

肿瘤免疫治疗 (I-O): PD-(L)1 单抗锐不可当，联合用药再求突破



东方证券
ORIENT SECURITIES

核心观点

- **肿瘤免疫治疗采取革命性的思路，发展迅猛。**与传统治疗方法试图直接杀伤肿瘤细胞不同，肿瘤免疫治疗 (Immuno-oncology Therapy, I-O) 通过激活机体免疫系统实现对肿瘤细胞的杀伤，其思路是革命性的。近 3 年内，FDA 批准了首个 PD-1 Pembrolizumab (Keytruda)、首个溶瘤病毒 Talimogene laherparepvec (Imlygic)、首个 BiTEs (Bispecific T-Cell Engagers) Blinatumomab (Blinicyto)、首个 CAR-T tisagenlecleucel (Kymriah)。I-O 加速发展，显示出极其突出的效果。本篇报告重点讨论以 PD-(L)1 为代表的免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)。
- **免疫检查点抑制剂大放异彩，PD-(L)1 单抗治疗地位迅速提升。**在各类 I-O 疗法中，目前以免疫检查点抑制剂最为成功。继 CTLA-4 单抗之后，PD-1 等靶点研究进展迅速。2014 年以来，共有 5 个 PD-(L)1 单抗获批上市，适应症已经覆盖常见的数十种癌症（黑色素瘤、肺癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌等），部分适应症逐步获得一线地位。率先上市的 Opdivo 和 Keytruda 2016 年销售额合计超过 50 亿美元。
- **联合用药 (Combination) 是 I-O 用药的重要思路。**I-O 药物存在单药应答率不高的问题，联合用药可能提高 I-O 药物应答率。从临床试验来看，I-O 药物的联用策略是：以 PD-(L)1 为主，联合其他药物。最常见的组合是 I-O/I-O 和 I-O/其它类单抗，靶向药物和传统化疗药物也是组合对象。我们认为，随着 I-O 相关药物的开发，未来有望出现更多的 I-O/I-O 组合，如 PD-1/IDO，PD-1/LAG-3 等等。
- **国内市场：多家药企角逐 PD-(L)1 单抗市场，领先的本土药企与跨国企业差距较小。**PD-(L)1 单抗的竞争激烈，国内企业研发进展迅速，与跨国企业的差距较小。目前，Opdivo、Keytruda、Tecentriq 等外资药企品种在国内累计开展了超过 20 个 3 期临床试验。国内企业方面，已经有多家申报（目前 14 家获批临床），进展较快的恒瑞医药、信达生物都已经进入 3 期临床。2017 年 11 月，BMS 向 CDE 提交的 Opdivo 上市申请获受理，预计可能于 2019 年获批上市。我们预计，恒瑞等国内领先企业也将紧随原研上市。

投资建议与投资标的

- 我们建议关注国内 I-O 相关疗法研发实力较强的公司，包括免疫检查点抑制剂开发进度领先的企业，如恒瑞医药(600276，未评级)，君实生物(833330，未评级)等。

风险提示

- 1) 如果上市进度慢于预期，将影响相关企业未来业绩。2) 免疫检查点抑制剂是一个潜力很大的市场，相应地竞争也非常激烈。

行业评级

看好 中性 看淡 (维持)

国家/地区

中国/A 股

行业

医药生物

报告发布日期

2017 年 11 月 29 日

行业表现



资料来源: WIND

证券分析师

季序我

010-66210109

jixuwo@orientsec.com.cn

执业证书编号: S0860516010001

联系人

伍云飞

021-63325888*1818

wuyunfei@orientsec.com.cn

相关报告

Opdivo 首家申报国内上市，PD-1 大战拉开帷幕 2017-11-03

首个 CAR-T 疗法获 FDA 批准上市，肿瘤免疫疗法现新突破 2017-08-31

目 录

肿瘤免疫治疗 (I-O)：多点突破，PD-1 和 CAR-T 最受瞩目	5
免疫检查点抑制剂：PD-(L)1 时代已然到来，CD-47 或是下一个突破口	7
CTLA-4 抑制剂：仅 Ipilimumab 获批，单药前景不明朗	7
PD-(L)1 抑制剂：最为成功的 I-O 靶点	9
CD47：处于临床早期的天然免疫靶点	12
其余靶点：多处于临床试验阶段，酶抑制剂和信号转导类更受关注	13
酶抑制剂：IDO 靶点风头正劲	15
信号转导类：BRAF 靶点开发相对成功	17
COX2/PGE2 及其他：多个已上市药物重新开发肿瘤适应症	19
过继细胞疗法 (ACT)：首款 CAR-T 疗法上市，血液瘤治疗潜力大	19
癌症疫苗、溶瘤病毒和 BITEs：研究多年，尚无重大进展	20
I-O 治疗的重要思路：联合用药 (Combination)	21
肺癌和黑色素瘤是 I-O 联合用药首选适应症	22
Keytruda 和 Opdivo 都有丰富的组合疗法在研项目	23
PD-(L)1 联合用药：组合对象以 I-O/其它单抗为主、也涉及靶向药、常规化疗药物和放疗	23
与单抗或其它 I-O 药物联合最为常见	23
PD-(L)1+小分子药物：越来越受到关注	25
PD-(L)1+传统放化疗：不容忽视	26
PD-(L)1 未来联合用药趋势：与其它 I-O 药物的组合	27
FDA 批准的 I-O 产品以 PD-(L)1 为主	28
PD-1 霸主之争：目前 Keytruda 在肺癌领域压倒 Opdivo	29
国内市场：跨国药企 PD-(L)1 将率先上市，本土研发奋力追赶	30
医药巨头积极推进 PD-(L)1 国内上市	30
国内多家厂商布局，恒瑞、信达处于领先地位	31
恒瑞医药：布局全面，重点突破 NSCLC、食管癌和肝癌	32
信达生物：单药推进，谋求 NSCLC 和食管癌二线治疗地位	34
君实生物：专注“冷门”适应症，广泛开展早期临床研究	35
百济神州：国内外临床兼顾，胃癌和尿路上皮癌领先	36
誉衡药业、沃森生物：启动临床，初步探索	37
其他 I-O 靶点：国内企业有前瞻意识，多处于临床前早期	37
风险提示	38

图表目录

图 1：CTLA-4 被抑制，可上调 T 细胞活性，增强免疫应答.....	7
图 2：Ipilimumab（伊匹单抗）研发历程	8
图 3：BMS YERVOY 上市以来销售额及增速	9
图 4：PD-1/PD-L1 相互作用示意图	9
图 5：Keytruda 和 Opdivo 上市以来销售情况（单位：亿美元）	10
图 6：Durvalumab 临床 3 期适应症分布情况	11
图 7：CD47/ SIRP α 是骨髓特异性的免疫检查点.....	12
图 8：BRAF 信号通路及突变相关癌症	18
图 9：两种代表性的 T 细胞疗法的特点.....	19
图 10：溶瘤病毒和树突状细胞疫苗治疗癌症原理	20
图 11：BiTEs 作用示意图.....	21
图 12：抗 PD-(L)1 联合用药临床试验数量变化（单位：个）	21
图 13：与 PD-(L)1 联合用药临床试验适应症分布情况	22
图 14：与抗 PD-(L)1 药物组合治疗的不同方法分布情况.....	23
图 15：BMS Opdivo+Yervoy 联合用药临床试验情况	24
图 16：PD-(L)1 单抗与化疗组合临床试验适应症分布情况	27
图 17：PD-(L)1 未来的联合用药策略	27
表 1：I-O 中小分子和单抗的比较.....	5
表 2：前景看好的 I-O 疗法汇总	5
表 3：免疫疗法在特定应答患者中疗效可持续较长时间	6
表 4：已经获批上市的 PD-(L)1 抑制剂	10
表 5：PD-1 抑制剂药物 3 期临床试验不完全统计	11
表 6：PD-L1 抑制剂临床试验 3 期不完全统计	11
表 7：针对 CD47/ SIRP α 靶点处于临床开发中药物	13
表 8：肿瘤免疫治疗其它靶标（除免疫检查点外）情况	13
表 9：Incyte Epcadostat ECHO 系列临床试验统计	15
表 10：Indoximod 临床试验统计（进行中）	16
表 11：BMS IDO 抑制剂 BMS-986205 的临床试验统计	16
表 12：IDO 抑制剂与 PD-(L)1 联合用药临床试验统计	17
表 13：已上市的作用于 BRAF V600E 突变的药物.....	18
表 14：CAR-T 临床试验进展最新动态	20
表 15：Opdivo I-O 联合用药临床试验情况（部分结果）	24
表 16：Tecentriq I-O 联合用药临床试验情况（部分结果）	25
表 17：Keytruda 与小分子药物联合用药临床试验统计（部分结果）	26

表 18：FDA 批准的肿瘤免疫治疗产品.....	28
表 19：Opdivo/Keytruda 上市及肺癌适应症相关情况	29
表 20：Opdivo 和 Keytruda 正在进行的肺癌适应症临床试验统计	30
表 21：医药巨头积极争夺国内市场.....	31
表 22：国内进展到 IND 及以后阶段的 PD-(L)1 抗体（截至 17 年 11 月 28 日）	32
表 23：恒瑞医药围绕 SHR-1210 全面展开临床试验	32
表 24：恒瑞医药 SHR-1210 上市后主要适应症销售额估算	33
表 25：信达生物 PD-1 单抗 IBI308 国内临床试验登记	35
表 26：君实生物 PD-1 单抗 JS001 国内临床试验情况	35
表 27：百济神州 PD-1 单抗 BGB-A317 国内临床试验情况	36
表 28：誉衡和沃森各自 PD-1 药物也都进入临床试验阶段	37
表 29：国内其他 I-O 靶点开发情况（不完全统计）	37

肿瘤免疫治疗（I-O）：多点突破，PD-1 和 CAR-T 最受瞩目

肿瘤免疫治疗（Immuno-oncology Therapy, I-O）是近年来最受瞩目的癌症治疗方法。I-O 与传统的癌症疗法在思路存在本质不同，即通过激活机体免疫系统实现杀伤肿瘤细胞；而传统方法更多地考虑药物直接杀伤肿瘤细胞。

人体免疫系统能够识别和排除抗原性异物，是机体自身防卫最有效的武器。然而，肿瘤细胞会逃脱免疫系统的监视，或者抑制免疫系统发挥相应功能。肿瘤免疫治疗就从这一思路着手，通过激活自身免疫系统，开拓了肿瘤治疗的新天地。

细分来看，I-O 可分为以下几类：免疫检查点抑制剂以及其余免疫信号通路靶点药物（包括单克隆抗体和小分子药物）通过“间接”的作用，使得 T 细胞恢复对肿瘤细胞的攻击能力；细胞疗法、癌症疫苗、溶瘤病毒和 BiTEs 等则是通过直接修饰的方法激活人体免疫系统对肿瘤的应答。

表 1：I-O 中小分子和单抗的比较

模式	作用原理	应用局限性	代表品种	临床地位
单克隆抗体 (mAbs)	高选择性的作用于免疫信号通路中细胞外的蛋白-蛋白相互作用，半衰期长，免疫副作用低	价格较高，制造工艺复杂，很难在肿瘤中达到高浓度	T 细胞免疫检查点单抗 (CTLA4/PD-1/PD-L1)	Ipilimumab 获批用于黑色素瘤治疗、Nivolumab、pembrolizumab 等用于肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌的治疗。
小分子 (Small molecules)	可作用于细胞内靶标，同时还可以作用于细胞表面或者细胞外靶标	脱靶效应，存在剂量毒性限制，不能封闭蛋白-蛋白相互作用，需要每天服药	IDO1 和 COX2 抑制剂，TLR 激动剂和细胞因子拮抗剂	Imiquimod (咪喹莫特，TLR7 和 TLR8 激动剂) 被批准用于基底细胞癌的治疗；IDO 抑制剂处于临床中

数据来源：NCBI，东方证券研究所

表 2：前景看好的 I-O 疗法汇总

I-O 类型	Phase I 临床试验数量	代表性药物	适应症
免疫检查点抑制剂			
CTLA-4	117	Ipilimumab	黑色素瘤
PD-1	217	Nivolumab	肿瘤
	266	Pembrolizumab	肿瘤
PD-L1	239	Atezolizumab	膀胱癌
CD47	10	Hu5F9-G4	实体瘤（晚期结直肠癌）
免疫相关其它靶点药物			
IDO	34	INCB024360	晚期恶性肿瘤

OX40	22	MEDI6469	乳腺癌、肺癌、肝癌
TLR	72	TLR8 激动剂 VIX-2337	卵巢癌
CXCR	47	抗 CXC 趋化因子受体 4 (BMS-936564)	多发性骨髓瘤
BRAF	129	ARQ 736	实体瘤
癌症疫苗			
PSA/Adenovirus	8	CV787 (CG7870)	前列腺癌
gp100	2	gp100 抗原	黑色素瘤 (皮肤)
HER-2	49	E75 + 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 疫苗	乳腺癌
细胞疗法			
NY-ESO-1	82	NY-ESO-1 蛋白/CpG	前列腺癌
CD123	15	CSL362	急性髓系淋巴瘤 (AML)
CD19	203	SAR3419	非霍奇金淋巴瘤
溶瘤病毒			
细小病毒 (Parvovirus)	4	H-1PV	多形性成胶质细胞瘤
腺病毒 (Adenovirus)	126	腺病毒载体表达鼠 HER-2/neu	转移性/复发的乳腺癌
Herpes simplex viruses (HSV)-1	37	重组 hGM-CSF HSV 注射液	黑色素瘤、肝癌、胰腺癌、肺癌
BiTEs			
前列腺特异性膜抗原 (PSMA)	36	PSMA 抗体药物偶联体	前列腺癌
癌胚抗原 (CEA)	110	抗 CEA 二代设计 T 细胞	肝癌转移

备注: PD-1 临床试验数量是按照 Nivolumab 和 Pembrolizumab 各自检索得出, 其余都是按照靶点检索。

数据来源: NCBI, 东方证券研究所

I-O 疗法, 尤其是 PD-(L)1, 在治疗过程中都出现了初始应答情况较好, 但后续疾病进展较快的问题。人们关注的焦点在于, I-O 疗法是否能够获得长期疗效?

