以VEGF和FGFR4蛋白为主要研究靶点。
- ◆ 在一线治疗研发药物中替西利姆单抗和德瓦鲁单抗有望成为肝癌一线新选择。多纳非尼和帕博丽珠单抗有望成为国内肝癌一、二线治疗新药，其中，多纳非尼（泽璟制药）用于一线治疗，具有更好的安全性，因此有望成为中国HCC患者一线治疗的优选新药。此外，信达生物研发的信迪利单抗和贝伐珠单抗（拜耳医药）联合用药方案已经步入Ib研究阶段，其安全性较高，对肝癌患者也有不错疗效；非索替尼治疗晚期肝癌也已进入I期试验阶段；在二线治疗研发药物中，默克公司的帕博利珠单抗不太可能显著影响潜在的HBV感染肝癌患者接受HBV抗病毒治疗，有望用于肝癌二线疗法。
- ◆ 胰腺癌的药物研发以小分子化疗药为主，以DNA为主要靶点，大分子药物以卡瑞利珠单抗为主，作用靶点为PD-1。
- ◆ 胰腺癌研究中，卡瑞利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)显示出的客观缓解率显著高于传统化疗，有望替代化疗的新选择。白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥与吉西他滨联合替吉奥一线治疗局晚或转移性胰腺癌疗效相当，患者耐受性良好。
- ◆ **投资建议**：建议持续关注小分子药研究进展，**恒瑞医药**（阿帕替尼），**基石药业**（非索替尼）。
- ◆ **风险提示**：临床试验进展不及预期风险。

