

## 克服耐药的创新疗法的临床开发考量

——免疫治疗用于 EGFR 靶向治疗失败的非小细胞肺癌的 III 期临床试验（KEYNOTE-789）

### 引言

对于存在表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）敏感突变的晚期非小细胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）患者而言，EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI）是毫无疑问的一线治疗方案。然而耐药是近乎必然的临床结局，TKI 耐药后的有效治疗方案一直是临床上悬而未决的难题。目前标准的二线治疗仍然是采用含铂方案的化疗。免疫检查点抑制剂在驱动基因阴性的非小细胞肺癌中有着坚不可摧的治疗地位，面临着如此巨大的未满足临床需求，尽管间断有研究数据提示免疫药物在具有明确驱动因素的患者中可能疗效不佳，包含免疫治疗的药物组合仍然是众多研究的尝试方向。

2023 年的 ASCO 会议上，默沙东公开了 KEYNOTE-789 研究的最终结果。该试验招募了 EGFR 敏感突变（19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变）的 IV 期非鳞 NSCLC 患者，这些患者在接受第一代或第二代 EGFR TKI 治疗后出现进展，但未出现 T790M 突变；或在接受第一代或第二代 EGFR TKI 治疗后出现 T790M 突变，且奥希替尼治疗失败。共有 492 名患者被随机分配至帕博利珠单抗 + 化疗组（ $n=245$ ）或安慰剂 + 化疗组（ $n=247$ ）。该研究采取了无进展生存期 PFS 和总生存期 OS 双终点设计，中位随访 42.0 个月后，两组的 PFS 分别为 5.6 个月和 5.5 个月

( $HR=0.80$ , 95%  $CI [0.65, 0.97]$ ;  $P = 0.0122$ ), OS 分别为 15.9 个月和 14.7 个月 ( $HR=0.84$ , 95%  $CI [0.69, 1.02]$ ;  $P = 0.0362$ )。在两个主要终点中  $P$  值均未达到预定的有效界限。

在 PD-L1 > 1% 的亚组患者中, 帕博利珠单抗联合化疗的生存获益有增加的趋势, 但依旧不具有统计学意义。与安慰剂相比, 试验组中免疫相关不良事件 (Immune-Related Adverse Events, irAEs) 和输液反应发生率更高, 43.7% 的试验组患者和 38.6% 的对照组患者发生了  $\geq 3$  级的治疗相关不良事件。

总之, KEYNOTE-789 研究结果表明, 在 EGFR-TKI 耐药的晚期非鳞状 NSCLC 患者中, 与安慰剂 + 化疗组相比, 在化疗基础上加用帕博利珠单抗不能显著延长 PFS 和 OS。见图 1.1。

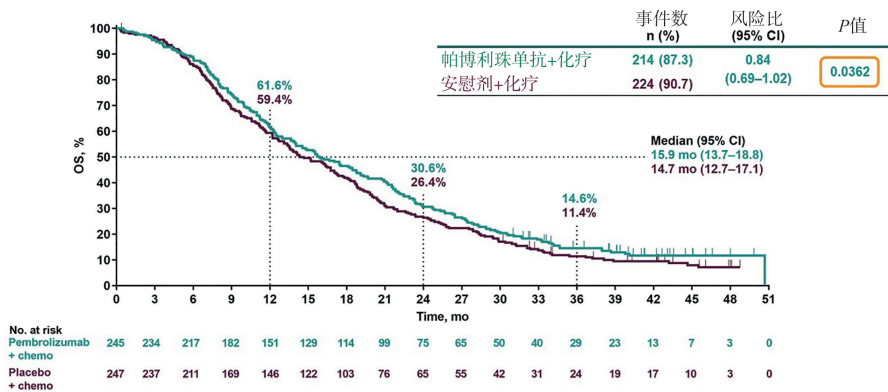


图 1.1 KEYNOTE-789 主要终点生存曲线

## 1 回溯研究的背景

### 1.1 疾病背景

EGFR 是非小细胞肺癌的重要驱动基因。在美国约有 15% 的非小细胞肺癌患者被认为存在 EGFR 突变, 而在亚洲人群中, EGFR 突变的发生率明显更高, 可达 45% ~ 55%。