最新的临床研究显示: 对于特定类型患者, 不论是联合用药或者单药治疗, PD-(L)1 药物的治疗效果可以持续很长时间。

表 3: 免疫疗法在特定应答患者中疗效可持续较长时间

药物	适应症	临床试验 (编号)	效果
Opdivo	鳞状或非鳞状细胞 NSCLC 患者	I 期 临床 (CA209-003)	对参与该 I 期临床试验的 129 名患者进行至少 58 个月的随访后, 总体生存率分别为 16%和 15%。而根据美国国家癌症研究所的统计, 晚期 NSCLC 肺癌的 5 年生存率仅为 4.9%。

Tecentriq (Atezolizumab)	转移性三阴乳腺癌 (TNBC)	I 期临床	与没有出现应答的患者相比，对 PD-L1 免疫检查点抑制剂出现应答的转移性三阴乳腺癌 (TNBC) 患者的生存时间显著延长 (对免疫抑制剂有反应的患者 1 年、2 年生存率都达到 100%；而没有产生应答的患者这 2 个指标分别为 33% 和 11%)。
Opdivo+ Yervoy	晚期黑色素瘤	III 期临床研究 (试验名称 CheckMate 067)	和接受 Yervoy 单药治疗的患者相比，接受 Opdivo+ Yervoy 药物组合治疗的晚期黑色素瘤患者获得的总体生存期更长。
Bavencio (Avelumab)	晚期 Merkel 细胞癌	II 期临床	对 avelumab (Bavencio) 有反应的晚期 Merkel 细胞癌 (一种侵袭性皮肤病癌) 患者获得持续疗效 (88 名患者中的 29 人对 Bavencio 产生应答，总有效率为 33%。研究者估计其中 74% 的患者疗效可持续 1 年或 1 年以上)

备注：Opdivo+ Yervoy Comb 已在 15 年被 FDA 加速审批用于黑色素瘤的治疗 (基于 Phase2 的临床结果)。

数据来源：AACR，东方证券研究所

免疫检查点抑制剂：PD-(L)1 时代已然到来，CD-47 或是下一个突破口

免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitor) 是指能够与某些免疫系统细胞 (如 T 细胞) 或肿瘤细胞产生的蛋白质相互结合的药物，通过竞争结合这些蛋白质，恢复免疫系统对肿瘤细胞的应答和杀灭功能。目前来看，免疫检查点抑制剂主要以单克隆抗体为主，小分子药物处于开发早期。

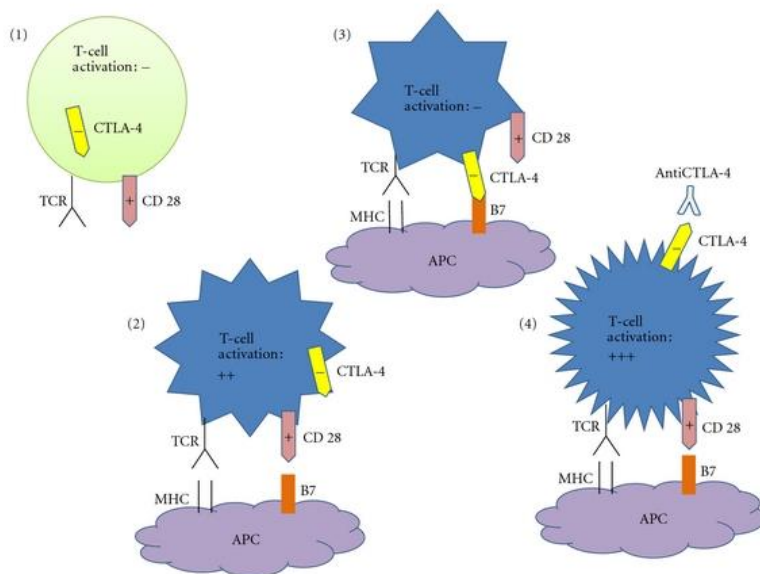
单克隆抗体 (Monoclonal Antibodies, mAbs) 可以特异性作用于肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens, TAA)。单抗通过不同方式来杀灭肿瘤细胞，比如通过人体内抗体依赖的免疫细胞产生细胞毒性作用，或者激活补体系统，以及与放化疗药物偶联产生靶向作用。

肿瘤免疫疗法 (I-O) 中的 mAbs 靶向性地中断免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用，从而调节免疫反应。比如，PD-1 抑制剂直接作用于 T 细胞表面 PD-1 蛋白，中断 PD-1/PD-L1 相互结合。

CTLA-4 抑制剂：仅 Ipilimumab 获批，单药前景不明朗

CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4，细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4) 是表达在已激活的 T-effector 细胞和 T-regulatory 细胞表面的受体。CTLA-4 在多种癌症中过表达，导致肿瘤生长失控；而抑制 CTLA-4 可增强 T 细胞活化和增殖，同时下调 T-reg 介导的免疫抑制。

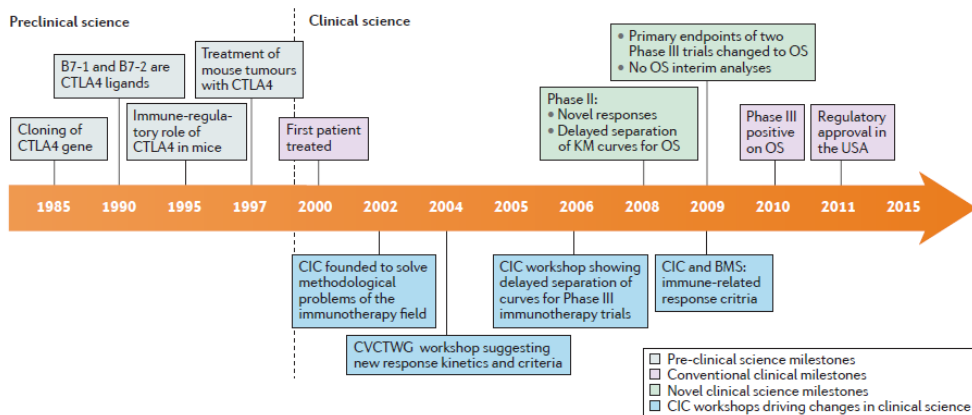
图 1：CTLA-4 被抑制，可上调 T 细胞活性，增强免疫应答



数据来源: ResearchGate, 东方证券研究所

首个 CTLA-4 抑制剂是于 2011 年获批上市的 YERVOY (Ipilimumab), 由 BMS 研发。它也是 FDA 批准的第一个免疫检查点抑制剂药物, 用于治疗晚期黑色素瘤。

图 2: Ipilimumab (伊匹单抗) 研发历程



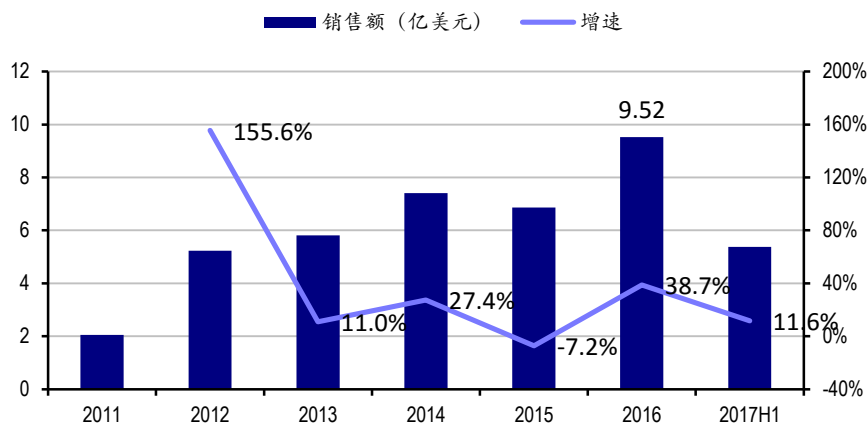
数据来源: NATURE REVIEWS, 东方证券研究所

CTLA-4 抑制剂的年销售金额接近 10 亿美元的级别, 但该品种缺点也比较明显。从 Ipilimumab 单独用药的临床研究来看, 病人存在较大比例不应答, 并且副作用比较大 (FDA 黑框警告严重和致命免疫反应), 限制了单药的应用前景。

近年来, Ipilimumab 与其它 I-O 药物的联用被认为是一个可行的思路。2015 年 10 月, FDA 批准 Nivolumab 联合 Ipilimumab 用于治疗 BRAF V600 野生型的无法手术或晚期黑色素瘤患者。

另外一个在研的 CTLA4 抑制剂 Tremelimumab (AstraZenca) 临床试验表现不佳，尚未获批上市。

图 3：BMS YERVOY 上市以来销售额及增速

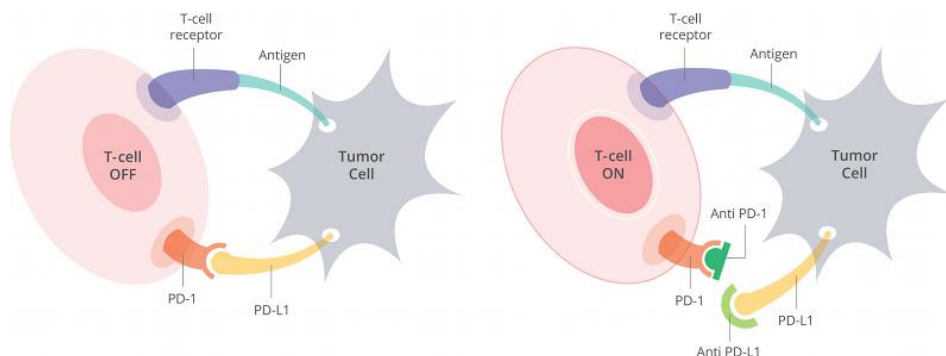


数据来源：Bloomberg，东方证券研究所

PD-(L)1 抑制剂：最为成功的 I-O 靶点

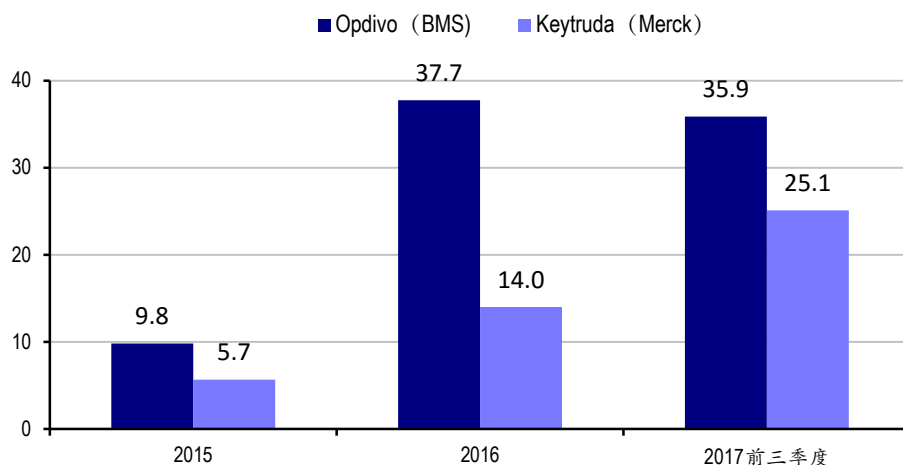
PD-1 (programmed death-1, 程序性死亡蛋白) 主要表达于活化的 T 细胞表面，与其配体 PD-L1 (programmed death ligand-1) 相互作用，参与抑制外周组织中的持续免疫应答。临床试验证明，PD-1 通路参与了肿瘤的免疫逃逸，阻断 PD-1 通路可恢复抗肿瘤免疫反应。

图 4：PD-1/PD-L1 相互作用示意图



数据来源：Smart Patients，东方证券研究所

PD-1 是继 CTLA-4 之后药物开发最为成功的免疫检查点。截至 17 年 10 月，FDA 已经批准 5 个 PD-(L)1 药物上市，其中 PD-1 抑制剂 2 个 (Nivolumab、Pembrolizumab)，PD-L1 抑制剂 3 个 (Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab)。其中 Nivolumab (商品名 Opdivo)、Pembrolizumab (商品名 Keytruda) 的销售大获成功，持续高速增长。

图 5: Keytruda 和 Opdivo 上市以来销售情况 (单位: 亿美元)


数据来源: 公司年报, 东方证券研究所

表 4: 已经获批上市的 PD-(L)1 抑制剂

商品名	通用名	上市时间	所属公司	适应症
Opdivo	Nivolumab	2014.07	BMS	Melanoma (黑色素瘤)、NSCLC (铂类化疗后的二线治疗, EGFR 和 ALK 突变使用前需经过靶向用药治疗)、Renal cell carcinoma (肾细胞癌)、Hodgkin lymphoma (霍奇金淋巴瘤)、Carcinoma of the head and neck (头颈癌)、UC (膀胱上皮癌)、Gastric carcinoma (胃癌-日本)、MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer (微卫星不稳定性高/错配修复缺失的转移性结肠癌)、Hepatocellular carcinoma (经过索拉非尼治疗的肝细胞癌)
Keytruda	Pembrolizumab	2014.09	Merck	Melanoma (黑色素瘤)、NSCLC (PD-L1 > 50% 的一线治疗、PD-L1 阳性的二线治疗、联合培美曲塞和卡铂作为非鳞癌的一线治疗)、HNSCC (头颈鳞癌)、Hodgkin Lymphoma (霍奇金淋巴瘤)、UC (一线, 膀胱上皮癌)、MSI-H Cancer (微卫星高不稳定相关癌症)、Gastric carcinoma (作为氟嘧啶/含铂化疗等治疗后的 3 线疗法, 用于 PD-L1 表达阳性的局部复发性或转移性胃癌及胃食管交接部癌)
Tecentriq	Atezolizumab	2016.05	Genentech	UC (膀胱上皮癌)、NSCLC
Bavencio	Avelumab	2017.03	Merck/Pfizer	MCC (Merkel 细胞癌)、UC (膀胱上皮癌)
Imfinzi	Durvalumab	2017.05	Astrazenca	UC (膀胱上皮癌)

备注: MSI-H: microsatellite instability-high (微卫星不稳定性高); dMMR: mismatch repair deficient (错配修复缺陷)。

数据来源: FDA, 东方证券研究所

治疗领域方面，PD-1 抑制剂拓展速度较快。上市 3 年内，适应症从最初获批的晚期黑色素瘤，迅速扩展到 NSCLC（非小细胞肺癌）、胃癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、膀胱上皮癌等多个适应症。另外，Opdivo 和 Keytruda 有多个处于 Phase 3 的临床试验，有望带来更多适应症。

表 5：PD-1 抑制剂药物 3 期临床试验不完全统计

药物	试验数量	处于 3 期临床的适应症
Nivolumab	56	黑色素瘤脑转移、膀胱癌或上尿路肿瘤、食管癌或胃食管交界部癌、肝细胞癌、恶性胶质瘤
Pembrolizumab	40	晚期结直肠癌、晚期肝癌、Merkel 细胞瘤、胃腺癌、肾细胞癌、食管癌、恶性胸膜间皮瘤、多发性骨髓瘤（暂停状态）、食管癌/食管胃交界癌、晚期三阴性乳腺癌、SCLC（小细胞肺癌）

数据来源：Clinicaltrials，东方证券研究所

PD-L1 抑制剂的单药目前主要用于膀胱上皮癌的治疗，根据早期临床研究结果，其对 NSCLC、肾癌和黑色素瘤等癌症也都有较好的效果。除去已上市的 3 个 PD-L1 药物，BMS 的 BMS-936559/MDX1105、诺华的 PDR001 也都处于临床中（BMS 可能由于 PD-1 抗体 Opdivo 适应症拓展顺利，对 PD-L1 抗体 BMS-936559 的临床研究基本处于停滞状态）。

