

## 行业研究

## 恒瑞医药入选 5 项口头报告，抗肿瘤创新梯队稳步推进

——2021 年 ASCO 数据系列点评之一

## 医药生物

### 增持（维持）

## 作者

分析师：林小伟

执业证书编号：S0930517110003

021-52523871

linxiaowei@ebscn.com

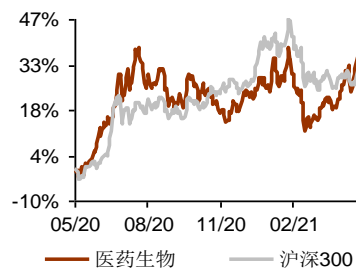
分析师：王明瑞

执业证书编号：S0930520080004

010-57378027

wangmingrui@ebscn.com

## 行业与沪深 300 指数对比图



资料来源：Wind

## 相关研报

国产新药将亮相 ASCO，创新国际化能力更进一步——医药生物行业跨市场周报  
(20210523) (2021-05-24)

## 要点

## 事件：

2021年5月，美国临床肿瘤学会（ASCO）官网公布了入选 2021 ASCO 的研究摘要，恒瑞医药有 5 项研究入选口头报告（Oral Abstract Session），涉及创新药包括卡瑞利珠单抗、Dalpiciclib、法米替尼、SHR-1701。

## 点评：

## 卡瑞利珠单抗 1 线治疗食管鳞癌的 III 期研究取得优秀结果：

目前用于晚期或转移性食管鳞癌的标准一线治疗是双药化疗，但预后相对较差。卡瑞利珠单抗是恒瑞医药研发的 PD-1 单抗，此次会议报告了 III 期临床试验 ESCORT-1<sup>st</sup> 的研究结果，该研究评估了卡瑞利珠单抗联合化疗 1 线治疗晚期或转移性食管鳞癌的疗效和安全性。

## 试验设计：

- 实验组：卡瑞利珠单抗+化疗，入组 298 人；
- 对照组：安慰剂+化疗，入组 297；

给药频率为 3 周 1 次，每 6 周评估一次肿瘤反应，主要终点为无进展生存期（PFS），预先指定的数据截止日期为 2020.10.30，中位随访时间为 10.8 个月。

## 试验结果：

卡瑞利珠单抗+化疗组 vs. 安慰剂+化疗组呈现出明显的疗效优势：

总生存期（OS）：15.3 个月[95%CI 12.8-17.3] vs. 12.0 个月[95%CI, 11.0-13.3]；  
HR=0.70[95%CI, 0.56-0.88]；P=0.0010；

无进展生存期（PFS）：6.9 个月[95%CI, 5.8-7.4] vs. 5.6 个月[95%CI, 5.5-5.7]；  
HR=0.56[95%CI, 0.46-0.68]；P<0.0001；

客观缓解率（ORR）：72.1% vs. 62.1%。

在安全性方面，两组受试者的 3 级以上不良反应发生率接近（63.4% vs. 67.7%），与治疗相关的严重不良事件发生率为（30.2% vs. 23.2%），与治疗相关的死亡发生率分别为（3.0% vs. 3.7%）。

## 临床价值：

此次 III 期临床试验的结果表明，卡瑞利珠单抗联合化疗能够显著改善 1 线食管鳞癌患者的疗效，延长了患者的生存期，并且相比对照组并未明显增加不良反应发生率，安全性相对可控，未来有望成为食管鳞癌患者的 1 线治疗新标准药物。预计恒瑞医药将在近期提交该适应症的上市申请，进一步扩充产品的大适应症，利好产品的持续放量。

### 同类药物数据参考：

MSD 在临床试验 KEYNOTE-590 中评估了帕博利珠单抗联合化疗 1 线治疗转移性或局部晚期食管或胃食管结合部肿瘤的疗效，帕博利珠单抗+化疗 vs. 安慰剂+化疗取得明显的疗效优势，其 OS 为 12.4 个月 vs. 9.8 个月，HR=0.73, p<0.0001；其 PFS 为 6.3 个月 vs. 5.8 个月，HR=0.65, p<0.0001。

