

## 医药生物

报告原因：专题研究

2019年11月29日

## 创新药系列报告

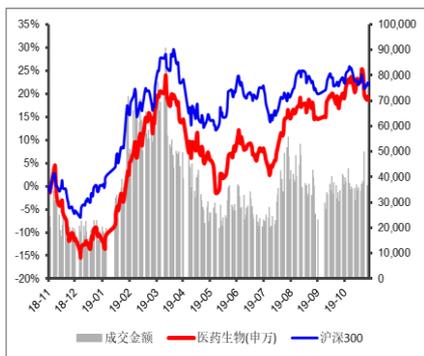
肺癌专题报告之靶向治疗篇

## 维持评级

看好

行业研究/深度报告

医药生物板块近一年市场表现



### 分析师：

王腾蛟

执业证书编号：S0760518090002

电话：0351-8686978

邮箱：wangtengjiao@sxzq.com

### 地址：

太原市府西街69号国贸中心A座28层

北京市西城区平安里西大街28号中海国际中心7层

山西证券股份有限公司

http://www.i618.com.cn

### 投资要点：

➢ **肺癌发病率和死亡率均居首位。**根据卫生统计年鉴统计 2018 年城市居民主要疾病死亡率及构成，恶性肿瘤死亡率达 163.18/10 万，占居民全部死因的 25.98%，恶性肿瘤已经成为威胁国人健康的第一大疾病。全国癌症统计数据显示，中国常见的恶性肿瘤为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和女性乳腺癌等，前 10 位发病约占全部恶性肿瘤新发病例的 76.70%。肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌等是主要的肿瘤死因，前 10 位死亡约占全部恶性肿瘤死亡病例的 83.00%。肺癌不论发病率还是死亡率都居首位，2015 年我国新发肺癌病例约为 78.7 万例，发病率为 57.26/10 万，因肺癌死亡人数约 63.1 万例，死亡率为 45.87/10 万。

➢ **靶向治疗等新疗法为晚期肺癌患者带来希望。**根据组织形态学肺癌初步分为两种类型：小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC），非小细胞肺癌约占 80%-85%。TNM 分期是医生治疗肺癌的常用分期方法，不同分期的肺癌患者对应不同的治疗方案。对于早期肺癌患者，通过手术切除患者肺部肿瘤能够有效缓解患者的病情，治愈率较高，但是往往很多患者确诊时癌症已进入晚期阶段，肿瘤开始向全身扩散，这时已经不太适合手术切除，而传统的放疗化疗对人体损伤极大，且晚期肺癌患者放化疗后预后较差，5 年生存率在 15%-16%。靶向治疗等新的治疗方法的出现，给晚期肺癌患者带来新的希望。

➢ **肿瘤病理学分型从组织学分型进展到分子分型。**随着靶向治疗及免疫治疗的出现，癌症诊疗进入全新时期，肿瘤的病理学分型也从之前的组织学分型进展到分子分型。研究发现了一些由突变、易位或扩增而活化的新的驱动基因，这些基因的突变或表达异常是肿瘤发生的重要原因。根据 NCCN 和 CSCO 等指南推荐，目前肺癌靶向用药相关基因主要有 9 个：EGFR、KRAS、HER2、ALK、ROS1、MET、BRAF、RET 和 NTRK。上述靶点主要针对非小细胞肺癌，小细胞肺癌是一种非常难治的亚型，暂无专门的靶向药可用，近几年 PD-1 的上市则为小细胞肺癌患者带来曙光。

➢ **驱动基因指导下的靶向治疗。**EGFR、ALK、ROS1 是目前 NSCLC 最主要的驱动基因，这三个驱动基因占到 NSCLC 接近 40% 的比例，特别是 EGFR 突变就达到 30%，针对这三种驱动基因都有效果较好的对应靶向药物，可以说 EGFR、ALK、ROS1 是目前国内最具临床价值的靶点。KRAS

突变占比约 15%-25%，但目前仍没有直接针对 KRAS 这一靶点的药物。对于其它罕见基因突变，BRAF、NTRK 等都有专门的靶向药物上市，而针对 Met、RET、HER2 的特异性抑制剂目前仍处于临床研究阶段。

- ◇ **EGFR:** EGFR 基因是非小细胞肺癌中最常见的驱动基因之一，中国等亚洲国家 EGFR 突变概率达到接近 30%，腺癌更高达 60%左右。Gefitinib 是首个被 FDA 批准用于晚期 NSCLC 的分子靶向药物，在一项被称为 IPASS 的研究中心，gefitinib 在晚期 EGFR 突变阳性的肺癌患者的一线治疗中明显优于标准的双重化疗，可以说 IPASS 研究开启了肺癌靶向治疗的大门。尽管以 gefitinib 为代表的第一代 EGFR 靶向药物显示出优越的疗效，耐药的出现仍不可避免，由此逐步开发出第二、三代 EGFR 抑制剂，osimertinib 作为第三代抑制剂的代表，是目前临床上最成熟的药物，被批准用于 EGFR T790M 突变阳性的晚期非小细胞肺癌患者，它对 EGFR 突变（包括 18,19,21 突变）和 T790M 耐药突变都有更好的效果，对脑转移的疗效也优于其他的 EGFR-TKI。
- ◇ **ALK:** ALK 在 NSCLC 中的突变率只有 3.3%-6.1%，多见于年轻、不吸烟或少量吸烟、腺癌患者。在 NSCLC 中 EML4-ALK 是 ALK 融合基因中最为常见的融合类型。ALK 融合基因抑制剂由于耐药性较少，患者整体治疗效果好，因此也被称为 NSCLC 中的钻石突变。Crizotinib 作为第一代 ALK 抑制剂已成为 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 的一线标准治疗药物，第二代 ALK 抑制剂 alectinib 作为一线治疗药物较 crizotinib PFS 显著延长。二线治疗中 brigatinib 疗效更佳，mPFS 最长达到 16.7 个月。第三代抑制剂 Lorlatinib 是于 2018 年 11 月被 FDA 批准上市，lorlatinib 可以被用来抑制对其它 ALK 抑制剂产生耐药性的肿瘤突变，并能穿透血脑屏障，在最新临床研究中表现出较好的疗效。
- ◇ **ROS1:** ROS1 融合基因在 NSCLC 的突变率只有 1-2%，但在 EGFR、KRAS、ALK 阴性的患者中突变率提高到 5.7%。ROS1 阳性与 ALK 阳性的 NSCLC 有着相似的临床特征，即年轻、从不吸烟且为高恶性度的肺腺癌患者。研究表明除 alectinib 外，其它 ALK 抑制剂均能有效控制 ROS1 阳性患者的病情。ALK 抑制剂 crizotinib 在治疗 ROS1 阳性的 NSCLC 中有着明显的效果，因此 crizotinib 也被用于 ROS1 重排的 NSCLC 患者。针对在未经 TKI 治疗的 ROS1 阳性患者的长期获益上，其它 TKI 抑制剂很难撼动 crizotinib 的地位。在针对 crizotinib 的耐药上，ceritinib 和 brigatinib 两者涵盖的突变位点几乎一致，理论上都可以阻断 L2026M，但对 G2032R、D2033N、L1951R 或 S1986Y/F 等突变无效。Lorlatinib 的覆盖突变数量较为广泛，对野生型、D2033N、S1986F、L1951R 型突变的抑制效果较好，但对 G2032R 无效。G2032R 作为 ROS1 的常见突变，目前根据最新临床数据显示，只有

reprotrectinib 和 cabozantinib 的效果比较明显。

- ◇ **Met:** Met14 外显子突变作为肺癌的原发驱动基因，在肺癌中的发生率大约 3%；Met 扩增是其他驱动基因的获得性耐药机制之一。关于 Met 抑制剂的开发，过去进展相对较慢，而且在大分子抗体药物的尝试多以失败告终，目前最有希望的领域集中在小分子药物。2017 年以来，savolitinib、crizotinib、capmatinib、tepotinib 相继被 FDA 授予突破性疗法认证，用于 Met exon14 突变的非小细胞肺癌患者。
- ◇ **RET:** RET 融合基因在 NSCLC 患者的发生率约为 1%-2%，常见的融合类型有 KIF5B 和 CCDC6。目前针对 RET 融合的靶向药物，均为多激酶抑制剂，例如 cabozantinib、candetanib、lenvatinib、ponatinib、sunitinib、alectinib、sorafenib 等。但多激酶抑制剂的治疗效果不甚理想，分析原因可能是由于多激酶抑制剂带来的脱靶效应等等，亟待寻找特异性的 RET 抑制剂，目前进展较快的特异性 RET 抑制剂有 RXDX-105、LOXO-292、BLU-667，其中 BLU667、LOXO-292 由于出色的临床数据获得 FDA 突破性疗法认证。
- ◇ **BRAF:** BRAF 基因突变在 NSCLC 突变发生率为 1%-4%，多见于女性、腺癌患者。Vemurafenib 和 dabrafenib 都是针对 BRAF 基因突变的特异性抑制剂，其中 dabrafenib+trametinib 被 NCCN 推荐用于 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者的一线治疗方案。
- ◇ **HER2:** HER2 突变在 NSCLC 患者中的发生率约为 2%-4%，多见于女性、非吸烟、腺癌患者。目前针对 HER2 的靶向药物多为多靶点抑制剂，例如 afatinib、dacomitinib 等小分子抑制剂，以及 trastuzumab 等单克隆抗体，但大都疗效欠佳，临床有效率偏低，T-DM1、吡咯替尼、poziotinib 是未来有希望成为 NSCLC 患者 HER2 突变的首选靶向药物。
- ◇ **NTRK:** 肺癌中 NTRK 融合的发生率较低，只占 0.1%左右，但 NTRK 融合在其它很多癌症中都有发现，特别是在一些罕见癌症中，个别 NTRK 基因融合的发生率可达 90%以上。2018 年 11 月 27 日，FDA 加速批准泛癌种靶向药 larotrectinib 上市，用于治疗携带 NTRK 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者，这是一款针对特异性基因突变而不是特定癌症的药物。第一代 NTRK 抑制剂 larotrectinib 治疗一段时间后也会出现耐药，常见的耐药突变是 NTRK1 G595R 及 NTRK1 G667S 突变。LOXO-195 是第二代 NTRK 靶向药，可以抑制部分 NTRK 耐药突变，目前处于 I-II 期临床试验阶段。
- ◇ **KRAS:** 相比于 EGFR、ALK 突变常见于不吸烟的肺癌患者，KRAS 突变常见于吸烟患者。在 15%-25%的 NSCLC 中发现 KRAS 突变，其中白人比亚洲人突变率更高，分别为 25%-50%和 5%-15%。由于 KRAS 蛋白表面没有适于小分子抑制剂结合的口袋，新药开发难度较

大，因此目前仍没有直接针对 KRAS 这一靶点的药物，目前的治疗策略主要是抑制 KRAS 的下游通路等。2019 年 ASCO 年会安进的 KRAS G12C 抑制剂公布最新临床结果，由此成为首款进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，在其 I 期临床试验中展现出不错的效果。

➤ **抗血管生成药物治疗。** 证据显示新生血管生成在多种实体瘤的生长、增殖和转移中发挥关键作用。而抗血管生成药物可作用于肿瘤微环境，使现有肿瘤血管退化同时抑制肿瘤新生血管的生成，从而抑制肿瘤生长。当前 NSCLC 的抗血管生成治疗药物主要包括三类：**靶向 VEGFR-血管内皮生长因子受体的单分子单克隆抗体**（贝伐珠单抗）、**靶点包括 VEGFR 的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂**（安罗替尼）、**重组人血管内皮抑制素**（恩度）。抗血管生成药物单用疗效有限，联合化疗、靶向治疗或免疫治疗可更好地发挥其抗肿瘤作用。



# 目录

1.恶性肿瘤死亡率高企，肺癌居首 .....	9
2.肺癌的病理学诊断与疾病分期 .....	10
2.1 组织分型 .....	10
2.2 疾病分期 .....	10
2.3 分子分型 .....	12
3.分子生物学时代来临，肺癌精准疗法各显神通 .....	13
3.1 驱动基因指导下的靶向治疗 .....	13
3.1.1 EGFR.....	13
3.1.2 ALK.....	18
3.1.3 ROS1.....	27
3.1.4 Met.....	32
3.1.5 RET.....	35
3.1.6 BRAF .....	38
3.1.7 HER2 .....	40
3.1.8 NTRK.....	42
3.1.9 KRAS .....	46
3.2 抗血管生成药物治疗.....	47

## 图表目录

图 1：居民疾病死亡率恶性肿瘤排第一 .....	9
图 2：中国恶性肿瘤死亡与发病前十位 .....	9
图 3：肺癌病理学分型 .....	10
图 4：肺癌死亡率近 20 年快速下降 .....	11
图 5：中国 NSCLC 患者的驱动基因突变 .....	12
图 6：EGFR 突变的结构和频率 .....	13
图 7：第一、二、三代 EGFR 抑制剂 .....	14
图 8：应用 EGFR 抑制剂后的耐药突变机制 .....	15
图 9：第一、二、三代 EGFR 抑制剂一线治疗的临床试验及疗效 .....	16
图 10：NSCLC 中 EGFR-TKIS 耐药的信号传导途径 .....	17
图 11：EGFR 突变的 NSCLC 患者治疗策略 .....	17
图 12：EML4 与 ALK 的基因融合 .....	18
图 13：ALK 突变频率 .....	19
图 14：PROFILE 1014 显示 CRIZOTINIB 给 ALK 阳性患者带来临床获益 .....	20
图 15：ASCEND-4 显示 CERITINIB 在 ALK 阳性患者有较好的治疗效果 .....	21
图 16：ALEX 显示一线治疗 ALECTINIB 相比 CRIZOTINIB 显著延长患者的 PFS .....	22
图 17：ALTA-1L 显示一线治疗 BRIGATINIB 较 CRIZOTINIB 有明显优势 .....	22
图 18：ALTA 显示二线治疗 BRIGATINIB 治疗 CRIZOTINIB 耐药患者效果最好 .....	23
图 19：ENSARTINIB 针对 ALK 阳性的 NSCLC 患者临床数据 .....	24
图 20：LORLATINIB 用于 ALK+NSCLC 的 1/2 期研究 .....	25
图 21：三代 ALK-TKI 结构式 .....	26

图 22: ALK 融合的 NSCLC 患者治疗策略 .....	27
图 23: ROS1 融合蛋白活化下游信号通路的途径 .....	28
图 24: NCT01945021 显示 CRIZOTINIB 使 ROS1 阳性患者临床获益.....	29
图 25: LORLATINIB 在经 NSCLC 的 CRIZOTINIB 治疗后仍给患者带来临床获益（下图 A 为未接受 TKI 治疗患者，B 为接受过 CRIZOTINIB 治疗患者） .....	30
图 26: NSCLC 中 ALK 和 ROS1 抑制剂耐药下的信号传导路径 .....	32
图 27: MET 通路及致癌机制 .....	33
图 28: KIF5B-RET 融合基因 .....	36
图 29: 各类多激酶抑制剂的治疗效果 .....	36
图 30: LOXO292 治疗 RET 融合的 NSCLC 患者的最新临床数据 .....	38
图 31: BRAF 致癌机制及 BRAF 抑制剂.....	39
图 32: 靶向治疗在 BRAF 突变的 NSCLC 患者中的临床效果 .....	40
图 33: HER2 信号通路.....	41
图 34: NTRK 致癌机制.....	42
图 35: NTRK 基因融合与相关肿瘤的联系.....	43
图 36: LAROTRECTINIB 针对 NTRK1,2,3 基因融合的多种癌症有效 .....	44
图 37: ENTRECTINIB 临床试验数据 .....	45
图 38: 第二代 NTRK 抑制剂 LOXO-195 可抑制部分 NTRK 耐药突变.....	46
图 39: KRAS 致癌机理 .....	47
表 1: 肺癌 TNM 分期及相应治疗方案 .....	10
表 2: 三代 EGFR-TKI 相关信息.....	16
表 3: ALK 抑制剂一、二线治疗 NSCLC 临床数据对比 .....	20
表 4: 三代 ALK-TKI 相关信息 .....	26

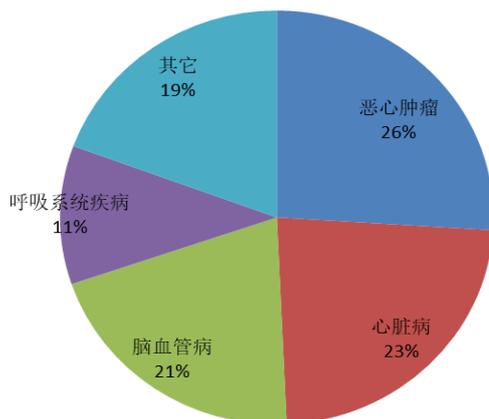


表 5：不同 ROS1 抑制剂（未经 TKI 治疗）的临床试验数据对比.....	31
表 6：C-MET 通路异常激活类型.....	34
表 7：针对 C-MET 通路小分子抑制剂.....	35
表 8：国内批准的抗血管生成药物.....	48

## 1.恶性肿瘤死亡率高企，肺癌居首

根据最新卫生统计年鉴统计 2018 年城市居民主要疾病死亡率及构成，恶性肿瘤死亡率达 163.18/10 万，占居民全部死因的 25.98%，恶性肿瘤已经成为威胁国人健康的第一大疾病。

图 1：居民疾病死亡率恶性肿瘤排第一



资料来源：2018 年卫生统计年鉴、山西证券研究所

2019 年 1 月，国家癌症中心发布最新一期 2015 年的全国癌症统计数据，显示中国常见的恶性肿瘤为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和女性乳腺癌等，前 10 位发病约占全部恶性肿瘤新发病例的 76.70%。肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和结直肠癌等是主要的肿瘤死因，前 10 位死亡约占全部恶性肿瘤死亡病例的 83.00%。肺癌不论发病率还是死亡率都居首位，2015 年我国新发肺癌病例约为 78.7 万例，发病率为 57.26/10 万，因肺癌死亡人数约 63.1 万例，死亡率为 45.87/10 万。

图 2：中国恶性肿瘤死亡与发病前十位

死亡数（万）			发病数（万）		
疾病名称	死亡数（万）	占比	疾病名称	发病数（万）	占比
肺癌	63.1	26.99%	肺癌	78.7	20.03%
肝癌	32.6	13.94%	胃癌	40.3	10.26%
胃癌	29.1	12.45%	结直肠癌	38.8	9.88%
食管癌	18.8	8.04%	肝癌	37	9.42%
结直肠癌	18.7	8.00%	乳腺癌	30.4	7.74%
胰腺癌	8.5	3.64%	食管癌	24.6	6.26%
乳腺癌	7	2.99%	甲状腺癌	20.1	5.12%
脑瘤	5.6	2.40%	宫颈癌	11.1	2.83%
白血病	5.4	2.31%	脑瘤	10.6	2.70%
淋巴瘤	5	2.14%	胰腺癌	9.5	2.42%

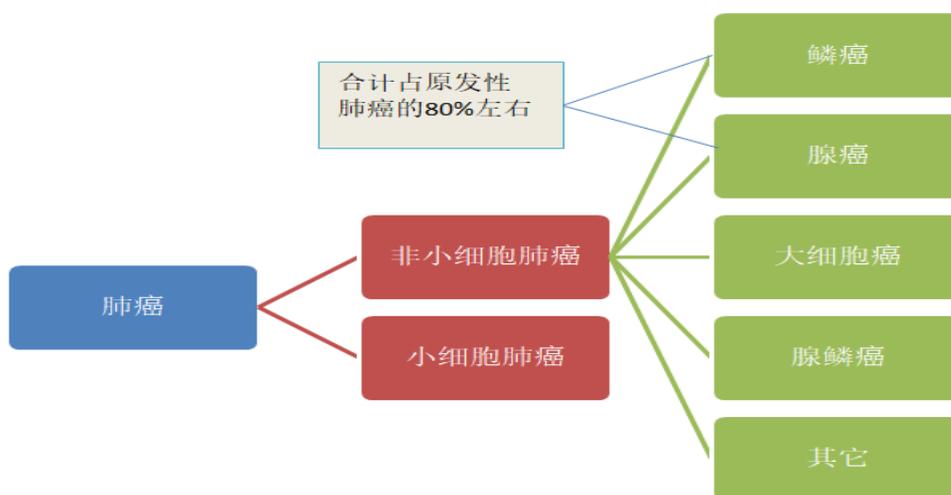
资料来源：2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析、山西证券研究所

## 2.肺癌的病理学诊断与疾病分期

### 2.1 组织分型

根据组织形态学肺癌初步分为两种类型：小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC），非小细胞肺癌约占 80%-85%，非小细胞肺癌需进一步明确鳞癌、腺癌、大细胞癌及腺鳞癌等等，其中腺癌和鳞癌约占到全部原发性肺癌的 80%左右。

图 3：肺癌病理学分型



资料来源：原发性肺癌诊疗规范、山西证券研究所

### 2.2 疾病分期

TNM 分期是医生治疗肺癌的常用分期方法，T 主要用来描述肿瘤的直径大小，分为 T0~T4 期，N 描述癌细胞是否扩散到淋巴结，分为 N0-N3 期，M 代表着癌细胞是否扩散，已经扩散的部位，分为 M1a, M1b, M1c。不同分期的肺癌患者对应不同的治疗方案。

