



西南证券
SOUTHWEST SECURITIES

瞄准未满足的临床需求， 胰腺癌领域重磅药物蓄势待发

西南证券研究发展中心
2023年6月

分析师：杜向阳
执业证号：S1250520030002
电话：021-68416017
邮箱：duxu@swsc.com.cn

分析师：汤泰萌
执业证书：S1250522120001
电话：021-68416017
邮箱：ttm@swsc.com.cn

核心观点

◆ 胰腺癌为何被成为“癌症之王”？

手术往往是患者生命延续的唯一希望。但是，由于早期症状不典型，临床上早期发现率仅为5~7%，是所有癌症中最低的一种。临床就诊时大部分患者已属于中晚期。晚期患者目前仅有数种化疗药物可用，总生存期仅6~9个月，故称为“癌症之王”。

◆ 我国胰腺癌新发人数？

中国胰腺癌患病人数由 2016 年的 9.8万人增至 2022 年的 11.9万人，复合年增长率为 3.3%。预计于 2024 年将增加至 12.7万人，并进一步增加至 2030 年的 15.2万人，2024 年至 2030 年的复合年增长率为 3.0%。2022年，全球胰腺癌发病人数达到约 51.2万人，预计于2024年有望增长至54.2万人，并进一步增至 2030 年的 63.9 万人。

◆ 主要标的：

康宁杰瑞 (9966.HK)：KN046一线治疗胰腺癌的II期客观缓解率（ORR）达50.0%，显著优于化疗方案，III期结果预计于2023年Q3读出。

和黄医药 (0013.HK)：索凡替尼联合卡瑞利珠单抗数据亮眼，ORR达55，PFS达8.8m，较对照组AG疗效显著提升。

再鼎医药 (9688.HK)：尼拉帕利联合伊匹木单抗二线治疗晚期胰腺癌潜力卓越，在缺乏BRCA或DDR基因突变的胰腺癌维持治疗中也能取得良好疗效，mOS达17个月，有望实现了全人群获益。

◆ 风险提示：创新药研发的不确定性、研发进展不及预期、商业化进展不及预期、药品降价风险，医药行业政策风险等。

目录



01

胰腺癌具有“三高三低”的特点，
到2030年我国新发人数达15万人

02

从指南看胰腺癌：化疗依旧主流，靶
向疗法方兴未艾

03

创新药物研发迫在眉睫，康宁杰瑞、和黄
医药、再鼎医药等深耕胰腺癌创新疗法

04

重点企业

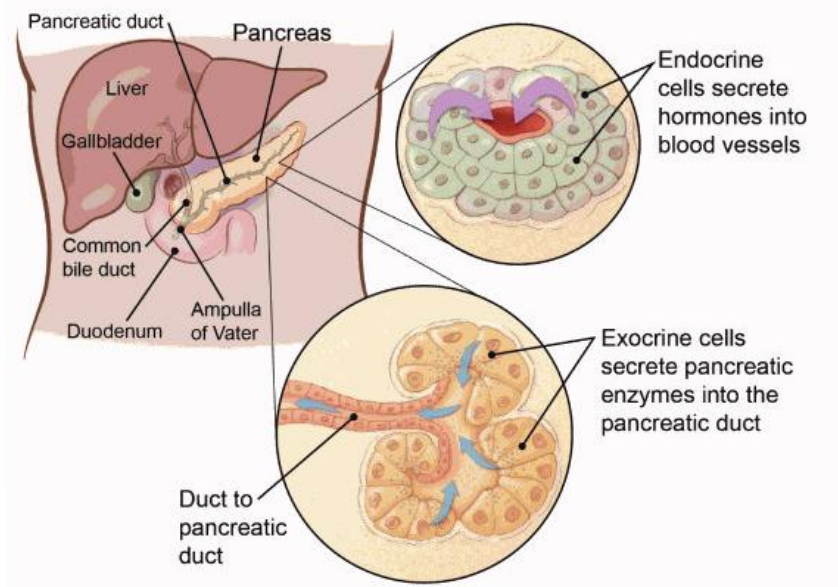
05

风险提示

1.1 胰腺癌的诱因包括可避免的因素及不可避免因素

- 胰腺癌是一种起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞的恶性肿瘤。绝大多数胰腺癌开始于胰腺中的外分泌细胞的生长失控，胰腺的外分泌恶性肿瘤主要是来源于胰腺导管上皮的腺癌,大约占到胰腺癌的90%以上。
- 目前胰腺癌发生的诱因包含有：
 - 可避免的因素：吸烟、肥胖、糖尿病、慢性胰腺炎，长期接触特定化学物质等；
 - 不可避免因素：年龄、性别、种族、家庭遗传史等；
 - 尚不确定的因素：饮食、缺乏锻炼、咖啡、酒精、某些情况下的胃部感染。

胰腺结构图



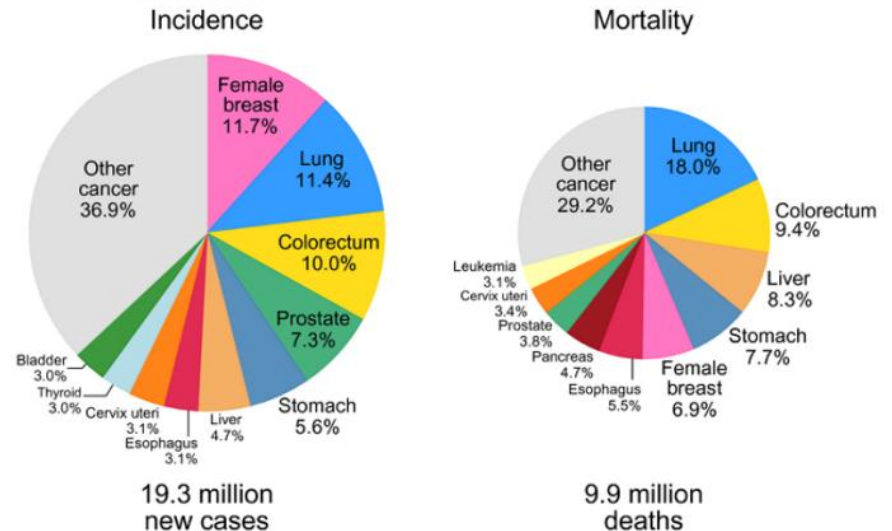
1.2 胰腺癌死亡率高，致死率居肿瘤第七位

- 根据Cancer Journal for Clinicians，胰腺癌发病率位于36种癌症中的第14位，但其死亡率却高居第7，极高的死亡率反映了有效治疗药物的短缺，同时也呼唤新的治疗方案或治疗药物。

2020年36种癌症的发病率和致死率

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF NEW DEATHS (% OF ALL SITES)
Female breast	2,261,419 (11.7)	684,996 (6.9)
Lung	2,206,771 (11.4)	1,796,144 (18.0)
Prostate	1,414,259 (7.3)	375,304 (3.8)
Nonmelanoma of skin ^①	1,198,073 (6.2)	63,731 (0.6)
Colon	1,148,515 (6.0)	576,858 (5.8)
Stomach	1,089,103 (5.6)	768,793 (7.7)
Liver	905,677 (4.7)	830,180 (8.3)
Rectum	732,210 (3.8)	339,022 (3.4)
Cervix uteri	604,127 (3.1)	341,831 (3.4)
Esophagus	604,100 (3.1)	544,076 (5.5)
Thyroid	586,202 (3.0)	43,646 (0.4)
Bladder	573,278 (3.0)	212,536 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	544,352 (2.8)	259,793 (2.6)
Pancreas	495,773 (2.6)	466,003 (4.7)
Leukemia	474,910 (2.4)	311,402 (3.1)

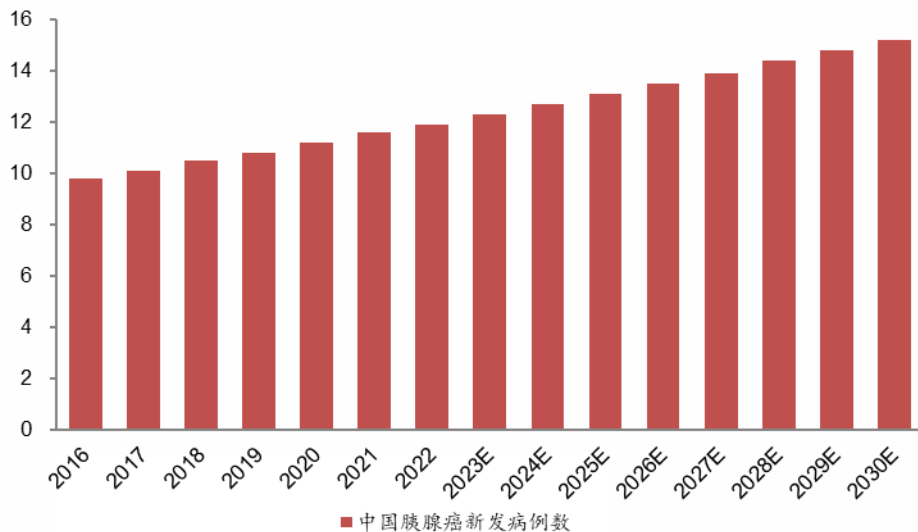
2020年全球肿瘤的发病率和死亡率



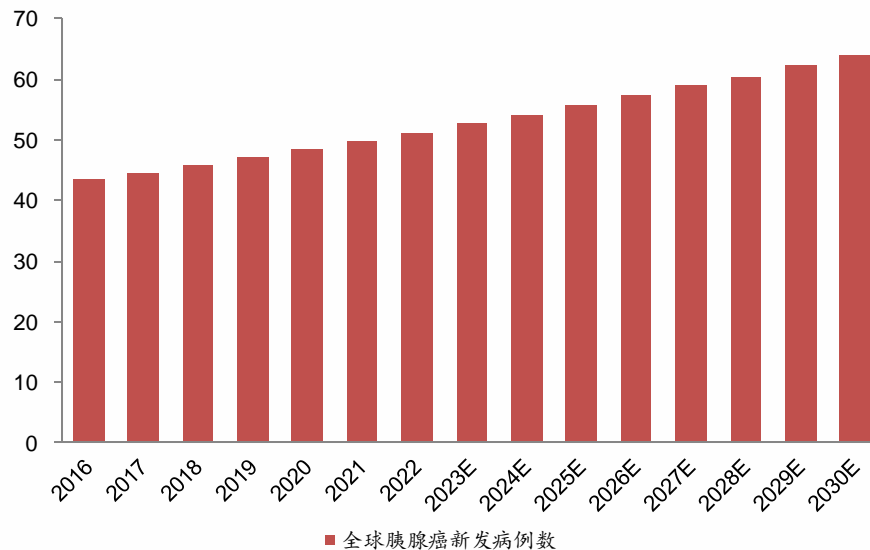
1.3 预计到2024年我国胰腺癌患病人数达12.7万人

- 中国胰腺癌患病人数由 2016 年的 9.8万人增至 2022 年的 11.9万人，复合年增长率为 3.3%。预计于 2024 年将增加至 12.7万人，并进一步增加至 2030 年的 15.2万人，2024 年至 2030 年的复合年增长率为 3.0%。2022年，全球胰腺癌发病人数达到约 51.2万人，预计于2024年有望增长至54.2万人，并进一步增至 2030 年的 63.9 万人。
- 胰腺癌具有“三高三低”的特点，“三高”即发病率逐年增高、复发转移率高和死亡率高；“三低”即早期诊断率低、手术切除率低和5年生存率低。

