

免疫治疗联用前景昭昭，抗血管生成抑制剂焕新机

——2019年CSCO年会见闻录

报告要点：

● 肺癌治疗靶向与免疫并驾齐驱，寻找适应人群

针对 EGFR/ALK 突变型患者，1/2/3 代的 EGFR TKI 具有较好的 ORR 和 OS，但一线用药的使用顺序目前成为临床中困惑所在。EGFR TKI 和抗血管生成抑制剂的联用在临床中也展现较好的效果，未来有望成为患者新的选择。在无基因突变驱动的人群中，免疫治疗联合化疗逐渐成为一线用药的最佳选择，目前国内企业均在大规模布局 3 期临床，此外，PD-1/PD-L1 联合抗血管生成抑制剂与化疗的联用方案也有探索空间。

● PD-1/PD-L1 联用抗血管生成抑制剂前景可期

免疫治疗虽然在疗效上较为出色，但如何提高 ORR 一直是研发人员的攻克目标。在没有特别合适的 biomarker 的前提下，免疫联用主要有四大方向：化疗、放疗、双免疫和联合抗血管生成抑制剂。化疗是最为普遍的选择，但化疗带来的较高的副作用也受到担忧。联合抗血管生成抑制剂在临床中展现不错的效果，K 药联合仑伐替尼，T 药联合贝伐，以及国内的卡特利珠单抗联合阿帕替尼，信迪利联合安罗替尼都带给人新的惊喜。

● 药物开发细节频多，沟通创造速度

抗肿瘤药物成为申报主力军，在 IND 和一类新药 NDA 的申报中分别占比超过 42.4%和 46.2%，而其中 PD-1/PD-L1 类药物占据半壁江山。在加快创新和药物可及性的意志下，CDE 通过建立 IND 默许机制、及时沟通交流机制和快速审批通道等模式，将中国肿瘤药获批时间差从 4-5 年已经缩短到 1 年左右。在小分子、大分子和生物类似物的审评中，CDE 的关注重点略有差异，建议企业根据产品特点在 Pre-IND、临床中和 Pre-NDA 阶段与 CDE 保持沟通，创造单臂试验作为关键注册试验的机会。同时，在此次 CSCO 会议上，CDE 强烈建议伴随诊断实行同期申报、同期获批。

● 投资建议

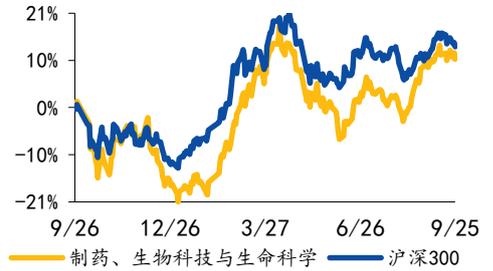
建议关注拥有免疫治疗和抗血管生成抑制剂的药企：恒瑞医药 (600276.SH)：PD-1 进展领先，率先报批肝癌二线(纳入优先审评)，二线治疗食管癌、一线联合化疗治疗非鳞 NSCLC 申报上市，整体有效性与进口药物相似，安全性可控；吡咯替尼在乳腺癌二线疗法中也显示较好的疗效，未来有望逐渐取代拉帕替尼。中国生物制药 (1177.HK)：安罗替尼与 PD-1 联用效果较好，适应症开拓顺利，同时正大天晴和康方的合作也进一步助力公司免疫治疗领域推进。信达生物 (1801.HK)：生物类似药进展顺利，信迪利单抗适应症持续推进。君实生物 (1877.HK)：PD-1 适应症开展具有独特性，科创板申报有望进一步助力公司研发推进。

● 风险提示

新药临床开发存在不确定性；新药审批流程存在不确定性；新药上市商业化存在不确定性。

推荐|维持

过去一年市场行情



资料来源：Wind

相关研究报告

《国元证券行业研究-拥抱变革，制胜创新之三：顾盼大分子市场——生物类似药篇》2019.08.06

《国元证券行业研究-拥抱变革，制胜创新之二：顾盼大分子市场——创新靶向药篇》2019.08.05

《国元证券行业研究-拥抱变革，制胜创新之一：顾盼大分子市场——政策与市场篇》2019.07.30

报告作者

分析师 黄卓
执业证书编号 S0020519080001
电话 021-51097188
邮箱 huangzhuo@gyzq.com.cn

联系人 刘慧敏
电话 021-51097188
邮箱 liuhuimin@gyzq.com.cn

联系人 汤芬芬
电话 021-51097188-1859
邮箱 tangfenfen@gyzq.com.cn

目 录

1.肺癌：治疗方案亟待共识	4
1.1 EGFR 突变人群：奥希替尼一线使用 or 后线使用?	4
1.1.1 率先使用奥希替尼有望使更多患者受益	5
1.1.2 使用 1/2 代靶向药有助于患者全程管理	5
1.1.3 抗血管生成抑制剂联用 EGFR TKI 提供新的选择	6
1.2 免疫治疗：联用化疗逐渐成为主流	6
2.免疫治疗：渐入佳境，与 VEGF 联用亮眼	8
2.1 联用疗法可有效提高客观应答率	8
2.1.1 免疫联用免疫：路漫漫其修远兮	8
2.1.2 免疫联用放化疗：目前主流选择，但化疗带来的 AE 不可忽视	9
2.1.3 免疫联用抗血管生长抑制剂潜力巨大	9
2.2 海外联用格局分化，除化疗外，K 药+仑伐，T 药+贝伐数量较多	9
2.2.1 K 药+仑伐替尼获批子宫内膜癌，肝癌、肾癌等适应症进展顺利 ...	10
2.2.2 T 药+贝伐珠单抗获批一线 NSCLC，肝癌进展顺利	11
2.2.3 国内信迪利单抗+安罗替尼效果惊艳	12
3. 创新审评：药物开发细节频多，沟通创造速度	15
3.1 审评机制革新，肿瘤药物审评时间差缩小	15
3.2 小分子药物向精准治疗进发，单臂试验或可支持有条件获批	16
3.3 大分子药物关注药物联合与免疫安全性问题	16
3.4 生物类似物需特别注意参比制剂和适应症的选择	17
3.5 鼓励伴随诊断与药物同期申报、同期批准	18
4.Biomarker：雾里看花	19
4.1 PD-L1 指标的局限性	19
4.2 TMB 高开低走	19
4.3 肿瘤微环境检测潜力较大	21
5.新药数据更新	22
5.1 恒瑞医药	22
5.1.1 卡特利珠单抗肺癌领域疗效较好，总体安全可控	22
5.1.2 卡特利珠单抗在肝癌领域与海外产品疗效相当，总体安全可控	23
5.1.3 吡咯替尼逐渐成为乳腺癌二线用药最优选择之一	24
5.2 百济神州	25
5.3 信达生物	26
5.4 正大天晴	26
5.5 基石药业	26

图表目录

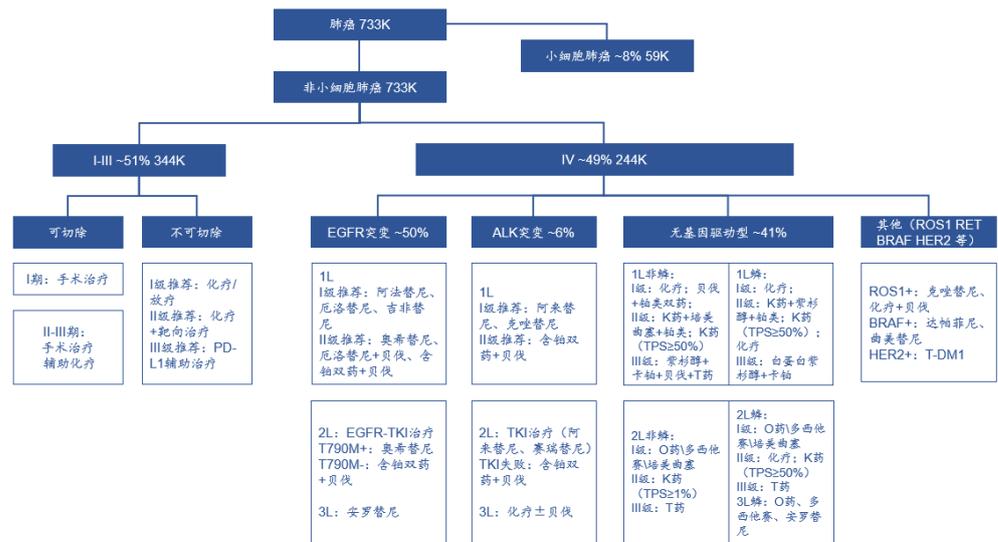
图 1. 肺癌治疗路径示意图	4
图 2. 日本真实世界研究：仅不足 1/4 患者可以在后线接受奥希替尼治疗	5

图 3. 奥希替尼治疗后突变类型分析	5
图 4. 抗血管生成抑制剂与 1/2 代 EGFR TKI 联用带来更长 OS	6
图 5. 国内免疫治疗在肺癌领域布局图	7
图 6. 免疫疗法的单药 ORR 较低	8
图 7. 抗血管生成抑制剂与免疫治疗联用的机理说明	9
图 8. 全球联用疗法临床布局数量	9
图 9. IMpower150 临床结果	11
图 10. 信迪利单抗+安罗替尼主要终点 ORR	12
图 11. 信迪利单抗+安罗替尼治疗应答时间	12
图 12. 信迪利单抗+安罗替尼 PFS 曲线	12
图 13. 抗肿瘤药物成为 IND 和 NDA 审评的主要品种	15
图 14. 化药和生物制品申报分类	15
图 15. 联合用药审评要点	17
图 16. CDE 要求免疫相关不良反应分析计划	17
图 17. 国内抗肿瘤生物类似物 IND 申报情况	18
图 18. 肿瘤免疫逃逸机制与相应 biomarker	19
图 19. Checkmate-026 中 TMB 可很好区分敏感人群	20
图 20. Checkmate-026 中 TMB 可很好区分敏感人群	20
图 21. Keynote-189/021 中 TMB 不具有意义	20
图 22. 卡特利珠单抗联合化疗一线治疗 NSCLC PFS	22
图 23. 卡特利珠单抗联合化疗一线治疗 NSCLC 次要终点	22
图 24. 卡特利珠单抗和 Keytruda 临床试验结果对比	22
图 25. 卡特利珠单抗单药二线治疗主要疗效指标	23
图 26. 卡特利珠单抗单药二线治疗主要疗效指标	23
图 27. 吡咯替尼与其他乳腺癌二线药物 mPFS 对比	24
图 28. 吡咯替尼与其他乳腺癌二线药物 ORR 对比	24
图 29. 吡咯替尼有望成为辅助和二线用药主流药物	25
图 30. 替雷利珠单抗在 cHL 中 PFS	25
图 31. 替雷利珠单抗在其他适应症中初步结果	26
图 32. CS1001 在 ESCC 中初步疗效	27
表 1. 国内获批的 EGFR 突变靶向药	4
表 2. EGFR TKI 联用临床试验结果	6
表 3. 海外 PD-1/PD-L1 获批联用情况	10
表 4. K 药联用仑伐替尼初步临床疗效	11
表 5. 国内免疫治疗药物临床开展情况	13
表 6. 卡特利珠单抗单药二线治疗 HCC 主要疗效指标对比	24