具有特定 EGFR 突变 (如 19 号外显子缺失或 21 号外显子 L858R 突变) 的 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 极其敏感。NCCN 指南建议对于存在 EGFR

驱动突变的转移性 NSCLC 患者，应将 EGFR TKI 用作初始治疗。

然而，几乎所有起初 EGFR TKI 有效的患者最终都会出现疾病进展（图 1.2）。获得性耐药的原因尚不完全清楚，可能的机制包括 EGFR 依赖性和 EGFR 非依赖性。EGFR 依赖性的耐药机制包括以 C797S 为代表的 EGFR 三级突变，一代、二代 TKI 也许能克服奥希替尼引发的 C797S 获得性耐药，但是目前临床证据只局限于一些病例报告，还未有临床试验证实。四代 EGFR TKI 正在如火如荼的研发进程中，有望在 EGFR 突变非小细胞肺癌的一线治疗中带来更好的临床获益。

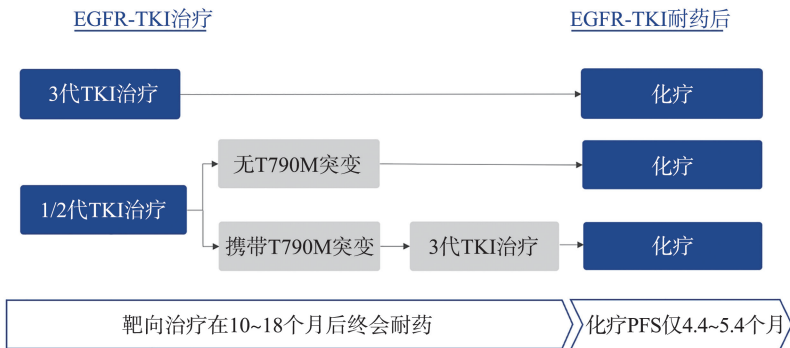


图 1.2 EGFR 敏感突变晚期 NSCLC 治疗现状

EGFR 非依赖性的耐药机制主要是其他通路的激活。间质上皮转化因子（Mesenchymal-epithelial Transition Factor, MET）扩增是 EGFR-TKI 获得性耐药最常见的机制之一，使用奥希替尼后 MET 扩增的发生率约 15%，因此联合 MET 抑制剂可能是一个潜在克服耐药的方案。EGFR-TKI 获得性耐药的其他机制包括 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路上调，HER2 扩增，PI3K 通路激活等。

目前正在探索不同的策略来克服或延缓表皮 EGFR 的耐药性。其中一种方法是加强初始治疗，FLAURA2 研究将第三代 EGFR-TKI 与化疗联合应用于一线治疗，与单用奥希替尼相比，中位 PFS 可显著延长约 9 个月，患者疾病进展或死亡风险下降 38%。MARIPOSA 研究将第三代 EGFR-TKI 和 EGFR-MET 双特异性抗体联合用于一线治疗，相对于单用奥希替尼组，联合用药组显示了 30% 的疾病进展或死亡风险降低，提供了临床意义上的 PFS 改善，并显示出有利的 OS 趋势。这两项研究的结果提示

一线联合用药能够获得 PFS 上的显著改善，从而有可能防止或延缓耐药，然而后线的治疗选择和患者的治疗负担也是随之而来的问题。

另一种方法是直接针对耐药机制，包括针对任何已知的潜在耐药机制（例如，如果患者出现 C797S 突变，从而对奥希替尼产生耐药，则可选择第四代 EGFR-TKI），或采用更广谱的加强治疗 [例如化疗、抗体偶联药物（Antibody Drug Conjugate, ADC）、化疗联合免疫疗法、并在此基础上联合或不联合血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）抑制剂等]。其中，以化疗和免疫治疗为基石，联合或不联合抗血管靶向治疗的方案得到了众多研究者的关注。本章节所讨论的 KEYNOTE-789 即为其中的重磅研究之一。