表 6：PD-L1 抑制剂临床试验 3 期不完全统计

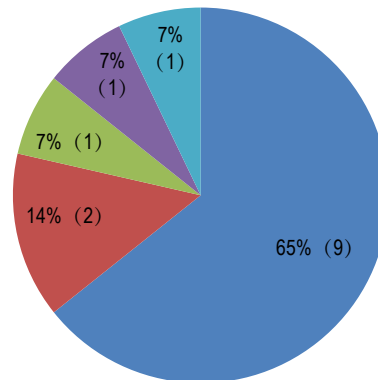
药物	试验数量	适应症
Atezolizumab	31	尿路上皮癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、泌尿道癌、肾细胞癌、NSCLC、膀胱癌、SCLC、结肠癌
Avelumab	12	头颈鳞癌、三阴性乳腺癌、NSCLC、卵巢癌、肾细胞癌、胃癌、食管胃交界癌、尿路上皮癌、弥漫型 B 大细胞淋巴瘤
Durvalumab	14	NSCLC、头颈鳞癌、尿路上皮癌
PDR-001	1	黑色素瘤（BRAF V600 突变）

数据来源：Smart Patients，东方证券研究所

经过分析，我们发现抗 PD-L1 药物中 Durvalumab 进行临床试验的主要适应症是 NSCLC（14 个 3 期临床中包含 9 个 NSCLC 适应症）。作为一家在 NSCLC 领域具有传统优势的企业，这样的选择是非常合理的。Atezolizumab 和 Avelumab 的适应症选择则相对分散。

图 6：Durvalumab 临床 3 期适应症分布情况

■ NSCLC ■ 头颈鳞癌 ■ 实体瘤 ■ SCLC ■ 尿路上皮细胞癌



数据来源：Clinical，东方证券研究所

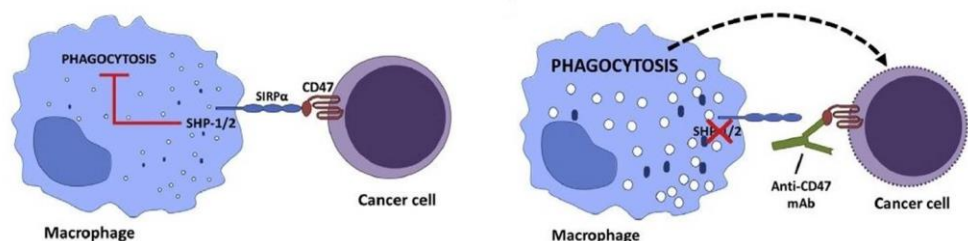
CD47：处于临床早期的天然免疫靶点

与 CTLA-4 和 PD-(L)1 抑制剂激活适应性免疫系统 (T 细胞) 作用于肿瘤细胞的机理不同，CD47 靶点药物主要通过调节天然免疫反应 (以巨噬细胞为主) 来杀伤肿瘤细胞。

CD47 在多种肿瘤细胞中高表达，通过与其配体 SIRP α 分子相互作用抑制巨噬细胞和其他骨髓免疫细胞的功能。目前来看，阻断 CD47/ SIRP α 信号传递可激活巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用，同时增强机体的抗肿瘤免疫反应。

另外有研究表明，在阻断 CD47/ SIRP α 信号传递的同时，联合使用其它免疫调节分子 (如 anti-CD20 抗体) 可增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬和清除效应。

图 7：CD47/ SIRP α 是骨髓特异性的免疫检查点



数据来源：European Journal of Cancer，东方证券研究所

目前，CD47/SIRP α 靶点药物都处于临床试验早期，以 Hu5F9-G4 (Forty Seven)、CC-90002 (Celgene)、TTI-621 (Trillium Therapeutics)、ALX148 (Alexo Therapeutics) 为代表。可以看到，除 Celgene 外，其余公司都已开展了 CD47 靶点药物和其它药物的联合治疗临床试验。

表 7：针对 CD47/ SIRP α 靶点处于临床开发中药物

公司	药物名称	所处阶段	适应症	临床开始时间
Forty Seven Inc	Hu5F9-G4	Phase1 (招募中)	实体瘤	2014.08.12
	Hu5F9-G4	Phase1 (招募中)	AML	2016.01.27
	Hu5F9-G4/ (Hu5F9-G4+Cetuximab)	Phase1b/2 (招募中)	实体瘤、晚期结直肠癌	2016.11.01
	Hu5F9-G4+Rituximab	Phase1b/2 (招募中)	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	2016.11.01
	Hu5F9-G4/ (Hu5F9-G4+Azacitidine)	Phase1 (尚未招募)	AML	2017.08.10
Celgene	CC-90002	Phase1 (招募中)	血液肿瘤	2015.02.13
	CC-90002	Phase1 (招募中)	AML、MDS	2015.12.12
Trillium Therapeutics Inc	TTI-621/(TTI-621+Rituximab) / (TTI-621+Nivolumab)	Phase1 (招募中)	血液肿瘤、实体瘤	2016.01.19
	TTI-621	Phase1 (招募中)	多种实体瘤 (黑色素瘤、乳腺癌等)	2016.08.26
Alexo Therapeutics	ALX148/ (ALX148+Atezolizumab) / (ALX148+Trastuzumab)	Phase1 (招募中)	实体瘤、非霍奇金淋巴瘤	2016.12.15

备注：SIRP α ：Signal regulatory protein alpha；AML：Acute Myeloid Leukemia (急性骨髓性白血病)，MDS：Myelodysplastic Syndrome (骨髓增生异常综合征)。

数据来源：Clinicaltrials，东方证券研究所

其余靶点：多处于临床试验阶段，酶抑制剂和信号转导类更受关注

除免疫检查点外，其余 I-O 靶点大致可划分为酶抑制剂类 (如 IDO、ARG1)、趋化因子及其受体类 (如 CXCR 家族)、识别抗原激活免疫应答类 (如 TLRs)、信号转导类 (如 PI3K γ 、BRAF)、代谢及其他类 (如 COX2)。

与免疫检查点抑制剂以单抗药物为主不同，多数 I-O 靶点定位于细胞内，所以临床开发的都是小分子药物。

表 8：肿瘤免疫治疗其它靶标 (除免疫检查点外) 情况

Target	定位	药物机理	化合物	公司/研究机构	适应症	临床阶段
酶抑制剂						
IDO	巨噬细胞、树突细胞 (在肿瘤中高表达)	肿瘤高表达 IDO 促进色氨酸代谢，抑制免疫应答。IDO 抑制剂通过抑制色氨酸降解提高免疫应答。	INCB24360 (Epacadostat) (抑制剂)	Incyte	黑色素瘤、NSCLC、膀胱癌、肾细胞癌、头颈鳞癌	Phase 1-3
			BMS-986205 (抑制剂)	BMS	黑色素瘤、NSCLC	Phase1/2
ARG1, ARG2	MDSCs, TAM, 血管内皮	AGR 是精氨酸代谢酶，在肿瘤微环境中的 MDSCs 和 TAM 高表达，促进胞外精氨酸代谢，抑制免疫应答。ARG 抑制剂可提高精氨酸水平。	OAT1746 (抑制剂)	Medical University of Warsaw	卵巢癌	临床前
PDE5	MDSCs	PDE5 是磷酸二酯酶，抑制其功能	Tadalafil (他达拉非)	礼来	胰腺癌	Phase1

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

		可降低 ARG 表达	达拉非) (抑制剂)			
提升 cAMP 水平						
COX2	MDSCs, TAM, T-Reg 细胞, 肿瘤细胞	COX2 通过产生免疫抑制性质的 PGE2 (通过 EP2 和 EP4 受体进行作用), 抑制剂可中断该信号传递过程。	Celecoxib (塞来昔布) (抑制剂)	Pfizer	转移性乳腺癌和结肠癌	Phase 3
趋化因子及其受体						
CXCR1	PMNCs, 单核细胞, 内皮细胞, 肥大细胞	CXCR2 参与 MDSCs 迁移到肿瘤微环境中, 进而直接作用于肿瘤增殖。	CXCR2 特异性抗体 (拮抗剂)	NIH	小鼠横纹肌肉瘤	临床前
CXCR2						
CXCR4	T 细胞, B 细胞, 单核细胞, PMNCs, 未成熟的 DC 细胞, 肿瘤细胞	在基质中表达配体介导的肿瘤转移	Plerixafor (AMD3100) (拮抗剂)	赛诺菲	转移性胰腺癌	Phase 1
CCR5	TH1 细胞, CD8+T 细胞, 单核细胞, 巨噬细胞	CCR5 介导 T-Reg 及其前体细胞的渗透, 产生肿瘤微环境和 MDSCs	Maraviroc (拮抗剂)	National Center for Tumour Diseases, Germany	转移性结肠癌的转移	Phase1
识别外源性抗原以激活免疫应答						
TLR4	单核细胞、巨噬细胞、DCs	通过激活 TLR4 导致细胞因子爆发	OM-174 (激动剂)	Centre Hospitalier Universitaire Dijon	实体瘤	Phase1
TLR7	DCs, 巨噬细胞	激活 TLR 诱导炎性细胞因子和 IFN 的分泌, 进而杀伤肿瘤细胞	852A (TLR7) (激动剂)	Pfizer	实体瘤和血液瘤	Phase 1/2
TLR8	同上	同上	VTX-2337 (TLR8) (激动剂)	VentiRx Pharmaceuticals	实体瘤和血液瘤	Phase 1/2
TLR9	同上	同上	IMO-2055 (TLR9) (激动剂)	Hybridon, Idera Pharmaceuticals	晚期实体瘤	Phase 1/2
TLR7&TLR8	DCs, 巨噬细胞	激活 TLR 诱导炎性细胞因子和 IFN 的分泌, 进而杀伤肿瘤细胞	Imiquimod (咪喹莫特) (激动剂)	Graceway Pharmaceuticals	基底细胞癌	已上市
信号转导: 激酶抑制剂						
ALK5	TGF β 下游通路, 肿瘤中过表达	通过抑制 ALK5, 衰减 TGF β 的信号, 从而引起 CD8+细胞的活化, CTLs 的产生和 NK 细胞的激活	Galunisertib (LY2157299)	礼来	卵巢癌、胰腺癌、肾癌	Phase 1-2
BRAFV600E	肿瘤细胞	通过阻断 V600E 靶点的信号传递增强免疫功能 (V600E 突变促使 IL-1 表达, 增强免疫抑制性的 TAF 和 MDSC 的功能)	Vemurafenib (威罗菲尼) / Dabrafenib (达拉菲尼)	Plexxikon, Genentech, GSK	黑色素瘤	已上市
RON	在骨髓细胞中表达。肿瘤分泌其配体	通过抑制 RON 功能提高抗肿瘤细胞因子表达 (IL-12, IFN γ 和 TNF)	BMS-777607	BMS	晚期或转移性实体瘤	Phase1

MSP						
PI3K δ	B 细胞, T 细胞和髓系细胞	通过抑制 PI3K δ , 遏制 T-reg 细胞, 活化 T-effector 细胞 (抗肿瘤)	PI-3065	Piramed Pharma	乳腺癌和其他实体瘤	临床前研究
PI3K γ	造血细胞, 髓系细胞	PI3K γ 信号通过抑制抗肿瘤 T 细胞的激活促进免疫抑制, 通过阻断 PI3K γ 可激活免疫应答,	TG100-115	Moores Cancer Center, USA	Lewis 肺癌和 PyMT 原发性乳腺癌	临床前研究

备注: ARG: arginase (精氨酸酶); COX2: cyclooxygenase 2 (环氧合酶 2); CTL: cytotoxic T lymphocyte (细胞毒性 T 细胞); DC: dendritic cell (树突状细胞); IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase (吡咯胺-2,3-双加氧酶); IFN: interferon (干扰素); IL: interleukin (白细胞介素); iNOS: inducible nitric oxide synthase (诱导型一氧化氮合酶); MDSC: myeloid-derived suppressor cell (髓源性抑制细胞); MSP: macrophage-stimulating protein (巨噬细胞刺激蛋白); NK: natural killer (自然杀伤细胞); PDE5: phosphodiesterase type 5 (磷酸二酯酶 5); PGE2: prostaglandin E2 (前列腺素 E2); PMNC: peripheral mononuclear cell (外周单核细胞); ROS: reactive oxygen species (活性氧基团); TAM: tumour-associated macrophage (肿瘤相关的巨噬细胞); TCR: T cell receptor (T 细胞受体); TGF β : transforming growth factor- β (转化生长因子- β); TLR: Toll-like receptor (Toll 样受体); TME: tumour microenvironment (肿瘤微环境); TNF: tumour necrosis factor (肿瘤坏死因子); T-Reg: T-Regulatory (调节性 T 细胞)。

数据来源: NCBI, FDA, Clinical, 东方证券研究所

酶抑制剂: IDO 靶点风头正劲

特定种类氨基酸的代谢与体内肿瘤免疫应答存在一定关系, 诸如色氨酸代谢酶 IDO、精氨酸代谢酶 ARG 等, 目前对这些代谢酶抑制剂药物的开发多数处于临床试验阶段。

我们重点分析 I-O 中比较受关注的 IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase, 吡咯胺 2,3-双加氧酶)。IDO 是人体色氨酸代谢的限速酶, 肿瘤细胞通常会过表达 IDO, 诱发人体免疫系统对其产生免疫耐受, 从而逃脱免疫检查和杀伤。由于 PD-(L)1 抑制剂单药存在应答率低的问题, 将 PD-(L)1 抑制剂与 IDO 抑制剂二者组合的目的在于产生协同作用, 以发挥更强的免疫抑制解除作用。

目前关注比较多的 IDO 抑制剂是 Epacadostat (Incyte)、indoximod (Newlink)、BMS-986205 (BMS), 其中 Epacadostat 临床试验数量最多, 进展最快 (与 Keytruda 联用治疗晚期黑色素瘤和晚期肾细胞癌都已进入 3 期临床)。

表 9: Incyte Epacadostat ECHO 系列临床试验统计

临床试验代码	药物组合	临床试验编号	合作公司	所处阶段	适应症
ECHO-202 (KEYNOTE-037)	Epacadostat pembrolizumab	+ NCT02178722	MSD	Phase1/2	子宫内膜腺癌、乳腺癌、MSI 结肠癌、胃癌/食管癌、头颈癌、肝细胞癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤 (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)、NSCLC、卵巢癌、肾细胞癌、尿路上皮癌
ECHO-203	Epacadostat durvalumab	+ NCT02318277	MedImmune	Phase 1/2	乳腺癌、胃癌/食管癌、头颈癌、黑色素瘤、NSCLC、尿路上皮癌、
ECHO-204	Epacadostat + nivolumab	NCT02327078	BMS	Phase 1/2	结肠癌、成神经胶质细胞瘤、头颈癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、NSCLC、卵巢癌、
ECHO-301/K EYNOTE-252	Epacadostat pembrolizumab	+ NCT02752074	MSD	Phase 3	黑色素瘤

ECHO-110	Epacadostat atezolizumab	+	NCT02298153	Roche	Phase 1	NSCLC、尿路上皮癌、
ECHO-207	Epacadostat nivolumab/pembrolizumab+ chemotherapy	+	NCT03085914	—	Phase 1/2	结肠癌、NSCLC、胰腺癌、晚期实体瘤
ECHO-206	Epacadostat pembrolizumab azacitidine	+	NCT02959437	—	Phase 1/2	晚期实体瘤

