

# 晚期肝细胞癌治疗创新药研发进展

HCC 「靶向」 新时代

# 说明

## Introduction

1. 数据来源：Insight 数据库+官方公开披露的数据（含 2022 ESMO 数据）
2. 数据分析范围：晚期/不可切除肝细胞癌全身性治疗的小分子化药及生物药。
3. 本报告由 Insight 团队制作，未经许可任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容。

# 缩略词

## Acronym

HCC : 肝细胞癌

TKIs : 酪氨酸激酶抑制剂

ICIs : 免疫检查点抑制剂

ADC : 抗体偶联药物

BiTE : 双特异性 T 细胞接合剂

FGFR : 成纤维细胞生长因子受体

CTLA-4 : 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4

VEGFR : 血管内皮生长因子受体

PDGFR : 血小板衍生生长因子受体

CAR-T : 嵌合抗原受体T细胞

TMB : 肿瘤突变负荷

TAA : 肿瘤相关抗原

OS : 总生存期

PFS : 无进展生存期

ORR : 客观缓解率

HR : 风险值

TTP : 疾病进展时间

TRAE : 治疗相关的不良事件

DCR : 疾病控制率

TCR-T : 细胞受体基因工程改造的T细胞疗法

AEs : 不良事件

HAIC : 肝动脉灌注化疗

TACE : 经导管动脉化疔栓塞术

### 背景

- 肝癌简介
- 肝癌流行病学
- 市场份额
- 治疗现状

01

### 晚期/不可切除 HCC 一线治疗药物

02

- 研发概况
- 指南对比
- 小分子靶向药
- 免疫检查点抑制剂
- 免疫检查点抑制剂+小分子靶向药
- 免疫检查点抑制剂+抗血管生成单抗
- 双免疫方案
- 其它疗法

### 晚期/不可切除 HCC 二线治疗药物

03

- 研发概况
- 指南对比
- 小分子靶向药
- 免疫检查点抑制剂
- 抗血管生成药物
- 双免疫方案
- 免疫检查点抑制剂+抗血管生成药物
- 其它疗法

### 晚期/不可切除 HCC 二线及以上治疗药物

04

### 展望

05

- 中国肝细胞癌药物市场的未来趋势
- 未来值得关注的临床试验

## PART 01

# 背景

- 肝细胞癌预后较差，中国发病率及死亡率在全球均居高位。
- 索拉非尼作为第一个小分子靶向药带领肝细胞癌药物开发进入「靶向」时代。

- 肝癌一直有「癌中之王」的称号，**起病隐匿**，早期很难发现，一旦确诊基本晚期，**疾病进展迅速，预后较差**，据统计我国 5 年生存率仅 12.1%。
- HCC 是所有原发性肝癌中发病率最高的肿瘤，占比 **75%~85%**，我国晚期 HCC 的中位生存时间不到 1 年。
- 风险因素：乙肝/丙肝病毒、酒精、黄曲霉毒素、NASH、遗传因素等。

图1 肝癌分类

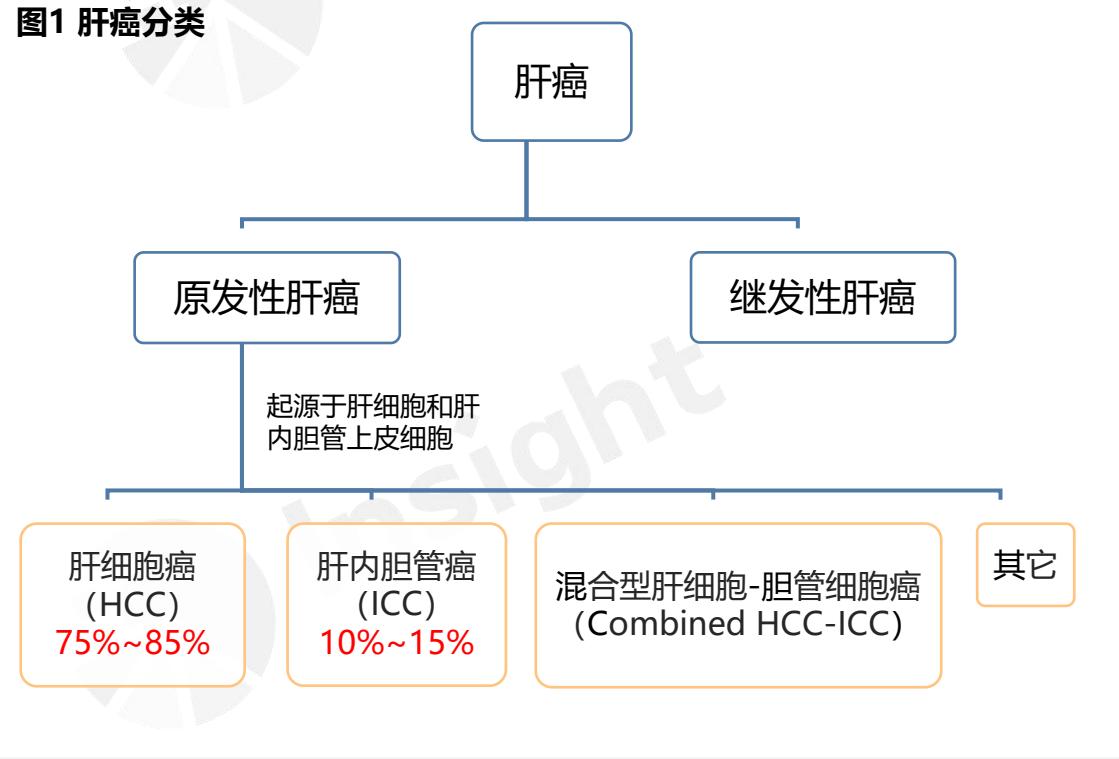
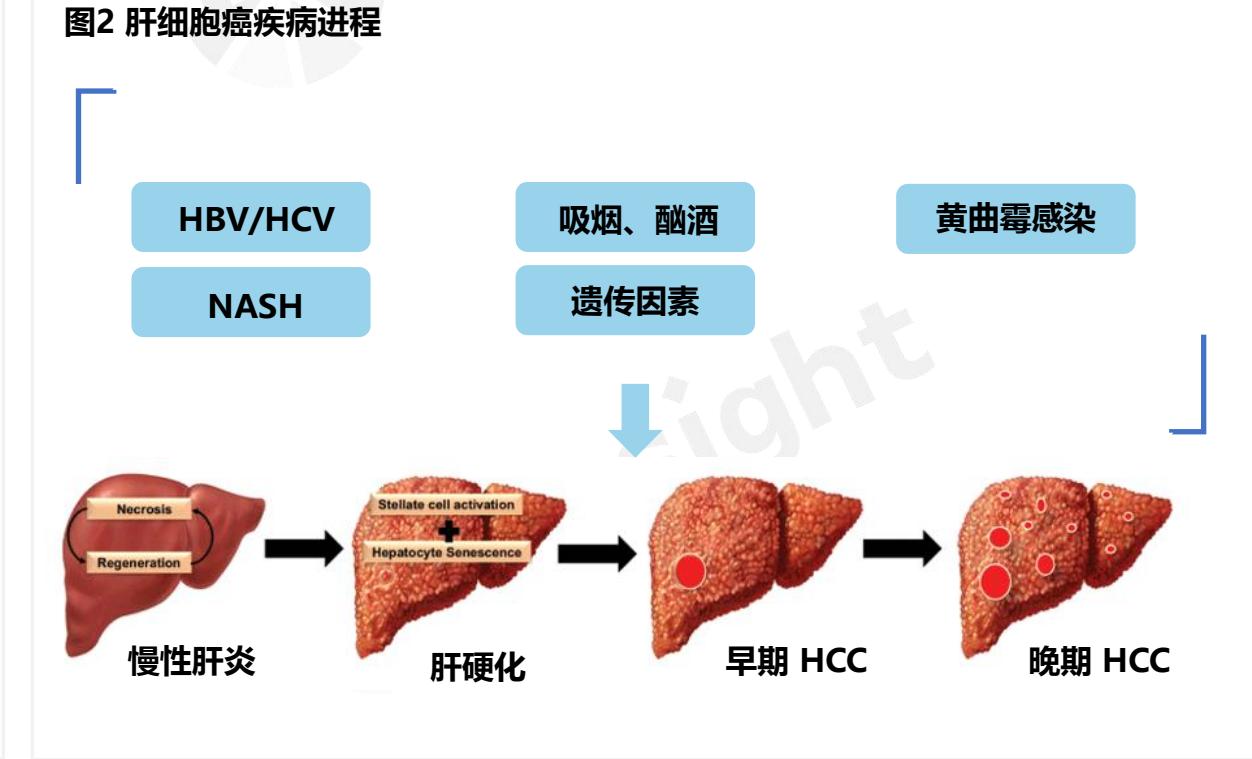
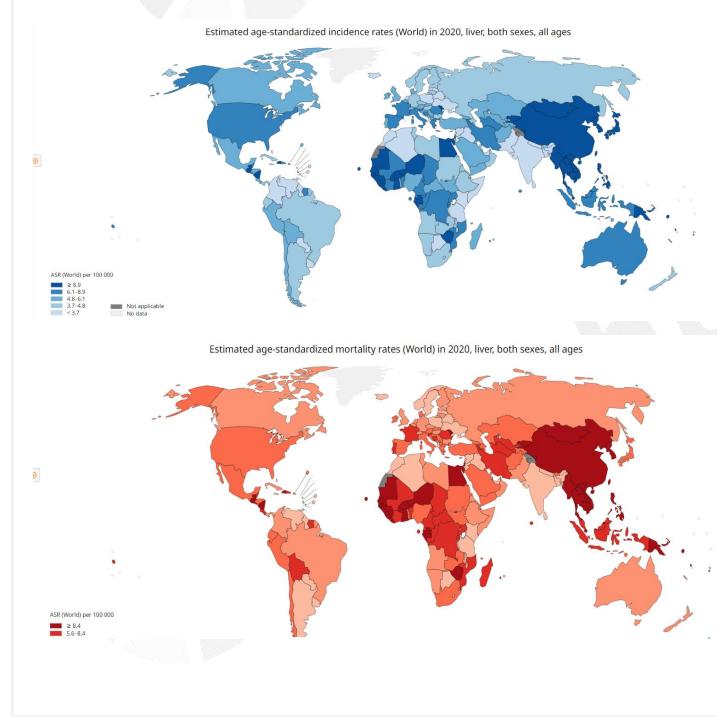


图2 肝细胞癌疾病进程



- 2020 年全球新发肝癌病例约 **90.6万** 人，位居全球癌症新发病例数第 **6** 位；死亡病例约 **83.0万** 人，位居全球死亡病例数第 **3** 位。预计到 2040 年，肝癌的发病数将超过 **134万** 例。
- 中国肝癌新发病例 41 万，死亡病例 39 万，两者**均居世界前列**，分别是我国第 **5** 位常见恶性肿瘤及第 **2** 位肿瘤致死病因，严重威胁着我国人民的生命和健康。肝癌的预后差，发病率与死亡率相比为 1:0.9。

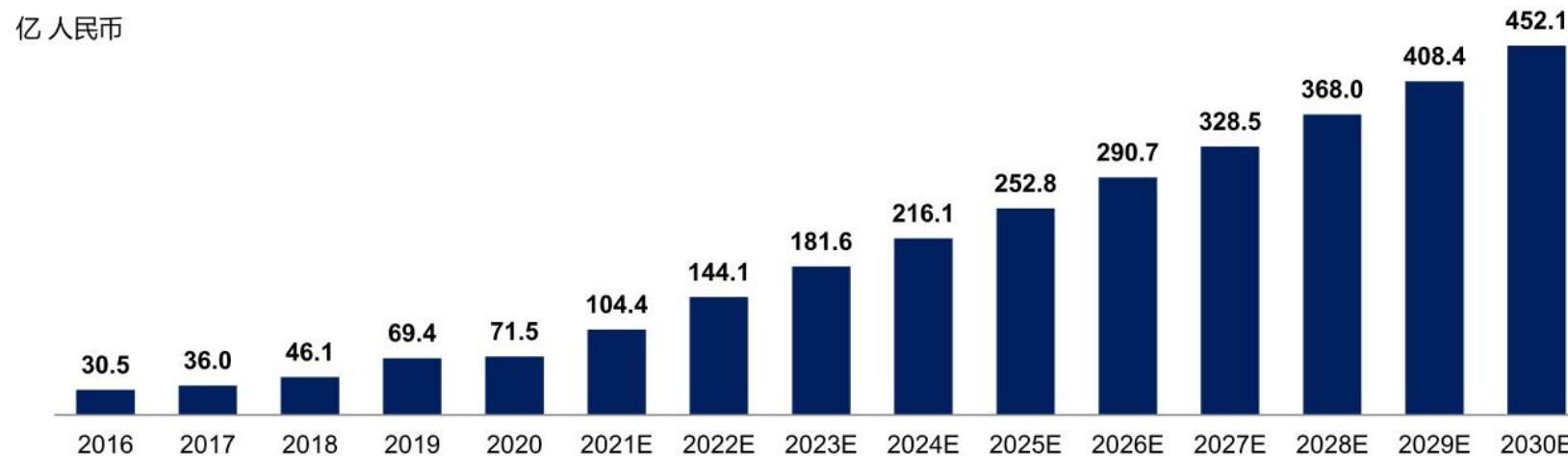
图3 肝癌全球新发病率及死亡率



- 中国肝癌药物行业市场规模呈现快速增长趋势。新发病例数居高不下，为全球最大的肝癌药物市场之一。
- 2016-2020 年，肝癌药物的市场规模由 30.5 亿元 增长到 71.5 亿元，年复合增长率达 23.7%。
- 预计到 2030 年，肝癌用药行业市场规模将达到 452.1 亿元。