### 卡瑞利珠单抗 1 线治疗鼻咽癌的 III 期临床取得优秀结果：

卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和顺铂作为复发或转移性鼻咽癌患者的 1 线治疗曾在早期临床试验中显示出较大潜力，此次发表的 NCT03707509 研究是在 III 期试验中深入研究了卡瑞利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗 1 线治疗复发或转移性鼻咽癌的疗效和安全性。

#### 试验设计：

- 试验组：卡瑞利珠单抗+化疗，入组 134 人；
- 对照组：安慰剂+化疗，入组 129；

给药频率为 3 周 1 次，主要终点为 PFS，次要重点包括 ORR、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DOR)、OS 等。数据截止时间为 2020.12.31，中位随访时间为 15.6 个月。

#### 试验结果：

卡瑞利珠单抗+化疗 vs. 安慰剂+化疗呈现出显著的疗效优势：

- PFS：10.8 个月 (95%CI 8.5-13.6) vs. 6.9 个月 (95%CI 5.9-7.9)；HR=0.51[95%CI 0.37-0.69]；P<0.0001；
- ORR：88.1% (95%CI 81.3-93.0) vs. 80.6% (95%CI 72.7-87.1)；
- DOR：9.9 个月 (95%CI 7.7-12.5) vs. 5.7 个月 (95%CI 5.2-6.9)；HR=0.48[95%CI 0.34-0.68]；
- DCR：96.3% (95%CI 91.5-98.8) vs. 94.6% (95%CI 89.1-97.8)；
- OS：未达到 vs. 22.6 个月；HR=0.67 [95%CI 0.41-1.11]；

安全性方面，3 级以上不良反应发生率接近 (93%vs.90%)，两组差异无统计学意义，安全性符合预期，未观察到新的安全性信号。

#### 临床价值：

卡瑞利珠单抗联合化疗 1 线治疗复发或转移性鼻咽癌显著延长了 PFS，且安全性可控，未来有望成为鼻咽癌 1 线治疗的新标准方案。恒瑞医药已经在 2020 年 11 月提交该适应症的上市申请并纳入优先审评，有望在近期获批上市，成为产品销售的新增长点。

#### 同类产品情况参考：

2020 年 9 月，君实生物宣布，特瑞普利单抗联合化疗 1 线治疗复发或转移性鼻咽癌的 III 期临床研究达到主要终点，并将在此次 2021ASCO 大会上披露结果。2021 年 5 月，百济神州宣布，替雷利珠单抗联合化疗 1 线治疗复发或转移性鼻咽癌的 III 期临床研究在中期分析中达到主要终点。

### CDK4/6 抑制剂 Dalpiciclib 在 HR+/HER2-乳腺癌中疗效改善明显：

Dalpiciclib (SHR6390) 是公司研发的新型 CDK4/6 抑制剂，在早期试验中显示出对于 HR+/HER2-的晚期乳腺癌具有抗肿瘤活性。此次的 DAWNA-1 试验是一项 III 期试验，纳入了接受内分泌治疗后复发或进展的 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者，进行大规模临床试验验证 Dalpiciclib 的有效性与安全性。

#### 试验设计：

试验组：Dalpiciclib+氟维司群，入组 241 人；

对照组：安慰剂+氟维司群，入组 120 人；

口服，每日一次，每次 150mg (1 片)，每 28 天为一个治疗周期，其中前 3 周 (第 1 天至第 21 天) 连续服药，后 1 周 (第 22 天至第 28 天) 休息 (不服药)。主要终点是 PFS。中位随访时间为 10.5 个月。

**试验结果:**

Dalpiciclib+氟维司群 vs.安慰剂+氟维司群呈现出显著的疗效优势:

- PFS: 15.7 个月 [95 % CI 11.1-NR]vs.7.2 个月 [95 % CI 5.6-9.2]; HR=0.42[95%CI 0.31-0.58]; P <0.0001;
- OS: 尚不成熟;