表 1：肺癌 TNM 分期及相应治疗方案

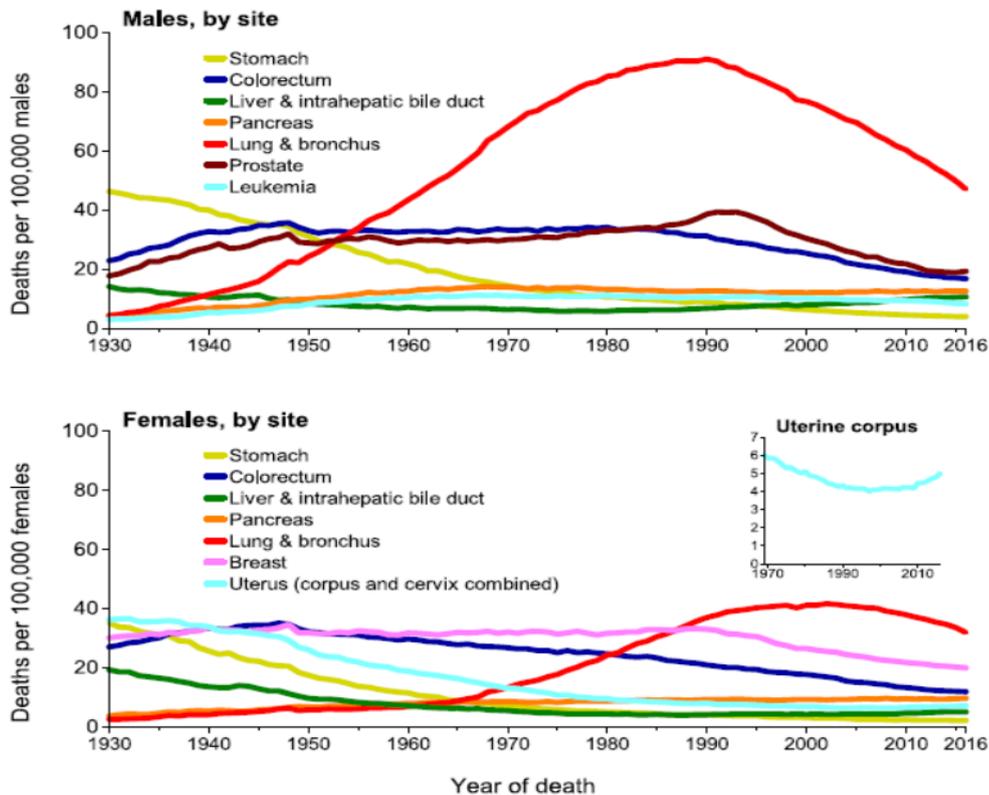
分期	TNM	适宜手术	不适宜手术
IA	T1a 或 BNOM0	手术治疗	放疗
IB	T2aNOM0		
IIA	T2bNOM0、T2aN1M0	手术治疗	放疗/放化疗联合
IIB	T1a 或 BN1M0、T2bN1M0、T3NOM0	手术治疗/含铂双药辅助化疗	

IIIA	T3N1M0、T1a 或 BN2M0、T2a 或 bN2M0、T4N0M0、T4N1M0	手术+辅助化疗/新辅助放化疗/根治性放化疗，或辅助靶向治疗	放疗/放疗+化疗/靶向治疗
IIIB	T2N3M0、T1N3M0、T3N2M0、T4N2M0		
IIIC	T3N3M0、T4N3M0		
IVA	任何 T、任何 N、M1a、M1b	靶向治疗/化疗/免疫治疗	
IVB	任何 T、任何 N、M1c		

资料来源：CSCO、UICC、山西证券研究所

对于早期肺癌患者，通过手术切除患者肺部肿瘤能够有效缓解患者的病情，治愈率较高，但是往往很多患者确诊时癌症已进入晚期阶段，肿瘤开始向全身扩散，这时已经不太适合手术切除，而传统的放疗化疗对人体损伤极大，且晚期肺癌患者放化疗后预后较差，5 年生存率在 15%-16%。而随着靶向治疗和免疫治疗的出现，给晚期肺癌患者带来新的希望。可以看出近 20 年来，随着靶向治疗等新的治疗方案的出现，肺癌患者的死亡率有着明显的下降。特别是免疫疗法的诞生，给癌症治疗带来革命性的变革，未来临床医生的肿瘤治疗也有了更多的选择。

图 4：肺癌死亡率近 20 年快速下降

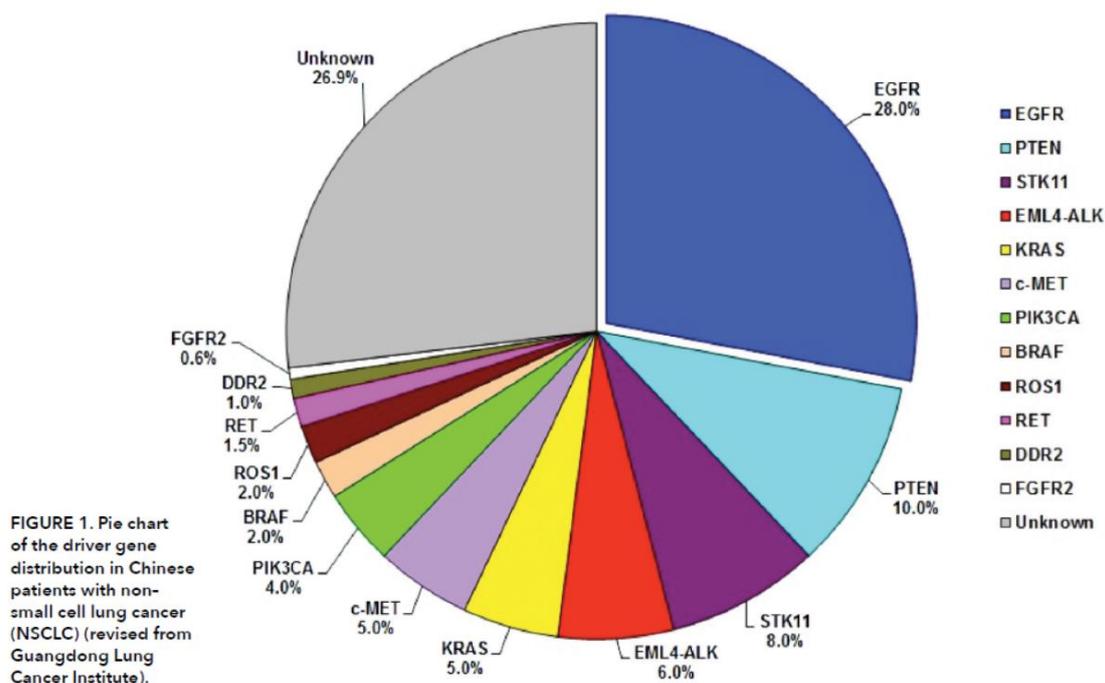


数据来源：Rebecca L. Siegel et al., (2019), Cancer statistics, 2019, CA: A Cancer Journal for Clinicians、药明康德、山西证券研究所

## 2.3 分子分型

随着靶向治疗及免疫治疗的出现，癌症诊疗进入全新时期，肿瘤的病理学分型也从之前的组织学分型进展到分子分型。20年前，科学家发现很多 NSCLC 中的 EGFR 基因经常发生突变，EGFR 的激活性突变会导致不受控制的细胞增殖，随着第一代 EGFR 抑制剂 gefitinib、erlotinib 以及 icotinib 的出现，肺癌治疗正式进入靶向治疗时代。后来科学家逐渐发现一些由突变、易位或扩增而活化的新的驱动基因，这些基因突变发生在编码对细胞生长、增殖和生存发挥重要作用的受体或胞内蛋白基因，驱动肿瘤的生长。根据吴一龙教授的研究，中国肺癌患者的主要驱动基因有 EGFR、ALK、ROS1、RET、MET、HER2、BRAF 和 KRAS，与 NCCN 比较相似。但在突变频率上存在显著差异，中国患者 EGFR 突变率约为 30%，白人患者仅为 15%；中国肺癌患者 KRAS 突变率约为 5%~10%，白人患者则为 30%，其他突变频率较低的基因没有明显差异。

图 5：中国 NSCLC 患者的驱动基因突变



数据来源：Precision cancer medicine and immunology in China、山西证券研究所

根据 NCCN 和 CSCO 等指南推荐，目前肺癌靶向用药相关基因主要有 8 个：EGFR、KRAS、HER2、ALK、ROS1、MET、BRAF 和 RET，19 年 NCCN 新增 NTRK 基因融合。上述靶点主要针对非小细胞肺癌，小细胞肺癌是一种非常难治的亚型，暂无专门的靶向药可用，而近几年 PD-1 的上市则为小细胞肺癌患者带来曙光。

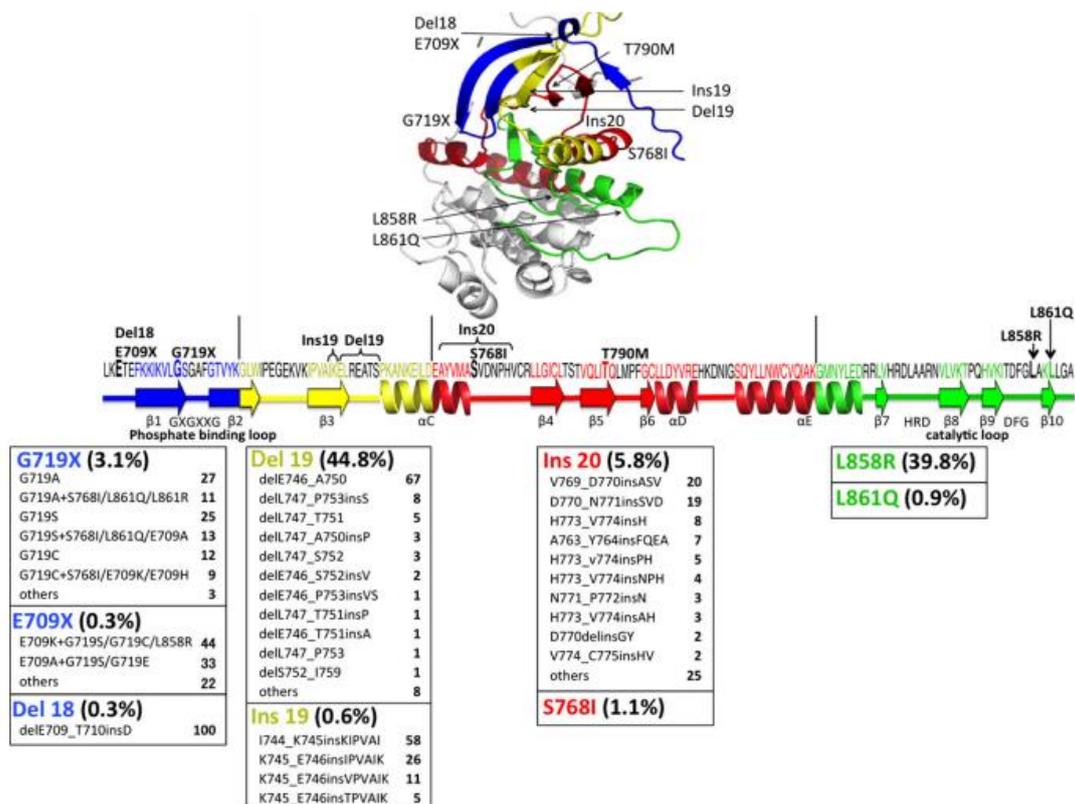
### 3.分子生物学时代来临，肺癌精准疗法各显神通

#### 3.1 驱动基因指导下的靶向治疗

##### 3.1.1 EGFR

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor,EGFR）基因是非小细胞肺癌中最常见的驱动基因之一，中国等亚洲国家 EGFR 突变概率达到接近 30%，腺癌更高达 60%左右。EGFR 是一种跨膜受体酪氨酸激酶，通过与配体 EGF 家族成员之一结合而被激活。EGFR 激活性突变导致酪氨酸激酶结构性激活，下游通路磷酸化，最终导致不受控制的细胞增殖。EGFR 的 21 号外显子发生的 L858R 点突变和 19 号外显子的缺失突变是肺腺癌中最常见的突变，出现于约 90%的患者中，其余属于罕见突变，包括 18 号外显子上的 G719X、E709X、Del18，19 号外显子上的 Ins19，20 号外显子上的 Ins20、S768I，21 号外显子上的 L861Q 等。

图 6：EGFR 突变的结构和频率

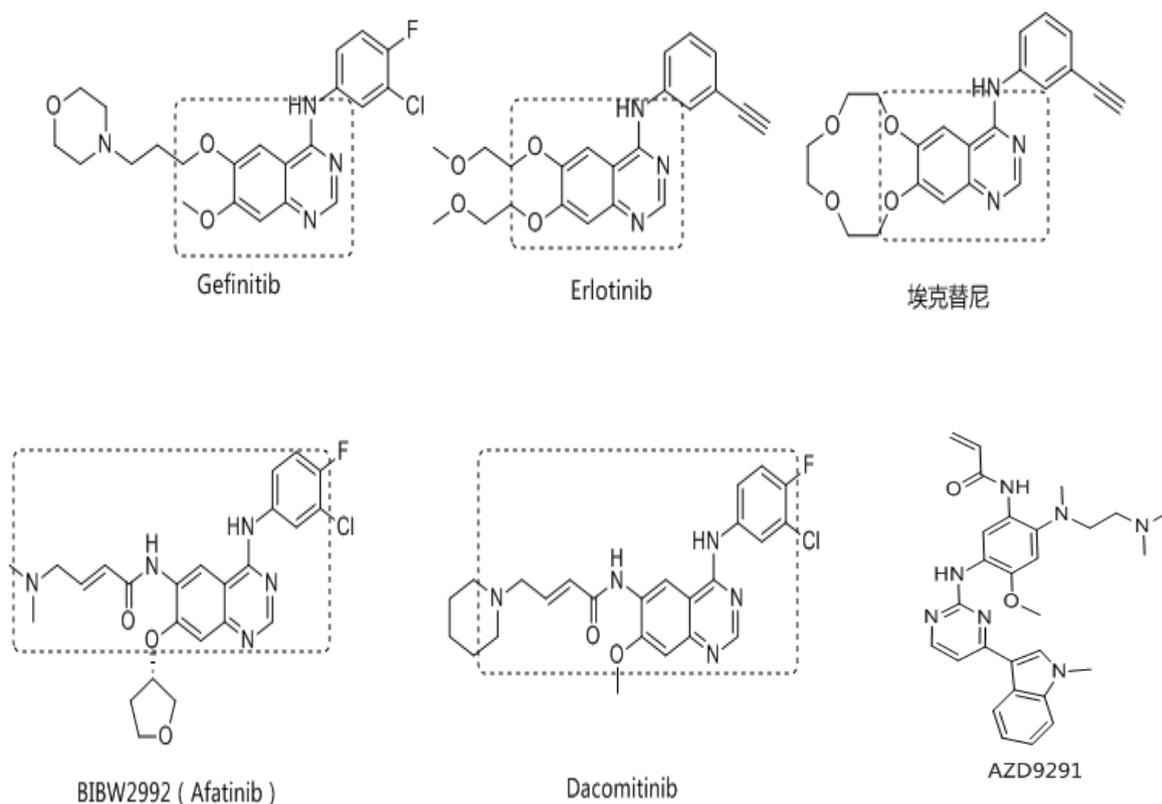


数据来源：Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for

individualized treatment strategy、山西证券研究所

由于 EGFR 在 NSCLC 中过表达，而且其表达水平与恶性预后相关，因此 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI）被开发用于针对 NSCLC 的靶向药物。**Gefitinib** 是首个被 FDA 批准用于晚期 NSCLC 的分子靶向药物，在一项被称为 IPASS 的研究中心，gefitinib 在晚期 EGFR 突变阳性的肺腺癌患者的一线治疗中明显优于标准的双重化疗，可以说 **IPASS 研究** 开启了肺癌靶向治疗的大门，无疑是里程碑式的研究。紧随其后的 erlotinib、icotinib 相继上市，这类药物的出现使 EGFR 突变型肺癌的总生存期有效延长。

图 7：第一、二、三代 EGFR 抑制剂

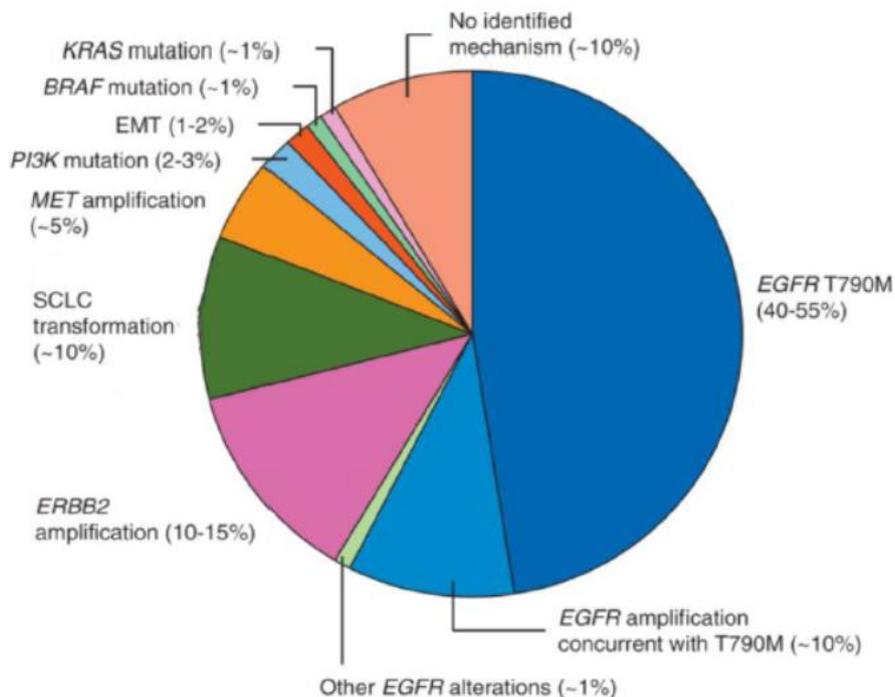


数据来源：公开网站、山西证券研究所

尽管第一代 EGFR 靶向药物显示出优越的疗效，耐药的出现仍不可避免，绝大部分患者在 EGFR-TKI 治疗 6-12 个月后即出现疾病进展。目前有证据显示耐药的机制有以下几个方面：EGFR 二次突变；Met 基因扩增；HER2 基因扩增；旁路激活等等，其中 **T790M 突变是 EGFR-TKI 获得性耐药最常见的机制**，T790M 是 EGFR20 外显子激酶结构域 790 位的点突变，其中苏氨酸被甲硫氨酸取代，随后激活下游信号传导途径，

增强了 ATP 与 EGFR-TKI 结合域的亲和力，最终降低了任何与 ATP 竞争性抑制的功效。

图 8：应用 EGFR 抑制剂后的耐药突变机制



数据来源：Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors、山西证券研究所

由此逐步开发出第二、三代 EGFR 抑制剂，第二代 EGFR 抑制剂主要有 afatinib、dacomitinib，第二代期望通过不可逆共价结合方式，推迟耐药性的出现，但是并未解决 T790M 耐药突变的问题。应用 EGFR-TKI 治疗的肺癌患者出现获得性耐药的患者中 50% 可检测到 T790M 突变。第三代抑制剂的代表是 osimertinib，该药物是目前临床上最成熟的药物，于 2015 年被 FDA 批准用于 EGFR T790M 突变阳性的晚期非小细胞肺癌患者，它对 EGFR 突变（包括 18,19,21 突变）和 T790M 耐药突变都有更好的效果，2018 年 FDA 批准其用于治疗初始的具有 EGFR 19 号外显子缺失突变或 L858R 突变的 NSCLC 患者。在 NCCN2019 指南更新，已将 osimertinib 列为 EGFR 突变晚期 NSCLC 一线治疗的首选推荐。

图 9：第一、二、三代 EGFR 抑制剂一线治疗的临床试验及疗效

Trial	Patient Population	TKI	Pts No.	PFS (months)			OS (months)		
				TKI	Chemo	HR(95%CI)	TKI	Chemo	HR(95%CI)
EGFR mutation+ subgroup analysis in phase III trials									
IPASS	Asia, non-smoker	Gefitinib	261	9.5	6.3	0.48 (0.36-0.64)	21.6	21.9	0.78 (0.50-1.20)
First Signal	Korea, non-smoker	Gefitinib	42	8.4	6.7	0.61 (0.31-1.22)	30.6	26.5	0.82 (0.352-1.922)
Phase III trials in EGFR mutation+ patients									
NEJ002	Japan	Gefitinib	228	10.8	5.4	0.322 (0.236-0.438)	27.7	26.6	0.88 (0.634-1.241)
WJTOG3405	Japan	Gefitinib	172	9.6	6.6	0.520 (0.378-0.715)	35.5	38.8	1.185 (0.767-1.829)
OPTIMAL	China	Erlotinib	154	13.1	4.6	0.16 (0.10-0.26)	32.1	37.5	1.065
EURTAC	Caucasian	Erlotinib	174	9.7	5.2	0.37 (0.25-0.54)	22.9	18.8	0.80 (0.47-1.37)
ENSURE	China	Erlotinib	210	11.0	5.6	0.42 (0.27-0.66)	26.3	25.5	0.91 (0.63-1.31)
LUX-Lung3	Asia, non-Asia	Afatinib	345	11.1	6.9	0.58 (0.43-0.78)	Exon 19 31.7	20.7	0.59 (0.45-0.77)
LUX-Lung6	Asia	Afatinib	364	11.0	5.6	0.28 (0.20-0.39)			
ARCHER1050	Global	Dacomitinib	452	14.7	9.2	0.59 (0.47-0.74)	34.1	26.8	0.76 (0.58-0.99)
CONVINCE	China	Icotinib	296	11.2	7.9	0.61 (0.43-0.87)			No different
FLAURA	Global	Osimertinib	456	18.9	Gefi or Erlor 10.2	0.46 (0.37-0.57)	NS		

数据来源：吴一龙，中国肺癌精准治疗的现状及展望、山西证券研究所

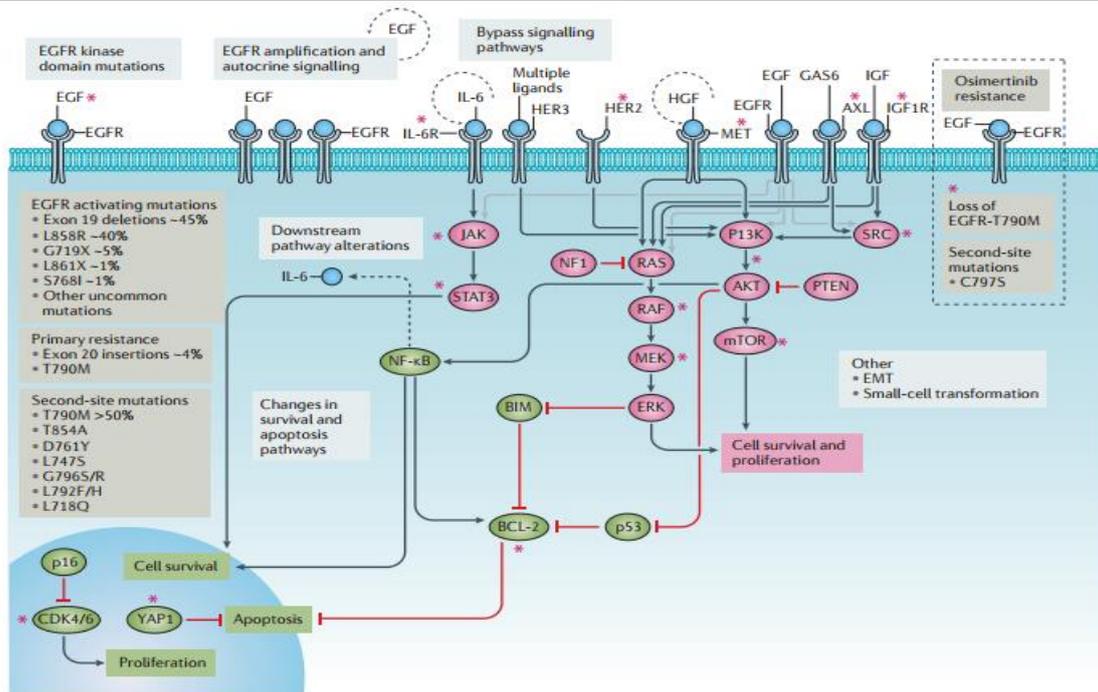
表 2：三代 EGFR-TKI 相关信息

	通用名	英文名	商品名	公司	美国上市	中国上市	2018 年销售额
第一代 EGFR-TKI	吉非替尼	gefitinib	易瑞沙	阿斯利康	2003	2004	5.18 亿美元
	厄洛替尼	erlotinib	特罗凯	罗氏	2004	2006	5.38 亿美元
	埃克替尼	icotinib	凯美纳	浙江贝达		2011	12.08 亿人民币
第二代 EGFR-TKI	阿法替尼	afatinib	吉泰瑞	勃林格殷格翰	2013	2017	
	达克替尼	dacomitinib	多泽润	辉瑞	2018	2019	
第三代 EGFR-TKI	奥希替尼	osimertinib	泰瑞沙	阿斯利康	2015	2017	18.6 亿美元

资料来源：CPhI 制药在线、医药魔方、山西证券研究所

Osimertinib 解决了一二代 EGFR T790M 的耐药问题，但 osimertinib 使用一段时间后，仍有较大概率出现耐药突变，主要是 EGFR-C797S 突变，该突变发生比例约占 20%，因此第四代 EGFR-TKI 已成为目前药企研发的焦点。目前强生处于临床前阶段的第四代抑制剂 JBJ-04-125-02 可以针对 C797S 反式突变，其在体内体外试验均可抑制 EGFR L858R/T790M/C797S 信号传导。另外还有正大天晴的 TQB3804 在中国即将率先步入 1 期临床，它不仅能克服第三代抑制剂耐药产生的突变，也能抑制 EGFR 野生突变和 T790M 突变。

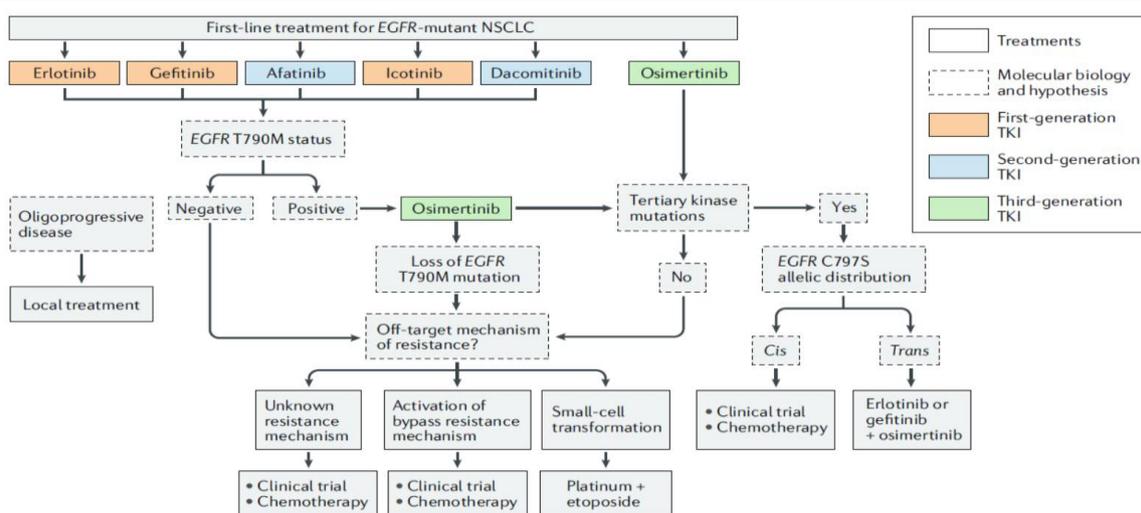
图 10：NSCLC 中 EGFR-TKIs 耐药的信号传导途径



数据来源：Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC、山西证券研究所

总体来看，目前对于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者，一线治疗已有多种 TKI 药物可选，且都表现出较好的效果。考虑到患者的安全性和经济等因素，目前 EGFR 突变的患者临床最常用的还是 TKI 单药治疗，不过为了进一步提高耐药患者的长期生存获益，很多临床试验也都在探索 EGFR-TKI 与化疗、抗血管生成治疗、其他靶向药物治疗以及免疫治疗等联合治疗策略。

图 11：EGFR 突变的 NSCLC 患者治疗策略

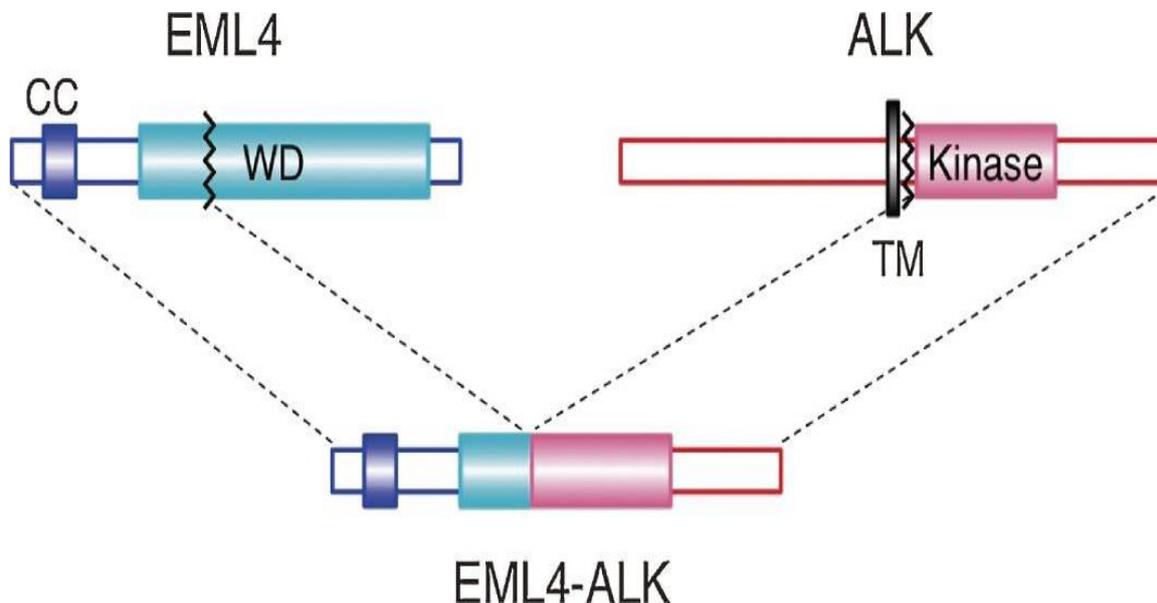


数据来源：Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC\_ first-generation or next-generation TKI、山西证券研究所

### 3.1.2 ALK

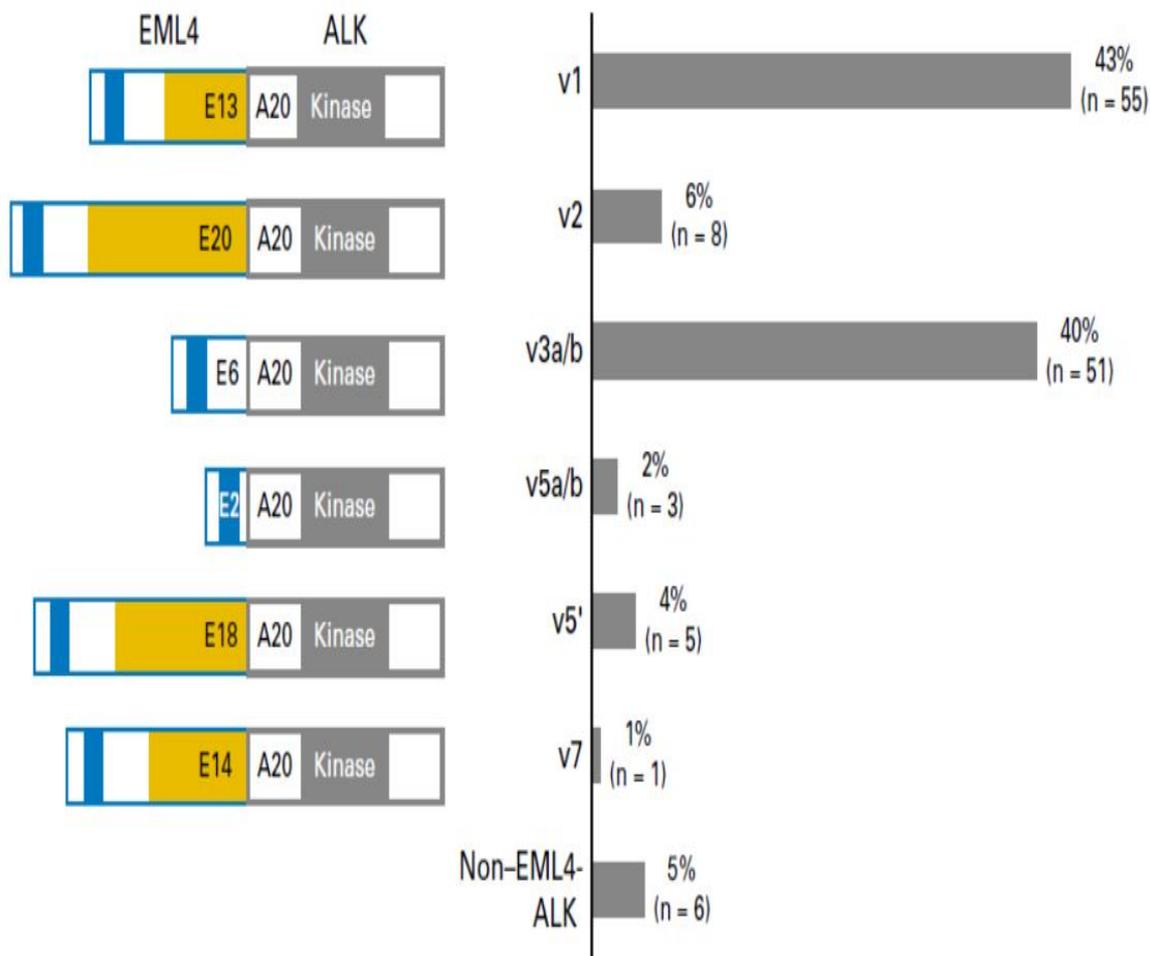
棘皮动物微管结合蛋白 4-间变淋巴瘤激酶（echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK）融合基因是继 EGFR 基因突变后，于 2007 年新发现的驱动基因。ALK 融合蛋白可激活关键致癌信号通路，导致肿瘤细胞恶性增殖。ALK 在 NSCLC 中的突变率只有 3.3%-6.1%，多见于年轻、不吸烟或少量吸烟、腺癌患者中，多数情况下与 EGFR 和 KRAS 突变互斥，如果排除了 EGFR 突变，腺癌的 ALK 融合发生了高达 16.8%。EML4 和 ALK 基因都位于 2 号染色体，相隔约 12.8MB 的距离，EML4 基因的 5'端与 ALK 基因的 3'端发生同臂染色体倒置而形成具有致瘤活性的 EML4-ALK 融合基因，并编码生成携有 EML4 氨基端和 ALK 胞内酪氨酸激酶的融合蛋白。在 NSCLC 中 EML4-ALK 是 ALK 融合基因中最为常见的融合类型，其本身也有多种融合变异体，最常见的是 V1 和 V3a/b，两者突变率分别在 43%和 40%。除 EML4 外，KIF5B、TFG、HIP1 等 20 余种基因也可以 ALK 基因融合。

图 12：EML4 与 ALK 的基因融合



数据来源：The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer、山西证券研究所

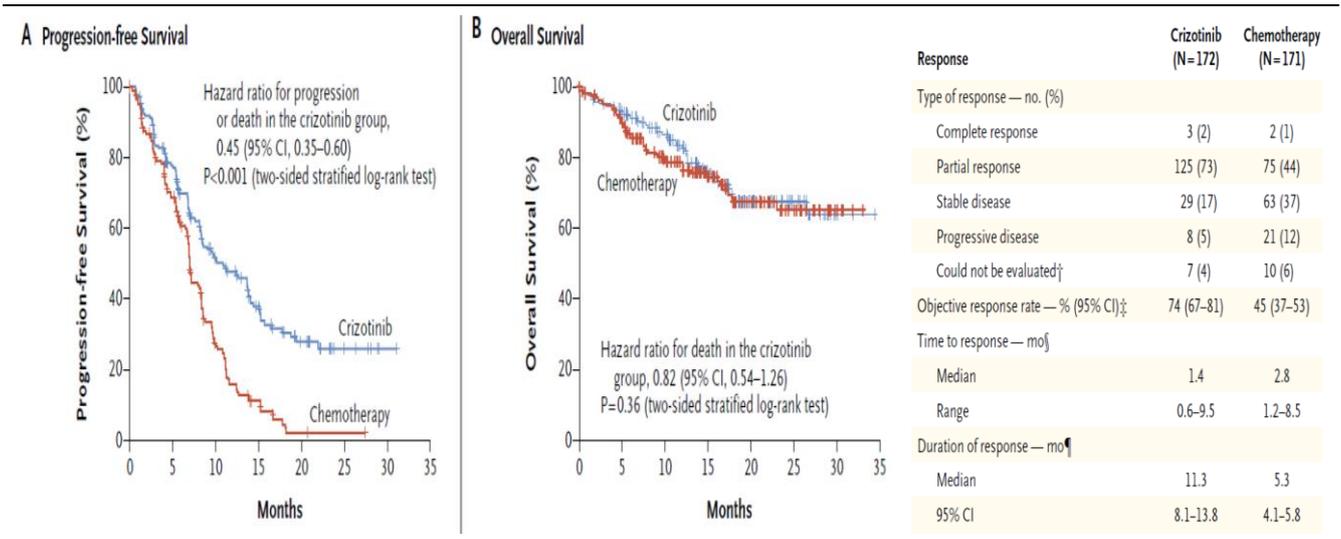
图 13：ALK 突变频率



数据来源：Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer、山西证券研究所

ALK 融合基因抑制剂由于耐药性较少，患者整体治疗效果好，因此也被称为 NSCLC 中的钻石突变。**Crizotinib** 是首个被开发的小分子 ALK 激酶抑制剂，在 PROFILE 1014 研究中，ALK 阳性 NSCLC 患者接受 crizotinib 作为一线治疗，相比接受培美曲塞联合铂类化疗，ORR 显著提高（74%vs45%），PFS 有所延长（10.9 月 vs7.0 月）。在 17 年 ESMO 更新了 PROFILE 1014 更新了 OS 数据，化疗组中位 OS 达到 4 年，而 crizotinib 的 OS 还未达到，可见 crizotinib 给 ALK 阳性患者带来明显的长期生存获益。**Crizotinib** 作为第一代 ALK 抑制剂已成为 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 的一线标准治疗药物。

图 14：PROFILE 1014 显示 crizotinib 给 ALK 阳性患者带来临床获益



数据来源：First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer、山西证券研究所

## 第二代 ALK 抑制剂

Crizotinib 在使用 1 年左右大约一半患者会出现耐药或者脑转移，耐药主要原因有：ALK 本身的继发性突变，比如 L1196M、G1269A、C1156Y、C1156Y 等点突变；旁路激活，例如 KRAS 突变，MET 扩增及 PIK3CA 突变等等。在使用 crizotinib 耐药后，会使用其它 TKI 例如 ceritinib、alectinib 和 brigatinib 作为二线治疗，不同的抑制剂疗效存在差异，根据目前现有临床数据，总体比较来看 ceritinib 疗效偏差，brigatinib 疗效更佳，mPFS 最长达到 16.7 个月。

表 3：ALK 抑制剂一、二线治疗 NSCLC 临床数据对比

	英文名	一线		二线	
		ORR	mPFS	ORR	mPFS
一代抑制剂	Crizotinib	74%	10.9		
二代抑制剂	Ceritinib	72.5%	16.6	33%-58%	5-7
	Alectinib	<b>82.9%</b>	34.8	46%-50%	8-9
	Brigatinib	71%	NR	56%	<b>16.7</b>
	Ensartinib	80%	26.2	52.6%	11.2
三代抑制剂	Lorlatinib	<b>90%</b>	NR	<b>69.5%</b>	11.1

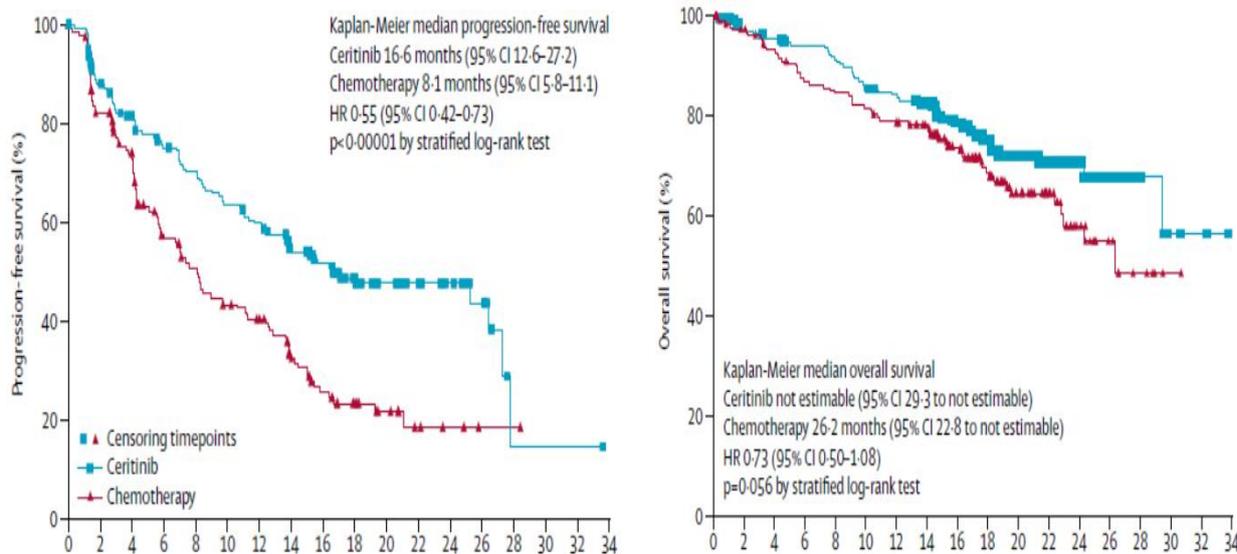
资料来源：Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer\_ 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial、ALEX、ASCO2018、PROFILE 1014、CSCO2019、山西证券研究所

二代药物 ceritinib 在 ASCEND-4 的研究中，一线治疗 mPFS 达到 16.6 月，好于化疗组，但其胃肠道毒性较大，不良反应主要包括腹泻，恶心、呕吐等。

在 ALEX 研究，在 ITT 人群 alectinib 相比 crizotinib 显著延长患者的 PFS (34.8 月 vs 10.9 月;)，在基线有中枢神经系统转移的患者中，alectinib 和 crizotinib 的 mPFS 分别为 27.7 个月和 7.4 个月，在基线无中枢神经系统转移的患者中，mPFS 分别为 34.8 个月和 14.7 个月。2019 年的 ASCO 年会公布了 J-ALEX 的最新随访结果，alectinib 作为一线治疗药物较 crizotinib PFS 同样显著延长 (34.1 月 vs 10.2 月)，而且在安全性方面，alectinib 同样优于 crizotinib。基于 ALEX 研究、J-ALEX 研究，FDA 批准 alectinib 一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者。

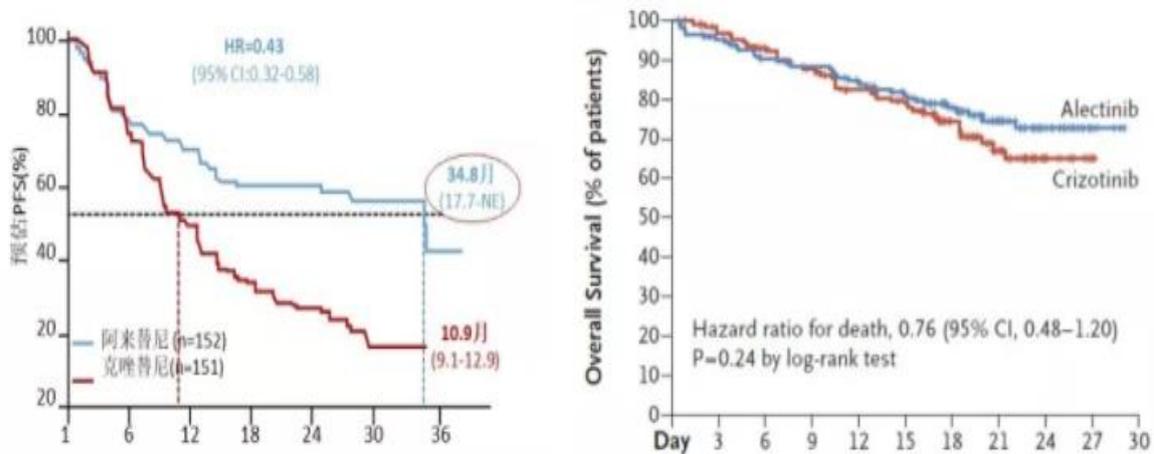
在 ALTA-1L 研究评估未接受过 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性患者中 brigatinib 相比 crizotinib 的疗效，独立影像评估委员会评估的 brigatinib 中位 PFS 尚未达到，crizotinib 为 9.8 个月，ITT 人群 brigatinib ORR 为 71%，crizotinib 的 ORR 为 60%。在 ALTA 研究评估 brigatinib 治疗 crizotinib 耐药患者的疗效，研究显示接受 90mg-180mg 治疗的 B 组中 ORR 达到 56%，mPFS 达到 16.7 个月，颅内 ORR 为 67%，mPFS 达到 18.4 个月。

图 15：ASCEND-4 显示 ceritinib 在 ALK 阳性患者有较好的治疗效果



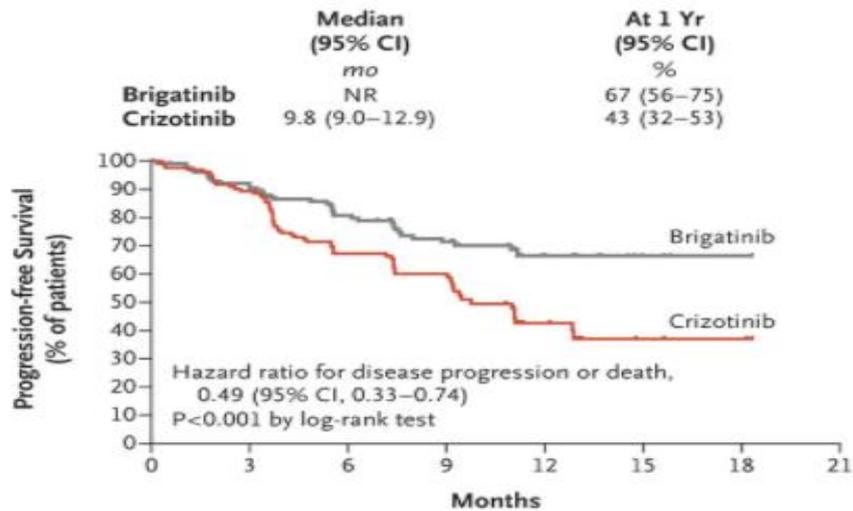
数据来源：First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4)\_ a randomised, open-label, phase 3 study、山西证券研究所

图 16：ALEX 显示一线治疗 alectinib 相比 crizotinib 显著延长患者的 PFS



数据来源：Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-Position Non-Small-Cell Lung Cancer、ASCO2018、山西证券研究所

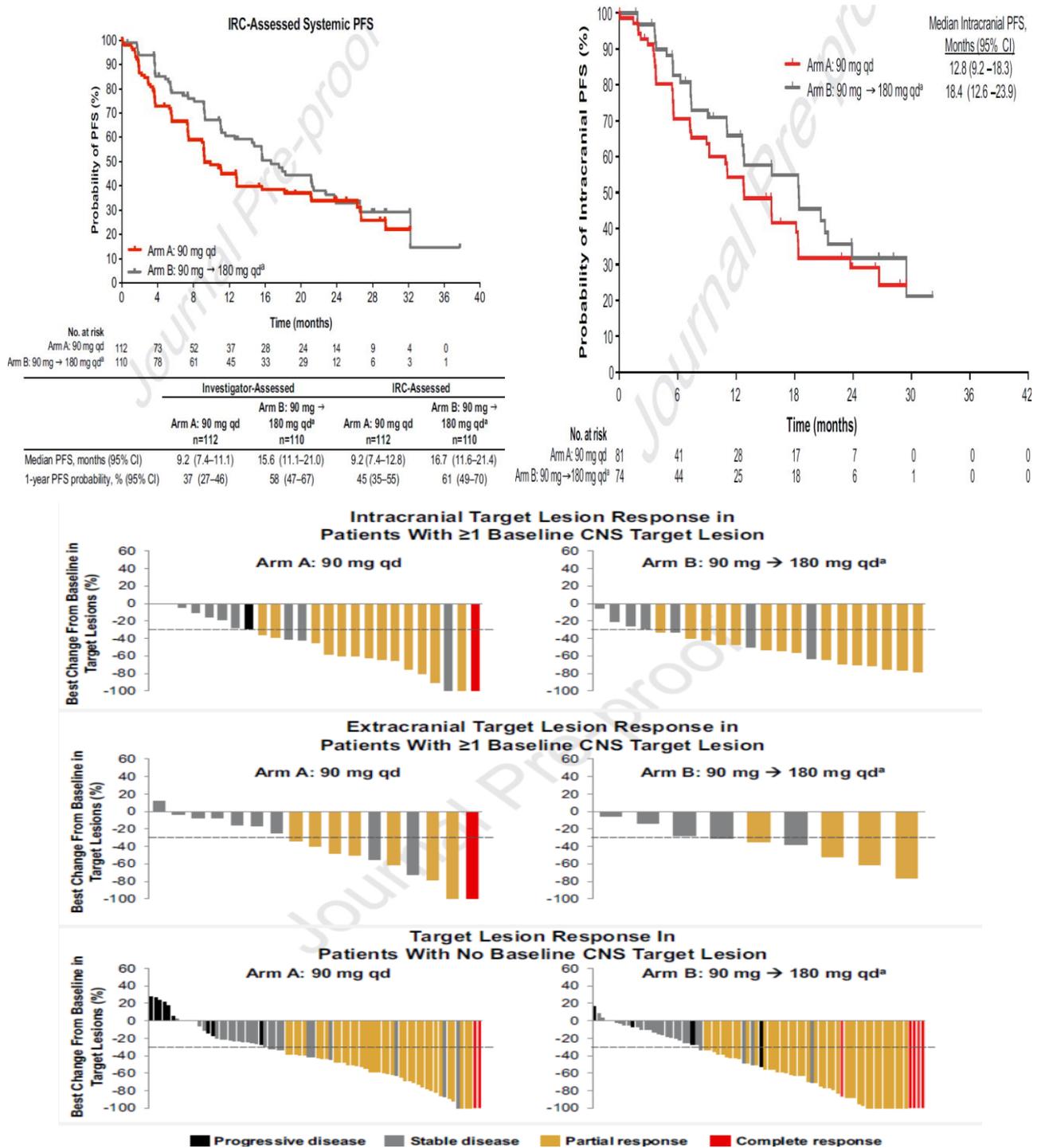
图 17：ALTA-1L 显示一线治疗 brigatinib 较 crizotinib 有明显优势



Variable	Brigatinib	Crizotinib	Odds Ratio (95% CI)
<b>Intention-to-treat population</b>			
No. of patients	137	138	
<b>Confirmed objective response</b>			
No. of patients	97	83	
% (95% CI)	71 (62-78)	60 (51-68)	1.59 (0.96-2.62)
Complete response — no. (%)	5 (4)	7 (5)	
Partial response — no. (%)	92 (67)	76 (55)	
Rate of objective response at ≥1 assessment — % (95% CI)	76 (68-83)	73 (65-80)	1.13 (0.66-1.97)
Complete response — no. (%)	9 (7)	11 (8)	
Partial response — no. (%)	95 (69)	90 (65)	
Median duration (95% CI) of confirmed response — mo	NR (NR-NR)	11.1 (9.2-NR)	
12-mo rate (95% CI) of maintaining response	75 (63-83)	41 (26-54)	

数据来源：Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer、山西证券研究所

图 18：ALTA 显示二线治疗 brigatinib 治疗 crizotinib 耐药患者效果最好

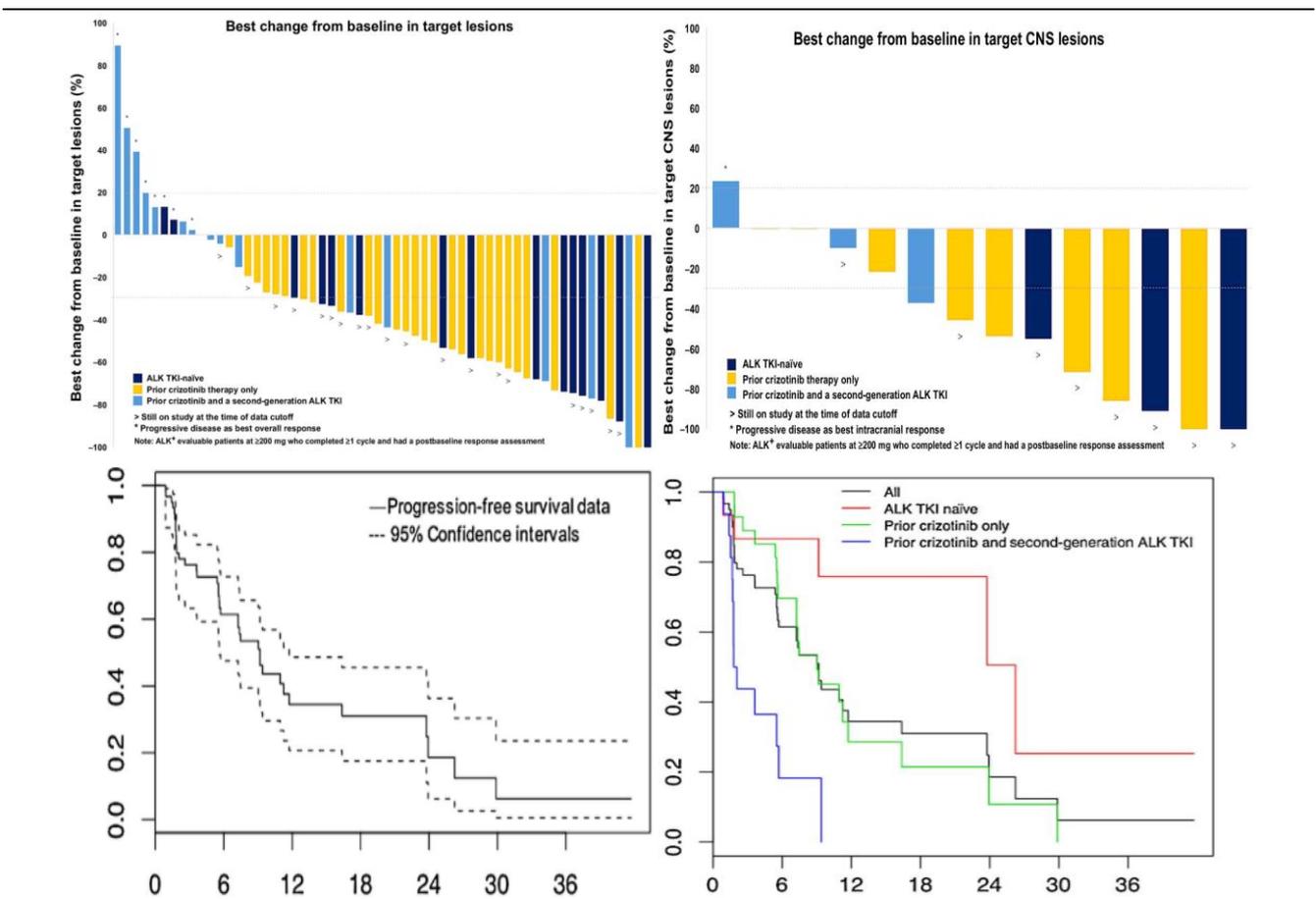


数据来源：Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial、山西证券研究所

盐酸 ensartinib(恩莎替尼)(X-396)是贝达药业和控股子公司 Xcovery Holdings, Inc.共同开发的全新的、

拥有完全自主知识产权的分子实体化合物，是一种新型强效、高选择性的新一代 ALK 抑制剂，根据 NMPA 的化学药品注册分类，盐酸恩莎替尼属于“境内外均未上市的创新药”，其注册分类为化学药品 1 类。公司在国内外就盐酸恩莎替尼开展了多项临床研究，其中盐酸恩莎替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的全球多中心 III 期临床试验在顺利推进中，根据 X-396 一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的最新临床数据，ORR 达到 80%，mPFS 为 26.2 个月。18 年 12 月 26 日，公司公告，ensartinib (X-396) 的药品注册申请获得 NMPA 受理，此次盐酸恩莎替尼申报药品注册依据的是“评价 X-396 胶囊治疗克唑替尼耐药的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者疗效和安全性的 II 期单臂、多中心临床研究”，19 年 9 月公司公告最新试验数据，经独立评审委员会（IRC）对截止 2019 年 5 月底的最新数据进行评估，在疗效性方面，恩沙替尼整体 ORR 为 52.6%，中位 PFS 为 11.2 个月，疾病控制率为 87.8%，颅内 ORR 为 71.4%，颅内病灶控制率达 95.2%，整体疗效和颅内疗效均显示出良好的持续性结果。

图 19：Ensartinib 针对 ALK 阳性的 NSCLC 患者临床数据



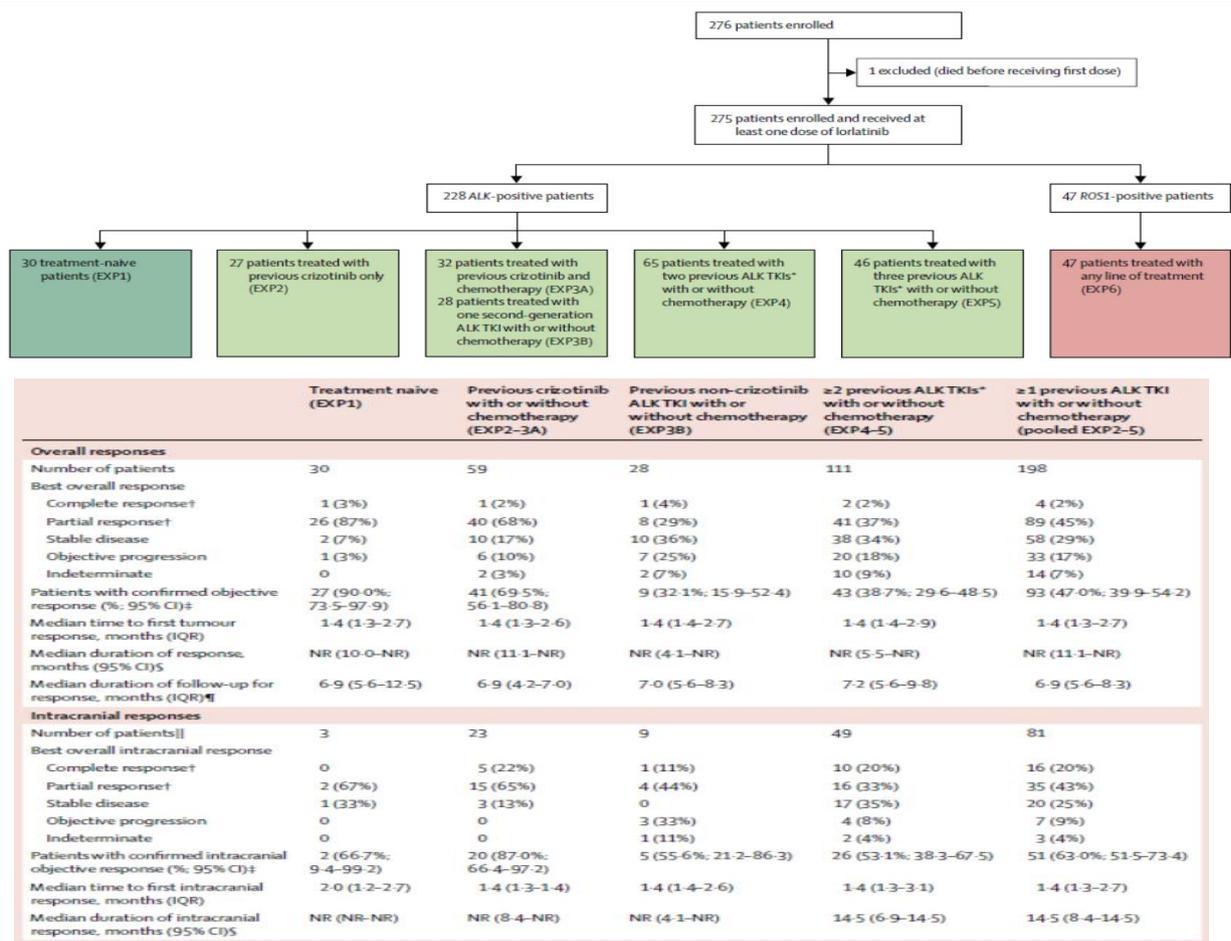
数据来源：Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer\_ Results from a First-in-Human Phase I\_II, Multicenter Study、山西证券研究所

### 第三代 ALK 抑制剂

Lorlatinib 是一种仍处于研究阶段的间变性淋巴瘤激酶（ALK）酪氨酸激酶抑制剂（TKI），FDA 于 2017 年 4 月授予 lorlatinib 突破性药物资格，于 2018 年 11 月被批准上市，用于既往接受过一种或多种 ALK 抑制剂治疗后疾病进展的 ALK 阳性转移性非小细胞肺癌（NSCLC），主要是基于一项 1/2 期临床试验 (NCT01970865) 中的 2 期数据。在这项研究中显示，lorlatinib 在未经治疗的 ALK 阳性患者中 ORR 达到 90%，颅内 ORR 达到 67%，在既往接受过 crizotinib 治疗的患者，lorlatinib 的 ORR 为 69.5%，颅内 ORR 为 87%，既往接受过大于等于 1 种 ALK-TKI 治疗的患者，lorlatinib 的 ORR 为 47%，颅内 ORR 为 63%。**Lorlatinib 可以被用来抑制对其它 ALK 抑制剂产生耐药性的肿瘤突变（特别是 G1202R），并能穿透血脑屏障。**

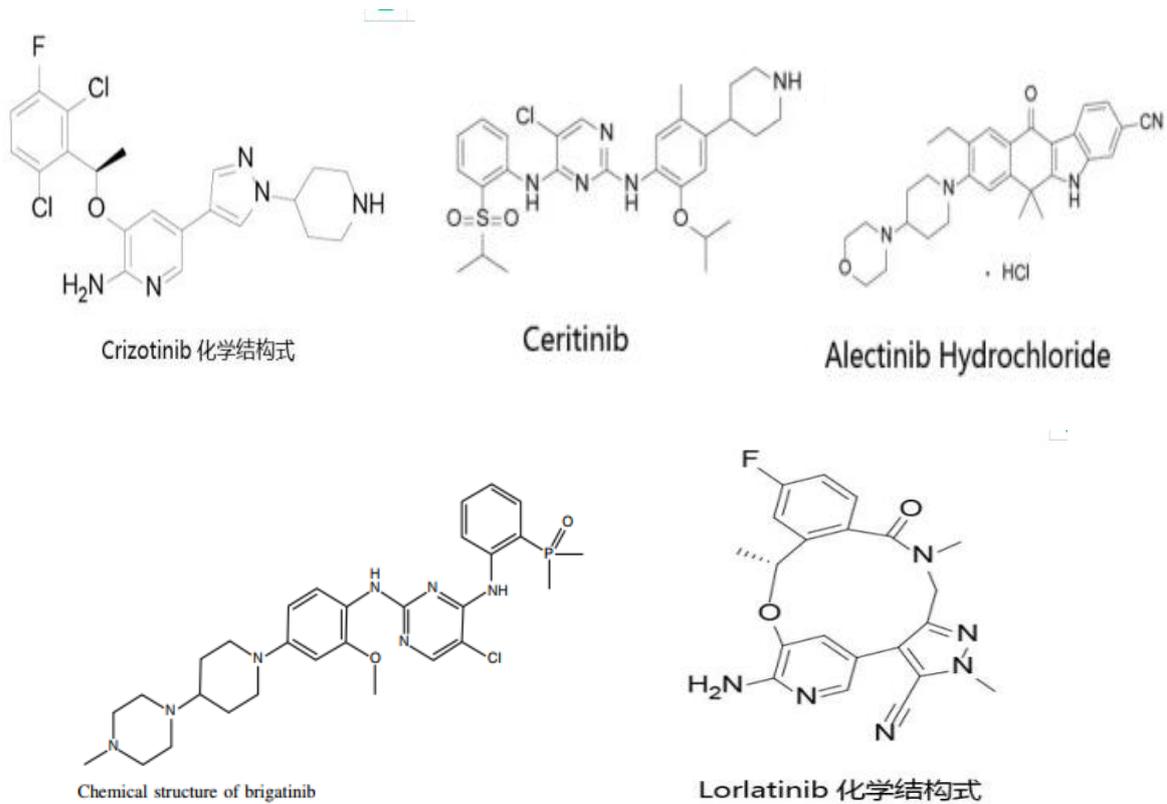
Lorlatinib 的三期 CROWN 研究 (NCT03052608) 已正式开始。CROWN 是一项开放标签、随机、双臂设计的研究，旨在评估 lorlatinib 和克唑替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效和安全性差异。

图 20: Lorlatinib 用于 ALK+NSCLC 的 1/2 期研究



数据来源：Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study、山西证券研究所

图 21：三代 ALK-TKI 结构式



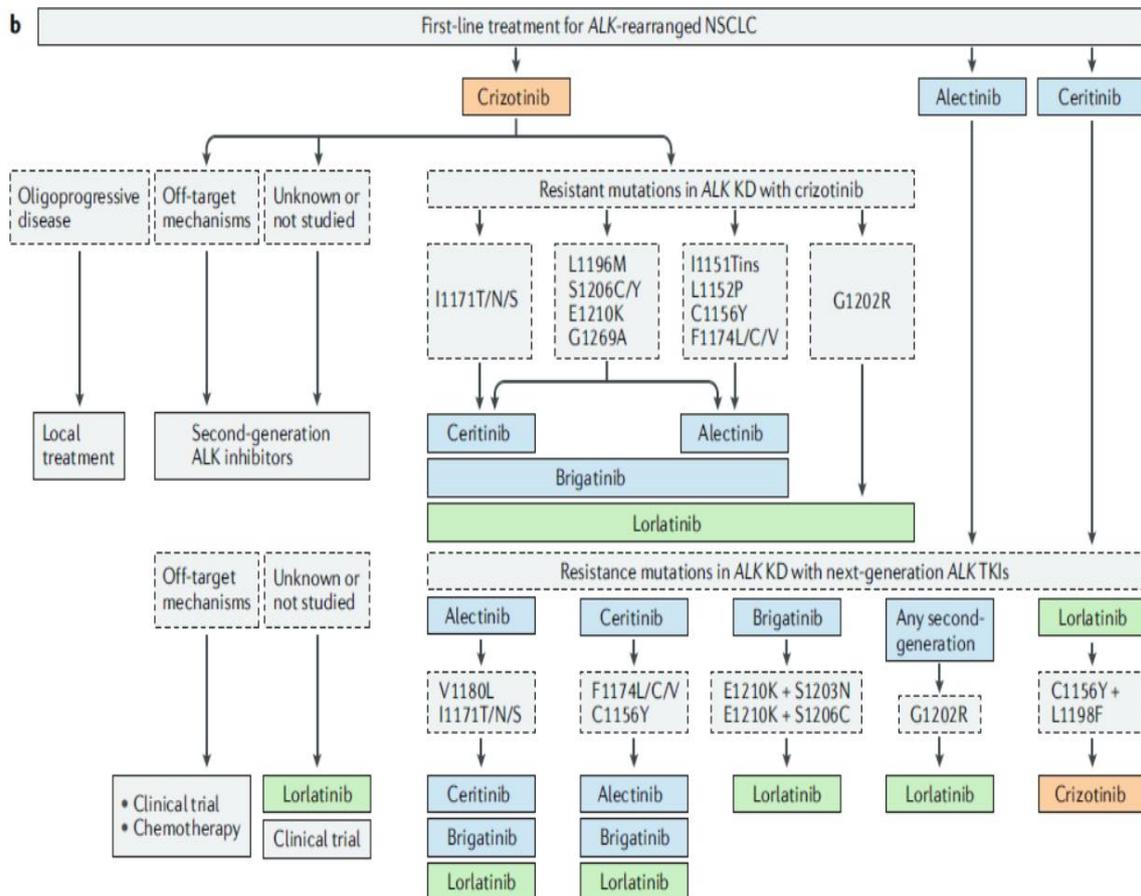
数据来源：公开资料、药渡、Drugs、山西证券研究所

表 4：三代 ALK-TKI 相关信息

	通用名	英文名	商品名	公司	美国上市	中国上市	2018 年销售额
第一代 ALK-TKI	克唑替尼	Crizotinib	赛可瑞	辉瑞	2011	2017	5.24 亿美元
第二代 ALK-TKI	塞瑞替尼	Ceritinib	赞可达	诺华	2014	2018	
	阿来替尼	Alectinib	安圣莎	罗氏	2015	2018	6.37 亿瑞士法郎 (约 6.4 亿美元)
	布加替尼	Brigatinib	ALUNBRIG	武田	2017	-	52 亿日元 (约 4733 万美元)
第三代 ALK-TKI	劳拉替尼	Lorlatinib	LORBRENA	辉瑞	2018	-	

资料来源：辉瑞年报、罗氏年报、武田制药年报、山西证券研究所

图 22：ALK 融合的 NSCLC 患者治疗策略

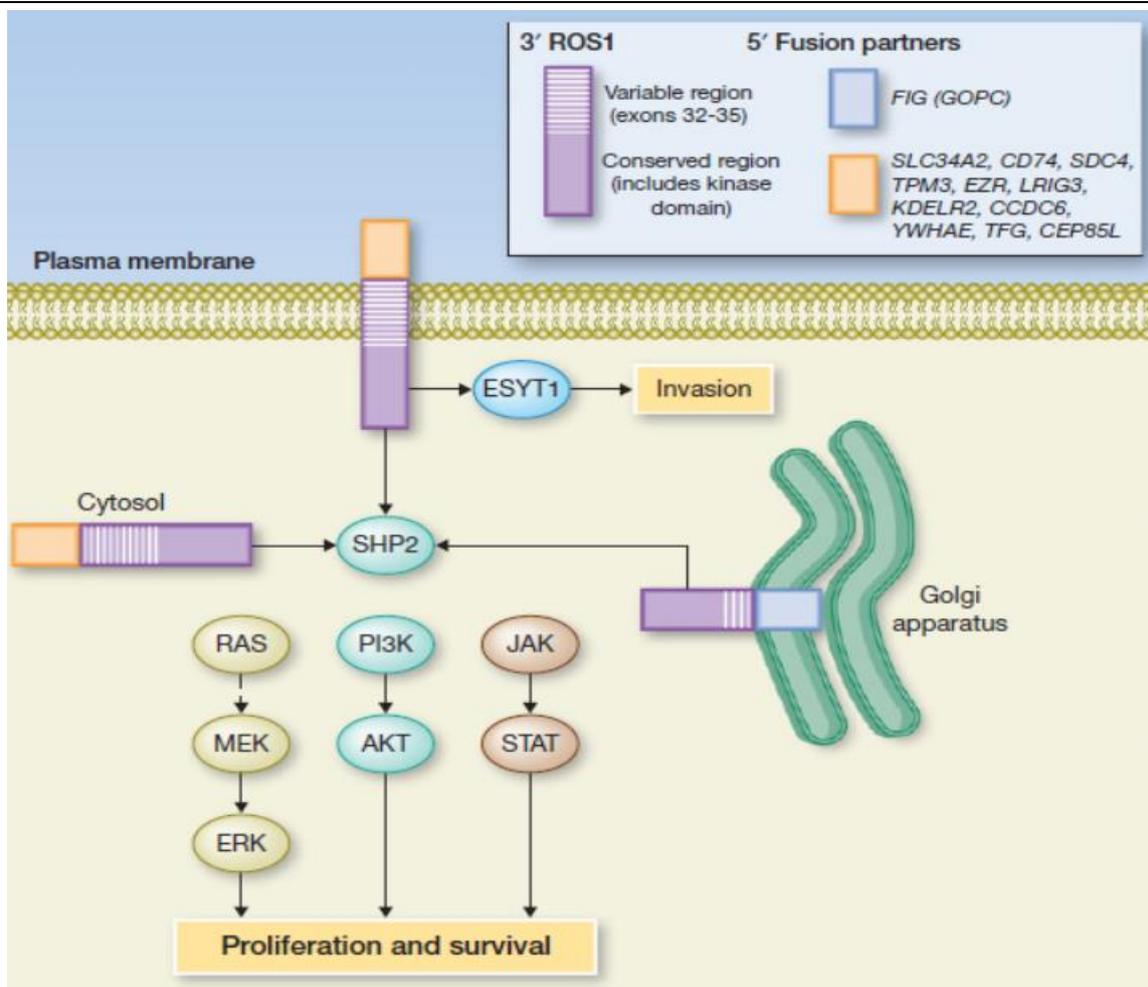


数据来源：Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC\_ first-generation or next-generation TKI、山西证券研究所

### 3.1.3 ROS1

ROS1 是一种原癌基因，野生型 ROS1 位于 6 号染色体 6q21，全长 127kb，有 44 个外显子，其编码的 ROS1 蛋白含 2347 个氨基酸跨膜酪氨酸激酶受体，由酪氨酸激酶区域、跨膜区域和含 N 端糖基化位点的细胞外区域组成。ROS1 基因的融合、过表达和突变均会导致 ROS1 蛋白的失调，ROS1 受体酪氨酸激酶参与激活多条下游信号通路，包括 PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT3、RAS-MAPK/ERK 以及 PLC  $\gamma$  /IP3 和 SHP2/VAV3，前三条通路参与肿瘤细胞的增殖与存活，后两者介导细胞形态转化和参与肿瘤细胞转移。

图 23：ROS1 融合蛋白活化下游信号通路的途径



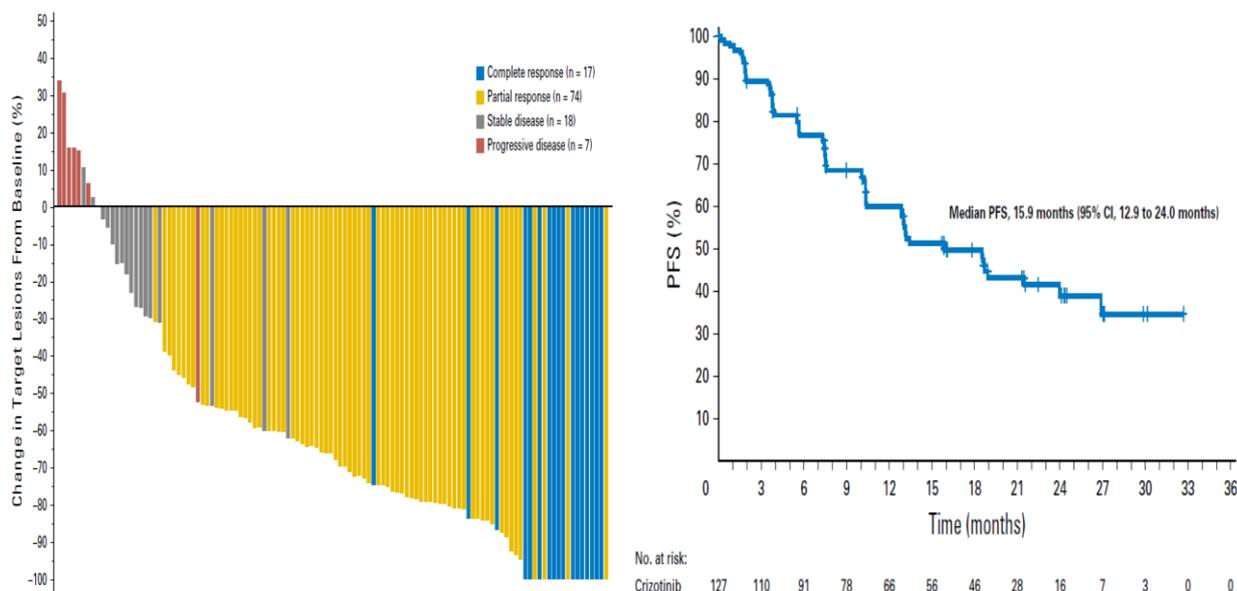
数据来源：Molecular Pathways: ROS1 Fusion Proteins in Cancer、山西证券研究所

ROS1 融合基因在 NSCLC 的突变率只有 1-2%，但在 EGFR、KRAS、ALK 阴性的患者中突变率提高到 5.7%。ROS1 阳性与 ALK 阳性的 NSCLC 有着相似的临床特征，即年轻、从不吸烟且为高恶性度的肺腺癌患者。ROS1 基因重排位点主要发生在 ROS1 的 32-36 外显子。在 NSCLC 中 ROS1 最常见的融合基因为 CD74（约占一半）、EZR、SLC34A2、SDC4 和 TPM3，其余为 ROS1 少见融合基因，例如 GOPC-ROS1、LIMAI-ROS1、MSN-ROS1 等等。

ROS1 和 ALK 之间在氨基酸激酶结构域范围内有 49% 的同源性，并且在 ATP 结合位点二者同源性高达 77%，研究表明除 alectinib 外，其它 ALK 抑制剂均能有效控制 ROS1 阳性患者的病情。ALK 抑制剂 crizotinib 在治疗 ROS1 阳性的 NSCLC 中有着明显的效果，因此 crizotinib 也被用于 ROS1 重排的 NSCLC 患者，在 PROFILE 1001 的研究中，ORR 达到 72%，mPFS 达到 19.2 个月，基于以上研究 crizotinib 被 FDA

和 EMA 批准用于治疗晚期 ROS1 重排的 NSCLC。2017 年 9 月，NMPA 批准克唑替尼用于治疗 ROS1 融合基因阳性晚期非小细胞肺癌。在 NCT01945021 的一项针对东亚 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 患者的单臂 2 期试验，入组的 127 例患者，ORR 为 71.7%，mPFS 为 15.9 个月。

图 24：NCT01945021 显示 crizotinib 使 ROS1 阳性患者临床获益



数据来源：Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer、山西证券研究所

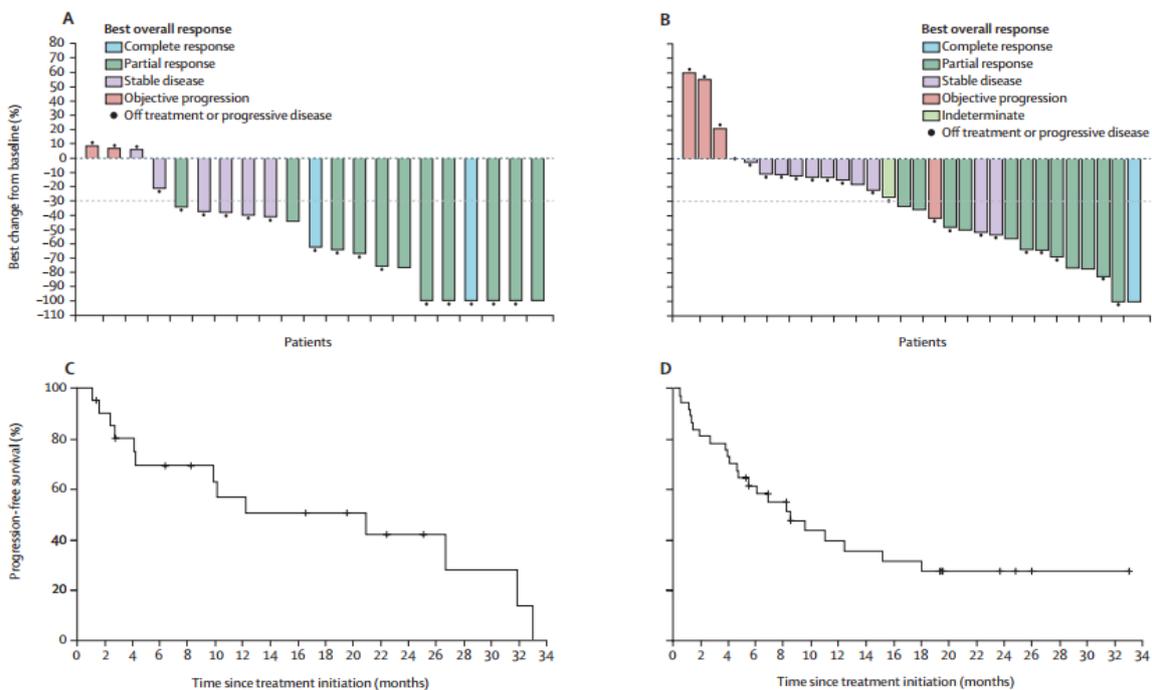
Crizotinib 治疗 ROS1 阳性患者耐药原因主要是酪氨酸激酶域二次突变，以 G2032R 最为常见，此外导致耐药的还有 D2033N、S1986Y/F、L2026M、L1951R 等等。

Ceritinib 和 brigatinib 也是同时针对 ALK 及 ROS1 的抑制剂，对既往接受 crizotinib 耐药的患者，使用 ceritinib 和 brigatinib 都未能获得预期疗效，原因主要是这两款药物都可以阻断 L2026M，但对 G2032R、D2033N、L1951R 或 S1986Y/F 等突变无效。

Lorlatinib 是目前唯一一款被 NCCN 推荐用于 ROS1 阳性患者后线治疗的药物，2019 年 10 月 25 日，柳叶刀杂志公布 lorlatinib 用于 ROS1 的 NSCLC 患者的多中心、单臂、I-II 期临床结果，未接受 TKI 治疗的患者 ORR 达 62%，PFS 为 21 个月，只接受过 crizotinib 治疗的患者 ORR 为 35%，PFS 为 8.5 个月。Lorlatinib 对野生型、D2033N、S1986F、L1951R 型突变抑制效果较好，但对最常见的 G2032R 突变无效。

图 25: lorlatinib 在经 NSCLC 的 crizotinib 治疗后仍给患者带来临床获益 (下图 A 为未接受 TKI 治疗患者, B 为接受过 crizotinib 治疗患者)

	TKI-naive	Previous crizotinib only
<b>Overall</b>		
Number of patients	21	40
<b>Best overall response</b>		
Complete response	2 (10%)	2 (5%)
Partial response	11 (52%)	12 (30%)
Stable disease	6 (29%)	16 (40%)
Objective progression	2 (10%)	4 (10%)
Indeterminate*	0	6 (15%)
Patients with confirmed objective response	13 (62%)	14 (35%)
95% CI†	38-82	21-52
Time to first tumour response, months, median (IQR)	1.4 (1.4-1.4)	2.1 (1.4-2.8)
Duration of response, months, median (95% CI‡)	25.3 (7.5-31.9)	13.8 (9.7-NR)
<b>Extracranial</b>		
Number of patients	21	40
<b>Best overall extracranial response</b>		
Complete response	2 (10%)	2 (5%)
Partial response	11 (52%)	12 (30%)
Stable disease	6 (29%)	17 (43%)
Objective progression	2 (10%)	3 (8%)
Indeterminate*	0	6 (15%)
Patients with confirmed extracranial objective response	13 (62%)	14 (35%)
95% CI†	38-82	21-52
<b>Intracranial</b>		
Number of patients with baseline CNS metastases§	11	24
<b>Best overall intracranial response</b>		
Complete response	5 (45%)	9 (38%)
Partial response	2 (18%)	3 (13%)
Stable disease	2 (18%)	6 (25%)
Objective progression	2 (18%)	2 (8%)
Indeterminate*	0	4 (17%)
Patients with confirmed intracranial objective response	7 (64%)	12 (50%)
95% CI†	31-89	29-71
Duration of intracranial response, months, median (95% CI‡)	NR (5.7-NR)	NR (11.0-NR)



数据来源: Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial、山西证券研究所

Cabozantinib 是一种具有抗 ROS1、MET、VEGFR2、Axl、Kit 和 RET 等的多靶点药物，除了肺癌在甲状腺髓样癌、肾癌和肝癌均有一定的疗效。**NCCN 推荐用于携带 RET 阳性的患者**，最近研究发现 cabozantinib 是野生型 ROS1 激酶的有效抑制剂，特别是针对 crizotinib 耐药突变 G2032R、D2033N 有很好的效果。

Entrectinib 是一款针对 ALK、ROS1 和 TRK 的 TKI 药物，于 19 年 6 月在日本首次获批上市，FDA 授予其突破性疗法认定，并且于 19 年 8 月加速获批上市，主要基于关键的 II 期临床试验 STARTRK-2、I 期研究 STARTRK-1、I 期研究 ALKA-372-001 的 53 例 ROS1 激活基因融合患者和 54 例局部晚期或转移性 NTRK 融合阳性实体瘤患者的数据。在 53 名 ROS1 阳性的 NSCLC 患者中，ORR 为 77.4%，CR 达到 5.7%，mDOR 达到 24.6 个月，mPFS 达到 19 个月。

Repotrectinib 是新一代 ROS1、TRK 和 ALK 的 TKI 药物，与同类抑制剂相比分子量更小，因此可以**更好地穿透血脑屏障**，repotrectinib 对野生型 ROS1 重排有较强的活性，同时对产生 G2032R 和 D2033N 耐药性突变有较高的活性。目前关于 repotrectinib 针对 ROS1/ALK/NTRK1-3 重排的实体瘤患者的一项 I/II 期临床试验正在进行当中。2019 年 ASCO 大会，repotrectinib 展示了较高的 ORR，达到 82%，对于脑转移有较好的控制疗效，并且对于 G2032R 耐药突变患者 ORR 可达 40%。

表 5：不同 ROS1 抑制剂（未经 TKI 治疗）的临床试验数据对比

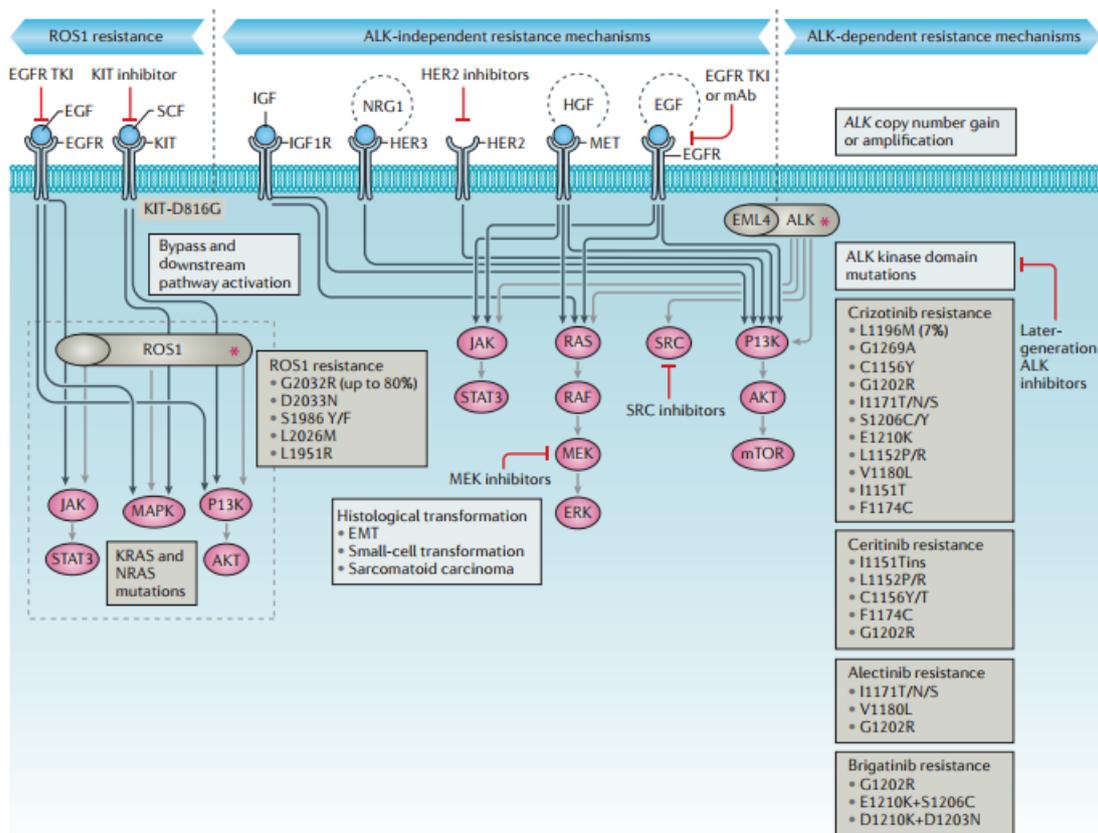
	患者数	ORR	mPFS	mDOR	mOS
Crizotinib	53	72%	19.3	24.7	51.4
Ceritinib	30	67%	19.3	21	24
Lorlatinib	21	62%	21	25.3	-
Entrectinib	53	77.4%	19	24.6	-
Repotrectinib	11	82%	-	-	-