1.肺癌：治疗方案亟待共识

肺癌无论是全球还是中国，都是各类癌症中发病率最高的疾病，也是各大药企的研发重点。根据 WHO 统计，2018 年全球预计有 1810 万肿瘤新发患者，其中肺癌约 209.4 万，占比 11.6%。根据国家癌症中心统计，2015 年中国新发肺癌患者 73.3 万，且以 2%-3% 的年增长率增加。目前肺癌治疗方式除了传统的化疗方案外，靶向治疗和免疫治疗是两大主流路径。

图1.肺癌治疗路径示意图



资料来源：《原发性肺癌诊疗指南 2019》，国元证券研究中心

1.1 EGFR 突变人群：奥希替尼一线使用 or 后线使用？

对于 EGFR 突变/ALK 重排以及突变率较低的 ROS1、BRAF 等基因分型肺癌，靶向治疗显示了其卓越的疗效，特别是国内高发的 EGFR 突变，目前已陆续上市第一、二代 EGFR-TKI 靶向药：厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼，以及三代靶向药奥希替尼，目前奥希替尼已获批一线用药，那么这些药物的使用顺序便成了目前医生的困惑：是先使用 1/2 代 EGFR-TKI 靶向药，等后线耐药后再使用奥希替尼？还是应该率先使用奥希替尼？

表1. 国内获批的 EGFR 突变靶向药

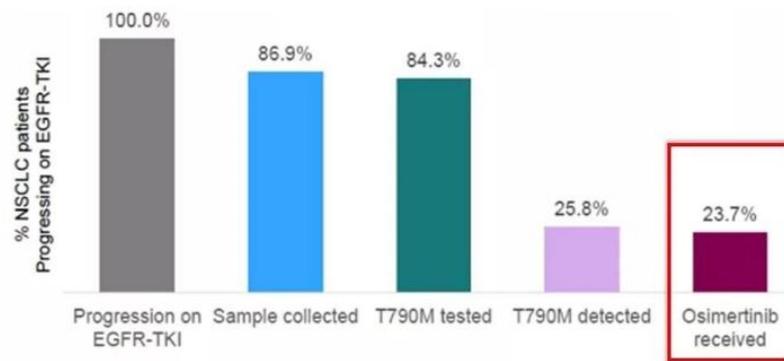
药品	获批时间	EGFR 抑制类型	EGFR 突变	T790M 突变	野生型 EGFR	一线 mPFS (月)	一线 mOS (月)	OS HR
吉非替尼	2005					8-10.8	21.3-34.8	
一代 厄洛替尼	2006	可逆性	+	-	+	9.7-13.1	19.3-26.3	
埃克替尼	2011					9.7	20.9	
二代 阿法替尼	2017	不可逆性	++	+	+	11	27.9	0.85
达克替尼	2019					14.7	34.1	0.76
三代 奥希替尼	2019	不可逆性	++	+++	-	18.9	NR	0.63

资料来源：CSCO，国元证券研究中心

1.1.1 率先使用奥希替尼有望使更多患者受益

不同的人对此有不同的回答，支持率先使用奥希替尼的医生认为后线用药将使受益患者人群数量大幅减少，更多的患者都无法等到耐药。在真实世界研究中，真正有机会等到 T790M 突变再使用奥希替尼的患者占比不足 25%，更多的患者会在一线治疗期间死亡或进展后采取姑息疗法，同时也有一部分患者受限于测序手段而无法用药。

图2.日本真实世界研究：仅不足 1/4 患者可以在后线接受奥希替尼治疗



资料来源：ELCC，国元证券研究中心

1.1.2 使用 1/2 代靶向药有助于患者全程管理

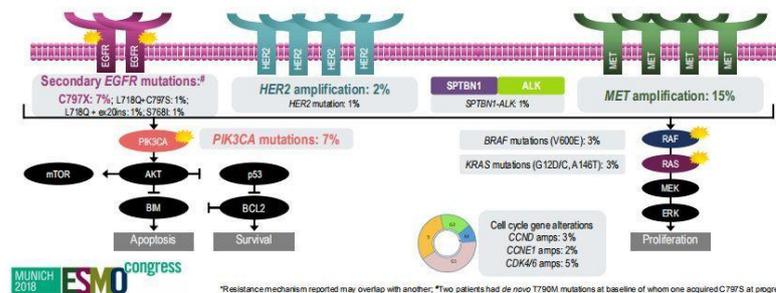
支持者首先用 1/2 代靶向药的医生则更关注患者群体的长期获益。奥希替尼使用后若产生耐药，复杂的耐药机制将导致无药可治的结果，二线使用化疗的生存期较短，从全程管理角度考虑，顺序用药对患者 OS 更具有意义。

标准治疗组患者使用一代 EGFR-TKI 后，最常见的获得性耐药机制是 EGFR T790M 突变 (47%)，其次为 MET 扩增 (4%) 和 HER2 (2%) 扩增。而一线奥希替尼治疗进展或中断治疗后，将出现 MET 扩增 (15%)、EGFR C797S 突变 (7%) 以及 HER2 扩增，PIK3CA 和 RAS 突变等。耐药机制更为复杂，也导致后续治疗方式的有限。

图3.奥希替尼治疗后突变类型分析

RESULTS: CANDIDATE ACQUIRED RESISTANCE MECHANISMS WITH OSIMERTINIB (n=91)*

- No evidence of acquired EGFR T790M
- The most common resistance mechanisms were MET amplification and EGFR C797S mutation
 - Other mechanisms included HER2 amplification, PIK3CA and RAS mutations



资料来源：ESMO，国元证券研究中心

1.1.3 抗血管生成抑制剂联用 EGFR TKI 提供新的选择

此外，1 代 EGFR-TKI 突变联合抗血管生成抑制剂的效果或许会为肺癌一线治疗提供另一种选择。在众多临床试验中，EGFR-TKI 和抗血管生成抑制剂的联用也都体现出不错的中位 PFS 和 OS，同时可以得到一定程度的生存期获益。

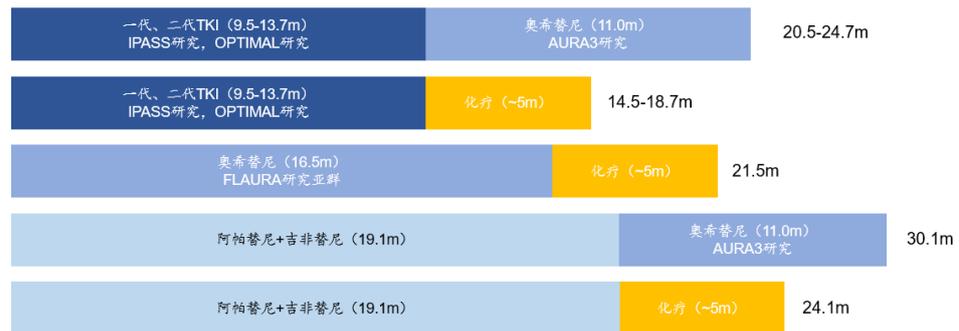
表2. EGFR TKI 联用临床试验结果

战略	试验	药物	mPFS	PFS HR	mOS	OS HR
1/2 代 EGFR TKI	CTONG 091	厄洛替尼 vs 吉非替尼	13.0vs10.4	0.81 (0.62-1.05)		
	LUX-Lung 7	阿法替尼 vs 吉非替尼	11.0vs10.9	0.73 (0.57-0.95)	27.9vs24.5	0.85 (0.66-1.12)
	Archer 1050	达克替尼 vs 吉非替尼	14.7vs9.2	0.59 (0.47-0.74)	34.1-26.8	0.76 (0.58-0.95)
1 代 EGFR TKI+ 抗血管生成抑制剂	JO25567	厄洛替尼+贝伐 vs 厄洛替尼	16.0vs9.7	0.54 (0.36-0.79)	47.0vs47.4	0.81 (0.53-1.23)
	NEJ026	厄洛替尼+贝伐 vs 厄洛替尼	16.9vs13.3	0.61 (0.42-0.88)		
	RELAY	厄洛替尼+雷莫芦单抗 vs 厄洛替尼 +安慰剂	19.4vs12.4	0.59 (0.46-0.76)	NR vs NR	0.83 (0.53-1.30)
EGFR TKI+EGFR 单抗	IFCT1503	阿法替尼+西妥珠单抗 vs 阿法替尼				
1 代 EGFR TKI+ 化疗	NEJ009	吉非替尼+CPvs 吉非替尼	20.9vs11.2	0.49 (0.39-0.63)	52.2vs38.8	0.6 (0.52-0.93)
	Noronha	吉非替尼+CPvs 吉非替尼	16vs8	0.51 (0.39-0.66)	NRvs17	0.45 (0.31-0.65)
3 代 EGFR TKI	FLAURA	奥希替尼 vs 吉非替尼/厄洛替尼	18.9vs10.2	0.46 (0.37-0.57)	NRvsNR	0.63 (0.45-0.88)

资料来源：CSCO，国元证券研究中心

在恒瑞医药的卫星会中，公司公布了其抗血管生成抑制剂阿帕替尼与第一代 EGFR TKI 吉非替尼联用在肺癌一线治疗中的疗效。可以看到虽然阿帕替尼和吉非替尼在一线使用时可以达到 19.1 个月的 PFS，而且在 1 代 EGFR TKI 突变后，奥希替尼的使用仍可以使患者得到 11 个月的 PFS，总体而言，生存期大幅延长。

图4.抗血管生成抑制剂与 1/2 代 EGFR TKI 联用带来更长 PFS



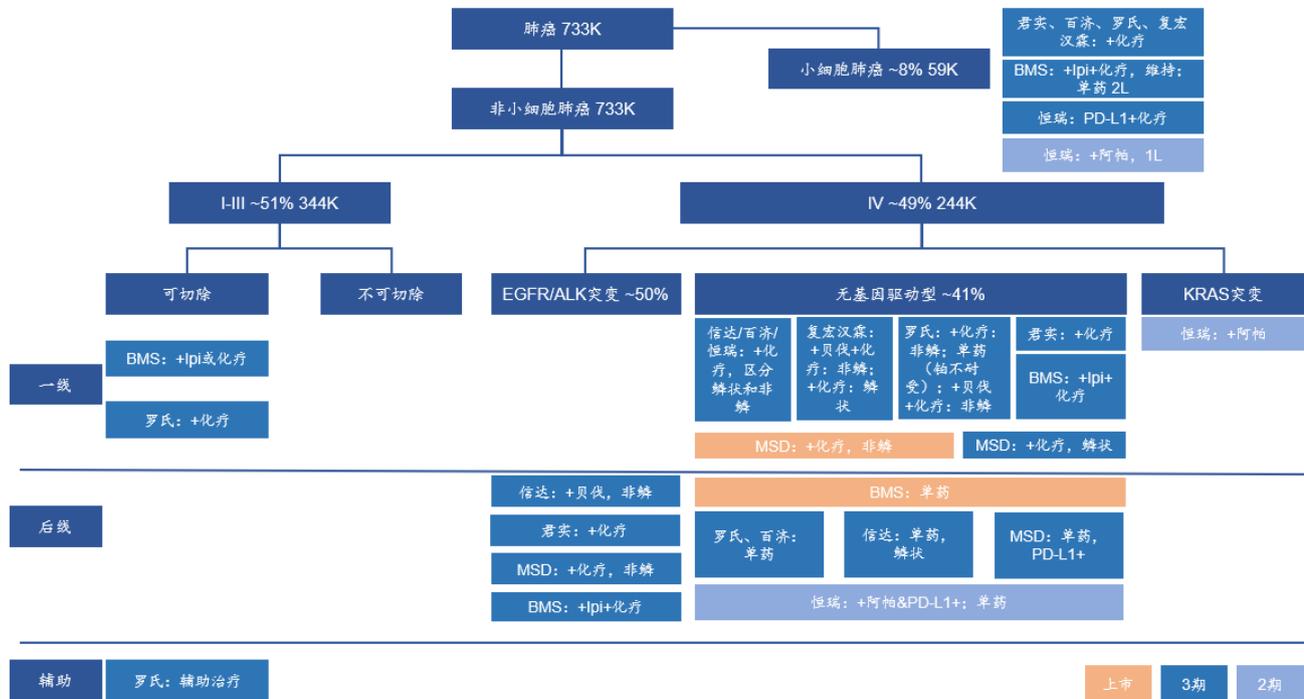
资料来源：恒瑞卫星会，国元证券研究中心

1.2 免疫治疗：联用化疗逐渐成为主流

对于无基因突变的肺癌人群来说，免疫治疗的兴起为其带来巨大受益。国内目前针对肺癌的免疫治疗的临床竞争激烈，K 药已率先获批与化疗联用治疗 EGFR/TKI 阴性非鳞非小细胞肺癌，O 药获二线治疗 EGFR/ALK 阴性非小细胞肺癌。

从目前临床格局来看，一线治疗方案多为与化疗联用，T 药和复宏汉霖进行了 PD-L1+贝伐+化疗双药的探索，O 药则继续尝试与 CTLA-4+化疗的联用尝试，其余国内企业的临床方案则较为一致，均为与化疗联用，二线治疗则多以单药为主。

图5.国内免疫治疗在肺癌领域布局图



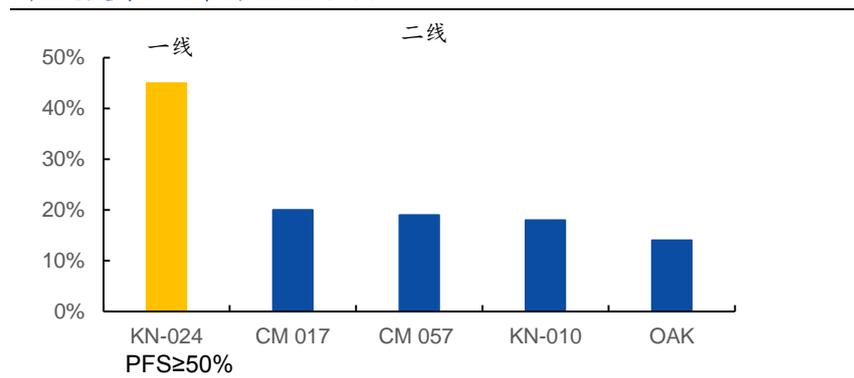
资料来源: China Drug trials, 国元证券研究中心

2. 免疫治疗：渐入佳境，与 VEGF 联用亮眼

2.1 联用疗法可有效提高客观应答率

虽然免疫治疗在肺癌领域表现出色，但较低的 ORR 率一直是药企和研究人员的关注点，现阶段用于免疫治疗的伴随诊断指标主要有 PD-L1 和 TMB，然后从目前的研究结果来看，它们都并非是免疫治疗的精准靶向，在这种情况下，如何提高 PD-1 抗体的有效率？从目前临床结果来看，联合治疗是一个不错的选择，而现阶段最常见的便是联合化疗，此外，与抗血管生成抑制剂的联用也在临床中崭露头角。

图6.免疫疗法的单药 ORR 较低



资料来源：CSCO，国元证券研究中心

但联用并非是毫无基础的，应建立在 PD-(L)1 阻断的基础上构建传统和新的免疫疗法组合。传统的联用主要包括和放疗、化疗的联用，而新的联用方案需考虑肿瘤免疫治疗的机制，主要包括联合靶向治疗以及联合抗血管生成。

2.1.1 免疫联用免疫：路漫漫其修远兮

免疫治疗联合免疫治疗：PD-1 联合 PD-L1 或 CTLA-4 的双免疫治疗通路通过多重阻断相关免疫抑制通路从而增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，目前 BMS 和阿斯利康在这方面展开了较多的尝试，结果虽然证实了双免疫的有效性，但整体而言并不如想象中惊喜。

- **阿斯利康的 MYSTIC：**Imfinzi 单药或 Imfinzi 联合 tremelimumab 与标准治疗含铂化疗方案相比较，不考虑 PD-L1 表达水平，在一线治疗 IV 期 NSCLC 的治疗安全性与有效性，未达到改善 PFS 主要终点。
- **BMS 的 Checkmate-451：**Nivo 单药 (HR,0.92; 95%CI 0.75-1.12, P=0.3693) 或联合 Ipi (HR 0.84, 95%CI 0.69-1.02) 用于 ES-SCLC 患者的维持治疗，未能达到 OS 获益。
- **BMS 的 Checkmate-227：**EGFR/ALK 阴性的 IV 期或复发的 NSCLC 一线治疗方案，对 PD-L1 表达水平进行分组。2019 年 7 月，BMS 宣布 CheckMate 227 part 1a 达到主要研究终点，Nivo+Ipi 相比化疗在 PD-L1 ≥ 1% 的非小细胞肺癌一线治疗显著改善 OS, Part1b 在探索性分析中发现 Nivo+Ipi 对化疗的生存获益。然而 Part2 未达到主要研究终点 OS, 不考虑 PD-L1 表达, Nivo+Chem vs Chem

OS: 18.83 vs 15.57 mo(HR 0.86; 95% CI 0.69-1.08)。

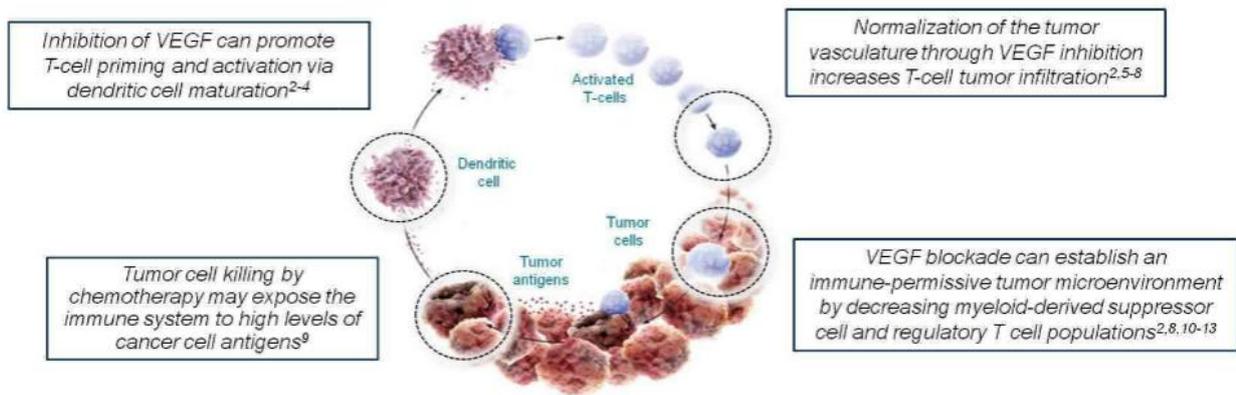
2.1.2 免疫联用放化疗：目前主流选择，但化疗带来的 AE 不可忽视

免疫治疗联合化疗/放疗：目前与化疗/放疗的联用在临床中显示了较为出色的疗效，可能原因在于其解除了 TME 中免疫抑制的环境，并改善肿瘤细胞的免疫原性，从而发挥协同作用。

2.1.3 免疫联用抗血管生长抑制剂潜力巨大

免疫治疗联合抗血管生长：肿瘤细胞的生长与肿瘤新生血管有着密不可分的关系，肿瘤血管不仅为肿瘤细胞提供营养物质，并帮助其转移和免疫细胞浸润，血管结构和功能的异常将对免疫效应产生抑制效果，从而影响免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。因此，可通过肿瘤血管正常化，促进免疫细胞对肿瘤组织的浸润，改善 TME，从而增强免疫治疗最终效果。

图7.抗血管生成抑制剂与免疫治疗联用的机理说明

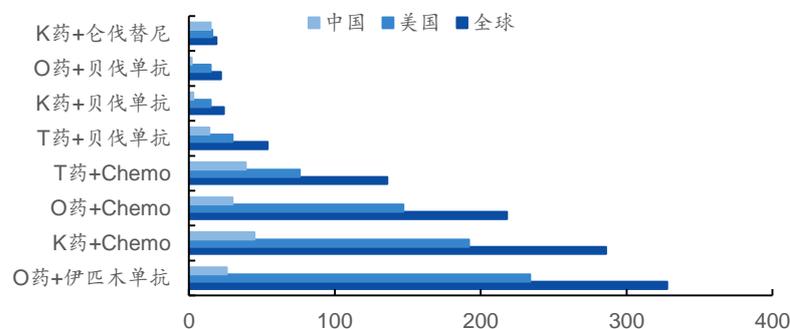


资料来源：ASCO, 国元证券研究中心

2.2 海外联用格局分化，除化疗外，K药+仑伐，T药+贝伐数量较多

从海外临床来看，Opdivo、Keytruda 和 Tecentriq 在联用上展现了不同的偏好。

图8.全球联用疗法临床布局数量



资料来源：Clinical trials, 国元证券研究中心

从 FDA 获批情况来看，联用疗法在一线治疗方案中收获颇丰，K 药和 T 药的联用成功均使其进入肺癌一线治疗领域。此外，T 药在三阴性乳腺癌和小细胞肺癌两个治疗难度非常大的适应症中也获得较好的结果。而 K 药与仑伐替尼的联用目前正逐渐崭露头角。

表3. 海外 PD-1/PD-L1 获批联用情况

药品	试验名	适应症	方案	对照组	n	mOS	mPFS	ORR	mDoR
K 药	Keynote-189	NS-NSCLC	+培美曲塞&卡铂	1L VS 安慰剂	616	NR VS 11.3	8.8 VS 4.9	48% VS 19%	
	Keynote-407	S-NSCLC	+卡铂&紫杉醇	1L VS 安慰剂	559	15.9 VS 11.3	6.4 VS 4.8	58% VS 35%	
	Keynote-048	HNSCC	+FU	1L VS 西妥昔+FU	559	13 VS 10.7	4.9 VS 5.1	36% VS 36%	
	Keynote-146	子宫内膜癌	+仑伐替尼	2L 单臂	94			38.30%	CR: 10.6% PR: 27.7%
	Keynote-426	RCC	+阿西替尼	1L VS 舒尼替尼	861	NR VS NR	15.1 VS 11.1	59% VS 36%	
O 药	Checkmate-067	Mm	单药+/Ipilimumab	1L VS ipilimumab	945		6.9/11.5 VS 2.9	40%/50% VS 14%	
	Checkmate-214	RCC	+Ipilimumab	1L VS 舒尼替尼	847	NR VS 25.9	11.6 VS 8.4	41.6% VS 26.5%	
	Checkmate-142	MSI-H/dMMR	单药+/Ipilimumab	2L 单臂	328			32%/49%	RD≥12m: 38%/19%
T 药	IMpower150	NSCLC	+卡铂&紫杉醇±贝伐	1L VS 化疗+贝伐	1202	19.4/19.2 VS 14.7	6.7/8.5 VS 7	43%/55% VS 42%	9.5/10.8 VS 6.5
	IMpassion130	TNBC	+白蛋白紫杉醇	1L VS 安慰剂	369		7.4 VS 4.8	53% VS 33%	9.2 VS 6.2
	IMpower133	SCLC	+卡铂&依托泊苷	1L VS 安慰剂	403	12.3 VS 10.3	5.2 VS 4.3	60% VS 64%	4.2 VS 3.9

资料来源：FDA，国元证券研究中心

BMS 力推自己的双免疫联用组合，但目前的结果来看差强人意。双免疫联合虽然一定程度上可以增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用，但并没有实际上改变 TME，也没有解决免疫抑制的问题，因此疗效较为一般。

2.2.1 K 药+仑伐替尼获批子宫内膜癌，肝癌、肾癌等适应症进展顺利

MSD 在推出 Keytruda 之前，肿瘤领域产品一直较为一般，然而快速推进 Keytruda 以及其卓越的疗效推动 MSD 业绩快速增长。但从联用角度来说，除了与化疗方案的联用外，MSD 的选择并不是很多，也因此与外部企业合作成为公司的选择，仑伐替尼作为多靶点受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂，可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3，是一个较为理想的合作伙伴，从早期临床结果来看，数据也符合预期。

2018 年 3 月 8 日，MSD 与卫材公司的仑伐替尼达成了捆绑式合作。该笔交易总额达 57.55 亿美元，默沙东将支付 3 亿美元首付款、6.5 亿美元期权选择费、4.5 亿美元研发成本补偿，以及未来 3.85 亿美元研发注册里程碑金和 39.7 亿美元销售里程碑金。默沙东和卫材共平等分担仑伐替尼后续开发(包括作为单药疗法)的成本，平分仑伐替尼的全球销售净利润。2019 年 9 月 18 日，美国 FDA、澳大利亚和加拿大药品监管机构同时批准 Keytruda 联合仑伐替尼联用治疗非 MSI-H/dMMR 的晚期子宫内膜癌。此外，联用治疗肾癌和肝癌已获得 FDA 认证“突破性疗法”。

表4. K药联用仑伐替尼初步临床疗效

	入组人数	ORR	DCR
肾癌	30	70.0%	97%
非 MSI-H/dMMR 子宫内膜癌	108	38.3%	CR 10.6%, PR 27.7%
肝癌	67	44.8%	82.1% , DoR: 18.7
头颈鳞癌	22	40.9%	91%
非小细胞肺癌	21	33.3%	81%
尿路上皮癌	20	25.0%	70%
黑色素瘤	21	47.6%	81%
胆管癌	14	21.4%	93%

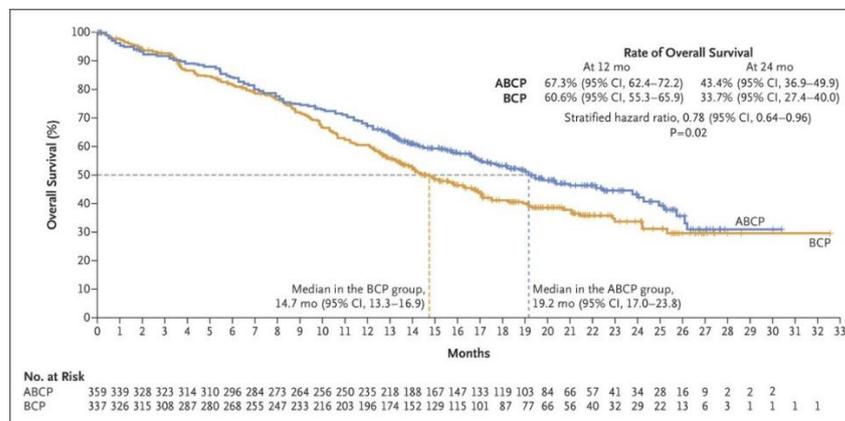
资料来源：国元证券研究中心

2.2.2 T药+贝伐珠单抗获批一线 NSCLC，肝癌进展顺利

罗氏的 Tecentriq 则在和贝伐珠单抗的联用上开展较多尝试。2018 年 12 月，美国 FDA 依据 IMpower150 研究结果批准 Tecentriq 联合 Avastin、紫杉醇和卡铂用于无 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗，也证明了这一联用方案的有效性。

IMpower150 设计 3 个队列：A: PD-L1+CP; B: PD-L1+CP+贝伐; C:CP+贝伐，从结果来看，B 组和 C 组在 ORR、PFS 和 OS 上均有显著获益，而 A 组和 C 组 OS 无统计学差异，这证明四药联用在现有疗法上可以得到获益，但值得注意的是四药联用的 3~4 级不良反应发生率达 57%，需进一步注意不良反应控制。

图9.IMpower150 临床结果



资料来源：N Engl J Med, 国元证券研究中心

GO30140: A 组研究阿特殊单抗+贝伐珠单抗联合治疗在不可切除肝癌、晚期肝癌患者一线治疗中的安全性和有效性，患者治疗方案为 1200mg 阿特殊单抗加 15mg/kg 贝伐珠单抗，每 3 周一次，21 天为一个周期。共入组 104 例患者，中位随访时间 12.4 个月。在患者基线特征中，亚洲(除外日本)患者占总入组人数的 57%。主要终点指标 ORR 为 36%，中位 OS17.1 个月(13.8-NE)，中位 PFS 均为 7.3 个月，中位 DOR 尚未达到。截至 2019 年 6 月 14 日，DCR 达到 71%，3~4 级治疗相关不良反应事

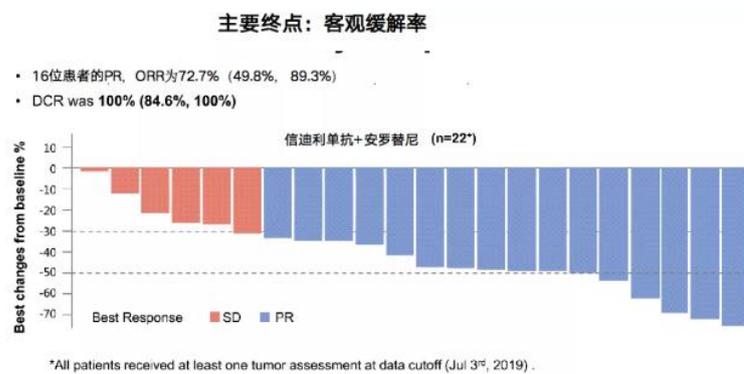
件占 39%，总体安全可控。

2.2.3 国内信迪利单抗+安罗替尼效果惊艳

目前信达生物、恒瑞医药等公司都在积极尝试免疫治疗联合抗血管生长抑制剂的联用效果，在今年的 WCLC 中，信迪利单抗联合安罗替尼作为晚期 NSCLC 一线治疗效和安全性的 Ib 期研究数据效果令人惊艳。入组患者为驱动基因 (EGFR/ALK/ROS1) 阴性、未经治疗的 III B~IV 期 NSCLC 患者，共纳入 22 例患者。用药方案为信迪利单抗 (200mg, q3w) 和安罗替尼 (12mg/d, 连续 2 周, 休息 1 周)，直至疾病进展 (PD) 或不可耐受的毒性。

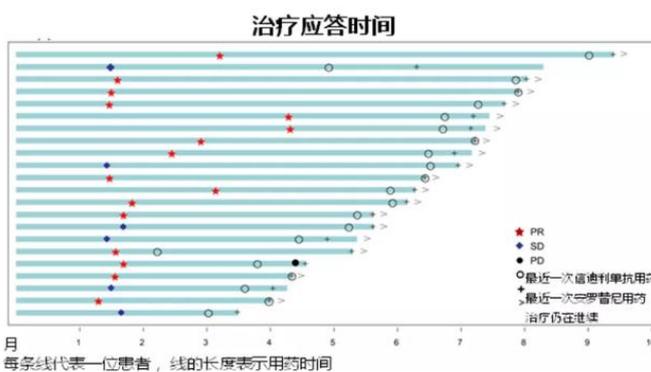
从临床结果来看，16 位患者产生 PR, 整体 ORR 达 72.7%，DCR 为 100%，目前患者也在持续应答中。

图10.信迪利单抗+安罗替尼主要终点 ORR



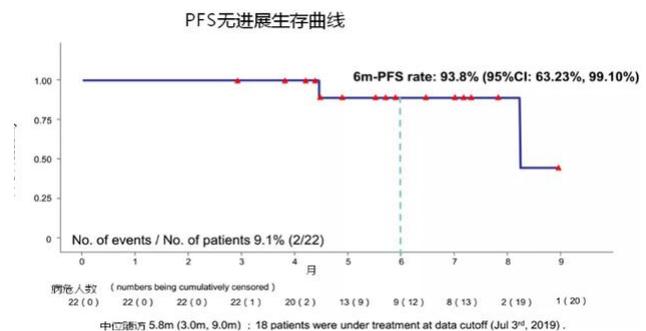
资料来源：WCLC, 国元证券研究中心

图11.信迪利单抗+安罗替尼治疗应答时间



资料来源：WCLC, 国元证券研究中心

图12.信迪利单抗+安罗替尼 PFS 曲线



资料来源：WCLC, 国元证券研究中心

表5. 国内免疫治疗药物临床开展情况

		恒瑞	信达	君实	百济神州	BMS	MSD	罗氏
经典霍奇金淋巴瘤	3L	获批	获批		NDA			
黑色素瘤	2L	单药		获批				+贝伐
肝癌	1L	+化疗;+阿帕	+贝伐		单药	单药	+仑伐	+贝伐
	2L	NDA			单药		+化疗	
	其他	+放疗		新辅助; 术后辅助		辅助	辅助	
非鳞状非小细胞肺癌	1L	+化疗; +贝伐	+化疗	1L: +化疗; 后线:EGFR 突变 TKI 失败: +化疗	+化疗	+伊匹木+化疗	+化疗; ±仑伐	+贝伐+化疗
鳞状非小细胞肺癌	2L	单药; +阿帕	±贝伐+化疗		单药	获批	+化疗	单药
鳞状非小细胞肺癌	1L	+化疗	+化疗		+化疗	+伊匹木+化疗	+化疗; ±仑伐	不适合铂类: 单药
非小细胞肺癌	2L	单药; +阿帕	单药		单药	获批	单药	单药
	其他					+伊匹木+化疗, 早期	+化疗 辅助	+化疗 早期
小细胞肺癌	1L			+化疗	+化疗			+化疗
	2L	+阿帕				单药		
	其他					+伊匹木维持		
胃癌	1L	+化疗; +阿帕	+化疗		+化疗	+化疗+伊匹木	HER2+: +化疗±赫赛汀; HER2-: +化疗	
	2L						单药	
	辅助					单药		
食管癌	1L	+化疗	+化疗	+化疗	+化疗	+化疗+伊匹木	+化疗	
	2L	NDA	单药		单药		+化疗	
	其他	+放疗						
鼻咽癌	1L	+化疗		+化疗	+化疗			
	2L	单药						
泌尿妇科肿瘤	1L							+化疗+贝伐
	其他	+法米						
尿路上皮癌	1L				+化疗	+化疗+伊匹木		+化疗
	2L			单药	NDA			单药
	辅助					单药		单药
膀胱癌						±IDO1±膀胱内 BCG		单药
头颈鳞癌								辅助
胸膜间皮瘤						+伊匹木		
前列腺癌								+恩扎卢胺
结直肠癌		+贝伐+化疗						

表5. 国内免疫治疗药物临床开展情况

	恒瑞	信达	君实	百济神州	BMS	MSD	罗氏
结外 NK/T 细胞淋巴瘤	单药	单药		单药			
MSI-H/dMMR				单药			
乳腺癌	TNBC:+阿帕+ 氟唑帕利		TNBC: +化疗			ER+/HER2-辅助	+化疗
肾癌			+阿昔替尼 (1b)	+Sitravatinib	+伊匹木		辅助
神经内分泌 肿瘤			单药				
软组织肉瘤	+阿帕						
恶性淋巴瘤			单药	+Zanubrutinib			
胆管癌			新辅助				
实体瘤	+IDO	+LAG3;+CTLA- 4: +咪唑替尼	+德立替尼		+IDO		

资料来源: China Drug Trials, 国元证券研究中心

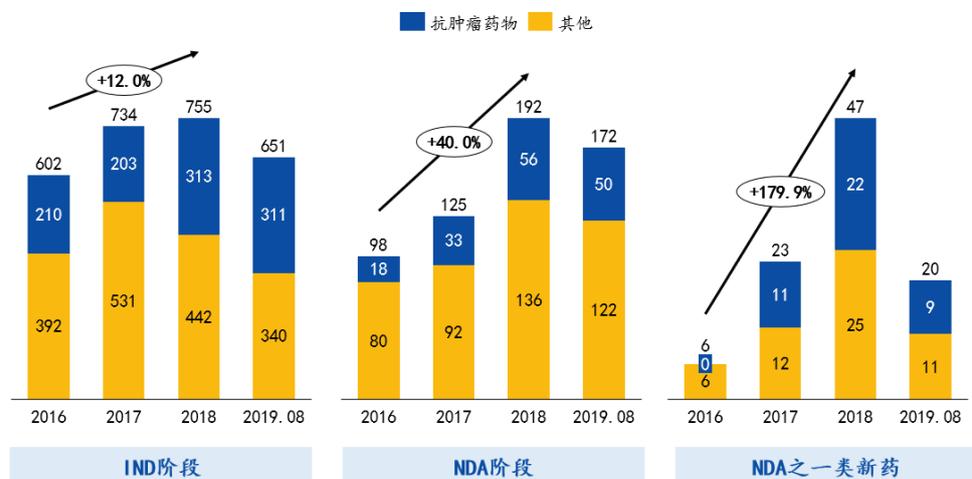
颜色示意: 获批上市、NDA、3期、2期、1期

3. 创新审评：药物开发细节频多，沟通创造速度

3.1 审评机制革新，肿瘤药物审评时间差缩小

抗肿瘤药物成为申报主力军。根据 CDE 公布数据，2016 年到 2019 年 8 月，已经分别受理 502、734、755、651 例 IND 申报，呈现逐年升高的趋势，其中抗肿瘤药物一直维持在较高占比，平均达到 42.4%。而在 NDA 申报中，2016 年到 2019 年 8 月，也已经分别受理 98、125、192 和 172 例，其中抗肿瘤药物达到 29%，而在一类新药 NDA 中，肿瘤更是高达 46.2%。

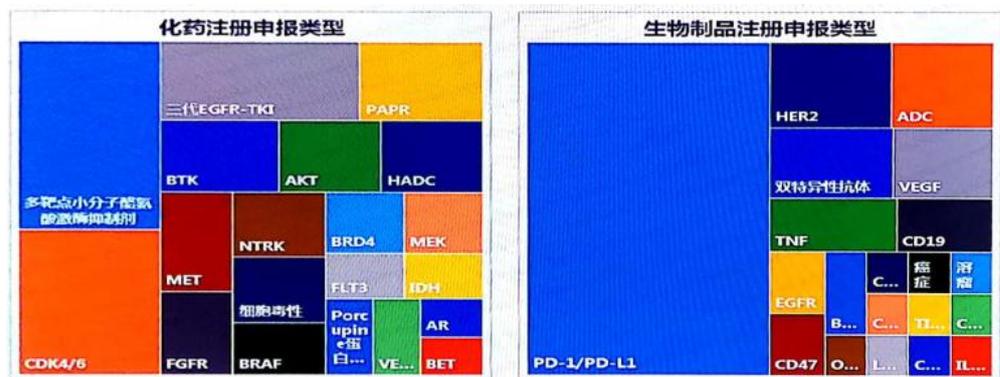
图13.抗肿瘤药物成为 IND 和 NDA 审评的主要品种



资料来源：CSCO，国元证券研究中心

PD-1/PD-L1 扎堆占据半壁江山，ADC 和双特异性抗体逐步提升，免疫治疗成为未来的确定性方向。在小分子的作用靶点药物研发中，分子类型相对均衡，多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂、CDK4/6 及第三代 EGFR-TKI 为前三大。而在生物制品中，单抗成为主流，占据半壁江山，其他类型如 HER2、ADC 和双特性抗体也正逐步提升。

图14.化药和生物制品申报分类



资料来源：CDE、国元证券研究中心

沟通创造价值，抗肿瘤药的上市时间差逐步与国际缩小。抗肿瘤药物的审批时间大幅度缩小，从原先的 2-5 年缩短到目前不到 1 年时间。主要得益于以下几个方面的改进：

- 自 2018 年 7 月 27 日后 IND 审评执行默认许可制度。根据 CDE 的统计，平均审批时间可控制在 44-50 天。截止到 2019 年 9 月 11 日，CDE 通过该方式已经高效处理了 1007 件审评文号，而对比历史需要 10-16 个月进行 IND 注册，大幅度缩小。
- 与企业建立密切沟通机制，主要在三个关键节点：Pre-IND、临床试验过程中及 Pre-NDA 阶段。2018 年到 2019 年 8 月，CDE 分别书面回复 331 和 310 次、开展沟通交流会 95 和 55 次，占比达到所有申报文号的 21.5%和 41.1%，沟通频率持续提升。
- NDA 申报阶段有条件上市和优先审评机制建立。优先审评机制纳入原则主要为临床急需且具有突出的临床价值。对于临床价值的认定为在目前尚无标准治疗领域的有效治疗手段，或与现有治疗方案相比，患者具有显著获益（如 HR<0.5，且 PFS 延长一倍以上）。

3.2 小分子药物向精准治疗进发，单臂试验或可支持有条件获批

小分子药物开发向精准治疗方向发展。根据 CDE 评审中心的统计，细胞毒类产品已经明显减少，而靶点明确的单靶点或多靶点药物成为主导。2019 年 CDE 已经受理了超过 10 个小分子抗肿瘤药物的 NDA 申请，如恩沙替尼、奥美替尼、塞瑞替尼等，主要集中在自非小细胞肺癌、乳腺癌和非霍奇金淋巴瘤等领域。

富集人群的单臂/篮子试验可以作为关键注册研究，获得有条件上市许可，后续完成确证性试验获得完全批准。目前已经有六个第三代 EGFR-TKI 经过沟通进入关键单臂研究，当首个自主知识产权的第三代 EGFR-TKI 通过单臂试验获批后，尚不符新要求的药物将不再接受单臂试验注册支持。以单臂研究支持注册需要在难治疾病背景下具有突出的临床获益，需要拥有充分的历史数据证实其难治性，并通过 ORR 作为主要终点（95% CI 下限不得低于 45%），符合预设缓解率的目标值，并满足安全性暴露量（≥300 例）和持续缓解时间等要求。

3.3 大分子药物关注药物联合与免疫安全性问题

小适应症成为单臂试验作为关键注册研究的可能。在大分子药物方面，CDE 亦许可单臂试验可以作为关键注册研究，获得有条件上市，同样需要满足难治背景和突出临床获益的要求。因此，不少 PD-1/PD-L1 选择通过晚期黑色素瘤、尿路上皮癌、皮肤鳞癌等目前缺乏有效标准治疗方案的小适应症进行突破，加快上市步伐。

大分子药物有效性普遍较低，联合治疗成为确定性趋势，联合药物审评提出更高要求。对于全新药物联合开发与单药临床开发相比，可能存在更大的分析，因此 CDE 要求申报者证实联合治疗应具有充分的生物学依据和非临床研究或短期临床研究明确具有显著的优势。而缺乏自身验证、前期数据和联合获益基础的药物联合方案可能予以叫停。

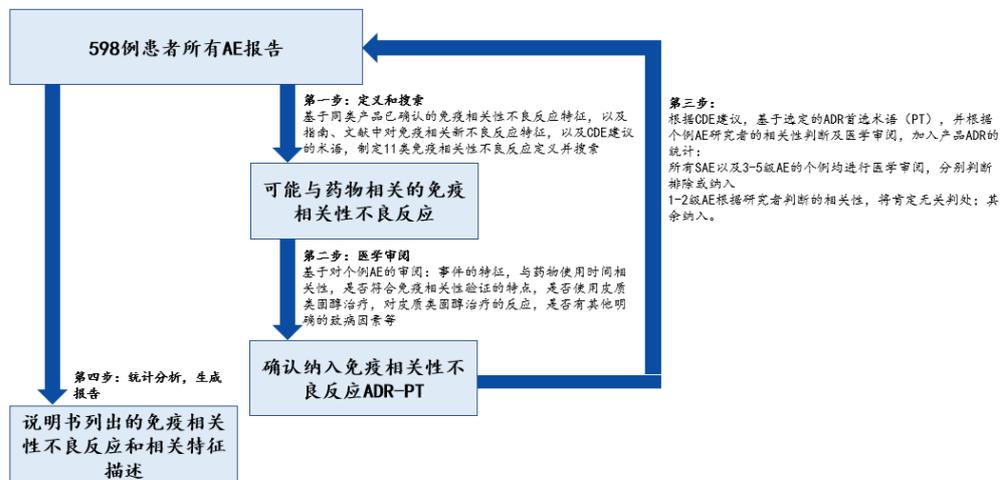
图15.联合用药审评要点



资料来源：CSCO，国元证券研究中心

不良事件和药物相关性分析成为核心关注点。免疫药物机制复杂，免疫毒性受到关注，CSCO、ESMO 和 ASCO 等学术组织都已经就识别的免疫相关毒性发表指南。大分子免疫药物必须建立免疫相关性不良反应分析计划，并在 NDA 申报中提交各类安全性资料。

图16.CDE 要求免疫相关不良反应分析计划

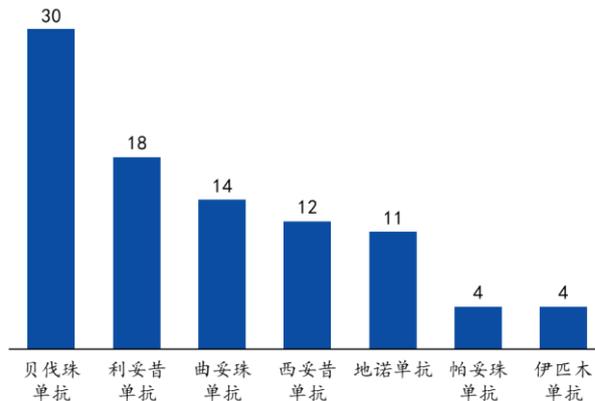


资料来源：CSCO，国元证券研究中心

3.4 生物类似物需特别注意参比制剂和适应症的选择

生物类似物申报呈现扎堆，多个单抗品种超过 10 家申报。国内生物类似物申报主要有 7 个品种，其中贝伐珠单抗、利妥昔单抗和曲妥珠单抗的申报达到 30 个、18 个和 14 个。

图17.国内抗肿瘤生物类似物 IND 申报情况



资料来源：CDE、国元证券研究中心

审批机构尤其关注生物类似物在参比试剂和临床适应症人群的选择。由于生物制品具有四级结构，通过 DNA 重组技术（图 1）产生的治疗性蛋白的初级结构和高级结构是有差异的，初级结构的差异表现为具有不同氨基酸序列或对氨基酸链进行修饰（如糖基化、聚乙二醇修饰、加入其他支链形成二级结构），高级结构的差异如折叠形成三级结构或通过更复杂的反应来形成四级结构。原研药的专利生产工艺和生产环境对生物类似物生产企业而言通常是很难复制的，也因此参照物的选择成为 CDE 重点关注的问题。参照药物需尽可能选择已经在国内获批进口注册或临床试验的原研药，若遇到产地不一致等情况，需要在临床试验开始前，对不同产地原研产品进行对比研究，并在开发过程中尽量使用同一产地来源产品。此外，适应症人群应选择敏感性更高的人群，更易检出药物疗效的差异性。例如，贝伐珠单抗类似物的人群选择上，尽管结直肠癌是主要的适应人群，而非小细胞肺癌的 ORR 高于结直肠癌，因此多建议贝伐珠单抗以非小细胞肺癌人群作为验证群体，后续外推至结直肠癌。

原研在国内已经获批的适应症可以执行“适应症外推”，而未获批适应症则需采用一类新药注册路径。

3.5 鼓励伴随诊断与药物同期申报、同期批准

伴随诊断成为关键研究临床评价的重要考量因素。截止到 2019 年 2 月，FDA 已经获批 37 种伴随诊断试剂盒，而国内目前诊断试剂盒的申报与药物申报的获批时间不一致、标准检测方法国内外不一致、替代检测标准未统一。针对后续的药物开发和关键研究评价设计，CDE 高度鼓励药物和伴随诊断试剂同时开发、同时申报并将获得同时批准。伴随诊断试剂有望规范肿瘤检测和用药，提高精准治疗，同时也激发伴随诊断行业潜力。

在小分子药物中，阿斯利康-奥西替尼在药物获批的同期获批了伴随诊断试剂盒，开启国内首个伴随诊断路径。同类三代 EGFR-TKI 在开展关键研究前，CDE 将要求明确伴随诊断方法和试剂盒，可以选择采用已获批的伴随诊断试剂盒或开发新的伴随诊断试剂盒。

4. Biomarker: 雾里看花

由于免疫治疗的客观应答率较低，因此除了寻找各种联用方案外，合适的 biomarker 也一直是研究重点方向，目前临床中较为普遍的 biomarker 为肿瘤细胞 PD-L1 表达量，主要运用 PD-L1 免疫组化 (ICH) 方式，通过 TPS (肿瘤细胞阳性比例分数, Tumor Proportion Score)、CPS (联合阳性分数, Combined Positive Score) 等计算方式进行界定。

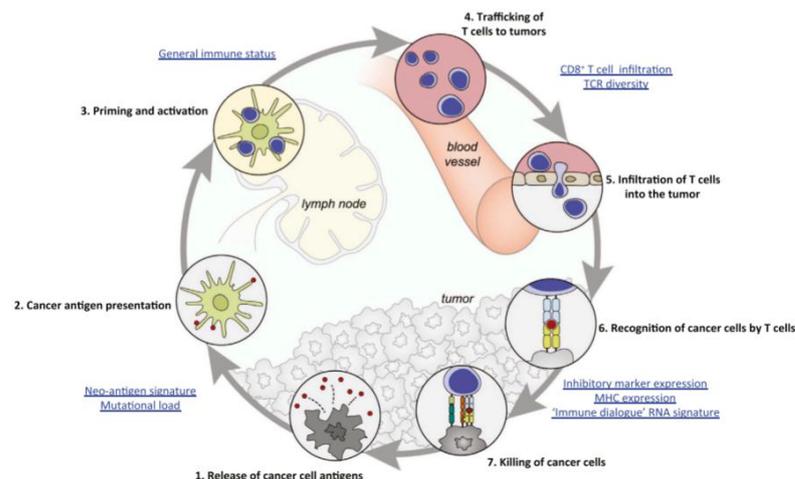
4.1 PD-L1 指标的局限性

但 PD-L1 的表达并不是免疫治疗疗效的强有力指标，主要原因还是在于免疫调控机制的复杂性。对于肿瘤细胞而言，不同的肿瘤类型和同一肿瘤的不同区域，其免疫环境都具有很大差异，此外，肿瘤病灶与转移灶之间的异质性、以及现有基因测序平台的限制，都将导致最终 biomarker 的失灵。

从原理上分析，肿瘤免疫治疗疗效具有多维度参数，不同的患者之间差异很大，总体来说，疗效和七个因素有关：(1) 缺乏免疫检查点 (PD-L1)；(2) 肿瘤突变负荷；(3) 宿主免疫状态 (淋巴细胞数目)；(4) 免疫细胞浸润 (肿瘤浸润 T 细胞数量)；(5) 缺乏可溶性抑制因子 (IL-6, CRP)；(6) 肿瘤代谢缺乏抑制 (LDH, 葡萄糖代谢)；(7) 肿瘤细胞对免疫效应的敏感性 (MHC 表达、IFN- γ 敏感性)。

随后，研究人员开始探索更具有代表意义的 biomarker，纵观抗肿瘤免疫循环过程，随着肿瘤所携带的突变的增多，其编码蛋白质所产生的新生抗原也越多，从而引起更强的抗肿瘤免疫反应，TMB 作为更加宏观和全面的指标，受到了药企和研究人员的重视。

图18.肿瘤免疫逃逸机制与相应 biomarker



资料来源: Cancer Cell, 国元证券研究中心

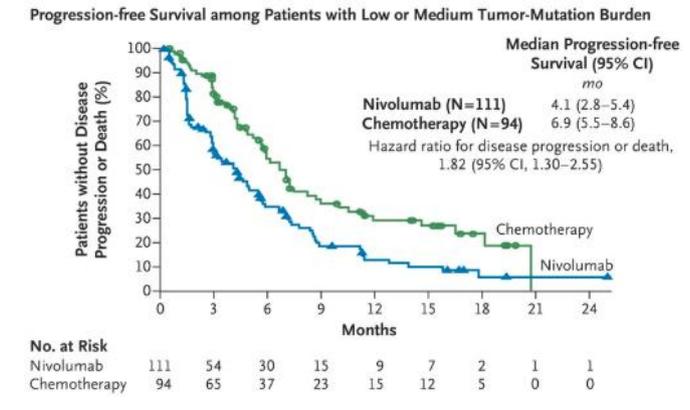
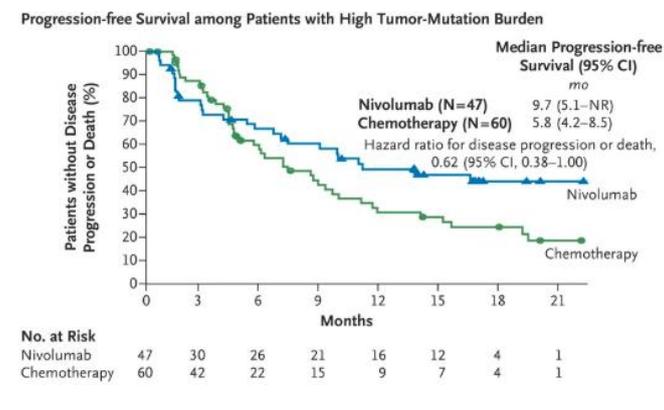
4.2 TMB 高开低走

早期的研究也表明 TMB 可以很好的区分对免疫治疗敏感的人群，从而提高药物的应答率。研究人员对 CheckMate026 的回顾性分析了 nivolumab 与 TMB 的关系，发现 TMB 作为免疫治疗的 biomarker，可以非常有效的区分人群。同时 TMB 在 2019 年

NCCN 的指南中，也得到了初步认可。

图19.Checkmate-026 中 TMB 可很好区分敏感人群

图20.Checkmate-026 中 TMB 可很好区分敏感人群



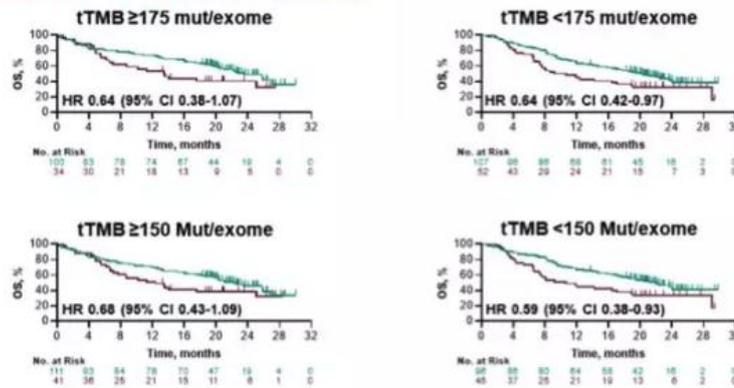
资料来源：N Engl J Med, 国元证券研究中心

资料来源：N Engl J Med, 国元证券研究中心

但随后，在 2019 年 WCLC 上，Keynote-189、021 的分析显示 TMB 的高低和免疫治疗效果并没有直接关系，在对人群进行 TMB ≥ 175 Mut/exome 和 <175Mut/exome 的分组后，帕博利珠单抗联合化疗均显著改善 OS、PFS 和 ORR，tTMB 并不能很好作为相应的 biomarker。

图21.Keynote-189/021 中 TMB 不具有意义

Clinical Utility for OS: tTMB Cutpoints of 175 and 150 mut/exome



资料来源：Cancer Cell, 国元证券研究中心

主要原因可能有以下几个：(1) 突变的数量并不与肿瘤新生抗原直接相关。即使细胞 DNA 发生突变，但从突变到编码蛋白质仍需经历较多的步骤，首先突变位点并不一定改变相应的氨基酸，其实突变形成的肽链很大可能不能进行折叠形成蛋白质，而且最后形成的蛋白质也不一定与 MHC 结合。(2) 新生抗原的质量也会影响肿瘤抑制的过程；(3) MHC 分子可能存在杂合性缺失，从而导致肿瘤免疫；(4) β2 球蛋白的突变也可能影响免疫过程；(5) 肿瘤微环境影响 T 细胞应答。

4.3 肿瘤微环境检测潜力较大

肿瘤微环境检测则是另一种新兴的 biomarker，根据研究，免疫治疗的效果和肿瘤微环境有着密切的关系，而通过对肿瘤组织的相关基因进行 mRNA 的测序，可以有效辨别出对免疫治疗更为敏感的人群，其中 Teff 的表达是目前发现的有效位点，未来肿瘤微环境检测有望成为新的 biomarker。

综上所述，现阶段来看，PD-L1 ICH 作为较为成熟的检测方式，仍是目前免疫治疗的首选，而 TMB 和肿瘤微环境仍需要进一步的研究和努力。

5. 新药数据更新

5.1 恒瑞医药

5.1.1 卡特利珠单抗肺癌领域疗效较好，总体安全可控

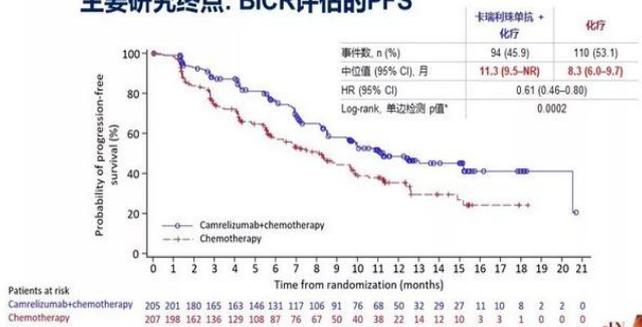
SHR-1210-303: 卡特利珠单抗联合培美曲塞/卡铂一线治疗 EGFR/ALK 野生型晚期/转移性非鳞 NSCLC 的 3 期临床试验主要结果:

- PFS: 11.3 VS 8.3 (HR 0.61 [0.46-0.80], p=0.0002)
- ORR: 60% vs 39.1% (p<0.0001)
- OS: NR vs 20.9

图22. 卡特利珠单抗联合化疗一线治疗 NSCLC PFS

图23. 卡特利珠单抗联合化疗一线治疗 NSCLC 次要终点

主要研究终点: BICR评估的PFS



次要研究终点: BICR评估的肿瘤缓解率

	卡瑞利珠单抗+化疗 (n=205)	化疗 (n=207)	单侧检测 p值
ORR, n (%; 95% CI)	123 (60.0%; 53.0-66.8)	81 (39.1%; 32.4-46.1)	<0.0001
DCR, n (%; 95% CI)	179 (87.3%; 82.0-91.6)	154 (74.4%; 67.9-80.2)	0.0005
最佳应答, n (%)			
CR	2 (1.0)	2 (1.0)	..
PR	121 (59.0)	79 (38.2)	..
SD	56 (27.3)	73 (35.3)*	..
PD	17 (8.3)	35 (16.9)	..
无法评估/未知	9 (4.4)	18 (8.7)	..
中位DoR (95% CI), 月	17.6 (11.6-NR)	9.9 (8.5-13.8)	0.0356

资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

图24. 卡特利珠单抗和 Keytruda 临床试验结果对比

	SHR-1210-III-303 ¹		Keynote-189 ²	
人群	中国人群		欧美人群	
入组人数	412例		616例	
方案	卡瑞+卡铂+培美曲塞 维持治疗: 卡瑞+培美曲塞 Q3W	卡铂+培美曲塞 维持治疗: 培美曲塞 Q3W	Pembro+卡铂/顺铂+培美曲塞 维持治疗: Pembro+培美曲塞 Q3W	安罗利+卡铂/顺铂+培美曲塞 维持治疗: 安罗利+培美曲塞 Q3W
中位PFS	11.3m	8.3m	8.8m	4.9m
PFS HR	0.61		0.52	
中位OS	NR	20.9m	22m	10.7
ORR	60%	39.1%	47.6%	18.9%
DCR	87.3%	74.4%	84.6%	70.4%
DoR	17.6m	9.9m	11.2m	7.8m
TRAE发生率	3-4级 66.3%	3-4级 45.9%	3-5级 67.2%	3-5级 65.8%
治疗相关的死亡	2.4%	1.9%	6.7%	5.9%

资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

SHR-1210-201: 卡瑞利珠单抗单药二线治疗晚期/转移性非鳞 NSCLC 的 2 期临床试验: ORR: 18.5%, DCR:53.4%。

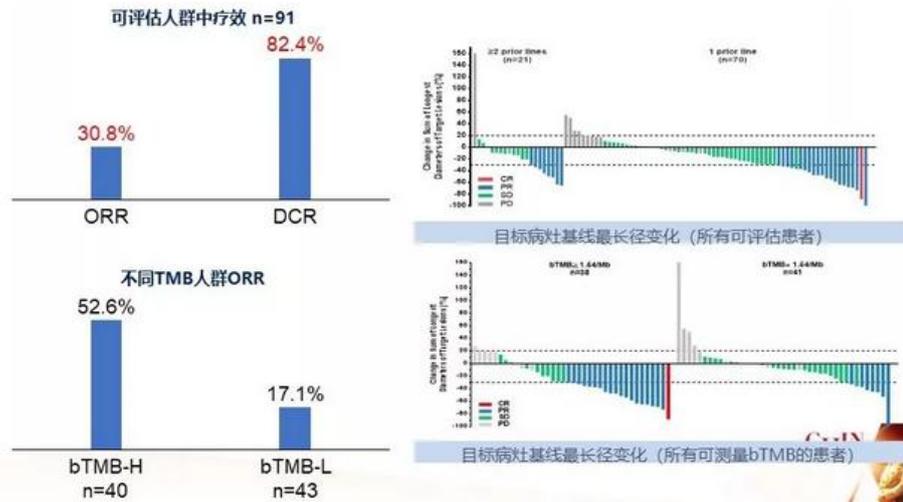
图25.卡特利珠单抗单药二线治疗主要疗效指标

	不同PD-L1表达队列					所有患者 (n=146)
	<1% (n=74)	≥1 – <25% (n=31)	≥25 – <50% (n=11)	≥50%		
				EGFR- (n=25)	EGFR+ (n=5)	
ORR, % (95% CI)	12.2% (5.7–21.8)	19.4% (7.5–37.5)	45.5% (16.7–76.6)	28.0% (12.1–49.4)	0	18.5% (12.6–25.8)
DCR, % (95% CI)	44.6% (33.0–56.6)	51.6% (33.1–69.8)	81.8% (48.2–97.7)	72.0% (50.6–87.9)	40.0% (5.3–85.3)	53.4% (38.3–55.0)
最佳应答, n (%)						
PR	9 (12.2)	6 (19.4)	5 (45.5)	7 (28.0)	0	27 (18.5)
SD	24 (32.4)	10 (32.3)	4 (36.4)	11 (44.0)	2 (40.0)	51 (34.9)
PD	34 (45.9)	13 (41.9)	1 (9.1)	5 (20.0)	1 (20.0)	54 (37.0)
无法评估	7 (9.5)	2 (6.5)	1 (9.1)	2 (8.0)	2 (40.0)	14 (9.6)

资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

SHR-1210-202: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗晚期/转移性 EGFR/ALK 野生型非鳞 NSCLC 的 2 期临床试验: ORR: 30.8%, DCR:82.4%, PFS 5.9m。

图26.卡特利珠单抗单药二线治疗主要疗效指标



资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

5.1.2 卡特利珠单抗在肝癌领域与海外产品疗效相当, 总体安全可控

SHR-1210-HCC-II: 卡特利珠单抗二线治疗 HCC 2 期临床试验主要结果: 基线患者 HBV 感染率更高, 同时疗效相当, 安全性相似。

表6. 卡特利珠单抗单药二线治疗 HCC 主要疗效指标对比

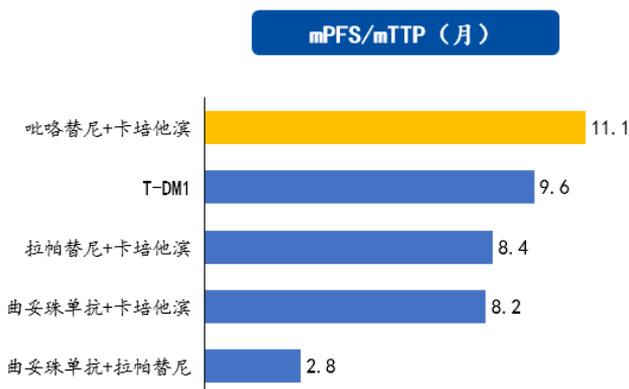
试验编号	O 药	K 药		卡瑞利珠单抗
	Checkmate-040	Keynote-224	Keynote-240	SHR-1210-HCC-II
患者数	154	104	278	217
肝外转移, %	71	64	70	81.6
HBV 感染, %	31	21	26	83.4
既往系统治疗数 ≥2, %	19	0	0	22.6
ORR, % (95%CI)	14.3 (9.2-20.8)	17 (11-26)	18.3 (14-23.4)	14.7 (10.3-20.2)
6 个月 OS 率, % (95%CI)	82 (74-87)	77.9	NA	74.4 (68-79.7)
mOS (95%CI), 月	15.1 (13.2-18.8)	12.9 (9.7-15.5)	13.9 (11.6-16)	13.8 (11.5-16.6)
TEAE, %				
所有级别	77	73	61	90.8
3-4 级	18	25	18.6	21.7
严重	NA	15	NA	11.1
导致永久停药	NA	5	6.5	3.7
导致死亡	NA	1	0.4	0.9

资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

5.1.3 吡咯替尼逐渐成为乳腺癌二线用药最优选择之一

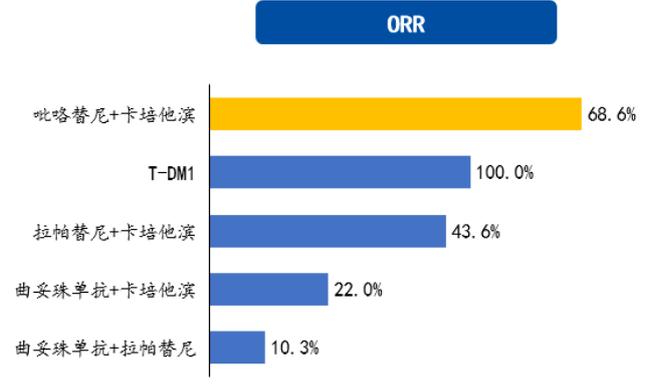
吡咯替尼 3 期 PHENIX 研究: 入组患者均为曲妥珠单抗经治患者, 吡咯替尼+卡培他滨组患者 (n=185) VS 安慰剂+卡培他滨组 (n=94): mPFS: 11.1 vs 4.1, ORR 68.6% vs 16.0%。