安全性方面, 3 级以上不良反应最常见的是中性粒细胞减少 (84.2%vs.0%) 和白细胞减少 (62.1%vs.0%), 因不良反应而停止治疗的比例为 (2.5%vs.3.3%), 严重不良反应发生率为 (5.8%vs.6.7%)。整体来看 Dalpiciclib 的安全性相对可控。

**临床价值:**

Dalpiciclib 联合氟维司群能够显著改善 HR+/HER2-乳腺癌患者在内分泌治疗进展或复发后的生存期, 并且安全性相对可控, 未来有望成为该类患者治疗的新选择。

**同类药物数据参考:**

- 辉瑞在临床试验 PALOMA-3 中评估了哌柏西利联合氟维司群在内分泌治疗耐药后的 HR+/HER2-乳腺癌患者的效果, 哌柏西利+氟维司群 vs.安慰剂+氟维司群取得明显的疗效优势, 其 PFS 为 9.5 个月 vs.4.6 个月, HR=0.46, p<0.0001; OS 为 34.9 个月 vs.28.0 个月, HR=0.81, p=0.0857。
- 礼来在临床试验 MONARCH 2 中评估了阿贝西利联合氟维司群用于内分泌治疗后进展的 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者的疗效, 阿贝西利+氟维司群 vs.安慰剂+氟维司群获得明显的疗效优势, 其 PFS 为 16.4 个月 vs.9.3 个月, HR=0.55, p<0.0001; OS 为 46.7 个月 vs.37.3 个月, HR=0.76, p=0.0137。

**卡瑞利珠单抗+法米替尼+白蛋白紫杉醇三联方案疗效初现:**

在以前的试验中, 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇在转移性三阴性乳腺癌患者中展现出优秀的抗肿瘤活性, 其 ORR 为 52.6%。此次试验 (FUTURE-C-PLUS) 评估了靶向 VEGFR-2, PDGFR 和 c-kit 的酪氨酸激酶抑制剂法米替尼联合卡瑞利珠单抗和白蛋白紫杉醇的三联方案的疗效和安全性。

**试验设计:**

单臂试验, 入组患者为 IM 亚型、不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌, 给药方案为卡瑞利珠单抗(200 mg iv, d1, 15, q4w)+白蛋白紫杉醇(100 mg/m<sup>2</sup> iv, d1, 8, 15, q4w)+法米替尼(20 mg po qd, d1-28, q4w)。主要终点为 ORR。中位随访时间为 9 个月。共招募了 48 名患者。

**试验结果:**

48 例意向治疗人群中有 39 例实现客观缓解, ORR=81.3%(95%CI 70.2%-92.3%); 46 例符合方案患者中有 39 例客观缓解, ORR=84.8%(95%CI 74.4%-95.2%)。PFS 和 DOR 尚未成熟。9 个月的 PFS 率为 60.2%95%CI, 43.2%至 77.3%)。

安全性方面, 3 或 4 级不良反应包括中性粒细胞减少症 (33.3%), 贫血 (10.4%), 高热性中性粒细胞减少症 (10.4%), 血小板减少症 (8.3%), 高血压 (4.2%), 甲状腺功能减退 (4.2%), 蛋白尿 (2.1%), 败血症 (2.1%) 和免疫性心肌炎 (2.1%)。导致停药的不良反应率为 6.3%。2 例患者发生了治疗相关的严重不良反应。无治疗相关死亡。

生物标记物分析表明 GSK3A 可能具有预测免疫治疗反应的潜力。

**临床价值:**

该实验结果表明, 法米替尼+卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇的三联治疗显示出具有很高潜力的抗肿瘤活性, 安全性较为可控。目前正在推进随机对照试验 FUTURE-SUPER (NCT 04395989), 若在后续临床中进一步验证有效性和安全性, 则该三联方案有望成为三阴性乳腺癌的新一线治疗方案。

**同类药物临床数据参考:**

罗氏在临床试验 IMpassion130 中研究了阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇用于不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者的 1 线治疗的疗效和安全性,阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇相比安慰剂+白蛋白紫杉醇显著提升了 PD-L1 表达 $\geq$ 1%的患者的治疗效果,OS 为 25.4 个月 vs.17.9 个月, PFS 为 7.4 个月 vs.4.8 个月, ORR 为 53.0%vs.32.8%。