数据来源：公司官网，ClinicalTrials，东方证券研究所

表 10：Indoximod 临床试验统计（进行中）

药物组合	登记时间	临床试验编号	临床试验阶段	发起者（合作者）	适应症
Indoximod+Sipuleucel-T	2012.03.22	NCT01560923	Phase2（进行中，不招募）	Masonic Cancer Center	难治性转移前列腺癌
Indoximod+Chemo（化疗）	2016.07.18	NCT02835729	Phase1/2（招募中）	NewLink Genetics	AML（新诊断）
Indoximod+temozolomide（替莫唑胺）	2015.07.20	NCT02502708	Phase1(招募中)	NewLink Genetics	原发性恶性脑肿瘤（儿童）
Indoximod+Gemcitabine & Nab-Paclitaxel	2014.03.04	NCT02077881	Phase1/2（招募中）	NewLink Genetics	转移性胰腺癌
Indoximod+Keytruda vs Opdivo+ipilimumab	2014.02.27	NCT02073123	Phase1/2（招募中）	NewLink Genetics	转移性黑色素瘤
Indoximod+temozolomide&放疗	2014.02.03	NCT02052648	Phase1/2（招募中）	NewLink Genetics	原发性恶性脑肿瘤（成人）

数据来源：ClinicalTrials，东方证券研究所

表 11：BMS IDO 抑制剂 BMS-986205 的临床试验统计

药物	登记时间	临床编号	临床阶段	适应症
BMS-986205	2017.08.11	NCT03247283	Phase 1	癌症
BMS-986205+Nivolumab	2017.06.20	NCT03192943	Phase1	晚期癌症
BMS-986205+Nivolumab (+Ipilimumab)	2016.01.20	NCT02658890	Phase 1/2	黑色素瘤、NSCLC 和其他晚期癌症

数据来源：ClinicalTrials，东方证券研究所

IDO 抑制剂作为单药效果并不突出，目前临床试验以联合用药为主，最主要的组合对象为 PD-(L)1 药物。从目前研究进展来看，IDO 有效提高了 PD-1 在黑色素瘤、肾细胞癌和 NSCLC 中的应答率。

单就黑色素瘤来说，Epacadostat + Keytruda 的组合优于目前最好的 Opdivo+Yervoy 组合。但同时可以看到，IDO 抑制剂/PD-1 组合在三阴性乳腺癌、卵巢癌等癌症中的表现欠佳。

表 12：IDO 抑制剂与 PD-(L)1 联合用药临床试验统计

药物（组合）	公司	登记时间	所处阶段	适应症
Epacadostat + Keytruda	Incyte/MSD	2016.04.22	Phase3（招募中）	不可切除或者转移性黑色素瘤
Epacadostat + Pembrolizumab VS SOC（舒尼替尼/帕唑替尼）	Incyte/MSD	2017.08.24	Phase 3（尚未开放招募）	晚期/转移性肾细胞癌
Epacadostat + Keytruda	Incyte/MSD	2014.06.26	Phase1/2（招募中）	多种肿瘤（实体瘤和血液瘤）
Epacadostat + Pembrolizumab+Azacitidine（阿扎胞苷）	Incyte/MSD	2017.06.09	phase 1b/2（尚未招募）	化疗耐药的微卫星稳定型转移性结肠癌
Epacadostat + PD-1(Nivolumab/Pembrolizumab)&Chemotherapy	Incyte	2017.03.21	Phase 1/2（招募中）	晚期或转移性实体瘤、晚期或转移性结肠癌、胰管腺癌、NSCLC（鳞癌和非鳞癌）、经过 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后进展的晚期或转移性实体瘤
Epacadostat + Opdivo	Incyte/BMS	2014.12.30	Phase1/2（招募中）	黑色素瘤，NSCLC，头颈癌，结肠癌，卵巢癌，胶质母细胞瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)
Epacasostat durvalumab	+ Incyte/ 阿斯利康	2014.12.17	Phase1/2（招募中）	晚期实体瘤（NSCLC，头颈癌，尿路上皮细胞癌）
Epacadostat Atezolizumab	+ Incyte/罗氏	2014.11.21	Phase1（暂停招募）	NSCLC，尿路上皮细胞癌
BMS-986205 + Opdivo	BMS	2016.01.20	Phase1/2（招募中）	晚期癌症（黑色素瘤和 NSCLC）
Indoximod + Keytruda vs Opdivo + ipilimumab	Newlink	2014.02.27	Phase1/2（招募中）	晚期黑色素瘤

备注：SOC；Standard of Care（标准疗法）。

数据来源：ClinicalTrials，东方证券研究所

综合来看，PD-1/IDO 组合显示出相对良好的应用前景，临床开发热度持续高涨。随着 Epacadostat 与 Keytruda/Opdivo 联合用药一系列临床试验的推进，PD-1/IDO 有望成为“明星”组合。

信号转导类：BRAF 靶点开发相对成功

胞内信号传递通路可以作为癌症治疗的靶点，涉及到 I-O 的主要是激酶类抑制剂，包括 BRAF、PI3K γ 等。这里重点介绍 BRAF 靶点。

BRAF 是一种癌基因，编码一种丝/苏氨酸特异性激酶，是 RAS /RAF /MEK /ERK 信号通路中重要的转导因子。BRAF 如果发生 V600E 突变，会始终处于激活状态，增强 IL-1 表达，增强免疫抑制性的 TAF 和 MDSC 的功能，最终导致肿瘤细胞增殖和分裂。

目前，FDA 共批准 4 种 BRAF 小分子抑制剂药物上市：Sorafenib（索拉非尼）、Vemurafenib（威罗菲尼）、Regorafenib（瑞戈非尼）、Dabrafenib（达拉菲尼）。其中威罗菲尼和达拉菲尼是特异性的 BRAF 靶向抑制剂。

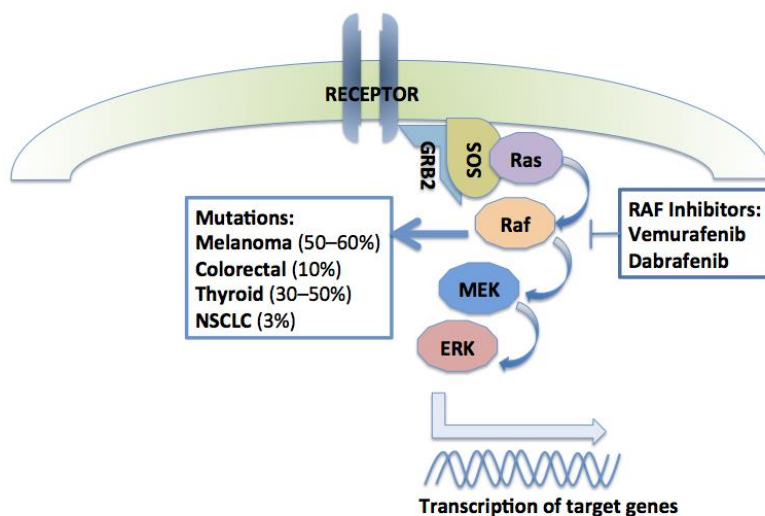
表 13：已上市的作用于 BRAF V600E 突变的药物

药物名称	商品名	原研（上市时间）	靶点	适应症（FDA）
威罗菲尼 (Vemurafenib)	Zelboraf	Roche(2011 年)	丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂 (CRAF, ARAF, WT BRAF, SRMS, ACK1, MAP4K5 和 FGR)	治疗 BRAF V600E 突变的不能手术切除的或转移性的黑色素瘤患者。
达拉菲尼 (Dabrafenib)	Tafinlar	GSK & Novartis (2013 年)	BRAF	（与曲美替尼联合治疗）BRAF V600E 突变的不能手术切除或转移性黑色素瘤的患者；BRAF V600E NSCLC。

数据来源：FDA，东方证券研究所

BRAF 在不同癌症中突变发生概率差异较大：黑色素瘤中突变概率可达到 60%，甲状腺癌中突变概率约为 50%，而在结直肠癌和肺癌中突变概率分别约只有 10%和 1-3%。

图 8：BRAF 信号通路及突变相关癌症



数据来源：Roswellpark，东方证券研究所

结直肠癌方面，靶向药物较少，并且发生 BRAF 突变时，靶向治疗效果不佳；未来的发展方向是 BRAF 靶向药与 PI3K、MEK 或 EGFR 抑制剂联合用药。

NSCLC 方面，BRAF V600E 突变患者在 BRAF 单药抑制或者联合治疗中效果较为显著。17 年 6 月，FDA 批准 Tafinlar (dabrafenib) 和 Mekinist (trametinib, 曲美替尼) 联合用药治疗 BRAF V600E 突变 NSCLC 患者，这是首个针对该突变位点的 NSCLC 靶向疗法。

另外，三阴性乳腺癌或许是 BRAF 下一个突破的治疗领域。Foundation Medicine 最新的研究发现乳腺癌中存在约 1.2% 的 BRAF 突变，其中三阴性乳腺癌占比高达 55%，目前这类癌症的治疗手段非常欠缺。

COX2/PGE2 及其他：多个已上市药物重新开发肿瘤适应症

除以上讨论的酶抑制剂类和信号转导类，I-O 中常见的小分子药物靶点还包括 COX2 及其代谢产物 PGE2、Toll 样受体 (Toll-Like Receptors, TLRs)、Chemokines (趋化因子) 等。

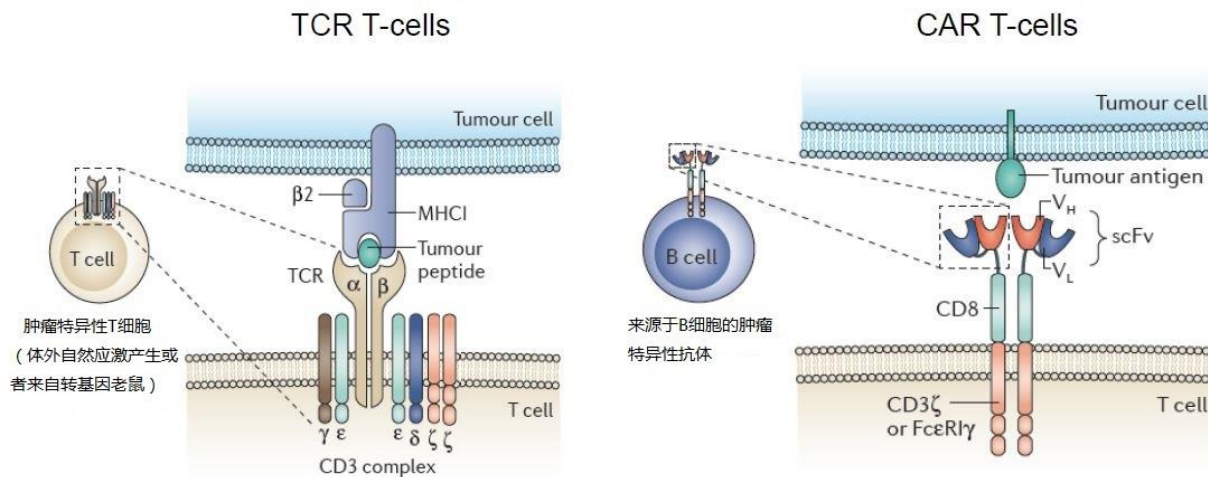
目前，I-O 相关已上市药物包括 TLR7/8 激动剂 Imiquimod，CXCR4 拮抗剂 Plerixafor 等，COX2 抑制剂 Celecoxib 也有一些临床试验在开展。

过继细胞疗法 (ACT)：首款 CAR-T 疗法上市，血液瘤治疗潜力大

过继细胞疗法 (Adoptive Cell Transfer, ACT) 是 I-O 领域的近年来的又一重要突破。目前，比较成功的 ACT 是 CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell, 嵌合抗原受体 T 细胞) 和 TCR-T。

简单来说，CAR-T/TCR-T 技术就是把识别肿瘤细胞特异靶点的功能基因 (源于抗体叫 CAR，源于 T 细胞受体叫 TCR) 通过基因工程方法改造患者的 T 淋巴细胞，让 T 细胞能够识别肿瘤细胞，成为肿瘤特异性 T 细胞用于肿瘤治疗。

图 9：两种代表性的 T 细胞疗法的特点



数据来源：Nature Reviews Cancer，东方证券研究所

T 细胞疗法在临床试验过程中进展坎坷，但从目前进展来看该疗法潜力依然很大。目前，Juno 的 JCAR017，Kite 的 KTE-C19 以及 Novartis 的 CTL019 在血液癌症治疗上的表现相当出色。2017 年 8 月 30 日，FDA 正式批准 Novartis CAR-T 疗法 Tisagenlecleucel (CTL-019) 上市，用于治疗青少年急性淋巴性白血病，是首个获批上市的 CAR-T 疗法。

表 14: CAR-T 临床试验进展最新动态

公司	药物名称 (靶点)	相关进展
南京传奇 (金斯瑞)	LCAR-B38M (CD269)	在一项 35 名复发性或耐药性多发性骨髓瘤患者参与的临床试验中, 该疗法的客观缓解率达到了 100%。
Juno	JCAR017 (CD19)	复发性和难治性的侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中的治疗总缓解率 (ORR) 为 86%, 完全缓解率 (CR) 为 59%。
bluebird bio/Celgene	bb2121 (CD269)	多发性骨髓瘤的治疗中的 15 名患者出现 100%缓解 (其中, 27%的患者出现了完全缓解, 47%的患者出现了非常好的部分缓解, 其余的患者为部分缓解), 复发率为 0%。
Kite	KTE-C19 (CD19)	在复发性/难治性的急性淋巴细胞白血病的治疗中, 完全缓解率达 73%。