# 目录

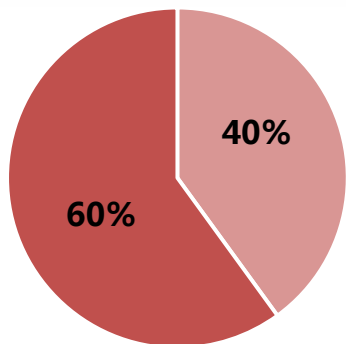
---

肝癌

胰腺癌

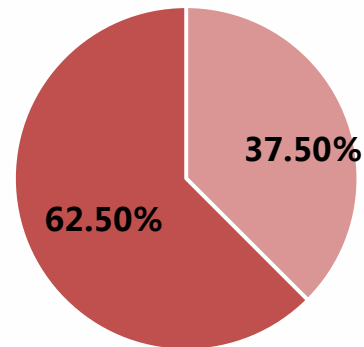
# 肝癌治疗药物研发分布

## 肝癌治疗的药物研发以抗体药为主



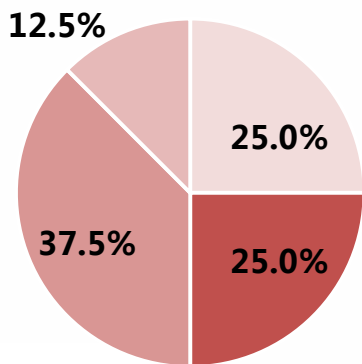
■ 化药 ■ 抗体药

## 肝癌的临床治疗方式以化药为主



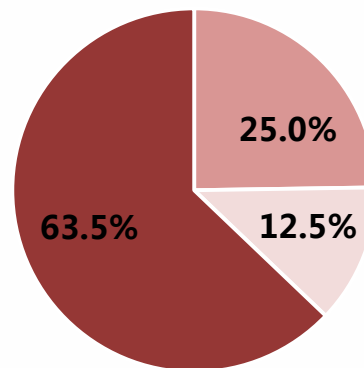
■ 化药 ■ 免疫疗法

## 肝癌治疗的靶点KIT为主



■ PD-1/PD-L1 ■ VEGFR ■ KIT ■ FGFR4

## 目前肝癌治疗实验以III期居多



■ I期 ■ II期 ■ III期

# 恒瑞医药（阿帕替尼）、泽璟制药（多纳非尼）肝癌已进入II期、III期研究

临床阶段	临床研究编号	CSCO 编号	试验组药物	对照组药物	治疗阶段	研发公司	结论
I II III IV III期研究	NCT025084 67	001	替西利姆单抗+德瓦鲁单抗	替西利姆单抗/德瓦鲁单抗	一线治疗	阿斯利康	与已知的病毒病因学预后影响一致，应答和存活率确实随感染状态而变化
III期研究	-	002	多纳非尼	索拉非尼	一线治疗	泽璟制药；拜耳药业	本研究达到了预期的研究目标，不仅获得非劣效，且显示出优效结局，即与索拉非尼相比，多纳非尼能够显著延长国人晚期 HCC 的生存期，且在多数亚组分析中显示出更优的生存获益，同时，具有更好的安全性，因此有望成为中国 HCC 患者一线治疗的优选新药。
III期研究	-	003	乙肝阳/阴性+帕博利珠单抗	乙肝阳/阴性+安慰剂	二线治疗	默克公司	很少有肝癌和HBV的病人存在病毒载量与pembro的关系。在KN-240中，帕博利珠单抗和安慰剂组之间没有观察到临床上有意义的差异。ALTincr与病毒载量不相关。这些数据表明，帕博利珠不太可能显著影响潜在的HBV感染肝癌患者接受HBV抗病毒治疗。
III期研究	-	004	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	一线治疗	齐鲁制药；拜耳医药	在不可切除肝癌的中国患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗总体上耐受性良好，与索拉非尼相比，阿普唑仑单抗+贝伐单抗具有临床意义的优点。
III期研究	-	005	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	一线治疗	齐鲁制药；拜耳医药	在患有乙肝相关肝癌的患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗在OS和PFS方面有临床意义的改善，在关键PRO恶化方面有临床意义的延迟，与索拉非尼相比具有可控制的毒性。结果与全球人口的结果基本一致。
II期研究	-	006	阿帕替尼	-	一线治疗	恒瑞公司	阿帕替尼对于复发/转移性 ICC 患者客观缓解率达23.5%，对疾病进展具有一定的延缓作用，高血压及HFS 是最常见的治疗相关不良反应。
I期研究	NCT025084 67	007	非索替尼	-	一线治疗	基石药业	非索替尼在中国病人中表现出可管理的副作用特征，与FGFR4通路抑制一致。在FGF19阳性TKI 治疗中观察到令人鼓舞的初步疗效，进一步验证了FGFR4通路的致癌作用，并利用FGF19作为肝癌患者选择的生物标志物，评价非索替尼的临床试验与CS1001(抗PD-L1)在HCC中的组合正在进行中。
I期研究	NCT027635 66	008	信迪利单抗+IBI305 (7.5mg/kg)	信迪利单抗+IBI305 (15mg/kg)	一线治疗	信达生物	信迪利单抗联合不同剂量 IBI305 治疗晚期 HCC 显示出良好的安全性和有效性，高剂量组显示出更高的ORR 和更长的 PFS 获益。

# 替西利姆单抗和德瓦鲁单抗有望成为肝癌一线新选择。多纳非尼和帕博丽珠单抗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	CSCO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期研究	NCT02508467	001	替西利姆单抗+德瓦鲁单抗	替西利姆单抗/德瓦鲁单抗	一线治疗	阿斯利康	18.7mo vs 11.3mo vs 13.6mo vs 15.1mo	-	-	18% vs 8% vs 11% vs 5%	-
III期研究	-	002	多纳非尼	索拉非尼	一线治疗	泽璟制药、拜耳药业	12.1mo vs 10.3mo	3.7mo vs 3.6mo	-	4.6% vs 2.7% (p=0.248)	-
III期研究	-	004	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	一线治疗	齐鲁制药；拜耳医药	-	-	-	-	40vs12(人数)
III期研究	-	005	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	一线治疗	齐鲁制药；拜耳医药	0.44 ( 0.28, 0.69)	0.53 (0.38, 0.73)	0.84 (0.54, 1.311)	51(26)[20, 33]vs8(9)[4,17]	62vs12(人数)
II期研究	-	006	阿帕替尼	-	一线治疗	恒瑞公司	11.4mo	5.6mo	-	23.5%	高血压23.5% vs手足皮肤反应11.8% vs胆道出血5.9%
I期研究	NCT02508467	007	非索替尼 (600mg)	-	一线治疗	基石药业	-	-	-	36.4% (4/11)	3 (27.3%)
I期研究	NCT02763566	008	信迪利单抗+IBI305 (7.5mg/kg)	信迪利单抗+IBI305 (15mg/kg)	一线治疗	信达生物	-	8.0 mo vs 11.0 mo	-	27.6% vs 33.3%	14.0% (总体)

## 二线治疗药物研发

临床阶段	临床研究编号	CSCO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期研究	-	003	帕博丽珠单抗	安慰剂	二线治疗	默克公司	一线索拉非尼和对照HBV接受帕博丽珠单抗200mg每3周静脉注射，直到进展。有活性HBV病人(HBsAg和/或HBVDNA检测表)和IN 包括基线(BL)的活性HBV(抗HBc、HBsAg-和HBVDNA未检测表)。

# 肝癌单抗研发以PD-L1/PD-1、KIT为主要靶点，小分子以VEGFR和FGFR4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
索拉非尼	拜耳	VEGFR、BRAF等	III期	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
非索替尼	基石药业	FGFR4靶点	I期	高特异性抑制FGFR4，从而避免对FGFR1，FGFR2和FGFR3的作用

## 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
帕博利珠单抗	默沙东	PD-1	已上市	肝癌二线治疗药物 ( NCCN )
信迪利单抗	信达生物	VEGF	I期	与贝伐珠单抗联用成为新的肝癌一线治疗用药
阿普唑仑单抗	齐鲁制药	KIT	III期	联合贝伐珠单抗进行肝癌一线治疗；
贝伐单抗	拜耳医药	VEGFR	III期	和阿普唑仑单抗联合使用或成为新的一线治疗用药
替西利姆单抗	阿斯利康	PD-L1	III期	和德瓦鲁单抗联合使用或成为新的一线治疗用药
德瓦鲁单抗	阿斯利康	PD-1	III期	和替西利姆单抗联用或成为新的一线治疗用药