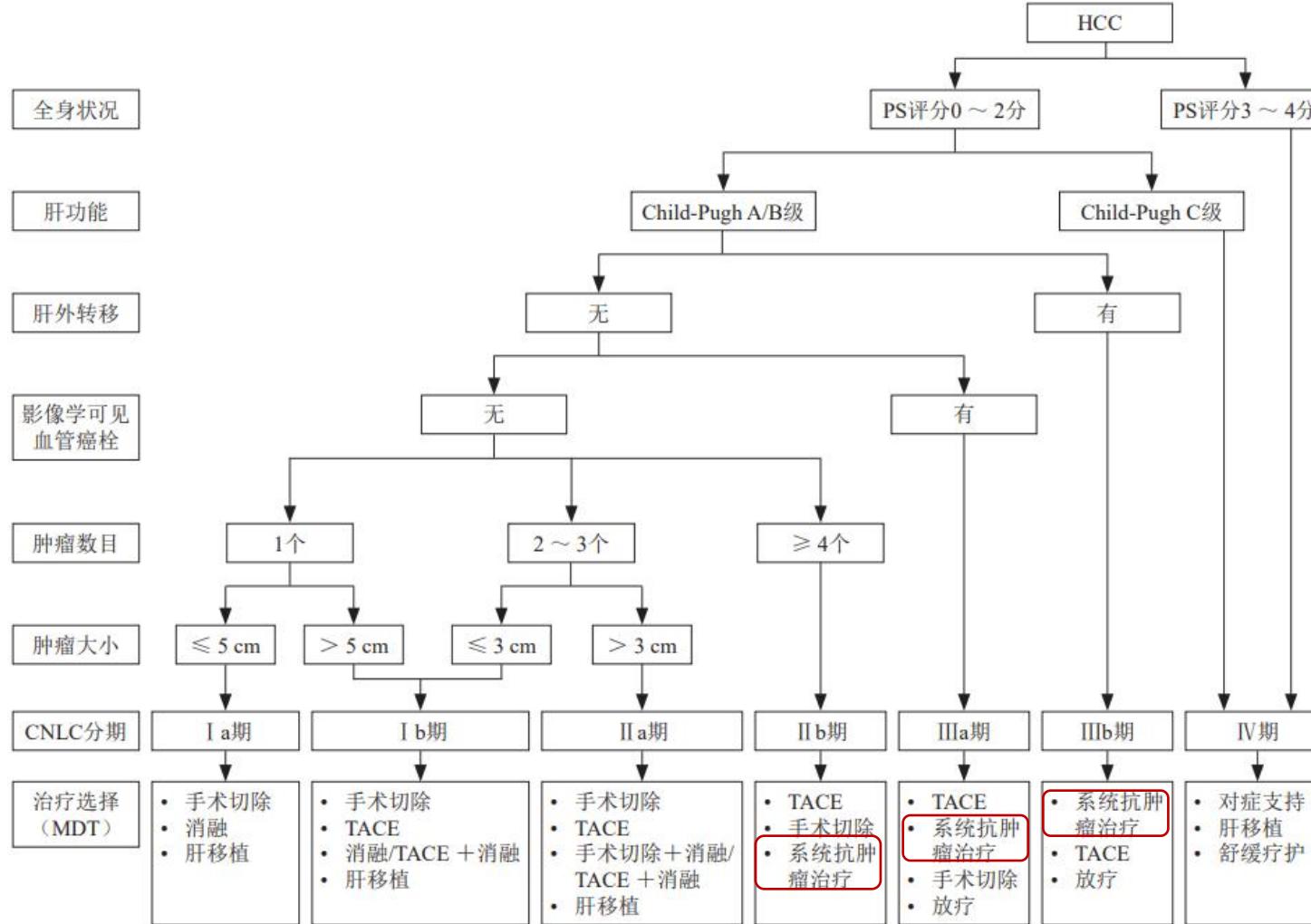
图6 中国肝癌药物市场规模，2016-2030E

时间	年复合增长率
2016-2020	23.7%
2020-2025E	28.7%
2025E-2030E	12.3%



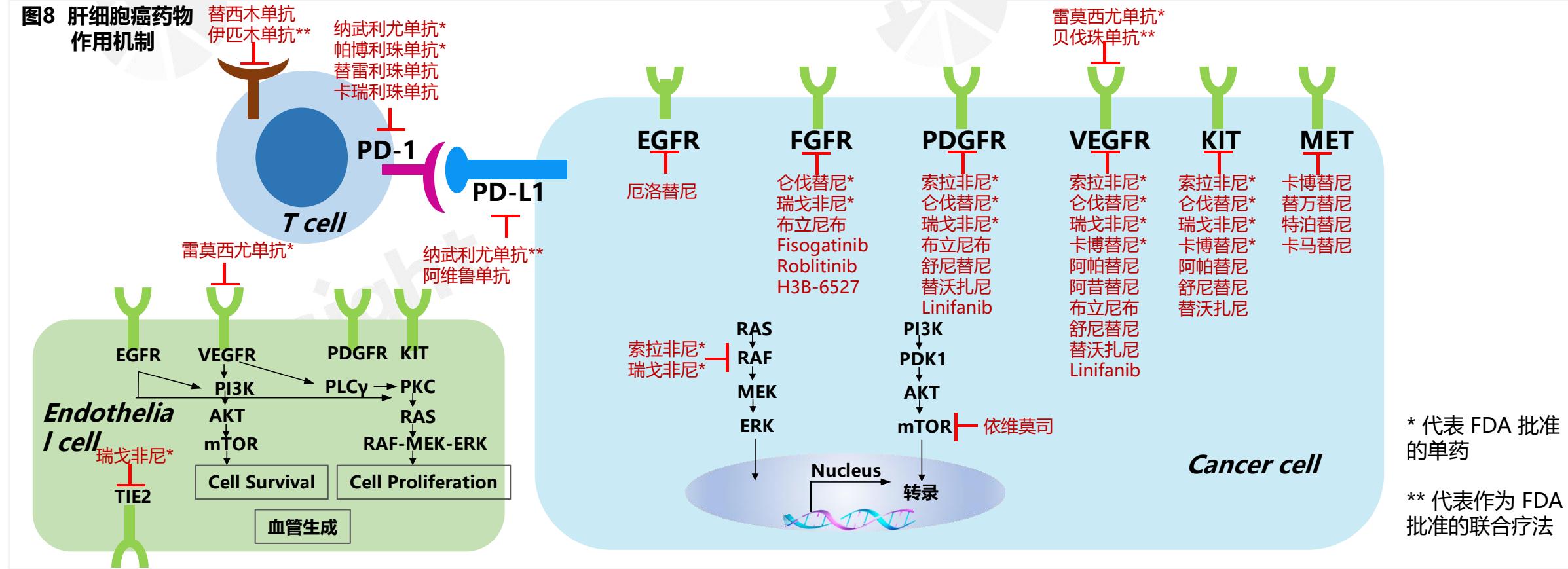
- 治疗现状：早期手术切除、局部治疗为主，中晚期主战场在栓塞+药物治疗，晚期首选靶向药及免疫疗法。

图7 肝癌治疗概览



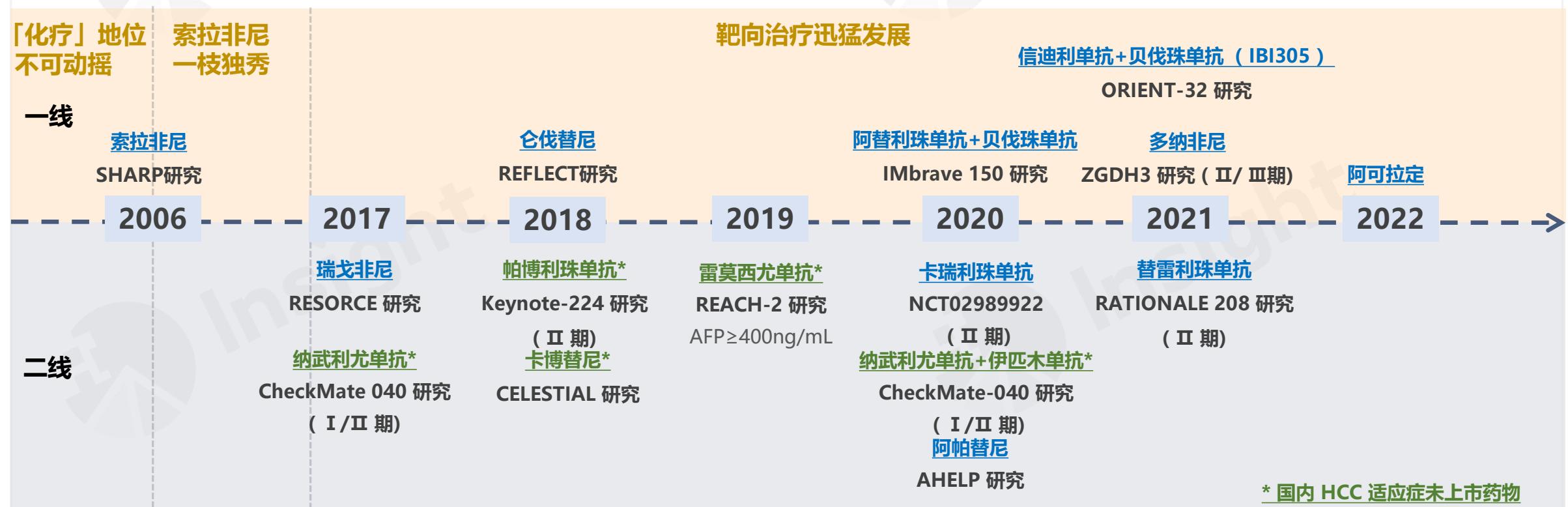
- 目前开发的肝细胞癌药物机制来看，肝细胞癌的靶向药物主要发挥三种作用
- (1) 打击敌人「有生力量」：通过阻断一些细胞信号传导，直接抑制肿瘤细胞的增殖，如索拉非尼，仑伐替尼等；
- (2) 阻断敌人「后勤给养」：通过抑制血管生成的细胞因子，阻断新生血管的形成，如雷莫西尤单抗等。
- (3) 联合同盟「协同发力」：免疫检查点抑制剂增强T细胞的杀伤作用，如帕博利珠单抗等。

图8 肝细胞癌药物作用机制



- 2006 年- 2016 年，索拉非尼作为「**排头兵**」，率领靶向治疗加入肝癌综合治疗策略。
- 2017 年，瑞戈非尼「**破局**」，患者生存期延长至 26 个月，FDA 批准用于之前接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌 (HCC) 患者的二线治疗。
- 2020 年，免疫疗法「**T+A**」在肝癌一线领域首次重大突破，「**O+Y**」成为 FDA 批准的首个双免疫疗法。
- 自此，靶向治疗药物多点开花，迈入以免疫治疗为主的联合治疗新时代。

图9 肝细胞癌药物获批历程



- 药品开发布局以一线二线为主，小分子药物开发紧锣密鼓。
- 新兴技术纷纷入海，GPC3 早期研发积极筹备，项目开发聚焦头部企业。

图10 肝细胞癌相关药物研发现状

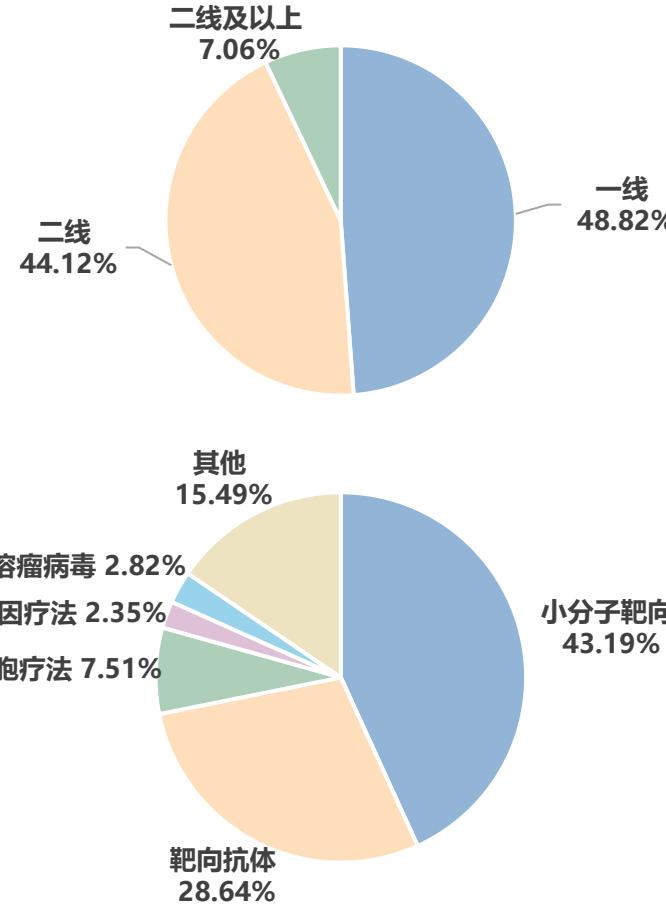
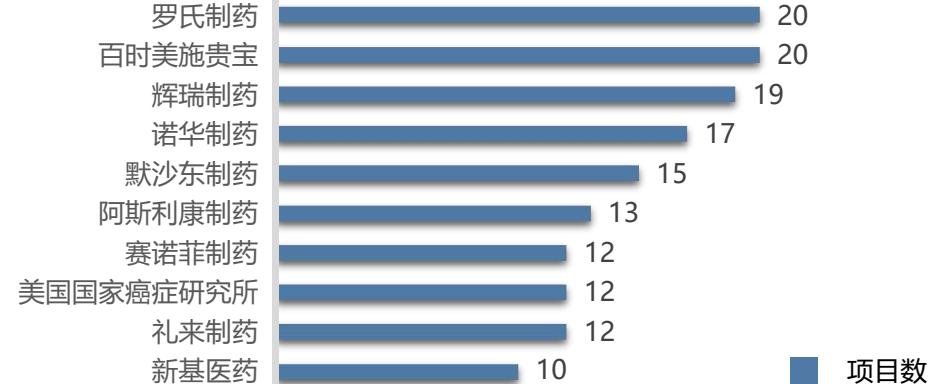


