

## 医药生物行业

### 第三代 EGFR-TKI 药物：国内第一大癌症造就百亿市场空间

分析师：罗佳荣

分析师：马步云



SAC 执证号: S0260516090004

SFC CE.no: BOR756



021-60750612



luojiarong@gf.com.cn



SAC 执证号: S0260519080009

SFC CE.no: BOS189



0755-88286935



mabuyun@gf.com.cn

#### 核心观点：

- **针对 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌，第三代 EGFR-TKI 药物国内销售峰值有望超过 170 亿规模。**非小细胞肺癌是我国第一大癌症，2018 年新增 73.7 万例，其中约 50% 的患者为 EGFR 突变阳性，患者基数十分庞大。第三代 EGFR-TKI 是目前治疗 EGFR 突变阳性局部晚期/转移非小细胞肺癌最有效的药物，主要针对第一代及第二代 EGFR-TKI 药物引起的 T790M 耐药性突变，也能够抑制 EGFR 原发性突变 (Del19/L858R)。同时三代 TKI 对 EGFR 野生型的抑制作用相对较弱，从而能够避免如同第二代 EGFR-TKI 引起严重的副作用。根据我们的测算，第三代 EGFR-TKI 药物将在 2025 年达到销售峰值 176 亿元，市场空间广阔。
- **获批一线用药，第三代 EGFR-TKI 将迅速放量。**阿斯利康的奥希替尼是首个获批上市的三代 EGFR-TKI 药物，在国内分别于 2017 年及 2019 年获批二线和一线适应症。对于一线治疗 EGFR 突变阳性的晚期/局部转移非小细胞肺癌患者，奥希替尼较一代 TKI 能够显著提升患者总生存期，mOS (38.6m vs 31.8m)。2020 年 3 月获批上市的阿美替尼是首个国产三代 TKI，也是全球首个 mPFS 超过 1 年 (二线使用) 的第三代 EGFR-TKI。预计 2021 年，阿美替尼作为二线用药将被纳入医保目录，同时也可能作为一线用药获批上市，届时阿美替尼的放量将带动我国第三代 EGFR-TKI 市场迅速增长。
- **机遇与挑战并存，国内共 12 款在研三代 EGFR-TKI 进入临床阶段。**艾力斯的艾氟替尼与倍而达的 BPI-7711 在已公布的临床研究中展现出了媲美奥希替尼的疗效，其中艾氟替尼作为二线用药已经提交新药申请，若能成功上市将进一步改变我国的三代 EGFR-TKI 市场格局，给患者带来更多样的用药选择。
- **辅助治疗、联合治疗等应用有望进一步拓展三代 EGFR-TKI 市场空间。**由于一代 TKI 联合化疗或抗血管生成药物 (雷莫芦单抗、贝伐珠单抗) 展现出了比较好的疗效，未来三代 TKI 的联合治疗方法同样具备较大潜力。目前 EGFR-TKI 药物仍然仅用于局部晚期/转移性 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者，早期 NSCLC 的治疗仍以化疗为主但获益有限，ADAURA 研究的最新结果表明奥希替尼用于 IB-IIIa 期 NSCLC 患者的辅助治疗效果优异。若三代 EGFR-TKI 药物能够成功获批辅助治疗及联合治疗，针对的患者范围及市场规模将随之进一步扩大。
- **风险提示。**国内企业研发投入下降；在研药物临床效果不及预期；第三代 EGFR-TKI 药物联合治疗效果不及预期；下一代 EGFR-TKI 药物提前上市；未能如期进入医保；新药未能如期上市的风险。

#### 相关研究：

医药生物行业:布局高景气度细分领域，聚焦业绩持续增长带来的机会	2020-06-01
医药生物行业 2019 年报及 2020 年一季报综述:疫情之下业绩表现更加分化，4 月份医药需求逐步恢复正常	2020-05-06
医药生物行业:新冠病毒诊断需求有望持续，国内出口及检测服务企业或将受益	2020-04-16

#### 识别风险，发现价值

请务必阅读末页的免责声明

本报告联系人： 李安飞 021-60750612 lianfei@gf.com.cn  
肖鸿德 xiaohongde@gf.com.cn

## 目录索引

一、EGFR-TKI 概述 .....	5
(一) 蛋白酪氨酸激酶是一种磷酸转移酶，可分为受体型与非受体型 .....	5
(二) EGFR 突变与肺癌的发生高度相关 .....	6
(三) EGFR：成熟的抗肿瘤靶点 .....	8
二、EGFR-TKI 药物：针对突变，不断发展 .....	8
(一) EGFR-TKI 针对 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者 .....	8
(二) 一代及二代 EGFR-TKI 简介 .....	10
(三) 第三代 EGFR-TKI：针对 T790M 耐药突变 .....	12
三、第三代 EGFR-TKI：目前效果最好的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 一线用药 .....	13
(一) 奥希替尼：一线之争，大局已定 .....	14
(二) 阿美替尼：首个国产第三代 EGFR-TKI .....	19
(三) 艾氟替尼：早期临床结果优异，预计是第二个获批的国产第三代 EGFR-TKI .....	20
(四) 国内在研三代 EGFR-TKI 药物：机遇与挑战并存 .....	23
(五) 国际第三代 EGFR-TKI 药物研发进展：目前两款药物在研 .....	25
四、辅助治疗、联合治疗等应用有望进一步拓展三代 TKI 市场空间 .....	26
(一) 联合治疗：预计将显著提升三代 TKI 药物疗效 .....	26
(二) 辅助治疗：针对早期肺癌，将进一步扩大三代 TKI 用药范围 .....	28
(三) 联合用药解决三代 TKI 治疗后的耐药问题 .....	30
(四) 罕见突变 EGFR L858R：奥希替尼加量治疗展现一定效果 .....	31
(五) “第四代”EGFR-TKI：针对 C797S 顺式突变 .....	32
五、国内第三代 EGFR-TKI 销售峰值有望超过 170 亿 .....	33
(一) 非小细胞肺癌是我国第一大癌种 .....	33
(二) 一代 EGFR-TKI 对三代药物的启发：疗效、价格决定市场格局 .....	35
(三) 国内第三代 EGFR-TKI 药物市场空间测算 .....	36
六、重点公司 .....	37
(一) 翰森制药：创新驱动的制药龙头，管线布局全面丰富 .....	38
(二) 艾力斯：专注非小细胞肺癌小分子靶向药，重磅艾氟替尼即将上市 .....	38
(三) 贝达药业：深耕肿瘤治疗领域，国内稀缺的创新药企业 .....	40
(四) 奥赛康：国内质子泵抑制剂注射剂龙头，抗肿瘤、抗耐药菌感染、糖尿病均有丰富布局 .....	41
七、风险提示 .....	42

## 图表索引

图 1: 受体蛋白酪氨酸激酶家族.....	5
图 2: 受体蛋白酪氨酸激酶下游信号通路.....	5
图 3: 人类表皮生长因子受体结构图.....	6
图 4: EGF 激活 EGFR 形成不对称二聚体.....	6
图 5: EGFR 激活的下游信号通路图.....	7
图 6: EGFR 突变在肺癌中的比例明显高于其他癌种.....	7
图 7: 单抗靶向作用 EGFR 机理.....	8
图 8: 小分子抑制剂作用机理.....	8
图 9: 肺癌患者中 EGFR 突变类型及频率.....	9
图 10: EGFR-TKI 发展历程.....	10
图 11: EGFR-TKIs 获得性突变机理.....	10
图 12: 一代、二代 EGFR-TKI 样本医院销售额 (亿元).....	11
图 13: WZ4002 及其与 EGFR <sup>T790M</sup> 复合物的晶体结构.....	13
图 14: 奥希替尼研发及上市历程.....	14
图 15: 针对 NSCLC 患者奥希替尼 PFS 显著优于化疗.....	15
图 16: 针对脑转移患者奥希替尼 PFS 显著优于化疗.....	15
图 17: 奥希替尼 PFS 显著优于一代 EGFR-TKI.....	15
图 18: 脑转移奥希替尼 PFS 显著优于一代 EGFR-TKI.....	15
图 19: 奥希替尼全球销售额快速增长.....	17
图 20: 奥希替尼中日市场份额占比不断提升.....	17
图 21: 奥希替尼样本医院销售额 (单位: 百万元).....	17
图 22: 奥希替尼二线治疗耐药后突变情况.....	18
图 23: 奥希替尼一线治疗耐药后突变情况.....	18
图 24: 针对脑转移病灶阿美替尼治疗效果优异.....	20
图 25: 艾氟替尼二线用药 mPFS (Kaplan-Meier estimates).....	21
图 26: ADAURA 主要临床终点: II 期、IIIA 期 DFS.....	28
图 27: ADAURA 次要临床终点: IB-IIIA 期 DFS.....	28
图 28: 我国新确诊非小细胞肺癌患者不同阶段比例.....	29
图 29: 奥希替尼联合吉非替尼 PFS.....	31
图 30: 奥希替尼联合吉非替尼获得性耐药突变.....	31
图 31: 奥希替尼耐药机制.....	32
图 32: 我国不同癌症发病数 (单位: 万例).....	33
图 33: 肺癌可分为小细胞肺癌及非小细胞肺癌.....	34
图 34: 基于病理类型、分期和分子类型的肺癌临床治疗.....	34
图 35: 不同国家及地区非小细胞肺癌 EGFR 突变频率差异.....	35
图 36: 一代 EGFR-TKI 月治疗费用走势 (单位: 元/月).....	35
图 37: 一代 EGFR-TKI 样本医院销售额 (单位: 万元).....	35
图 38: 一代 EGFR-TKI 药物治疗人数及渗透率测算.....	36
图 39: 三代 EGFR-TKI 药物市场空间测算.....	37

图 40: 翰森制药创新药研发管线梳理 .....	38
图 41: 中国人非小细胞肺癌患者不同突变频率 .....	39
图 42: 贝达药业研发管线 .....	41
表 1: 一代、二代 EGFR-TKI 梳理 .....	11
表 2: 三代抑制剂对不同突变类型的抑制能力对比 .....	12
表 3: 重要三代 EGFR-TKI 结构式及二线用药临床数据 .....	13
表 4: 奥希替尼与一代 EGFR-TKI 药物一线治疗临床数据对比 .....	15
表 5: 三代 EGFR-TKI 一线治疗非小细胞肺癌疗效对比 .....	16
表 6: 奥希替尼正在进行的临床研究梳理 .....	18
表 7: 阿美替尼临床结果 .....	19
表 8: 艾氟替尼二线治疗 I/II 期临床结果 .....	21
表 9: 艾氟替尼二线治疗 IIb 期临床结果 .....	21
表 10: 艾氟替尼各适应症研发进展梳理 .....	22
表 11: 艾氟替尼后续临床开发计划 .....	22
表 12: 国内进入临床阶段的三代 EGFR-TKI 药物梳理 .....	23
表 13: BPI-7711 一期临床试验有效性结果 .....	24
表 14: BPI-7711 一期临床试验安全性结果 .....	25
表 15: BPI-7711 一期临床试验结果: 患者按基因突变类型分组 .....	25
表 16: 国际第三代 EGFR-TKI 药物研发进展 .....	25
表 17: 纳扎替尼 II 期临床研究结果 .....	26
表 18: 第一代 EGFR-TKI 药物联合疗法研究 .....	27
表 19: 奥希替尼联用抗血管生成药物临床试验梳理 .....	27
表 20: ADAURA 临床试验结果超预期 .....	29
表 21: ADAURA 肺癌不同阶段无疾病生存率 .....	29
表 22: TATTON 试验 B、D 队列设计标准 .....	30
表 23: TATTON 临床试验结果 .....	30
表 24: 针对 EGFR ins20 突变在研药物临床结果 .....	32
表 25: 市场规模敏感性分析 (单位: 亿元) .....	37
表 26: 艾力斯在研项目进展 (不包括艾氟替尼) .....	39

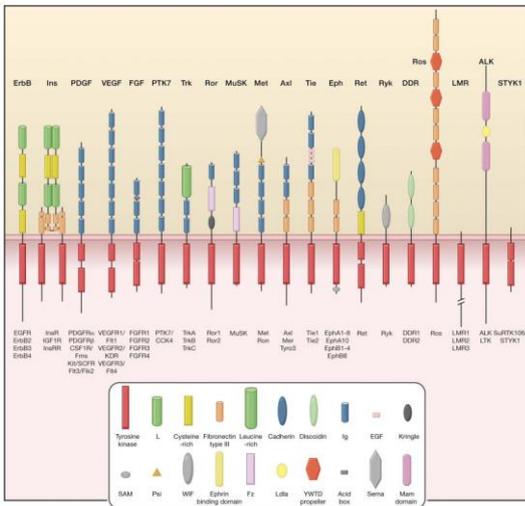
## 一、EGFR-TKI 概述

### (一) 蛋白酪氨酸激酶是一种磷酸转移酶，可分为受体型与非受体型

激酶是催化高能供体分子（如ATP）将磷酸基团转移到特定底物的酶。激酶大致可分为四大类：蛋白激酶、脂肪激酶、果糖激酶和突变型激酶，包含CK1、AGC、CAMK、CMGC、GYC、TK、TKL、STE、Atypical等。蛋白激酶是关键的酶家族，能够催化蛋白质的磷酸化过程，该过程是神经信息在细胞内传递的最后环节，可导致离子通道蛋白及通道门的状态变化。激酶介导的信息传递途径的异常调节可导致癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、代谢紊乱等多种重要疾病。

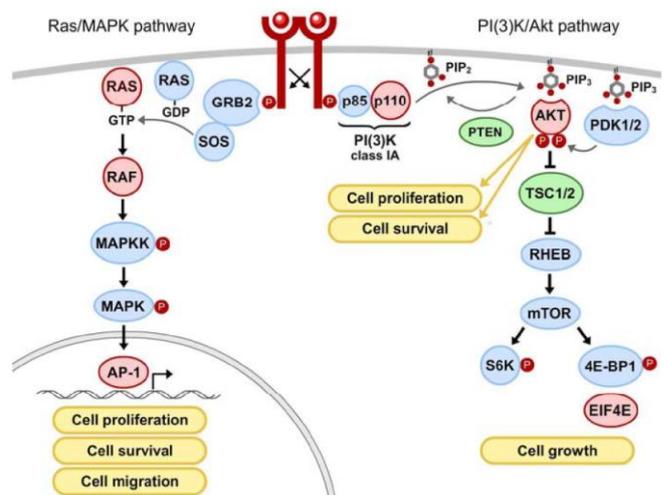
蛋白酪氨酸激酶（Tyrosine Kinase, TK）可分为受体型（receptor tyrosine kinases, RTKs）与非受体型（non-receptor tyrosine kinases），两种类型都能够催化ATP上 $\gamma$ -磷酸基团转移至蛋白酪氨酸（Tyr）残基上并使其磷酸化。这一过程在细胞信号传导通路中占据十分重要的地位，在细胞的生长、分化、代谢、死亡等过程中起着关键性的作用。人类基因组中，共有58种受体型和32种非受体型。受体蛋白酪氨酸激酶常见的包括EGFR、PDGFR、FGFR、VEGFR、NGFR等，非受体酪氨酸激酶包括JAK等。

图1：受体蛋白酪氨酸激酶家族



数据来源：Cell, 广发证券发展研究中心

图2：受体蛋白酪氨酸激酶下游信号通路



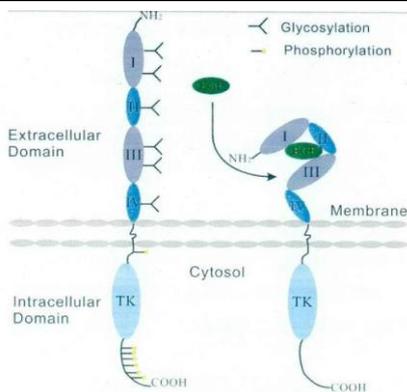
数据来源：Crit Rev Oncogenesis, 广发证券发展研究中心

所有的受体蛋白酪氨酸激酶都由三部分组成：跨膜疏水区域，N端胞外生长因子结合区域和C端胞内激酶催化区域。RTK通过与胞外配体结合诱导自身发生二聚化，从而激活胞内RTK激酶区域自磷酸化和构象改变，激活一系列下游通路蛋白。激活的RTK信号通路将胞外生长信号传递到胞质和细胞核中，调控信号转导以及基因的转录和翻译。因此，RTK是重要的细胞生长信号调控受体。肿瘤是一种生长失控的疾病，RTK在调控肿瘤细胞的生长、存活和转移发挥重要的作用。酪氨酸激酶靶向药物可作为ATP与RTK结合的竞争性抑制剂，也可作为RTK的类似物阻断其活性，进而抑制癌细胞增殖。

## （二）EGFR 突变与肺癌的发生高度相关

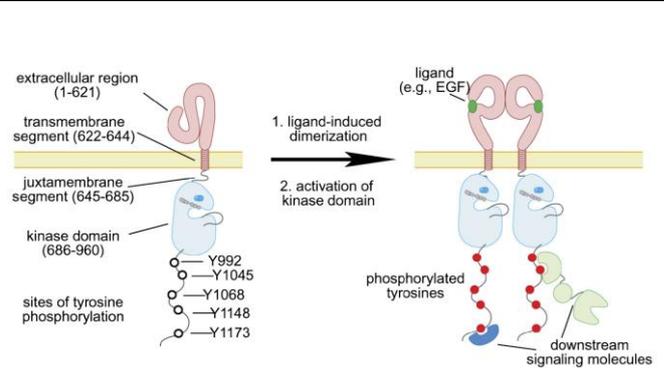
EGFR (epidermal growth factor receptor) 中文名称为表皮生长因子受体，是一种跨膜酪氨酸激酶受体蛋白，是ErbBs家族中的重要成员之一。ErbBs受体酪氨酸激酶家族成员包括ErbB1、ErbB2、ErbB3以及ErbB4。EGFR又被称为ErbB-1或HER1，是原癌基因c-ErbB1的表达产物。它是一个由1186个氨基酸残基组成的跨膜糖蛋白，分子量为170kDa。像所有RTKs一样，从N末端到C末端主要是由三个部分组成：胞外区（EC）、跨膜区（TM）、胞内区（KD）。EGFR的胞外区可以进一步分为四个子域分别为I，II，III，和IV区。EGFR的胞外区和配体的复合物晶体结构研究表明I，II和III区形成一个口袋，配体可以结合到这个口袋中。