# CSCO肝癌研究摘要目录

试验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
替西利单抗+德瓦鲁单抗	替西利单抗/德瓦鲁单抗	阿斯利康	与已知的病毒病因学预后影响一致，应答和存活率确实随感染状态而变化
多纳非尼	索拉非尼	泽璟制药；拜耳药业	本研究达到了预期的研究目标，不仅获得非劣效，且显示出优效结局，即与索拉非尼相比，多纳非尼能够显著延长国人晚期 HCC 的生存期，且在多数亚组分析中显示出更优的生存获益，同时，具有更好的安全性，因此有望成为中国 HCC 患者一线治疗的优选新药。
乙肝阳/阴性+帕博利珠单抗	乙肝阳/阴性+安慰剂	默克公司	很少有肝癌和HBV的病人存在病毒载量与pembro的关系。在KN-240中，帕博利珠单抗和安慰剂组之间没有观察到临床上有意义的差异。ALTincr与病毒载量不相关。这些数据表明，帕博利珠不太可能显著影响潜在的HBV感染肝癌患者接受HBV抗病毒治疗。
阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	齐鲁制药；拜耳医药	在不可切除肝癌的中国患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗总体上耐受性良好，与索拉非尼相比，阿普唑仑单抗+贝伐单抗具有临床意义的优点。
阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼	齐鲁制药；拜耳医药	在患有乙肝相关肝癌的患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗在OS和PFS方面有临床意义的改善，在关键PRO恶化方面有临床意义的延迟，与索拉非尼相比具有可控制的毒性。结果与全球人口的结果基本一致。
阿帕替尼	-	恒瑞公司	阿帕替尼对于复发/转移性 ICC 患者客观缓解率达 23.5%，对疾病进展具有一定的延缓作用，高血压及 HFS 是最常见的治疗相关不良反应。
非索替尼	-	基石药业	非索替尼在中国病人中表现出可管理的副作用特征，与FGFR4通路抑制一致。在FGF19阳性TKI 治疗中观察到令人鼓舞的初步疗效，中国病人，进一步验证了FGFR4通路的致癌作用，并利用FGF19作为肝癌患者选择的生物标志物，评价非索替尼的临床试验与CS1001(抗PD-L1)在HCC中的组合正在进行中。
信迪利单抗 +IBI305 (7.5mg/kg)	信迪利单抗+ IBI305 (15mg/kg)	信达生物	信迪利单抗联合不同剂量 IBI305 治疗晚期 HCC 显示出良好的安全性和有效性，高剂量组显示出更高的 ORR 和更长的 PFS 获益。



### III期：替西利姆单抗(T)联合德瓦鲁单抗(D)在不能检测的肝细胞癌(UHC)患者中的新发现

临床时期	III期			
药物疗法	一线			
临床研究编号	NCT03298451			
用药方案	替西利姆单抗+德瓦鲁单抗			
适应症	uHCC			
研制公司	阿斯利康			
药物靶点	PD-L1			
药物机制	与活化T淋巴细胞表面的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 结合。在晚期肝癌 (HCC) 患者中，消融疗法可诱导外周免疫反应，从而增强抗CTLA4治疗的效果。；阻断PD-L1和PD-1的相互作用			
试验方法	T300+D	T75+D	D	T
患者数量	75	84	104	69
主要研究终点指标 (根据摘要提取)	安全性			
病毒种类, n				
乙肝	27	29	40	27
丙肝	21	26	28	20
非病毒性	27	29	36	22
ORR, n(%)				
所有患者	18(24.0)	8(9.5)	11 (10.6)	5 (7.2)
乙肝	5(18.5)	2(6.9)	4(10.0)	3(11.1)
丙肝	6 (28.6)	6(23.1)	4(14.3)	0
非病毒性	7(25.9)	0	3 (8.3)	2(9.1)
中位总生存期 (95% CI)				
所有患者	18.7(10.8-27.3)	11.3 (8.4-15.0)	13.6 (8.7-17.6)	15.1 (11.3-20.5)
乙肝	14.4 (5.4-NR)	11.3 (8.4-16.1)	9.3 (4.6-15.7)	15.1 (8.3-NR)
丙肝	22.3 (10.8-NR)	18.2 (9.7-NR)	14.5(7.3-21.2)	14.9 (5.7-30.0)
非病毒性	13.8(6.6-NR)	6.0 (4.2-12.8)	16.9 (6.7-NR)	17.1 (10.1-31.2)
未达到				