图11 肝细胞癌相关药物靶点布局

	临床前	申请临床	未知分期	临床0期	临床I期	临床II期	临床III期	申请上市	批准上市
GPC3	12	0	0	2	15	6	0	0	0
PD-1	3	1	0	0	5	13	8	0	5
VEGFR	1	2	1	1	2	5	4	0	3
KIT	1	0	1	0	1	7	2	0	5
PD-L1	0	0	0	1	3	7	1	1	1
VEGFR-2	0	0	0	0	1	7	2	0	4
FGFR4	6	0	0	0	4	3	0	0	0
MET	0	0	0	1	5	5	1	0	1
CTLA4	1	0	0	0	2	5	2	1	1
PDGFR	0	0	0	0	2	5	4	0	1

图12 肝细胞癌相关药物研发机构分布 (仅前 10 位)



PART 02

# 晚期/不可切除 HCC 一线治疗药物

- 聚焦联合疗法：单一的免疫检查点抑制剂疗效难有突破，联合疗法研发热度高
  - 联合大分子抗血管生成药物：疗效最佳，「T+A」已成为新标准，国产「T+A」紧随其后；
  - 联合小分子靶向药：尽管「PD-1+TKI」的「双艾组合」获得了优效，但同类型的另两种组合却遭遇了失败，该类疗法前景难测；
  - 双免疫疗法获得了优效，而双靶点特异性抗体的机制与之相似，也获得了初步积极疗效，期待后续结果。
- TKI 单药治疗格局以索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼并驾齐驱，其中多纳非尼获得了相比索拉非尼优效的结果。

	PHASE 2	PHASE 3	批准上市 (一线 HCC )	
小分子靶向药			索拉非尼	
免疫检查点抑制剂	单药 (单靶点)	在研 帕博利珠单抗	非劣 度伐利尤单抗【vs. 索拉非尼】 失败 替雷利珠单抗【vs. 索拉非尼】	非劣 仑伐替尼【vs. 索拉非尼】 优效 多纳非尼 <sup>#</sup> 【vs. 索拉非尼】
			失败 纳武利尤单抗【vs. 索拉非尼】	
	联合小分子靶向药	在研 替雷利珠单抗(PD-1)+仑伐替尼	优效 卡瑞利珠单抗(PD-1)+阿帕替尼【vs. 索拉非尼】 失败 阿替利珠单抗(PD-L1)+卡博替尼【vs. 索拉非尼】 帕博利珠单抗(PD-1)+仑伐替尼【vs. 仑伐替尼】	
			在研 Nofazinlimab (PD-1)+仑伐替尼【vs. 仑伐替尼】	
	联合大分子抗血管生成药		在研 特瑞普利单抗 (PD-1)+贝伐珠单抗【vs. 索拉非尼】	优效 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗【vs. 索拉非尼】 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 <sup>#</sup> 【vs. 索拉非尼】
联合免疫检查点抑制剂			优效 度伐利尤单抗(PD-L1)+替西木单抗(CTLA4)【vs. 索拉非尼】	
双靶点	积极	卡度尼利单抗 (PD-1   CTLA4) +仑伐替尼【单臂】 KN046 (PD-L1   CTLA-4) +仑伐替尼【单臂】		

<sup>#</sup> 表示境外未上市

表中【在研】为部分重要临床试验

推荐等级	国家卫生健康委办公厅 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)	推荐等级	NCCN V2.2022
A 级	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗【1】； 信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似物【1】； 多纳非尼【1】； 仑伐替尼【1】； 索拉非尼【1】； 系统化疗：FOLFOX4 方案【1】；	首选	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(仅Child-Pugh A)【1】
C 级	三氧化二砷【3】；	其他	索拉非尼(Child-Pugh A【1】) (Child-Pugh B7【2A】)； 仑伐替尼(仅Child-Pugh A【1】)； 度伐利尤单抗【2A】； 帕博利珠单抗【2B】
其他	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫检查点抑制剂联合大分子抗血管生成药物 (贝伐珠单抗或生物类似物)；</li> <li>免疫检查点抑制剂联合小分子抗血管生成药物：卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼，仑伐替尼联合帕博利珠单抗，仑伐替尼联合纳武利尤单抗，CS1003 (PD-1 单抗) 联合仑伐替尼，特瑞普利单抗联合仑伐替尼等；</li> <li>免疫检查点抑制剂与其他药物联合：卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂为主的系统化疗，度伐利尤单抗联合曲美木单抗，信迪利单抗联合IBI310 (抗 CTLA-4 单抗) 等。</li> </ul>	在某些情况下	纳武利尤单抗(不适合酪氨酸激酶抑制剂或其它抗血管生成药物) (Child-Pugh A 或 B【2B】)

### 相同点：

- 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成单抗是标准首选方案：** T+A 方案 (阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗) 获得了国内外认可，卫健委指南还增加了该类国产组合的推荐。
- TKI 单药为次要推荐：** 索拉非尼和仑伐替尼获得了国内外推荐。卫健委指南增加了对国产药多纳非尼的推荐。

### 差异点：

- 免疫检查点抑制剂单药** NCCN 推荐，卫健委指南不推荐。
- 免疫检查点抑制剂其它联用方案：** 卫健委指南对获得积极结果的各类组合做了介绍，NCCN 未提及这类联用。
- 区分不同肝功能人群：** NCCN 在推荐中增加了对肝功能的限制。

图14 小分子靶向单药研发历程



- 从一家独大到并驾齐驱，开创TKI单药疗法新局面：**索拉非尼问世之后，掀起了小分子靶向药的研发热潮，但大部分都以临床结果不佳告终。直到2018年，仑伐替尼上市，才打破了索拉非尼一家独大的局面。2021年多纳非尼在与索拉非尼头对头试验中获得优效结果并借此在中国上市，开启了中国HCC一线TKI单药并驾齐驱的新局面。
- 未明确HCC驱动基因导致单靶点药物研发止步：**除临床结果不佳的多靶点药物外，一些单靶点药物虽然取得了临床试验阶段性成功，但由于HCC人群的疾病驱动基因不明确，个体差异大，后续并没有研发新进展。如针对MET单靶点的卡马替尼和特泊替尼（MET高表达的人群在HCC患者中占比过少）。

表：一线HCC批准上市小分子靶向单药

药品/企业	试验代号/分期	患者人数/例	ORR/%	DCR/%	mOS/月	mPFS/月	AE (≥Gr3)	患者死亡/中断治疗或退出
索拉非尼 (拜耳)	SHARP III期	索拉非尼：299 安慰剂：303	/	43 vs 32	10.7 vs 7.9	5.5 vs 2.8	低磷血症(11% vs 2%), 血小板减少症(4% vs 1%)	TRAE停药(38% vs 37%)
	Oriental 亚组 III期	索拉非尼：150 安慰剂：76	/	35.3 vs 15.8	6.5 vs 4.2	3.5 vs 3.4	/	TRAE停药(19.5% vs 13.3%)
仑伐替尼 (卫材)	REFLECT III期	仑伐替尼：478 索拉非尼：476	24.1 vs 9.2	75.5 vs 60.5	非劣：13.6 vs 12.3 HR=0.92 (95%CI, 0.79-1.06)	7.4 vs 3.7	TRAE: 56.7% vs 48.6%	TRAE停药(8.8% vs 7.2%)
	REFLECT 亚组 III期	仑伐替尼：144 索拉非尼：144	43.8 vs 13.2	—	15.0 vs 10.2 HR=0.73 (95%CI, 0.55-0.96)	8.4 vs 3.6	/	/
多纳非尼 <sup>#</sup> (泽璟)	ZGDH3 II/III期	多纳非尼：328 索拉非尼：331	4.6 vs 2.7	30.8 vs 28.7	优效：12.1 vs 10.3 HR=0.831 (95%CI, 0.699-0.988)	3.7 vs 3.6	TRAE: 38% vs 50%	TRAE停药(25% vs 36%)

☒ 表示临床试验结果不佳；图中数字表示试验公布结果/药品批准上市年份

#表示境外未上市 Scope: China ☒ global ☒

## 仑伐替尼（非劣）——同时增加对 VEGFR/FGFR 的抑制

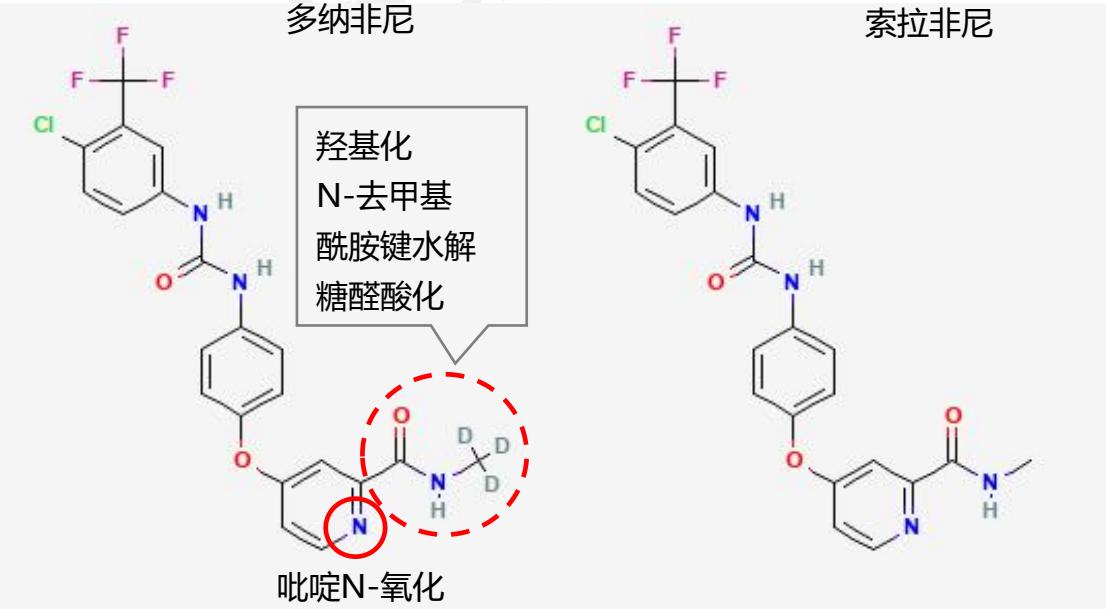
- 仑伐替尼是第一个通过 **V型结合模式** 与 VEGFR2 结合的抑制剂，有更强的亲和力。既能与 ATP 结合位点结合，又能与邻近的 VEGFR2 变构区结合。
- FGFR 通路是抗血管生成药物耐药的驱动因素，仑伐替尼通过靶向 FGFR，**逆转耐药性**。
- 临床结果证实，仑伐替尼的疗效**非劣于**索拉非尼。

表：部分靶点亲和力对比

TKR	IC <sub>50</sub> (nmol/L)	
	索拉非尼	仑伐替尼
VEGFR-1	21	4.7
VEGFR-2	21	3
VEGFR-3	16	2.3
FGFR1	340	61
FGFR2	150	27
FGFR3	340	52
FGFR4	3400	43

## 多纳非尼（优效）——氘化索拉非尼衍生物

图：多纳非尼和索拉非尼的化学结构式比较



- 按照同位素的原理，利用氘 (D) 替代了索拉非尼酰胺键上的甲基 (-CH<sub>3</sub>) 的氢 (H)。C-D 键替换 C-H 键后，由于前者比后者**更稳定**，这一强度的增加可直接影响药物的吸收、分布、代谢和排泄等属性，从而提高药物的疗效、安全性和耐受性。
- 首个与索拉非尼头对头一线肝癌获得 **OS 优效**的单药。

- 免疫检查点单抗Ⅲ期研究都选择与索拉非尼头对头。试验结果显示安全性方面免疫单抗更具优势；疗效方面度伐利尤单抗和替雷利珠单抗采用非劣效设计达到主要终点，纳武利尤单抗采用优效性设计未达主要终点，3 款单抗的 mOS 数值上相似。

免疫检查点单抗	登记号/代号	患者人数/例	ORR/%	mOS/月	mPFS/月	AE (≥Gr3)	患者死亡/中断治疗或退出
纳武利尤单抗 (PD-1) BMS 小野制药	CheckMate 459 ● Ⅲ期	纳武利尤: 371 索拉菲尼: 372	15 vs 7	16.4 vs 14.7 HR=0.85 P=0.075	/	3-4 级 TRAE 22% vs 49% 严重 TRAE 12% vs 11%	死亡 4 例 vs 1 例 停药 4% vs 8%
	纳武利尤单抗头对头对比索拉非尼未显著提高 OS (优效性设计)，但有一定的临床活性和良好的安全性。NCCN 指南仅限于不适用TKI或其他抗血管药物的人群。						
度伐利尤单抗 (PD-L1) 阿斯利康	HIMALAYA ● Ⅲ期	度伐利尤单抗: 389 索拉菲尼: 389	17.0 vs 5.1	16.6 vs 13.8	3.7 vs 4.1	3-4 级 TRAE 12.9% vs 36.9%	中断 4.1% vs 11.0%
	度伐利尤单抗基于该研究被纳入 NCCN 指南，主要终点36个月OS为24.7% vs 20.2%，显示度伐利尤单抗在 OS 方面不劣于索拉非尼，同时安全性方面比索拉非尼更具优势。						
替雷利珠单抗 (PD-1) 百济神州	RATIONALE 301 ● Ⅲ期	替雷利珠单抗: 342 索拉非尼: 332	14.3 vs 5.4	15.9 vs 14.1 HR=0.85	2.2 vs 3.6 HR=1.1	48.2% vs 65.4%	停药10.9% vs 18.5% 死亡4.4% vs 5.2%
	替雷利珠单抗对比索拉非尼的研究达到主要终点 OS，与索拉非尼相比 OS 展示出非劣效性；安全性特征与既往研究一致，与索拉非尼相比更具优势，另外替雷利珠单抗发生的≥ 5% 免疫相关AE包括 5.3% 肝炎和 5.3% 甲状腺功能减退。这一结果显示替雷利珠单抗有望从二线首选方案推至一线治疗。						
帕博利珠单抗 (PD-1) MSD	KEYNOTE-224 Ⅱ期	单臂: 51	16	17	4	TRAE 16%	/
	帕博利珠单抗基于该研究被纳入 NCCN 指南，24 个月 OS 达到 34%，提示帕博利珠单抗具有持久的抗肿瘤活性。但与其他单抗相比，帕博利珠单抗缺少直接的头对头试验证据。						

