

## 行业研究

## 恒瑞“双艾组合”硕果累累，多个瘤种取得惊艳数据

## ——2021年 ASCO 数据系列点评之四

## 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@ebcn.com

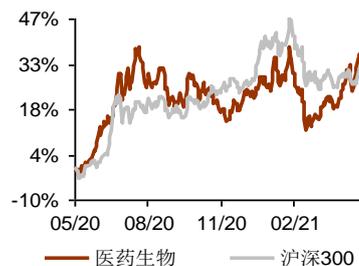
分析师：王明瑞

执业证书编号：S0930520080004

010-57378027

wangmingrui@ebcn.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 ASCO 年会上，恒瑞医药的两项创新药联合疗法“双艾组合”，即卡瑞利珠单抗（商品名：艾瑞卡）+阿帕替尼（商品名：艾坦），共有 10 余项研究入选大会的壁报和摘要环节，在多个瘤种取得优秀的临床结果。

## 点评：

## （一）多角度探索肝胆肿瘤的潜力

## （1）更新晚期肝癌长期随访数据

此次会议更新了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌的 II 期临床试验 RESCUE 的总生存期数据。

## 试验设计：

入组了 1 线队列 70 例患者和 2 线队列 120 例患者，数据截止日期为 2021.1.3，从入组到数据截至的中位时间为 29.1 个月。主要评估了中位总生存期（OS）和 2 年 OS 率。

## 试验结果：

- 1 线队列：中位 OS 为 20.1 个月（95% CI, 14.9-NR），2 年 OS 率为 43.3%（95% CI, 31.3-54.7）；
- 2 线队列：中位 OS 为 21.8 个月（95% CI, 17.3-26.8），2 年 OS 率为 44.6%（95% CI, 35.5-53.3）；

## 临床价值：

双艾组合疗法的长期随访结果显示，晚期肝癌患者可以从这种疗法中实现显著的生存获益，为该患者提供了新的临床选择。

## （2）回顾性分析不可切除肝细胞癌的患者特征和临床结果相关性

此次会议披露了一项在真实世界评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗不可切除肝细胞癌（uHCC）的疗效和安全性数据，并进行了回顾性亚组分析。

## 试验设计：

研究人员评估了 26 例 uHCC 患者在 2019.5~2020.7 期间，使用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的临床数据。主要评估内容包括客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、治疗相关不良反应（TRAE）、免疫相关不良反应（irAE）。

## 试验结果：

整体来看，ORR=57.7%，DCR=84.62%，中位 PFS 为 11 个月，中位 OS 为 18.2 个月。

从亚组分析来看，1 线治疗（22 例）患者的中位 PFS 显著优于非 1 线治疗（15 个月 vs. 4 个月， $p=0.01$ ）。

基线血清甲胎蛋白（AFP）> 400 ng/ml 的患者显示出更好的治疗效果（ $p<0.001$ ）。安全性方面，14 名患者（53.85%）出现  $\geq 3$  级的 TRAE，3 名（11.54%）患者出现  $\geq 2$  级 irAE。

## 临床价值：

该项真实世界研究提示，患者基线和治疗后 AFP 水平可能是评估双艾组合疗法有效性的独立预后因素。

### (3) 双艾组合在肝癌围手术期治疗中发挥重要作用

对于复发率高的可切除肝细胞癌（HCC），当前没有标准的围手术期治疗方法，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的策略有望在新辅助/辅助治疗中为患者提供新的临床价值。此次会上发布了一项单臂探索性 II 期试验结果，评估了双艾组合在围手术期治疗 HCC 的初步疗效和安全性。

#### 试验设计：

双艾组合的术前联合治疗在第 1 个周期第 1 天开始，在 3 个周期后的第 7 天，评估放射影响以确认是否进行肝切除术。术后 4 周恢复双艾联合治疗，进行 8 个周期。主要终点是主要病理反应（MPR）。

在 2019.12~2021.1 期间共有 20 名患者入组，中位随访时间为 5.7 个月。

#### 试验结果：

在术前阶段，根据 RECIST1.1 和 mRECIST 分别有 3/18(16.7%)和 8/18(44.4%)患者达到部分缓解，在 1/18（5.6%）患者中发现疾病进展不能进行肝切除术，最终切除率为 17/18（94.4%）。