### 1.2 药物研发历程

Pembrolizumab，帕博利珠单抗，商品名 Keytruda，是一种人源化单克隆抗体，它属于免疫检查点抑制剂类药物，专门针对 T 细胞上的程序性细胞死亡蛋白 1（programmed cell death protein 1, PD-1）受体。该药物已在全球范围内被批准用于治疗数十项适应证，有数百项临床试验在紧锣密鼓的开展中。

**早期研究：**免疫检查点抑制剂的概念源于基础免疫学的发现，PD-1 主要限制慢性炎症、感染或癌症中的 T 细胞活性，从而限制自身免疫。研究发现，癌细胞可以通过免疫检查点通路（包括 PD-1 通路）来躲避免疫系统的监视。

**临床前研究：**最初的临床前研究证明了 PD-1 抑制剂在增强针对肿瘤的免疫反应方面的潜力。帕博利珠单抗在动物模型中表现出了良好的效果。

**I 期临床试验：**帕博利珠单抗的首次人体试验开始评估其在晚期实体瘤患者中的安全性和剂量，初步确立了该药的使用方法和剂量，奠定了其生物标志物 PD-L1 的检测方法和阈值水平，同时也探索了 PD-L1 表达对免疫治疗的预测价值。

**II 期和 III 期临床试验：**随后的众多临床试验侧重于评估帕博利珠单抗对黑色素瘤、非小细胞肺癌等特定瘤种的疗效。结果显示，该药对部分患者具有明显的抗肿瘤活性和持久的疗效。

**FDA 批准：**2014 年，美国食品和药物管理局（Food and Drug

Administration, FDA) 加速批准帕博利珠单抗用于治疗晚期黑色素瘤。这标志着癌症治疗的一个转折点, 免疫疗法逐渐在众多适应证中占据了基石的治疗地位。

**扩大适应证:** 多年来, 帕博利珠单抗的适应证已扩展到多种肿瘤, 如头颈癌、霍奇金淋巴瘤以及具有特定遗传特征的某些类型的晚期实体瘤。

**正在进行的研究:** 对帕博利珠单抗的研究仍在继续, 包括探索联合疗法、挖掘选择响应患者的生物标志物以及探究克服耐药性的策略。该药物仍处于癌症免疫疗法研究的前沿。

总之, 帕博利珠单抗的发展历程体现了肿瘤治疗向个性化和免疫疗法的转变。帕博利珠在临床试验中取得的成功和多个适应证的获批, 使其成为治疗某些癌症的基石, 为全球患者带来了新的希望。

### 1.3 药物作用机制

免疫治疗检查点抑制剂抗 PD-1/PD-L1 治疗在 EGFR 突变的 NSCLC 中并未能够取得令人振奋的疗效。免疫抑制性肿瘤微环境 (Tumor Microenvironment, TME)、肿瘤突变负荷 (Tumor Mutation Burden, TMB)、内在免疫逃逸机制和驱动突变共存是导致免疫反应低下的可能原因。

肿瘤微环境是支持肿瘤生长的复杂系统, 包括肿瘤细胞、免疫细胞、基质、成纤维细胞、细胞因子等。EGFR 突变的 NSCLC 通常表现出免疫学上的“冷”肿瘤微环境, 其特征是较低的 T 细胞浸润水平和免疫细胞活性。肿瘤微环境可能受到多种因素的影响, 包括肿瘤浸润淋巴细胞减少、免疫抑制细胞群 (如调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞) 增多、缺乏促炎细胞因子等。EGFR 突变的 NSCLC 患者通常具有独特的人口学特征, 包括较高比例的不吸烟者和亚洲人群, 这些因素可能会影响肿瘤微环境和免疫反应。

