

# 肺癌：从小分子靶向药到免疫治疗

## 肿瘤创新药系列报告之三

证券分析师：闫天一 A02300517060001

研究支持：暴晓丽

2018.12.20



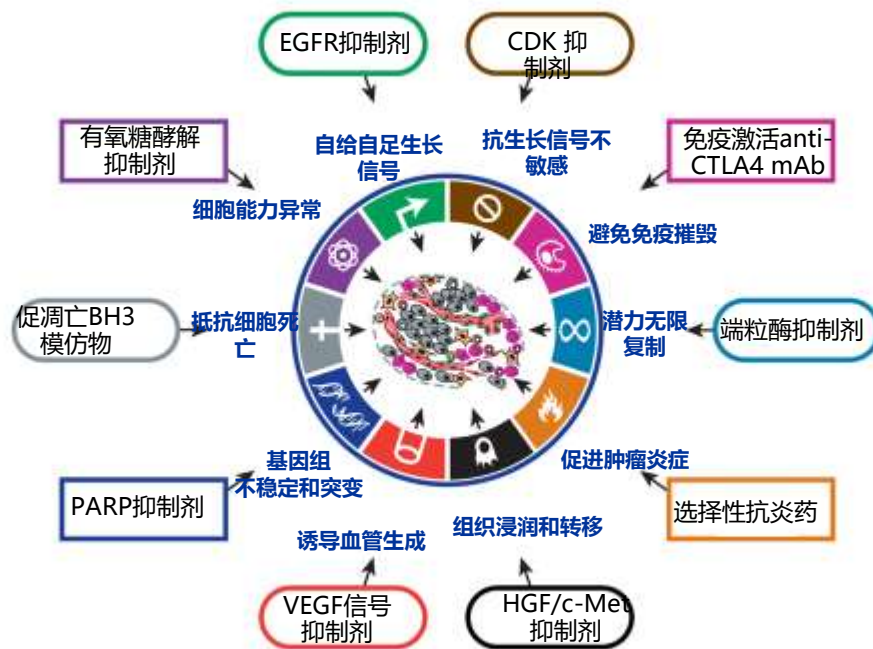
- 我们于2018.01.10发布的创新药深度报告《创新药研发周期理论、创新药研发回报率研究》提出本轮创新药大周期核心驱动力为攻克癌症，而创新药研判需要综合研发、临床及市场数据，为此我们特推出肿瘤创新药系列专题，此为系列三—肺癌篇。

表1：中国城市居民前十大死亡原因（2016年）

疾病名称	死亡率 (1/10万)	构成 (%)	位次
恶性肿瘤	160.07	26.06	1
心脏病	138.7	22.58	2
脑血管病	126.41	20.58	3
呼吸系统疾病	69.03	11.24	4
损伤和中毒外部原因	37.34	6.08	5
内分泌、营养和代谢疾病	20.43	3.33	6
消化系统疾病	14.05	2.29	7
神经系统疾病	7.5	1.22	8
泌尿生殖系统疾病	6.58	1.07	9
传染病（含呼吸道结核）	6.46	1.05	10
合计		95.5	

资料来源：卫计委统计年鉴，申万宏源研究

图1：癌症细胞十大特征及其对应治疗方案



资料来源：《Hallmarks of Cancer The Next Generation》，申万宏源研究

- **中国每年新发肺癌患者约73万人，肺癌预后较差，5年生存率约20%，尚有较大临床需求未满足；近年来，肺癌领域创新药开发以小分子靶向药、免疫治疗及抗血管生成成为主，2017年全球已上市的肺癌相关创新药达140亿美金，且处于快速放量阶段**
  - **小分子靶向药：**驱动基因阳性晚期NSCLC患者的首选治疗策略；随着研发的深入，靶向药物开发人群进一步细分，已从常见基因突变过渡到罕见基因突变，且随着以TKI为代表的小分子靶向药研发技术逐步成熟，研发代际更迭加速，竞争加剧。
  - **PD-(L)1：**长期获益显著，晚期肺癌的5年生存率从4.8%提升至16%，但单药治疗有效率低，未来有望通过联合治疗（联合化疗、放疗、靶向药等）进一步提高免疫治疗的有效率。
  - **抗血管生成：**目前，小分子抗血管生成靶向药主要用于末线治疗，相关临床研究多聚焦于其联合用药的探索，未来抗血管生成有望通过与TKI及免疫治疗联合用药，起到“1+1>2”的效果。
- **投资建议：伴随基础科学及临床的推进，靶向药及免疫治疗将大大改善肺癌患者的预后，带动肺癌药物治疗的扩容；随着研发竞争加剧，我们认为时间卡位及临床疗效尤为重要，看好国内创新药领先企业恒瑞医药，此外，相关标的为百济神州、正大天晴、贝达药业、君实生物及华东医药等**
- **风险提示：竞争加剧风险，医保政策风险，研发失败风险**

# 主要内容

---

1. 精准医学时代的肺癌诊疗
2. 靶向治疗：从常见突变到罕见突变
3. 免疫治疗：长期获益显著，有效率待提升
4. 抗血管生成：单药与联用
5. 投资建议及相关标的

## 1.1 肺癌：发病率高，生存率低

- 肺癌是中国和世界范围发病率最高的癌症，据统计，2015年中国新发肺癌病例约73.3万人，其中约85%的患者为非小细胞肺癌（NSCLC）
- 早期肺癌患者预后较好，但由于肺癌确诊时多数患者分期较晚，整体肺癌五年生存率仅20%左右；目前指南推荐的肺癌早期筛查的方法为低剂量螺旋CT，美国国家肺筛查试验显示，与胸片相比，经低剂量螺旋CT筛查的具有高危因素的人群肺癌相关病死率降低了20%

图2：中国前十大新发癌症（2015E，万人）

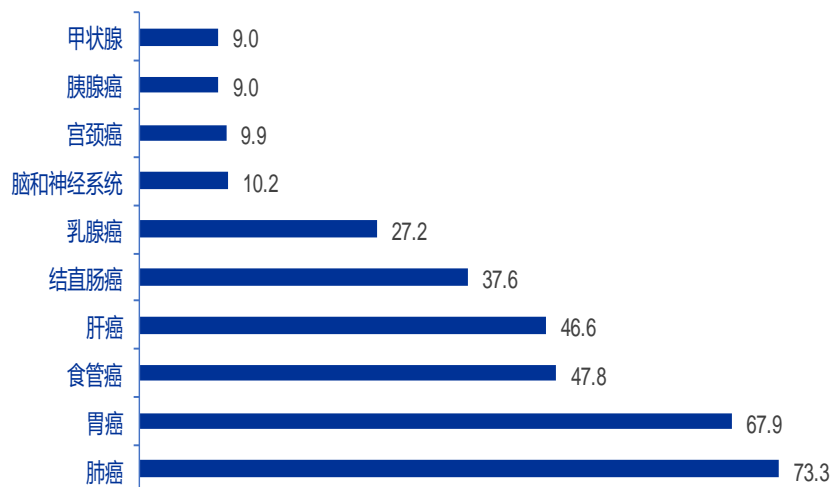
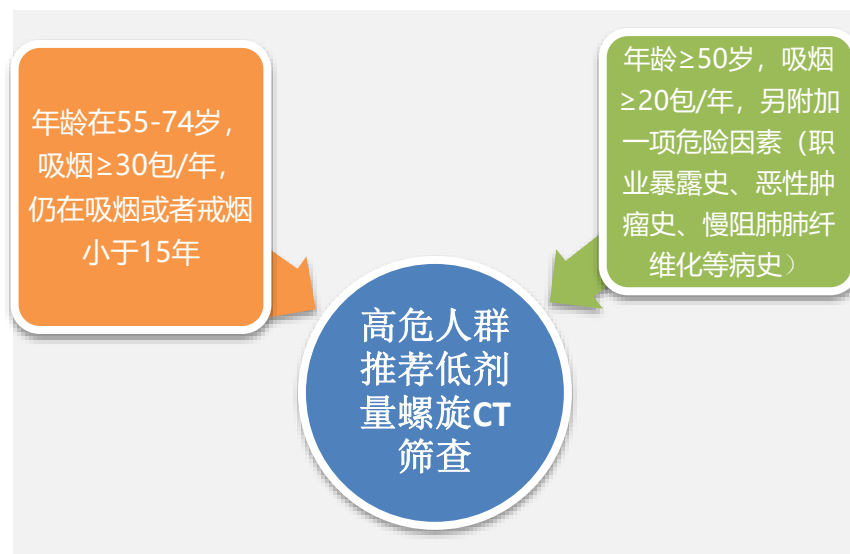


图3：高危人群推荐低剂量螺旋CT筛查

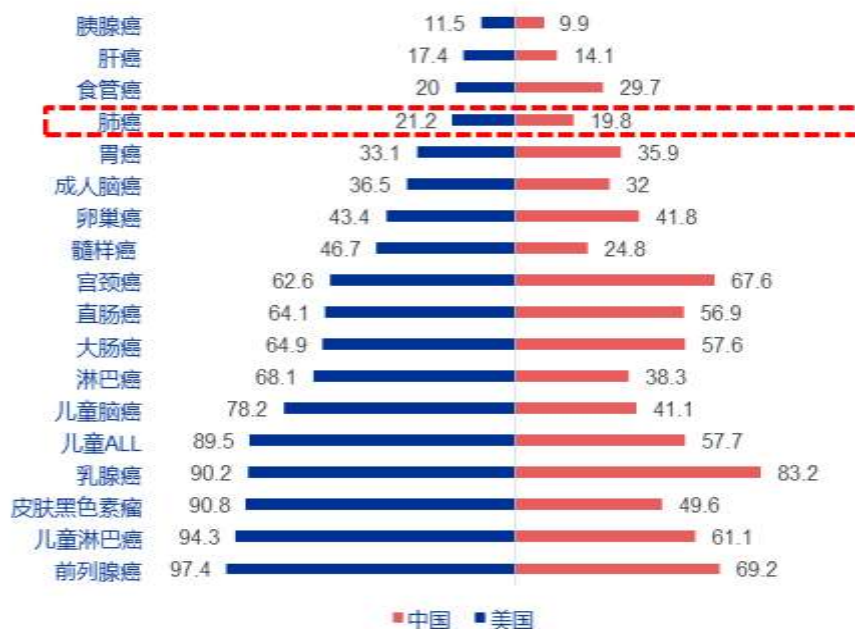


# 肺癌预后较差，5年生存率亟待提升

## ■ 肺癌由于初诊时多为晚期，5年生存率仅20%左右，生存率亟待提升，整个肺癌领域尚存在较大的临床需求未被满足

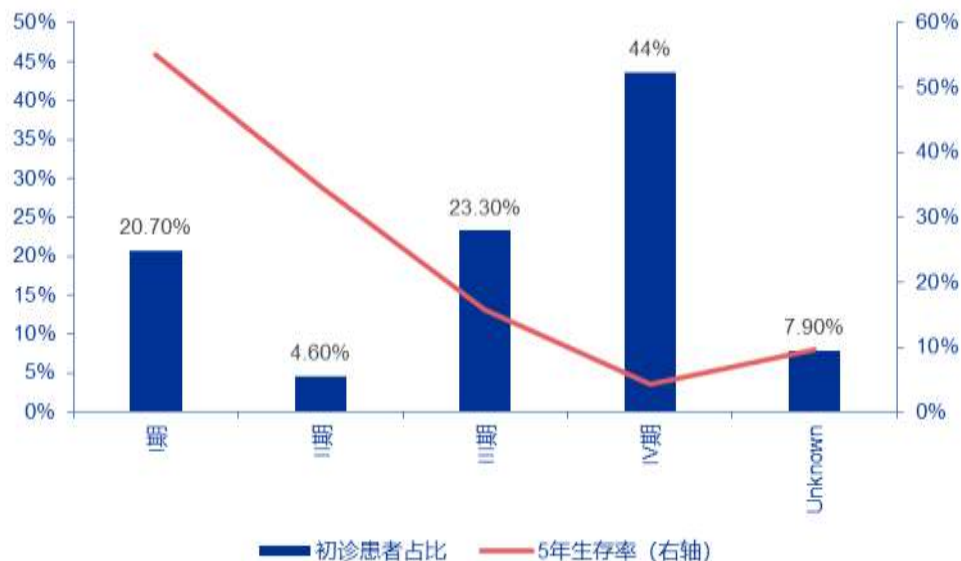
- 据文献所述，在2007年到2013年间，美国初次诊断肺癌为I期的患者仅占到21%，5年生存率为55%，初诊为IV期的患者占比44%，5年生存率仅为4.2%。

图4：2010-14年中美癌症5年生存率（%）



资料来源：CONCORD-3，申万宏源研究

图5：2007-2013年间美国肺癌初诊分期与生存率关系

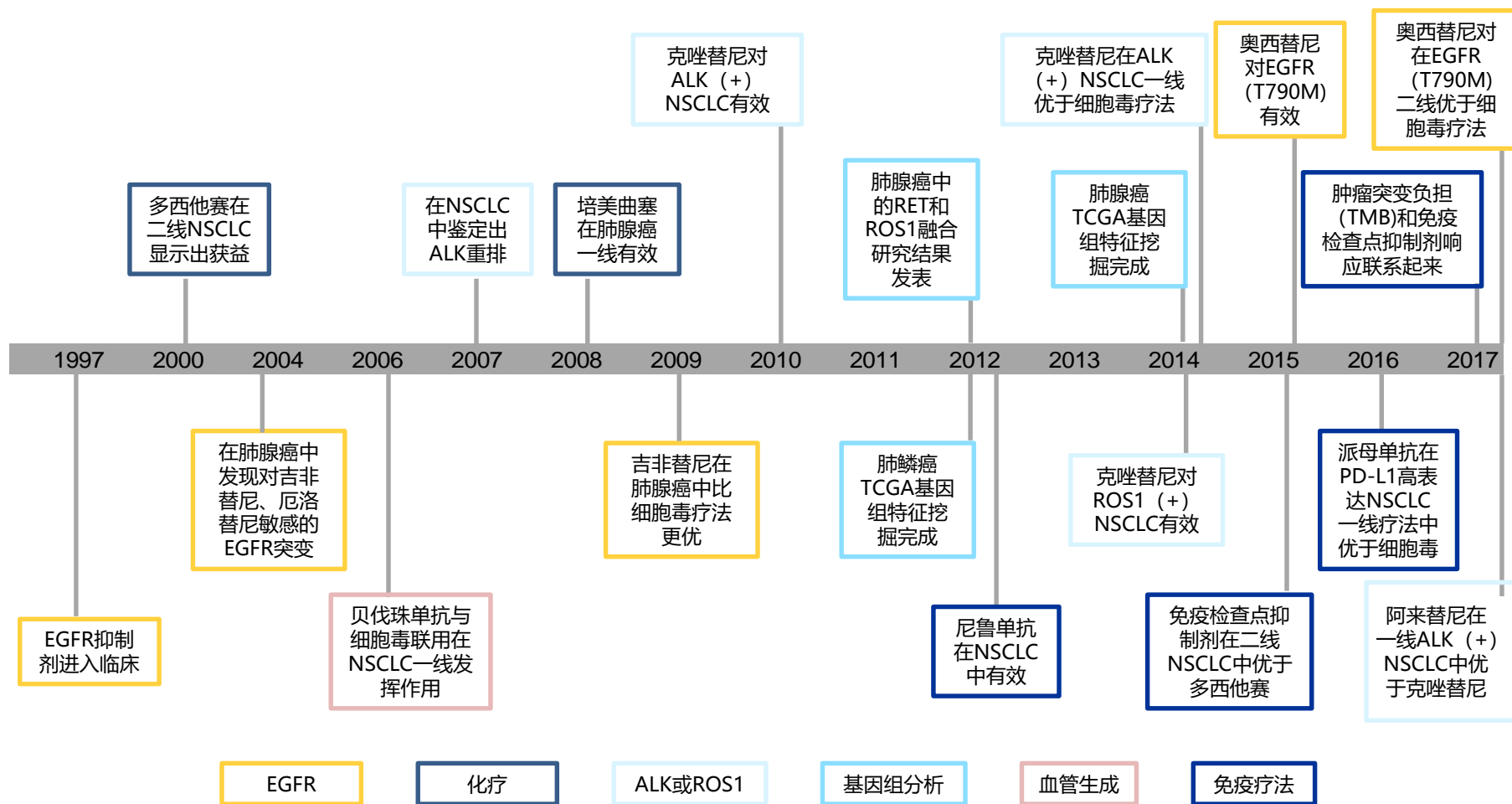


资料来源：《Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics》，申万宏源研究



## 1.2 晚期非小细胞肺癌诊疗历程

图6：近20年晚期非小细胞肺癌发展历程



资料来源：《The biology and management of non-small cell lung cancer》，申万宏源研究

# 肺癌分型：从病理分型到分子分型

■ **晚期非小细胞肺癌的诊疗在过去十余年间发生巨大的变化，以驱动基因为靶点的酪氨酸酶抑制剂的和免疫治疗的开发和应用极大的改善了晚期非小细胞肺癌患者的预后，肺癌的诊疗步入全新时期，肺癌的分型从病理组织学分型进一步细分为基于基因驱动的分型**

- 肺癌的组织病理学分类较复杂，根据WHO2015版分类标准，肺癌可分为腺癌、鳞癌、小细胞癌等亚型，其中小细胞癌除外的亚型由于特点及治疗方法存在共性统称为非小细胞癌（NSCLC）；随着靶向治疗的发展，肺癌的分子分型越来越重要，肺癌中常见的基因分型包括EGFR突变、ALK重排及ROS1融合等

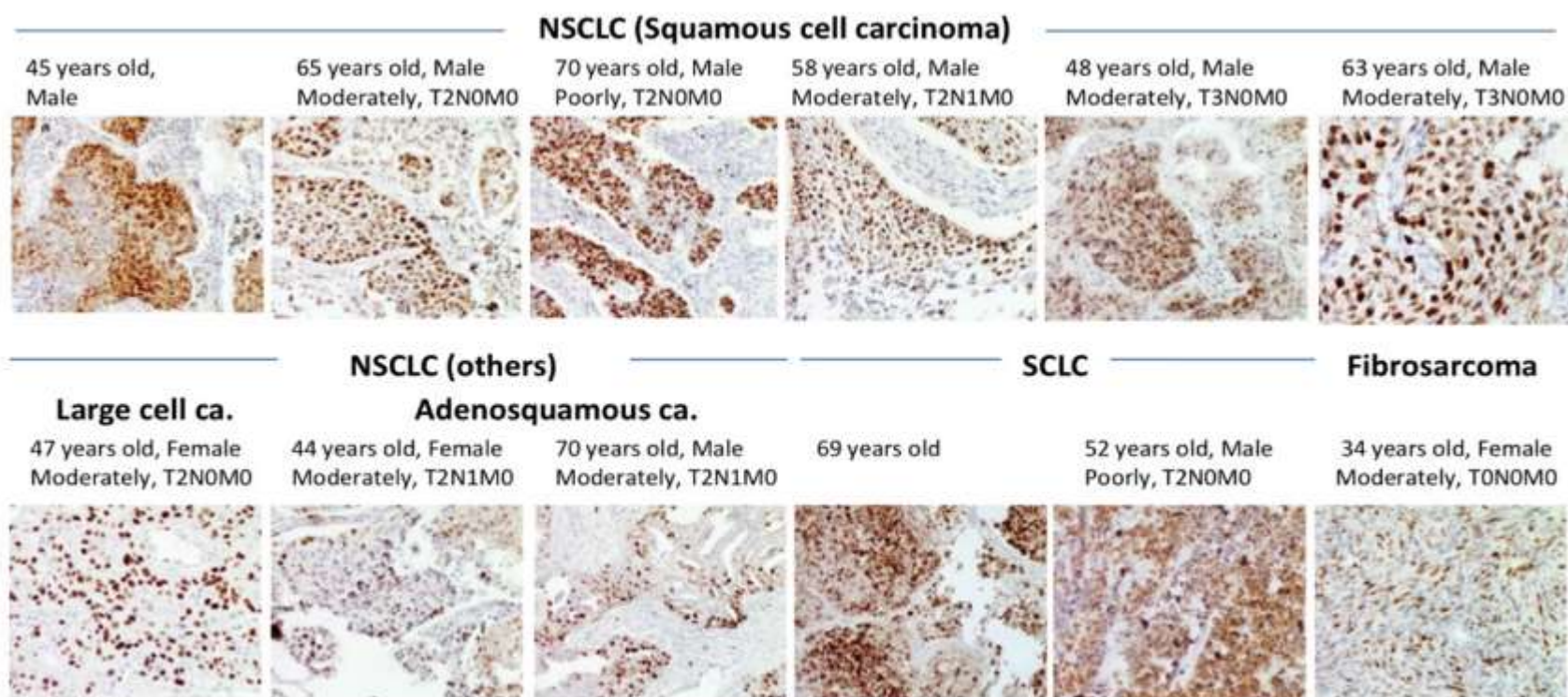
**表2：中国肺癌患者病理分型及常见突变类型**

病理分型			各个分型占比				
			总人群	男性	女性	吸烟人群	不吸烟人群
非小细胞癌 NSCLC	腺癌 (AD)	35.3	48.4%	38%	74%	33%	57%
	鳞癌 (SCC)	18.9	25.9%	34%	6%	38%	19%
	肉瘤样癌 (SC)	0.3	0.4%	1%	0%	1%	0%
	大细胞癌 (LCC)	0.1	0.1%	0%	0%	0%	0%
	腺鳞癌 (ASC)	0.2	0.3%	1%	1%	0%	1%
	其他类型	3.1	4.2%	4%	4%	4%	4%
小细胞癌 SCLC	小细胞 (SCLC)	15.1	20.7%	23%	16%	23%	19%
合计		73					



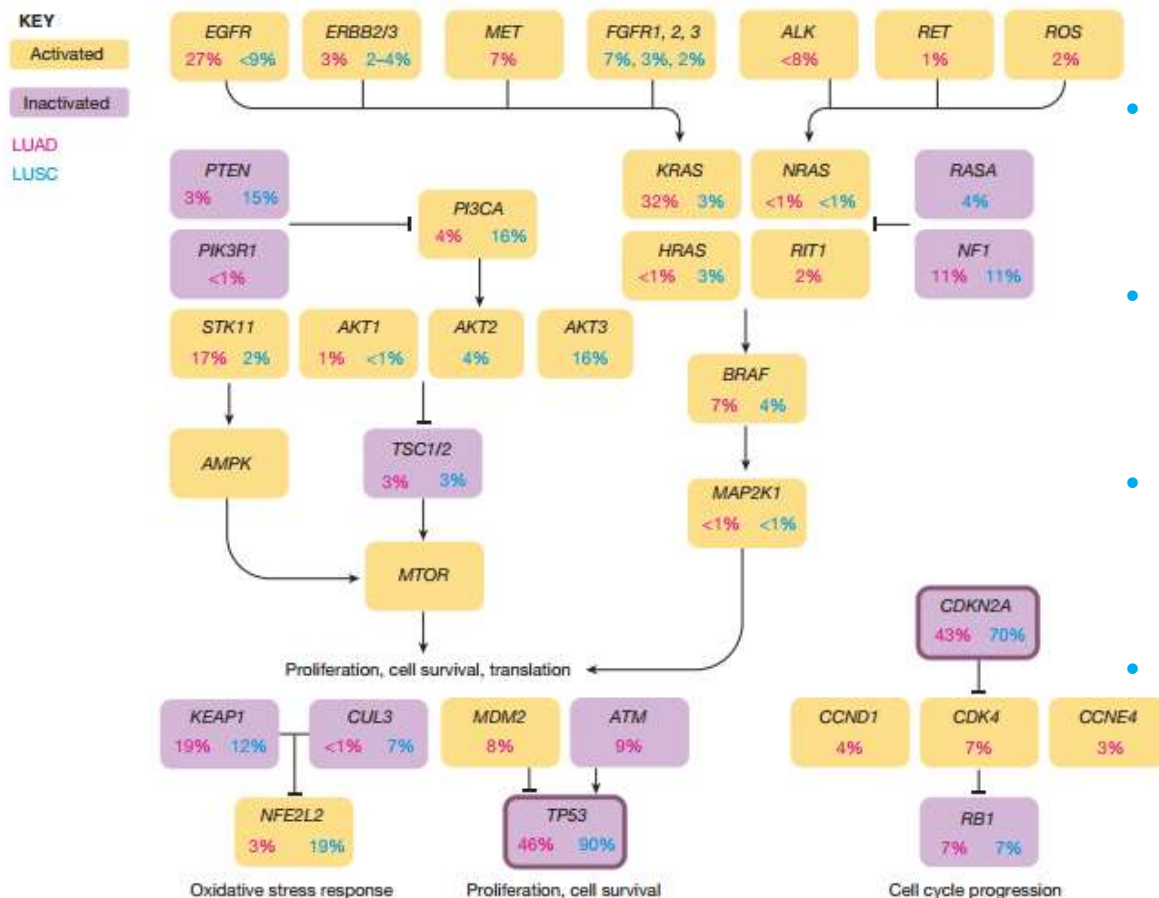
- 常见肺癌亚型组织切片：组织形态学（HE染色）明确小细胞肺癌和非小细胞肺癌；可进一步使用免疫组化（TTF-1、P40等）来明确鳞癌和腺癌。

图7：常见肺癌亚型组织切片



资料来源：《UHRF1 is a Potential Molecular Marker for Diagnosis and Prognosis of Bladder Cancer》，申万宏源研究

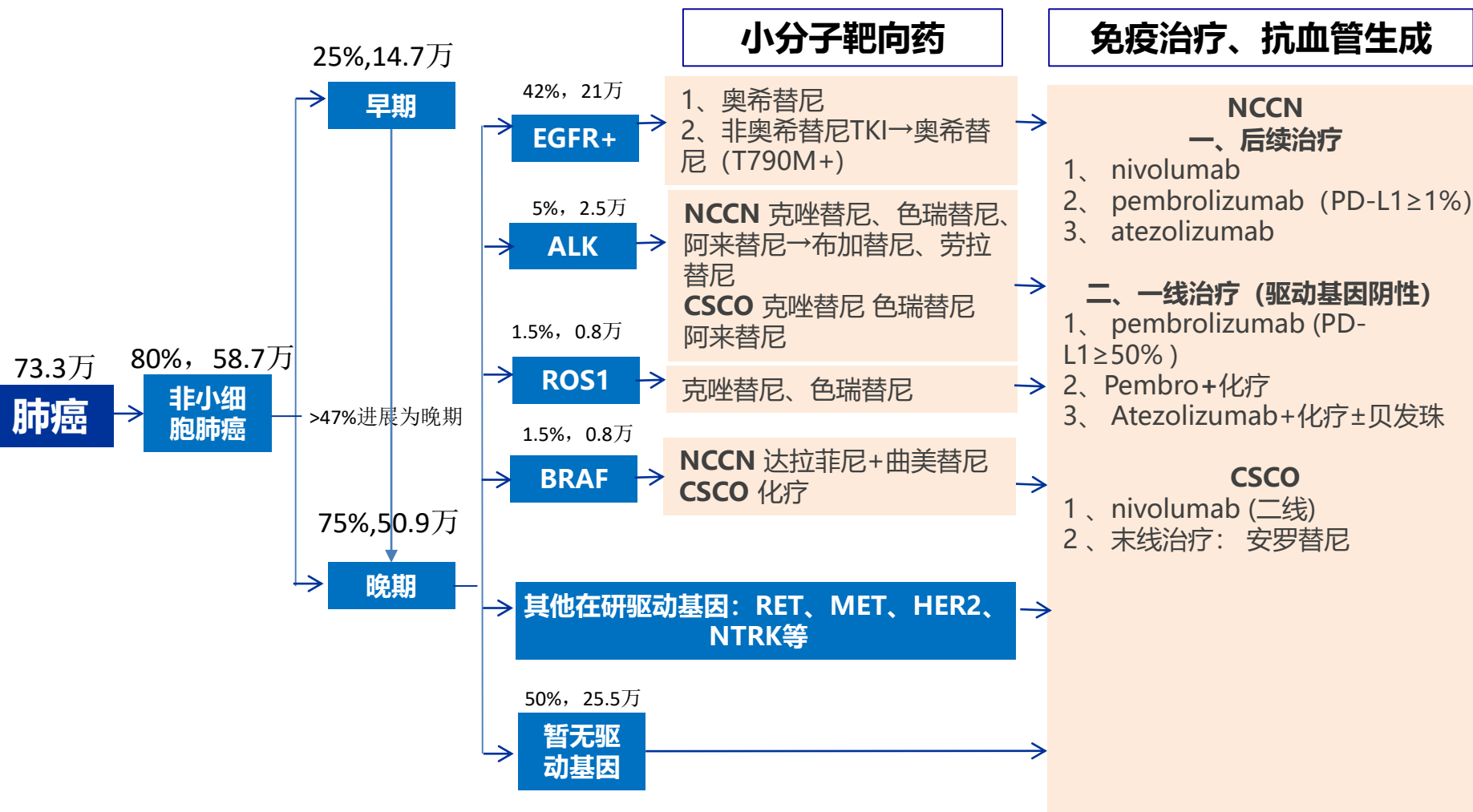
图8：肺腺癌及肺鳞癌常见的基因突变类型



- 已有相关靶向药生物标志物主要：EGFR突变、ALK重排、ROS1重排、BRAF突变
- 处于临床阶段的生物标志物：HER2突变、RET重排、MET突变等
- **KRAS**是一个预后生物标志物，与没有KRAS突变相比，存在KRAS突变预示NSCLC患者的生存差
- EGFR、KRAS和ALK遗传学改变通常不重叠。BRAF突变与EGFR突变或ALK重排通常不重叠

资料来源：《The biology and management of non-small cell lung cancer》，申万宏源研究

# 1.3 中国肺癌患者指南用药梳理



资料来源: CSCO, NCCN, 申万宏源研究

- 近十年来，晚期非小细胞肺癌的药物发展主要集中在小分子靶向药及免疫治疗，2017年相关药物全球销售额近140亿美元，国内由于上市较晚，且近两年才陆续纳入医保报销，市场规模尚小

表3：晚期非小细胞肺癌主要靶向药及免疫治疗相关药物梳理

靶点	代别	通用名	商品名	公司	美国上市时间	中国上市时间	全球销售额 2017, 亿美元	中国PDB销售额 2017, 亿元
EGFR	一代	吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	2003	2004	5.3	4.2
		厄洛替尼	特罗凯	罗氏	2004	2006	8.5	1
		埃克替尼	凯美纳	贝达药业	2011	2011	1.5	3
	二代	阿法替尼	妥复克	勃林格殷格翰	2013	2017	—	0.002
	三代	奥希替尼	泰瑞莎	阿斯利康	2015	2017	9.6	0.1
ALK	一代	克唑替尼	赛可瑞	辉瑞	2011	2013	5.9	0.98
	二代	色瑞替尼	Zykadia	诺华	2014	2018	0.9	
		Alectinib	ALECENSA	罗氏	2015	2018	3.6	
		Brigatinib	Alunbrig	武田	2017		—	
PD-(L)1	PD-1	Pembrolizumab	Keytruda	默沙东	2014	2018	39.1	
		Nivolumab	Opdivo	百时美施贵宝	2014	2018	57.5	
	PD-L1	Atezolizumab	Tecentriq	罗氏	2016	—	4.9	
		Avelumab	Bavencio	美国辉瑞和德国默克	2017	—	0.2	
		Durvalumab	Imfinzi	阿斯利康	2017	—	—	
合计							136.9	9.3

# 治疗模式衍变，肺癌药物治疗有望扩容

- 从目前临床数据来看，相对化疗时代，小分子靶向药及免疫治疗已大幅延长肺癌部分亚型患者的生存期，但肺癌中尚有较大的临床需求未被满足。
- 我们认为目前处于靶向药及免疫治疗快速发展阶段，随着研究的深入及临床试验的推进，未来更多的患者将从中获益，随之而来的便是整个肺癌药物市场的扩容

## 适用患者人群

- **适应症拓展**：从晚期拓展到早期患者
- **联用提高效率**：TKI+化疗，免疫+化疗等

## 治疗时间

- **疗效越好，用药时间越长**：通过联用提高患者中位PFS，进而延长用药时间

## 月均费用

- **竞争格局**
- **医保因素**

肿瘤领域重磅创新药决定因素



# 主要内容

---

1. 精准医学时代的肺癌诊疗
2. 靶向治疗：从常见突变到罕见突变
3. 免疫治疗：长期获益显著，有效率待提升
4. 抗血管生成：单药与联用
5. 投资建议及相关标的



## 2 靶向治疗：驱动基因阳性NSCLC首选治疗策略

- 根据靶向药获批情况，NCCN目前推荐检测的关于NSCLC生物标志物主要为：**EGFR突变、ALK重排、ROS1重排、BRAF突变以及PD-1受体表达水平**；其他标志物如HER2、MET扩增等相关靶向药尚在临床研究中
- 各个驱动基因对应患者特点及病理亚型有所不同，如EGFR突变以非吸烟人群、腺癌居多，且亚洲人群突变比例高达50%，白种人仅10%

表4：NSCLC相关驱动基因梳理

类别	驱动基因	占比	对应人群特点	相关靶向药 粗体为首推治疗药物	mPFS (月)
现有驱动基因	EGFR	50%	白种人肺癌的10%，亚洲人肺癌的50%，非吸烟，腺癌	厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼、 <b>奥希替尼</b>	18.9
	ALK	5%	腺癌，不吸烟，男性更多，较年轻	克唑替尼、色瑞替尼、 <b>阿来替尼</b> 、布加替尼	34.8
	ROS1	1.5%	不吸烟，女性居多，腺癌，EGFR、ALK、KRAS三阴性	<b>克唑替尼</b> 、色瑞替尼	19.2
	BRAF	1.5%	吸烟，腺癌	<b>达拉菲尼+曲美替尼</b> 、威罗菲尼	10.9
在研驱动基因	HER2	6%	不吸烟，女性居多，腺癌	<b>TDM-1</b>	7
	MET	3%	女性居多，吸烟人群，腺癌	<b>克唑替尼</b>	-
	RET	1.5%	不吸烟，腺癌	<b>卡博替尼</b> 、凡德替尼	6

资料来源：NCCN，申万宏源研究，注：mPFS即中位无进展生存期，为粗体首推治疗药物的相关临床试验结果

## 2.1.1 EGFR-TKI: 新秀辈出，孰能胜出

- **EGFR-TKI（酪氨酸激酶抑制剂）是目前治疗EGFR突变阳性NSCLC患者的最有效药物，截止目前EGFR-TKI已开发至第三代。其中2015年上市的三代EGFR-TKI奥希替尼以其优异的临床疗效已是EGFR突变NSCLC一线治疗的新标准**
  - EGFR是NSCLC中最常见的驱动基因，多见于腺癌、非吸烟人群，EGFR突变在白种人NSCLC患者中约占10%，在亚洲NSCLC患者中占比则高达50%

表5：常见EGFR-TKI梳理

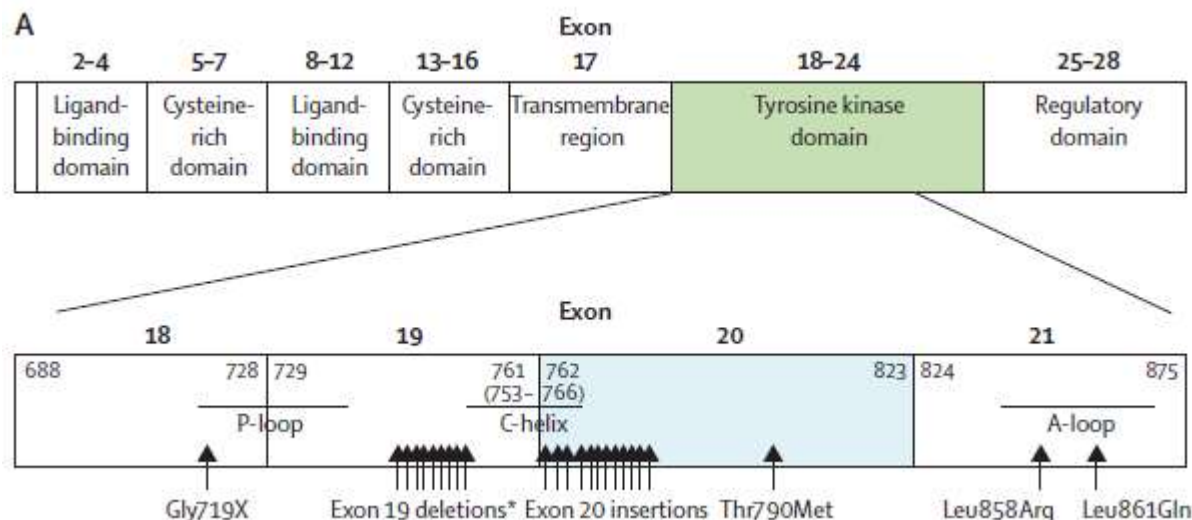
代别	名称	商品名	公司	上市时间	中国上市时间	mPFS(月)	全球峰值销售额(亿美元)	全球销售额(2017, 亿美元)	中国PDB销售额(2017, 亿元)
一代	吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	2003	2004	8.3	6.5	5.3	4.2
	厄洛替尼	特罗凯	罗氏	2004	2006	9.7	17.5	8.5	1.0
	埃克替尼	凯美纳	贝达药业	2011	2011	7.8	1.6	1.6	3.0
二代	阿法替尼	妥复克	勃林格殷格翰	2013	2017	11	—	—	0.002
	达克替尼		辉瑞	NDA	NDA	14.7	—	—	—
三代	奥希替尼	泰瑞莎	阿斯利康	2015	2017	18.9	—	9.6	0.1