图3：人类表皮生长因子受体结构图



数据来源：Cell，广发证券发展研究中心

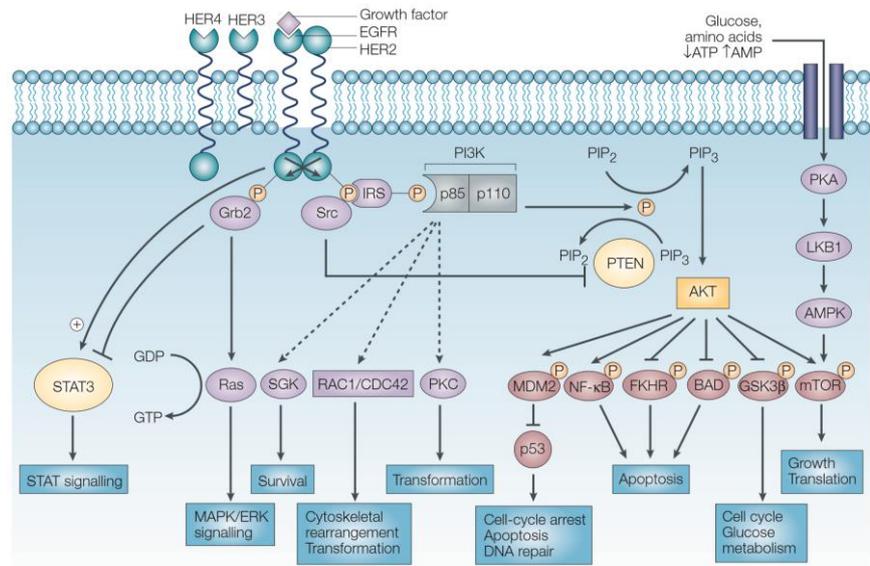
图4：EGF激活EGFR形成不对称二聚体



数据来源：Cell，广发证券发展研究中心

**配体能够诱导EGFR二聚化，进而激活其下游通路。**主要步骤为：（1）胞外区与配体的结合。EGFR能够与许多配体结合，包括表皮生长因子（EGF）、转化生长因子细胞素- $\alpha$ 、 $\beta$ -细胞素（BTC）、表皮调节素（EPR）、肝素结合的表皮生长因子样生长因子（HB-EGF）和双调蛋白（AR）。（2）受体二聚化。在没有配体结合的情况下，EGFR以单体的形式在细胞表面游离。与配体结合后导致了EGFR的同源或异源二聚化——取决于其是否与EGFR或其它的ErbB家族成员形成二聚化。（3）激酶区酪氨酸残基磷酸化。配体诱导的二聚化导致胞内区每个受体单体中一些关键的酪氨酸残基自磷酸化。（4）与下游信号分子通信和下游信号分子的传导。磷酸化的酪氨酸残基可以作为一系列“接头”和信号分子的结合位点，从而激活细胞内的下游信号通路，这些通路的激活使得细胞得以增殖，转移和生存。

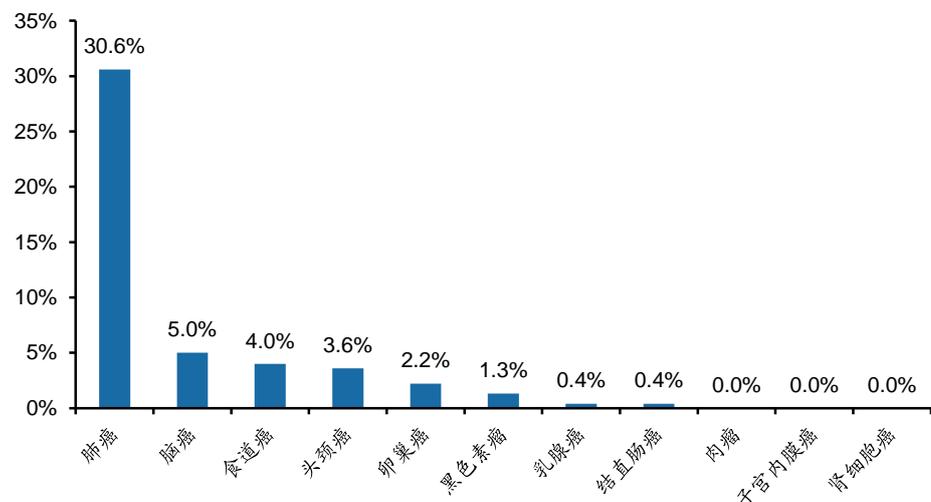
图5: EGFR激活的下游信号通路图



数据来源: Nat. Rev. Mol. Cell Bio., 广发证券发展研究中心

**30%的肺癌患者存在EGFR突变。**肿瘤的发生、发展、转移是一个十分复杂的过程，医学界对癌症的共识是：基因变异与恶性肿瘤的发生、发展密切相关，原癌基因的激活即基因变异是导致肿瘤发生的原因之一。EGFR在细胞周期中起重要作用，与细胞生长、增殖、迁移有关。其编码基因是一个原癌基因，在生理状态下不表达或只是有限的表达，处于非激活状态，不具有致癌性。如果编码该受体的基因发生突变，将会导致多余的EGFR产生，增强了细胞信号的传导，便容易诱发肿瘤。EGFR的过度活化与肿瘤生长和分级（包括增殖、血管发生、浸润和转移）的关键过程有关。相比于其他癌症，EGFR的突变与肺癌的发展相关性更高，根据美国临床肿瘤学会（ASCO）的统计，EGFR突变在总肺癌人群中占比高达30.6%，远超其他癌症。

图6: EGFR突变在肺癌中的比例明显高于其他癌种



数据来源: 美国临床肿瘤学会 (ASCO), 广发证券发展研究中心

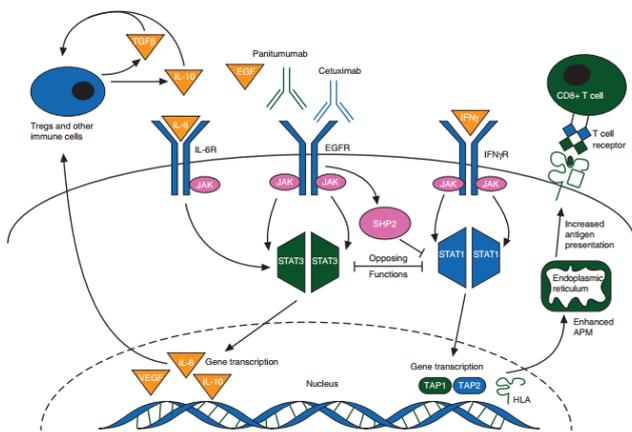
### (三) EGFR: 成熟的抗肿瘤靶点

**EGFR诱导癌症发生的主要机制可能为：**（1）EGFR发生突变引起的结构活性突变：一般发生在胞外区，极少发生在跨膜区和酪氨酸激酶区；（2）配体产物的激增：多种肿瘤通过自分泌和旁分泌的方式产生过度的EGF和（或）TGF- $\alpha$ 表达，从而使EGFR信号传导通路过度活化；（3）EGFR自身出现过度表达：原因可能包括EGFR基因的扩增、EGFR启动子活性的激增、翻译和翻译后修饰的失控等；（4）EGFR的交叉偶联：EGFR与ErbB家族的其他成员相互作用，进而诱导EGFR的酪氨酸磷酸化而不依赖于配体。

基于其诱导癌症发生的机制，可以通过对EGFR信号的调节来控制肿瘤的恶变及不良预后，主要有以下几个策略：（1）针对EGFR配体的单克隆抗体药物；（2）针对EGFR酪氨酸激酶结合区的抑制剂；（3）抑制EGFR返回细胞膜；（4）通过反义寡聚核苷酸抑制EGFR的合成。

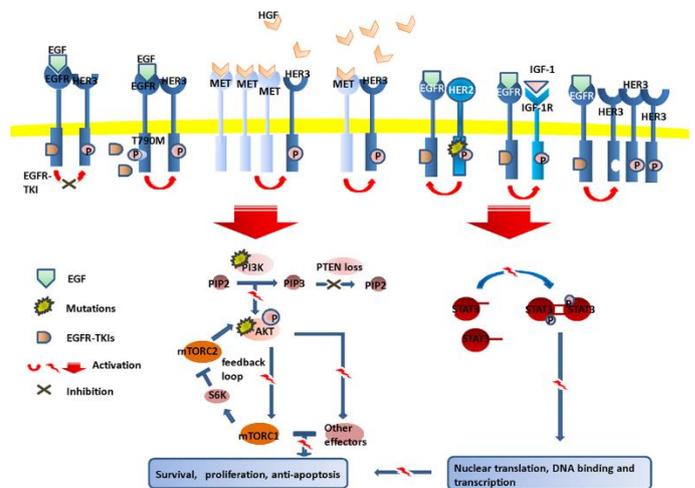
目前的研究主要集中在单抗药物及小分子抑制剂。单克隆抗体主要是靶向EGFR的胞外区，与EGFR的内源性配体竞争性地结合胞外区，抑制由配体激活引起的下游信号通路转导。小分子EGFR-TKIs选择性地靶向胞内酪氨酸激酶催化区，与ATP竞争性地结合激酶的口袋，从而抑制酪氨酸的磷酸化，中断激酶催化引起的下游信号转导。

图7: 单抗靶向作用EGFR机理



数据来源: Ann. Oncol., 广发证券发展研究中心

图8: 小分子抑制剂作用机理



数据来源: AJCR, 广发证券发展研究中心

## 二、EGFR-TKI 药物: 针对突变, 不断发展

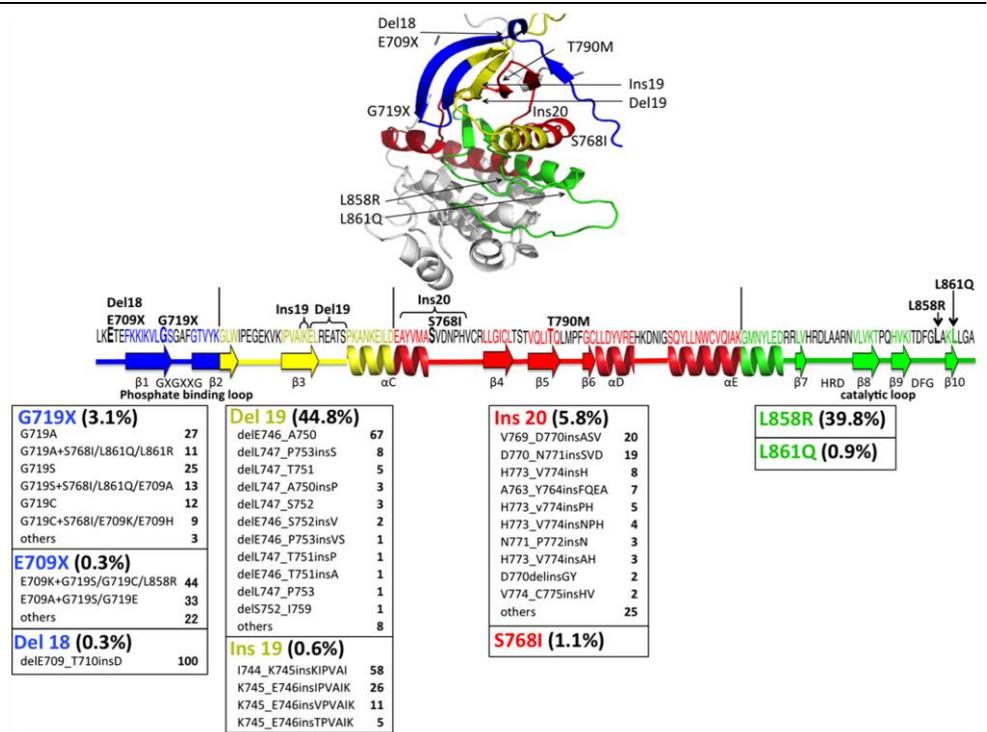
### (一) EGFR-TKI 针对 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者

2003年, 第一代小分子EGFR激酶抑制剂吉非替尼, 因其在142位对紫杉醇以及顺铂都失效的非小细胞肺癌患者身上取得良好反应效果, 而获得了美国FDA加速上市通道。但随后的一系列III期临床试验显示虽然吉非替尼可以显著提升ORR, 但

并不能延长患者的中位总生存期，FDA于2005年撤回批准。不过吉非替尼对10%左右的病人有着较好的疗效，这些患者的共同特点是其体内均存在EGFR的突变情况。2009年，IPASS以EGFR激酶抑制剂作为一线用药对EGFR突变病人进行随机临床III期实验中，证明了激酶抑制剂相比其他一线化疗药对晚期EGFR突变的非小细胞肺癌患者有更好的效果。这一实验结果奠定了EGFR-TKI用于EGFR突变阳性的非小细胞肺癌患者一线治疗的基础。

19号外显子的缺失Del19及21号外显子的L858R突变是EGFR主要突变形式，占全部突变的84.6%，大部EGFR-TKI的研究都是针对这两种经典突变。EGFR的基因组包含28个外显子，其中具有编码酪氨酸激酶功能的外显子位于18到24号，超过90%的与肺癌相关的EGFR突变发生在外显子19到21号上。外显子19是与肺癌相关的突变频率最高的，可占总突变的45%。

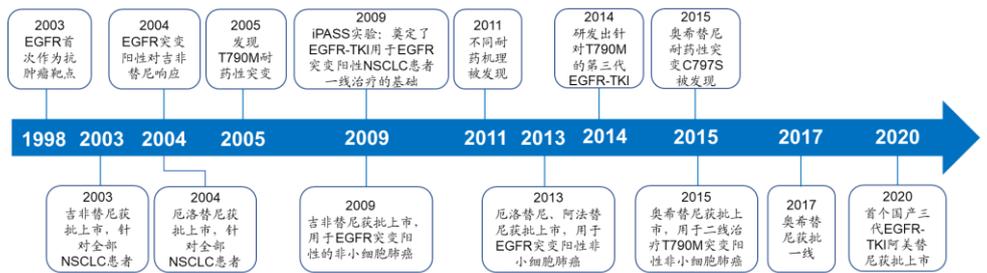
图9：肺癌患者中EGFR突变类型及频率



数据来源：Cancer Science，广发证券发展研究中心。注：外显子 18、19、20、21 号分别为蓝、黄、红、绿色

目前全球已经上市三代靶向EGFR突变的小分子TKI药物。三代小分子抑制剂的工作原理均为与ATP分子竞争蛋白激酶上的结合位点结合，以达到抑制剂酶活性的效果。不同代别药物之间的差异在于其针对的EGFR突变类型以及结合方式的不同。（1）一代EGFR-TKI 药物：与 EGFR可逆性结合，主要包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼；（2）二代EGFR-TKI药物：多为多靶点小分子药物，能与EGFR酪氨酸形成共价键，形成不可逆性结合，同时对ErbB家族其他成员（如ErbB-2、ErbB-4）产生抑制活性。主要包括阿法替尼和达可替尼；（3）三代EGFR-TKI药物：高度选择性T790M突变小分子抑制剂，主要包括奥希替尼和阿美替尼。

图10: EGFR-TKI发展历程



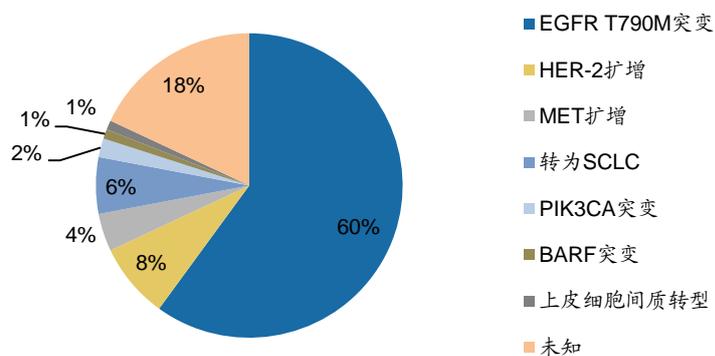
数据来源: Trends Pharmacol. Sci., 广发证券发展研究中心

## (二) 一代及二代 EGFR-TKI 简介

**第一代EGFR-TKI:** 可逆结合型，不同产品疗效相似，均显著优于化疗，但存在耐药性问题。一代TKI针对EGFR常见的突变类型Del19和L858R，与ATP竞争性结合EGFR酪氨酸激酶区域达到抑制其活性的目的，为可逆结合型。然而EGFR突变阳性的NSCLC患者在使用第一代EGFR-TKI 9-13个月后会产生耐药。

**T790M突变是对第一代TKI药物产生耐药性的最主要原因**，约50-60%患者接受一代EGFR-TKI治疗之后出现了T790M突变。T790M突变是由苏氨酸Thr790变成体积更大的蛋氨酸Met790，其改变了EGFR激酶区的构象，增强了ATP与EGFR激酶口袋的结合能力，导致ATP在与EGFR-TKI的竞争中胜出而优先与EGFR结合，继而激活EGFR通路，以致第一代EGFR-TKIs失去应有的疗效。

图11: EGFR-TKIs 获得性突变机理



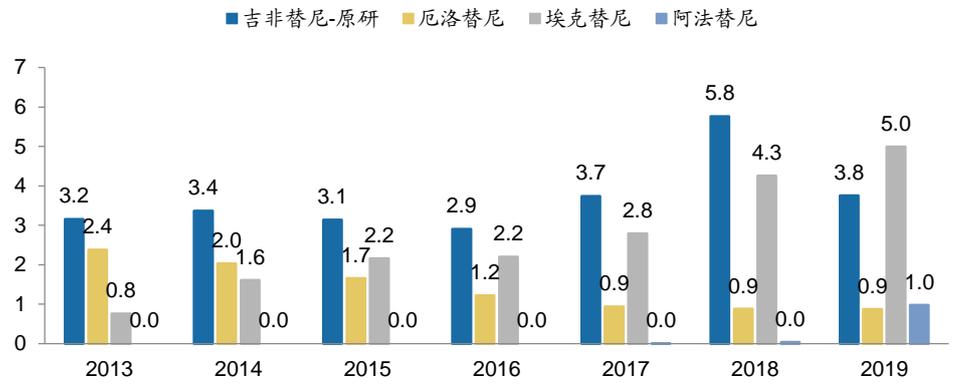
数据来源: Dove Press, 广发证券发展研究中心。注: 统计时段为 2005 年-2011 年

目前，国内的一代EGFR-TKI主要包括吉非替尼、厄洛替尼以及埃克替尼。吉非替尼于2005年中国上市，随即厄洛替尼、埃克替尼分别于2006年、2011年在中国上市。三种靶向药物的疗效相似，但吉非替尼皮疹的发生率较低，耐受性更好。

**第二代EGFR-TKI:** 疗效提升有限但副作用严重，导致其市场竞争力远弱于一代TKI。为了克服一代耐药性设计出的不可逆共价结合型，疗效较一代提升有限，但副作用严重。设计思路，二代TKI可与位于ATP结合口袋入口处的半胱氨酸残基

(Cys797) 发生共价键结合，从而不可逆地抑制酪氨酸激酶的活性。同时不可逆结合的特性理论上会在一定程度上克服由T790M突变导致的获得性耐药。

图12：一代、二代EGFR-TKI样本医院销售额（亿元）

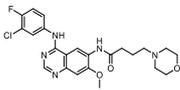
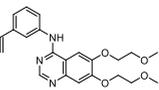
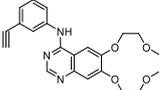
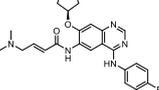
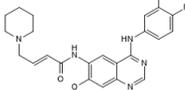


数据来源：米内，广发证券发展研究中心

除了可针对EGFR常见的突变类型Del19和L858R，二代TKI还可对EGFR野生型、HER2、HER4等产生抑制作用。基于临床前研究，第二代抑制剂优势如下：（1）与受体产生共价键结合而具有较持久的抑制作用；（2）对ErbB家族的其他成员（如HER2、HER4）也有抑制作用；（3）对第一代EGFR-TKIs产生的耐药性T790M突变患者有部分疗效，临床上可用于第一代EGFR-TKIs治疗后复发的患者。

临床效果上，二代TKI对肿瘤的抑制效果优于第一代TKI，但整体提升有限。同时二代TKI过高的IC<sub>50</sub>导致其治疗窗口狭窄，还会导致更高的不良事件发生率和严重程度，许多患者因为腹泻、皮疹等无法耐受的副作用而停药。导致这些问题的主要原因包括：药物达到治疗效果的浓度远大于患者可承受的浓度范围；对EGFR野生型和获得性EGFR突变的抑制作用没有选择性，导致患者出现不良事件。