手术后，1 例患者经组织病理学检查为肝细胞胆管癌合并症，未进行术后检查。MPR 和病理学完全反应（pCR）率分别为 5/17（29.4%）和 1/17（5.9%）。安全性方面，最常见的 3 级不良反应包括高血压(20%)、皮疹(10%)和血小板计数减少(10%)，未观察到 4/5 级不良反应。最常见的手术并发症是 ALT 和 AST 升高，发生率分别为 70%（所有级别）和 45%（≥3 级）。

#### 临床价值：

初步研究表明，双艾组合的围手术期治疗有望提升中晚期可切除肝癌的 MPR 和 pCR，且安全性相对可控，随着未来研究的持续完善，有望成为肝癌围术期的重要治疗手段。

### (4) 门静脉结扎术后残肝不足的肝细胞癌转化肝切除术联合双艾方案具备较大潜力

残肝不足的 HCC 患者的各种分期肝切除术的临床效果仍然有待提升，基于双艾组合在 HCC 患者中的临床数据，研究人员评估了门静脉结扎术（PVL）联合双艾方案对残留肝体积不足的原发性 HCC 患者的有效性和安全性。

#### 试验设计：

患者接受 PVL，随后接受双艾组合治疗，直至满足手术标准。在停止治疗 4 周后接受 2 期肝切除术，并继续使用双艾组合治疗 1 年或出现终点。主要终点是中转手术的切除率和客观缓解率（ORR）。

2020.4-2021.1 期间，14 名患者参加了试验，所有患者的术前剩余肝脏体积（FLR）/标准肝体积（SLV）中位数估计为 34.6%。

#### 试验结果：

在 10 名可评估患者中，7 名符合手术标准，5 名完成了 2 期肝切除术。两期手术的中位间隔时间为 138.8 天，ORR=40%，DCR=100%。

安全性方面，PVL 后未发生 3 级以上不良反应。

#### 临床价值：

PVL 联合双艾方案，然后分期切除在初步临床试验中展现出较好的潜力，且安全性可控，未来有望成为 FLR 不足 HCC 患者的新治疗选择。

### (5) 局部晚期胆道癌展现出抗肿瘤潜力

此次会议披露了一项双艾组合新辅助治疗局部晚期胆道癌（BTC）的疗效与生物标志物分析的单臂 II 期试验。

#### 试验设计：

招募局部晚期 BTC 患者，基于 2 个周期的双艾组合疗法，然后评估临床应答情况。对基线肿瘤样本进行基因表达谱分析（GEP），并对应答和无应答的患者进行基因表达差异分析。

共入组 17 例患者，其中 13 例胆囊癌，4 例胆管癌。

**试验结果：**

12 例 (70.5%) 患者达到客观缓解，包括 2 例 (11.7%) 完全缓解，DCR 为 76.4%。16 例患者具有可用的 GEP 数据，无应答者与应答者相比有着显著更高的 S100A8 ( $P = 0.004$ )、IL1B ( $P = 0.002$ )，KIR2DL3 ( $P = 0.007$ )。

**临床价值：**

双艾组合新辅助治疗局部晚期 BTC 患者表现出强大抗肿瘤活性的潜力，而 S100A8，IL1B，KIR2DL3 表达水平升高可能提示临床应答情况不理想。

## (二) 肺癌领域排兵布阵日趋完善

### (1) 双艾组合联合立体定向放疗成为晚期 EGFR 突变非小细胞肺癌的新思路

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 作为 EGFR 突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗效果显著，但是往往无法避免出现耐药性。三代 EGFR-TKI 的应用逐渐增多，而其耐药机制尚不清晰。迄今为止，临床上尚未确定 EGFR-TKI 失败后的最佳治疗策略。此次大会上披露了一项评估双艾组合联合或部联合立体定向放疗 (SBRT) 作为 EGFR 突变 NSCLC 后线治疗效果的临床试验。

**试验设计：**

招募了具有 EGFR 突变且在至少 1 种 EGFR-TKI 治疗后进展的、未接受免疫治疗的 NSCLC 患者。所有患者接受双艾组合的治疗，周期为 21 天，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。主要终点是 PFS，次要终点是 ORR 和安全性。

截至 2021 年 2 月 1 日，共有 13 例可评估患者纳入疗效分析，其中 1 例接受过奥希替尼治疗，3 例在吉非替尼耐药后接受过奥希替尼，所有患者在 EGFR-TKI 耐药后均接受过至少 1 种化疗。8 例患者入组前接受过放射治疗。中位随访时间为 3.5 个月。