资料来源：Insight，医药魔方，NCCN，申万宏源研究；mPFS出自相关药品的临床试验

## 2.1.2 EGFR突变机理：敏感与非敏感突变

- **EGFR是常见的细胞表面受体酪氨酸激酶，EGFR-TKI通过抑制胞内酪氨酸激酶的磷酸化来阻断下游信号传递，其基因结构主要分为细胞外配体结合域、跨膜区与细胞内酪氨酸激酶域，共28个外显子构成。其中肺癌中多数突变发生于18-21号外显子，突变类型不同，EGFR-TKI的临床疗效也不同**
  - **常见的敏感EGFR突变：**外显子19缺失（占EGFR突变患者45%）和外显子21点突变（L858R占40%）；**EGFR外显子20插入**突变的患者通常对EGFR TKIs原发耐药

图9：EGFR基因结构和突变图示

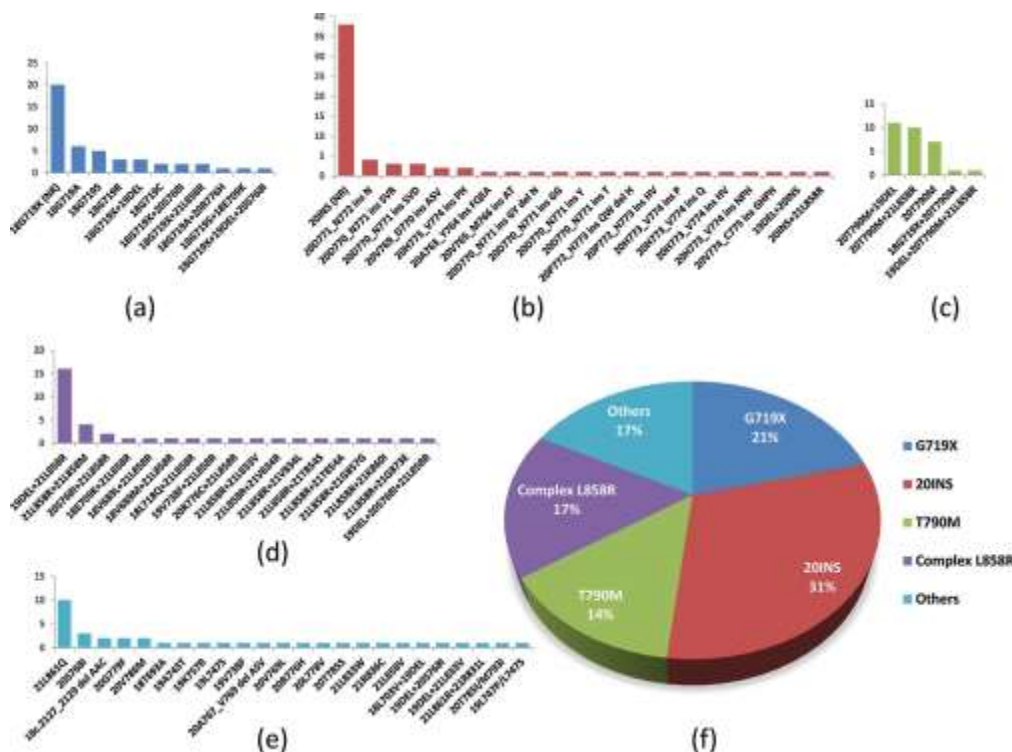
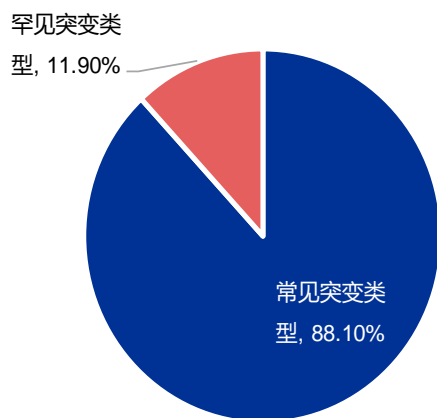


资料来源：《EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications》，申万宏源研究

- 根据一项流行病学调查研究 (n=5363), 我国肺癌患者常见的敏感EGFR突变类型约88.1%, 罕见的突变占比约11.9%, 其中罕见占比较高的为外显子20插入 (31%) 及G719X (21%)

图10: 中国EGFR罕见突变占比约11.9%

图11: 中国EGFR罕见突变分布



资料来源: 《A comprehensive review of uncommon EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer》, 申万宏源研究; 注: 图abcde分别为饼状图f对应颜色具体突变比例

# 临床获益与EGFR突变类型相关

- **各个EGFR-TKI对各个突变类型敏感度不同**：一代TKI（吉非替尼、厄洛替尼）主要对常见的突变Del19及L858R有效；二代TKI阿法替尼在常见突变的基础上对S7681I、L861Q、G719X等几个罕见突变也有效；三代TKI奥希替尼增加靶向T790M
- **罕见突变中外显子20插入突变**从目前已上市的EGFR-TKI中获益较少，在研的poziotinib对20号外显子突变患者的有效率高达64%，疾病控制率达100%，为此类患者带来希望

图12：不同的突变类型对应不同的治疗策略

外显子	突变类型	突变概率 (%)			一代                      二代                      三代						
		COSMIC	调查统计 (文献)	中国	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Neratinib	Osimertinib	Rociletinib
18	Del18	0.1	0.3	2.5	-	±	+	±?	±?	±?	±?
	E709X	0.5	0.3		±	±	++	+	+	±?	±?
	G719X	2.8	3.1		±	±	++	+	++	+	+
19	<b>Del19</b>	<b>27.4</b>	<b>44.8</b>	<b>常见突变</b>	++	++	+++	++	-	++	±?
	Ins19	0.2	0.6		+	+	++	?	?	?	?
20	Ins20(insFQEA)	2	5.8	3.7	+	+	+	?	?	+	±?
	Ins20(others)				-	-	-	-	-	±?	-
	S768I	0.9	1.1	—	±	±	+	?	?	±?	?
	790M+Del19/L858R	6.6	—		-	-	-	-	-	++	+
21	<b>L858R</b>	<b>52.7</b>	<b>39.8</b>	<b>常见突变</b>	++	++	+	++	-	++	±?
	L861Q	1.8	0.9		±	±	+	?	±?	±?	?

资料来源：《Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy》，申万宏源研究

# 各个EGFR-TKI对不同突变类型敏感度

图13: 各个EGFR-TKI对不同的EGFR突变类型敏感度 (IC50(nM) )

外显子	突变点位	突变类型	一代		二代			三代	
			Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Dacomitinib	Neratinib	Osimertinib	Rociletinib
18	Del18	delE709_T710insD	882	884	1.7	29	27	93	999
	E709X	E709K	187	215	0.7	16	6	62	706
	G719X	G719A	213	167	0.9	6	1.1	53	214
19	Del19	delE746_A750	4.8	4.9	0.9	<1	60	1.1	19
		delE746_S752insV	306	14	0.2	1.4	86		
		delL747_A750insP	7.4	13	1	1.6	30		
		delL747_P753insS	4.1	5.4	2	1.9	38		
		delS752_I759	35	7.9	0.2	2	6.7		
	Ins19	I744_K745insKIPVAI	400		7				
		K745_E746insTPVAIK	100		0.9				
	Ins20	A763_Y764insFQEA	174	48	3.7			44	673
		Y764_V765insHH	> 1000	3845	79			237	1730
		M766_A767insAI		3403	79				
		V769_D770insASV	3100	4400	72	230	48	333	5290
		D770_N771insNPG	3356	3700	72		230	42	262
		D770_N771insSVD		3187	86				
		H773_V774insH		> 10000	268		550		
20	S768I	S768I	315	250	0.7			49	
	T790M	T790M+delE746_A750	8300	> 10000	64	140		3	28
		T790M+L858R	> 10000	> 10000	119	300		21	13
21	L858R	L858R	26	16	4	2.6	1.4	9	140
	L861Q	L861Q	170	103	0.5		3.3	9	
EGFR野生型			9350	> 10000	> 100	> 1000	> 1000	3078	1549
血浆药物浓度			(448-2717)	(2717-4040)	(69-130)	(166-238)	(N/A-132)	(400-600)	N/A-N/A

资料来源: 《 Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy 》, 申万宏源研究; 注: IC50(nM)值<10, 10-99, 100-999 and ≥1000分别以蓝色、浅蓝色、黄色及橘色表示



图14: 吉非替尼

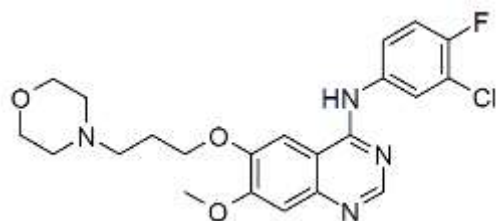


图15: 厄洛替尼

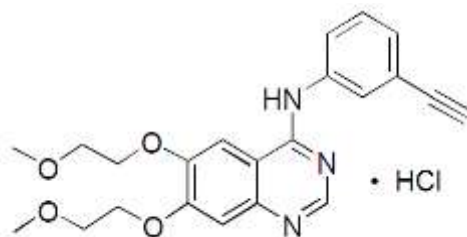


图16: 埃克替尼

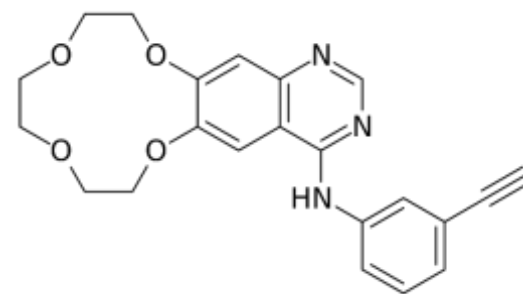


图17: 阿法替尼

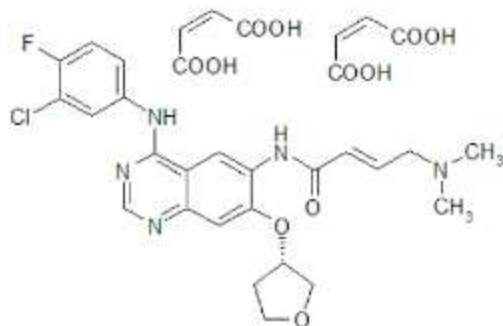


图18: 达克替尼

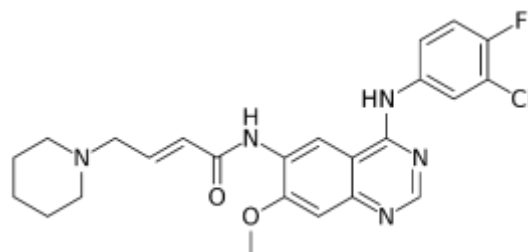
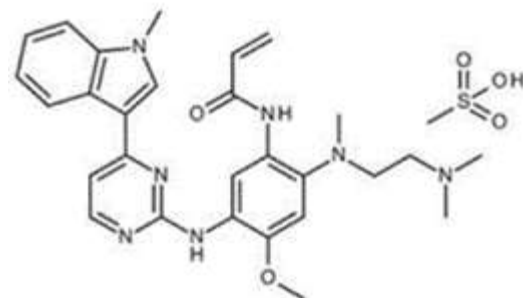


图19: 奥希替尼



资料来源: 药品说明书, 申万宏源研究

## 2.1.3 埃克替尼：国产一代EGFR-TKI

- 埃克替尼为国产1.1类创新药，属于第一代EGFR-TKI，原研为贝达药业。2011年在中国获批上市，2018年前三季度销售额达9亿元
  - 埃克替尼三期临床试验（ICOGEN）评价了其和吉非替尼单药治疗既往接受过一个或两个化疗的局部晚期（IIIB或IV期）或转移的非小细胞肺癌（NSCLC）患者的疗效和安全性，证实埃克替尼不劣于吉非替尼；上市后四期临床进一步证明了埃克替尼一线治疗EGFR突变晚期肺癌疗效

图20：ICOGEN试验-埃克替尼与吉非替尼PFS对比图

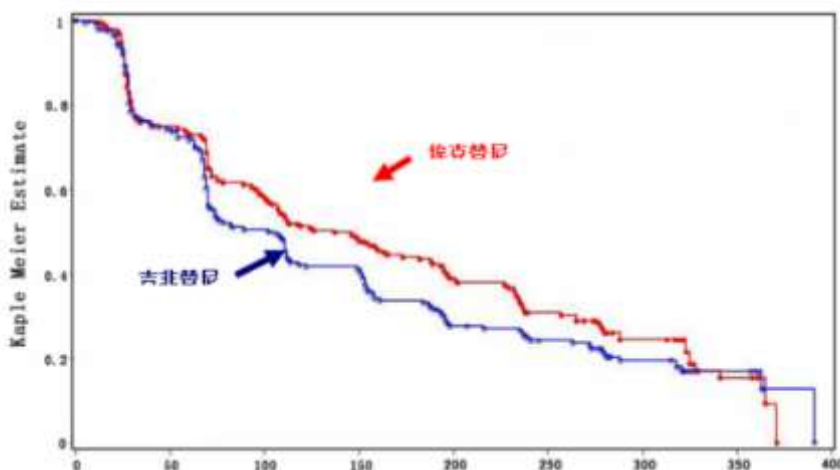


图21：埃克替尼野生型与突变型疗效对比

表 6 埃克替尼组野生型和突变型的疗效比较

指标	突变型	野生型	P
客观缓解率 (ORR)	62.1%	5.1%	<.0001
中位PFS (月) (95% CI)	7.8 (3.7~12.2)	2.3 (1.1~3.6)	0.0053
中位OS (月) (95% CI)	20.9	7.8 (5.6~13.3)	0.0028
	(16.2~27.2)		

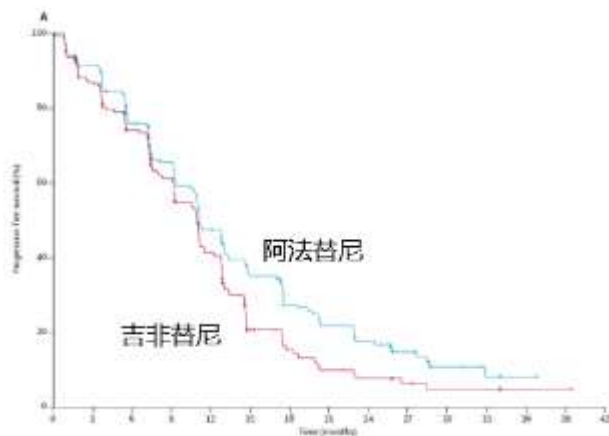
注：样本 突变型 n=29，野生型 n=39

资料来源：埃克替尼说明书，申万宏源研究

## 2.1.4 二代 EGFR-TKIs: 获益显著, 但副作用较大

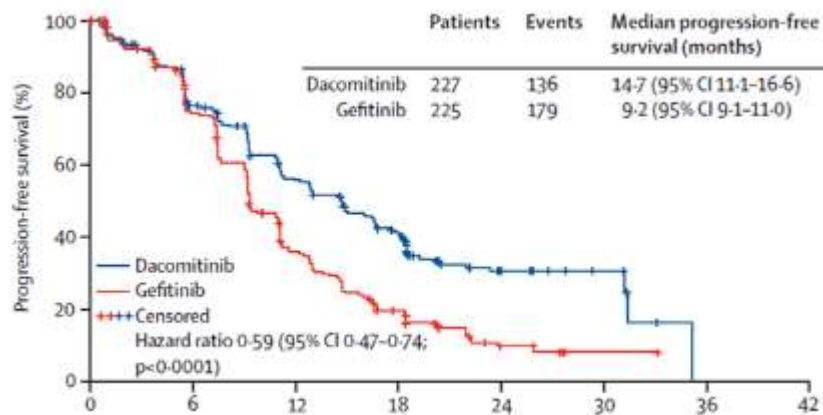
- 二代EGFR-TKIs主要为: 阿法替尼 (BI) 和达克替尼 (NDA,辉瑞) , 与一代相比:
  - 二代EGFR-TKIs疗效上有所获益: 达克替尼与吉非替尼头对头 mPFS为 14.7m vs 9.2m; 阿法替尼与吉非替尼头对头 mPFS为11.0m vs 10.9m
  - 3级及以上副作用较大: 达克替尼vs吉非替尼为63% vs 41%, 阿法替尼vs吉非替尼为31% vs 18%

图22: 阿法替尼PFS优于吉非替尼



资料来源: LUX-Lung 7, 申万宏源研究

图23: 达克替尼PFS优于吉非替尼



资料来源: ARCHER 1050, 申万宏源研究

# 阿法替尼：罕见突变也有获益

- 根据LUX-lung2,3,6合并分析，阿法替尼对G719X等几个罕见突变也有获益，但对原发T790M突变及20外显子插入突变未见临床获益，据此2018年初，FDA扩大阿法替尼一线适应症范围—用于肿瘤具有非耐药性罕见EGFR突变（L861Q、G719X和/或S768I）的NSCLC患者的治疗

图24：阿法替尼对罕见突变的PFS获益

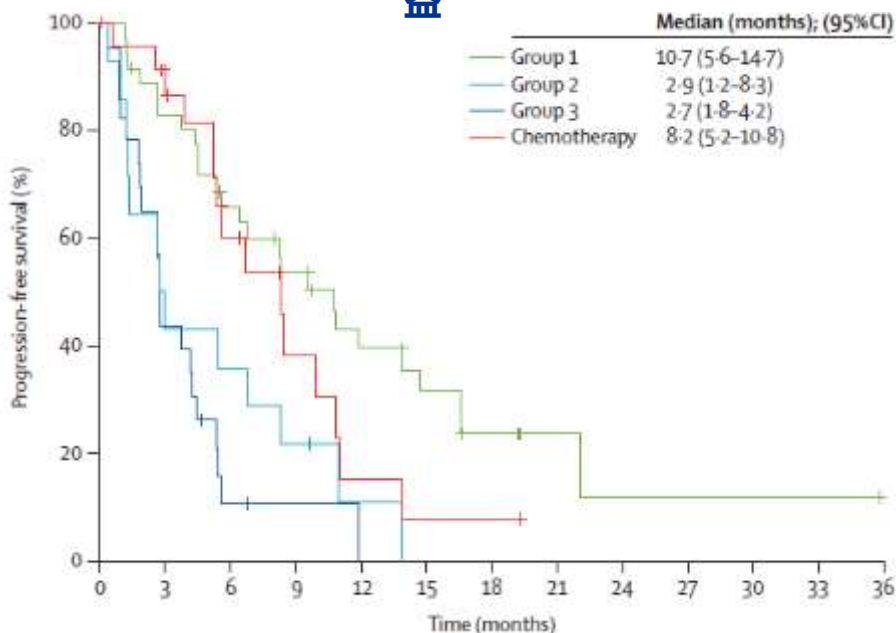


表6：阿法替尼对具体罕见突变临床获益

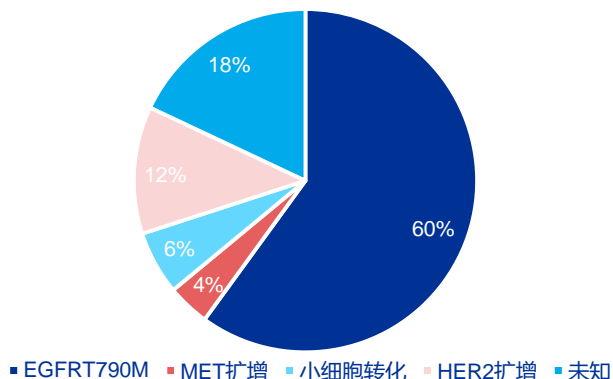
突变	样本 (n)	ORR	mPFS	mOS
G719X	18	77.80%	13.8	26.9
L861Q	16	56.30%	8.2	17.1
S768I	8	100%	14.7	NE

资料来源：LUX-lung2,3,6, 申万宏源研究；注：group1为18-21外显子少见突变；group2为原发T790M突变；group3为20外显子插入突变

## 2.1.5 奥希替尼：一线 OR 二线

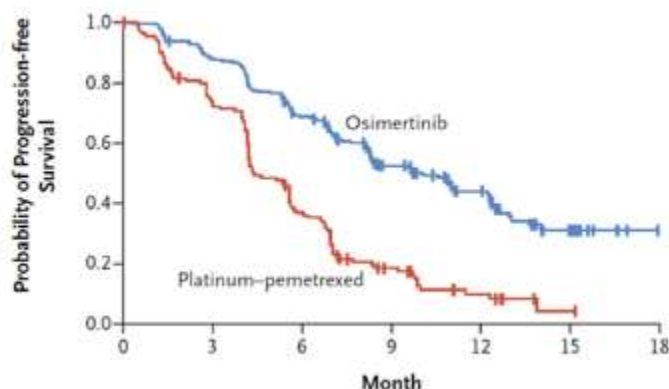
- 大多数敏感EGFR突变NSCLC患者在使用一二代TKIs治疗10个月左右后疾病会进展，即获得性耐药。获得性耐药可能与组织学从NSCLC转变为SCLC以及上皮间质转化有关，也可能与EGFR突变状态有关，如EGFR T790M耐药突变，约占EGFR患者的60%。**奥西替尼原研AZ，2015年上市获批的首个适应症即作为二线治疗对EGFR T790M耐药突变**
  - AURA3结果显示，二线治疗奥希替尼对比化疗，mPFS显著提升（10.1m vs 4.4m），ORR显著提高（71% vs 31%）

图25：EGFR耐药突变机理



资料来源：《HER2 amplification: A potential mechanism of acquired resistance to egfr inhibition in EGFR -mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation》，申万宏源研究

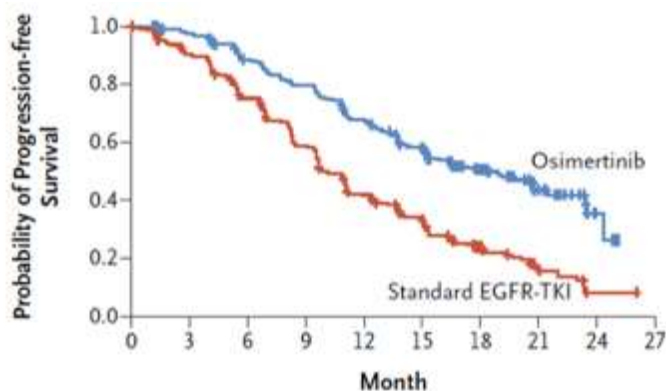
图26：奥希替尼PFS显著优于化疗



资料来源：AURA3，申万宏源研究

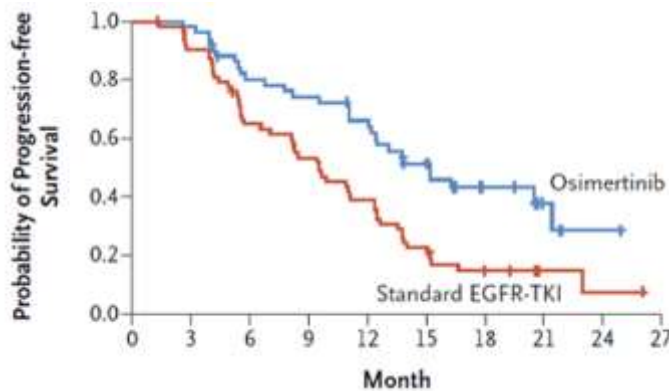
- **奥希替尼对敏感EGFR突变及EGFR T790M均有抑制，以二线适应症获批上市后，AZ设计了FLAURA研究向一线拓展**
  - **临床疗效：**奥希替尼显著改善患者mPFS (18.9m vs.10.2m)；脑转移发生率，对照组为15%，奥希替尼组仅6%；脑转移组mPFS也显著改善 (15.2m vs 9.6m)
  - **副作用：**3度或以上不良事件奥希替尼组为34%，对照组为45%
- **据此2017.04FDA批准奥希替尼一线治疗NSCLC EGFR突变患者**

图27：奥希替尼PFS显著优于标准EGFR-TKI



资料来源：FLAURA，申万宏源研究

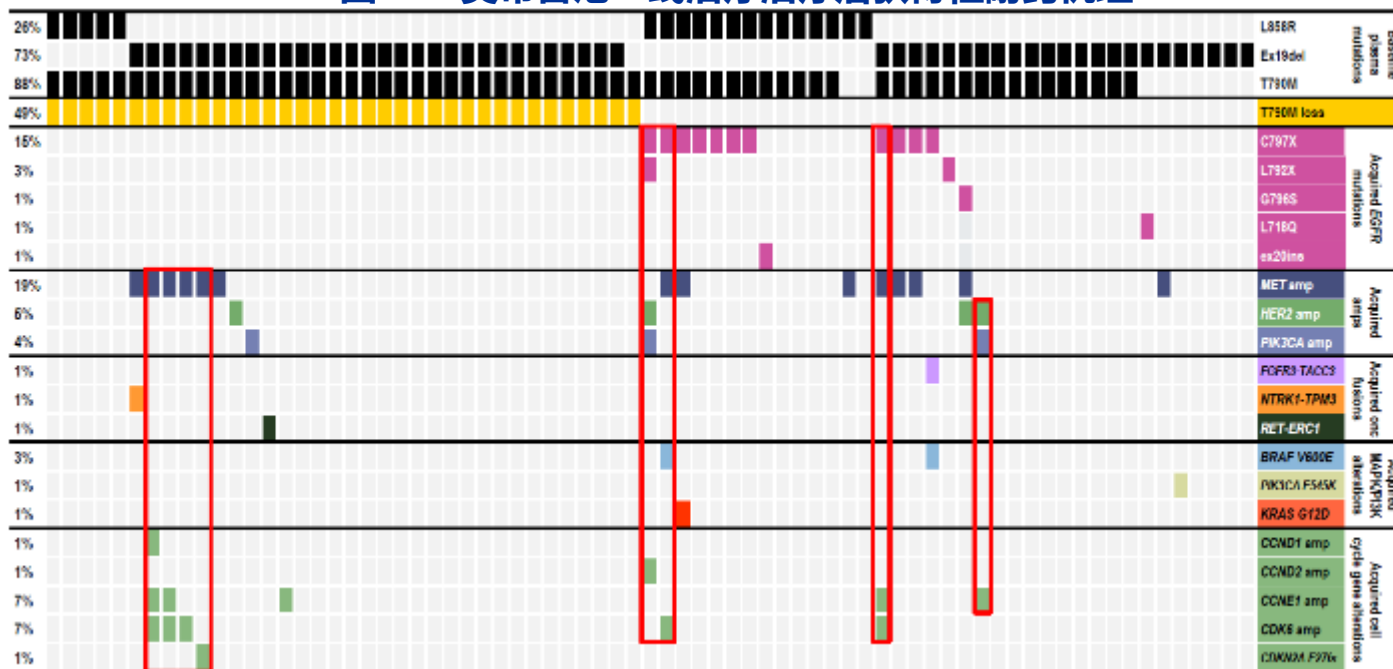
图28：基线脑转移患者PFS，奥希替尼显著优于标准EGFR-TKI



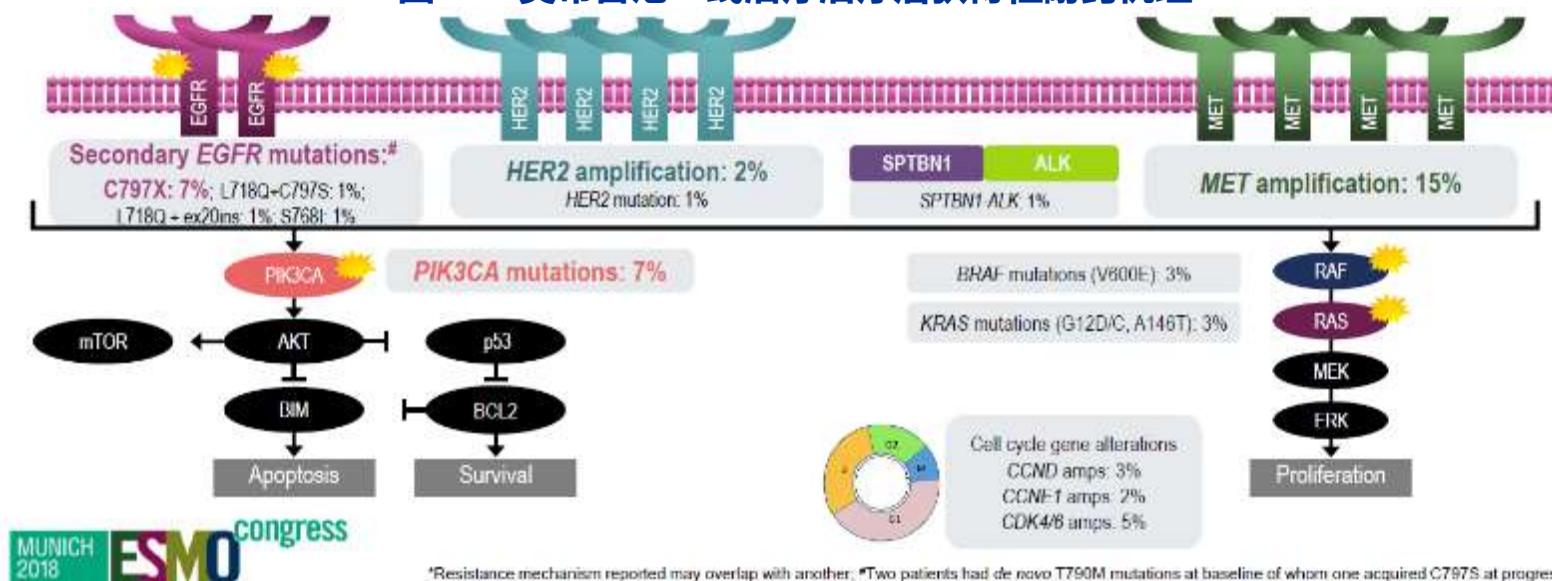
资料来源：FLAURA，申万宏源研究



- 图29： 奥希替尼二线治疗治疗后获得性耐药机理**



- 图30： 奥希替尼一线治疗治疗后获得性耐药机理**



资料来源：ESCO2018，申万宏源研究

## 2.1.6 Poziotinib—20号外显子突变

- EGFR与HER2同属于表皮生长因子家族，且两个基因的20外显子突变发生于相似位置，分子、生物学特征和药物响应均具有相似性质，因此广义上外显子20突变包含EGFR和HER2的20突变；**20外显子突变在EGFR中占比约5%，HER2中占比则高达90%，结合NSCLC患者中EGFR及HER2突变比例，预计20外显子突变约占我国NSCLC患者5%，近3.6万人**
- 20号外显子插入突变造成的“药物结合口袋”与T790M相比更小，“空间位阻”影响其与奥希替尼结合能力，Poziotinib相比奥希替尼更小，且柔性更高，使得它能更好的与20号外显子突变体结合

图31：奥希替尼

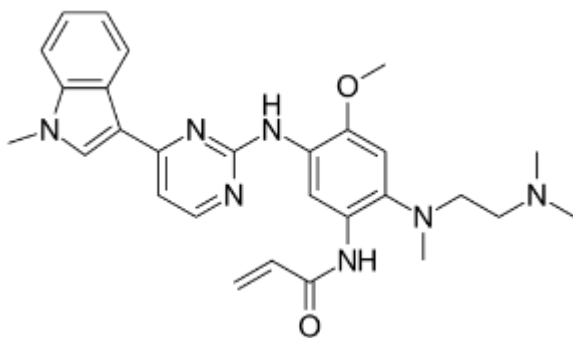
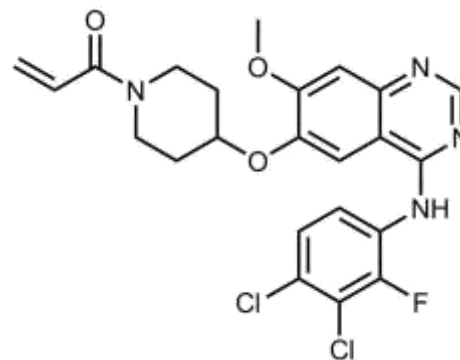


图32：Poziotinib



资料来源：维基百科，申万宏源研究

- **Poziotinib**由韩国韩美药品研发公司开发的pan-HER酪氨酸酶抑制剂，绿叶制药拥有其在中国市场的权利，Spectrum拥有中国和韩国市场之外的权利，目前处于二期临床，细胞实验表明其与EGFR 20ins能力显著高于阿法替尼及奥希替尼。
  - 最新的二期临床结果显示Poziotinib针对20号外显子插入的有效率高达64%，疾病控制率达100%。

图33：奥希替尼

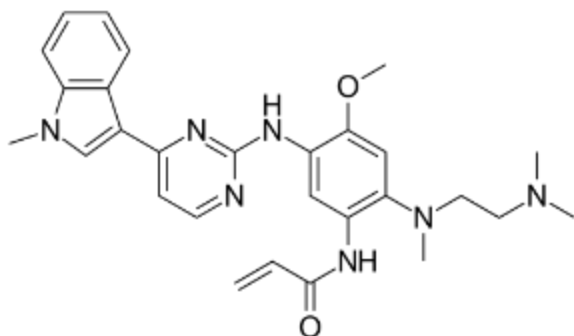
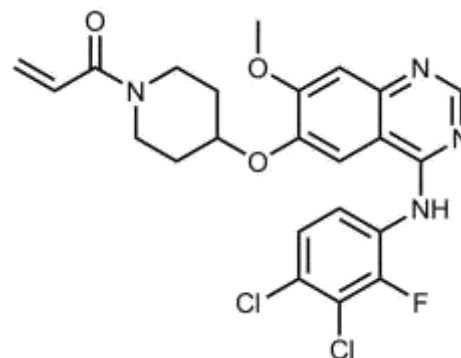