免疫疗法, 尤其是免疫检查点抑制剂, 依赖于活化 T 细胞对肿瘤特异性新抗原的识别。TMB 代表肿瘤中基因突变的数量, 通常与免疫疗法的高应答率相关。然而, EGFR 突变本身具有较强的驱动性, 致使 EGFR 突变阳性的 NSCLC 通常表现出较低的 TMB, 可供免疫识别和激活的新抗原较少, 从而降低了对免疫介导反应的响应。

EGFR 突变的 NSCLC 细胞还可能存在获得逃避免疫监视的内在机制。EGFR 信号通路的激活可导致免疫检查点蛋白（如 PD-L1）的上调，或主要组织相容性复合体分子的下调，而主要组织相容性复合体分子对 T 细胞的识别至关重要。这些改变会降低肿瘤在免疫系统中的可识别性，使其不易受到免疫攻击。

在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中，其他致癌驱动基因突变可能并存。例如可能存在 KRAS 或 BRAF 等基因的突变。这些并发突变可激活其他致癌信号通路，进一步推动肿瘤生长和存活，并可能使肿瘤对免疫疗法的反应性降低。

虽然 EGFR 突变的 NSCLC 对免疫疗法的反应率整体较低，某些亚组人群或许可能从中获益。有研究报道 EGFR 突变并且同时携带特定基因改变的患者，如 PD-L1 扩增、STK11/LKB1 突变或 KEAP1/NRF2 突变，可能会使肿瘤对免疫疗法敏感，从而通过免疫治疗取得临床获益。尽管 EGFR 突变的 NSCLC 通常表现出较低的 TMB，但一小部分患者可能同时存在较高的突变负荷，产生可引起免疫反应的新抗原的可能性更高，对免疫疗法产生反应的机会更大。另外，在此临床研究中，有越来越多的研究纳入了 VEGF 抑制剂。VEGF 主要由基质细胞或肿瘤细胞释放，促进血管生成并吸引免疫抑制细胞，VEGF 靶向药物的加入可以促使血管正常化并重塑免疫微环境，改善免疫抑制，从而诱导更多的效应性免疫细胞的浸润和活化，与免疫治疗产生一定的协同作用。

### 1.4 同类产品研究概况

尽管以 PD-1/PD-L1 轴为靶点的免疫检查点抑制剂极大程度上改变了晚期 NSCLC 的治疗模式，但这些药物对 EGFR 突变 NSCLC 患者的临床获益尚未得到有力的证实。故事的最初要从 KEYNOTE-001 说起。在该 I 期研究中，有 4 例 EGFR 突变 NSCLC 患者在使用帕博利珠单抗之前未接受过 EGFR-TKI 治疗，客观反应率（ORR）高达 50%，中位 PFS 长达 157.5 天，而另外 26 例 EGFR 突变患者在使用帕博利珠单抗之前接受过 TKI 治疗，ORR 仅为 4%，中位 PFS 为 56.0 天。尽管这只是一个基于极小量样本的发现，却为随后的一项 II 期试验（NCT02879994）奠定了基础。

该 II 期临床试验旨在评估以下假设：对于携带 EGFR 突变且 PD-L1 阳性（ $\geq 1\%$ ）的晚期 NSCLC 患者，在 EGFR TKI 治疗前使用帕博利珠

单抗将优于目前在 EGFR TKI 治疗失败后使用 PD-1 抑制剂的策略。在入组了 11 名受试者时，发现其中有 1 名患者对免疫治疗产生了应答，然而在经过 10 个周期的治疗后，对其原始肿瘤标本进行的重复分析未能发现最初确定的 EGFR 突变。也就是说，在接受试验的 10 名 EGFR 突变患者中，ORR 为 0%，甚至出现了 1 例与肺炎相关的死亡，不除外与免疫治疗相关。先靶向后免疫的顺序通过该研究得到了进一步的认同。

随后在晚期一线免疫单药治疗研究中，研究者们心照不宣地发现在 EGFR 突变、TKI 耐药的患者中，无论是使用哪一种检查点抑制剂，均未能取得临床获益。那么免疫治疗与化疗等其他治疗手段的联合能否增效呢？