表1：一代、二代EGFR-TKI梳理

代别	第一代			第二代	
药物	吉非替尼	厄洛替尼	埃克替尼	阿法替尼	达可替尼
英文名称	Gefitinib	Erlotinib	Icotinib	Afatinib	Dacomitinib
结构式					
商品名	易瑞沙	特罗凯	凯美纳	吉泰瑞	多泽润
原研厂家	阿斯利康	罗氏	贝达药业	勃林格殷格翰	辉瑞
美国上市时间	2003/5	2004/11	-	2013/7	2018/9
中国上市时间	2005/2	2006/1	2011/8	2017/2	2019/5
ORR	74%	68%	65%	66%	75%
mPFS (月)	10.8	11-13.1	11.2	11.0	14.7
全球峰值销售额	6.47 亿美元	14.45 亿美元	15.02 亿元	-	-
2019 年全球销售额	4.23 亿美元	3.00 亿美元	15.02 亿元	-	-

2019 中国样本医院销售额	原研: 3.75 亿元 仿制: 1.13 亿元	0.87 亿元	5.00 亿元	0.98 亿元	2019Q4 9 万元
美国专利到期时间	2017	2018	2023	2018	2025
中国专利到期时间	2016	2016	2023	2021	2025
医保情况	乙类	乙类	乙类	乙类	未进入
是否进入基药目录	是	否	是	否	否

数据来源: 各公司官网及财报, Bloomberg, 米内, pubmed, 广发证券发展研究中心

### (三) 第三代 EGFR-TKI: 针对 T790M 耐药突变

为解决第一代TKI药物引发的T790M耐药性突变, 以及二代TKIs对EGFR野生型的抑制带来的严重副作用, 不可逆共价结合型的第三代EGFR-TKI应运而生。第三代EGFR-TKI既要抑制 EGFR原发性突变 (Del19/L858R), 又要抑制获得性突变 (T790M), 同时还需要对EGFR野生型的抑制作用相对较弱。

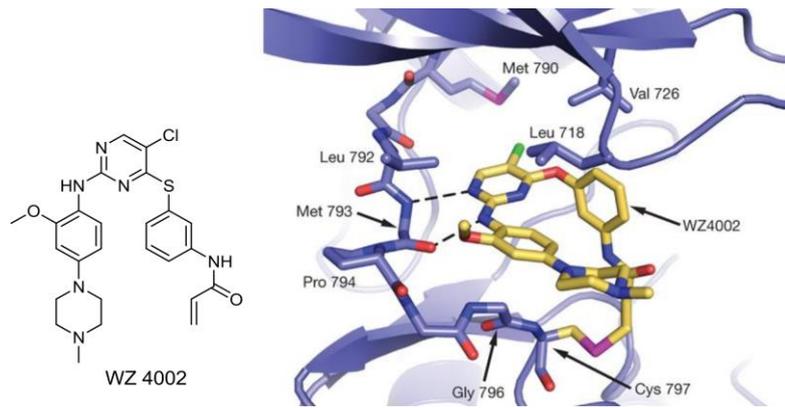
表2: 三代抑制剂对不同突变类型的抑制能力对比

靶点 <sup>突变类型</sup>	第一代	第二代	第三代
EGFR <sup>野生型</sup>	+	+	-
EGFR <sup>Del19/L858R</sup>	+	++	++
EGFR <sup>T790M</sup>	-	+	+++
ErbB2	-	+	-
ErbB4	-	+	-
血脑屏障透过能力	+	+	+++

数据来源: Cell, 广发证券发展研究中心。注: “-”代表无抑制作用; “+”代表有抑制作用, “+”数量越多代表抑制能力越强

WZ4002是第一个三代EGFR激酶抑制剂, 虽未上市, 但开创了基于嘧啶结构的设计思路。体外实验结果显示, 相比于基于喹唑啉结构的二代TKIs, WZ4002对T790M突变的IC<sub>50</sub>数值小30-100倍, 对EGFR野生型的IC<sub>50</sub>数值大100倍左右, 说明该药对EGFR的各类突变有较好的选择性, 同时该药与激酶蛋白的共结晶试验结果也为这一选择性提供了理论支持。目前在国内上市的两款第三代EGFR-TKI药物, 阿斯利康的奥希替尼及豪森的阿美替尼, 母核均是嘧啶结构。

图13: WZ4002及其与EGFR<sup>T790M</sup>复合物的晶体结构



数据来源: Nature, 广发证券发展研究中心

### 三、第三代 EGFR-TKI: 目前效果最好的 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 一线用药

目前,国内已有两款第三代EGFR-TKI药物获批上市,分别是阿斯利康的奥希替尼(一线、二线)和翰森制药的阿美替尼(二线);艾力斯的艾氟替尼已经提交二线治疗的新药申请;韩美制药的Olmotinib早在2016年5月便在韩国获批上市,但因副作用严重预计不会进入中国市场;另外我国还有12款药物处于临床阶段。随着三代EGFR-TKI药物进入医保并获批一线,将逐步完成对一代药物的替代,进入快速放量阶段。

表3: 重要三代EGFR-TKI结构式及二线用药临床数据

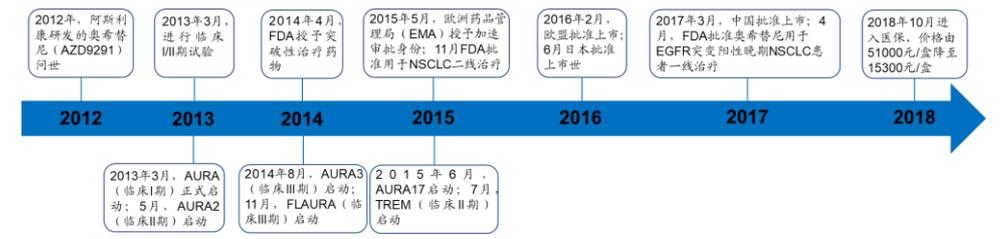
原研厂家	阿斯利康	翰森制药	倍而达	艾力斯	韩美制药
药物	奥希替尼	阿美替尼	BPI-7711	艾氟替尼	奥莫替尼
英文名称	Osimertinib	Almonertinib	BPI-7711	Alflutinib	Olmotinib
结构式 (非盐形式)			暂无		
mPFS (m)	10.1	12.3	暂无	9.6	6.9
ORR	71%	69%	68% (180 mg)	74%	61%
脑转移患者疗效	mPFS: 11.7m ORR: 57%	mPFS: 10.8m ORR: 60.9%	ORR: 45.8% (180 mg)	mPFS: 11.0m	一例患者观察到脑转移抗肿瘤活性, 达到完全缓解
不良事件	≥3级AE发生率 23%	严重AE发生率 12.3%	≥3级AE发生率 16%	≥3级AE发生率 24.1%	造成2名患者死亡

数据来源: NEJM, WCLC, ASCO, ESMO, 广发证券发展研究中心

### （一）奥希替尼：一线之争，大局已定

阿斯利康的奥希替尼(商品名:泰瑞沙)是第一个获批上市的第三代EGFR-TKI,可选择性地抑制敏感EGFR突变(Del19/L858R)和EGFR T790M耐药突变,并对中枢神经系统(CNS)转移NSCLC患者有疗效。于2015年获得美国FDA批准,2017年进入中国。截至2019年底,奥希替尼已登陆美国、欧洲、日本、中国、加拿大等87个国家及地区,其中80个国家及地区作为一线用药。

图14: 奥希替尼研发及上市历程



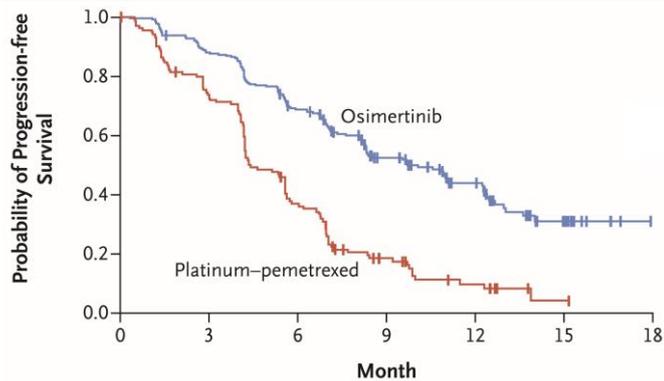
数据来源: 阿斯利康官网, FDA, 广发证券发展研究中心

奥希替尼为不可逆共价结合型药物, 可选择性抑制获得性T790M耐药突变。奥希替尼结构中含有丙烯酰胺基, 能够与EGFR基因催化域的ATP结合位点边缘C797结合, 形成不可逆的共价键, 从而抑制癌细胞的增殖。奥希替尼与EGFR相关基因结合后, 可能与通过阻断突变EGFR同源二聚化或诱导EGFR突变细胞降解等途径, 从而阻断EGFR下游信号传递有关, 口服奥希替尼治疗后的病人, 其肺部组织活检发现大部分治疗后的肿瘤EGFR通路的蛋白受到抑制。奥希替尼对EGFR基因抑制能力大小为T790M > Del19/L858R > EGFR野生型, 体外试验中, 对T790M的亲合力是野生型的200倍。相较于第一代TKI, 奥希替尼能更有效地抑制T790M突变细胞系中的磷酸化(H1975(L858R/T790M), PC-9VanR(exDel19/T790M), IC<sub>50</sub><15nmol/L), 也能更有效地抑制下游信号转导底物(pAKT、pERK)。

奥希替尼2015年获批用于T790M耐药性突变NSCLC患者的二线治疗, 临床疗效显著优于化疗。针对经过一线EGFR-TKI治疗后T790M阳性的NSCLC患者, AURA3(III期临床试验)对比了奥希替尼(实验组, n=279)和常规铂类+培美曲塞(对照组, n=140)的临床效果。相比于标准化疗, 奥希替尼组的疗效有了显著提升, ORR明显提高(71% vs 31%), 显著延长患者mPFS(10.1m vs 4.4m; HR=0.30, 95%CI: 0.23-0.41)。安全性方面, 发生≥3级治疗相关不良事件(AE)的比例分别为23%和47%。

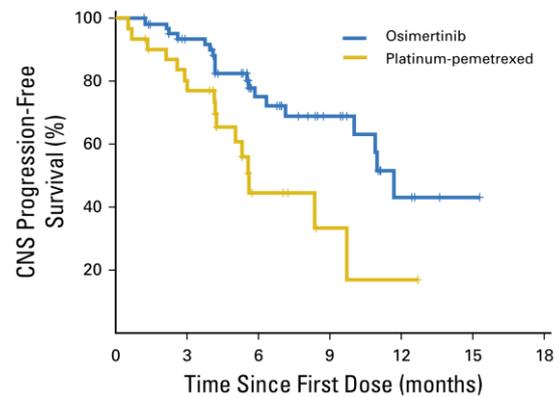
针对发生脑转移患者, 奥希替尼治疗效果优于标准化疗。约有40%EGFR突变的非小细胞肺癌患者会发生中枢神经系统(CNS)转移, AURA3脑转移亚组分析显示, 相比于铂类+培美曲塞(对照组, n=41), 奥希替尼(实验组, n=75)能够显著延长患者mPFS(11.7m vs 5.6m; HR=0.32, 95%CI: 0.15-0.69), ORR更高(40% vs 31%)。以上临床结果使得奥希替尼迅速获批二线。

图15: 针对NSCLC患者奥希替尼PFS显著优于化疗



数据来源: NEJM (AURA3), 广发证券发展研究中心

图16: 针对脑转移患者奥希替尼 PFS 显著优于化疗

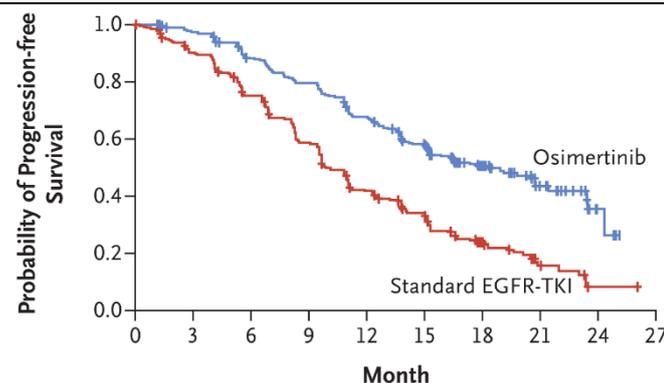


数据来源: JCO (AURA3), 广发证券发展研究中心

2017年获批一线，完成对一代EGFR-TKI药物的取代指日可待。获批二线上市后，阿斯利康又设计了FLAURA临床试验向一线拓展。FLAURA研究是一项随机、双盲、国际多中心的III期临床研究，纳入既往未接受任何治疗的局部晚期或转移性EGFR突变阳性的NSCLC患者共556例，旨在评价比较奥希替尼与第一代EGFR-TKI药物（吉非替尼或厄洛替尼）的有效性与安全性。结果显示，奥希替尼的临床疗效全面优于一代EGFR-TKI药物。针对脑转移患者，相比一代EGFR-TKI药物（对照组，n=63），奥希替尼（实验组，n=53）也能够显著延长患者mPFS（15.2m vs 9.6m; HR 0.47, 95%CI 0.30-0.74）。2017年4月，FDA批准奥希替尼用于EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者的一线治疗。

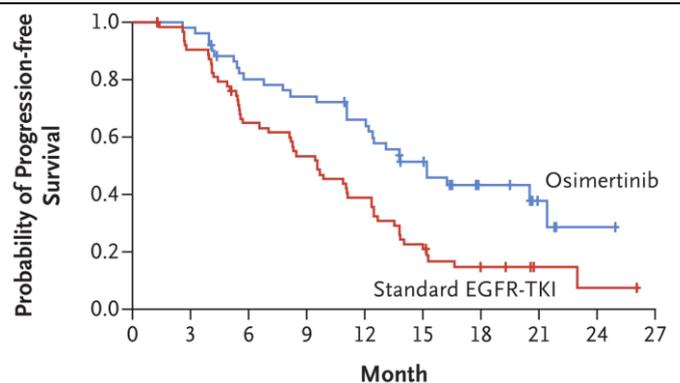
2019年8月，阿斯利康公布了FLAURA研究数据更新，奥希替尼较一代EGFR-TKI药物能够明显提升患者总生存期，mOS（38.6m vs 31.8m; HR=0.80, 95%CI: 0.64-1.00），三年生存率（54% vs 44%）。

图17: 奥希替尼PFS显著优于一代EGFR-TKI



数据来源: NEJM (FLAURA), 广发证券发展研究中心

图18: 脑转移奥希替尼 PFS 显著优于一代 EGFR-TKI



数据来源: NEJM (FLAURA), 广发证券发展研究中心

表4: 奥希替尼与一代EGFR-TKI药物一线治疗临床数据对比

指标	奥希替尼组 (N=279)	一代 EGFR-TKI 组 (N=277)
ORR, % (95% CI)	80% (75-85)	76% (70-81)
DCR, % (95% CI)	97% (94-99)	92% (89-95)

mPFS, m (95% CI)	18.9 (15.2-21.4)	10.2 (9.6-11.1)
mTTR, m (95% CI)	6.1 (6.0-6.1)	6.1 (NC-NC)
mDoR, m (95% CI)	17.2 (13.8-22.0)	8.5 (7.3-9.8)
mOS, m (95% CI)	38.6 (34.5-41.8)	31.8 (26.6-36.0)
≥3 级不良事件发生率	42%	47%

数据来源: NEJM (FLAURA), 广发证券发展研究中心

针对未经放疗治疗的脑转移患者, 奥希替尼相比放疗是更优选择。为了评估奥希替尼治疗未经放疗治疗的EGFR突变阳性晚期NSCLC脑转移患者的疗效, 阿斯利康进行了II期临床试验OCEAN研究。该研究纳入了65名患者并分为两个队列, T790M队列包含40名经过EGFR-TKI治疗并且T790M突变阳性的患者, 一线队列包含25名未经任何EGFR-TKI治疗的患者, 2020年的ASCO年会公布了T790M队列的结果。根据PAREXEL评估标准(为评估脑转移疗效的标准)及RECIST标准的脑转移响应率(BMRR)分别为66.7%(95% CI, 54.3-97.1)及70.0%(95% CI, 49.9-90.1), mPFS为7.1个月(95% CI, 3.4-13.6), RECIST评估的ORR为40.5%(95% CI, 24.7-57.9)。对于脑转移患者, 奥希替尼取得了惊艳的疗效, 患者应该先于放疗接受奥希替尼的治疗。

奥希替尼获各大指南一线治疗首选推荐。基于其相对前两代TKI药物的绝对疗效优势, 多国指南, 包括2019年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南、2018年欧洲临床肿瘤学会(ESMO)指南、日本肺癌诊疗指南, 均将奥希替尼作为EGFR阳性晚期NSCLC患者一线用药的首选推荐。

表5: 三代EGFR-TKI一线治疗非小细胞肺癌疗效对比

研究	实验组	对照组	纳入人数	mPFS (月)	mOS (月)	ORR	>3 级不良事件
国际 III 期研究 FLAURA	奥希替尼	一代 TKI	556	18.9m vs 10.2m HR=0.46	38.6m vs 31.8m HR=0.799	80% vs 76%	42% vs 47%
国际 III 期研究 ARCHER 1050	达可替尼	吉非替尼	452	14.7m vs 9.2m HR=0.59	34.1m vs 26.8m HR=0.76	75% vs 70%	严重 AE 发生率 9% vs 4%
国际 IIb 期研究 LUX-Lung7	阿法替尼	吉非替尼	319	11.0m vs 10.9m HR=0.73	27.9m vs 24.5m HR=0.86	70% vs 56%	44.4% vs 37.1%
亚洲 III 期 LUX-Lung6	阿法替尼	顺铂+吉西他滨	364	11.0m vs 5.6m HR=0.28	23.1m vs 23.5m HR=0.93	66.9% vs 23.0%	严重 AE 发生率 6.3% vs 8.0%
东亚 III 期研究 IPASS	吉非替尼	卡铂+紫杉醇	1217	9.5m vs 6.3m HR=0.48	21.6m vs 21.9m	71.2% vs 47.3%	28.7% vs 61.0%
中国 III 期研究 CTONG-0802	厄洛替尼	吉西他滨+卡铂	165	13.1m vs 4.6m HR=0.16	20.7m vs 11.2	83% vs 36%	17% vs 65%
中国 III 期研究 CONVINCE	埃克替尼	顺铂+培美曲塞	285	11.2m vs 7.9m HR=0.61	30.5m vs 32.1	64.8% vs 33.6%	4.7% vs 23.4%

数据来源: FLAURA, ARCHER 1050, LUX-Lung, IPASS, CTONG-0802, CONVINCE, 广发证券发展研究中心

**奥希替尼全球销售迅速放量。**截至2019年底，奥希替尼已在全球80个国家及地区获批，用于EGFR突变的晚期非小细胞肺癌的一线治疗。2019年，奥希替尼全球销售额达到31.9亿美元，较上年同比增长71.5%，是阿斯利康最为畅销的抗肿瘤产品，目前处于快速放量阶段。同时，中国及日本的市场份额占比也在不断地提升，2019年中国及日本合计销售额为11.1亿美元，占总量的34.9%。