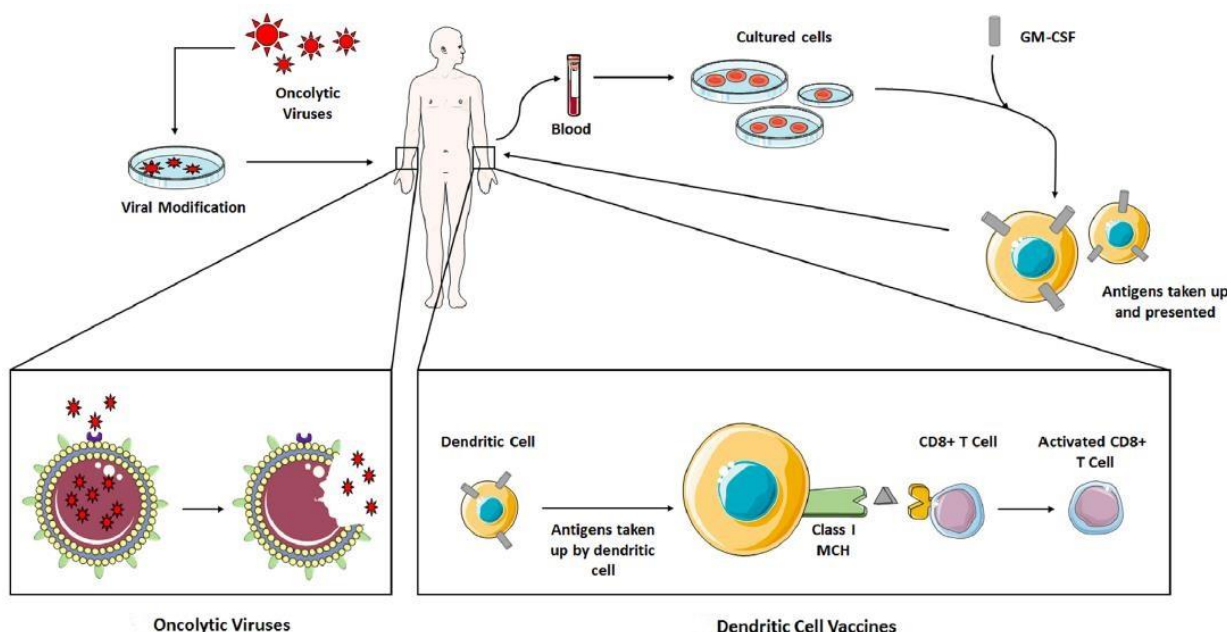
数据来源: ASCO, 东方证券研究所

由于 ACT 代表着一大类治疗方法, 内容较多, 限于篇幅, 我们在本报告中暂时不详细讨论, 未来再作专题研究。

癌症疫苗、溶瘤病毒和 BiTEs: 研究多年, 尚无重大进展

癌症疫苗 (Cancer Vaccines, CV) 的开发是基于 T 细胞对肿瘤的识别和攻击是依赖于肿瘤相关抗原。根据呈递肿瘤抗原的方法不同, CV 可分为 DC 细胞疫苗、全肿瘤细胞疫苗、DNA/RNA 类疫苗、蛋白/多肽类疫苗、病毒类疫苗。就目前来说, CV 临床试验进展并不是太成功, 但是仍然有大量临床试验在进行中。

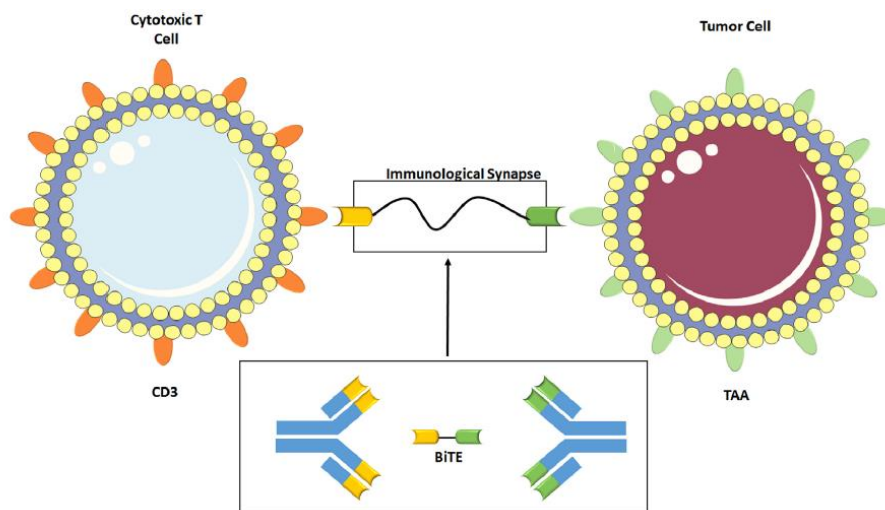
溶瘤病毒 (Oncolytic Viruses, OV) 则是通过基因工程方法改造病毒, 让其特异性的感染和杀死肿瘤细胞。

图 10: 溶瘤病毒和树突状细胞疫苗治疗癌症原理


数据来源：Frontiers in Oncology，东方证券研究所

BiTEs (Bispecific T-Cell Engagers) 是一种双特异性抗体，同时识别结合 T 细胞表面的 CD3 和肿瘤细胞表面的相关抗原，形成免疫突触，引发后续免疫反应杀灭肿瘤细胞。目前，已上市的 BiTEs 仅有 Amgen 公司的 Blinatumomab (Blinicyto)，用于费城染色体阴性的复发性或难治性的急性淋巴细胞白血病。

图 11：BiTEs 作用示意图

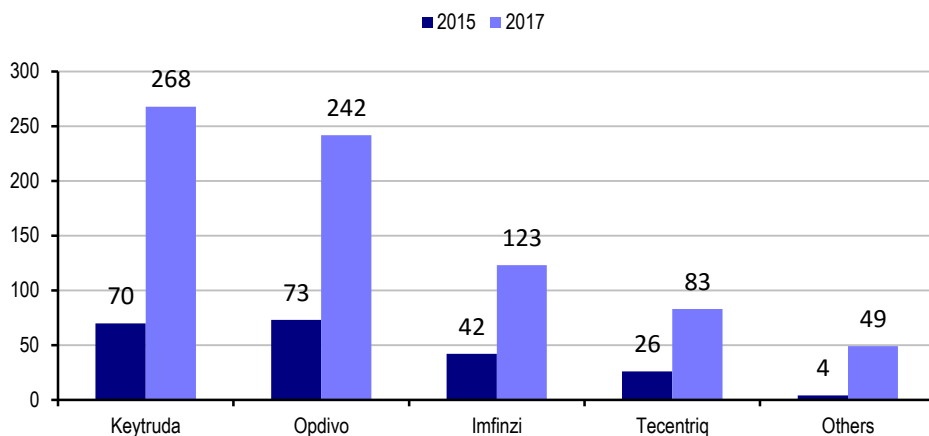


数据来源：Frontiers in Oncology，东方证券研究所

I-O 治疗的重要思路：联合用药 (Combination)

目前，肿瘤免疫治疗的一个重要思路是联合治疗。从已登记的临床试验情况来看，I-O 的联合治疗多数是 PD-(L)1 单抗与另外一种疗法进行组合。截至 17 年 5 月，与 PD-(L)1 疗法有关的组合疗法研发项目高达 765 项。

图 12：抗 PD-(L)1 联合用药临床试验数量变化 (单位：个)



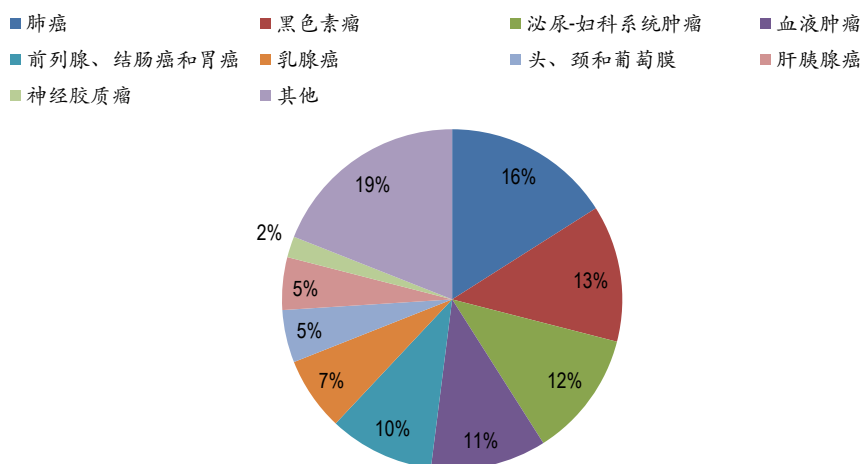
数据来源：Evaluate，东方证券研究所

肺癌和黑色素瘤是 I-O 联合用药首选适应症

从适应症分布来看，肺癌和黑色素瘤是 I-O 联合用药临床试验最多的两个细分领域。主要原因在于黑色素瘤是 I-O 疗法最为成功的癌症种类，但是仍然需要一些新的药物来治疗弱应答的患者；而肺癌是最具有市场潜力的肿瘤治疗细分领域，虽然 Keytruda 在争取肺癌一线治疗药物地位的竞争中领先，但该领域对其它 I-O 类药物仍然具有很强的吸引力。

除肺癌和黑色素瘤以外，其他多个癌种也同样是 I-O 联合用药的常见目标，包括泌尿-妇科肿瘤、血液肿瘤、乳腺癌等等。

图 13：与 PD-(L)1 联合用药临床试验适应症分布情况



数据来源：EP Vantage，东方证券研究所

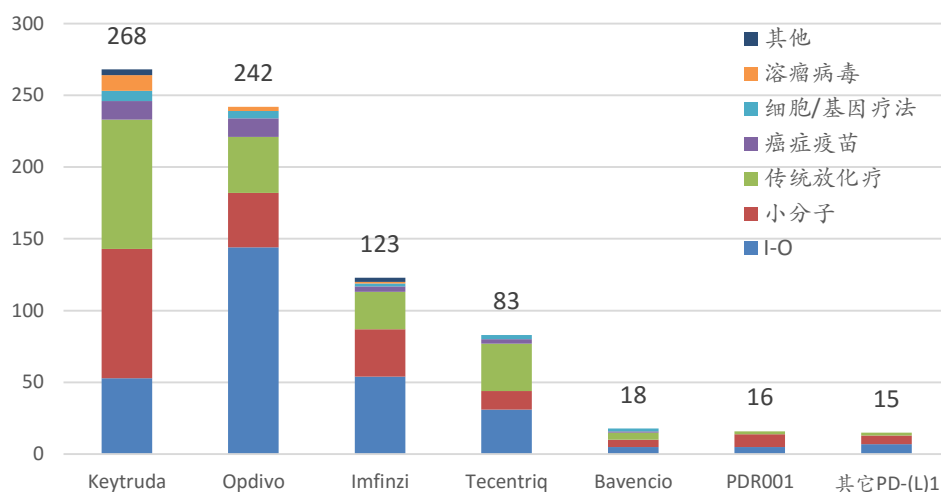
Keytruda 和 Opdivo 都有丰富的组合疗法在研项目

Keytruda 近两年新增了大量的肿瘤免疫疗法组合试验，由 15 年的 70 项增加到 17 年 268 项，增幅超过了所有的其他 PD-(L)1 单抗。其中，与常规化疗药物的组合项目是 90 个，与小分子靶向药物组合项目是 88 个。

Opdivo 最新的组合疗法在研项目有 242 项，由于 BMS 拥有另一款 I-O 药物 Yervoy (ipilimumab)，所以这两款药物的组合研究项目多达 75 项。

新上市的 Tecentriq (atezolizumab)、Bavencio (avelumab) 等 PD-(L)1 药物同样参与了多项组合疗法的试验。

图 14：与抗 PD-(L)1 药物组合治疗的不同方法分布情况



数据来源：Evaluate，东方证券研究所

PD-(L)1 联合用药：组合对象以 I-O/其它单抗为主、也涉及靶向药、常规化疗药物和放疗

与单抗或其它 I-O 药物联合最为常见

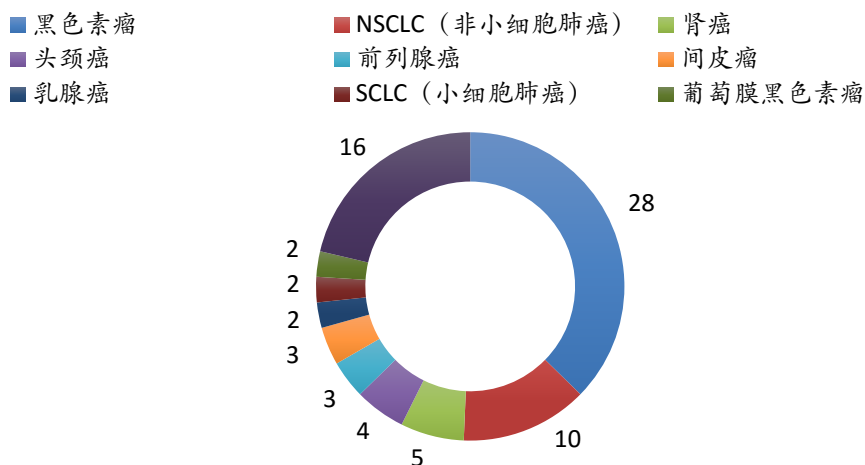
从肿瘤治疗机理来看，如果能够同时抑制多个免疫检查点，就有可能避免肿瘤对特定信号通路产生的耐药性。目前来看，I-O/I-O 组合是最被接受的组合。

跨国药企在选择联合用药对象时主要考虑其自身已上市药物、合作协议和研发管线，根据自身优势做出相应选择。

PD-(L)1 组合疗法临床试验最常见的组合是 I-O/I-O 和 I-O/MAbs，主要原因在于 BMS 和 AstraZeneca 都同时拥有 CTLA-4 抑制剂药物和 PD-(L)1 药物，Merck 和 Roche 自身的研发管线中含有多个免疫相关的单抗药物。

如前文所述，BMS 同时拥有 Opdivo (PD-1) 和 Yervoy (CTLA-4) 两种肿瘤免疫治疗药物，并且两种药物的组合存在一定合理性（作用于 T 细胞上不同分子）。所以，BMS 针对这两种药物的组合进行了多达 75 项的大量临床研究，其中黑色素瘤和肺癌共有 38 项。

图 15：BMS Opdivo+Yervoy 联合用药临床试验情况



数据来源：Evaluate，东方证券研究所

除去 PD-1/CTLA-4 组合，Opdivo 还基于自身研发管线进行了其他组合，比较受关注的是 LAG3、CD137、Ox40 和 IDO。另外，BMS 还尝试将 Opdivo 与其他公司的 Adcetris、Cytamza 和 ABBV-085 等等进行 I-O/I-O 组合。

表 15：Opdivo I-O 联合用药临床试验情况（部分结果）

联合用药名称	药物种类	适应症（临床数目）
Brentuximab vedotin（本妥昔单抗）	CD30 单抗 MMAE 偶联体	霍奇金淋巴瘤/非霍奇金淋巴瘤（6）
BMS-986016	Lag3 单抗	实体瘤（3）
BMS 986016 或 Urelumab	Lag3 单抗或者 CD137 单抗	胶质母细胞瘤
Urelumab	CD137 单抗	实体瘤，B 细胞淋巴瘤，膀胱癌
Mogamulizumab	CCR4 单抗	实体瘤（3）
Varlilumab	CD27 单抗	实体瘤，B 细胞淋巴瘤（2）
DS-8273a	Death Receptor 5 单抗	黑色素瘤，结直肠癌（2）
Pomalidomide +/- elotuzumab	TNFα 抑制剂 +/- SLAMF7 单抗	多发性骨髓瘤（2）
Epacadostat	IDO1 抑制剂	实体瘤（2）
BMS-986205	IDO1 抑制剂	恶性肿瘤
Indoximod	IDO1 抑制剂	黑色素瘤
ABT-399	c-Met 单抗-细胞毒性药物偶联剂	实体瘤
Motolimod 和 Cetuximab（西妥昔单抗）	TLR 8 激动剂和 EGFR 单抗	头颈癌
BMS-986012	Fucosyl-GM1 单抗	SCLC（小细胞肺癌）
Glembatumumab vedotin	GPNMB 单抗-auristatin E 偶联体	黑色素瘤

数据来源: Evaluate, 东方证券研究所

Roche Tecentriq 的 I-O/I-O 组合更多是围绕自身的多个单抗产品, 包括 Bevacizumab (贝伐单抗)、Obinutuzumab (奥滨尤妥珠单抗)、Trastuzumab (曲妥珠单抗)、Rituximab (利妥昔单抗)。