中国胰腺癌新发人数（万人）



全球胰腺癌新发人数（万人）

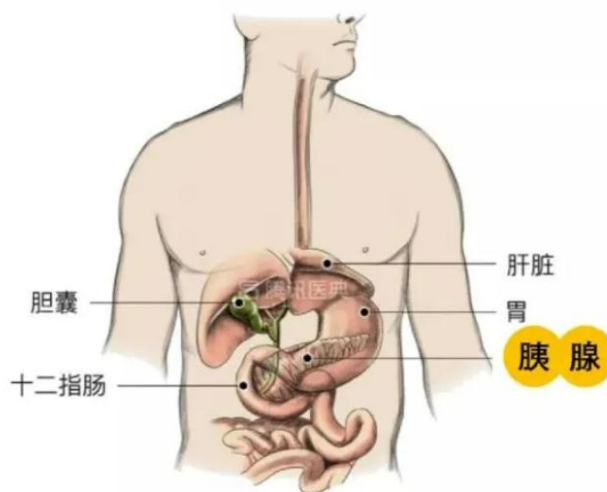


1.4 胰腺癌早期发现率低下，临床就诊时大部分患者已属于中晚期

➤ 胰腺癌恶性程度较高，进展迅速，且起病隐匿，早期症状不典型，临床上早期发现率仅为5~7%，是所有癌症中最低的一种。临床就诊时大部分患者已属于中晚期。主要临床表现包括：

- ✓ **腹部不适或腹痛**：是常见的首发症状。多不适加重。中晚期肿瘤侵及腹腔神经丛可导致持续性剧烈腹痛。
- ✓ **消瘦和乏力**：80%~90%胰腺癌患者在疾病初期即有消瘦、乏力、体重减轻，与缺乏食欲、焦虑和肿瘤消耗等有关。
- ✓ **消化道症状**：当肿瘤阻塞胆总管下端和胰腺导管时，胆汁和胰液体不能进入十二指肠，常出现消化不良症状。胰腺外分泌功能损害可能导致腹泻。晚期胰腺癌侵及十二指肠，可导致消化道梗阻或出血。
- ✓ **黄疸**：与胆道出口梗阻有关，是胰头癌最主要的临床表现，可伴有皮肤瘙痒、深茶色尿和陶土样便。
- ✓ **其他症状**：部分患者可伴有持续或间歇低热。少数胰腺癌患者仅表现为上腹部不适或隐痛、钝痛和胀痛等。易与胃肠和肝胆疾病的症状混淆。若还存在胰液出口的梗阻，进食后可出现疼痛或，且一般无胆道感染。部分患者还可出现血糖异常。

胰腺的位置



胰腺癌的症状



1.5 胰腺癌TNM分期

胰腺癌TNM分期				
转移情况 原发肿瘤T	M0 (没有远处转移)			M1 (有肝、腹膜、肺等 远处转移, 包括远处 淋巴结转移)
	N0 (无淋巴结转移)	N1 (扩散到1-3个附近淋 巴结)	N2 (扩散到4个或更多附 近淋巴结)	
T1 (肿瘤局限于胰腺内, 最大径小于2cm)	IA	IIB	III	IV
T2 (肿瘤局限于胰腺内, 最大径大于2cm, 不大 于4cm)	IB			
T3 (肿瘤大于4cm, 已生 长入胰腺周围组织, 但 未长入大血管)	IIA			
T4 (癌细胞已生长进入附 近大血管)	III			

目录

01

胰腺癌具有“三高三低”的特点，到2030年我国新发人数达15万人

02

从指南看胰腺癌：化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

03

创新药物研发迫在眉睫，康宁杰瑞、和黄医药、再鼎医药等深耕胰腺癌创新疗法

04

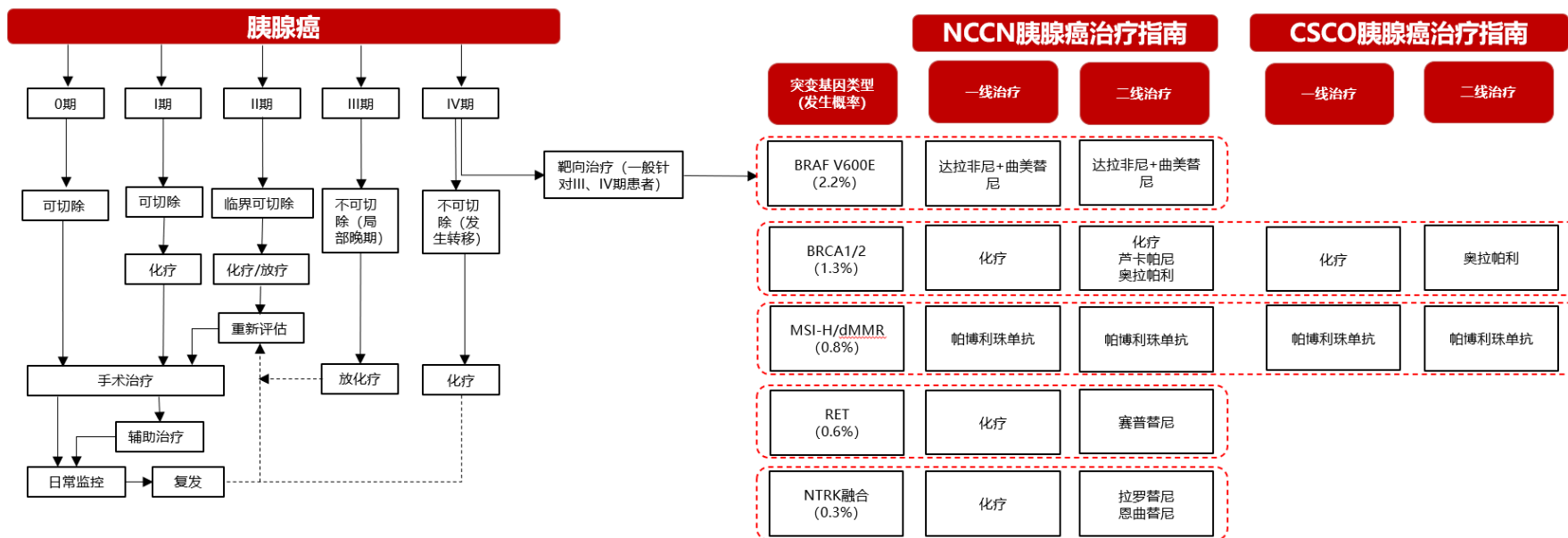
重点企业

05

风险提示

2.1 胰腺癌：化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

- 手术切除是胰腺癌患者获得治愈机会和长期生存的唯一有效方法。然而，超过80%的胰腺癌患者因病期较晚而失去手术机会。
- 近年来，基因学分子学检测技术的进步在胰腺癌发病机制、分子分型和药效等方面的研究中发挥了重要作用。基于生物学标志物的靶向治疗、免疫治疗在胰腺癌临床应用初现曙光。然而，晚期胰腺癌可干预靶点比较局限。



2.1 胰腺癌:化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

NCCN治疗指南靶向治疗药物详情

靶向基因	通用名	商品名	原研	线数	美国	中国	进入医保时间	单药/联用	国内样本医院销售额	全球销售额
BRAF V600E	曲美替尼 /trametinib	迈吉宁 /Mekinist	葛兰素史克	1L/2L	2017	2019	2020.12	联用达拉非尼	2020:13.04万元 2021:0.36亿元 2022:0.53亿元	2020:15.42亿美元 2021:16.93亿美元 2022:17.7亿美元
BRCA1/2	奥拉帕利/Olaparib	利普卓 /Lynparza	阿斯利康	2L	2019.12	2018.8	2020.1	单药	2020:2.44亿元 2021:3.3亿元 2022:3.78亿元	2020:17.76亿美元 2021:23.48亿美元 2022:26.38亿美元
MSI-H/dMMR	帕博利珠单抗 /Pembrolizumab	可瑞达 /Keytruda	默沙东	1L/2L	2017	2018.7	-	单药	2020:2.95亿元 2021:4.68亿元 2022:5.03亿元	2020:150.86亿美元 2021:185.45亿美元 2022:209.37亿美元
RET	塞普替尼 /Selpercatinib	Retevmo	礼来	2L	2020.9	2021.8	-	单药	-	2021:1.15亿美元 2022:1.92亿美元
NTRK	拉罗替尼 /Larotrectinib	维泰凯 /Vitrakvi	Loxo Oncology	2L	2018.11	2022.4	-	单药	-	2021:0.5亿美元
	恩曲替尼 /Entrutinib	罗圣全 /Rozlytrek	罗氏	2L	2019.8	2022.8	-	单药	2022:3.72万元	2020:0.2亿美元 2021:0.52亿美元

靶向基因	通用名	临床试验	人数	对照组	ORR	mPFS	mOS	用量	国外治疗费用	国内治疗费用
BRAF V600E	曲美替尼 /trametinib+ 达拉非尼 /Dabrafenib	NCI-MATCH	93	-	64%	14.6m	24.6m	曲美替尼2mg， 每天一次，达拉 非尼150mg，一 天两次	34.7万美元	27万元
BRCA1/2	奥拉帕利/Olaparib	POLO	154	安慰剂	23.1% vs 11.5%	7.4m vs 3.8m	19.0m vs 19.2m	300mg，每日两 次口服	20.4万美元	14.9万元
MSI-H/dMMR	帕博利珠单抗 /Pembrolizumab	KEYNOTE-158	22	-	18.2%	2.1m	4.0m	2mg/kg，每三周 一次	9.7万美元	10万元
RET	塞普替尼 /Selpercatinib	LIBRETTO-001	11	-	44%	13.2m	-	160mg，一天两 次	13.4万美元	10万元
NTRK	拉罗替尼 /Larotrectinib	NAVIGATE	2	-	50%	-	-	100mg，一天两 次	12万美元	-
	恩曲替尼 /Entrectinib	STARTRK-2	3	-	66.7%	-	-	250mg，一天一 次	10.2万美元	13.7万元