图19: 奥希替尼全球销售额快速增长

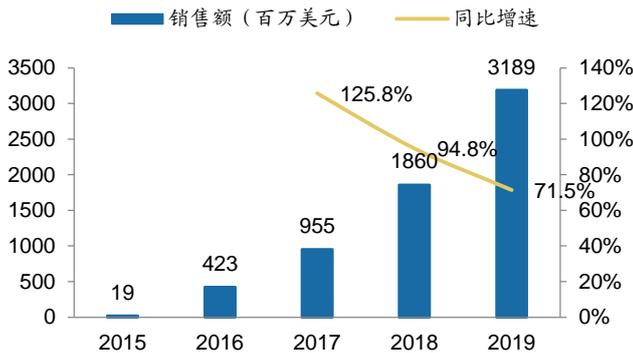
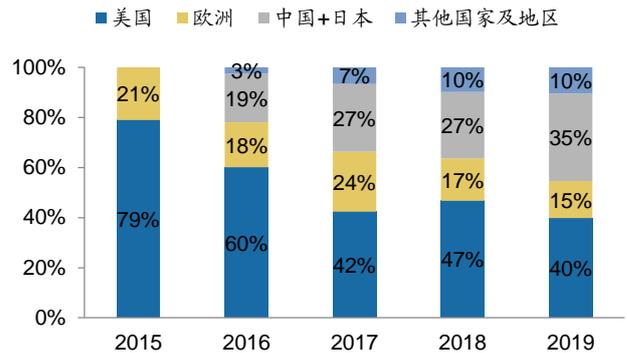


图20: 奥希替尼中日市场份额占比不断提升

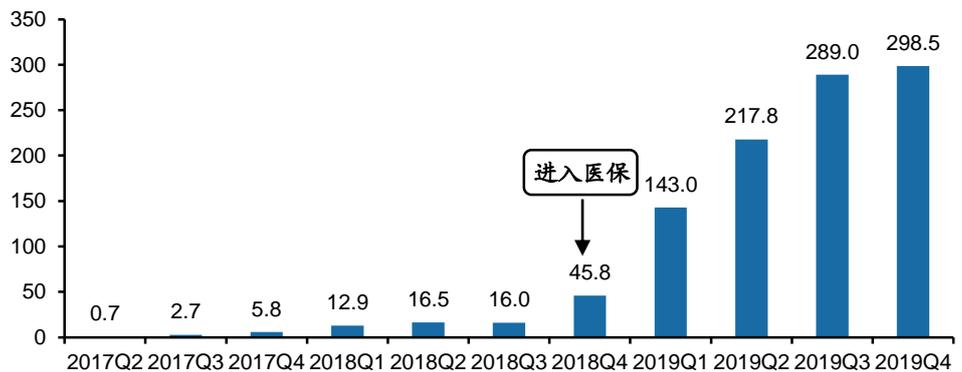


数据来源: 阿斯利康年报, 广发证券发展研究中心

数据来源: 阿斯利康年报, 广发证券发展研究中心

对于中国市场，奥希替尼于2017年3月获批二线，2018年10月进入医保，2019年9月获批一线，在中国的销售额高速增长。从2016年9月受理，到2017年3月获批上市，奥希替尼仅7个月的上市时间创造了进口药在国内的最快获批上市速度。2018年10月，奥希替尼通过医保谈判进入国家目录，价格从1700元/80mg降至510元/80mg，降幅达70%，目前月用药费用为15300元/月。根据米内样本医院数据，奥希替尼在中国的销售额逐季升高，2019年样本医院销售额为9.48亿元。

图21: 奥希替尼样本医院销售额 (单位: 百万元)



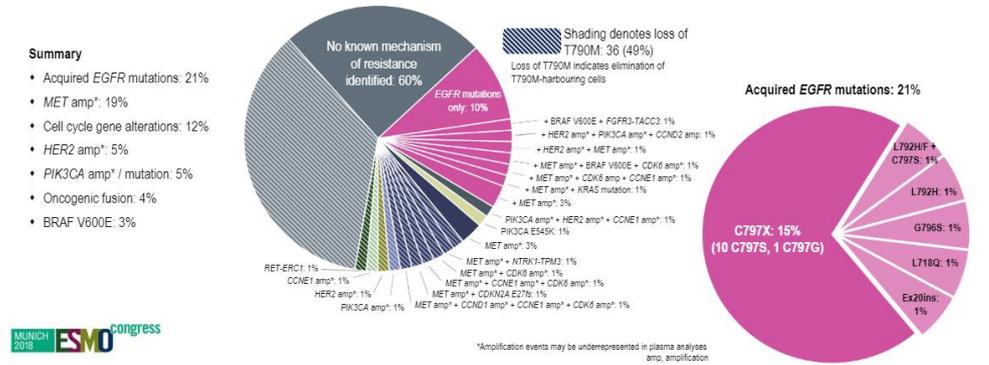
数据来源: 米内, 广发证券发展研究中心

**奥希替尼耐药机制: 突变类型相对分散, EGFR获得性突变以C797S为代表。**2018年ESMO大会上, 阿斯利康公布了奥希替尼耐药后的基因突变情况。(1) 二线使用奥希替尼耐药后的突变情况 (AURA3研究): 73例患者中, EGFR获得性突变

占21%，并且以C797X为主（15%；C797S 14%、C797G 1%）；非EGFR突变主要包括MET扩增（19%）、HER2扩增（5%）等；另外，49%患者出现T790M缺失。

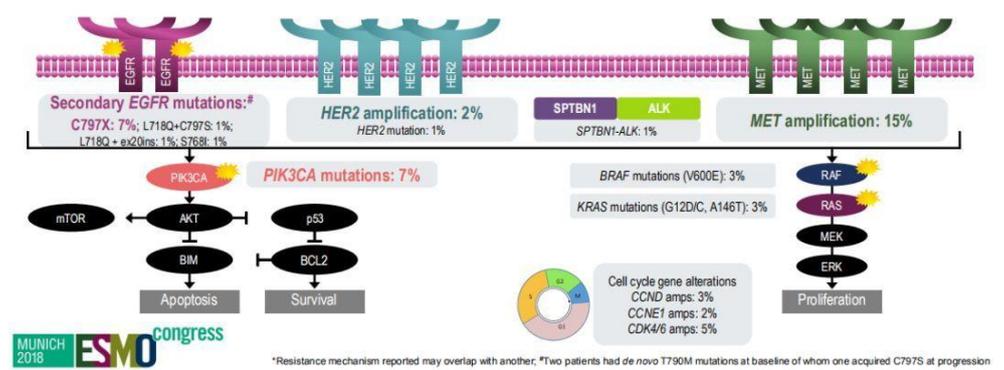
（2）一线使用奥希替尼耐药后的突变情况（FLAURA研究）：91例患者中，最常见的耐药机制包括MET扩增（15%）及EGFR-C797X突变（7%）；其他耐药性突变还包括PIK3CA（7%）、HER2扩增/突变（3%）等；未发现T790M突变。

图22: 奥希替尼二线治疗耐药后突变情况



数据来源：ESMO 2018，广发证券发展研究中心

图23: 奥希替尼一线治疗耐药后突变情况



数据来源：ESMO 2018，广发证券发展研究中心

目前阿斯利康对于奥希替尼的后续开发主要还有用于辅助治疗（ADAURA）、作为维持疗法针对局部晚期不可切除的病灶（LAURA）、与化疗联用（FLAURA2）、与潜在新药联用解决EGFR-TKI耐药性突变（SAVANNAH、ORCHARD）。具体情况将在本报告第四部分中讨论。

表6: 奥希替尼正在进行的临床研究梳理

研究	实验组	对照组	纳入患者数	最新进度及时间	临床终点	研究简介
III 期多中心双盲 ADAURA NCT02511106	奥希替尼	安慰剂	682	即将揭盲 2020/4/10	主要: DFS 次要: OS 等	对比奥希替尼与安慰剂对于肿瘤完全切除的、EGFR 突变阳性的 IB 期、II 期及 IIIA 期非小细胞肺癌患者的疗效

研究阶段	研究名称	主要药物	次要药物	患者数	招募状态	主要终点	次要终点	研究描述
国际多中心 III 期	LAURA NCT03521154	奥希替尼	安慰剂	200	招募中 2020/3/3	PFS	OS、ORR 等	作为维持疗法，针对局部晚期/不可切除的 EGFR 突变阳性、接受根治性放疗后疾病无进展的 III 期非小细胞肺癌患者
III 期研究	FLAURA2 NCT04035486	奥希替尼+培美曲塞+铂/卡铂	奥希替尼	586	招募中 2020/4/9	PFS	OS、ORR 等	对比奥希替尼联合化疗与奥希替尼单药对于 EGFR 突变阳性局部晚期/转移非小细胞肺癌患者的疗效
II 期单臂	SAVANNAH NCT03778229	奥希替尼+沃利替尼	无	192	招募中 2020/4/7	ORR	PFS	奥希替尼与沃利替尼联用，治疗奥希替尼一线用药后疾病发生进展的 EGFR 突变阳性、MET 扩增的局部晚期/转移非小细胞肺癌患者
II 期平台型研究	ORCHARD NCT03944772	奥希替尼+沃利替尼 奥希替尼+吉非替尼 奥希替尼+耐昔妥珠单抗 卡铂+培美曲塞 +durvalumab 标准化治疗(无研究药物)	无	150	招募中 2020/4/21	ORR	PFS、OS 等	针对一线奥希替尼治疗后发生进展的 EGFR 突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的 II 期平台型临床试验，采取模块化设计来评估多个治疗方法的有效性、安全性及耐受性。患者分组按照是否生物标记物阳性进行

数据来源：Clinical Trials，广发证券发展研究中心

## (二) 阿美替尼：首个国产第三代 EGFR-TKI

获批二线，翰森制药阿美替尼成为首个国产第三代 EGFR-TKI 药物。2020 年 3 月 18 日，NMPA 批准翰森制药自主研发 1.1 类创新药阿美乐®（甲磺酸阿美替尼片）上市，用于“既往经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗进展，且 T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者”的治疗，成为首个获批上市的国产第三代 EGFR-TKI 药物，其化合物专利于 2035 年到期。阿美替尼于 2020 年 4 月开始在药店正式售卖，价格为 19800 元/盒，十天一盒。目前的赠药政策为前三个月买一送二，三个月后进入观察期，若无进展全赠药至第 12 个月（如果疾病出现进展，可赠送培美曲塞化疗方案至第 12 个月），12 个月后无进展的第二年买一盒赠至疾病发生进展或第 24 个月。

体外药效学研究显示，阿美替尼片对 EGFR T790M 耐药突变的酶活性具有强效的抑制作用。药代动力学研究显示，阿美替尼片并无脱甲基的代谢路径，从而避免了因野生型 EGFR 抑制可能引起的皮肤和胃肠道损伤。

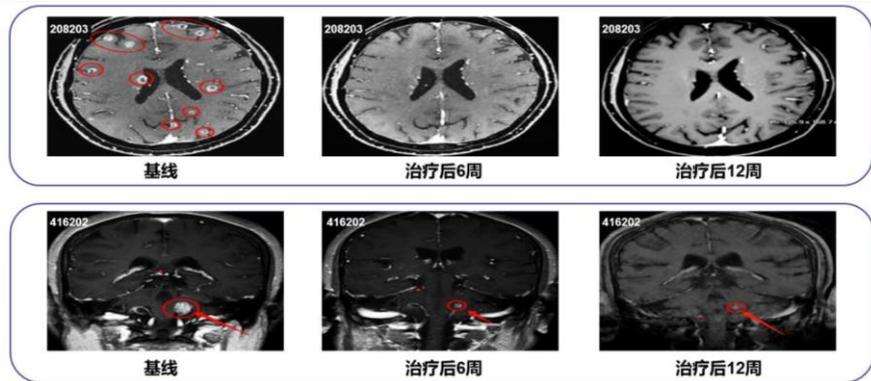
表 7：阿美替尼临床结果

指标	总体人群 (N=244)	脑转移患者 (N=23)
ORR, % (95% CI)	68.9% (63-75)	60.9% (39-80)
DCR, % (95% CI)	93.4% (90-96)	91.3% (12-99)
mPFS, m (95% CI)	12.3 (9.6-13.8)	10.8 (5.5-12.6)
mDoR, m (95% CI)	12.4 (11.3-NC)	11.3 (5.6-11.3)
>3 级不良事件发生率	31.6%	34.8%
>3 级用药相关不良事件发生率	15.6%	17.4%

数据来源：AACR 2020，广发证券发展研究中心

阿美替尼是全球首个二线用药mPFS超过1年的三代EGFR-TKI，安全性或优于奥希替尼。阿美替尼的获批基于APOLLO研究的临床结果，该研究是一项多中心、开放式、单臂、II期临床研究，共入组244例既往接受过一代EGFR-TKI药物EGFR T790M突变阳性的非小细胞肺癌患者。2020年美国癌症研究协会(AACR)年会上，翰森制药公布了APOLLO随访11.8个月的最新临床结果，总体人群ORR为68.9%，DCR为93.4%，mDoR为12.4个月，mPFS为12.3个月，是全球首个二线用药mPFS超过1年的三代EGFR-TKI。阿美替尼还能够有效控制脑补病灶，23例脑转移患者的ORR为61.5%，mPFS长达10.8个月。另外，阿美替尼不仅疗效佳且安全性好，大部分不良事件均为可控的1级及2级水平，严重不良事件发生率为12.3%，仅少于3%的患者因用药导致的不良事件而停药。没有患者出现间质性肺炎、三级皮疹、QT间期延长的不良事件，相对比，奥希替尼作为二线用药的AURA3研究中，这三种不良事件的发生率分别为：3.9%、0.7%、3.6%。

图24：针对脑转移病灶阿美替尼治疗效果优异



数据来源：WCLC 2019，广发证券发展研究中心

二线进入医保及一线获批上市均有望于2021年达成，将帮助阿美替尼迅速放量。我们预计在2021年进行的医保谈判会将阿美替尼纳入到国家目录。另外，评价阿美替尼一线疗效的临床试验已于2019年完成全部患者的入组，该研究是一项随机、双盲、III期临床试验（登记号：CTR20181951），拟招募350名患者，旨在比较阿美替尼与吉非替尼一线治疗EGFR突变晚期NSCLC的效果。预计翰森制药将在今年完成该试验并提交上市申请，若进展顺利，将在明年获批一线上市。

### （三）艾氟替尼：早期临床结果优异，预计是第二个获批的国产第三代EGFR-TKI

甲磺酸艾氟替尼是上海艾力斯医药科技有限公司自主研发的1.1类新药，二线用药上市申请于2019年12月获药审中心承办，预计2020年下半年获得上市批准。

艾力斯在2019 ESMO年会上公布了艾氟替尼治疗EGFR-TKI耐药后T790M突

变阳性NSCLC患者的剂量递增和剂量扩展I/II期临床结果, 该研究共纳入130名患者, 对于116例疗效可评估受试者的ORR为76.7%(95% CI: 68.0-84.1), DCR为82.8%。其中80mg组ORR为77.8%, DCR为84.4%。I/II期临床结果表明, 艾氟替尼40-240mg/日能够被受试者良好耐受, 80mg/日剂量的安全性优于高剂量。

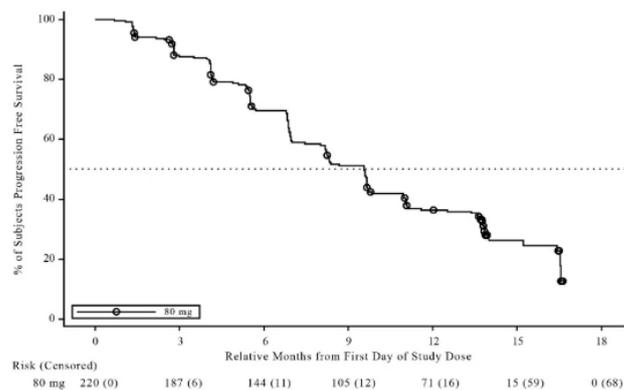
表8: 艾氟替尼二线治疗I/II期临床结果

剂量组	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	全部患者
全部患者	6	45	50	15	116
ORR	83.3%	77.8%	78.0%	66.7%	76.7%
DCR	83.3%	84.4%	82.0%	80.0%	82.8%
mDOR, m (95% CI)	4.1 (2.8, NA)	NA (8.4, NA)	NA	NA (4.2, NA)	NA (9.7, NA)
mPFS, m (95% CI)	4.9 (2.7, NA)	11.1 (8.2, NA)	NA (6.9, NA)	NA (4.1, NA)	11.1 (9.6, NA)
CNS 转移患者	2	4	9	2	17
ORR	50.0%	100.0%	66.7%	50.0%	70.6%
DCR	50.0%	100.0%	66.7%	50.0%	70.6%
mDOR, m (95% CI)	2.8	6.3 (2.4, 8.4)	NA	NA	8.4 (2.8, NA)
mPFS, m (95% CI)	3.4 (2.7, 4.2)	7.8 (3.7, NA)	NA (2.7, NA)	NA (1.5, NA)	9.9 (3.7, NA)

数据来源: Journal of Thoracic Oncology, 广发证券发展研究中心

艾力斯2020年ASCO年会上公布了截至2020年1月29日(中位随访时间9.6个月)的IIb期临床试验结果, 220例可评估受试者的ORR为74.1%, DCR为93.6%。mPFS为9.6个月, mOS未达到。针对89例脑转移患者疗效优异, mPFS为11.0个月。对于29例具有至少1个可测量CNS转移灶患者的ORR为65.5%, DCR为100%。

图25: 艾氟替尼二线用药mPFS (Kaplan-Meier estimates)



数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

表9: 艾氟替尼二线治疗IIb期临床结果

指标	总体人群 (n=220)	脑转移患者 (n=89)	至少1个可测量CNS转移灶 (n=29)
ORR %	74.1%	暂无	65.5%
DCR %	93.6%	暂无	100%
mPFS, m (95% CI)	9.6m (8.2, 9.7)	11.0m (8.3, NA)	暂无

严重不良事件发生率	13.60%	暂无	暂无
-----------	--------	----	----

数据来源：ASCO 2020，广发证券发展研究中心

**安全性良好，结构创新或提高药物安全性。**艾氟替尼代谢途径更加优化，无低选择性活性代谢产物，在临床给药20-240mg/日剂量范围内具有良好的耐受性，不良反应发生率低，安全性良好。根据I期、I/II期、IIb期临床试验中80mg/日及以上的339名患者的临床数据，艾氟替尼在胃肠道及皮肤不良反应方面的发生率整体较低，其中腹泻、皮疹、皮肤干燥、瘙痒症等不良反应发生率分别为8.3%、8.8%、0.6%及5.6%，均低于奥希替尼。同时没有患者发生QTc间期大于500毫秒事件及间质性肺炎。IIb期临床试验中，三级及以上不良事件发生率为24.1%，治疗相关三级及以上不良事件发生率为10.0%。目前的临床结果表明艾氟替尼的耐受性可能优于奥希替尼，不过具体结论仍需更多的临床数据支撑。结构上艾氟替尼包含三氟乙氧基吡啶结构，与奥希替尼的嘧啶母核不同，可能使其对野生型EGFR的抑制能力更低，从而提高药物耐受性。

**一线治疗预计2022年提交NDA。**艾氟替尼针对晚期NSCLC的确证性临床试验正在进行中，该试验为艾氟替尼单药一线治疗伴有EGFR敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的随机、双盲、平行、吉非替尼对照的多中心III期临床研究（登记号：CTR20182519），主要临床终点为患者PFS。该研究已于2019年6月正式启动，计划招募358名患者，目前已完成招募，预计将于2022年提交NDA。

**拓展海外市场，预计2020年三季度获得FDA临床试验许可。**公司目前已向FDA提交二线适应症的药代动力学桥接试验申请，预计将于2020年三季度取得FDA临床试验许可。

表10: 艾氟替尼各适应症研发进展梳理

适应症	研发阶段	下一重要事件及节点（预计）
NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	NDA	2020年下半年获得上市批准
NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III期临床试验	2022年提交NDA
NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线（美国）	IND申请	2020年三季度获得FDA临床许可
NSCLC 脑转移治疗	临床前研究	2020年三季度申报IND
IIIB期不可手术NSCLC	临床前研究	2020年四季度申报NDA
IB-III期NSCLC术后辅助治疗	临床前研究	2020年四季度申报NDA

数据来源：艾力斯招股说明书，广发证券发展研究中心

为提高艾氟替尼的综合竞争力，艾力斯还设计了一系列的后续的临床研究计划，主要包括针对脑转移患者的治疗、联合治疗、辅助治疗等。

表11: 艾氟替尼后续临床开发计划

临床开发计划	主要内容
NSCLC的脑转移临床研究	开发、多中心的艾氟替尼用于EGFR突变NSCLC伴脑转移或软脑膜转移患者的II期临床研究

联合化疗对 NSCLC 的二线治疗	艾氟替尼联合化疗，对 EGFR 突变阳性 NSCLC 经 EGFR-TKI 治疗后出现 SCLC 转化耐药患者的安全性、耐受性、有效性的 I/II 期开放、多中心研究
IIIb 期不可手术 NSCLC 治疗的临床研究	双盲、随机、安慰剂对照的多中心 III 期临床研究，评估 IIIb 期不可手术 EGFR 突变型 NSCLC 患者在根治性化疗后，接受艾氟替尼与安慰剂对照治疗的疗效和安全性研究
术后辅助治疗	III 期、双盲、随机、安慰剂对照的多中心临床研究，评估 EGFR 突变的 Ib-IIIa 期非小细胞肺癌患者在完全切除后（加或不加辅助化疗），接受艾氟替尼与安慰剂对照治疗的疗效和安全性
联合 c-MET 抑制剂临床研究	艾氟替尼联合 c-MET 抑制剂，对既往几首 EGFR-TKI 治疗出现疾病进展，并且经检测确认存在 c-MET 扩增的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的安全性、耐受性、有效性的 I/II 期开发、多中心研究
联合 VEGFR 抑制剂临床研究	艾氟替尼联合 VEGFR 抑制剂，对 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的安全性、耐受性、有效性的 I/II 期开放、多中心研究
真实世界研究	艾氟替尼用于经 EGFR-TKI 治疗后 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的开放性、多中心的真实世界治疗研究

数据来源：艾力斯招股说明书，广发证券发展研究中心

#### （四）国内在研三代 EGFR-TKI 药物：机遇与挑战并存

除上述已上市/已申报 NDA 的药物外，目前还有 12 款国产三代 EGFR-TKI 药物处于临床阶段，分别针对非小细胞肺癌的一线、二线治疗，包括倍而达的 BPI-7711（已公布 I 期临床数据）、贝达药业的 D-0316、奥赛康的 ASK120067 等。若能成功上市，将进一步改变我国的三代 EGFR-TKI 药物市场格局，扩大行业的市场规模。

表 12：国内进入临床阶段的三代 EGFR-TKI 药物梳理

企业	药品	规格	适应症	研究	进度	最新进度时间
阿斯利康	甲磺酸奥希替尼片	40mg	维持治疗在含铂根治性化疗后未出现进展不可切的 EGFR 突变阳性 III 期 NSCLC 的患者 (EGFR 突变 L858R/Del19)	III 期: CTR20190036	尚未招募	2019/1/23
豪森制药	甲磺酸阿美替尼片	55mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20181951	招募中	2018/11/30
艾力斯	甲磺酸艾氟替尼片	40mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	IIb 期: CTR20180154	<b>NDA</b>	2019/12/10
			NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20182519	招募完成	2019/12/19
倍而达	BPI-7711	30mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	IIb 期: CTR20190214	招募完成	2019/7/5
			NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20190442	尚未招募	2019/3/4
贝达药业 (权益受让于益方生物)	BPI-D0316	25mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20171599	招募中	2019/11/28
		50mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	II 期: CTR20190338	招募中	2019/10/22
			NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20192356	招募中	2019/9/20
奥赛康	ASK120067	10mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20171639	招募中	2019/5/13
		80mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20191523	招募中	2019/7/25
南京圣和	SH-1028	100mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	II 期: CTR20190139	招募中	2019/11/15

			NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19)一线	III 期: CTR20192508	招募中	2020/3/3
浙江博生医药	ES-072	25mg 75mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20180074	招募中	2018/2/27
南京创特医药科技	FHND9041	20mg 80mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I/II 期: CTR20191359	招募中	2019/5/15
必贝特	BEBT-109	20mg 60mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20192575	尚未招募	2020/1/13
双良生物	C-005	60mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20191910	尚未招募	2019/9/27
江苏迈度药物研发	克耐替尼	20mg 50mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20180977	招募中	2019/7/4
海南越康生物医药	YK-029A	50mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20180350	招募中	2019/6/17
扬子江药业	YZJ-0318	10mg 60mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	I 期: CTR20171646	招募中	2018/1/28
东阳光药业	对甲苯磺酸 宁格替尼	10mg 50mg	NSCLC EGFR 突变(L858R/Del19/T790M)二线	Ib 期: CTR20160875	招募中	2019/11/20

数据来源: CDE, 广发证券发展研究中心

**BPI-7711: I期临床数据展现出巨大潜力, 有望成为第四个申请NDA的国产三代药物。**BPI-7711是上海倍而达药业自主研发的三代EGFR-TKI药物, 拥有全球化化合物专利。体外细胞实验中表现出对EGFR(T790M、L858R、Del19)基因突变的非小细胞肺癌明显的抗肿瘤活性, 且IC<sub>50</sub>比EGFR基因野生型的抑制浓度低35倍以上, 体现了较好的安全性。

2019年NACLC年会上, 倍而达公布了BPI-7711治疗EGFR/T790M突变阳性晚期或复发NSCLC的I期临床数据, 该研究纳入162例受试者, 128例疗效可评估受试者的总ORR为63.3%, DCR为93.8%; 其中180 mg组ORR为73.1%, DCR为96.2%。在51例脑转移疗效可评估受试者中, 总ORR为35.3%, DCR为96.1%; 其中180 mg组ORR为44.0%, DCR为100%。安全性良好, 对于全部患者三级及以上不良事件发生率为17.3%, 与用药相关的发生率为8.0%。三级以上皮疹发生率为1.9%, QT间期延长发生率为1.9%, 没有患者出现间质性肺炎。**基于其I期临床研究表现出的优异疗效及安全性, BPI-7711有望成为第四个申请上市的国产三代TKI。**

表13: BPI-7711一期临床试验有效性结果

剂量组	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg	300 mg	全部患者
可评估受试者数	10	6	26	52	32	2	128
ORR	40.0%	33.3%	69.2%	73.1%	56.3%	50.0%	63.3%
DCR	80.0%	83.3%	92.3%	96.2%	96.9%	100.0%	93.8%
CNS 转移-可评估受试者数	5	2	13	25	6	-	51
ORR	20.0%	50.0%	30.8%	44.0%	16.7%	-	35.3%
DCR	60.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	-	96.1%

数据来源: NACLC 2019, 广发证券发展研究中心

**表14: BPI-7711一期临床试验安全性结果**

剂量组	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg	300 mg	全部患者
	(N=11)	(N=6)	(N=26)	(N=83)	(N=33)	(N=3)	(N=162)
不良事件发生率	100.0%	100.0%	84.6%	79.5%	90.9%	100.0%	85.2%
>3级不良事件发生率	18.2%	33.3%	19.2%	15.7%	18.2%	0.0%	17.3%
严重不良事件发生率	9.1%	16.7%	7.7%	7.2%	9.1%	33.3%	8.6%
用药相关不良事件发生率	81.8%	66.7%	65.4%	59.0%	69.7%	66.7%	64.2%
>3级用药相关不良事件发生率	0.0%	16.7%	7.7%	8.4%	9.1%	0.0%	8.0%
用药相关严重不良事件发生率	0.0%	0.0%	3.8%	1.2%	0.0%	0.0%	1.2%

数据来源: NACLC 2019, 广发证券发展研究中心

**表15: BPI-7711一期临床试验结果: 患者按基因突变类型分组**

按照突变类型分组	180 mg			全部患者		
	Del19	L858R	其他	Del19	L858R	其他
	(N=34)	(N=17)	(N=1)	(N=86)	(N=40)	(N=2)
ORR	82.4%	58.8%	0.0%	73.3%	45.0%	0.0%

数据来源: NACLC 2019, 广发证券发展研究中心

### (五) 国际第三代 EGFR-TKI 药物研发进展: 目前两款药物在研

自从2012年第三代EGFR-TKI药物启动临床研究以来,除奥希替尼及仅韩国上市的Olmotinib外,大部分药物均因各种原因逐渐停止了研发,目前仅Yuhan与杨森合作研发的拉泽替尼(Lazertinib)及诺华的纳扎替尼(Nazartinib)处于临床II期阶段。

**表16: 国际第三代EGFR-TKI药物研发进展**

企业	药品	首次临床试验启动时间	一线用药临床试验启动时间	最高研发状态
奥希替尼	阿斯利康	2013年3月	2014年12月	一线 FDA: 2015年11月 二线 FDA: 2018年4月
韩美制药	Olmotinib (HM61713)	2012年2月	2015年5月	二线治疗 2016年5月韩国上市
Avila&Clovis	Rociletinib (CO1686)	2012年3月	2014年12月	2016年6月停止研发
安斯泰来	Naquotinib (ASP8273)	2014年3月	2015年7月	2017年5月停止研发
诺华	Nazartinib (EGF816)	2014年4月	2017年9月	临床II期
辉瑞	PF-06747775	2015年1月	暂无	2018年7月停止研发
Taiho	TAS-121	2014年9月	暂无	停止研发
Genosco&Yuhan &强生杨森	Lazertinib (YH-25448)	2015年12月	2020年1月	二线: 临床II期 一线: 临床III期

数据来源: 各公司官网, FDA, Clinical Trials, 广发证券发展研究中心

**拉泽替尼：二线治疗脑转移效果优异，一线临床正在进行。**2020年ASCO年会上公布了拉泽替尼作为二线用药I/II期最新临床研究结果（NCT03046992），截至2019年9月30日，共有181名患者在7个剂量水平上接受了至少一剂20-320mg拉泽替尼的治疗。其中脑转移完全分析包含64名患者（T790突变率86%），颅内疾病控制力（IDCR）为90.6%（95% CI: 83.5-97.8），颅内无进展生存期未达到（95%CI: 14.0-NR）。共22例患者可评估反应，颅内客观缓解率（OIRR）及颅内疾病控制率（IDCR）分别为54.5%（95% CI: 33.7-75.4）和90.9%（95% CI: 78.9-100）。对于76名接受240mg拉泽替尼治疗且T790M突变阳性的患者，ORR为57.9%（95% CI: 46.8-69.0），DCR为89.5%（95% CI: 82.6-96.4），mPFS为11个月（95% CI: 5.6-16.4），mDoR为13.8个月（95% CI: 9.6-NR）。耐受性良好，三级以上治疗相关不良事件发生率为6%。拉泽替尼用于一线治疗的临床研究（登记号：NCT04248829）目前正在招募中。

**纳扎替尼：一线用药初步疗效令人满意。**诺华在2020年ASCO年会上更新了纳扎替尼用于治疗EGFR突变阳性晚期NSCLC患者的II期临床研究结果。该研究共纳入45例患者，ORR为69%，DCR为91%，mPFS达到18个月。mOS未达到，已经超过33个月。1年总生存率为90%，2年总生存率为65%，3年总生存率为56%。常见（发生率≥10%）的3/4级不良事件包括：斑丘疹（11%）及脂肪酶升高（11%）。

表17：纳扎替尼II期临床研究结果

指标	脑转移患者 (N=18)	未发生脑转移患者 (N=27)	全部患者 (N=45)
ORR, % (95% CI)	67% (41-87)	70% (50-86)	69% (53-82)
DCR, % (95% CI)	100% (82-100)	85% (66-96)	91% (79-98)
mDoR, m (95% CI)	15 (9-25)	NE (15-NE)	18 (15-NE)
mPFS, m (95% CI)	17 (11-21)	NE (15-NE)	18 (15-NE)

数据来源：ASCO 2020，广发证券发展研究中心

## 四、辅助治疗、联合治疗等应用有望进一步拓展三代TKI市场空间

### （一）联合治疗：预计将显著提升三代TKI药物疗效

一代EGFR-TKI药物联合治疗效果良好，三代TKI联合疗效值得期待。目前，一代EGFR-TKI药物的联合治疗思路主要是：（1）联合放/化疗；（2）联合抗血管生成药物，如雷莫芦单抗、贝伐珠单抗等单抗或小分子靶向药物安罗替尼。多项临床研究表明，相比一代TKI单药或化疗，两种联合治疗思路都能够显著提升治疗效果。2019年CSCO肺癌指南将吉非替尼或厄洛替尼+化疗、厄洛替尼+贝伐珠单抗作为IV期EGFR突变阳性NSCLC的一线治疗II级推荐，2020版NCCN指南将厄洛替尼+雷莫

芦单抗、厄洛替尼+贝伐珠单抗作为一线治疗的推荐。2020年6月1日，礼来宣布FDA批准厄洛替尼联合雷莫芦单抗用于EGFR突变阳性晚期/转移性非小细胞肺癌的一线治疗。由于三代EGFR-TKI药物单药的疗效相比一代TKI有了显著的提升，因此三代TKI药物联合化疗/抗血管生成药物的疗法十分值得期待。

**表18: 第一代EGFR-TKI药物联合疗法研究**

设计思路	研究	实验组	对照组	纳入人数	mPFS (月)	mOS (月)	ORR	>3级不良事件
TKI+放疗	中国 III 期研究	一代 TKI+SBRT	一代 TKI	133	20.2m vs 12.5 m HR=0.62	25.5m vs 12.4 HR=0.68	-	肺炎 7.3% vs 2.9% 食管炎 4.4% vs 3.0%
	SINDAS							
TKI+化疗	日本 III 期研究	吉非替尼+培美曲塞+卡铂	吉非替尼+培美曲塞	345	20.9m vs 11.9m HR=0.49	50.9m vs 38.8 HR=0.72	84% vs 67%	65.3% vs 31%
	NEJ009							
	印度 Tata Memorial Center III 期	吉非替尼+培美曲塞+卡铂	吉非替尼	350	16m vs 8m HR=0.51	未达到 vs 17m HR=0.45	75.3% vs 62.5%	51% vs 25%
	中国 III 期研究	厄洛替尼+化疗	化疗	97	16.8m vs 6.9m HR=0.25	31.4m vs 20.6m HR=0.48	84% vs 15%	34% vs 31%
	FASTACT-2							
东亚 II 期研究	吉非替尼+培美曲塞	吉非替尼	195	15.8m vs 10.9 HR=0.68	未成熟	80% vs 74%	42.1% vs 18.5%	
JMIT								
TKI+抗血管生成药物	III 期研究	厄洛替尼+雷莫芦单抗	厄洛替尼	499	19.4m vs 12.4m HR=0.59	未成熟	76% vs 75%	72% vs 54%
	RELAY							
	中国 III 期研究	厄洛替尼+贝伐珠单抗	厄洛替尼	311	18.0m vs 11.3m HR=0.55	未成熟	86.3% vs 84.7%	高血压 18.5% vs 3.3% 蛋白尿 8.3% vs 0
	ARTEMIS							
	日本 III 期研究	厄洛替尼+贝伐珠单抗	厄洛替尼	224	16.9m vs 13.3m HR=0.61	50.7m vs 46.2m HR=1.01	72% vs 66%	88 vs 46%
NEJ026								
中国 II 期研究	埃克替尼+安罗替尼	-	-	58	-	-	59%	高血压 17% 高甘油三酯血症 6%
ALTER-L004								

数据来源: ESMO, ASCO, Lancet Oncology, JCO, 广发证券发展研究中心

注: SINDAS 研究纳入未经治疗的 EGFR 突变寡转移 (≤5 个转移灶) 晚期 NSCLC 患者

**表19: 奥希替尼联用抗血管生成药物临床试验梳理**

登记号	临床阶段	抗血管生成药物	纳入患者数	主要临床终点	进度	最新进度时间
NCT02803203	I/II 期	贝伐珠单抗	49	MTD (I 期)、PFS(II 期)	已完成	2019/9/6
NCT02789345	I 期	雷莫芦单抗/耐昔妥珠单抗	74	DLTs	尚未招募	2020/4/22
NCT04181060	III 期	贝伐珠单抗	300	PFS	尚未招募	2020/5/5
NCT03909334	II 期	雷莫芦单抗	150	PFS	招募中	2020/4/24

数据来源: Clinical Trials, 广发证券发展研究中心

奥希替尼联合贝伐珠单抗一线治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌的II期临床研究结果 (NCT02803203)。该研究入组的49例患者均可进行疗效评估, ORR为80% (95% CI, 67%-91%), mPFS为19个月 (95% CI, 15-24), 1年无进展生存率为76%, 1年总生存率为91%。耐药机制主要包括: 转为小细胞肺癌、EGFR L718Q突

变、EGFR C797S突变。目前初步的疗效数据支持进行进一步的临床试验证实奥希替尼联合贝伐珠单抗的效果。

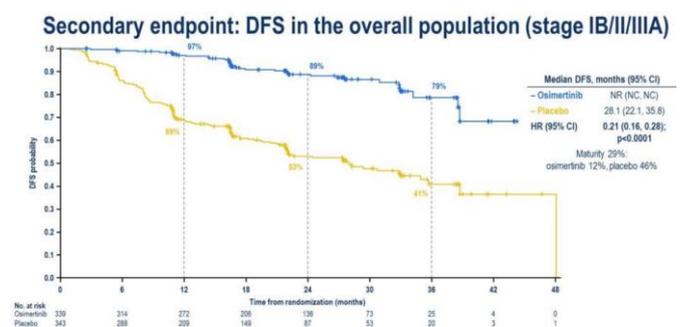
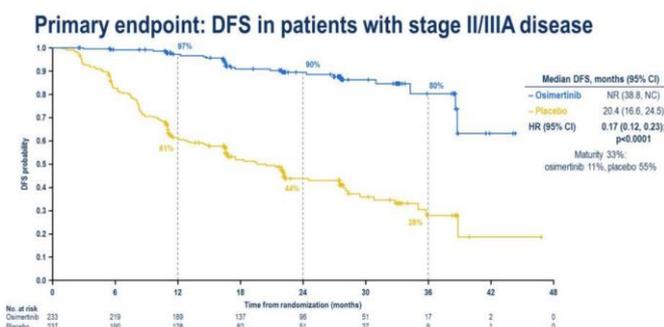
## （二）辅助治疗：针对早期肺癌，将进一步扩大三代TKI用药范围

肿瘤辅助治疗是针对手术直接切除肿瘤组织后的治疗，用于消灭体内仍然残余的癌细胞，可以降低肿瘤复发或向其他部位转移的可能性。对于II、IIIA期NSCLC患者，以顺铂为基础的辅助化疗是辅助治疗的金标准，但5年绝对获益仅为5.4%。同时辅助化疗血液和非血液毒性大，患者中粒细胞减少、贫血、血小板减少和发热性中性粒细胞减少明显，降低患者顺应性，影响疗效。另外，目前术后的复发率也较高，I期及IIIA期NSCLC的5年复发率分别为45%及76%。

针对早期EGFR突变阳性NSCLC患者，奥希替尼辅助治疗效果超预期。虽然EGFR-TKI药物已在肺癌的治疗中起到了关键性的作用，但目前靶向药物的主战场仍然聚焦在局部治疗方法无效的晚期肺癌。2020年ASCO大会上，阿斯利康公布了临床试验ADAURA研究的结果，使得ADAURA成为全球第一个显示EGFR-TKI用于肺癌辅助治疗具有显著的统计学意义和临床意义的研究。ADAURA是一项III期、双盲、随机的临床研究，旨在对比奥希替尼与安慰剂对于肿瘤完全切除的、EGFR突变阳性的IB期、II期及IIIA期非小细胞肺癌患者的疗效。该研究纳入了682名受试者，主要终点是无病生存期（disease-free survival, DFS），次要终点为总生存期及5年总体生存率。截至2020年1月17日，对于II-IIIA期患者，相对于安慰剂，服用奥希替尼治疗的患者DFS有83%的提升（ $P < 0.0001$ ），奥希替尼组及安慰剂组的2年无病生存率分别为90%及44%。如果考虑更早期患者，对于全部IB-IIIA期患者，相比安慰剂组，奥希替尼组患者的DFS有79%的提升，奥希替尼组及安慰剂组的2年无病生存率分别为89%及53%。OS目前尚未成熟（4%成熟），682名受试者中共有29人死亡，其中奥希替尼组死亡数为9，安慰剂组死亡数为20。奥希替尼的安全性优异，大部分的不良事件均为轻度的1-2级，3级及以上AE发生率低。

图26: ADAURA主要临床终点: II期、IIIA期DFS

图27: ADAURA次要临床终点: IB-IIIA期DFS



数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

表20: ADAURA临床试验结果超预期

患者类型	指标	奥希替尼组 N=339	安慰剂组 N=343
II-III A 期	mDFS, m (95% CI)	NR (38.8, NC)	20.4 (16.6, 24.5)
	Hazard ratio (95% CI)	0.17 (0.12, 0.23); P<0.0001	
	1 年无病生存率	97%	61%
	2 年无病生存率	90%	44%
	3 年无病生存率	80%	28%
I-III A 期	mDFS, m (95% CI)	NR (NC, NC)	28.1
	Hazard ratio (95% CI)	0.21(95% CI: 0.16-0.28); P<0.0001	
	1 年无病生存率	97%	69%
	2 年无病生存率	89%	53%
	3 年无病生存率	79%	41%

数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

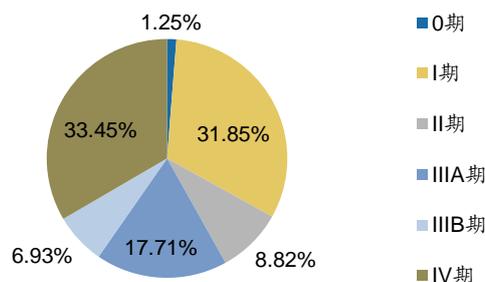
表21: ADAURA肺癌不同阶段无疾病生存率

	IB 期	II 期	III A 期
2 年无疾病生存率, % (95% CI)			
奥希替尼	87 (77, 93)	91 (82, 95)	88 (79, 94)
安慰剂	73 (62, 81)	56 (45, 65)	32 (23, 42)
Hazard ratio	0.50	0.17	0.12
(95% CI)	(0.25, 0.96)	(0.08, 0.31)	(0.07, 0.20)

数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

辅助治疗若能成功获批, 将进一步扩大第三代TKI药物的用药范围, 提升其市场规模。非小细胞肺癌患者中, I-III A 期占全部患者的58%, 基数远大于IIIB-IV期患者。目前I期患者的五年总生存率为60%-74%, II期为47%-55%, III A 期为38%。当前I-III期非小细胞肺癌的标准辅助治疗方法为化疗, 但5年绝对获益仅为5.4%。因此, 若奥希替尼用于辅助治疗能够成功获批, 国产三代EGFR-TKI药物也会相应获益, 整体市场规模会随之提升。

图28: 我国新确诊非小细胞肺癌患者不同阶段比例



数据来源: CNKI, 广发证券发展研究中心。注: 统计时段为 2011 年-2015 年

### （三）联合用药解决三代 TKI 治疗后的耐药问题

奥希替尼联合沃利替尼，针对MET扩增导致的耐药性问题。沃利替尼是和记黄埔医药与阿斯利康合作研发的MET-TKI，奥希替尼一线用药后，15%的患者耐药机制为MET扩增。阿斯利康设计了一项开放标签、多中心Ib期临床试验TATTON（NCT02143466）来探究奥希替尼与沃利替尼联用的疗效，研究纳入了年龄≥18岁，既往治疗进展的MET扩增及EGFR突变阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，共有4个队列（A：剂量爬坡队列；B：剂量扩增队列；C：日本患者剂量扩增队列；D：沃利替尼300mg队列）。阿斯利康于2020年3月在《柳叶刀肿瘤学》上公布了B和D队列的最新中期分析结果。

表22: TATTON试验B、D队列设计标准

队列/分组	纳入患者数	纳入患者标准	给药方式
B1	69	既往接受过第三代 EGFR	每天口服 80mg 奥希替尼和 600mg 沃利替尼。经过方案修订（2018年3月12日）后，体重不超过 55kg 的患者改为接受 300mg 每天一次的剂量。
B2	51	既往未接受过第三代 EGFR-TKI 治疗且 T790M 突变阴性	
B3	18	既往未接受过第三代 EGFR-TKI 治疗且 T790M 突变阳性	
D	42	既往接受过第一代或第二代 EGFR TKI, 未接受过第三代治疗, MET 扩增及 EGFR 突变阳性但 T790M 突变阴性	

数据来源：TATTON，广发证券发展研究中心

奥希替尼+沃利替尼对于既往接受EGFR-TKI药物治疗后产生耐药性、MET扩增+EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者，展现出了较好的抗肿瘤活性。对于B2、B3、D中既往未接受过第三代TKI治疗的患者，奥希替尼联合沃利替尼展现出了较好的疗效ORR分别为65%、67%与64%，而对于B1患者，ORR仅为30%，说明B1组纳入的患者之前存在着比较严重的过早治疗的问题。安全性方面，B、D队列中≥3级不良事件发生率分别为57%及38%。对于既往接受EGFR-TKI药物治疗后产生耐药性、MET扩增+EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者，以往除了化疗之外并没有其他的选择，奥希替尼+沃利替尼为此类病人提供了一个较好的治疗选择。不过由于TATTON只是一个单臂、I期的试验，且纳入的患者数较少，该方案的可行性还需要进一步的临床支持（SAVANNAH研究）。

表23: TATTON临床试验结果

指标	B1 (N=69)	B2 (N=51)	B3 (N=18)	B 队列整体 (N=138)	D 队列 (N=36)
ORR (95% CI)	30% (20-43)	65% (50-78)	67% (41-87)	48% (39-56)	64% (46-79)
DCR (95% CI)	75% (64-85)	88% (76-96)	100% (81-100)	83% (76-89)	92% (78-98)
mPFS, m (95% CI)	5.4 (4.1-8.0)	9.0 (5.5-11.9)	11.0 (4.0-NR)	7.6 (5.5-9.2)	9.1 (5.4-12.9)

mDOR, m (95% CI)	7.9 (4.0-10.5)	9.0 (6.1-22.7)	12.4 (2.8-NR)	9.5 (6.9-11.2)	8.0 (4.5-NR)
------------------	----------------	----------------	---------------	----------------	--------------

数据来源: TATTON, 广发证券发展研究中心。注: NR 代表尚未达到

**奥希替尼联合吉非替尼: 一线治疗可能延缓耐药。** 由于奥希替尼能够抑制吉非替尼的获得性耐药突变EGFR T790M, 吉非替尼能够抑制奥希替尼的耐药性突变EGFR C797S。临床前研究显示, 奥希替尼与吉非替尼联用可以做到抑制EGFR通路继发性突变, 从而有望延缓获得性耐药突变的发生, 延长PFS。阿斯利康设计了一项I/II期临床研究(NCT03122717), 并在2020年ASCO年会上公布了最新的临床结果。截至2019年7月, 该研究已纳入27例未经治疗的EGFR突变阳性晚期NSCLC患者, ORR为88.9%(95% CI: 71.9%-96.1%), DCR为100%(95% CI: 87.5%-100%)。基于先前的研究, 用药后血液中EGFR突变的清除速度预示着治疗效果, 在17例可测量基线血浆EGFR AF(等位基因片段)的患者中, 治疗两周后仅12%患者可检出血液EGFR突变, 相比治疗前65%的突变检出率出现了显著的下降。mPFS尚未达到, 中位随访时间为15.3个月时, 33%的患者出现了疾病进展, 预估的mPFS为22.5个月, 优于奥希替尼单药数据(mPFS=18.9个月)。对7例耐药进展患者进行基因二代测序, 没有出现C797S突变。奥希替尼联合吉非替尼导致超过30%的患者因为药物毒性停止治疗, 其中吉非替尼8例(29.6%), 奥希替尼1例(3.7%)。

图29: 奥希替尼联合吉非替尼PFS

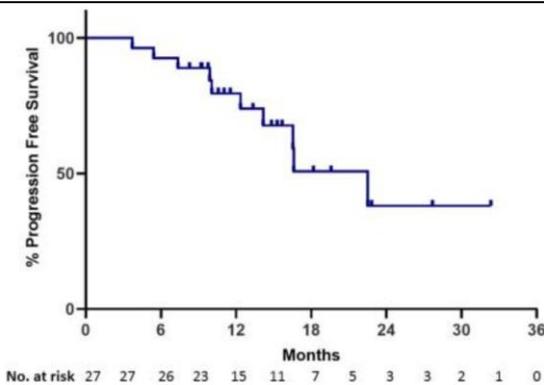
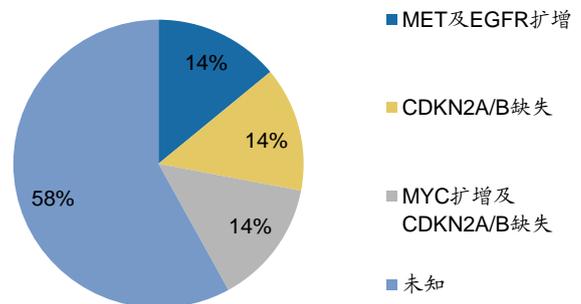


图30: 奥希替尼联合吉非替尼获得性耐药突变



数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

#### (四) 罕见突变 EGFR ins20: 奥希替尼加量治疗展现一定效果

EGFR 20号外显子插入突变(ins20)在EGFR突变非小细胞肺癌患者中的发生率为4%-10%, 目前第一代及第二代EGFR-TKI药物对EGFR 20ins突变患者的疗效均欠佳。一项II期临床研究(NCT03191149)表明, 加量的奥希替尼对EGFR 20ins突变患者展现出了一定疗效。该研究共纳入21例EGFR ins20突变阳性晚期NSCLC患者, 使用奥希替尼160 mg/天进行加量治疗(正常用量为80 mg/天)。ORR为24%, DCR为82%, mPFS为9.7个月。

表24: 针对EGFR ins20突变在研药物临床结果

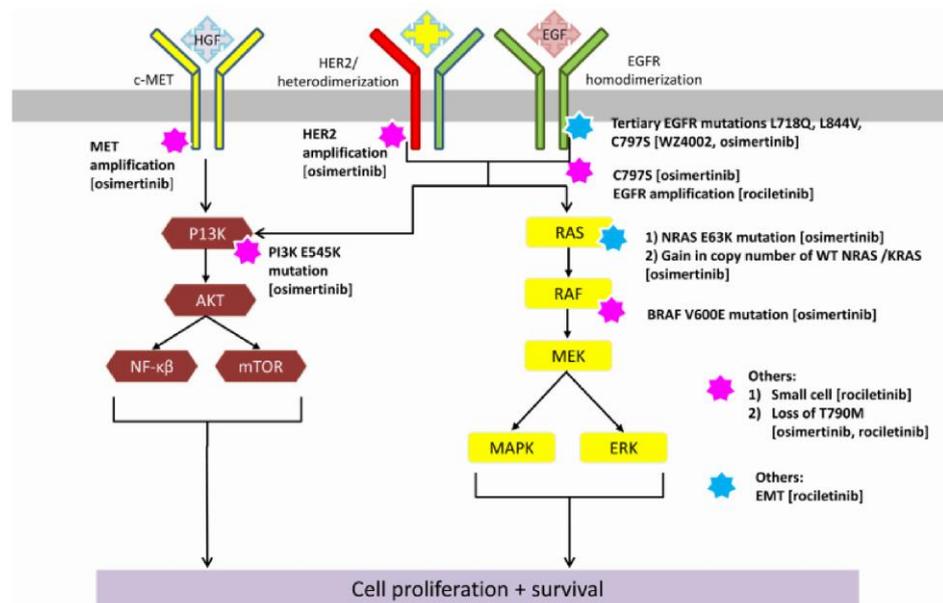
药物名称	奥希替尼	波齐替尼	Mobocertinib	Amivantamab
企业	阿斯利康	韩美	武田制药	强生杨森
临床研究	II 期: NCT03191149	II 期: NCT03318939	I/II 期: NCT02716116	I 期: NCT02609776
纳入患者数	21	115	99	50
ORR, % (95% CI)	24%	14.8% (8.9-22.6)	43% (25-63)	36% (21-53)
DCR, % (95% CI)	82%	68.7% (59.4-77.0)	-	-
mPFS, m (95% CI)	9.7 (4.07, NA)	4.2	7.3 (4.4, NE)	8.3 (3.0-14.8)
mDoR, m (95% CI)	5.7 (4.73, NA)	7.4	-	10 (1, 16)
> 3 级不良事件发生率	贫血、疲劳、QT 间歇延长均为 10%	60%	40%	36%

数据来源: ASCO 2020, 广发证券发展研究中心

#### (四) “第四代” EGFR-TKI: 针对 C797S 顺式突变

针对EGFR C797S顺式突变为下一代EGFR-TKI药物的研发方向。C797S突变有顺式及反式两种突变, 其中反式突变可以采取一代+三代TKI联合用药的方式治疗。顺式突变对目前市场上的所有EGFR-TKI耐药, 因此抑制L858R/T790M/C797S及Del19/T790M/C797S三重突变是下一代TKI药物的研发方向。然而EGFR C797S顺式突变虽然为三代TKI耐药后的主要EGFR获得性突变, 却并不是奥希替尼耐药的主要原因, 因此我们预计, 即便未来几年有四代产品较快上市, 也不会对三代TKI市场产生过大的冲击。

图31: 奥希替尼耐药机制



数据来源: Lung Cancer, 广发证券发展研究中心

强生的在研药物JBJ-04-125-02可对L858R/T790M/C797S三重突变产生抑制作用, 同时与奥希替尼联用还能起到增效的作用, 但却对Del19没有明显的活性, 该

药目前尚未进入临床。

正大天晴与药明康德合作研发的TQB3804已进入I期临床阶段，是目前全球研发进度最快的“第四代”EGFR-TKI。细胞实验中，该药对1/2/3代EGFR-TKI耐药后出现的Del19/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S、Del19/T790M、L858R/T790M四种三重及二重突变都有比较好的抑制作用。在Del19/T790M/C797S的CDX肿瘤模型中，TQB3804能够较好地延缓肿瘤的生长。如果临床进展顺利，我们预计该药可能在2023年获批上市。

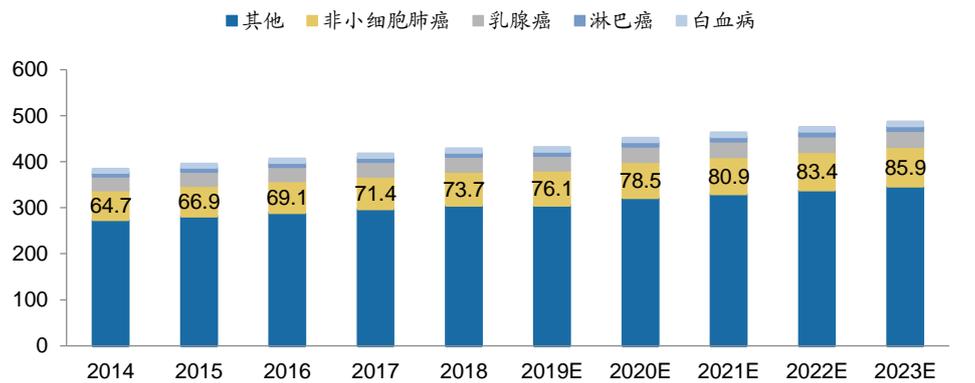
Bridge在研药物BBT-176临床申请已获得FDA批准。BBT-176在异种移植模型中对三重突变Del19/T790M/C797S和L858R/T790M/C797S展现出了很强的抑制作用，同时与抗EGFR抗体联合使用能够显著增强其抗肿瘤活性。

## 五、国内第三代 EGFR-TKI 销售峰值有望超过 170 亿

### （一）非小细胞肺癌是我国第一大癌种

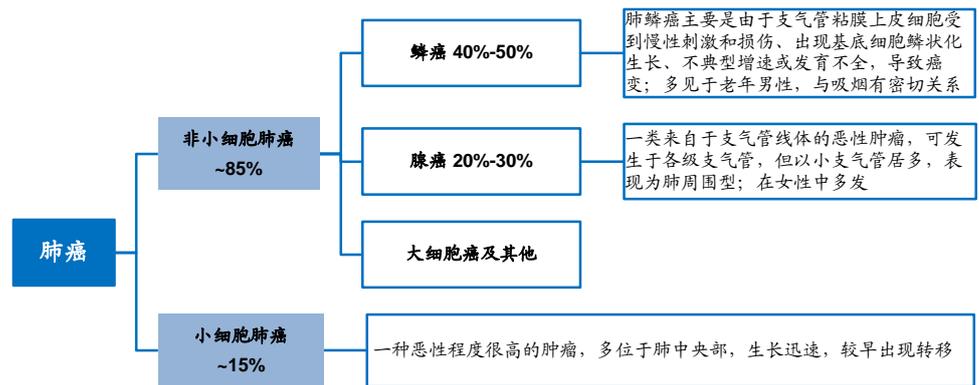
非小细胞肺癌是我国所有癌症类型中发病率最高的。癌症已经成为我国第一大恶性疾病，肿瘤科疾病确诊病例总数由2014年的约380万例增加至约430万例。其中非小细胞肺癌是所有癌症类型中发病率最高的，2018年国内肺癌新增86.8万例，73.7万例为非小细胞肺癌（约占85%），五年生存率仅为19.3%。从组织学分类来看，非小细胞肺癌包含：腺瘤，非鳞状上皮癌，大细胞上皮癌，肉瘤样上皮癌以及腺鳞状上皮癌等。早期的非小细胞肺癌主要依靠手术治疗，但约80%属于晚期不可切除的非小细胞肺癌，只能以药物治疗为主。

图32：我国不同癌症发病数（单位：万例）



数据来源：弗若斯特沙利文，广发证券发展研究中心

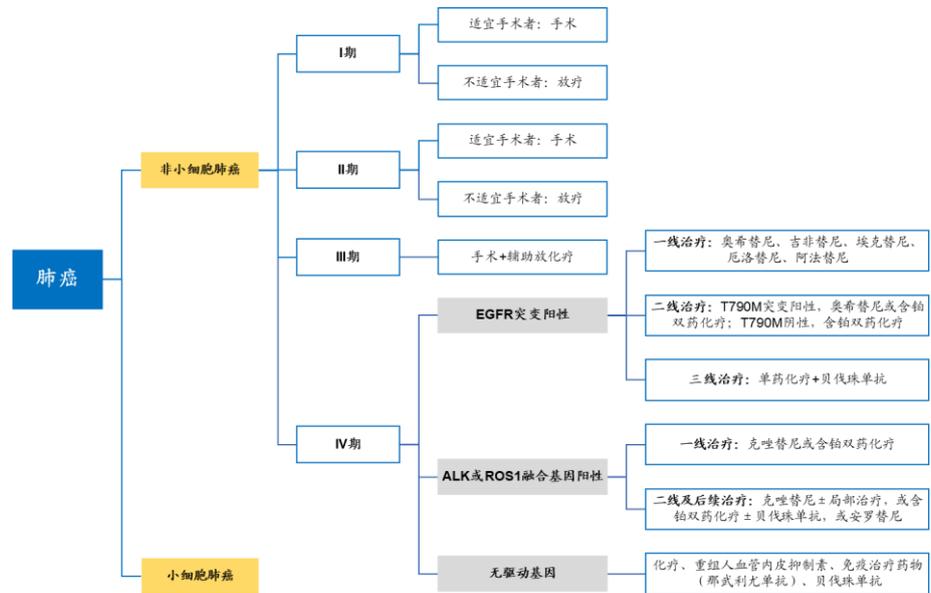
图33: 肺癌可分为小细胞肺癌及非小细胞肺癌



数据来源：弗若斯特沙利文，广发证券发展研究中心

基于分子分型的方法，非小细胞肺癌可以被分为各种不同的分子亚型，并由此诞生了各类分子靶向治疗药物。由于靶向药物相较于传统抗肿瘤药具有能够实现个性化治疗、副作用小的特点，可以明显改善非小细胞肺癌患者的预后，靶向抗肿瘤药在晚期非小细胞肺癌治疗中起着越来越重要的作用。

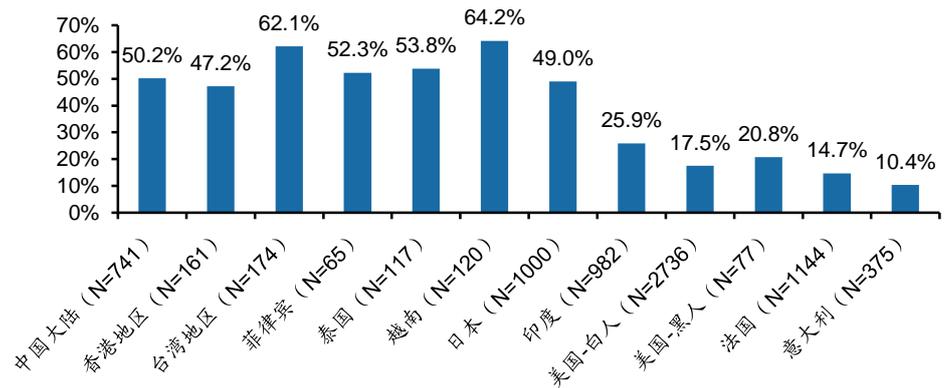
图34: 基于病理类型、分期和分子类型的肺癌临床治疗



数据来源：CSCO，广发证券发展研究中心

亚洲非小细胞肺癌患者EGFR突变频率显著高于其他人种，EGFR-TKI药物的患者基数更加庞大。非小细胞肺癌患者中，不同类型基因突变的频率有着较大差异，与欧美地区患者以KRAS突变（20%-30%）为主不同，亚洲患者以EGFR突变为主，其中我国大陆地区突变频率约为50%，庞大的患者基数将造就三代EGFR-TKI药物广阔的市场空间。

图35: 不同国家及地区非小细胞肺癌EGFR突变频率差异



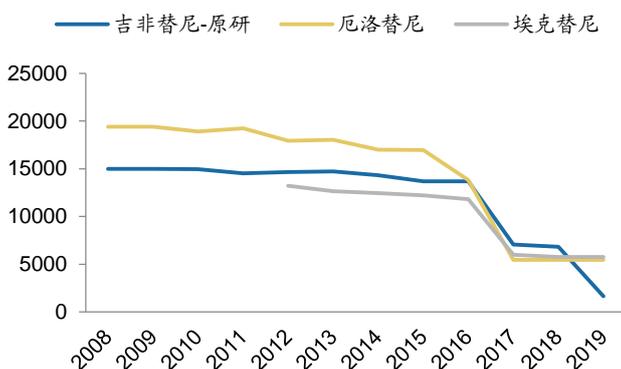
数据来源: Journal of Clinical Oncology, 广发证券发展研究中心

## (二) 一代 EGFR-TKI 对三代药物的启发: 疗效、价格决定市场格局

**疗效、价格决定市场格局。**国际市场上, 由于厄洛替尼在上市初期便通过纳入了713例患者的III期临床研究验证了疗效, 同时吉非替尼受2005年FDA召回的影响于2009年才重新上市, 导致吉非替尼在全球市场的表现远不如厄洛替尼, 全球峰值销售额分别为6.47亿美元与14.45亿美元。但两种药物在中国市场的表现却与国际市场大不相同。由于吉非替尼在国内比厄洛替尼早上市一年且价格更低, 同时两者药物在亚洲的临床数据差别不大, 因此吉非替尼能够迅速抢占市场, 销售表现一直优于厄洛替尼, 根据米内数据库, 2019年国内样本医院销售额分别为3.75亿元 (吉非替尼原研) 与0.87亿元 (厄洛替尼)。国产新药埃克替尼上市后, 凭借其优异的疗效, 同时价格比进口药物低25%左右, 做到了迅速抢占国内市场份额。另外由于吉非替尼因纳入“4+7带量采购”而大幅降价, 2019年埃克替尼样本医院销售额首次超过吉非替尼。

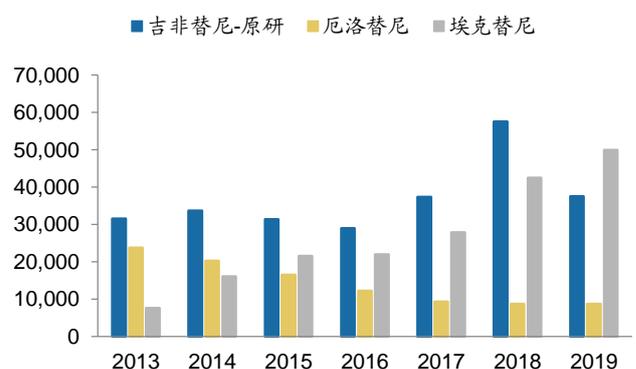
**纳入医保助力产品渗透率快速提升, 销量提升的影响远大于价格下降。**2017年新版医保目录中, 三款第一代EGFR-TKI药物均被纳入, 三者降价幅度分别为55%、67%、54%, 降价后患者月治疗费用相差不大, 仅吉非替尼费用略高。纳入医保后三种药物的整体销售额并未因大幅降价而下降, 反而因加速放量而大幅上升。

图36: 一代EGFR-TKI月治疗费用走势 (单位: 元/月)



数据来源: 米内, 公司财报, 广发证券发展研究中心

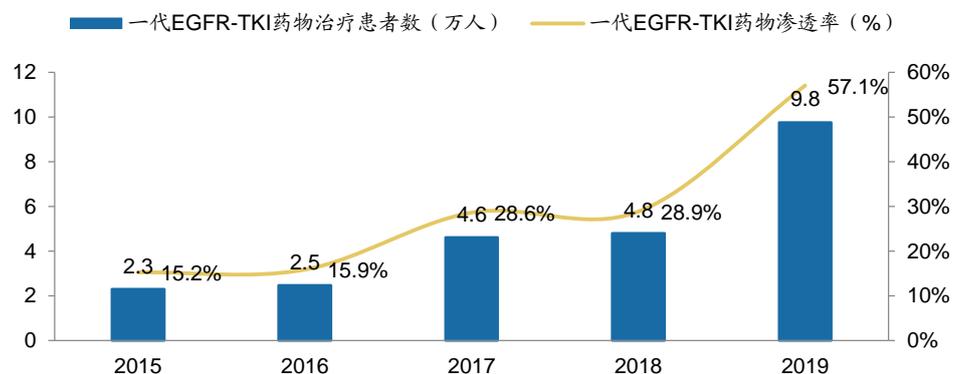
图37: 一代 EGFR-TKI 样本医院销售额 (单位: 万元)



数据来源: 米内, 广发证券发展研究中心

根据我们的测算，目前国内市场一代EGFR-TKI药物的渗透率已经超过50%。我们对一代EGFR-TKI药物纳入医保前后的市场渗透率进行了测算，我们的测算主要依据以下事实/假设：（1）由于阿斯利康和罗氏并未公布吉非替尼及厄洛替尼在国内的销售额，我们依据埃克替尼在国内的销售额，基于样本医院竞争格局与整个市场的竞争格局类似的前提，使用各药物样本医院的市场份额代替其整体市场份额，可得到吉非替尼及厄洛替尼在国内的销售额估算值；（2）一代EGFR-TKI药物的疗效类似，mPFS均为11个月左右，故每个患者的年治疗费用为月治疗费用乘11；（3）进入医保之前，吉非替尼赠药政策为，对于非低保患者用药满5个月后赠药，厄洛替尼为用药满4个月，埃克替尼为用药满6个月。贝达药业2018年年报披露，截至2018年底埃克替尼累计已有近20万名患者用药，并向6万多名患者赠药。贝达药业2019年报披露，截至2020年一季度，埃克替尼已有20多万名患者用药，向超过8万名的患者赠药。因此，根据埃克替尼的赠药比例，我们假设全部一代TKI用药患者中有30%的患者能够获得赠药。吉非替尼与厄洛替尼在进入医保后终止赠药项目，埃克替尼在进入医保后仍然继续赠药。根据我们的测算结果，2017年纳入医保后，一代TKI药物的市场渗透率达到28.6%；2019年吉非替尼因纳入“4+7带量采购”大幅降价后，一代TKI药物整体渗透率达到57.1%。

图38：一代EGFR-TKI药物治疗人数及渗透率测算



数据来源：米内，中华慈善总会，贝达药业年报，广发证券发展研究中心

### （三）国内第三代EGFR-TKI药物市场空间测算

我们预计三代EGFR-TKI药物的市场规模将在2025年达到峰值176亿元。我们的测算主要基于以下几点假设/依据：（1）根据弗若斯特沙利文，2018年我国新发非小细胞肺癌73.76万人，2019年-2023年新发患者数增速为3.1%，2024年后为2.8%；（2）根据邹继霞等人的研究，2011年-2015年间我国新确诊的非小细胞肺癌患者中，IIIb及IV期的占比为40.4%，预计随着癌症检测的普及，更多的患者将在更早期阶段确诊，预计该比例将每年下降0.2%；（3）根据《Journal of Clinical Oncology》，我国非小细胞肺癌患者中，EGFR突变阳性的比例为50.2%；（4）根据弗若斯特沙利文，2018年奥希替尼在国内的销售额为24.97亿元。由于阿斯利康没有披露2019年奥希替尼在中国的销售额，我们以样本医院销售额乘以放大因子3作为国内销售额；

(5) 2018年, 奥希替尼在未进入医保时采取的赠药政策为买4赠8, 但满足条件不一定获赠, 我们假设有30%的病人满足条件并获得赠药; (6) 奥希替尼在国内于2019年9月获批一线治疗, 2019年用于一线治疗药物的销售时间为4个月; (7) 预计奥希替尼将在2020年作为一线用药进入医保, 并进一步降价25%, 降价将在2021年执行; (8) 2021年国产药物进入医保后, 预计价格为奥希替尼的80%, 将带动三代TKI药物整体价格在2022年下降10%。三代TKI药物在经过两次医保降价后, 预计后续不会再发生进一步的大幅降价。

图39: 三代EGFR-TKI药物市场空间测算

	2018A	2019A	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E
非小细胞肺癌新发患者数 (万人)	73.76	76.04	78.40	80.83	83.34	85.92	88.33	90.80	93.34	95.95	98.64	101.40	104.24	107.16	110.16
同比增长 (%)	3.30%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	3.10%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%	2.80%
I-IIa期非小细胞肺癌新发患者数 (万人)	44.25	45.78	47.35	48.98	50.67	52.41	54.06	55.75	57.50	59.30	61.16	63.07	65.05	67.08	69.18
I-IIa期占比 (%)	60.00%	60.20%	60.40%	60.60%	60.80%	61.00%	61.20%	61.40%	61.60%	61.80%	62.00%	62.20%	62.40%	62.60%	62.80%
IIIb-IV期NSCLC新发患者数 (万人)	29.50	30.26	31.05	31.85	32.67	33.51	34.27	35.05	35.84	36.65	37.48	38.33	39.20	40.08	40.98
IIIb-IV期占比 (%)	40.00%	39.80%	39.60%	39.40%	39.20%	39.00%	38.80%	38.60%	38.40%	38.20%	38.00%	37.80%	37.60%	37.40%	37.20%
EGFR突变阳性I-IIa期患者数 (万人)	22.22	22.98	23.77	24.59	25.44	26.31	27.14	27.99	28.86	29.77	30.70	31.66	32.65	33.68	34.73
EGFR突变比例 (%)	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%
EGFR突变阳性IIIb-IV期患者数 (万人)	14.81	15.19	15.59	15.99	16.40	16.82	17.20	17.59	17.99	18.40	18.82	19.24	19.68	20.12	20.57
EGFR突变比例 (%)	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%	50.20%
三代TKI辅助治疗人数 (万人)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.51	1.32	1.90	2.24	2.31	2.38	2.15	1.90	1.63	1.35	1.39
辅助治疗渗透率 (%)	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	2.00%	5.00%	7.00%	8.00%	8.00%	8.00%	7.00%	6.00%	5.00%	4.00%	4.00%
三代TKI治疗总人数 (万人)	0.61	1.87	3.12	6.71	8.36	9.42	10.32	10.56	10.80	11.04	9.41	8.66	7.87	7.04	7.20
三代TKI治疗总渗透率 (%)	4.14%	12.28%	20.00%	42.00%	51.00%	56.00%	60.00%	60.00%	60.00%	60.00%	50.00%	45.00%	40.00%	35.00%	35.00%
三代TKI二线治疗人数 (万人)	0.61	1.77	2.65	3.36	2.93	1.88	1.03	0.95	0.86	0.77	0.56	0.43	0.39	0.35	0.36
三代TKI二线治疗占比 (%)	100.00%	95.00%	85.00%	50.00%	35.00%	20.00%	10.00%	9.00%	8.00%	7.00%	6.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
三代TKI二线治疗时长 (月)	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
三代TKI一线治疗人数 (万人)	0.00	0.09	0.47	3.36	5.44	7.54	9.29	9.61	9.93	10.27	8.84	8.23	7.48	6.69	6.84
三代TKI一线治疗占比 (%)	0.00%	5.00%	15.00%	50.00%	65.00%	80.00%	90.00%	91.00%	92.00%	93.00%	94.00%	95.00%	95.00%	95.00%	95.00%
三代TKI一线治疗时长 (月)	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90	18.90
三代TKI月治疗费用 (按终端价计, 元/月)	51.000	15.300	15.300	14.841	10.328	10.018	9.717	9.426	9.143	8,869	8,603	8,344	8,094	7,851	7,616
增值税率 (%)	6.50%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
经销商加价 (%)	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%	13.00%
三代TKI月治疗费用 (按出厂价计, 元/月)	42,378	13,145	13,145	9,859	8,873	8,607	8,349	8,098	7,855	7,620	7,391	7,169	6,954	6,746	6,543
同比增长 (%)	9.86%	-68.98%	0.00%	-25.00%	-10.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%	-3.00%
中国第三代EGFR-TKI销售收入 (亿元)	24.97	28.45	50.02	82.62	115.03	143.17	165.86	176.26	175.60	174.94	154.87	134.59	118.78	102.71	97.65
同比增长 (%)		13.94%	75.81%	65.19%	39.22%	24.46%	15.85%	6.27%	-0.37%	-0.37%	-11.47%	-13.10%	-11.75%	-13.53%	-4.93%

数据来源: Journal of Clinical Oncology, 中华慈善总会, 弗若斯特沙利文, 米内, CNKI, 广发证券发展研究中心

表25: 市场规模敏感性分析 (单位: 亿元)

	价格变动比例								
	-20%	-15%	-10%	-5%	0%	+5%	+10%	+15%	+20%
-20%	112.80	119.85	126.90	133.96	141.01	148.06	155.11	162.16	169.21
-15%	119.85	127.35	134.84	142.33	149.82	157.31	164.80	172.29	179.78
-10%	126.90	134.84	142.77	150.70	158.63	166.56	174.49	182.43	190.36
-5%	133.96	142.33	150.70	159.07	167.44	175.82	184.19	192.56	200.93
0%	141.01	149.82	158.63	167.44	176.26	185.07	193.88	202.70	211.51
+5%	148.06	157.31	166.56	175.82	185.07	194.32	203.58	212.83	222.08
+10%	155.11	164.80	174.49	184.19	193.88	203.58	213.27	222.96	232.66
+15%	162.16	172.29	182.43	192.56	202.70	212.83	222.96	233.10	243.23
+20%	169.21	179.78	190.36	200.93	211.51	222.08	232.66	243.23	253.81

数据来源: 广发证券发展研究中心。注: 针对峰值销售额, 对药品价格及治疗患者数进行敏感性分析

## 六、重点公司

### (一) 翰森制药：创新驱动的制药龙头，管线布局全面丰富

**研发驱动型龙头制药公司。**翰森制药是国内排名前列的以研发为主导的制药公司，在中枢神经系统疾病、抗肿瘤、抗感染、糖尿病、消化道及心血管疾病领域均有重磅产品布局，公司早年依托强大的研发能力上市多款首仿药，后抓住机遇积极转型，创新药的研发力度不断加大，目前已或接近商业化的1.1类创新药数量领先。2019年公司实现营业收入86.96亿元(+12.25%)，4年CAGR为14.55%；归母净利润25.57亿元(+34.37%)，4年CAGR为15.26%，2015年以来业绩不断加速增长。

**管线布局丰富，创新药数量多、空间大。**2019年，公司研发投入11.21亿元，占营业总收入的12.91%，同比增长27.16%。公司目前在研项目100多个，其中进入到临床II期及之后阶段的1.1类创新药4个，开展BE试验（含申报生产）20项。2019年，公司新获批批7个新药，包括2个创新药，聚乙二醇洛塞那肽及甲磺酸氟马替尼，和4个首仿药，分别是抗凝药阿哌沙班、DPP-IV维格列汀、抗肿瘤止吐药物福沙匹坦双葡甲胺和SGLT-2抑制剂卡格列净。聚乙二醇洛塞那肽每周给药一次，降糖疗效明确，并且具有较好的安全性，具备20-25亿销售峰值潜力。甲磺酸氟马替尼是针对BCR-ABL的第二代TKI，主要用于慢性骨髓性白血病的治疗。根据现有的临床实验结果，疗效优于第一代的伊马替尼，并且没有发现其他二代药物使用当中所出现的胸腔积液等副作用，具有更高的安全性。公司的第三代EGFR-TKI阿美替尼于2020年3月获批上市，具备50亿以上的销售峰值潜力。治疗乙肝的自主创新药HS-10234已经在2019年完成了III期临床试验所有患者的入组。

图40：翰森制药创新药研发管线梳理

药物名称	靶点	适应症	临床进度						
			临床前	批准临床	I期	II期	III期	申报上市	获批上市
吗啉硝唑	-	全身用抗感染							2013/03/04
聚乙二醇洛塞那肽	GLP-1	II型糖尿病							2019/05/05
氟马替尼	BCR-ABL	成人慢性费城染色体阳性的慢性髓性白血病							2019/11/22
阿美替尼	EGFR	EGFRm+晚期非小细胞肺癌二线治疗							2020/03/17
		EGFRm+晚期非小细胞肺癌一线治疗						2019/03/18	
培化西海马肽	EPOR	接受过EPO治疗的慢性肾脏病(CKD)透析贫血							2019/07/12
		慢性肾脏病(CKD)非透析贫血							2019/07/15
HS-10234	核苷酸逆转录酶抑制剂	慢性乙型肝炎							2018/12/06
阿齐沙坦醇铵	AngII受体	高血压					2015/10/08		
HS-10340	尚未披露	晚期实体瘤			2020/03/10				
HS-10241	c-MET	晚期实体瘤			2019/12/18				
HS-10342	CDK4/6	晚期实体瘤			2019/09/12				
HS-10182	EGFR/HER-2	非小细胞肺癌			2017/02/08				
HS-10220	尚未披露	消化性溃疡			2016/12/30				
卡呖色替	PLK	晚期实体瘤			2015/01/14				
		急性髓系白血病(AML)			2014/12/03				
吡美拉唑	尚未披露	抗酸药及治疗消化性溃疡和胃胀气		2006/11/06					
氟卓替尼	尚未披露	抗肿瘤		2013/08/26					
西帕替尼	EGFR/HER-2	非小细胞肺癌、乳腺癌		2010/11/17					
贝格列汀	DPP-IV	II型糖尿病		2010/10/18					
海那替尼	尚未披露	抗肿瘤		2010/06/24					

数据来源：CDE、广发证券发展研究中心

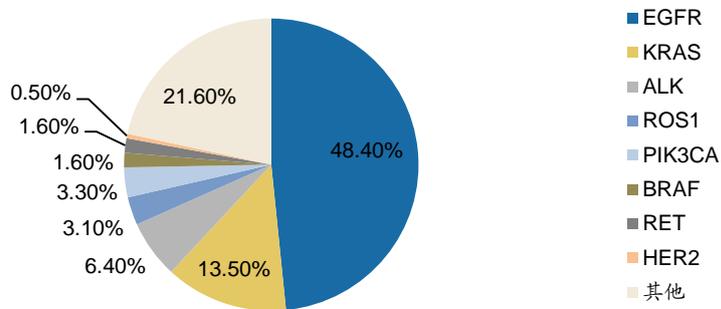
### (二) 艾力斯：专注非小细胞肺癌小分子靶向药，重磅艾氟替尼即将上市

小而美创新药企，新药研发经验丰富。艾力斯2004年成立于上海，是一家专

注于肿瘤治疗的创新药企业，具有丰富的创新药物研发和注册申报经验。早在2012年，公司便自主研发出了国内首个1.1类抗高血压沙坦类新药阿利沙坦酯。该药降压起效快、效果好，降压平稳，不经肝脏代谢活化，联合用药更安全。基于公司发展战略，已于2012年10月将阿利沙坦酯的技术转让予信立泰。2017年、2018年和2019年的研发投入分别为0.38亿、0.92亿及1.62亿元。

在研项目专注于非小细胞肺癌小分子靶向药领域，各产品之间有较强协同作用。公司的战略专注于肿瘤小分子靶向创新药的研发，主要围绕非小细胞肺癌中常见的驱动基因靶点，构建了丰富的研发管线。公司目前主要在研产品管线共有5个产品、10个在研项目，其中最重磅产品艾氟替尼作为二线用药已经提交新药申请，若能成功上市将进一步改变我国的三代EGFR-TKI市场格局，给患者带来更多样的用药选择。

图41: 中国人非小细胞肺癌患者不同突变频率



数据来源: Lung Cancer, 广发证券发展研究中心。注: 截至2014年2月

公司除艾氟替尼外的其他主要产品目前仍集中于临床前阶段，IND将分别于2021年-2023年申报。(1) RET抑制剂: 目前市场尚无选择性RET抑制剂，已上市的凡德他及卡博替尼均为多靶点抑制剂。目前处于临床阶段的BLU-667及LOXO-292对RET融合阳性NSCLC患者显示出了良好的疗效，但是存在耐药性问题，已报道LOXO-292的耐药机制为RET G810R/S/C突变。公司在研的RET抑制剂在细胞水平对RET G810R耐药突变有良好的抑制作用，理论上属于“第二代”RET抑制剂，在市场尚无RET选择性抑制剂的情况下，体现了公司在研发上的超前布局；(2) KRAS G12C抑制剂: KRAS突变是NSCLC患者中仅次于EGFR突变的第二大驱动突变，通常两种突变不会共存。KRAS G12C突变是KRAS基因常见突变之一，出现在约14%的非小细胞肺癌及5%的结直肠癌中；(3) EGFR外显子20插入突变抑制剂: 以艾氟替尼作为先导化合物，进行结构优化得到的活性化合物；(4) c-MET抑制剂: 主要针对c-MET信号异常的晚期NSCLC。

表26: 艾力斯在研项目进展 (不包括艾氟替尼)

药品	适应症	研发阶段	下一重要事件及节点 (预计)
RET 抑制剂	RET 基因融合的晚期 NSCLC	临床前	2021 年申报 IND
KRAS G12C 抑制剂	KRAS G12C 基因突变的晚期 NSCLC、结直肠癌	临床前	2022 年申报 IND

EGFR 外显子 20 插入突变抑制剂

EGFR 外显子 20 插入突变的晚期 NSCLC

临床前

2023 年申报 IND

c-MET 抑制剂

c-MET 基因突变的晚期 NSCLC

临床前

2023 年申报 IND

数据来源：艾力斯招股说明书，广发证券发展研究中心

### （三）贝达药业：深耕肿瘤治疗领域，国内稀缺的创新药企业

**国内稀缺的创新药企业。**贝达药业于2003年由海归博士在浙江杭州创办，2016年11月于深交所上市。公司自成立以来坚持以自主知识产权创新药物研究与开发为核心，深耕恶性肿瘤治疗领域，扎根小分子靶向药物，拓展大分子药物研发，同时开展联合用药研究，以覆盖实体瘤的常见变异，全面兼顾抗癌机制，特别要在肺癌靶向治疗领域取得优势。研发方面，公司以自主研发和战略合作两驾马车为驱动，形成具有贝达特色的研发管线，打出了新一代抗癌组合拳。2019年公司实现营业收入15.54亿元（+26.94%），归母净利润2.31亿元（+38.37%），扣非后归母净利润2.08亿元（+50.13%）。2020年一季度，公司实现营业收入15.54亿元（+26.94%），归母净利润2.31亿元（+38.37%），扣非后归母净利润2.08亿元（+50.13%）。

**“非凡TKI”埃克替尼：差异化定位推动销量持续快增。**2011年获批上市的1.1类新药埃克替尼，是我国第一个拥有自主知识产权的小分子靶向抗癌药，上市以来埃克替尼凭借确切的疗效和较高的安全性，获得了专家和患者的认可。公司对于埃克替尼的策略主要是突出其差异性临床优势，并开展了70多项临床试验，包括CONVINCE、BRAIN、联合化疗研究、INCREASE等，不断扩大用药范围，积累了最丰富的中国人群数据。即便面对吉非替尼仿制药上市、原研带采大幅降价的冲击，埃克替尼销量仍然保持稳定快速的增长。截至2019年末，埃克替尼累计销售额超过72.5亿元，2019年销量15.02亿元，同比增长24.28%。埃克替尼销量的持续增长为公司提供了稳定且高额的营收及利润来源，为公司持续的高研发投入提供了强有力的支撑，有利于提高研发的确定性。

**研发管线布局丰富合理，自主研发+战略合作驱动创新药发展。**2019年，公司研发费用3.26亿元，占总营收的20.98%，多年来持续保持高研发投入，研发费用率在国内药企中位列前茅，为公司丰富的创新药研发管线奠定了坚实的基础。自主研发和战略合作两驾马车的驱动下，公司创新药研发已取得较好进展。

**BPI-D0316：**公司在研的第三代EGFR-TKI，权益受让于益方生物，目前正在进行II期临床试验。

**已申报NDA及处于临床III期的产品：**（1）ALK抑制剂恩沙替尼为公司与控股子公司Xcovery共同开发的产品，用于二线治疗ALK阳性局部晚期或转移性NSCLC已申报NDA，同时一线治疗的全球多中心III期临床也在进行中。目前国内ALK阳性NSCLC的靶向治疗药均是进口药，恩沙替尼有望打破进口药垄断的局面，并且成为公司第一个全球化创新药；（2）帕妥木单抗是公司安进成立合资公司引入中国上市的产品，主要用于靶向治疗RAS野生型的晚期结直肠癌患者；（3）MIL60是贝伐珠单抗生物类似药，目前III期临床正在顺利推进；（4）伏罗尼布是舒尼替尼的

“me-better”产品，布局与抗PD-1单抗联用领域将进一步开拓市场空间。

图42：贝达药业研发管线

新药项目	靶点	适应症	临床前	IND	临床I期	临床II期	临床III期	NDA
盐酸恩沙替尼(贝美纳®)(中国)	ALK	肺癌	█	█	█	█	█	█
帕妥木单抗	IgG	结直肠癌	█	█	█	█	█	█
贝伐珠单抗(MIL60)	VEGFR	肺癌、结直肠癌等	█	█	█	█	█	█
盐酸恩沙替尼(贝美纳®)(国际多中心)	ALK	肺癌	█	█	█	█	█	█
伏罗尼布(CM082)	VEGFR、PDGFR	肾癌	█	█	█	█	█	█
伏罗尼布(CM082)与特瑞普利单抗(JS001)联用	VEGFR、PDGFR	黑色素瘤	█	█	█	█	█	█
伏罗尼布(CM082)	VEGFR、PDGFR	湿性年龄相关性黄斑变性	█	█	█	█	█	█
BPI-D0316	EGFR	肺癌	█	█	█	█	█	█
BPI-3016	GLP-1	糖尿病	█	█	█	█	█	█
BPI-16350	CDK4/6	乳腺癌	█	█	█	█	█	█
BPI-23314	BET	实体瘤、血液瘤	█	█	█	█	█	█
BPI-17509	FGFR1/2/3	实体瘤	█	█	█	█	█	█
MRX-2843	MerTK、FLT3	实体瘤、血液瘤	█	█	█	█	█	█

数据来源：贝达药业官网，广发证券发展研究中心

#### （四）奥赛康：国内质子泵抑制剂注射剂龙头，抗肿瘤、抗耐药菌感染、糖尿病均有丰富布局

江苏奥赛康药业是我国质子泵抑制剂（PPI）注射剂领域的龙头企业，目前公司产品群涵盖国内六个已上市PPI注射剂中的五个，均为国产首家或首批上市，市场份额排名第一。近年来公司主动求变，在继续深耕抗消化道溃疡和抗肿瘤领域的同时，向糖尿病为代表的慢病管理以及抗耐药菌感染两个领域拓展。2019年公司实现营业收入45.19亿元（+14.92%），归母净利润7.81亿元（+16.55%），扣非后归母净利润7.61亿元（+18.78%）。主要的两大类产品中，消化类产品占总营收的74.49%，抗肿瘤类产品占22.56%。

“仿创结合”到“创仿结合”，化药为主到化药、生物药并举，深耕优势领域的同时不断拓展新方向，为公司长期发展带来持续新动力。2019年公司研发投入3.93亿元，占总营收的8.69%。公司目前的研发技术平台从正化学药向生物药拓展，研发品种由化药转为化药和生物药并举，剂型从单纯注射剂向口服制剂扩展。

（1）抗消化道溃疡领域：目前在研产品包括注射用右雷贝拉唑钠、注射用左泮托拉唑钠、注射用右兰索拉唑、右兰索拉唑缓释胶囊等新一代品种，将有助于巩固和发展公司在质子泵抑制剂领域的领先地位；（2）抗肿瘤领域：在销产品为化疗药物注射用奈达铂和注射用培美曲塞二钠，在研产品包括注射用替莫唑胺、三代EGFR-TKI药物ASK120067及用于胃癌及胰腺癌的ASK0089；（3）抗耐药菌感染领域：目前已经布局特色抗耐药菌的产品群，针对耐药细菌和真菌有不同阶段产品，目前已经上市的有广谱抗耐药菌注射用替加环素；（4）慢病管理领域：在糖尿病领域公司实现了弯道超车，公司的沙格列净片是DPP-4竞争性抑制剂类药物的国内首个仿制药，同时公司还从Shield医药公司引进了治疗成人铁缺乏症的新一代口服铁制剂产品麦芽酚铁胶囊；（5）注射剂一致性评价：公司提前布局，已有9个品种15个规格完成注射剂一致性评价申报受理，其中有4个品种为国内首家申报，包括注射

用泮托拉唑钠、注射用奥美拉唑钠、注射用雷贝拉唑钠、注射用奈达铂；有2个品种为国内第二家申报，为注射用艾司奥美拉唑钠、注射用兰索拉唑。

## 七、风险提示

国内企业研发投入下降

在研药物临床效果不及预期

第三代EGFR-TKI药物联合治疗效果不及预期

下一代EGFR-TKI药物提前上市

未能如期进入医保

新药未能如期上市的风险

## 广发医药行业研究小组

- 罗佳荣：首席分析师，上海财经大学管理学硕士，2016年进入广发证券发展研究中心，带领团队荣获2019年新财富医药生物行业第五名。
- 孙辰阳：资深分析师，北京大学金融信息工程硕士，2017年进入广发证券发展研究中心。
- 孔令岩：资深分析师，武汉大学金融学硕士，2018年进入广发证券发展研究中心。
- 马步云：资深分析师，清华大学金融学硕士，2019年进入广发证券发展研究中心。
- 李安飞：联系人，中山大学医学硕士，2018年进入广发证券发展研究中心。
- 李东升：联系人，上海交通大学硕士，2019年进入广发证券发展研究中心。
- 肖鸿德：联系人，南加州大学硕士，2020年3月加入广发证券。

## 广发证券—行业投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘10%以上。
- 持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-10%~+10%。
- 卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘10%以上。

## 广发证券—公司投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘15%以上。
- 增持：预期未来12个月内，股价表现强于大盘5%-15%。
- 持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-5%~+5%。
- 卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘5%以上。

## 联系我们

	广州市	深圳市	北京市	上海市	香港
地址	广州市天河区马场路 26号广发证券大厦35 楼	深圳市福田区益田路 6001号太平金融大厦 31层	北京市西城区月坛北 街2号月坛大厦18层	上海市浦东新区世纪 大道8号国金中心一 期16楼	香港中环干诺道中 111号永安中心14楼 1401-1410室
邮政编码	510627	518026	100045	200120	
客服邮箱	gfzqyf@gf.com.cn				

## 法律主体声明

本报告由广发证券股份有限公司或其关联机构制作，广发证券股份有限公司及其关联机构以下统称为“广发证券”。本报告的分销依据不同国家、地区的法律、法规和监管要求由广发证券于该国家或地区的具有相关合法合规经营资质的子公司/经营机构完成。

广发证券股份有限公司具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，接受中国证监会监管，负责本报告于中国（港澳台地区除外）的分销。

广发证券（香港）经纪有限公司具备香港证监会批复的就证券提供意见（4号牌照）的牌照，接受香港证监会监管，负责本报告于中国香港地区的分销。

本报告署名研究人员所持中国证券业协会注册分析师资质信息和香港证监会批复的牌照信息已于署名研究人员姓名处披露。

## 重要声明

广发证券股份有限公司及其关联机构可能与本报告中提及的公司寻求或正在建立业务关系，因此，投资者应当考虑广发证券股份有限公司及其关联机构因可能存在的潜在利益冲突而对本报告的独立性产生影响。投资者不应仅依据本报告内容作出任何投资决策。投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或者口头承诺均为无效。

本报告署名研究人员、联系人（以下均简称“研究人员”）针对本报告中相关公司或证券的研究分析内容，在此声明：（1）本报告的全部分析结论、研究观点均精确反映研究人员于本报告发出当日的关于相关公司或证券的所有个人观点，并不代表广发证券的立场；（2）研究人员的部

分或全部的报酬无论在过去、现在还是将来均不会与本报告所述特定分析结论、研究观点具有直接或间接的联系。

研究人员制作本报告的报酬标准依据研究质量、客户评价、工作量等多种因素确定，其影响因素亦包括广发证券的整体经营收入，该等经营收入部分来源于广发证券的投资银行类业务。

本报告仅面向经广发证券授权使用的客户/特定合作机构发送，不对外公开发布，只有接收人才可以使用，且对于接收人而言具有保密义务。广发证券并不因相关人员通过其他途径收到或阅读本报告而视其为广发证券的客户。在特定国家或地区传播或者发布本报告可能违反当地法律，广发证券并未采取任何行动以允许于该等国家或地区传播或者分销本报告。

本报告所提及证券可能不被允许在某些国家或地区内出售。请注意，投资涉及风险，证券价格可能会波动，因此投资回报可能会有所变化，过去的业绩并不保证未来的表现。本报告的内容、观点或建议并未考虑任何个别客户的具体投资目标、财务状况和特殊需求，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被广发证券认为可靠，但广发证券不对其准确性、完整性做出任何保证。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价。广发证券不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策，如有需要，应先咨询专业意见。

广发证券可发出其它与本报告所载信息不一致及有不同结论的报告。本报告反映研究人员的不同观点、见解及分析方法，并不代表广发证券的立场。广发证券的销售人员、交易员或其他专业人士可能以书面或口头形式，向其客户或自营交易部门提供与本报告观点相反的市场评论或交易策略，广发证券的自营交易部门亦可能会有与本报告观点不一致，甚至相反的投资策略。报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且无需另行通告。广发证券或其证券研究报告业务的相关董事、高级职员、分析师和员工可能拥有本报告所提及证券的权益。在阅读本报告时，收件人应了解相关的权益披露（若有）。

本研究报告可能包括和/或描述/呈列期货合约价格的事实历史信息（“信息”）。请注意此信息仅供用作组成我们的研究方法/分析中的部分论点/依据/证据，以支持我们对所述相关行业/公司的观点的结论。在任何情况下，它并不（明示或暗示）与香港证监会第5类受规管活动（就期货合约提供意见）有关联或构成此活动。

## 权益披露

(1) 广发证券（香港）跟本研究报告所述公司在过去12个月内并没有任何投资银行业务的关系。

## 版权声明

未经广发证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。