结论：与已知的病毒病因学预后影响一致，应答和存活率确实随感染状态而变化

### III期：多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌的全国多中心 II/III 期临床研究及其亚组分析报告

临床时期	II/III 期	
药物疗法	一线	
临床研究编号	/	
用药方案	分别口服多纳非尼 (0.2 g) 或索拉非尼 (0.4 g)	
适应症	晚期肝癌(HCC)	
研制公司	泽璟制药、拜耳药业	
药物靶点	KIT/VEGFR3	
药物机制	同时抑制VEGFR、PDGFR等多种受体酪氨酸激酶的活性，也可直接抑制各种Raf激酶，并抑制下游的Raf/MEK/ERK信号传导通路，抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管的形成；抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成作用	
试验方法	队列A	队列B
	多纳非尼 (0.2 g)	索拉非尼 (0.4 g)
患者数量	328	311
主要研究终点指标 (根据摘要提取)		
中位OS	12.1mo(HR 0.831, 95% CI 0.699 - 0.988)	10.3mo(HR 0.831, 95% CI 0.699 - 0.988)
p-value	P=0.0363	
次要研究终点指标 (根据摘要提取)		
6个月OS	73.5%(P=0.7562)	72.5% (P=0.7562)
9个月OS	62.2%(P=0.2279)	57.7% (P=0.2279)
12个月OS	50.6%(P=0.1489)	45.0% (P=0.1489)
18个月OS	35.4%(P=0.0460)	28.1% (P=0.0460)
mPFS	3.7mo (HR 0.909, 95% CI 0.763 - 1.082)	3.6mo (HR 0.909, 95% CI 0.763 - 1.082)
p-value	p=0.2824	
mTTP	3.7个月 (HR 0.931, 95% CI 0.777 - 1.117)	3.7个月 (HR 0.931, 95% CI 0.777 - 1.117)
p-value	p=0.4426	
ORR	4.6%	2.7%
p-value	p=0.2448	
DCR	30.8%	28.7%
p-value	p=0.5532	
不良事件		
高血压	26.1%	28.0%
AST 升高	23.4%	27.1%
手足皮肤反应	50.5%	66.9%
腹泻	29.7%	47.3%
脱发	22.2%	33.4%
皮疹	20.4%	26.5%
血小板计数降低	27.9%	27.4%
蛋白尿	20.4%	17.5%

**结论：**本研究达到了预期的研究目标，不仅获得非劣效，且显示出优效结局，即与索拉非尼相比，多纳非尼能够显著延长国人晚期 HCC 的生存期，且在多数亚组分析中显示出更优的生存获益，同时，具有更好的安全性，因此有望成为中国 HCC 患者一线治疗的优选新药

### III期: 帕博丽珠单抗 (pembro)对KEYNOTE-224 (KN-224) and KEYNOTE-240 (KN-240)) 实验中晚期肝细胞癌(HCC)患者乙型肝炎病毒(HBV) 负荷和转氨酶(ALT) 水平的影响 TE-240 (KN-240)

临床时期	III期					
药物疗法	二线					
临床研究编号	/					
用药方案	帕博丽珠单抗					
适应症	晚期肝癌 (HCC)					
研制公司	默克公司					
药物靶点	PD-L1					
试验方法	一线索拉非尼和对照HBV接受帕博丽珠单抗200mg每3周静脉注射, 直到进展。有活性HBV病人(HBsAg和/或HBVDNA检测表) 和IN包括基线(BL)的活性HBV(抗HBc、HBsAg-和HBVDNA未检测表。					
数量	104 (KN224) ; 413 (KN240)					
实验结果						
乙肝病人, n (%)	阳性乙肝患者 (KN- 224 实验) 帕博丽珠单抗 (n=8)	阳性乙肝患者 (KN- 224 实验) 帕博丽珠单抗 (n=8)	阳性乙肝患者 (KN-240 实验) 安慰剂组 (n=29)	阴性乙肝患者 (KN- 224实验) 帕博丽珠单抗 (n=13)	阴性乙肝患者 ( KN- 240实验) 帕博丽珠单抗 (n=73)	阴性乙肝患者 (KN- 240实验) 安慰剂组 (n=29)
>1 log deer	0	28 (38.9)	8 (27.6)	0	1 (1.4)	0
>1 log incr+1000 IU/mL	0	2 (2.8)	1 (3-4)	0	0	0
>2 log incr	0	3 (4.2)	1 (3-4)	0	1 (1.4)	0
>3 log incr	0	0	1 (3-4)	0	0	0
ALT >3xBL+>100 U/L post-BL	1 (12.5)	6 (8.3)	3 (10.3)	1 (7.7)	15 (20.6)	2(6.9)
ALT and AST to >5 xULN and/or >3 x BL	1 (12.5)	6 (8.3)	3 (10.3)	0	12(16.4)	5 (17.2)
>1 log incr+1000 rU/mL+ALT incr <sup>3</sup>	0	0	1 (3-4)	0	0	0
2 log incr+ALT >3xBL+>100 U/L postBL	0	0	1 (3-4)	0	0	0
a ALT incr: met 1 of3 criteria ± 7 days of time of viral flare: 1. BL ALT <2xULN and post-BL ALT >5xULN 2. BL ALT >2xULN and post-BL ALT >3xBL level 3. ALT >500 U/L regardless of BL level						

结论: 很少有肝癌和HBV的病人有病毒载量与帕博丽珠单抗的关系。在KN-240中, 帕博丽珠单抗和安慰剂组之间没有观察到临床上有意义的差异。ALTincr与病毒载量不相关。这些数据表明, 帕博丽珠单抗不太可能显著影响潜在的HBV感染肝癌患者接受HBV抗病毒治疗。