CheckMate 722 研究结果表明在化疗的基础上加用纳武利尤单抗（nivolumab）并未显示出实质性获益。在 EGFR 突变 TKI 耐药后的人群中，纳武利尤单抗 + 化疗组的中位 PFS 为 5.6 个月，而单用化疗组为 5.4 个月， $HR$  为 0.72（95%  $CI$  [0.54 ~ 0.97]）。但值得注意的是，由于 COVID-19 大流行导致该研究入组困难，因此样本量被迫减少，使得检验效能大大降低。有鉴于此，KEYNOTE-789 试验的结果倍受期待。

在化疗联合免疫治疗的基础上，IMpower 150 研究对于进一步联合抗血管生成药物开创了先例。该研究纳入了 1202 例进展期 NSCLC 患者，旨在探索阿替利珠单抗（A）联合贝伐珠单抗（B）及卡铂（C）和紫杉醇（P）一线治疗晚期非鳞 NSCLC 的最优方案。患者随机分配至 ACP、ABCP 和 BCP 3 组。无心插柳柳成荫，在其中的小样本量亚组 EGFR 阳性人群（124/1202）中，阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇（ABCP）（ $n=34$ ）的 OS 尚未达到，而贝伐珠单抗 + 卡铂 + 紫杉醇（BCP， $n=45$ ）的 OS 为 18.7 个月（ $HR=0.61$  [95%  $CI$  0.29 ~ NE]）。然而，这仅仅是该研究的一个未预设亚组的探索性分析，不具有统计学上检验效力，应该谨慎解释研究结果。但不可否认的是，该研究开拓了多药联用的新思路。

我国的 ORIENT-31 III 期试验进一步报道了积极的结果（图 1.3）。在该研究中，接受 EGFR TKI 治疗进展后的 NSCLC 患者被随机分配至 3 个治疗组：信迪利单抗 + IBI305（贝伐珠单抗生物仿制药）+ 化疗、信迪利单抗 + 化疗、单用化疗。与单纯化疗相比，信迪利单抗 + IBI305 + 化疗可显著改善 PFS（ $HR=0.51$  [0.39 ~ 0.4]； $P < 0.0001$ ），两组的中位

OS 为 21.1 个月和 19.2 个月 ( $HR=0.98 [0.72 \sim 1.34]$ )。信迪利单抗 + 化疗和单用化疗两组之间的对比数据尚未成熟。这是第一个在 EGFR 突变 NSCLC 患者中使用免疫治疗带来显著生存获益的前瞻性临床研究，信迪利单抗也因此成为了全球范围内第一个正式获批的用于该临床情境的免疫检查点抑制剂。

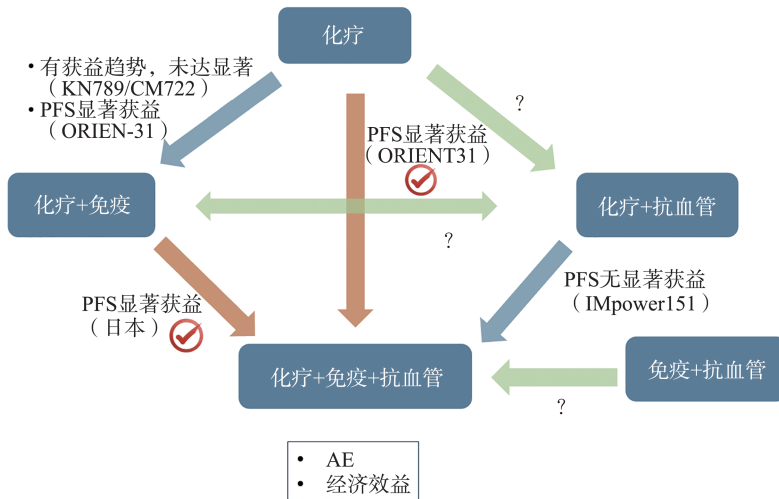


图 1.3 EGFR 突变晚期 NSCLC 免疫相关治疗结果小结

如何解读各大研究似乎互相矛盾的结果呢？

①基于上述的种种 EGFR 突变与免疫治疗“八字不合”的机制，这部分人群从 PD-1/PD-L1 治疗中的获益受限。取得疗效上的突破首先可能需要克服肿瘤微环境等方面存在的耐药机制。