2.1 胰腺癌:化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

CSCO治疗指南靶向治疗药物详情

靶向基因	通用名	商品名	原研	线数	美国	中国	进入医保时间	单药/联用	国内样本医院销售额	全球销售额
KRAS野生型	尼妥珠单抗 /nimotuzumab	泰欣生	百泰生物	1	-	2008.6	2020	联用吉他西滨	2020:2.86亿元 2021:3.66亿元 2022:3.63亿元	-
EGFR(30%-89%)	厄洛替尼 /Erlotinib	特罗凯/Tarceva	罗氏	1	2005.11	2007	2017.7	联用吉他西滨	罗氏: 2020:0.39亿元;2021:0.24亿元 2022:0.13亿元 上海创诺: 2020:482.61万元;2021:997.71万元 2022:572.22万元 南京力博维: 2022:7.1万元 江苏黎森: 2021:602元;2022:5.18万元	2020:2.22亿美元 2021:1.38亿美元
MSI-H/dMMR	帕博利珠单抗 /Pembrolizumab	可瑞达 /Keytruda	默沙东	1/2	2020.6	2018.7	-	单药	2020:2.95亿元;2021:4.68亿元 2022:5.03亿元	2020:150.86亿美元 2021:185.45亿美元 2022:209.37亿美元
BRCA1/2	奥拉帕利/Olaparib	利普卓 /Lynparza	阿斯利康	2	2018.10	2018.8	2023.1	单药	2020:2.44亿元 2021:3.33亿元 2022:3.78亿元	2020:17.76亿美元 2021:23.48亿美元 2022:26.38亿美元

靶向基因	通用名	商品名	原研	线数	美国	中国	进入医保时间	单药/联用	国内样本医院销售额	全球销售额
KRAS野生型	尼妥珠单抗 /nimotuzumab	泰欣生	百泰生物	1	-	2008.6	2020	联用吉他西滨	2020:2.86亿元 2021:3.66亿元 2022:3.63亿元	-
EGFR(30%-89%)	厄洛替尼 /Erlotinib	特罗凯/Tarceva	罗氏	1	2005.11	2007	2017.7	联用吉他西滨	罗氏: 2020:0.39亿元;2021:0.24亿元 2022:0.13亿元 上海创诺: 2020:482.61万元;2021:997.71万元 2022:572.22万元 南京力博维: 2022:7.1万元 江苏黎森: 2021:602元;2022:5.18万元	2020:2.22亿美元 2021:1.38亿美元
MSI-H/dMMR	帕博利珠单抗 /Pembrolizumab	可瑞达 /Keytruda	默沙东	1/2	2020.6	2018.7	-	单药	2020:2.95亿元;2021:4.68亿元 2022:5.03亿元	2020:150.86亿美元 2021:185.45亿美元 2022:209.37亿美元
BRCA1/2	奥拉帕利/Olaparib	利普卓 /Lynparza	阿斯利康	2	2018.10	2018.8	2023.1	单药	2020:2.44亿元 2021:3.33亿元 2022:3.78亿元	2020:17.76亿美元 2021:23.48亿美元 2022:26.38亿美元

2.2 I、II期胰腺癌使用手术切除，但超过80%的胰腺癌患者因病情较晚失去手术机会

- 手术切除是胰腺癌患者获得治愈机会和长期生存的唯一有效方法。然而，**超过80%的胰腺癌患者因病期较晚而失去手术机会**。外科手术应尽力实施根治性切除。
- 根治性手术切除指证：
 - (1) 年龄<80岁，全身状况良好、多学科评估心/肺/肝/肾功能可以耐受手术。
 - (2) 临床分期为II期以下的胰腺癌。
 - (3) 无肝脏转移，无腹水。
 - (4) 术中探查肿物局限于胰腺内，未侵犯肠系膜门静脉和肠系膜上静脉等重要血管。
 - (5) 无远处播散和转移。

可切除或临界可切除胰腺癌新辅助治疗方案

方案	具体用药
吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇	白蛋白结合型紫杉醇 125mg/m ² 静脉滴注 1、8日，吉西他滨 1000 mg/m ² 静脉滴注第 1、8日，每 3周重复
FOLFIRINOX（仅用于 ECOG PS 评分 0~1 的患者）	奥沙利铂 85mg/m ² 静脉滴注 第 1日 伊立替康 180mg/m ² 静脉滴注 第 1日 亚叶酸钙 400mg/m ² 静脉滴注 第 1日 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）400mg/m ² 快速静脉注射 第 1日之后 5-FU 2400mg/m ² 持续输注 46 小时，每 2周重复
mFOLFIRINOX（仅用于 ECOG PS 评分 0~1 的患者）	奥沙利铂 85mg/m ² 静脉滴注 第 1日 伊立替康 150mg/m ² 静脉滴注 第 1日 亚叶酸钙 400mg/m ² 静脉滴注 第 1日 5-FU 2400mg/m ² 持续输注 46 小时 每 2周重复

2.3 晚期胰腺癌化疗占主导，靶向疗法发展方兴未艾

- 不可切除的局部晚期或合并远处转移的胰腺癌占比达80%，总体治疗效果不佳，建议开展相关临床研究。目前，治疗不可切除的局部晚期或转移性胰腺癌的常用化疗药物包括：吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、5-FU/LV、顺铂、奥沙利铂、伊立替康、替吉奥、卡培他滨。靶向药物包括厄洛替尼、拉罗替尼、奥拉帕利等。

从CSCO指南看Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌治疗：化疗依然占据主流

分期	线数	I级推荐	II级推荐
局部晚期或转移性胰腺癌	一线	<ol style="list-style-type: none"> 1. FOLFIRINOX/ mFOLFIRINOX 2. 吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇 3. 吉西他滨+顺铂（特别对于可能存在 BRCA1/2 或者其他 DNA 修复基因突变的遗传性肿瘤患者） 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 吉西他滨+厄洛替尼 2. 固定剂量率的吉西他滨、多西他赛、卡培他滨 3. 氟嘧啶+奥沙利铂 4. NTRK 融合基因突变：拉罗替尼或恩曲替尼
	二线	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5-FU+亚叶酸+伊立替康 2. 5-FU+亚叶酸+伊立替康脂质体 3. FOLFIRINOX 先前使用过氟嘧啶 <ol style="list-style-type: none"> 1. 吉西他滨 2. 吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇 	MSI-H/dMMR：帕博利珠单抗 BRCA1/2 基因突变：奥拉帕利 NTRK 融合基因突变：拉罗替尼或恩曲替尼 EGFR 基因突变：吉西他滨+厄洛替尼 放疗

2.4 化疗疗效有限，一线疗法的mOS仅6-9个月

- 身体状况较好的患者选择双药或三药的方案进行治疗，国内外均推荐首选吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇或FOLFIRINOX方案，但目前一线疗法的中位OS(Overall Survival,总体生存期)仅6-9个月。而单药方案（吉西他滨或S-1（替吉奥））一般仅用于身体状况不佳的患者的姑息性化疗。但总体来看，目前一线疗法疗效十分有限，绝大多数一线疗法的中位OS只有6-9个月。

胰腺癌一线治疗数据对比

方案	试验名称	人数	对照组	mOS	HR 或 p 值
吉西他滨	-	126	5-FU	5.6m vs 4.4m	0.0025
吉西他滨+厄洛替尼	NCIC CTG	569	吉西他滨	6.2m vs 5.9m	0.82
FOLFIRINOX	PRODIGE	342	吉西他滨	11.1m vs 6.8m	0.57
吉西他滨+白蛋白紫杉醇	MPACT	861	吉西他滨	8.5m vs 6.7m	0.72

2.5 靶向疗法方兴未艾，但可干预的靶点十分局限且突变率低

- **晚期胰腺癌可干预靶点比较局限**，目前获批的靶向药物为基于BRCA1/2胚系突变(gBRCAm)的奥拉帕利等PARP抑制剂、基于NTRK1/2/3融合的NTRK抑制剂以及基于EGFR敏感突变的厄洛替尼。但BRCA 1/2基因突变率仅4-7%，NTRK融合突变率不足1%。

III、IV期胰腺癌靶向治疗方案

突变情况	用药情况	可选方案
NTRK 融合基因突变	初治	首选拉罗替尼或恩曲替尼
致病性胚系 BRCA1/2 基因突变	初治	首选含铂方案，如 FOLFIRINOX 或吉西他滨联合顺铂方案
	铂类药物治疗后无进展 \geq 16周	奥拉帕利维持治疗
KRAS 基因野生型		尼妥珠单抗联合吉西他滨可延长总体生存期
EGFR 基因突变		厄洛替尼联合吉西他滨
MSI-H 或 dMMR 分子特征的转移性患者		免疫检查点抑制剂

2.6 BRCA与PARP抑制剂：“合成致死”

- BRCA1/2是两种具有抑制恶性肿瘤发生作用的基因，其通过编码产生肿瘤抑制蛋白，从而在调节人体细胞的复制、遗传物质DNA损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。
- **合成致死**：PARP抑制剂可抑制PARP介导的DNA单链损伤修复过程，造成未修复DNA单链的大量积累，并与行进中DNA复制碰撞，进一步形成致死性NDA双链断裂损伤。BRCA和PARP满足了“合成致死”的定义，当BRCA基因突变时，DNA修复途径将依赖于PARP-1酶，而PARP抑制剂使得DNA无法修复最终凋亡，因此PARP抑制剂有望起到杀伤肿瘤的作用。由于正常细胞中BRCA可修复NDA使细胞存活，因此PARP抑制剂可作为靶向药物，选择性地杀死BRCA突变细胞。
- **PARP抑制剂与BRCA1/BRCA2的合成致死机制为：**
 - (1) PARP抑制剂可与PARP竞争性结合，导致细胞内大量单链DNA损伤不能及时修复而堆积；
 - (2) 未被修复的单链DNA损伤会引发复制叉崩解并由此产生双链DNA损伤；
 - (3) 具有很强细胞毒性的双链DNA损伤在正常细胞内可通过BRCA1及BRCA2等因子共同参与介导的HR修复途径进行准确修复；
 - (4) 在BRCA1/BRCA2缺陷性的肿瘤细胞内，双链DNA损伤无法修复，或由其他易出错途径修复，导致肿瘤细胞死亡的概率极大增加。

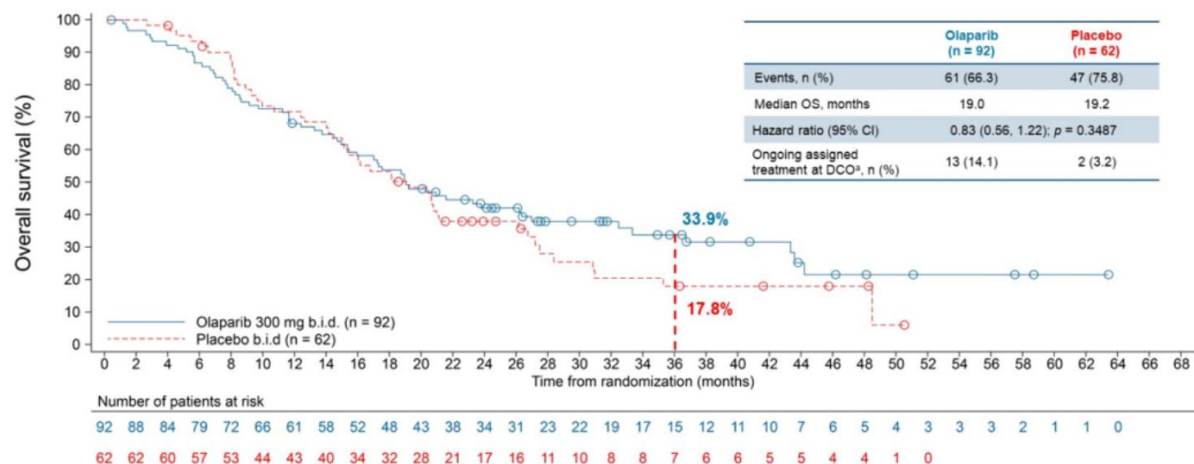
合成致死示意图



2.6 尼拉帕利：首款用于治疗BRCA基因突变胰腺癌的PARP抑制剂

- 从致病角度来说，BRCA1和BRCA2是家族性胰腺癌最常见的原因。**4-7%的胰腺癌患者BRCA1、BRCA2或PALB2存在致病性突变**，BRCA1突变则会导致胰腺癌的风险增加2~4倍。
- 奥拉帕利的POLO研究标志着胰腺癌精准治疗和维持治疗取得了重大突破，研究结果推动了2019年美国国家癌症综合网络（NCCN）指南（第三版）的快速更新，**在指南中推荐所有胰腺癌患者进行BRCA基因突变情况检测**。由此可见，BRCA基因检测对于胰腺癌治疗药物的选择具有指导意义。虽然目前胰腺癌中胚系BRCA突变的临床检出率较低，仅有4~7%，但是从POLO研究看，这部分患者可能预后较好，而且其亲属也有可能需要进行遗传风险评估，因此BRCA检测十分重要。
- POLO研究是第一项评估在BRCA胚系突变晚期胰腺癌一线含铂方案化疗稳定后，PARP抑制剂奥拉帕利作为维持治疗有效性的随机双盲三期临床研究。POLO研究证实无进展生存（PFS）在奥拉帕利维持组明显较安慰剂组延长，**中位PFS分别为7.4个月vs 3.8个月**（HR=0.53，95%CI 0.35~0.82，P=0.004）。OS结果显示，两组的中位OS相似，分别为19.0个月和19.2个月，两组OS无显著统计学差异（HR=0.83，95%CI 0.56~1.22，P=0.3487）。奥拉帕利组3年的生存率为33.9%，安慰剂组仅为17.8%。

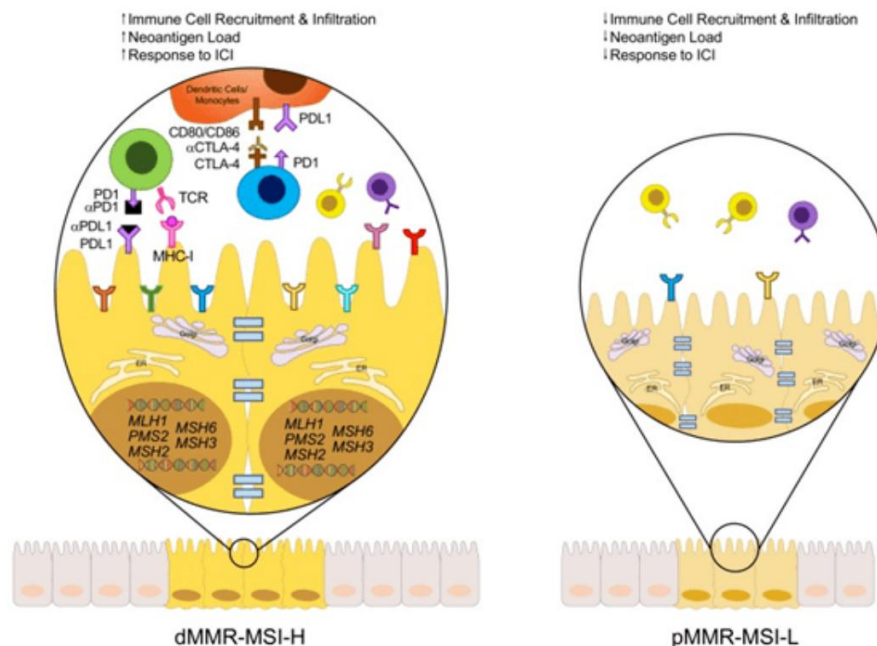
POLO研究的最终OS结果



2.7 MSI-H/dMMR : 消化道肿瘤重要的生物标志物

- 人类的正常细胞具有能够发现并修复DNA复制和重组时产生的碱基错配的能力，即错配修复（mismatch repair; MMR）。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2是四种常见的MMR基因，如果其中之一发生遗传突变或体细胞突变或MLH1基因启动子甲基化则有可能导致错配修复功能缺陷（deficient MMR, dMMR）。dMMR会使重复单位长度仅有1-6个核苷酸的串联微卫星DNA序列复制错误不能够被修复，即产生微卫星不稳定（microsatellite instability; MSI），当复制错误大量积累后，就会产生微卫星高度不稳定（MSI-H），并有可能进一步诱发细胞癌变。
- 真实世界数据显示，消化系统肿瘤患者MSI-H比较常见，8.7%的结肠癌患者，5.8%的胃癌患者，2.6%的肝内胆管细胞癌患者均为MSI-H。此外，还有9种其他类型癌症中也发现了MSI-H，例如肺腺癌、小肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌等。

MSI-H/dMMR机制示意图



2.7 帕博利珠单抗：MSI-H型胰腺癌的重磅药物

- 免疫检查点抑制剂已成为某些肿瘤患者的新型治疗方法。令人失望的是，伊匹木单抗或PD-L1单抗用于晚期胰腺癌的早期研究结果并不理想。胰腺癌对免疫治疗的耐药性受多因素影响，胰腺癌通常具有较低的肿瘤突变负荷（TMB）（1mt/Mb），相比之下，黑色素瘤或肺癌的TMB约10 mut/Mb，高TMB通常与免疫治疗的高应答率相关，dMMR肿瘤的特征之一是TMB非常高(通常>10 mut/Mb)，而胰腺癌中dMMR发生率小于1%，但是胰腺癌治疗指南仍推荐晚期疾病患者进行dMMR检测。
- 2017年，FDA批准了K药用于治疗既往治疗进展的不可切除或转移性MSI-H/dMMR晚期实体瘤患者。在篮子试验KEYNOTE-158研究中，纳入了有22名晚期MSI-H型胰腺癌患者，使用帕博利珠单抗治疗后，总缓解率(ORR)为18.2%，mPFS为2.1m，mOS为4m。

KEYNOTE-158研究

TABLE 3. Antitumor Activity for Tumor Types With Greatest Enrollment

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	—

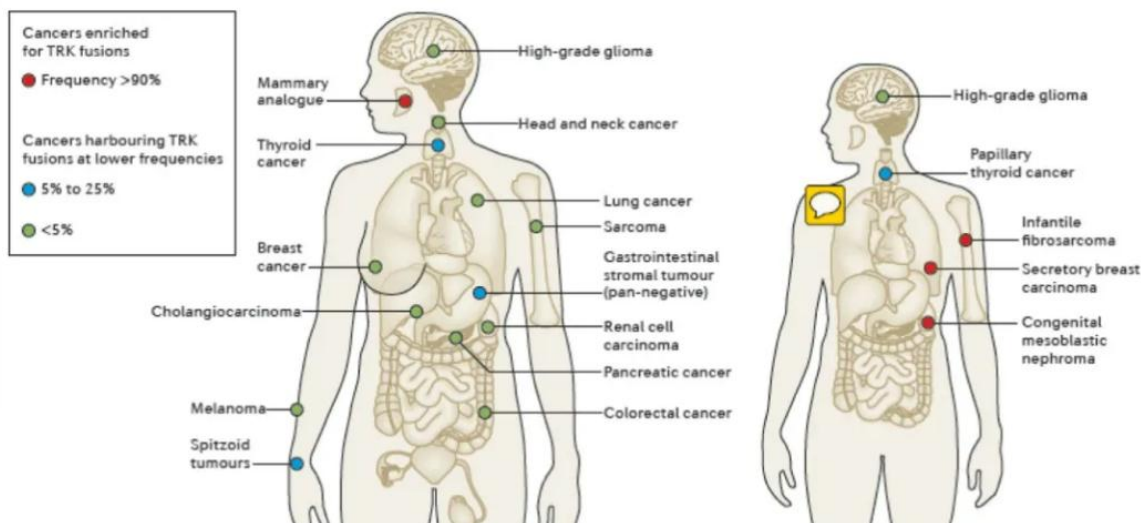
NOTE. Efficacy analyses included all patients who received at least one dose of pembrolizumab. Only confirmed responses are included. Response was assessed per RECIST version 1.1 by independent central radiologic review.

Abbreviations: +, no progressive disease by the time of last disease assessment; CR, complete response; DOR, duration of response; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response.

2.8 NTRK：融合突变比例低，但考虑到胰腺癌缺少驱动基因，仍然是重要的标志物

- **NTRK基因融合是全球首个也是目前唯一一个泛实体瘤靶向药物作用靶点。**NTRK包含NTRK1、NTRK2和NTRK3，分别编码原肌球蛋白受体激酶(TRK)家族TRKA、TRKB和TRKC三种蛋白。任何一个基因如果和其他的基因发生了融合突变，那么就会导致癌细胞异常活性，驱动肿瘤的发生。
- NTRK融合突变在分泌性乳腺癌、唾液腺癌成年患者以及分泌性乳腺癌、婴儿纤维肉瘤、先天性肾癌儿童患者中检出率在75%以上；在甲状腺癌、胃肠道间质瘤、神经胶质瘤及部分黑色素瘤患者中检出率约为5%~25%；在结直肠癌、胰腺癌、胆管癌、肺癌、肉瘤、脑瘤等癌种中也有检出，但检出率低于5%。
- 2021 ESMO大会摘要指出，**中国患者进行NTRK基因检测的比例仅为1.3%，低于日本（3.4%）、法国（3.7%）、德国（5.6%）等国家。**JSCO、ESMO、ASCO、JSMO、TOS等协会专家共识推荐4类实体瘤患者进行NTRK基因融合基因检测：①没有发现其他驱动基因突变/基因融合/扩增的晚期实体肿瘤患者；②晚期（不可切除或转移性）实体瘤患者极有可能存在NTRK基因融合，特别是ETV6-NTRK3基因融合；③除上述以外的晚期实体瘤患者；④NTRK基因融合发生率高的局部晚期肿瘤患者考虑术前免疫治疗。

NTRK融合在成人和儿童肿瘤中的分布和频率



2.8 拉罗替尼和恩曲替尼：针对NTRK融合突变的广谱抗癌药物

- **2018年，拉罗替尼成为首个获FDA批准用于NTRK融合的泛肿瘤组织小分子靶向药物。** NAVIGATE 研究中，拉罗替尼 (Larotrectinib) 用于 NTRK 融合患病者 (共 55 例) 的缓解率达 75%，其中包括 1 例胰腺癌患病者 (部分缓解)。
- 2022年4月13日，中国国家药监局 (NMPA) 官网公示，larotrectinib(拉罗替尼)在中国正式上市，用于治疗携带NTRK基因融合的成年和儿童局部晚期或转移性实体瘤患者，不需考虑癌症的发生区域。
- **2019年8月，恩曲替尼获FDA批准成为NTRK/ROS1融合、不论肿瘤类别的小分子靶向药物。** STARTRK-2 研究评估了恩曲替尼 (Entrectinib) 的治疗效果，在亚组分析中，3 名患病者 (2 例携带 TPR-NTRK 融合突变，1 例携带 SCL4-ROS1 融合突变) 接受了恩曲替尼治疗，均达到部分缓解。
- 2022年7月29日，罗氏公司的恩曲替尼胶囊在中国获批，中文名为“罗圣全”。适应症为用于治疗成人及12岁以上儿童患者神经营养原肌球蛋白受体激酶 (NTRK) 融合阳性、初始治疗后局部晚期或转移性实体肿瘤。

癌种	癌种分析	NTRK阳性率, %
所有肿瘤	儿童高于成人	0.28~2.22%
肺腺癌	常见, 占新发肿瘤4.6%, 高发年龄40岁以上	0.16~0.23
结直肠癌	常见, 占新发肿瘤9.8%, 高发年龄40岁以上	0.26~0.35
浸润性乳腺癌	常见, 占新发肿瘤9.3%, 高发年龄40岁以上	0.08~0.13
胰腺癌	常见, 占新发肿瘤2.6%, 高发年龄40岁以上	0.30~0.34
甲状腺癌	常见, 占新发肿瘤3%, 青壮年多发	2.22~2.28
黑色素瘤	常见, 占新发肿瘤1.7%, 成人高发	0.36~0.54
宫颈癌	常见, 占新发肿瘤3.1%, 高发年龄30-55岁	0.36
多形性胶质母细胞瘤	常见恶性脑肿瘤, 占比12%, 高发年龄45-70岁	0.62
胆管癌	少见, 恶性程度很高, 预后极差, 高发于50-70岁	0.25
唾液腺癌	少见, 占新发肿瘤0.3%, 任何年龄可发	5.08~5.29
肉瘤	少见, 占有成人癌症的1%, 儿童癌症的15%~20%	0.68~1.17
分泌性乳腺癌	罕见, 占浸润性乳腺0.15%, 发病年龄3-87岁	92.87
婴儿型纤维肉瘤	罕见, 梭形细胞瘤, 先天性, 发病年龄0-2岁	90.56
分泌性唾液腺瘤	罕见于唾液腺瘤, 发病年龄9-86岁	79.68
多形性腺瘤	罕见, 又称腮腺混合瘤, 病程长, 多发于青壮年	50.47
儿童甲状腺乳头状癌	罕见, 占儿童癌症比例为2%, 恶性程度较成人高	25.93
炎性肌纤维母细胞瘤	罕见, 梭形细胞瘤, 儿童与青少年高发	17.7

目录

01

胰腺癌具有“三高三低”的特点，到2030年我国新发人数达15万人

02

从指南看胰腺癌：化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

03

创新药物研发迫在眉睫，康宁杰瑞、和黄医药、再鼎医药等深耕胰腺癌创新疗法

04

重点企业

05

风险提示

3.1 胰腺癌前沿疗法一览

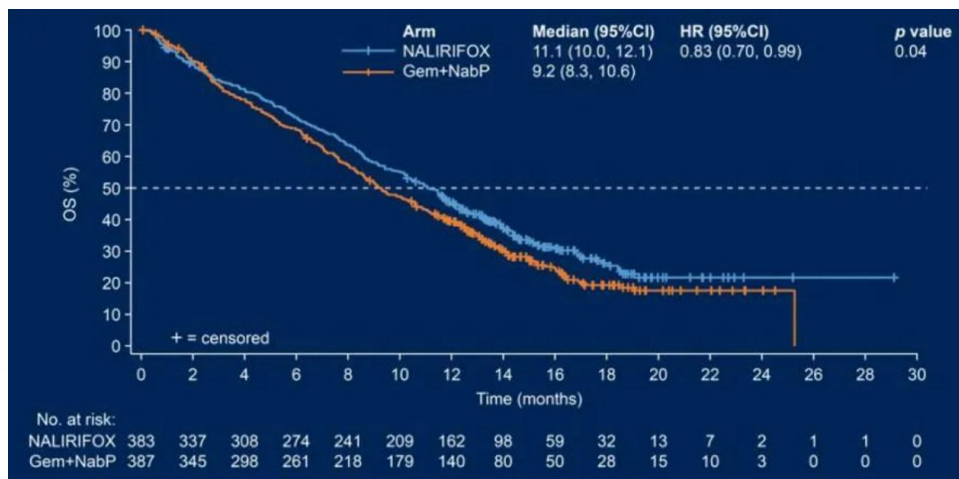
➢ 鉴于胰腺癌“三高三低”的特点以及临床缺医少药的痛点，一批企业相继开展胰腺癌创新药的研发，国内布局晚期胰腺癌的企业包括百泰生物、康宁杰瑞、和黄医药、齐鲁制药、再鼎医药等。近年来，随着数据的逐步披露，我们预计胰腺癌这一市场即将迎来破局药物。

各大药企加速布局，新型药物蓄势待发

	靶点	企业	适应症	试验	对照组	N	ORR	mOS	mPFS
NALIFIROX	化疗	益普生	一线胰腺癌	III	AG	770	41% vs 36%	11.2m vs 9.2m	7.4m vs 5.6m
索凡替尼+卡瑞利珠单抗+AG	VEGFR+PD-1	和黄医药/恒瑞医药	一线胰腺癌	I b	AG	27	55% vs 23.1%	NR	8.8m vs 5.8m
KN046+AG	PD-1/CTLA-4	康宁杰瑞	一线胰腺癌	II	-	22	50%	12m	6m
Pelareorep+PD-L1+AG	溶瘤病毒+PD-L1	Oncolytics Biotech	一线胰腺癌	I	-	10	70%	NR	NR
CEND-1+AG	肿瘤穿透肽	Cend Therapeutics / 齐鲁制药	一线胰腺癌	I	-	29	59%	13.2m	9.7m
SEA-CD40+AG+K药	CD40激动剂+PD-1	Seagen	一线胰腺癌	I	-	61	44%	13.8m	7.2m
尼拉帕利+伊匹木单抗	PARP+CTLA-4	再鼎医药	二线胰腺癌	I / II	-	44	15.4%	17.3m	8.1m

3.2 NALIRIFOX，改写一线胰腺癌的潜力药物

- 在2023ASCO GI上，研究人员观察了NALIRIFOX（伊立替康脂质体+5-氟尿嘧啶/亚叶酸+奥沙利铂）作为mPDAC患者一线治疗的疗效和安全性。
- 符合条件的组织病理学/细胞学证实未经治疗的转移性PDAC患者被随机（1:1）在28天周期的第1天和第15天接受NALIRIFOX方案或在28天周期的第1、8和15天接受白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m²+吉西他滨1000 mg/m²（Gem+NabP）。按ECOG表现状态、地理区域和有无肝转移进行随机分层。主要终点为总生存（OS）；次要终点为无进展生存（PFS）、总缓解率（ORR）和安全性。
- 研究共纳入770例患者（NALIRIFOX，n=383；Gem + NabP，n=387）。各组间基线特征平衡良好。中位随访时间为16.1个月，共发生544起事件。
- **NALIRIFOX组的中位OS为11.1个月，而Gem + NabP组的中位OS为9.2个月**（HR 0.84 [95%CI：0.71~0.99]；P=0.04。PFS也显著改善（7.4个月vs. 5.6个月；HR 0.70 [0.59~0.84]；P=0.0001）。
- 与Gem+NabP相比，接受NALIRIFOX治疗的患者中出现频率≥10%的3/4级治疗出现不良事件（TEAEs）包括腹泻（20.3% vs. 4.5%）、恶心（11.9% vs. 2.6%）、低钾血症（15.1% vs. 4.0%）、贫血（10.5% vs. 17.4%）和中性粒细胞减少（14.1% vs. 24.5%）。



3.3 KN046，胰腺癌一线免疫疗法的潜在BIC药物

- 免疫疗法联合化疗对一些肿瘤已显示出疗效，但在胰腺癌中尚未获得类似的积极结果。KN046是一种新型重组人源化双特异性抗体，可同时阻断PD-1/PD-L1和CTLA-4通路，恢复T细胞对肿瘤的免疫反应。
- 在2021 CSCO上，康宁杰瑞披露了KN046联合AG方案治疗不可切除局部晚期（无法手术）或转移性胰腺导管癌患者的初步效果。22例患者接受至少一次肿瘤评估，客观缓解率（ORR）为50.0%，疾病控制率（DCR）为95.5%，6个月无进展生存率（PFS-6M Rate）为62.3%；4例患者经4~6周期治疗后MDT评估达到手术切除标准并接受手术治疗。**与目前一线胰腺癌免疫疗法相比，KN046潜在疗效优势显著。**
- **KN046联合AG方案一线治疗不可切除局部晚期（无法手术）或转移性胰腺导管癌的III期预计于2023年Q3读出。**

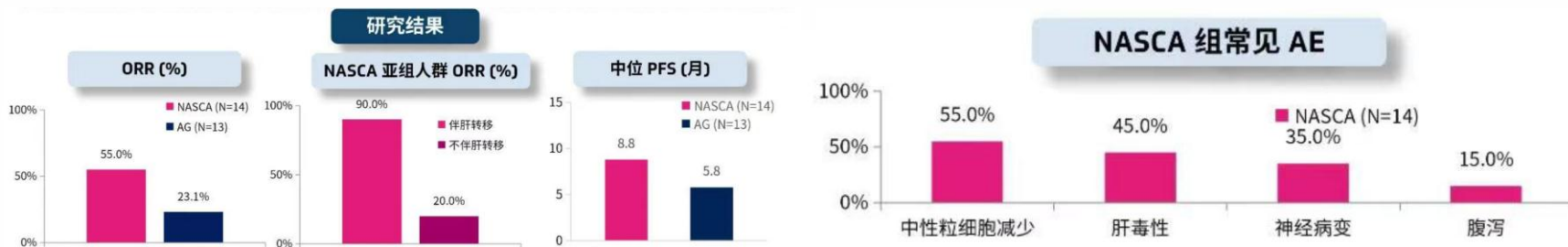
各大药企加速布局，新型药物蓄势待发

	KN046+化疗	纳武利尤单抗+化疗	帕博利珠单抗+化疗	特瑞普利单抗+化疗
分期	II	I	I b/II	I b/II
N	31	50	11	20
ORR	45.2%	18%	27%	35.5%

3.4 索凡替尼联合免疫疗法闪耀2023ASCO

- 在2023 ASCO上，和黄医药披露了索凡替尼+卡瑞利珠单+白蛋白结合型紫杉醇+S-1(NASCA)用于mPDAC的有效性和安全性，Ib 期采用剂量递增设计，主要终点为 RP2DII 期为前瞻、开放、随机对照设计，比较 NASCA方案与白蛋白结合型紫杉醇+吉西他滨(AG)方案治疗mPDAC的疗效。
- 研究结果显示:RP2D 确定为索凡替尼200mg。截至2023年1月10日II 期共纳入28例患者，其中27例疗效可评估。**NASCA组和AG组的ORR分别为55.0%和23.1%**。两组中位PFS分别为8.8个月和5.8个月。NASCA组常见AE包括中性粒细胞减少(55.0%)肝毒性(45.0%)、神经病变(35.0%)和腹泻(15.0%)。4 例(20%)患者发生irAE，为3 级肝毒性。除肝毒性和腹泻外，两组的安全性相当。对13 例接受 NASCA治疗患者的组织进行免疫细胞多重标记染色。CD3+T细胞在肿瘤核心浸润最多，其次是CD68+CD168+(M11巨细胞和FOXP3+T细胞。大部分免疫细胞和治疗性生物标志物在基质中的表达水平高于肿瘤核心。
- 初步结果显示，相比标准AG方案，NASCA方案具有更高的临床活性，尤其是伴肝转移的患者中，同时具有可控的安全性。研究仍在进行中，NASCA方案值得在mPDAC患者中进步探索

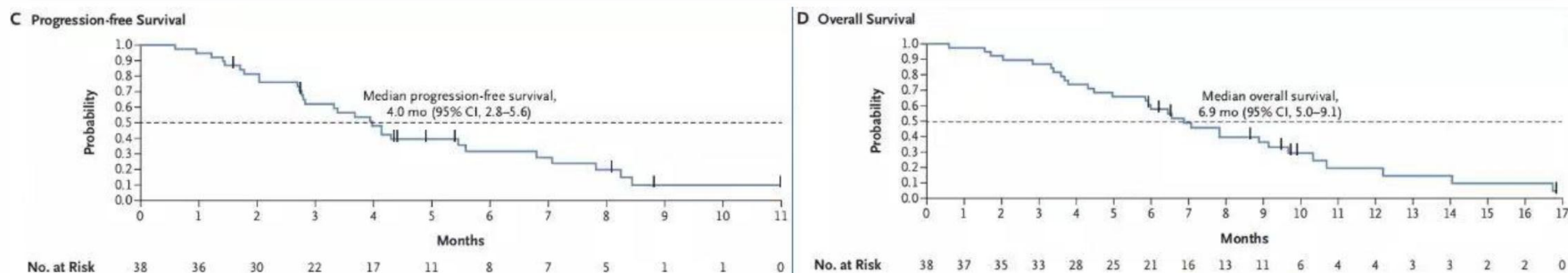
索凡替尼+卡瑞利珠单+白蛋白结合型紫杉醇+S-1疗效及安全性数据



3.5 Sotorasib突围KRAS G12C突变晚期胰腺癌

- KRAS基因是胰腺癌常见的驱动基因，约85%-90%的胰腺癌病人患有KRAS基因变异，KRAS G12C在所有基因变异中约有1-2%。
- 2022年2月14日，安进公司公布了索托拉西布（sotorasib）用于KRASG12C突变的晚期胰腺癌患者的1/2期CodeBreak 100临床研究中的有效性和安全性。
- 对38名预处理过的晚期胰腺癌患者，经索托拉西布治疗后，**客观应答和疾病控制率分别达到21%和84%**。将近80%的病人在三线或后线使用索托拉西布。38名病人中，8名患者通过盲法独立研究[BICR]证实了局部缓解（PR）。8名病人中，2名病人得到了持续的治疗。到2021年11月1号的数据终止时，平均随访16.8个月和5.7个月的平均疗效。结果表明，**PFS和OS的中位数分别为4个月和6.9个月**。研究未发现任何新的安全性迹象。16名（42%）出现各种程度的TRAEs (TRAEs)，最常见的3级 TRAEs为腹泻（5%）和疲乏（5%）。无 TRAEs致死或终止治疗。

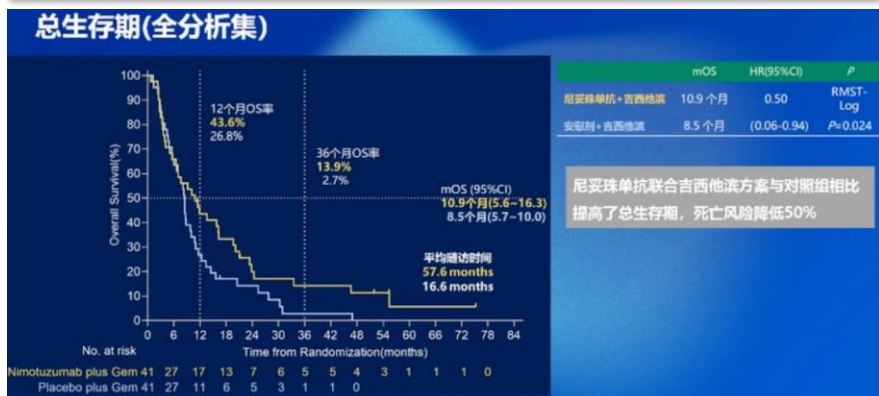
CodeBreak 100的PFS和OS数据



3.6 尼妥珠单抗治疗KRAS野生型胰腺癌

- 除了KRAS突变的胰腺癌，仍有约15%的患者为KRAS 野生型，这部分患者预后较差。2023年6月12日，NMPA批准了百泰生物的尼妥珠单抗的上市申请，适应症为胰腺癌。
- 2022 ASCO上披露了尼妥珠单抗联合吉西他滨对比吉西他滨治疗K-Ras野生型的局部晚期或转移性胰腺癌注册临床研究（简称NOTABLE研究）。
- 研究共纳入92名患有局部晚期或转移性胰腺癌的中国患者。患者随机接受尼妥珠单抗（400mg，每周一次），随后接受吉西他滨（第1、8和15天，每4周重复一次，1000mg/m²），或安慰剂加吉西他滨直至进展或出现不可接受的毒性。
- 尼妥珠单抗-吉西他滨组的mOS显著更长（10.9个月vs 8.5个月，p=0.025；HR 0.50,95%CI:0.06-0.94）。尼妥珠单抗-吉西他滨组的1年生存率为43.6%，安慰剂-吉西他滨组为26.8%，3年生存率为13.9%和2.7%。
- 亚组分析显示，未接受胆道梗阻治疗的患者的生存获益更多（11.9个月vs 8.5个月，HR=0.54, 95%CI 0.33-0.88,p=0.037），无手术史的患者生存获益也是更多的（15.8个月vs 6.0个月，HR=0.40, 95%CI:0.19-0.84）。
- 尼妥珠单抗-吉西他滨组的中位无进展生存期（mPFS）为4.2个月，而安慰剂-吉西他滨组为3.6个月（HR=0.56; 95% CI, 0.12- 0.99; p=0.013）；未接受胆道梗阻治疗的患者PFS显著延长（5.5个月vs3.4个月；p=0.008）。两组的ORR无统计学差异（p>0.05）。

CodeBreak 100的PFS和OS数据



CodeBreak 100的PFS和OS数据



3.7 尼拉帕利联合伊匹木单抗二线治疗晚期胰腺癌潜力卓越

- 此前研究报道PARP抑制剂在胚系BRCA突变的胰腺癌维持治疗中有效，但胰腺癌BRCA突变概率仅为4%~7%。尼拉帕利在缺乏BRCA或DDR基因突变的胰腺癌维持治疗中也能取得良好疗效，实现了全人群获益。
- 2022年7月的Lancet Oncology，对接受铂类治疗至少16周后癌症未进展的91例晚期胰腺癌患者进行尼拉帕利联合抗PD-1（纳武利尤单抗）或抗CTLA-4（伊匹木单抗）治疗。患者被随机分配（1：1）至口服尼拉帕利200mg/d，联合每2周静脉注射纳武利尤单抗240mg（随后根据生产厂家更新改为每4周静脉注射480mg，n=46）或每4周静脉注射伊匹木单抗3mg/kg（共4次，n=45）。主要终点是6个月的安全性和无进展生存期（PFS）。
- 尼拉帕利+纳武利尤单抗组6个月PFS率为20.6%（95%CI 8.3–32.9；与零假设相比 $p=0.0002$ ），事后mPFS为1.9个月（95%CI 1.4–2.3）。由于95%CI上限不包括零假设44%，因此该联合治疗为劣效的。
- 尼拉帕利+伊匹木单抗组6个月PFS率为59.6%（95%CI 44.3–74.9； $p=0.045$ ），事后mPFS为8.1个月（95%CI 5.5–10.6）。由于95%CI下限超过了零假设44%，因此该联合治疗为优效的，达到了主要研究终点。
- 数据截止时55例患者死亡，尼拉帕利+纳武利尤单抗31例，尼拉帕利+伊匹木单抗24例。尼拉帕利+纳武利尤单抗组mOS为13.2个月（95%CI 8.1-16.7），尼拉帕利+伊匹木单抗组mOS为17.3个月（95%CI 12.8-21.9）。

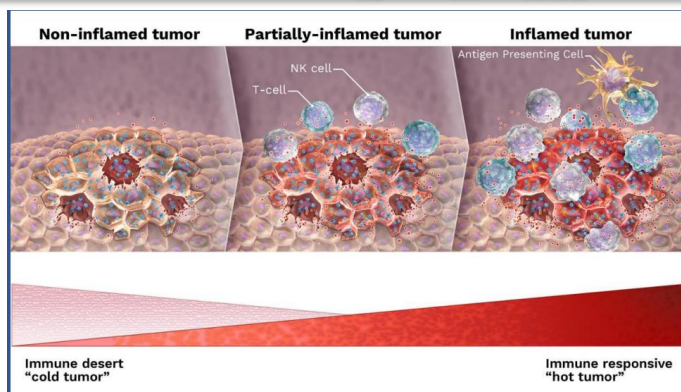
尼拉帕利联合伊匹木单抗二线治疗晚期胰腺癌潜力卓越

	尼拉帕利+伊匹木单抗	尼拉帕利+纳武利尤单抗	KN046 单药
分期	I / II	I / II	II
N	44	40	21
ORR	15.4%	7.1%	11.1%
mPFS	8.1m	1.9m	2.1m
mOS	17.3m	13.2m	7.5m

3.8 总体缓解率翻3倍，溶瘤病毒联合疗法治疗胰腺癌数据惊艳

- 2022年11月7日，Oncolytics Biotech官网公布了一项I/II期GOBLET试验的中期结果，主要评估了溶瘤病毒pelareorep (AN1004) 联合PD-L1抑制剂和化疗一线治疗晚期/转移性胰腺导管腺癌 (PDAC) 患者的疗效和安全性。
- pelareorep是一款处于临床试验阶段的溶瘤病毒产品，这是一种静脉注射的呼肠孤病毒，可诱导选择性肿瘤溶解并使“冷”肿瘤变“热”，通过激活人体自身免疫系统，选择性地感染和摧毁肿瘤细胞，用于治疗多种实体瘤和血液恶性肿瘤。值得一提的是，Pelareorep是全球研发进展较快的可通过静脉注射给药的溶瘤病毒制品。
- 试验的共同主要终点是在第16周评估的客观缓解率 (ORR) 和安全性。关键的次要终点和探索性终点包括附加的疗效评估和潜在生物标志物 (T细胞克隆性和CEACAM6) 的评估。
- 队列1：pelareorep联合PD-L1抑制剂阿特珠单抗以及吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇治疗一线晚期/转移性胰腺癌 (n=12)；
- 数据截止为2022年7月28日，在GOBLET试验的胰腺癌队列中，10例可评估疗效的患者中有7例患者获得了部分缓解 (PR)，2例患者病情稳定 (SD)。客观缓解率 (ORR) 为70%，临床获益率 (CBR) 为90%。在安全性方面，研究的组合未观察到安全信号。
- 该ORR几乎是评价吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇治疗胰腺癌的历史对照试验中报告的平均ORR (约25%) 的3倍。

CodeBreak 100的PFS和OS数据



CodeBreak 100的PFS和OS数据

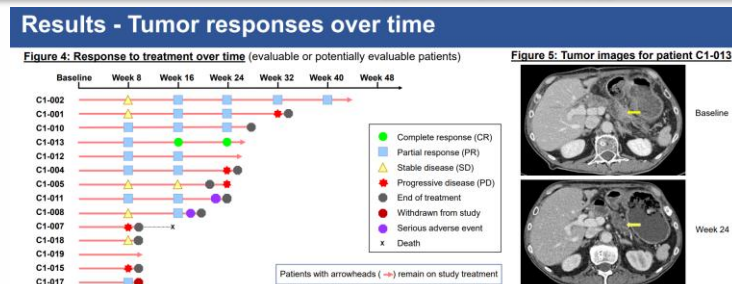


Fig 4. Best responses for the 13 evaluable patients at cut-off date: CR=1, PR=8, SD=2 and PD=2. Of the 9 patients with CR or PR, 7 responses were confirmed by a subsequent scan. ORR and clinical benefit rate (CBR) are 69% and 85%, respectively. Fig 5. Baseline and Week 24 scans for patient C1-013. Longest tumor diameter decreased from 30 mm at baseline to too small to measure at Week 24. ORR=CR+PR/total patients; CBR=CR+PR+SD/total patients

3.9 肿瘤穿膜肽CEND-1缓解率达59%，mPFS达9.7m

- 胰腺癌因其极高的致死率被称为“癌症之王”，其原因除了胰腺癌难于被发现，患者确诊时已经处于晚期以外，胰腺癌对多种治疗方法都有很高的耐药性也是原因之一。而导致胰腺癌高耐药性的一个原因是胰腺癌细胞能够改造肿瘤周围的基质，让它们形成阻碍药物渗透的障碍，这道“铜墙铁壁”让化疗药物很难渗透到肿瘤内部，杀伤其中的癌细胞。
- CEND-1是一种能够与胰腺癌细胞上高表达的神经菌毛蛋白（neuropilin）结合的多肽，两者结合后能介导产生递送囊泡，通过囊泡即可将抗癌药物传送到肿瘤组织内部，打破胰腺癌细胞的耐药性问题。
- 在2020ESMO上，Cend Therapeutics公司公布了其创新疗法CEND-1与吉西他滨和白蛋白紫杉醇联用，治疗转移性胰腺癌患者的积极1期临床结果。试验结果表明，**这一组合疗法在29名患者中，达到59%的总缓解率。mPFS达9.7个月，mOS达13.2个月。**
- 2022年8月，Cend Therapeutics, Inc. 宣布与罗氏（Roche）签署了一项合作协议，以评估Cend公司研发的主要研究药物CEND-1与罗氏的PD-L1检查点抑制剂atezolizumab（Tecentriq）以及转移性胰腺导管腺癌（mPDAC）患者的标准化疗。根据协议条款，罗氏将负责试验的运营管理，而Cend和罗氏将平分CEND-1治疗组的费用。
- 2021年2月，齐鲁制药就与Cend 签署了CEND-1在大中华区开发和商业化权益合作协议。2021年10月，齐鲁制药QLC12102（注射用CEND-1）项目在中国人民解放军总医院启动Ib/II期临床研究，预计在2023年下半年披露早期数据。

CendR平台项目

CendR Platform™ Programs

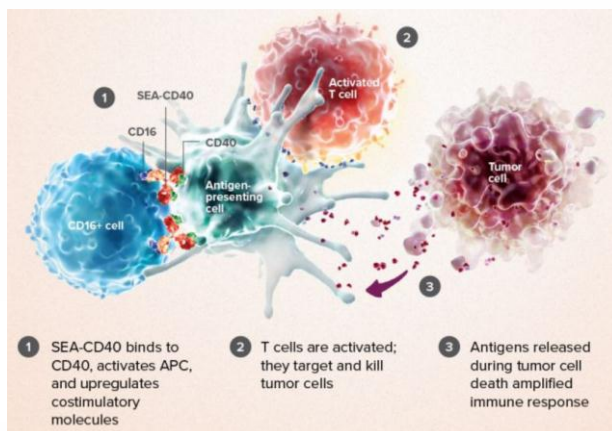
The CendR Platform™ incorporates novel technologies to enable more effective tumor-targeted, tissue penetrating delivery of anti-cancer agents to solid tumors. The Platform can also target non-cancerous, immunosuppressive cells selectively within the tumor to enable a patient's immune system and/or immunotherapies to fight cancer more effectively.

Indication	Pre Clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3
First-Line Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (mPDAC)	Gemcitabine/nab-paclitaxel with LSTA1 or placebo (Australia/New Zealand)			
	Gemcitabine/nab-paclitaxel + LSTA1 (China)			
	Gemcitabine/nab-paclitaxel/LSTA1± atezolizumab (Multi-na...)			

3.10 新型CD40靶向抗体SEA-CD40+化疗+Keytruda一线治疗：总缓解率44%

- SEA-CD40是Seagen利用其专有的糖工程化抗体（SEA）技术开发的首个靶向CD40的新型非岩藻糖基化（nonfucosylated）单克隆受体激动性抗体，可靶向激活CD40信号通路，增强免疫系统抗肿瘤活性。CD40在抗原呈递细胞（APC）上表达。SEA-CD40以增强的亲和力与FcγRIIIa结合，增强效应器功能和CD40激动作用，放大免疫刺激和抗肿瘤活性。
- 在2022ASCO GI上，西雅图基因（Seagen）公布了评估SEA-CD40联合化疗及一款抗PD-1疗法治疗转移性胰腺导管腺癌（PDAC）一项1期临床试验（NCT02376699）的数据。对61例未经治疗的转移性PDAC患者，采用SEA-CD40联合化疗（吉西他滨和nab紫杉醇[GnP]）和抗PD-1疗法Keytruda（帕博利珠单抗）进行治疗。其中，40例患者接受了10mcg/kg剂量、21例患者接受了30mcg/kg剂量的SEA-CD40治疗。
- 结果显示，在测试的2种剂量水平下，SEA-CD40+GnP+Keytruda方案均显示出抗肿瘤活性。总体（n=61）cORR为44%、中位PFS为7.2个月（95%CI:5.6-9.0）、中位OS为15.0个月（95%CI:7.8-19.9）。目前，疗效随访仍在继续进行中。
- 该联合用药方案显示出可管理且可耐受的安全性。总体而言，级别≥3级的治疗期不良事件（TEAE）为疲劳、恶心、中性粒细胞减少、输液相关反应、寒战、腹泻和发热。这种组合也显示了与SEA-CD40作用机制一致的免疫激活证据。

CendR平台项目



目录



01

胰腺癌具有“三高三低”的特点，到2030年我国新发人数达15万人

02

从指南看胰腺癌：化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

03

创新药物研发迫在眉睫，康宁杰瑞、和黄医药、再鼎医药等深耕胰腺癌创新疗法

04

重点企业

05

风险提示

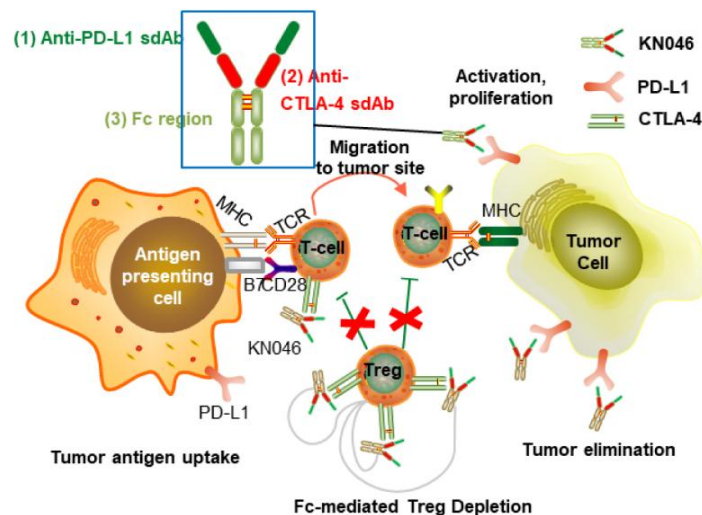
4.1 康宁杰瑞：KN046，胰腺癌一线免疫疗法的潜在BIC药物

- KN046 是康宁杰瑞自主研发的 PD-L1/CTLA4 双特异性抗体，由采用机制不同的 CTLA-4 与 PD-L1 单域抗体融合组成。为了进一步提升疗效与安全性，公司在研制 KN046 时采用了差异化设计：
- **精准靶向**：PD-L1 单域抗体主导体内药物分布，由于 PD-L1 主要是表达于肿瘤细胞表面，因此 KN046 可优先靶向肿瘤环境，减少不必要的药物与健康组织的相互作用。
- **不同的 CTLA-4 结合表位**：相较于其他直接结合 CTLA-4 和 B7 配体以抑制其相互作用的 CTLA-4 抑制剂，KN046 的抗 CTLA-4 sdAb 主要结合界面外部并通过互补决定区(CDR)的空间位阻来阻断 CTLA-4/B7 配体之间的相互结合，从而具备潜在更优的安全性。
- **完整保留 Fc 功能**：KN046 保有完整的 Fc 功能,能够通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC) 等,清除抑制肿瘤免疫的调节性 T 细胞，从而提升肿瘤杀伤效果。

KN046适应症

适应症	单药/联合疗法	临床前	I期	II期	关键临床 (II/III期)	BLA 递交	商业化权利
1L 鳞状非小细胞肺癌	+化疗	█	█	█	█	█	全球
1L 胰腺癌	+化疗	█	█	█	█	█	
≥2L 胸腺癌	单药	█	█	█	█	█	
1L 非小细胞肺癌	+阿昔替尼	█	█	█	█	█	
PD-(L)1经治非小细胞肺癌	+阿昔替尼	█	█	█	█	█	
肝癌	+仑伐替尼	█	█	█	█	█	
1L 三阴乳腺癌	+白蛋白紫杉醇	█	█	█	█	█	
1L 食管鳞癌	+化疗	█	█	█	█	█	

KN046作用机制



4.2 和黄医药：索凡替尼联合免疫疗法明日之星

- 索凡替尼是和黄医药自主研发的一种新型的口服酪氨酸激酶抑制剂，具有抗血管生成和免疫调节双重活性，可通过抑制血管内皮生长因子受体（VEGFR）和成纤维细胞生长因子受体（FGFR）以阻断肿瘤血管生成，并可抑制集落刺激因子1受体（CSF-1R），通过调节肿瘤相关巨噬细胞，促进机体对肿瘤细胞的免疫应答。索凡替尼独特的双重机制能产生协同抗肿瘤活性，使其为与其他免疫疗法的联合使用的理想选择。

产品	作用机制	发现 ^[1]	适应症	合作伙伴	权益	中国 ^[2]	全球 ^[2]
味唑替尼 (爱优特®)	VEGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场专属权至~2033)	结直肠癌、胃癌、子宫内腺癌 (多项免疫/靶向治疗联合疗法)		和黄医药拥有中国以外区域所有权利及中国70%-80%的销售额 ^[4]	已上市 (结直肠癌); III期临床 (胃癌); II期注册意向 (子宫内腺癌)	III期临床- 美国、欧洲、日本 (结直肠癌)
索凡替尼 (苏泰达®)	VEGFR 1/2/3, FGFR1 & CSF-1R	自主研发 (预计市场专属权至~2035)	神经内分泌瘤(NET)、 神经内分泌癌(NEC) (多种免疫治疗联合疗法)	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	已上市 (非胰腺 NET) 已上市 (胰腺 NET) III期临床 (神经内分泌癌)	美国CRL后讨论进行中 欧洲 MAA 已撤回
赛沃替尼 (沃瑞沙®)	MET	自主研发 (预计市场专属权至~2035)	非小细胞肺癌、肾癌、 胃癌 ^[3] 、结直肠癌 ^[3] (多种免疫治疗/靶向治疗联合疗法)		阿斯利康拥有全球销售权 (特许权收入中国30%; 中国以外9-18%)	已上市 (NSCLC 单药) III期临床 (NSCLC 联合用药) II期注册意向 (胃癌)	II/III期临床-全球 (多种非小细胞肺癌) III期临床-全球 (乳头状肾细胞癌)
安迪利塞 (HMPL-689)	PI3Kδ	自主研发 (预计市场专属权至~2040)	B细胞恶性肿瘤- 惰性非霍奇金淋巴瘤(NHL)	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II期注册意向 (FL及MZL)	I期临床- 美国、欧洲、澳大利亚
索乐匹尼布 (HMPL-523)	Syk	自主研发 (预计市场专属权至~2037)	免疫性血小板减少症 (ITP)、 B细胞恶性肿瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	Ib期临床 (>200名 NHL 患者) III期临床 (ITP)	I期临床- 美国、欧洲、澳大利亚
他泽司他 (达唯珂®)	EZH2	Epizyme	实体瘤、 血液恶性肿瘤		和黄医药拥有大中华区开发及商业化权利	已上市 (ES和FL, 海南) 桥接研究 (三线 FL) 全球 Ib/III期临床 (二线FL联合疗法)	由 Epizyme 商业化
HMPL-453	FGFR 1/2/3	自主研发 (预计市场专属权至~2039)	胆管癌	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	II期临床 (实体瘤)	-
HMPL-306	IDH 1/2	自主研发 (预计市场专属权至~2043)	血液恶性肿瘤、实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床	I期临床
HMPL-295	ERK (MAPK通路)	自主研发	实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床	-
HMPL-760	三代BTK	自主研发	恶性血液肿瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床	取得临床批件, I期临床启动中
HMPL-653	CSF-1R	自主研发	实体瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床	-
HMPL-A83	CD47	自主研发	单克隆抗体-实体瘤、 血液恶性肿瘤	无	和黄医药拥有全球范围内的所有权利	I期临床	-

4.2 和黄医药：索凡替尼联合免疫疗法明日之星

- **味喹替尼美国上市进程提速，有望于2023年下半年获批上市。**和黄医药已于2022年12月19日向FDA滚动提交味喹替尼用于治疗难治性转移性结直肠癌的新药上市申请，并于2023年5月26日获优先审批，PDUFA日期为2023年11月30日，上市进程提速。2023年1月携手武田，在全球范围内进一步推进味喹替尼的开发、商业化和生产进程，全球化进程提速。FRUTIGA取得阳性顶线结果，在二线胃癌中显示出显著的疗效和安全性优势。
- **赛沃替尼顺利纳入国家医保目录，有望加速放量。**赛沃替尼是一款MET抑制剂，是国内唯一一款用以治疗MET-14外显子跳跃突变非小细胞肺癌的小分子药物，竞争格局良好。赛沃替尼联用方案数据惊艳，联合奥希替尼治疗MET异常、奥希替尼难治性非小细胞肺癌ORR达50%，该数据（SAVANNAH）预计下半年披露。赛沃替尼顺利纳入2022国家医保目录，销售放量可期。
- **后期管线落地在即，新适应症蓄势待发。**公司大力推进后期管线监管批准战略，2023年有望迎来多项NDA催化，包括味喹替尼二线胃癌、索乐匹尼布二线及以上免疫性血小板减少症、安迪利塞三线滤泡性淋巴瘤、索凡替尼日本桥接研究。我们认为，后期管线的落地将进一步提升公司的盈利能力。
- **盈利预测。**随着味喹替尼、赛沃替尼和索凡替尼适应症的逐步落地，赛沃替尼纳入国家医保目录，我们预计公司2023-2025年营业收入分别为7.1、7.7、9.1亿美元，对应EPS为-0.22、-0.11、-0.1美元，维持“买入”评级。
- **风险提示：**研发不及预期风险，商业化不及预期风险，市场竞争加剧风险，药品降价风险。

指标/年度	2022A	2023E	2024E	2025E
营业收入（百万美元）	426.41	711.89	770.55	913.41
增长率	19.73%	66.95%	8.24%	18.54%
归属母公司净利润（百万美元）	-360.84	-192.06	-93.72	-86.70
增长率	-85.38%	46.77%	51.20%	7.49%
每股收益EPS（美元）	-0.42	-0.22	-0.11	-0.10
净资产收益率ROE	-59.12%	-45.91%	-28.88%	-36.45%
PE	-	-	-	-

目录



01

胰腺癌具有“三高三低”的特点，到2030年我国新发人数达15万人

02

从指南看胰腺癌：化疗依旧主流，靶向疗法方兴未艾

03

创新药物研发迫在眉睫，康宁杰瑞、和黄医药、再鼎医药等深耕胰腺癌创新疗法

04

重点企业

05

风险提示

风险提示

- ◆ 创新药研发的不确定性；
- ◆ 研发进展不及预期；
- ◆ 商业化进展不及预期；
- ◆ 药品降价风险；
- ◆ 医药行业政策风险。

西南证券投资评级说明

报告中投资建议所涉及的评级分为公司评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后6个月内的相对市场表现，即：以报告发布日后6个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A股市场以沪深300指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。

公司 评级

买入：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在20%以上
持有：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于10%与20%之间
中性：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-10%与10%之间
回避：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅介于-20%与-10%之间
卖出：未来6个月内，个股相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-20%以下

行业 评级

强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于同期相关证券市场代表性指数5%以上
跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于同期相关证券市场代表性指数-5%与5%之间
弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于同期相关证券市场代表性指数-5%以下

分析师承诺

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，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，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获取任何形式的补偿。

重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司签约客户使用，若您并非本公司签约客户，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。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，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。



西南证券研究发展中心

西南证券研究发展中心

上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

北京

地址：北京市西城区金融大街35号国际企业大厦A座8楼

邮编：100033

深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

重庆

地址：重庆市江北区金沙门路32号西南证券总部大楼

邮编：400025

西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	手机	邮箱	姓名	职务	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	总经理助理/销售总监	18621310081	jsf@swsc.com.cn	汪艺	销售经理	13127920536	wyf@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	clw@swsc.com.cn	张玉梅	销售经理	18957157330	zymf@swsc.com.cn
	谭世泽	销售经理	13122900886	tsz@swsc.com.cn	陈阳阳	销售经理	17863111858	cyf@swsc.com.cn
	薛世宇	销售经理	18502146429	xsy@swsc.com.cn	李煜	销售经理	18801732511	yfliyu@swsc.com.cn
	刘中一	销售经理	19821158911	lzhongy@swsc.com.cn	卞黎旻	销售经理	13262983309	bly@swsc.com.cn
	岑宇婷	销售经理	18616243268	cyryf@swsc.com.cn	龙思宇	销售经理	18062608256	lsyu@swsc.com.cn
北京	李杨	销售总监	18601139362	yfly@swsc.com.cn	徐铭婉	销售经理	15204539291	xumw@swsc.com.cn
	张岚	销售副总监	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn	胡青璇	销售经理	18800123955	hqx@swsc.com.cn
	杨薇	高级销售经理	15652285702	yangwei@swsc.com.cn	王宇飞	销售经理	18500981866	wangyuf@swsc.com.cn
	王一菲	销售经理	18040060359	wyf@swsc.com.cn	路漫天	销售经理	18610741553	lmtyf@swsc.com.cn
广深	姚航	销售经理	15652026677	yhang@swsc.com.cn	巢语欢	销售经理	13667084989	cyh@swsc.com.cn
	郑龔	广深销售负责人	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn	张文锋	销售经理	13642639789	zwf@swsc.com.cn
	杨新意	销售经理	17628609919	yxy@swsc.com.cn	陈紫琳	销售经理	13266723634	chzlyf@swsc.com.cn
	龚之涵	销售经理	15808001926	gongzh@swsc.com.cn	陈韵然	销售经理	18208801355	cyryf@swsc.com.cn
	丁凡	销售经理	15559989681	dingfyf@swsc.com.cn				