## III期：阿普唑仑单抗+贝伐单抗与索拉非尼在IMbrave150中国不可切除肝癌患者中的安全性和患者报告结果

临床时期	III期	
药物疗法	一线	
临床研究编号	/	
用药方案	阿普唑仑单抗+贝伐单抗 vs 索拉非尼	
适应症	晚期肝癌 (HCC)	
研制公司	齐鲁制药、拜耳医药	
药物靶点	KIT/VEGF	
药物机制	该药作用于中枢神经系统的苯二氮卓受体 (BZR)，加强中枢抑制性神经递质 - 氨基丁酸 (GABA) 与GABAA受体的结合，促进氯通道开放，增强GABA能神经元所介导的突触抑制，使神经元的兴奋性降低；IgG1抗体能与入血管内皮生长因子 (VEGF) 结合并阻断其生物活性。	
试验方法	队列A	队列B
	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼
安全性, n (%) <sup>a</sup>	n = 132	n = 88
中位TX耐久性	阿普唑仑单抗: 6.0   贝伐单抗: 5.5	2.8
任何等级的免疫不良反应	130 (98)   1119 (90)	5 <sup>◎</sup> (97)   54 (93)
3-4级免疫不良反应	78 (59)   SB (44)	27 (47)   22 (38)
5级免疫不良反应	3 (2)   2 (2)	2 (3)   1 (2)
严重不良反应	40 (30)   28 (20)	12 (21)   6 (10)
严重不良反应导致退出		
退出   阿普唑仑单抗+贝伐单抗	10 (8)   2 (2)	1 (2)   -
剂量中断, 任何研究	62 (47)	17 (29)
PRO1中TTDC的分层HR (95%CI)	n = 133	n = 61
生命质量	0.53 (0.32, 0.3)	-
身体机能	0.45 (0.26, 0.73)	-
角色功能	0.71 (0.42, 1.23)	-
疲劳 (-C30)   (-HCC18)	0.67 (0.41, 1.10)	0.53 (0.33, 0.7)
疼痛 (-C30)   (-HCC18)	0.32 (0.19, 0.54)	0.49 (0.26, 0.4)
厌食	0.63 (0.33, 1.19)	-
腹泻	0.22 (0.11, 0.44)	-
黄疸	0.82 (0.46, 1.46)	-

结论：在不可切除肝癌的中国患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗总体上耐受性良好，与索拉非尼相比，阿普唑仑单抗+贝伐单抗具有临床意义的优点。

## III期：阿普唑仑单抗+贝伐单抗与索拉非尼治疗与乙型肝炎病毒相关的不可切除肝癌患者的疗效、患者报告转归和安全性

临床时期	III期	
药物疗法	一线	
临床研究编号	/	
用药方案	阿替唑仑单抗+贝伐单抗 vs 索拉非尼	
适应症	晚期不可切除肝癌(HCC)	
研制公司	齐鲁制药、拜耳医药	
药物靶点	KIT/VEGF	
药物机制	该药作用于中枢神经系统的苯二氮卓受体 (BZR)，加强中枢抑制性神经递质 -氨基丁酸 (GABA) 与GABAA受体的结合，促进氯通道开放，增强GABA能神经元所介导的突触抑制，使神经元的兴奋性降低；IgG1抗体能与人血管内皮生长因子 (VEGF) 结合并阻断其生物活性。	
试验方法	队列A	队列B
	阿普唑仑单抗+贝伐单抗	索拉非尼
疗效	n = 200	n = 91
HR (95% CI) <sup>a</sup>		
OS	0.44 (0.28, 0.69)	
PFS	0.53 (0.38, 0.73)	
确认 ORR, n (%) [95% CI]	n = 194	n = 87
	51 (26) [20, 33]	8 (9) [4, 17]
CR, n (%)	9 (5)	0
PR, n (%)	42 (22)	8 (9)
PRO	n = 200	n = 91
HR (95% CI) for TTDd		
生活质量	0.84 (0.54, 1.311)	
身体功能	0.58 (0.37, 0.92)	
角色功能	0.55 (0.36, 0.83)	
安全性, n (%)	n = 198	n = 86
中位时间	阿普唑仑6.2   贝伐单抗 5.5	2.8
所有免疫不良反应	192 (97)   165 (83)	83 (97)   81 (94)
3-4级免疫不良反应	104 (53)   73 (37)	39 (45)   33 (38)
5级免疫不良反应	5 (3)   3 (2)	4 (5)   2 (2)
严重不良反应	62 (31)   31 (16)	12 (14)   7 (8)
不良反应导致退出	22 (11)	4 (5)

结论：在患有乙肝相关肝癌的患者中，阿普唑仑单抗+贝伐单抗在OS和PFS方面有临床意义的改善，在关键PRO恶化方面有临床意义的延迟，与索拉非尼相比具有可控制的毒性。结果与全球人口的结果基本一致。

## II期：阿帕替尼治疗复发/转移性肝内胆管细胞癌的II期临床研究

临床时期	II期
药物疗法	一线
临床研究编号	/
用药方案	阿帕替尼
适应症	肝内胆管细胞癌
研制公司	恒瑞公司
药物靶点	VEGFR-2
药物机制	阿帕替尼可高度选择性抑制 VEGFR-2 的酪氨酸激酶活性，阻断 VEGF 与其结合后的信号转导，在 ICC 中具有潜在治疗作用
试验方法	接受阿帕替尼(初始剂量 500mg, 1 次/日)，连续口服，直至病情进展、毒副作用不可耐受或患者要求退出
数量	n = 17
主要研究终点指标（根据摘要提取）	
PFS	5.6 mo(95% CI 3.3-7.8)
次级研究重点指标	
OS	11.4 mo(95% CI 4.2-18.6)
ORR	23.5%
DCR	64.7%
不良反应	
高血压	(12/17, 70.6%)
手足皮肤反应	(8/17, 47.1%)
腹泻	(4/17, 23.5%)
蛋白尿	(4/17, 23.5%)
口腔溃疡	(4/17, 23.5%)
转氨酶升高	(4/17, 23.5%)
血液胆红素升高	(4/17, 23.5%)
皮疹	(3/17, 17.6%)
血小板减少	(2/17, 11.8%)
3 级及以上 TRAEs	
高血压	(4/17, 23.5%)
手足皮肤反应	(2/17, 11.8%)
胆道出血	(1/17, 5.9%)