- 已有试验结果的研究：**以联合 TKI 小分子靶向药为主。Ⅲ期研究中只有「双艾组合」SHR-1210-Ⅲ-310 达到双终点 OS 和 PFS 优效，正在上市申请中，而「C+T」COSMIC-312 研究未达主要终点 OS，「可乐组合」LEAP-002 研究未达双终点 OS 和 PFS。纳武利尤单抗的Ⅱ期 IMMUNIB 研究也未达预设的 ORR。

单抗	TKI	企业	登记号/代号	患者人数/例	ORR%	DCR%	mOS/月	mPFS/月	安全性	其他信息
卡瑞利珠单抗 (PD-1)	阿帕替尼 (TKI)	恒瑞	RESCUE ④ Ⅱ期	70	34.30	80.00	20.1	5.7	严重 TRAE 32.9% 3-5 级以上 AE 78.60%	「双艾组合」疗效突出，2021.12.15 上市申请 NMPA 受理，07.26 已完成审评，目前处理补充资料阶段。同时计划向 FDA 递交新药上市的沟通交流申请（2022.05.13 宣布）。
			SHR-1210-Ⅲ-310 ④ Ⅲ期	试验组：272 索拉非尼：271	25.4 vs 5.9	78.3 vs 53.9	22.1 vs 15.2	5.6 vs 3.7	/	
阿替利珠单抗 (PD-L1)	卡博替尼 (TKI)	Exelixis	COSMIC-312 ④ Ⅲ期	试验组：432 索拉非尼：217	11 vs 4	78 vs 65	15.4 vs 15.5	6.8 vs 4.2	严重 TRAE 18% vs 8%	「C+T」PFS 显著改善，但未达主要终点 OS
帕博利珠单抗 (PD-1)	仑伐替尼 (TKI)	MSD 卫材	KEYNOTE-524 ④ Ⅰ期	104	36.0	/	22	/	≥ 3 级 TRAE 67% 5 级 TRAE 3%	「可乐组合」8 月最新结果显示未达双主要终点 OS 和 PFS
			LEAP-002 ④ Ⅲ期	试验组：395 仑伐替尼：399	26.1 vs 17.5	/	21.2 vs 19.0	8.2 vs 8.0	/	
纳武利尤单抗 (PD-1)	仑伐替尼 (TKI)	BMS 卫材	IMMUNIB ④ Ⅱ期	50	28	/	27.1	9	严重的 TRAE 34.7% 3 级以上 TRAE 59.1%	未达预设的 40% ORR，待进一步研究
Nofazinlimab (PD-1)	仑伐替尼 (TKI)	基石	④ Ⅰ期	20	45	90.00	NR	10.4	3 级 TRAE 45.0%，中断 2 例	小规模的早期研究均显示一定疗效，待大规模研究验证，其中 Nofazinlimab 和派安普利单抗的Ⅲ期研究已经开展
信迪利单抗 (PD-1)	安罗替尼 (TKI)	信达 正大天晴	NCT04052152 ④ Ⅱ期	20	40	95.00	/	14.65	3 级 TRAE 8 例	
派安普利单抗 (PD-1)	安罗替尼 (TKI)	中山康方 正大天晴	AK105-203 ④ Ⅰ/Ⅱ期	31	31	82.80	NR	8.8	3/4 级 TRAE 19.4%	
帕博利珠单抗 (PD-1)	瑞戈非尼 (TKI)	MSD 拜耳	NCT03347292 ④ Ⅰ期	35 (22) 高 (低) 剂量组	31 (18)	88 (91)	/	/	3 级 AE 69% (50%)，4 级 17% (0%)，5 级 6% (5%)	
度伐利尤单抗 (PD-L1)	替沃扎尼 (TKI)	阿斯利药 AVEO Oncology	NCT03970616 ④ Ⅰ/Ⅱ期	7	2 例	/	/	7	/	
阿维鲁单抗 (PD-L1)	阿昔替尼 (TKI)	辉瑞	VEGF Liver 100 ④ Ⅰ期	22	13.6	/	/	/	3 级 TRAE 72.7%	
纳武利尤单抗 (PD-1)	Linrodostatt (IDO)	BMS	NCT03695250 ④ Ⅰ/Ⅱ期	8 剂量递增队列	/	1 例 PR 3 例 SD	NR	8.5	TRAE: 24 events 3 级: 4 events	这是 TKI 之外新靶点联用 PD-1 的初步探索，Linrodostatt 是选择性抑制 IDO1 的新型口服药物。

成功临床试验

失败临床试验

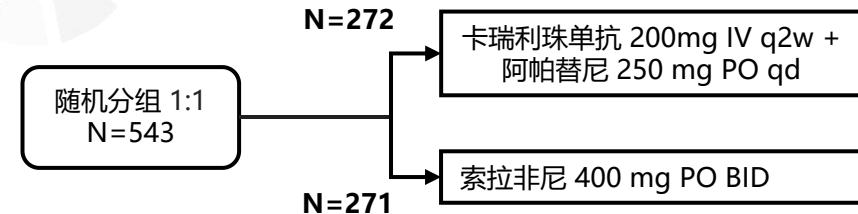
Scope: China ④ global ④

来源: Insight 数据库

## SHR-1210-III-310 研究 & RESCUE 研究

- SHR-1210-III-310 是一项评估卡瑞利珠单抗（艾瑞卡）+阿帕替尼（艾坦）一线治疗晚期肝细胞癌的国际多中心，随机开放的 III 期研究。结果表明双艾组合相比索拉非尼显著延长了主要终点(OS 和 PFS)，达到预设的优效标准，可作为一线肝细胞癌患者的新选择，这是全球首个且唯一宣布「PD-1/PD-L1 + TKI」策略成功的组合。
- 此前的二期 RESCUE 研究一线治疗队列已在中国人群中展现出不俗的生存获益。

### SHR-1210-III-310 试验设计与结果

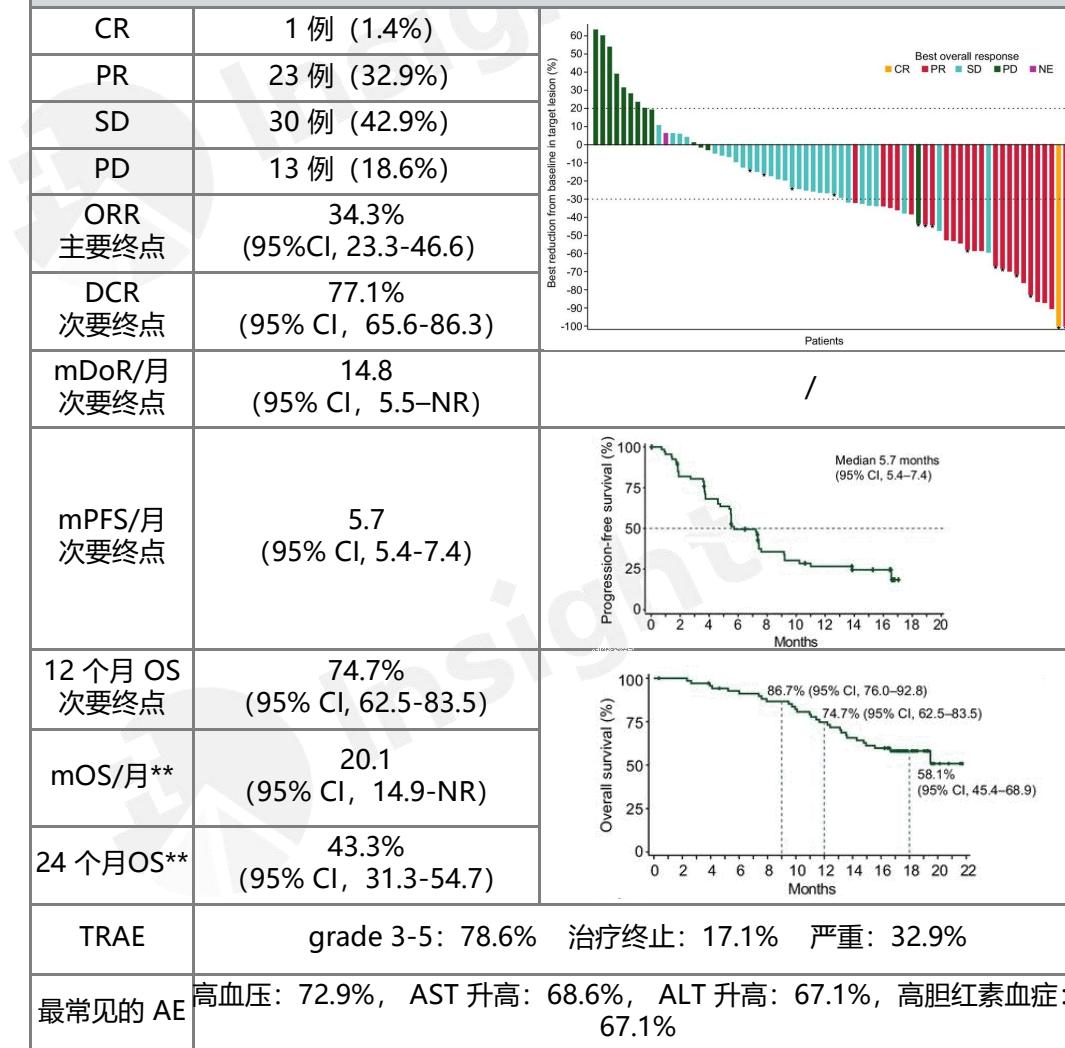


试验结果	卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	索拉非尼
mOS/月 主要终点	22.1 (95%CI, 19.1-27.2)	15.2 (95%CI, 13.0-18.5)
	HR 0.62 (95%CI 0.49-0.80) P<0.0001	
mPFS/月 主要终点	5.6 (95%CI, 5.5-6.3)	3.7 (95%CI, 2.8-3.7)
	HR 0.52 (95%CI 0.41-0.65) , P<0.0001	
ORR	25.4 % (95%CI, 20.3-31.0)	5.9 % (95%CI, 3.4-9.4)
DCR	78.3 % (95%CI, 72.9-83.1)	53.9 % (95%CI, 47.7-59.9)
mDoR/月	14.8 (95%CI, 8.4-NR)	9.2 % (95%CI, 5.3-NR)
mTTP/月	7.2 (95%CI, 5.6-8.2)	3.7 (95%CI, 3.6-3.7)
TRAE(grade ≥3)	80.9%	52.4%
治疗终止	24.3%	4.5%

数据来源 SHR-1210-III-310 (NCT03764293) 研究: 2022ESMO; RESCUE 研究: Clin Cancer Res 2021 Feb 15;27(4):1003-1011, 其中\*\*来自 2021ASCO

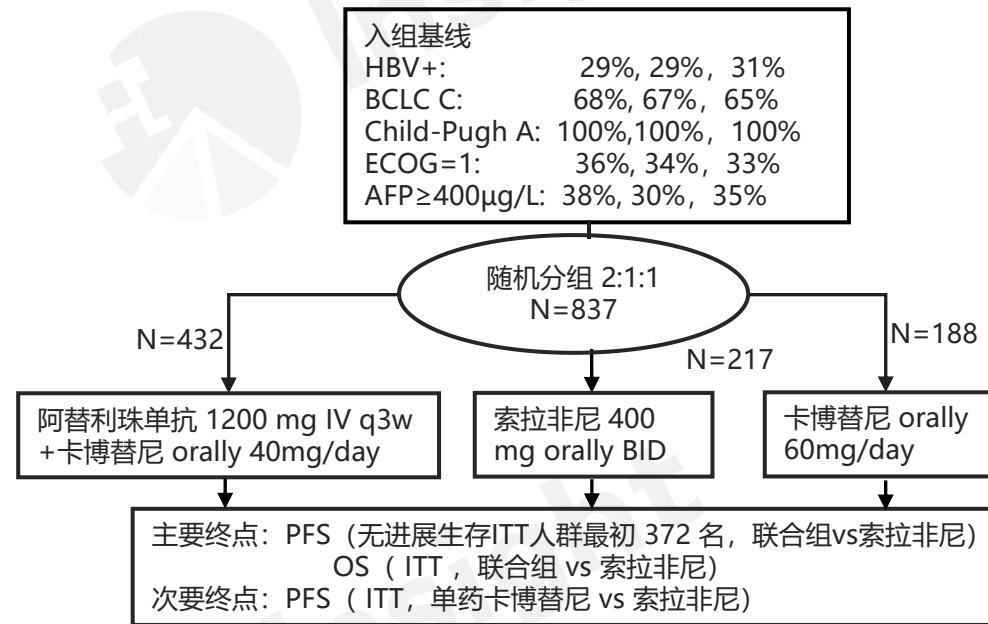
## RESCUE 试验结果

### 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼



## COSMIC-312 研究

COSMIC-312 是一项全球性、多中心、随机双盲的关键性Ⅲ期临床试验，在 32 个国家的 178 个地点进行，评估卡博替尼+阿替利珠单抗 vs 索拉非尼 vs 卡博替尼在一线晚期 HCC 成年患者中的安全性和有效性。