#### PD-L1 $\times$ TGF $\beta$ 双抗初步展现安全性和抗肿瘤潜力:

PD-1/PD-L1 途径和 TGF- $\beta$ 途径的双重抑制是当前肿瘤免疫治疗的热门探索方向之一。SHR-1701 是恒瑞医药研发的 PD-L1 $\times$ TGF $\beta$ R2 双抗,此次披露的是该药物的剂量爬坡 I 期研究,初步评估了 SHR-1701 的安全性和抗肿瘤活性。

#### 试验设计:

用 1mg/kg Q3W 启动剂量递增,然后切换到 3+3 方案 (3、10、20 和 30mg/kg Q3W 和 30mg/kg Q2W)。剂量扩展阶段的剂量为 10、20 和 30mg/kg Q3W 和 30mg/kg Q2W。试验主要目标是确定 SHR-1701 的安全性、最大耐受剂量 (MTD) 和 II 期临床试验推荐剂量 (RP2D)。共入组了 49 例患者,其中 33 例接受过 $\geq$ 2 线全身治疗。数据截止日期为 2020.10.30。

#### 试验结果:

安全性方面,免疫相关不良事件 (irAEs) 发生率为 46.9%,其中最常见的是甲状腺功能减退和皮疹,发生率 $>$ 10%。 $\geq$ 3 级的治疗相关不良反应 (TRAEs) 发生率为 18.4%, $\geq$ 3 级的 irAEs 发生率为 10.2%。

药代动力学方面,SHR-1701 的给药剂量在 1-30mg/kg 范围内与剂量暴露成线性关系,外周血 PD-L1 占有率均超过 90%,几乎所有剂量组都检测出 TGF- $\beta$ 1 捕获。

有效性方面,45 名患者完成了至少一次疗效评估,ORR=17.8% (95% CI, 8.0%-32.1%),8 例患者达到 PR,DCR 为 40.0% (95%CI, 25.7% - 55.7%),大部分 PR 患者仍在应答中 (7/8),中位 DOR 尚未达到。

#### 临床价值:

该临床试验结果表明,SHR-1701 的安全性可接受,并初步显示出抗肿瘤活性,为后续临床试验的剂量设计提供了依据,未来有望成为新一代肿瘤免疫治疗的潜力药物。

#### 同类药物临床数据参考:

德国默克在 2018 年 ASCO 大会上披露了临床试验 NCT02517398 的结果,评估了 PD-L1 $\times$ TGF $\beta$ 双抗 M7824 在 HPV 相关癌症中的安全性和活性,招募了 16 例患者,其 3 级 TRAEs 为 18.8% (3/16)。ORR 为 37.5%,其中已知 HPV+ 患者的 ORR 为 45.5%。

**总结:**恒瑞医药此次大会上披露的 5 项入选口头报告的临床试验结果,验证了部分重磅在研创新药的临床价值,卡瑞利珠单抗在 1 线食管鳞癌和 1 线鼻咽癌的大规模 III 期临床中展现出强大的抗肿瘤活性,有望成为新的 1 线治疗标准;卡瑞利珠单抗+法米替尼+白蛋白紫杉醇的三联方案也初步展现出对三阴性乳腺癌的巨大潜力,期待后续大规模临床进一步的验证;CDK 4/6 抑制剂 Dalpiciclib 展现出国际一流的抗肿瘤效果,有望为 HR+/HER2- 的乳腺癌患者带来新的治疗选择;SHR-1701 初步验证了安全性和有效性特征,成为公司布局下一代肿瘤免疫治疗的重磅潜力品种。

**风险提示:** 临床试验失败的风险;研发进度低于预期的风险。



## 行业及公司评级体系

	评级	说明
行业及公司评级	买入	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上
	增持	未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
	中性	未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
	减持	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
	卖出	未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
	无评级	因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。
基准指数说明：		A 股主板基准为沪深 300 指数；中小盘基准为中小板指；创业板基准为创业板指；新三板基准为新三板指数；港股基准指数为恒生指数。