结论：阿帕替尼对于复发/转移性ICC患者客观缓解率达23.5%，对疾病进展具有一定的延缓作用，高血压及HFS是最常见的治疗相关不良反应。

## Ib期：信迪利单抗联合不同剂量 IBI305(贝伐珠单抗生物类似药)治疗晚期肝癌的初步结果

临床时期	Ib期	
药物疗法	一线	
临床研究编号	NCT04072679	
用药方案	信迪利单抗 (PD-1 抑制剂) +不同剂量 IBI305(贝伐珠单抗生物类似药)	
适应症	晚期肝癌 (HCC)	
研制公司	信达生物	
药物靶点	VEGF/VEGFR	
药物机制	通过结合PD-1并阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的结合，解除免疫抑制效应，激活T细胞功能，增强T细胞对肿瘤的免疫监视能力和杀伤能力，产生肿瘤免疫应答。贝伐珠单抗可以结合VEGF-A，抑制其与VEGF 受体-2 (VEGFR-2) 结合，继而抑制VEGF 的生物学作用。	
试验方法	队列A	队列B
	信迪利单抗 (200mg) + IBI305 (7.5mg/kg)	信迪利单抗 (200mg) + IBI305 (15mg/kg)
患者数量	29	
主要研究终点指标		
PFS	8.0 mo(95% CI: 4.1-15.7)	11.0 mo(95% CI: 6.8-NA)
次要研究终点指标		
ORR	27.6%(95% CI: 12.7%-47.2%)	33.3%(95% )CI: 14.6%-57.0%)
DCR	69.0%(95% CI: 49.2%-84.7%)	76.2%(95% CI: 52.8%-91.8%)
不良事件		
高血压	28.0%	
发热	26.0%	
丙氨酸氨基转移酶升高	24.0%	
≥3 级 TRAE	14.0%	
免疫相关不良事件(irAE)	60.0%	

结论：信迪利单抗联合不同剂量IBI305治疗晚期HCC显示出良好的安全性和有效性，高剂量组显示出更高的ORR和更长的PFS获益。

## I期：非索替尼（BLU-554）治疗表达FGF19的晚期肝细胞癌（aHCC）患者的1期研究：中国病人研究的初步结果

临床时期	I期
药物疗法	一线
临床研究编号	NCT02508467
用药方案	非索替尼（BLU-554）
适应症	表达FGF19的晚期肝细胞癌（aHCC）
研制公司	基石药业
药物靶点	FGFR4
药物机制	高特异性抑制FGFR4，从而避免对FGFR1，FGFR2和FGFR3的作用
试验方法	入选aHCC、ECOG PS 0-1、Child-Pugh A级、FGF19 IHC阳性（细胞染色率≥1%）且未接受TKI治疗的患者每天接受一次600mg的非索替尼
数量	n = 11
主要研究终点指标（根据摘要提取）	
安全性, n	
DCR	72.7%
ORR	36.4% (4/11)
不良反应	
总免疫不良反应	11 (100%)
3级免疫不良反应	3 (27.3%)
4-5级免疫不良反应	0
转氨酶升高	90.90%
腹泻	81.80%
谷草转氨酶升高	72.70%
血液胆红素升高	63.6%

结论：非索替尼在中国病人中表现出可管理的副作用特征，与FGFR4通路抑制一致。在FGF19阳性TKI 治疗中观察到令人鼓舞的初步疗效，进一步验证了FGFR4通路的致癌作用，并利用FGF19作为肝癌患者选择的生物标志物，评价非索替尼的临床试验与CS1001(抗PD-L1)在HCC中的组合正在进行中。



# 目录

---

肝癌

胰腺癌

# 胰腺癌卡瑞利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)有望替代化疗的新选择

临床阶段 I II III IV	临床 研究编号	CSCO编 号	试验组药物	对照组药 物	治疗阶段	研发公司	结论
III期研究	-	001	卡瑞利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)	吉西他滨	一线治疗	恒瑞医药, 伊莱利利	卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及吉西他滨一线治疗转移性胰腺癌的 ORR 显著高于传统化疗, 且有 1 例为临床 CR。
II期研究	ChiCTR1900024588	002	白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(AS)	吉西他滨联合替吉奥(GS)	一线治疗	伊莱利利, 齐鲁制药, 恒瑞医药, 山东新时代药业(替吉奥)	该研究的初步分析发现, 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥与吉西他滨联合替吉奥一线治疗局晚或转移性胰腺癌疗效相当, 患者耐受性良好, 副反应谱有差异。
纳入未接受过放化疗的初治交界可切除胰腺癌患者	-	003	替吉奥联合白蛋白紫杉醇, 并于化疗结束后进行立体定向放疗(试验组1); 白蛋白紫杉醇联合吉西他滨, 并于化疗结束后进行 SBRT, 三组化疗均为 4 个周期(试验组2)	白蛋白紫杉醇联合吉西他滨, 21 天为一个周期	一线治疗	齐鲁制药, 恒瑞医药, 山东新时代药业	新辅助放化疗治疗交界可切除胰腺癌疗效确切, 疾病控制率良好, 不良反应可以耐受