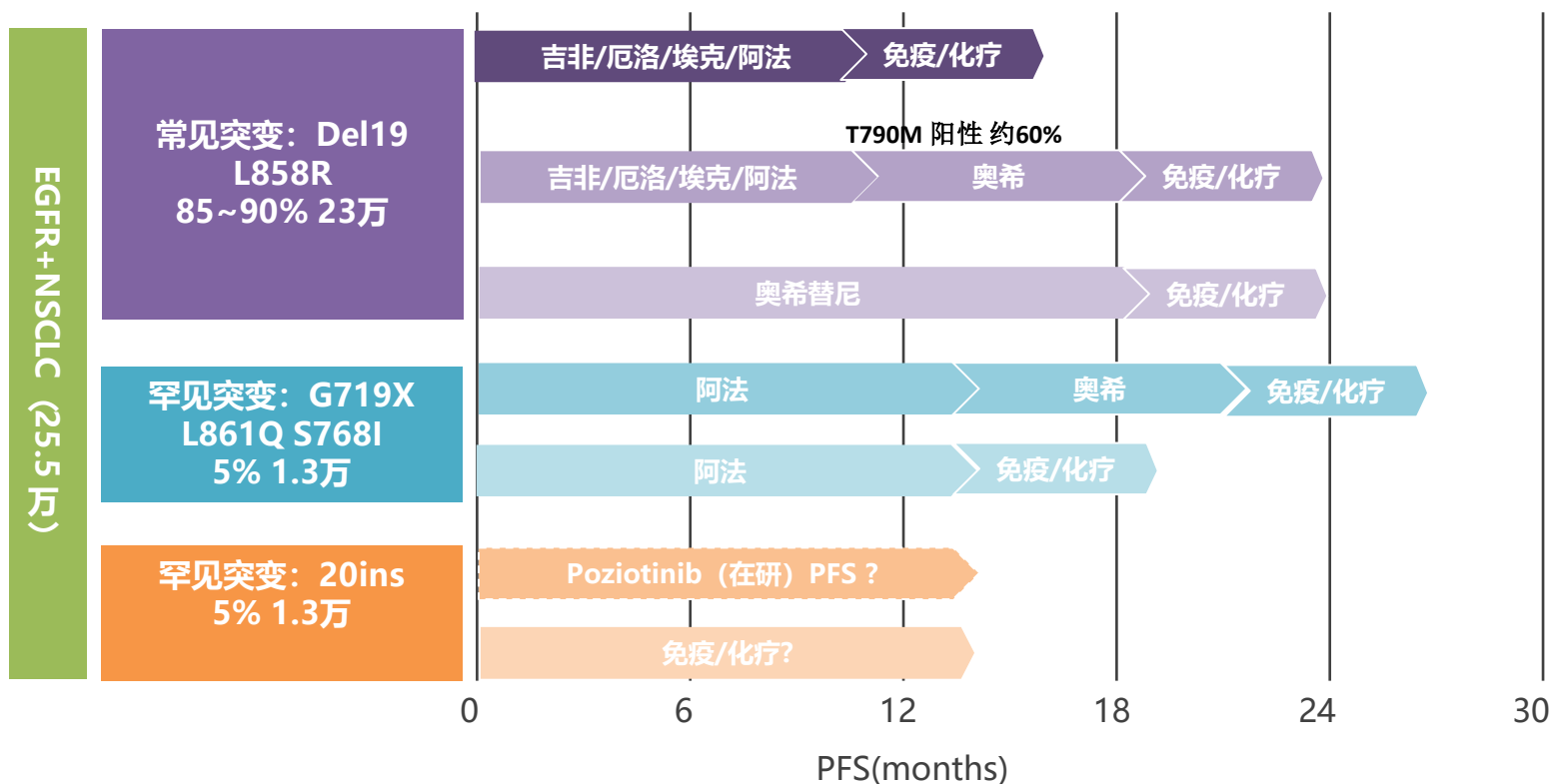
图34：Poziotinib



资料来源：维基百科，申万宏源研究

## 2.1.7 小结：晚期EGFR+患者步入“个体化”诊疗时代

- 越来越多的EGFR-TKI上市为EGFR突变阳性晚期NSCLC患者的精准医疗提供更多可能性，未来肺癌的治疗策略将在液体活检和NGS的指导下，探索最合理的TKI“排兵布阵”，为患者争取最大的生存获益



资料来源: ASCO, 申万宏源研究

## 2.1.8 展望未来：联合治疗+向早期拓展

- **EGFR-TKI在晚期NSCLC大展异彩，展望未来，EGFR-TKI发展的两个方向：一是联合化疗用于晚期NSCLC，进一步延长晚期患者的生存期；二是向早期拓展，用于辅助治疗**
  - NEJ009试验是一项日本的三期临床研究，其结果表明吉非替尼联合化疗相比吉非替尼单药显著延长了患者总生存期（55.2个月VS.38.8个月），PFS结果可与三代TKI一线治疗相媲美，NEJ009证实了TKI+化疗的优势，而三代TKI+化疗的临床研究也正在进行中（NEJ032A）

图35：NEJ009试验 PFS结果

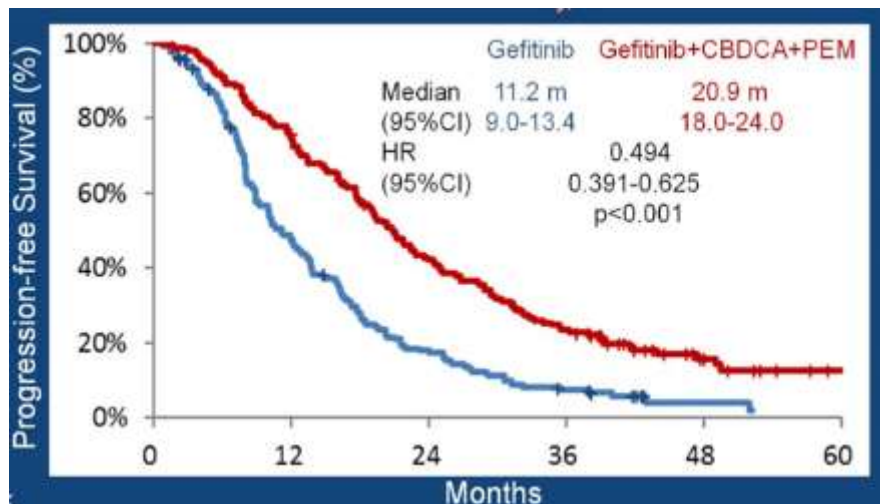
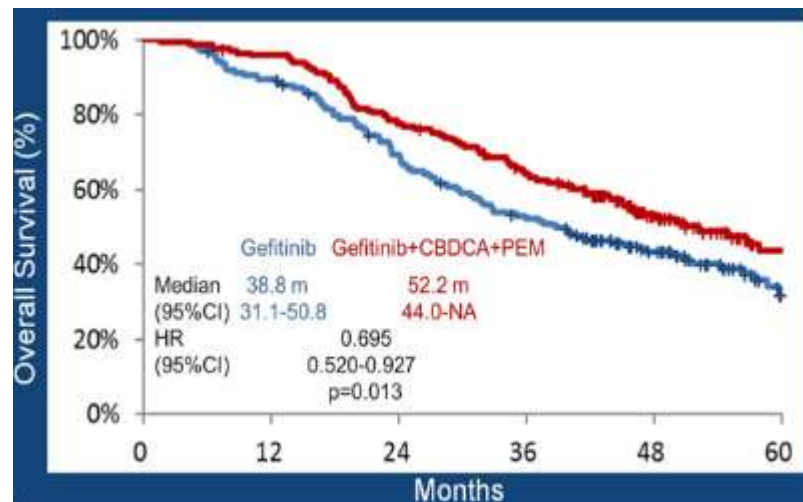


图36：NEJ009试验 OS结果





## ■ EGFR-TKI在晚期NSCLC大展异彩，展望未来，EGFR-TKI发展的两个方向：一是联合化疗用于晚期NSCLC，进一步延长晚期患者的生存期；二是向早期拓展，用于辅助治疗

- ADJUVANT研究对象为II-III A期非小细胞肺癌患者，结果显示：吉非替尼组中位DFS较化疗组显著延长10.7个月（28.7个月 vs 18.0个月）；EVAN是针对中国III A期NSCLC的II期研究，结果显示：厄洛替尼组中位DFS显著延长21个月（42.4个月 vs 21.0个月）。关于EGFR突变阳性病人术后TKI最佳用药时间尚在探索中，现有研究多采用2年维持治疗

图37：ADJUVANT试验DFS结果

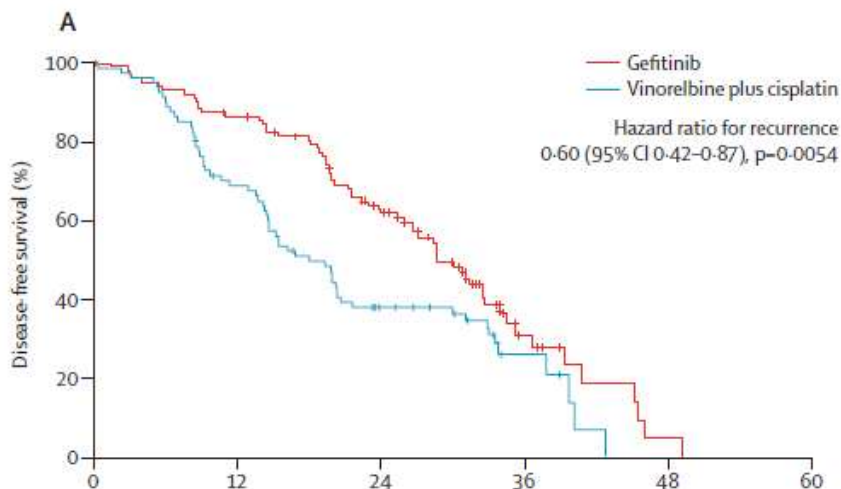
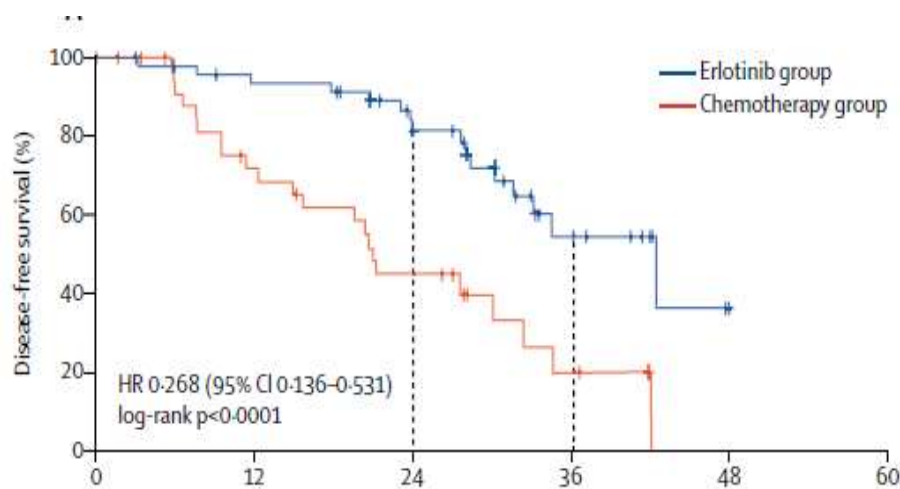


图38：EVAN试验DFS结果



## 2.1.9 EGFR-TKIs 全球竞争格局

- **厄洛替尼上市时间于吉非替尼相差一年，但疗效略优于吉非替尼，两者均在2013年达到销售峰值，厄洛替尼峰值销售额为17.5亿美元，吉非替尼由于2005年在美国被撤市，销售峰值仅6.5亿美元**
  - 吉非替尼早期研究没有区分EGFR突变状态对疗效的影响，在美国有两项大规模临床研究显示吉非替尼无效，据此被撤市；随后的研究表明吉非替尼仅对EGFR敏感突变有抑制作用，2015年FDA又重新批准吉非替尼作为NSCLC的一线治疗。
- **奥希替尼2015年上市，2018年前三季度销售额达12.7亿美元，奥希替尼销售额远超一代EGFR-TKI**

图39：吉非及厄洛全球销售额



图40：奥希替尼全球销售额



资料来源：医药魔方，Bloomberg，申万宏源研究

- 美国一代二代EGFR-TKIs患者月均费用为7800~8600美元，奥希替尼月均费用约1.5w美元，均属于Medicare报销范围；据Bloomberg数据统计，2017年美国EGFR-TKIs年用药人数约1万人，渗透率达59%
- 奥希替尼由于其良好的临床疗效2015年在美国上市后保持较快增速，2018年前三季度在美国销售额达7亿美元（Bloomberg WAC口径），销售额已赶超厄洛替尼

表7：美国EGFR-TKIs患者用药费用梳理

代别	通用名	商品名	公司	用法用量	规格	单价 (美元)	月均费用 (美元)	Medicare
一代	吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	250mg/天	30*250mg	7875	7875	yes
	厄洛替尼	特罗凯	罗氏	150mg/天	30*150mg	8630	8630	yes
二代	阿法替尼	妥复克	勃林格殷格翰	40mg/天	30*40mg	8350	8350	yes
三代	奥希替尼	泰瑞莎	阿斯利康	80mg/天	30*80mg	14918	14918	yes

资料来源：GoodRx, 申万宏源研究

表8：美国EGFR-TKIs患者用药渗透率测算

WAC口径	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018Q1-3
销售额 (亿美元)	6.54	6.02	6.98	7.92	8.36	9.55	9.36	11.07	12.09	10.62
1、厄洛替尼	6.54	6.02	6.98	7.92	8.24	8.61	7.73	6.33	5.19	2.16
(+/-%)		-7.9%	15.9%	13.5%	4.0%	4.5%	-10.2%	-18.1%	-17.9%	-46.2%
2、吉非替尼							0.07	0.33	0.41	0.18
(+/-%)								379.3%	24.6%	-41.9%
3、阿法替尼					0.13	0.94	1.44	1.68	2.00	1.24
(+/-%)						650.4%	52.6%	16.6%	19.7%	0.0%
4、奥希替尼							0.13	2.73	4.49	7.04
(+/-%)								2015.8%	64.1%	128.6%
销量 (百万个)										
1、厄洛替尼(150mg)	4.60	4.17	4.27	4.37	4.06	3.86	3.17	2.44	1.86	0.86
(+/-%)		-9.4%	2.6%	2.2%	-7.1%	-4.9%	-17.9%	-22.9%	-23.7%	-40.0%
2、吉非替尼(250mg)							0.03	0.14	0.17	0.08
(+/-%)								343.5%	22.7%	-41.6%
3、阿法替尼(40mg)					0.06	0.41	0.56	0.58	0.63	0.37
(+/-%)						565.9%	34.6%	3.8%	9.0%	-25.0%
4、奥希替尼(80mg)							0.03	0.61	0.97	1.48
(+/-%)								1901.3%	58.2%	124.2%
肺癌年均EGFR阳性患病人数 (万人)									1.76	
靶向治疗人数 (万人)	1.53	1.39	1.42	1.45	1.37	1.41	1.24	1.14	1.04	0.68
1、厄洛替尼	1.53	1.39	1.42	1.45	1.35	1.28	1.05	0.81	0.62	0.29
2、吉非替尼							0.01	0.06	0.07	0.03
3、阿法替尼					0.02	0.12	0.16	0.17	0.18	0.11
4、奥希替尼							0.01	0.10	0.16	0.25
渗透率									59%	

资料来源：Bloomberg，申万宏源研究

- 中国EGFR-TKIs从2016年开始陆续通过谈判纳入医保，目前国内上市的EGFR-TKI均属于医保乙类报销范围，此外，吉非替尼原研药（阿斯利康）预中标“4+7”样本地区带量采购，按中标价测算，月均费用为1696元
- 月均费用下降带动EGFR-TKIs渗透率也在逐渐提升，预计2018年EGFR-TKI一线治疗渗透率将达到35%。此外，奥希替尼临床疗效优异，2018年前三季度奥希替尼在中国的销售额已达18亿元

表9：中国EGFR-TKIs患者用药费用梳理

代别	通用名	商品名	公司	用法用量	规格	单价（元）	月均费用（元）	医保品种	备注
一代	吉非替尼	易瑞沙	阿斯利康	250mg/天	10*250mg	2358	7074	乙类	带量采购拟中标价单价为547元，月均费用为1696元
	吉非替尼	伊瑞可	齐鲁制药	250mg/天	10*250mg	1584	4752	乙类	
	厄洛替尼	特罗凯	罗氏	150mg/天	7*150mg	1365	5850	乙类	
	埃克替尼	凯美纳	贝达药业	125mg*3/天	21*125mg	1345	5764	乙类	
二代	阿法替尼	妥复克	勃林格殷格翰	40mg/天	7*40mg	2299	6000	乙类	
三代	奥希替尼	泰瑞莎	阿斯利康	80mg/天	30*80mg	15300	15300	乙类（二线）	

资料来源：insight，申万宏源研究

# EGFR-TKIs 中国市场渗透率测算

表10：中国EGFR-TKIs患者用药渗透率测算

PDB口径	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018Q1-3
销售额 (百万元)	590	642	712	706	670	775	879
(+/-%)		8.9%	10.8%	-0.9%	-5.1%	15.6%	55.5%
1、厄洛替尼	227	242	205	168	130	96	66
(+/-%)		6.8%	-15.2%	-18.3%	-22.8%	-25.6%	-18.5%
2、吉非替尼	328	323	344	319	297	371	447
(+/-%)		-1.7%	6.5%	-7.1%	-6.9%	24.8%	67.4%
吉非替尼(齐鲁)						48	106
(+/-%)							278.6%
3、埃克替尼	35	78	163	218	243	298	318
(+/-%)		122.6%	110.2%	34.0%	11.2%	22.6%	48.7%
4、阿法替尼						0.16	0.51
(+/-%)							537.5%
5、奥希替尼						9.18	47.00
(+/-%)							1466.7%
销量 (万片)							
1、厄洛替尼(150mg)	38.07	39.91	35.83	29.46	23.96	27.31	34.52
(+/-%)		4.9%	-10.2%	-17.8%	-18.7%	14.0%	81.7%
2、吉非替尼(250mg)	67.97	67.46	71.28	66.27	82.78	159.00	198.00
(+/-%)		-0.8%	5.7%	-7.0%	24.9%	92.1%	76.8%
吉非替尼(齐鲁, 250mg)						29.00	67.00
(+/-%)							294.1%
3、埃克替尼 (125mg)	26.72	58.82	122.73	163.43	213.31	390.13	470.00
(+/-%)		120.1%	108.7%	33.2%	30.5%	82.9%	70.4%
4、阿法替尼(40mg)						0.04	0.14
(+/-%)							5500.0%
5、奥希替尼(80mg)						0.52	2.65
(+/-%)							1294.7%
肺癌年均EGFR阳性患病人数 (万人)				21			
靶向治疗人数 (万人)	0.43	0.49	0.60	0.62	0.75	1.46	1.91
(+/-%)		13.0%	21.5%	4.3%	20.4%	94.6%	
1、厄洛替尼	0.13	0.13	0.12	0.10	0.08	0.09	0.11
2、吉非替尼	0.26	0.26	0.28	0.26	0.32	0.62	0.77
吉非替尼 (齐鲁)						0.11	0.26
3、埃克替尼	0.04	0.10	0.20	0.27	0.35	0.64	0.77
4、阿法替尼						0.00	0.00
渗透率						21%	27%



表11：国内吉非替尼仿制药研发进展

序号	药品名称	企业	注册类型	BE	申请上市	获批上市	备注
1	吉非替尼	齐鲁制药	6			2016/12/30	2017/12/29通过一致性评价
2	吉非替尼	优科制药	6		2014-07-15		2017/1/12完成BE试验
3	吉非替尼	恒瑞医药	4		2017-06-15		
4	吉非替尼	科伦制药	4		2017-10-11		
5	吉非替尼	创诺制药	4		2017-11-21		
6	吉非替尼	天士力	4		2018-01-18		
7	吉非替尼	珍奥药业	4		2018-03-20		
8	吉非替尼	扬子江	4		2018-08-20		
9	吉非替尼	石药集团	—	2016/7/26			BE备案, 2017.01完成BE试验
10	吉非替尼	华康药业	6	2017/9/11			2018.09完成BE试验
11	吉非替尼	创诺制药	3.1	2017/1/10			2017/5/28完成BE试验

表13：国内阿法替尼仿制药研发进展

序号	药品名称	企业	注册类型	BE	申请上市	备注
1	阿法替尼	豪森药业	4		2018/1/8	
2	阿法替尼	科伦药业	4		2018/3/21	
3	阿法替尼	正大天晴	3.1	2017/9/29		2018/9/21完成BE试验
4	阿法替尼	扬子江		2018/2/5		BE备案, 2018/10/13完成BE试验
5	阿法替尼	齐鲁制药		2018/7/9		2018/7/9完成BE试验

## ■ 一代EGFR-TKI专利逐步到期，国内多家药企布局了相关仿制药，如齐鲁制药、科伦药业等

- 齐鲁药业吉非替尼为国内首家上市的EGFR-TKI仿制药，于2016.12获批上市，并于2017.12通过一致性评价

## ■ 随着仿制药获批上市及带量采购政策的实施，未来一代EGFR-TKI费用将大幅下降，随之带动渗透率的提升

表12：国内厄洛替尼仿制药研发进展

序号	药品名称	企业	注册类型	BE	申请上市	备注
1	厄洛替尼	创诺制药	6		2015-02-03	2017/1/12完成BE试验
2	厄洛替尼	优科制药	4		2018-06-15	
3	厄洛替尼	特瑞药业	4		2018-08-29	
4	厄洛替尼	豪森药业	4		2018-08-29	
5	厄洛替尼	信立泰	6	2018/5/21	2018/5/21	2018/10/28完成BE试验
6	厄洛替尼	齐鲁制药	—	2018/8/30		
7	厄洛替尼	华邦制药	6	2016/12/9		
8	厄洛替尼	正大天晴	6	2016/12/9		
9	厄洛替尼	孔府制药	6	2018/11/21		

- 随着一致性评价及带量采购政策的实施，吉非替尼原研药月均费用从 元 下降至 元，一代EGFR-TKI即将步入仿制药时代
- 对于目前国产在研的EGFR-TKI创新药，我们认为三代EGFR-TKI及针对EGFR-TKI罕见突变的品种更具市场前景，进展较快的如艾森药业、艾力斯等

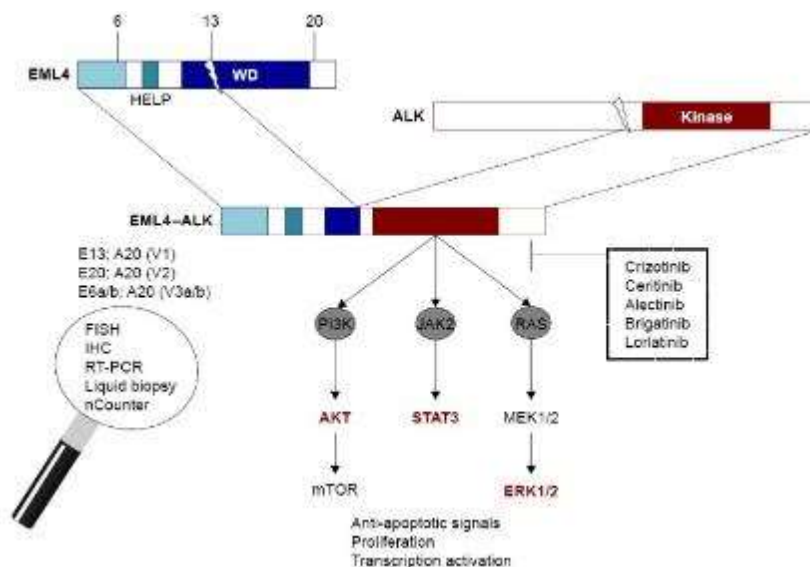
表14：国内EGFR-TKI创新药进展

序号	名称	企业名称	注册类型	获批临床	一期	二期	三期	上市申请	备注
1	艾维替尼	艾森药业	化1					2018-06-21	EGFR T790M+
2	达克替尼	辉瑞	进口					2018-05-18	一线
3	依吡替尼	和记黄埔	化1.1				2018/1/2		暂停
4	艾力替尼	艾力斯	化1.1			2015/5/27			EGFR基因非常规突变、HER2基因突变或HER2基因扩增
5	艾氟替尼	艾力斯	化1.1			2018/2/7			EGFR T790M+
6	ASK120067	奥赛康	化1			2018/4/3			EGFR T790M+
7	迈华替尼	华东医药	化1.1			2018/7/9			一线
8	西莫替尼	先声药物	化1.1		2014/7/8				一线
9	席栗替尼	和记黄埔	化1.1		2015/2/3				高表达或扩增
10	哌罗替尼	轩竹医药	化1.1		2015/12/1				二线
11	倍他替尼	精华制药	化1.1		2017/10/10				二线
12	BPI-15086	贝达药业	化1.1		2016/9/20				EGFR T790M+
13	BPI-7711	倍而达药业	化1.1		2017/6/21				EGFR T790M+
14	SH-1028	圣和药业	化1		2018/4/17				EGFR T790M+
15	YK-029A	越康生物	化1		2018/5/26				EGFR T790M+
16	赛罗替尼	轩竹医药	化1.1	2016/8/1					pan-her抑制剂

## 2.2. EML4-ALK重排机理

- **间变性淋巴瘤激酶（ALK）与EGFR一样属于受体型酪氨酸激酶，NSCLC患者中约有5%的患者会发生ALK基因重排**
  - **ALK重排**：最常见的为EML4-ALK重排，棘皮类微管相关样蛋白4（EML4）与ALK融合之后可能发生自磷酸化，诱导下游信号转导，促进肺癌发生和进展。
  - **大约5%的NSCLC患者有ALK基因重排**。具有ALK重排的患者对EGFR-TKIs耐药，但是有与EGFR突变者相似的临床特征（如腺癌组织学、从不吸烟、轻度吸烟），但ALK阳性患者更可能是男性、可能较年轻。

图41：EML4-ALK融合激活下游信号传导



资料来源：《Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer : from bench to clinical practice》, 申万宏源研究

# ALK-TKIs: 在研品种众多, 竞争加剧

- 克唑替尼于2013年上市, 是全球第一个上市的ALK-TKI, 截止目前全球已有五个ALK-TKIs获批上市, 其中Alectinib中位PFS达34.8月, 是NCCN推荐的ALK阳性NSCLC首选一线用药, 2018.08 Alectinib在中国获批上市

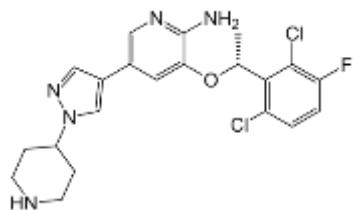
表15: ALK-TKIs主要药物一览

药品名称	厂家	美国上市时间 (FDA)	上市时间 (CFDA)	全球销售额 (2017, 亿美元)	临床研究	阶段	ORR 一线	mPFS 一线	ORR 二线	mPFS 二线
Crizotinib	辉瑞	◆一线: 2011/08	2013/01	5.9	PROFILE 1007 (2nd line)	III	113/173 (65%)	7.7	-	-
					PROFILE 1014 (1st line)	III	128/172 (74%)	10.9	-	-
					PROFILE 1029 (1st line)	III	—/104 (88%)	11.1	-	-
Ceritinib	诺华	◆一线: 2017/05 ◆二线: 2014/04	2018/06	0.9	ASCEND-3	II	79/124 (63.7%)	11.1	54/140 (38.6%)	5.7
					ASCEND-4	III	137/189(72.5%)	16.6		
Alectinib	罗氏	◆一线: 2017/11 ◆二线: 2015/12	2018/08	3.6	NP 28673	II	-	-	61/122 (50%)	10.3
					ALEX	III	126/152(82.9%)	34.8		
					J-ALEX	III	190/207(92%)	25.9		
Brigatinib	武田	◆二线: 2017/04			NCT01449461	I/II	8/8 (100%)	Not reached	50/70 (71%)	13.4
Lorlatinib	辉瑞	◆二线: 2018/11			NCT01970865 (dose escalation)	I/II	2/2 (100%)	-	17/32 (53.1%)	-
Entrectinib	罗氏	临床在研			NCT02097810 (dose escalation)	I/II	2/4 (50%)	-	-	-
Ensartinib (X-396)	贝达药业	临床在研			NCT01625234	I/II	12/15 (80%)	26.2	20/29 (69%)	9.0

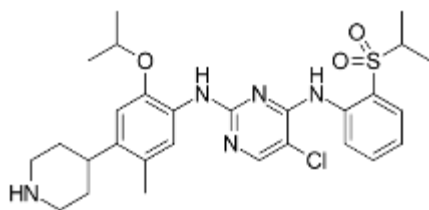
资料来源: 2018ASCO, 申万宏源研究

### 2.2.1 三代ALK抑制剂发展之路

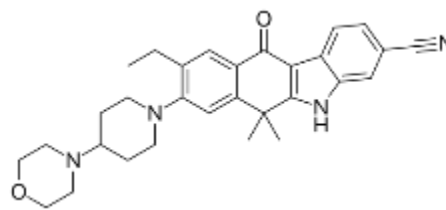
# Crizotinib



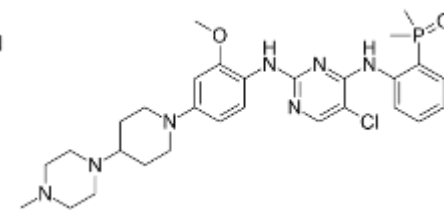
# Ceritinib



# Alectinib



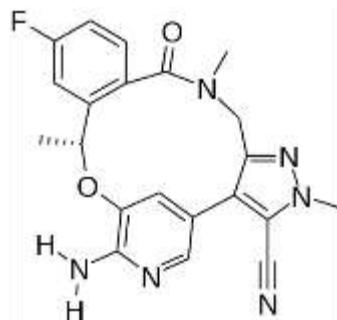
## Brigatinib



## 促进ALK结合活性

脂溶性增加，促进CNS暴露

# Lorlatinib



## 对二代耐药突变有效

贝达药业  
X-396  
?

# 克唑替尼：首个针对ALK阳性的靶向药

- 克唑替尼原研为辉瑞，是第一个被批准用于ALK阳性NSCLC小分子靶向药，PROFILE1014/1029等系列试验已证实了克唑替尼的疗效和安全性。
- 克唑替尼治疗的PFS约10.9~11.1个月，出现耐药的原因，一是因为继发性突变，ALK基因本身或是其他信号通路的突变；另外是因为克唑替尼治疗后出现脑转移导致的耐药
  - 克唑替尼血脑屏障透过率低，颅内血药浓度显著低于血浆浓度，无法达到在颅内控制疾病所需的暴露量，使CNS成为肿瘤生长的避难所

图42：PROFILE1014试验PFS结果

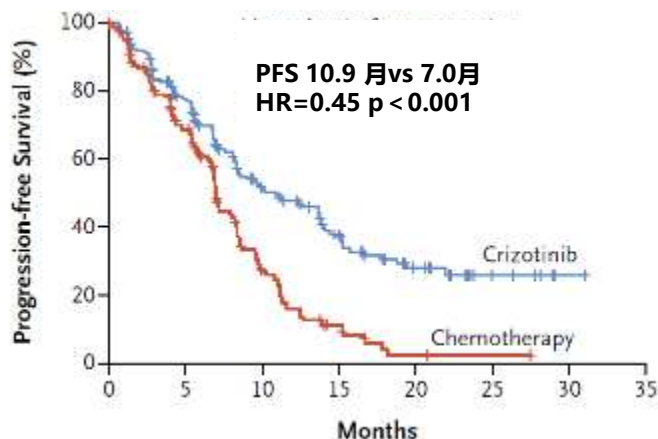
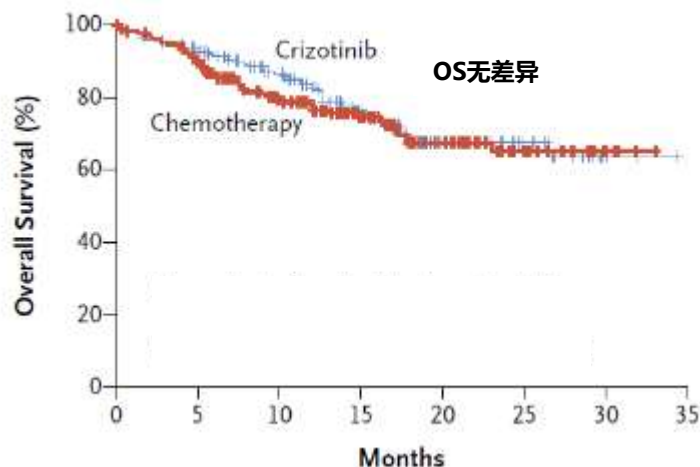


图43：PROFILE1014试验结果





- 色瑞替尼原研为诺华，2017.05被FDA批准用于一线ALK阳性非小肺癌患者，但与Alectinib相比，色瑞替尼疗效相对较弱，且副作用较多
  - **ASCEND-4**试验显示：色瑞替尼一线治疗中位PFS为16.6月，远超一线化疗的8.1月，但3~4级AE发生率65%，远超化疗组
  - **ASCEND-8** phase1试验进一步探索显示低剂量伴低脂饮食（450mg vs 750mg）可明显减轻胃肠道副反应，并且疗效不受影响，但尚需大样本数据来验证
- 总之，相对一般的临床疗效限制其销售放量，2017年色瑞替尼全球销售额仅0.91亿美元，远低于Alectinib销售额。

图44：ASCEND-4 试验PFS结果（月）

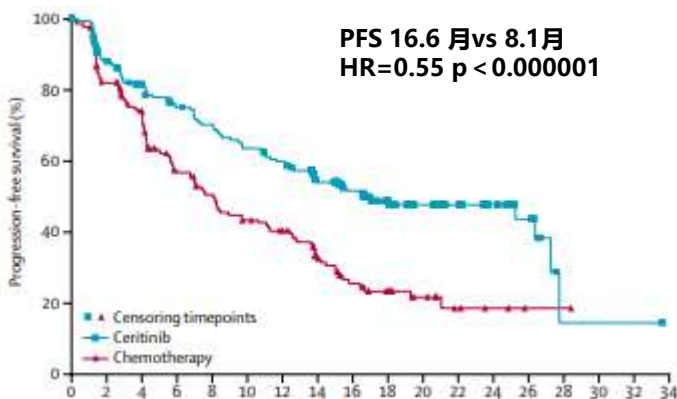
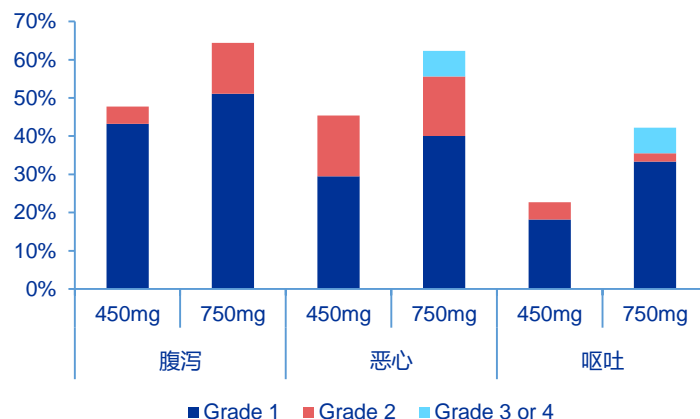


图45：ASCEND-8 试验结果



资料来源：ASCEND-4，ASCEND-8，申万宏源研究

# Alectinib: 疗效突破, PFS延长至三年!

- **Alectinib首次获批适应症为ALK+NSCLC二线用药, 随后J-ALEX和ALEX试验头对头比较Alec与Crizo一线用于ALK阳性肺癌患者, 结果显示, Alectinib完胜克唑替尼, 据此, 2017.11 Alectinib获批ALK+NSCLC一线用药**

- **ALEX试验结果:** 一线治疗后PFS达34.8月, 是克唑替尼的三倍, ORR为 82.9%, 较于克唑替尼提升7.4个百分点; 此外, Alectinib有效延缓了ALK+患者脑转移发生, Alec组患者在12个月时, 只有9.4%患者出现脑部转移, 而克唑替尼组高达41.4%

图46: ALEX 试验PFS结果

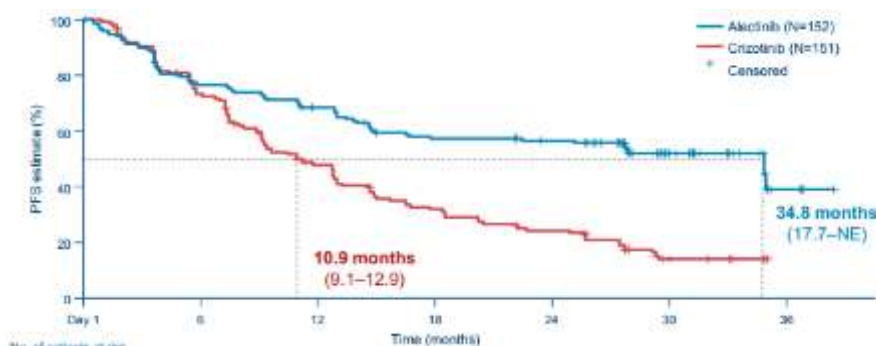


表16: Alectinib CNS转移患者疗效优异

参数	基线CNS转移患者		基线无CNS转移患者	
	阿来替尼 (n=64)	克唑替尼 (n=58)	阿来替尼 (n=88)	克唑替尼 (n=93)
中位PFS (95%CI)	27.7 (9.2-NE)	7.4 (6.6-9.6)	34.8 (22.4-NE)	14.7 (10.6-20.3)
HR (95%CI)	0.35 (0.22-0.56)		0.47 (0.32-0.71)	