## 分析、估值方法的局限性说明

本报告所包含的分析基于各种假设，不同假设可能导致分析结果出现重大不同。本报告采用的各种估值方法及模型均有其局限性，估值结果不保证所涉及证券能够在该价格交易。

## 分析师声明

本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，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。负责准备以及撰写本报告的所有研究人员在此保证，本研究报告中任何关于发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。研究人员获取报酬的评判因素包括研究的质量和准确性、客户反馈、竞争性因素以及光大证券股份有限公司的整体收益。所有研究人员保证他们报酬的任何一部分不与、不与，也将不会与本报告中具体的推荐意见或观点有直接或间接的联系。

## 法律主体声明

本报告由光大证券股份有限公司制作，光大证券股份有限公司具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格，负责本报告在中华人民共和国境内（仅为本报告目的，不包括港澳台）的分销。本报告署名分析师所持中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格编号已披露在报告首页。

光大新鸿基有限公司和 Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited 是光大证券股份有限公司的关联机构。

## 特别声明

光大证券股份有限公司（以下简称“本公司”）创建于 1996 年，系由中国光大（集团）总公司投资控股的全国性综合类股份制证券公司，是中国证监会批准的首批三家创新试点公司之一。根据中国证监会核发的经营证券期货业务许可，本公司的经营范围包括证券投资咨询业务。

本公司经营范围：证券经纪；证券投资咨询；与证券交易、证券投资活动有关的财务顾问；证券承销与保荐；证券自营；为期货公司提供中间介绍业务；证券投资基金代销；融资融券业务；中国证监会批准的其他业务。此外，本公司还通过全资或控股子公司开展资产管理、直接投资、期货、基金管理以及香港证券业务。

本报告由光大证券股份有限公司研究所（以下简称“光大证券研究所”）编写，以合法获得的我们相信为可靠、准确、完整的信息为基础，但不保证我们所获得的原始信息以及报告所载信息之准确性和完整性。光大证券研究所可能将不时补充、修订或更新有关信息，但不保证及时发布该等更新。

本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次发布时光大证券研究所的判断，可能需随时进行调整且不予通知。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本报告中的信息或所表述的意见并未考虑到个别投资者的具体投资目的、财务状况以及特定需求。投资者应当充分考虑自身特定状况，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及作者均不承担任何法律责任。

不同时期，本公司可能会撰写并发布与本报告所载信息、建议及预测不一致的报告。本公司的销售人员、交易人员和其他专业人员可能会向客户提供与本报告中观点不同的口头或书面评论或交易策略。本公司的资产管理子公司、自营部门以及其他投资业务板块可能会独立做出与本报告的意见或建议不相一致的投资决策。本公司提醒投资者注意并理解投资证券及投资产品存在的风险，在做出投资决策前，建议投资者务必向专业人士咨询并谨慎抉择。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问或金融产品等相关服务。投资者应当充分考虑本公司及本公司附属机构就报告内容可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一信赖依据。

本报告根据中华人民共和国法律在中华人民共和国境内分发，仅向特定客户传送。本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、复制、转载、刊登、发表、篡改或引用。如因侵权行为给本公司造成任何直接或间接的损失，本公司保留追究一切法律责任的权利。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

光大证券股份有限公司版权所有。保留一切权利。

## 光大证券研究所

### 上海

静安区南京西路 1266 号  
恒隆广场 1 期办公楼 48 层

### 北京

西城区武定侯街 2 号  
泰康国际大厦 7 层

### 深圳

福田区深南大道 6011 号  
NEO 绿景纪元大厦 A 座 17 楼

## 光大证券股份有限公司关联机构

### 香港

光大新鸿基有限公司  
香港铜锣湾希慎道 33 号利园一期 28 楼

### 英国

Everbright Sun Hung Kai (UK) Company Limited  
64 Cannon Street, London, United Kingdom EC4N 6AE