表 16: Tecentriq I-O 联合用药临床试验情况 (部分结果)

联合用药名称	药物种类	适应症 (临床试验数目)
Bevacizumab	VEGFR 单抗	肾癌, 结直肠癌以及其他实体瘤 (5)
Bevacizumab+Entinostat (恩替诺特)	HDAC 抑制剂+ VEGFR 单抗	肾癌
Bevacizumab+Cobimetinib (考比替尼)	VEGF 单抗 + MEK 激酶抑制剂	结直肠癌
Bevacizumab 或 Vanucizumab	VEGFR 单抗/VEGF A & ANG 2 单抗	肝癌
Ipilimumab 或 interferon alfa-2b 或 PEG-interferon alfa-2a +/- bevacizumab 或 obinutuzumab	CTLA4 单抗/interferon α +/- VEGFR 单抗 /CD20 单抗	实体瘤
Acetylsalicylic acid (阿司匹林) 和 / 或 bevacizumab	NSAID 或 VEGFR 单抗	卵巢癌
MOXR0916 +/- bevacizumab	OX40 单抗 +/- VEGFR 单抗	实体瘤
Obinutuzumab+ RO6874281 +/- bevacizumab	CD20 单抗/anti-FAP Mab/IL-2 融合蛋白 +/-VEGFR 单抗	肾癌
Obinutuzumab 或 tazemetostat	CD20 单抗或 MLL2 EZH2 抑制剂	淋巴瘤
Obinutuzumab +/- ibrutinib (依鲁替尼)	CD20 单抗 +/- Bruton TKI	慢性淋巴细胞白血病
Obinutuzumab + polatuzumab vedotin	CD20 单抗+CD79 单抗 MMAE 偶联体	淋巴瘤
Obinutuzumab + lenalidomide (来那度胺)	CD20 单抗+免疫调节剂	淋巴瘤
Bendamustine + obinutuzumab 或 obinutuzumab + CHOP	化疗+ CD20 单抗或者 CD20 单抗+其他化疗	滤泡性淋巴瘤
MOXR0916/RG7888	OX40 单抗	膀胱癌
Vanucizumab	VEGF & ANG2 抑制剂	实体瘤
Epacadostat	IDO 1 抑制剂	NSCLC, 尿道上皮癌
RO7009789	CD40 激动剂	实体瘤
Emactuzumab	CSF-1R 单抗	实体瘤
Cergutuzumab amunaleukin	CEA IL-2 单抗	实体瘤

数据来源: Evaluate, 东方证券研究所

其他 PD-(L)1 药物 (如 Keytruda、Imfinzi) 也同样进行了大量的 I-O/I-O 组合临床试验, 只有 Bavencio 可能由于获批时间太短, 尚未有很多此类组合疗法出现。

另外, 还有处于研发早期的 PD-1 和 PD-L1 组合 (Novartis 的 PDR001/FAZ053、Astrazeneca 的 MEDI0680/Imfinzi), 是否有协同作用尚不明确。

PD-(L)1+小分子药物: 越来越受到关注

从治疗机理上看, I-O/I-O 组合得到更广泛认可, 但部分 I-O 和小分子药物 (small molecules, SM) 的组合也有其特定的效果。I-O/SM 组合产生协同效应的原理是在小分子药物的作用下, 肿瘤免疫原性会增强, 使得 I-O 药物更能够发挥效应。

PD-(L)1 药物与小分子药物组合可能会提高治疗应答率。PD-(L)1 药物单药用于二线治疗效果可能不错，但如果谋求一线治疗地位，那么药物组合可能是非常重要的。

与 PD-(L)1 药物组合最多的小分子药物是 Abbvie/Johnson&Johnson 的 BTK 抑制剂 Imbruvica (Ibrutinib, 依鲁替尼)；Astrazeneca 的 BTK 抑制剂 acalabrutinib 也同样有较多的组合研究。

表 17：Keytruda 与小分子药物联合用药临床试验统计（部分结果）

组合药物	药物种类	适应症（临床试验数目）
Lenalidomide（来那度胺）	免疫调节剂	血液恶性肿瘤&NSCLC（7）
Acalabrutinib	BTK 抑制剂	实体瘤（6）
Lenvatinib（乐伐替尼）	VEGFR-TKI	实体瘤（5）
Vorinostat（伏立诺他）	HDAC 抑制剂	实体瘤（4）
Entinostat（恩替诺特）	HDAC 抑制剂	NSCLC，黑色素瘤，MDS（4）
Dinaciclib	CDK 抑制剂	血液恶性肿瘤，乳腺癌（3）
Trametinib（曲美替尼）+/-dabrafenib（达拉非尼）	MEK 抑制剂 +/- B-Raf 激酶抑制剂	实体瘤（3）
Axitinib（阿西替尼）	VEGFR 1-3 激酶抑制剂	肾细胞癌，软组织肉瘤（3）
Ibrutinib（依鲁替尼）	BTK 抑制剂	黑色素瘤，血液学肿瘤（3）
Abemaciclib	CDK 4&6 抑制剂	乳腺癌，NSCLC（2）
Eribulin（艾日布林）	微管抑制剂	乳腺癌（2）
BL-8040	CXCR4 拮抗剂	胰腺、消化系统肿瘤（2）
Pomalidomide（泊马度胺）+ Dexamethasone	TNFα 抑制剂+ 类固醇类	多发性骨髓瘤（2）
CMP-001	TLR 9 激动剂	黑色素瘤（2）
Afatinib（阿法替尼）	EGFR & Her2 双激酶抑制剂	NSCLC
Amcasertib	癌细胞干性激酶抑制剂	实体瘤
ARRY-382	CSF1 受体拮抗剂	实体瘤
Azacitidine（阿扎胞苷）+/- romidepsin（罗米地辛）	DNMT 抑制剂+/-HDAC 抑制剂	结直肠癌
B-701	FGFR 3 激酶抑制剂	膀胱癌
BGB324	Axi TKI（酪氨酸激酶抑制剂）	黑色素瘤

数据来源：Evaluate, 东方证券研究所

除去 BTK 抑制剂，TKI (tyrosine kinase inhibitors, 酪氨酸激酶抑制剂) 和 HDAC (Histone deacetylases, 组蛋白去乙酰化酶) 抑制剂也是比较常见的组合对象。TKI 作为小分子单药治疗的热点，在 I-O/SM 的组合治疗数量同样很多，与 PD-(L)1 组合的靶点包括 ERK, Jak 和 PI3K 等等；HDAC 是组蛋白去乙酰化酶，其抑制剂通过修饰表观遗传产生作用，联用可增强 PD-(L)1 免疫治疗效果。

PD-(L)1+传统放疗：不容忽视

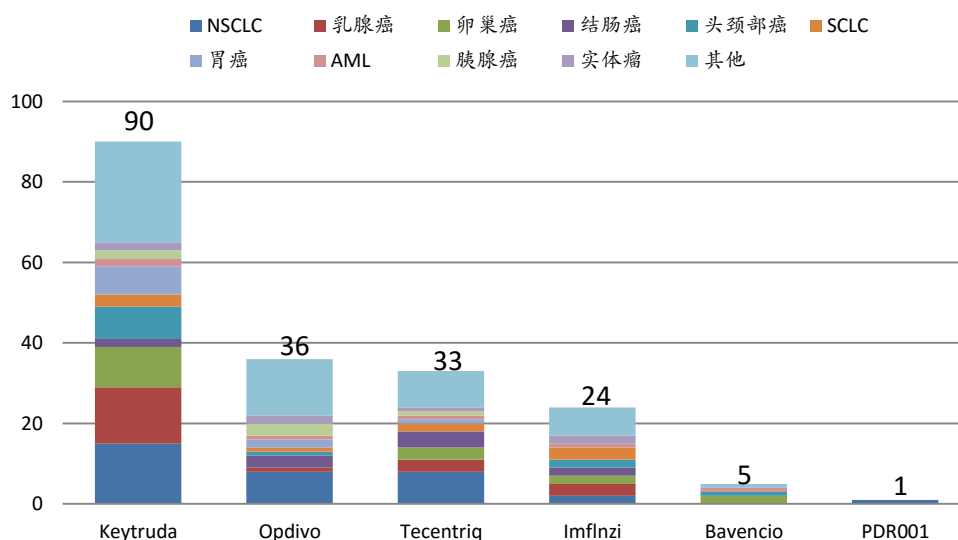
一般来说，传统放疗 (Radiotherapy) 和化疗 (Chemotherapy) 被认为对免疫系统有一定的抑制性，而 I-O 药物又是靶向作用于免疫检查点，所以相对来说 I-O/Chemo (Radio) 的组合不及 I-O/I-O 组合。

但是，从现在的临床试验结果来看，I-O/Chemo (Radio) 组合也存在协同效应，并且有自身独特优势。低剂量的放化疗可以激活人体免疫潜能，让肿瘤细胞更易于被 I-O 药物识别，从而产生协同效应；而且，相对与单抗药物组合，与放化疗药物组合的成本较低。

目前，PD-(L)1 中最成功的 I-O/Chemo 组合是 Keytruda/pemetrexed (培美曲塞) /carboplatin (卡铂)，该组合已经成为转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗药物。

从 I-O/Chemo 组合临床试验适应症情况来看，NSCLC 依然是最重要的战场。此外，乳腺癌、卵巢癌和结肠癌都是相对热门的适应症。

图 16：PD-(L)1 单抗与化疗组合临床试验适应症分布情况

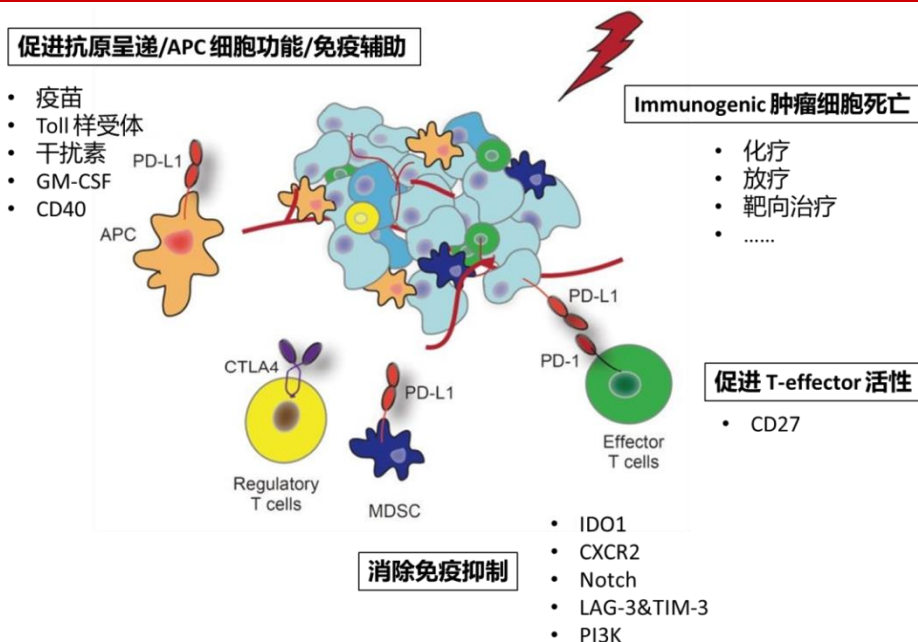


数据来源：Clinicaltrials，东方证券研究所

PD-(L)1 未来联合用药趋势：与其它 I-O 药物的组合

除去和传统放化疗以及靶向治疗的联合用药以外，我们认为 PD-(L)1 未来和其它 I-O 药物的组合开发潜力很大。现在来看，PD-1/CTLA-4 和 PD-1/IDO 的 I-O/I-O 组合受到较多关注；未来有望出现 PD-1/LAG-3、PD-1/TLR 等更多 I-O/I-O 免疫协同用药。

图 17：PD-(L)1 未来的联合用药策略



数据来源: Cancer Biology & Medicine, 东方证券研究所

FDA 批准的 I-O 产品以 PD-(L)1 为主

随着 PD-(L)1 药物研发的迅速推进, I-O 药物种类逐步增多。目前, 不论是从研发热点, 还是从销售情况来看, 已上市 I-O 产品还是以 PD-(L)1 占据主导地位。

表 18: FDA 批准的肿瘤免疫治疗产品

细分类别	获批药物	获 批 年份	公司	适应症
单克隆抗体	Ipilimumab (Yervoy)	2011	BMS	不能切除或转移性黑色素瘤
	Pembrolizumab (Keytruda)	2014	MERCK	Melanoma (黑色素瘤)、NSCLC (PD-L1 > 50% 的一线治疗、PD-L1 阳性的二线治疗、联合培美曲塞和卡铂作为非鳞癌的一线治疗)、HNSCC (头颈鳞癌)、Hodgkin Lymphoma (霍奇金淋巴瘤)、UC (一线, 膀胱上皮癌)、MSI-H Cancer (微卫星高不稳定相关癌症)、Gastric carcinoma (作为氟嘧啶/含铂化疗等治疗后的 3 线疗法, 用于 PD-L1 表达阳性的局部复发性或转移性胃癌及胃食管交接部癌)
	Nivolumab (Opdivo)	2014	BMS	Melanoma (黑色素瘤)、NSCLC (铂类化疗后的二线治疗, EGFR 和 ALK 突变使用前需经过靶向药物治疗)、Renal cell carcinoma (肾细胞癌)、Hodgkin lymphoma (霍奇金淋巴瘤)、Carcinoma of the head and neck (头颈癌)、UC (膀胱上皮癌)、Gastric carcinoma (胃癌-日本)、MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer (微卫星高度不稳定/错配修复缺失的转移性结直肠癌)、Hepatocellular carcinoma (经过索拉非尼治疗的肝细胞癌)
	Atezolizumab	2016	Genentech	UC (尿路上皮癌)、NSCLC

有关分析师的申明, 见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分, 或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

(Tecentriq)				
	Avelumab (Bavencio)	2017	EMD SERONO	MCC (Merkel 细胞癌)、UC (尿路上皮癌)
	Durvalumab (Imfinzi)	2017	AstraZenca	UC (膀胱上皮癌)
小分子药物	Imiquimod (ZYCLARA)	2011	Graceway	基底细胞癌
	Plerixafor (MOZOBIL)	2008	Genzyme (Sanofi)	干细胞移植 (非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤)
融合蛋白 (BiTEs)	Blinatumomab (Blinicyto)	2014	Amgen	ALL (急性淋巴白血病)
细胞因子	IL-2 (Proleukin)	1992	CHIRON	转移性肾细胞癌、转移性黑色素瘤
	INF-γ (Actimmune)	1999	VIDARA	慢性肉芽肿病 (CGD)、严重恶性石骨症 (SMO)
T 细胞疗法	Tisagenlecleucel (Kymriah)	2017	诺华	ALL (青少年急性淋巴白血病)
	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	2017	Kite (Gilead)	特定类型成人 B 细胞淋巴瘤 (至少 2 种治疗方案后复发)
肿瘤疫苗	Sipuleucel-T (Provenge)	2010	Dendreon	Prostate cancer (前列腺癌)
溶瘤病毒	Talimogene laherparepvec (Imlygic)	2015	Amgen	Melanoma (黑色素瘤)