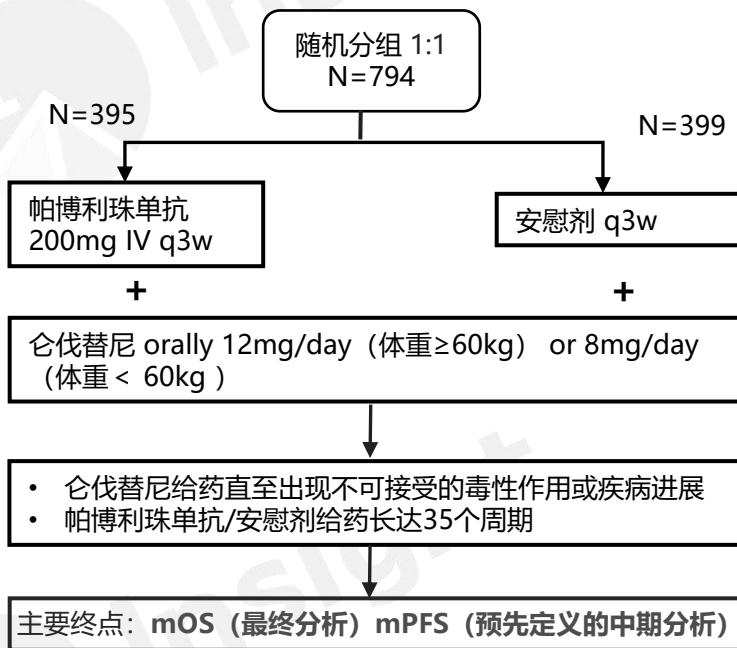
- 联合治疗组与索拉非尼相比，PFS 显著延长，但中期分析 OS 没有显著差异。长期随访后的 OS 最终结果分析已经完成，数据还未披露。
- 亚组分析显示，联合治疗在乙肝相关肝癌患者的 OS 和 PFS 方面获益更多，OS 甚至出现统计学差异。该研究中 HBV 和亚洲患者比例低于 IMbrave150，这可能是失败的原因之一，正在进行的中国亚组扩展研究仍值得期待。
- 该组合的安全性与单个药物的已知安全性一致，没有发现新的安全信号。

## 试验结果

终点指标	阿替利珠单抗 + 卡博替尼	索拉非尼	卡博替尼
mPFS/月 主要终点	<p>Median progression-free survival (99% CI), months Cabozantinib plus atezolizumab (n=250) 6.8 (5.6-8.3) 174 Sorafenib (n=122) 4.2 (2.8-7.0) 78 HR 0.63 (99% CI 0.44-0.91); p=0.0012</p>	/	/
mOS/月 主要终点	<p>Median overall survival (96% CI), months Cabozantinib plus atezolizumab (n=432) 15.4 (13.7-17.7) 183 Sorafenib (n=217) 15.5 (12.1-NE) 90 HR 0.90 (96% CI 0.69-1.18); p=0.44</p>	/	/
mPFS/月 次要终点	/	4.3	5.8
ORR   DCR	11%   78%	4%   65%	6%   84%
最常见 3/4 级AE (ALT 升高, AST 升高, 高血压, 掌跖红肿)	9%, 9%, 9%, 8%	3%, 4%, 8%, 8%	6%, 10%, 12%, 9%
TRAE (5 级, 严重, 导致停药)	1%, 18%, 14%	<1%, 8%, 8%	<1%, 13%, 9%

## LEAP-002

LEAP-002 (NCT03713593) 是一项多中心、随机、双盲、阳性对照的Ⅲ期试验，研究帕博利珠单抗联合仑伐替尼（可乐组合）与仑伐替尼单药头对头治疗一线肝细胞癌患者的有效性和安全性，这是首个以仑伐替尼作为阳性对照的研究。



## 试验结果

终点指标	帕博利珠单抗+仑伐替尼	安慰剂+仑伐替尼
mOS/月 主要终点	21.2 (95%CI, 19.0-23.6)	19.0 (95%CI, 17.2-21.7)
	HR=0.840 (95%CI 0.708-0.997) P=0.0227	
	预设的疗效界值: 单边 P=0.0185	
mPFS/月 主要终点	8.2 (95%CI, 6.4-8.4)	8.0 (95%CI, 6.3-8.2)
	HR=0.867 (95%CI 0.734-1.024) P=0.0466	
	预设的疗效界值: 单边P=0.002	
ORR 关键次要终点	26.1% (95%CI, 21.8-30.7)	17.5% (95%CI, 13.9-21.6)
TRAE ( grade 3-5 )	62.5%, 5级的1.0%	57.5%, 5 级的 0.8%

- LEAP-002 未达双主要终点 OS 和 PFS，尽管在数值上有改善，但不符合预先规定的统计显著性。
- 公开的失败原因是仑伐替尼在 LEAP-002 研究中取得了较以往更好的 OS。
- 这项研究的失败并不代表可乐组合的失败，其他的联合疗法都是选择索拉非尼这个相对弱些的对照。

- 暂无试验结果的研究：**新开展的3期试验大多联合仑伐替尼并与仑伐替尼正面对比疗效，帕博利珠单抗作为第一个采用这种试验设计的药物刚刚失利，目前进度最快的Nofazinlimab预计2023年完成。



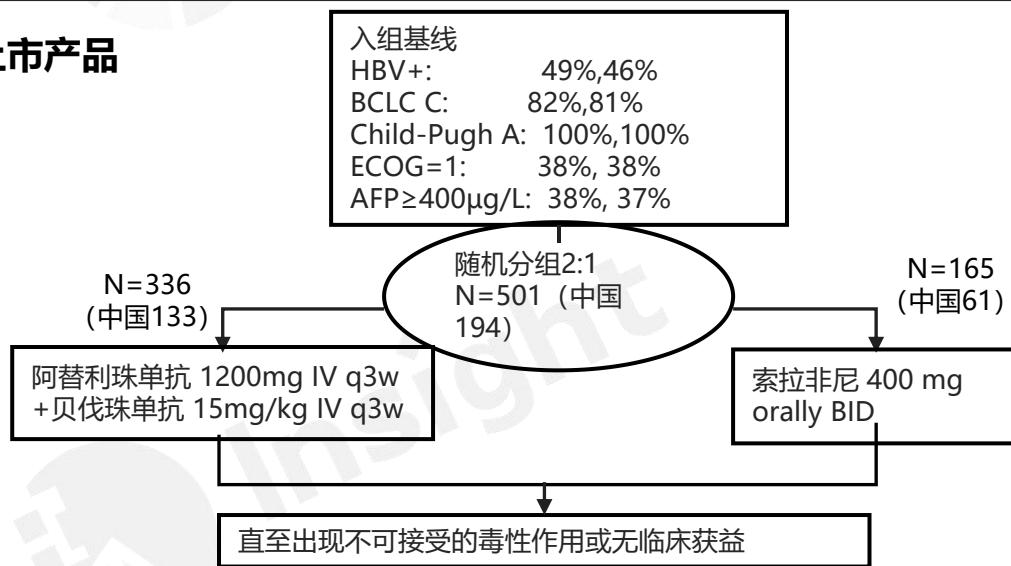
Scope: China ● global ●

## IMbrave 150 研究

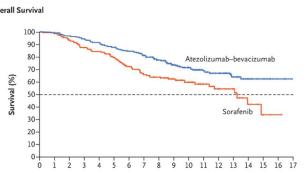
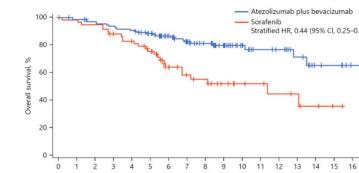
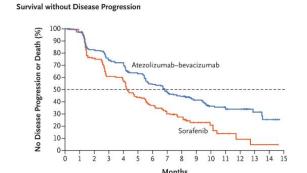
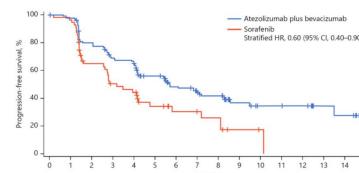
T+A 王炸组合（罗氏的 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗）出道，突破了肝癌领域十多年来只有 TKI 治疗的瓶颈，颠覆了肝癌治疗格局成为新的里程碑。「T+A」联合疗法 2020 年 5 月获得 FDA 批准，9 月获得 NMPA 批准，11 月获得 EMA 批准，是唯一国内外指南共同作为首选的晚期肝细胞癌一线治疗方案。

**IMbrave 150 试验 (NCT03434379)** 是第一项证明抗 PD-L1 在晚期肝癌一线治疗中获益的Ⅲ期研究，在全球多中心人群中对比阿替利珠单抗+贝伐珠单抗与索拉非尼疗效。

### 上市产品



## 试验结果

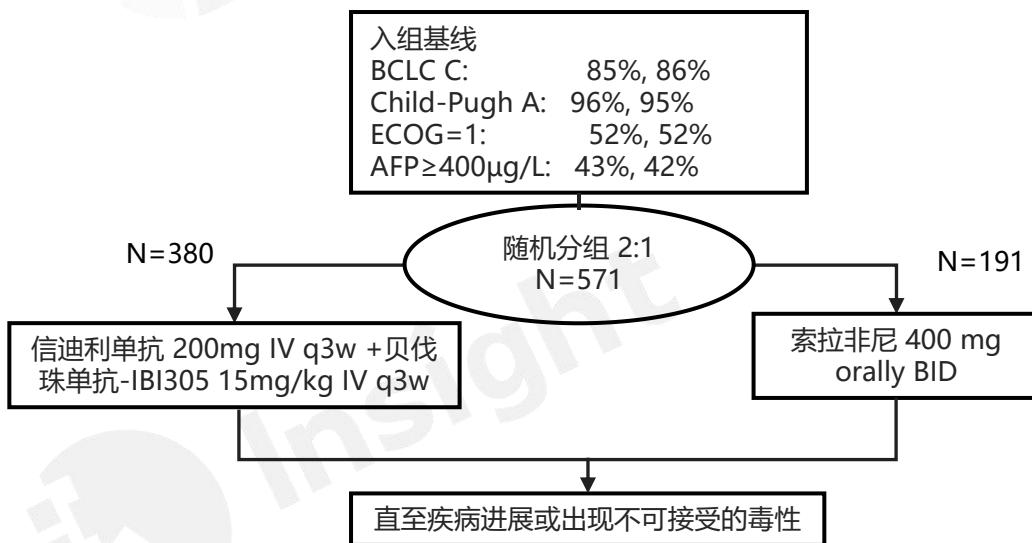
终点指标	T+A vs 索拉非尼 全球多中心	T+A vs 索拉非尼 中国亚组
mOS/月 主要终点	19.2 vs 13.4 HR=0.66	24.0 vs 11.4 HR=0.44
		
mPFS/月 主要终点	6.9 vs 4.3 HR=0.65	5.7 vs 3.2 HR=0.60
		
ORR	30% vs 11%	24.6% vs 6.7%
DCR	74% vs 55%	70.0% vs 48.3%
mDoR/月	18.1	14.9
TRAE	86% vs 95%	90.2% vs 93.1%
3/4级TRAE	43% vs 46%	43.9% vs 37.9%
5级TRAE	2% vs <1%	1.5% vs <1.7%
导致退出AE	22% vs 12%	7.6% vs 1.7%

- 有效性：整体人群中，「T+A」组较索拉非尼组显著延长了患者总生存期 mOS ( $P=0.0009$ )，死亡风险下降 34%。「T+A」组 mPFS 显著长于索拉非尼组，疾病进展风险下降 35%。「T+A」组 18 个月生存率显著优于索拉非尼组(52% vs 40%)。中国亚组的数据比整体人群更出色，死亡风险下降 56%。
- 安全性：「T+A」组总 TRAE 发生率略低于索拉非尼组。

## ORIENT-32 研究

国产版的「T+A」方案信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物（双达组合）于 2021 年 6 月获得 NMPA 批准肝癌一线治疗，进入 2022 版 CSCO 临床指南一线治疗。信迪利单抗（达伯舒）是信达生物和礼来合作研发的 PD-1 抑制剂，贝伐珠单抗生物类似药（达攸同）同样由信达生物研发。

**ORIENT-32 研究 (NCT03794440)** 是一项在中国人群中进行的信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似药对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌的 III 期 临床研究，是全球首个聚焦中国肝癌患者并获得阳性结果的 PD-1 单抗联合抗 VEGF 疗法一线治疗晚期肝癌的 III 期 研究



- 研究结果显示，中位随访时间 10 个月后，死亡风险下降 43%，疾病进展风险下降 44%。
- 在次要终点上，双达组合组在 ORR 和 mDOR 方面也显著改善。
- 整体来看，双达组合组的不良反应发生率与索拉非尼组相似。

## 试验结果

终点指标	双达组合	索拉非尼
mOS/月 主要终点	NR	10.4 (95%CI, 8.5-NR)
	HR 0.57 (95%CI 0.43-0.75) , P<0.0001	
mPFS/月 主要终点	4.6 (95%CI, 4.1-5.7)	2.8 (95%CI, 2.7-3.2)
	HR 0.56 (95%CI 0.46-0.70) , P<0.0001	
ORR	21%	4%
DCR	72%	64%
TEAE	99%	98%
TRAE(grade 3/4)	高血压 14% 血小板计数下降 8% 蛋白尿 5%	高血压 6% 血小板计数下降 3% 蛋白尿 2%
SAE	32%	19%
死亡	2%	1%

- 在研组合：**君实的特瑞普利单抗，复宏汉霖的斯鲁利单抗联合贝伐珠单抗在Ⅱ期研究中都显示了不错的疗效，特瑞普利单抗Ⅲ期研究已结束招募，预计2024年完成，而斯鲁利单抗由于招募还未开始，随着「T+A」获批一线治疗，索拉非尼作为对照药不再适合，复宏汉霖已终止研究。
- IMbrave 150 试验结果对于在研试验的影响主要体现在人群选择（聚焦中国人群）和对照药选择（索拉非尼切换到 T+A）两个方面。