# 卡瑞利珠单抗联合紫杉醇有望成为胰腺癌一线新选择。立体定向化疗有望成为国内胰腺癌辅助放化疗新选择。

## 一线治疗药物研发

临床阶段	临床研究编号	CSCO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
II期研究	-	001	卡瑞利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)	吉西他滨	一线治疗	恒瑞医药, 伊莱利利	15 例患者死亡 3 例, OS 分别为 185 天、28 天和 100 天。目前尚生存 12 例, OS 分别为 309+、226+、214+、175+、173+、160+、142+、99+、95+、21+、17+, 5+天	10 例达 PR 及 SD 的患者中, 2 例脱落失访, 3 例 PD, 其余 5 列目前仍持续 PR。PFS 分别为 57、58、105 天	-	75%	-
II期研究	ChiCTR1900024588	002	白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(AS)	吉西他滨联合替吉奥(GS)	一线治疗	伊莱利利, 齐鲁制药, 恒瑞医药, 山东新时代药业(替吉奥)	-vs86.96%	6mo vs 6mo	-	20%vs17.39%	-
-	-	003	替吉奥联合白蛋白紫杉醇并化疗结束后进行立体定向放疗; 白蛋白紫杉醇联合吉西他滨, 化疗结束后进行立体定向放疗	白蛋白紫杉醇联合吉西他滨	一线治疗	齐鲁制药, 恒瑞医药, 山东新时代药业	-	-	-	32%	15/40

# 胰腺癌单抗研发以PD-1为主要靶点，小分子以DNA和UMP-CMP kinase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
吉西他滨	伊莱利利	UMP-CMP kinase	已上市	化疗小分子药物
紫杉醇白蛋白	伊莱利利	DNA	已上市	白蛋白结合型紫杉醇是一种全新剂型紫杉醇药物，以人白蛋白作为药物载体与稳定剂的新型紫杉醇白蛋白冻干剂
替吉奥	山东新时代药业	-	已上市	化疗药物

## 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
卡瑞利珠单抗	恒瑞医药	PD-1	已上市	或成为胰腺癌一线治疗新药物

## CSCO胰腺癌研究摘要目录

试验组药物 /检测方法	对照组药物 /检测方法	研发公司	结论
卡瑞利珠单抗联合紫杉醇 (白蛋白结合型)	吉西他滨	恒瑞医药，伊莱利利	卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及吉西他滨一线治疗转移性胰腺癌的ORR显著高于传统化疗，且有1例为临床CR
白蛋白结合型紫杉醇联合 替吉奥(AS)	吉西他滨联合 替吉奥(GS)	伊莱利利，齐鲁制药，恒瑞医药，山东新时代药业（替吉奥）	该研究的初步分析发现，白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥与吉西他滨联合替吉奥一线治疗局晚或转移性胰腺癌疗效相当，患者耐受性良好，副反应谱有差异。
替吉奥联合白蛋白紫杉醇 并化疗结束后进行立体定向 放疗；白蛋白紫杉醇联合 吉西他滨，化疗结束后 进行立体定向放疗	白蛋白紫杉醇 联合吉西他滨	齐鲁制药，恒瑞医药，山东 新时代药业	新辅助放化疗治疗交界可切除胰腺癌疗效确切，疾病控制率良好，不良反应可以耐受

## II 期：卡瑞丽珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)和吉西他滨一线治疗转移性胰腺癌

临床时期	II 期
药物疗法	一线
用药方案	卡瑞丽珠单抗, 200mg, D1; 白蛋白结合型紫杉醇, 125mg/m <sup>2</sup> , D1、8; 吉西他滨, 1000mg/m <sup>2</sup> , D1、8, 21 天为一周期, 完成6个周期
适应症	转移性胰腺癌
研制公司	恒瑞医药和伊莱利利制药公司
药物靶点	PD-1, DNA; Ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit; Thymidylate synthase; UMP-CMP kinase
药物机制	可通过封闭T淋巴细胞的PD-1, 阻断其与肿瘤细胞表面PD-L1结合, 解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制, 使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞
试验方法	卡瑞丽珠单抗, 200mg, D1; 白蛋白结合型紫杉醇, 125mg/m <sup>2</sup> , D1、8; 吉西他滨, 1000mg/m <sup>2</sup> , D1、8, 21 天为一周期, 完成6个周期
患者数量	15
研究终点指标	
ORR	75%
DCR	83.3%
DOR	9 例达 CR 及 PR 的患者中, 2 例脱落失访, 2 例 PD, 其余 5 例目前仍持续 PR。2 例 PD 患者 DoR 分别为 57、58 天
PFS	10 例达 PR 及 SD 的患者中, 2 例脱落失访, 3 例 PD, 其余 5 例目前仍持续 PR。3 例 PD 患者 PFS 分别为 57、58、105 天
OS	15 例患者死亡 3 例, OS 分别为 185 天、28 天和 100 天。目前尚生存 12 例, OS 分别为 309+、226+、214+、175+、173+、160+、142+、99+、95+、21+、17+、5+天
不良事件	
骨髓抑制和皮疹	-