②各项研究采取的方案设计存在的差异，具体体现在人群、联合药物、对照组设置、研究终点设置等方面（表 1.1）。因此在对各项研究的横向对比和解读上需要格外慎重。

③可能尚未找到能够准确界定从免疫联合治疗中获益的特定人群的方法。从以上研究公布的亚组分析结果中，我们试图归纳是否存在已知的界定方法（表 1.2），发现在 T790M 突变阴性、前线仅接受过一线 EGFR TKI 治疗的这部分人群中，免疫联合治疗似有更显著的获益趋势。然而，随着驱动基因阳性的这部分人群一线治疗的不断拓展和加码，该发现能够推演至真实的临床场景中，依然值得商榷。

表 1.1 晚期 EGFR 突变 NSCLC 免疫联合治疗 III 期临床试验

研究	起始时间	样本量	分期	人群	治疗方案	对照	ORR	mPFS	mOS
KN-789 (K 药)	2018-06	492	III	TKI 耐药; EGFR 非鳞	K 药 + 培美/ 铂类	培美 / 铂	29% vs. 27.1%	5.6 vs. 5.5 HR=0.8 (0.65~0.97)	15.9 vs. 14.7 HR=0.94 (0.69~1.92)
CM-722 (O 药)	2017-03	294	III	TKI 耐药; EGFR 非鳞	O 药 +chemo	chemo	31% vs. 27%	5.6 vs. 5.4 HR=0.72 (0.56~1)	19.4 vs. 15.9 HR=0.82 (0.61~1.1)
ORIENT-31 (信迪利单抗)	2019-03	476	III	TKI 耐药; EGFR 非鳞	信迪利 + IBI350+ 培 美 / 顺铂	培美 / 顺 铂	43.9% vs. 25.2%	7.2 vs. 4.3 HR=0.46 (0.72~1.34)	21.1 vs. 19.2 HR=0.98 (0.72~1.34)
IMpower-151 (T 药)	2020-04	163/305	III	(化疗) 一线 非鳞; 部分 EGFR	信迪利 + 培 美 / 顺铂 阿替利珠 + 贝伐珠单抗 + 化疗	培美 / 顺 铂 抗 + 化 疗	33% vs. 25.2%	5.5 vs. 4.3 HR=0.72 (0.55~0.94)	20.5 vs. 19.2 HR=0.97 (0.71~1.32)
jRCT2080224500 (T 药)	2019-01	124/411	III	(化疗) 一线 非鳞; 部分 EGFR/ALK	阿替利珠 + 贝伐珠单抗 + 培美 / 卡铂	阿替利珠 + 培美 / 卡铂	—	8.5 vs. 8.3 HR=0.86 (0.61~1.21)	—
								9.7 vs. 5.8 HR=0.67 (0.46~0.98)	31.4 vs. 20.5 HR=0.63 (0.38~1.03)

表 1.2 免疫联合治疗获益的亚组人群探索

项目	KN789		ORIENT31		IMpower151	
	免+化 vs. 化	HR (OS)	免+化 vs. 化	HR (PFS)	免+靶+化 vs. 靶+化	HR (PFS) (ITT 包括 EGFR/ALK WT)
年龄 < 65	—	< 65: 0.91 ≥ 65: 0.84	71.5% vs. 75%	< 65: 0.72 ≥ 65: 0.69	65.8% vs. 64.1%	< 65: 1.03 ≥ 65: 0.59
ECOG=0	29% vs. 37.2%	0: 0.93 1: 0.81	14% vs. 16%	0: 0.62 1: 0.72	17.8% vs. 20.3%	0: 0.85 1: 0.84
脑转移	20.8% vs. 19%	—	36.7% vs. 36.9%	有: 0.84 无: 0.64	8.6% vs. 13.1%	有: 0.74 无: 0.87
T790M	—	阳性: 0.93 阴性: 0.86	25.3% vs. 25%	阳性: 1.1 阴性: 0.59	17.1% vs. 10.1%	—
吸烟	34.3% vs. 33.6%	是: 0.97 否: 0.82	31% vs. 28.8%	是: 0.89 否: 0.66	46% vs. 51%	是: 0.61(former)/ 1.07(current) 否: 1.16
既往 EGFR-TKI 线数=1	63.6% vs. 64.4%	一线: 0.85、0.91 (奥希) 二线: 0.91	74.7% vs. 75%	一线: 0.57 二线: 1.3	46.8% vs. 53%	一线: 0.77 二线: 1.09
EGFR 突变类型	19del: 56.7% vs. 57.5% L858R: 42% vs. 41.3%	19del: 0.82 L858R: 0.94	19del: 53.8% vs. 55% L858R: 39.2% vs. 38.1%	19del: 1.04 L858R: 0.47	19del: 63.3% vs. 58.2% L858R: 32.9% vs. 39.2%	19del: 0.98 L858R: 0.74
PD-L1 TPS ≥ 50%	21.2% vs. 20.6%	≥ 50%: 0.84 1-49%: 0.85 < 1%: 0.91	—	—	30.3% vs. 30.1%	≥ 50%: 0.9 < 50%: 0.83

## 2 案例解析和对未来新药开发的启示

**Q:** 目前临床上 EGFR 突变肺癌 TKI 耐药后是什么样的治疗策略?

**卓明磊:** EGFR 突变非小细胞肺癌患者在东亚地区比例较高, 存在较大临床需求。临床指南主张这部分人群 TKI 耐药后再次进行活检, 根据基因检测结果指导治疗。目前对于耐药机制有一部分认知, 例如 c-MET 扩增、C797S 突变、旁路激活、组织学类型转化等。因此对于三代 TKI 耐药后的人群, 临床上采取的是基于分子特征的个性化治疗。但是存在可靶向耐药机制的这部分人群整体占比不足 50%, 仍有大量的患者缺乏有效的治疗。这种情况下以含铂化疗为基础、联合靶向和 / 或免疫的治疗方案就成为了重要选择。

**Q:** KEYNOTE-789 的 PFS 和 OS 这 2 个终点, 单看  $P$  值都小于 0.05, 为什么还是统计学上不显著?

**廖珊妹:** 在这些研究中, KEYNOTE-789 是唯一一个设置了 2 个主要终点的研究, 在研究设计上相对更为严格, 也体现了对研究结果更高的期待, 可能与监管的要求有关。不仅如此, 将单边 0.025 的  $\alpha$  平均分配给 PFS 和 OS 2 个终点, 以及 HR 的预设值均充分体现了该研究对结果的信心。虽然 2 个主要终点的检验  $P$  值分别小于 0.05, 但基于它的统计学假设, 最终 2 个主要终点都没有能够达到显著差异。“马后炮”来说, 如果这个研究设计成序贯的检验可能更保险, 至少保证 PFS 这个主要终点能够达到。从另一个角度而言, 该研究结果中 HR 接近 1, 即使统计学检验显著, 试验组治疗方案所带来的临床价值可能也是有限的。此外, 后线治疗对 OS 不可避免会产生影响, 该研究允许交叉的设计也会影响到对最终结果的解读。

**Q:** 从申办方的角度, 是否采用多终点设计是如何决策的?

**周辉:** 整体而言终点的选取主要依据监管的要求, 例如肿瘤的后线治疗往往以 OS 为主要终点。对于共同终点的设计确实需要有更多的考量, 是使用 PFS 获得更稳健的结果, 还是使用 OS 追求更确证的获益? 更多时候是需要具体情况具体分析, 根据每个案例的不同情况而定。