备注: 1、小分子药物中的 BRAF 抑制剂药物见前文; 2、17 年 6 月 29 日, Dendreon 被中国三胞集团全资收购。

数据来源: FDA, ASCO, 东方证券研究所

PD-1 霸主之争: 目前 Keytruda 在肺癌领域压倒 Opdivo

在已上市的 I-O 产品中, 无疑是 PD-1 最为引入注目。率先上市的 Keytruda 和 Opdivo 极其迅速成长为重磅药物, 16 年分别实现营收 14.02 亿美元和 37.74 亿美元。

Keytruda 和 Opdivo 的竞争始于上市前。Opdivo 于 14 年 7 月在日本上市, 同年 12 月获 FDA 批准; Keytruda 于 14 年 9 月在美国获批上市。随着肺癌二线适应症的陆续获批, Opdivo 销售额迅速超过 Keytruda 并拉开较大差距 (Keytruda 限于二线 PD-L1 高表达患者, 约占 25%)。

肺癌治疗地位争夺的转折点在于 BMS Opdivo Checkmate-026 临床试验的失败; 而与此同时, Keytruda 顺利获批了 PD-L1 高表达患者相比于化疗 SOC 的肺癌一线治疗, 随后更是获批一线和化疗联合治疗转移性非鳞癌患者。至此, Keytruda 在肺癌领域奠定了绝对领先地位, 未来几年在肺癌适应症上的销售额超过 Opdivo 毫无悬念。

表 19: Opdivo/Keytruda 上市及肺癌适应症相关情况

阶段	Opdivo	Keytruda
获批上市	2014 年 7 月于日本获批, 同年 12 月 22 日 FDA 获批。	2014 年 9 月 4 日, FDA 获批。
肺癌二线	2015 年 03 月 04 日获批鳞癌; 2015 年 10 月 9 日获批非鳞癌。	2015 年 10 月 2 日获批 (二线 PD-L1 阳性)。
肺癌一线	-	2016 年 10 月 24 日获批 (4 期 PD-L1 高表达患者)、2017 年 5 月 10 日 (一线和化疗联合转移性非鳞癌患者)。

数据来源：公开资料，东方证券研究所

其他适应症方面，二者难分伯仲。除去二者都获批的适应症：黑色素瘤、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、胃癌和膀胱癌，Opdivo 还拥有肾细胞癌（在抗血管新生疗法后用药）和肝细胞癌（在索拉非尼后用药）适应症，Keytruda 则获批 MSI-H（高微卫星不稳定）或具有错配修复缺陷（dMMR）的肿瘤的适应症（Opdivo 仅有 MSI-H/dMMR 结直肠癌适应症）。

表 20：Opdivo 和 Keytruda 正在进行的肺癌适应症临床试验统计

药物	批准时间	适应症	临床试验代号	招募人数	临床试验结束时间（预期）
Opdivo	2015.10.09	二线非鳞癌（经过铂类化疗后）	Checkmate-057	792	2015.02
	2015.03.04	二线鳞癌（经过治疗的晚期或转移性患者）	Checkmate-017	352	2014.11
	宣布失败（2016.08）	一线：4 期或复发性 PD-L1 阳性患者	Checkmate-026	535	2016.11
		一线和 Yervoy 或铂类化疗联合治疗 4 期 PD-L1 阳性之前未接受治疗的患者	Checkmate-227	1980	2018.01
		一线：之前接受过基于铂类化疗的晚期或转移性患者，与多西他赛化疗比较。	Checkmate-078	500	2018.05
Keytruda	2015.10.02	二线 PD-L1 高表达患者	Keynote-001	1260	2018.07
	2016.10.24	一线：4 期 PD-L1 高表达患者相比于化疗 SOC	Keynote-024	305	2016.06
	2017.05.10	一线和化疗联合转移性非鳞癌患者	Keynote-189	570	2017.09
		一线：晚期或转移性 PD-L1 阳性患者相比铂类化疗	Keynote-042	1240	2018.02
		一线和铂类、紫杉醇（白蛋白结合型紫杉醇）联合治疗转移性鳞癌患者	Keynote-407	560	2018.03

数据来源：公开资料，东方证券研究所

国内市场：跨国药企 PD-(L)1 将率先上市，本土研发奋力追赶

对 PD-1 药物的研发，国内企业的进展相当快。首个 PD-1 药物于 2014 年上市，而国内研发进展最快的企业也已进入到临床 3 期。不过，从国内和国际多中心临床试验情况来看，国外 PD-1 药物仍然大概率率先在国内获批。2017 年 11 月，BMS 提交了 Opdivo 国内上市申请，获得 CDE 承办受理。

医药巨头积极推进 PD-(L)1 国内上市

已上市 PD-(L)1 药物国内临床试验进展较快，并且竞争较为激烈。目前，已进入临床 3 期的研究为 23 个，肺癌适应症占比过半（15/23），其他适应症还包括胃癌（3/23）、肝癌（1/23）、尿路上皮癌（3/23）和膀胱癌（1/23）等。

表 21: 医药巨头积极争夺国内市场

公司	药物名称	适应症	临床试验阶段	样本数 (国内)
BMS	Nivolumab+ 培美曲塞 / 铂 /Ipilimumab	晚期或转移性非小细胞肺癌 (EGFR 突变阳性, T790M 阴性, 一线 TKI 治疗失败)	3 期	500 (80)
	Nivolumab+Ipilimumab 或 nivolumab+化疗	胃癌或胃食管交界处癌	3 期	1266 (203)
	Nivolumab +Ipilimumab/铂类	非小细胞肺癌	3 期	2211 (377)
	Nivolumab	晚期肝细胞癌	3 期	1000 (待定)
	Nivolumab	晚期或转移性非小细胞肺癌	3 期	500 (450)
	Nivolumab	晚期或复发性实体瘤	1/2 期	- (56)
MSD	Ipilimumab+紫杉醇+卡铂	非小细胞肺癌	3 期	923 (48)
	Pembrolizumab	晚期肝细胞癌	3 期	待定
	Pembrolizumab+卡铂-紫杉醇/蛋白结合型紫杉醇	转移性鳞状非小细胞肺癌的治疗	3 期	560 (待定)
	Pembrolizumab	晚期食管癌的二线治疗	3 期	600 (待定)
	Pembrolizumab	胃癌	3 期	待定
	Pembrolizumab	一线治疗后发生疾病进展的局部晚期或转移性黑色素瘤受试者的治疗	1b 期	80
	Pembrolizumab	含铂药物全身治疗后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达呈阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)	3 期	740 (600)
	Pembrolizumab	PD-L1 阳性、初治的晚期或转移性非小细胞肺癌	3 期	1240 (350)
Roche	Atezolizumab	局部晚期或转移性尿路上皮或非上皮癌	3 期	1000 (50)
	Atezolizumab+铂类+化疗	PD-L1 高表达的既往未接受过化疗的 IV 期非鳞状或鳞状细胞非小细胞肺癌	3 期	555 (150)
	Atezolizumab+化疗+培美曲塞	既往未接受过化疗的 IV 期非鳞状非小细胞肺癌	3 期	568 (170)
	Atezolizumab+卡铂+依托泊苷	广泛期小细胞肺癌 III 期	3 期	500 (100)
	Atezolizumab+含铂化疗	未接受过治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌	3 期	1200 (240)
	Atezolizumab	完全切除的 IB-IIIA 期非小细胞肺癌患者	3 期	760 (150)
	Atezolizumab	肌层浸润性膀胱癌	3 期	440 (145)
	Atezolizumab	含铂类化疗治疗失败的非小细胞肺癌	3 期	563 (450)
AstraZenca	Durvalumab	非小细胞肺癌	3 期	1100 (170)
	Durvalumab/ Tremelimumab	Durvalumab+ 晚期尿路上皮癌	3 期	1005 (96)
	Durvalumab	晚期非小细胞肺癌	3 期	440 (352)

数据来源: 丁香园, CDE, 东方证券研究所

国内多家厂商布局, 恒瑞、信达处于领先地位

截至 17 年 10 月, 国内共有 14 家企业的 PD-(L)1 产品进入到 IND 及以后阶段, 其中 PD-1 产品 11 个, PD-L1 产品 4 个, 恒瑞医药是唯一兼有 PD-1 和 PD-L1 的国内厂家。

临床试验进展方面，PD-1 药物以恒瑞医药和信达生物研发进度最快，都已于 17 年二季度进入到 3 期临床；PD-L1 药物，康宁杰瑞和基石药业领先于恒瑞进入临床。

表 22：国内进展到 IND 及以后阶段的 PD-(L)1 抗体（截至 17 年 11 月 28 日）

药物	公司	机制	最快阶段	IND 批准时间
SHR-1210	恒瑞医药	PD-1	Phase 3	2016.02.04
IBI308	信达生物	PD-1	Phase 3	2016.09.04
JS-001	君实生物	PD-1	Phase 2	2016.01.04
BGB-A317	百济神州	PD-1	Phase 2（中/美）	2016.09.03
GB226（杰诺单抗）	嘉和生物	PD-1	Phase 1	2016.12.22
GLS-010	誉衡药业	PD-1	Phase 1	2017.03.16
AK-104	康方生物	CTLA-4/PD-1	Phase 1（澳大利亚）	2017.08.24
PD-1 单抗	百奥泰	PD-1	IND	2017.09.14
AK-103	泰州翰中	PD-1	IND	2017.09.14
HLX10	复星医药	PD-1	IND（美）	2017.09.27
LZM009	丽珠集团	PD-1	IND（中/美）	2017.10.23（中） /2017.08.01（美）
KN035(SC)	康宁杰瑞	PD-L1	Phase 1	2017.01.05
WBP3155	基石药业	PD-L1	Phase 1	2017.09.06
SHR-1316	恒瑞医药	PD-L1	IND（中/美）	2017.09.14（中） /2017.01.16（美）
KL-A167	科伦药业	PD-L1	IND	2017.09.28

备注：1、GLS-010 由誉衡药业、药明康德共同申报；2、AK-103 由康方生物、翰中生物和翰思生物联合申报的 PD-1 单抗。

AK-104 是康方生物单独申报的 CTLA-4/PD-1 双功能抗体。

数据来源：各公司公告，公开资料，东方证券研究所

恒瑞医药：布局全面，重点突破 NSCLC、食管癌和肝癌

恒瑞医药围绕 PD-1 单抗 SHR-1210 开展了多达 15 项临床试验，其中 7 项是联合用药（包括阿帕替尼、化疗及 MEK 激酶抑制剂 SHR-7390）。

从适应症上看，公司重点推进肝癌、食管癌和 NSCLC 的临床试验。具体来看，晚期食管癌是争取二线治疗；晚期肝癌同时开展了 2 个 Phase2 临床试验，先争取索拉非尼治疗失败后用药，也尝试与阿帕替尼/化疗联用；NSCLC 方面，与化疗 SOC 联合用药谋求一线治疗地位，同时在推进的还有单药（已进行至临床 2 期）和联合阿帕替尼（进行至临床 2 期）此外，公司还在积极探索胃癌、霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌和黑色素瘤等多个适应症。

表 23：恒瑞医药围绕 SHR-1210 全面展开临床试验

序号	药物	试验状态	临床试验阶段	适应症	登记号
1	SHR-1210+放疗	尚未招募	探索性临床	转移性肝癌	CTR20170910
2	SHR-1210+放疗	尚未招募	探索性临床	局部晚期食管鳞癌	CTR20170755

3	SHR-1210+阿帕替尼	招募中	探索性临床	晚期胃癌和肝细胞癌	CTR20170750
4	SHR-1210+SHR-7390	尚未招募	Phase1	晚期实体瘤	CTR20170611
5	SHR1210	招募中	Phase2	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	CTR20170500
6	SHR-1210+化疗 SOC	尚未招募	Phase3	晚期/转移性 NSCLC（非鳞癌）	CTR20170322
7	SHR-1210 VS 二线化疗（多西他赛/伊立替康）	招募中	Phase3	晚期食管癌	CTR20170307
8	SHR-1210（二线）	招募中	phase2	晚期/转移性 NSCLC（治疗失败后）	CTR20170299
9	SHR-1210	尚未招募	Phase1	复发或转移性鼻咽癌患者	CTR20170267
10	SHR-1210+阿帕替尼/化疗	尚未招募	Phase2	晚期肝癌	CTR20170196
11	SHR-1210+阿帕替尼	尚未招募	Phase2	晚期 NSCLC	CTR20170090
12	SHR-1210（经过化疗或索拉非尼治疗）	招募中	Phse2/3	晚期肝细胞癌	CTR20160871
13	SHR-1210	招募中	Phase1	晚期实体瘤	CTR20160248
14	SHR-1210	招募中	Phase1	晚期黑色素瘤	CTR20160207
15	SHR-1210	招募中	Phase1	晚期实体瘤	CTR20160175

数据来源：CDE，东方证券研究所

经过分析，我们发现恒瑞在 SHR-1210 的临床试验规划上思路相当清晰。首先重点推进国内发病率最高、市场规模最大的适应症，考虑到胃癌领域公司已有品种阿帕替尼，所以优先推进肝癌、食管癌和 NSCLC；再探索其他 PD-1 已经获批的适应症（如霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤）及国内其它相对高发的癌种（鼻咽癌）。

市场空间上来看，我们按照 NSCLC、肝癌和食管癌 3 个进入临床试验后期的适应症初步估算，仅考虑这三个适应症，2025 年 SHR-1210 销售额可能达到 50 亿元。其中，NSCLC 适应症销售峰值有望超过 30 亿元。

表 24：恒瑞医药 SHR-1210 上市后主要适应症销售额估算

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
肺癌（万人）	73.33	73.70	74.07	74.44	74.81	75.18	75.56
患病人数增长率		0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
NSCLC 占比	80%						
NSCLC 患者（万人）	58.66	58.96	59.25	59.55	59.85	60.15	60.45
诊治率	65%	66%	67%	68%	69%	70%	71%
PD-1 抗体在一线治疗的渗透率	5%	6%	7%	8%	10%	13%	15%
其中选择 SHR-1210 比例	10%	15%	20%	20%	18%	18%	18%
一线治疗选择 SHR-1210 的人数（万人）	0.19	0.35	0.56	0.65	0.74	0.95	1.16