**结论：**卡瑞丽珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及吉西他滨一线治疗转移性胰腺癌的 ORR 显著高于传统化疗，且有 1 例为临床 CR。

## II期：白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥或吉西他滨联合替吉奥一线治疗局晚或转移性胰腺癌

临床时期	II期	
药物疗法	一线	
临床研究编号	ChiCTR1900024588	
用药方案	白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(AS)与吉西他滨联合替吉奥(GS)	
适应症	无法手术的局部晚期或转移性胰腺癌患者	
研制公司	伊莱利利公司（原研：吉西他滨，白蛋白结合型紫杉醇），齐鲁制药，恒瑞医药，山东新时代药业（替吉奥）	
药物靶点	DNA;Ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit;Thymidylate synthase;UMP-CMP kinase	
药物机制	可通过封闭T淋巴细胞的PD-1，阻断其与肿瘤细胞表面PD-L1结合，解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制，使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞。	
试验方法	AS组	GS组
	白蛋白紫杉醇(ABX)125mg/m <sup>2</sup> , i. v. gtt d1, d8, Q3W, 替吉奥(S1)40-60mg bid po. d1-14 Q3W(依据体表面积)	吉西他滨(GEM)1000mg/m <sup>2</sup> i. v. gtt d1, d8, Q3W, S1 40-60mg bid po. d1-14 Q3W(依据体表面积)
患者数量	25	23
研究终点指标		
PFS	6 mo (HR=0.82;95% CI, 0.39-1.70)	6 mo (HR=0.82;95% CI, 0.39-1.70)
ORR	20%	17.39%
OS	-	86.96%
DCR	92%	-
不良事件		
白细胞减少	20%	13.04%
中性粒细胞减少	44%	-
周围神经性病变	4%	0%
乏力	4%	-
血小板降低	-	13.04%
血红蛋白降低	-	4.34%

**结论：**该研究的初步分析发现，白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥与吉西他滨联合替吉奥一线治疗局晚或转移性胰腺癌疗效相当，患者耐受性良好，副反应谱有差异。

## 胰腺癌化疗后：新辅助化疗联合立体定向放疗治疗交界可切除胰腺癌

临床时期	纳入未接受过放化疗的初治交界可切除胰腺癌患者		
药物疗法	一线		
临床研究编号	-		
用药方案	在原本用药的基础上，化疗结束后进行立体定向放疗（SBRT）		
适应症	化疗后胰腺癌		
研制公司	齐鲁制药有限公司，江苏恒瑞医药股份有限公司，山东新时代药业有限公司		
药物靶点	PD-1		
药物机制	可通过封闭T淋巴细胞的PD-1，阻断其与肿瘤细胞表面PD-L1结合，解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制，使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用而杀伤肿瘤细胞。		
试验方法	A组（对照组） 白蛋白紫杉醇 125mg/m <sup>2</sup> i. v. d1, d8, 联合吉西他滨 (GEM) 1000mg/m <sup>2</sup> i. v. d1、d8, 21 天为一个周期	B组（试验组1） 替吉奥 (S1) 80mg, 口服, d1-d14, 联合白蛋白紫杉醇(剂量同 A 组), 并于化疗结束后进行立体定向放疗 (SBRT): 7.5~8Gy/次, 共 5 次	C组（试验组2） 白蛋白紫杉醇(剂量同 A 组)联合 GEM(剂量同 A 组), 并于化疗结束后进行 SBRT(方法同 B 组), 三组化疗均为 4 个周期
患者数量	40		
研究终点指标			
ORR	32%		
SD	21例		
PR	16例		
DOR	74%		
不良事件			
非血液不良事件	恶心(30%)，呕吐(28%)，皮疹(24%)，腹泻(14%)，疲劳(10%)，手足综合征(10%)，头痛(10%)		
III-IV 级血液学不良事件	共15例/40例；白细胞减少(6%)，中性粒细胞减少(14%)，贫血(8%)，淋巴细胞减少(2%)		

**结论：新辅助放化疗治疗交界可切除胰腺癌疗效确切，疾病控制率良好，不良反应可以耐受。**



本报告根据CSCO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风险。



## 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
	黄滢	销售经理	18818215593	18818215593	hying@swsc.com.cn
	蒋俊洲	销售经理	18516516105	18516516105	jiangjz@swsc.com.cn
	刘琦	销售经理	18612751192	18612751192	liuqi@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
北京	陈慧琳	销售经理	18523487775	18523487775	chhl@swsc.com.cn
	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
广深	高妍琳	销售经理	15810809511	15810809511	gyl@swsc.com.cn
	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	林芷璇	高级销售经理	15012585122	15012585122	linzw@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	tll@swsc.com.cn
	郑龔	销售经理	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn