

千呼万唤始出来 ——恒瑞医药吡咯替尼获批上市点评

核心提示

8月16日，恒瑞1类新药马来酸吡咯替尼片（艾瑞妮）获得CFDA有条件批准上市，用于治疗HER2阳性晚期乳腺癌。该药有望成为赫赛汀治疗失败的乳线癌首选药，在该治疗领域的市场销售峰值可达26亿。吡咯替尼的适应症不断拓展，如HER2阳性胃癌和非小细胞肺癌，与赫赛汀联用作为HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的研究已进入临床III期。通过适应症的扩大，吡咯替尼的市场空间有望进一步拓展。

张静含

021-33830502-765

jhzhang@cebm.com.cn

贾雅希

010-8518 8170-8606

yxjia@cebm.com.cn

报告摘要

● 我国首个具有自主知识产权的抗HER2靶向药物获批上市

8月16日，恒瑞医药1类新药马来酸吡咯替尼片（艾瑞妮）获得CFDA有条件批准上市，用于治疗复发或转移性乳腺癌。吡咯替尼是我国首个具有自主知识产权的抗HER2靶向药物。该药的获批基于一项II期临床试验取得的突破性疗效，被CDE列入优先审评，从递交上市到正式获批仅历时10个月。

● 吡咯替尼有望成为抗HER2治疗重磅药物，市场销售峰值可达26.4亿

吡咯替尼临床数据惊艳，有望使其成为赫赛汀治疗失败的HER2阳性晚期乳腺癌的首选药物。吡咯替尼月使用费用约为1.35万，人均使用费用约为16万，据此测算吡咯替尼的市场销售峰值可达26.4亿。吡咯替尼作为重磅靶向抗肿瘤药物，未来进入医保是必然，届时市场将得到进一步放量。

● 多个适应症进入临床，市场空间有望不断扩大

目前该药在胃癌和非小细胞肺癌的临床研究分别处于I期和II期，同时公司也正在开展一项吡咯替尼与赫赛汀、多西他赛三药联合用于HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的III期试验，将乳腺癌治疗范围进一步拓展。因此，吡咯很可能在国内市场成为继赫赛汀之后的第二款抗HER2重磅用药。

吡咯替尼获批上市

恒瑞抗HER2新药吡咯替尼获批上市

8月16日，CFDA有条件批准治疗复发或转移性乳腺癌新药马来酸吡咯替尼片（艾瑞妮）上市。吡咯替尼是我国首个具有自主知识产权的抗HER2靶向药物。该药于2017年8月24日进入CDE审批，2017年9月26日基于II期临床研究取得突破性疗效被CDE列入优先审评，2018年8月16日正式获批，从递交上市申请到正式获批仅历时10个月。

根据CFDA发布的《临床急需药品有条件批准上市的技术指南（征求意见稿）意见》，对用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的创新药，在规定申请人必须履行特定获得正规批准的前提下，基于三种情况可批准上市，其中一种情况是“可根据早期或中期临床试验数据，可合理预测或判断其临床获益且较现有治疗手段具有明显优势，允许在完成确证性临床试验前有条件批准上市。”CFDA给予吡咯替尼有条件批准上市后，吡咯替尼仍然要进行大规模、多中心的III期临床试验。吡咯替尼现已支出研发费用5.56亿人民币，公司后续会继续拓展该产品的适应症，预计研发费用将继续增长。

吡咯替尼在HER2阳性晚期乳腺癌的治疗上获得突破性疗效

吡咯替尼是不可逆性人表皮生长因子受体2（HER2）、表皮生长因子受体（EGFR）双靶点的酪氨酸激酶抑制剂。通过对两个靶点的抑制，阻断肿瘤生长的下游信号通路的激活，从而抑制肿瘤生长。本品经核准的适用症为“联合卡培他滨，适用于治疗HER2阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。”

吡咯替尼的获批是基于一项II期的临床研究，该试验于2015年6月10日开始，于2016年12月结束，是一项随机化、开放、平行对照的II期临床研究。试验的目的是比较吡咯替尼联合卡培他滨方案（以下简称吡咯替尼组或PC组）及拉帕替尼联合卡培他滨方案（以下简称拉帕替尼组或LC组）治疗HER2阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性。试验结果表明：

- 客观缓解率（ORR）：PC组ORR为78.5%，LC组ORR为57.1%；PC组ORR比LC组提升了21%；
- 无疾病进展生存期（PFS）：PC组的PFS为18.1月，LC组的PFS为7.0个月。PC组的PFS比LC组的显著延长，且PFS获益与前序治疗中是否包含曲妥珠单抗无关；
- 死亡风险：PC组与LC组相比，患者的疾病进展或死亡的风险下降了63.7%。

市场销售峰值有望达到26.4亿元

人均费用16.2万元

根据吡咯替尼的定价方案，月使用费用约为2.7万元。假如上市后实行买六月赠六月的赠药方案，推测人均花费约为16.2万元。预计产品进入达到销售峰值时会经历降价并进入医保，若降价50%同时取消赠药，则患者人均使用费用还能够维持16.2万元。

图表 1：吡咯替尼规格和价格

规格	价格（元/盒）	月使用费用（元）	6个月人均使用费用（元/人）
80 mg/片，14片/盒	3,560	27,040	162,240
160 mg/片，28片/盒	9,960		

数据来源：莫尼塔研究

二线治疗患者比例6.3%

虽然吡咯替尼批准的适应症中包含既往未接受过赫赛汀治疗的患者，但美国NCCN指南仍将赫赛汀作为HER2阳性的乳腺癌的一线用药，目前也并未有吡咯替尼优于赫赛汀的头对头临床研究，临床上赫赛汀仍是HER2阳性乳腺癌患者治疗的金标准。因此根据目前已有的临床试验数据和指南，吡咯替尼的适应证主要是作为HER2阳性患者的二线疗法。乳腺癌中HER2阳性的患者比例大约为25%，临床上HER2阳性治疗失败的患者比例大约为25%，因此能够使用吡咯替尼的患者比例大约为25%×25%=6.3%。

吡咯替尼使用比例80%

吡咯替尼获批后，国内用于HER2阳性晚期乳腺癌的药品增加到三种，另外两个是曲妥珠单抗和拉帕替尼。目前HER2阳性转移性乳腺癌的一线疗法仍被赫赛汀占据，但对于25%的赫赛汀治疗失败的患者，现在有拉帕替尼和吡咯替尼两种药物可以选择。吡咯替尼是不可逆性HER2/EGFR双靶点的酪氨酸激酶抑制剂，而拉帕替尼是可逆性的EGFR/HER2抑制剂，从作用机理上看，吡咯替尼与靶点结合的更紧密，药效更强。临床试验结果也表明，吡咯替尼联合卡培他滨治疗HER2阳性晚期乳腺癌的效果明显优于拉帕替尼联合卡培他滨的治疗效果，且吡咯替尼无明显严重不良反应。

图表 3：吡咯替尼 VS 拉帕替尼 II 期临床结果

	吡咯替尼+卡培他滨	拉帕替尼+卡培他滨
与靶点作用方式	不可逆	可逆
ORR (%)	78.5	57.1
PFS (月)	18.1	7.0

数据来源：恒瑞公告，莫尼塔研究

赫赛汀和拉帕替尼在进入医保降价后，月治疗费用分别为8,867元/月和10,500元/月。而吡咯替尼的在未进入医保前的月使用费用为27,040元/月，因此吡咯替尼在未进入医保前的价格不具优势。但鉴于其效果明显优于拉帕替尼（PFS：PC组：LC组=18.1个月：7.0个月），吡咯替尼有望替代拉

帕替尼成为赫赛汀治疗失败后的首选靶向药。因此推测在进入二线的患者中，有80%会选择吡咯替尼进行治疗。

图表 4：国内市场三种 HER2+乳腺癌靶向药物

商品名	赫赛汀	泰立沙	艾瑞妮
药品名	曲妥珠单抗	拉帕替尼	吡咯替尼
适应症	HER2+转移性乳腺癌及乳腺癌辅助治疗；HER2+转移性胃癌。	HER2 过度表达的,既往接受过包括蒽环类,紫杉醇,赫赛汀治疗的晚期或转移性乳腺癌。	治疗 HER2+,既往未接受或接受过赫赛汀的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。
公司	罗氏	葛兰素史克	恒瑞医药
CFDA 获批时间	2002-9-5	2013-5-17	2018-8-16
2017 年销售金额	25.6 亿元	0.6 亿元	--
人均费用	8,867 元/月	10,500 元/月	27,040 元/月

数据来源：南方所，莫尼塔研究

基于以上关键假设，吡咯替尼在乳腺癌领域的销售峰值可达26.4亿元。

图表 2：吡咯替尼市场空间计算

项目	吡咯替尼
患者人数	2014 乳腺癌患者人数 27.9 万，每年增长 3.9% 2018 年乳腺癌新增患者约 32.5 万人
人均费用	16.2 万元
二线患者比例	HER2 阳性概率 25%×赫赛汀治疗失败的患者比例 25% = 6.3%
应用患者比例	二线治疗使用吡咯替尼的患者份额 80%
销售收入峰值	患者人数 32.5 万×人均费用 16.2 万元×二线患者比例 6.3%×应用患者比例 80% = 26.4 亿元

数据来源：国家癌症中心，莫尼塔研究

多适应症开发有望扩大市场空间

适应症种类不断拓展

公司目前也正在积极开发吡咯替尼的其他适应症，正在进行的临床试验多达10项，涵盖的适应症有胃癌、非小细胞肺癌等，虽然肺癌和胃癌的HER2阳性突变率分别约为3%和13%，但是肺癌和胃癌是患病人数排名前两位的大癌种，人数基数大，因此市场空间巨大。赫赛汀用于治疗HER2阳性转移性胃癌的适应症已经在我国获批上市。这证明通过拮抗HER2靶点治疗胃癌已经在临床上得到应用。

与赫赛汀联用成未来拓展新方向

2018年7月恒瑞开展了一项研究吡咯替尼+赫赛汀+多西他赛在HER2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效的III期临床试验，该试验预计2019年9月结束。将乳腺癌治疗范围进一步拓展。因此，吡咯替尼很可能在国内市场成为继赫赛汀之后的第二款抗HER2重磅用药。

表 5：吡咯替尼正在进行的临床试验项目

试验编号	适应症	试验分期	开始时间
NCT02378389	HER2+晚期胃癌，吡咯替尼单药或于多西他赛联用	I期	2014年9月
NCT02535507	HER2+非小细胞肺癌，吡咯替尼单药	II期	2015年1月
NCT02422199	HER2+晚期乳腺癌 吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼+卡培他滨	I/II期	2015年5月
NCT02500199	HER2+转移性乳腺癌、胃癌、实体瘤、非小细胞肺癌， 吡咯替尼单药	I期	2015年6月
NCT02973737	HER2+乳腺癌，吡咯替尼+卡培他滨	III期	2016年7月
NCT02834936	HER2+非小细胞肺癌，吡咯替尼单药	II期	2016年9月
NCT03080805	HER2+乳腺癌，吡咯替尼+卡培他滨 VS 拉帕替尼+卡培他滨	III期	2017年5月
NCT03412383	HER2 突变但无过表达的转移性乳腺癌	II期	2018年2月
NCT03588091	吡咯替尼+赫赛汀+多西他赛用于 HER2+乳腺癌患者的 新辅助治疗	III期	2018年7月
NCT03480256	联合 SHR6390 (CDK4/6 抑制剂) 治疗 HER2+胃癌	I期	2018年11月

数据来源：clinicaltrials.gov，莫尼塔研究

近期报告

- 2018年3月12日 渐积跬步,终致千里——九州通深度报告
- 2018年3月07日 博观约取,厚积薄发——通化东宝调研纪要
- 2018年2月06日 创新药重磅频频,国际化锦上添花——恒瑞医药深度报告
- 2018年1月24日 健康体检,龙头先行——健康体检行业专题研究
- 2018年1月15日 早有蜻蜓立上头——变应原免疫治疗迎来发展契机
- 2017年12月26日 心向往之行必能至——一致性评价近期利好与仿制药格局远期展望
- 2017年12月19日 环保凭借力,涨价仍可期——维生素行业研究报告(二)
- 2017年12月04日 小荷才露尖尖角——变应原免疫治疗迎来发展契机
- 2017年11月27日 防范药品短缺,重查价格垄断——关于《短缺药品和原料药经营者价格行为指南》的事件点评
- 2017年11月24日 环保凭借力,涨价仍可期——维生素行业研究报告(一)
- 2017年11月13日 不拘一格降人才,各司其职为民生——上市许可持有人制度激活药品创新
- 2017年11月06日 横看成岭侧成峰,透过研发费用资本化看创新药公司
- 2017年10月31日 健友股份三季报点评:原料药制剂双轮驱动,公司业绩增长符合预期
- 2017年10月24日 行业迎来量价齐升,健友股份增长可期——肝素原料药行业研究
- 2017年10月09日 志当存高远,生长激素仍在征程
- 2017年09月25日 大浪淘沙强者胜——两票制下的医药流通行业分析
- 2017年09月12日 抗血小板药物市场竞争趋于激烈,乐普医疗成氯吡格雷市场新贵
- 2017年09月11日 乘风破浪会有时 原料制剂双丰收——健友股份
- 2017年08月30日 九州通半年报点评:业绩增长超预期,加快布局全国药品流通网络
- 2017年08月23日 乐普医疗又一潜力品种——左西孟旦市场格局分析
- 2017年08月15日 一致性评价力拔头筹 京新药业瑞舒伐他汀有望放量

免责声明

本研究报告中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则,以合法渠道获得这些信息,尽可能保证可靠、准确和完整,但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不能作为投资研究决策的依据,不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证,无论是否已经明示或者暗示。

上海(总部)

地址:上海市浦东新区花园石桥路66号
东亚银行大厦702室
电话:+86 21 3383 0502
传真:+86 21 5093 3700

北京

地址:北京市东城区东长安街1号东方
广场E1座1803室
电话:+86 10 8518 8170
传真:+86 10 8518 8173

纽约

地址:纽约市曼哈顿区麦迪逊大道295
号12楼1232单元
电话:+1 212 809 8800
传真:+1 212 809 8801

<http://> Email:cebmservice@cebm.com.cn