**试验结果：**

PFS 和 OS 数据尚未成熟，ORR=15% (2/13)，DCR=62% (8/13)。3 名接受过 SBRT 的患者未出现疾病进展。

**临床价值：**

双艾方案联合或不联合 SBRT 作为 EGFR 阳性 NSCLC 患者后线治疗显示出潜在的临床获益，且对于接受 SBRT 的患者，该方案可能有更好的疗效。未来该方案有进一步探索抗肿瘤有效性和安全性的潜力。

### (2) 卡瑞利珠单抗联合化疗和序贯阿帕替尼 2 线治疗 NSCLC

卡瑞利珠单抗联合化疗在肺癌 1 线治疗的临床研究中显示出优秀的疗效，此次大会披露了一项卡瑞利珠单抗联合化疗和序贯阿帕替尼 2 线治疗晚期 NSCLC 的有效性和安全性。

**试验设计：**

入组患者为 1 线铂类双药化疗失败或复发的晚期肺癌患者，截至 2021.1.25，共入组 18 例患者，ECOG PS 评分 1 分 11 例 (61.11%)，IV 期 15 例 (83.33%)，组织分化差的患者 5 例 (27.78%)。

**试验结果：**

在可评估疗效的 10 例患者中，2 例获得部分缓解 (PR)，6 例获得疾病稳定 (SD)，ORR 为 20%，DCR 为 80%。总体不良反应发生率较低。

**临床价值：**

该项临床研究入组患者多为 PS 评分较差且分期较晚的患者，但双艾方案仍然体现出针对 2 线 NSCLC 患者的有效性与安全性，未来有望进一步探索优势治疗人群。

### (三) 持续扩大其他实体瘤治疗范围

#### (1) 新辅助治疗食管鳞癌

卡瑞利珠单抗已经在晚期食管鳞癌的治疗中展现出优秀的抗肿瘤潜力，但用于新辅助治疗的证据较为有限。此次会议上披露了一项双艾组合联合化疗用于局部晚期食管鳞癌（ESCC）新辅助治疗的安全性和有效性。

##### 试验设计：

针对可切除的局部晚期 ESCC 初治患者，使用卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+化疗，用药 2-4 个周期，每 14 天重复一次治疗。主要终点是安全性和可行性，次要终点是主要病理缓解率（MPR）和病理完全缓解率（pCR）。

共入组了 30 例患者，其中 5 例接受了 2 个周期的新辅助治疗，1 例患者因不良反应而错过第 2 个周期的治疗，24 例患者接受了 4 个周期的新辅助治疗。29 例在新辅助治疗后接受了微创食管切除术（McKeown 手术），1 例患者因骨转移没有接受手术。

##### 试验结果：

安全性方面，有 11 名患者（36.7%）出现 3 级以上治疗相关不良事件（TRAE），没有 4~5 级 TRAE，最常见的 3 级 TRAE 是中性粒细胞减少症（7/30,23.3%）。

有效性方面，在接受食管切除术的 29 例患者中，15 名患者（51.7%）达到 MPR，其中 7 名患者获得 pCR（24.1%）。在接受 4 个周期新辅助治疗的 24 例患者中，pCR 7 例（29.2%），MPR 14 例（58.3%）

##### 临床价值：

双艾组合联合化疗的辅助治疗在局部晚期 ESCC 患者中整体安全性可控，并且在 pCR 和 MPR 的有效性指标方面表现出抗肿瘤潜力。未来双艾组合有望在食管癌领域实现更加全面的布局。

#### (2) 局部晚期可切除口腔鳞癌的双艾组合诱导治疗

此次会议发布了一项在局部晚期口腔鳞状细胞癌（LAOSCC）中，使用双艾组合诱导治疗的试验数据。

##### 试验设计：

入组 III 期和 IVA 期 LAOSCC 患者，在第 1、15、29 天接受 3 个周期的卡瑞利珠单抗；每日口服阿帕替尼，从第 1 天至手术前第 5 天。在第 42-45 天进行根治性手术。术后 1.5 个月内进行放疗。主要终点是 MPR 和安全性。

2020.4-2020.12 期间有 21 例患者入组，1 例患者在治疗开始时退出试验。

##### 试验结果：

安全性方面，诱导治疗耐受性良好，没有 3~4 级不良反应。

有效性方面，MPR 率为 40%（8/20），包括 5%（1/20）pCR。

在 19 名患者中评估了活检中 PD-L1 表达的综合阳性评分（CPS）；所有 4 名 CPS  $\geq$  20 的患者都有 MPR，11 名  $1 \leq$  CPS < 20 的患者中有 3 名有 MPR，4 名 CPS < 1 的患者中有 1 名有 MPR。

##### 临床价值：

使用双艾方案进行诱导治疗对于 LAOSCC 患者安全性良好，MPR 率高于传统的诱导化疗方案，有望使 LAOSCC 患者获得更好的临床治疗效果。

#### (3) 转移性肢端黑色素瘤

患有转移性肢端黑色素瘤患者对于 PD-1 的单一治疗应答并不理想。此次会议上披露了一项双艾方案 1 线治疗晚期肢端黑色素瘤患者的安全性和有效性。

##### 试验设计：

入组患者为不可切除的转移性肢端黑色素瘤，使用双艾方案进行治疗。主要终点是 ORR，次要终点是安全性和 RFS。

2019.4-2021.1 共入组 30 例患者，截至 2021.1，可评估患者为 27 例，中位随访时间为 8.3 个月。

**试验结果:**

有效性方面, 2 例获得 CR, 4 例获得 PR, ORR 为 22.2%, DCR 为 77.8%。中位 PFS 为 8.0 个月, 一年持续缓解率为 83.3%, 尚未达到缓解持续时间。安全性方面, 96.7% 的患者经历了治疗相关不良反应 (TRAE), 3-4 级 TRAE 为 33.3%。

**临床价值:**

双艾组合用于转移性肢端黑色素瘤的安全性可耐受, 并且显示出优秀的抗肿瘤活性, 未来有望进一步探索其临床应用于黑色素瘤的获益。

**(四) 初步探讨联合 IDO 抑制剂的效果**

IDO 是肿瘤免疫过程中的一种酶, 它在色氨酸分解代谢中会导致免疫抑制作用, 目前 IDO 抑制剂已经成为肿瘤免疫治疗的热门研究领域。此次会议上发布了一项 SHR9146 (IDO 抑制剂) + 卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼在标准抗肿瘤失败晚期实体瘤患者中的有效性和安全性结果。

**试验设计:**

开放标签的 I 期研究, 患者分为 2 个队列:

- 队列 A: SHR9146 (递增剂量) + 卡瑞利珠单抗, 入组 14 人;
  - 队列 B: SHR9146 (递增剂量) + 卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼, 入组 9 人;
- 每个队列都按照 3+3 剂量递增。主要终点是剂量限制毒性 (DLT) 和最大耐受剂量 (MDT), 次要目标是不良事件 (AE) 的发生率和疗效。截至 2020.10.31, 已有 23 例患者入组, 既往治疗中位数为 2 线。

**试验结果:**

- 队列 A: SHR9146 剂量增加至 600mg, 有 1 例 DLT, 未达到 MDT; 可评估患者的 ORR 为 21.4% (3/14), DCR 为 42.9% (6/14)。
  - 队列 B: SHR9146 剂量增加至 400mg, 有 1 例 DLT, 未达到 MDT; 可评估患者的 ORR 为 33.3% (3/9), DCR 为 77.8% (7/9)。
- ≥3 级不良反应发生率为 39.1% (9/23), 最常见的为高钙血症 (26.1%, 6/23)、疲劳 (17.4%, 4/23) 和恶心 (13.0%, 3/23), 未观察到致命不良反应。

**临床价值:**

SHR9146 + 卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼的三联方案在晚期实体瘤患者中显示出较好的抗肿瘤活性和安全性, 有望成为肿瘤免疫治疗的新选择。

**总结:** 恒瑞医药自主研发的卡瑞利珠单抗和阿帕替尼均已经在临床上取得不俗的成绩, 而从原理上来看, 阿帕替尼作为 VEGFR2 抑制剂与抗 PD-1 的卡瑞利珠单抗联合使用, 有望使肿瘤微环境发生改变, 通过两种机制联合抗癌, 起到 1+1>2 的效果。此次 ASCO 大会上披露的 10 余项双艾组合临床试验, 从多个角度探索了肝癌领域的应用前景、完善了肺癌的排兵布阵, 持续扩大其他实体瘤的应用范围, 并初步探讨了联合 IDO 抑制剂的新肿瘤免疫方案, 随着多个癌种、多种用药方案临床数据的不断完善, 双艾组合有望成为大范围应用的肿瘤免疫治疗方案, 为更多肿瘤患者提供更长生存期的获益。

**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的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