注: 数据截止日期: 2017年12月1日

资料来源: ALEX, 申万宏源研究

# Ensartinib (X-396): 有望媲美阿来替尼

- Ensartinib (X-396)为贝达药业在研ALK-TKI，目前一线适应症处于临床III期，公司计划2018年底向CFDA提交上市申请，用于治疗克唑替尼耐药的ALK阳性非小细胞肺癌患者。

- Ensartinib临床I/II期试验结果显示：一线用药ORR为80% (12/15)，mPFS为26.2m；二线用药（克唑替尼耐药后）ORR为69% (20/29)，mPFS为9.0m

图47：爱沙替尼有效率数据

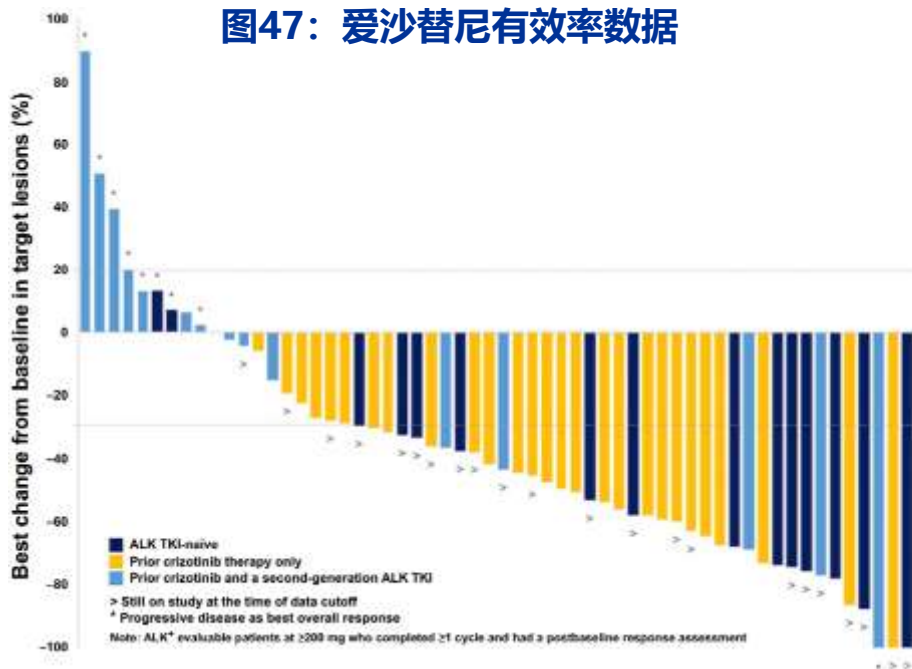
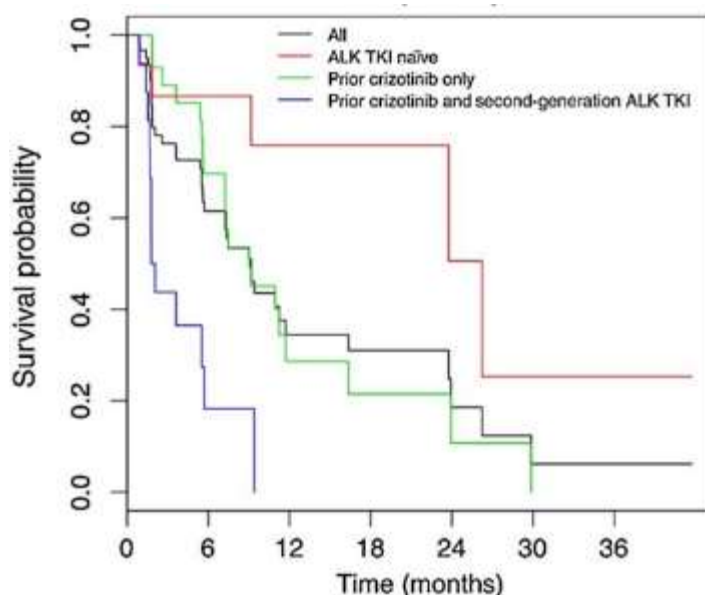


图48：爱沙替尼PFS数据



资料来源：《Ensartinib (X-396) in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study》，申万宏源研究

## ■ Brigatinib原研武田，覆盖多个克唑替尼继发突变耐药位点，2017.04获FDA批准用于ALK+二线治疗，目前一线Brigatinib和克唑替尼头对头比较的ALTA-1L研究也正在进行中，未来有望向一线拓展

- FDA基于一项二期临床（NCT01449461）批准了Brigatinib二线适应症，随后ALTA试验对照了两组给药方式优劣，结果显示每天180mg给药获益显著
- 目前Brigatinib正在进行ALK阳性患者一线临床研究（ALTA-1L），初步结果显示Brigatinib组1y-PFS率为67%，crizotinib组1y-PFS率为43%

图49: Brigatinib二线临床试验结果

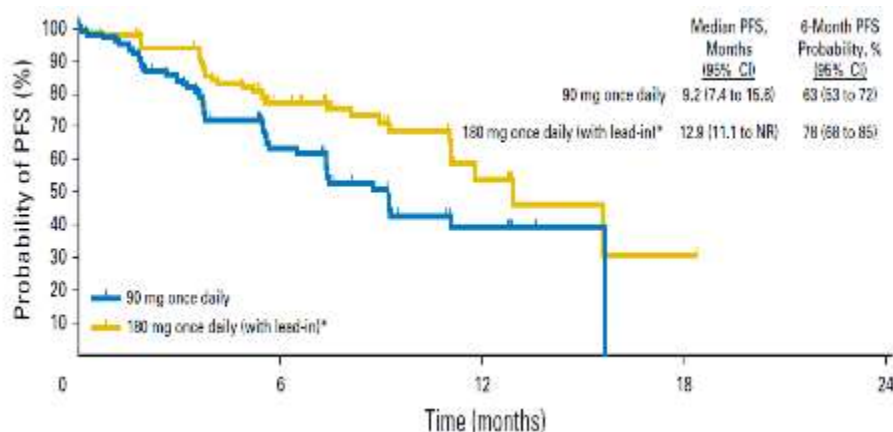
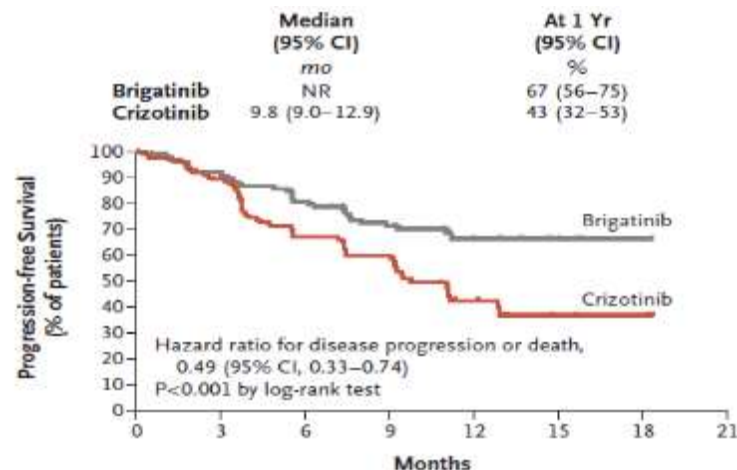


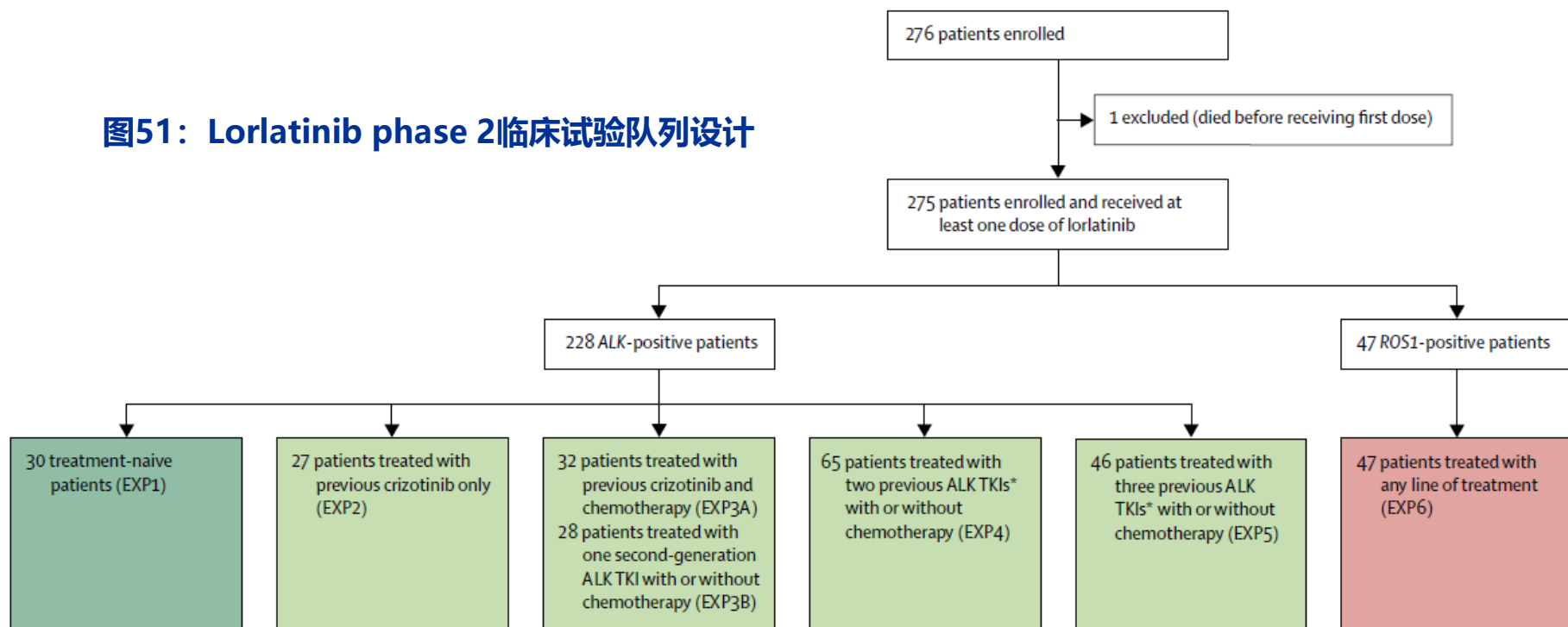
图50: Brigatinib一线临床试验结果



资料来源: ALTA等文献, 申万宏源研究

- Lorlatinib原研辉瑞，为三代ALK-TKI，具有较强的血脑屏障穿透能力，能抑制一代和二代TKI治疗后的多个耐药突变，Lorlatinib 2期临床试验设计涵盖一线、二线多线ALK-tki耐药后治疗，且同时入组了47例ROS1+患者
- FDA于2018.11于批准lorlatinib用于治疗二线及二线以上的ALK阳性转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者。

图51：Lorlatinib phase 2临床试验队列设计



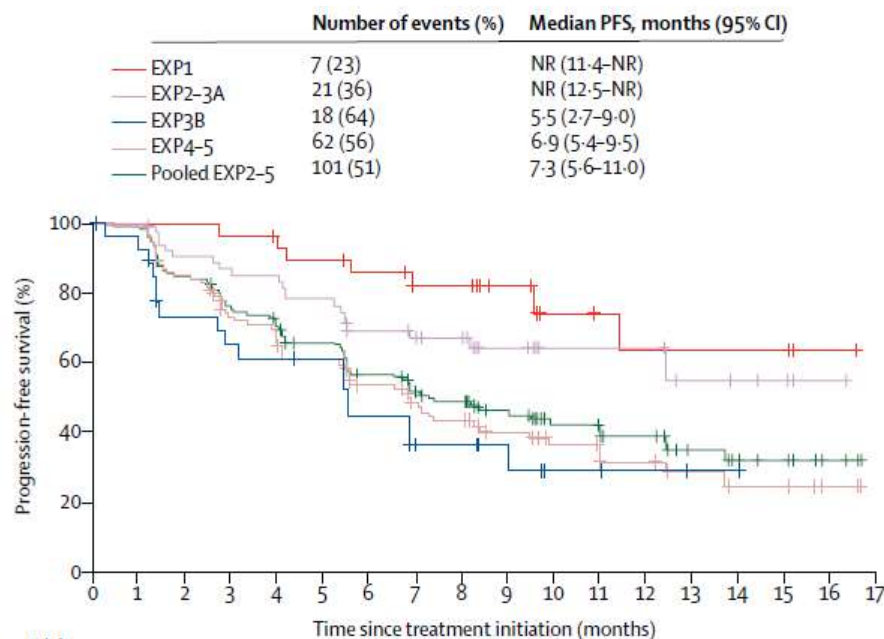
资料来源：《Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study》，申万宏源研究

- Lorlatinib初步临床结果优异，对一代和二代TKI治疗后出现的常见的耐药突变均有较好的抑制作用，初始治疗ALK阳性NSCLC患者的ORR高达90%，目前Lorlatinib对比克唑替尼一线三期临床试验正在进行中，未来Lorlatinib疗效有望超越Alectinib

表17: Lorlatinib phase 2初步临床试验结果

组别	入组病人	样本 (n)	ORR	mPFS
EXP1	一线治疗	30	90%	11.4-NR
EXP2-3A	克唑替尼一线治疗后耐药	59	69.50%	12.5-NR
EXP3B	二代ALK-TKI一线治疗后耐药	28	32.10%	5.5
EXP4-5	经两次以上不同ALK-TKI治疗后耐药	111	38.70%	6.9
EXP2-5		198	47.00%	7.3

图52: Lorlatinib phase 2初步临床试验结果



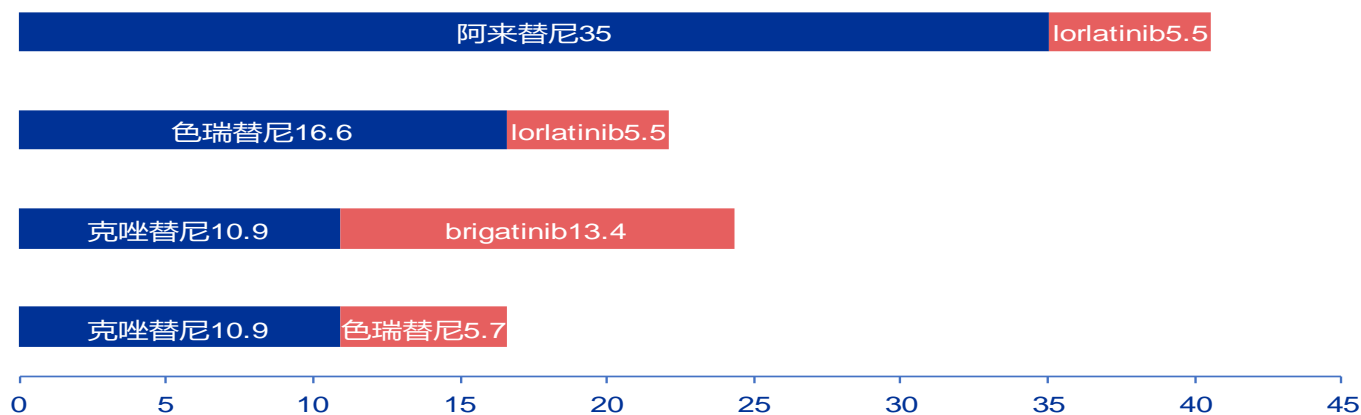
资料来源:《Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study》, 申万宏源研究



## 2.2.2小结：ALK-TKIs让肺癌走向慢病管理时代

- 靶向治疗的兴起使得ALK+晚期非小肺癌患者从绝症走向慢病管理时代，经靶向治疗后，患者中位无进展生存期突破40个月！
  - 目前FDA已批准crizotinib、ceritinib、alectinib用于一线治疗，一线治疗作为“兵家必争之地”， brigatinib及lorlatinib等创新药的一线临床试验也正在开展中，而此时临床上如何合理排兵布阵，延长患者的总生存期，显得尤为重要。

图53：临床上ALK-TKIs 用药策略



资料来源：相关临床试验等，申万宏源研究

- 耐药突变是临床上对药物顺序选择的重要因素之一，据文献所述，与 crizotinib相比，二代 ALK-TKI耐药后ALK相关的突变频率大幅提升，其中 G1202R突变频率提升尤为显著。

图54：一线ALK-TKIs 耐药后突变类型及突变频率

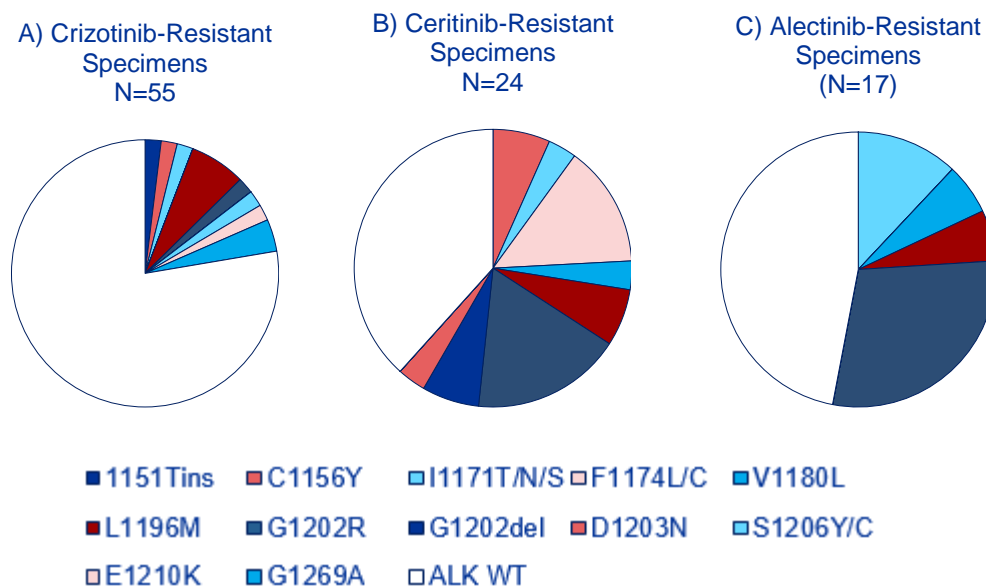


表18：ALK-TKIs 耐药后突变类型及突变频率

ALK Resistance Mutations	Crizotinib (N=55)	Ceritinib (N=24)	Alectinib (N=17)	Brigatinib (N=7)
1151Tins	2%	0%	0%	0%
C1156Y	2%	8%	0%	0%
I1171T/N/S	2%	4%	12%	0%
F1174L/C	0%	17%	0%	0%
V1180L	0%	4%	6%	0%
L1196M	7%	8%	6%	0%
<b>G1202R</b>	<b>2%</b>	<b>21%</b>	<b>29%</b>	<b>43%</b>
G1202del	0%	8%	0%	0%
D1203N	0%	4%	0%	14%
S1206Y/C	2%	0%	0%	14%
E1210K	2%	0%	0%	29%
G1269A	4%	0%	0%	0%
ALK WT	80%	46%	47%	71%

资料来源：《Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer》，申万宏源研究

- crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib和lorlatinib对携带野生型EML4-ALK各种突变的Ba/F3细胞的绝对IC50值显示：Lorlatinib图ALK激酶突变位点的覆盖谱非常广，几乎能有效抑制所有单一ALK耐药突变，包括ALK G1202R突变，未来lorlatinib一线治疗疗效有望超越alectinib

表19: ALK-TKIs 体外IC50 (nM)

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC50 ≤ 50
50n ≤ IC50 ≤ 200
IC50 ≥ 200

资料来源：《Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer》，申万宏源研究

## 2.2.3 ALK-TKI 竞争格局

- 目前，全球范围来看已有五个ALK-TKI上市，其中，阿来替尼由于疗效显著，2015年上市后快速放量，2018年前三季度销售额达4.5亿元。
- 国内各个进口ALK-TKI上市较晚，其中克唑替尼于2013年最早在国内上市，由于价格昂贵，2018.10月才纳入医保，2018年前三季度PDB样本医院销售额仅4324万元。

图55：ALK-TKIs 全球销售额（亿美元）

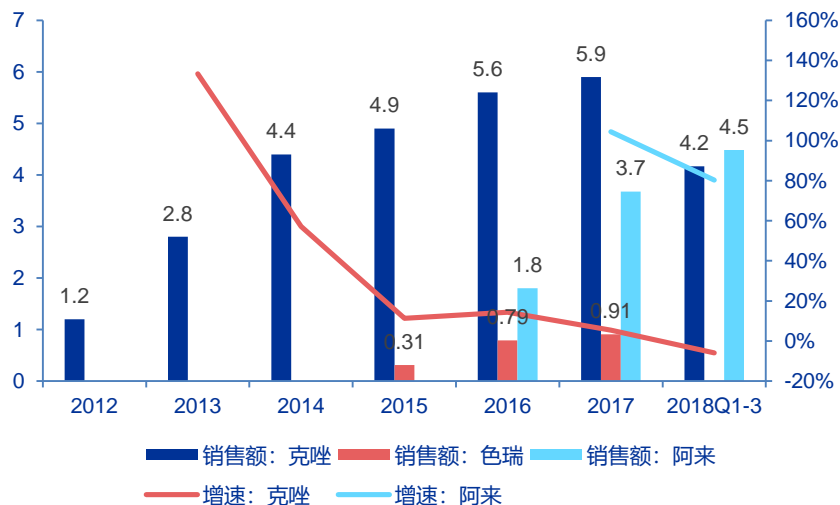
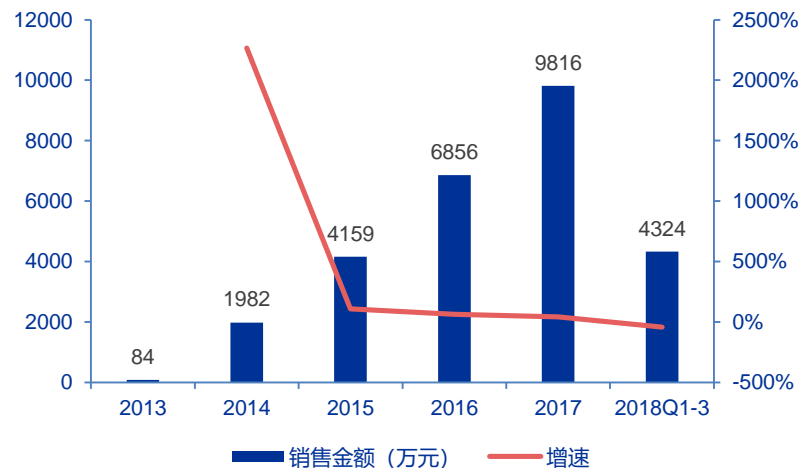


图56：克唑替尼国内PDB销售额



资料来源：Bloomberg, PDB, 申万宏源研究

- 美国ALK-TKIs患者月均费用从7400美元至22000美元不等，均属于Medicare报销范围
- 阿来替尼由于疗效显著，2015年在美国上市后快速占领市场，2018年前三季度销售额在美国达1.81亿美元（WAC口径），超过同期克唑替尼1.7亿美元的销售额（WAC口径）

表20：美国已上市ALK-TKI费用梳理

代别	通用名	商品名	公司	用法用量	规格	单价 (美元)	月均费用 (美元)	Medicare
一代	克唑替尼	赛可瑞	辉瑞	250mg/天	60*250mg	16380	8190	yes
二代	色瑞替尼	Zykadia	诺华	750mg/天	90*150mg	10160	16933	yes
	Alectinib	ALECENSA	罗氏	600mg/天	240*150mg	14809	7404.5	yes
	Brigatinib	Alunbrig	武田	180mg/天	90*30mg	7277	21831	yes

资料来源：goodrx, 药品说明书, 申万宏源研究

- 近年来，国家加速抗癌药上市步伐，二代ALK-TKI色瑞替尼、阿来替尼均于2018年在国内上市，其中克唑替尼、色瑞替尼（二线）于2018.10月通过谈判进入医保乙类，随着各统筹区医保报销工作落地，ALK-TKI在中国市场的渗透率将大幅提升

表21：中国已上市ALK-TKI费用梳理

代别	通用名	商品名	公司	用法用量	规格	单价 (元)	月均费用 (元)	医保品种	备注
一代	克唑替尼	赛可瑞	辉瑞	250mg/天	60*250mg	15600	7800	乙类	2018.10谈判纳入医保
二代	色瑞替尼	Zykadia	诺华	750mg/天	90*150mg	17820	29700	乙类（二线）	2018.10谈判纳入医保
	阿来替尼	ALECENSA	罗氏	600mg/天	240*150mg	—	—	否	

资料来源：insight，药品说明书，申万宏源研究



## 2.2.4 ALK靶点国内外创新药临床进展

- 目前，国内在研ALK-TKI药企众多，其中进展较快的为贝达药业X-396，X-396治疗克唑替尼耐药后ALK突变NSCLC患者的二期临床接近尾声，有望于2019年初报产，一线治疗尚在三期临床试验

表22：ALK靶点国内临床研发进展

序号	名称	企业名称	注册类型	获批临床	一期	二期	三期	备注
1	劳拉替尼	辉瑞制药	进口				2018/6/13	一线 ALK阳性； 二线在二期
2	X-396	贝达药业	化1.1类				2017/12/29	一线 ALK阳性
3	X-396	贝达药业	化1.1类			2017/8/4		二线 ALK阳性
4	X-396	贝达药业	化1.1类			2018/4/23		一线ROS1阳性
5	复瑞替尼	复创医药 (复星医药)	化1.1类			2016/7/6		
6	WX-0593	齐鲁制药	化1.1类		2017/10/16			
7	RF-A089	人福医药	化1类		2018/10/8			
8	ZL-2302	再鼎医药	化1类		2018/9/5			一线 ALK阳性
9	TQ-B3139	正大天晴	化1.1类		2017/4/24			
10	氟卓替尼	豪森药业	化1.1类	2013-08-26				
11	克唑替尼	正大天晴	化6类	2016/2/29				
12	Brigatinib	武田制药	进口	2018/11/1				

资料来源：insight, 申万宏源研究

## 2.3 NSCLC少见驱动基因突变进展

- 随着NGS等分子检测技术的进步，除了EGFR基因突变、ALK融合之外，越来越多的基因突变，如ROS1融合、BRAF突变、RET融合等，相继被发现，且对应靶向药不断上市，使得肺癌的靶向治疗越来越精准。

表23：NSCLC少见驱动基因汇总

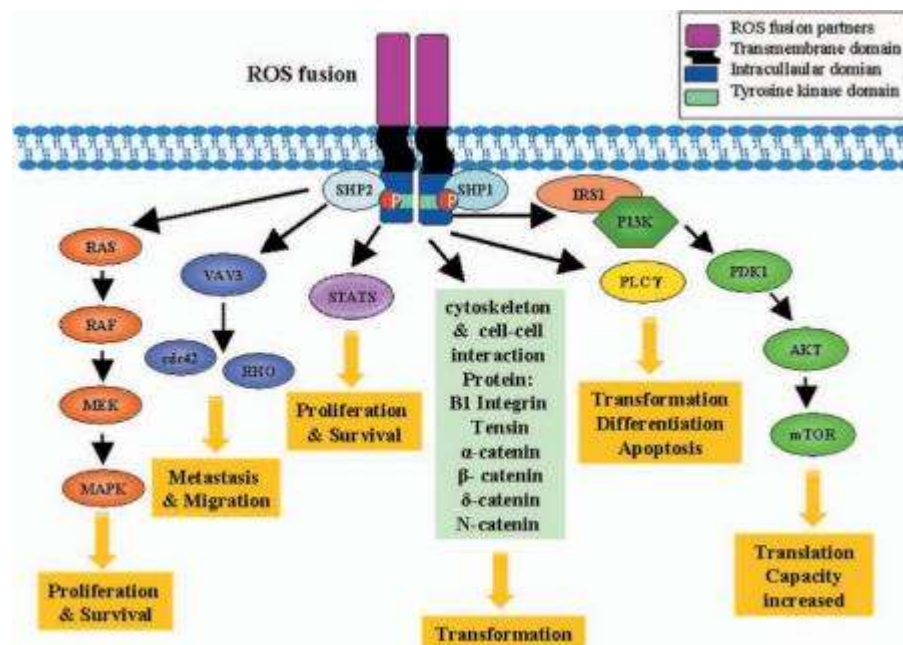
通用名	厂家	ALK	ROS1	BRAF	MET	RET	NTRK	HER2	美国上市时间	中国上市时间
Crizotinib	辉瑞	√	√		√				2011/8	2013/1
Ceritinib	诺华	√	√						2014/4	2018/6
Alectinib	罗氏	√							2015/12	2018/8
Brigatinib	武田	√							2017/4	
Lorlatinib	辉瑞	√	√						2017/4	
Entrectinib	罗氏	√	√				√			
Ensartinib (X-396)	贝达药业	√	√							
达拉菲尼	GSK、诺华			√					2013/5	
曲美替尼	GSK、诺华			√					2013/5	
维莫非尼	罗氏			√					2011/8	2017/3
larotrectinib	Array BioPharma						√			
LOXO-195	Array BioPharma						√			
卡博替尼	EXELIXIS					√			2012/11	
凡德替尼	GENZYME					√			2011/4	
T-DM1	罗氏							√	2013/2	

资料来源：insight, 申万宏源研究；注：“√”表示相应品种已上市或正在临床试验的靶点

## 2.3.1 ROS1: 与ALK存在高度的氨基酸同源性

- ROS1是胰岛素受体家族的一种受体酪氨酸激酶，我国NSCLC患者ROS1阳性率约为2~3%，ROS1包含了完整的酪氨酸激酶域，并且与ALK存在高度的氨基酸同源性，且患者人群特点也相似，多为年轻、非吸烟的腺癌患者。
- ALK-TKIs多数也可以用于治疗ROS1+患者，其中克唑替尼为NCCN指南首推的ROS1+NSCLC一线用药，此外还有色瑞替尼、恩曲替尼（在研）、lorlatinib（在研）

图57: ROS1融合机理



资料来源:《Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: A promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer》, 申万宏源研究

# 克唑替尼（crizotinib）—ROS1+NSCLC首选治疗方案



- 多个临床试验显示克唑替尼不仅对ALK+NSCLC敏感，对ROS1+NSCLC同样有效，有效率高达70%-80%，mPFS为9~19月
- 克唑替尼于2016年先后获得FDA和EMA批准用于ROS1+NSCLC治疗，目前是NCCN推荐的ROS1+NSCLC首选药

表24：克唑替尼对ROS1阳性NSCLC患者的临床数据

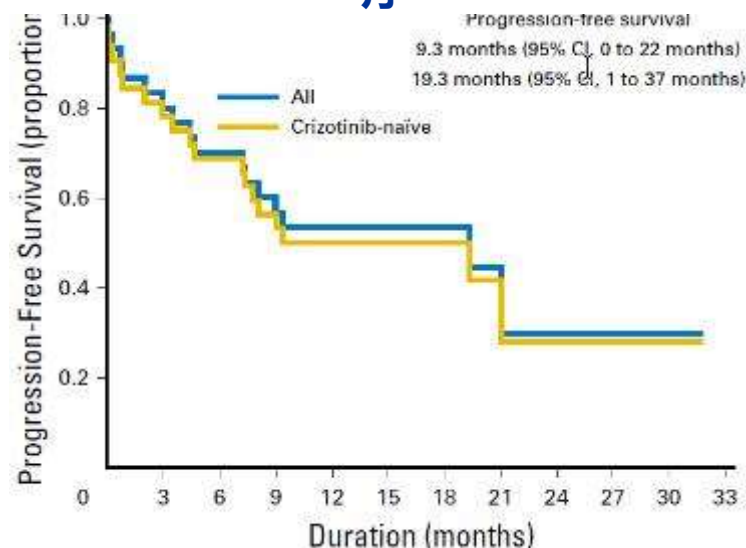
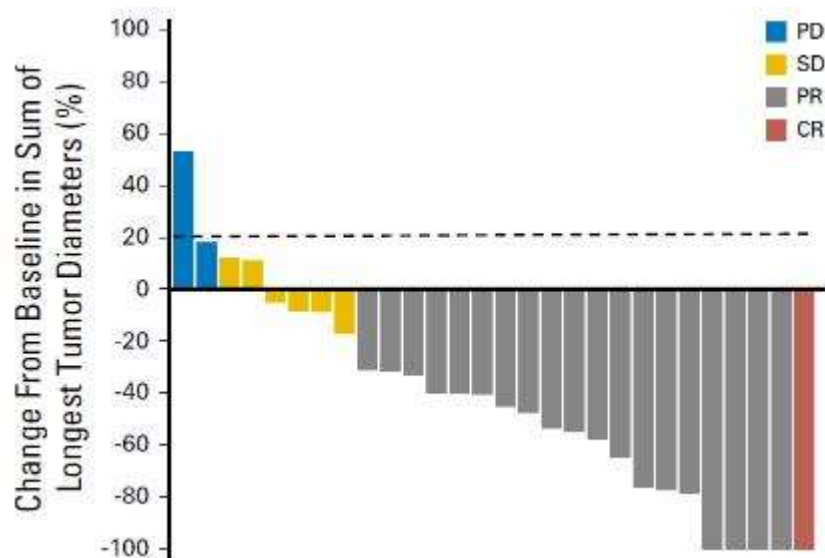
	EUROSI(N=31)		Acse(N=36)	Profile1001(N=51)	East Asian patients(N=127)
试验	Retrospective		Phase 2	Phase 1 expansion	Phase 2
试验范围	欧洲		法国	全球 (42% 亚洲)	亚洲
诊断方法	Local FISH		FISH		Local FISH
ORR	80%	72% (update ASCO 54%)		69.80%	71.70%
mPFS (months)	9.1	9.1		19.3	15.9

资料来源：2018ASCO，申万宏源研究

# 色瑞替尼 (ceritinib) : ROS1阳性NSCLC用药

- 韩国的一项国际多中心临床试验显示色瑞替尼治疗ROS1重排的晚期NSCLC患者 ORR达62%，mPFS达19.3m；由此，色瑞替尼也是NCCN推荐的ROS1+NSCLC治疗用药。

图58：色瑞替尼对ROS1+NSCLC患者ORR达到62% 图59：色瑞替尼对ROS1+NSCLC患者PFS达到19.3个月



资料来源：《Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement》，申万宏源研究

- Entrectinib 原研Ignyta (被罗氏收购) 为泛 TRK、ROS1和ALK抑制剂, 目前正在进行关键II期STARTRK-2研究, 入组携带ROS1+NSCLC患者和携带NTRK+实体瘤患者。
- 根据STARTRK-2中期研究结果, 在ROS1+NSCLC患者中, entrectinib应答率达69%, 中位PFS为29.6个月。另外对于伴有脑转移的患者应答率达到83% (5/6) 。

图60: Entrectinib对ROS1+NSCLC患者ORR达到78%

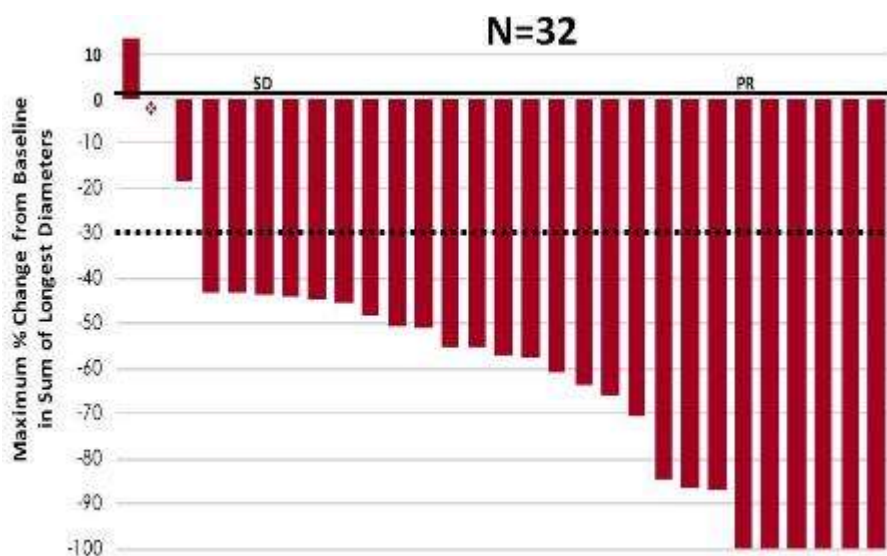
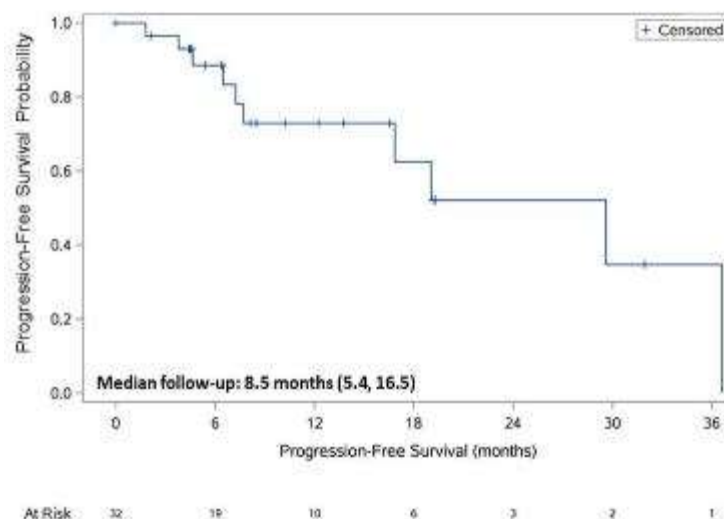


图61: Entrectinib的PFS达到29.6个月

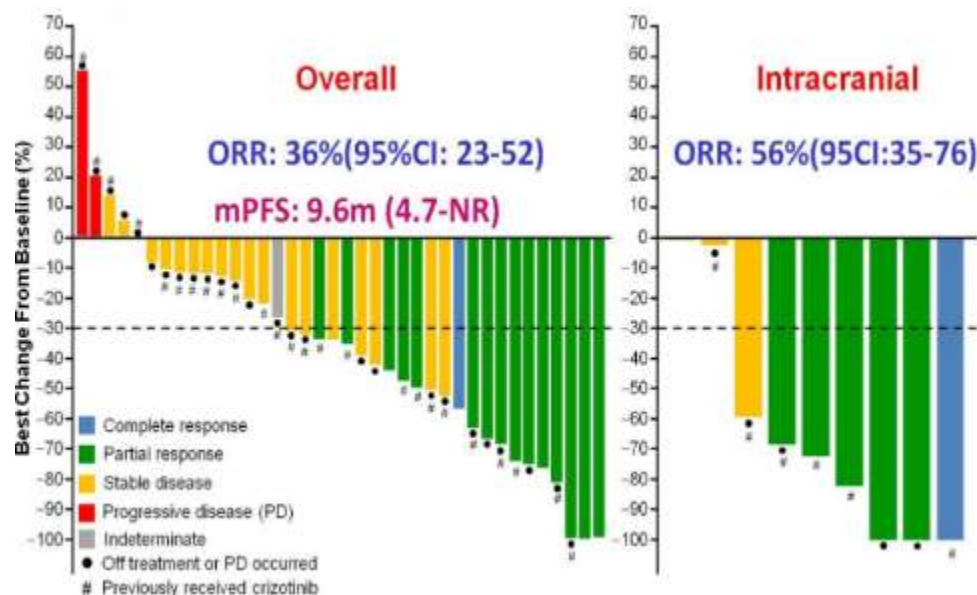


资料来源: WCLC2017, 申万宏源研究



- Lorlatinib原研辉瑞，为第三代ALK抑制剂，其针对ROS1阳性晚期NSCLC患者尚在二期临床试验阶段
- 初步临床结果显示Lorlatinib对ROS1+NSCLC患者（72%患者使用过克唑替尼），ORR为36%（17/47），颅内ORR为56%（14/25），一年PFS率为48%，中位PFS达到9.6月

图62: Lorlatinib对ROS1+NSCLC患者ORR达到36%

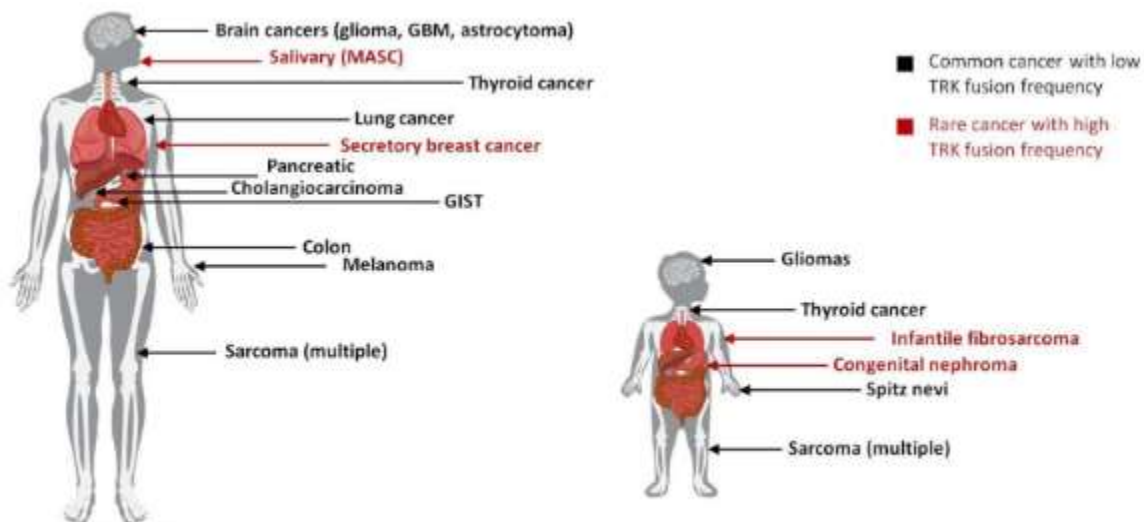


资料来源：《Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study》，申万宏源研究

## 2.3.2 TRK-TKIS: 罕见基因，广分布

- TRK激酶是一类神经生长因子受体，由高度同源性的原肌球蛋白相关激酶 (Tropomyosin-related kinase A, TRKA)、TRKB及TRKC组成，分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码；TRK激酶通过Ras/MAPK等下游通过影响细胞增殖、分化、代谢及凋亡；当染色体变异发生NTRK基因融合，可导致下游信号通路调控失常。
- NTRK基因融合多出现在多种成人和儿童实体肿瘤中，在常见癌症中，如非小肺癌、结直肠癌等NTRK基因融合发生概率极低，约1%左右，相反在一些罕见癌症中，NTRK基因融合的发生率可达90%。

图63: 美国TRK基因融合阳性患者



据估计，美国每年约有  
1500-5000 病人为 TRK  
基因融合阳性癌症患者

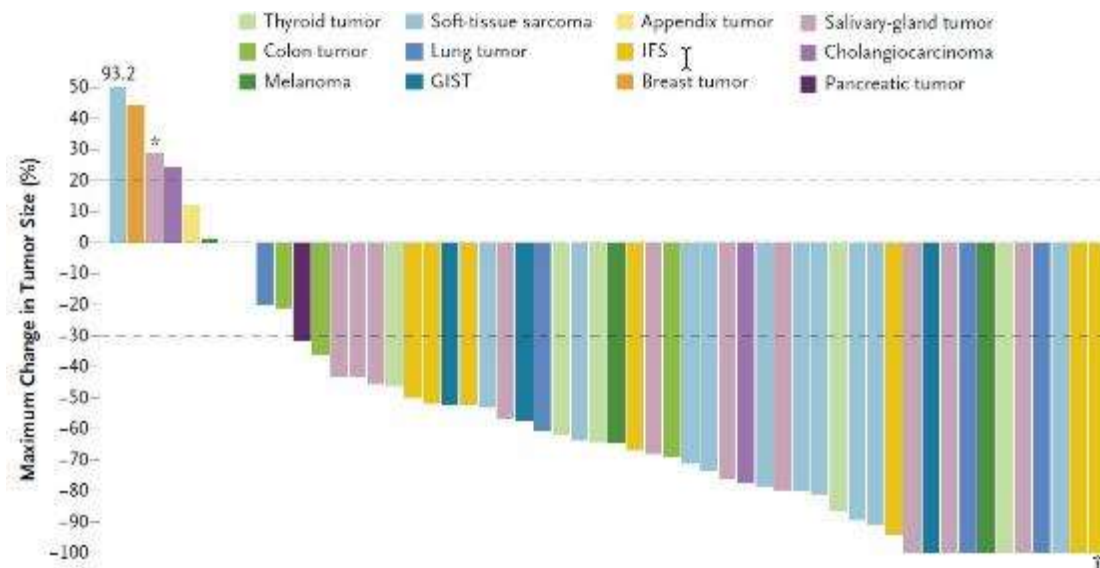
Estimated 1,500–5,000 patients harbor TRK fusion-positive cancers in the United States annually

资料来源: ASCO2017, 申万宏源研究

# LOXO-101: 首个已上市NTRK靶向药

- Larotrectinib (LOXO-101) 原研Array BioPharma, 2013年授权给 Loxo Oncology, 是NTRK高度选择的小分子抑制剂, 临床II期入组55例含 TRK+ 肿瘤患者, ORR达75%, 1年的PFS率达55%。2018.11月, Larotrectinib获FDA加速批准上市
- 另外已有研究发现Larotrectinib的耐药机理与EGFR情况很像, 主要是靶点本身产生了新的突变, LOXO-195为靶向TRKA G595R耐药的靶向药, 目前已有两例患者成功得到治疗

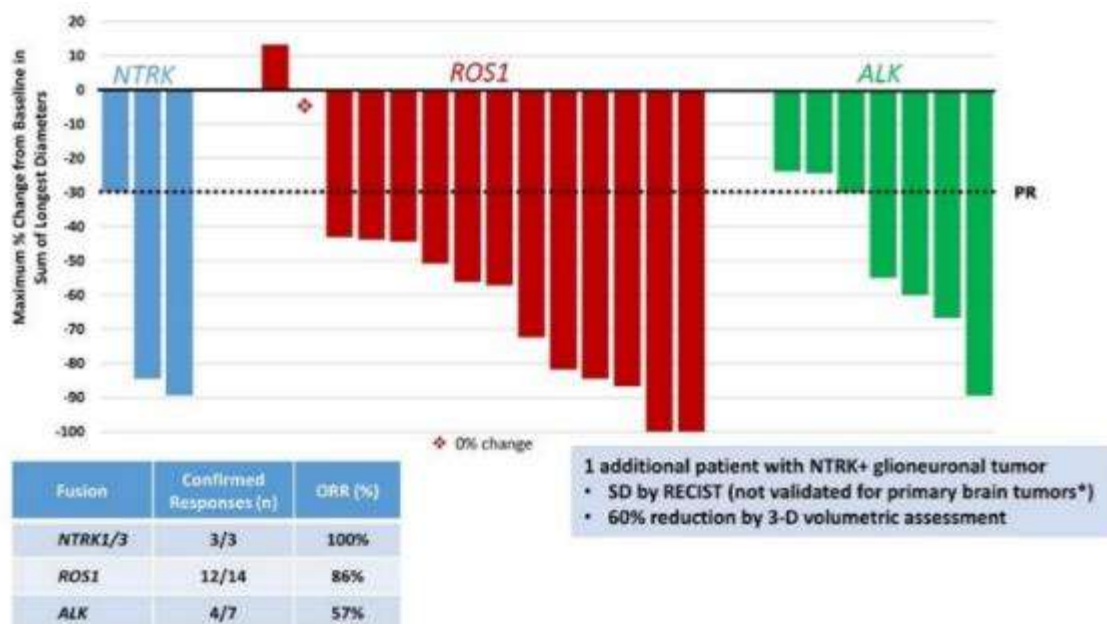
图64: larotrectinib 临床2期数据



资料来源: 《Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children》, 申万宏源研究

- Entrectinib 原研Ignyta (被罗氏收购) 为泛 TRK、ROS1和ALK抑制剂, 目前正在进行关键II期STARTRK-2研究, 入组携带ROS1+NSCLC患者和携带NTRK+实体瘤患者。
- Entrectinib在临床1期入组3例NTRK阳性非小细胞肺癌, 且3例完全缓解, ORR 100%, 目前Entrectinib正在二期临床 (STARTRK-2), 入组患者包含15种以上的TRK+实体瘤患者。

图65: Entrectinib三个靶点临床数据



资料来源: IGNYTA 公司, 申万宏源研究

## 2.3.3 HER2：尚无有效的靶向药

- **HER2信号通路异常常见于乳腺癌，在肺癌中，HER2激活的方式包括扩增和突变等形式，占比约2%~4%，多发于年龄较大、不吸烟、女性的腺癌患者，最常见的突变类型为20外显子插入**
  - 目前来看，泛HER抑制剂如阿法替尼、达克替尼及来那替尼等单药疗效欠佳，即便曲妥珠联用小分子HER2靶向药也难见临床获益；
  - 近期的临床试验显示抗体偶联曲妥珠单抗（TDM-1）治疗HER2的20外显子插入的NSCLC，总有效率为33%，具有一定的前景。

**表25：HER2+NSCLC临床数据**

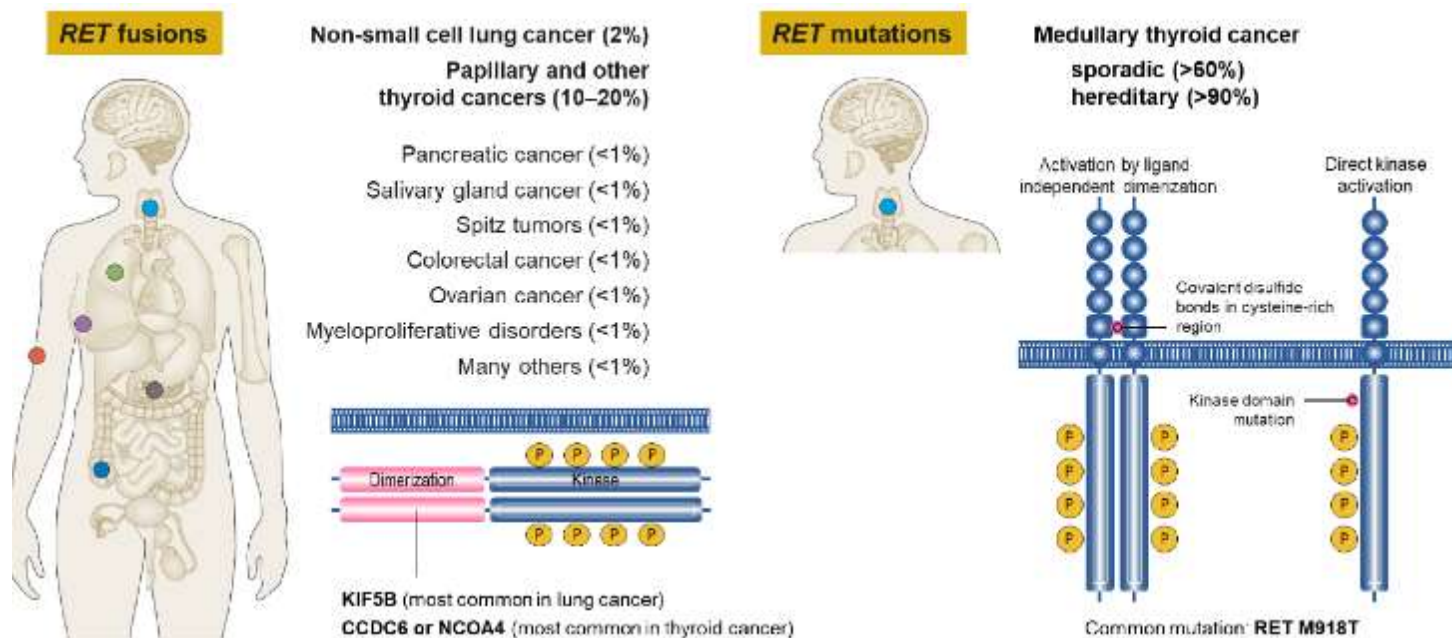
研究	药物	患者数量	ORR (%) HER突变组	ORR (%) HER扩增组	PFS (月)
Mazieres J,2015	曲妥珠联合疗法, T-DM1	58	50.9		4.8
	Neratinib,拉帕替尼, 阿法替尼	29	7.4		3.4
Kris MG,2015	达克替尼	26	12		NR
De Greve,2015	阿法替尼	7	14		-
Besse B,2014	Neratinib+Temsirrolimus	21	21		
Stinchcombe,T,2017	T-DM1	49		0(IHC 2+),20(IHC 3+)	2.6(IHC 2+),2.7(IHC 3+)
Katsuyuki Hotta,2016	T-DM1	15(7个HER突变和8个HER扩增)	6.7 (1/7)	0(0/8)	2.0(HER2突变)
Bob T,2017	T-DM1	24	44(8/18)	50(3/6)	5(HER突变), 6(HER扩增)

资料来源：2018ASCO，申万宏源研究



## 2.3.4 RET: NSCLC中为RET基因融合

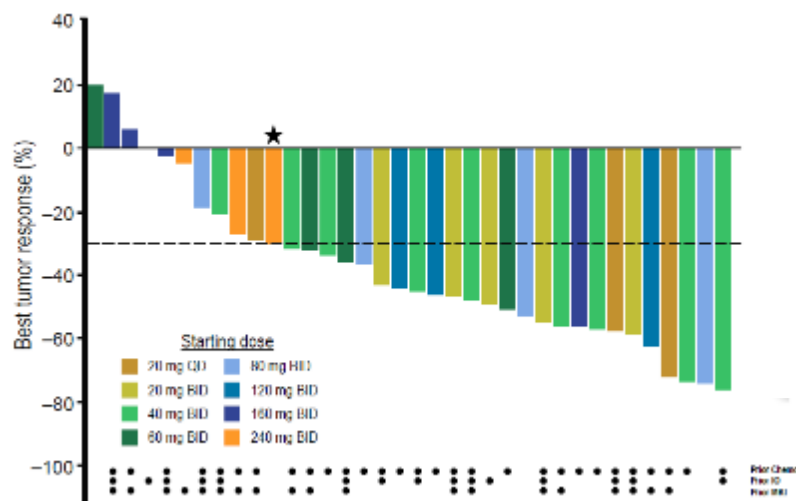
- **RET是一个原癌基因，RET基因所编码的RET蛋白是一种存在于细胞膜上的受体酪氨酸激酶（RTK），属于钙黏蛋白超家族成员。RET基因通常通过融合和突变的方式被激活**
  - **RET基因突变：**常发生于甲状腺髓样癌，发生率约60%；
  - **RET基因融合：**常发生于甲状腺乳头状癌，发生率约10%~20%，NSCLC中RET基因融合的发生率约1%~2%





- 许多多靶点酪氨酸激酶抑制剂可以抑制RET的活性，如卡博替尼、凡德他尼等，但这些药物的疗效尚未被完全肯定，除此之外，目前尚有两家药企在研高度选择口服RET抑制剂
  - 1) **LOXO-292**：厂家为Loxo Oncology，WCLC2018大会更新了LOXO-292 一期临床试验结果，显示接受Loxo-292治疗RET重排晚期NSCLC患者ORR达68%；
  - 2) **BLU-667**：厂家为Blueprint Medicines（中国开发权力许给基石药业），AACR2018大会上公布了BLU-667的I期数据，治疗RET重排晚期NSCLC患者ORR达50%

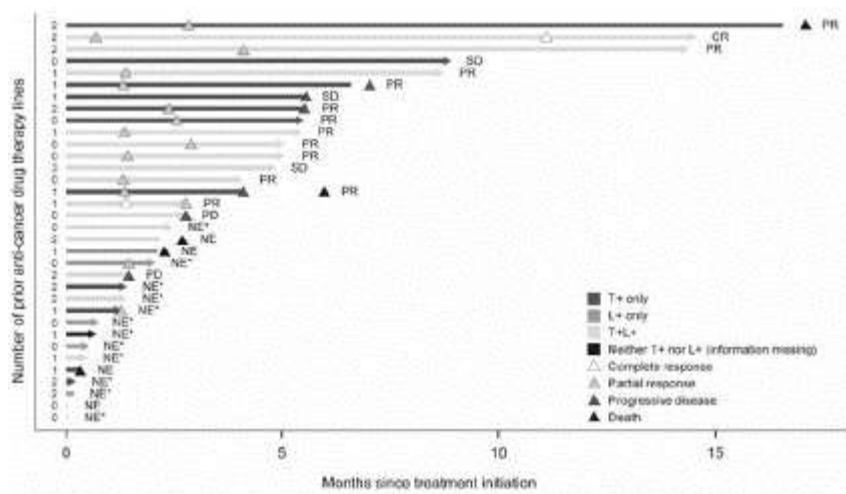
图66：LOXO-292 phase1试验结果



## 2.3.5 Met基因14外显子跳跃突变

- **Met基因14外显子跳跃突变会使得met蛋白泛素化障碍及降解率减低，增加met的稳定性，引起下游信号的持续激活，最终成为致癌因子，MET14外显子跳跃突变在NSCLC中占比约3%，**
  - **克唑替尼**是第一个证明治疗met14外显子跳跃突变患者有效的药物，Profile 1001研究入组21例 met14外显子突变NSCLC，经克唑替尼治疗后，部分缓解率为44%，初步显示克唑替尼对met14外显子跳跃突变患者有效
  - **Tepotinib**是一种有效的高选择性口服MET酪氨酸激酶抑制剂，原研德国默克，Tepotinib的一项二期临床试验显示， Tepotinib对met14外显子跳跃突变肺癌患者客观缓解率为40.9% (9/22)

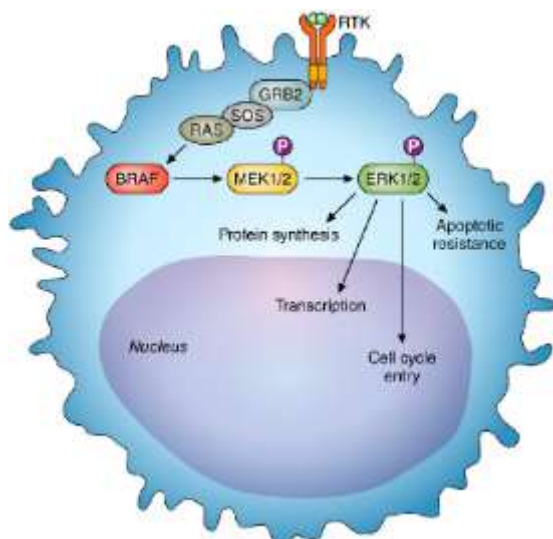
图67：Tepotinib二期临床试验结果



## 2.3.6 BRAF V600E 突变：达拉非尼+曲美替尼

- **BRAF是丝氨酸苏氨酸蛋白激酶家族的一员，处于受体酪氨酸激酶（RTK）的下游，参与信号传递，导致细胞生长。BRAF突变后持续激活下游MEK蛋白，导致细胞异常增殖。**
  - 2002年发现在肿瘤中有BRAF突变。已发现的与癌症相关的BRAF突变有30余种，随癌种不同BRAF的突变频率差异很大，在肺癌中有1-3%的患者有BRAF突变，且存在多种突变位点，如 V600E（50%）、G469A（40%）、D594G(11%) 等。BRAF突变的人群通常为吸烟或者曾经吸烟的人群，且与其他突变互相排斥，通常不同时存在

图68：BRAF参与RTK类下游信号传导



**FDA批准了达拉非尼+曲美替尼、维莫非尼等作为BRAF V600E突变阳性NSCLC的靶向药物。其中达拉非尼+曲美替尼疗效最佳**

资料来源：《BRAF inhibitor: targeted therapy in hairy cell leukemia》，申万宏源研究

- 2017年6月，美国FDA批准了达拉非尼与曲美替尼联合治疗用于治疗BRAF V600E突变的转移性非小细胞肺癌；达拉非尼与曲美替尼原研为GSK、诺华，前者靶向braf，后者为MEK1/2抑制剂。
- 达拉非尼与曲美替尼联用二线治疗BRAF V600E突变NSCLC患者在治疗中位PFS均达10个月，比单用达拉非尼（mPFS 5.5m）提高4.5个月。

表26： BRAF V600突变药物试验数据

	经治疗患者				未经治疗患者
	维莫非尼 (VE-Basket试验,n=20)	维莫非尼 (Acse试验,n=41)	达拉菲尼 (BRF113928试验, n=78)	达拉菲尼+曲美替尼 (BRF113928试验, n=57)	达拉菲尼+曲美替尼 (BRF113928试验, n=36)
男性	14(70%)	—	39(50%)	29 (51%)	14 (39%)
不吸烟患者	7(35%)	—	29(37%)	16 (28%)	10 (28%)
ORR%(95%CI)	42(20-67)	38.5	33(23-45)	67 (53-79)	64 (46-79)
mPFS, 月(95%CI)	7.3(3.5-10.8)	4.2	5.5(3.4-7.3)	10.2 (6.9-16.7)	10.9 (7.0-16.6)
mOS,月(95%CI)	NA	8.2	12.7(7.3-16.3)	18.2 (14.3-NE)	24.6 (12.3-NE)

资料来源：ASCO2018，申万宏源研究

# 主要内容

---

1. 精准医学时代的肺癌诊疗
2. 靶向治疗：从常见突变到罕见突变
3. 免疫治疗：长期获益显著，有效率待提升
4. 抗血管生成：单药与联用
5. 投资建议及相关标的

## 3.1 免疫疗法开启癌症治疗新纪元

- **PD-(L)1抑制剂主要通过阻断肿瘤细胞PD-1/PD-L1信号通路，让免疫系统直接杀死癌症细胞，免疫治疗具有广谱特点，能抗击多种类型肿瘤；**

图69：抗肿瘤T细胞免疫反应7大环节

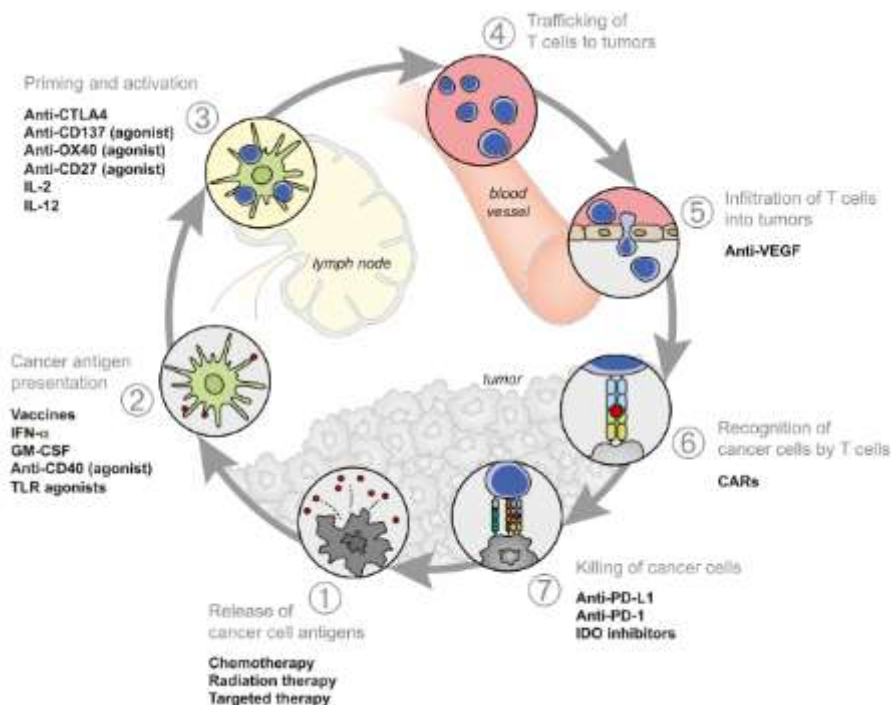
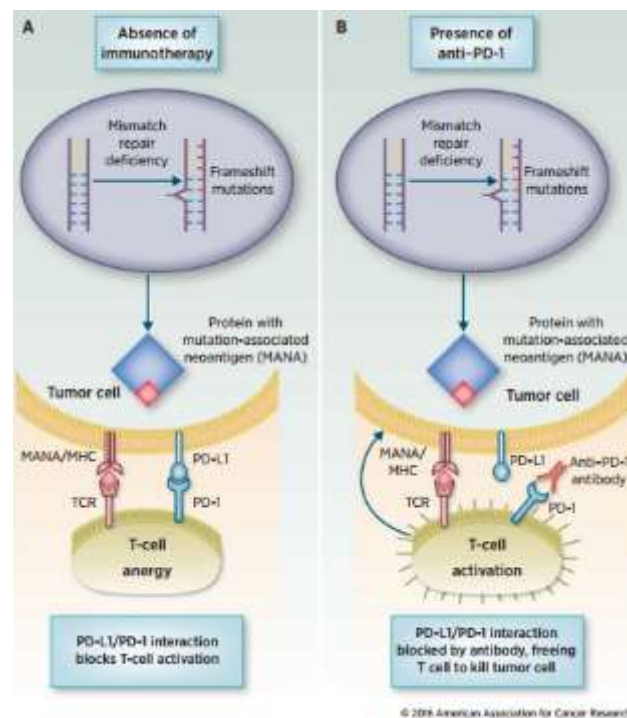


图70：PD-(L)1抑制剂机理



资料来源：CSCO，申万宏源研究



# 国内外PD-(L)1抑制剂药物研究异常火爆

- 截止2017.09，全球已有50个PD-(L)1单抗处于临床阶段，此外尚有114个PD-(L)1单抗处于临床前开发阶段；
- 全球开展PD-(L)1抑制剂临床试验高达1105项，约16万患者参与相关PD-(L)1抑制剂临床研究中

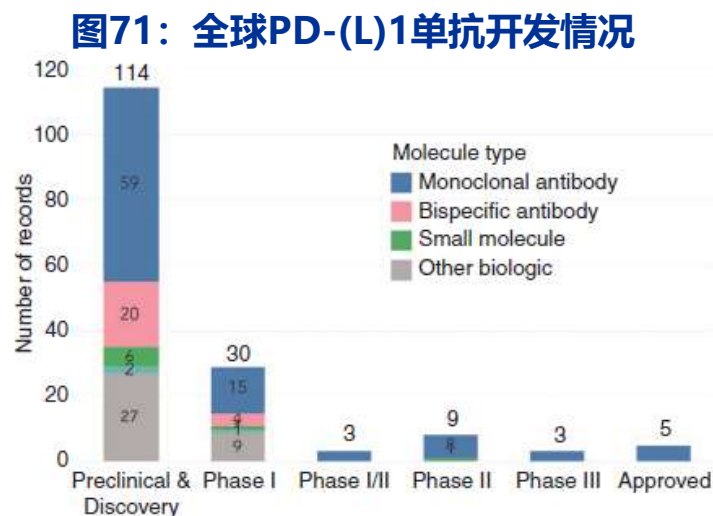
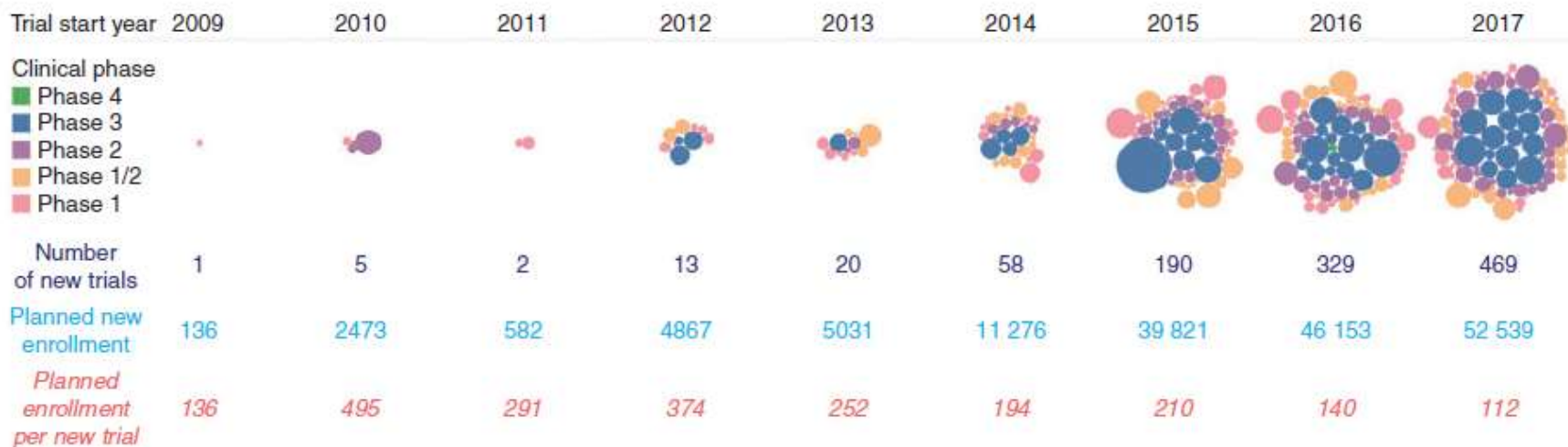


图72：全球PD-(L)1单抗临床试验开展情况



资料来源：《Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape》，  
申万宏源研究，注：数据来源截止2017/09



# 全球PD-(L)1单抗年销售额超100亿美金

图73：PD-(L)1单抗全球销售额  
(亿美元)



- 近年来，以PD-(L)1单抗为代表的免疫检查点抑制剂在恶性肿瘤的治疗中大放异彩，开启了癌症药物治疗的新纪元
- 目前全球已经有Nivolumab等6个PD-(L)1抑制剂获批上市，2018年前三季度全球合计销售额超100亿美元；
- Nivolumab和Pembrolizumab于2018年先后在中国获批上市

表27：跨国药企已上市PD-(L)1单抗汇总

序号	通用名	商品名	厂家	靶点	首次上市时间	中国上市时间	全球销售额 2017, 亿美元
1	Pembrolizumab	Keytruda	默沙东	PD-1	2014.09	2018.07	39.1
2	Nivolumab	Opdivo	百时美施贵宝	PD-1	2014.12	2018.06	57.5
3	Atezolizumab	Tecentriq	罗氏	PD-L1	2016.05		4.9
4	Avelumab	Bavencio	美国辉瑞和德国默克	PD-L1	2017.05		0.2
5	Durvalumab	Imfinzi	阿斯利康	PD-L1	2017.05		
6	cemiplimab	Libtayo	赛诺菲和再生元	PD-1	2018.1		

资料来源：Insight, Bloomberg, 申万宏源研究

# 肺癌是PD-(L)1抑制剂重要适应症之一

- 随着keynote系列、checkmate系列临床试验捷报频传，目前PD-(L)1抑制剂在肺癌、肝癌、胃癌、霍奇金淋巴瘤等多种类型癌症获得FDA批准，其中肺癌是PD-(L)1抑制剂重要适应症之一

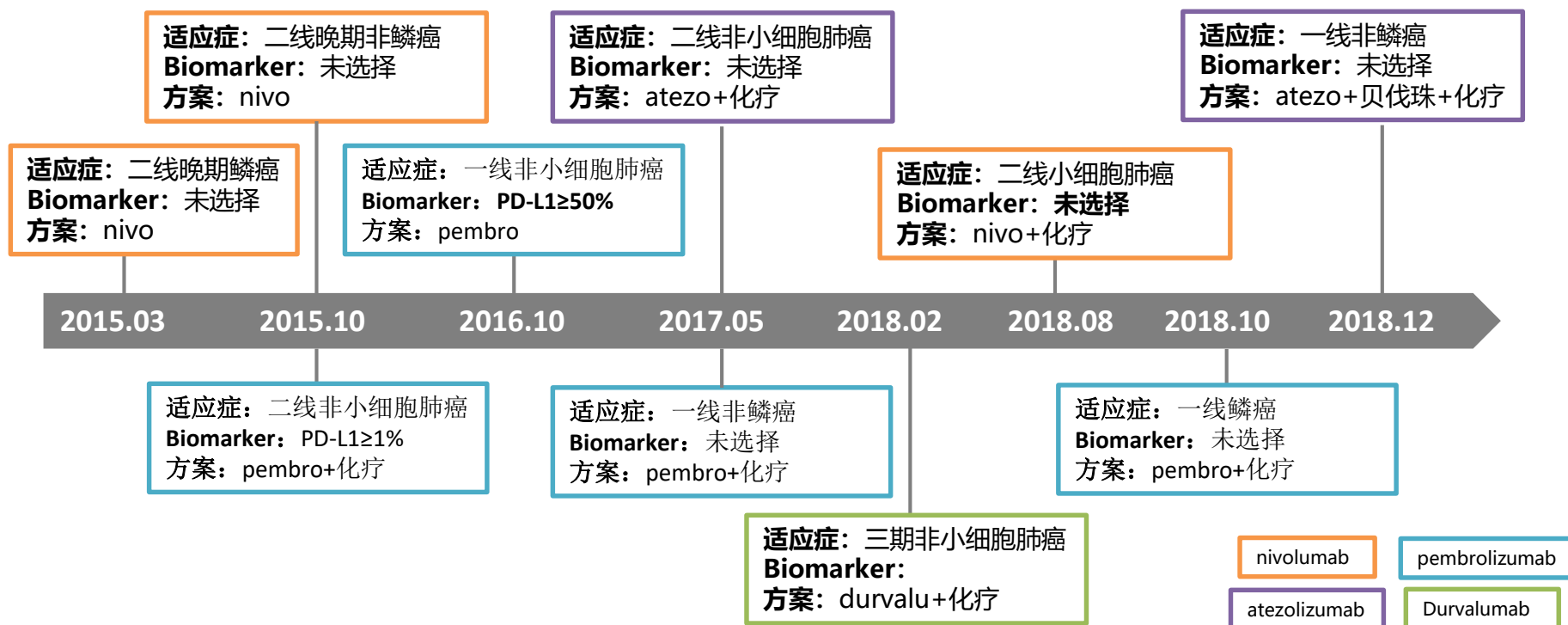
适应症	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Avelumab	Durvalumab
黑色素瘤	2014/12/22	2014/9/4			
肺癌					
二线鳞癌	2015/3/4				
二线非鳞癌	2015/10/9	2015/10/2	2017/4/17		
一线非小细胞肺癌		2016.10.24 (单药, PD-L1 $\geq$ 50%) 2017.5.10 联合化疗, 非鳞 2018.10.30 联合化疗, 鳞癌	2018/12/7 联合贝发珠+化疗用于非鳞癌		
III期非小细胞肺癌					2018.02.16
二线小细胞肺癌	2018/8/16				
一线小细胞肺癌			2018.12纳入优先审评		
肾细胞癌	2015/11/23				
霍奇金淋巴瘤	2016/5/17	2017/3/14			
鳞状细胞癌	2016/11/10	2016/8/5			
尿路上皮癌	2017/2/2	2017/5/18	2016/5/18	2017/5/19	2017/5/1
结直肠癌	2017/7/31	2017/5/23			
心肌炎, 横纹肌溶解症和肌炎	2017/9/6				
肝癌	2017/9/22				
宫颈癌		2018/6/12			
胃癌		2017/9/22			
原发性纵隔大B细胞淋巴瘤		2018/6/13			
默克尔细胞转移癌					2017/5/9

表28: 跨国药企五大PD-(L)1单抗FDA批准适应症及获批时间梳理

## 3.2 免疫治疗在肺癌：势如破竹、遍地开花

- 肺癌作为免疫治疗最重要的适应症之一，发展迅速，目前PD-(L)1抑制剂在肺癌中的治疗已经：**由晚期二线拓展到晚期一线，由晚期到局部晚期，由驱动基因阴性患者拓展至驱动基因阳性（IMpower150），由非小细胞到小细胞。**随着基础研究及临床试验的推进，预计免疫治疗覆盖患者人群将会更广更精准。

图74：PD-(L)1抑制剂在肺癌领域发展历程



- 抗PD-1/PD-L1治疗在肺癌二线治疗是免疫治疗的进入肺癌的突破口，从checkmate-017、keynote-010、OAK，再到中国的checkmate-078，均证明了PD-(L)1抑制剂在NSCLC二线治疗具有生存获益

表29：全球晚期非小细胞肺癌免疫治疗二线三期临床研究数据汇总

	keynote-010 n=1034	checkmate-017 n=272	checkmate-057 n=582	checkmate-078 n=504, 中国	OAK n=850
对比方案	Pembro 2mg/kg vs Pembro 10mg/kg vs 多西他赛	Nivo vs 化疗	Nivo vs 化疗	Nivo vs 化疗	Atezo vs 化疗
病理类型	NSCLC	鳞癌	非鳞癌	NSCLC	NSCLC
PD-L1选择	PD-L1 $\geq$ 1%	未选择	未选择	未选择	未选择
主要终点	PFS, OS (PD-L1 $\geq$ 50%, $\geq$ 1%)	OS	OS	OS	OS
OS, 月	PD-L1 $\geq$ 1%: 10.4 vs 12.7 vs 8.5 PD-L1 $\geq$ 50%: 14.9 vs 17.3 vs 8.2	9.2 vs 6.0 HR = 0.59; p = 0.00025	12.2 vs 9.4 HR=0.73; P=0.00155	12.0 vs 9.6 HR=0.68; P < 0.001	13.8 vs 9.6 HR=0.73; P=0.0003
PFS, 月	PD-L1 $\geq$ 1%: 3.9 vs 4.0 vs 4.0 PD-L1 $\geq$ 50%: 5.0 vs 5.2 vs 4.1	3.5 vs 2.8 HR = 0.62; p = 0.0004	2.3 vs 4.2 HR = 0.92; P=0.393	2.8 vs 2.8 HR=0.77; P=0.0147	4.0 vs 2.8 HR=0.91; P=0.38
ORR, %	PD-L1 $\geq$ 1%: 18 vs 18 vs 9 PD-L1 $\geq$ 50%: 30 vs 29 vs 8	20 vs 9	19.2 vs 12.4 P=0.0235	17 vs 4	14 vs 13
DoR, 月	PD-L1 $\geq$ 1%: 3.5 vs 3.5 vs 2	NA vs 8.4	17.1 vs 5.6	NA vs 5.3	16.3 vs 6.2

# 晚期NSCLC免疫治疗一线三期临床研究数据

- 目前仅Pembro获FDA批准晚期NSCLC一线治疗：单药针对PD-L1 $\geq$ 50%晚期NSCLC及联合化疗方案不选择人群分别于2016.10、2017.05月获批

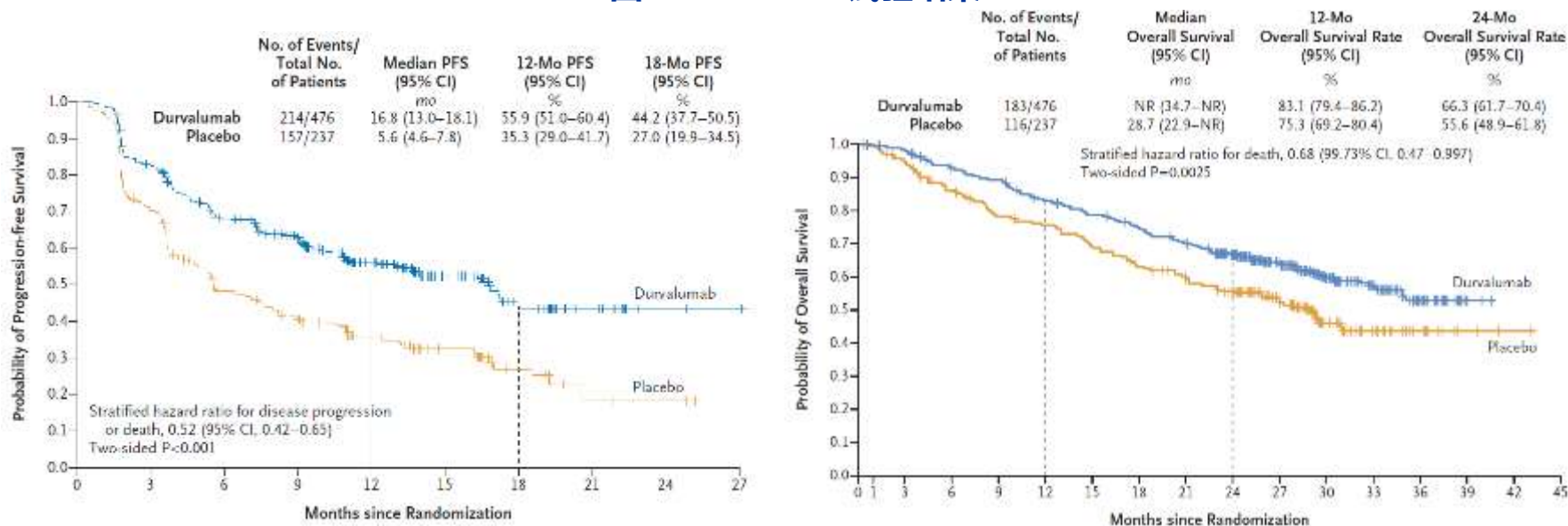
表30：全球晚期非小细胞肺癌免疫治疗一线三期临床研究数据汇总

	KEYNOTE-024 ITT人群 (n=305)	KEYNOTE-042 ITT人群 (n=1274)	KEYNOTE-189 ITT人群 (n=616)	KEYNOTE-407 ITT人群 (n=559)	CheckMate 026 ITT人群 (n=541)	CheckMate 227 ITT人群 (n=299) 1a, 1b, TMB $\geq$ 10	CheckMate 227 ITT人群 (n=363) 1b (PD-L1 < 1%)	IMpower 131 ITT人群 (n=683) (Arm B+Arm C)	IMpower 150 ITT人群 (n=692) (Arm B+Arm C)
对比方案	Pembro vs 化疗	Pembro vs 化疗	Pembro+化疗 vs 化疗	Pembro+化疗 vs 化疗	Nivo vs 化疗	Nivo+IPI vs 化疗	Nivo+化疗 vs 化疗	Atezo+卡铂+白蛋白结合型 紫杉醇 (Arm B) vs 卡铂+白蛋白结合型紫杉醇 (Arm C)	Atezo+卡铂+紫杉醇+Bev (Arm B) vs 卡铂+紫杉醇+Bev (Arm C)
病理类型	NSCLC	NSCLC	非鳞癌	鳞癌	NSCLC	NSCLC	NSCLC	鳞癌	非鳞癌
PD-L1选择	PD-L1 $\geq$ 50%	PD-L1 $\geq$ 1%	未选择	未选择	PD-L1 $\geq$ 1%	PD-L1 $\geq$ 1% PD-L1 < 1%	PD-L1 < 1%	未选择	未选择
EGFR,ALK驱动基因选择	排除	排除	排除	排除	排除	排除	排除	排除	入选
主要终点	PFS (PD-L1 $\geq$ 50%)	OS (PD-L1 $\geq$ 50%, $\geq$ 20%, $\geq$ 1%)	OS	PFS,OS	PFS (PD-L1 $\geq$ 5%)	OS (PD-L1 $\geq$ 1%) PFS (TMB $\geq$ 10/M) (1a和1b)	OS (PD-L1 $\geq$ 1%) PFS (TMB $\geq$ 10/M) (1a和1b)	PFS,OS	PFS (ITT-WT) PFS (Teff-high WT) OS (ITT-WT)
OS, 月	NA	PD-L1 $\geq$ 50%: 20 vs 12.2 HR=0.69, $p=0.003$ PD-L1 $\geq$ 20%: 17.2 vs 13.0 HR=0.77, $p=0.002$ PD-L1 $\geq$ 1%: 16.7 vs 12.1 HR=0.81, $p=0.0018$	NR vs 11.3 HR=0.49 $P<0.001$	15.9 vs 11.3 HR=0.64 $P=0.0008$	14.4 vs 13.2 HR=1.02	20.3 vs 16.4 HR=0.79	NA	14.0 vs 13.9 HR=0.96 $P=0.6931$	19.2 vs 14.7 HR=0.78 $P=0.02$
PFS, 月	10.3 vs 6.0 HR=0.50 $P<0.001$	PD-L1 $\geq$ 50%: 7.1 vs 6.4 HR=0.81, $p=0.017$ PD-L1 $\geq$ 20%: 6.2 vs 6.6 HR=0.94 PD-L1 $\geq$ 1%: 5.4 vs 6.5 HR=1.07	8.8 vs 4.9 HR=0.52 $P<0.001$	6.4 vs 4.8 HR=0.56 $P<0.001$	4.2 vs 5.9 HR=1.15 $P=0.25$	7.2 vs 5.4 HR=0.58 $P=0.0002$	5.6 vs 4.7 HR=0.74	6.3 vs 5.6 HR=0.71 $P=0.0001$	Arm B vs Arm C: 8.3 vs 6.8 (ITT-WT) Arm B vs Arm C: 11.3 vs 6.8 (Teff-high WT)
ORR, %	45 vs 28	PD-L1 $\geq$ 50%: 39.3 vs 32 PD-L1 $\geq$ 20%: 33.4 vs 28.9 PD-L1 $\geq$ 1%: 27.3 vs 26.5	47.6 vs 18.9	57.9 vs 38.4	26.1 vs 33.5	45.3 vs 26.9	36.7 vs 23.1	49 vs 41	63.5 vs 48 (ITT-WT)
DoR, 月	NR vs 6.3	PD-L1 $\geq$ 1%: 20.2 vs 8.3	11.2 vs 7.8	7.7 vs 4.8	12.1 vs 5.7	NR vs 5.4	7.2 vs 4.7	7.2 vs 5.2	9.0 vs 5.7
随访时间 (中位, 月)	11.2	12.8	10.5	7.8	18	11.5	11.5	17.1	20

## ■ 肺癌免疫治疗人群不断拓展，由晚期二线拓展到晚期一线，并从晚期推进到局部晚期。2018.02，FDA批准了durvalumab用于治疗非小细胞肺癌三期不能进行手术切除的患者，这也是FDA批准的第一个用于肺癌三期的免疫治疗药物

- PACIFIC结果显示无法手术切除、放化疗后未发生疾病进展的局部晚期NSCLC患者，接受durvalumab维持治疗1年的患者 PFS、OS结果显著获益

图75：PACIFIC试验结果



资料来源：PACIFIC，申万宏源研究

- 从目前来看，小细胞肺癌免疫药物进展较快的为罗氏的Atezolizumab (IMpower133)，因临床结果优异，2018.12月纳入FDA优先审批

表31：全球晚期小细胞肺癌免疫治疗关键临床研究汇总

	KEYNOTE-604 ITT人群 (n=430)	KEYNOTE-158 ITT人群 (n=107)	CheckMate 032 ITT人群 (n=245)	CheckMate 331 ITT人群 (n=803)	CheckMate -451 ITT人群 (n=810, 中国130)	IMpower 133 ITT人群 (n=403)	caspian ITT人群 (n=795)
临床阶段	phase 3	phase 2	phase1/2	phase 3		phase3	phase3
对比方案	pembro+化疗 vs 化疗	pembro	nivo+IPI vs nivo	nivo+IPI vs nivo	nivo+IPI vs nivo	atezo+化疗 vs 化疗	durva+treme+化 疗 vs durva+化疗 vs 化疗
具体适应症	晚期一线	晚期二线	晚期二线及二线以上	晚期二线及二线以上	晚期二线及二线以上	晚期一线	晚期一线
PD-L1选择	未选择	未选择	未选择	未选择	未选择	未选择	未选择
主要终点	PFS, OS	ORR	ORR	OS	PFS, OS	PFS, OS	PFS, OS
OS, 月	预计2019.01达到主要终点	总群体: 8.7 PD-L1阳性: 14.9 PD-L1阴性: 5.9	nivo+IPI (TMB high/med/low):22/3.6/3.4 nivo (TMB high/med/low):5.4/3.9/3.1	2018.10.12公告没有达到终点	2018.10.17招募完成	12.3 vs 10.3 HR=0.70 P=0.007	预计2019.03达到主要终点
PFS, 月		总群体: 2.0 PD-L1阳性: 2.1 PD-L1阴性: 1.9	nivo+IPI (TMB high/med/low):7.8/1.3/1.5 nivo (TMB high/med/low):1.4/1.3/1.3			5.2 vs 4.3 HR=0.77 P=0.02	
ORR, %		总群体: 18.7 PD-L1阳性: 35.7 PD-L1阴性: 6.0%	nivo+IPI :22 nivo:11			60.2 VS 64.4	
DoR, 月		NR				4.2 vs3.9	
随访时间 (中位, 月)		9.3				13.9	

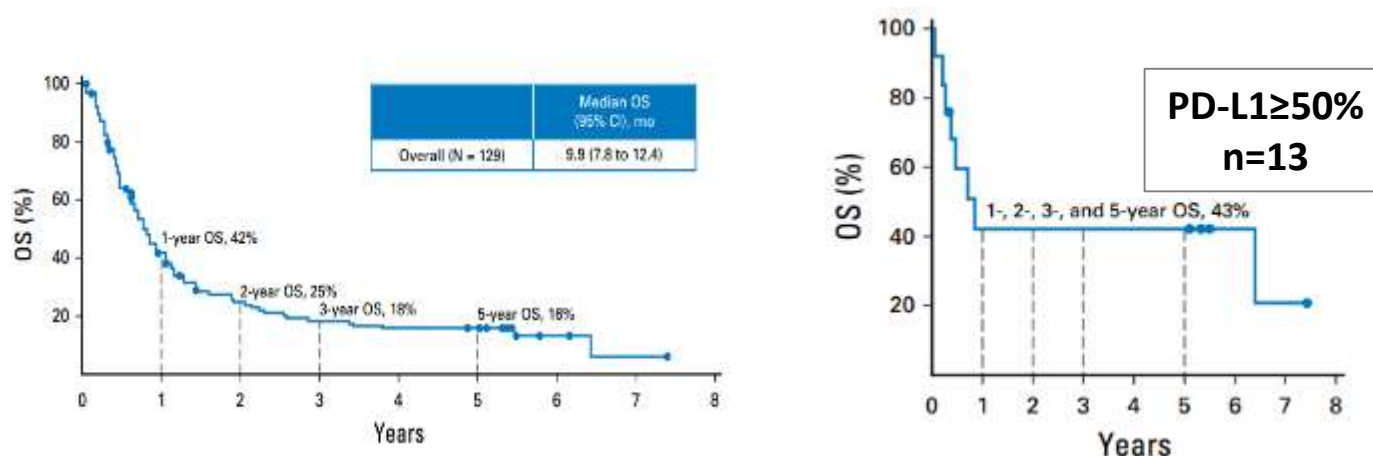


## 小结：免疫治疗—低应答率，但长期获益显著

### ■ 总体来说，免疫检查点抑制剂呈现有效率一般，短期疗效不显著，但长期疗效显著获益的特点

- **长期获益显著**：CA209-003试验的长期随访结果显示：接受nivo单药治疗晚期NSCLC患者5年总生存率为16%，而接受化疗的只有4.8%
- **有效率低**：不同于靶向治疗的高ORR(70%~90%)，PD-(L)1单抗即使在PD-L1 $\geq$ 50%的患者人群，ORR也仅有45.5% (keynote-024)；PD-L1 $\geq$ 50%在整个NSCLC人群比例约30%，即30%\*45.5%约13.5%人获益

图76：PD-(L)1单抗长期获益显著



### 3.3 免疫治疗发展方向：精准、广谱

#### ■ 免疫治疗的模式还在不断扩展和演变，但方向无外乎**精准**和**广谱**

- **精准**：并非所有患者都能从免疫治疗中获益，寻找合适的biomarker是甄选优势人群、提升疗效的必经之路，目前应用较多的标志物包括PD-L1表达量、肿瘤突变负荷等
- **广谱**：肿瘤细胞免疫耐受是多环节、多因素影响的过程，多数患者可能是多个环节异常导致的免疫逃避，PD-1单药治疗有效率较低，因此，多重阻断、强强联合才有可能使患者获益最大化

#### 寻找合适的biomarker

- ◆ PD-L1
- ◆ TMB
- ◆ 微卫星不稳定
- ◆ T细胞
- ◆ 肠道菌群
- ◆ .....

精准

提高受益人群  
延长患者寿命

广谱

#### 联合用药：PD-1+

- ◆ 化疗
- ◆ 抗血管生成
- ◆ IO
- ◆ 靶向治疗
- ◆ .....

### 3.3.1 多参数复合biomarker是未来研究方向

- **现有的单一生物标志物预测疗效有限：** 1) KN-024研究中， PD-L1高表达人群中 ORR为45%， PD-L1低表达人群中也有10%的患者有效； 2) CM-026研究中， 高TMB人群中ORR47%， 低TMB人群中也有23%的患者有效
- **基于肿瘤免疫应答的复杂性， 综合考虑多步骤免疫反应， 多参数复合生物标志物是未来研究方向， 如CM-026试验， 高TMB高PD-L1表达的人群显示出很好的临床疗效**

图77：多参数复合生物标志物

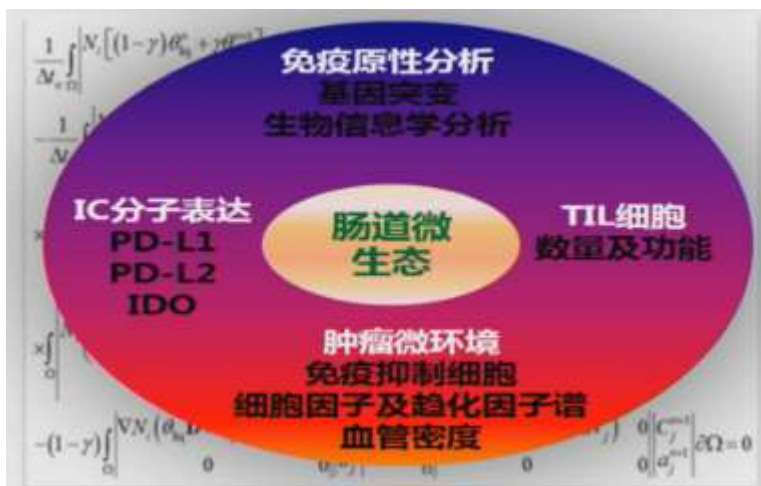
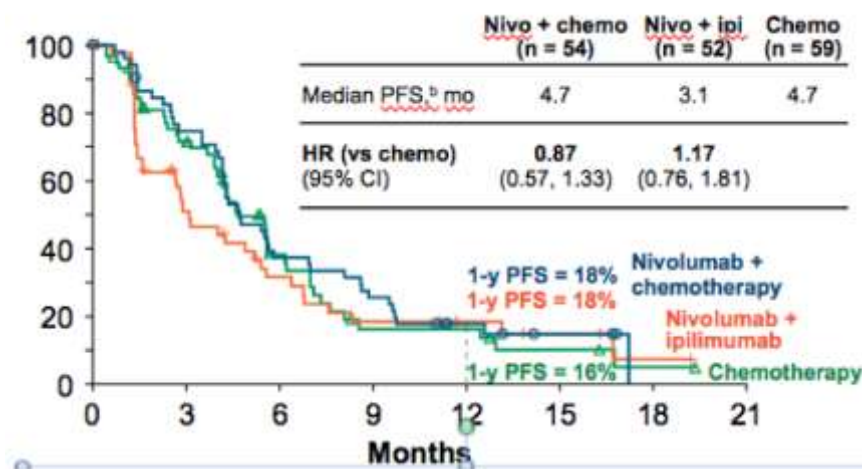


图78：CM227试验显示低TMB低PD-L1患者免疫治疗无临床获益



资料来源：CSCO, ESMO,申万宏源研究

## ■ TMB, 全称肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden), 是指肿瘤基因组去除胚系突变后体细胞突变数量, 包括替换、插入/缺失等各种形式的突变

- TMB越高, 可能新抗原产生越多, 肿瘤免疫原性越高, 越适合免疫治疗; CM012试验证实了TMB作为biomarker的有效性
- 此外, TMB与PD-L1表达相互独立, CM-026试验显示 高TMB高PD-L1表达的人群显示出很好的临床疗效

图79: TMB与PD-L1表达相互独立

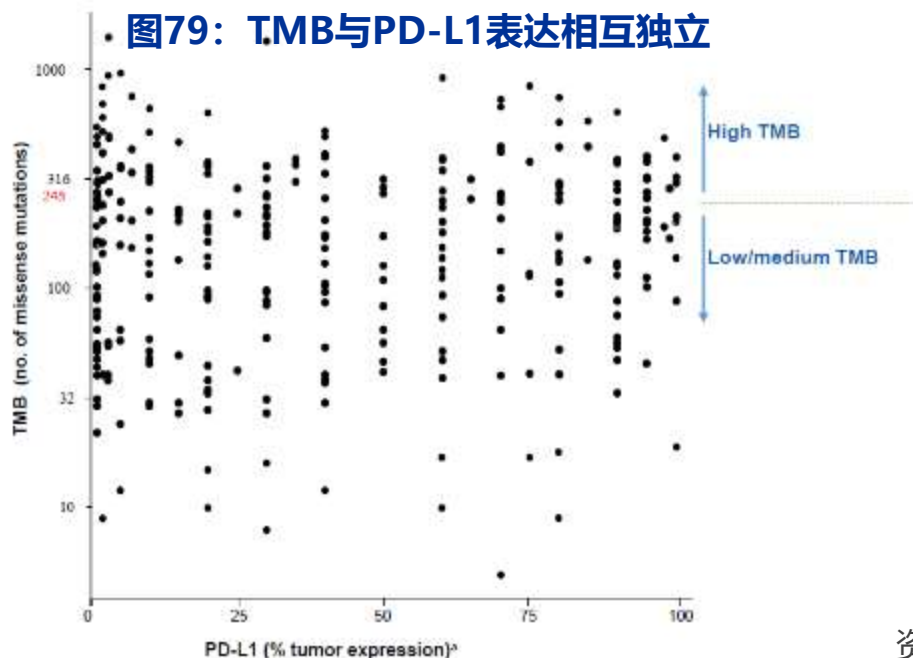
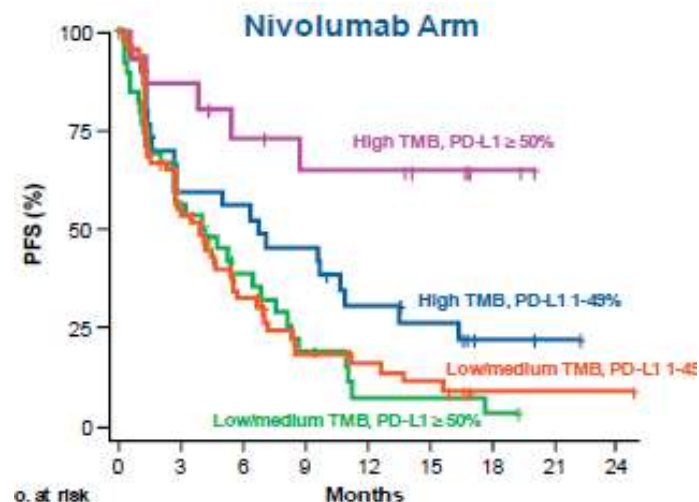


图80: CM-026试验



资料来源: ESMO, 申万宏源研究

### 3.3.2 探索联合治疗，提高获益人群

- 鉴于免疫单药治疗有效率较低，联合治疗是未来发展的必然趋势，从目前临床试验来看，免疫与免疫（CTLA-4）、免疫与放化疗及免疫与抗血管生成联用的临床试验数目占据多数，随着更多联合治疗的探索，未来免疫治疗的受益人群有望进一步提升

图81：免疫联合治疗临床试验数目统计

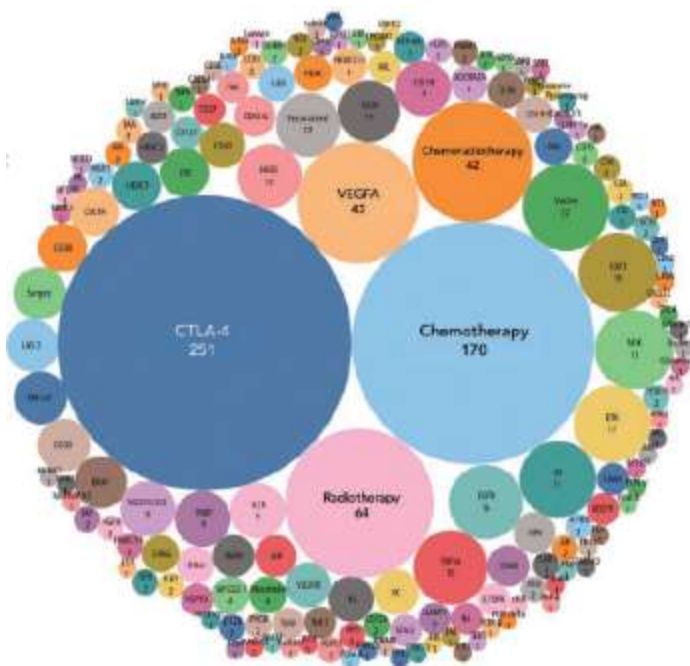


图82：常见的免疫联合治疗组合

化疗	<ul style="list-style-type: none"> <li>CM012 CM227 KN-021G KN-189 KN407 IMpower131</li> </ul>
抗血管	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMpower150 (atezo+化疗+贝发珠)</li> <li>JVDF(pembro+ramucirumab)</li> </ul>
靶向	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checkmate012(nivo+厄洛替尼)</li> <li>Checkmate370 (nivo+克唑替尼)</li> </ul>
免疫	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checkmate 227 (nivo+ipi)</li> </ul>

资料来源：《Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape》，申万宏源研究，注：数据来源截止2017/09

### 3.4 PD-(L)1单抗全球竞争格局

- 随着临床试验的推进，PD-(L)1单抗的空间不断拓展，自2014年全球第一款PD-1单抗上市，2018年前三季度PD-(L)1单抗的全球销售额已突破100亿美元。
  - 其中Nivo由于在肺癌关键临床试验获得阴性结果，适应症拓展放缓导致销售增速放缓，而Pembro在肺癌、肝癌等临床试验稳健推进，依然保持较高销售增长，2018年前三季度Pembro销售额达50亿美元，同比增长100%，销售额赶超Nivo

图83: Pembrolizumab全球销售额及增速

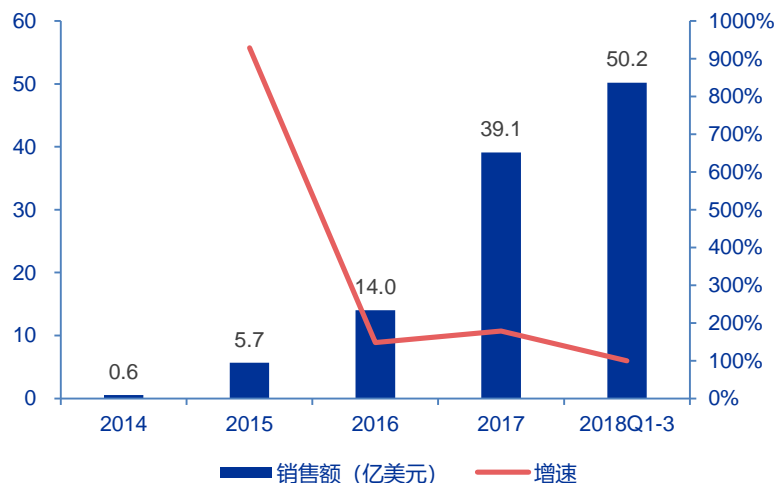
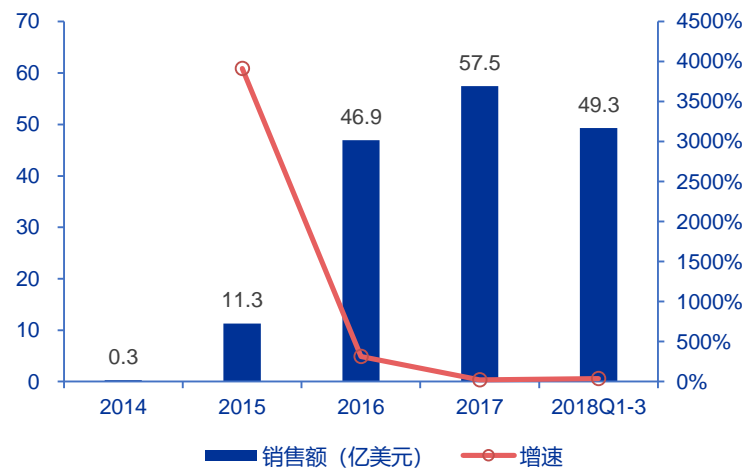


图84: Nivolumab全球销售额及增速



资料来源: bloomberg, 申万宏源研究



- 目前，美国已上市的5款PD-(L)1单抗，获批的适应症主要为肺癌、肝癌、结直肠癌等，患者年均费用约15万元，其中Nivolumab未纳入美国Medicare报销范围？
- 2018年前三季度美国PD-(L)1单抗市场规模达67亿元，用药人群约4万人，占PD-1单抗已获批适应症总人群的比例仅6%，这从侧面也反映了目前PD-(L)1单抗的受益人群较低，未来有望通过联合疗法进一步提高获益人群

表32：美国PD-(L)1单抗患者年均费用测算

序号	通用名	商品名	厂家	靶点	用法用量	规格	单价（美元）	年均费用 万美元	Medicare
1	Pembrolizumab	Keytruda	默沙东	PD-1	每三周200mg	3*50mg	6700	15.5	yes
2	Nivolumab	Opdivo	百时美施贵宝	PD-1	每两周240mg	4*100mg	10600	16.5	no
3	Atezolizumab	Tecentriq	罗氏	PD-L1	每三周1200mg			14.9	-
4	Avelumab	Bavencio	美国辉瑞和德国默克	PD-L1	每两周10mg/kg			14.5	-
5	Durvalumab	Imfinzi	阿斯利康	PD-L1	每两周10mg/kg			16.0	-

资料来源：goodrx, bloomberg, 申万宏源研究

# PD-(L)1美国市场渗透率测算

表33：美国PD-(L)1单抗渗透率测算

WAC口径	2014	2015	2016	2017	2018Q1-3
销售额 (亿美元)	1	12	37	60	67
1、OPDIVO	0.00	7.94	27.75	33.06	32.42
(+/-%)		973436.0%	249.6%	19.2%	33.2%
2、KEYTRUDA	0.55	4.00	7.75	21.90	26.70
(+/-%)		625.5%	93.6%	182.5%	81.0%
3、TECENTRIQ			1.51	4.67	3.54
(+/-%)				208.7%	1.2%
4、IMFINZI				0.19	3.73
(+/-%)					21067.5%
5、BAVENCIO				0.22	0.45
(+/-%)					213%
销量 (百万个)	0.01	0.23	0.66	1.10	1.20
1、OPDIVO (40MG/24ML)	0.00	0.14	0.47	0.54	0.52
(+/-%)		968328.24%	241.24%	15.69%	29.16%
2、KEYTRUDA (100MG)	0.01	0.09	0.18	0.48	0.51
(+/-%)		625%	90%	174%	55%
3、TECENTRIQ (1200MG/20ML)			0.02	0.05	0.04
(+/-%)				209%	-1%
4、IMFINZI (500MG)				0.01	0.11
(+/-%)					20466.2%
5、BAVENCIO (200MG/10ML)				0.01	0.03
(+/-%)					204.0%
治疗患者人数(万人)	0.04	0.80	2.42	3.85	4.01
渗透率					6%
1、OPDIVO	0.00	0.53	1.80	2.08	1.99
2、KEYTRUDA	0.04	0.27	0.52	1.42	1.49
3、TECENTRIQ	0.00	0.00	0.10	0.32	0.24
4、IMFINZI				0.01	0.26
5、BAVENCIO				0.01	0.03

资料来源：bloomberg，申万宏源研究

- Nivo 和 Pembro分别于2018.06及2018.07在中国获批上市，获批的适应症分别为非小细胞肺癌二线治疗及黑色素瘤，
- 按目前的中标价测算，Nivo和 Pembro的年均费用约60万元，其中Pembro已公布赠药政策为“买三个疗程送三个疗程”，考虑赠药后，年均费用约18万元

表34：中国PD-(L)1单抗患者年均费用测算

序号	通用名	商品名	厂家	靶点	FDA上市时间	中国上市时间	规格	中标价(元)	年均费用万元	赠药政策	医保
1	Pembrolizumab	Keytruda	默沙东	PD-1	2014.09	2018.07	100mg/4ml	17918	36.5	3+3	无
2	Nivolumab	Opdivo	百时美施贵宝	PD-1	2014.12	2018.06	100mg/10ml	9250	43.3	尚无	无

资料来源：insight，申万宏源研究

### 3.5 国产PD-(L)1单抗上市在即

- 国产PD-(L)1单抗进展较快的恒瑞医药、君实生物、百济神州及信达生物已处于上市申请阶段，预计近期将获批上市；另外尚有十几家国内药企PD-(L)1单抗处于临床试验阶段
- 从目前国产PD-(L)1单抗已公布的临床数据来看，其临床结果与同适应症进口PD-(L)1单抗疗效相当

图85：国产PD-(L)1单抗在中国开展临床试验数目统计

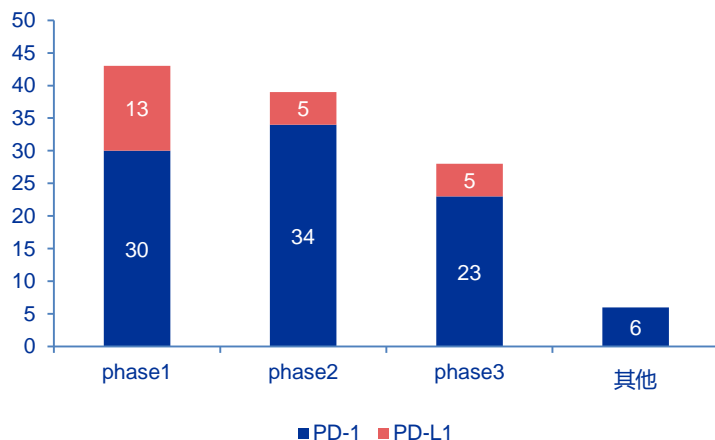
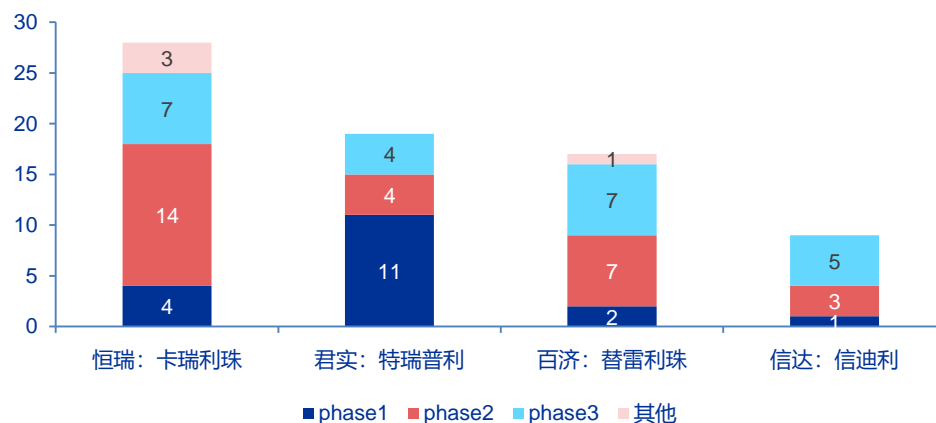


图86：各个国产PD-(L)1单抗在中国开展临床试验数目对比



资料来源: insight, 申万宏源研究

# 部分国产PD-(L)1单抗临床结果

表35：中国PD-(L)1单抗肺癌部分临床数据

厂家	新迪利单抗 信达		替雷利珠 百济神州	
研究	CIBI308A101 NCT02937116		BGB-A317-102 BGB-A317-206	
是否联合	单药	联合化疗	单药	联合化疗
适应症	二线及以上NSCLC	一线鳞状NSCLC	二线NSCLC	一线
入组人数	37	19	42	51
部分缓解 (PR)	6(17.6%)		非鳞状NSCLC 31.3% 鳞状NSCLC A组 80% 鳞状NSCLC B组 66.7% SCLC 47.1%	
疾病稳定 (SD)	13 (38.2%)		非鳞状NSCLC 31.3% 鳞状NSCLC A组 13.3% 鳞状NSCLC B组 16.7% SCLC 5.9%	
客观缓解率 (ORR)	6(17.6%)	68.40%	非鳞状NSCLC 31.3% 鳞状NSCLC A组 80% 鳞状NSCLC B组 66.7% SCLC 47.1%	
中位PFS (月)	2.8			
中位OS(月)	13.8 (注尚未成熟, 37.8%事件率)			

表36：卡瑞利珠单抗肝癌部分临床数据

厂家	卡瑞利珠 恒瑞医药	纳武利尤 BMS	帕博利珠 默沙东	瑞戈非尼 拜耳
例数	186	154	104	379
既往系统治疗	100%	100%	100%	100%
靶向药物	88.20%	100%; 索拉非尼	100%; 索拉非尼	100%; 索拉非尼
化疗	32.80%	NA	0	0
既往系统治疗线数	25.80%	19%	0	0
ORR	15.10%	14.30%	16.3%;17%	11%
mPFS,月	2.10	NA	4.9	3.1
mOS,月	15.6 <sup>注</sup>	15.1	12.9	10.6

表37：中国PD-(L)1单抗霍奇金淋巴瘤部分临床数据

	卡瑞利珠	信迪利	替雷利珠	帕博利珠	纳武利尤
厂家	恒瑞医药	信达	百济神州	默沙东	BMS
试验设计	II期	II期	II期	II期	II期
入组人数	66	96	70	211	338
ORR	84.80%	79.20%	84.70%	69%	69%
CR	30.30%	—	61.40%	22.40%	14%

资料来源：CSCO，申万宏源研究

## 3.5.1 国产PD-(L)1单抗加速推进临床

表38：中国PD-(L)1单抗临床进展梳理

瘤种	君实生物 特瑞普利单抗	信达生物 信迪利单抗	恒瑞 卡瑞利珠单抗	百济神州 替雷利珠	纳武单抗 百时美施贵宝	帕博利珠 默沙东
黑色素瘤	已上市		1期：招募完成			已上市
霍奇金淋巴瘤	1期：招募中	BLA	BLA	BLA		
肺癌	非鳞非小细胞肺癌一线	3期：尚未招募	3期：招募完成	3期：招募中	3期：招募中	3期：招募完成
	鳞状非小细胞肺癌一线					
	非小细胞肺癌二线	2期：招募中	3期：招募中	2期：招募中	3期：招募中	已上市
	小细胞肺癌二线		2期：招募中		3期：招募完成	3期：招募中
	早期				3期：招募中	
胃癌		3期：尚未招募	2期：尚未招募	3期：招募中	3期：尚未招募	
食管癌	食管癌一线	3期：尚未招募 (鳞癌)	3期：尚未招募 (鳞癌)	3期：尚未招募 (鳞癌)	3期：招募中	
	食管癌二线		2期：尚未招募	3期：招募完成	3期：招募中	3期：招募中
鼻咽癌	鼻咽癌一线	3期：招募中		3期：尚未招募		
	鼻咽癌二线			2期：尚未招募		
结直肠癌			2期：尚未招募			
肝细胞癌	肝细胞癌一线		3期：尚未招募	3期：招募中	3期：招募完成	
	肝细胞癌二线		3期：尚未招募	2期：招募中	3期：招募中	
	辅助	3期：尚未招募				
膀胱癌	2期：招募中			2期：招募中		
NK/T细胞淋巴瘤		2期：尚未招募	2期：尚未招募	2期：招募中		
乳腺癌	乳腺癌一线	1期：尚未招募				
	乳腺癌二线	1期：招募完成				
内分泌癌	1期：招募中					
尿路上皮癌					3期：招募中	
肾癌	1期：招募中				3期：招募中	

资料来源：insight，申万宏源研究；数据更新至2018.12.19



- 国内PD-(L)1单抗在肺癌领域竞争尤为激烈，据CDE数据，截止目前，国内已开展了超30项肺癌三期临床试验，其中国产PD-(L)1单抗卡瑞利珠（恒瑞医药）在肺癌领域布局最为领先，卡瑞利珠CTR20170322已完成招募入组，预计2019Q3将完成临床试验

表39：国内PD-(L)1单抗肺癌临床进展梳理

厂家	药物名称	靶点	临床登记号	临床阶段	适应症	首例入组时间	首次公示时间	招募完成时间
恒瑞医药	卡瑞利珠	PD-1	CTR20181611	三期：尚未招募	一线VI期肺鳞癌	2018/9/13	2018/9/13	
			CTR20170322	三期：招募完成	一线晚期非鳞癌非小细胞肺癌	2017/5/21	2017/4/13	2018/7/3
	SHR-1316	PD-L1	CTR20182176	三期：尚未招募	一线广泛期小细胞肺癌		2018/9/29	
信达生物	信迪利	PD-1	CTR20181437	三期：尚未招募	一线晚期肺鳞癌非小细胞肺癌		2018/9/11	
			CTR20180975	三期：招募中	一线晚期非鳞癌非小细胞肺癌	2018/8/23	2018/7/23	
			CTR20180292	三期：招募中	一线晚期鳞癌	2018-07-30	2018/7/26	
百济神州	替雷利珠	PD-1	CTR20180032	三期：招募中	一线晚期非鳞非小细胞肺癌	2018-07-23	2018/7/10	
			CTR20180914	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2018-07-18	2018/7/9	
			CTR20170340	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2017-05-10	2017/4/13	
默沙东	帕博利珠	PD-1	CTR20170044	三期：招募中	一线晚期鳞癌非小细胞肺癌	2017-04-21	2017/3/6	
			CTR20160097	三期：招募完成	一线PD-L1阳性非小细胞肺癌	2016-08-01	2016/7/29	2018/1/4
			CTR20160994	三期：招募完成	PD-L1高表达一线晚期非小细胞肺癌		2017/6/23	2018/3/28
罗氏	ATEZOLIZUMAB	PD-L1	CTR20170064	三期：招募中	一线晚期非鳞状非小细胞肺癌	2017-08-16	2017/4/6	
阿斯利康	Durvalumab	PD-L1	CTR20170012	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2017/2/24	2017/1/19	
基石药业	CS1001	PD-L1	CTR20181452	三期：尚未招募	一线非小细胞肺癌		2018/12/10	
默克	Avelumab	PD-L1	CTR20171000	三期：招募中	pd-L1高表达 非小细胞肺癌一线治疗		2017/11/27	

资料来源：insight，申万宏源研究；注：数据更新至2018.12.19，此表只包含PD-(L)1单抗晚期肺癌一线治疗三期临床试验

表40：卡瑞利珠临床试验梳理

序号	登记号	适应症	治疗线数	方案	是否联用	临床分期	临床状态	入组人数目标/实际
1	CTR20181785	软组织肉瘤	一线	卡瑞利珠+阿帕 vs 化疗	联用阿帕	phase2	尚未招募	289
2	CTR20181864	鼻咽癌	一线	卡瑞利珠+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	250
3	CTR20182078	泌尿、妇科肿瘤	一线	卡瑞利珠+法米替尼	联用其他	phase2	尚未招募	110-265人
4	CTR20181718	食管癌	一线	卡瑞利珠+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	招募中	548
5	CTR20181611	肺鳞癌	一线	卡瑞利珠+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	360
6	CTR20181039	肝细胞癌	一线	卡瑞利珠+化疗 vs 索拉非尼+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	448
7	CTR20171534	肝细胞癌	≥二线	卡瑞利珠 vs 安慰剂	否	phase3	尚未招募	483
8	CTR20170307	食管癌	二线	卡瑞利珠 vs 化疗	否	phase3	招募完成	456
9	CTR20170322	非鳞非小细胞肺癌	一线	卡瑞利珠 + 化疗vs 化疗	联用化疗	phase3	招募完成	419
10	CTR20181657	非鳞非小细胞肺癌	一线	卡瑞利珠+BP102	联用其他	phase2	尚未招募	50
11	CTR20181423	转移性结直肠癌	一线	卡瑞利珠+BP102+化疗	联用其他	phase2	尚未招募	135
12	CTR20180865	鼻咽癌患者	≥二线	卡瑞利珠	否	phase2	尚未招募	155
13	CTR20180318	胃癌或胃食管交界处癌	一线	卡瑞利珠+阿帕+化疗	联用阿帕	phase2	尚未招募	98
14	CTR20180270	肝细胞癌	二线	卡瑞利珠+阿帕	联用阿帕	phase2	招募中	136
15	CTR20180077	小细胞肺癌	二线	卡瑞利珠+阿帕	联用阿帕	phase2	招募中	135
16	CTR20171454	复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤鼻型	二线	卡瑞利珠	否	phase2	尚未招募	97
17	CTR20170500	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	> 二线	卡瑞利珠	否	phase2	招募完成	60
18	CTR20170299	非小细胞肺癌	二线	卡瑞利珠	否	phase2	招募中	120
19	CTR20170196	晚期肝癌	> 二线	卡瑞利珠+阿帕+化疗	联用阿帕	phase2	招募中	36-48
20	CTR20170090	非小细胞肺癌	二线	卡瑞利珠+阿帕	联用阿帕	phase2	招募中	118
21	CTR20160871	晚期肝细胞癌	二线	卡瑞利珠	否	phase2	招募完成	约200

资料来源：insight，申万宏源研究；注，由于版面有限，此表不包含卡瑞利珠临床1期数据，数据更新时间为2018.12.19

表41：特瑞普利临床试验梳理

序号	登记号	适应症	治疗线数	方案	是否联用	临床分期	临床进度	入组人数目标/实际
1	CTR20182326	肝细胞癌术后辅助	一线	特瑞普利 vs 安慰剂	否	phase3	尚未招募	402
2	CTR20182314	食管鳞癌	一线	特瑞普利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	430
3	CTR20181088	晚期黑色素瘤	二线	特瑞普利（工艺A） vs 特瑞普利（工艺B）	否	phase1	招募完成	26
4	CTR20180789	复发性或转移性鼻咽癌	一线	特瑞普利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	招募中	总体280人，中国258人
5	CTR20180275	晚期或复发伴EGFR敏感突变、T790M阴性非小细胞肺癌	二线	特瑞普利+化疗	联用化疗	phase2	招募中	
6	CTR20180025	不可切除局部进展或转移性黑色素瘤	一线	特瑞普利 vs 化疗	否	phase3	招募中	230
7	CTR20171117	晚期非小细胞肺癌	二线	特瑞普利（工艺A） vs 特瑞普利（工艺B）	否	phase1	招募中	30
8	CTR20170779	黏膜黑色素瘤	一线	特瑞普利 vs 重组人干扰素a-2b	否	phase2	招募中	220
9	CTR20170747	复发难治恶性淋巴瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	12
10	CTR20170345	晚期神经内分泌肿瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	40
11	CTR20170347	膀胱尿路上皮癌	二线	特瑞普利	否	phase2	招募中	200
12	CTR20170109	晚期肾癌及黑色素瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	24
13	CTR20160900	黑色素瘤	二线	特瑞普利	否	phase2	招募中	120
14	CTR20160813	晚期三阴性乳腺癌	一线	特瑞普利	否	phase1	尚未招募	72
15	CTR20160976	晚期三阴性乳腺癌	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	54
16	CTR20160740	晚期胃腺癌、食管鳞癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌	二线	特瑞普利+化疗	联用化疗	其它	招募中	326
17	CTR20160412	三阴性晚期乳腺癌	二线	特瑞普利	否	phase1	招募完成	12~24
18	CTR20160274	晚期或复发性恶性肿瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	27
19	CTR20160187	晚期肿瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	招募中	18
20	CTR20160176	晚期实体瘤	二线	特瑞普利	否	phase1	已完成	25

表42：信迪利临床试验梳理

序号	登记号	适应症	治疗线数	方案	是否联用	临床分期	临床进度	入组人数目标/实际
1	CTR20181308	食管鳞癌	一线	信迪利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	640
2	CTR20181953	胃及胃食管交界处腺癌	一线	信迪利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	650
3	CTR20181437	晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	一线	信迪利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	348
4	CTR20180975	非鳞状细胞非小细胞肺癌	一线	信迪利+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	招募中	378
5	CTR20170818	复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）	二线	信迪利	否	phase2	尚未招募	60
6	CTR20170380	晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌	二线	信迪利 vs 化疗	否	phase3	招募中	266
7	CTR20170281	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	二线	信迪利	否	phase2	招募中	90
8	CTR20170258	食管癌	二线	信迪利 vs 化疗	否	phase2	尚未招募	180
9	CTR20160735	实体瘤	二线	信迪利 vs 化疗	否	phase1	招募中	104

资料来源：insight，申万宏源研究

表43：替雷利珠临床试验梳理

序号	登记号	适应症	治疗线数	方案	是否联用	临床分期	临床进度	入组人数目标/实际
1	CTR20181947	晚期实体瘤		替雷利珠+Sitravatinib	联用其他	phase1	招募中	总体100人, 中国60人
2	CTR20181841	胃或胃食管结合部腺癌	一线	替雷利珠+化疗 vs 安慰剂+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	总体720人, 中国350人
3	CTR20181404	晚期实体瘤		替雷利珠+Sitravatinib	联用其他	phase1	招募中	总体100人, 中国60人
4	CTR20181013	食管鳞状细胞癌	一线	替雷利珠+化疗 vs 替雷利珠+化疗	联用化疗	phase3	尚未招募	总体480人, 中国240人
5	CTR20180867	不可切除或转移性高度微卫星不稳定型 (MSI-H) 或错配修复缺陷型 (dMMR) 实体瘤	一线	替雷利珠	否	phase2	招募中	60
6	CTR20180292	鳞状非小细胞肺癌	一线	替雷利珠+化疗 vs 化疗	联用化疗	phase3	招募中	342
7	CTR20180032	非鳞状非小细胞肺癌	一线	替雷利珠+化疗 vs 化疗	联用化疗	phase3	招募中	320
8	CTR20171257	肝细胞癌	二线	替雷利珠	否	phase2	招募中	总体228人, 中国140人
9	CTR20171387	T细胞和NK细胞肿瘤	二线	替雷利珠	否	phase2	招募中	总体90人, 中国65人
10	CTR20171026	食管鳞状细胞癌	二线	替雷利珠 vs 化疗	否	phase3	招募中	总体450人, 中国270人
11	CTR20170882	肝细胞癌	一线	替雷利珠 vs 索拉非尼	否	phase3	招募中	总体660人, 中国384人
12	CTR20171112	非小细胞肺癌	二线或三线	替雷利珠 vs 化疗	否	phase3	招募中	640
13	CTR20170361	肺癌	一线	替雷利珠 vs 化疗	否	phase2	招募中	60
14	CTR20170515	食管癌、胃癌或胃食管结合部癌	一线	替雷利珠+化疗	联用化疗	phase2	招募中	30
15	CTR20170071	膀胱尿路上皮癌	二线	替雷利珠	否	phase2	招募中	总体110人, 中国100人
16	CTR20170119	霍奇金淋巴瘤	二线	替雷利珠	否	phase2	招募中	
17	CTR20160872	晚期实体肿瘤患者	探索性	替雷利珠	否	其它	招募中	240

# 中国PD-(L)1单抗研发进展

表44：中国PD-(L)1单抗研发进展

序号	名称	企业名称	靶点	注册类型	获批临床	一期	二期	三期	上市申请	已上市
1	纳武单抗	BMS	PD-1	进口						2018/6/15
2	帕博利珠	默沙东	PD-1	进口						2018/7/26
3	特瑞普利	君实生物	PD-1	生物1类						2018/12/17
4	卡瑞利珠	恒瑞医药	PD-1	生物1类					2018-04-23	
5	信迪利	信达生物	PD-1	生物1类					2018-04-19	
6	替雷利珠	百济神州	PD-1	生物1类					2018-09-06	
7	CS1001	基石药业	PD-L1	生物1类					2018/12/10	
8	SHR-1316	恒瑞医药	PD-L1	生物1类				2018/9/29		
9	阿特珠	罗氏	PD-L1	进口				2016/6/6		
10	德瓦鲁	阿斯利康	PD-L1	进口				2017/1/9		
11	avelumab	默克	PD-L1	进口				2011/11/27		
12	KN035	康宁杰瑞	PD-L1	生物1类				2018/4/9		
13	杰诺单抗	嘉和生物	PD-1	生物1类			2018/4/27			
14	GLS-010	誉衡药业	PD-1	生物1类			2018/8/9			
15	PDR001	诺华	PD-1	生物1类			2018/1/3			
16	HX008	翰中生物	PD-1	生物1类			2018/8/1			
17	BAT1306	百奥泰	PD-1	生物1类		2018/1/10				
18	PD-1单抗	丽珠医药	PD-1	生物1类		2018/6/11				
19	TQB2450	正大天晴	PD-L1	生物1类		2018/4/1				
20	PD-L1单抗	兆科 (广州)	PD-L1	生物1类		2018/6/11				
21	PD-1单抗	复宏汉霖	PD-1	生物1类	2018/3/20					
22	JAB-3068	加科思	PD-1,CD8	化药1类	2018-05-30					
23	MSB2311	迈博斯	PD-L1	生物1类	2018-05-30					
24	CS1003	基石药业	PD-1	生物1类	2018-07-06					
25	CXSL1700206	复宏汉霖	PD-L1	生物1类	2018-07-13					
26	PD-1单抗	新时代	PD-1	生物1类	2018-07-24					
27	PD-L1单抗	海正药业	PD-L1	生物1类	2018-08-07					
28	PDL1/CTLA-4双抗	康宁杰瑞	PD-L1 CTLA-4	生物1类	2018-08-13					
29	LP002	厚德奥	PD-L1	生物1类	2018-09-03					
30	PD-1单抗	尚健生物	PD-1	生物1类	2018-10-15					
31	PD-L1单抗	白帆生物	PD-L1	生物1类	2018-11-01					



# 主要内容

---

1. 精准医学时代的肺癌诊疗
2. 靶向治疗：从常见突变到罕见突变
3. 免疫治疗：长期获益显著，有效率待提升
4. 抗血管生成：单药与联用
5. 投资建议及相关标的

## 4 抗血管生成：单药与联用

- **血管生成是恶性肿瘤的十大特征之一，肿瘤新生血管可以为肿瘤细胞提供氧气与营养，并且可以通过分泌生长因子促进血管周围肿瘤细胞的增殖，在肿瘤的生长、侵袭和转移中起到重要作用**
  - **抗血管生成药物**可分为两类：一类是以VEGF或VEGFR为靶点的单抗，如贝伐珠单抗；一类是以VEGFR为靶点的小分子酪氨酸酶抑制剂，如安罗替尼、索拉菲尼、阿帕替尼等
  - **非小细胞肺癌**中常见的抗血管生成药为贝伐珠单抗、雷莫芦单抗及安罗替尼（中国），安罗替尼为国产1.1类创新药，原研厂家为正天晴

**表45：常见抗血管生成药梳理**

分子类别	药物名称	厂家	美国上市时间	中国上市时间	全球销售额2017, 亿美元	获批适应症	规格	单价(元)	用法用量	医保	备注
大分子	贝伐珠单抗	罗氏	2004.02	2010.02	68	结直肠癌、非鳞非小细胞肺癌等	100mg (4ml)	1934	按体重给药	乙类	2017年谈判纳入医保
	雷莫芦单抗	礼来	2014.04	临床三期	7.6	结直肠、非小细胞肺癌、胃癌等					
小分子	阿帕替尼	恒瑞医药		2014.10		胃癌	250mg*10片	1316	每日850mg	乙类	2017年谈判纳入医保
	安罗替尼	正大天晴		2018.05		非小细胞肺癌	12mg*7片	3409	每日12mg	乙类	2018年谈判纳入医保
	呋喹替尼	和记黄埔		2018.09		结直肠癌				否	

资料来源：Bloomberg, insight, 申万宏源研究

- 安罗替尼是全球首个肺癌抗血管生成TKI，此外，抗血管生成治疗针对的是肿瘤微环境，可以通过联合其他治疗手段，使治疗效果最大化，如联合化疗、免疫（IMpower150）等。

表46：全球抗血管生成药物肺癌临床试验梳理

试验	患者特征	治疗线数	治疗组	入组例数	主要观察点	结果
ESCAPE	NSCLC	一线	索拉非尼+PC vs PC	926	OS: 10.7m vs 10.6m HR 1.15(0.94-1.41)	失败
NExUS	非鳞癌	一线	索拉非尼+GC vs GC	904	OS: 12.4m vs 12.5m HR 0.98(0.83-1.16)	失败
MONET1	非鳞癌	一线	Motesanib+PC vs PC	1090	OS:13m vs 11m HR 0.90(0.78-1.04)	失败
ECOG-4599	非鳞癌	一线	PC±贝伐单抗	878	OS:12.3 VS 10.3 HR 0.79,p<0.05	成功
beyond	非鳞癌	一线	PC±贝伐单抗	276	OS:24.3 VS 17.7 HR 0.68,p=0.0154	成功
CALGB 30607	NSCLC	维持	舒尼替尼 vs 安慰剂	210	PFS: 4.3m vs 2.8m HR0.58(0.42,0.79)	PFS有1.5月获益，但OS无获益
EORTC 08092	NSCLC	维持	帕唑帕尼 vs 安慰剂	102	OS: 17.4m vs 12.3m HR 0.72(0.40-1.28)	失败
REVEL	NSCLC	二线	多西他赛±雷莫芦单抗	1253	OS: 10.5m vs 9.1m HR 0.86 p=0.024	成功
ZODIAC	NSCLC	二线	凡德他尼+DOC vs DOC	1391	PFS:4m vs 3.2m HR 0.79,(0.70-0.90)	PFS获益有限，OS无获益
ZEAL	NSCLC	二线	凡德他尼+PEM vs PEM	534	PFS:17.6w vs 11.9w HR 0.86(0.69-1.06)	失败
ZEST	NSCLC	二线	凡德他尼 vs Erl	1240	PFS:2.6m vs 2.0m HR 0.98(0.87-1.10)	失败
LUME-Lung1	NSCLC	二线	Nintedanib+DOC vs DOC	1314	PFS:3.4m vs 2.7m HR 0.79(0.68-0.92)	PFS获益有限，OS无获益 肺腺癌亚组有OS获益
LUME-Lung2	非鳞癌	二线	Nintedanib+PEM vs PEM	713	PFS:4.4m vs 3.6m HR 0.83(0.70-0.99)	PFS获益有限，OS无获益
MISSION	NSCLC	三线	索拉非尼 vs 安慰剂	703	OS: 8.2m vs 8.3m HR 0.99 (0.84-1.17)	失败
ZEPHYR	NSCLC	三线 (EGFR-TKI失败后)	凡德他尼 vs 安慰剂	924	OS: 8.5m vs 7.8m HR 0.95 (0.84-1.11)	失败
ALTER0303	NSCLC	三线	安罗替尼 vs 安慰剂	437	OS 9.46 月vs 6.37月 HR=0.70 p=0.002	成功
FALUCA	NSCLC	三线	呋喹替尼 vs 安慰剂			PFS获益，OS无获益

- 安罗替尼原研正大天晴，于2018.05获得国家药品监督管理局批准，用于既往至少接受过2种系统化疗出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗
  - 安罗替尼肺癌关键性临床试验ALTER0303表明，无论PFS还是OS，安罗替尼组均显示显著的临床获益
- 由于疗效显著，安罗替尼上市迅速放量，预计2018年全年销售额达10亿元，随着安罗替尼纳入医保乙类，未来渗透率将进一步提升，预计销售峰值有望超30亿元

图87：ALTER0303试验OS结果

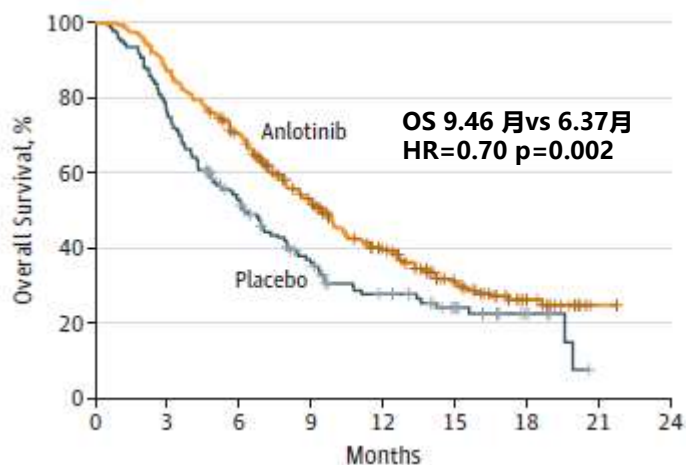
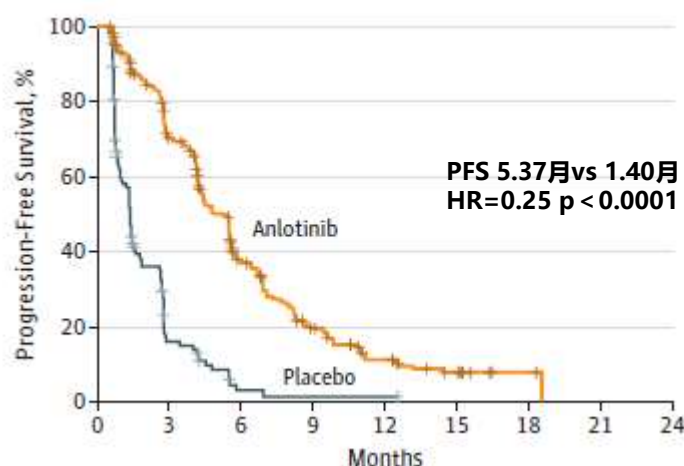


图88：ALTER0303试验PFS结果

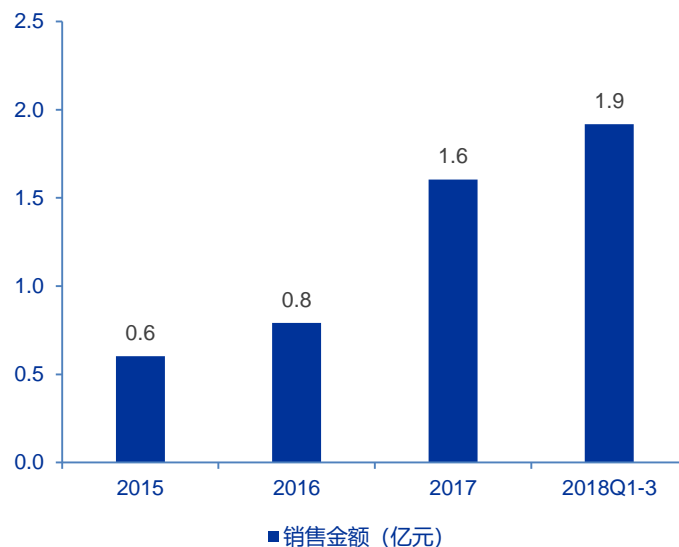


- 目前，国内已有包括安罗替尼在内三个抗血管生成小分子靶向药上市，除了单药用于各个癌症的末线治疗外，抗血管生成小分子靶向药与PD-(L)1单抗具有很好的协同效应，联用的拓展可进一步延长该类小分子靶向药的生命周期，如阿帕替尼与卡瑞利珠联用可提升客观缓解率等

表47：中国抗血管生成小分子靶向药临床进

名称	阿帕替尼	法米替尼	安罗替尼	呋喹替尼
厂家	恒瑞医药	恒瑞医药	正大天晴	和记黄埔
胃癌	已上市 2014.10		II 招募中	
肺癌	III 招募中	II/III 试验暂停	已上市 2018.05	未达到OS终点
结直肠癌		II d/III 招募中	II 招募完成	已上市 2018.09
胃肠道间质瘤		II 招募完成		
胰腺神经内分泌瘤		II 招募中	II 招募中	
肝细胞癌	III 招募完成			
胃或GEJ腺癌				III 招募中
甲状腺髓样癌			II 招募完成	
软组织肉瘤			II 已完成	
肾细胞癌			II 招募完成	
鼻咽癌			II 招募中	
食管鳞癌			II 招募中	
甲状腺癌			II 招募中	
骨肿瘤			II 尚未招募	

图89：阿帕替尼PDB样本医药销售额



资料来源：insight, PDB, 申万宏源研究

- 贝伐珠单抗原研罗氏，为大分子抗血管生成靶向药，主要联用化疗用于肺癌、结直肠癌等，2017年全球销售额达68亿美元
- 随着贝伐珠单抗专利到期，国内多家药企布局了贝发珠类似物，其中进展较快的为齐鲁制药

图90：全球贝伐珠销售额

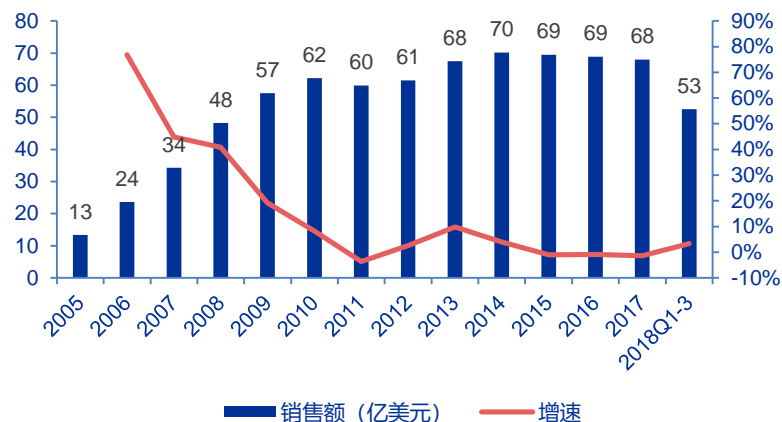
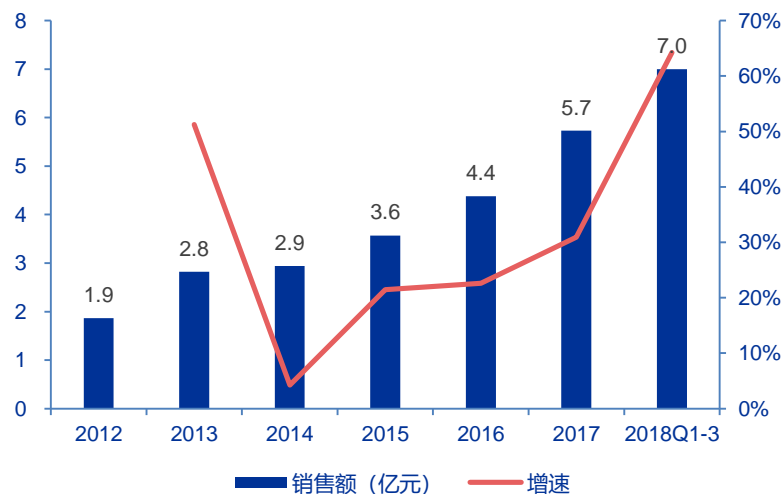


表48：中国贝伐珠类似物研发进展

序号	药品代号	企业名称	获批临床	一期	三期	申请上市	备注
1	QL1101	齐鲁制药				2018/8/14	优先审评
2	IBI305	信达生物			2016/11/17		
3	TAB008	东曜药业			2017/5/17		
4	BAT1706	百奥泰			2017/10/31		
5	GB222	嘉和生物			2017/12/15		
6	LY01008	博安生物			2018/1/28		
7	HLX04	复宏汉霖			2018/3/18		
8	BP102	恒瑞医药			2018/3/27		
9	TQ-B2302	正大天晴			2018/7/2		
10	HL04/WBP264	华兰生物			2018/8/2		
11	MIL60	天广实/贝达药业		2016/11/10			
12		绿竹生物		2018/3/27			
13		三生国建		2018/8/13			
14		桂林三金	2018-06-28				

图91：中国贝伐珠PDB销售额





# 主要内容

---

1. 精准医学时代的肺癌诊疗
2. 靶向治疗：从常见突变到罕见突变
3. 免疫治疗：长期获益显著，有效率待提升
4. 抗血管生成：单药与联用
5. 投资建议及相关标的

## 5.1 治疗模式衍变，药物治疗有望扩容

- 从目前临床数据来看，相对化疗时代，小分子靶向药及免疫治疗已大幅延长肺癌部分亚型患者的生存期，但肺癌中尚有较大的临床需求未被满足。
- 我们认为目前处于靶向药及免疫治疗快速发展阶段，随着研究的深入及临床试验的推进，未来更多的患者将从中获益，随之而来的是整个肺癌药物市场的扩容

### 适用患者人群

- **适应症拓展：**从晚期拓展到早期患者
- **联用提高效率：**TKI+化疗，免疫+化疗等

### 治疗时间

- **疗效越好，用药时间越长：**通过联用提高患者中位PFS，进而延长用药时间

### 月均费用

- **竞争格局**
- **医保因素**

肿瘤领域重磅创新药决定因素

- 近年来，靶向治疗和免疫治疗在晚期非小细胞肺癌领域竞相绽放，势如破竹；与此同时，更多的临床试验探索靶向治疗在术后辅助及早期患者的应用，参考吴一龙教授的报告，未来靶向及免疫治疗将贯穿整个非小细胞肺癌领域

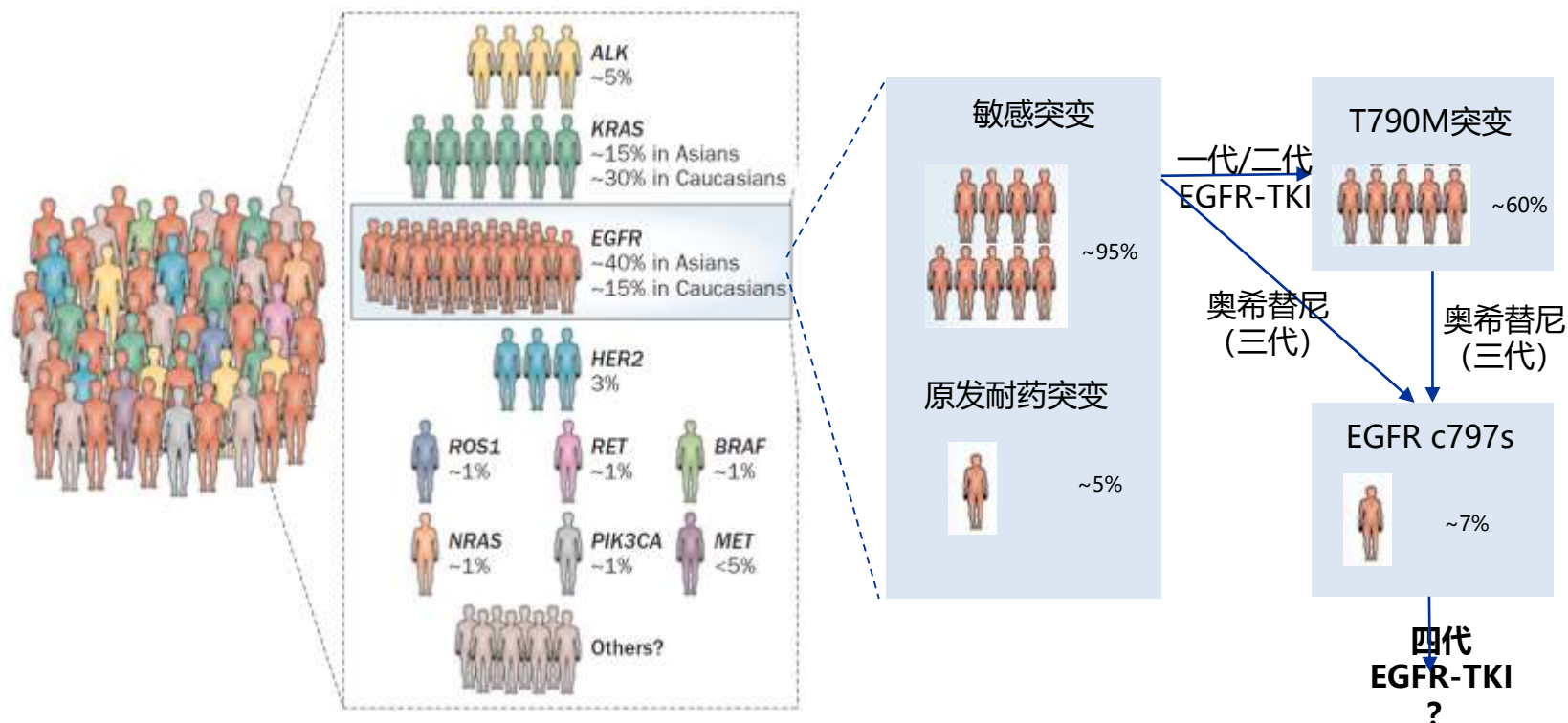
表49：2020年非小细胞肺癌可能治疗模式（参考吴一龙教授报告）

患者分期	驱动基因阳性	驱动基因阴性	
	EGFR/ALK/ROS1/...	生物标志物选择	全部患者人群
可手术 1b-3A期	术后辅助靶向治疗	术后辅助免疫检查点抑制剂治疗	
不可手术3期	TKIs序贯放疗	免疫检查点抑制剂序贯放疗	化放疗
	TKIs巩固治疗	免疫检查点抑制剂巩固治疗	免疫检查点抑制剂巩固治疗
4期	NGS指导下靶向TKI治疗	免疫检查点抑制剂单药治疗： PD-L1 ≥ 50%	免疫+化疗
		免疫检查点抑制剂+ IO： TMB > 10	免疫检查点抑制剂+抗血管生成 免疫检查点抑制剂+IO

资料来源：申万宏源研究；注：本图翻译自吴一龙教授CSCO2018报告，可能理解有所偏差，请以原报告为准

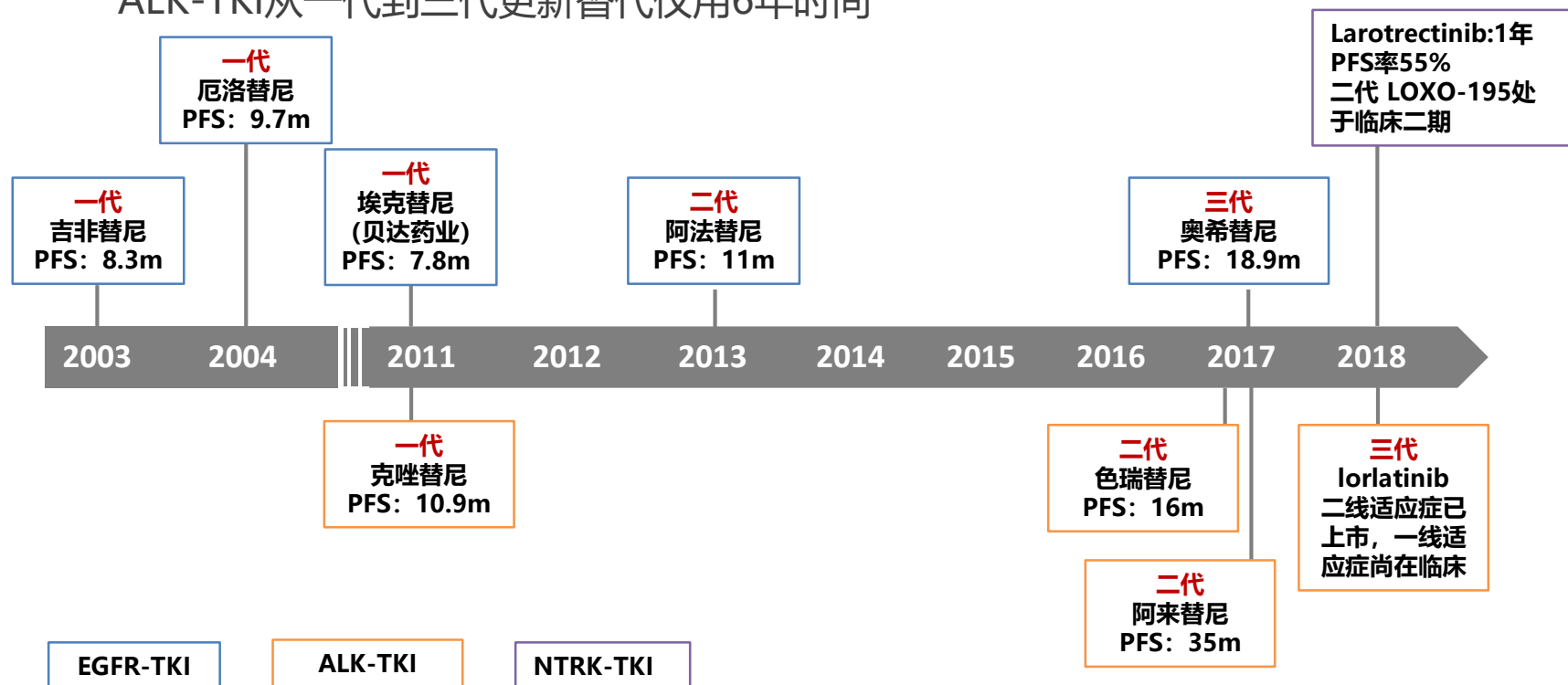
## 5.2 小分子靶向药：人群进一步细分

- 由于肿瘤异质性的特点，部分驱动基因突变率较低，且即使对于常见的基因突变，如EGFR等，也存在罕见的突变亚型
- 目前，针对肺癌小分子靶向药的开发已从常见突变过渡到罕见突变，从常见突变亚型过渡到罕见突变亚型，肺癌小分子靶向药针对人群更加细分，晚期NSCLC步入“个体化”诊疗阶段



- 近二十年间，以受体酪氨酸激酶抑制剂（TKI）为代表的小分子靶向药经历了从无到有快速发展阶段，其技术开发平台逐步成熟；从全球来看，受体酪氨酸激酶抑制剂（TKI）从靶点发现到靶向药上市时间进程不断缩短，代际更新再加速

- 以肺癌为例，三代EGFR-TKI上市时间距一代上市经历了14年时间，而第二个靶点ALK-TKI从一代到三代更新替代仅用6年时间



## 5.2.1 中国EGFR-TKI潜在市场规模达220亿元

- 叠加早期适应症拓展，中国EGFR-TKI潜在市场规模达220亿元，未来有望通过TKI+化疗联合用药进一步提高EGFR阳性患者的中位PFS，从而延长用药时间，带动EGFR-TKI市场扩容

表50：中国EGFR-TKI市场空间测算

中国EGFR-TKI市场空间测算	
<b>1、晚期</b>	
中国晚期肺癌新发病例（2015，万人）	50.9
EGFR阳性占比	42%
EGFR阳性病人（万人）	21.4
治疗周期（月）	20
月均治疗费用（元）	5500
总治疗费用（万元）	11
渗透率	70%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>165</b>
<b>2、早期</b>	
中国II-III期肺癌新发病例（2015，万人）	5.87
EGFR阳性占比	42%
EGFR阳性病人（万人）	2.5
治疗周期（月）	24
月均治疗费用（元）	5500
总治疗费用（万元）	13
渗透率	70%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>23</b>
<b>合计（亿元）</b>	<b>187</b>

### 空间测算说明

- ✓ 此处按一线二线用药时长加总合计20月测算，未来通过联合用药，PFS有望进一步延长
- ✓ 目前国内已上市的EGFR-TKI均纳入医保，月均费用1700~1.5w不等，此处按照5500元/月进行测算
- ✓ 早期辅助治疗尚在探索中，还未获批

资料来源：NCCN,CSCO, insight, 申万宏源研究



# 一代竞争加剧，看好国产三代EGFR-TKI创新药

- **一代EGFR-TKI竞争加剧：**吉非替尼及厄洛替尼专利已到期，国内多家药企布局仿制药，其中齐鲁的吉非替尼首仿已上市。
- **我们更看好靶向T790M突变三代EGFR-TKI，未来研发进展领先，疗效可以媲美奥希替尼的品种有望成为下一个重磅国产EGFR-TKI**

表51：国内EGFR-TKI创新药研发进展

序号	名称	企业名称	注册类型	获批临床	一期	二期	三期	上市申请	备注
1	艾维替尼	艾森药业	化1					2018-06-21	EGFR T790M+
2	达克替尼	辉瑞	进口					2018-05-18	一线
3	依吡替尼	和记黄埔	化1.1				2018/1/2		暂停
4	艾力替尼	艾力斯	化1.1			2015/5/27			EGFR基因非常规突变、HER2基因突变或HER2基因扩增
5	艾氟替尼	艾力斯	化1.1			2018/2/7			EGFR T790M+
6	ASK120067	奥赛康	化1			2018/4/3			EGFR T790M+
7	迈华替尼	华东医药	化1.1			2018/7/9			一线
8	西莫替尼	先声药物	化1.1		2014/7/8				一线
9	席栗替尼	和记黄埔	化1.1		2015/2/3				高表达或扩增
10	哌罗替尼	轩竹医药	化1.1		2015/12/1				二线
11	倍他替尼	精华制药	化1.1		2017/10/10				二线
12	BPI-15086	贝达药业	化1.1		2016/9/20				EGFR T790M+
13	BPI-7711	倍而达药业	化1.1		2017/6/21				EGFR T790M+
14	SH-1028	圣和药业	化1		2018/4/17				EGFR T790M+
15	YK-029A	越康生物	化1		2018/5/26				EGFR T790M+
16	赛罗替尼	轩竹医药	化1.1	2016/8/1					pan-her抑制剂

## 5.2.2 国内ALK-TKI市场空间测算

- **ALK-TKI主要用于ALK阳性或ROS1阳性非小细胞肺癌患者，对应患者人群约3.3万人，目前尚无国产ALK-TKI上市，其中贝达药业的X-396研发进展最快**

### 中国ALK-TKI市场空间测算

#### 1、晚期

中国晚期肺癌新发病例（2015，万人）	50.9
ALK阳性占比	5%
ROS1阳性占比	2%
对应患者人数（万人）	3.3
治疗周期（月）	40
月均治疗费用（元）	7000
总治疗费用（万元）	28
渗透率	70%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>65</b>

#### 2、早期

中国II-III期肺癌新发病例（2015，万人）	5.87
ALK阳性占比	5%
ROS1阳性占比	2%
对应患者人数（万人）	0.38
治疗周期（月）	24
月均治疗费用（元）	7000
总治疗费用（万元）	17
渗透率	70%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>4</b>
<b>合计（亿元）</b>	<b>69</b>

表52：中国ALK-TKI市场空间测算

#### 空间测算说明

- ✓ 此处按一线二线用药时长加总合计40月测算，未来通过联合用药，PFS有望进一步延长
- ✓ 目前国内已上市的ALK-TKI均纳入医保，月均费用7800~2.9w不等，此处按照7000元/月进行测算
- ✓ 早期辅助治疗尚在探索中，还未获批

资料来源：NCCN,CSCO, insight, 申万宏源研究

## 5.3 国产PD-(L)1单抗上市在即，大适应症乃“必争之地”

- **目前，以PD-1单抗为代表的免疫治疗处于快速发展阶段，随着临床试验推进，受益人群逐步扩大，我们预计未来国内PD-1单抗有望达千亿元市场规模**
  - 以现有的临床试验结果测算国内PD-(L)1单抗潜在市场空间达600亿元，其中占比最大适应症依次为肺癌、肝癌及胃癌；未来随着联合用药的拓展，有效率有望进一步提升

**表53：国内PD-(L)1单抗肺癌临床进展梳理**

厂家	药物名称	靶点	临床登记号	临床阶段	适应症	首例入组时间	首次公示时间	招募完成时间
恒瑞医药	卡瑞利珠	PD-1	CTR20181611	三期：尚未招募	一线VI期肺鳞癌	2018/9/13	2018/9/13	
			CTR20170322	三期：招募完成	一线晚期非鳞癌非小细胞肺癌	2017/5/21	2017/4/13	2018/7/3
	SHR-1316	PD-L1	CTR20182176	三期：尚未招募	一线广泛期小细胞肺癌		2018/9/29	
			CTR20181437	三期：尚未招募	一线晚期肺鳞癌非小细胞肺癌		2018/9/11	
信达生物	信迪利	PD-1	CTR20180975	三期：招募中	一线晚期非鳞癌非小细胞肺癌	2018/8/23	2018/7/23	
百济神州	替雷利珠	PD-1	CTR20180292	三期：招募中	一线晚期鳞癌	2018-07-30	2018/7/26	
			CTR20180032	三期：招募中	一线晚期非鳞非小细胞肺癌	2018-07-23	2018/7/10	
BMS	纳武单抗	PD-1	CTR20180914	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2018-07-18	2018/7/9	
			CTR20170340	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2017-05-10	2017/4/13	
默沙东	帕博利珠	PD-1	CTR20170044	三期：招募中	一线晚期鳞癌非小细胞肺癌	2017-04-21	2017/3/6	
			CTR20160097	三期：招募完成	一线PD-L1阳性非小细胞肺癌	2016-08-01	2016/7/29	2018/1/4
罗氏	ATEZOLIZUMAB	PD-L1	CTR20160994	三期：招募完成	PD-L1高表达一线晚期非小细胞肺癌		2017/6/23	2018/3/28
			CTR20170064	三期：招募中	一线晚期非鳞状非小细胞肺癌	2017-08-16	2017/4/6	
阿斯利康	Durvalumab	PD-L1	CTR20170012	三期：招募中	一线晚期非小细胞肺癌	2017/2/24	2017/1/19	
基石药业	CS1001	PD-L1	CTR20181452	三期：尚未招募	一线非小细胞肺癌		2018/12/10	
默克	Avelumab	PD-L1	CTR20171000	三期：招募中	pd-L1高表达 非小细胞肺癌一线治疗		2017/11/27	

资料来源：insight，申万宏源研究；注：数据更新至2018.12.19，此表只包含PD-(L)1单抗三期一线临床试验

- 肺癌是国内PD-(L)1单抗最大的市场，按50%渗透率测算，我们预计PD-(L)1在肺癌领域潜在市场空间达175亿元，同时肺癌竞争最为激烈，截止目前国内肺癌领域开展了40余项临床试验

表54：中国PD-(L)1单抗市场空间测算\_肺癌

中国PD-(L)1市场空间测算 肺癌			
<b>1、晚期非小细胞肺癌一线</b>		<b>3、晚期小细胞肺癌一线</b>	
中国肺癌每年新发病例（2015，万人）	73	中国肺癌每年新发病例（2015，万人）	73
非小细胞肺癌占比	80%	小细胞肺癌占比	20%
晚期占比	75%	晚期占比	75%
驱动基因阴性占比	50%	<b>PD-(L)1对应治疗人数（万人）</b>	<b>11</b>
<b>PD-(L)1对应治疗人数（万人）</b>	<b>22</b>	治疗周期（月）	6
治疗周期（月）	12	月均治疗费用（元）	8000
月均治疗费用（元）	8000	总治疗费用（万元）	5
总治疗费用（万元）	10	渗透率	50%
渗透率	50%	<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>26</b>
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>105</b>	<b>合计（亿元）</b>	<b>175</b>
<b>2、晚期非小细胞肺癌二线</b>			
中国肺癌每年新发病例（2015，万人）	73		
非小细胞肺癌占比	80%		
晚期占比	75%		
驱动基因阳性占比	50%		
<b>PD-(L)1对应治疗人数（万人）</b>	<b>22</b>		
治疗周期（月）	5		
月均治疗费用（元）	8000		
总治疗费用（万元）	4		
渗透率	50%		
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>44</b>		

## 空间测算说明

- ✓ 用药时间参照相关临床试验中位PFS进行估算
- ✓ 治疗费用按年费用10万进行测算
- ✓ 由于PD-(L)1单抗目前尚处于临床探索阶段，获批适应症可能存在变动

- 肝癌是中国第四大高发癌症，每年新发患者约47万人，目前FDA已批准nivolumab用于肝细胞癌的二线治疗，PD-(L)1单抗肝癌一线治疗尚在临床阶段，未来PD-(L)1单抗有望通过联合用药用于肝细胞癌的一线治疗
- 我们按照二线治疗测算，PD-(L)1单抗在肝癌的市场空间达76亿元（50%的渗透率），国内进展较快的恒瑞医药的PD-1单抗卡瑞利珠二线治疗二期临床已接近尾声，预计2019Q1有望以二期临床结果报产

表55：中国PD-(L)1单抗市场空间测算\_肝癌

中国PD-(L)1市场空间测算 肝癌	
晚期肝癌二线PD-1治疗	
中国肝癌每年新发病例（2015，万人）	47
肝细胞癌占比	85%
晚期占比	80%
PD-(L)1用药人数	32
治疗周期（月）	6
月均治疗费用（元）	8000
总治疗费用（万元）	5
渗透率	50%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>76</b>

#### 空间测算说明

- ✓ 用药时间参照相关临床试验中位PFS进行估算
- ✓ 治疗费用按年费用10万进行测算
- ✓ 由于PD-(L)1单抗目前尚处于临床探索阶段，获批适应症可能存在变动

# 中国PD-(L)1市场空间测算\_胃癌

- 我国胃癌发病率较高，每年新发胃癌患者约68万人，是我们第二大高发癌症，胃癌相关靶向药较少，预后较差；PD-(L)1单抗在胃癌的拓展也不尽如意，目前主要用于胃癌二线及二线以上的治疗，随着联合治疗的拓展，抗PD-1的治疗在胃癌中尚有较大的价值待开发
- 目前胃癌领域国内PD-(L)1单抗布局领先的如恒瑞医药、百济神州等

表56：中国PD-(L)1单抗市场空间测算\_胃癌

中国PD-(L)1市场空间测算_胃癌	
晚期胃癌PD-(L)1后续治疗	
中国胃癌每年新发病例（2015，万人）	68
晚期占比	80%
<b>PD-(L)1用药人数</b>	<b>54</b>
治疗周期（月）	3
月均治疗费用（元）	8000
总治疗费用（万元）	2
渗透率	50%
<b>潜在销售额（亿元）</b>	<b>65</b>

## 空间测算说明

- ✓ 用药时间参照相关临床试验中位PFS进行估算
- ✓ 治疗费用按年费用10万进行测算
- ✓ 由于PD-(L)1单抗目前尚处于临床探索阶段，获批适应症可能存在变动



## 5.4 相关标的一恒瑞医药

- 恒瑞医药是中国制药领先企业，兼具创新研发能力和强大的市场销售能力，公司产品线丰富，覆盖了肿瘤、手术用药、造影等多个疾病领域，2017年，肿瘤药销售占公司总收入达41%，是公司重点布局的疾病领域之一。
- 恒瑞医药在肿瘤领域涉及肿瘤治疗的各类机理，已上市多个1.1类创新药，如吡咯替尼、阿帕替尼等，PD-1单抗已报产，公司持续加大研发投入，研发进度与全球first-in-class逐渐逼近

图92：恒瑞医药收入构成（2017年）

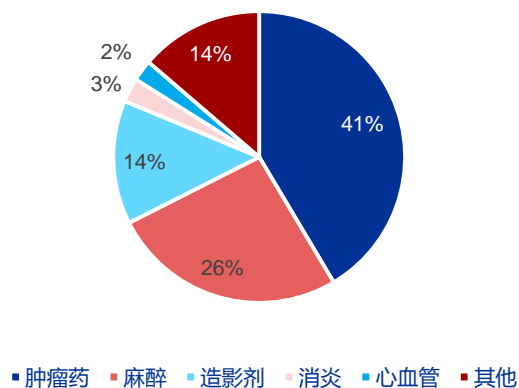
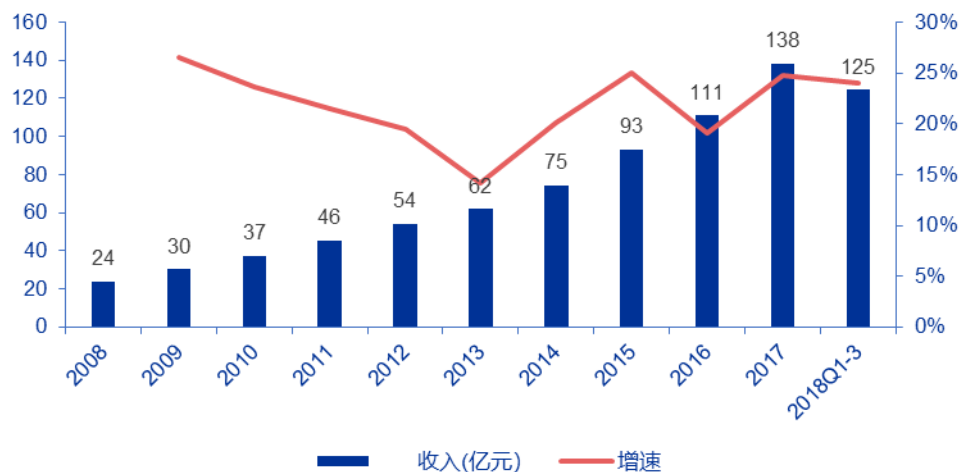


图93：恒瑞医药历年收入增速



资料来源: wind, 申万宏源研究

# 恒瑞医药研发管线



临床前	临床I期		临床II期	临床III期	上市申请	已上市
	SHR-1501 IL-15 晚期实体瘤	SHR-1309 HER2 实体瘤 ★	Vunakizumab IL-17 银屑病 ★	Camrelizumab PD-1 非小细胞肺癌/食道癌	Camrelizumab PD-1 经典霍奇金淋巴瘤	硫培非格司亭 PEG G-CSF 粒中性白血球减少症
SHR-1222 SOST 骨质疏松	SHR-1209 PCSK9 高胆固醇血症	SHR-A1201 Herceptin ADC HER2+乳腺癌 ★	吡咯替尼 EGFR/HER2 非小细胞肺癌 ★	阿帕替尼 VEGFR2 肝癌/非小细胞肺癌	HR7056 GABAα 麻醉	阿帕替尼 VEGFR2 胃癌
SHR-1702 TIM-3 实体瘤/恶性血液病	SHR-1603 CD47 实体瘤/淋巴瘤	SHR-1316 PD-L1 实体瘤 ★	SHR4640 URAT1 痛风 ★	瑞格列汀 DPP-4 II型糖尿病 ★		艾瑞昔布 COX-2 骨关节炎
SHR-1704 CD40 实体瘤/恶性血液病	SHR-1701 PD-L1/TGF-β 晚期实体瘤	SHR-A1403 c-Met ADC 非小细胞肺癌/结直肠癌/胃癌 ★	SHR0302 JAK1 类风湿关节炎/银屑病	SHR3824 SGLT2 II型糖尿病		吡咯替尼 EGFR/HER2 HER2+乳腺癌 ★
> 50在研候选药物	SHR0410 KOR 镇痛	HS-10241 c-Met 实体瘤 ★	SHR3162 PARP 实体瘤 ★	海曲泊帕乙醇胺 TPOR 免疫性血小板减少性紫癜		
	SHR0532 ROMK 高血压	SHR1459 BTK 淋巴瘤	SHR6390 CDK4/6 乳腺癌	SHR3680 AR 前列腺癌 ★		
	INS068 Basal insulin 糖尿病 ★	SHR9549 SERD 乳腺癌	HS-20004 GLP-1(SC) 2型糖尿病	法米替尼 VEGFR/c-kit/PDGFR 晚期结直肠癌		
	SHR7390 MEK 晚期实体瘤	SHR2554 EZH2 淋巴瘤	SHR8554 MOR 镇痛 ★			
	SHR-2042 GLP-1(Oral) 2型糖尿病 ★	SHR7280 GnRH 子宫内膜异位症				
	SHR-9146 IDO1/TDO 实体瘤 ★					

- ★在美国开展临床研究
- ★在澳大利亚开展临床研究
- ★生物仿制药

大分子药物

小分子药物

表57: 恒瑞医药最新研发管线

- **肺癌是全球发病率最高的癌症，且预后较差，小分子靶向药及免疫治疗出现已大大改善部分肺癌患者的生存期，而随着基础科学及临床的推进，整个肺癌患者的生存期有望进一步提升，从而带动肺癌药物治疗的扩容**
- **对于国内制药企业而言，随着研发竞争加剧，我们认为时间卡位及临床疗效尤为重要，推荐标的国内创新药领先企业恒瑞医药（600276）；此外相关标的为百济神州、正大天晴、贝达药业、君实生物及华东医药等**

表58：相关标的估值表

公司代码	公司名称	收盘价 (元)	市值 (亿元)	EPS (元)				PE				评级
		2018/12/20	2018/12/20	2017	2018E	2019E	2020E	2017	2018E	2019E	2020E	
600276	恒瑞医药	52.95	1950	0.87	1.06	1.32	1.64	61	50	40	32	买入
300558	贝达药业	31.61	127	0.64	0.54	0.65	0.84	49	59	49	38	未评级
000963	华东医药	26.60	388	1.25	1.52	1.88	2.35	21	18	14	11	买入

资料来源：wind,申万宏源研究

注：贝达药业盈利预测源自wind一致预期

- [1] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of Cancer: The Next Generation," *Cell*, Vol. 144, No. 5, 2011, pp. 646-674.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015.[J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Di C V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 613 25 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018.
- [4] Cronin, K., Lake, A., Scott, S., Sherman, R., Noone, A., Howlader, N., Henley, S., Anderson, R., Firth, A., Ma, J., Kohler, B. and Jemal, A. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, 124(13), pp.2785-2800.
- [5] Herbst, R., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553, pp.446-454.
- [6] 张仁锋, 张岩, 温丰标, 吴恺, & 赵松. (2016). 6,058例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析. *中国肺癌杂志*, 19(3), 129-135.
- [7] Unoki, M. , Kelly, J. D. , Neal, D. E. , Ponder, B. A. J. , Nakamura, Y. , & Hamamoto, R. . (2009). Ubrf1 is a novel molecular marker for diagnosis and the prognosis of bladder cancer. *British Journal of Cancer*, 101(1), 98.
- [8] Yasuda, H. , Kobayashi, S. , & Costa, D. B. . (2012). Egfr, exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncology*, 13(1), e23-e31.
- [9] Tu, H. Y. , Ke, E. E. , Yang, J. J. , Sun, Y. L. , Yan, H. H. , & Zheng, M. Y. , et al. (2017). A comprehensive review of uncommon egfr mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 114, 96-102.
- [10] Kobayashi, Y. , & Mitsudomi, T. . (2016). Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Science*.
- [11] Park, K. , Tan, E. H. , O'Byrne, K. , Zhang, L. , Boyer, M. , & Mok, T. , et al. (2016). Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with egfr mutation-positive non-small-cell lung cancer (lux-lung 7): a phase 2b, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 17(5), 577-589.
- [12] Wu, Y. L. , Cheng, Y. , Zhou, X. , Lee, K. H. , Nakagawa, K. , & Niho, S. , et al. (2017). Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with egfr-mutation-positive non-small-cell lung cancer (archer 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, S1470204517306083.
- [13] Yang, J. C. H. , Sequist, L. V. , Geater, S. L. , Tsai, C. M. , Mok, T. S. K. , & Schuler, M. , et al. (2015). Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon egfr mutations: a combined post-hoc analysis of lux-lung 2, lux-lung 3, and lux-lung 6. *Lancet Oncology*, 16(7), 830-838.
- [14] Takezawa, K. , Pirazzoli, V. , Arcila, M. E. , Nebhan, C. A. , Song, X. , & De Stanchina, E. , et al. (2012). Her2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to egfr inhibition in egfr -mutant lung cancers that lack the second-site egfr t790m mutation. *Cancer Discovery*, 2(10), 922.
- [15] Mok, T. S. , Wu, Y. L. , Ahn, M. J. , Garassino, M. C. , Kim, H. R. , & Ramalingam, S. S. , et al. (2017). Osimertinib or platinum-pemetrexed in egfr t790m-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629-640.
- [16] Soria, J. C. , Ohe, Y. , Vansteenkiste, J. , Reungwetwattana, T. , Chewaskulyong, B. , & Lee, K. H. , et al. (2018). Osimertinib in untreated egfr-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 113.
- [17] Zhong W Z, Wang Q, Mao W M, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study.[J]. *Lancet Oncology*, 2017, 19(1):139.
- [18] Antonio, P. , Chiara, L. , Niki, K. , Gianluca, S. , Alessia, P. , & Chiara, C. , et al. (2016). Personalized treatment in advanced alk-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice. *OncoTargets and Therapy*, Volume 9, 6361-6376.

- [19] Solomon, B. J. , Mok, T. , Kim, D. W. , Wu, Y. L. , Nakagawa, K. , & Mekhail, T. , et al. (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in  $\text{ALK}$ -positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 371(23), 2167-2177.
- [20] Soria, J. C. , Dsw, T. , Chiari, R. , Wu, Y. L. , Pazares, L. , & Wolf, J. , et al. (2017). First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced  $\text{ALK}$ -rearranged non-small-cell lung cancer (ascend-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 389(10072), 917-929.
- [21] Cho, B. C., Kim, D. W., Bearz, A., Laurie, S. A., Mckeage, M., & Borra, G., et al. (2017). Ascend-8: a randomized phase 1 study of ceritinib 450 mg or 600 mg taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase ( $\text{ALK}$ )-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (nslc). *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 12(9), 1357.
- [22] Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K., & Seto, T., et al. (2017). Alectinib versus crizotinib in patients with  $\text{ALK}$ -positive non-small-cell lung cancer (j-alex): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 390(10089), 29-39.
- [23] Horn, L. , Infante, J. R. , Reckamp, K. L. , Blumenshein, G. R. , Leal, T. A. , & Waqar, S. N. , et al. (2018). Ensartinib (x-396) in  $\text{ALK}$ -positive non-small cell lung cancer: results from a first-in-human phase i/ii, multicenter study. *Clinical Cancer Research*, clincanres.2398.2017.
- [24] Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., ... & Riely, G. J. (2018). Lorlatinib in patients with  $\text{ALK}$ -positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(12), 1654-1667.
- [25] Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R., ... & Chin, E. (2016). Molecular mechanisms of resistance to first-and second-generation  $\text{ALK}$  inhibitors in  $\text{ALK}$ -rearranged lung cancer. *Cancer discovery*, CD-16.
- [26] Chin, L. P., Soo, R. A., Soong, R., & Ou, S. H. I. (2012). Targeting  $\text{ROS1}$  with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(11), 1625-1630.
- [27] Lim, S. M., Kim, H. R., Lee, J. S., Lee, K. H., Lee, Y. G., Min, Y. J., ... & Shim, H. S. (2017). Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring  $\text{ROS1}$  rearrangement. *Journal of Clinical Oncology*, 35(23), 2613-2618.
- [28] Solomon, B. J., Besse, B., Bauer, T. M., Felip, E., Soo, R. A., Camidge, D. R., ... & Riely, G. J. (2018). Lorlatinib in patients with  $\text{ALK}$ -positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(12), 1654-1667.
- [29] Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., ... & Turpin, B. (2018). Efficacy of larotrectinib in  $\text{TRK}$  fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 731-739.
- [30] Grever, M. R. (2016).  $\text{BRAF}$  inhibitor: targeted therapy in hairy cell leukemia. *Blood*, 127(23), 2784-2785.
- [31] Han, B., Li, K., Wang, Q., Zhang, L., Shi, J., Wang, Z., ... & Yu, H. (2018). Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 4(11), 1569-1575.
- [32] Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., Antonia, S., Hellmann, M., ... & Leming, P. (2018). Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1675-1684.

## 信息披露

### 证券分析师承诺

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

### 与公司有关的信息披露

本公司隶属于申万宏源证券有限公司。本公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可，资格证书编号为：ZX0065。本公司关联机构在法律许可情况下可能持有或交易本报告提到的投资标的，还可能为或争取为这些标的提供投资银行服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。客户可通过compliance@swsresearch.com索取有关披露资料或登录www.swsresearch.com信息披露栏目查询从业人员资质情况、静默期安排及其他有关的信息披露。

### 机构销售团队联系人

华北机构部	李丹	010-66500631	13681212498	lidan4@swwhysc.com
华东机构部	陈陶	021-23297221	13816876958	chentao1@swwhysc.com
华南机构部	胡洁云	021-23297247	13916685683	hujieyun@swwhysc.com
海外业务部	胡馨文	021-23297753	18321619247	huxinwen@swwhysc.com

## 股票投资评级说明

### 证券的投资评级：

以报告日后的6个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入（Buy）：相对强于市场表现20%以上；

增持（outperform）：相对强于市场表现5%~20%；

中性（Neutral）：相对市场表现在-5%~+5%之间波动；

减持（underperform）：相对弱于市场表现5%以下。

### 行业的投资评级：

以报告日后的6个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好（overweight）：行业超越整体市场表现；

中性（Neutral）：行业与整体市场表现基本持平；

看淡（underweight）：行业弱于整体市场表现。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。申银万国使用自己的行业分类体系，如果您对我们的行业分类有兴趣，可以向我们的销售员索取。

本报告采用的基准指数：沪深300指数



## 法律声明

本报告仅供上海申银万国证券研究所有限公司（以下简称“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客户。客户应当认识到有关本报告的短信提示、电话推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司<http://www.swsresearch.com>网站刊载的完整报告为准，本公司并接受客户的后续问询。本报告首页列示的联系人，除非另有说明，仅作为本公司就本报告与客户的联络人，承担联络工作，不从事任何证券投资咨询服务业务。

本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。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。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。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报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本公司特别提示，本公司不会与任何客户以任何形式分享证券投资收益或分担证券投资损失，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。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。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。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。市场有风险，投资需谨慎。若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

# 简单金融·成就梦想

## AVirtueofSimpleFinance



申万宏源研究微信订阅号



申万宏源研究微信服务号

上海申银万国证券研究所有限公司  
(隶属于申万宏源证券有限公司)

暴晓丽  
baoxl@swsresearch.com