二线治疗比例	40%	41%	42%	43%	44%	45%	46%
二线治疗人数（万人）	15.25	15.95	16.67	17.41	18.17	18.95	19.74
PD-1 抗体在二线治疗的渗透率	10.0%	12.5%	15.0%	20.0%	25.0%	25.0%	25.0%
其中选择 SHR-1210 的比例	10%	15%	20%	20%	18%	18%	18%
二线治疗选择 SHR-1210 人数（万人）	0.15	0.30	0.50	0.70	0.82	0.85	0.89
NSCLC 治疗人数合计（万人）	0.34	0.65	1.06	1.34	1.56	1.80	2.05
食道癌（万人）	47.80	47.56	47.32	47.09	46.85	46.62	46.38
患病人数增长率		-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%
晚期病人占比	65%						
诊治率	70%						
二线治疗比例	65%						
PD-1 抗体在二线治疗的渗透率	2%	5%	10%	13%	15%	18%	20%
其中选择 SHR-1210 的比例	10%	15%	20%	20%	18%	18%	18%
二线治疗选择 SHR-1210 人数（万人）	0.03	0.11	0.28	0.35	0.37	0.43	0.49
肝癌（万人）	46.60	46.13	45.67	45.22	44.76	44.32	43.87
患病人数增长率		-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%
晚期病人占比	80%						
诊治率	70%						
二线治疗比例	70%						
PD-1 抗体在二线治疗的渗透率	5%	10%	15%	20%	23%	25%	28%
其中选择 SHR-1210 的比例	0%	10%	15%	20%	20%	18%	18%
二线治疗选择 SHR-1210 人数（万人）	0.00	0.18	0.40	0.71	0.79	0.78	0.85
SHR-1210 年费用（万元）	25	22.5	20	18	16	15	15
合计销售额（亿元）	9.29	21.05	34.77	43.23	43.59	45.24	50.88

备注：1、预计 NSCLC 和食管癌适应症 19 年获批上市，肝癌适应症 2020 年上市；2、由于 NSCLC 多数新发病人处于或接近晚期，故认为都适用于 PD-1 治疗；3、处于临床试验早期的适应症存在较大不确定性，暂未纳入估算体系中；4、考虑到肺癌、食管癌和肝癌等 5 年生存率较低，故仅考虑新发病人的单次治疗。

数据来源：《中国癌症统计》，公开资料，东方证券研究所

信达生物：单药推进，谋求 NSCLC 和食管癌二线治疗地位

相比恒瑞，信达 PD-1 单抗 IBI308 临床研究开展偏稳健，共开展了 5 项临床试验，多是单药推进。值得注意的是，临床试验进展最快的 NSCLC 适应症选择的是一线含铂化疗失败的晚期或转移性鳞状 NSCLC，避免了与恒瑞非鳞癌一线治疗正面竞争。

除去 NSCLC 适应症，进展较快处于 Phase2 的临床试验比较着重于淋巴瘤（2/3）和晚期食管癌（1/3）（二线）。

表 25：信达生物 PD-1 单抗 IBI308 国内临床试验登记

序号	药物	试验状态	临床试验阶段	适应症	登记号	首次公示信息日期
1	IBI308	尚未招募	Phase2	复发或难治性外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）	CTR20170818	2017 年 8 月 23 日
2	IBI308 VS 多西他赛	招募中	Phase3	晚期的或转移性鳞状非小细胞肺癌（一线含铂化疗失败后）	CTR20170380	2017 年 5 月 18 日
3	IBI308	招募中	Phase2	复发或难治性霍奇金淋巴瘤	CTR20170281	2017 年 4 月 24 日
4	IBI308 VS 紫杉醇 VS 伊立替康	未招募	Phase2	晚期食管癌（一线治疗失败）	CTR20170258	2017 年 3 月 21 日
5	IBI308 或 IBI308+化疗	招募中	Phase1	晚期实体瘤	CTR20160735	2016 年 9 月 29 日

数据来源：CDE，东方证券研究所

我们认为，信达未来必然会布局 IBI308 的联合用药。2017 年 9 月，公司从中科院上海有机所获得 IDO 抑制剂，相信会很快进行 PD-1/IDO 组合尝试。

君实生物：专注“冷门”适应症，广泛开展早期临床研究

君实是国内最早开展 PD-1 临床试验的企业之一，目前共开展了 13 项 JS001 的临床试验，主要的关注点在于黑色素瘤、三阴性乳腺癌和泌尿系统肿瘤。具体来看，进展最快是黑色素瘤（2/3）和尿路上皮癌（1/3）适应症，都处于 Phase2 临床中；16 年内开展了 3 个三阴性乳腺癌的临床试验（其中 2 项是联合用药）；泌尿系统肿瘤相关临床试验也多达 3 个，涉及到肾癌和尿路上皮癌。

值得注意的是，公司未开展任何 NSCLC 相关的临床试验，基本放弃了该适应症，可能是考虑到该适应症竞争过于激烈。相对来说，PD-1 在黑色素瘤当中的疗效最为确切，竞争温和，虽然患者群体小，但同样有可能成长为大品种；三阴性乳腺癌存在强烈的治疗需求，市场空间依赖于临床试验结果。

表 26：君实生物 PD-1 单抗 JS001 国内临床试验情况

序号	药物	试验状态	临床试验阶段	适应症	登记号	首次公示信息日期
1	JS001	招募中	Phase2	黏膜黑色素瘤	CTR20170779	2017 年 8 月 31 日
2	JS001	招募中	Phase1	复发难治恶性淋巴瘤	CTR20170747	2017 年 7 月 7 日
3	JS001	尚未招募	Phase2	膀胱尿路上皮癌（SOC 治疗失败后）	CTR20170347	2017 年 4 月 7 日
4	JS001	招募中	Phase1	晚期神经内分泌肿瘤（SOC 治疗失败后）	CTR20170345	2017 年 4 月 25 日
5	JS001+ 阿西替尼	招募中	Phase1	晚期肾癌及黑色素瘤患者	CTR20170109	2017 年 3 月 21 日
6	放疗	尚未招募	Phase1	晚期三阴性乳腺癌	CTR20160976	2016 年 12 月 9 日

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

	+JS001					日
7	JS001	招募中	Phase2	局部进展或转移性黑色素瘤 (SOC 治疗失败后)	CTR20160900	2017 年 2 月 8 日
8	JS001+ 吉西他滨、顺铂 (GP)	尚未招募	Phase1	晚期三阴性乳腺癌 (一线/二线)	CTR20160813	2016 年 12 月 19 日
9	JS001	招募中	Phase1b/2	晚期胃癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	CTR20160740	2016 年 9 月 28 日
10	JS001	招募中	Phase1	晚期三阴性乳腺癌	CTR20160412	2016 年 8 月 1 日
11	JS001	招募中	Phase1	晚期或复发性恶性肿瘤	CTR20160274	2016 年 5 月 11 日
12	JS001	招募中	Phase1	晚期恶性黑色素瘤和泌尿系统肿瘤	CTR20160187	2016 年 4 月 25 日
13	JS001	招募中	Phase1	晚期或复发性实体瘤	CTR20160176	2016 年 4 月 19 日

数据来源: CDE, 东方证券研究所

百济神州: 国内外临床兼顾, 胃癌和尿路上皮癌领先

百济神州 PD-1 单抗 BGB-A317 整体推进较为迅速, 目前有 5 个临床处于临床 2 期, 其中胃癌食管癌和尿路上皮癌是国际多中心临床试验。另外, 还在澳大利亚开展了 2 项联合用药临床, 分别是 PD-1/BTK 抑制剂和 PD-1/PARP 抑制剂组合, 紧跟国际临床研发动向。

表 27: 百济神州 PD-1 单抗 BGB-A317 国内临床试验情况

序号	药物	试验状态	临床试验阶段	适应症	登记号	首次公示信息日期	备注
1	BGB-A137+化疗 SOC	招募中	Phase2	食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	CTR20170515	2017 年 6 月 9 日	国内试验
2	BGB-A137+化疗 SOC	尚未招募	Phase2	肺癌	CTR20170361	2017 年 7 月 27 日	国内试验
3	BGB-A137	尚未招募	Phase2	复发或难治性霍奇金淋巴瘤	CTR20170119	2017 年 4 月 17 日	国际多中心试验
4	BGB-A137	招募中	Phase2	PD-L1 阳性局部晚期或转移性膀胱尿路上皮癌研究	CTR20170071	2017 年 4 月 18 日	国际多中心试验
5	BGB-A137	招募中	Phase1/2	晚期实体瘤	CTR20160872	2016 年 12 月 19 日	国内试验
6	BGB-3111+BGB-A317	招募中	Phase1	B 细胞恶性淋巴瘤	NCT02795182	2016 年 6 月 10 日	澳大利亚试验
7	BGB-A317+BGB-290	招募中	Phase1	晚期实体瘤	NCT02660034	2016 年 1 月 21 日	澳大利亚试验

备注: BGB-3111 是 BTK 抑制剂, BGB290 是 PARP 抑制剂。

数据来源: CDE, Clinicaltrials, 东方证券研究所

国内市场来看, BGB-A317 在尿路上皮癌和胃癌、食管癌及胃食管结合部癌上居于领先地位。尿路上皮癌, 恒瑞和信达未进行相关临床试验, 君实同处于 Phase2 但尚未开始招募; 胃和食管相关

癌症方面, 君实处于临床试验早期, 恒瑞和信达分别进行到 3 期和 2 期, 但适应症都仅限于晚期食管癌, 百济神州在胃癌和胃食管交接部癌上占据先发优势。

誉衡药业、沃森生物: 启动临床, 初步探索

除去以上进展较快的公司, 目前只有誉衡药业/药明康德共同申报的 GLS-010 和嘉和生物 (沃森生物控股) 的 GB226 进入临床试验阶段。目前, 二者也都在进行早期研究, 誉衡以胃癌和食管癌做为突破口, 嘉和尚未明确具体适应症。

表 28: 誉衡和沃森各自 PD-1 药物也都进入临床试验阶段

公司	药物	试验状态	临床试验阶段	适应症	登记号	首次公示信息日期
誉衡药业	GLS-010	尚未招募	Phase1	晚期实体瘤 (以三阴性乳腺癌、肝癌为主)	CTR20170692	2017 年 7 月 27 日
	GLS-010	招募中	Phase1	晚期实体瘤 (以胃癌、食管癌为主)	CTR20170433	2017 年 5 月 18 日
嘉和生物	GB226	尚未招募	Phase1	晚期或/和复发性实体瘤和淋巴瘤	CTR20170262	2017 年 7 月 24 日

数据来源: CDE, 东方证券研究所

其他 I-O 靶点: 国内企业有前瞻意识, 多处于临床前早期

PD-1 抗体药物大获成功后, I-O 的不少靶点被寄予厚望, 诸如 OX40、TIM-3、CD47 等等。国际医药巨头多通过联合用药的方式探索这些 I-O 新靶点。在无论的前提下, 我们看到国内部分企业依然紧跟研发热点, 有所布局。

目前, 这些 I-O 靶点也都处于临床前早期研究阶段, 只有恒瑞医药的 IDO 抑制剂在美国进入临床试验阶段 (临床编号: NCT03208959)。

表 29: 国内其他 I-O 靶点开发情况 (不完全统计)

药物	公司	机制	最快阶段	备注
SHR-9146	恒瑞医药	IDO	Phase 1	2017 年 5 月 3 日美国 IND 申请通过。
IDO 抑制剂	信达生物	IDO	临床前	2017 年 9 月, 从中科院上海有机所获得。
ZL-1101	再鼎医药	OX40	临床前	-
DF004	丁孚靶点 (康宁杰瑞)	OX40	临床前	目前处于化合物优化阶段。
OX40 抗体	信达生物	OX40	未知	-
OX40 抗体	丽珠集团	OX40	临床前	已完成细胞株构建。
TIM-3 抗体	赛远公司 (天士力)	TIM-3	临床前	公司于 2015 年 6 月立项。
YH103	银河生物	TIM-3	临床前	公司预计 18 年底申报临床。
TIM-3	博生吉 (安科生物)	TIM-3+PD-1	专利	博生吉杨林教授申请 TIM-3+PD-1 治疗胃癌的专利。
Amiprelumab	赛远公司 (天士力)	CD47	临床前	动物模型药效与初步安全性评价。

IMM01	宜明昂科	CD47	临床前	公司计划 2017 年进入 IND。
IMP321	亿腾医药	LAG-3	-	-
DF003	丁孚靶点（康宁杰瑞）	CD137	临床前	目前处于化合物优化阶段。

备注：亿腾医药和 Immutep 公司合作开发 LAG-3 抗体 IMP321。

数据来源：公开资料，东方证券研究所

风险提示

- 1) 如果上市进度慢于预期，将影响相关企业未来业绩。PD-1 已上市药物销售情况良好，但如果国内企业在研进展较慢，则对企业业绩影响将很有限。
- 2) 免疫检查点抑制剂是一个潜力很大的市场，相应地竞争也非常激烈。目前来看，ICI（以 PD-(L)1 为主）市场前景巨大，国内外同类品种较多，竞争相对激烈。

信息披露

依据《发布证券研究报告暂行规定》以下条款：

发布对具体股票作出明确估值和投资评级的证券研究报告时，公司持有该股票达到相关上市公司已发行股份1%以上的，应当在证券研究报告中向客户披露本公司持有该股票的情况，

就本证券研究报告中涉及符合上述条件的股票，向客户披露本公司持有该股票的情况如下：

东方证券担任该挂牌公司君实生物(833330.OC)做市商

提请客户在阅读和使用本研究报告时充分考虑以上披露信息。

分析师申明

每位负责撰写本研究报告全部或部分内容的研究分析师在此作以下声明：

分析师在本报告中对所提及的证券或发行人发表的任何建议和观点均准确地反映了其个人对该证券或发行人的看法和判断；分析师薪酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来，均与其在本研究报告中所表述的具体建议或观点无任何直接或间接的关系。

投资评级和相关定义

报告发布日后的 12 个月内的公司的涨跌幅相对同期的上证指数/深证成指的涨跌幅为基准；

公司投资评级的量化标准

买入：相对强于市场基准指数收益率 15%以上；

增持：相对强于市场基准指数收益率 5%~15%；

中性：相对于市场基准指数收益率在-5%~+5%之间波动；

减持：相对弱于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级 —— 由于在报告发出之时该股票不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该股票的研究状况，未给予投资评级相关信息。

暂停评级 —— 根据监管制度及本公司相关规定，研究报告发布之时该投资对象可能与本公司存在潜在的利益冲突情形；亦或是研究报告发布当时该股票的价值和价格分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确投资评级；分析师在上述情况下暂停对该股票给予投资评级等信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该股票的投资评级、盈利预测及目标价格等信息不再有效。

行业投资评级的量化标准：

看好：相对强于市场基准指数收益率 5%以上；

中性：相对于市场基准指数收益率在-5%~+5%之间波动；

看淡：相对于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级：由于在报告发出之时该行业不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该行业的研究状况，未给予投资评级等相关信息。

暂停评级：由于研究报告发布当时该行业的投资价值分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确行业投资评级；分析师在上述情况下暂停对该行业给予投资评级信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该行业的投资评级信息不再有效。

免责声明

本研究报告由东方证券股份有限公司（以下简称“本公司”）制作及发布。

本研究仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告的全体接收人应当采取必备措施防止本报告被转发给他人。

本报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，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证券研究报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的证券研究报告之外，绝大多数证券研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

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，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面协议授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容，不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

经本公司事先书面协议授权刊载或转发，被授权机构承担相关刊载或者转发责任。不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

提示客户及公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告，慎重使用公众媒体刊载的证券研究报告。

东方证券研究所

地址：上海市中山南路 318 号东方国际金融广场 26 楼

联系人：王骏飞

电话：021-63325888*1131

传真：021-63326786

网址：www.dfzq.com.cn

Email：wangjunfei@orientsec.com.cn