**Q:** KEYNOTE-789、ORIENT-31 等研究的结果是否影响临床决策?

**卓明磊:** 不同临床研究的横向对比需要非常谨慎。阳性的结果相对

于阴性的结果往往是更容易被接受的，尽管 K 药联合组的 PFS 接近显著错失主要终点，临床上仍然更倾向于优先选择阳性的、获批适应证的结果。即使是抛开经济等因素的影响，从 KEYNOTE-789 的结果来看，PFS 实际获益只有 0.1 个月，可以认为不足以达成临床获益，因此某种程度上不足以说服临床医生在诊治过程中常规采用该试验组方案。类似的案例包括西妥昔单抗联合化疗一线治疗晚期 NSCLC 的研究，虽然统计学上是阳性结果，实 OS 数值上获益只有约 1 个月，在临床上并没有被认可。

**Q:** ORIENT-31 是首个证实了免疫联合治疗给 EGFR-TKI 治疗后获益的前瞻性研究，可否分享下这个研究设计的初衷？

**周辉:** ORIENT-31 研究是受到 IMpower150 的启发，后者通过回顾性分析看到了免疫治疗的疗效，因此希望进一步通过前瞻性的研究，以期重复出阳性结果。对照组采用的是含铂化疗的标准方案，试验组分别设置了四药和三药，既探索了免疫治疗的作用，也保留了抗血管生成治疗。中国作为 EGFR 突变的主要人群，希望可以在该领域贡献中国的数据和力量。

**Q:** 三臂的试验设计对研究结果有什么影响吗？有何优劣？

**周辉:** 在 ORIENT-31 研究中，3 组之间的比较（A 对比 C、B 对比 C、A 对比 B）的检验都是预设的并且与监管达成一致的。因此基于这样的设计，通过疗效上的获益，结合良好的安全性数据、生活质量的提升，整体给出了一个较为确切的答案。

**廖珊妹:** 三臂设计中往往先检验相对来说更保险的“王炸”组，再检验中间组，I 类错误可以实现有效的传递，因此统计学上的损耗是有限的。不过样本量的上升是不可避免的一个问题。ORIENT-31 的设计体现了 A 组与 B 组之间的差异的信心，是一个大胆巧妙的方案。

**Q:** ORIENT-31 的结果会对临床选择产生什么样的影响？

**卓明磊:** 单从数据上看，超豪华方案疗效优于单药，也优于双药。在患者体力允许的情况下四药可能是最好的选择。但实际情况中我们需要考虑“性价比”：四药的“成本”（经济+体力）换取 PFS 的延长是否值得？从临床医生的角度看，可能更倾向于序贯路线，比如先化疗+靶向，后免疫，或者反之。OS 上与四药联合是否存在区别也尚未可知。

**李宁:** 选择序贯还是联合最终是由潜在的科学机理决定的。不同用

药方式 OS 是否有区别？带来的临床获益是否不同？这些问题很值得也很适合临床医生关注。如何更好地应用好药，医生们可以通过上市后研究或者研究者发起的研究（Investigator Initiated Trial, IIT）去探讨。

**Q:** 请用一句话总结从本次所讨论的“失败”研究中的启示。

**卓明磊:** 尽管 KEYNOTE-789 没有达到主要终点，仍然给我们带来了很多启示。EGFR 突变人群本身存在较大的异质性，例如携带多种突变而造成免疫微环境的差异。因此我们需要寻找哪些人群能够从免疫治疗中获益，尤其是长期的获益。从这个角度讲，KEYNOTE-789 研究并不完全是“失败”的，带给了我们很多有用的信息。

**廖珊妹:** 正是因为有 KEYNOTE-789 的勇敢设计，启发了后续有更大信心的研究的开展。我们应该要认真对待每一个研究的数据，不论样本量大或是小，同道之间相互铺路，共同为抗肿瘤研究的漫漫长路铺垫和积累。

**周辉:** 双终点的设计是双刃剑。感谢 KEYNOTE 系列“有钱任性”的研究，丰富了全球 3 期临床试验的研究数据库，给后来者提供参考，开拓眼界。希望中国将来也能够承担起这样的角色。