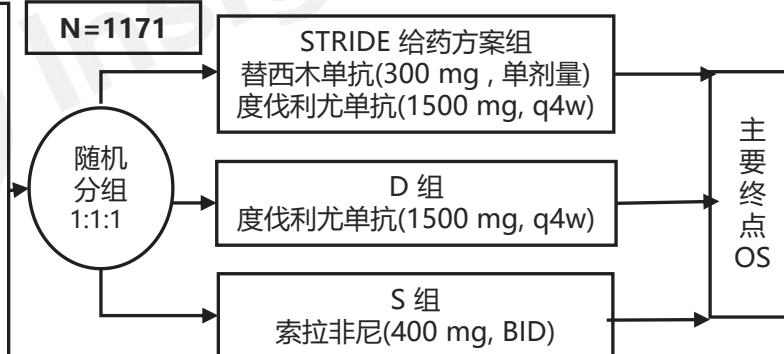
免疫检查点单抗	抗血管生成单抗	企业	登记号	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
特瑞普利单抗(PD-1)	贝伐珠单抗	君实	NCT04605796 ●	单臂			Phase 2 , N=54			ORR 32.70% , DCR 78.80% ,mPFS 9.9 个月, mOS 未达到。TRAE 25.9%		
			NCT04723004 ●●	vs 索拉非尼			Phase 3 , N=326, 招募完成					
斯鲁利单抗(PD-1)	贝伐珠单抗-HLX04	复宏汉霖	NCT03973112 ●	队列D		Phase 2 , N=61			ORR 26.20% , DCR 63.90% ,mPFS 5.5 个月, mOS 未达到。			
			NCT04465734 ●	vs 索拉非尼		Phase 3 , 招募前终止			终止: A+T 批准后索拉非尼作为对照药不适合			
QL1604(PD-1)	贝伐珠单抗-QL1101	齐鲁制药	CTR20200924 ●	vs 索拉非尼	Phase 2/3 , N=588, 尚未招募							
SCT-I10A(PD-1)	贝伐珠单抗-SCT510	北京神州细胞生物	NCT04560894 ●	vs 索拉非尼	Phase 2/3 , N=621, 入组 8%							

Scope: China ● global ●

## HIMALAYA 研究

度伐利尤单抗(PD-L1) 联合替西木单抗(CTLA-4)，是双免疫方案中首个与索拉非尼对比获得 **OS 阳性结果** 的组合。

入组基线	
HBV+: 31%, 31%, 31%	
BCLC C: 80%, 79%, 83%	
Child-Pugh A: 98%, 98%, 97%	
ECOG=1: 38%, 39%, 38%	
AFP≥400μg/L: 37%, 35%, 32%	



## 有效性结果

TRAE / n(%)	STRIDE (N=388)	D (N=388)	S (N=374)
任意 TRAE	294 (75.8)	202 (52.1)	317 (84.8)
严重 TRAE	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)
Grade 3/4	100 (25.8)	50 (12.9)	138 (36.9)
治疗终止	32 (8.2)	16 (4.1)	41 (11.0)
死亡	9 (2.3)	0	3 (0.8)
常见的 Grade 3/4 TRAE	AST 升高	20 (5.2)	26 (6.7)
	ALT 升高	10 (2.6)	12 (3.1)
	脂肪酶增加	24 (6.2)	16 (4.1)
	手足综合征	0	34 (9.1)

来源: NEJM Evid 2022; 1 (8).

JCO.2022 Feb 1;40(4\_suppl).

## 安全性结果

终点指标	STRIDE (N=393)	D (N=389)	S (N=389)
mOS/月 主要终点	16.43 (95%CI, 14.16-19.58)	16.56 (95%CI, 14.06-19.12)	13.77 (95%CI, 12.25-16.13)
Hazard Ratio			
	0.78 (96.02%CI, 0.65-0.93)	0.86 (95.67%CI, 0.73-1.03)	
36-mo OS/%	30.7	24.7	20.2
mPFS/月	3.78	3.65	4.07
ORR/%	20.1	17.0	5.1

① **STRIDE 方案组 vs. 索拉非尼组**: 实现了统计学和临床双重意义的 **OS 显著改善**；  
STRIDE 方案治疗 3 年后仍有 30.7% 的患者存活，而索拉非尼组仅为 20.2% (索拉非尼组患者近 22.9% 后续接受了免疫治疗)。

② **度伐利尤单抗单药组 vs. 索拉非尼组**: 达到了 **OS 的非劣效**；

③ **STRIDE 方案组 vs. 度伐利尤单抗单药组**: 尽管 mOS 和 mPFS 没有显著差异，但 ORR 以及 36 个月患者生存率要高于单药组，说明**添加单剂量的替西木单抗就能够增加度伐利尤单抗的临床活性**。STRIDE 方案使患者获得持久的免疫应答，长久的生存获益，具有免疫治疗独有的**长拖尾效应**。但 STRIDE 组免疫介导不良事件的频率和严重程度更高。

## 正在进行的其它双免疫方案核心试验

NCT04039607 Ⅲ期 2019.09-2025.01 BMS

纳武利尤单抗(PD-1)

伊匹木单抗(CTLA-4)

索拉非尼/仑伐替尼

728 例患者  
全球多中心

主要终点:  
OS

NCT03680508 Ⅱ期 2019.12-2023.10 GSK

Dostarlimab(PD-1)

Cobolimab(TIM-3)

42 例患者

主要终点:  
ORR

NCT04720716 Ⅲ期 2021.02-2023.12 信达生物

信迪利单抗 (PD-1) d1, Q6W

伊匹木单抗类似药(CTLA-4) d1, Q3W

索拉非尼

490 例患者  
中国

主要终点:  
OS、ORR

- PD-1/L1 联合其它免疫检查点是趋势:** HIMALAYA 研究的积极结果带动了管线中同时拥有 PD-1/L1 和 CTLA-4 抑制剂的其它企业入局。另外, PD-1/L1 与 TIM3 的组合也在探索中。
- 单剂量给药方案仍待探索:** HIMALAYA 试验中的单剂量 STRIDE 方案 (单剂量 T 300 mg + 周期性 D) 有长拖尾效应, 相较免疫单药或 TKI 单药, 有更好的疗效。但在目前进行的其它试验中, 还未披露类似的给药方案设计。这种给药方案能否适用于其它双免疫方案还有待探索。
- 安全耐受性待提升:** 尽管 HIMALAYA 不良事件的发生率、频率和严重程度与每种药物的已知安全性特征一致, 并且没有发现新的安全性信号, 但联合用药组免疫介导不良事件的频率和严重程度更高。对于 HCC 患者来说, 其本身合并疾病多, 包括乙肝、丙肝等基础肝病, 故对于双免疫方案的安全性管理提出了更高的要求。
- 缺少与「T+A」头对头试验, 对照组设计需优化:** 目前进行中的临床试验, 都没有选择「T+A 方案」作为对照; 期待后续双免疫方案的对照组设计优化, 获得更有力的临床证据。
- 开展试验少, 期待更多创新组合:** 目前开展的双免疫方案试验都由单家企业申办, 要求企业管线同时有两个免疫检查点抑制剂。这种高门槛导致该类方案开展试验困难, 靶点组合缺乏创新。增强企业间合作更有助于发展。

	PHASE 1	PHASE 1/2	PHASE 2	PHASE 3
双特异性抗体	其中, 双特异性抗体是进展最快的。		PM8002 ( PD-L1   VEGF ) + 化疗 卡度尼利单抗 ( PD-1   CTLA4 ) + 仑伐替尼 KN046 ( PD-L1   CTLA-4 ) + 仑伐替尼	ORR: 44.4% DCR: 77.8% Gr3 TEAE: 26.7%
非抗体类融合蛋白	Ipafricept (Wnt   FZD8) 联合索拉非尼	ORR: 51.9% DCR: 86.5% Gr3 TEAE: 27.3%	SOT101 ( IL2/15R $\beta$ $\gamma$ c ) 联合帕博利珠单抗	
抗体类融合蛋白		dalantercept (BMP10   GDF2) 联合索拉非尼	Trebananib (ANGPT2   ANGPT1   TEK) 联合索拉非尼	
溶瘤病毒	M1-c6v1 联合卡瑞利珠单抗和阿帕替尼			pexastimogene devacirepvec (CSF2R) 联合索拉非尼
ASO	Danvatirsen(STAT3)		奥利默森( BCL2 )	
基因治疗		AEG35156( XIAP )		
其它核酸			MTL CEBPA	
DNA疫苗		INO-9012 联合 GNOS-PV02 和帕博利珠单抗		
<p>■ 表示该研究结果不佳或无新进展。</p>				

除上述疗法外, 还有一些联用方案探索失败或者仍处在临床早期的:

- 三药联用: 大部分是在已批准方案的基础上进行联用;
- 双药联用: 小分子 TKI + 其它小分子靶向/非免疫检查点的单抗。

PART 02

# 晚期/不可切除 HCC 二线治疗药物

- 免疫检查点抑制剂单药及联用疗效优秀，「新一线标准治疗」后的二线疗法有待探索。
  - 目前，在一线标准治疗首推 T+A 的背景下，二线的首推用药仍为瑞戈非尼。
  - 与小分子靶向药物相比，PD-1 单抗药物单药及联用在疗效上具有一定突破。
  - 二线患者的治疗方案受一线治疗选择的影响。针对一线用药的改变，替雷利珠单抗+伊匹木单抗、纳武利尤单抗 + Ascrinvacumab 、纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗也开展了相应的临床试验。
  - 除此之外，一些新兴技术——如细胞疗法、分子胶，已取得积极结果。不过这些试验都处于比较早期的阶段，最终结果如何，还需要更多的数据支持。

	在研 (有结果)	上市 (二线 HCC)
【单药】小分子靶向药	<b>积极</b> Namodenoson(ADORA3) 【vs 安慰剂】 <b>失败</b> 替万替尼(MET) 【vs 安慰剂】	瑞戈非尼(多靶点 TKI) 卡博替尼(多靶点 TKI) 阿帕替尼( VEGFR-2)
【单药】免疫检查点单抗		纳武利尤单抗(PD-1) (2021 年撤市) 帕博利珠单抗(PD-1) 卡瑞利珠单抗(PD-1) 替雷利珠单抗(PD-1)
【单药】抗血管生成单抗	<b>失败</b> Carotuximab(ENG) 【单臂】 <b>失败</b> 西妥昔单抗(EGFR) 【单臂】	雷莫西尤单抗(VEGFR-2)
【联用】双免疫检查点	<b>积极</b> 信迪利单抗(PD-1)+伊匹木单抗(CTLA-4) 【单臂】	纳武利尤单抗(PD-1)+伊匹木单抗(CTLA-4)
【联用】免疫检查点抑制剂+抗血管生成药物	<b>积极</b> 卡瑞利珠单抗(PD-1)+阿帕替尼(VEGFR-2) 【单臂】 <b>积极</b> 纳武利尤单抗(PD-1)+ Ascrinvacumab (ALK-1) 【剂量探索】	
其他疗法	<b>积极</b> GPC3 靶向 CAR-T: CT011 <b>积极</b> TCR-T: ADP-A2AFP <b>积极</b> 分子胶: Avadomide (CRBN)+纳武利尤单抗	

推荐等级	国家卫生健康委办公厅 原发性肝癌诊疗指南 (2022年版)	推荐等级	NCCN V2.2022 (一线)
A 级	瑞戈非尼【1】 阿帕替尼【1】	首选	瑞戈非尼(仅 Child-Pugh A)【1】 卡博替尼(仅 Child-Pugh A)【1】 雷莫西尤单抗(仅 Child-Pugh A, AFP≥400 μg/L)【1】 仑伐替尼(仅 Child-Pugh A)【2A】 索拉非尼(仅 Child-Pugh A 或 B7)【2A】
B 级	卡博替尼【1】 雷莫西尤单抗【1】(AFP≥400 μg/L) 卡瑞利珠单抗【3】 替雷利珠单抗【3】 帕博利珠单抗单抗【3】 纳武利尤单抗+伊匹木单抗【3】	其他	纳武利尤单抗+伊匹木单抗(仅 Child-Pugh A)【2A】 帕博利珠单抗(仅 Child-Pugh A)【2B】
其他	中医药治疗 抗病毒治疗及其他保肝治疗	某些情况下	纳武利尤单抗(仅 Child-Pugh B)【2B】 Dostarlimab-gxly(MSI-H/dMMR)【2B】

### ● 中美指南异同点

- 在「T+A」一线首推的背景下，**瑞戈非尼**在中美指南中均为**二线首推**治疗方案；
- 在 A、B 级推荐中**仑伐替尼、索拉非尼**仅在 **NCCN** 中推荐，**阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗**仅在**卫健委指南**中推荐；
- **卡博替尼**和**雷莫西尤单抗**的推荐等级，**NCCN** 高于**卫健委指南**。

### ● 既往治疗

- **索拉非尼**：瑞戈非尼、卡博替尼、雷莫西尤单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗+伊匹木单抗；
- **索拉非尼或以奥沙利铂为主化疗**：卡瑞利珠单抗；
- 推荐用于**没有接受过 ICI** 治疗的患者：帕博利珠单抗、**纳武利尤单抗、Dostarlimab-gxly**，因为缺乏在既往免疫检查点抑制治疗患者中的数据。

### ● 其他

- **纳武利尤单抗**虽已在美国撤市，但仍旧在某些**特殊情况下**推荐使用；
- **帕博利珠单抗**可用于 **MSI-H** 突变患者；
- **Dostarlimab** 作为一种泛肿瘤治疗药物，获批用于 **MSI-H/dMMR** 的晚期复发实体瘤患者。

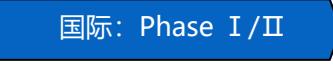
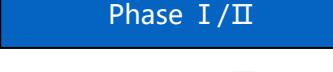
- 从临床试验结果上看，瑞戈非尼和卡博替尼较阿帕替尼有优势；
- 临床Ⅲ期以上药物大部分药物属于 TKI 抑制剂，但从临床结果上看，ORR、mOS、mPFS 均处于偏低水平，加上较高的 三级以上 AE 发生率，需要一些新的疗法来打破目前的状况。

小分子靶向药	试验代号/分期	患者人数/例	ORR/%	DCR/%	mOS/月	mPFS/月	AE (≥Gr3)	患者死亡/中断治疗或退出	既往治疗
瑞戈非尼 TKI (拜耳)	RESORCE 🌐 I/II期	瑞戈非尼: 379 安慰剂: 194	11 vs 4	65 vs 36	10.6 vs 7.8	3.1 vs 1.5	TEAE: 50% vs 17%	中断: 25% vs 19%	索拉非尼
	瑞戈非尼是第一个可显著改善 二线 肝细胞癌患者总生存的疗法，索拉非尼治疗后疾病进展的肝细胞癌患者可直接使用瑞戈非尼治疗。基于 RESORCE 研究的结果被纳入卫健委原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) 。								
阿帕替尼 TKI (恒瑞)	AHELP 🔴 III期	阿帕替尼: 267 安慰剂: 133	11 vs 2	61 vs 29	8.7 vs 6.8	4.5 vs 1.9	TRAE: 27.6% vs 2.3%	—	系统治疗
	阿帕替尼基于一项 随机双盲、平行对照、多中心 III期 临床研究 (NCT02329860) 的结果被纳入卫健委原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) 。								
Namodenoson** ADORA3 (Can-Fite)	NCT02128958 🌐 I期	Namodenoson: 78 安慰剂: 28	8.8 vs 0	58.8 vs 47.6	6.9 vs 4.3	3.5 vs 1.9	TRAE: 2.0% vs 3.6%	—	系统治疗
	Namodenoson 是一个口服小分子药物，对 ADORA3 有特异性和选择激动作用，目前处于 III期 研究阶段，研究结果暂未披露。								
卡博替尼 TKI (Exelixis)	CELESTIAL 🌐 I期	卡博替尼: 470 安慰剂: 237	4 vs <1	64 vs 33	10.2 vs 8.2	5.2 vs 1.9	TEAE: 68.0% vs 36%	—	索拉非尼
	卡博替尼基于 CELESTIAL 研究的结果被纳入卫健委原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) 。								
替万替尼** MET (默克/ArQule)	METIV-HCC 🌐 I期	替万替尼: 226 安慰剂: 114	—	—	8.4 vs 9.1	2.1 vs 2.0	TEAE: 56% vs 55%	22%	系统治疗
	替万替尼 2017 年分别在日本和日本以外的国家完成 两项 随机、双盲、安慰剂对照的 III期 临床研究 (NCT02029157 和 NCT01755767) 。两项临床试验结果均为不佳，未能证明替万替尼作为 二线 治疗的有效性。								

\*表示中国未上市 #表示境外未上市

Scope: China 🇨🇳 global 🌎

- 多靶点小分子抑制剂西奥罗尼和厄达替尼在 2019 年已分别完成 I / II 期 临床试验，无进一步研究进展；
- 正处于临床探索阶段的有多靶点药物和针对新靶点的单靶点药物，目前无临床结果披露。

小分子靶向药	企业	登记号	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	既往治疗
厄达替尼 (多靶点)	大冢制药	CTR20160231 			国际: Phase I / II 	国际: N=26; 国内: N=2						系统治疗
西奥罗尼 (多靶点)	微芯生物	NCT03245190 			Phase I / II 	N=27						系统治疗
HJ197 (多靶点)	华健未来	CTR20191064 			Phase I , N=38~56, 招募中, 已招募 40 例 							铂化疗
NMS-153 (IDUA)	Nerviano Medical Sciences	EUCTR2020-001002-26-IT 			Phase I / II 	N=60, 已招募人数未披露						系统治疗
DX1002 (靶点未知)	达信生物/ 安好医药	CTR20200996 			Phase I / II 	N=120, 已招募人数未披露						系统治疗
TT-4 (ADORA2B)	Impetis Biosciences	NCT04976660 				Phase I / II 	N=69, 未招募					系统治疗

Scope: China  global 

- 目前已上市的二线免疫检查点单特异性抗体单药均为单靶点 PD-1 抗体；
- 临床试验结果显示，PD-1 单抗在二线治疗中 mOS 在 13 个月左右，ORR 在 15% 左右，但是相对较小分子靶向抑制剂，表现出更优的疗效。

免疫检查点抑制剂	试验代号/分期	患者人数/例	ORR/%	DCR/%	mOS/月	mPFS/月	AE (≥Gr3)	患者死亡/中断治疗或退出	既往治疗
替雷利珠单抗# PD-1 (百济神州)	RATIONALE 208 🌐 二期	249	13.6	/	13.5	2.7	TRAE: 13.60%	中断: (5.1%)	系统治疗
替雷利珠单抗用于至少经过一种全身治疗的肝细胞癌 (HCC) 的治疗。对二线及以上的肝癌患者来说，替雷利珠单抗无疑可以成为国内肝癌患者二线治疗的优先选择之一。替雷利珠单抗还将继续在肝癌治疗领域中不断突破。									
帕博利珠单抗* PD-1 (MSD)	KEYNOTE-224 🌐 二期	104	17	62	12.9	4.9	TRAE: 26%	/	索拉非尼
基于 Keynote-224 研究，FDA 的肿瘤药物咨询委员会以 8: 0 的结果赞成了帕博利珠单抗肝癌二线适应症的加速批准。据 2022 年 9 月，ESMO 发布的 KEYNOTE-240 研究 4.5 年最新长期随访结果显示，帕博利珠单抗和安慰剂有效性结果为 mOS (13.9 vs 10.6 个月) 、mPFS (3.0 vs 2.8 个月) 、ORR (18.3% vs 4.4%) 、DCR (63.3% vs 55.6%) 。没有新的 AE 发生。									
纳武利尤单抗 PD-1 (BMS)	CheckMate-040 🌐 I/二期	纳武利尤单抗组 ( 3 mg/kg ) : 154	14.3%	/	/	/	EAE: AST(18%); ALT (11%) ; 尿胆红素 (7%)	/	索拉非尼
基于 CheckMate-040 研究，纳武利尤单抗获得 FDA 加速审批上市，但 二期 验证性研究 CheckMate-459 中未能达到其总体生存的主要终点。在 2021 年 7 月，百时美施贵宝自愿在美国撤回单药治疗先前接受索拉非尼治疗后进展的 HCC 。目前，该药物正进行多项 二期 试验，以证明药物在不同环境中的益处。									
卡瑞利珠单抗# PD-1 (恒瑞)	NCT02989922 🌐 二期/三期	220	14.7	44.2	13.8	2.1	TRAE: 22%	死亡: 2 pts	索拉非尼/奥沙利铂为主化疗
卡瑞利珠单抗是中国首个获批肝癌的 PD-1 抑制剂，用于治疗接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统治疗的晚期肝细胞癌。									

\*表示中国未上市

#表示境外未上市

免疫检查点抑制剂	企业	登记号	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	既往治疗
Spartalizumab ( PD-1 )	诺华制药	NCT04802876 🌐					Phase II, N=141, 招募中					索拉非尼

- 大分子抗血管生成药物中，只有雷莫西尤单抗在 REACH/REACH-2 表现出有临床意义的获益，而 Carotuximab 和西妥昔单抗单药疗效均表现出不佳趋势。

抗血管生成单抗	企业	试验代号/分期	患者人数/例	ORR/%	DCR/%	mOS/月	mPFS/月	AE (≥Gr3)	是否有患者死亡/中断治疗或退出	既往治疗
雷莫西尤单抗* ( VEGFR-2 )	礼来	REACH REACH-2 ● 亚组 Ⅲ期	雷莫西尤单抗: 98 安慰剂: 57	3.1 vs 0	44.9 vs 29.8	7.1 vs 4.7	7.1 vs 4.7	腹水 (5%), 高血压 (12%), 无力(5%), 恶性肿瘤进展 (6%), AST 升高 (5%), 血小板减少 (5%), 高胆红素血症 (1%), 血胆红素增加 (2%)	/	索拉非尼
雷莫西尤单抗基于 REACH 和 REACH-2 研究的结果被纳入卫健委原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)，用于治疗经索拉非尼治疗进展且 AFP>400ng/ml 的人群。雷莫西尤单抗尚未在中国大陆地区获得 HCC 适应症上市许可，REACH/REACH-2 研究对中国人群的亚组分析结果显示有临床意义的获益和可接受的安全性，预测该结果可支持雷莫西尤单抗在中国的 HCC 适应症注册申请。										
Carotuximab* # ( ENG )	Tracon Pharmaceuticals	NCT01375569 ● I/Ⅱ期	11 (单臂)	9.9	/	/	/	/	/	索拉非尼
Carotuximab 治疗 HCC 由于结果不佳已于 2015 年终止单药研究。										
西妥昔单抗** ( EGFR )	BMS	NCT00483405 ● Ⅱ期	28 (单臂)	12.5	/	4.4	/	/	死亡: 93.10%	系统治疗
西妥昔单抗治疗 HCC 结果不佳，现已无后续进展。										

\*表示中国未上市

#表示境外未上市

Scope: China ● global ●

目前，晚期肝癌二线联合治疗的临床证据有限。其中，**纳武利尤单抗+伊匹木单抗**，是当前唯一获批组合，也是中美指南中唯一推荐的联合疗法。该组合的获批基于一项 I / II 期 试验 **Checkmate-040**，该组合将既往索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者的总生存期延长至 22.8 个月，是目前二线 HCC 治疗中的最好成绩。在首个双 ICI 组合取得成功后，多家药企紧随其后，开展了 **PD-1+CTLA-4** 的临床试验。BMS 在首个双 ICI 取得成功后，继续开展了 **纳武利尤单抗+ Relatlimab** 复方制剂(Opdualag)的研发，以及**纳武利尤+伊匹木在既往 T+A 治疗患者中的 II 期试验**。

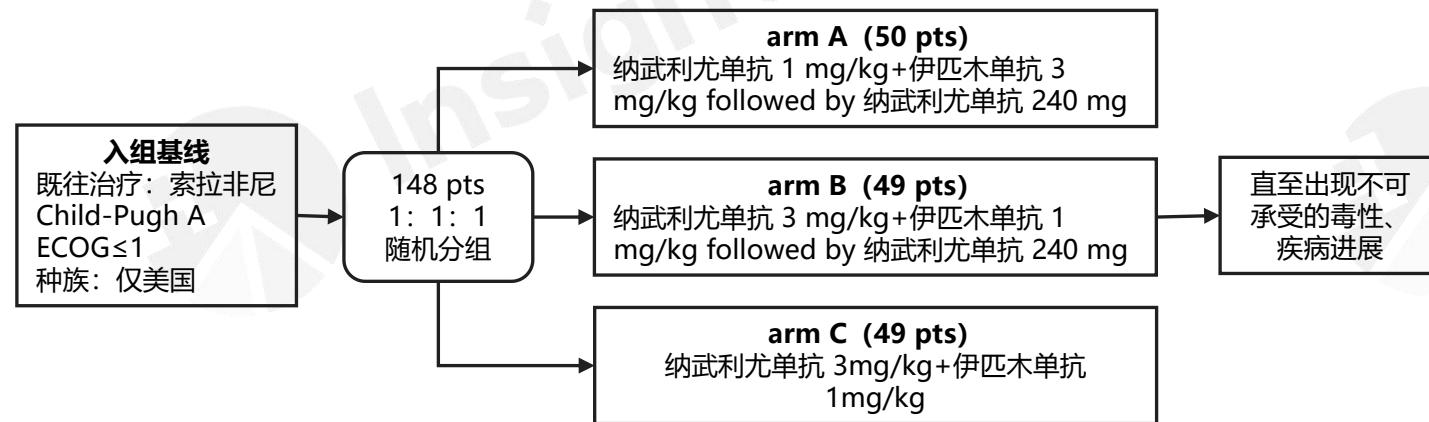
表1 已完成临床试验

联用方案	企业	登记号/代号/分期	ORR	DCR	mPFS/月	mOS/月	TRAE	既往治疗	备注
纳武利尤单抗(PD-1) 伊匹木单抗(CTLA-4)	BMS 小野制药	NCT01658878 CheckMate040 I / II 期	32%	54%	/	22.8	37% (≥gr 3)	索拉非尼	现已开展在一线 T+A 治疗 进展患者中的 II 期试验，目 前尚未招募(NCT05199285)。
信迪利单抗(PD-1) 伊匹木单抗(CTLA-4)	信达生物	NCT04401813 I 期	17.2%	72.4%	3.9	/	34.5% (≥gr 3)	标准全身治疗 (24.1% ICI 治疗)	后发优势：入组患者的既往 治疗涵盖更广，对既往 ICI 治疗患者有效。
度伐利尤单抗(PD-L1) 替西木单抗(CTLA-4)	阿斯利康	NCT02519348 I / II 期	24.0%	/	2.17	18.7	17.6% (serious)	索拉非尼	现已开展在一线 PD-1 单抗 治疗进展患者中的 II 期试验， 目前正在招募 (NCT04430452)。

表2 在研临床试验

联用方案	企业	登记号	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	既往治疗
纳武利尤单抗+Relatlimab (PD-1;LAG-3)	BMS	NCT04567615 🌐			Phase 2, 招募中						TKI，既往未经免疫检查点 治疗
特瑞普利单抗(PD-1) YH001(CTLA-4)	君实生物 祐和医药	NCT05212922 🌐 🇨🇳			Phase 2, 尚未招募						索拉非尼/乐伐替尼/阿替 利珠单抗+贝伐珠单抗

## Checkmate040 二线联用试验方案



## 总结

- Checkmate040 于 2012 年启动，2019 年获得上述结果，2020 年 3 月经 FDA 加速批准上市，**获批剂量组为 arm A** —— 纳武利尤单抗 1 mg/kg + 伊匹木单抗 3 mg/kg。
- 对于**既往索拉非尼治疗的患者**，该组合在本试验中的 **ORR 及 OS 显著优于晚期 HCC 二线现有的免疫治疗及靶向治疗** (卡瑞利珠单抗 mOS：13.8 个月，帕博利珠单抗 ORR：17%，瑞戈非尼 mOS：10.6 个月；ORR：11%)，显示出了**强大的临床获益**。
- 该试验也具有一定**局限性**。一方面，入组患者**群体较小，缺乏患者分层**，潜在的预后因素未必 3 组之间是平衡的。其次，**缺乏对照组**，尤其是纳武单抗单药对照组。

## 二线联用试验结果

指标/分组	arm A	arm B	arm C
mOS/月	22.8	12.5	12.7
Overall survival, %	Arm A mOS (95% CI) = 22.8 mo (9.4-NE)	Arm C mOS (95% CI) = 12.7 mo (7.4-33.0)	Arm B mOS (95% CI) = 12.5 mo (7.6-16.4)
Time, mo	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39
ORR/%	32	31	31
DCR/%	54	43	49
TRAE (全部)	94%	71%	79%
TRAE (终止)	18%	6%	2%
TRAE (死亡)	5 pts	2 pts	1 pt

## ✓ 已完成临床试验

NCT03463876 (RESCUE) : II期, 2018.02-2021.02, 恒瑞医药

积极

**既往治疗:**  
一线靶向治疗难治或不耐受

120 例患者  
中国

卡瑞利珠单抗(PD-1)+阿帕替尼(VEGFR-2)

- ORR: 22.5%
- DCR: 75.8%
- OS: 58.1%(18-month)
- mPFS: 5.5 months

均优于各自单药结果

卡瑞利珠单抗 ORR 14.7%  
阿帕替尼 ORR 11%

NCT03893695: I / II期, 2019.03-2021.01, BMS; 开拓药业

积极

**既往治疗:**  
一线索拉非尼或乐伐替尼治疗后出现疾病进展或不耐受的晚期 HCC 患者

20 例患者  
中国台湾

纳武利尤单抗(PD-1)+Ascrinvacumab(ALK-1)

- ORR: 43.75%
- DCR: 56.2%

纳武利尤单抗 ORR 14.3%  
Ascrinvacumab ORR 0%

由开拓药业申办的, 一项在既往免疫检查点 (纳武利尤单抗除外) 治疗的患者中, 开展的 II期 试验正在招募中 (NCT05178043)。

ALK1 (激活素受体样激酶 1) 是转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 家族蛋白的 I 型受体。ALK1 在血管内皮细胞中特异性表达, 其动态变化与内皮细胞的增殖, 周细胞向血管的募集以及胚胎血管发育过程中的功能分化密切相关。

## ✓ 在研临床试验

联用方案	企业	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	既往治疗
Spartalizumab(PD-1) 卡马替尼(MET)	诺华			Phase 1/2 , 已完成					已完成, 但无结果公布				索拉非尼
				NCT02795429	🌐								
纳武利尤单抗(PD-1) 瑞戈非尼(多靶点 TKI)	BMS 拜耳				Phase 1/2 , 招募中								索拉非尼/阿替利珠单抗+贝伐珠单抗
				NCT04170556	🌐								
帕博利珠单抗(PD-1) 瑞戈非尼(多靶点 TKI)	MSD 拜耳					Phase 2 , 招募完成							一线 PD1/PD-L1 免疫检查点治疗单药或联用治疗
				NCT04696055	🌐								
阿替利珠单抗(PD-L1) 卡博替尼/仑伐替尼 (多靶点 TKI)	罗氏 Exelixis/卫材					Phase 2 , 招募中							阿替利珠单抗+贝伐珠单抗
				NCT05168163	🌐								
纳武利尤单抗(PD-1) foslinanib(多靶点 TKI)	BMS 台睿生物					Phase 2 , 招募中							全身治疗(如索拉非尼/仑伐替尼/阿替利珠单抗+贝伐珠单抗)
				NCT05257590	🌐								
阿替利珠单抗(PD-L1) ABSK011(FGFR4)	罗氏 上海和誉					Phase 2 , 尚未招募							未指定
				NCT05441475	🌐								

Scope: China 🇨🇳 global 🌐

来源: Insight数据库

	PHASE 1	PHASE 1/2	PHASE 2
CAR-T	Ori-CAR-001( <b>GPC3</b> ) CT011( <b>GPC3</b> )	PR 1/13 pts SD 3/13 pts SAE 1/13 pts	GPC3, 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican 3) 是一种癌胚抗原, 参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡。它在多数 HCC 肿瘤中高度表达, 在正常组织不表达或低水平表达。
TCR-T	C-TCR055(AFP) ADP-A2AFP(AFP)	CR 1/4 pts SD 1/4 pts	
dsRNA	BO-112(DDX5;IFIH1;TLR3)+帕博利珠单抗		
mRNA		OTX-2002(MYC)+TKI/PD-1/PD-L1	
ASO		CT102(IGF1R)	
saRNA			MTL CEBPA+帕博利珠单抗
溶瘤病毒		VG161(IL12R;IL2/15R $\beta$ yc;PD-L1)	MVR-T3011(PD-1;IL12R)
分子胶	低剂量组结果: ORR 42.9% DCR 71.4% TEAE(Serious) 6 pts	Avadomide(CRBN)+纳武利尤单抗 特泊利单抗(LAG3;PD-1) KN046(PD-L1;CTLA4)+ERY974 (CD3;GPC3) KN046(PD-L1;CTLA4)+宁格替尼 Pidilizumab(PD-1;DLL1)	卡度尼利单抗(PD-1;CTLA4) + 仑伐替尼
双抗			
单抗			Codrituzumab(GPC3)
细胞因子			THOR707+帕博利珠单抗

■ 结果不佳 ■ 试验已完成

来源: Insight数据库

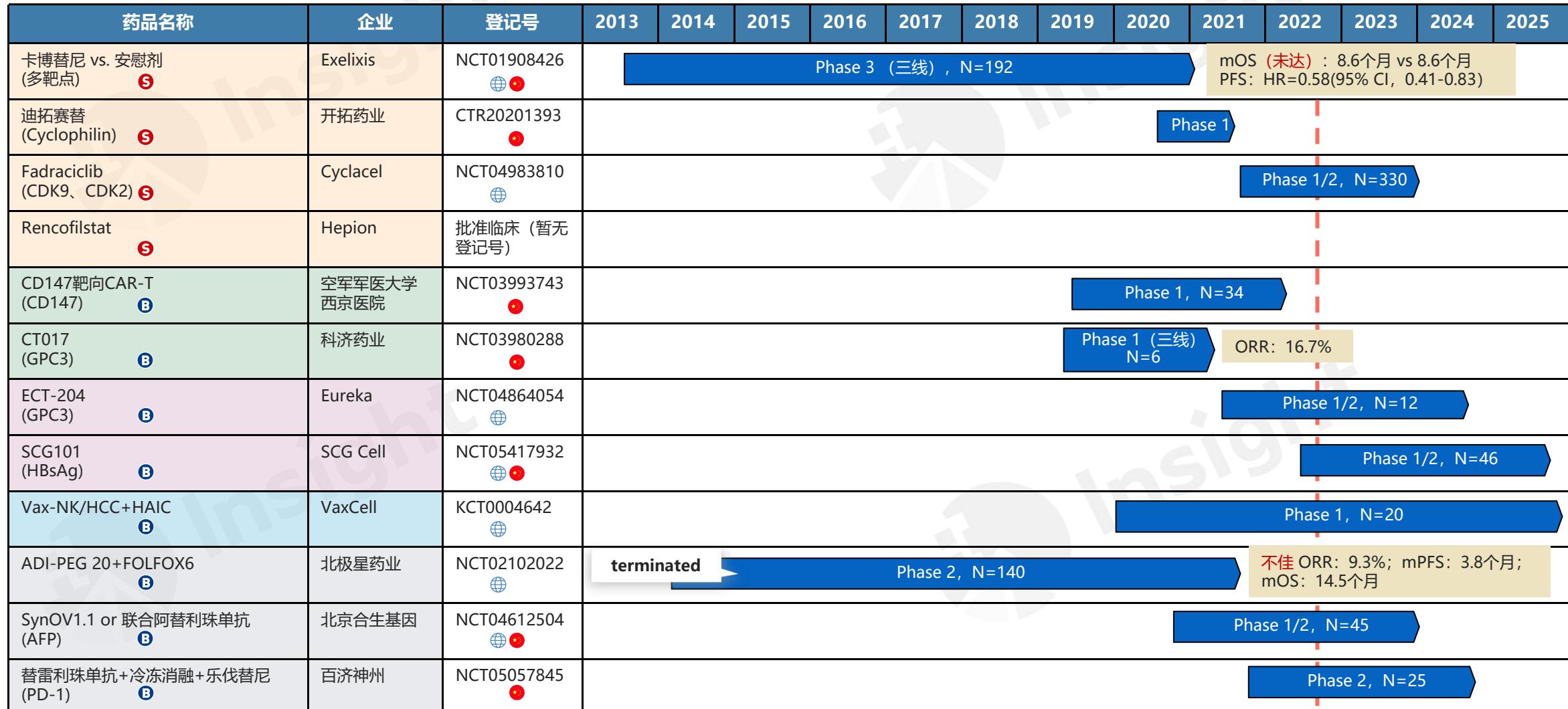
## PART 04

# 晚期/不可切除 HCC 二线及以上治疗药物

- 有效方案尚缺，多学科治疗为主，新兴疗法或联合用药有待验证。
- 如果CAR-T、TCR-T等细胞疗法能在实体瘤上取得进展，将突破肝癌传统治疗模式，病症得以缓解。

# 二线及以上尚无推荐，临床进展值得关注

- 目前指南中未提供正式推荐，仍缺乏有效的治疗方案。Child-Pugh A 级且 PS 评分良好的患者，可考虑多学科综合治疗。



Scope: China global

type: Biotherapy B Small Molecule S

化药 CAR-T T细胞疗法 NK cells 其他生物药

PART 05

# 展望

1

## 预测性生物标志物

目前尚无被国际公认的预测 HCC 药物疗效的分子标志物。尽管 TMB、PD-1/PD-L1 表达、TIL 和 ctDNA 等已被证明是其他类型肿瘤的预测标志物，但没有强有力的证据表明这些标志物在 HCC 中有价值。目前亟需开发预测性生物标志物，用以评估治疗效果，构建最佳的治疗序贯策略，以实现个体化治疗，确定有益特定亚群。

2

## 国际化

中国肝细胞癌病因以 HBV 为主，而国外以 HCV 为主，HCC 在治疗策略上具有高度异质性，出海或可考虑国际多中心临床，且应分别考虑 HBV 和 HCV 阳性患者疗效。

3

## 联合疗法

目前对于 HCC 的免疫检查点抑制剂的单药疗效有限，获批仅是二线治疗。随着「T+A」组合、「双达」组合进入指南，免疫检查点联合 TKI 抑制剂、VEGF 抑制剂等多项临床研究的相继开展，联合疗法逐步成为肝细胞癌治疗的支柱。但最终的治疗效果是多种因素相互作用的结果，还需确定临床疗效是否真正对患者有益。

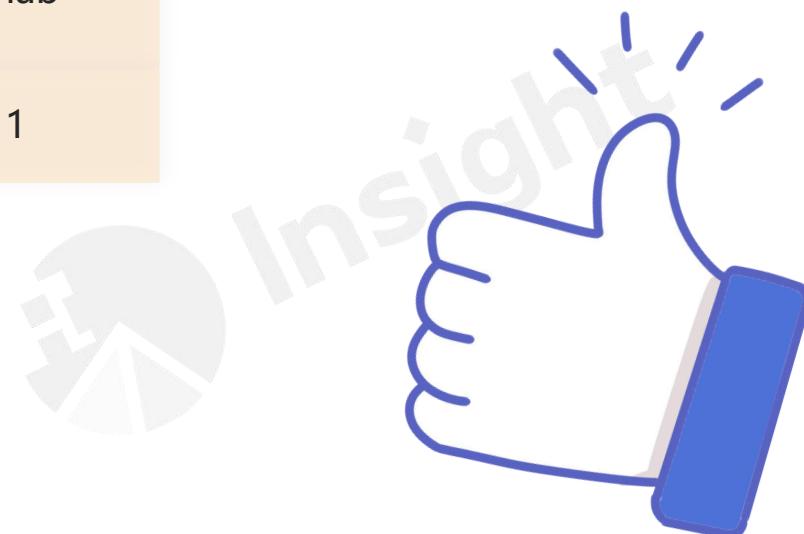
4

## 新技术开发

双抗、细胞和基因治疗等创新疗法在 HCC 领域早期探索，距离临床疗效尚需时间验证；随着越来越多的 HCC 特异性 TAA 被识别，其他免疫治疗方法，包括 ADC、CAR-T 和 BiTE，正在进一步开发中。

# 未来值得关注的临床试验及治疗方案

一线	二线	三线
<b>2022</b> 度伐利尤单抗+替西木单抗 (NCT03298451, HIMALAYA 研究) 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 (NCT03463876, RESCUE 研究)	<b>试验方案</b> 纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (NCT05199285) 信迪利单抗+伊匹木单抗 卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 纳武利尤单抗+Ascrinvacumab (NCT05178043) GPC3 靶向 CAR-T: CT011	<b>试验方案</b> ECT-204 (NCT04864054) SCG101 (NCT05417932)
<b>2023</b> 卡度尼利单抗+仑伐替尼 (NCT04444167) 信迪利单抗+仑伐替尼 (NCT04194775)		
<b>2024</b> KN046+仑伐替尼 (NCT04542837) 特瑞普利单抗+贝伐珠单抗 (NCT04723004)		



# 报告直播解读

丁香园 [www.dxy.cn](http://www.dxy.cn) dmc Insight

## 晚期肝细胞癌治疗 创新药研发进展

直播时间：9月22日周四10:00

分享嘉宾：任晶红  
Insight 数据库医药信息分析师

分享要点

1. 背景
2. 晚期/不可切除HCC一线治疗药物
3. 晚期/不可切除HCC二线治疗药物
4. 晚期/不可切除HCC二线及以上治疗药物
5. 展望

扫码或点击下方链接  
报名观看报告讲解



<https://dxy.me/yjK8bj>

# 丁香园 Insight 数据库

丁香园Insight数据库作为真实可溯源的全球医药数据情报分析平台，专注于医药行业 16 年，为药企、投资公司、CRO等国内外 3000+ 家企业提供申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据以及品种筛选、企业分析、全球新药、临床试验结果等整合分析解决方案，助力企业决策更精准，工作更高效。

## 真实可溯源

成熟的底层数据建设，实现 3.7w+ 新药， 14w+ 国内药物全生命周期数据可追溯。

## 信息全覆盖

覆盖 6000+ 数据源，包含国内外药监、企业官网、新闻、文献、会议等数据源。

## 更新速度快

实现核心数据源 24 h更新，全量数据源 7 日内更新，为情报分析提供时效保障。

## 功能多样化

提供 600+ 个性化筛选条件、多数据源关联分析以及可视化图表展示。



申请扫码免费试用

# Thank You.

## 声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们将对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告