资料来源：Profile of entrectinib and its potential in the treatment of ROS1-positive NSCLC: evidence to date、Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial、山西证券研究所

可以看出在 ROS1 阳性患者的长期获益上，其它 TKI 抑制剂很难撼动 crizotinib 的地位，repotrectinib 在最新的试验数据显示出较高的 ORR 达到 82%。

在针对 crizotinib 的耐药上，ceritinib 和 brigatinib 两者涵盖的突变位点几乎一致，理论上都可以阻断 L2026M，但对 G2032R、D2033N、L1951R 或 S1986Y/F 等突变无效。Entrectinib 对 L2026M、G2032R、D2033N 等突变，并未显示出活性。Lorlatinib 的覆盖突变数量较为广泛，对野生型、D2033N、S1986F、L1951R 型突变的抑制效果较好，但对 G2032R 无效。G2032R 最为 ROS1 的常见突变，目前根据最新临床数据显示，只有 repotrectinib 和 cabozantinib 效果比较明显。

图 26：NSCLC 中 ALK 和 ROS1 抑制剂耐药下的信号传导路径



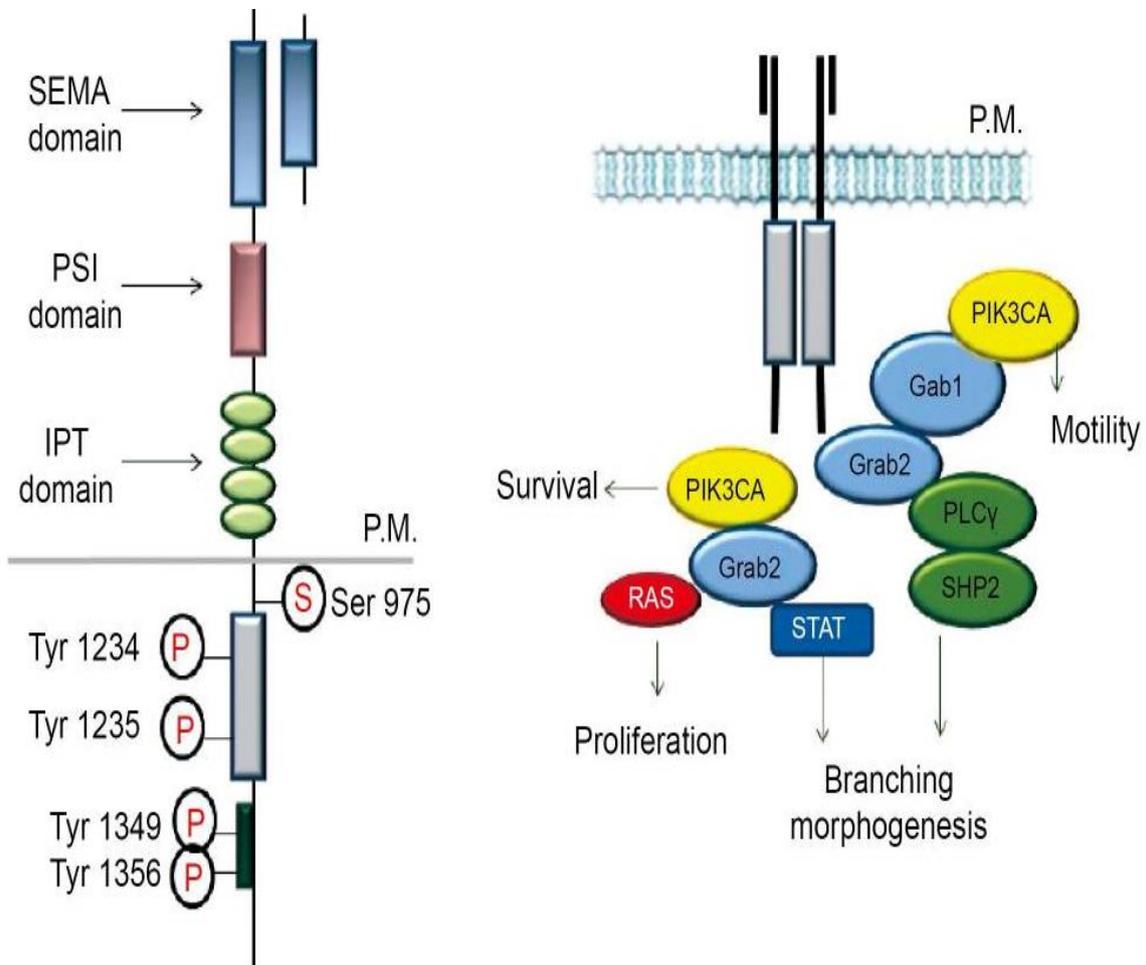
数据来源：Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC、山西证券研究所

### 3.1.4 Met

间质上皮转化因子 (Met) 基因位于 7 号染色体长臂 (7q21-31)，长度约 125kb，含有 21 个外显子。c-Met 是 Met 基因编码产生的具有自主磷酸化活性的跨膜受体，由膜外 sema 域、PSI 域、IPT 域、膜内 JM 域、催化 TK 域、C 末端构成，主要表达于上皮细胞。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是目前发现的特异性配体，HGF 与 c-Met 的 sema 域结合使得胞质中的酪氨酸残基发生自身磷酸化，从而激活酪氨酸激酶，从而激活下游通路，例如 PI3K-Akt、Ras-MAPK 等通路。当 c-Met 异常激活会导致肿瘤的生长和转

移。

图 27：Met 通路及致癌机制



数据来源：MET genetic lesions in non-small-cell lung cancer: pharmacological and clinical implications、山西证券研究所

c-Met 通路异常激活主要包括 **Met14 外显子跳跃突变**、**Met 扩增**和 **Met 蛋白过表达** 3 种类型：Met14 外显子突变时其外显子编码部分的 JM 域的 Y1003 和 c-Cbl 结合位点确实，从而导致受体泛素化降低，Met 蛋白质降解从而持续激活，这一突变作为肺癌的原发驱动基因，在肺癌中的发生率大约 3%；Met 扩增是 Met 拷贝数扩增，研究表明 Met 扩增同时常伴有 EGFR 等基因的突变，因此 **Met 扩增也是其他驱动基因的获得性耐药机制之一**；Met 蛋白过表达也会引起 Met 激活，尽管其在肺腺癌中发生率高达 65%，但并不作为原发致癌驱动因素，而 Met 蛋白高表达往往不伴随 Met 扩增，需用免疫组化检测方法，使得 c-Met 阴性的患者也能受益于 Met 抑制剂。

表 6：c-Met 通路异常激活类型

	占肺癌比重
Met14 外显子跳跃突变	约 3%（原发致癌驱动基因）
Met 扩增	原发性占 1-2%；EGFR 耐药占 15-20%
Met 过表达	约 65%（其它驱动基因激活后的二次事件）

数据来源：c-Met 通路和抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展、山西证券研究所

关于 Met 抑制剂的开发，过去进展相对较慢，而且在大分子抗体药物的尝试多以失败告终，目前最有希望的领域集中在小分子药物。2017 年以来，savolitinib、crizotinib、capmatinib、tepotinib 相继被 FDA 授予突破性疗法认证，用于 Met exon14 突变的非小细胞肺癌患者。其中 crizotinib 和 cabozantinib 是多激酶抑制剂，crizotinib 最初于 2011 年获 FDA 批准用于 ALK 阳性肺癌患者，2015 年获批 ROS1 阳性患者，在 PROFILE1001 试验中 crizotinib 在治疗 Met exon14 突变患者过程中 ORR 为 32%，mPFS 为 7.3 个月，反应持续时间 9.1 个月，同时近期仍有多项实验进行当中，未来将为 crizotinib 治疗 Met 阳性患者提供更充分的循证医学依据。

Capmatinib 是诺华公司首次发现的特异性小分子 Met 抑制剂，又名 INC280，在 2019 年 ASCO 大会公布的 GEOMETRY mono-1 研究中（一项 II 期多队列、多中心评价 capmatinib 对晚期 Met exon14 突变或 Met 扩增的 NSCLC 患者的疗效），分别纳入 69 例和 28 例经治和初治患者接受 capmatinib 治疗，可以说是目前为止样本量较大的研究，研究显示出较高的 ORR 且毒性反应可控，特别是对于初治患者 ORR 更高达到 71.4%，经治患者 ORR 为 39.1%，capmatinib 有望成为 Met exon14 跳跃突变的 NSCLC 患者的新的治疗选择。同期报道的 Tepotinib 在针对 Met exon14 突变的 NSCLC 患者的 II 期研究中，在组织检测（TBx）的同时，设立了一组液体活检（LBx）临床实验臂，TBx 组的 52 例患者中，41 例进行疗效评价，ORR 达 41.5%，LBx 组的 55 例患者 35 例可进行评价，ORR 达 51.4%。

Savolitinib（沃利替尼）是和记黄埔与阿斯利康共同开发的高选择性 c-Met 口服抑制剂，目前在中国及全球推进多个适应症的临床研究，包括肾癌、肺癌、胃癌等等。在治疗 Met exon14 突变的 NSCLC 患者的 II 期研究中，结果显示在 36 例可评估患者中，总体 ORR 为 52.8%，DCR 为 94.4%，中位 PFS 尚未达到。在已确认 PR 的患者中，中位起效时间为 1.5 个月，中位缓解持续时间（DOR）未达到。对于既往未接受过

任何治疗的患者，总体 ORR 为 41.7%，DCR 为 91.7%。对于经治患者的 ORR 为 58.3%，DCR 为 95.8%。可以看出沃利替尼在治疗 Met14 外显子突变的 NSCLC 患者中显示较好的抗肿瘤活性。

表 7：针对 c-Met 通路小分子抑制剂

	分类	药品名	公司	靶点
小分子 Met 激酶抑制剂	多激酶抑制剂	Crizotinib	辉瑞	ALK、ROS1、c-Met
		Cabozantinib	Exelixis	c-Met、VEGFR1/2/3、RET、KIT、AXL、NTRK、ROS1
	选择性抑制剂	Capmatinib	诺华	c-Met
		Tepotinib	默克	c-Met
		沃利替尼	和记黄埔、阿斯利康	c-Met

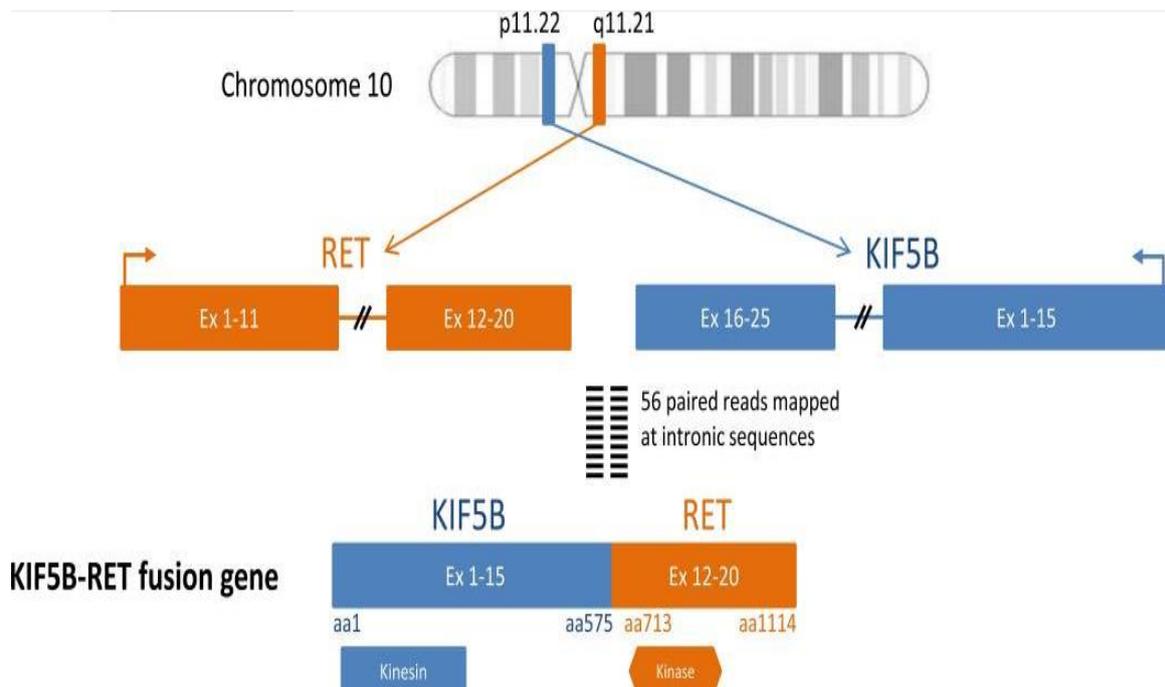
数据来源：ESMO、ASCO、山西证券研究所

### 3.1.5 RET

RET 基因定位于 10 号染色体（10q11.2），含有 21 个外显子，编码由 1100 个氨基酸组成的 RET 蛋白，这是一种酪氨酸激酶受体，由富含半胱氨酸的钙黏素样胞外区、跨膜区以及具有酪氨酸激酶活性的胞内结构区三部分构成，通过配体与受体的结合，刺激胞内区域发生磷酸化，继而激活下游信号通路，调节细胞增殖。

RET 基因的融合突变是通过 10 号染色体上的臂间倒位产生 RET 断裂并与其它基因结合而发生重组形成新的融合基因，该处突变使得 RET 基因酪氨酸激酶活化过程中逃脱配体的调控进一步磷酸化，并自发向细胞传递信号，最终诱发细胞过度增殖导致肿瘤生成。**RET 融合基因在 NSCLC 患者的发生率约为 1%-2%，常见的融合类型有 KIF5B 和 CCDC6**，还有一些少见的融合类型，在 17 年的美国临床肿瘤学会年会报道的 2755 例肺癌患者中 37 例发生 RET 融合，其中融合类型中 KIF5B 占 67%，CCDC6 占 25%。

图 28：KIF5B-RET 融合基因

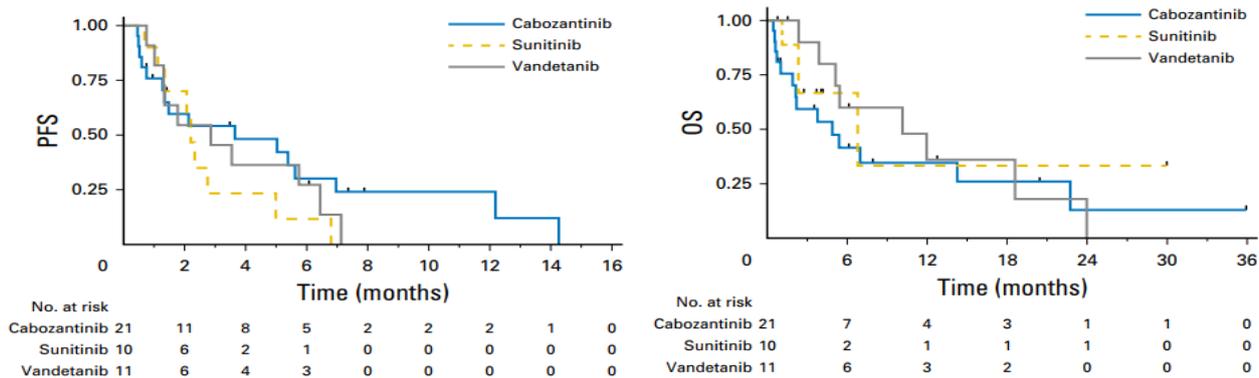


数据来源：Systemic and CNS activity of the RET inhibitor vandetanib combined with the mTOR inhibitor everolimus in KIF5B-RET re-arranged Non-Small Cell Lung Cancer with brain metastases、山西证券研究所

目前针对 RET 融合的靶向药物，均为多激酶抑制剂，例如 cabozantinib、candetanib、lenvatinib、ponatinib、sunitinib、alectinib、sorafenib 等。2017 年，一项全球多中心、针对 RET 融合的 NSCLC 患者，接受多激酶抑制剂治疗的回顾性研究，ORR 从 18% 到 37% 不等，在纳入试验的多激酶抑制剂中，只有 cabozantinib、vandetanib、sunitinib 展示出一定的疗效，ORR 分别为 37%、18% 和 22%，lenvatinib 和 nintedanib 还需观察更多的试验数据。中位无进展生存期相对较短，mPFS 为 2.3 个月，mOS 为 6.8 个月。

图 29：各类多激酶抑制剂的治疗效果

RET Inhibitor	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Disease Progression	Not Evaluable	Missing Data
All agents (n = 53)	2 (4%)	11 (22%)	16 (32%)	20 (40%)	1 (2%)	3
Cabozantinib (n = 21)	1 (5%)	6 (32%)	5 (26%)	7 (37%)	0	2
Vandetanib (n = 11)	0	2 (18%)	3 (27%)	6 (55%)	0	0
Sunitinib (n = 10)	0	2 (22%)	3 (33%)	3 (33%)	1 (11%)	1
Sorafenib (n = 2)	0	0	2	0	0	0
Alectinib (n = 2)	0	0	0	2	0	0
Lenvatinib (n = 2)	0	1	0	1	0	0
Nintedanib (n = 2)	1	0	1	0	0	0
Ponatinib (n = 2)	0	0	2	0	0	0
Regorafenib (n = 1)	0	0	0	1	0	0



数据来源：Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry、山西证券研究所

可以看到多激酶抑制剂的治疗效果不甚理想，分析原因可能是由于多激酶抑制剂带来的脱靶效应等等，亟待寻找特异性的 RET 抑制剂，目前进展较快的特异性 RET 抑制剂有 RXDX-105、LOXO-292、BLU-667，其中 BLU667、LOXO-292 由于出色的临床数据获得 FDA 突破性疗法认证。

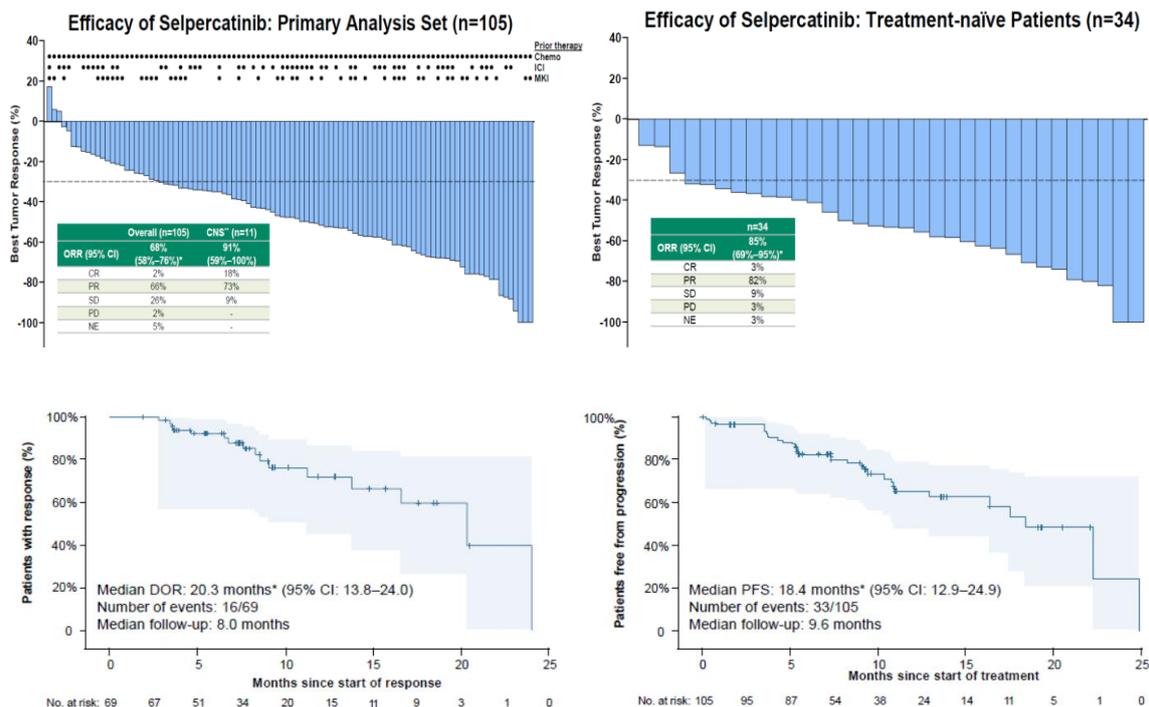
RXDX-105 是 Ignyta 开发的特异性 RET 抑制剂，在针对 RET 重排的 NSCLC 患者的 I 期试验中，纳入 21 例 RET 融合的 NSCLC 患者，其中 13 例 KIF5B-RET 融合患者的 ORR 为 0%，8 例非 KIF5B-RET 融合患者的 ORR 达到 75%。RXDX-105 对 RET 的融合类型有高度的选择特异性，其对 KIF5B-RET 没有治疗效果。

BLU-667 是由 Blueprint Medicines Corporation 公司开发的一种口服、强效、高选择性的靶向致癌性 RET 变异的小分子抑制剂，在 19 年的 ASCO 大会，ARROW 研究更新了针对 RET 融合阳性 NSCLC 患者的最新研究结果，在 48 名有可测量病灶且至少进行过一次随访评估的患者中，ORR 为 58%，DCR 为 96%。在既往接受过铂类化疗的 35 名患者中，其 ORR 高达 60%，DCR 为 100%。研究结果显示，BLU-667 具有强效、持久和广泛的抗肿瘤活性，在 RET 融合阳性晚期 NSCLC 患者中具有良好的耐受性。基石药业 2018 年 6 月已和 Blueprint Medicines 达成独家合作，正在全力推进 BLU-667 在我国的临床研发。2019 年 3 月 18 日，中国国家药品监督管理局（NMPA）已经批准了 RET 抑制剂 BLU-667 在中国的 I 期临床试验。

LOXO-292 是 Loxo Oncology 公司研发的 RET 抑制剂，是一种高度选择性的口服 RET 抑制剂，具有高效，低毒，对脑转移疗效良好的特点。在 19 年 WCLC 大会，公布了 LOXO-292 治疗 RET 融合 NSCLC 患

者的 I/II 期最新临床数据，包括 105 例经过治疗的 RET 融合患者以及 34 例未经治疗的 RET 融合患者的疗效数据，结果显示，对于初治患者一线 ORR 达到 85%，中位 DOR 和中位 PFS 尚未达到，经过治疗的患者，ORR 为 68%，CNS ORR 为 91%；中位 DOR 为 20.3 个月，中位 PFS 为 18.4 个月，同时有良好的安全性：大多数不良反应等级较低。可以看出该药展现的对于 RET 融合较高的疗效及安全性。

图 30：LOXO292 治疗 RET 融合的 NSCLC 患者的最新临床数据



数据来源：LIBRETTO-001、WCLC2019、山西证券研究所

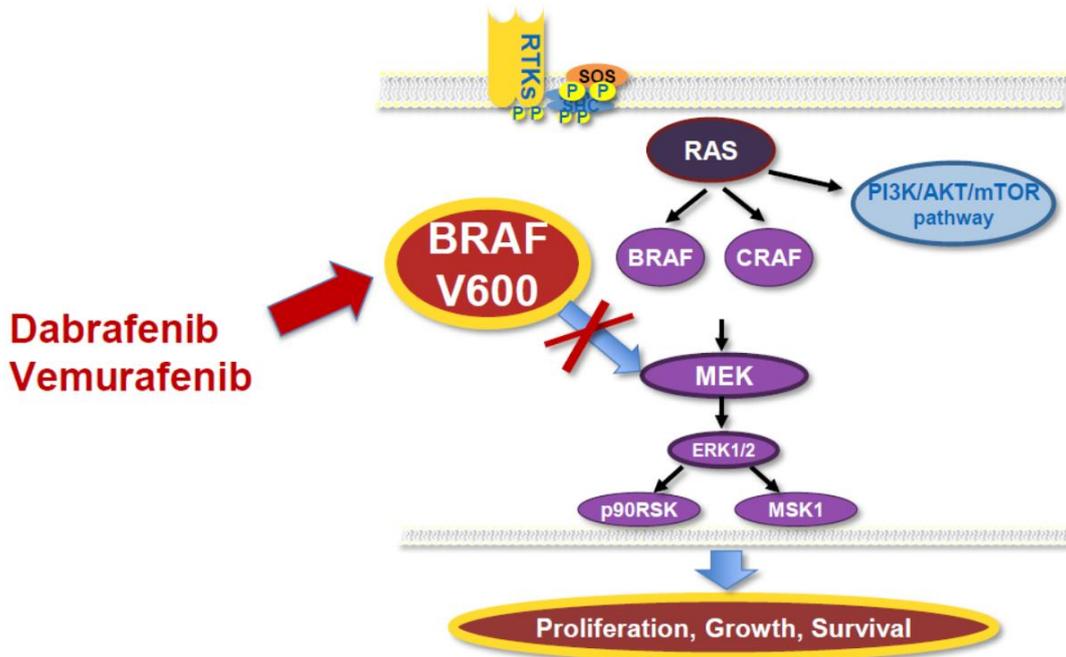
### 3.1.6 BRAF

BRAF 基因位于 7q34，由 18 个外显子组成，编码非受体的丝/苏氨酸蛋白激酶，属于 RAF 家族，BRAF 在 RAF 家族中活性最强。BRAF 蛋白与 KRAS 蛋白同为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的上游调节因子，在 MAPK/ERK 信号通路中起关键作用。RAS 被激活后，作用于 RAF，然后活化 MEK、ERK，使核内转录因子磷酸化，从而调控细胞生长增殖。

BRAF 大多数突变发生在 BRAF 蛋白激酶激活区或附近，其中约 70%-90% 是 BRAF 基因 15 外显子的第 1799 位核苷酸 T 突变为 A，导致编码的缬氨酸被谷氨酸取代 (V600E)，产生蛋白序列改变，从而使下游通路过度激活，导致肿瘤发生。BRAF 基因突变在人类癌症的发生率为 8%，在黑色素瘤 (50%)、甲状腺乳头

状癌（45%）等疾病发病率较高，在 NSCLC 突变发生率为 1%-4%，多见于女性、腺癌患者。

图 31：BRAF 致癌机制及 BRAF 抑制剂



数据来源：WCLC、山西证券研究所

Vemurafenib 是罗氏开发的 BRAF 特异性抑制剂，于 2011 年被 FDA 批准治疗 BRAFV600E 突变的不可切除及转移性恶性黑色素瘤。在治疗 NSCLC 中 BRAF 突变的患者，有 II 期临床数据显示，19 名 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者接受 vemurafenib 单药治疗后，ORR 为 42%，DCR 达到 84%，mPFS 为 7.3 个月，常见不良反应有皮疹、乏力和关节疼痛。vemurafenib 在这项研究中展示出对 BRAF 突变的 NSCLC 患者较好的疗效。

Dabrafenib 是诺华开发的另一种 BRAF 抑制剂，是第二个被 FDA 批准治疗 BRAF V600E 突变的转移性黑色素瘤的特异性抑制剂，trametinib 是诺华开发的 MEK 抑制剂，由于 MEK 作为 BRAF 的下游分子，也可以加入到 BRAF 突变的治疗方案中。在一项 dabrafenib 单药或联合 trametinib 治疗晚期 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者的 II 期试验中（BRF113928），在第二阶段分为三个队列评估：dabrafenib 单药组、dabrafenib 联合 trametinib 治疗经治患者组、dabrafenib 联合 trametinib 治疗初治患者组，在 dabrafenib 单药治疗 84 例 BRAF V600E 突变的晚期 NSCLC 患者中，ORR 为 33%，DCR 为 58%；在 dabrafenib 联合 trametinib 治疗 57 例经治患者组，ORR 为 63%，DCR 为 79%，mPFS 为 9.7 个月；在 dabrafenib 联合 trametinib 治疗初治患者中，ORR 为 64%，DCR 为 75%，mPFS 为 10.9 个月，mOS 达到 24.6 个月，显示出优异的疗效，常见不

不良反应包括发热、呕吐、低血压等等，安全性方面易于管理。基于以上结果，EMA 和 FDA 于 2017 年 4 月及 6 月相继批准 dabrafenib 联合 trametinib 治疗 BRAF V600E 突变的晚期或转移性 NSCLC 患者，**BRAF V600E** 也由此成为 NCCN 指南中转移性 NSCLC 的第四个 biomaker，**dabrafenib+trametinib** 也成为 **BRAF V600E** 突变的 NSCLC 患者的一线治疗方案。

图 32：靶向治疗在 BRAF 突变的 NSCLC 患者中的临床效果

Clinical activity	Vemurafenib <sup>a</sup>	Dabrafenib	Dabrafenib + trametinib
Overall response rate, %	42	33	63
Complete response	0	0	4
Partial response	42	33	60
Disease control rate, <sup>b</sup> %	84	58	79
Stable disease <sup>c</sup>	42	24	16
Median DOR, months	NR	9.6	9.0 <sup>d</sup>
Median PFS, months	7.3	5.5	9.7

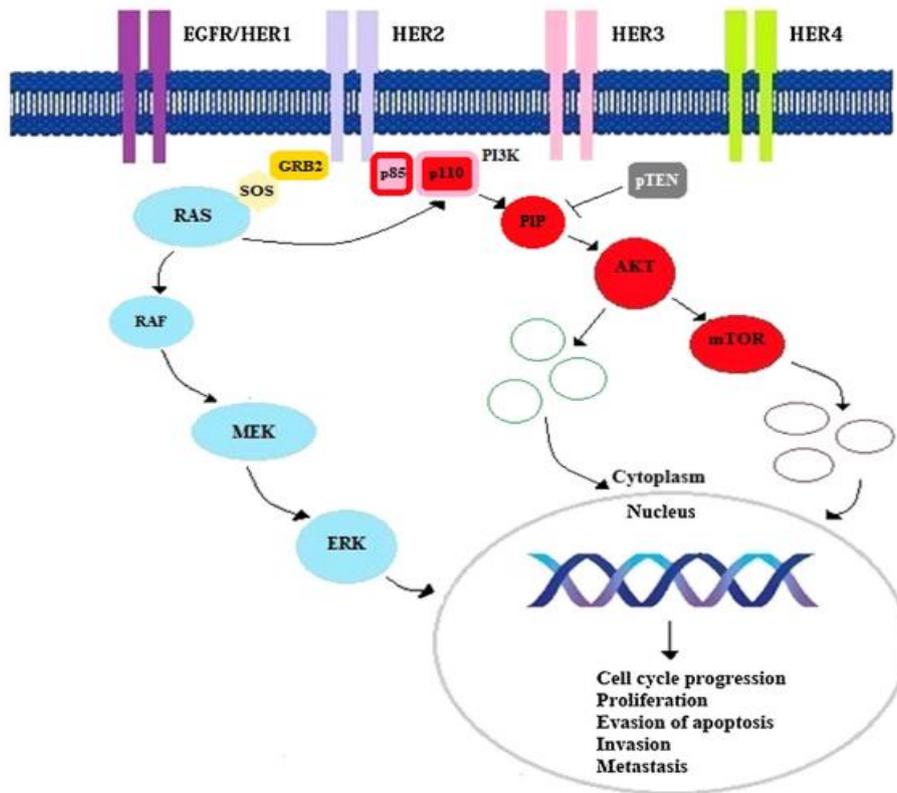
数据来源：Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy、山西证券研究所

### 3.1.7 HER2

人表皮生长因子受体 2 (HER2)，又称 ERBB2、NEU，HER2 基因位于染色体 17q21，编码具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白，它和 EGFR 都是 ERBB 受体家族成员 (HER3、HER4)，研究显示 HER2 是家族成员中唯一未发现高亲和力特异性配体的受体，但家族其它成员与配体可以和 HER2 形成复合物，而 HER2 与配体形成的复合物比家族其它受体配体结合后产生的信号更强，因此 HER2 与家族成员发生二聚化后，激活 MAPK、PI3K 等信号通路，从而促进细胞增殖。

HER2 的致癌机制包括：HER2 蛋白过表达，HER2 基因扩增以及 HER2 基因突变三种形式，多发生在乳腺癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、卵巢癌和胰腺癌等。NSCLC 中的 HER2 突变常发生在酪氨酸激酶结构域的 18-21 外显子，其中外显子 20 插入突变最为常见。**HER2 突变在 NSCLC 患者中的发生率约为 2%-4%，多见于女性、非吸烟、腺癌患者。**

图 33：HER2 信号通路



数据来源：Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer、山西证券研究所

目前针对 HER2 的靶向药物多为多靶点抑制剂，例如 afatinib、dacomitinib 等小分子抑制剂，以及 trastuzumab 等单克隆抗体，但大都疗效欠佳，临床有效率偏低，以下是未来有希望成为 NSCLC 患者 HER2 突变的首选靶向药物：

Trastuzumab Emtasine (T-DM1) 是罗氏公司的一款抗体-药物偶联物 (ADCs)，于 2013 年正式获得 FDA 批准，用于治疗既往接受过赫赛汀及紫杉类药物化疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者。新版 NCCN 指南推荐 T-DM1 用于 HER2 突变的 NSCLC 患者的治疗，基于一项 II 期临床试验，入组 18 名 HER2 突变的晚期肺癌患者，接受 T-DM1 治疗后有效率为 44%；mPFS 为 5 个月。安全性良好，不良反应为 1-2 级，主要是输液反应、血小板减少和转氨酶升高等。

吡咯替尼是有恒瑞研发的小分子酪氨酸激酶抑制剂，靶点包括 EGFR、HER2 和 HER4，于 2018 年 8 月被 NMPA 批准用于人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性的晚期乳腺癌治疗，且疗效不输国外同类产品。

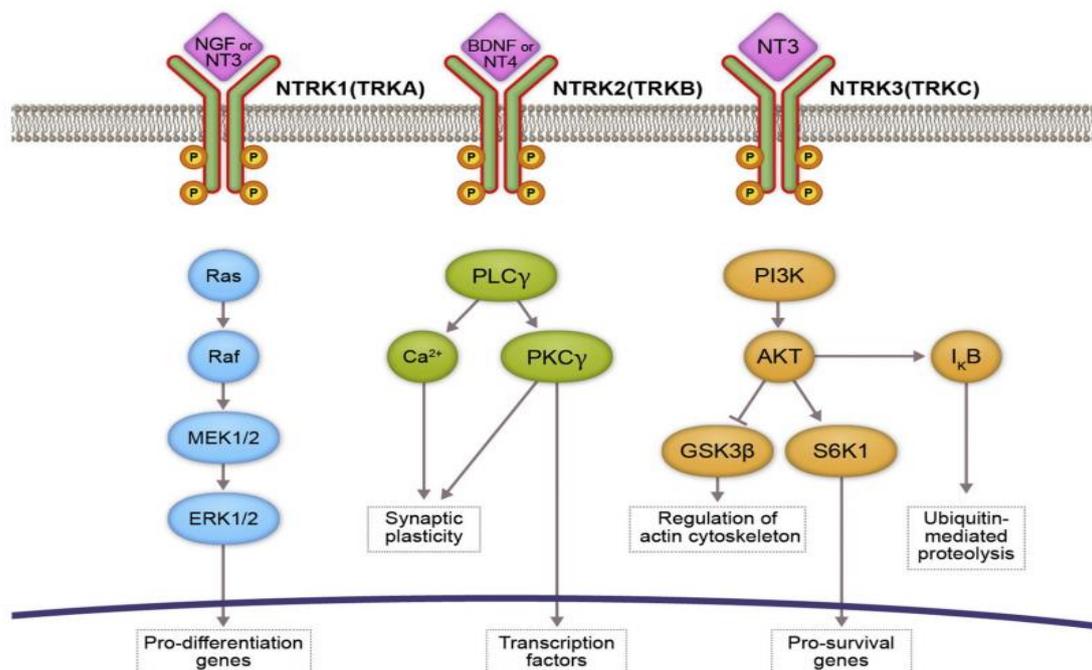
在 2019 年 ASCO 大会公布的一项单臂、开放标签的多中心的针对吡咯替尼治疗 HER2 外显子 20 突变的晚期 NSCLC 患者的单臂 II 期研究中，结果显示 ORR 为 31.7%，中位 DoR 为 7.0 个月，中位 PFS 为 6.8 个月，3 级治疗相关不良事件发生率为 26.7%，主要不良事件为腹泻（20%），1 例患者出现 4 级  $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高。上述研究结果初步验证了吡咯替尼作为单药治疗 HER2 20 外显子突变 NSCLC 患者的疗效与安全性。

Pozotinib 是韩国韩美药业研发的一个针对 EGFR 和 HER2 基因 20 号外显子突变设计的特异性靶向药，一项临床试验中，入组了 13 例 HER2 突变的 NSCLC 患者，12 例可评估疗效，ORR 达 50%，疗效显著但是不良反应较高，3-4 级不良反应发生率高达 56%，常见的严重不良反应有皮疹（34.9%）、腹泻（17.5%）、甲沟炎（9.5%）和恶心（7.9%）。

### 3.1.8 NTRK

原肌球蛋白相关激酶（tropomyosin-related kinase, Trk）是一类神经生长因子受体，其家族由高度同源的 TrkA、TrkB 和 TrkC 组成，分别由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 编码。神经营养因子与 Trk 蛋白结合后可诱导受体二聚体化、磷酸化并激活下游 PI3K、RAS/MAPK/ERK 和 PLC- $\gamma$  的信号通路。而 NTRK 的基因融合，可导致 Trk 激酶的下游通路过度激活，最终导致癌症的发生。

图 34：NTRK 致癌机制



数据来源：Targeting TRK family proteins in cancer、山西证券研究所

NTRK 基因融合出现在多种成人和儿童实体瘤中，包括结直肠癌、乳腺癌、肺癌以及一些罕见癌症等等。2013 年 Vaishnavi 等首次发现了肺癌患者的 NTRK1 融合基因，在他们的研究中发现两种 NTRK 基因融合产生的 TrkA 蛋白发生自磷酸化从而激活导致其致癌作用，分别是 MPRIP-NTRK1 融合和 CD74-NTRK1 融合。后来又有研究发现，SQSTM1-NTRK1 和 TRIM24-NTRK2 基因融合都与肺癌的发生有关。肺癌中 NTRK 融合的发生率较低，只占 0.1% 左右，但 NTRK 融合在其它很多癌症中都有发现，特别是在一些罕见癌症中，个别 NTRK 基因融合的发生率可达 90% 以上。

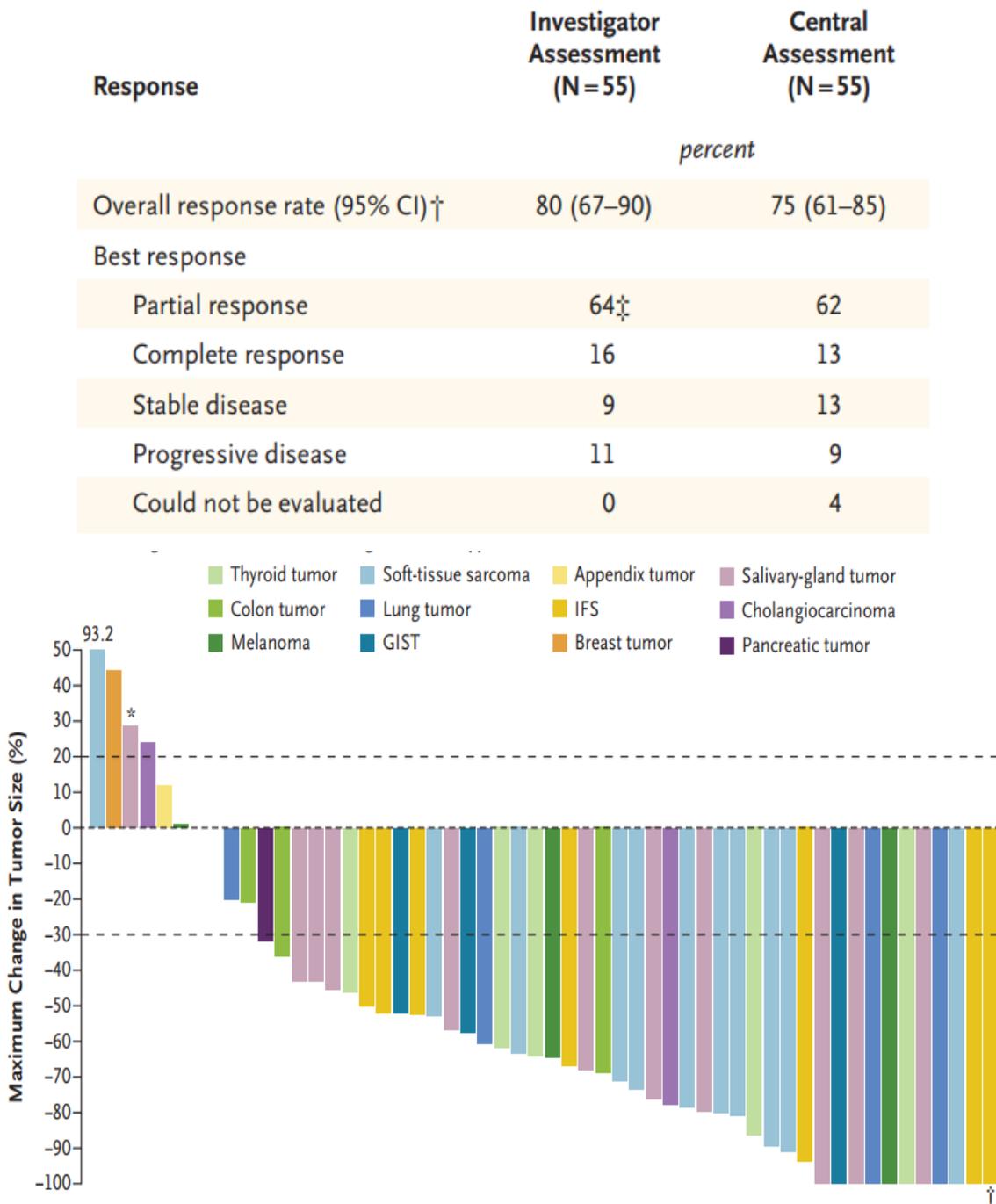
图 35：NTRK 基因融合与相关肿瘤的联系

NTRK	Fusion partners	Location of fusion partners	Tumor type	References
NTRK1 (1q21-q22)	ARHGEF2	1q21-q22	Glioblastoma	Zheng et al. (2014)
	CD74*	5q32	Non-small cell lung cancer	Vaishnavi et al. (2013)*
	CHTOP	1q21.3	Glioblastoma	Zheng et al. (2014)
	LMNA*	1q22	Spitzoid tumors	Wiesner et al. (2014)
			Colorectal cancer	Sartore-Bianchi et al. (2016)
			Soft tissue sarcoma	Doebele et al. (2015)
	MPRIP*	17p11.2	Non-small cell lung cancer	Vaishnavi et al. (2013)
	NFASC*	1q32.1	Glioblastoma multiforme	(Frattini et al., 2013; Kim et al., 2014)
	SQSTM1*	5q35	Non-small cell lung cancer	Farago et al. (2015)
	TFC*	3q12.2	Papillary thyroid carcinoma	(Greco et al., 1997; Hernandez et al., 2002; Edel et al., 2004)
	TP53	17p13.1	Spitzoid tumors	Wiesner et al. (2014)
	TPM3*	1q21.2	Colorectal cancer	(Martin-Zanca et al., 1986; Ardini et al., 2014)
			Papillary thyroid carcinoma	Beimfohr et al. (1999)
	TPR*	1q25	Papillary thyroid carcinoma	(Greco et al., 1992; Greco et al., 1997)
		Colorectal cancer	Creancier et al. (2015)	
NTRK2 (9q22.1)	AFAP1	4p16	Low-grade glioma	Stransky et al. (2014)
	NACC2	9q34.3	Pilocytic astrocytoma	Jones et al. (2013)
	PAN3	13q12.2	Head and neck squamous cell carcinoma	Stransky et al. (2014)
	QKI	6q26	Pilocytic astrocytoma	Jones et al. (2013)
	TRIM24	7q32-q34	Non-small cell lung cancer	Stransky et al. (2014)
NTRK3 (15q25)	ETV6	12p13	Congenital fibrosarcoma	Knezevich et al. (1998b)
			Congenital mesoblastic nephroma	(Knezevich et al., 1998a; Rubin et al., 1998)
			Secretory breast carcinoma	Tognon et al. (2002)
			Acute myeloid leukemia	Eguchi et al. (1999)
			Mammary analogue secretory carcinoma	Skálová et al. (2016)

数据来源：Targeting TRK family proteins in cancer、山西证券研究所

2018 年 11 月 27 日，FDA 加速批准 Bayer 和 Loxo Oncology 共同开发的泛癌种靶向药 larotrectinib 上市，用于治疗携带 NTRK 基因融合的局部晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者，这是一款针对特异性基因突变而不是特定癌症的药物。根据最新临床数据，larotrectinib 针对 NTRK1,2,3 基因融合的各种癌症 ORR 高达 75%，13% 的患者肿瘤完全消失。

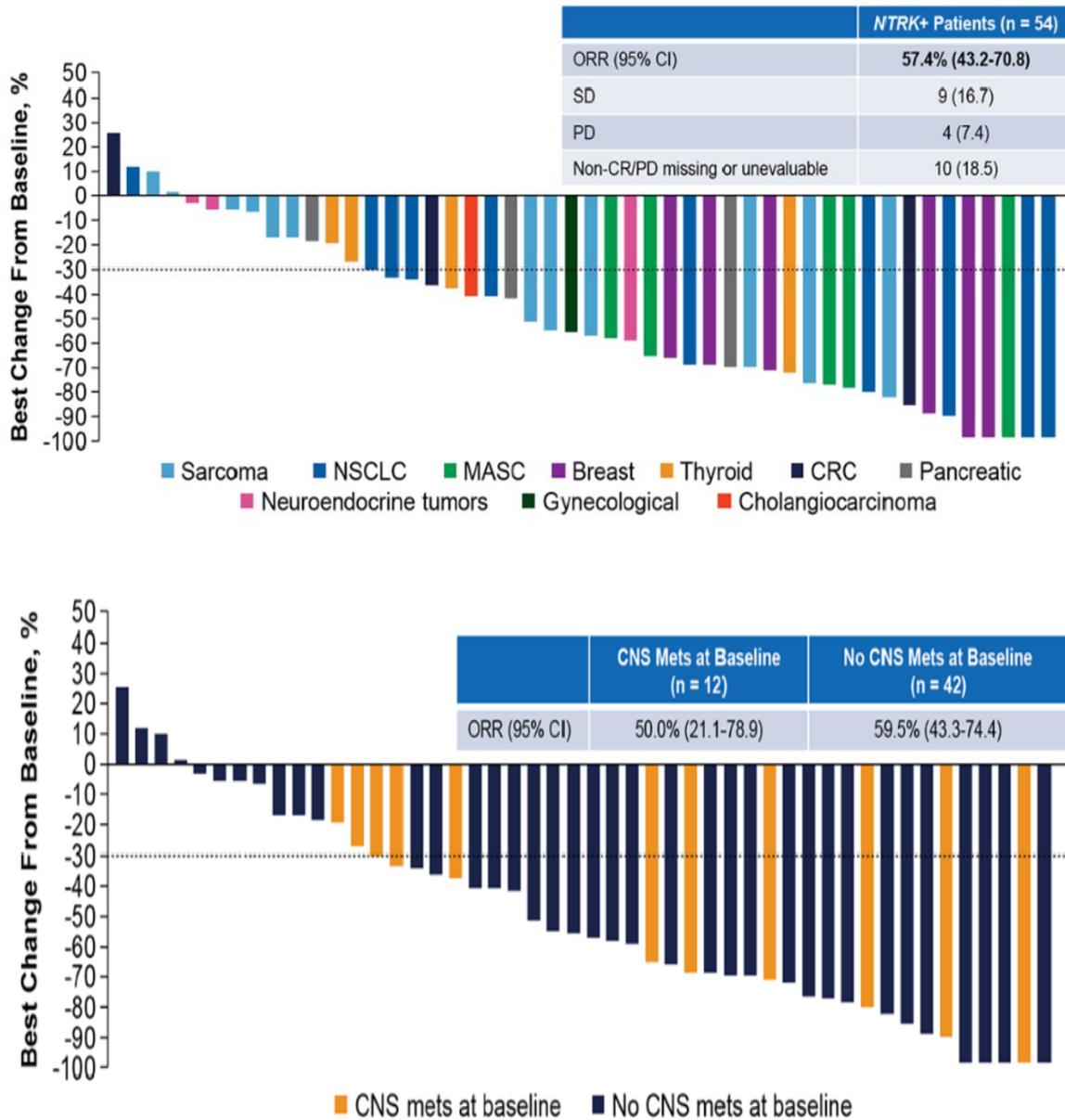
图 36：Larotrectinib 针对 NTRK1,2,3 基因融合的多种癌症有效



数据来源：Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion– Positive Cancers in Adults and Children、山西证券研究所

Entrectinib 是一款针对 ALK、ROS1 和 TRK 的 TKI 药物，于 19 年 8 月获 FDA 批准，临床数据显示针对 entrectinib 的 ORR 为 57.4%，针对脑转移的患者 ORR 达到 50%。

图 37: Entrectinib 临床试验数据



数据来源：ESMO 2018、山西证券研究所

第一代 NTRK 抑制剂 larotrectinib 治疗一段时间后会也会出现耐药，常见的耐药突变是 NTRK1 G595R 及 NTRK1 G667S 突变。LOXO-195 是第二代 NTRK 靶向药，可以抑制部分 NTRK 耐药突变，目前处于 I-II 期临床试验阶段。根据 I 期临床最新的试验数据显示，LOXO-195 在针对 larotrectinib 治疗后的 NTRK 耐药突变有初步的疗效。

图 38：第二代 NTRK 抑制剂 LOXO-195 可抑制部分 NTRK 耐药突变

Patient Cohort	Total Patients, n	CR/PR, n	Stable Disease, n	PD, n	Non- evaluable, †n	ORR
TRK Kinase Mutation	20	9	6	3	2	45% (9/20)
Solvent Front	14	7	4	2	1	50% (7/14)
Gatekeeper	4	1	1	1	1	25% (1/4)
xDFG	2	1	1	0	0	50% (1/2)
Identified bypass	3	0	0	2	1	0% (0/3)
Other/ Unknown*	6	1#	3	1	1	17% (1/6)
Overall	29	10	9	6	4	34% (10/29)

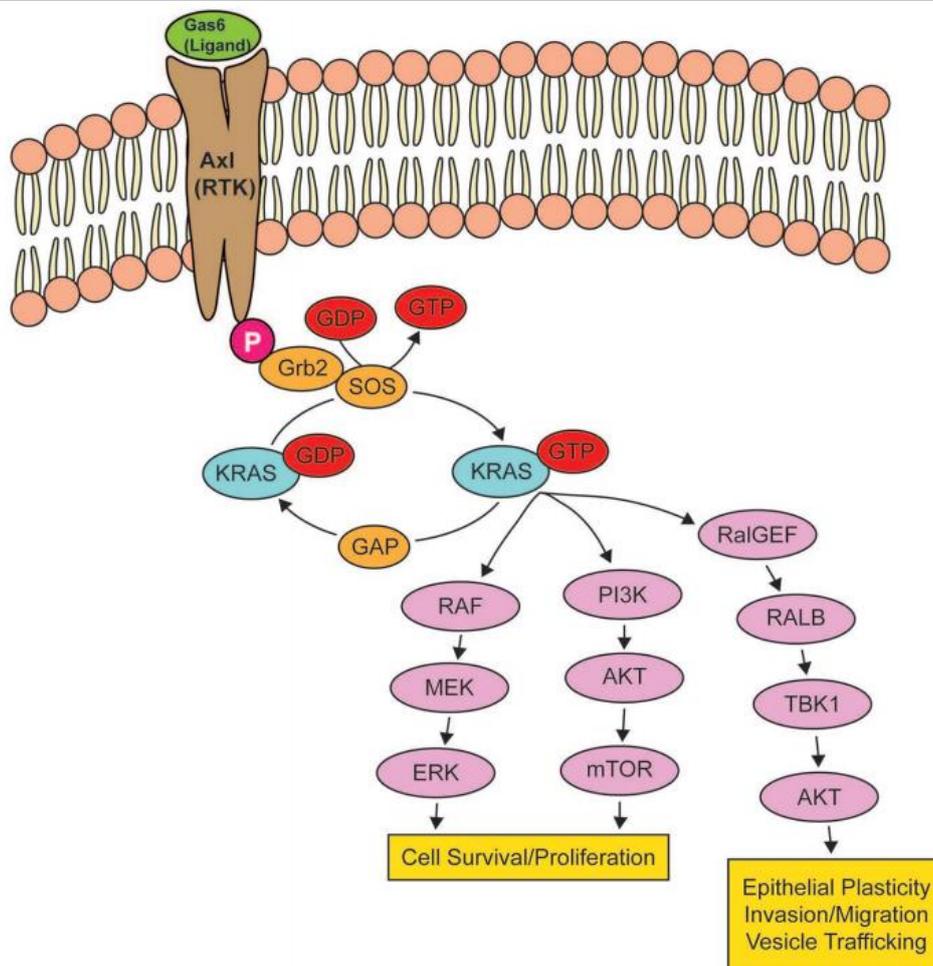
数据来源：Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi)、山西证券研究所

### 3.1.9 KRAS

KRAS 属于 RAS 基因家族（H-RAS、K-RAS、N-RAS），它是一种鼠类肉瘤病毒癌基因，编码 21kD 的 ras 蛋白，又叫做 p21 基因，KRAS 基因突变是恶性肿瘤中最常见的基因突变之一。RAS 基因编码低分子量 G 蛋白，在肿瘤中发生的突变引起 GTP 酶活性丧失，RAS 始终以 GTP 形式存在，持续处于活化状态，导致细胞内增殖信号通路持续激活。绝大多数 KRAS 突变涉及外显子为 12 或 13（G12C，G12D 和 G12V）置换突变，其中最常见 G12C 突变，其次是 G12V 突变。

相比于 EGFR、ALK 突变常见于不吸烟的肺癌患者，KRAS 突变常见于吸烟患者。在 15%-25% 的 NSCLC 中发现 KRAS 突变，其中白人比亚洲人突变率更高，分别为 25%-50% 和 5%-15%。由于 KRAS 蛋白表面没有适于小分子抑制剂结合的口袋，新药开发难度较大，因此目前仍没有一个直接针对 KRAS 这一靶点的药物，目前的治疗策略主要是抑制 KRAS 的下游通路等，例如 RAF-MEK-ERK 和 PI3K-AKT-mTOR 等，已设计出相关靶向药物，但效果欠佳。

图 39：KRAS 致癌机理



数据来源：Behind the Wheel of Epithelial Plasticity in KRAS-Driven Cancers、山西证券研究所

2019年ASCO年会安进的KRAS G12C抑制剂公布最新临床结果，由此成为首款进入临床阶段的KRAS G12C抑制剂，在其I期临床试验中也展现出不错的效果，在接受推荐治疗剂量的13名患者中，AMG 510达到54%的部分缓解率和100%的疾病控制率。而在12名接受推荐剂量治疗的结直肠癌患者中，1名患者达到部分缓解，10名患者疾病稳定，疾病控制率为92%。

Mirati公司的MRTX849是一款具有“best-in-class”潜力的KRAS G12C抑制剂。在MRTX849-001的1/2期临床试验中，接受最高剂量MRTX849治疗的5名NSCLC患者中3名获得部分缓解，2名CRC患者中1名获得部分缓解，展现出较好的疗效。

### 3.2 抗血管生成药物治疗

晚期NSCLC抗血管生成药物治疗中国专家共识提到，越来越多证据显示新生血管生成在多种实体瘤的

生长、增殖和转移中发挥关键作用。而抗血管生成药物可作用于肿瘤微环境，使现有肿瘤血管退化同时抑制肿瘤新生血管的生成，从而抑制肿瘤生长。当前 NSCLC 的抗血管生成治疗药物主要包括三类：靶向 VEGFR-血管内皮生长因子受体的单分子单克隆抗体、靶点包括 VEGFR 的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂、重组人血管内皮抑制素。

对于已明确驱动基因的肺癌患者，部分已有对应的靶向治疗方案，在靶向治疗耐药后，选择抗血管生成药物联合化疗往往能给患者带来持续的临床获益，而且对于那些无明确驱动基因的患者，抗血管生成药物给患者带来新的治疗选择。抗血管生成药物单用疗效有限，联合化疗、靶向治疗或免疫治疗可更好地发挥其抗肿瘤作用。

表 8：国内批准的抗血管生成药物

	药物名称	作用机制 (靶细胞)	公司	美国上市时间	中国上市时间	国内获批适应症
靶向 VEGFR 的单克隆抗体	Bevacizumab (贝伐珠单抗)	VEGF-A	罗氏	2004	2010	结直肠癌、非鳞非小细胞肺癌
小分子 TKI	Anlotinib (安罗替尼)	VEGFR、 PDGFR、 FGFR、 c-kit/ Met	中国生物制药		2018	非小细胞肺癌、 软组织肉瘤、小 细胞肺癌
重组人血管内皮抑制素	Endostatin (恩度)	内皮细胞	先声麦得津		2006	非小细胞肺癌

数据来源：CSCO、晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识、山西证券研究所

贝伐珠单抗是首个也是目前唯一一个被批准应用于晚期 NSCLC 一线治疗的 VEGF 的单克隆抗体，由罗氏开发于 2004 年在美国上市，2010 年被 CFDA 批准上市后用于治疗结直肠癌、非鳞非小细胞肺癌等适应症。贝伐珠单抗可以说是目前临床研究最充分的抗肿瘤血管生成药物，多项大型、前瞻性研究证实，贝伐珠单抗与细胞毒类药物、TKI 及免疫检查点抑制剂联用，可显著延长患者的 PFS 和 OS。2018 年贝伐珠单抗全球销售额达 70 亿美元。

VEGFR-TKI 可与 ATP 竞争 VEGFR 激酶区的 ATP 结合位点，从而抑制 VEGFR 激活细胞内下游信号通路的传导，促使血管退化抑制肿瘤血管新生，但是多种 TKI 联合化疗及 EGFR-TKI 等药物治疗 NSCLC 的临床试验大多以失败告终，未能显著提高 OS 反而增加了相关毒副反应的发生。安罗替尼是少数能够显示良好安全性与有效性的药物，也是国内目前唯一一个获批用于晚期 NSCLC 治疗的 VEGFR-TKI。安罗替尼

是一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能够抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-kit、Met 等多个靶点，由国内正大天晴开发于 2018 年被 CFDA 批准上市，目前主要用于治疗非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤，且仍在拓展其它适应症。安罗替尼是首个在国内获批小细胞肺癌后线治疗的药物，打破了小细胞肺癌后线无药可治的僵局，将成为小细胞肺癌三线治疗标准。

重组人血管内皮抑制素是通过抑制形成血管的内皮细胞迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成，从而阻断肿瘤的营养供给，达到抑制肿瘤增殖或转移目的。恩度是国内先声麦得津研发的重组人血管内皮抑制素，于 2005 年被 CFDA 推荐用于晚期 NSCLC 的一线用药。

#### 参考文献：

- 【1】 Rebecca L. Siegel et al, (2019). Cancer statistics, 2019, CA Cancer J Clin 2019;69:7-34
- 【2】 Xu-Chao Zhang and Yi-Long Wu, Precision cancer medicine and immunology in China. The American Association for the Advancement of Science, 2018.2
- 【3】 陆舜等. EGFR 靶向治疗的现状、机遇和挑战. CSCO2019
- 【4】 Yoshihisa Kobayashi and Tetsuya Mitsudomi. (2016). Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci 107 (2016) 1179–1186
- 【5】 Westover D et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl\_1, January 2018, Pages i10–i19
- 【6】 吴一龙. 中国肺癌精准治疗的现状及展望. CSCO2019
- 【7】 Julia Rotow and Trevor G. Bivona. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nature Reviews Cancer volume 17, pages 637–658 (2017)
- 【8】 Gonzalo Recondo, Francesco Facchinetti, Ken A. Olaussen, Benjamin Besse and Luc Friboulet. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? Nature Reviews Clinical Oncology volume 15, pages 694–708 (2018)
- 【9】 Hiroyuki MANO. The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2015 May 9; 91(5): 193–201
- 【10】 杨云鹏，张力. ALK 阳性非小细胞肺癌治疗进展. CSCO2019
- 【11】 Alice T. Shaw and Jeffrey A. Engelman. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. J Clin Oncol

31:1105-1111

- 【12】 Jessica J Lin, Viola W Zhu, Satoshi Yoda, et al.Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Apr 20;36(12):1199-1206
- 【13】 Benjamin J,Solomon,Tony, Mok,et al.First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2014; 371:2167-2177
- 【14】 Soria,Jean-Charles,Tan,DanielSW,et al.First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4)\_ a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):917-929
- 【15】 Solange Peters,D.Ross Camidge,Alice T. Shaw,et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-Position Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838
- 【16】 D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Hye Ryun Kim et al.Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2027-2039
- 【17】 Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodr uez L et al.Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. J Thorac Oncol. 2019 Nov 19. pii: S1556-0864(19)33645-7
- 【18】 Yahiya Y. Syed .Lorlatinib: First Global Approval .Drugs 2019 Jan;79(1):93-98
- 【19】 Solomon, Benjamin J et al.Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. The Lancet VOLUME 19, ISSUE 12, P1654-1667, DECEMBER 01, 2018
- 【20】 江薇.ROS1 融合基因突变在非小细胞肺癌诊断与治疗中的研究进展.中国肿瘤临床 2019 年第 46 卷第 5 期
- 【21】 Davies, K. D et al.Doebele, R. C.Molecular Pathways: ROS1 Fusion Proteins in Cancer. Clinical Cancer Research [29 May 2013, 19(15):4040-4045]
- 【22】 Wu, Yi-Long, Yang, James Chih-Hsin, Kim et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology 2018-05-10
- 【23】 Alice T Shaw, Benjamin J Solomon, Rita Chiari et al.Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. The Lancet Oncology, Available online 25 October 2019
- 【24】 Francesco Facchinetti and Luc Friboulet et al.Profile of entrectinib and its potential in the treatment of ROS1-positive NSCLC: evidence to date、Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 - 2 trial. Lung Cancer (Auckl). 2019; 10: 87-94
- 【25】 韩宝惠等.ROS1/c-Met 阳性晚期非小细胞肺癌（NSCLC）治疗进展.CSCO2019
- 【26】 Michele Zorzetto,Simona Ferrari et al.MET genetic lesions in non-small-cell lung cancer: pharmacological and clinical implications. Transl Lung Cancer Res. 2012 Sep; 1(3): 194-207
- 【27】 俞晓晴.c-Met 通路和抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展.中国肺癌杂志 2017 年 4 月第 20 卷第 4 期
- 【28】 马晨璐, 俞婷婷.RET 基因在肺癌中的研究进展.医学综述 2017 年 2 月第 23 卷第 3 期
- 【29】 Vivek Subbiah, Jenny Berry, Michael Roxas et al.Systemic and CNS activity of the RET inhibitor vandetanib combined with the mTOR inhibitor everolimus in KIF5B-RET re-arranged Non-Small Cell Lung Cancer with brain metastases. Lung Cancer. 2015 Jul; 89(1): 76-79

- 【30】 Giuseppe Bronte, Paola Ulivi, Alberto Verlicchi et al.Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. Lung Cancer (Auckl). 2019; 10: 27–36
- 【31】 Oliver Gautschi, Julie Milia, Thomas Filleron et al.Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol. 2017 May 1; 35(13): 1403–1410
- 【32】 Drilon et al.Registrational Results of LIBRETTO-001\_ A Phase 1\_2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. Presented at WCLC-2019
- 【33】 Christina S. Baik, Nathaniel J. Myall, Heather A. Wakelee et al.Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. Oncologist. 2017 Jul; 22(7): 786–796
- 【34】 NataliyaMar,James J.Vredenburgh,Jeffrey S.Wasser et al.Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer Volume 87, Issue 3, March 2015, Pages 220-225
- 【35】 王田等.Trk 激酶与肿瘤发生的关系及其小分子抑制剂的研究进展.生命科学第 29 卷第 6 期
- 【36】 YB Khotskaya, VR Holla, AF Farago et al.Targeting TRK family proteins in cancer. Pharmacology & Therapeutics Volume 173, May 2017, Pages 58-66
- 【37】 Alexander Drilon, M.D., Theodore W. Laetsch, M.D et al.Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018; 378:731-739
- 【38】 Demetri GD et al.ESMO 2018.Abstract LBA17
- 【39】 David Hyman, Shivaani Kummur, Anna Farago et al.Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA
- 【40】 Emily N. Arner, Wenting Du, and Rolf A. Brekken et al. Behind the Wheel of Epithelial Plasticity in KRAS-Driven Cancers. Front Oncol. 2019; 9: 1049
- 【41】 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识（2019 版）.中国肺癌杂志 2019 年 7 月第 22 卷第 7 期
- 【42】 NCCN 非小细胞肺癌诊疗指南（2019）
- 【43】 CSCO 原发性肺癌诊疗指南（2019）

### 投资评级的说明：

——报告发布后的 6 个月内上市公司股票涨跌幅相对同期上证指数/深证成指的涨跌幅为基准

——股票投资评级标准：

买入： 相对强于市场表现 20%以上  
增持： 相对强于市场表现 5~20%  
中性： 相对市场表现在-5%~+5%之间波动  
减持： 相对弱于市场表现 5%以下

——行业投资评级标准：

看好： 行业超越市场整体表现  
中性： 行业与整体市场表现基本持平  
看淡： 行业弱于整体市场表现

### 免责声明：

山西证券股份有限公司(以下简称“本公司”)具备证券投资咨询业务资格。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。入市有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本所于发布本报告当日的判断。在不同时期，本所可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司或其关联机构在法律许可的情况下可能持有或交易本报告中提到的上市公司所发行的证券或投资标的，还可能为或争取为这些公司提供投资银行或财务顾问服务。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突。本公司在知晓范围内履行披露义务。本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。否则，本公司将保留随时追究其法律责任的权利。