图27. 吡咯替尼与其他乳腺癌二线药物 mPFS 对比



资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

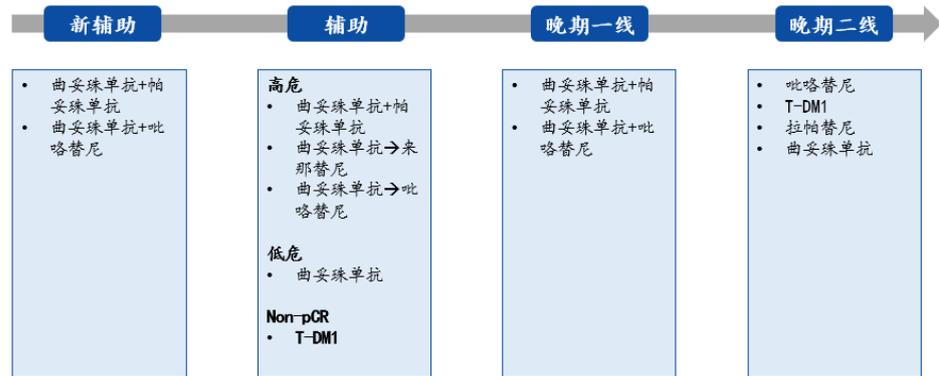
图28. 吡咯替尼与其他乳腺癌二线药物 ORR 对比



资料来源: 恒瑞卫星会, 国元证券研究中心

HER2+乳腺癌患者目前整体生存期较长, 因此一线耐药和辅助治疗的整体市场空间也较大, 吡咯替尼在与拉帕替尼等其他二线用药的对比中, 也显示出 ORR 和 mPFS 的优势, 虽然并非严格的头对头临床试验, 患者基线水平可能也有一定差异, 但总体来说, 吡咯替尼有望在二线治疗和辅助治疗中展现不错的竞争力。

图29.吡咯替尼有望成为辅助和二线用药主流药物



资料来源：恒瑞医药卫星会，国元证券研究中心

5.2 百济神州

替雷利珠单抗治疗复发/难治经典型霍奇金淋巴瘤患者的单臂、多中心、2期、中国关键注册研究结果：纳入70例先前接受过自体造血干细胞移植（ASCT）治疗失败或者接受了至少两项cHL系统治疗且不适合ASCT的复发难治经典型霍奇金淋巴瘤患者，接受替雷利珠单抗（200mg、IV、Q3W），治疗将持续至疾病进展不可耐受的毒性或研究结果。

结果：中位随访时间13.9个月，ORR：87.1%（61/70）；CR：62.9%（44）；PR：24.3%（17），irTEAE：甲状腺疾病（22.9%）、皮肤不良反应（8.6%）及肺炎（7.1%）。

结论：替雷利珠单抗耐受性良好，安全性与其他同类抗PD-1单克隆抗体相似，对ASCT失败或不适合ASCT的复发/难治经典型霍奇金淋巴瘤疗效显著，总体缓解率87%，完全缓解率63%。

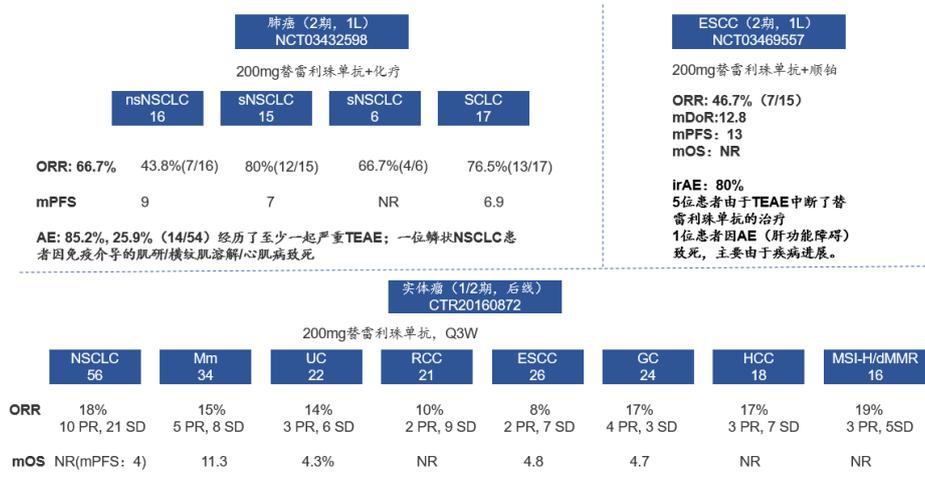
图30.替雷利珠单抗在cHL中PFS



资料来源：CSCO、国元证券研究中心

此外，替雷利珠单抗在肺癌、食管癌和其他实体瘤中也揭示了初步的临床结果。

图31.替雷利珠单抗在其他适应症中初步结果



资料来源: CSCO、国元证券研究中心

5.3 信达生物

信达生物的信迪利单抗联合安罗替尼作为晚期 NSCLC 一线治疗疗效和安全性的 Ib 期研究数据效果令人惊艳。入组患者为驱动基因(EGFR/ALK/ROS1)阴性、未经治疗的 III B~IV 期 NSCLC 患者, 共纳入 22 例患者。用药方案为信迪利单抗 (200mg, q3w) 和安罗替尼 (12mg/d, 连续 2 周, 休息 1 周), 直至疾病进展 (PD) 或不可耐受的毒性。目前 16 位患者产生 PR, 整体 ORR 达 72.7%, DCR 为 100%, 目前患者在持续应答中。

此外, 信达生物公布 IBI305 或贝伐珠单抗联合紫杉醇/卡铂一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌患者的有效性和安全性的随机、双盲 III 期研究最新数据。结果显示, IBI305 与原研在临床有效性、安全性、群体药代和免疫原性方面均较为相似。

5.4 正大天晴

正大天晴的安罗替尼目前在临床上展现较为不错的临床效果。

甲状腺髓样癌: 入组 91 例合格的患者, 安罗替尼组和安慰剂组 mPFS: 20.67 vs 11.07 (P = 0.029), ORR: 48.39% vs 3.45%, (P < 0.0001)。

ALTER-L016: 纳入经治的晚期 NSCLC 患者, 随机分为安罗替尼+多西他赛组或多西他赛组, 8 例患者中, ORR 为 37.5%, DCR 为 100%。

5.5 基石药业

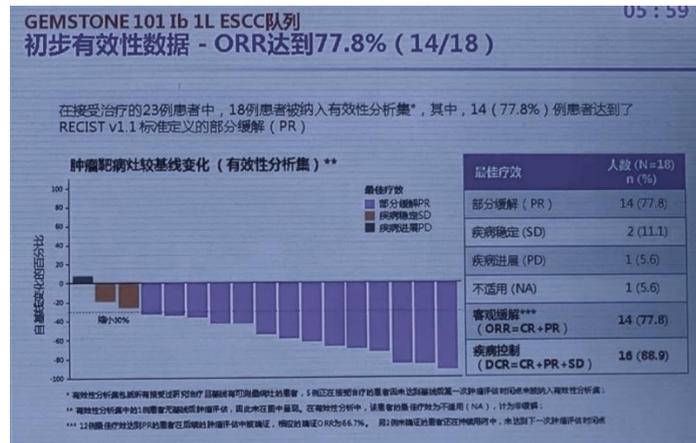
GEMSTONE 302 入组顺利: CS1001 联合含铂双药化疗与安慰剂联合含铂双药化疗在 IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 初治患者中的疗效和安全性, 主要研究终点为研究者评估的 PD-L1 ≥ 1% 的受试者的 PFS 和所有受试者的 PFS, 次要研究终点为 OS, 目前已入组 250 例病人。

GEMSTONE 101 1B 1L ESCC: CS1001 联合顺铂和氟尿嘧啶 (CF) 治疗食管鳞癌: 该研究纳入了既往未接受过针对局部晚期或转移性食管鳞癌的系统性抗肿瘤治疗。

入组患者接受 CS1001 (1200mg、Q3W) + 顺铂 (80mg/m²、Q3W, 6 周期) + 氟尿嘧啶 (800mg/m²/d、Q3W、6 周期)。

结果:ORR:77.8%(14/18), 目前所有缓解的患者均未出现疾病进展, 18 例(78.3%)患者出现 ≥ 3 级 TEAE。

图32.CS1001 在 ESCC 中初步疗效



资料来源: CSCO、国元证券研究中心

投资评级说明

(1) 公司评级定义		(2) 行业评级定义	
买入	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 20% 以上	推荐	预计未来 6 个月内，行业指数表现优于市场指数 10% 以上
增持	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅优于上证指数 5-20% 之间	中性	预计未来 6 个月内，行业指数表现介于市场指数±10% 之间
持有	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅介于上证指数±5% 之间	回避	预计未来 6 个月内，行业指数表现劣于市场指数 10% 以上
卖出	预计未来 6 个月内，股价涨跌幅劣于上证指数 5% 以上		

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本人承诺报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业操守和专业能力，本报告清晰准确地反映了本人的研究观点并通过合理判断得出结论，结论不受任何第三方的授意、影响。

证券投资咨询业务的说明

根据中国证监会颁发的《经营证券业务许可证》(Z23834000),国元证券股份有限公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。

一般性声明

本报告仅供国元证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。若国元证券以外的金融机构或任何第三方机构发送本报告，则由该金融机构或第三方机构独自为此发送行为负责。本报告不构成国元证券向发送本报告的金融机构或第三方机构之客户提供的投资建议，国元证券及其员工亦不为上述金融机构或第三方机构之客户因使用本报告或报告载述的内容引起的直接或间接损失承担任何责任。本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的信息、资料、分析工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的投资建议或要约邀请。本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在法律许可的情况下，本公司及其所属关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取投资银行业务服务或其他服务。

免责声明

本报告是为特定客户和其他专业人士提供的参考资料。文中所有内容均代表个人观点。本公司力求报告内容的准确可靠，但并不对报告内容及所引用资料的准确性和完整性作出任何承诺和保证。本公司不会承担因使用本报告而产生的法律责任。本报告版权归国元证券所有，未经授权不得复印、转发或向特定读者群以外的人士传阅，如需引用或转载本报告，务必与本公司研究中心联系。网址：

www.gyzq.com.cn

国元证券研究中心

合肥	上海
地址：安徽省合肥市梅山路 18 号安徽国际金融中心 A 座国元证券	地址：上海市浦东新区民生路 1199 号证大五道口广场 16 楼国元证券
邮编：230000	邮编：200135
传真：(0551) 62207952	传真：(021) 68869125
	电话：(021) 51097188